



NLRP3炎症小体活化、调控机制及相关疾病机制

姜华, 闫宜青, 江维, 周荣斌*

中国科学技术大学生命科学学院, 合肥 230027

联系人, E-mail: zrb1980@ustc.edu.cn

收稿日期: 2016-10-20; 接受日期: 2016-11-01; 网络版发表日期: 2017-01-18

摘要 炎症作为机体的一种自我保护机制有助于清除感染或者有害物质, 但是炎症反应失调也会导致疾病发生. NLRP3炎症小体是由胞内模式识别受体NOD样受体家族成员NLRP3形成的一个胞内蛋白复合物, 能够诱导IL-1 β 和IL-18等促炎因子的成熟和分泌, 从而促进炎症反应的发生. NLRP3炎症小体可以被多种病原微生物和危险信号活化, 并且参与多种人类重大疾病的发生过程, 因而NLRP3炎症小体近年来受到了极大的关注. 本文就NLRP3炎症小体的活化和调控机制、NLRP3炎症小体在疾病中的作用及靶向NLRP3炎症小体进行相关疾病干预的研究进展进行简要综述.

关键词 天然免疫, 炎症, NLRP3炎症小体, 炎症性疾病

1 炎症

炎症是机体应对外来刺激时发生的一种具有保护性的重要免疫反应. 炎症反应的发生与免疫系统的活化, 尤其是固有免疫系统的活化有着非常密切的关系. 免疫细胞依靠自身表达的各种模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)感知各种病原微生物(PAMP)或者机体内产生的“危险信号”(DAMP), 启动下游各种促炎症信号通路的活化和炎性因子的产生, 从而活化固有免疫系统并诱导炎症反应^[1]. 适度的炎症反应有助于机体快速而有效地清除各种病原微生物及各种潜在的“危险信号”, 对维持机体健康起着非常重要的作用. 但是, 炎症反应过轻会导致机体持续感染, 而过重则会引发机体损伤, 甚至导致多种人类重大疾病的发生, 如肝炎、肠炎、关节炎、糖尿病、肿瘤和神经退行性疾病等. 因此, 探究炎症反应

发生、发展和调控机制将有助于阐明这些疾病的发病机制, 并为其治疗提供干预手段.

2 NLRP3炎症小体

2.1 简介

Nod样受体(NLRs)是胞浆内广泛表达的模式识别受体家族, 在受到PAMP和DAMP的刺激下, 一些Nod样受体可以和接头蛋白ASC, 蛋白酶caspase-1形成一种被称作炎症小体的多聚蛋白复合物. 由于炎症小体和caspase-1的活化可以把没有生物活性的IL-1 β 和IL-18等促炎因子的前体加工剪切成具有生物活性的成熟体^[2], 从而促进炎症反应的发生, 炎症小体在固有免疫和炎症反应中起着非常关键的作用. 在目前已经鉴定的炎症小体中研究最为广泛, 且机制最为复杂

引用格式: 姜华, 闫宜青, 江维, 等. NLRP3炎症小体活化、调控机制及相关疾病机制. 中国科学: 生命科学, 2017, 47: 125–131
Jiang H, Yan Y Q, Jiang W, et al. NLRP3 inflammasome: activation, regulation, and role in diseases. Sci Sin Vitae, 2017, 47: 125–131, doi: 10.1360/N052016-00360

的是NLRP3炎症小体^[3]。NLRP3主要有PYD, NACHT和LRR三个结构域,它通过PYD结构域招募接头蛋白ASC及下游的caspase-1,从而形成炎症小体。NLRP3炎症小体近年来受到极大的关注。首先, NLRP3与其他的模式识别受体不同,它可以被多种形态结构和分子序列完全不同的模式分子活化。因此, NLRP3炎症小体不仅可以感应病毒、细菌等病原微生物的入侵,而且可以感知多种“危险信号”,如细胞死亡释放的ATP^[4],内源性核酸,帕金森病人老年斑的主要成分 β 淀粉样多肽^[5],环境中的有毒物质^[6-8],机体内异常产生的高血糖、高血脂等代谢物质^[9]。由于NLRP3炎症小体可以被多种病原微生物或者“危险信号”活化, NLRP3炎症小体也被报道参与多种人类重大疾病的发生过程,如2型糖尿病、阿尔茨海默病、关节炎、动脉粥样硬化、痛风等。近年来, NLRP3炎症小体的免疫生物学研究受到了极大的关注,但是其活化和调控机制异常复杂。

2.2 NLRP3炎症小体活化机制

NLRP3炎症小体参与多种人类重大疾病的发生过程,了解其活化机制不仅有助于了解相关疾病的致病机制,还能为其提供潜在的干预靶点,因此NLRP3炎症小体的活化机制研究一直是该领域的热点。NLRP3炎症小体可以被多种模式分子或者“危险信号”所活化,提示它可能不是直接结合这些模式分子或者“危险信号”,而是感知某种胞内内源性的分子或者某种细胞状态的变化。近年来研究表明, NLRP3炎症小体活化与胞内离子浓度的变化、线粒体损伤、溶酶体破碎有着非常密切的关系。另外, NLRP3蛋白本身的翻译后修饰也会影响NLRP3炎症小体的活化。下面将介绍这一领域的进展情况。

胞内离子浓度的变化与NLRP3炎症小体的活化有着非常密切的关系。NLRP3炎症小体的多种活化剂都能诱导钾离子外流进而导致胞内钾离子浓度的下降。如细胞死亡所释放的ATP可以活化细胞膜上的ATP门控离子通道P2X7,开启细胞膜孔道,诱导K离子外流^[10,11]。而多种能够诱导钾离子外流的细胞毒素,如nigericin, staphylococcal alpha-toxin and gramicidin等亦可诱导NLRP3炎症小体活化。实际上提高培养基中的钾离子浓度能够显著抑制胞内钾离子的外流和NLRP3炎症小体的活化,进一步证明了钾离子外流可

能是NLRP3炎症小体活化过程中的重要事件^[12,13]。然而截止到目前,胞内钾离子浓度下降导致炎症小体组装和活化的机制并不清楚,介导钾离子外流的离子通道蛋白也没有被鉴定出来。NLRP3炎症小体活化除了与胞内钾离子浓度变化有关外,胞内钙离子浓度上升也被报道是导致NLRP3炎症小体活化的重要原因。提高培养基中的钙离子浓度或者诱导胞内钙源的释放均可诱导NLRP3炎症小体活化^[14,15],但与钾离子类似,钙离子浓度上升活化NLRP3炎症小体的机制及介导钙离子上升的通道蛋白也需进一步鉴定。

线粒体作为胞内重要的细胞器,不仅与能量代谢有着密切关系,也参与细胞的死亡过程。近年来很多证据表明,线粒体功能异常也参与NLRP3炎症小体活化。本实验室先前工作发现, NLRP3炎症小体的活化会伴随着线粒体形态和功能的异常,线粒体会出现断裂、聚集,且线粒体会产生大量的活性氧,而抑制线粒体活性氧的产生可以抑制NLRP3炎症小体的活化^[16]。进一步研究还发现,在NLRP3炎症小体活化过程中, NLRP3和ASC两种炎症小体的组分蛋白会迁移到线粒体周围,这一现象得到了其他多个研究组的证实^[17]。另外,本实验室还发现抑制线粒体蛋白VDAC的表达可以显著抑制NLRP3炎症小体活化。这些结果都提示,线粒体损伤及其产生的活性氧在NLRP3炎症小体活化中起关键作用。线粒体损伤之后不仅会产生活性氧,也会释放线粒体DNA和一些脂类物质进入细胞浆,有证据表明线粒体DNA和心磷脂进入细胞浆后也会促进NLRP3炎症小体的活化^[18-20]。但目前为止,线粒体活性氧、DNA及心磷脂活化NLRP3炎症的分子机制并不很清楚。另外,炎症小体活化剂如何诱导线粒体损伤的机制也受到了关注。本实验室最近的工作发现,在RNA病毒感染过程中,细胞坏死相关蛋白复合物RIP1-RIP3可以通过活化DRP1蛋白诱导线粒体损伤和NLRP3炎症小体活化^[21]。但是该信号通路只在RNA病毒诱导的线粒体损伤中起作用,其他活化剂诱导的线粒体损伤机制还需进一步研究。

除线粒体外,胞内另一细胞器溶酶体也被报道参与NLRP3炎症小体活化。研究显示,胆固醇结晶、SiO₂等颗粒状的NLRP3炎症小体活化剂被巨噬细胞吞噬后会进入溶酶体。由于这些物质很难被溶酶体降解,其在溶酶体内的聚集会导致溶酶体破碎,释放出cathepsin B等蛋白酶,从而进一步促进NLRP3炎症小体活化^[5,8]。

尽管cathepsin B的抑制剂可以很好地抑制NLRP3炎症小体的活化,但是来自于cathepsin B等蛋白酶缺陷小鼠的巨噬细胞仍然可以产生正常的NLRP3炎症小体活化,提示溶酶体损伤之后活化NLRP3炎症小体的分子机制需要进一步探究.另外溶酶体损伤只参与颗粒型活化剂诱导的NLRP3炎症小体活化,其他NLRP3炎症小体活化剂诱导的炎症小体活化并不依赖溶酶体破碎.

此外研究显示,一些蛋白分子也可直接与NLRP3蛋白相互作用或者介导NLRP3蛋白的翻译后修饰从而促进NLRP3炎症小体活化.最近有研究表明,有丝分裂相关的丝苏氨酸激酶Nek7在NLRP3炎症小体活化中起重要作用,抑制Nek7的表达能够阻断NLRP3炎症小体的组装和活化.机制研究表明,Nek7可以直接结合NLRP3蛋白,但是其促进NLRP3炎症小体活化不依赖其激酶活性^[22,23].尽管鉴定Nek7在炎症小体活化中的作用是该领域近年来的重要进展之一,但是Nek7调控NLRP3炎症小体活化的具体机制还需进一步探究.另外,有证据表明,NLRP3炎症小体活化时依赖其自身的去泛素化,抑制去泛素化酶BRCC3的表达能够显著抑制NLRP3炎症小体的活化^[24-26].

总之,尽管近年来关于NLRP3炎症小体的活化机制研究取得了一些进展,但总的来说其活化机制还很不清楚,需要进一步综合利用细胞生物学、生物化学和结构生物学等多种手段进一步探究其活化进展,并鉴定出新的关键蛋白或者信号通路.

2.3 NLRP3炎症小体调控机制

NLRP3炎症小体过度活化会导致组织器官损伤并参与多种人类重大疾病的发生,那么机体必然存在负调机制控制NLRP3炎症小体的过度活化,避免疾病的发生.了解这些调控机制也能为相关疾病的治疗提供潜在的干预策略.

自噬不仅能够机体处于营养匮乏时提供营养物质,也能够在细胞处于异常状态时降解一些损伤的细胞器或者异常的蛋白,从而维持细胞和机体的健康.近年的工作表明,自噬在NLRP3炎症小体的调控中扮演重要角色.在巨噬细胞中抑制自噬相关蛋白ATG16L1,Beclin-1或LC3B的表达能够显著增强NLRP3炎症小体的活化并促进炎症疾病的发生^[19].本实验室曾经发

现,自噬作用可以通过清除损伤线粒体抑制线粒体活性氧产生从而抑制NLRP3炎症小体的活化^[16].另外,自噬作用也可以直接吞噬和降解NLRP3炎症小体的主要成分,如泛素化的NLRP3和ASC等来抑制炎症小体的活化^[27,28].

除自噬外,机体还存在多种内源性的炎症小体调控物质或者信号通路.本实验室近期发现,神经递质多巴胺也可以抑制NLRP3炎症小体的活化,并且这一抑制作用是通过其膜上受体DRD1得以实现.DRD1通过活化胞内第二信使cAMP(环状单磷酸腺苷)信号通路促使cAMP与NLRP3相结合,并诱导NLRP3发生E3泛素连接酶MARCH7依赖的泛素化以及接下来自噬途径依赖的降解,从而抑制NLRP3炎症小体活化^[27].不仅如此,多巴胺对NLRP3炎症小体的负调作用可以缓解神经炎症和外周炎症. β -羟基丁酸(BHB)是酮的代谢产物,它在机体缺乏能量时,可以作为ATP的代替物.有报道指出,它同样可以通过影响ASC的多聚进而抑制NLRP3炎症小体的活化^[29].在动物模型上,BHB或者是生酮饮食可以有效抑制caspase-1的活化和IL-1 β 的成熟.此外,I型干扰素可以通过抑制caspase-1的活性来抑制IL-1 β 前体的剪切以及IL-1 β 前体的合成这两条途径来抑制NLRP3炎症小体的活化^[30].而NO分子也被报道可以负调NLRP3炎症小体活化^[31-33].

多种外源性物质,如食物成分也被报道可以抑制NLRP3炎症小体的活化.本实验室前期工作发现,深海鱼油中的成分DHA等Omega-3(ω -3)脂肪酸可以有效抑制NLRP3炎症小体的活化.进一步研究发现, ω -3脂肪酸可以通过G蛋白偶联受体GPR120和GPR40及其下游的 β -arrestin-2抑制NLRP3炎症小体的组装和活化^[34].另外,来源于植物的活性成分,如芦荟的抗菌成分大黄素^[35]、黄芩的活性成分汉黄芩苷^[36]等也被报道可以抑制NLRP3炎症小体活化.

3 NLRP3炎症小体在疾病发生中的作用和干预策略

3.1 NLRP3炎症小体与疾病发生

NLRP3炎症小体活化可以诱导多种促炎因子的产生,所以其功能失调会导致组织器官损伤和疾病发生.实际上,NLRP3炎症小体近年来被报道参与多种

人类重大疾病的发生过程。

多种自身免疫性疾病是由NLRP3基因的突变引起的。Cryopyrin蛋白相关周期性综合征(CAPS, 又称遗传性周期发热HPFs)的病因就是由于NLRP3的第3个外显子上发生基因突变导致的^[37,38]。该疾病的临床主要表现为莫名和反复的发烧发炎, 而根据其发烧和发炎由轻到重, 又可以分为家族寒冷性自身炎症综合征(FCAS)、Muckle-Wells综合征(MWS)和慢性婴儿神经皮肤关节综合征(CINCA)^[39,40]。CAPS的严重程度与病人NLRP3炎症小体的活化程度和IL-1 β 的释放水平直接相关^[41]。临床数据也表明, IL-1 β 拮抗剂可以有效缓解该类疾病的症状。

除了NLRP3突变导致的恶性自身炎症性疾病外, NLRP3炎症小体在一些慢性炎症性疾病发生中起重要作用, 如2型糖尿病(T2D)。尽管2型糖尿病是一种代谢性疾病, 但是近年来的研究表明, T2D也是一种炎症性疾病。在T2D病人的胰腺、肝脏和脂肪组织中通常会伴着淋巴细胞浸润和炎性因子的高表达^[42]。炎性因子一方面可以诱导胰腺 β 细胞的损伤, 抑制胰岛素的分泌; 另一方面炎性因子可以抑制胰岛素信号从而诱导胰岛素抵抗。这些都表明慢性炎症在T2D的发生中可能起重要作用, 但是一直以来T2D中炎症发生的机制并不清楚。本实验室前期工作发现, 给NLRP3缺陷小鼠喂食高脂食物, 其诱导的血糖升高和胰岛素抵抗相比野生型对照小鼠有显著的改善, 说明NLRP3炎症小体在T2D的发生中可能起关键作用^[9]。后来多个研究组的工作验证了该结果^[10]。机制研究发现, NLRP3炎症小体可以识别T2D相关的一些代谢产物, 如高血糖、淀粉样肽、饱和脂肪酸等^[9,43,44], 从而诱导炎症小体活化和炎症因子产生。NLRP3炎症小体相关的炎症因子可进一步诱导胰腺 β 细胞死亡和胰岛素抵抗, 从而促进T2D的发生发展。

除T2D外, NLRP3炎症小体也参与神经退行性疾病的病理过程。脑组织中 β 淀粉样多肽的沉积和聚集是阿尔茨海默病的典型病理表现。实际上, β 淀粉样多肽可以活化NLRP3炎症小体并导致IL-1 β 的产生和分泌^[45]。在小鼠阿尔茨海默病模型APP/PS1转基因鼠中, NLRP3和caspase-1的缺失可以减缓 β 淀粉样多肽的分泌和沉积, 缓解神经炎症和记忆损伤, 这也为NLRP3炎症小体参与阿尔茨海默病的病理过程提供了直接的证据。另外, 在阿尔茨海默病病人脑中活化状态的

caspase-1表达水平也显著高于正常人^[46]。这些证据都说明, NLRP3炎症小体在阿尔茨海默病的发病过程中起着至关重要的作用。除了上述疾病外, NLRP3炎症小体也曾被报道参与动脉粥样硬化、痛风、关节炎等疾病的发生过程。

3.2 NLRP3炎症小体相关的疾病干预策略

既然NLRP3炎症小体参与T2D和阿尔茨海默等疾病的发生过程, 那么NLRP3炎症小体有可能成为这些疾病潜在的药物靶标。遗憾的是, 目前在用的一线T2D治疗药物只能缓解症状, 并不能有效得逆转甚至治愈T2D。而阿尔茨海默病目前还没有有效的临床药物。因此, 从炎症和NLRP3炎症小体活化的角度来探索这些疾病的发病机制, 进而开发相关药物有可能为这些疾病的治疗带来新的希望。

目前, 靶向NLRP3炎症小体的治疗方式主要是通过抗体或者拮抗剂来阻断IL-1 β 与其受体的相互作用进而抑制炎症反应, 所用药物主要包括重组IL-1 β 受体拮抗剂Anakinra, IL-1 β 的中和抗体Canakinumab和IL-1 β 受体阻断剂Rilonacept^[47]。结果显示, 这些药物对于治疗CAPS取得了很好的效果。另外, 在针对T2D、痛风等的临床实验中也取得了一定的效果。但由于NLRP3炎症小体活化产生的促炎产物, 除了IL-1 β 外, 还有IL-18等其他的促炎因子, 因此单纯阻断IL-1 β 的治疗手段还需要进一步检验, 尤其是在T2D和阿尔茨海默病等病因复杂的疾病中可能不会取得更好的治疗效果。鉴于此, 如果针对NLRP3炎症小体本身来设计药物可能会产生更为理想的效果。因此, 靶向NLRP3炎症小体及其相关信号通路的药物开发必将成为该领域的研究热点。

实际上, 近年来关于靶向NLRP3炎症小体的干预策略研究已经取得了良好的进展。本实验室最近的研究发现, ω -3脂肪酸可以通过GPR120信号通路抑制NLRP3炎症小体并缓解高脂食物诱导的T2D, 从而率先证明了可以靶向NLRP3炎症小体来干预T2D^[34]。该研究也提示, GPR120可能成为新的NLRP3炎症小体相关疾病的药物干预靶点。在另一项工作中发现, 多巴胺可以通过其受体之一DRD1抑制炎症小体, 缓解神经炎症和外周炎症, 提示DRD1也可能成为相关疾病治疗的潜在靶点^[27]。最近, Coll等人发现, 二芳基磺酰尿的衍生物MCC950可以通过抑制ASC的多聚化而特异

性地抑制NLRP3炎症小体的活化,从而可以有效地减轻鼠脑脊髓炎和CAPS症状^[48].并且MCC950与IL-1 β 抑制剂联合使用可以更加有效地缓解CAPS症状,而其在T2D和阿尔茨海默等复杂疾病中的干预效果还需要进一步验证.

4 总结与展望

由于NLRP3炎症小体可以识别多种模式分子或

者“危险信号”,并且参与多种人类重大疾病的发生过程,近年来受到了极大的关注.但到目前为止,对于NLRP3炎症小体活化和调控机制的了解还非常有限,也缺乏靶向NLRP3炎症小体的临床药物.因此在深入探究NLRP3炎症小体活化和调控的基础上设计靶向NLRP3炎症小体的干预策略,研发靶向NLRP3炎症小体的小分子先导化合物有可能为T2D和阿尔茨海默病等复杂疾病提供新的治疗希望.

参考文献

- Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self. *Science*, 2002, 296: 301–305
- 孟广勋, 王洪斌. 炎症坏死和白介素1分泌的执行官: gsdmd. *中国科学: 生命科学*, 2015, 45: 1262–1263
- Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome. *Mol Cell*, 2002, 10: 417–426
- Mariathasan S, Weiss D S, Newton K, et al. Cryopyrin activates the inflammasome in response to toxins and ATP. *Nature*, 2006, 440: 228–232
- Halle A, Hornung V, Petzold G C, et al. The NALP3 inflammasome is involved in the innate immune response to amyloid- β . *Nat Immunol*, 2008, 9: 857–865
- Cassel S L, Eisenbarth S C, Iyer S S, et al. The Nalp3 inflammasome is essential for the development of silicosis. *PNAS*, 2008, 105: 9035–9040
- Dostert C, Pétrilli V, Van Bruggen R, et al. Innate immune activation through Nalp3 inflammasome sensing of asbestos and silica. *Science*, 2008, 320: 674–677
- Hornung V, Bauernfeind F, Halle A, et al. Silica crystals and aluminum salts activate the NALP3 inflammasome through phagosomal destabilization. *Nat Immunol*, 2008, 9: 847–856
- Zhou R, Tardivel A, Thorens B, et al. Thioredoxin-interacting protein links oxidative stress to inflammasome activation. *Nat Immunol*, 2010, 11: 136–140
- Berdiev B K, Jovov B, Tucker W C, et al. ENaC subunit-subunit interactions and inhibition by syntaxin 1A. *AJP-Renal Physiol*, 2004, 286: F1100–F1106
- Kanneganti T D, Lamkanfi M, Kim Y G, et al. Pannexin-1-mediated recognition of bacterial molecules activates the cryopyrin inflammasome independent of Toll-like receptor signaling. *Immun*, 2007, 26: 433–443
- Muñoz-Planillo R, Kuffa P, Martínez-Colón G, et al. K⁺ efflux is the common trigger of NLRP3 inflammasome activation by bacterial toxins and particulate matter. *Immun*, 2013, 38: 1142–1153
- Pétrilli V, Papin S, Dostert C, et al. Activation of the NALP3 inflammasome is triggered by low intracellular potassium concentration. *Cell Death Differ*, 2007, 14: 1583–1589
- Duchen M R. Mitochondria and calcium: From cell signalling to cell death. *J Physiol*, 2000, 529 Pt 1: 57–68
- Murakami T, Ockinger J, Yu J, et al. Critical role for calcium mobilization in activation of the NLRP3 inflammasome. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109: 11282–11287
- Zhou R, Yazdi A S, Menu P, et al. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation. *Nature*, 2011, 469: 221–225
- Subramanian N, Natarajan K, Clatworthy M R, et al. The adaptor MAVS promotes NLRP3 mitochondrial localization and inflammasome activation. *Cell*, 2013, 153: 348–361
- Iyer S S, He Q, Janczy J R, et al. Mitochondrial cardiolipin is required for Nlrp3 inflammasome activation. *Immun*, 2013, 39: 311–323
- Nakahira K, Haspel J A, Rathinam V A, et al. Autophagy proteins regulate innate immune responses by inhibiting the release of mitochondrial DNA mediated by the nalp3 inflammasome. *Nat Immunol*, 2011, 12: 222–230
- Shimada K, Crother T R, Karlin J, et al. Oxidized mitochondrial DNA activates the NLRP3 inflammasome during apoptosis. *Immun*, 2012, 36: 401–414
- Wang X, Jiang W, Yan Y, et al. RNA viruses promote activation of the NLRP3 inflammasome through a RIP1-RIP3-DRP1 signaling pathway. *Nat Immunol*, 2014, 15: 1126–1133
- He Y, Zeng M Y, Yang D, et al. NEK7 is an essential mediator of NLRP3 activation downstream of potassium efflux. *Nature*, 2016, 530: 354–357
- Shi H, Wang Y, Li X, et al. Nlrp3 activation and mitosis are mutually exclusive events coordinated by nek7, a new inflammasome component.

- Nat Immunol, 2016, 17: 250–258
- 24 Juliana C, Fernandes-Alnemri T, Kang S, et al. Non-transcriptional priming and deubiquitination regulate NLRP3 inflammasome activation. *J Biol Chem*, 2012, 287: 36617–36622
- 25 Lopez-Castejon G, Luheshi N M, Compan V, et al. Deubiquitinases Regulate the Activity of Caspase-1 and Interleukin-1 Secretion via Assembly of the Inflammasome. *J Biol Chem*, 2013, 288: 2721–2733
- 26 Py B F, Kim M S, Vakifahmetoglu-Norberg H, et al. Deubiquitination of NLRP3 by BRCC3 critically regulates inflammasome activity. *Mol Cell*, 2013, 49: 331–338
- 27 Yan Y, Jiang W, Liu L, et al. Dopamine controls systemic inflammation through inhibition of NLRP3 inflammasome. *Cell*, 2015, 160: 62–73
- 28 Shi C S, Shenderov K, Huang N N, et al. Activation of autophagy by inflammatory signals limits IL-1 β production by targeting ubiquitinated inflammasomes for destruction. *Nat Immunol*, 2012, 13: 255–263
- 29 Youm Y H, Nguyen K Y, Grant R W, et al. The ketone metabolite beta-hydroxybutyrate blocks nlrp3 inflammasome-mediated inflammatory disease. *Nat Med*, 2015, 21: 263–269
- 30 Guarda G, Braun M, Staehli F, et al. Type I interferon inhibits interleukin-1 production and inflammasome activation. *Immun*, 2011, 34: 213–223
- 31 Mao K, Chen S, Chen M, et al. Nitric oxide suppresses NLRP3 inflammasome activation and protects against LPS-induced septic shock. *Cell Res*, 2013, 23: 201–212
- 32 Hernandez-Cuellar E, Tsuchiya K, Hara H, et al. Cutting edge: nitric oxide inhibits the NLRP3 inflammasome. *J Immunol*, 2012, 189: 5113–5117
- 33 Mishra B B, Rathinam V A, Martens G W, et al. Nitric oxide controls the immunopathology of tuberculosis by inhibiting nlrp3 inflammasome-dependent processing of il-1 β . *Nat Immunol*, 2013, 14: 52–60
- 34 Yan Y, Jiang W, Spinetti T, et al. Omega-3 fatty acids prevent inflammation and metabolic disorder through inhibition of NLRP3 inflammasome activation. *Immun*, 2013, 38: 1154–1163
- 35 Han J W, Shim D W, Shin W Y, et al. Anti-inflammatory effect of emodin via attenuation of nlrp3 inflammasome activation. *IJMS*, 2015, 16: 8102–8109
- 36 Sun Y, Zhao Y, Yao J, et al. Wogonoside protects against dextran sulfate sodium-induced experimental colitis in mice by inhibiting NF- κ B and NLRP3 inflammasome activation. *Biochem Pharmacology*, 2015, 94: 142–154
- 37 Aksentijevich I, D. Putnam C, Remmers E F, et al. The clinical continuum of cryopyrinopathies: Novel CIAS1 mutations in North American patients and a new cryopyrin model. *Arthritis Rheum*, 2007, 56: 1273–1285
- 38 Eroglu F K, Kasapcopur O, Besbas N, et al. Genetic and clinical features of cryopyrin-associated periodic syndromes in turkish children. *Clin Exp Rheumatol*, 2016, 34 Suppl 102: 115–120
- 39 Muckle T J, Wells M. Urticaria, deafness, and amyloidosis: a new heredo-familial syndrome. *Q J Med*, 1962, 31: 235–248
- 40 Huttenlocher A, Frieden I J, Emery H. Neonatal onset multisystem inflammatory disease. *J Rheumatol*, 1995, 22: 1171–1173
- 41 Yu J R, Leslie K S. Cryopyrin-associated periodic syndrome: an update on diagnosis and treatment response. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2011, 11: 12–20
- 42 Donath M Y, Shoelson S E. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11: 98–107
- 43 Cooper G J, Willis A C, Clark A, et al. Purification and characterization of a peptide from amyloid-rich pancreases of type 2 diabetic patients.. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1987, 84: 8628–8632
- 44 Masters S L, Dunne A, Subramanian S L, et al. Activation of the NLRP3 inflammasome by islet amyloid polypeptide provides a mechanism for enhanced IL-1 β in type 2 diabetes. *Nat Immunol*, 2010, 11: 897–904
- 45 Hook V Y H, Kindy M, Hook G. Inhibitors of cathepsin B improve memory and reduce β -amyloid in transgenic Alzheimer disease mice expressing the wild-type, but not the swedish mutant, β -secretase site of the amyloid precursor protein. *J Biol Chem*, 2008, 283: 7745–7753
- 46 Heneka M T, Kummer M P, Stutz A, et al. Nlrp3 is activated in alzheimer's disease and contributes to pathology in app/ps1 mice. *Nature*, 2013, 493: 674–678
- 47 Dinarello C A, van der Meer J W M. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in humans. *Seminars Immunol*, 2013, 25: 469–484
- 48 Coll R C, Robertson A A, Chae J J, et al. A small-molecule inhibitor of the nlrp3 inflammasome for the treatment of inflammatory diseases. *Nat Med*, 2015, 21: 248–255

NLRP3 inflammasome: activation, regulation, and role in diseases

JIANG Hua, YAN YiQing, JIANG Wei & ZHOU RongBin

School of Life Sciences, University of Sciences & Technology of China, Hefei 230027, China

Inflammation functions as a protective response to microbial invasion or harmful stimuli; however, uncontrolled inflammation can result in tissue damage and disease. The NLRP3 inflammasome, which is a cytosolic protein complex formed by the NOD-like receptor family member NLRP3, can trigger the maturation and secretion of proinflammatory cytokines, such as IL-1 β and IL-18, thereby promoting the initiation and progression of inflammation. The NLRP3 inflammasome senses both microbial invasion and “danger signal”, and plays an important role in several major human inflammatory diseases, thereby attracting much attention in the recent years. Here, we briefly review the current understanding of the mechanisms underlying the activation and regulation of the NLRP3 inflammasome and discuss the potential of the NLRP3 inflammasome as a target for the treatment of inflammatory diseases.

innate immunity, inflammation, NLRP3 inflammasome, inflammatory diseases

doi: [10.1360/N052016-00360](https://doi.org/10.1360/N052016-00360)