

STERİL İNFLAMASYON VE İNFLAMAZOM

Sacit Altuğ KESİKLİ¹, Dicle GÜÇ²

Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji Anabilim Dalı, ANKARA

¹akesikli@hacettepe.edu.tr

²dguc@hacettepe.edu.tr

ÖZET

Travma, iskemi-reperfüzyon hasarı veya kimyasal doku hasarı sonrasında, herhangi bir mikroorganizma olmaksızın gerçekleşen inflamasyona "steril inflamasyon" adı verilir. Steril inflamatuvar yanıtlarda, mikrobiyal inflamasyona benzer şekilde, nötrofil ve makrofajların birikimi ve tümör nekrotizan faktör- α (TNF- α) ve interlökin-1- β (IL-1 β) gibi proinflamatuvar sitokin ve kemokinlerin salgılanması göze çarpar.

Anahtar sözcükler: inflamasyon, inflamazom, NOD, steril inflamasyon

SUMMARY

Sterile Inflammation and Inflammasome

The inflammation which occurs after a trauma, ischemia-reperfusion or chemical tissue damage is called a sterile inflammation. Although, sterile inflammation comprises without any microorganism, the inflammatory response is similar and characterized with neutrophil and macrophage accumulation, secretion of pro-inflammatory cytokines like tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukine-1 β .

Keywords: inflammasome, inflammation, NOD, sterile inflammation

Doğal ve adaptif immüniteye ait mekanizmaların birlikte kullanıldığı bir immün reaksiyon olan inflamasyon, patojenlere karşı konakçı savunmasında hayati önem taşır. İnvazif patojene yanıt olarak nötrofil ve makrofaj gibi inflamatuvar hücrelerin birikimi, patojenin fagositozu sonrası çeşitli sitokin ve kemokinlerin salgılanması ve bu moleküllerin lenfositleri aktive ederek adaptif immün yanıtı başlatması ile yerleşen inflamasyon, enfeksiyona yol açan patojenin ortadan kaldırılmasıyla ya da patojenin ortadan kaldırılamadığı durumlarda, kronik inflamatuvar yanıtların başlatılmasıyla sonlanır. Travma, iskemi-reperfüzyon hasarı veya kimyasal doku hasarı sonrasında, herhangi bir mikroorganizma olmaksızın gerçekleşen inflamasyona ise "steril inflamasyon" adı verilir⁽¹²⁾. Steril inflamatuvar yanıtlarda, mikrobiyal inflamasyona benzer şekilde, nötrofil ve makrofajların birikimi ve tümör nekrotizan faktör- α (TNF- α) ve interlökin-1- β (IL-1 β) gibi proinflamatuvar sitokin ve kemokinlerin salgılanması göze çarpar. Tablo'da

steril inflamatuvar hastalıklardan bazıları belirtilmiştir⁽⁵⁾. Birbirinden çok ayrı görülen bu hastalıklara karşı farklı tedavi seçeneklerinin geliştirilebilmesi için steril inflamasyonun mekanizmaları iyi anlaşılmalıdır.

Steril hücre ölümü veya hasarına karşı gelişen inflamatuvar yanıtlar enfeksiyonlardaki inflamatuvar yanıtlara benzer olduğundan, mikroorganizmalara karşı gelişen immün yanıtlara aracılık eden aynı konakçı reseptörleri, steril inflamasyonun aktivasyonunda da yer alabilir⁽⁴¹⁾. Germline'da kodlanan ve patojenle ilişkili moleküler paternleri (PAMP'lar) tanıyan beş farklı tipte patern tanıma reseptörü (PRR'ler) tanımlanmıştır⁽⁵²⁾:

- Hücre membranı veya endozomlarda yer alan Toll-benzeri reseptörler (TLR'ler)
- Sitoplazmik nucleotide-binding oligomerization domain (NOD)-benzeri, lösinden zengin tekrarlar (LRR) içeren reseptörler (NLR'ler)
- İntraselüler yerleşimli ve antiviral immü-

Tablo. Bazı steril inflamatuvar insan hastalıkları.

Hastalık	Uyaran	Mekanizma
Asbestozis/silikozis	Asbest ve silis gibi steril iritanların kronik inhalasyonu	<ul style="list-style-type: none">• Alveolar makrofaj aktivasyonu• İnterstisyel pulmoner fibrozis
Myokard enfarktüsü ve inme	İşkemi-reperfüzyon hasarı	<ul style="list-style-type: none">• Kan akımının restorasyonu sonrası nötrofilik infiltrasyon• Reaktif oksijen ara-ürünlerinin (ROS) üretimi• Nekrotik hücelere karşı inflamatuvar yanıtlar
Gut hastalığı Psödोगut hastalığı	Monosodyum urat (MSU) kristalleri Kalsiyum pirofosfat dihidrat (CPPD) kristalleri	<ul style="list-style-type: none">• Eklemlerde akut nötrofilik infiltrasyon• Kronik inflamasyon, fibrozis ve kırıkdağ hasarı
Alzheimer hastalığı	Senil plaklardaki β -amiloid proteini	<ul style="list-style-type: none">• Mikroglia aktivasyonu• ROS ve proinflamatuvar sitokinlerin üretimi• Nörotoksisite
Ateroskleroz	Kolesterol kristalleri	<ul style="list-style-type: none">• Kolesterol kristallerinin makrofajlarda birikimi• İnflamatuvar hücre birikimi ve aktivasyonu• Endotel disfonksiyonu ve plak oluşumu
Kanserler	Tümör antijenleri, tümör ilişkili makrofajlar, tolerojenik dendritik hüceler, regülatuvar T hüceler	<ul style="list-style-type: none">• Kanser çevresinde immün hücre birikimi• Tümörün büyümesi ve ilerlemesinde artış

nitede önemli retinoic-acid-inducible protein 1 (RIG-1)-benzeri reseptörler (RLR'ler)

- d. C-tipi lektin reseptörleri (CLR'ler)
- e. Bir pyrin bölgesi ve intraselüler mikrobiyal DNA'nın tanındığı DNA-bağlayıcı HIN bölgesine sahip absent in melanoma 2 (AIM2)- benzeri reseptörler (ALR'ler).

Özgül ligandı ile bağlanan bu PRR'ler nükleer faktör- κ B (NF- κ B), mitojen ile aktive protein kinaz (MAPK) ve tip 1 interferon yollarını uyararak proinflamatuvar sitokin ve kemokinlerin üretimini ve salgılanmasını başlatırlar⁽²⁸⁾. PRR'ler "damage ilişkili moleküler paternler (DAMP'lar)" olarak bilinen, doku hasarına yol açan ve infeksiyöz olmayan moleküller ile hücre hasar sırasında salgılanan endojen molekülleri de tanırlar. DAMP'lar normal fizyolojik koşullarda hücre ya da ekstraselüler matriks içinde yerleşen ve böylece immün sistemden gizlenen, ancak hücre hasar veya hasar koşullarında ölen hüceler ya da ekstraselüler matriksten serbest kalarak steril inflamasyonu başlatan endojen faktörlerdir⁽⁵⁰⁾. Nekrotik hücre ölümü sonrasında serbestleşen IL-1 α ve IL-33 gibi biyolojik olarak aktif hücre içi sitokin ve kemokinler, ısı-şok proteinleri (HSP'ler), ATP (adenozin-5'-monofosfat) ve ürik asit gibi pürin

metabolitleri ve kromatin ile ilişkili bir protein olan high-mobility group box-1 (HMGB-1) ile ekstraselüler matriks yıkımı sonrası açığa çıkan hyaluronan, heparan sülfat ve biglikan steril inflamasyonu başlatabilen DAMP'lardan bazılarıdır^(6,25,39,44). Bununla birlikte, *in vitro* koşullarda steril inflamasyonu uyarabilen DAMP'ların *in vivo* etkinliği, birden fazla reseptöre bağlanabilen DAMP'ların hangi reseptörünün daha etkin olduğu, farklı DAMP'lardan hangisinin *in vivo* steril inflamasyonu tetiklemede daha baskın olduğu bilinmemektedir.

Endojen DAMP molekülleri yapısal ve işlevsel olarak oldukça heterojen bir grup olsa da bu steril uyaranlara veya diğer infeksiyöz uyaranlara aynı immünolojik/inflamatuvar yanıtların verilmesi, endojen uyaranların tanındığı ve steril inflamasyonun başlatıldığı üç farklı mekanizmanın kullanıldığını düşündürmektedir⁽¹⁰⁾:

- I. IL-1 α gibi hücre-içi proinflamatuvar sitokin ve kemokinlerin salgılanması
- II. Normalde mikrobiyal tanıma işleminde kullanılmayan reseptörlerin doğrudan aktivasyonu
- III. DAMP molekülleri tarafından PRR'lerin ve ilişkili inflamazomun aktivasyonu ve sonraki sinyal iletimi.

I. Hücre-içi proinflatuvar sitokin ve kemokinlerin salgılanması

Steril hücre hasarı sonrası IL-1 α ve IL-33'ün pasif olarak salgılanmasının steril inflamasyonu başlatabildiği gösterilmiştir⁽⁴⁰⁾. IL-1 α , IL-1 β ve IL-18'in aksine biyolojik olarak aktif durumda sentezlenir ve nekrotik hücrelerden serbestleştiğinde IL-1 reseptörüne (IL-1R) bağlanarak hızla inflamatuvar hücrelerin birikimini sağlar. Nekrotik hücre ölümü sonrasında IL-1 α 'nın başlangıçtaki nötrofil birikimine katkıda bulunduğu, ancak steril inflamasyonun yerleşmesi için doku makrofajlarından salgılanan matür formdaki IL-1 α ve IL-1 β 'nın gerektiği, bu sürecin kaspaz-1 aktivasyonundan bağımsız olduğu bildirilmiştir^(9,26). Lokal olarak üretilen bu sitokinler daha sonra IL-1R sinyali ve CXCL1 üretiminin başlatılmasıyla nötrofil birikimine ve yara iyileşmesine aracılık eder.

IL-33 öncülü, IL-1 α gibi biyolojik olarak aktiftir ve nekrotik hasar sırasında serbestleştiğinde, mast hücreleri ve diğer doğal immünite hücreleri için *alarmin* görevi görür. IL-33 endotel ve epitel hücrelerinde bol miktarda üretilir. Yalnızca nekrotik süreçlerde kaspaz-3 ve -7 tarafından kesilerek serbestleşen IL-33'ün, romatoid artrit gibi bazı steril inflamatuvar hastalıklarda, nötrofil göçü ve infiltrasyonundan sorumlu olduğu gösterilmiştir^(8,54).

II. Normalde mikrobiyal tanıma işleminde kullanılmayan reseptörlerin doğrudan aktivasyonu

DAMP moleküllerinin, PRR'ler dışında, kendilerine özgül başka reseptörler tarafından da tanındığı bildirilmiştir. Steril uyaranları tanıyan bu PRR-dışı reseptörlerin en iyi bilinen örneği olan RAGE [receptor for AGEs (advanced glycation end-products)] endotel hücreleri, nöronlar, kardiyomyositler ve immün sistem hücreleri üzerinde eksprese edilir⁽¹⁾. RAGE reseptörleri, oksidasyon stresi varlığında ve tip 1 diyabet gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda, protein ve lipidlerin enzimatik-olmayan glikasyon ve oksidasyonu sonucu biriken AGE'lerden farklı olarak, hücresel stres ve nekrotik ölüm sırasında salgılanan HMGB1, S100 proteinleri ve β -amiloid'e de bağlanırlar⁽⁴⁸⁾. Ligandı ile bağlanan RAGE NF- κ B, MAPK, fosfoinositid 3-kinaz

(PI-3K) ve JAK-STAT yollarını uyararak TNF- α gibi proinflatuvar sitokinlerin üretimini başlatır. Bununla birlikte, RAGE reseptörleri sinyal iletim bölgesi barındırmadığından bu reseptörlerin hücresel sinyali nasıl ilettiği bilinmemekte ve TLR'leri kullanarak bu işlevi gerçekleştirdiği düşünülmektedir. Kan dolaşımında artmış DNA-bağlı immün kompleksler bulunduran sistemik lupus eritematozus (SLE) hastalarında, HMGB1'e bağlı DNA'nın TLR9 ve RAGE ile bir kompleks oluşturarak proinflatuvar sitokin üretimini başlattığı ve inflamasyonu artırdığı rapor edilmiştir⁽⁵³⁾.

Hücrel hasar moleküllerine bağlanan, PRR-dışı başka reseptörler tanımlanmış olsa da, bu reseptörlerin steril inflamasyonla ilişkisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu reseptörlerin, TLR gibi reseptörleri ko-reseptör olarak kullanarak sinyal iletimini başlattıkları düşünülmektedir. Hyaluronan moleküllerine bağlanan bir reseptör olan CD44'ün, TLR4'ü kullanarak *in vitro* steril inflamasyon yanıtlarını başlatabildiği gösterilmiştir⁽²³⁾. Oksidize düşük yoğunluklu lipoproteine (LDL) ve β -amiloid proteinine bağlanan bir çöpçü (scavenger) reseptör olan CD36'nın, TLR4 ve TLR6 arasında heterodimer oluşumuna aracılık ederek NF- κ B aracılı IL-1 β salgılanmasını uyardığı bildirilmiştir⁽⁵¹⁾. HMGB1 ve HSP moleküllerine bağlanabilen bir reseptör olan CD24'ün ise steril inflamatuvar yanıtların negatif regülasyonunda rol alabildiği rapor edilmiştir⁽¹¹⁾.

III. DAMP molekülleri tarafından PRR ve inflamazomun aktivasyonu

Endojen alarminleri tanıyarak proinflatuvar yanıtları başlatan TLR'lerin varlığı bildirilmiştir. TLR'ler, mikrobiyal paternlerden farklı olarak, nekrotik hasar sırasında serbestleşen HSP'leri, S100 proteinlerini, ürik asidi, HMGB1'i, endojen nükleik asitleri ve ekstraselüler matriks bileşenlerinden hyaluronan, heparan sülfat ve proteoglikanları tanıma yeteneğine sahiptir⁽²⁷⁾. TLR2 ve TLR4'e bağlanan hyaluronan ve proteoglikanların, *in vitro* ve *in vivo* proinflatuvar sitokin ve kemokin uyarımını başlatabildiği bildirilmiştir^(22,45). Fare aterosklerotik hastalık ve akciğer hastalığı modellerinde TLR2 ve TLR4'ün, obezite ve insülin direncinde serbest yağ asitle-

rine karşı oluşan inflamatuvar yanıtlarda TLR4'ün, inflamatuvar barsak hastalığında TLR3'ün ve asetaminofen ile indüklenen deneysel karaciğer hasarı modellerinde TLR9'un steril inflamasyonla ilişkili olduğu rapor edilmişse de, hangi moleküllerin belirtilen TLR uyarımıyla ilişkili olduğu ve hangi sinyal iletimi yollarının kullanıldığı gösterilememiştir^(21,36,47).

Virüsler, bakteriler ve mantarların karbonhidrat yapılarını tanıyan bağlanma bölgelerine sahip bir diğer PRR tipi olan C-tipi lektinlerin (CLR) nekrotik hücre ölümünü algılayabildikleri ve steril inflamasyona katkıda buldukları bildirilmiştir. C-tipi lektin 4E (CLEC4E, MINCLE)'nin, küçük bir nükleoprotein bileşeni olan ve yalnızca nekrotik hücreler tarafından salgılanan DAMP *spliceosome-associated protein* 130 (SAP130)'u tanıyarak nötrofil birikimine ve CXCL2 gibi proinflamatuvar araçlarda artışa yol açtığı gösterilmiştir⁽⁷⁾. Benzer şekilde, CD8⁺ dendritik hücreler tarafından eksprese edilen CLEC9A (DNGR1)'nin nekrotik hücreleri tanıyarak CD8⁺ T hücrelerine ölü hücrelere ait antijenlerin çapraz-sunumunu başlattığı rapor edilmiştir⁽⁴³⁾.

Steril inflamasyon ve inflamazom aktivasyonu

IL-1 α ve IL-1 β , IL-1R üzerinden etki gösteren steril inflamasyonun başlıca sitokinleridir⁽⁵⁵⁾. IL-1 β , esas olarak makrofajlarca sentezlenerek nötrofil ve monosit birikiminde gerekli endotel hücre yüzey adezyon moleküllerinin ekspresyonunu ve başka proinflamatuvar araçların üretimini artırır. IL-1 β 'nın ateroskleroz, gut hastalığı ve tip 2 diyabet gibi çeşitli proinflamatuvar hastalıklarla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Aterosklerozda kolesterolün makrofajlar tarafından alımı, platelet-derived growth factor (PDGF) üretimini, düz kas ve fibroblast proliferasyonunu, arteriyel duvar kalınlaşmasını ve plak oluşumunu uyaran IL-1 β üretimine neden olur⁽²⁾. Gut hastalığında ise artmış IL-1 β üretimi eklem inflamasyonu ve hasarına yol açar⁽⁴⁹⁾. Tip 2 diyabetli hastaların pankreas adacık hücrelerinde de artmış IL-1 β üretimi gösterilmiştir⁽³²⁾.

İnflamatuvar hücreler tarafından IL-1 β üretimi, *inflamazom* adı verilen ve temel görevi kaspaz-1'in aktivasyonu olan bir multiprotein

kompleksi tarafından düzenlenir. İnflamazom kompleksi, sıklıkla NLR ailesinin üyelerinden bir PRR, bir adaptör protein olan ASC [apoptosis-related speck like protein containing a CARD (caspase activation and recruitment domain)] ve kaspaz-1'in aktif formundan meydana gelir⁽⁴⁶⁾. Ligandı ile bağlanan NLR oligomerize olur ve protein-bölge etkileşimleriyle ASC adaptör proteinine bağlanır. ASC ise CARD bölgesiyle prokaspaz-1'i biyolojik olarak aktif kaspaz-1'e dönüştürür. Aktif kaspaz-1 ise IL-1 β , IL-18 ve IL-33 sitokinlerinin öncül formlarını proteolitik olarak keser ve matür formlarına dönüştürür. IL-1 β ve IL-33 steril inflamasyonla ilişkilendirilmişse de IL-18'in steril inflamasyondaki rolü tam olarak açıklanamamıştır.

İnflamazom kompleksleri, bulundukları PRR yapısına göre adlandırılır ve işlev görürler. Dört farklı sınıf altında 20'den fazla NLR gösterilmiş olsa da halen tanımlanmış dört farklı inflamazom kompleksi bulunmaktadır⁽²⁴⁾:

- NLRP1 (NOD-, LRR- ve pyrin domain-containing 1) inflamazom
- NLRP3 (NOD-, LRR- ve pyrin domain-containing 3) inflamazom
- NLRC4 (NOD-, LRR- ve CARD domain-containing 4) inflamazom
- AIM2 (Absent in melanoma 2) inflamazom.

Bu inflamazom komplekslerinden yalnızca AIM2 ve NLRP3 inflamazomun mikrobiyal olmayan molekülleri tanıyabildikleri gösterilmiştir. AIM2 inflamazomun mikrobiyal kökenli olmayan çift zincirli DNA (dsDNA)'yı tanıyarak kaspaz-1 aktivasyonu ve IL-1 β sekresyonunu sağladığı bildirilmiştir⁽¹⁹⁾. Bakterilere ve DNA virüslerine karşı immün yanıtlarda önemli olduğu bilinen AIM2 inflamazomun steril inflamasyonda, özellikle de hastaların periferik dolaşımalarında yüksek düzeylerde dsDNA tespit edilmiş SLE gibi otoimmün hastalıklarda rolü olduğu düşünülmektedir⁽²⁹⁾.

IL-1 β üretiminin steril inflamasyonla ilişkisi hakkında bilgilerimizin çoğu NLRP3 inflamazomuyla yapılan çalışmalardan elde edilmiştir. İlk olarak çeşitli otoinflamatuvar hastalıklardaki kronik inflamasyonla ilişkisi gösterilmiş NLRP3'ün steril inflamatuvar hastalıklarda da önemli olduğu bildirilmiştir⁽³⁾. NLRP3 aracı

IL-1 β üretimi iki farklı sinyale ihtiyaç duyar. Pro-IL-1 β 'nın hücre içindeki miktarı oldukça az olduğundan, öncelikle bu öncül formun ve NLRP3'ün üretilmesi gerekir. Enfeksiyon varlığında bu NF- κ B aracılı transkripsiyonel artış, lipopolisakarit (LPS) gibi TLR veya NOD2 agonistleriyle sağlanırken, steril inflamatuvar koşullarda TNF ve IL-1'in veya TLR'lere bağlanabilen LDL'nin bu ilk sinyali sağlayabildiği gösterilmiştir^(4,16). NLRP3 inflamazomun aktivasyonu, ve sonrasında kaspaz-1 aktivasyonu ve pro-IL-1 β kesimi için gerekli ikinci sinyal ise NLRP3'ü özgül olarak aktive edebilen uyaranlar tarafından sağlanır. Por oluşumu ve hücre dışına K⁺ çıkışını algılayarak aktive olan NLRP3'ün uyaranları üç farklı grupta ele alınır⁽¹⁵⁾:

- Hücre hasarının belirteçleri (ATP vb.)
- Hücre membranına hasar veren mikrobiyal toksinler [*Listeria monocytogenes* listeriolyisin O (LLO) ve *Aeromonas hydrophila* aerolysin]
- Fagosite edilen steril çözünmez kristaller (asbest, silis, kolesterol ve ürik asit kristalleri vb.).

Asbest, silis, MSU ve CPPD kristalleri, kolesterol kristalleri ve β -amiloid fibrilleri gibi yapısal olarak birbirinden çok farklı uyarılara yanıt verebilen NLRP3'ün eksikliğinde, gut, asbestoz, silikoz, ateroskleroz, diyabet, böbrek ve karaciğer hasarı fare modellerinde nötrofil ve makrofaj infiltrasyonunun, IL-1 β düzeylerinin ve inflamasyonun azaldığı rapor edilmiştir^(13,14,30,34). NLRP3'ün steril aktivasyonuna üç farklı yolağın aracılık ettiği düşünülmektedir: ATP, lizozomal hasar ve ROS-aracılı aktivasyon.

Reseptörü bilinen tek uyaran olan ATP'nin, P2RX7 pürinerjik reseptörüne bağlanarak K⁺ çıkışına yol açan bir ATP-kapılı katyon kanalını açtığı ve bir kanal proteini olan pannexin 1 aracılığıyla por oluşturduğu gösterilmiştir⁽³⁷⁾. NLRP3'ün hücre hasarı, bu hasarın dolaylı bir göstergesi olan hücre içindeki K⁺ miktarındaki azalmayı algılayarak tanıdığı öne sürülmüştür. Ekstraselüler K⁺ konsantrasyonu artırıldığında ATP, asbest, silis ve MSU kristallerine yanıt olarak gelişen NLRP3 aracılı kaspaz-1 aktivasyonunun sonlandığı gözlenmiştir⁽³⁸⁾. Nekrotik

hücrelerin de kısmen aktif mitokondri ve fizyolojik ATP salgılanmasına bağlı NLRP3 aktivasyonunu sağlayabildiği bildirilmiştir. Bununla birlikte makrofajlarda *in vitro* NLRP3 aracılı kaspaz-1 aktivasyonu için gereken ATP miktarı, fizyolojik konsantrasyonların çok üzerindedir ve bu nedenle bu yolağın *in vivo* koşullardaki varlığı tartışmalıdır.

P2RX7-bağımlı por oluşumu NLRP3'ü aktive eden diğer uyaranlar için bir ön koşul değildir. Ürik asit ve kolesterol kristalleri gibi steril partiküller, endositozla internalizasyon yoluyla IL-1 β üretimini sağlarlar⁽³³⁾. NLRP3-bağımlı kaspaz-1 aktivasyonunun lizozomal membranların destabilizasyonu ve lizozomal proteazların, özellikle de katepsin B'nin aktivasyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir⁽²⁰⁾. Hücre hasarı ve nekrozun lizozomal hasara yol açabildiği ve kolesterol ve silis kristalleri gibi NLRP3'ün steril uyaranlarının lizozomal hasarla ilişkisi gösterilmiştir. Bu nedenle, NLRP3 tarafından algılanan farklı tehlike sinyallerin lizozomal hasar ve katepsin B aktivasyonunda birleşebileceği düşünülmektedir.

NLRP3 uyarımı ve kaspaz-1 aktivasyonu ile ilgili bir diğer tehlike sinyali olan reaktif oksijen ara-ürünleri (ROS), inflamasyon sırasında nötrofiller tarafından üretildiğinde patojenin ortadan kaldırılmasında önemliyken, aşırı hücrel stres sırasında hücre ölümü ve nekrozla sonuçlanan oksidatif strese yol açabilmektedir. ROS düzeylerinin antioksidan etkili enzimlerle nötralizasyon yoluyla kontrol edilmesi, steril inflamasyon sırasında ROS'un zararlı etkilerinin, ROS üreticileri ile ROS inaktivatörleri arasındaki dengeye bağlı olduğunu düşündürmektedir. Asbest, silis ve ATP'nin ROS üretimiyle ilişkisi ve *in vitro* ROS inhibisyonunun, bu uyarılarla kaspaz-1 aktivasyonu ve IL-1 β üretimini engellediği gösterilmiştir⁽¹²⁾. ROS üretiminin NLRP3 tarafından nasıl algılandığı bilinmemekle birlikte yeni yayınlar NLRP3'ün, oksidatif stres sırasında thioredoxin adı verilen bir antioksidan enzimden ayrılan thioredoxin-interacting protein (TXNIP) ile ROS-bağımlı bir etkileşim gösterdiğini bildirmektedir⁽⁵⁶⁾. *In-vivo* koşullarda ROS oluşumunun NLRP3 aktivasyonu ile ilişkisi ise net değildir.

Terapötik yaklaşımlar

IL-1'in steril inflamasyondaki rolü düşünlüdüğünde, IL-1 reseptörünün blokajı insan steril inflamatuvar hastalıklarında terapötik bir hedef olarak test edilmiştir. Anakinra (Kineret; Amgen/Biovitrum) kullanılarak IL-1β'nun blokajında, gut ve tip II diyabet hastalarında umut veren sonuçlar alınmışsa da osteoartrit ve romatoid artrit hedeflenen sonuçlara ulaşılammıştır^(17,18,35). Kronik inflamatuvar reaksiyonların eşlik ettiği kanserlerde IL-1 reseptörü önemli bir terapötik hedef olsa da kemoterapiyle indüklenen immünojenik ölü tümör hücrelerine karşı etkili antitümör immün yanıtlar için inflamatuvar yanıtların gerekliliği akıldan çıkarılmamalıdır. Steril inflamasyonda önemli bir diğer molekül ailesi olan TLR'lerin hedeflenmesinin deneysel akciğer hasarı ve ateroskleroz modellerinde faydası gösterilmiştir⁽²²⁾. Ancak aynı TLR'lerin hastalık patogenezinin dışında doku iyileşmesindeki etkileri unutulmamalıdır⁽³¹⁾.

İnflamazomların ligandları, *in vivo* sinyal gereksinimleri, hedef molekülleri gibi pek çok farklı konuda bilinenler son derece sınırlıdır. Bununla birlikte, yeni aşı adjuvanlarının geliştirilmesinde çeşitli inflamazom uyarılarının kullanılması, doğal immünite aracılı etkin adaptif immün yanıtların geliştirilmesinde önemli bir alternatif yaklaşım olabilir.

KAYNAKLAR

1. Alexiou P, Chatzopoulou M, Pegklidou K, Demopoulos VJ. RAGE: a multi-ligand receptor unveiling novel insights in health and disease, *Curr Med Chem* 2010;17(21):2232-52.
2. Apostolakis S, Vogiatzi K, Krambovitis E, Spandidos DA. IL-1 cytokines in cardiovascular disease: diagnostic, prognostic and therapeutic implications, *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2008;6(2):150-8.
3. Bauernfeind F, Ablasser A, Bartok E et al. Inflammasomes: current understanding and open questions, *Cell Mol Life Sci* 2011;68(5):765-83.
4. Bauernfeind FG, Horvath G, Stutz A et al. Cutting edge: NF-kappaB activating pattern recognition and cytokine receptors license NLRP3 inflammasome activation by regulating NLRP3 expression, *J Immunol* 2009;183(2):787-91.
5. Beutler B. Neo-ligands for innate immune receptors and the etiology of sterile inflammatory disease, *Immunol Rev* 2007;220:113-28.
6. Bours MJ, Swennen EL, Di Virgilio F, Cronstein BN, Dagnelie PC. Adenosine 5'-triphosphate and adenosine as endogenous signaling molecules in immunity and inflammation, *Pharmacol Ther* 2006;112(2):358-404.
7. Cambi A, Figdor C. Necrosis: C-type lectins sense cell death, *Curr Biol* 2009;19(9):R375-8.
8. Cayrol C, Girard JP. The IL-1-like cytokine IL-33 is inactivated after maturation by caspase-1, *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106(22):9021-6.
9. Chen CJ, Kono H, Golenbock D, Reed G, Akira, S, Rock KL. Identification of a key pathway required for the sterile inflammatory response triggered by dying cells, *Nat Med* 2007;13(7):851-6.
10. Chen GY, Nunez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage, *Nat Rev Immunol* 2010;10(12):826-37.
11. Chen GY, Tang J, Zheng P, Liu Y. CD24 and Siglec-10 selectively repress tissue damage-induced immune responses, *Science* 2009;323(5922):1722-5.
12. Cruz CM, Rinna A, Forman HJ, Ventura AL, Persechini PM, Ojcius DM. ATP activates a reactive oxygen species-dependent oxidative stress response and secretion of proinflammatory cytokines in macrophages, *J Biol Chem* 2007;282(5):2871-9.
13. 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.
14. Duewell P, Kono H, Rayner KJ et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals, *Nature* 2010;464(7293):1357-61.
15. Eisenbarth SC, Flavell RA. Innate instruction of adaptive immunity revisited: the inflammasome, *EMBO Mol Med* 2009;1(2):92-8.
16. Franchi L, Eigenbrod T, Nunez G. Cutting edge: TNF-alpha mediates sensitization to ATP and silica via the NLRP3 inflammasome in the absence of microbial stimulation, *J Immunol* 2009;183(2):792-6.
17. Gabay C, Lamacchia C, Palmer G. IL-1 pathways in inflammation and human diseases, *Nat Rev Rheumatol* 2010;6(4):232-41.
18. Goldbach-Mansky R. Blocking interleukin-1 in rheumatic diseases, *Ann N Y Acad Sci* 2009;1182:111-23.
19. Hornung V, Ablasser A, Charrel-Dennis M et al.

- AIM2 recognizes cytosolic dsDNA and forms a caspase-1-activating inflammasome with ASC, *Nature* 2009;458(7237):514-8.
20. Hornung V, Bauernfeind F, Halle A et al. Silica crystals and aluminum salts activate the NALP3 inflammasome through phagosomal destabilization, *Nat Immunol* 2008;9(8):847-56.
 21. Imaeda AB, Watanabe A, Sohail MA et al. Acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice is dependent on Tlr9 and the Nalp3 inflammasome, *J Clin Invest* 2009;119(2):305-14.
 22. Jiang D, Liang J, Fan J et al. Regulation of lung injury and repair by Toll-like receptors and hyaluronan, *Nat Med* 2005;11(11):1173-9.
 23. Jiang D, Liang J, Noble PW. Hyaluronan in tissue injury and repair, *Annu Rev Cell Dev Biol* 2007;23:435-61.
 24. Khare S, Luc N, Dorfleutner A, Stehlik C. Inflammasomes and their activation, *Crit Rev Immunol* 2010;30(5):463-87.
 25. Kono H, Karmarkar D, Iwakura Y, Rock KL. Identification of the cellular sensor that stimulates the inflammatory response to sterile cell death, *J Immunol* 2010;184(8):4470-8.
 26. Kono H, Chen CJ, Ontiveros F, Rock KL. Uric acid promotes an acute inflammatory response to sterile cell death in mice, *J Clin Invest* 2010;120(6):1939-49.
 27. Kono H, Rock KL. How dying cells alert the immune system to danger, *Nat Rev Immunol* 2008;8(4):279-89.
 28. Lee MS, Kim YJ. Signaling pathways downstream of pattern-recognition receptors and their cross talk, *Annu Rev Biochem* 2007;76:447-80.
 29. Lenert P. Nucleic acid sensing receptors in systemic lupus erythematosus: development of novel DNA- and/or RNA-like analogues for treating lupus, *Clin Exp Immunol* 2010;161(2):208-22.
 30. Li H, Ambade A, Re F. Cutting edge: Necrosis activates the NLRP3 inflammasome, *J Immunol* 2009;183(3):1528-32.
 31. Li X, Jiang S, Tapping RI. Toll-like receptor signaling in cell proliferation and survival, *Cytokine* 2010;49(1):1-9.
 32. Maedler K, Dharmadhikari G, Schumann DM, Storling J. Interleukin-1 beta targeted therapy for type 2 diabetes, *Expert Opin Biol Ther* 2009;9(9):1177-88.
 33. 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.
 34. Masters SL, Dunne A, Subramanian SL 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.
 35. Mitroulis I, Skendros P, Ritis K. Targeting IL-1beta in disease; the expanding role of NLRP3 inflammasome, *Eur J Intern Med* 2010;21(3):157-63.
 36. Mullick AE, Tobias PS, Curtiss LK. Modulation of atherosclerosis in mice by Toll-like receptor 2, *J Clin Invest* 2005;115(11):3149-56.
 37. Pelegriin P, Surprenant A. Pannexin-1 mediates large pore formation and interleukin-1beta release by the ATP-gated P2X7 receptor, *EMBO J* 2006;25(21):5071-82.
 38. Petrilli V, Papin S, Dostert C, Mayor A, Martinon F, Tschopp J. Activation of the NALP3 inflammasome is triggered by low intracellular potassium concentration, *Cell Death Differ* 2007;14(9):1583-9.
 39. Quintana FJ, Cohen IR. Heat shock proteins as endogenous adjuvants in sterile and septic inflammation, *J Immunol* 2005;175(5):2777-82.
 40. Rao DA, Eid RE, Qin L et al. Interleukin (IL)-1 promotes allogeneic T cell intimal infiltration and IL-17 production in a model of human artery rejection, *J Exp Med* 2008;205(13):3145-58.
 41. Rock KL, Kono H. The inflammatory response to cell death, *Annu Rev Pathol* 2008;3:99-126.
 42. Rock KL, Latz E, Ontiveros F, Kono H. The sterile inflammatory response, *Annu Rev Immunol* 2010;28:321-42.
 43. Sancho D, Joffre OP, Keller AM P et al. Identification of a dendritic cell receptor that couples sensing of necrosis to immunity, *Nature* 2009;458(7240):899-903.
 44. Scaffidi P, Misteli T, Bianchi ME. Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation, *Nature* 2002;418(6894):191-5.
 45. Scheibner KA, Lutz MA, Boodoo S et al. Hyaluronan fragments act as an endogenous danger signal by engaging TLR2, *J Immunol* 2006;177(2):1272-81.
 46. Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes, *Cell* 2010;140(6):821-32.
 47. Shi H, Kokoieva MV, Inouye K. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance, *J Clin Invest* 2006;116(11):3015-25.
 48. Sims GP, Rowe DC, Rietdijk ST, Herbst R, Coyle AJ. HMGB1 and RAGE in inflammation and cancer, *Annu Rev Immunol* 2010;28:367-88.
 49. So A. Developments in the scientific and clinical understanding of gout, *Arthritis Res Ther* 2008;10(5):221.
 50. Srikrishna G, Freeze HH. Endogenous damage-

- associated molecular pattern molecules at the crossroads of inflammation and cancer, *Neoplasia* 2009;11(7):615-28.
51. Stewart CR, Stuart LM, Wilkinson K 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.
 52. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation, *Cell* 2010;140(6):805-20.
 53. Tian J, Avalos AM, Mao SY et al. Toll-like receptor 9-dependent activation by DNA-containing immune complexes is mediated by HMGB1 and RAGE, *Nat Immunol* 2007;8(5):487-96.
 54. Verri WA, Jr Souto FO, Vieira SM et al. IL-33 induces neutrophil migration in rheumatoid arthritis and is a target of anti-TNF therapy, *Ann Rheum Dis* 2010;69(9):1697-703.
 55. Weber A, Wasiliew P, Kracht M. Interleukin-1beta (IL-1beta) processing pathway, *Sci Signal* 2010;3(105):cm2.
 56. 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.