

Microbiomul fața în față cu polimorfismele inflamazomului

Inflamația apare atunci când sistemul imunitar trimite molecule de semnalizare, precum și celule albe din sânge, către un loc din corp unde există un atac împotriva stării de sine (self), pentru a lupta împotriva invadatorilor microbieni și pentru a facilita repararea țesuturilor.

Inflamazomul este o structură multi-moleculară crucială pentru inducerea unui răspuns inflamator în momentul în care celula este în pericol. Când celula recunoaște în citoplasma sa prezenta liganzilor (cu origine endogenă și/sau exogenă) se inițiază modificări de conformație ce privesc proteinele *senzor*, precum este criopirin (NLRP3), ceea ce permite ulterior recrutarea rapidă a proteinelor *adaptor*, precum picard (ASC) și în final asamblarea unei largi platforme ce semnalizează prezenta modificărilor tipice inflamației. Procesul de asamblare este dirijat de interacțiunile senzor-senzor, precum și de interacțiunile senzor-adaptor și adaptor-adaptor. Complexul rezultat, care poate ajunge la un diametru de aproximativ 1 micron, are o compoziție variabilă. Complexul inflamazomic funcționează ca o platformă, o structură fundamentală, care prin prezenta sa determină activarea (indusă de proximitate) caspazelor efectoare, cum sunt caspaza-1 și caspaza-8. Aceasta duce în cele din urmă la transformarea citokinelor inflamatorii pro-IL1 β și pro-IL18 în formele lor active, totodată cu scindarea unui activator cheie al morții celulare prin piroptoză, respectiv Gasdermin D.

Deși piroptoza este tot o moarte celulară programată, totuși în contrast cu apoptoza, ea necesită acțiunea enzimei caspaza de tip 1 sau celei de tip 11, activate prin complexul supramolecular denumit piroptozom (sau inflamazom). Numai un singur piroptozom se formează într-un macrofag, în câteva minute după infecție. Spre deosebire de apoptoză, moartea celulară prin piroptoza are ca rezultat ruperea membranei celulare și eliberarea în mediul extracelular a moleculelor de tip DAMP (precum ar fi ATP, ADN și oligomeri ASC) și a citokinelor care vor recruta și mai multe celule imune și astfel vor perpetua cascada inflamatorie în țesut. Aceste procese contrastează puternic cu împachetarea conținutului celular și fagocitarea neinflamatorie a corpilor apoptotici.

Piroptoza este deci o formă inflamatorie de moarte celulară programată; ea apare cel mai frecvent după infecția cu agenți patogeni intracelulari și pare să facă parte din răspunsul antimicrobian. În acest caz celulele imune recunosc semnalele periculoase, străine, din interiorul lor, eliberează citokine proinflamatorii, se balonează, explodează și mor. Piroptoza are drept scop eliminarea rapidă a diferitelor infecții bacteriene și virale prin eliminarea nisei de replicare intracelulară și prin amplificarea răspunsurilor defensive ale gazdei.

Inițierea piroptozei în macrofagele infectate este cauzată de recunoașterea anumitor structuri din morfologia agentului patogen de către receptorii NOD-like (NLRs). Acești receptori funcționează asemenei celor de tip TOLL-like (TLR) de pe membranele celulare, dar recunosc cu precădere antigeni localizați intracelular.

Gena *NLRP3* codifică o proteină (criopirin) importantă în inițierea și reglarea răspunsului imunitar în cazul rănirilor de diferite tipuri, prezentei unor substanțe toxice (cum ar fi azbestul, silicatele și cristalele de acid uric) în corp sau invaziei unor microorganisme. Mutatii în exonul 3 al genei *NLRP3* au fost identificate la pacienții cu sindromul autoinflamator familial la frig, la cei cu sindromul Muckle-Wells și la cei cu boala inflamatorie multisistemică cu debut neonatal.

Dr. med. Rodica M. Dragotoiu