

STRESZCZENIE

Receptory NOD-podobne są to białka cytosolowe biorące udział w procesach zapalnych i uruchamianiu zaprogramowanej śmierci komórek. Ulegają aktywacji poprzez czynniki patogenne i niezakaźne. U człowieka wykryto 23 różnych białek należących do tej rodziny receptorów. Niektóre receptory tworzą z prokaspazami i cząsteczkami adaptorowymi ASC wielobiałkowe kompleksy. W ostatnim czasie zwrócono uwagę na istotną rolę receptorów NOD-podobnych nie tylko w powstawaniu zakażeń, nowotworach, chorobach autoimmunizacyjnych i neurodegeneracyjnych (stwardnienie rozsiane, choroba Alzheimera, choroba Parkinsona), ale również w patogenezie chorób metabolicznych, takich jak otyłość, niealkoholowe stłuszczenie wątroby (NAFLD, ang. *non-alcoholic fatty disease*), niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (NASH, ang. *non-alcoholic steatohepatitis*), cukrzyca typu 2, miażdżycę tętnic, nadciśnienie tętnicze. W niniejszym artykule scharakteryzowano rodzinę receptorów NOD-podobnych oraz omówiono ich udział w patogenezie chorób metabolicznych.

WPROWADZENIE

Wrodzona odpowiedź immunologiczna stanowi pierwszą linię obrony przed czynnikami patogennymi. Uczestniczą w niej receptory, tzw. receptory rozpoznające patogeny (PRR, ang. *pattern recognition receptors*, *pathogen recognition receptors*). Rozpoznają one zachowane w ewolucji struktury drobnoustrojów zwane wzorcami molekularnymi związanymi z patogenami (PAMPs, ang. *pathogen associated molecular pattern*,) lub nieinfekcyjne związane z uszkodzeniem tkanki (DAMP, ang. *damage-associated molecular pattern molecules*) [1].

W ten sposób uruchamiane są liczne szlaki sygnałowe, które aktywują czynniki transkrypcyjne i produkcję cytokin prozapalnych. W skład PRRs wchodzi co najmniej 5 grup receptorów: a) transbłonowe receptory Toll-podobne (TLRs, ang. *Toll-like receptors*), b) wewnątrzkomórkowe receptory NOD-podobne (NLRs, ang. *NOD-like receptors*), c) cytoplazmatyczne receptory RLRs (ang. *RIG-I-like receptors*), d) receptory lektynowe (CLRs, ang. *C-type lectin receptors*), e) receptory AIM2-podobne (ALRs, ang. *AIM2-like receptor*) [1,18].

W ostatnim czasie zwrócono uwagę na istotną rolę białek NOD-podobnych nie tylko w powstawaniu zakażeń, w nowotworach, chorobach autoimmunizacyjnych, neurodegeneracyjnych (stwardnienie rozsiane, choroba Alzheimera, choroba Parkinsona), ale również w patogenezie chorób metabolicznych, takich jak otyłość, niealkoholowe stłuszczenie wątroby (NAFLD, ang. *non-alcoholic fatty disease*), niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (NASH, ang. *non-alcoholic steatohepatitis*), cukrzyca typu 2, miażdżycę tętnic, nadciśnienie tętnicze [3,4,7]. Receptory NOD-podobne posiadają szeroki zakres rozpoznawania, nie tylko struktur drobnoustrojów, ale także tych, nieinfekcyjnych czynników, związanych z uszkodzeniem tkanki. Są zaangażowane w procesy zapalne i inicjację zaprogramowanej śmierci komórki tzw. apoptozę [3,4].

CHARAKTERYSTYKA RODZINY RECEPTORÓW NOD-PODOBNYCH (NLRs)

U człowieka w skład rodziny receptorów NOD-podobnych wchodzi co najmniej 23 różne białka posiadające podobny układ domen [2,6]. Składają się z 3 zachowanych ewolucyjnie domen: a) domeny efektorowej (domena PYD, ang. *pyrin domain* lub CARD, ang. *caspase recruitment domain containing*), znajdująca się na N-końcu, której zadaniem jest przekazywanie sygnału; b) centralnej domeny (NBD, ang. *nucleotide-binding oligomerization domain*), odpowiedzialnej za wiązanie nukleotydów i oligomeryzację białek; c) domeny LRR (ang. *leucine rich repeats*) na C-końcu receptora, bogatej w powtórzenia leucynowe, uczestnicząca w rozpoznawaniu ligandu i autoregulacji. W zależności od typu N-końcowej domeny oraz różną strukturę pozostałych domen rodzinę receptorów NOD-po-

Renata H. Grzywa✉

Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Zakład Mikrobiologii i Immunologii Klinicznej, Warszawa

✉Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Zakład Mikrobiologii i Immunologii Klinicznej, Al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa; tel.: (22) 815 70 32 lub 71-67, e-mail: r.grzywa@ipczd.pl lub renata_grzywa@wp.pl

Artykuł otrzymano 3 października 2017 r.
Artykuł zaakceptowano 12 października 2017 r.

Słowa kluczowe: receptory NOD-podobne, inflamasomy, choroby metaboliczne

Wykaz skrótów: PRR – receptory rozpoznające wzorce, inaczej receptory rozpoznające patogeny; PAMPs – wzorce molekularne związane z patogenami; DAMPs – wzorce molekularne związane z uszkodzeniem tkanki; NLRs – receptory NOD-podobne; ASC – adaptorowe białko apoptotyczne; NF-κB – jądrowy czynnik transkrypcyjny; NBD – domena centralna receptorów NOD-podobnych

Podziękowania: Pracy przeglądowa powstała w trakcie realizacji zadania badawczego służącego rozwojowi młodego naukowca nr M20/16 finansowanego ze środków dotacji celowej MNiSW. Autor pracy składa serdeczne podziękowania pani dr Joannie Trojanek za cenne uwagi i poświęcony czas podczas pisanie pracy.

dobnych podzielono na 5 podrodziny: NLRP, NLRC, NLRA, NLRB, NLRX wg HUGO Gene Nomenclature Committee [2,6,17].

Najlichnieszą grupę stanowi podrodzina NLRP zwana również NALP (ang. *nucleotide-binding oligomerization domain, leucine rich repeat and pyrin domain containing*). W jej skład wchodzi 14 cytoplazmatycznych białek. Niektóre z tych białek biorą udział w aktywacji platformy zapalnej t.j. inflammasomu [2,17,21]. Wspólną cechą członków tej podrodziny jest obecność domeny efektorowej PYD (ang. *pyrin domain*), która przyłącza białko adaptorowe ASC oraz domeny centralnej (NBD, ang. *nucleotide-binding oligomerization domain*), która reguluje zależną od ATP oligomeryzację receptora. Białka z podrodziny NLRP, to jest NLRP1 i NALP10, mają nieco odmienną budowę. Białko NLRP1, w regionie C-końcowym posiada dodatkową domenę FIIND oraz domenę CARD (ang. *caspase recruitment domain containing*) [17,21]. Nieznana jest jeszcze funkcja domeny FIIND. Natomiast domena CARD ma zdolności do przyłączania kaspaz biorących udział w apoptozie (kaspaza 2 i kaspaza 3) i zapaleniu (kaspaza 1 i kaspaza 5). Ponadto może indukować sygnały wewnątrzkomórkowe niezależnie od oddziaływań z kaspazami. Białko NALP10 wyróżnia się brakiem domeny LRR [2,17,21].

Podrodzina NLRC składa się z 5 białek: NOD1 (ang. *nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein*), NOD2, NLRC3 (NOD3), NLRC4 (IPAF) i NLRC 5. Wspólną ich cechą jest obecność domeny efektorowej CARD. Najlepiej poznanymi są białka NOD1 i NOD2, których cechą charakterystyczną jest reakcja na reszty bakteryjnego peptydoglikanu (PGN, ang. *peptidoglycan*). Receptor NOD1 rozpoznaje kwas γ -D-glutamyl-mezo-diaminopimelinowy (iEDAP, ang. *γ -D-glutamyl-meso-diaminopimelic acid*) natomiast NOD2 rozpoznaje dwupeptyd muramylowy (MDP, ang. *muramyl dipeptide*) [13,17,21]. Receptor NOD2 może poza tym alternatywnie aktywować IRF3 (ang. *interferon regulatory factor 3*) i NF- κ B (ang. *nuclear factor κ B*) poprzez wirusowe ssRNA (ang. *single-stranded RNA*). Ponadto receptory NOD1 i NOD2 uczestniczą w aktywacji czynnika transkrypcyjnego NF- κ B oraz AP-1 (ang. *activator protein1*) poprzez kinazę RICK2 (ang. *serine/threonine kinase receptor-interacting protein 2*), w procesach autofagocytozy oraz tworzenia wolnych rodników (ROS, ang. *reactive oxygen species*) podczas zakażenia [17,21]. Skutkiem tych działań jest produkcja cytokin prozapalnych (IL-1 β , IL-18), a w przypadku NOD2 może być również uwalnianie interferonu β typu I (IFN- β). Inne receptory tej podrodziny to IPAF i NLRC5. IPAF uczestniczy w aktywacji kaspazy 1 i podobnie jak NLRC5 w aktywacji inflammasomu. Najslabiej poznano działanie białka NOD3. Prawdopodobnie hamuje ono uwalnianie czynnika NF- κ B na drodze zależnej od receptorów Toll-podobnych [2,17,21].

Pozostałe 3 podrodziny (NLRA, NLRB, NLRX) posiadają po jednym znanym przedstawicielu; kolejno CIITA (ang. *class II transactivator*), NAIP (ang. *neuronal apoptosis inhibitory protein*, NLRB1), NLRX1 [17,21].

Białko CIITA dodatkowo w swojej strukturze, oprócz specyficznych domen dla NLRs, zawiera domenę AD (ang.

transactivator domain). Pełni ważną funkcję w modulacji odpowiedzi immunologicznej poprzez regulację poziomu typu konstytutywnego i indukowanego cząsteczek MHC klasy II (ang. *major histocompatibility complex class II*) oraz innych genów powiązane z prezentacją antygeny [17,21].

Neuronalne białko hamujące apoptozę (NAIP) wykryto w rdzeniowym zaniku mięśni. Jest związane z chorobami neurodegeneracyjnymi. Charakteryzuje się obecnością domeny BIR (ang. *baculoviral inhibitory repeat*) na N-końcu. Domena ta, poprzez blokowanie aktywności kaspaz efektorowych (szczególnie kaspazy 3 i kaspazy 7), hamuje procesy naturalnej śmierci komórki (działanie antyapoptotyczne) [17,21]

Białko NLRX1 (ang. *nucleotide-binding oligomerization domain, leucine rich repeat containing X1*) występuje w mitochondriach. W swej strukturze posiada na N-końcu domenę niewykazującą podobieństwa do pozostałych grup, stąd nazwa domena X. Domena ta, wzmacnia szlaki sygnałowe do wytwarzania reaktywnych form tlenu (ROS) i hamuje odpowiedź przeciwwirusową na drodze zależnej od RIG-I (ang. *retinoic acid-inducible gene 1*) [17,21]. Ponadto stwierdzono, że NLRX1 blokuje fosforylację IKK (ang. *I κ B kinase*), a poprzez to negatywnie wpływa na uwalnianie czynnika transkrypcyjnego NF- κ B w sygnalizacji zależnej od TLR [17,21].

KSZTAŁTOWANIE INFLAMASOMÓW PRZEZ RECEPTORY NOD-PODOBNE I ICH AKTYWACJA

Inflammasomy to niedawno odkryte wielobiałkowe kompleksy cytosolowe, aktywowane poprzez struktury drobnoustrojów oraz przez cząsteczki powstałe na skutek zaburzeń metabolicznych i uszkodzeń tkanek. Odgrywają kluczową rolę we wrodzonej odpowiedzi odpornościowej [15]. Inflammasomy produkowane są w monocytach, makrofagach, limfocytach T, komórkach nabłonkowych, fibroblastach, miofibroblastach, keratynocytach oraz komórkach gwiazdzistych wątroby. W tworzeniu inflammasomów szczególny udział biorą przedstawiciele podrodziny NLRP t.j. NLRP1, NLRP3, NLRP6, NLRP10, NLRP12 oraz podrodziny NLRC - IPAF i NLRC5 [2,15,16]. Aktywne inflammasomy, za pośrednictwem domen CARD, przekształcają różne prokaspazy w ich aktywne formy (kaspazy), takie jak: kaspazy 1, 4, 5. Najważniejsze znaczenie ma kaspaza 1, która uruchamia dwie odpowiedzi komórkowe przeciw PAMPs i DAMPs: a) prozapalną, przez przekształcenie cytokin pro-IL-1 β oraz pro-IL-18 w ich aktywne formy IL-1 β , IL-18 (aktywacja zapalnych) [15,16,22,23].

CHARAKTERYSTYKA NAJWAŻNIEJSZYCH INFLAMASOMÓW

INFLAMASOM NLRP3

Najlepiej do tej pory poznany jest inflammasom utworzony przez białko NLRP3 i białko adaptorowe ASC (ang. *apoptosis-associated speck-like protein containing a carboxy-terminal CARD*). Wykrywa szeroki zakres wzorców molekularnych związanych z patogenami (oraz wzorców molekularnych związanych z uszkodzeniami) [15]. Do utworzenia tego inflammasomu niezbędna jest obecność struktury siateczki

endoplazmatycznej, wolnych rodników tlenowych (ROS) oraz odpowiedni poziom jonów potasu i wapnia, mitochondrialnego DNA, kardiolipin lub katepsyn w cytoplazmie [22]. Forma spoczynkowa NLRP3 jest umieszczona przy błonach siateczki endoplazmatycznej (ER, ang. *endoplasmic reticulum*), a po aktywacji ulega przemieszczeniu do regionu jądra komórkowego, tam z pozostałymi składnikami inflammasomu kontaktuje się z ER i mitochondriami. Podczas aktywacji domena centralna (NBD) wywołuje oligomeryzację domeny efektorowej (PYD), która stanowi rusztowanie dla białka adaptorowego ASC. Białko ASC łącząc się z kaspazą 1 aktywuje ją do kaspazy 1 [15,22].

INFLAMASOM NLR4

Inflamasom NLR4 odpowiada na węższy zakres ligandów (bakteryjne) niż inflammasom NLRP3. Charakterystyczne jest to, że tworzy kompleks z różnymi białkami NAIP za pośrednictwem których, inflammasom jest aktywowany przez różne struktury bakteryjne [22,23].

INFLAMASOMY NLRP6 I NLRP12

Inflamasom NLRP6 produkowany jest w komórkach nabłonkowych i kubkowych jelita. Ostatnio wykazano, że NLRP6 przyczyniają się do wydzielania śluzu przez komórki kubkowe poprzez regulację autofagii w sposób niezależny od IL-1b i IL-18. Podobne właściwości do inflammasomu NLRP6 ma inflammasom NLRP12. Pełni funkcję ochronną w zapaleniu jelita grubego oraz raku jelita [6,2,22]. Inflamasom NLRP12 reguluje wytwarzanie IL-18 i IL-1b po infekcji *Yersinia pestis*. Myszy pozbawione NLRP12 były bardziej podatne na zakażenia bakteryjne. Oba inflammasomy odgrywają ważną rolę w utrzymaniu homeostazy (równowagi) jelitowej poprzez regulację szlaków sygnalizacyjnych NF- κ B i MAPK (ang. *mitogen-activated protein kinases*) [6,23].

UDZIAŁ RECEPTORÓW NOD-PODOBNYCH W PATOGENEZIE CHOROÓB METABOLICZNYCH

W ostatnim czasie znaczącą rolę w patogenezie chorób metabolicznych odgrywają procesy zapalne. Istnieją hipotezy mówiące, że choroby metaboliczne charakteryzują się niskim stopniem systemowego zapalenia. Odpowiedź zapalna wzbudzana jest przez cząsteczki związane z uszkodzeniem lub śmiercią komórek [3,7]. Zbadano, że receptory NOD-podobne a szczególnie te tworzące kompleksy białkowe (inflammasomy) uczestniczą w rozwoju otyłości, niealkoholowej choroby tłuszczyczeniowej wątroby (NAFLD, ang. *non-alcoholic fatty liver disease*), niealkoholowego tłuszczyczeniowego zapalenia wątroby (NASH ang. *non-alcoholic steatohepatitis*), cukrzycy typu 2, miażdżycy tętnic, nadciśnienia tętniczego. Liczne badania kliniczne i eksperymentalne wykazują związek nadmiernej produkcji cytokin prozapalnych IL-1 β i IL-18 z patologią i powikłaniami metabolicznymi [3,7,10,12].

OTYŁOŚĆ

W otyłości tkanka tłuszczowa charakteryzuje się przerostem adipocytów i jest naciekana aktywowanymi makrofagami M1. Wzrasta produkcja inflammasomów NLRP3

i kaspazy-1 w makrofagach i w adipocytach oraz cytokin prozapalnych (IL-1 β i IL-18), co potwierdzają doświadczenia na myszach otyłych [3,5]. Poziom tych białek jest wprost proporcjonalny do stopnia zaawansowania towarzyszącej otyłości cukrzycy typu 2 (T2DM) [3,14]. W otyłości inflammasomy mogą być aktywowane między innymi przez glukozę, palmitynian, ceramidy lipotoksyczne, kryształy cholesterolu, amyloidowy polipeptyd wysp trzustkowych (IAPP, ang. *islet amyloid polipeptide*) oraz reaktywne formy tlenu. Zmniejszenie spożycia wysokokalorycznych produktów powoduje redukcję kształtowania się inflammasomów NLRP3 [27]. Natomiast myszy pozbawione składników kompleksu (NLRP3, białka adaptorowego ASC i kaspazy-1) nie wykazują insulinooporności i otyłości, pomimo długoterminowej diety wysokotłuszczowej [13,14]. Zaobserwowano u nich również spadek stężenia IL-1 β i IL-18. Interesujące jest również to, że w grupie mysz otyłych pozbawionych tylko funkcji receptora NLRP3 utrzymywał się wysoki poziom kaspazy1, co może sugerować, że istnieją inne inflammasomy aktywowane przez adipocyty [5,25]. Ostatnie badania przeprowadzone na myszach wykazały, że główne źródło kaspazy-1 w tkance tłuszczowej jest niezależne od infiltracji makrofagów. Potrzebne jest prowadzenie w tym kierunku dalszych badań.

CUKRZYCA TYPU 2

Cukrzyca typu 2 (T2DM, ang. *diabetes mellitus type 2*) charakteryzuje się podwyższonym poziomem czynnika TNF- α (ang. *tumor necrosis factor*), interleukin i białek cytokinopodobnych, zwanych adipokinami, uwalnianych przez tkankę tłuszczową. Szczególnie interleukina-1 β (IL-1 β) jest silnie związana z patogenezą cukrzycy typu 2 poprzez promowanie oporności na insulinę i apoptozy, przyczyniając się do upośledzenia funkcjonowania komórek β trzustki. Opisano zwiększoną aktywność inflammasomu NLRP3 w monocytach u pacjentów z T2DM [3,14]. W wielu badaniach stwierdzono, że myszy z niedoborem NLRP3, ASC i/lub kaspazy-1 wykazują lepszą tolerancję glukozy i wrażliwość na insulinę. Towarzyszy temu zmniejszenie stężenia cytokin zapalnych w surowicy i tkankach metabolicznych, takich jak tkanka wątroby i tkanka tłuszczowa. Aktywacja inflammasomu NLRP3 jest wzbudzana przez glukozę, reaktywne formy tlenu, palmitynian, ceramidy, endokannabinoidy (neuromodulatory lipidowe), amyloidowy polipeptyd wysp trzustkowych (amylina, IAPP, ang. *islet amyloid polipeptide*). W hodowlach makrofagów i komórek dendrytycznych wykazano, że amylin aktywuje NLRP3 za pośrednictwem katepsyn B i L, prowadząc do produkcji IL-1 β . Najnowsze badania wykazały znaczącą rolę neuromodulatorów lipidowych, znanych jako endokannabinoidy [3,14]. Przedstawicielem jest anandamid endokannabinoidowy, który zwiększa poziom białka adaptorowego ASC i aktywację kaspazy-1, przez co wpływa na wzrost prozapalnej IL-1 β wydzielanej przez makrofagi naciekające wyspy trzustkowe.

Nasycone kwasy tłuszczowe, takie jak palmitynian i ceramid, pochodzące z diety wysokotłuszczowej, również indukują zapalenie poprzez aktywację NLRP3. W doświadczeniach na makrofagach mysich, zaobserwowano hamujące działanie palmitynianu na aktywność kinazy białkowej AMPK, prowadzące do wytworzenia reaktywnych form

tlenu (ROS, ang. *reactive oxygen species*) i rozwoju zapalenia zależnego od inflammasomu NLRP3 [14,26].

W cukrzycy typu 2, na nasilenie zapalenia mają wpływ, nie tylko inflammasomy, ale również receptory: NOD1 i NOD2, tworząc kompleks NOD1/NOD2. Wyniki badań potwierdzają wzrost zawartości każdego z tych receptorów w monocytach pacjentów z T2DM, czemu towarzyszy zwiększona produkcja czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- α) i IL-6. Natomiast kompleks NOD1/NOD2 pełni funkcje przeciwzapalną i ochronną w rozwoju otyłości i nietolerancji glukozy [14, 22].

CHOROBY UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO

Od niedawna prowadzone są intensywne badania nad immunologią chorób układu krążenia, które podkreślają istotne znaczenie receptorów wrodzonej odpowiedzi odpornościowej. Powstała również nowa koncepcja, według której inflammasomy są kluczowymi strukturami w patogenezie chorób sercowo-naczyniowych, takich jak miażdżyca tętnic, nadciśnienie tętnicze, zapalenie naczyń [8,20,22]. Niestety na ten temat istnieje niewiele badań. Do tej pory poznano w tym schorzeniu znaczącą rolę inflammasomu NLRP3, który poprzez zwiększoną produkcję kaspazy 1 i IL-1 β prowadzi nie tylko do rozwoju zapalenia, ale również wpływa bezpośrednio na komórki śródbłonna naczyń [8]. Aktywatorami inflammasomu są, w tym przypadku: cholesterol, homocysteina i kryształy wapnia. Taka aktywacja zmniejsza biodostępność tlenu azotu, której konsekwencją jest upośledzenie rozszerzania naczyń. Dodatkowo zmniejsza poziom białka integralnego komórek (ZO-1, ang. *Zonula occludens*), zwiększając przepuszczalność śródbłonna. Ponadto, w grupie osób z nadciśnieniem tętniczym wykryto mutację genu *nlrp3* [24].

Nieprawidłowy metabolizm lipidów i występujące zapalenie, prowadzą do powstania miażdżycy tętnic, które u 70% pacjentów współistnieje z cukrzycą typu 2. Kluczową rolę w powstawaniu zmian miażdżycowych ma aktywacja inflammasomu NLRP3, która prowadzi do wytworzenia IL-1 β , jak i IL18 [20,22]. Zwiększony poziom tych cytokin wpływa na rozwój zapalenia naczyń i niestabilność blaszki miażdżycowej. Potencjalnymi aktywatorami inflammasomu NLRP3 są kryształy cholesterolu, oksydowane lipoproteiny o małej gęstości (*oxLDL*, ang. *oxidized low density lipoprotein*) i kryształy wapnia, natomiast w przypadku zakażenia bakteryjnego produkty bakteryjne patogenów zlokalizowanych na blaszce miażdżycowej [8].

NIEALKOHOLOWE STŁUSZCZENIOWE ZAPALENIE WĄTROBY (NASH) I NIEALKOHOLOWA CHOROBA STŁUSZCZENIOWA WĄTROBY (NAFLD)

Niealkoholowa choroba stłuszczeniowa wątroby (NAFLD) jest najczęstszym schorzeniem wątroby w krajach rozwiniętych, które może prowadzić do niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby (NASH) [3,11]. Współistnieje z otyłością i cukrzycą. Patogeneza NAFLD zależy głównie od modyfikacji w odporności wrodzonej, w tym zmian funkcjonalnych makrofagów i redukcji komórek NK (ang. *natural killer cell* – „naturalni zabójcy”) w wątrobie [9]. Podczas uszkodzenia wątroby dochodzi do

zaburzenia równowagi pomiędzy odpowiedzią komórkową prozapalną a przeciwzapalną. Postępujące zapalenie wątroby prowadzi do zwłóknienia, marskości, a nawet raka wątroby [19]. Czynnikiem niezakaźnymi sprzyjającymi zapaleniu wątroby są adipokiny i inne cytokiny, szczególnie te pochodzące z tkanki tłuszczowej około brzusznej, stres metaboliczny w strukturach siateczki gładkiej endoplazmatycznej hepatocytów oraz zaburzenie równowagi mikroflory jelitowej (dysbioza jelitowa) indukowane przez inflammasomy [11,28]. W NAFLD i progresji NASH biorą udział dwa inflammasomy: NLRP3 i NLRP6. Aktywowane są w komórkach układu odpornościowego (makrofagach, neutrofilach, komórkach dendrytycznych), a także w hepatocytach, komórkach gwiaździstych, komórkach śródbłonna i miofibroblastach między innymi przez palmitynian, cholesterol lub reaktywne formy tlenu [11].

PODSUMOWANIE

Wrodzona odpowiedź immunologiczna i działanie szlaków metabolicznych są ściśle ze sobą związane pod względem funkcjonalnym. Zapalenie jest ważnym procesem kształtującym lub towarzyszącym chorobom metabolicznym. Receptory wrodzonej odpowiedzi immunologicznej, receptory NOD-podobne oraz formowane przez nie kompleksy wielobiałkowe (inflammasomy) odgrywają istotną rolę, nie tylko w odpowiedzi na zakażenia, ale również na czynniki nieinfekcyjne związane z uszkodzeniem tkanek. Nadmierne uaktywnienie NLR i inflammasomów może prowadzić do rozwoju między innymi insulinooporności, blaszki miażdżycowej, zapalenia w otyłości, upośledzenia wydzielania insuliny w wysepkach Langerhansa. Obecnie prowadzone są intensywne badania w tej dziedzinie. Odkrywane są nowe procesy, szlaki sygnalizacyjne, kompleksy białkowe i ich funkcje. Inflammasomy mają szczególne i znaczenie w patogenezie schorzeń metabolicznych. W ostatnim czasie stały się głównym tematem badań prowadzonych przez liczne koncerny biotechnologiczne i farmaceutyczne, których celem jest produkcja nowych leków, inhibitorów kompleksów, w tym szczególnie inflammasomu NLRP3.

PIŚMIENNICTWO

1. Grzywa R (2013) Molekularne mechanizmy aktywacji wrodzonej odpowiedzi immunologicznej przez *Helicobacter pylori*. Postępy Biol Kom 40: 683-696
2. Osiak M , Pająk N, Antosz H (2014) Wewnątrzkomórkowe receptory NOD podobne i skutki mutacji w obrębie ich genów. Postępy Mikrobiol 53: 3-13
3. Mason DR, Beck PL, Muruve A (2012) Nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors and inflammasomes in the pathogenesis of non-microbial inflammation and diseases. J Innate Immun 4: 16-30
4. Guo H, Callaway JB, Ting JP-Y (2015) Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics. Nat Med 21: 677-687
5. Góralska M, Majewska-Szczepanik M, Szczepanik M (2015) Mechanizmy immunologiczne towarzyszące otyłości i ich rola w zaburzeniach metabolizmu. Postępy Hig Med Dosw 69: 1384-1404
6. Zoete MR, Palm NW, Zhu S, Flavell RA (2014) Inflammasomes. Cold Spring Harb Perspect Biol 6: 1-22
7. Li HB, Jin Ch, Chen Y, Flavell RA (2014) Inflammasome activation and metabolic disease progression. Cytokine Growth Factor Rev 25: 699-706
8. Li PL (2015) Cardiovascular pathobiology of inflammasomes: inflammatory machinery and beyond. Antioxid Redox Signal 22: 1079-1083

9. Habior A (2013) Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby a otyłość. *Postepy Nauk Med* 5b: 31-37
10. Henao-Mejia J, Elinav E, Jin Ch.-Ch, Hao L, Mehal WZ, Strowig T, Thaiss ChA, Kau AL., Eisenbarth SC, Jurczak MJ, Camporez JP, Shulman GI, Gordon JI, Hoffman HM, Flavell RA (2012) Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature* 482: 179-185
11. Wan X, Xu Ch, Yu Ch, Li Y (2016) Role of NLRP3 inflammasome in the progression of NAFLD to NASH. *Can J Gastroenterol Hepatol* 6489012: 1-7
12. Rodriguez-Itrube B, Pons H, Quiroz Y, Johnson RJ (2014) The immunological basis of hypertension. *Am J Hypertens* 27: 1327-1337
13. Strowing T, Henao-Mejia J, Elinav R, Flavell R (2012) Inflammasomes in health in health and disease. *Nature* 481: 278-286
14. Shiny A, Regin B, Balachandar V, Gokulakrishnan K, Mohan V, Babu S, Balasubramanyam M (2013) Convergence of innate immunity and insulin resistance as evidenced by increased nucleotide oligomerization domain (NOD) expression and signaling in monocytes from patients with type 2 diabetes. *Cytokine* 64: 564-570
15. Patel S (2017) Inflammasomes, the cardinal pathology mediators are activated by pathogens, allergens and mutagens: A critical review with focus on NLRP3. *Biomed Pharmacother* 92: 819-825
16. Wen H, Miao EA, Ting JP-Y (2013) New mechanisms of NOD-like receptor-associated inflammasome activation. *Immunity* 19: 39
17. Sharma D, Kanneganti TD (2013) The cell biology of inflammasomes: mechanisms of inflammasome activation and regulation. *J Cell Biol* 213: 617-629
18. Almeida de Jesus A, Canna SW, Liu Y, Goldbach-Mansky R (2015) Molecular mechanisms in genetically defined autoinflammatory diseases: disorders of amplified danger signaling. *Annu Rev Immunol* 33: 823-874
19. Wree A (2014) NLRP3 inflammasome activation is required for fibrosis development in NAFLD. *J Mol Med (Berl)* 92: 1069-1082
20. Cannito S, Morello E, Bocca C, Foglia B, Benetti E, Novo E, Chiazza F, Rogazzo M, Fantozzi R, Povero D, Sutti S, Bugianesi E, Feldstein AE, Albano E, Collino M, Parola M (2017) Microvesicles released from fat-laden cells promote activation of hepatocellular NLRP3 inflammasome: A pro-inflammatory link between lipotoxicity and non-alcoholic steatohepatitis. *PLOS ONE* DOI:10.1371/journal.pone.0172575
21. Lechtenberg BC, Mace PD, Riedl SJ (2014) Structural mechanisms in NLR inflammasome signaling. *Curr Opin Struct Biol* 29:17-25
22. Vanaja SK, Rathinam VAK, and Fitzgerald KA (2015) Mechanisms of inflammasome activation: recent advances and novel insights. *Trends Cell Biol* 25: 308-315
23. Kono H, Kimura Y, Latz E (2014) Inflammasome activation in response to dead cells and their metabolites. *Curr Opin Immunol* 30: 91-98
24. Omi T, Kumada M, Kamesaki T, Okuda H, Munkhtulga L, Yanagisawa Y, Utsumi N, Gotoh T, Hata A, Soma M, Umemura S, Ogihara T, Takahashi N, Tabara Y, Shimada K, Mano H, Kajii E, Miki T, Iwamoto S (2006) An intronic variable number of tandem repeat polymorphisms of the cold-induced autoinflammatory syndrome 1 (CIAS1) gene modifies gene expression and is associated with essential hypertension. *Eur J Hum Genet* 14: 1295-1305
25. Stienstra R, Joosten LA, Koenen T, van Tits B, van Diepen JA, van den Berg SA, Rensen PC, Voshol PJ, Fantuzzi G, Hijmans A, Kersten S, Müller M, van den Berg WB, van Rooijen N, Wabitsch M, Kullberg BJ, van der Meer JW, Kanneganti T, Tack CJ, Netea MG (2010) The inflammasome-mediated caspase-1 activation controls adipocyte differentiation and insulin sensitivity. *Cell Metab* 12: 593-605
26. Masters SL, Dunne A, Subramanian SL, Hull RL, Tannahill GM, Sharp FA, Becker C, Franchi L, Yoshihara E, Chen Z, Mullooly N, Mielke LA, Harris J, Coll RC, Mills KH, Mok KH, Newsholme P, Nuñez G, Yodoi J, Kahn SE, Lavelle EC, O'Neill LA (2010) Activation of the NLRP3 inflammasome by islet amyloid polypeptide provides a mechanism for enhanced IL-1beta in type 2 diabetes. *Nat Immunol* 11: 897-904
27. Reynolds CM1, McGillicuddy FC, Harford KA, Finucane OM, Mills KH, Roche HM (2012) Dietary saturated fatty acids prime the NLRP3 inflammasome *via* TLR4 in dendritic cells-implications for diet-induced insulin resistance. *Mol Nutr Food Res* 56:1212-22.
28. Weiss GA, Hennet T (2017) Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. *Cell Mol Life Sci* 74: 2959-2977

The role of NOD-like receptors (NLRs) in the pathogenesis of metabolic diseases

Renata H. Grzywa

Department of Microbiology and Clinical Immunology; The Children's Memorial Health Institute; 20 Al. Dzieci Polskich, 04-730 Warsaw, Poland
e-mail: r.grzywa@ipczd.pl or renata_grzywa@wp.pl

Key words: NOD-like receptors, inflammasomes, metabolic diseases

ABSTRACT

NOD-like receptors (NLRs) are cytosolic proteins which involve in inflammatory processes and trigger programmed cell death. They are activated by pathogenic and non-infectious agents. In human, this family of receptors consist of 23 different identified proteins. Some receptors are forming multicenter complexes with procaspases and adaptive molecules ASC. Recently, attention has been paid to the important role of NOD receptors not only in infections, cancers, autoimmune and neurodegenerative diseases (multiple sclerosis, Alzheimer's disease, Parkinson's disease) but also in the pathogenesis of metabolic diseases, such as, obesity, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) steatohepatitis (NASH), type 2 diabetes (T2DM), atherosclerosis, hypertension. In this review, we describe characteristic of the NLRs family and their participation in the pathogenesis of metabolic diseases.