مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و دوم/شماره ۳۰۴/هفته اول آذر ماه ۱۳۹۳

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۴/۲۰
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۷/۲

اینفلامازوم و نقش آنها در بیماری‌ها

امین توسلی[۱]، دکتر علیرضا حق‌پرست[۲]

مقاله مروری

چکیده

اینفلامازوم‌ها گیرنده‌های سیتوزولی هستند که توانایی شناسایی پاتوژن‌های میکروبی و سیگنال‌های خطرناک درون زاد حاصل از استرس یا آسیب سلولی را دارند. کمپلکس اینفلامازوم یا از اعضای خانواده‌ی پروتئینی NLR (Nod-like receptor) است و یا از AIM۲ (Absent in melanoma۲) که عضو خانواده‌ی پروتئینی PYHIN است، شکل می‌گیرد. فعال شدن اینفلامازوم سبب فعال شدن کاسپاز التهابی به نام کاسپاز۱ می‌گردد که این به نوبه‌ی خود، باعث بلوغ سایتوکاین‌های التهاب‌زا می‌شود. در این مقاله، در ابتدا انواع اینفلامازوم‌های شناخته شده و ویژگی‌های ساختاری آن‌ها معرفی می‌شوند و سپس مکانیسم‌های مولکولی انواع اینفلامازوم در چندین بیماری مطرح می‌گردند. فهم این مکانیسم‌ها، علاوه بر فراهم آوردن اطلاعات ارزشمند در مورد چگونگی تکوین و گسترش این اختلالات، می‌تواند در دریافت راه‌های جدید درمانی نیز مؤثر باشد.

واژگان کلیدی: اینفلامازوم، NLRP۳، نقرص، آترواسکلروسیس

ارجاع: توسلی امین، حق‌پرست علیرضا. **اینفلامازوم و نقش آنها در بیماری‌ها.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۳؛ ۳۲ (۳۰۴): ۱۶۸۹-۱۶۶۸

مقدمه

علاوه بر سد مکانیکی پوست، پستانداران توسط دو بازوی سیستم ایمنی، یعنی سیستم ایمنی ذاتی و سیستم ایمنی اکتسابی می‌توانند بر علیه پاتوژن‌ها مقاومت کنند. سیستم ایمنی ذاتی مسؤول آغاز دفاع ایمنی، فعال کردن سیستم ایمنی اکتسابی برای تداوم طولانی مدت، ایمنی اختصاصی آنتی‌ژن و نیز فعال کردن لنفوسیت‌های T و B است (۲-۱). یکی از اجزای کلیدی سیستم ایمنی پاسخ گویی با واسطه، مجموعه گیرنده‌هایی است که می‌توانند حضور محرک‌های مضر خارج یا داخل سلولی را تشخیص دهند (۳).

در این بین، گیرنده‌های PRRs (Pattern recognition receptors) که توسط سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی بیان می‌شوند، می‌توانند بخش‌های حفاظت شده‌ی PAMPs (Pathogen-associated molecular patterns) و DAMPs (Danger associated molecular patterns) را شناسایی کنند (۵-۴). PRRها یا به صورت منفرد و یا به طور همگرا با هم در شناسایی سیگنال‌های مضر عمل می‌کنند و به طور معمول، به چهار خانواده‌ی اصلی تقسیم می‌شوند که شامل TLRs (Toll-like receptors)، RLRs (RIG-I-like receptors)، CLRs (C-type lectin receptors) و NLRs (NOD-like receptors) هستند (۸-۶). TLRها و

۱- دانشجوی دکتری، گروه بیوتکنولوژی، دانشکده‌ی دامپزشکی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران
۲- استادیار، گروه ایمونولوژی و بیوتکنولوژی، دانشکده‌ی دامپزشکی و پژوهشکده‌ی فناوری زیستی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: دکتر علیرضا حق‌پرست
Email: haghparast@um.ac.ir

CLRها گیرنده‌های مرتبط به غشا هستند، اما RLRها و NLRها جزء انواع سیتوزولی PRRها می‌باشند (۹).

برخی از اعضای خانواده‌ی پروتئینی NLRها و پروتئین Aim۲ (Absent in melanoma۲) (از خانواده‌ی PYHIN) در تشکیل کمپلکس ماکرومولکول پروتئینی به نام اینفلامازوم نقش دارند (۱۱-۱۰). ویژگی‌های بیوشیمیایی NLRPها با کارهای اولیه‌ی گروه Tschopp و همکاران به دست آمد و سبب شد اصطلاح اینفلامازوم روی آن‌ها گذاشته شود که نشان دهنده‌ی نقش این گیرنده‌ها در التهاب است (۱۲).

فعالیت گیرنده‌های اینفلامازومی سبب فعال شدن سیستئن پروتئازی به نام کاسپاز۱ می‌شود که این نیز باعث فعال شدن pro-IL-۱β (Interleukin-۱β) و pro-IL-۱۸ (Interleukin-۱۸) و تبدیل آن به فرم سایتوکاین بالغ ترشحی می‌شود (۱۳-۳). در واقع اینفلامازوم‌ها کمپلکس‌های مولتی پروتئینی هستند که در داخل سیتوزول قرار گرفته‌اند. این کمپلکس‌ها مسؤول فعال کردن کاسپاز۱ هستند که در پی آن، سایتوکاین‌های پیش التهابی pro-IL-۱β و pro-IL-۱۸ بیان و فعال می‌شوند.

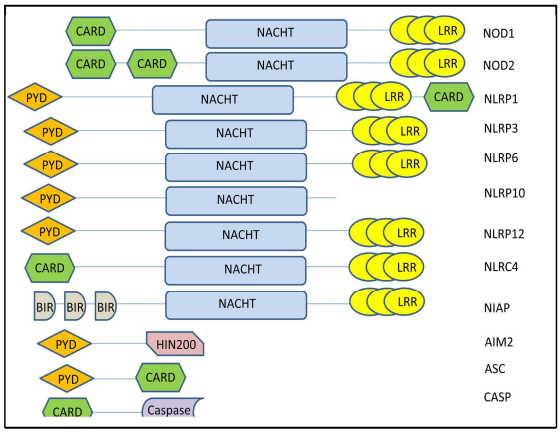
ویژگی‌های ساختاری اینفلامازوم

NLRها بزرگ‌ترین گروه اینفلامازومی هستند که با ژن‌های R در گیاهان همولوژی ساختاری و عملکردی دارند. محصول این ژن‌ها حضور پاتوژن‌ها را شناسایی می‌کند و سبب شروع فعالیت مسیر پیام‌رسانی MAPK (Mitogen-activated protein kinase) و سرانجام باعث مرگ سلولی می‌گردد (۱۲-۹). NLRها PRRهای سیتوزولیک هستند و از لحاظ ساختاری دارای سه دمین می‌باشند، ابتدا دمین انتهای C غنی از تکرارهای اسید آمینه‌ی لوسین (LRRs یا Leucine-rich repeats)، که گمان می‌رود مولکول‌های میکروبی یا میانجی‌های درون‌زاد ناشی از استرس سلولی را شناسایی می‌کند. دمین دوم که در مرکز قرار دارد، NACHT نامیده می‌شود و سبب الیگومریزاسیون و تشکیل ساختار مرکزی اینفلامازوم NLR می‌گردد. سومین بخش، یک دمین اجرایی در ناحیه‌ی N-terminal (N.t) است که برای انتقال پیام به کار گرفته می‌شود. دمین اخیر، می‌تواند شامل دمین‌های PYD (Pyrin domain)، کاسپازی (CARD یا Caspase recruitment domain) و یا یک BIR domain (Baculovirus inhibitor of apoptosis protein repeat) باشد. پروتئین‌های NLR حاوی دمین پایرین متعلق به خانواده‌ی NLRP، دارای دمین CARD متعلق به خانواده‌ی NLRC و آن‌هایی که دارای دمین BIR هستند، متعلق به خانواده‌ی NLRB می‌باشند (۱۴-۳).

پروتئین AIM۲ از خانواده‌ی PYHIN است و با وجود برخی مشابهت‌های ساختاری با اعضای خانواده‌ی NLR، این پروتئین تنها گیرنده‌ی اینفلامازومی است که متعلق به این خانواده نیست. مشخصه‌ی AIM۲، دارا بودن پایرین در N.t و دمین متصل شونده به DNA در ناحیه‌ی C-terminal (C.t) به نام HIN۲۰۰ است. AIM۲ فاقد بخش CARD (ضروری برای NLRPها) است (شکل ۱) (۱۵-۱۱).

بر خلاف دیگر اعضای خانواده‌ی PYHIN، AIM۲ در سیتوزول قرار می‌گیرد و به عنوان یک گیرنده‌ی درون سلولی برای DNA سیتوزولیک عمل می‌کند. برای شناسایی DNA در سیتوزول توسط

اینفلامازوم AIM۲ نیازی به ویژگی ساختاری خاصی مانند موتیف توالی یا تغییرات نوکلئوتیدی نیست، اما DNA بایستی دو زنجیری و بیش از ۸۰ bp طول داشته باشد تا بتواند در تشکیل و فعال شدن اینفلامازوم AIM۲ نقش آفرینی کند. از طرفی AIM۲ فاقد دمین NACHT (تسهیل کننده‌ی مولتیمریزاسیون) است (۱۶).



شکل ۱. ساختار ترکیبات دخیل در اینفلامازوم. زیر مجموعه‌ی اعضای خانواده‌ی NLR و همچنین پروتئین عضو HIN۲۰۰ یعنی AIM۲ می‌توانند کمپلکس اینفلامازوم را به هم وصل کنند. مشخصه‌ی NLRها حضور دمین NACHT و تعداد متغیری از LRRها است. AIM۲ حاوی انتهای آمینی PYD و یک دمین متصل شونده به DNA یعنی HIN۲۰۰ است.

AIM۲: Absent in melanoma; ASC :Apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD; BIR :Baculovirus IAP repeat; CARD :Caspase recruitment domain; CASP :Caspase ،LRR :leucine-rich repeat; NACHT :Nucleotide-binding and oligomerization domain; NLR :Nod-like receptor; PYD : Pyrin

در واقع، شناسایی غیر اختصاصی DNA با جذب الکتروستاتیک بین بار مثبت باقی‌مانده‌های دمین HIN و بار منفی قند- فسفات dsDNA (Double stranded DNA) انجام می‌گیرد و با این اتصال دمین پایرین از خود مهاری درون مولکولی آزاد می‌گردد. هر گونه dsDNA با منشأ ویروسی، پروکاریوتی یا پستانداران می‌تواند به AIM۲ متصل شود و آن را فعال کند. این حقیقت که فعال شدن AIM۲ نیازی به موتیف توالی خاصی ندارد و تنها بر این مبنا که هر گونه DNA موجود در سیتوزول را شناسایی می‌کند، گویای شرایط فیزیولوژیک طبیعی است که dsDNA در بخش سیتوزولی حضور ندارد (۱۵ ،۱۷-۱۸).

مکانیسم فعال شدن اینفلامازوم

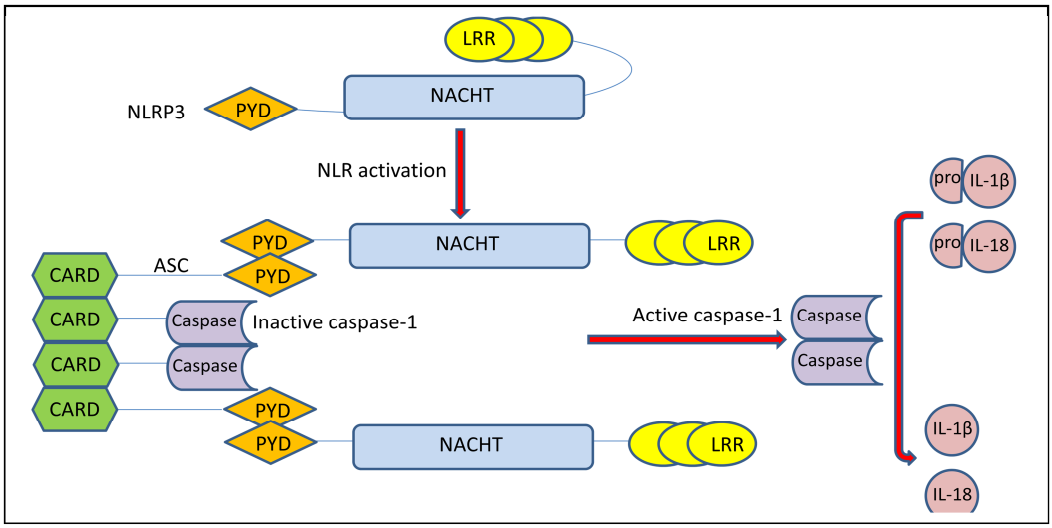
همان گونه که ذکر شد، پروتئین‌های NLR دارای شباهت‌هایی با پروتئین‌های دیگر مانند حسگرهای تشکیل دهنده‌ی آپوپتوزوم از جمله Apaf-۱ انسانی، Dark درزوفیلا یا پروتئین R گیاهی هستند (۱۹-۲۱). بر این مبنا، می‌توان دو مکانیسم احتمالی برای فعالیت اینفلامازوم‌ها متصور شد. اختلاف اصلی و مهم بین این دو مدل پیام فعال کردن آن‌ها است (۲۲). مکانیسم اول بر مبنای تشکیل آپوپتوزوم است که با فعال شدن Apaf-۱ در اثر اتصال مستقیم مولکول فعال کننده‌ی سیتوکروم c صورت می‌گیرد. بر طبق این مدل، NLR در همه‌ی سلول به حالت خاموش وجود دارد و به شکل یک کمپلکس خود مهاری که در آن دمین تنظیمی LRR به دمین‌های PYD و NACHT متصل است. بنابراین از معاوضه‌ی نوکلئوتیدی و بازآرایی ساختاری که سبب تشکیل حالت باز و فعال می‌شود، جلوگیری می‌گردد. اتصال مستقیم DAMP/PAMP به دمین غنی از لوسین کمپلکس NLR، سبب به هم ریختن خود

مهـــاری NLR و ایجـــاد الیگومریزاســـیون در آن می‌شود (۲۱).

دومین مکانیسم فرضـی، فعـال شـدن اینفلامـازوم NLR بر مبنای یافته‌های پروتئین R در گیاهان اسـت. بر طبـق ایـن مـدل، NLR در سـلول میزبـان در یـک کمپلکس شبیه گارد قرار دارد کـه نـه تنهـا در مقابـل تخریب پروتئوزومی محافظت می‌شود، بلکه به حالت خاموش و غیر فعال نیز می‌باشد. در این حالت دمـین تنظیمی LRR با دمین پایرین ASC واکـنش مـی‌دهـد (شکل ۲) (۲۳). مطالعات اخیر نشان می‌دهد کـه ایـن کمـپلکس گـاردی ممکـن اسـت توسـط SGT۱ و HSP۹۰ گیاهی که همولـوگ پسـتانداران اسـت، نیـز شکل بگیرد. فعال شدن مسـتقیم و غیـر مسـتقیم ایـن کمپلکس گـاردی توسـط DAMP یـا PAMP سـبب گسســـتگی کامـــل یـــا جزیـــی NLR غیـــر فعال می‌گـردد. در هـر دو مـدل NLR، تحـت تغییـر ساختاری لازم جهت تعویض نوکلئوتید بر روی دمین NACHT قرار می‌گیـرد و بـه دنبـال آن NLR فعـال می‌شود و حال از طریق دمین پایرین خـود بـه دمـین پایرین ASC بر هم‌کنش می‌کنـد و بـه ایـن صـورت، هسته‌ی ساختار اینفلامازوم شکل می‌گیرد (۲۶-۲۴).

انواع اینفلامازوم

NLRP۱، NLRP۳ و NLRC۴ جزء زیـر مجموعـه‌ی خانواده‌ی NLR هستند و به طور معمول در دو شکل مختلف تقسیم‌بندی می‌شوند. اولـین شـکل، آن‌هـایی هستند که حاوی دمین متصـل شـونده بـه نوکلئوتیـد هستند و برای خود الیگومریزاسیون نیاز به اتصـال بـه یک ریبونوکلئوتید فسفات دارند. دومین شکل، انـواع دارای نواحی غنی از لوسین هستند که به عنـوان یـک



شکل ۲. مکانیسم فعال شدن اینفلامازوم. انواع اینفلامازوم توسط طیف گسترده‌ای از DAMPs و PAMPs فعال می‌گردد. NLRP۳ به عنوان مثالی از فعال شدن و تشکیل اینفلامازوم نشان داده شده است. فعال شدن NLRها با تغییرات ساختاری روی آن و اتصال به ASC از طریق دمین‌های پایرین (PYD) صورت می‌گیرد. همچنین پروتئین آداپتور ASC به پروکاسپاز۱ از طریق دمین‌های CARD متصل می‌شود. این کمپلکس بزرگ، اینفلامازوم نامیده می‌شود تا زمینه‌ای برای خود فعالی کاسپاز۱ فراهم گردد. در ادامه، کاسپاز۱ فعال می‌شود و می‌تواند شکل غیر فعال (pro-IL-۱β) IL-۱β یا IL-۱۸ را به شکل فعال تبدیل کند تا آماده‌ی ترشح و فعالیت بیولوژیکی شود

دمین شناسایی لیگاند برای گیرنده‌های دیگر مانند TLR یا لیگاندهای میکروبی عمل می‌کنند (۶). پروتئین دیگری که به عنوان اینفلامازوم محسوب می‌شود، پروتئین قابل القا توسط اینترفرون است که AIM۲ نیز نامیده می‌شود. در ادامه، انواع اینفلامازوم‌ها توضیح داده می‌شود (۱).

پروتئین‌های NOD (Nucleotide-binding oligomerization domain)

NOD۱ و NOD۲ پروتئین‌هایی با چند دمین هستند که به ترتیب شامل یک یا دو دمین CARD، یک دمین NOD در مرکز و در ادامه‌ی آن تعدادی LRR در ناحیه‌ی C.t هستند (۲۷). ارتولوگ‌های این پروتئین‌ها در مهره‌داران وجود دارد، اما در حشرات و کرم‌ها وجود ندارد. اگر چه NOD۱ در بسیاری از انواع سلول‌ها و اندام‌ها وجود دارد، اما NOD۲ محدودتر است و در ماکروفاژها، DCها (۲۸) و سلول‌های Paneth (۲۹)، کراتینوسیت‌ها و سلول‌های اپیتلیالی روده‌ای و ریه وجود دارد (۳۰). هر دوی این‌ها در سیتوزول بیان می‌شوند و بخشی از آن‌ها با غشای پلاسمایی در ارتباط هستند (۳۱).

فعال شدن هر دوی این پروتئین‌ها سبب فعال شدن مسیر NFκ B و MAPK می‌شود که این‌ها نیز در بیان ژن‌های مرتبط با ایمنی ذاتی و اکتسابی نقش دارند. NOD۱ و NOD۲ گیرنده‌های سیتوزولیکی هستند که بخش‌های PGN (Peptidoglycan) دیواره‌ی باکتری‌ها را می‌شناسند (۳۲). در واقع، قطعات PGN یا در طی تقسیم باکتری در سیتوزول سلول ایمنی آلوده و یا از لیزوزومی که آن را فاگوسیتوز کرده و در لیزوزوم میزبان تخریب می‌کند، آزاد می‌گردد (۳۳). همچنین در مطالعه‌ای نشان داده شده است که ترکیبات ضد میکروبی مانند پپتید ۲R-Brevinin می‌تواند باعث افزایش بیان سایتوکاین‌های پیش التهابی IL-۱β و IL-۱۸ گردد (۳۴).

اینفلامازوم NLRP۱

اولین اینفلامازومی که شناخته شد، NLRP۱ بود (۳۵). NLRP۱ به این دلیل که علاوه بر PYD، NACHT، NAD و LRRها حاوی دمین FIIND و CARD می‌باشد، در میان NLRPها منحصر به فرد است. اینفلامازوم NLRP۱ حاوی کاسپاز۱ می‌باشد که توسط ASC و کاسپاز ۵ به طور مستقیم با CARD از NLRP۱ بر هم‌کنش دارند. اما نقش ASC و کاسپاز۵ هنوز در اینفلامازوم NLRP۱ به طور کامل مشخص نیست (۳۷-۳۶). برای مثال، اگر چه کاسپاز۵ بخشی از اینفلامازوم NLRP۱ می‌باشد، اما در دیگر اینفلامازوم‌ها از جمله اینفلامازوم‌های حاوی NLRP۲ و NLRP۳ وجود ندارد و به این ترتیب، ممکن است نقش مهمی در همه‌ی اینفلامازوم‌ها نداشته باشد (۱).

اگر چه NLRP۱ اولین پروتئینی بود که در کمپلکس‌های اینفلامازوم توصیف شد، اما مکانیسم فعال شدن آن به میزان کمی شناخته شده است. NLRP۱ به دلیل داشتن یک دمین اضافه در بخش C.t (عمل آن ناشناخته است) و همچنین وجود یک دمین CARD، از نظر ساختاری با سایر NLRها تفاوت دارد. NLRP۱ انسانی یک اینفلامازوم وابسته به ASC را شکل می‌دهد، در صورتی که احتمال می‌رود NLRP۱ موشی، کاسپاز۱ را به شکل مستقل از ASC فعال کند (۳۹-۳۸، ۳۵).

بهترین ویژگی شناخته شده از فعالیت NLRP۱ در عملکرد سم کشنده‌ی آنتراکس است. زیر واحد آنتی‌ژن حفاظتی سبب ورود زیرواحد «عامل کشنده» به درون سیتوزول سلول می‌شود. در نتیجه با فعال کردن کاسپاز۱ از طریق NLRP۱، سبب القای سریع مرگ سلول می‌شود (۴۰). فعالیت اندوپروتئازی عامل کشندگی، فعال شدن NLRP۱ را تغییر می‌دهد. این عامل سوبستراهای سیتوزولی را در فرایندی که نیازمند جریان کلسیم و فعالیت پروتئوزوم است، برش می‌زند (۴۱). انسان حامل یک ژن برای NLRP۱ است؛ در صورتی که در موش، سه پارالوگ برای آن وجود دارد (۱).

اینفلامازوم NLRP۳

NLRP۳ با ASC و کاسپاز۱ می‌تواند اینفلامازوم را شکل دهد و بیشترین مطالعه در بین اعضای خانواده‌ی NLR روی آن صورت گرفته است (۴۲). اینفلامازوم NLRP۳ در شناسایی باکتری پاتوژن Plethora مانند E. coli یا S. aureus (۴۳)، پاتوژن‌های ویروسی مانند آنفولانزای A (۴۴) و پاتوژن‌های قارچی مانند Candida albicans (۴۵) نقش دارد. ترکیباتی از پاتوژن‌ها که سبب فعال شدن NLRP۳ می‌شوند، شامل عوامل قادر به تشکیل سوراخ در غشای سلول میزبان یا یودوفوریک باکتریایی مانند LLO یا Nigericin (۴۶-۴۷) یا عوامل ویروسی مانند کانال M۲ از ویروس آنفولانزای A هستند (۴۸). علاوه بر این، DAMPهای درون‌زاد مانند ATP خارج سلولی، کریستال‌های اوریک اسید مرتبط به نقرص و ترکیبات محیطی مانند کریستال‌های سیلیکا یا فیبرهای آزبست، می‌توانند سبب فعال شدن NLRP۳ شوند(۵۲-۴۹). تنوع ساختاری عوامل القا کننده‌ی NLRP۳ همان گونه که ذکر شد تا حد زیادی شناخته شده است، اما مکانیسم فرا دست آن که سبب الیگومریزاسیون NLRP۳ می‌شود، ناشناخته مانده است (۱۸).

اینفلامازوم NLRP۳ می‌تواند به طیف گسترده‌ای از محرک‌ها پاسخ دهد و به طور معمول، این فعال کننده‌ها فاقد تشابه ساختاری و عملکردی هستند (۵۳). بسیاری از میکروب‌ها مانند باکتری‌ها، ویروس‌ها، قارچ‌ها و تک یاخته‌های انگلی می‌توانند اینفلامازوم NLRP۳ را فعال کنند. علاوه بر فعال کننده‌های میکروبی، سیگنال‌های خطرناک درونی شامل ATP، اورات منوسدیم و آمیلوئید β اینفلامازوم NLRP۳ را فعال می‌کنند. گمان می‌رود NLRP۳ نقش اولیه در دفاع از میزبان در مقابل پاتوژن‌ها را داشته باشد و همانند TLR در شناسایی اختصاصی PAMP، علاوه بر شناسایی طیف وسیعی از پاتوژن‌ها، قدرت تشخیص حداقل یک اثر اصلی عفونت یعنی آسیب سلولی را نیز دارند (۵۴). توالی‌یابی ژنوم توتیای دریایی نشان می‌دهد که دارای ۲۲۲ ژن برای TLR و ۲۰۳ ژن برای NLR است که ثابت کننده‌ی اهمیت این گیرنده‌های سیستم ایمنی ذاتی در گونه‌های پست از جمله خارپوستان می‌باشد (۵۵). همان‌طور که گونه‌ها تکامل یافته‌اند و سیستم ایمنی اکتسابی (در مهره‌داران) تکامل یافته است، بعضی از این NLRهای ذاتی اولیه علاوه بر نقش داشتن در پایش پاتوژن، اعمال دیگری مانند پاسخ به استرس‌های متابولیک، ایسکمی و تروما نیز دارند.

مطالعات اخیر نشان می‌دهد که ممکن است اینفلامازوم NLRP۳ نقش مهمی در نارسایی‌های

متابولیک و عدم پاسخ‌های التهابی بازی کند که از آن جمله می‌توان به دیابت نوع ۲، نقرص، بیماری آلزایمر و ایسکمی اشاره داشت (۵۶، ۵۰، ۴۰، ۲۵). همچنین Compan و همکاران شواهدی ارایه کردند که نشان می‌داد اینفلامازوم NLRP۳ می‌تواند با تورم سلولی فعال شود (۵۷).

سلول‌های نکروتیک، DAMPهای درون‌زاد را که به عنوان زنگ خطر برای سیستم ایمنی ذاتی است، در بافت آزاد می‌کنند. آزادسازی ATP از سلول‌های نکروتیک، پیغام خطری است که سبب فعال شدن سیستم ایمنی ذاتی می‌گردد. ATP به گیرنده‌ی P۲X۷ در سلول‌های ماکروفاژی متصل می‌گردد که سبب شروع تشکیل همی کانال Pannexin-۱ شده که نتیجه‌ی آن فعال شدن اینفلامازوم NLRP۳ تحریک کاسپاز۱ و آغاز ترشح IL-۱β از سلول می‌باشد. (۵۸، ۴۶). مطالعات دیگری روی سلول‌های توموری نشان می‌دهد تیمار این سلول‌ها با عوامل شیمی درمانی از جمله Oxaliplatin سبب فعال شدن اینفلامازوم NLRP۳ در سلول‌های دندریتیک می‌گردد که این باعث ترشح IL-۱β از آن‌ها می‌شود (۵۸).

مطالعات مختلفی نشان می‌دهد اینفلامازوم NLRP۳ در پاسخ به عفونت‌های میکروبی فعال می‌گردد. برای مثال باکتری‌هایی مانند S. aureus و L.monocytogenes می‌توانند با تأثیر توکسین listeriolysin-O، آلفا توکسین، بتا توکسین و گاما توکسین با ایجاد جریان K^+ به سمت خارج سلول، سبب فعال شدن اینفلامازوم NLRP۳ شوند (۴۶). اینفلامازوم NLRP۳ همچنین می‌تواند باعث فعال شدن ویروس سندای و آنفولانزای نوع A شود که موجب ترشح IL-۱β وابسته به کاسپاز۱ می‌گردد (۶۱-۵۹). در تجربیات دیگری نشان داده شده است که قارچ C.albicans با سیگنالینگ تیروزین کیناز Syk سبب فعال شدن NLRP۳ و بنابراین فعال شدن کاسپاز۱ و ترشح IL-۱β سبب ایجاد جریان پتاسیم می‌شود (۶۲، ۴۵).

مطالعات دیگری نشان می‌دهد که Hemozoin که یک کریستال هم (Heme) تولید شده توسط مالاریا است و سبب فعال شدن اینفلامازوم NLRP۳ با ایجاد سیگنال خطر در مسیر کیناز Lyn/Syk می‌گردد (۶۴-۶۳). همچنین ناپایدار کردن لیزوزوم با کریستال‌های سیلیکا، فیبریل‌های آمیلوئید بتا و نمک‌های آلوم می‌تواند باعث فعال شدن اینفلامازوم NLRP۳ شود که این نیز سبب تخریب لیزوزوم و آزادسازی پروتئاز لیزوزومی، همانند کاتاپسین B می‌شود که تا حدی سبب شناسایی اینفلامازوم NLRP۳ می‌گردد (۶۵، ۵۲، ۵۰).

انگل لیشمانیا درون ماکروفاژها تکثیر می‌کند و مکانیسم اولیه‌ی مقاومت در برابر این انگل تولید نیتریک اکسید (NO) است. در مطالعه‌ای نشان داده شد که در پاسخ به عفونت لیشمانیا در ماکروفاژها، اینفلامازوم NLRP۳ فعال می‌شود و با تولید IL-۱β باعث فعال شدن آنزیم نیتریک اکسید سنتتاز و بنابراین تولید NO می‌گردد. NO تولید شده سبب محدود شدن تکثیر این انگل در ماکروفاژها می‌شود (۶۶).

اینفلامازوم NLRP۶ و NLRP۱۲

NLRP۶ با ASC و کاسپاز۱ مرتبط است و می‌تواند باعث فعال شدن NFκ B شود. فعالیت NLRP۶ با محور ASC/caspase-۱/IL-۱۸ حفظ می‌گردد (۶۷). در موش‌های فاقد NLRP۶، تغییرات کیفی و

کمی در اکولوژی میکروبی دستگاه گوارشی مشاهده شده است. همچنین در موش‌های دارای نقص در ASC، کاسپاز۱ و IL-۱۸ نیز این مشکلات عدم تعادل دیده می‌شود. حضور NLRP۶ باعث مهار جریان منوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها به گردش خون و Peritoneum به سبب ممانعت از تولید سایتوکاین‌ها و کموکاین‌ها در طی عفونت‌های باکتریایی با تنظیم منفی MAPK و NFκ B القا شده توسط TLR می‌گردد (۶۸، ۱۸).

NLRP۱۲ با ASC و کاسپاز۱ اینفلامازومی را شکل می‌دهد که سبب بلوغ IL-۱β می‌شود. به طور حتم، دانش ما در مورد نقش NLRP۱۲ در سلامتی و بیماری‌ها محدود است (۶۹).

اینفلامازوم NLRC۴

پروتئین NLRC۴ اینفلامازوم را در عفونت با انواع باکتری‌های گرم منفی مانند Salmonella typhimurium در ماکروفاژها تشکیل می‌دهد (۷۰). NLRC۴ حاوی یک دمین CARD در N.t برای انتقال پیام، یک دمین مرکزی NACHT و یک دمین LRR در C.t است که با دمین CARD پیش کاسپاز۱ در واکنش CARD-CARD به طور اختصاصی ارتباط دارد (۷۱).

این اینفلامازوم به طور معمول از طریق اجزای سیستم ترشحی نوع III باکتریایی تشکیل می‌گردد. این سیستم ترشحی چندین عامل سمی باکتریایی را به داخل سلول میزبان وارد می‌کند تا فرایندهای مشخصی از میزبان مانند سیستم ایمنی ذاتی تخریب گردد و همانندسازی باکتریایی پیش رود. از جمله اجزای این دستگاه که باعث فعال شدن اینفلامازوم NLRC۴ می‌شود، فلاژلین یا PrgJ باکتریایی است که به طور معمول با همکاری پروتئین‌های دیگری به نام NAIP صورت می‌گیرد. در واقع، ابتدا این اجزای باکتریایی به انواعی از NAIP متصل می‌شوند و باعث فعال شدن اینفلامازوم NLRC۴ می‌گردند (۷۳-۷۲).

پروتئین NLRP۱۰

بر خلاف اعمال درک شده‌ی NLRها در ایمنی، بعضی از ۲۲ عضو این خانواده‌ی پروتئینی اعمال ناشناخته‌ای دارند. در این میان، NLRP۱۰ تنها NLRی است که فاقد بخش LRR است. این موضوع به طور ضمنی بیانگر اعمال آداپتوری یا تنظیمی این پروتئین بیش از نقش گیرندگی برای PAMPها و DAMPها است (۷۴). NLRP۱۰ انسانی ابتدا توسط Wang و همکاران شناخته شد (۷۵). NLRP۱۰ در کلیه، بیضه و روده‌ی بزرگ انسان و موش بیان می‌گردد (۷۶). این پروتئین در پوست انسان به ویژه در اپیدرم به فراوانی بیان می‌گردد. mRNA در ماکروفاژها، DCها، T-cell، $CD۴^+$ B-cellها و نوتروفیل‌ها نیز بیان می‌گردد (۷۵).

این NLR به شکل اینفلامازوم در نمی‌آید و نقشی غیر معمول اما مهم در مهاجرت سلول‌های دندریتیک (Dendritic cells یا DCs) دارد. موش‌های دارای نقص در NLRP۱۰ در مهاجرت DCها به غدد لنفی (Lymph nodes یا LN) در طی ایمنی‌زایی با طیف گسترده‌ای از ادجوانت‌ها در چندین سایت و در نتیجه، القای سلول T کمکی $CD۴^+$ دچار مشکل هستند (۷۷). از طرفی نشان داده شده است که NLRP۱۰ در سایت ورودی باکتریایی که در کنار پروتئین NOD-۱ است، پیدا می‌شود. بر مبنای این

یافته و یافته‌های مربوط به مهاجرت در بافت‌های التهابی، می‌توان نقش NLRP۱۰ را در تنظیم فرایندهای اسکلت سلولی پیشنهاد داد. همچنین مطالعاتی دیگر نشان می‌دهد در سلول‌های اپیتلیال، NLRP۱۰ در ایمنی ذاتی بر علیه عفونت‌های باکتریایی نیز فعال می‌گردد (۷۸).

فعال شدن اینفلامازوم توسط AIM۲

مطالعات اخیر نشان می‌دهد dsDNA توسط یک عضو خانواده‌ی PYHIN به نام AIM۲ شناسایی می‌شود (۱۰). اگر چه این اینفلامازوم جزء خانواده‌ی NLRها نیست، اما AIM۲ با دمین C.t به dsDNA متصل می‌شود و با ASC از طریق دمین N.t پایرین الیگومریزه می‌شود و بر هم‌کنش دارند. این واکنش سبب تشکیل پایروپتوزوم ASC یا اینفلامازوم AIM۲ می‌گردد که سرانجام باعث فعال شدن کاسپاز۱ و NFκ B می‌شود (۷۹، ۱۱).

اگرچه در گذشته ثابت شده است وقتی DNA به طور مناسب تخریب نشود یا از فضای خارج سلولی پاک نگردد، می‌تواند تجمع یابد یا در دسترس بخش‌های سیتوزولیک قرار گیرد، اما فعالیت AIM۲ برای DNA درون‌زاد هنوز در بیماری‌های فیزیولوژیک ثابت نشده است. چندین مهاجم میکروبی می‌توانند به سیتوزول سلول‌های فاگوسیتیک دسترسی پیدا کنند و DNA خارجی را آزاد کنند و فعالیت AIM۲ و بنابراین کاسپاز۱ را راه‌اندازی نمایند (۸۰). این موضوع برای DNA ویروس واکسینیا و MCMV (Maize chlorotic mottle virus) نیز اثبات شده است (۸۱). همچنین مطالعاتی نشان می‌دهد که DNA آزاد شده در سیتوزول باکتری‌های Listeria monocytogenes ،Francisella tularensis و سوش‌های مشخصی از Legionella pneumophila نیز می‌توانند سبب فعال شدن AIM۲ شوند (۸۲-۸۴).

بیماری‌های مرتبط با اینفلامازوم

آلزایمر

مطالعات اخیر نشان می‌دهد پپتید درون‌زاد آمیلوئید β که فیبریل‌های غیر محلول در مغز بیماران دچار بیماری آلزایمر را ایجاد می‌کند، می‌تواند سبب فعال شدن اینفلامازوم NLRP۳ گردد. Aβ به عنوان یک سیگنال درون‌زاد خطرناک است که توسط اینفلامازوم NLRP۳ شناسایی می‌شود. در واقع اینفلامازوم NLRP۳ به عنوان یک گیرنده‌ی عمومی عمل می‌کند که توانایی شناسایی پپتیدها و پروتئین‌های تجمع یافته را در سلول دارد و علاوه بر Aβ تجمع یافته، توانایی شناسایی تجمعات پروتئینی پاتوژنی از قبیل Amyloidosis در پارکینسون را نیز دارد و سبب پاسخ‌های التهابی می‌گردد (۸۵، ۵۰).

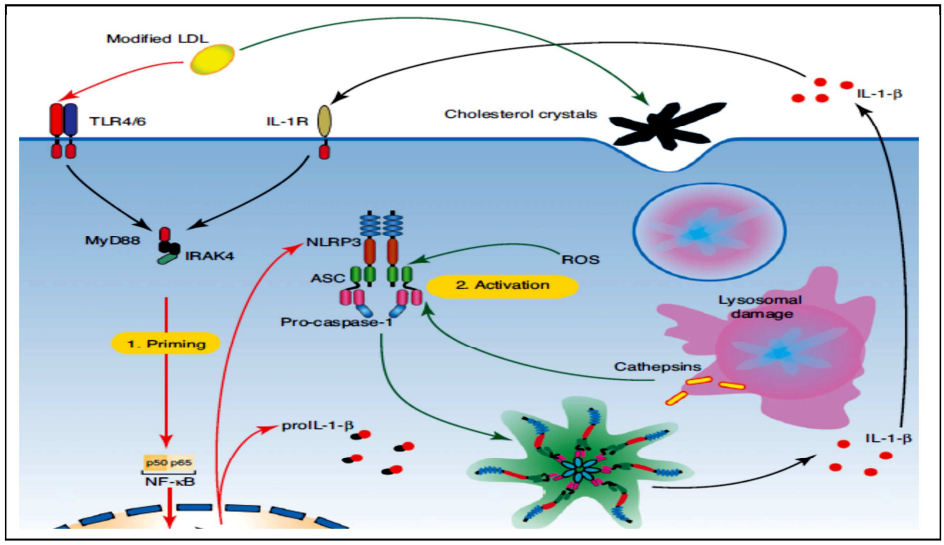
نتایج پژوهش‌های اخیر نشان می‌دهد که ویژگی فیبریلار Aβ در شناسایی و فاگوسیتوز توسط سلول‌های میکروگلیال ضروری است. این شناسایی توسط گیرنده‌های NLRP۳ صورت می‌گیرد. سپس این سلول‌های فاگوسیت کننده که دارای لیزوزوم‌های حاوی Aβ هستند، متحمل آسیب‌های ساختاری و عملکردی می‌شوند، برای مثال pH لیزوزوم حاوی Aβ کاهش می‌یابد. بنابراین لیزوزوم شروع به آزادسازی ترکیبات درونی می‌کند. از جمله‌ی این ترکیبات کاتپسین B است که به داخل سیتوپلاسم آزاد می‌شود و سبب فعال کردن کاسپاز۱ و پس از آن فعال شدن IL-۱β می‌شود تا ترشح مولکول‌های پیش

التهابی در بیماری آلزایمر آغاز گردد (۸۷-۸۶).

بیماری آترواسکلروسیس

این بیماری در دیواره‌ی سرخرگ‌های بزرگ شکل می‌گیرد و می‌تواند سبب انفارکتوس میوکاردیال شود. یکی از مشخصه‌های این بیماری، درگیر شدن سلول‌های ایمنی در دیواره‌ی سرخرگ‌ها است (۸۸). از طرفی، مطالعات نشان می‌دهد آترواسکلروسیس توسط ترکیبات درون‌زاد نیز می‌تواند پیش رود. یکی از این ترکیبات درون‌زاد مرتبط با آترواسکلروسیس کلسترول است؛ به طوری که افزایش سطوح کلسترول خون با تکوین بیماری آترواسکلروتیک ارتباط مستقیم دارد. کلسترول در این بیماری هم به شکل استرهای کلسترول در داخل سلول‌های ماکروفاژی و هم به صورت کلسترول کریستالی در داخل و خارج سلول‌ها وجود دارد. کلسترول در محلول‌های آبی حلالیت کمی دارد، بنابراین کریستال‌های کلسترول در رنگ‌آمیزی‌های بافتی به صورت شکافت‌های کریستالی کلسترول قابل شناسایی است (۹۰-۸۹).

فعال شدن اینفلامازوم NLRP۳ در آترواسکلروسیس. ابتدا LDL (Low-density lipoprotein) تغییر یافته از طریق گیرنده‌های TLR و Scavenger روی ماکروفاژها شناسایی می‌شوند. این مرحله‌ی Priming سبب افزایش بیان NLRP۳ و pro-IL-۱β می‌شود. در پی آن کریستال‌های کلسترول حاصل از LDL تغییر یافته که توسط ماکروفاژها فاگوسیتوز شده‌اند، سبب تخریب لیزوزوم و آزادسازی پروتئازهای لیزوزومی (کاتاپسین‌ها) می‌شوند. کاتاپسین‌ها همچنین در ترکیب با ROS (Reactive oxygen species) فعال شدن اینفلامازوم NLRP۳ را تعدیل می‌کنند که نتیجه‌ی آن برش کاسپاز۱ و تولید سیتوکین IL-۱ بالغ و فعال است. سپس IL-۱ از سلول آزاد می‌گردد تا سبب تداوم بیان اینفلامازوم و همچنین واسطه‌گری در پاسخ التهابی شود که نتیجه‌ی آن جریان سلول‌های ایمنی و پیش روی تشکیل پلاک‌های آترواسکلروتیک است (شکل ۳) (۹۰).



شکل ۳. مسیر پیشنهادی فعال شدن اینفلامازوم NLRP۳ (Nod-like receptor P۳Nod-like receptor) در آترواسکلروسیس

در مطالعات In vitro نشان داده شده است که ماکروفاژها در پاسخ به کریستال‌های کلسترول از مسیر وابسته به اینفلامازوم NLRP۳ می‌توانند میزان زیادی IL-۱β ترشح کنند (۵۱). در مطالعه‌ای، مغز استخوان موش‌های دارای نقص در NLRP۳، ASC، یا IL-۱α/β به موش‌های دارای نقص برای گیرنده‌ی LDL ترنسفکت شد و به دنبال آن، موش‌ها در معرض رژیم غذایی غنی از کلسترول قرار گرفتند. این موش‌ها به شکل چشمگیری در اندازه‌ی آسیب وارده به آئورت بهبودی نشان دادند. این قبیل مطالعات نشان دهنده‌ی اهمیت فعالیت اینفلامازوم سلول‌های میلوئیدی در ایجاد آترواسکلروسیس است (۹۱).

مطالعات دیگری نشان می‌دهد LDL اکسید شده توسط ماکروفاژها بلعیده می‌شود و می‌تواند از طریق گیرنده‌های TRL۴/۶، CD۱۴ و گیرنده‌های Scavenger CD۳۶ (۹۲) سبب فعال شدن سیگنالینگ از طریق MyD۸۸ و تحریک شدن کیناز IRAK-۴ شود (۹۴-۹۳). فعال شدن این مسیر، سبب فعال شدن B NFκ می‌گردد. از طرفی، این عامل رونویسی در فعال شدن پروتئین‌های درگیر در تشکیل اینفلامازوم نقش دارد. علاوه بر این، اکسیداسیون LDL وابسته به ROS است (که در ماکروفاژها تولید می‌گردد). جالب این است که LDL اکسید شده خود در تولید ROS و آسیب لیزوزومی و نیز آزادسازی ترکیبات لیزوزومی مانند کاتپسین‌ها نقش دارد. در مطالعات دیگری نشان داده شده است که کاتپسین‌ها و ROS نیز در فعال کردن اینفلامازوم NLRP۳ نقش دارند (۹۵، ۵۱).

مسیر پیشنهادی فعال شدن اینفلامازوم NLRP۳ در آترواسکلروسیس این است که ابتدا LDL تغییر یافته (برای مثال اکسید شده) توسط گیرنده‌های TLR یا Scavenger روی ماکروفاژها شناسایی می‌شود و باعث فعال شدن عامل رونویسی B NFκ و بنابراین افزایش بیان پروتئین‌های Pro-IL-۱β و NLRP۳ می‌گردد. از طرفی، این ماکروفاژها کریستال‌های کلسترول را فاگوسیتوز می‌کنند که در ادامه با تخریب لیزوزوم سبب آزادسازی پروتئازهای لیزوزومی از جمله کاتپسین‌ها می‌شوند. کاتپسین در ترکیب با ROS سبب فعال شدن اینفلامازوم NLRP۳ می‌شود و به این ترتیب، برش کاسپاز۱ و بلوغ آن صورت می‌گیرد. حال کاسپاز۱ سبب تولید IL-۱β بالغ می‌گردد (شکل ۳). این سایتوکاین‌ها رهایی از سلول سبب افزایش ترکیبات اینفلامازومی در درون همان سلول و سلول‌های اطراف و به علاوه باعث پاسخ‌های التهابی می‌شود که نتیجه‌ی آن جریان سلول‌های ایمنی و پیش‌روی تشکیل پلاک‌های آترواسکلروسیس است (۹۶).

دیابت نوع ۲

از جمله ویژگی‌های این بیماری می‌توان به مقاومت به انسولین القا شده با چاقی و از دست رفتن عملکرد سلول‌های بتا در پانکراس اشاره کرد. از ویژگی‌های دیگر، می‌توان به تجمع Islet amyloid polypeptide (IAPP) پانکراتیک اشاره کرد که توسط سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها برداشته می‌شود (۹۸-۹۷). در مطالعه‌ای نشان داده شد که تحریک سلول‌های دندریتیکی و ماکروفاژها توسط IAPP انسانی، سبب القای کاسپاز۱ و تولید IL-۱β از مسیر NLRP۳ می‌گردد (۹۹).

مطالعات مختلفی با استفاده از موش‌های تغییر یافته‌ی ژنتیکی که فاقد ترکیبات اینفلامازومی

NLRP۳، Asc و کاسپاز۱ هستند، نشان می‌دهد فعال شدن اینفلامازوم NLRP۳ مکانیسم کلیدی در مقاومت به انسولین است. از طرفی، غیر فعال کردن این اینفلامازوم در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲، سبب کاهش اضافه وزن آن‌ها می‌شود (۹۶).

یکی از مکانیسم‌های احتمالی نقش اینفلامازوم در روند دیابت نوع ۲ به این صورت است که اینفلامازوم NLRP۳ می‌تواند سیگنال‌های خطر ایجاد شده در دیابت نوع ۲ از جمله IAPP، اورات، ATP خارج سلولی، اسیدهای چرب و ROS را شناسایی کند. سپس با ASC باعث فعال شدن کاسپاز۱ و این نیز به نوبه‌ی خود سبب تولید IL-۱β و IL-۱۸ می‌شود. این دو سایتوکاین پیش التهابی به طور احتمالی در ایجاد مقاومت به انسولین و مرگ سلول‌های بتا پانکراس و بنابراین تکوین دیابت نقش دارند (۱۰۰).

سندرم Cryopyrin-associated periodic

سندرم‌های FCAS (Familial cold autoinflammatory syndrome)، MWS (Muckle–Wells syndrome) و NOMID (Neonatal onset multi-system inflammatory disease) شکل‌های مختلف یک بیماری است که در همه‌ی آن‌ها موتاسیون اتوزومی در ژن NLRP۳ رخ می‌دهد و همه‌ی آن‌ها را به عنوان سندرم‌های CAPS (Cryopyrin-associated periodic syndromes) می‌نامند. FCAS کمترین شدت را در CAPS دارد و با تب Cold-induced fever و خارش همراه کهیر شناخته می‌شود. MWS شدت بیشتری دارد و این بیماران به طور معمول مرکز عصب شنوایی از دست رفته و آرتریتیس دارند. NOMID بیشترین شدت را در انواع CAPS دارد و این بیماران نشانه‌هایی مانند رشد بیشتر در استخوان‌های دراز و یا ایجاد منتزیت مزمن دارند (۱۰۲-۱۰۱).

موتاسیون‌هایی که سبب جهش در CAPS می‌شوند، به طور معمول در کلاسترهای ژنی اطراف NOD هستند، یعنی دمینی که سبب الیگومریزاسیون پروتئین‌های NLR می‌شود و باعث افزایش فعالیت اینفلامازوم NLRP۳ و نیز افزایش ترشح IL-۱β می‌گردد. یکی از ویژگی‌های این دمین، توانایی آن در اتصال و هیدرولیز ATP است. این توانایی برای موتاسیون‌های مرتبط با CAPS جهت القای ترشح IL-۱β لازم است (۱۰۳، ۴۲).

اما مکانیسم احتمالی در این بیماری‌ها، این است که سیگنال‌های مهاری که به طور طبیعی سبب سرکوب عملکرد NLRP۳ می‌شود در صورت موتاسیون در دمین NOD از NLRP۳ برداشته می‌شود (۱۰۴). در همین راستا، K^+ سیتوزولی که به طور طبیعی باعث جلوگیری از فعالیت اینفلامازوم NLRP۳ می‌شود، در صورت موتاسیون در NLRP۳ نمی‌تواند اثر مهاری خود را ایجاد کند. مکانیسم احتمالی دوم که سبب افزایش فعالیت اینفلامازوم NLRP۳ در سلول‌های جهش یافته می‌گردد، برداشته شدن اثر سرکوبگری لوپ مهاری از روی NLRP۳ است. بر همین اساس، نشان داده شده است که در سلول‌های جهش یافته برای NLRP۳، LPS باکتریایی می‌تواند سبب القای فعالیت کاسپاز۱ و تولید IL-۱β شود (۱۰۶-۱۰۵).

نقش اینفلامازوم در سرطان کولورکتال

نقش اینفلامازوم در فیزیوپاتولوژی سرطان پیچیده است؛ به طوری که هم می‌تواند سبب التهاب

کارسینوژنیک وابسته به اینفلامازوم شود و هم در فرایند حذف پیش‌سازهای بدخیم از طریق مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده مؤثر باشد. فعال شدن اینفلامازوم می‌تواند سبب تحریک پاسخ‌های ایمنی بر ضد سلول‌های توموری گردد (۱۰۷). با استفاده از آزوکسیمتان (AOM یا Azoxymethane) در بافت کلونی، نقش اینفلامازوم در تومورزایی سرطان کولورکتال نشان داده شده است (۱۰۸). مطالعات روی مدل‌های موشی نشان می‌دهد عدم اینترلوکین‌های مرتبط با اینفلامازوم مانند IL-۱۸ می‌تواند در کارسینوژنز و پیش‌روی تومور نقش داشته باشد. در واقع، فعال شدن اینفلامازوم‌های NLRP۳ و NLRP۶ باعث کاهش بیان پروتئین مهارکننده‌ی IL-۲۲ (IL-۲۲ bp) از طریق IL-۱۸ می‌شود و به عبارت دیگر، افزایش بیان IL-۲۲ اتفاق می‌افتد. در واقع، محور IL-۲۲ bp–IL-۲۲–IL-۲۲ در تنظیم ترمیم بافت روده‌ای و تومورزنز کلون نقش حیاتی دارد (۱۰۹-۱۱۰).

در مطالعات مدل‌های موشی AOM-DSS نقص در NLRP۳ سبب التهاب و تومور بیشتری نسبت به نمونه‌ی شاهد می‌شود. در واقع، احتمال می‌رود IL-۱۸ فعال شده توسط اینفلامازوم، با حفاظت کلون در برابر تومورزنز ارتباط دارند (۱۱۱). از طرفی، با استفاده از IL-۱۸ نوترکیب، نشان داده شده است که می‌تواند از طریق مسیر احتمالی IFN-γ و مسیر سیگنالینگ ضد توموری آن، که با فعال شدن STAT۱ (Signal transducer and activator of transcription ۱) همراه است، سبب جلوگیری از تومور گردد (۱۱۲).

عدم تأثیر اینفلامازوم NLRC۴ و نیز کاسپاز۱ نیز در پیش‌روی تومورزنز نشان داده شده است. احتمال می‌رود این دو در مراحل ابتدایی تشکیل تومور نقش مهاری دارند. NLRC۴ از طریق آپوپتوز وابسته به p۵۳ سبب جلوگیری از تومورزنسیس می‌شود (۱۱۳). از طرفی، احتمال می‌رود اینفلامازوم NLRP۶ در تومورزنز نقش دارد؛ به طوری که موش‌های دارای نقص برای این پروتئین، به طور چشم‌گیری در ایجاد تومور نسبت به نمونه‌ی شاهد پیشرفت داشتند (۱۱۴).

نقرص

نقرص یک آرتریتیس التهابی است که با رسوب منوسدیم اورات (MSU یا Monosodium urate) در مفاصل همراه می‌باشد و سبب التهاب می‌گردد. اگر چه نقش MSU در نقرص از دهه‌های پیش مشخص شده بود، اما مکانیسمی که کریستال‌های MSU سبب ایجاد التهاب حاد می‌شوند، مشخص شده است (۱۱۵). بدون شک، سایتوکاین‌های پیش التهابی نقش حیاتی در هماهنگی واکنش التهابی کریستال‌های MSU دارند. مطالعات اخیر نشان می‌دهد IL-۱β به عنوان یک سایتوکاین پیش التهابی تنظیمی مهم، سبب افزایش جریان نوتروفیل‌ها به مایع سینوویال و مفصلی که مشخصه‌ی اصلی التهاب حاد است، می‌شود. در واقع، ویژگی پاتولوژیک نقرص جریان قابل توجه نوترفیل به مایع سینوول و مفصلی است، در صورتی که نوترفیل‌ها در مفصل طبیعی وجود ندارند (۱۱۶-۱۱۷).

مطالعات اخیر نشان می‌دهد فاگوسیت‌های تک هسته‌ای نقش مهمی در آغاز پاسخ به رسوب MSU بازی می‌کنند و منوسیت‌ها در معرض کریستال‌های MSU باعث ایجاد سایتوکاین‌های پیش التهابی به

ویژه IL-1β می‌شوند. به عبارت دیگر، این کریستال‌ها نقش سیگنال‌های خطر را همانند پاتوژن‌های میکروبی بازی می‌کنند (۱۱۸). اولین بار Martinon و همکاران ثابت کردند که اینفلامازوم NLRP۳ رسوب MSU را شناسایی و به دنبال آن پاسخ‌های ایمنی ذاتی را فعال می‌کند. ماکروفاژهای موش‌های دارای نقص در اجزای اینفلامازومی کاسپاز۱، ASC و NLRP۳ قادر به فعال کردن IL-1β در پاسخ به تحریک با رسوب MSU نمی‌باشند و از طرفی در جریان نوتروفیل‌ها نیز دارای مشکل می‌شوند (۴۹). همچنین ماکروفاژهای جدا شده از موش‌های $TLR۲^{-/-}$ و $TLR^{۴-/-}$ در دریافت کریستال‌های MSU نقص نشان می‌دهند و در تولید سایتوکاین‌های پیش التهابی نیز کاهش نشان می‌دهند.

این یافته‌ها نشان می‌دهد TLRها برای التهاب القا شده با کریستال MSU ضروری است. در واقع، در فاز ابتدایی کریستال‌های MSU رسوب کرده در فضای خارج سلولی مفاصل، می‌توانند توسط TLR منوسیت‌ها شناسایی شوند وسبب رونویسی pro-IL-1β گردند. کریستال‌های MSU همچنین توسط منوسیت‌ها فاگوسیتوز می‌شوند (۱۱۹).

می‌توان نقش اینفلامازوم را در نقرص این گونه شرح داد: ابتدا کریستال‌های MSU توسط TLR یا فاگوسیتوز ماکروفاژها شناسایی و بلیعده می‌شوند. کریستال‌های وارد شده توسط اینفلامازوم NLRP۳ شناسایی می‌شوند و سپس الیگومریزاسیون NLRP۳ و به دنبال آن فعال شدن کاسپاز۱ صورت می‌گیرد. همچنین مشخص شده است که کاتپسین B، ROS و جریان K^+ نیز در فعال شدن و الیگومریزاسیون NLRP۳ نقش دارد. TLRهای فعال شده توسط MSU سبب فعال شدن عامل رونویسی BNFκ می‌شود و این عامل، رونویسی از ژن pro-IL-1β را افزایش می‌دهد. حال کاسپاز۱ سبب فعال و بالغ شدن IL-1β می‌گردد. این سایتوکاین می‌تواند به مایع مفصلی خارج سلول آزاد شود و توسط گیرنده‌های IL-1 سلول‌های اندوتلیال و ماکروفاژها شناسایی گردد و در نتیجه باعث ترشح سایتوکاین‌ها و کموکاین‌های پیش التهابی از این سلول‌ها شود (۱۱۵).

بیماری‌های دیگر مرتبط با اینفلامازوم‌ها

NLRP۱ با ASC، کاسپاز۱ و کاسپاز۵ ترکیب می‌شود و مشابه اینفلامازوم NLRP۳ است. نتیجه‌ی عملکرد آن در فعال کردن کاسپاز۱ ترشح IL-1β می‌باشد. Vitiligo یک اختلال Depigmenting در پوست است و در آن ملانوسیت‌ها از دست می‌روند و به طور معمول، با بیماری‌های خودایمنی مانند آرتریت روماتوئید یا لوپوس اریتروماتوز و یا بیماری Addison همراه است. یکی از عوامل ایجاد کننده‌ی Vitiligo نقص در ژن‌های کنترل کننده‌ی NLRP۱ است (۱۲۰). NOD۲ یکی دیگر از اعضای خانواده‌ی NLR است و به طور معمول، نقص در آن در ایجاد بیماری‌های Crohn و سندرم Blau دیده می‌شود (۱۲۱).

NLRP۱۲ نوع دیگری از NLR است که به عنوان تنظیم کننده‌ی منفی فعالیت B NFκ است و جهش در آن با سندرم Guadeloupe variant periodic fever در ارتباط است. موتاسیون در NLRP۱۲ سبب از دست رفتن عمل آن و در نتیجه، کاهش عمل واسطه‌گری آن در مهار سیگنالینگ B NFκ می‌شود (۱۲۲).

کاربردهای درمانی

مهار فعالیت‌های اینفلامازوم NLRP۳ ممکن است در جلوگیری از آسیب‌هایی که باعث پاسخ التهابی در بیماری‌های کلیوی، قلبی و ایسکمی مغزی می‌شود، اثرات مفیدی داشته باشد. به علاوه، نکروز القا شده توسط التهاب در تروما و عفونت‌های ثانویه ممکن است توسط مهار کننده‌های مسیر NLRP۳ مفید باشد. در آزمایش‌هایی نشان داده شده است که استفاده از آنتاگونیست IL-1R یعنی Anakinra می‌تواند سبب کاهش در تعدادی از این بیماری‌ها شود. همچنین ویژگی‌های ادجوانتی اینفلامازوم NLRP۳ می‌تواند در افزایش ایمنوژنتیسه مواد شیمی درمانی به کار رود. تکوین آنتاگونیست‌های اینفلامازوم NLRP۳ و بهبود درک ما از مکانیسم‌های اختصاصی فعال شدن آن‌ها در کیفیت آگونیست‌های درمانی جدید مفید خواهد بود (۱۲۵-۱۲۳).

مهار کننده‌های IL-1β مانند IL-1Ra (Anakinra)، IL-1TRAP (Rilonacept) نوترکیب یا آنتی‌بادی IL-1β (Canakinumab) برای چند حالت خودالتهابی IL-1β به خصوص در بیماری CAPS مهم است (۱۲۸-۱۲۶). برمبنای برهم‌کنش IL-1Ra با IL-1RI پپتیدهای کوچک آنتاگونیستی ۱۰۱/۱ برای بیماری التهابی دستگاه گوارش به طور موفقیت‌آمیزی استفاده شده است. کاسپاز۱ نیز یکی دیگر از هدف‌های مستقیم درمان بیماری‌های التهابی است (۱۲۸).

استفاده از کلشی‌سین که یک مهار کننده‌ی میکروتوبولی است، برای درمان نقرص یا بیماری FMF (Familial Mediterranean fever) به کار می‌رود و نه تنها باعث مهار مهاجرت نوتروفیل‌ها و تولید آن می‌شود، بلکه باعث سرکوب فاگوسیتوز توسط ماکروفاژها می‌گردد (۱۲۹). از سال ۲۰۰۹ FDA (Food and Drug Administration) دوز پایین کلشی‌سین را به عنوان داروی مؤثر در درمان نقرص تأیید نمود (۱۳۰). یکی از اولین داروهای اختصاصی NLRP، Glyburide است که برای دیابت نوع ۲ به کار می‌رود. این دارو سبب مهار کانال پتاسیمی وابسته به کلسیم می‌شود و به این طریق، فعال شدن اینفلامازوم NLRP۳ را نیز مهار می‌کند (۱۳۱).

نتیجه‌گیری

از شناخت نقش سیستم ایمنی ذاتی و اهمیت آن در دفاع از میزبان زمان به نسبت زیادی می‌گذرد. اما به تازگی این اهمیت با شناخت NLRها و اینفلامازوم‌های مختلف و نقش آن‌ها در بیماری‌های مختلف چشمگیرتر شده است. نقش کلیدی اینفلامازوم در جهت تولید و ترشح سایتوکاین‌های التهاب‌زای کلیدی همانند IL-1β و IL-۱۸ از سلول‌ها می‌باشد. مطالعه‌ی اینفلامازوم‌ها و نقش مرکزی IL-1β در التهاب، می‌تواند مکانیسم‌های مولکولی بیماری‌زایی بیماری‌های التهابی و ویروسی و همین‌طور فعالیت آدجوانتی واکسن‌ها را تبیین نماید. به این ترتیب، شناخت مکانیسم‌های سلولی-مولکولی نقش انواع اینفلامازوم‌ها، فرصت‌های جدیدی در جهت تکوین راهکارهای نوین پیشگیری و درمانی در بیماری‌ها را در دسترس قرار می‌دهد؛ به طوری که موادی از قبیل Anakinra و مشتقاتش که اینفلامازوم‌ها را هدف قرار می‌دهند، چشم‌اندازی جدید در درمان بیماران مبتلا به خود التهابی فراهم نموده است.

References

1. Khare S, Luc N, Dorfleutner A, Stehlik C. Inflammasomes and their activation. Crit Rev Immunol 2010; 30(5): 463-87.
2. Janeway CA, Jr. Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology. Cold Spring Harb Symp Quant Biol 1989; 54 Pt 1: 1-13.
3. Mankan AK, Kubarenko A, Hornung V. Immunology in clinic review series; focus on autoinflammatory diseases: inflammasomes: mechanisms of activation. Clin Exp Immunol 2012; 167(3): 369-81.
4. Wells JM, Rossi O, Meijerink M, van BP. Epithelial crosstalk at the microbiota-mucosal interface. Proc Natl Acad Sci U S A 2011; 108(Suppl 1): 4607-14.
5. Franchi L, Nunez G. Immunology. Orchestrating inflammasomes. Science 2012; 337(6100): 1299-300.
6. Abdul-Sater AA, Said-Sadier N, Ojcius DM, Yilmaz O, Kelly KA. Inflammasomes bridge signaling between pathogen identification and the immune response. Drugs Today (Barc) 2009; 45(Suppl B): 105-12.
7. Haghparast A, Heidari KM, Malvandi AM. Down-regulation of CD14 transcripts in human glioblastoma cell line U87 MG. Iran J Immunol 2011; 8(2): 111-9.
8. Suzuki S, Franchi L, He Y, Munoz-Planillo R, Mimuro H, Suzuki T, et al. Shigella type III secretion protein MxiI is recognized by Naip2 to induce Nlrc4 inflammasome activation independently of Pkcdelta. PLoS Pathog 2014; 10(2): e1003926.
9. Baccala R, Gonzalez-Quintial R, Lawson BR, Stern ME, Kono DH, Beutler B, et al. Sensors of the innate immune system: their mode of action. Nat Rev Rheumatol 2009; 5(8): 448-56.
10. Burckstummer T, Baumann C, Bluml S, Dixit E, Durnberger G, Jahn H, et al. An orthogonal proteomic-genomic screen identifies AIM2 as a cytoplasmic DNA sensor for the inflammasome. Nat Immunol 2009; 10(3): 266-72.
11. Fernandes-Alnemri T, Yu JW, Datta P, Wu J, Alnemri ES. AIM2 activates the inflammasome and cell death in response to cytoplasmic DNA. Nature 2009; 458(7237): 509-13.
12. Tschopp J, Martinon F, Burns K. NALPs: a novel protein family involved in inflammation. Nat Rev Mol Cell Biol 2003; 4(2): 95-104.
13. Keller M, Ruegg A, Werner S, Beer HD. Active caspase-1 is a regulator of unconventional protein secretion. Cell 2008; 132(5): 818-31.
14. Ting JP, Lovering RC, Alnemri ES, Bertin J, Boss JM, Davis BK, et al. The NLR gene family: a standard nomenclature. Immunity 2008; 28(3): 285-7.
15. Hornung V, Ablasser A, Charrel-Dennis M, Bauernfeind F, Horvath G, Caffrey DR, et al. AIM2 recognizes cytosolic dsDNA and forms a caspase-1-activating inflammasome with ASC. Nature 2009; 458(7237): 514-8.
16. Jin T, Perry A, Jiang J, Smith P, Curry JA, Unterholzner L, et al. Structures of the HIN domain:DNA complexes reveal ligand binding and activation mechanisms of the AIM2 inflammasome and IFI16 receptor. Immunity 2012; 36(4): 561-71.
17. Bauernfeind F, Bartok E, Rieger A, Franchi L, Nunez G, Hornung V. Cutting edge: reactive oxygen species inhibitors block priming, but not activation, of the NLRP3 inflammasome. J Immunol 2011; 187(2): 613-7.
18. Bauernfeind F, Hornung V. Of inflammasomes and pathogens--sensing of microbes by the inflammasome. EMBO Mol Med 2013; 5(6): 814-26.
19. Yuan S, Yu X, Topf M, Ludtke SJ, Wang X, Akey CW. Structure of an apoptosome-procaspase-9 CARD complex. Structure 2010; 18(5): 571-83.
20. Yuan S, Yu X, Topf M, Dorstyn L, Kumar S, Ludtke SJ, et al. Structure of the Drosophila apoptosome at 6.9 a resolution. Structure 2011; 19(1): 128-40.
21. Shirasu K. The HSP90-SGT1 chaperone complex for NLR immune sensors. Annu Rev Plant Biol 2009; 60: 139-64.
22. Ting JP, Duncan JA, Lei Y. How the noninflammasome NLRs function in the innate immune system. Science 2010; 327(5963): 286-90.
23. Kadota Y, Shirasu K, Guerois R. NLR sensors meet at the SGT1-HSP90 crossroad. Trends Biochem Sci 2010; 35(4): 199-207.
24. Mayor A, Martinon F, De ST, Petrilli V, Tschopp J. A crucial function of SGT1 and HSP90 in inflammasome activity links mammalian and plant innate immune responses. Nat Immunol 2007; 8(5): 497-503.
25. Zhou R, Tardivel A, Thorens B, Choi I, Tschopp J. Thioredoxin-interacting protein links oxidative stress to inflammasome activation. Nat Immunol 2010; 11(2): 136-40.
26. Zhou R, Yazdi AS, Menu P, Tschopp J. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation. Nature 2011; 469(7329): 221-5.

27. Inohara N, Koseki T, del PL, Hu Y, Yee C, Chen S, et al. Nod1, an Apaf-1-like activator of caspase-9 and nuclear factor-kappaB. J Biol Chem 1999; 274(21): 14560-7.
28. Tada H, Aiba S, Shibata K, Ohteki T, Takada H. Synergistic effect of Nod1 and Nod2 agonists with toll-like receptor agonists on human dendritic cells to generate interleukin-12 and T helper type 1 cells. Infect Immun 2005; 73(12): 7967-76.
29. Ogura Y, Lala S, Xin W, Smith E, Dowds TA, Chen FF, et al. Expression of NOD2 in Paneth cells: a possible link to Crohn's ileitis. Gut 2003; 52(11): 1591-7.
30. Hisamatsu T, Suzuki M, Reinecker HC, Nadeau WJ, McCormick BA, Podolsky DK. CARD15/NOD2 functions as an antibacterial factor in human intestinal epithelial cells. Gastroenterology 2003; 124(4): 993-1000.
31. Barnich N, Aguirre JE, Reinecker HC, Xavier R, Podolsky DK. Membrane recruitment of NOD2 in intestinal epithelial cells is essential for nuclear factor-{kappa}B activation in muramyl dipeptide recognition. J Cell Biol 2005; 170(1): 21-6.
32. Hasegawa M, Yang K, Hashimoto M, Park JH, Kim YG, Fujimoto Y, et al. Differential release and distribution of Nod1 and Nod2 immunostimulatory molecules among bacterial species and environments. J Biol Chem 2006; 281(39): 29054-63.
33. Shaw PJ, Lamkanfi M, Kanneganti TD. NOD-like receptor (NLR) signaling beyond the inflammasome. Eur J Immunol 2010; 40(3): 624-7.
34. Asoodeh A, Haghparast A, Kashef R, Chamani J. Pro-Inflammatory Cytokine Responses of A549 Epithelial Cells to Antimicrobial Peptide Brevinin-2R. Int J Pept Res Ther 2013; 19(2): 157-62.
35. Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. Mol Cell 2002; 10(2): 417-26.
36. Letunic I, Doerks T, Bork P. SMART 6: recent updates and new developments. Nucleic Acids Res 2009; 37(Database issue): D229-D232.
37. Schultz J, Milpetz F, Bork P, Ponting CP. SMART, a simple modular architecture research tool: identification of signaling domains. Proc Natl Acad Sci U S A 1998; 95(11): 5857-64.
38. Faustin B, Lartigue L, Bruey JM, Luciano F, Sergienko E, Bailly-Maitre B, et al. Reconstituted NALP1 inflammasome reveals two-step mechanism of caspase-1 activation. Mol Cell 2007; 25(5): 713-24.
39. Gorfu G, Cirelli KM, Melo MB, Mayer-Barber K, Crown D, Koller BH, et al. Dual role for inflammasome sensors NLRP1 and NLRP3 in murine resistance to Toxoplasma gondii. MBio 2014; 5(1).
40. Boyden ED, Dietrich WF. Nalp1b controls mouse macrophage susceptibility to anthrax lethal toxin. Nat Genet 2006; 38(2): 240-4.
41. Newman ZL, Leppla SH, Moayeri M. CA-074Me protection against anthrax lethal toxin. Infect Immun 2009; 77(10): 4327-36.
42. Agostini L, Martinon F, Burns K, McDermott MF, Hawkins PN, Tschopp J. NALP3 forms an IL-1beta-processing inflammasome with increased activity in Muckle-Wells autoinflammatory disorder. Immunity 2004; 20(3): 319-25.
43. Rathinam VA, Vanaja SK, Waggoner L, Sokolovska A, Becker C, Stuart LM, et al. TRIF licenses caspase-11-dependent NLRP3 inflammasome activation by gram-negative bacteria. Cell 2012; 150(3): 606-19.
44. Allen IC, Scull MA, Moore CB, Holl EK, McElvania-TeKippe E, Taxman DJ, et al. The NLRP3 inflammasome mediates in vivo innate immunity to influenza A virus through recognition of viral RNA. Immunity 2009; 30(4): 556-65.
45. Gross O, Poeck H, Bscheider M, Dostert C, Hannesschlager N, Endres S, et al. Syk kinase signalling couples to the Nlrp3 inflammasome for anti-fungal host defence. Nature 2009; 459(7245): 433-6.
46. Mariathasan S, Weiss DS, Newton K, McBride J, O'Rourke K, Roose-Girma M, et al. Cryopyrin activates the inflammasome in response to toxins and ATP. Nature 2006; 440(7081): 228-32.
47. Harder J, Franchi L, Munoz-Planillo R, Park JH, Reimer T, Nunez G. Activation of the Nlrp3 inflammasome by Streptococcus pyogenes requires streptolysin O and NF-kappa B activation but proceeds independently of TLR signaling and P2X7 receptor. J Immunol 2009; 183(9): 5823-9.
48. Ichinohe T, Pang IK, Iwasaki A. Influenza virus activates inflammasomes via its intracellular M2 ion channel. Nat Immunol 2010; 11(5): 404-10.
49. Martinon F, Petrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. Nature 2006; 440(7081): 237-41.
50. Halle A, Hornung V, Petzold GC, Stewart CR, Monks BG, Reinheckel T, et al. The NALP3 inflammasome is involved in the innate immune response to amyloid-beta. Nat Immunol 2008; 9(8): 857-65.

51. Duewell P, Kono H, Rayner KJ, Sirois CM, Vladimer G, Bauernfeind FG, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. Nature 2010; 464(7293): 1357-61.
52. Dostert C, Petrilli V, Van Bruggen R, Steele C, Mossman BT, Tschopp J. Innate immune activation through Nalp3 inflammasome sensing of asbestos and silica. Science 2008; 320(5876): 674-7.
53. Cassel SL, Sutterwala FS. Sterile inflammatory responses mediated by the NLRP3 inflammasome. Eur J Immunol 2010; 40(3): 607-11.
54. Franchi L, Munoz-Planillo R, Reimer T, Eigenbrod T, Nunez G. Inflammasomes as microbial sensors. Eur J Immunol 2010; 40(3): 611-5.
55. Sodergren E, Weinstock GM, Davidson EH, Cameron RA, Gibbs RA, Angerer RC, et al. The genome of the sea urchin Strongylocentrotus purpuratus. Science 2006; 314(5801): 941-52.
56. Iyer SS, Pulskens WP, Sadler JJ, Butter LM, Teske GJ, Ulland TK, et al. Necrotic cells trigger a sterile inflammatory response through the Nlrp3 inflammasome. Proc Natl Acad Sci U S A 2009; 106(48): 20388-93.
57. Compan V, Baroja-Mazo A, Lopez-Castejon G, Gomez AI, Martinez CM, Angosto D, et al. Cell volume regulation modulates NLRP3 inflammasome activation. Immunity 2012; 37(3): 487-500.
58. Ghiringhelli F, Apetoh L, Tesniere A, Aymeric L, Ma Y, Ortiz C, et al. Activation of the NLRP3 inflammasome in dendritic cells induces IL-1beta-dependent adaptive immunity against tumors. Nat Med 2009; 15(10): 1170-8.
59. Ichinohe T, Lee HK, Ogura Y, Flavell R, Iwasaki A. Inflammasome recognition of influenza virus is essential for adaptive immune responses. J Exp Med 2009; 206(1): 79-87.
60. Kanneganti TD, Body-Malapel M, Amer A, Park JH, Whitfield J, Franchi L, et al. Critical role for Cryopyrin/Nalp3 in activation of caspase-1 in response to viral infection and double-stranded RNA. J Biol Chem 2006; 281(48): 36560-8.
61. Ghaemi-Bafghi M, Haghparast A. Viral evasion and subversion mechanisms of the host immune system. Zahedan J Res Med Sci 2013; 15(10): 1-6.
62. Hise AG, Tomalka J, Ganesan S, Patel K, Hall BA, Brown GD, et al. An essential role for the NLRP3 inflammasome in host defense against the human fungal pathogen Candida albicans. Cell Host Microbe 2009; 5(5): 487-97.
63. Dostert C, Guarda G, Romero JF, Menu P, Gross O, Tardivel A, et al. Malarial hemozoin is a Nalp3 inflammasome activating danger signal. PLoS One 2009; 4(8): e6510.
64. Shio MT, Eisenbarth SC, Savaria M, Vinet AF, Bellemare MJ, Harder KW, et al. Malarial hemozoin activates the NLRP3 inflammasome through Lyn and Syk kinases. PLoS Pathog 2009; 5(8): e1000559.
65. Hornung V, Bauernfeind F, Halle A, Samstad EO, Kono H, Rock KL, et al. Silica crystals and aluminum salts activate the NALP3 inflammasome through phagosomal destabilization. Nat Immunol 2008; 9(8): 847-56.
66. Lima-Junior DS, Costa DL, Carregaro V, Cunha LD, Silva AL, Mineo TW, et al. Inflammasome-derived IL-1beta production induces nitric oxide-mediated resistance to Leishmania. Nat Med 2013; 19(7): 909-15.
67. Grenier JM, Wang L, Manji GA, Huang WJ, Al-Garawi A, Kelly R, et al. Functional screening of five PYPAF family members identifies PYPAF5 as a novel regulator of NF-kappaB and caspase-1. FEBS Lett 2002; 530(1-3): 73-8.
68. Elinav E, Strowig T, Kau AL, Henao-Mejia J, Thaiss CA, Booth CJ, et al. NLRP6 inflammasome regulates colonic microbial ecology and risk for colitis. Cell 2011; 145(5): 745-57.
69. Wang L, Manji GA, Grenier JM, Al-Garawi A, Merriam S, Lora JM, et al. PYPAF7, a novel PYRIN-containing Apaf1-like protein that regulates activation of NF-kappa B and caspase-1-dependent cytokine processing. J Biol Chem 2002; 277(33): 29874-80.
70. Mariathasan S, Newton K, Monack DM, Vucic D, French DM, Lee WP, et al. Differential activation of the inflammasome by caspase-1 adaptors ASC and Ipaf. Nature 2004; 430(6996): 213-8.
71. Poyet JL, Srinivasula SM, Tnani M, Razmara M, Fernandes-Alnemri T, Alnemri ES. Identification of Ipaf, a human caspase-1-activating protein related to Apaf-1. J Biol Chem 2001; 276(30): 28309-13.
72. Miao EA, Mao DP, Yudkovsky N, Bonneau R, Lorang CG, Warren SE, et al. Innate immune detection of the type III secretion apparatus through the NLRC4 inflammasome. Proc Natl Acad Sci U S A 2010; 107(7): 3076-80.
73. Zamboni DS, Kobayashi KS, Kohlsdorf T, Ogura Y, Long EM, Vance RE, et al. The Birc1e cytosolic pattern-recognition receptor contributes to the detection and control of Legionella pneumophila infection. Nat Immunol 2006; 7(3): 318-25.
74. Damm A, Lautz K, Kufer TA. Roles of

NLRP10 in innate and adaptive immunity. Microbes Infect 2013; 15(6-7): 516-23.
75. Wang Y, Hasegawa M, Imamura R, Kinoshita T, Kondo C, Konaka K, et al. PYNOD, a novel Apaf-1/CED4-like protein is an inhibitor of ASC and caspase-1. Int Immunol 2004; 16(6): 777-86.
76. Lech M, Avila-Ferrufino A, Skuginna V, Susanti HE, Anders HJ. Quantitative expression of RIG-like helicase, NOD-like receptor and inflammasome-related mRNAs in humans and mice. Int Immunol 2010; 22(9): 717-28.
77. Krishnaswamy JK, Chu T, Eisenbarth SC. Beyond pattern recognition: NOD-like receptors in dendritic cells. Trends Immunol 2013; 34(5): 224-33.
78. Eisenbarth SC, Williams A, Colegio OR, Meng H, Strowig T, Rongvaux A, et al. NLRP10 is a NOD-like receptor essential to initiate adaptive immunity by dendritic cells. Nature 2012; 484(7395): 510-3.
79. Roberts TL, Idris A, Dunn JA, Kelly GM, Burnton CM, Hodgson S, et al. HIN-200 proteins regulate caspase activation in response to foreign cytoplasmic DNA. Science 2009; 323(5917): 1057-60.
80. Kawane K, Ohtani M, Miwa K, Kizawa T, Kanbara Y, Yoshioka Y, et al. Chronic polyarthritis caused by mammalian DNA that escapes from degradation in macrophages. Nature 2006; 443(7114): 998-1002.
81. Rathinam VA, Jiang Z, Waggoner SN, Sharma S, Cole LE, Waggoner L, et al. The AIM2 inflammasome is essential for host defense against cytosolic bacteria and DNA viruses. Nat Immunol 2010; 11(5): 395-402.
82. Kim S, Bauernfeind F, Ablasser A, Hartmann G, Fitzgerald KA, Latz E, et al. Listeria monocytogenes is sensed by the NLRP3 and AIM2 inflammasome. Eur J Immunol 2010; 40(6): 1545-51.
83. Fernandes-Alnemri T, Yu JW, Juliana C, Solorzano L, Kang S, Wu J, et al. The AIM2 inflammasome is critical for innate immunity to Francisella tularensis. Nat Immunol 2010; 11(5): 385-93.
84. Ge J, Gong YN, Xu Y, Shao F. Preventing bacterial DNA release and absent in melanoma 2 inflammasome activation by a Legionella effector functioning in membrane trafficking. Proc Natl Acad Sci U S A 2012; 109(16): 6193-8.
85. Liu L, Chan C. The role of inflammasome in Alzheimer's disease. Ageing Res Rev 2014; 15: 6-15.
86. Frackowiak J, Wisniewski HM, Wegiel J, Merz GS, Iqbal K, Wang KC. Ultrastructure of the microglia that phagocytose amyloid and the microglia that produce beta-amyloid fibrils. Acta Neuropathol 1992; 84(3): 225-33.
87. Mueller-Steiner S, Zhou Y, Arai H, Roberson ED, Sun B, Chen J, et al. Antiamyloidogenic and neuroprotective functions of cathepsin B: implications for Alzheimer's disease. Neuron 2006; 51(6): 703-14.
88. Lusis AJ. Atherosclerosis. Nature 2000; 407(6801): 233-41.
89. Wright SD, Burton C, Hernandez M, Hassing H, Montenegro J, Mundt S, et al. Infectious agents are not necessary for murine atherogenesis. J Exp Med 2000; 191(8): 1437-42.
90. Goldstein JL, Brown MS. Lipoprotein receptors, cholesterol metabolism, and atherosclerosis. Arch Pathol 1975; 99(4): 181-4.
91. Rajamaki K, Lappalainen J, Oorni K, Valimaki E, Matikainen S, Kovanen PT, et al. Cholesterol crystals activate the NLRP3 inflammasome in human macrophages: a novel link between cholesterol metabolism and inflammation. PLoS One 2010; 5(7): e11765.
92. Stewart CR, Stuart LM, Wilkinson K, van Gils JM, Deng J, Halle A, et al. CD36 ligands promote sterile inflammation through assembly of a Toll-like receptor 4 and 6 heterodimer. Nat Immunol 2010; 11(2): 155-61.
93. Kleemann R, Zadelaar S, Kooistra T. Cytokines and atherosclerosis: a comprehensive review of studies in mice. Cardiovasc Res 2008; 79(3): 360-76.
94. Febbraio M, Podrez EA, Smith JD, Hajjar DP, Hazen SL, Hoff HF, et al. Targeted disruption of the class B scavenger receptor CD36 protects against atherosclerotic lesion development in mice. J Clin Invest 2000; 105(8): 1049-56.
95. Napoli C, de NF, Palinski W. Multiple role of reactive oxygen species in the arterial wall. J Cell Biochem 2001; 82(4): 674-82.
96. De ND, Latz E. NLRP3 inflammasomes link inflammation and metabolic disease. Trends Immunol 2011; 32(8): 373-9.
97. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. Nature 2006; 444(7121): 840-6.
98. de Koning EJ, van den Brand JJ, Mott VL, Charge SB, Hansen BC, Bodkin NL, et al. Macrophages and pancreatic islet amyloidosis. Amyloid 1998; 5(4): 247-54.
99. Masters SL, Dunne A, Subramanian SL, Hull RL, Tannahill GM, Sharp FA, et al. Activation of the NLRP3 inflammasome by islet amyloid polypeptide provides a mechanism for enhanced IL-1beta in type 2 diabetes. Nat Immunol 2010; 11(10): 897-904.

100. Dixit VD. Nlrp3 inflammasome activation in type 2 diabetes: is it clinically relevant? Diabetes 2013; 62(1): 22-4.
101. Feldmann J, Prieur AM, Quartier P, Berquin P, Certain S, Cortis E, et al. Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome is caused by mutations in CIAS1, a gene highly expressed in polymorphonuclear cells and chondrocytes. Am J Hum Genet 2002; 71(1): 198-203.
102. Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, Wanderer AA, Kolodner RD. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. Nat Genet 2001; 29(3): 301-5.
103. Dowds TA, Masumoto J, Zhu L, Inohara N, Nunez G. Cryopyrin-induced interleukin 1beta secretion in monocytic cells: enhanced activity of disease-associated mutants and requirement for ASC. J Biol Chem 2004; 279(21): 21924-8.
104. Brydges SD, Mueller JL, McGeough MD, Pena CA, Misaghi A, Gandhi C, et al. Inflammasome-mediated disease animal models reveal roles for innate but not adaptive immunity. Immunity 2009; 30(6): 875-87.
105. Meng G, Zhang F, Fuss I, Kitani A, Strober W. A mutation in the Nlrp3 gene causing inflammasome hyperactivation potentiates Th17 cell-dominant immune responses. Immunity 2009; 30(6): 860-74.
106. Ozkurede VU, Franchi L. Immunology in clinic review series; focus on autoinflammatory diseases: role of inflammasomes in autoinflammatory syndromes. Clin Exp Immunol 2012; 167(3): 382-90.
107. Zitvogel L, Kepp O, Galluzzi L, Kroemer G. Inflammasomes in carcinogenesis and anticancer immune responses. Nat Immunol 2012; 13(4): 343-51.
108. Tanaka T, Kohno H, Suzuki R, Yamada Y, Sugie S, Mori H. A novel inflammation-related mouse colon carcinogenesis model induced by azoxymethane and dextran sodium sulfate. Cancer Sci 2003; 94(11): 965-73.
109. Huber S, Gagliani N, Zenewicz LA, Huber FJ, Bosurgi L, Hu B, et al. IL-22BP is regulated by the inflammasome and modulates tumorigenesis in the intestine. Nature 2012; 491(7423): 259-63.
110. Nunes T, de Souza HS. Inflammasome in intestinal inflammation and cancer. Mediators Inflamm 2013; 2013: 654963.
111. Salcedo R, Worschech A, Cardone M, Jones Y, Gyulai Z, Dai RM, et al. MyD88-mediated signaling prevents development of adenocarcinomas of the colon: role of interleukin 18. J Exp Med 2010; 207(8): 1625-36.
112. Zaki MH, Vogel P, Body-Malapel M, Lamkanfi M, Kanneganti TD. IL-18 production downstream of the Nlrp3 inflammasome confers protection against colorectal tumor formation. J Immunol 2010; 185(8): 4912-20.
113. Hu B, Elinav E, Huber S, Booth CJ, Strowig T, Jin C, et al. Inflammation-induced tumorigenesis in the colon is regulated by caspase-1 and NLRC4. Proc Natl Acad Sci U S A 2010; 107(50): 21635-40.
114. Normand S, Delanoye-Crespin A, Bressenot A, Huot L, Grandjean T, Peyrin-Biroulet L, et al. Nod-like receptor pyrin domain-containing protein 6 (NLRP6) controls epithelial self-renewal and colorectal carcinogenesis upon injury. Proc Natl Acad Sci U S A 2011; 108(23): 9601-6.
115. Kingsbury SR, Conaghan PG, McDermott MF. The role of the NLRP3 inflammasome in gout. J Inflamm Res 2011; 4: 39-49.
116. Yagnik DR, Hillyer P, Marshall D, Smythe CD, Krausz T, Haskard DO, et al. Noninflammatory phagocytosis of monosodium urate monohydrate crystals by mouse macrophages. Implications for the control of joint inflammation in gout. Arthritis Rheum 2000; 43(8): 1779-89.
117. Landis RC, Yagnik DR, Florey O, Philippidis P, Emons V, Mason JC, et al. Safe disposal of inflammatory monosodium urate monohydrate crystals by differentiated macrophages. Arthritis Rheum 2002; 46(11): 3026-33.
118. Shi Y, Evans JE, Rock KL. Molecular identification of a danger signal that alerts the immune system to dying cells. Nature 2003; 425(6957): 516-21.
119. Liu-Bryan R, Scott P, Sydlaske A, Rose DM, Terkeltaub R. Innate immunity conferred by Toll-like receptors 2 and 4 and myeloid differentiation factor 88 expression is pivotal to monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation. Arthritis Rheum 2005; 52(9): 2936-46.
120. Jin Y, Mailloux CM, Gowan K, Riccardi SL, LaBerge G, Bennett DC, et al. NALP1 in vitiligo-associated multiple autoimmune disease. N Engl J Med 2007; 356(12): 1216-25.
121. Martinon F, Mayor A, Tschopp J. The inflammasomes: guardians of the body. Annu Rev Immunol 2009; 27: 229-65.
122. Jeru I, Duquesnoy P, Fernandes-Alnemri T, Cochet E, Yu JW, Lackmy-Port-Lis M, et al. Mutations in NALP12 cause hereditary periodic fever syndromes. Proc Natl Acad Sci U S A 2008; 105(5): 1614-9.
123. Banwell V, Sena ES, Macleod MR. Systematic review and stratified meta-analysis

of the efficacy of interleukin-1 receptor antagonist in animal models of stroke. J Stroke Cerebrovasc Dis 2009; 18(4): 269-76.

124. Wanderer AA. Rationale for IL-1beta targeted therapy for ischemia-reperfusion induced pulmonary and other complications in sickle cell disease. J Pediatr Hematol Oncol 2009; 31(8): 537-8.

125. Tabatabaeizadeh SE, Haghparast A. Improving the effectiveness of adjuvants: targeting innate immune receptors with a special focus on toll-like receptor agonists. J Isfahan Med Sch 2013; 30(214): 1986-2009. [In Persian].

126. Hoffman HM. Therapy of autoinflammatory syndromes. J Allergy Clin Immunol 2009; 124(6): 1129-38.

127. Hawkins PN, Lachmann HJ, McDermott MF. Interleukin-1-receptor antagonist in the Muckle-Wells syndrome. N Engl J Med 2003; 348(25): 2583-4.

128. Quiniou C, Sapieha P, Lahaie I, Hou X, Brault S, Beauchamp M, et al. Development of a novel noncompetitive antagonist of IL-1 receptor. J Immunol 2008; 180(10): 6977-87.

129. Molad Y. Update on colchicine and its mechanism of action. Curr Rheumatol Rep 2002; 4(3): 252-6.

130. Crittenden DB, Pillinger MH. New therapies for gout. Annu Rev Med 2013; 64: 325-37.

131. Lamkanfi M, Mueller JL, Vitari AC, Misaghi S, Fedorova A, Deshayes K, et al. Glyburide inhibits the Cryopyrin/Nalp3 inflammasome. J Cell Biol 2009; 187(1): 61-70.

Journal of Isfahan Medical School
Received: 11.07.2014
Vol. 32, No. 304, 1st Week, December 2014
Accepted: 24.09.2014

Inflammasomes and Their Role in Diseases

Amin Tavassoli MSc[1], Alireza Haghparast DVM, PhD[2]

Review Article

Abstract

Inflammasomes are cytosolic receptors which can detect microbial pathogens and endogenous danger signals resulting from stress or cell damages. Inflammasome complexes are either formed in cytosol by NOD (nucleotide-binding oligomerization domain)-like receptor (NLRs) family or the absent in melanoma 2 (Aim2) protein, a member of PYHIN (pyrin and HIN domain-containing protein) family. Inflammasome activation leads to the activation of caspase 1, which in turns leads to the maturation of pro-inflammatory cytokines. In this review, first the structural features and biological functions of different types of inflammasomes will be discussed and then we will focus on the molecular mechanisms of inflammasomes in several diseases pathogenesis. Understanding these mechanisms will provide us with valuable information underlying disease pathogenesis as well as development of new and effective therapeutic and preventive strategies to combat these disorders.

Keywords: Inflammasomes, NLRP3, Atherosclerosis, Gout

Citation: Tavassoli A, Haghparast A. **Inflammasomes and Their Role in Diseases.** J Isfahan Med Sch 2014; 32(304): 1668-89

1- PhD Candidate, Department of Biotechnology, School of Veterinary Medicine, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran
2- Assistant Professor, Department of Immunology and Biotechnology, School of Veterinary Medicine AND Institute of Biotechnology, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran
Corresponding Author: Alireza Haghparast DVM, PhD, Email: haghparast@um.ac.ir