

Andrea R. Teufelberger

IL-33 Exposition beeinflusst die Zytokinantwort von Mastzellen auf Wespengift: akut: pro-entzündlich; chronisch: pro-tolerant

Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

Andrea R. Teufelberger

IL-33 exposure influences the cytokine response of mast cells to wasp venom: acute – pro-inflammatory; chronic - pro-tolerant

Department of Dermatology, Medical University of Graz, Graz, Austria

Teufelberger AR, Költgen C, Babina M, Wolf P. Prolonged IL-33 Exposure Switches the Secreted Mast Cell Cytokine Profile From Pro-Inflammatory to Pro-Tolerant. *Allergy*. 2025; 0:1–14

Desensibilisierungstherapie ist bis jetzt die wichtigste Behandlungsoption, um PatientInnen mit *Hymenopterengift*-vermittelter Anaphylaxie vor einer weiteren solchen Reaktion zu schützen. Bei der Desensibilisierungstherapie mit Bienen-/Wespengift, wird das Allergen meistens gemeinsam mit dem Adjuvans Aluminiumhydroxid in mehreren Etappen von einer geringen Dosis bis zu einer hohen Dosis subkutan gespritzt, welche dann über mehrere Jahre hinweg in regelmäßigen Abständen injiziert wird [1]. In unserer Studie konnten wir zeigen, dass Alutard SQ Wespengift, ein gängiges Präparat für Desensibilisierungstherapie mit Wespengift, bereits in geringer Dosis eine vermehrte Ausschüttung von IL-33 auslöste, wenn es in eine Hautbiopsie gespritzt wird.

Es ist nicht vollständig geklärt, wie sich das Immunsystem von einer allergischen Reaktion auf das Allergen zu einer Toleranzreaktion auf dasselbe Allergen verändert. IL-33 ist ein Zytokin und schadenassoziiertes molekulares Muster, welches dafür bekannt ist, Immunzellen zu einer Entzündungsreaktion, vor allem vom Typ 2, wie sie in Allergien vorherrscht, zu animieren [2]. Diesem Zytokin werden jedoch auch immunregulierende Funktionen nachgesagt [3–5]. Diese duale Funktion von IL-33 auf Mastzellen wurde in unserer Arbeit, welche kürzlich in *Allergy* publiziert wurde, in Hinblick auf deren Zytokinausschüttung genauer betrachtet.

Einfluss von IL-33 auf die Reaktion von Mastzellen

Durch *in vitro*-Zellkultur der humanen Mastzelllinie LAD2 und mit aus Vorhaut isolierten Mastzellen fanden wir, dass Mastzellen IL-2, IL-5, IL-6, IL-13, TNF- α , und TGF- β 1 ausschütteten, wenn sie gleichzeitig (akut) mit IL-33 und Bienen- oder Wespengift in Kontakt kamen. Wenn diese jedoch „chronisch“ für ca. 3-4 Tage vor dieser Stimulation bereits IL-33 ausgesetzt waren, war die Ausschüttung der Typ 2 (IL-5, IL-13) und entzündungsfördernden (IL-2, IL-6, TNF- α) Zytokine stark ver-

Desensitization therapy remains the most important treatment option for protecting patients with *Hymenoptera* venom-induced anaphylaxis from recurrent reactions. During venom immunotherapy with bee or wasp venom, the allergen is administered subcutaneously together with the adjuvant aluminum hydroxide in escalating doses, beginning with low doses and gradually increasing to a maintenance dose, with injections continued at regular intervals over several years [1]. In our study, we showed that Alutard SQ wasp venom—a commonly used preparation for venom immunotherapy—induced increased IL-33 release even at low doses when injected into human skin biopsies.

Exactly how the immune response to an allergen shifts from an allergic reaction to immune tolerance is still unclear. IL-33 is both a cytokine and a damage-associated molecular pattern (DAMP) known to stimulate immune cells and promote type 2 inflammatory responses characteristic of allergic disease [2]. At the same time, IL-33 has also been said to have immunoregulatory functions [3–5]. In our recent publication in *Allergy*, we investigated this dual role of IL-33 in mast cells in more detail, focusing specifically on cytokine secretion.

Influence of IL-33 on the response of mast cells

Using *in vitro* cultures of the human mast cell line LAD2 as well as primary mast cells isolated from foreskin tissue, we found that simultaneous (acute) exposure to IL-33 and bee or wasp venom induced secretion of IL-2, IL-5, IL-6, IL-13, TNF- α , and TGF- β 1. When cells were pre-exposed to IL-33 chronically for approximately 3–4 days prior to stimulation, however, the secretion of type 2 cytokines (IL-5, IL-13) and pro-inflammatory cytokines

mindert. Das toleranzvermittelnde Zytokin TGF- β 1 wurde allerdings weiterhin ausgeschüttet, was zu einer Verschiebung der Mastzellzytokinantwort von pro-inflammatorisch hin zu pro-tolerant führte. Dieser Effekt von IL-33 auf die Zytokinausschüttung passierte unabhängig von Mastzelldegranulierung und IgE-vermittelter Mastzellaktivierung.

Aber wie verändert IL-33 die Mastzellen?

IL-33 regulierte die Aktivierung von c-kit: unter akuter Exposition wurde c-kit aktiviert, nach mehreren Tagen der Exposition jedoch nicht mehr. Diese fehlende c-kit-Aktivierung und entsprechend verminderte Ausschüttung der Typ 2 und entzündungsfördernden Zytokine konnte auch mit dem c-kit-Inhibitor Imatinib nachgeahmt werden.

Klinische Implikationen

Unser beschriebener Mechanismus legt nahe, dass die Dauer, während der Mastzellen IL-33 ausgesetzt sind, die Immunantwort auf Bienen-/Wespengift sowohl bei der Sensibilisierung als auch Desensibilisierung reguliert. Da c-kit bei PatientInnen mit einer klonalen Mastzellerkrankung, wie z.B. Mastozytose, eine Mutation aufweist, die es dauerhaft aktiv macht [6], könnte die durch IL-33 regulierte Signaltransduktion von c-kit gestört sein, was das Fehlen der Toleranzerhaltung nach Ende der Desensibilisierungstherapie bei diesen Patient:innen erklären könnte [7].

Zusammengefasst zeigen wir, dass das Zusammenspiel von IL-33 und Mastzellen die Homöostase (also das Gleichge-

(IL-2, IL-6, TNF- α) was markedly reduced. Notably, the tolerance-associated cytokine TGF- β 1 continued to be released, leading to a shift of the mast cell cytokine profile from pro-inflammatory to pro-tolerant. This IL-33-mediated effect occurred independently of mast cell degranulation and IgE-mediated activation.

But how does IL-33 alter mast cells?

IL-33 modulated activation of c-Kit. Acute exposure led to c-Kit activation, whereas prolonged exposure abolished this effect. Pharmacological inhibition of c-Kit using imatinib reduced secretion of type 2 and pro-inflammatory cytokines, indicating that impaired c-Kit signaling underlies this response.

Clinical implications

Our findings suggest that the duration of IL-33 exposure regulates mast cell-mediated immune responses to bee and wasp venom during both sensitization and desensitization. In patients with clonal mast cell disorders such as mastocytosis, a point mutation renders c-Kit constitutively active [6]. In these individuals, therefore, IL-33-dependent regulation of c-Kit signaling may be disrupted. This mechanism could help explain the lack of sustained tolerance observed in these patients after discontinuing venom immunotherapy [7].

In summary, our data show that interactions between IL-33 and mast cells influence immune homeostasis, that is,

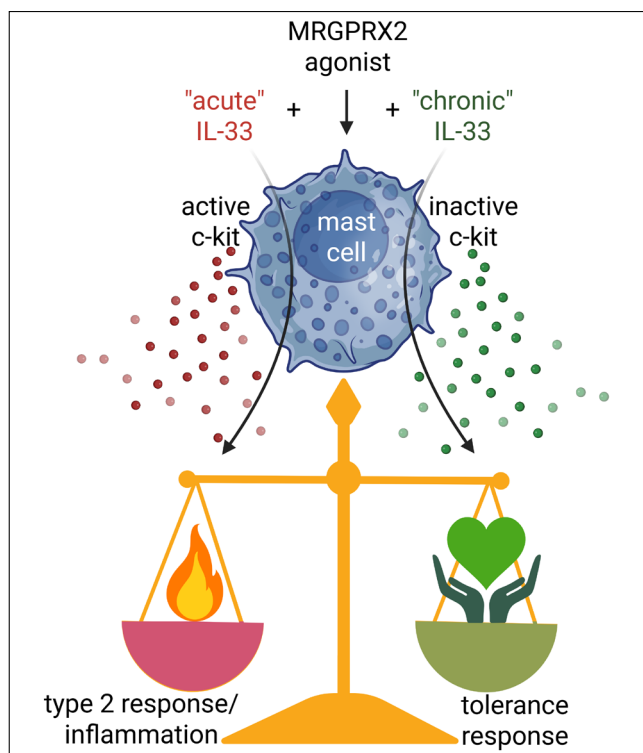


Abbildung 1: Überblick über die duale Funktion von IL-33 auf die Zytokinausschüttung von Mastzellen. Erstellt in Biorender. Teufelberger, A. (2026) <https://BioRender.com/rf1p9on>

Figure 1: Overview of the dual function of IL-33 on cytokine release from mast cells. Created in Biorender. Teufelberger, A. (2026) <https://BioRender.com/rf1p9on>

wicht zwischen Entzündung und Toleranz) beeinflussen kann (Abb. 1). Da der Rezeptor MRGPRX2, der durch *Hymenoptere*ngift aktiviert wird [8], auch durch viele andere Moleküle aktiviert werden kann, ist diese Reaktion nicht auf *Hymenoptere*ngift beschränkt, sondern könnte auch z.B. durch Substanz P, und dadurch indirekt durch andere Allergene, wie z.B. Hausstaubmilbe, ausgelöst werden [9, 10].

the balance between inflammation and tolerance (Fig. 1). Because the MRGPRX2 receptor, which is activated by *Hymenoptera* venom [8], can also be triggered by many other kinds of molecules, this response is not limited to venom exposure. It may also be induced, for example, by substance P and indirectly by other allergens, including house dust mites [9, 10].

<https://doi.org/10.61783/oegdv10901>

Literatur | References

1. Sturm GJ, Varga E-M., Roberts G, Mosbech H, Bilò MB, Akdis CA, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy*. 2018;73:744-64.
2. Schmitz J, Owyang A, Oldham E, Song Y, Murphy E, McClanahan TK, et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity*. 2005;23:479-90.
3. Wang Z, Guhl S, Franke K, Artuc M, Zuberbier T, Babina M. IL-33 and MRGPRX2-triggered activation of human skin mast cells—elimination of receptor expression on chronic exposure, but reinforced degranulation on acute priming. *Cells*. 2019;8:341.
4. Rönneberg E, Ghaib A, Ceriol C, Enoksson M, Arock M, Säfholm J, et al. Divergent effects of acute and prolonged interleukin 33 exposure on mast cell IgE-mediated functions. *Front Immunol*. 2019;10:1-12.
5. Morita H, Arae K, Unno H, Miyauchi K, Toyama S, Nambu A, et al. An interleukin-33-mast cell-interleukin-2 axis suppresses papain-induced allergic inflammation by promoting regulatory T cell numbers. *Immunity*. 2015;43:175-86.
6. Sun J, Pedersen M, Rönstrand L. The D816V Mutation of c-Kit Circumvents a Requirement for Src Family Kinases in c-Kit Signal Transduction. *J Biol Chem*. 2009;284:11039-47.
7. Bonadonna P, Scaffidi L. Hymenoptera anaphylaxis as a clonal mast cell disorder. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018;38:455-68.
8. Lafleur MA, Werner J, Fort M, Lobenhofer EK, Balazs M, Goyos A. MRGPRX2 activation as a rapid, high-throughput mechanistic-based approach for detecting peptide-mediated human mast cell degranulation liabilities. *J Immunotoxicol*. 2020;17:110-21.
9. Serhan N, Basso L, Sibilano R, Petitfils C, Meixiong J, Bonnart C, et al. House dust mites activate nociceptor–mast cell clusters to drive type 2 skin inflammation. *Nat Immunol*. 2019;20:1435-43.
10. Kühn H, Kolkhir P, Babina M, Düll M, Frischbutter S, Fok JS, et al. Mas-related G protein–coupled receptor X2 and its activators in dermatologic allergies. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147:456-69.