

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΜΟΡΙΑΚΗ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ»

« ΤΟ ΦΛΕΓΜΟΝΟΣΩΜΑ ΣΕ ΝΕΦΡΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ »

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Μπέχλη Ανδρονίκη

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΒΑΪΟΠΟΥΛΟΣ

Παθολόγος-Ρευματολόγος

Ομότιμος καθηγητής Ρευματολογίας Ιατρικού τμήματος Παν/μίου Αθήνας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το φλεγμονόσωμα αποτελεί ένα πρωτεϊνικό σύμπλοκο το οποίο εμπλέκεται στη φυσική ανοσία επάγοντας την παραγωγή κυτταροκινών και κατά συνέπεια κινητοποιώντας το μηχανισμό της φλεγμονής. Η πλέον μελετημένη οικογένεια πρωτεϊνών που συμμετέχει στη δημιουργία του είναι η Nucleotide binding domain and leukine rich repeat containing proteins receptors (NLR) και εξ αυτών το NLRP3. Με δεδομένο ότι ο μηχανισμός της φλεγμονής παίζει καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη νεφρικής βλάβης με ποικίλους μηχανισμούς, πολυάριθμες μελέτες έχουν γίνει προκειμένου να διερευνηθεί η συμμετοχή του NLRP3 σε νεφρικές παθήσεις ενώ παράλληλα ερευνώνται πιθανές θεραπευτικές παρεμβάσεις .

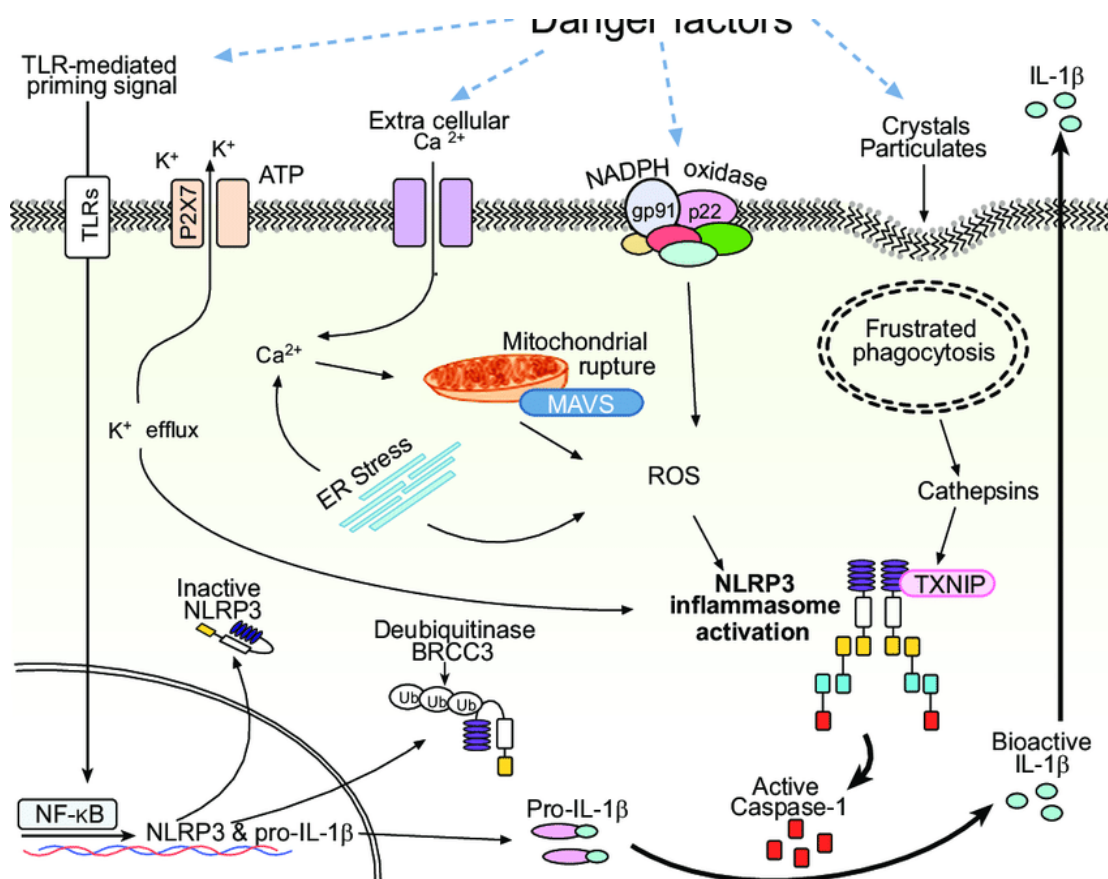
Λέξεις -κλειδιά: NLRP3, φλεγμονόσωμα, νεφρικές παθήσεις

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	σελ 2
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	σελ 4
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Ενεργοποίηση φλεγμονοσώματος	σελ 6
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Το φλεγμονόσωμα σε νεφρικές παθήσεις	σελ 7
2.1 : Διαβητική νεφροπάθεια	σελ 8
2.2 : Νεφροπάθεια σχετιζόμενη με κρυστάλλους	σελ 10
2.3 : Νεφρική ισχαιμία	σελ 12
2.4 : Οξεία νεφρική βλάβη από σήψη	σελ 14
2.5 : Σπειραματονεφρίτιδες	σελ 15
2.6 : Νεφρίτιδα του Συστηματικού Ερυθματώδους Λύκου	σελ 17
2.7 : Ραβδομύλυση	σελ 18
2.8 : Μεταβολικό σύνδρομο και νεφρική νόσος	σελ 19
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Πιθανές θεραπευτικές στρατηγικές	σελ 20
ΣΥΝΟΨΗ	σελ 21
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	σελ 22

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα κύτταρα της φυσικής ανοσίας αναγνωρίζουν είτε ξένα είτε ίδια παθογόνα μέσω των υποδοχέων PRR (pattern recognition receptors). Τα ξένα παθογόνα, γνωστά ως PAMPs (pathogen associated molecular patterns) ,είναι εξωγενείς δομές όπως γενετικό υλικό μικροοργανισμών και συστατικά του τοιχώματός τους (1). Προϊόντα του ίδιου ιστού όπως ATP, πρωτεΐνες θερμικού σοκ και κρύσταλλοι ουρικού οξέος μπορούν επίσης να ενεργοποιήσουν τους υποδοχείς PRR. Τα τελευταία χαρακτηρίζονται ως DAMPS (danger associated molecular patterns) και απαντώνται σε περιπτώσεις διαταραγμένης ιστικής ομοιόστασης (2).



Εικόνα 1.

Danger associated molecular patterns

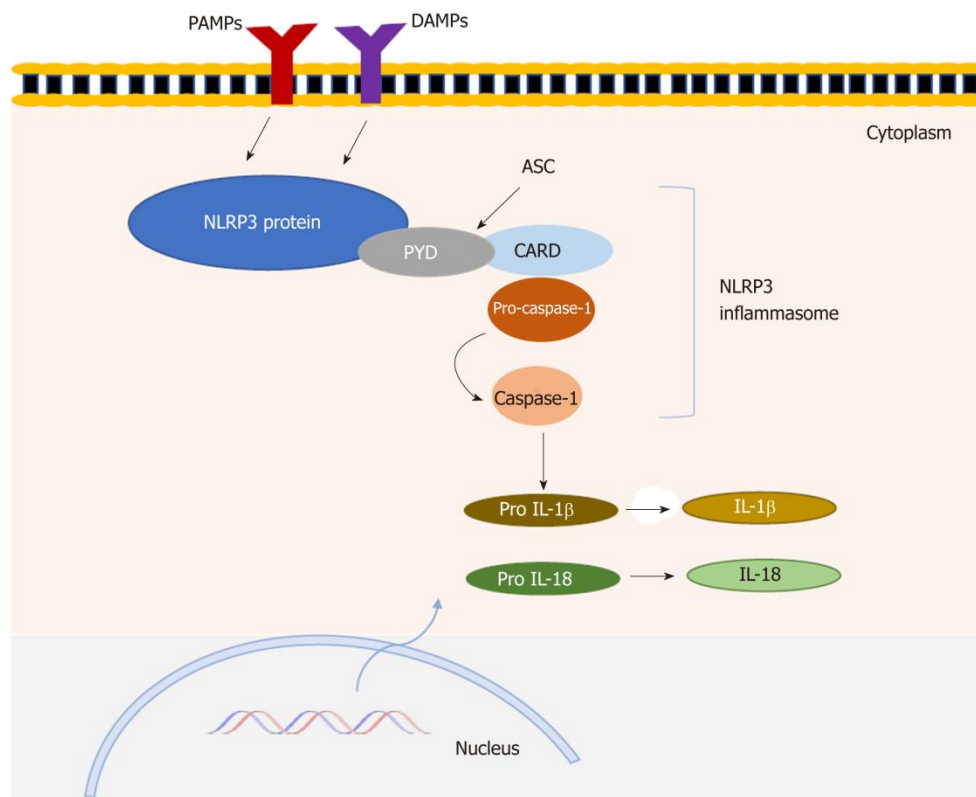
Η σύνδεση των PRR με τα DAMPS και PAMPS θα ενεργοποιήσει ενδοκυττάρια μονοπάτια καταλήγοντας στην παραγωγή ιντερφερόνης τύπου I (ιντερφερόνη α και β) και προφλεγμονωδών κυτταροκινών. Είναι γνωστές πολλές οικογένειες PRR εκ των οποίων άλλες είναι διαμεμβρανικές όπως οι Toll-like receptors (TLR) και C-type lectin receptors ενώ άλλες ενδοκυττάρειες όπως οι RIG –like receptors ,οι Absent in melanoma 2-like receptors (AIM) , οι Nucleotide binding domain and leukine rich repeat containing proteins receptors (NLR) και η πυρίνη (2).Οι AIM και NLR υποδοχείς αποτελούν πρωταρχικά συστατικά για τη δημιουργία του φλεγμονοσώματος (1) ,ενός ενδοκυττάριου πρωτεϊνικού συμπλόκου που απαντάται κυρίως στα μακροφάγα και δενδριτικά κύτταρα και είναι απαραίτητο για την παραγωγή των κυτταροκινών IL-1β και IL18 (3). Ενώ το φλεγμονόσωμα έχει κυρίαρχο ρόλο στη φυσιολογική διαδικασία της φλεγμονώδους απάντησης, έχει επίσης συσχετιστεί με ποικίλες αυτοφλεγμονώδεις - αυτοάνοσες παθήσεις όπως νευροεκφυλιστικά νοσήματα (Πολλαπλή Σκλήρυνση, N.Alzheimer, N.Parkinson) και μεταβολικές νόσους (Σακχαρώδης διαβήτης II, Αθηροσκλήρυνση, Παχυσαρκία) (4) . Δεδομένου ότι η φλεγμονή συμμετέχει σε κάθε νεφρική βλάβη ,η παρούσα ανασκόπηση έχει ως στόχο να παρουσιάσει τη συμμετοχή του πλέον μελετημένου φλεγμονοσώματος NLRP3 σε νεφρικές παθήσεις καθώς και τις πιθανές θεραπευτικές παρεμβάσεις .

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΦΛΕΓΜΟΝΟΣΩΜΑΤΟΣ

Τα φλεγμονοσώματα είναι πολυμερείς πρωτεΐνες που σχηματίζονται μετά από τη σύνδεση των PAMPS/DAMPS με τους υποδοχείς PRR (5). Αρχικά πρωτεΐνες της οικογένειας NLR /AIM είτε πυρίνη ολιγομερίζονται δημιουργώντας ένα ικρίωμα. Αν και όλες μπορούν να αποτελέσουν τη βάση για τη δημιουργία φλεγμονοσώματος παρ' όλα αυτά οι πρώτες και συγκεκριμένα οι NLRP3 είναι οι καλύτερα μελετημένες. Πιο συγκεκριμένα, για την ενεργοποίηση του NLRP3 φλεγμονοσώματος απαιτούνται 2 σήματα. Το πρώτο όπως αναφέρθηκε είναι η πρόσδεση DAMPS/PAMPS-PRR και συνηθέστερα η σύνδεση των LPS-TLR4. Η διαδικασία αυτή θα πυροδοτήσει τη σύνθεση νέων πρωτεϊνών NLR μέσω του μονοπατιού NF-κΒ (6) είτε την από-οσμικουϊτίνωση των υπαρχουσών. Το δεύτερο σήμα μπορεί να είναι η έξοδος καλίου από το κύτταρο, η παραγωγή ελευθέρων ριζών O₂ από τα μιτοχόνδρια, η απελευθέρωση μιτοχονδριακού DNA, η αύξηση του ενδοκυττάρου ασβεστίου είτε η έκκριση καθεψινών από τα λυσοσώματα (2,5). Μετά τη δημιουργία του ικρίωματος προσελκύεται η πρωτεΐνη ASC (apoptosis associated speck like protein containing a caspase activation and recruitment domain) η οποία θα ολιγομεριστεί δημιουργώντας νημάτια, και στη συνέχεια θα προσδεθεί η προ-κασπάση 1. Η τελευταία αυτοπρωτεολύεται στην ενεργή μορφή της και μπορεί πλέον να διασπάσει τις προ-IL1β και προ-IL18 στις βιολογικά δραστικές δομές τους (7), καθώς και να οδηγήσει το κύτταρο σε προγραμματισμένο θάνατο που ονομάζεται πυρόπτωση (2). Τα νημάτια της πρωτεΐνης ASC θα απεκκριθούν από το "πάσχον" κύτταρο και θα φαγοκυτταρωθούν από τα παρακείμενα λειτουργώντας σαν σήματα ενεργοποίησης του φλεγμονοσώματος σε αυτά πολλαπλασιάζοντας έτσι τη φλεγμονώδη διαδικασία σαν prions (8). Έχει δειχτεί ότι η φωσφορυλίωση της ASC από τις κινάσες JNK και Syk είναι απαραίτητη για τη δημιουργία

των νηματίων και την περαιτέρω ενεργοποίηση της κασπάσης 1 καθιστώντας την αναστολή των κινασών αυτών πιθανούς θεραπευτικούς στόχους (9).



Εικόνα 2 .

Role of NLRP3 inflammasome in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol.* Sep 7, 2019; 25(33): 4796-4804

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΤΟ ΦΛΕΓΜΟΝΟΣΩΜΑ ΣΕ ΝΕΦΡΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ

Ο νεφρός καθαίρει όχι μόνο προϊόντα μεταβολισμού και φάρμακα αλλά και βακτηριακές τοξίνες όπως λιποπολυσακχαρίτες (LPS) και κυτταροκίνες από τη συστηματική κυκλοφορία. Συνεπώς το NLRP3 φλεγμονόσωμα θα μπορούσε

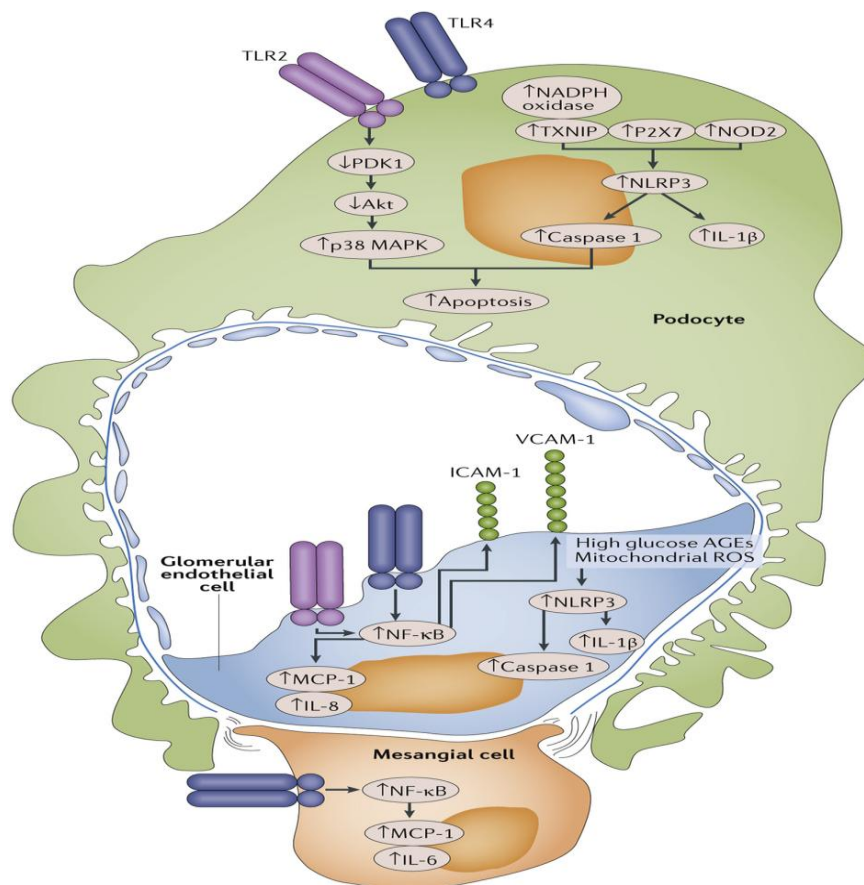
συνεχώς να ενεργοποιείται λόγω της διαρκούς έκθεσής του σε ποικίλα DAMPS και PAMPs.

Με τα υπάρχοντα πειραματικά δεδομένα το NLRP3 φλεγμονόσωμα στο νεφρό εκφράζεται σε ιστικά, δενδριτικά, μακροφάγα και ποδοκύτταρα ποντικού (10) καθώς και σε σωληναριακά κύτταρα ποντικού και ανθρώπου (11). Μετά την προσβολή από ξένα ή ίδια παθογόνα θα επιστρατευτούν λευκοκύτταρα στο νεφρικό παρέγχυμα και θα κινητοποιηθεί η επίκτητη ανοσία μέσω της ενεργοποίησης T λεμφοκυττάρων και πιο συγκεκριμένα των Th1 και Th17 που προδιαθέτουν σε αυτοανοσία (12). Η απρόσφορη ενεργοποίηση αυτού του μηχανισμού, με το NLRP3 να έχει ρόλο ενορχηστρωτή, μπορεί να οδηγήσει σε χρόνια βλάβη.

2.1 Διαβητική νεφροπάθεια

Ο σακχαρώδης διαβήτης θεωρείται χρόνια χαμηλού βαθμού φλεγμονώδης νόσος που χαρακτηρίζεται από την ενεργοποίηση του φυσικού ανοσιακού συστήματος (13). Η υπεργλυκαιμία, υπερλιπιδαιμία και υπερουριχαιμία ενεργοποιούν το NLRP3 το οποίο θα κινητοποιήσει μοριακά μονοπάτια όπως το MAPK, ROS και NFκB καθώς και την παραγωγή μεσολαβητών φλεγμονής. Τελικό αποτέλεσμα αυτών είναι η υπερπλασία των μεσαγγειακών κυττάρων, η έκπτυξη της μεσάγγειας ουσίας, η πάχυνση των βασικών μεμβρανών και αιμοδυναμικές μεταβολές στο νεφρικό σπείραμα (14). Στα ποδοκύτταρα το οξειδωτικό στρες που προκαλεί η υψηλή γλυκόζη αίματος θα αυξήσει την παραγωγή κασπάσης 1 μέσω της ενεργοποίησης του φλεγμονοσώματος επάγοντας την απόπτωσή τους. Επίσης θα οδηγήσει στην εξάλειψη των ποδοειδών προσεκβολών καθώς και στη μειωμένη σύνθεση πρωτεϊνών του σχισμοειδούς διαφράγματος με αποτέλεσμα τη λευκωματουρία (15). Σε κυτταρικές καλλιέργειες ποδοκυττάρων αναστολή της NADPH

μείωσε την ενεργοποίηση του NLRP3 με αποτέλεσμα την προστασία του ποδοκυττάρου από την βλάβη οφειλόμενη στη γλυκόζη (16). In vivo μελέτες σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια έδειξαν αυξημένα επίπεδα NLRP3 στα νεφρικά σωληναριακά κύτταρα και υπήρξε θετική συσχέτιση με τα επίπεδα IL-1β και IL-18 στα ούρα (17). Αντιστρόφως, τα knock-out ποντίκια για το NLRP3 φάνηκε να προστατεύονται από την εξέλιξη της νόσου (18). Επίσης μελέτες σε κυτταρικές σειρές ανθρωπίνων εγγύς σωληναριακών κυττάρων έδειξαν δόσοεξαρτώμενη σχέση ανάμεσα στην χορήγηση γλυκόζης και την έκφραση του NLRP3 φλεγμονοσώματος.



Nature Reviews | Nephrology

Εικόνα 3.

Στα ποδοκύτταρα το οξειδωτικό στρες που προκαλεί η υψηλή γλυκόζη αίματος θα αυξήσει την παραγωγή κασπάσης μέσω της ενεργοποίησης του φλεγμονοσώματος επάγοντας την απόπτωσή τους. Επίσης θα

οδηγήσει στην εξάλειψη των ποδοειδών προσεκβολών καθώς και στη μειωμένη σύνθεση πρωτεϊνών του σχισμοειδούς διαφράγματος με αποτέλεσμα τη λευκωματουρία

2.2 Νεφροπάθεια σχετιζόμενη με κρυστάλλους

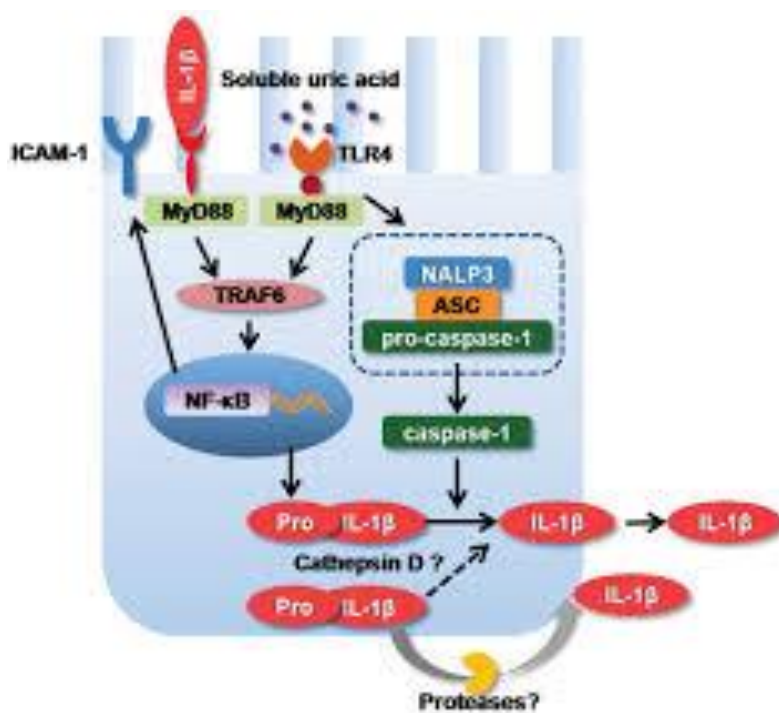
Από τη στιγμή που κρύσταλλοι ουρικού οξέος, οξαλικού ασβεστίου, φωσφορικού ασβεστίου, κυστίνης κ.α. σχηματίζουν μέσα στο σωληναριακό αυλό, μπορούν να οδηγήσουν σε οξεία είτε χρόνια νεφρική βλάβη μέσω πολλαπλών μηχανισμών. Εκτός των αποφρακτικών φαινομένων, μπορούν να προκαλέσουν άμεση τοξικότητα στα επιθηλιακά κύτταρα. Αυτά ενδοκυτταρώνουν κρυστάλλους <10μm σε φαγοσωμάτια που συντήκονται με τα λυσοσώματα (19). Τα τελευταία θα απελευθερώσουν ασβέστιο είτε λυσοσωμικά ένζυμα μετά από αποσταθεροποίηση της μεμβράνης τους προκαλώντας αυτοφαγία και κυτταρική νέκρωση αντίστοιχα (20,21) κινητοποιώντας έμμεσα φλεγμονώδη απάντηση.

Παράλληλα οι κρύσταλλοι μπορούν να κινητοποιήσουν άμεσα το μηχανισμό της φλεγμονής δια της ενεργοποίησης του NLRP3 φλεγμονοσώματος (22). Πιο συγκεκριμένα, κρύσταλλοι χοληστερόλης το ενεργοποιούν μέσω της σύνδεσής τους με το human macrophage- inducible C- type -lectin (hMincle) που βρίσκεται στην επιφάνεια μακροφάγων και δενδριτικών(23). Επίσης, κρύσταλλοι ουρικού μονοατρίου με την πρόσδεσή τους στην πλασματοκυτταρική μεμβράνη επάγουν εξωκυττάρωση ιόντων καλίου ενεργοποιώντας έτσι το NLRP3 (24). Γενικά, οι περισσότεροι κρύσταλλοι ενεργοποιούν το φλεγμονόσωμα με την αποσταθεροποίηση της μεμβράνης του λυσοσώματος που τους έχει εγκολπώσει και με την απελευθέρωση λυσοσωματικών ενζύμων στο κυτταρόπλασμα (25-27).

Όπως περιγράφηκε, με την ενεργοποίηση του NLRP3 θα παραχθεί IL1β από τα δενδριτικά κύτταρα η οποία σε συνδυασμό με τον επαγόμενο από τους κρυστάλλους κυτταρικό θάνατο θα προκαλέσουν φλεγμονή. Στη συνέχεια οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες (πχ TNF)

θα προκαλέσουν προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο σε παρεγχυματικά κύτταρα ανατροφοδοτώντας έτσι την όλη διαδικασία και επιτείνοντας τη νεφρική βλάβη (28). Εκτός από τα δενδριτικά κύτταρα, η έκφραση του NLRP3 φλεγμονοσώματος έχει δειχθεί και σε καλλιέργειες ανθρωπίνων επιθηλιακών κυττάρων του εγγύς σωληναρίου τα οποία εκτέθηκαν σε διαλυτό ουρικό οξύ (29).

Επιπρόσθετα, οι César Andrés Romero και συνεργάτες απέδειξαν πρόσφατα ότι υψηλές τιμές ουρικού οξέος σε ορό ποντικών αυξάνουν την έκφραση του NLRP3 στα επιθηλιακά νεφρικά κύτταρα επάγοντας επιθηλιομεσεγχυματική μετατροπή και προκαλώντας ίνωση του νεφρικού παρεγχύματος (30).

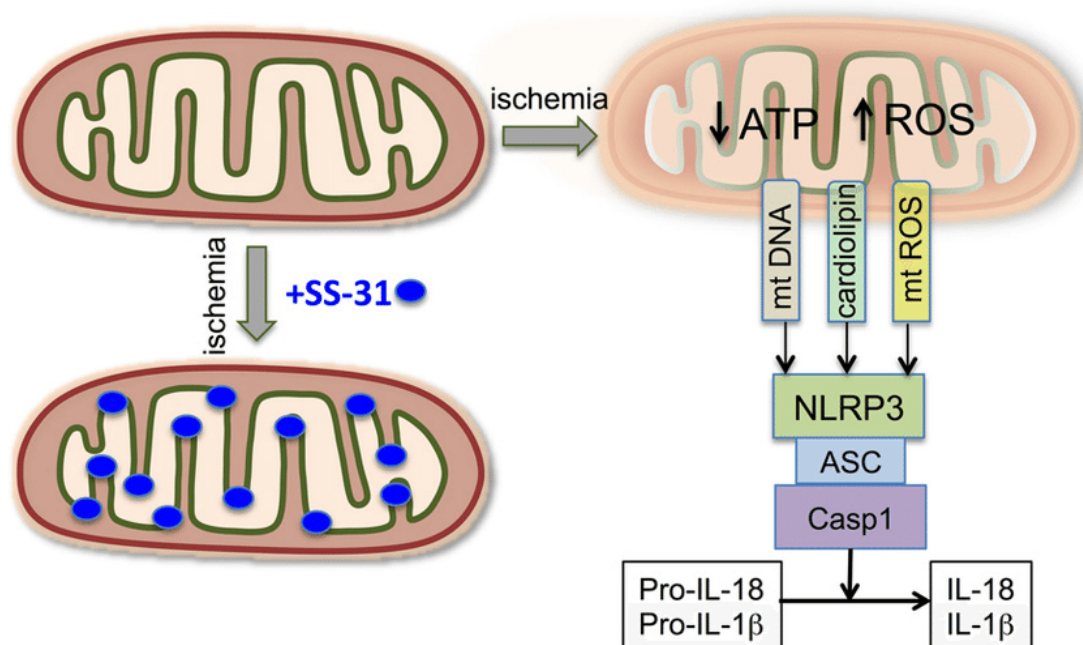


Εικόνα 4.

XIAO et al: SOLUBLE URIC ACID ACTIVATES INNATE IMMUNITY IN RENAL TUBULAR EPITHELIAL CELLS INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR MEDICINE 35: 1347-1354, 2015

2.3 Νεφρική ισχαιμία

Όπως αναφέρθηκε, το NLRP3 φλεγμονόσωμα μπορεί να ενεργοποιηθεί από DAMPS όπως είναι οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (ROS) που παράγονται από τα μιτοχόνδρια σε συνθήκες ισχαιμίας. Οι παραγόμενες IL-1 β και IL18 θα αυξήσουν την έκφραση του TGF- β ο οποίος θα οδηγήσει σε ίνωση. Οι Hazel H. Szeto et al. προκάλεσαν νεφρική ισχαιμία σε ποντίκια επάγοντας νεφρική ίνωση. Ένα μήνα μετά χορήγησαν ουσία προστατευτική των μιτοχονδρίων (SS-31 ή ελαμπρετίδη) η οποία σταθεροποιεί τη δομή τους και μειώνει την παραγωγή ελευθέρων ριζών. Παρατήρησαν μείωση των IL-1 β και IL18 και διαπίστωσαν αναστολή της ίνωσης στο νεφρικό παρέγχυμα με παράλληλη αποκατάσταση της δομής των ποδοκυττάρων. Έτσι συνέδεσαν τη μιτοχονδριακή βλάβη και ενεργοποίηση του φλεγμονοσώματος με την εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής βλάβης μετά από ισχαιμία καθώς και την αναστολή της εξέλιξης σε χρονιότητα με αναχαίτιση της ενεργοποίησης του φλεγμονοσώματος (31).



Εικόνα 5.

Mitochondria Protection after Acute Ischemia Prevents Prolonged Upregulation of IL-1 β and IL-18 and Arrests CKD. *J Am Soc Nephrol* 28: ccc–ccc, 2016. doi: 10.1681/ASN.2016070761

Οι Hyun-JungKim et al. επίσης μελέτησαν την επίδραση της ισχαιμίας (αμφοτερόπλευρη απόφραξη νεφρικών αρτηριών) και της χορήγησης σισπλατίνης στη νεφρική λειτουργία ποντικών. Μέτρησαν τα επίπεδα των ASC,NLPR3 και κασπάσης 1 καθώς και δείκτες σωληναριακής νέκρωσης-απόπτωσης σε ποντίκια αγρίου τύπου και ποντίκια knockout για το NLPR3 αντίστοιχα. Έδειξαν ότι τα NLPR3 -/- ποντίκια είχαν σημαντικά μειωμένους τους ανωτέρω δείκτες μετά από την εφαρμογή ισχαιμίας σε σύγκριση με τα wild type , κάτι που δε φάνηκε να ισχύει στην περίπτωση της χορήγησης σισπλατίνης . Συμπέραναν λοιπόν ότι το NLPR3 διαμεσολαβεί στην ισχαιμική ONB αλλά όχι στην προκαλούμενη από σισπλατίνη (32).

Ανάλογα αποτελέσματα είχε και η μελέτη των Shigeoka et al. με τη διαφορά ότι οι συγγραφείς απέδειξαν ότι η απάλειψη του γονιδίου της πρωτεΐνης NLPR3 και όχι τόσο των γονιδίων ASC και κασπάσης 1 ασκεί προστατευτική δράση στο νεφρό μετά από ισχαιμία (11). Αυτό υπογραμμίζει το ρόλο της πρωτεΐνης NLPR3 στη φλεγμονώδη διαδικασία ανεξάρτητα από τη δημιουργία του φλεγμονοσώματος.

2.4 Οξεία νεφρική βλάβη από σήψη

Η παθογένεια της οξείας νεφρικής βλάβης (ONB) από σήψη, περιλαμβάνει την αλληλεπίδραση της έμφυτης φλεγμονώδους απάντησης, του οξειδωτικού στρες, της δυσλειτουργίας της μικροαγγειακής κυκλοφορίας και της απάντησης των νεφρικών σωληναριακών κυττάρων στο παθογόνο αίτιο (33). Οι Cao et al. δημιούργησαν ένα μοντέλο σήψης σε ποντικό μέσω απολίνωσης και διάτρησης του τυφλού (CLP-Cecal Ligation and Puncture), ενός από τα πλέον εφαρμοζόμενα πειραματικά μοντέλα σήψης, και μελέτησαν τη νεφρική λειτουργία σε πειραματόζωα wild type και NLRP3 $-/-$. Στα πρώτα παρατήρησαν αυξημένη έκφραση NLRP3, ASC, κασπάσης 1, IL1 β και IL18 στο νεφρικό ιστό, διήθηση του ιστού από ουδετερόφιλα με παράλληλη αύξηση της κρεατινίνης και αιμοδυναμική αστάθεια. Στα δεύτερα διαπίστωσαν αμβληχρή αύξηση των ανωτέρω δεικτών, καλύτερη νεφρική λειτουργία και την απουσία υπότασης συγκριτικά με τα controls και τα knockout. Συμπεράναν έτσι τη συμμετοχή του φλεγμονοσώματος στην εξέλιξη της ONB από σήψη χωρίς όμως να διαλευκάνουν τους ακριβείς μοριακούς μηχανισμούς (34).

Προς την ίδια κατεύθυνση ήταν και οι έρευνες των Peng Wang et al. (35), Wen-YuZhao et al.(36), και Liyu He et al. (37). Σε μοντέλα ONB από σήψη (επαγόμενη από CLP σε ποντίκια) χορήγησαν ουσίες που καταστέλλουν την έκφραση του NLRP3 φλεγμονοσώματος (carbon monoxide, sirtuin 3 και mangiferin αντίστοιχα) και παρατήρησαν μειωμένα επίπεδα ROS και οξειδωτικού στρες, μειωμένους δείκτες κυτταρικής απόπτωσης, μειωμένη έκφραση NLRP3 - IL- β και ηπιότερη επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας.

2.5 Σπειραματονεφρίτιδες (ΣΝ)

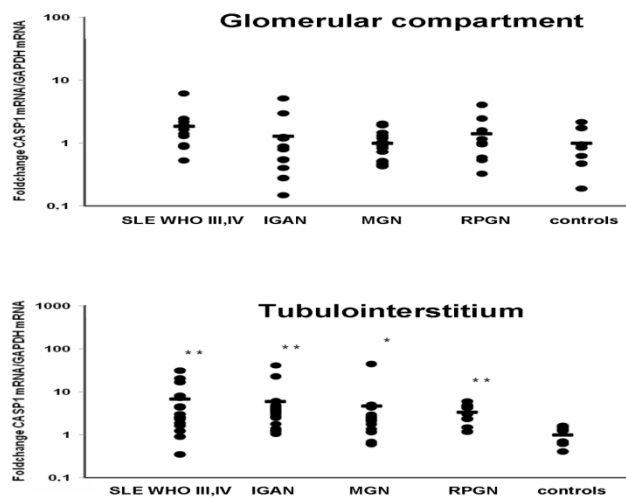
Μελέτες σε ινδικά χοιρίδια έχουν αποκαλύψει τη συμμετοχή της IL-1β στην πρόκληση ανοσοσυμπλεγματικής σπειραματονεφρίτιδας (ΑΣΝ) (38-40). Σε αυτό το πλαίσιο, οι Andersen et al. έδειξαν την ενεργοποίηση του NLRP3 φλεγμονοσώματος σε ΑΣΝ καθώς βρήκαν αυξημένα επίπεδα mRNA των NLRP3, ASC, προ κασπάσης 1, προ ILβ σε δενδριτικά κύτταρα από νεφρικό ιστό wild type αρουραίων με ΑΣΝ . Στη συνέχεια μέτρησαν τα επίπεδα της αλβουμινουρίας και της ουρίας σε αγρίου τύπου και σε NLRP3/ ASC και IL1-receptor1 knockout αρουραίους . Από τα αποτελέσματα φάνηκε σημαντικά ηπιότερη αλβουμινουρία , μειωμένα επίπεδα ουρίας και αμβληχρές δομικές βλάβες των ποδοκυττάρων στα δεύτερα συγκριτικά με τα αγρίου τύπου (41).

Οι Deplano et al. έδειξαν τη συμμετοχή του άξονα P2X7-NLRP3 φλεγμονοσώματος-IL-1β στην ενεργοποίηση των μακροφάγων στη σπειραματονεφρίτιδα με μηνοειδείς σχηματισμούς (42).

Οι Xiong J.et al. , σε αντίθεση με τους ανωτέρω, μελέτησαν την έκφραση του φλεγμονοσώματος σε 22 βιοψίες νεφρού ασθενών με πρωτοπαθή σπειραματονεφρίτιδα ανοσοσυμπλεγματικής και μη αρχής (3 FSGS, 8 MsPGN, 3 MN,8 IgAN). Με real time PCR έδειξαν σημαντικά αυξημένο mRNA των πρωτεϊνών NLRP3 και κασπάσης 1 στους προσβεβλημένους ιστούς συγκριτικά με τους φυσιολογικούς από βιοψίες ασθενών με νεφροκυτταρικό καρκίνο (control). Παράλληλα με μεθόδους ανοσοϊστοχημείας έδειξαν την αυξημένη έκφραση των ανωτέρω πρωτεϊνών κατά μήκος των σπειραματικών τριχοειδών και τη συνεντόπισή τους με τη συναπτοποδίνη, κάτι που αποδεικνύει την έκφραση του φλεγμονοσώματος στα ποδοκύτταρα. Επίσης φάνηκε θετική συσχέτιση ανάμεσα στην ποσότητα mRNA της NLRP3 και της δεσμίνης (δείκτης βλάβης ποδοκυττάρων) και αρνητική

ανάμεσα στην ποσότητα mRNA NLRP3 και νεφρίνης. Έδειξαν επίσης αυξημένα επίπεδα IL-1β ορού και συσχέτιση αυτής με τη λευκωματουρία (43).

Gene Symbol	DN	IgA	FSGS	MGN	MCD	Control
CASP1	1.91	1.25	1.29	1.13	ns	1.00
IL18	ns	ns	1.17	1.09	ns	1.00
IL1B	ns	0.86	0.86	0.91	ns	1.00
IL1R1	1.85	1.20	1.21	0.90	ns	1.00
NLRP3	ns	1.17	0.90	0.90	ns	1.00
PYCARD	ns	1.27	1.23	1.11	ns	1.00



Εικόνα 6.

Anti-GBM Glomerulonephritis Involves IL-1 but Is Independent of NLRP3/ASC Inflammasome-Mediated Activation of Caspase-1. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026778.g003>

2.6 Νεφρίτιδα Συστηματικού Ερυθηματώδους Λύκου (ΣΕΛ)

Ο ΣΕΛ είναι αυτοάνοσο νόσημα που χαρακτηρίζεται από τη δημιουργία αυτοαντισωμάτων ενάντια πυρηνικών αντιγόνων, ιστική εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων και πρόκληση ιστικής βλάβης μέσω κυτταροτοξικότητας. Πολλές μελέτες έχουν επισημάνει την ενεργοποίηση του φλεγμονοσώματος και της IL1β στην εξέλιξη του ΣΕΛ (44) ενώ ποντίκια που στερούνται IL1β δεν αναπτύσσουν τη νόσο όταν χορηγούνται anti DNA αντισώματα (45). Επίσης υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι ds-DNA και U1snRNP μόρια οδηγούν σε παραγωγή IL1β από ανθρώπινα μονοκύτταρα μέσω ενεργοποίησης του NLRP3 φλεγμονοσώματος παρουσία anti ds-DNA και anti-U1snRNP αντίστοιχα (46,47), ενώ το κλάσμα C3α μέσω έκκρισης ATP (48). Πρόσφατα δείχθηκε ότι το C1q καταστέλλει την έκφραση του NLRP3 σε ανθρώπινα μακροφάγα (49) ,το οποίο σε συνδυασμό με το ότι η ανεπάρκεια του C1q είναι ισχυρός παράγοντας κινδύνου για ΣΕΛ (50) συνηγορούν υπέρ της συμμετοχής του NLRP3 φλεγμονοσώματος στην ανάπτυξη ΣΕΛ. Επίσης αυξημένη ενεργότητα του εν λόγω φλεγμονοσώματος έχει φανεί στο νεφρικό ιστό NZBWF1 ποντικών (επιρρεπή σε ΣΕΛ) (51). Οι Tsai et al. έδειξαν ότι η epigallocatechin 3 gallate , μια πολυφαινόλη στο πράσινο τσάι, κατέστειλε την έκφραση του NLRP3 φλεγμονοσώματος και των IL18,IL1β χωρίς όμως μείωση του τίτλου των anti ds-DNA (51). Ανάλογα αποτελέσματα είχε και η αναστολή του P2X7 υποδοχέα, ενός καλά μελετημένου ενεργοποιητή του NLRP3 φλεγμονοσώματος (52). Χορηγώντας brilliant blue G οι Zhao et al. κατέστειλαν τον υποδοχέα P2X7 και κατά συνέπεια το φλεγμονόσωμα ,αναστέλοντας έτσι τη δημιουργία anti ds DNA αντισωμάτων, την εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων και τη νεφρική φλεγμονή (53). Σε παρόμοια συμπεράσματα κατέληξαν χορηγώντας Bay11-7082 σε MLR/Irp ποντίκια με εγκατεστημένη νεφρίτιδα λύκου (54).

2.7 Ραβδομύλυση

Μέχρι πρόσφατα η παθογένεια της οξείας νεφρικής βλάβης από ραβδομύλυση περιελάμβανε την άμεση τοξικότητα της μυοσφαιρίνης στα σωληναριακά κύτταρα, τη σωληναριακή απόφραξη από κυλίνδρους μυοσφαιρίνης, τη μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα του NO με αποτέλεσμα νεφρική αγγειοσύσπαση κ.α (55). Πρόσφατες έρευνες υποστηρίζουν την άσηπτη φλεγμονή μέσω της ενεργοποίησης του φλεγμονοσώματος NLRP3 ως ένα πρόσθετο μηχανισμό ιστικής βλάβης στα αρχικά στάδια της ONB από ραβδομύλυση. Ο σίδηρος και η αίμη των τραυματισμένων μυοκυττάρων προκαλούν υπεροξειδωση λιπιδίων και οξειδωτικό stress στα νεφρικά σωληναριακά κύτταρα και οδηγούν σε ενεργοποίηση του φλεγμονοσώματος μέσω της οδού του NF-Kb.

Πιο συγκεκριμένα οι Komada et al. αφού έδειξαν μέσω RT-PCR αυξημένη έκφραση των δομικών πρωτεϊνών του φλεγμονοσώματος σε μοντέλο ποντικών με ONB από ραβδομύλυση, απέδειξαν ηπιότερες δομικές αλλοιώσεις των σωληναριακών κυττάρων και βελτιωμένους ορολογικούς δείκτες νεφρικής βλάβης σε ποντίκια knock out για NLRP3/ASC/caspase 1/IL1β συγκριτικά με τα αγρίου τύπου. Επίσης διαπίστωσαν ότι η σωληναριακή βλάβη-απόπτωση προηγείται της διήθησης από φλεγμονώδη κύτταρα στα αρχικά στάδια της ραβδομύλυσης και ότι τα σωληναριακά κύτταρα διαμεσολαβούν στην αρχική ενεργοποίηση του φλεγμονοσώματος και στην ενίσχυση της φλεγμονώδους απάντησης (56). Αν και μέχρι πρόσφατα υπήρχε η άποψη ότι το φλεγμονόσωμα ενεργοποιείται στα φλεγμονώδη κύτταρα (57), έρευνες όπως η προαναφερθείσα, έχουν δείξει ότι ενεργοποίησή του μπορεί να συμβεί και σε αυτόχθονα ιστικά κύτταρα, όπως στα μυοκαρδιακά μετά από βλάβη ισχαιμίας επαναιμάτωσης (58) και στα επιθηλιακά των αθροιστικών σωληναρίων μετά από μονόπλευρη ουρητηρική απόφραξη (59).

Αντίστοιχα, οι Homsí et al. ανακοίνωσαν ότι η αναστολή της κασπάσης 1 αποτρέποντας τη σύνταξη του φλεγμονοσώματος, αμβλύνει τη φλεγμονώδη απάντηση και βελτιώνει τη νεφρική δυσλειτουργία σε μοντέλο αρουραίων με ONB από ραβδομύλυση (60).

2.8 Μεταβολικό σύνδρομο και νεφρική νόσος

Το μεταβολικό σύνδρομο χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη τριών τουλάχιστον από τα ακόλουθα : υπερτριγλυκεριδαιμία, αρτηριακή υπέρταση, μειωμένα επίπεδα HDL, αντίσταση στην ινσουλίνη και αύξηση σπλαχνικού λίπους. Αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου, σακχαρώδους διαβήτη II και χρόνιας νεφρικής νόσου. Το τελευταίο επιβεβαιώνεται από την μετανάλυση των Thomas G, Sehgal AR, Kashyap SR et al του 2011(61) . Ως προς τους υπεύθυνους μοριακούς μηχανισμούς οι PJ Bakker et al μελέτησαν τις επιπτώσεις στο νεφρικό ιστό της δίαιτας πλούσιας σε χοληστερίνη(δυτικού τύπου) σε ποντίκια NLRP3 knockout και σε wild type . Διαπίστωσαν μειωμένη εισροή μακροφάγων, μειωμένη έκφραση του παράγοντα προσκόλλησης ICAM στα νεφρικά σωληναρικά κύτταρα καθώς και απουσία ίνωσης του παρεγχύματος, συγκριτικά με τα άγριου τύπου (62). Παράλληλα έδειξαν την ύπαρξη λιποσταγονιδίων εντός των σωληναρίων μετά από δυτικού τύπου δίαιτα τα οποία απουσίαζαν σε NLRP3 knockout ποντίκια. Τα λιποσταγονίδια αυτά ασκούν τοξική δράση στη σωληναρική λειτουργία όπως έχει δειχθεί από τον John Moorhead το 2009 (63).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΠΙΘΑΝΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ

Όπως γίνεται εμφανές από τα ως άνω, η παρεμπόδιση του άξονα NLRP3-IL1β σε πολλαπλές νεφρικές παθήσεις θα ήταν ζωτικής σημασίας. Υπάρχουν πειραματικά δεδομένα για την αναστολή της IL1β σε μοντέλα πρωτοπαθούς υπεροξαλουρίας και σακχαρώδους διαβήτη (64). Επίσης, το μονοκλωνικό αντίσωμα Canakinumab και ο αναστολέας IL1β rilonacept έχουν θεαματικά αποτελέσματα στο αυτοφλεγμονώδες σύνδρομο CAPS (cryopyrin-associated periodic syndrome). Το σύνδρομο αυτό χαρακτηρίζεται από περιοδικό πυρετό και πολυεστιακή ιστική φλεγμονή οφειλόμενα σε μετάλλαξη του NLRP3 που προκαλεί την απρόσφορη ενεργοποίησή του (65). Ακόμα, έχουν μελετηθεί διάφορα μόρια-ανταγωνιστές του NLRP3, όπως η arglabin η οποία εκχυλίζεται από το φυτό *Artemisia myriantha* και αναστέλει την παραγωγή της IL1β μειώνοντας έτσι την αγγειακή φλεγμονή *in vitro* (66). Οι Kim et al έδειξαν ότι το μόριο MCC950, εκλεκτικός αναστολέας του NLRP3, αμβλύνει τα συμπτώματα πολλαπλής σκλήρυνσης σε μοντέλο ποντικού (67).

Το β-υδροξυβουτυρικό (BHB) παράγεται από το ήπαρ θηλαστικών και λειτουργεί σαν εναλλακτική πηγή ATP σε περιπτώσεις δίαιτας χαμηλής σε υδατάνθρακες. Πρόσφατα δεδομένα αναφέρουν ότι το BHB εμποδίζει την ενεργοποίηση του φλεγμονοσώματος εμποδίζοντας την έξοδο καλίου και τον ολιγομερισμό της ASC (68). Η αναστολή του άξονα NLRP3-IL1β αποτρέπει τη δημιουργία φλεγμονής του περιτοναίου από ουρικό οξύ (69). Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι το BHB συνέβαλε στην καθυστέρηση της νεφρικής ίνωσης στη νεφροπάθεια από κρυστάλλους μειώνοντας τα προϊνώτικα νεφρικά μακροφάγα και την έκφραση των TGF-β/Smad3 στους νεφρικούς ινοβλάστες (70).

Τέλος, μια κλινική μελέτη με το anti-IL-1b IgG gevokizumab στη διαβητική νεφροπάθεια είναι σε εξέλιξη (71) .Περαιτέρω έρευνες απαιτούνται ώστε να αποσαφηνιστεί ποιες από αυτές τις ουσίες μπορεί να συμβάλλουν στη θεραπευτική αντιμετώπιση νεφρικών παθήσεων.

ΣΥΝΟΨΗ

Η νεφρική φλεγμονή προκύπτει όχι μόνο από παθογόνα αλλά και από άσηπτα ερεθίσματα όπως είναι η ισχαιμία, η υψηλή τιμή γλυκόζης αίματος, τα λιπίδια κα. Αυτά τα ερεθίσματα (DAMPs) θα ενεργοποιήσουν υποδοχείς (PRR) όπως TLR και NLR. Ένας από αυτούς τους υποδοχείς είναι ο NLRP3 . Πρόκειται για μια κυτταροπλασματική πρωτεΐνη στα νεφρικά μονοκύτταρα και παρεγχυματικά κύτταρα που όταν ενεργοποιηθεί θα δημιουργήσει ένα πρωτεϊνικό σύμπλοκο ,το φλεγμονόσωμα. Αυτό εν συνεχεία θα οδηγήσει στην παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών. Το NLRP3 φλεγμονόσωμα εμπλέκεται σε πολλές οξείες και χρόνιες νεφρικές παθήσεις όπως π.χ είναι ο σακχαρώδης διαβήτης, η ραβδομύωση, η νεφροπάθεια από κρυστάλλους κα. Το γεγονός ότι γενετική και φαρμακολογική αναστολή του αμβλύνει τη νεφρική βλάβη σε πολλά πειραματικά μοντέλα νεφρικών παθήσεων επιβεβαιώνει το παραπάνω. Πολλαπλές ουσίες έχουν χρησιμοποιηθεί προς αυτήν την κατεύθυνση όπως το β-υδροξυβουτυρικό οξύ αλλά και αναστολείς των προϊόντων ενεργοποίησης του φλεγμονοσώματος όπως το μονοκλωνικό αντίσωμα Canakinumab. Περισσότερη έρευνα απαιτείται για την περαιτέρω κατανόηση των μηχανισμών στους οποίους εμπλέκεται το φλεγμονόσωμα NLRP3 καθώς και για τη μελέτη νέων θεραπευτικών στρατηγικών.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*. 2010; 140: 805-20.
2. Lamkanfi M, Dixit VM. Mechanisms and functions of inflammasomes. *Cell*. 2014; 157: 1013-22.
3. Lamkanfi, M. & Dixit, V.M. Inflammasomes and their roles in health and disease. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 28, 137–161 (2012).
4. Strowig, T., Henao-Mejia, J., Elinav, E. & Flavell, R. Inflammasomes in health and disease. *Nature* 481, 278–286 (2012)
5. Sutterwala, F.S., Haasken, S. & Cassel, S.L. Mechanism of NLRP3 inflammasome activation. *Ann. NY Acad. Sci.* 1319, 82–95 (2014)
6. Bauernfeind, F.G. et al. Cutting edge: NF- κ B activating pattern recognition and cytokine receptors license NLRP3 inflammasome activation by regulating NLRP3 expression. *J. Immunol.* 183, 787–791 (2009)
7. Ghayur, T. et al. Caspase-1 processes IFN- γ -inducing factor and regulates LPS-induced IFN- γ production. *Nature* 386, 619–623
8. Franklin, B.S., et al. 2014. The adaptor ASC has extracellular and ‘prionoid’ activities that propagate inflammation. *Nat. Immunol.* 15:727–737. <http://dx.doi.org/10.1038/ni.2913>

9. Hara, H. et al. Phosphorylation of the adaptor ASC acts as a molecular switch that controls the formation of speck-like aggregates and inflammasome activity. *Nat. Immunol.* 14, 1247–1255 (2013).
10. Knauf, F. et al. NALP3- mediated inflammation is a principal cause of progressive renal failure in oxalate nephropathy. *Kidney Int.* 84, 895–901 (2013).
11. Shigeoka, A. A. et al. An inflammasome- independent role for epithelial- expressed Nlrp3 in renal ischemia- reperfusion injury. *J. Immunol.* 185, 6277–85 (2010).
12. H.L. Hutton, J.D. Ooi, S.R. Holdsworth, A.R. Kitching, The NLRP3 inflammasome in kidney disease and autoimmunity, *Nephrology* 21 (2016) 736-744.
13. Kim, S. M., Lee, S. H., Kim, Y. G., Kim, S. Y., Seo, J. W., et al. (2015) Hyperuricemia-induced NLRP3 activation of macrophages contributes to the progression of diabetic nephropathy. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 308, F993– f1003.
14. Qiu Yuan-ye, Tang Li-qin. Roles of the NLRP3 inflammasome in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Pharmacological Research* (2016).
15. Boini, K. M. et al. Activation of inflammasomes in podocyte injury of mice on the high fat diet: effects of ASC gene deletion and silencing. *Biochim. Biophys. Acta* 1843, 836–845 (2014)
16. Gao, P. et al. NADPH oxidase-induced NALP3 inflammasome activation is driven by thioredoxininteracting protein which contributes to podocyte injury in hyperglycemia. *J. Diabetes Res.* 2015, 504761 (2015)
17. Chen, K. et al. ATP- P2X4 signaling mediates NLRP3 inflammasome activation: a novel pathway of diabetic nephropathy. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 45, 932–943 (2013).

18. Shahzad, K., Bock, F., Dong, W., Wang, H., Kopf, S., et al. (2015) Nlrp3- inflammasome activation in non-myeloid-derived cells aggravates diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 87, 74-84.
19. Tan, M. & Epstein, W. Polymer formation during the degradation of human light chain and Bence-Jones proteins by an extract of the lysosomal fraction of normal human kidney. *Immunochemistry* 9, 9–16 (1972).
20. Liu, Z. et al. Calcium phosphate nanoparticles primarily induce cell necrosis through lysosomal rupture: the origination of material cytotoxicity. *J. Mater. Chem. B.* 2, 3480–3489 (2014).
21. Huang, D., Zhou, H. & Gao, J. Nanoparticles modulate autophagic effect in a dispersity-dependent manner. *Sci. Rep.* 5, 14361 (2015).
22. Franklin, B. S., Mangan, M. S. & Latz, E. Crystal formation in inflammation. *Annu. Rev. Immunol.* 34, 173–202 (2016).
23. Kiyotake, R. et al. Human mincle binds to cholesterol crystals and triggers innate immune responses. *J. Biol. Chem.* 290, 25322–25332 (2015).
24. Hari, A. et al. Activation of NLRP3 inflammasome by crystalline structures via cell surface contact. *Sci. Rep.* 4, 7281 (2014).
25. Hornung, V. et al. Silica crystals and aluminum salts activate the NALP3 inflammasome through phagosomal destabilization. *Nat. Immunol.* 9, 847–856 (2008).
26. Halle, A. et al. The NALP3 inflammasome is involved in the innate immune response to amyloid-beta. *Nat. Immunol.* 9, 857–865 (2008).
27. Heneka, M. T. et al. NLRP3 is activated in Alzheimer's disease and contributes to pathology in APP/PS1 mice. *Nature* 493, 674–678 (2013).

28. Linkermann, A., Stockwell, B. R., Krautwald, S. & Anders, H. J. Regulated cell death and inflammation: an auto-amplification loop causes organ failure. *Nat. Rev. Immunol.* 14, 759–767 (2014).
29. Xiao, J. et al. Soluble uric acid increases NALP3 inflammasome and interleukin-1 β expression in human primary renal proximal tubule epithelial cells through the Toll-like receptor 4-mediated pathway. *International journal of molecular medicine* 35: 1347-1354, 201
30. Romero, C.A. et al. Uric acid activates NLRP3 inflammasome in an in-vivo model of epithelial to mesenchymal transition in the kidney. *Journal of molecular histology* (2017).
31. Hazel H. Szeto et al. Mitochondria Protection after Acute Ischemia Prevents Prolonged Upregulation of IL-1 β and IL-18 and Arrests CKD. *Journal of the American Society of Nephrology* 28 (2016)
32. Hyun-Jung Kim et al. NLRP3 Inflammasome Knockout Mice Are Protected against Ischemic but Not Cisplatin-Induced Acute Kidney Injury. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 346:465–472, September 2013
33. Zarbock A, Gomez H & Kellum JA (2014) Sepsis-induced acute kidney injury revisited: pathophysiology, prevention and future therapies. *Curr Opin Crit Care* 20, 588–595.
34. Cao et al. Role of the nucleotide-binding domain-like receptor protein 3 inflammasome in acute kidney injury. *FEBS Journal* 282 (2015) 3799–3807
35. Peng Wang et al. Exogenous Carbon Monoxide Decreases Sepsis-Induced Acute Kidney Injury and Inhibits NLRP3 Inflammasome Activation in Rats. *Int. J. Mol. Sci.* 2015, 16, 20595-20608
36. Zhao, W.-Y. et al. Protective effects of sirtuin 3 in a murine model of sepsis-induced acute kidney injury. *Sci. Rep.* 6, 33201; doi: 10.1038/srep33201 (2016).
37. Liyu He et al. Mangiferin Attenuate Sepsis-Induced Acute Kidney Injury via Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects. *A m J Nephrol* 2014;40:441–450

38. Timoshanko JR, Sedgwick JD, Holdsworth SR et al. Intrinsic renal cells are the major source of tumor necrosis factor contributing to renal injury in murine crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1785–17
39. Timoshanko JR, Kitching AR, Iwakura Y et al. Contributions of IL-1 β and IL-1 α to crescentic glomerulonephritis in mice. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 910–918.
40. Tipping PG, Holdsworth SR. Cytokines in glomerulonephritis. *Semin Nephrol* 2007; 27: 275–285.
41. Andersen K et al. The NLRP3/ASC inflammasome promotes T-cell-dependent immune complex glomerulonephritis by canonical and noncanonical mechanisms. *Kidney International* (2014) 86, 965–978
42. Deplano et al. P2X7 receptor-mediated Nlrp3-inflammasome activation is a genetic determinant of macrophage-dependent crescentic glomerulonephritis. *Journal of Leukocyte Biology* Volume 93, January 2013, 127–134
43. Xiong et al. The Expression and Significance of NLRP3 Inflammasome in Patients with Primary Glomerular Diseases. *Kidney Blood Press Res* 2015; 40: 344–354
44. Dinarello et al. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood* 2011 117: 3720–3732
45. Voronov E, Dayan M, Zinger H, Gayvoronsky L, Lin JP, Iwakura Y, et al. IL-1 β - deficient mice are resistant to induction of experimental SLE. *Eur Cytokine Netw.* 2006; 17: 109–16
46. Shin MS, Kang Y, Lee N, et al. U1-Small Nuclear Ribonucleoprotein Activates the NLRP3 Inflammasome in Human Monocytes. *The journal of immunology* 2012. May 15; 2012 188(10): 4769–75.
47. Shin MS, Kang Y, Lee N, et al. Self Double-Stranded (ds)DNA Induces IL-1 β Production from Human Monocytes by Activating NLRP3 Inflammasome in the Presence of Anti-dsDNA Antibodies. *The journal of immunology.* 2013 Jan 11. 2013
48. Asgari E, LeFric G, Yamamoto H, et al. C3a modulates IL-1 β secretion in human monocytes by regulating ATP efflux and subsequent NLRP3 inflammasome activation. *Blood* 2013. Nov 14; 2013 122(20): 3473–81
49. Benoit ME, Clarke EV, Morgado P, et al. Complement Protein C1q Directs Macrophage Polarization and Limits Inflammasome Activity during the Uptake of Apoptotic Cells. *The Journal of Immunology* 2012. Jun 1; 2012 188(11): 5682–93
50. Manderson AP, Botto M, Walport MJ. The role of complement in the development of systemic lupus erythematosus. *Annual review of immunology.* 2004; 22: 431–56.

51. Tsai PY, Ka SM, Chang JM, et al. Epigallocatechin-3-gallate prevents lupus nephritis development in mice via enhancing the Nrf2 antioxidant pathway and inhibiting NLRP3 inflammasome activation. *Free Radic Biol Med*. 2011 Aug 1; 51(3):744–54
52. Bours MJ, Dagnelie PC, Giuliani AL, et al. P2 receptors and extracellular ATP: a novel homeostatic pathway in inflammation. *Frontiers in bioscience*. 2011; 3:1443–56.
53. Zhao J, Wang H, Dai C, et al. P2X7 Blockade Attenuates Murine Lupus Nephritis by Inhibiting Activation of the NLRP3/ASC/Caspase 1 Pathway. *Arthritis & Rheumatism*. 2013; 65(12):3176–85
54. Zhao et al. Bay11-7082 attenuates murine lupus nephritis by inhibiting NLRP3 inflammasome and NF- κ B activation. *International Immunopharmacology* 17 (2013) 116–122
55. Panizo et al. Molecular Mechanisms and Novel Therapeutic Approaches to Rhabdomyolysis-Induced Acute Kidney Injury. *Kidney Blood Press Res* 2015;40:520-532
56. Komada, T. et al. Role of NLRP3 Inflammasomes for Rhabdomyolysis-induced Acute Kidney Injury. *Sci. Rep.* 5, 10901; doi: 10.1038/srep10901 (2015).
57. Guarda, G. et al. Differential expression of NLRP3 among hematopoietic cells. *J Immunol* 186, 2529–2534 (2011).
58. Kawaguchi, M. et al. Inflammasome activation of cardiac fibroblasts is essential for myocardial ischemia/reperfusion injury. *Circulation* 123, 594–604 (2011).
59. Komada, T. et al. ASC in renal collecting duct epithelial cells contributes to inflammation and injury after unilateral ureteral obstruction. *Am J Pathol* 184, 1287–1298 (2014).
60. Homsji, E., Janino, P. & de Faria, J. B. Role of caspases on cell death, inflammation, and cell cycle in glycerol-induced acute renal failure. *Kidney Int* 69, 1385–1392 (2006).
61. Thomas G, Sehgal AR, Kashyap SR et al. Metabolic syndrome and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2364–2373.
62. PJ Bakker et al.: Nlrp3 mediates diet-driven nephropathy. *Kidney International* (2014) 85, 1112–1122
63. Ruan XZ, Varghese Z, Moorhead JF. An update on the lipid nephrotoxicity hypothesis. *Nat Rev Nephrol* 2009; 5: 713–721.
64. Scarpioni R, Rigante D, Cantarini L, Ricardi M, Albertazzi V, Melfa L, Lazzaro A. Renal involvement in secondary amyloidosis of Muckle-Wells syndrome: marked improvement of renal function and reduction of proteinuria after therapy with human anti-interleukin-1 β monoclonal antibody canakinumab. *Clin Rheumatol* 34: 1311–1316, 2015
65. De Jesus AA, Canna SW, Liu Y, Goldbach-Mansky R: Molecular mechanisms in genetically defined autoinflammatory diseases: disorders of amplified danger signaling. *Annu Rev Immunol* 33: 823–874, 2015

66. Abderrazak A, Couchie D, Mahmood DF, Elhage R, Vindis C, Laffargue M, Matéo V, Büchele B, Ayala MR, El Gaafary M, Syrovets T, Slimane MN, Friguet B, Fulop T, Simmet T, El Hadri K, Rouis M: Antiinflammatory and antiatherogenic effects of the NLRP3 inflammasome inhibitor arglabin in ApoE2.Ki mice fed a high-fat diet. *Circulation* 131: 1061–1070, 2015
67. Coll RC, Robertson AA, Chae JJ, Higgins SC, Muñoz-Planillo R, Inerra MC, Vetter I, Dungan LS, Monks BG, Stutz A, Croker DE, Butler MS, Haneklaus M, Sutton CE, Núñez G, Latz E, Kastner DL, Mills KH, Masters SL, Schroder K, Cooper MA, O’Neill LA: A small-molecule inhibitor of the NLRP3 inflammasome for the treatment of inflammatory diseases. *Nat Med* 21: 248– 255, 2015
68. Youm, Y.H.; Nguyen, K.Y.; Grant, R.W.; Goldberg, E.L.; Bodogai, M.; Kim, D.; D’Agostino, D.; Planavsky, N.; Lupfer, C.; Kanneganti, T.D.; et al. The ketone metabolite beta-hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease. *Nat. Med.* **2015**, *21*, 263–269.
69. Youm YH, Nguyen KY, Grant RW, Goldberg EL, Bodogai M, Kim D, D’Agostino D, Planavsky N, Lupfer C, Kanneganti TD, Kang S, Horvath TL, Fahmy TM, Crawford PA, Biragyn A, Alnemri E, Dixit VD: The ketone metabolite b-hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease. *Nat Med* 21:263–269, 2015
70. Anders, H.J.; Suarez-Alvarez, B.; Grigorescu, M.; Foresto-Neto, O.; Steiger, S.; Desai, J.; Marschner, J.A.; Honarpisheh, M.; Shi, C.; Jordan, J.; et al. The macrophage phenotype and inflammasome component NLRP3 contributes to nephrocalcinosis-related chronic kidney disease independent from IL-1-mediated tissue injury. *Kidney Int.* **2018**, *93*, 656–669
71. Perez-Gomez MV, Sanchez-Niño MD, Sanz AB, Martín-Cleary C, Ruiz-Ortega M, Egido J, Navarro-González JF, Ortiz A, Fernandez Fernandez B: Horizon 2020 in Diabetic Kidney Disease: The Clinical Trial Pipeline for Add-On Therapies on Top of Renin Angiotensin System Blockade. *J Clin Med* 4: 1325–1347, 2015