

اینترلوکین ۳۲ و ارتباط آن با دیابت ملیتوس نوع ۱: یک مقاله مروری

چکیده

دریافت: ۱۴۰۴/۰۸/۰۱ ویرایش: ۱۴۰۴/۰۸/۰۷ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۹/۲۳ آنلاین: ۱۴۰۴/۱۰/۰۱

عطیه کاوه^۱، بیتا امیری^۲، فاطمه کیایی^۳،
حشمت شاهی^{۴*}^۱- گروه کودکان، بیمارستان اکبر، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.^۲- گروه بیماری‌های کودکان، واحد علوم پزشکی مشهد، دانشگاه آزاد اسلامی، مشهد، ایران.^۳- مرکز تحقیقات انتقال خون، موسسه عالی آموزش و پژوهشی طب انتقال خون، تهران، ایران.^۴- گروه ایمونولوژی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.* نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده پزشکی، گروه ایمونولوژی پزشکی. تلفن: ۰۲۱-۲۲۹۰۱۴۷۵
E-mail: Shahi@sbmu.ac.ir

تخریب خودایمنی سلول‌های بتای تولیدکننده انسولین در جزایر لانگرهانس پانکراس توسط سلول‌های T اختصاصی باعث ایجاد بیماری دیابت ملیتوس تیپ یک می‌شود. در میان عوامل التهابی مختلفی که در دیابت نوع یک نقش دارند، سایتوکین‌ها نقش حیاتی در هماهنگی پاسخ‌های ایمنی و تخریب سلول‌ها ایفا می‌کنند. تا همین اواخر اطلاعات نسبتاً کمی درباره IL-32 وجود داشت. در این مقاله مروری به نقش اینترلوکین ۳۲ در سیستم ایمنی بدن انسان و تأثیرات آن در ایجاد بیماری دیابت نوع یک پرداخته شده است. برای جستجو و انتخاب مقالات انگلیسی زبان در پایگاه PubMed، از فرمت MESH کلمات کلیدی "اینترلوکین ۳۲" و "دیابت ملیتوس، تیپ یک" برای این مطالعه مروری استفاده شد. مقالات اصیلی که در این بررسی مورد ارجاع قرار گرفتند در بازه زمانی سال‌های ۱۳۸۴ تا ۱۴۰۴ چاپ شده بودند. مقالاتی که به‌صورت نامه به‌سردیر یا مروری و یا گزارش موردی بودند وارد این مطالعه نشدند. بیان اینترلوکین ۳۲ با واریانت‌های متعددش، به‌طور گسترده در شرایط التهابی و خودایمنی، از جمله T1D، افزایش می‌یابد. سطوح بالای IL-32 در سلول‌های ایمنی خون محیطی و هایپومتیلیسیون پروموتور IL32 در سلول‌های CD8⁺ T بیماران T1D، حاکی از نقش آن در آسیب‌شناسی این بیماری است. IL-32 اغلب اعمال پیش‌التهابی دارد و سایتوکین‌هایی نظیر TNF α و IL-6 را القا می‌کند. مجموعه فزاینده‌ای از شواهد وجود دارد که IL-32 را به‌عنوان یک سایتوکین کلیدی درگیر در پاتوژنز خودایمنی دیابت نوع یک قرار می‌دهد. با این حال، بیان و عملکردهای ایزوفرم‌های مختلف، به ویژه IL-32 β که ممکن است اعمال ضدالتهابی داشته باشد.

کلمات کلیدی: سلول‌های بتا، دیابت، اینترلوکین ۳۲، دیابت نوع یک.

تصلب شراین، نوروپاتی، نوروپاتی، نفروپاتی و رتینوپاتی دارد که منجر به عوارض و مرگ‌ومیر می‌شود.^۱ بنابراین، درک نحوه عملکرد سیستم ایمنی در دیابت نوع یک بسیار حیاتی شده است. در میان واسطه‌های التهابی مختلفی که در دیابت نوع یک نقش دارند، سایتوکین‌ها نقش حیاتی در هماهنگی پاسخ‌های ایمنی و تخریب سلول‌های بتا ایفا می‌کنند. در حالی که بسیاری از این سایتوکین‌ها به‌خوبی شناسایی شده‌اند، این یک سایتوکین پیش‌التهابی جدید است که می‌تواند در تنظیم متابولیک و در ایجاد بیماری‌های متابولیک نقش داشته باشد.^۲ ما

شیوع دیابت در سراسر جهان به سرعت در حال افزایش است و به یک مشکل عمده سلامت عمومی تبدیل شده است به‌طوری‌که دیابت نوع یک (Type 1 Diabetes) یک بیماری خودایمنی است که با تخریب سلول‌های بتای تولیدکننده انسولین در جزایر پانکراس توسط سلول‌های T اختصاصی اتوآنتی‌ژن مشخص می‌شود. پاتوژنز دیابت نوع یک شامل تعامل پیچیده‌ای از عوامل خطر ژنتیکی، محرک‌های محیطی و اختلال تنظیم ایمنی است. دیابت نوع یک در حال حاضر با انسولین برون‌زا کنترل می‌شود و این بیماری عواقب وخیمی مانند

بیان IL-32: تعداد زیادی از سلول‌های سیستم ایمنی از زیر مجموعه $T CD4+$ این IL-32 به میزان زیادی تولید کنند. از این سلول‌ها می‌توان به Tfh، Treg، Th و $T CD8+$ فعال‌شده اشاره کرد. بیان IL-32 در سایر لکوسیت‌ها و سلول‌ها نیز مانند سلول‌های اپیتلیال و فیبروبلاست‌ها توسط سایتوکین‌های پیش‌التهابی مختلفی از جمله $IL-1\beta$ ، $TNF\alpha$ ، القا می‌شود.^{۶۳} تحقیقات اخیر نشان می‌دهد که علاوه بر سلول‌های NK، سلول‌های $T CD4+$ نیز مقدار زیادی IL-32 تولید می‌کنند و منبع اصلی IL-32 موجود در سرم هستند و بیان آن به‌طور کلی در مونوسیت‌ها و سلول‌های B بکر پایین است.^{۶۴}

IL-32 اغلب در حالت‌های بیماری، از جمله خودایمنی، در سرم افزایش می‌یابد.^{۹۸} اخیراً نشان داده شده است که IL-32 به‌ویژه IL-32 β در پاسخ به IL-2 تولید می‌شود و در پاسخ به تحریک TCR ترشح می‌شود.^۷ در شرایط آزمایشگاهی با تحت تأثیر قرار دادن سلول‌های T، با استفاده از آنتی‌بادی‌های ضد CD3 یا یونوماپسین تولید IL-32 را القا کرد.^{۱۰} این القا توسط سایتوکین‌های پیش‌التهابی و فعال‌سازی سلول‌های T، پیامدهای مهمی برای نقش IL-32 در دیابت نوع یک دارد. تحقیقات اخیر توجه را به نقش هایپوکسی و سیگنالینگ TLR در توسعه دیابت نوع یک جلب کرده است که نشان‌دهنده نقش موثر برای IL-32 در پاتوژنز دیابت نوع یک است.^{۱۶-۱۰}

عملکردهای IL-32: یک گیرنده کلاسیک سطح سلولی اختصاصی برای IL-32 تاکنون شناسایی نشده است، با این حال می‌توان به پروتئیناز ۳ (PR3)، یک سرین پروتئاز است و همچنین از طریق یک دامنه RGD به ایترگین‌های $\alpha V\beta 3$ ، $\alpha V\beta 6$ متصل شود (شکل ۲).^{۱۹-۱۷}

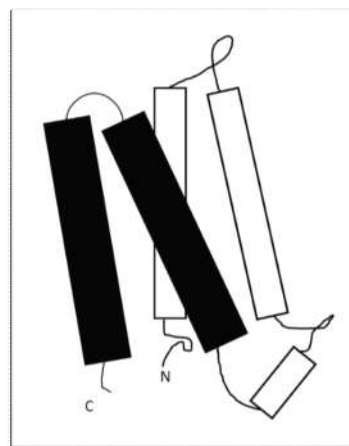
طبق مطالعات انجام شده، ایزوفرم‌های α ، β ، γ ، δ ، عملکردهای بیولوژیکی متمایزی دارند و هر چهار مورد تولید IL-6 را از PBMC القا می‌کنند، اما برخلاف دیگرانمورد آلفا قادر به القای $TNF\alpha$ نیست.^{۲۰} همه ایزوفرم‌های IL-32 می‌توانند تولید IL-8 را القا کنند.^{۱۸} سایتوکین‌های پیش‌التهابی مانند $TNF\alpha$ و $IFN\gamma$ نقش‌های مهمی در توسعه دیابت نوع یک ایفا می‌کنند و بنابراین می‌توان دید که IL-32 ممکن است به پاتولوژی دیابت نوع یک کمک کند.^{۲۱} در مطالعاتی مشاهده شد که با استفاده از لنتی ویروس‌ها که توانسته بودند بیان اینترلوکین ۳۲ را مختل کنند، تولید $IFN\gamma$ توسط سلول‌های $T CD8+$ و بیان FoxP3 توسط Tregs در *in vitro* کاهش یافت.^{۲۲} برعکس،

اثر IL-32 را در این بیماری کمتر بررسی شده است. این مقاله مروری با هدف خلاصه کردن نقش IL-32 در سیستم ایمنی، با تمرکز بر تأثیر آن بر پیشرفت دیابت نوع یک ارائه شده است.

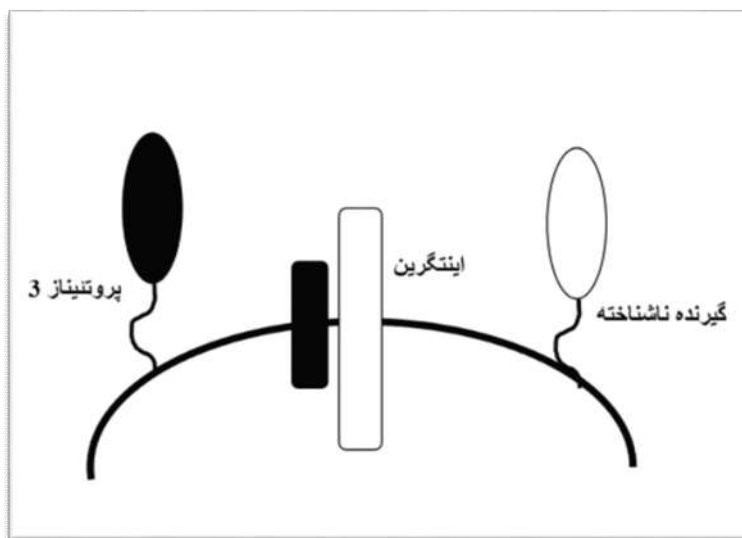
اینترلوکین-۳۲: این اینترلوکین که پروتئین ۲۷-KD را رمزگذاری می‌کند برای اولین بار در سال ۱۹۹۲ به‌عنوان یک ژن جدید انسانی نامگذاری شد. طی مطالعات مختلف مشاهده شد که در سلول‌های کشنده طبیعی (NK) و سلول‌های T در انسان بیان می‌شود و NK4.1 نامگذاری شد که بعدها در سال ۲۰۰۵، به اینترلوکین ۳۲ تغییرنام یافت. شواهد فزاینده‌ای، IL-32 را در سلامت و بیماری دخیل می‌دانند.

ساختار اینترلوکین-۳۲ (IL-32): یک سایتوکین پیش‌التهابی که در ابتدا به‌عنوان رونوشت ۴ سلول کشنده طبیعی (NK4) شناسایی شد و دارای ۳۵ واریانت مختلف شناخته شده است. از نظر ساختار مولکولی ترکیبی از صفحات بتا و پیچ‌های آلفا می‌باشد (شکل ۱).

به دلیل نقش بالقوه‌اش در بیماری‌های التهابی و خودایمنی مختلف، مانند آرتریت روماتوئید مورد توجه قرار گرفته است.^۳ از میان این ۳۵ واریانت، تعداد ۲۹ مورد پروتئین عملکردی تولید می‌شود که طول آنها از ۱۳۱ تا ۲۳۴ اسید آمینه متغیر است. از بین این واریانت‌ها، نوع IL-32 γ ، فاقد توالی پپتید ترشحی بوده و در واقع شباهت ساختاری کمی با سایر سایتوکین‌ها دارند.^{۵-۳}



شکل ۱: ساختار مولکولی اینترلوکین ۳۲ که تشکیل شده از صفحات بتا و مارپیچ‌های آلفا می‌باشد.



شکل ۲: انواع گیرنده‌های احتمالی برای اینترلوکین ۳۲ که توانایی شروع سیگنالینگ را به داخل سلول هدف را دارند.

سیتوتوکسیک افزایش می‌یابد.^{۲۷-۲۹} در مطالعه دیگر اشاره شد که در بیماری آرتریت روماتوئید که در سال‌های اخیر رو به افزایش است، IL-32، ایزوفرم نوع گاما در بیوپسی‌های سینوویال افزایش یافته بود که با سطوح سایتوکین پیش‌التهابی همبستگی داشت و با درمان ضد-TNF α کاهش یافت که این شواهد به‌طور بالقوه IL-32 را به‌عنوان یک بیومارکر مفید برای پیشرفت بیماری و پاسخ‌های مطلوب درمانی نشان می‌دهد.^{۳۰،۳۱}

بیان IL-32 در سلول‌های ایمنی خون محیطی و در سلول‌های پانکراس در دیابت نوع یک: مطالعه که با بررسی سکانس RNA بر روی نمونه‌های خون محیطی کودکانی که به‌سمت دیابت پیشرفت کردند انجام شد و دریافتند که بیان بالای IL-32 در سلول‌های CD4 $^{+}$ ، CD8 $^{+}$ ، با پیشرفت به سمت دیابت نوع یک مرتبط است و محققان در این مطالعه سلول‌های T و NK بسیار فعال و تمایز یافته را به‌عنوان منبع اصلی IL-32 شناسایی کردند.^{۳۲} در مطالعه بعدی، یک لوکوس در پروموتور IL32 در سلول‌های CD8 $^{+}$ T کودکانی که به دیابت نوع یک پیشرفت کردند در مقایسه با گروه کنترل هیپومتیله بود و نتیجه‌گیری شد که این هایپومتیلایسیون بیان IL-32 را افزایش

کشت In vitro سلول‌های PBMC با IL-32 α منجر به مرگ سلول‌های Treg و کاهش بیان FoxP3 شد.^۹ این نتایج متفاوت می‌تواند ناشی از ایزوفرم‌های مختلف این اینترلوکین باشد که به‌صورت درون‌سلولی یا برون‌سلولی عمل می‌کنند. بنابراین باید توجه شود که در هنگام بررسی نقش این سایتوکاین در بیماری دیابت کدام ایزوفرم آن مورد تجزیه و تحلیل قرار می‌گیرد، چرا که عملکردهای متفاوتی از آنها گزارش شده است. ایزوفرم‌های بتا و گاما می‌توانند آپوپتوز را در طیف گسترده‌ای از انواع سلول‌ها از جمله سلول‌های T القا کنند.^{۳۳،۳۴}

در دیابت نوع یک به‌دلیل تعداد زیاد ماکروفاژهایی که به جزایر لانگرهانس نفوذ می‌کنند و نقش آنها در هدایت تخریب سلول‌های بتا توسط سلول‌های CD8 $^{+}$ T، IL-32 می‌تواند در تعدیل پاسخ‌های خودایمنی مهم باشد.^{۲۵،۲۶}

ارتباط اینترلوکین ۳۲ با سایر بیماری‌های خودایمن: در مطالعه‌ای که بر روی بیماران مبتلا به بیماری گریوز انجام شد مشاهده شد که سطح شرمی این اینترلوکین مخصوصاً ایزوفرم آلفا ان افزایش یافته است.^{۳۵} در بیمارانی که به بیماری پسونیازیس یا میاستنی گراویس مبتلا هستند بیان IL-32 در سلول‌های T تنظیم‌کننده و سلول‌های T

می‌دهد.^{۳۳} در مطالعه‌ای دیگر که بر روی سکانس RNA سلول‌های پانکراس انجام شد افزایش بیان ژن اینترلوکین ۳۲ در افراد مبتلا به دیابت نوع یک در مقایسه با افراد سالم مشاهده شد.^{۳۱} در مطالعات بیشتر با استفاده از ML (Machine Learning) محققین دریافتند که شروع بیماری دیابت نوع یک و شدت تخریب سلول‌های بتا پانکراس با افزایش بیان این اینترلوکین در ارتباط است.^{۳۴} در برخی مطالعات هم مشاهده شده است که TNF α و IL-32 هر دو می‌تواند با بازخورد مثبت بر روی همدیگر در آرتريت در PBMC ها و بافت لنفاوی افزایش یابند.^{۳۵} در نهایت، در یک مدل موش ترانسژنیک بیان‌کننده IL-32 γ انسانی، هنگامی که موش‌ها IL-32 γ انسانی را بیان کردند، دیابت القا شده با استرپتوزوسین تسریع شد که IL-32 را به‌عنوان یک بیومارکر مهم برای پیشرفت دیابت نوع یک برجسته می‌کند.^{۳۶}

همراهی با عفونت ویروسی: با توجه به مطالعات قبلی مشخص شده است که آلودگی با کوکساکسی B و سویه‌هایی از انترو ویروس‌ها با تشدید دیابت نوع یک ارتباط دارد، چرا که هردوی این آلودگی‌ها همراه با افزایش بیان اینترلوکین ۳۲ می‌باشند.^{۳۷، ۳۸}

اینترلوکین ۳۲ (IL-32) به‌عنوان یک سایتوکین پیش‌التهابی نسبتاً جدید و منحصر به فرد، توجه فزاینده‌ای را به‌دلیل نقش آن در طیف وسیعی از بیماری‌های التهابی و خودایمنی به خود جلب کرده است. یکی از یافته‌های کلیدی در بیماران T1D، افزایش سطح IL-32 در سرم خون محیطی و نیز افزایش بیان آن در بافت پانکراس است. اگر ایزوفرم‌های IL-32 افزایش‌یافته عمده‌تاً پیش‌التهابی باشند، این ممکن است اثر تنظیم‌کنندگی سلول‌های NK را کاهش دهد، در حالی که اگر ایزوفرم‌های IL-32 اعمال ضدالتهابی داشته باشند، این ممکن است خواص تنظیم‌کننده ایمنی سلول‌های NK را تقویت کند.^{۳۹، ۴۱} مطالعات نشان داده‌اند که IL-32 قادر است تولید سایتوکین‌های پیش‌التهابی دیگر مانند TNF- α ، IL-1 β و IL-6 را از سلول‌های ایمنی، به‌ویژه مونوسیت‌ها و ماکروفاژها، تحریک کند و این آشکار سایتوکینی می‌تواند یک حلقه بازخورد مثبت ایجاد کرده و التهاب مزمن در جزایر لانگرهانس را تشدید کند که در نهایت به آپتوز و تخریب سلول‌های بتا منجر می‌شود.^{۴۰} نشان داده شده است که IL-32 قادر به فعال‌سازی مسیرهای پیام‌رسانی کلیدی مانند NF- κ B و MAPK از جمله p38، JNK و ERK است که در پاسخ‌های التهابی و استرس سلولی نقش محوری دارند.^{۴۱} فعال‌سازی این مسیرها در سلول‌های

ایمنی و حتی سلول‌های بتای پانکراس، می‌تواند منجر به افزایش بیان ژن‌های پیش‌التهابی و آپوپتوتیک شود.^{۴۲} علاوه‌براین، IL-32 می‌تواند با پروتئیناز ۳ (PR3) و کاسپاز ۱ (Caspase-1) تعامل داشته باشد و از این طریق به پردازش و فعال‌سازی پروتئین‌های پیش‌ساز IL-1 β و IL-18 کمک کند.^{۴۳} IL-1 β به‌خوبی به‌عنوان یک سایتوکین کلیدی در تخریب سلول‌های بتا در T1D شناخته شده است بنابراین IL-32 ممکن است از طریق این مسیر، نقش مستقیمی در تشدید آسیب سلولی ایفا کند.^{۴۴} اهمیت ایزوفرم‌های مختلف IL-32 در زمینه T1D نیز باید مورد توجه قرار گیرد، برخی مطالعات نشان داده‌اند که ایزوفرم‌های خاصی مانند IL-32 γ ممکن است دارای فعالیت پیش‌التهابی قوی‌تری باشند. بنابراین، تعیین پروفایل ایزوفرم‌های IL-32 در بافت‌های مرتبط با T1D و بررسی نقش اختصاصی هر ایزوفرم در فرآیندهای التهابی و تخریب سلول‌های بتا، گامی مهم در درک جامع پاتوژنز این بیماری خواهد بود.^{۴۵} مطالعات بر روی مدل‌های حیوانی T1D، مانند موش‌های (Non-obese diabetic (NOD، نیز به روشن شدن نقش IL-32 کمک کرده‌اند. نشان داده شده است که دستکاری بیان IL-32 در این مدل‌ها می‌تواند بر شدت و بروز دیابت تأثیر بگذارد. به‌عنوان مثال، القای بیان بیش از حد IL-32 می‌تواند باعث تشدید انسولیت و تسریع شروع دیابت شود، در حالی که کاهش بیان یا خنثی‌سازی IL-32 ممکن است اثر محافظتی داشته باشد. این یافته‌های (In vivo) قویاً از نقش IL-32 در پاتوژنز T1D حمایت می‌کنند.^{۴۶-۵۱}

به‌طور خلاصه، مجموعه فزاینده‌ای از شواهد وجود دارد که IL-32 را به‌عنوان یک سایتوکین کلیدی درگیر در پاتوژنز خودایمنی دیابت نوع یک قرار می‌دهد. افزایش بیان IL-32 در سلول‌های ایمنی خون محیطی در اوایل فرآیند بیماری رخ می‌دهد و این یک ویژگی سلول‌های T برای اتوآنتی‌ژن‌ها است، با این حال، بیان و عملکردهای ایزوفرم‌های مختلف، به‌ویژه IL-32 β که ممکن است اعمال ضدالتهابی داشته باشد، همچنان مستندات کمی دارد. بررسی بیشتر IL-32 در سطح ژن و پروتئین به‌عنوان یک بیومارکر جدید ممکن است به شناسایی ایمونوتراپی که افراد بهترین پاسخ را به آن خواهند داشت کمک کند. توسعه آنتی‌بادی‌های مونوکلونال برای هدف‌گیری IL-32 هم در دیابت نوع یک و هم در سایر بیماری‌های خودایمنی ممکن است بتواند به‌عنوان یک مسیر درمانی در نظر گرفته شود.

IL-32 تولید کنند و چگونه این تولید ممکن است بر خودایمنی تأثیر بگذارد، حائز اهمیت است.

IL-32 به عنوان بیومارکر و هدف درمانی: افزایش سطوح IL-32 در گردش خون، آن را به یک کاندید بالقوه برای بیومارکر تشخیصی یا پیش آگهی در T1D تبدیل می کند. علاوه بر این، هدف قرار دادن IL-32 (مثلاً با آنتی بادی های خنثی کننده یا داروهای مهارکننده) می تواند یک استراتژی درمانی جدید برای تعدیل التهاب و حفظ سلول های بتا باشد. با این حال، نیاز به مطالعات بالینی دقیق برای ارزیابی ایمنی و اثربخشی چنین رویکردهایی وجود دارد.

تعامل با عوامل محیطی: نقش IL-32 در واسطه گری بین عوامل محیطی (مانند عفونت های ویروسی) و آغاز یا پیشرفت T1D نیز باید به طور جامع مورد بررسی قرار گیرد، زیرا IL-32 در پاسخ های ضد ویروسی نیز مشارکت دارد.

چالش ها و چشم اندازهای آینده: عدم شناسایی گیرنده سطح سلولی اختصاصی برای IL-32، درک کامل مکانیسم های دقیق سیگنالینگ آن را دشوار می سازد. تحقیقات آینده باید بر روی شناسایی مولکول های گیرنده یا همکار (Co-receptor) احتمالی IL-32 متمرکز شوند.

نقش دوگانه: همانند بسیاری از سایتوکین ها، ممکن است IL-32 نیز در زمینه های خاصی دارای نقش دوگانه (Pleiotropic) باشد. هرچند شواهد غالب بر نقش پیش التهابی آن در T1D دلالت دارد، اما باید بررسی شود که آیا تحت شرایط خاصی، ایزوفرم های مشخصی از IL-32 می تواند اثرات محافظتی یا تعدیل کننده داشته باشند.

منشاء سلولی در: T1D اگرچه سلول های ایمنی مانند مونوسیت ها و لنفوسیت های T منبع اصلی IL-32 هستند، اما بررسی اینکه آیا سلول های بتا یا سایر سلول های درون جزایر لانگرهانس نیز می توانند

References

- Xin GLL, Khee YP, Ying TY, Chellian J, Gupta G, Kunath AP, et al. Current Status on Immunological Therapies for Type 1 Diabetes Mellitus. *Curr Diab Rep.* 2019;19(5):22. doi: 10.1007/s11892-019-1144-3. PMID: 30905013.
- Atkinson MA. The pathogenesis and natural history of type 1 diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(11):a007641. doi: 10.1101/cshperspect.a007641. PMID: 23125199; PMCID: PMC3543105.
- De Albuquerque R, Koms E, Starskaia I, Ullah U, Lahesmaa R. The role of Interleukin-32 in autoimmunity. *Scand J Immunol.* 2021;93:e13012. doi: 10.1111/sji.13012.
- Sohn DH, Nguyen TT, Kim S, Shim S, Lee S, Lee Y, et al. Structural characteristics of seven IL-32 variants. *Immune Netw.* 2019;19:e8. doi: 10.4110/in.2019.19.e8.
- Aass KR, Kastnes MH, Standal T. Molecular interactions and functions of IL-32. *J Leukoc Biol.* 2021;109:143–59. doi: 10.1002/JLB.3MR0620-550R.
- Dey NS, Dey S, Brown N, Senarathne S, Campos Reis L, Sengupta R, et al. IL-32-producing CD8+ memory T cells define immunoregulatory niches in human cutaneous leishmaniasis. *J Clin Invest.* 2025;135:e182040. doi: 10.1172/JCI182040.
- Sanna FC, Benešová I, Pervan P, Krenz A, Wurzel A, Lohmayer R, et al. IL-2 and TCR stimulation induce expression and secretion of IL-32 β by human T cells. *Front Immunol.* 2024;15:1437224. doi: 10.3389/fimmu.2024.1437224.
- Soussi S, Maione AS, Lefèvre L, Pizzinat N, Iacovoni J, Gonzalez-Fuentes I, et al. Analysis of effector/memory regulatory T cells from arrhythmic cardiomyopathy patients identified IL-32 as a novel player in ACM pathogenesis. *Cell Death Dis.* 2025;16:87. doi: 10.1038/s41419-025-07364-y.
- Galván-Peña S, Leon J, Chowdhary K, Michelson DA, Vijaykumar B, Yang L, et al. Profound Treg perturbations correlate with COVID-19 severity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2021;118:e2111315118. doi: 10.1073/pnas.2111315118.
- Goda C, Kanaji T, Kanaji S, Tanaka G, Arima K, Ohno S, et al. Involvement of IL-32 in activation-induced cell death in T cells. *Int Immunol.* 2006;18:233–40. doi: 10.1093/intimm/dxh339.
- Aass KR, Mjelle R, Kastnes MH, Tryggestad SS, Van Den Brink LM, Aass Roseth I, et al. Intracellular IL-32 regulates mitochondrial metabolism, proliferation, and differentiation of Malignant plasma cells. *iScience.* 2022;25:103605. doi: 10.1016/j.isci.2021.103605.
- Aass KR, Tryggestad SS, Mjelle R, Kastnes MH, Nedal TMV, Misund K, et al. IL-32 is induced by activation of toll-like receptors in multiple myeloma cells. *Front Immunol.* 2023;14:1107844. doi: 10.3389/fimmu.2023.1107844.
- Zhang L, Che C, Lin J, Liu K, Li D-Q, Zhao G. TLR-mediated induction of proinflammatory cytokine IL-32 in corneal epithelium. *Curr Eye Res.* 2013;38:630–8. doi: 10.3109/02713683.2012.763102.
- Hamzaoui K, Borhani-Haghighi A, Dhifallah IB, Hamzaoui A. Elevated levels of IL-32 in cerebrospinal fluid of neuro-Behcet disease: Correlation with NLRP3 inflammasome. *J Neuroimmunol.* 2022;365:577820. doi: 10.1016/j.jneuroim.2022.577820.
- Fagundes RR, Zaldumbide A, Taylor CT. Role of hypoxia-inducible factor 1 in type 1 diabetes. *Trends Pharmacol Sci.* 2024;45:798–810. doi: 10.1016/j.tips.2024.07.001.
- Huang J, Peng J, Pearson JA, Efthimiou G, Hu Y, Tai N, et al. Toll-like receptor 7 deficiency suppresses type 1 diabetes development by modulating B-cell differentiation and function. *Cell Mol Immunol.* 2021;18:328–38. doi: 10.1038/s41423-020-00590-8.
- Novick D, Rubinstein M, Azam T, Rabinkov A, Dinarello CA, Kim S-H. Proteinase 3 is an IL-32 binding protein. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103:3316–21. doi: 10.1073/pnas.0511206103.
- Shim S, Lee S, Hisham Y, Kim S, Nguyen TT, Taitt AS, et al. Comparison of the seven interleukin-32 isoforms' Biological activities: IL-32 θ Possesses the most dominant biological activity. *Front Immunol.* 2022;13:837588. doi: 10.3389/fimmu.2022.837588.
- Heinhuis B, Koenders MI, van den Berg WB, Netea MG, Dinarello CA, Joosten LAB. Interleukin 32 (IL-32) contains a typical α -helix bundle structure that resembles focal adhesion

- targeting region of focal adhesion kinase-1. *J Biol Chem*. 2012;287:5733–43. doi: 10.1074/jbc.M111.288290.
20. Choi J, Bae S, Hong J, Azam T, Dinarello CA, Her E, et al. Identification of the most active interleukin-32 isoform. *Immunology*. 2009;126:535–42. doi: 10.1111/j.1365-2567.2008.02917.x.
 21. Heinhuis B, Koenders MI, Van De Loo FA, Netea MG, Van Den Berg WB, Joosten LAB. Inflammation-dependent secretion and splicing of IL-32 γ in rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108:4962–7. doi: 10.1073/pnas.1016005108.
 22. Han L, Chen S, Chen Z, Zhou B, Zheng Y, Shen L. Interleukin 32 promotes foxp3⁺ Treg cell development and CD8⁺ T cell function in human esophageal squamous cell carcinoma microenvironment. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:704853. doi: 10.3389/fcell.2021.704853.
 23. Heinhuis B, Plantinga TS, Semango G, Küsters B, Netea MG, Dinarello CA, et al. Alternatively spliced isoforms of IL-32 differentially influence cell death pathways in cancer cell lines. *Carcinogenesis*. 2016;37:197–205. doi: 10.1093/carcin/bgv172.
 24. Fasolino M, Schwartz GW, Patil AR, Mongia A, Golson ML, Wang YJ, et al. Single-cell multi-omics analysis of human pancreatic islets reveals novel cellular states in type 1 diabetes. *Nat Metab*. 2022;4:284–99. doi: 10.1038/s42255-022-00531-x.
 25. Srivastava N, Hu H, Peterson OJ, Vomund AN, Stremiska M, Zaman M, et al. CXCL16-dependent scavenging of oxidized lipids by islet macrophages promotes differentiation of pathogenic CD8⁺ T cells in diabetic autoimmunity. *Immunity*. 2024;57:1629–1647.e8. doi: 10.1016/j.immuni.2024.04.017.
 26. Yao Q, Wang B, Jia X, Li Q, Yao W, Zhang J. Increased human interleukin-32 expression is related to disease activity of graves' Disease. *Front Endocrinol*. 2019;10:613. doi: 10.3389/fendo.2019.00613.
 27. Al-Shobaili HA, Farhan J, Zafar U, Rasheed Z. Functional role of human interleukin-32 and nuclear transcription factor-kB in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2018;12:29–34.
 28. Frost B, Schmidt M, Klein B, Loeffler-Wirth H, Krohn K, Reidenbach T, et al. Single-cell transcriptomics reveals prominent expression of IL-14, IL-18, and IL-32 in psoriasis. *Eur J Immunol*. 2023;53:2250354. doi: 10.1002/eji.202250354.
 29. Na S-J, So S-H, Lee KO, Choi Y-C. Elevated serum level of interleukin-32 α in the patients with myasthenia gravis. *J Neurol*. 2011;258:1865–70. doi: 10.1007/s00415-011-6036-7.
 30. Heinhuis B, Koenders MI, Van Riel PL, Van De Loo FA, Dinarello CA, Netea MG, et al. Tumour necrosis factor alpha-driven IL-32 expression in rheumatoid arthritis synovial tissue amplifies an inflammatory cascade. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:660–7. doi: 10.1136/ard.2010.139196.
 31. Joosten LAB, Netea MG, Kim S-H, Yoon D-Y, Oppers-Walgreen B, Radstake TRD, et al. IL-32, a proinflammatory cytokine in rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103:3298–303. doi: 10.1073/pnas.0511233103.
 32. Kallionpää H, Somani J, Tuomela S, Ullah U, de Albuquerque R, Lönnberg T, et al. Early detection of peripheral blood cell signature in children developing β -cell autoimmunity at a young age. *Diabetes*. 2019;68:2024–34. doi: 10.2337/db19-0287.
 33. Starskaia I, Laajala E, Grönroos T, Härkönen T, Junttila S, Kattelus R, et al. Early DNA methylation changes in children developing beta cell autoimmunity at a young age. *Diabetologia*. 2022;65:844–60. doi: 10.1007/s00125-022-05657-x.
 34. Patil AR, Schug J, Liu C, Lahori D, Descamps HC, Naji A, et al. Modeling type 1 diabetes progression using machine learning and single-cell transcriptomic measurements in human islets. *Cell Rep Med*. 2024;5:101535. doi: 10.1016/j.xcrm.2024.101535.
 35. Shoda H, Fujio K, Yamaguchi Y, Okamoto A, Sawada T, Kochi Y, et al. Interactions between IL-32 and tumor necrosis factor alpha contribute to the exacerbation of immune-inflammatory diseases. *Arthritis Res Ther*. 2006;8:R166. doi: 10.1186/ar2074.
 36. Jhun H, Choi J, Hong J, Lee S, Kwak A, Kim E, et al. IL-32 γ overexpression accelerates streptozotocin (STZ)-induced type 1 diabetes. *Cytokine*. 2014;69:1–5. doi: 10.1016/j.cyt.2014.05.002.
 37. Poma AM, Genoni A, Broccolo F, Denaro M, Pugliese A, Basolo F, et al. Immune transcriptome of cells infected with enterovirus strains obtained from cases of type 1 diabetes. *Microorganisms*. 2020;8:1031. doi: 10.3390/microorganisms8071031.
 38. Carré A, Vecchio F, Flodström-Tullberg M, You S, Mallone R. Cocksackievirus and type 1 diabetes: diabetogenic mechanisms and implications for prevention. *Endocr Rev*. 2023;44:737–51. doi: 10.1210/edrv/bnad007.
 39. Zhang J-Y, Hamey F, Trzuppek D, Mickunas M, Lee M, Godfrey L, et al. Low-dose IL-2 reduces IL-21⁺ T cell frequency and induces anti-inflammatory gene expression in type 1 diabetes. *Nat Commun*. 2022;13:7324. doi: 10.1038/s41467-022-34162-3.
 40. Lledó-Delgado A, Preston-Hurlburt P, Currie S, Clark P, Linsley PS, Long SA, et al. Teplizumab induces persistent changes in the antigen-specific repertoire in individuals at risk for type 1 diabetes. *J Clin Invest*. 2024;134:e177492. doi: 10.1172/JCI177492.
 41. Xu G, Grimes TD, Grayson TB, Chen J, Thielen LA, Tse HM, et al. Exploratory study reveals far reaching systemic and cellular effects of verapamil treatment in subjects with type 1 diabetes. *Nat Commun*. 2022;13:1159. doi: 10.1038/s41467-022-28826-3.
 42. Scarsi M, Zanotti C, Chiarini M, Imberti L, Piantoni S, Frassi M, et al. Reduction of peripheral blood T cells producing IFN- γ and IL-17 after therapy with abatacept for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32:204–10.
 43. Maeda S, Osaga S, Maeda T, Takeda N, Tamechika S, Naniwa T, et al. Circulating Th17.1 cells as candidate for the prediction of therapeutic response to abatacept in patients with rheumatoid arthritis: An exploratory research. *PLoS One*. 2019;14:e0215192. doi: 10.1371/journal.pone.0215192.
 44. Chang J, Zhou B, Wei Z, Luo Y. IL-32 promotes the occurrence of atopic dermatitis by activating the JAK1/microRNA-155 axis. *J Transl Med*. 2022;20:207. doi: 10.1186/s12967-022-03375-x.
 45. Hyöty H, Kääriäinen S, Laiho JE, Comer GM, Tian W, Härkönen T, et al. Safety, tolerability and immunogenicity of PRV-101, a multivalent vaccine targeting coxsackie B viruses (CVBs) associated with type 1 diabetes: a double-blind randomised placebo-controlled Phase I trial. *Diabetologia*. 2024;67:811–21. doi: 10.1007/s00125-024-06092-w.
 46. Ge T, Jhala G, Fynch S, Akazawa S, Litwak S, Pappas EG, et al. The JAK1 selective inhibitor ABT 317 blocks signaling through interferon- γ and common γ Chain cytokine receptors to reverse autoimmune diabetes in NOD mice. *Front Immunol*. 2020;11:588543. doi: 10.3389/fimmu.2020.588543.
 47. Kiaee F, Bahani K, Shahi H. Relation between Helicobacter pylori Infection and gastrointestinal cancer by IL-21, and IL-23: a review article. *Tehran Univ Med J*. 2025;82(11):817–823.
 48. Herold KC, Bundy BN, Long SA, Bluestone JA, DiMeglio LA, Dufort MJ, et al. An anti-CD3 antibody, teplizumab, in relatives at risk for type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381:603–13. doi: 10.1056/NEJMoa1902226.
 49. Shahi H, Bahreiny R, Reisi S. Helicobacter pylori and Its Virulence Factors' Effect on Serum Oxidative DNA Damages in Adults With Dyspepsia. *Acta Med Iran*. 2016;54(11):704–708.
 50. Forlenza GP, McVean J, Beck RW, Bauza C, Bailey R, Buckingham B, et al. Effect of verapamil on pancreatic beta cell function in newly diagnosed pediatric type 1 diabetes: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2023;329:990. doi: 10.1001/jama.2023.2064.
 51. Wych J, Brunner M, Stenson R, Chmura PJ, Danne T, Mander AP, et al. Investigating the effect of verapamil on preservation of beta-cell function in adults with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus (Ver-A-T1D): protocol for a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre trial. *BMJ Open*. 2024;14:e091597. doi: 10.1136/bmjopen-2024-091597.

Interleukin 32 and its relationship with type 1 diabetes: a review article

Atiyeh Kaveh M.D.¹
 Bitā Amiri M.D.²
 Fatemeh Kiaee Ph.D.³
 Heshmat Shahi Ph.D.^{4*}

1- Department of Pediatrics, Akbar Hospital, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

2- Department of Pediatric Diseases, Mashhad Medical Sciences Campus, Islamic Azad University, Mashhad, Iran.

3- Blood Transfusion Research Center, High Institute for Research and Education in Transfusion Medicine, Tehran, Iran.

4- Department of Immunology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

* Corresponding author: Department of Immunology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
 Tel: +98-21-22901475
 E-mail: Shahi@sbmu.ac.ir

Abstract

Received: 23 Oct. 2025 Revised: 29 Oct. 2025 Accepted: 14 Dec. 2025 Available online: 22 Dec. 2025

Autoimmune destruction of insulin-producing beta cells in the islets of Langerhans of the pancreas by specific T cells causes type 1 diabetes mellitus. Among the various inflammatory factors involved in type 1 diabetes, cytokines play a critical role in coordinating immune responses and cell destruction. Until recently, relatively little information was available about IL-32. This article reviews the role of interleukin 32 in the human immune system and its effects on the development of type 1 diabetes. To search and select English-language articles in PubMed, the MESH format with the keywords "interleukin 32" and "diabetes mellitus, type 1" was used for this review. The original articles referenced in this review were published between 2005 and 2025. Articles that were in the form of letters to the editor, reviews, or case reports were not included in this study. The complex effects of interleukin-32 in the pathogenesis of type 1 diabetes is supported by growing evidence that refer to its dysregulated expression and potent pro-inflammatory rolls. Elevated levels of IL-32, which includes its various splice variants (isoforms), are observed in various inflammatory and autoimmune studies and diseases, including type 1 diabetes. Specifically, studies have shown significantly increased IL-32 expression in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) of T1D patients compared to healthy control group. High levels of IL-32 in peripheral blood immune cells and hypomethylation of the IL32 promoter in CD8+ T cells of T1D patients suggest its role in the pathology of this disease. IL-32, It was shown that to interact with proteinase 3 (PR3), thereby facilitating the processing and activation of pro-IL-1 β and pro-IL-18 into their functional and biological active form. IL-32 often has pro-inflammatory actions and induces cytokines such as TNF α and IL-6. There is a growing body of evidence that places IL-32 as a key cytokine involved in the pathogenesis of autoimmune type 1 diabetes. However, the expression and functions of different isoforms, especially IL-32 β , which may have anti-inflammatory actions, remain to be elucidated.

Keywords: beta cells, diabetes, interleukin 32, type 1 diabetes.