ROLA RECEPTORÓW NOD-PODOBNYCH W IMMUNOBIOLOGII I MEDYCYNIE

THE ROLE OF NOD-LIKE RECEPTORS IN IMMUNOBIOLOGY AND MEDICINE

Jan ŻEROMSKI[1], Agata KIEREPA[2], Maciej BORUCZKOWSKI[1], Arleta KOWALA-PIASKOWSKA[2], Iwona MOZER-LISEWSKA[2]

[1]Katedra Immunologii Klinicznej, Uniwersytet Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
[2]Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Hepatologii i Nabytych Niedoborów Odporności, Uniwersytet Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie: Rodzina receptorów NOD-podobnych (NLR) należy do receptorów rozpoznających wzorce (ang. *Pattern Recognition Receptors*), kluczowych molekuł odporności wrodzonej, umożliwiających kontakt i obronę komórek ustroju w otaczającym świecie. NLR są to receptory wewnątrzkomórkowe obecne w cytosolu komórki, o dużym stopniu zróżnicowania i funkcji. Są bardzo stare pod względem ewolucyjnym, obecne u niemal wszystkich kręgowców, części bezkręgowców, ich homologi wykryto nawet u roślin. W ich strukturze dominują cząsteczki NOD (ang. *Nucleotide-binding Oligomerization Domain*) zdolne do rozpoznawania peptydoglikanów bakteryjnych a także niektórych kwasów nukleinowych wirusów oraz do tworzenia kompleksów białkowych (oligomeryzacja) o różnych funkcjach. Wyróżnia się 4 główne funkcje NLR: tworzenie inflamasomów (kompleksów białkowych aktywujących cytokiny prozapalne), transdukcja sygnału, aktywacja transkrypcji i indukcja autofagii. U człowieka wykryto dotąd 22 NLR, stanowiących ważną zaporę przed inwazją patogenów. Jednocześnie polimorfizmy i mutacje genów kodujących poszczególne składowe NLR są uważane za przyczynę wielu chorób, zwłaszcza autozapalnych. Najlepiej poznana jest choroba Crohna, przewlekły stan zapalny jelit, w której wykryto defekty genetyczne dotyczące domeny NOD2 prowadzące do penetracji bakterii do ściany jelita. Wykryto także udział NLR w wielu innych chorobach jak auto-immunizacyjne, metaboliczne a także nowotworowe. Patomechanizm tych chorób zależny od NLR jest jednak wciąż daleki od pełnego poznania.

Słowa kluczowe: Receptory NOD-podobne, odporność wrodzona, peptydoglikany, choroba Crohna

Summary: Family of NOD (nucleotide-binding oligomerization domain)-like receptors (NLR) belongs to a large group of pattern recognition receptors (PRR), pivotal molecules of innate immunity creating a cell contact and protection with surrounding world. NLR are intracellular, highly differentiated cytosolic sentinels. They are known as a very ancient family of innate immunity receptors, present in almost all vertebrates, in some invertebrates and their homologues were identified in plants. In their structure NOD molecules, NOD1 and NOD2 dominate, that sense bacterial peptidoglycans and also RNA of some viruses. Some NODs form protein complexes (oligomerization) of various domains. There are four main biological functions opf NLR – inflammasome formation, signal transduction, transcription activation and induction of autophagy. In humans 22 NLRs have been identified so far, constituting an important protection against invasion of several pathogens. On the other hand, polymorphisms and mutations of genes encoding particular portions of NLRs are now considered as a reason of many diseases, especially autoinflammatory ones. The best known appears Crohn disease, an (inflammatory bowel disorder, in which several genetic defects of NOD2 domain were identified, leading to penetration of bacteria into intestinal wall. The role of NLRs was also shown in other disorders, as autoimmune, metabolic and neoplastic ones. Precise pathomechanism of the above mentioned diseases related to NLRs is however, still far from clear.

Key words: NOD-like receptors, innate immunity, peptidoglycans, Crohn'disease

WSTĘP

Receptory rozpoznające wzorce (ang. *Pattern Recognition Receptors*, PRR) uważane są obecnie za jedną z głównych dróg komunikacji pomiędzy mikroobiektami świata ożywionego. Pozwalają na szybki przekaz informacji o zagrożeniu i wywołują reakcje obronne na poziomie genomu. Potrafią rozpoznawać patogeny, a więc czynniki obce zagrażające integralności organizmu, ale także własne szkodliwe produkty przemiany materii a nawet minerały i związki nieorganiczne o właściwościach patogennych. Temu szerokiemu wachlarzowi czynników szkodliwych odpowiada lista „rodzin" PRR, z których każda jest zróżnicowana pod względem powinowactwa. Do najlepiej poznanych należy rodzina receptorów Toll-podobnych, wykryta w połowie ubiegłego wieku [1], dzięki czemu poznano zasady i mechanizmy przekazywania sygnału przez PRR i wykazano ich rolę w różnych procesach biologicznych, zwłaszcza odporności wrodzonej. W trakcie badań nad TLR wykryto i scharakteryzowano ich ligandy. Podzielono je na 2 grupy: PAMP (ang. *Pathogen Associated Molecular Patterns*) obejmujące składniki patogenów jak LPS, glikolipidy, cukry, kwasy nukleinowe i inne ważne dla ich przeżycia i rozwoju oraz DAMP (ang. *Danger Associated Molecular Patterns*) do których należą niepotrzebne resztki metabolizmu komórek i inne substancje endogenne i egzogenne potencjalnie szkodliwe dla ustroju. Interesujące jest, że zasada rozpoznawania PAMP i DAMP dotyczy także innych rodzin PRR, ale rozpoznawane molekuły przez poszczególne rodziny różnią się.

Rodzina receptorów NOD-podobnych (NLR)

O drugiej rodzinie PRR będącej przedmiotem tego artykułu wiadomo jest znacznie mniej, ale widoczny szybki wzrost liczby doniesień w piśmiennictwie (baza Pubmed w połowie sierpnia 2017, n = 5864) pozwala sądzić, że rodzina ta stanowi ogromny ładunek potencjalnych nowości biologicznych a także aplikacyjnych. Już sama nazwa, a właściwie źródłosłów tych receptorów jest trudny do percepcji. NOD jest skrótem angielskim – Nucleotide-binding and Oligomerization Domain, co w języku polskim tłumaczy się jako domena zdolna do wiązania nukleotydów i oligomeryzacji. To ostatnie słowo, oligomeryzacja (gr. *oligo* – mało, *meros* – część) oznacza proces ewolucyjnego kształtowania się kilku wyspecjalizowanych w wykonywaniu określonych czynności części ciała lub złożonych molekuł (https//link.springer.com/reference work entry). Można więc przyjąć, że ta domena, będąca kompleksem różnych molekuł organicznych ma szczególne właściwości pozwalające na znamienne następstwa biologiczne. W przeciwieństwie do TLR umiejscowionych w błonie komórkowej lub organellach komórki, NLR zlokalizowane są niemal wyłącznie w cytosolu [32].

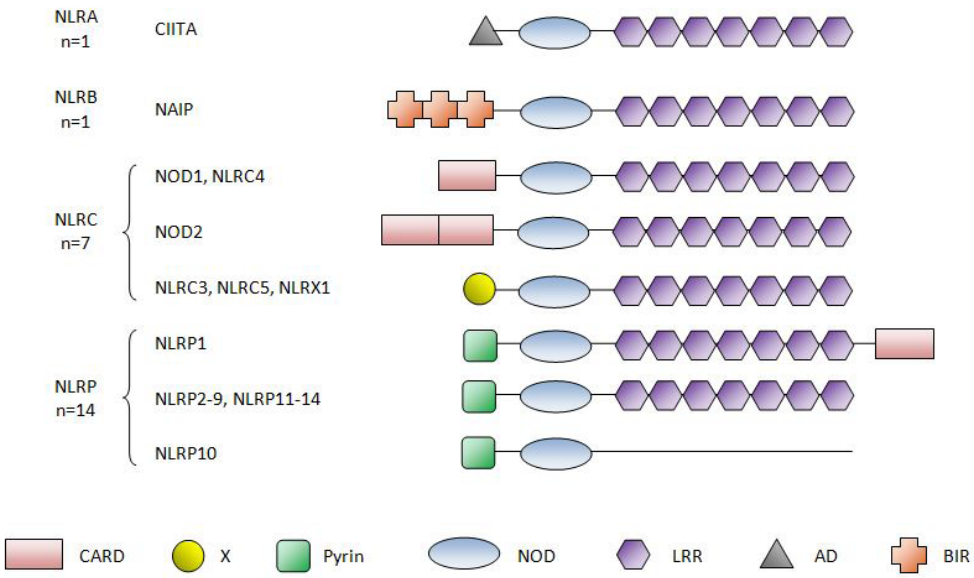
STRUKTURA NLR

NLR budowane są z domen, złożonych kompleksów organicznych o nie do końca wyjaśnionym składzie ale zwykle, choć nie zawsze, o znanej funkcji. Typowy NLR składa się z domen NOD1 lub NOD2, z części N-końcowej zawierającej domenę CARD (ang. *Caspase Activated and Recruitment Domain*) lub inną (jak piryna -PYD lub Bir) i C-końcowej LRR (ang. *Leucine Rich Repeat*). Ta ostatnia uważana jest za zdolną do rozpoznawania mikrobów w mikrośrodowisku. Domeny N-końcowe posiadają właściwość wiązania się z licznymi molekułami, co zwykle zapoczątkowuje aktywację NLR. Obecność domeny CARD lub piryny pozwoliło podzielić NLR na 2 podrodziny – NLRC i NLRP. Trzecia wspomniana wyżej domena, BIR (ang. *Baculovirus virus Inhibitor of apoptosis protein Repeat*) występuje tylko w nielicznych NLR, jak np. NAIP (ang. *Neuronal Apoptosis Inhibitor Proteins*) [13]. Dwie domeny NOD (lub NACHT), NOD1 lub NOD2 są obecne we wszystkich NLR ale różnią się od siebie swoistością. NOD1 rozpoznaje kwas gamma-glutamylo diaminopimelikowy (IE-DAP), produkt rozpadu peptydopglikanów bakterii Gram-ujemnych. Natomiast NOD2 „widzi" dwupeptyd muramylowy (MDP) obecny w peptydoglikanach większości bakterii [6, 9]. NLR mogą również rozpoznawać niektóre wirusy dzięki NOD2, który „czuje" wirusowy ssRNA, co prowadzi do produkcji interferonu typu I [31]. Liczba receptorów NLR człowieka wynosi około 22, u myszy 34 ale u jeżowca (ang. *sea urchin*)

sięga 200. Sugeruje to, że organizmy na niższym stopniu rozwoju filogenetycznego wymagają dla swej obrony większej ich liczby, choć nie jest to regułą. Dla przykładu, takie bezkręgowce jak *Drosophila melanogaster* nie posiadają NLR [8]. NLR są jednak bardzo starą ewolucyjnie strukturą, bo ich homologi wykryto nawet u roślin, spełniające funkcje obronne wobec patogenów roślinnych. Pod względem strukturalnym rodzina NLR dzieli się na 4 podrodziny ze względu na różnice w domenie N-końcowej. Są to:

- NLRA zawierająca kwaśną domenę transaktywacji (CIITA – transaktywator klasy II MHC [37], n=1,
- NLRB lub NAIP zawierająca BIR, n=1,
- NLRC zawierające CARD, n=7,
- NLRP zawierające PYD, n=14

Unikalnym jest receptor NLRX1 zlokalizowany w mitochondriach, w przeciwieństwie do pozostałych NLR umiejscowionych w cytozolu komórki. Zaliczany jest do NLRC ze względu na homologię strukturalną [7] (ryc. 1)



RYCINA 1. Struktura czterech podrodzin receptorów NOD-podobnych, (wyjaśnienia w tekście). Na podstawie [40] zmodyfikowane
FIGURE 1. Structure of four subfamilies NOD-like receptors, (explenation is in text). Based on [40], modified

FUNKCJE NLR

Zakres funkcji NLR jest szeroki i nie ogranicza się tylko do odporności. Wykryto ich rolę w reprodukcji a także w rozwoju embrionalnym [wg 39]. Wśród wielu podziałów receptorów NOD-podobnych najważniejszy z nich wydaje się właśnie podział czynnościowy. Wyróżnia się tu 4 główne kategorie:

1) generacja inflamasomów,
2) transdukcja sygnału,
3) aktywacja transkrypcji,
4) indukcja autofagii.

Ad.1 Część NLR (np. NLRC5, NLRP6, NLRP7) mających odpowiednie domeny, może tworzyć w komórce pod wpływem bodźca złożony kompleks białkowy, który aktywuje enzym kaspazę 1. Aktywacja tego enzymu prowadzi do dojrzewania i następowego eksportu z komórki 2 cytokin o silnych właściwościach prozapalnych IL-1β i IL-18. Cytokiny te wywołują nie tylko duży odczyn zapalny w miejscu inwazji patogenów, ale mogą prowadzić do tzw. **pyroptozy** czyli śmierci komórki wywołanej zapaleniem. Zagadnienie inflamasomów było niedawno przedmiotem obszernego artykułu w Postępach [22] a także naszego omówienia w odniesieniu do chorób wirusowych [41] i dlatego nie poświęcamy im więcej miejsca.

Ad.2 Rozpoznanie przez NOD1 i NOD2 produktów bakteryjnych przez inne NLR jak NLRP10, NLRX2 i inne prowadzi do aktywacji czynnika transkrypcyjnego NF-κB, MAPK (ang. *Mitogen Activated Protein Kinase*), interferonu (IFN), IRF (ang. *Interferon Regulatory Factors*) [40].

Ad.3 Niektóre NLR np. NLRA aktywują ekspresję genów MHC klasy II, co jak to będzie przedstawione później, ma swoje znaczenie w jednym z wrodzonych niedoborów odporności. Natomiast inny NLR – NLRC5 jest kluczowy dla ekspresji genów MHC klasy I [38].

Ad.4 Autofagia jest mechanizmem homeostazy komórki polegającym na autodestrukcji uszkodzonych lub niepotrzebnych organelli a także sfagocytowanych patogenów lub ich części. Zbędne struktury są pochłaniane przez przez autofagosomy, które łączą się z lizosomami tworząc fagolizosomy. Enzymy tych ostatnich trawią zawartość fagolizosomów. Molekuły NOD1 i NOD2 mogą indukować autofagię przez rekrutację białek z nią związanych (ang. *Autophagy Related Proteins*, ATG), takich jak ATG16L1, ATG12 itp. Inne NLR, np. NLRP4 mogą hamować procesy autofagii [5].

Omówione 4 funkcje nie dają jednak pojęcia o istotnej roli, jaką pełnią NLR w immunobiologii.W wielu chorobach, niestety w większości na modelach zwie-

rzęcych, ale nie tylko, wykazano działanie ochronne tych receptorów przed inwazją patogenów [28]. Przykładami może być odporność na zakażenie pałeczką *Legionella pneumoniae* [39] a także kontrola podatności na toksynę wąglika przez wybrane NLR [2]. Efekt obronny NLR ma często charakter współdziałania z receptorami Toll-podobnymi, jak to wykazano w odniesieniu do prątków gruźlicy [27]. W wirusowym zapaleniu wątroby typu C NOD1jest aktywowany przez wirusową polimerazę HCV. Zaburza to sygnałowanie zależne od NOD1, co w konsekwencji osłabia odpowiedź zapalną wobec wirusa.[36]. Natomiast odczyn zapalny w zakażonej HCV wątrobie jest wynikiem powstania inflamasomu NLRP3 w makrofagach wątrobowych, komórkach Kuppfera, które produkują wtedy obfite ilości cytokiny prozapalnej IL-1β [22].

Ważną wielostronną rolę w przewodzie pokarmowym odgrywa NLRP6. Ma on zdolność tworzenia inflamasomu, od czego zależy obecność cytokin prozapalnych IL-1 i IL-18 w środowisku jelit. Reguluje interakcje pomiędzy organizmem a mikrobiomem jelitowym, funkcję komórek kubkowych, produkcję peptydów przeciwbakteryjnych przez komórki Panetha, ma też działanie przeciwwirusowe. Niedobór lub brak NLRP6 w przewodzie pokarmowym prowadzi do tzw. **dysbiozy** tj. zmian w składzie i funkcji mikrobiomu, czego następstwem są różne przewlekłe stany zapalne jelit [15].

ROLA RECEPTORÓW NOD-PODOBNYCH W CHOROBACH CZŁOWIEKA

Duże zróżnicowanie strukturalne NLR, zdolność do reakcji z szerokim wachlarzem makromolekuł ustroju a nawet z substancjami nieorganicznymi tłumaczą częściowo fakt ich zaangażowania w szerokie spektrum patologii ludzkiej [28]. Pod względem genetycznym czynnikami przyczynowymi mogą być zarówno polimorfizmy jak i różnego rodzaje delecje czy mutacje zwiększające lub zmniejszające funkcje genów kodujących elementy strukturalne NLR. Choroby, w których znaczący udział odgrywają NLR, można podzielić na kilka grup. Są to:

1) choroby autozapalne,
2) choroby związane z tworzeniem inflamasomów,
3) zaburzenia z udziałem NLR ale bez formacji inflamasomów,
4) wpływ NLR na postawanie nowotworów.

Ad.1 Choroby autozapalne obejmują zaburzenia i odczyny zapalne skierowane przeciwko własnym tkankom. Reakcje mają cechy odporności wrodzonej (nieswoistej) w przeciwieństwie do zjawisk autoimmunizacyjnych, gdzie zwykle dominują objawy odpowiedzi nabytej. Przykładami tej grupy są zespół Blau, (p./

dalej), zespół Muckle-Wells, rodzinny zimny zespół autozapalny – FCAS, okresowy zespół związany z kriopiryną- CAPS (ang. *Cryopiryn-Associated Periodic Syndromes*), hyperimmunoglobulinemia D i inne. [19] Choroby te cechują się napadową lub okresową gorączką, występowaniem różnego rodzaju wysypek, zapaleniem błon surowiczych, stawów etc. Dzielą się na mono- i poligenowe. Przykładami monogenowych jest hiperimmunoglobulinemia D z zespołem okresowej gorączki (MVK) a także zespół Blau (defekt NOD2). Większość jednak należy do chorób poligenowych, w tym opisane w następnej grupie dna moczanowa i choroba Crohna.

Ad.2 Choroby połączone z tworzeniem inflamasomów stanowią największą grupę patologii związanych z NLR. Inflamasom NLRP3 występuje tu najczęściej ale inne inflamasomy jak NLRP1, NLRP6 czy NLRP12 są także zaangażowane w różne stany chorobowe człowieka [2, 12, 20].

Tworzenie inflamasomów występuje w wyżej opisanych chorobach autozapalnych a także w różnych schorzeniach autoimmunizacyjnych, metabolicznych, zakaźnych a nawet nerwowych. Należy także pamiętać, że powstawanie inflamasomów ma w wielu chorobach efekt korzystny jak hamowanie lub regulacja stanu zapalnego [28].

Dna moczanowa, znana od czasów starożytnych, obecnie jest traktowana jako artropatia wywołana przez sole kwasu moczowego odkładające się w stawach. Stosunkowo niedawno wykryto, że moczany rozpoznawane przez DAMP aktywują powstawanie inflamasomu NLRP3 i wtórną sekrecję interleukiny 1β, jednej z najsilniejszych cytokin prozapalnych [16].

IL-1β jest odpowiedzialna za obrzmienie i reaktywne zaczerwienienie skóry stawów oraz ostre napady bólu. Potwierdzeniem tego była znaczna redukcja tych niepożądanych objawów po zastosowaniu terapii blokującej IL-1β [11].

Pylica krzemowa (krzemica – *silicosis*) jest znaną chorobą zawodową pracowników budownictwa i górników prowadzącą do przewlekłego zapalenia i następnie do zwłóknienia płuc. Podobne następstwa chorobowe ale o gorszym rokowaniu, bo prowadzące do powstania złośliwego nowotworu jamy opłucnej – międzybłoniaka (*mesothelioma*) występują u pracowników narażonych na działanie azbestu, minerału, którego drobiny, podobnie jak cząsteczki krzemu wnikają do pęcherzyków i komórek nabłonka oddechowego. Wywołują one aktywację inflamasomu w komórkach nabłonka i makrofagach, co prowadzi do ciężkiego stanu zapalnego płuc, niewydolności oddechowej i innych wspomnianych wyżej następstw.

Przykładem pozytywnego wpływu inflamasomu są szczepionki podawane razem z wodorotlenkiem a także z siarczanem i fosforanem glinu (alum) jako adiuwantem wspomagającym odpowiedź immunologiczną. Mechanizm tego efektu pozostawał długo niejasny, zwłaszcza, że szczepionki związane z alumem stosowano już w początkach XX wieku . Okazało się, że alum aktywuje inflamasom NLRP3. Indukowane przez niego cytokiny sprzyjają dobrej odpowiedzi na

szczepionkę [26]. W piśmiennictwie pojawiło się obecnie wiele doniesień wskazujących na rolę polimorfizmów i powstających inflamasomów w patogenezie różnego rodzaju chorób. Wykazano np. pobudzającą rolę inflamasomu NLRP3 na zapalenie związane z otyłością i powstawanie oporności na insulinę. Okazało się bowiem, że inflamasom w makrofagach tkanki tłuszczowej rozpoznaje ceramidy powstające z wolnych kwasów tłuszczowych u otyłych pacjentów, co powoduje wyżej wymienione zaburzenia [34]. W wirusowym zapaleniu wątroby typu C indukowany wirusem inflammasom NLRP3 aktywuje białko SREBP (ang. *Sterol Regulatory Element-Binding Protein*) sprzyjające powstawaniu kropelek lipidów w hepatocytach, prowadzące do stłuszczenia wątroby[18]. Wariant kodujący inflamasomu NLRP1 okazał się związany z chorobą Addisona [42]. W jednej z najważniejszych chorób autoimmunizacyjnych, toczniu układowym wykazano znaczenie polimorfizmów genów kodujących inflamasomy w predyspozycji do powstania choroby [30]. Wykryto także rolę inflamasomu NLRP3 w predyspozycji do łuszczycy [4]. W chorobie Alzheimera wykazano związek wariantów genetycznych genów kodujących wybrane inflamasomy z powstawaniem choroby [29] .

Ad.3 Jest to stosunkowo mała grupa chorób, w której dominuje utrata funkcji genu NLR w następstwie mutacji czy polimorfizmów dotyczących często pojedynczego nukleotydu (ang. *Single Nucleotide Polimorphism*, SNP). Najlepiej poznaną jest choroba Crohna (Leśniowskiego-Crohna), w której wykazano mutacje genu kodującego domenę NOD2. Jak wspomniano wcześniej, NOD2 rozpoznaje dwupeptyd muramylowy (MDP) peptydoglikan bakterii Gram+ i Gram-. W przypadku mutacji NOD2 bakterie mają ułatwiony dostęp do ściany jelita i mogą przekraczać barierę nabłonka pokrywnego, wywołując przewlekły stan zapalny nie tylko w błonie śluzowej ale w całej ścianie jelita. Objawy choroby Crohna występują jednak także u chorych nie wykazujących mutacji NOD2, co sugeruje inne możliwości przyczynowe tej patologii [19, 20].

Inną chorobą wywołaną mutacją i/lub SNP genu NOD2 jest wspomniany wcześniej zespół Blau, jedna z chorób autozapalnych, manifestująca się rodzinnym ziarniniakowym zapaleniem stawów i ziarniniakami skóry i in. [19].

Zespół gołych limfocytów jest wrodzonym niedoborem odporności polegającym na braku ekspresji antygenów MHC klasy II na limfocytach i makrofagach. Brak funkcji genu kodującego NLRA (CIITA) w następstwie mutacji blokuje funkcje limfocytów T CD4+ co prowadzi do poważnych infekcji a nawet do śmierci we wczesnym wieku [33].

Mutacje dotyczące genu kodującego NOD1 (*Card4*) związane są ze skłonnością do astmy oskrzelowej i zapalnych chorób jelit [10, 17].

Ad.4 Relacje pomiędzy receptorami NOD-podobnymi a nowotworzeniem.

Informacje dotyczące tego zagadnienia są jak dotąd skąpe i nie powiązane ze sobą. Tym niemniej, liczba ich w piśmiennictwie powoli rośnie, co nakazuje zwrócenie na to uwagi. Ogólnie mówiąc, można tu zauważyć 2 kierunki zainte-

resowań. W pierwszym, przedmiotem badań jest rola NLR w zapobieganiu powstawania nowotworów. Wykryto np. że receptor NLRX1 obecny w komórkach nabłonkowych jelita hamuje ich proliferację przez zmniejszenie odpowiedzi na TNF, supresję aktywacji czynnika transkrypcyjnego NF-kB, kinazy MAPK i innych czynników promujących karcynogenezę [14]. Natomiast spadek ekspresji genu kodującego MHC klasy I (CITA) znanego jako NLRC5, będącego kluczowym koaktywatorem ekspresji antygenów MHC-I, spowodowanego nadmierną metylacją genu, prowadzi do spadku aktywności przeciwnowotworowej limfocytów TCD8+ i następowego unikania odpowiedzi immunologicznej przez nowotwór [38] .

W drugim kierunku badano powstawanie nowotworów w następstwie ujawnienia polimorfizmów i mutacji genów kodujących NLR. Wykazano, że mutacje genu kodującego NLRP7 wiążą się z nawracającym zaśniadem groniastym (*mola hydatidosa*) u kobiet w okresie połogu [21]. Podwyższoną ekspresję NLRP7 obserwowano w nasieniaku jąder (*seminoma*) [25] a także w raku endometrium [24].

PODSUMOWANIE

Przytoczone dane wskazują na szeroki udział receptorów NOD-podobnych w procesach biologicznych, zwłaszcza odporności wrodzonej a także w patologii. Ich rola jest jednak wciąż słabo poznana, między innymi z powodu braku szczegółowego składu domen tworzących NLR. Niejasne są także interakcje NLR z otaczającym je mikrośrodowiskiem. Liczne choroby występujące u człowieka, związane z NLR i mające udokumentowane podłoże genetyczne, jak choćby choroba Crohna czy zespół Blau, sugerują możliwości przyszłej terapii genowej.

Liczba receptorów NLR, ich zróżnicowanie świadczą o dużym potencjale tych struktur, całkowicie, jak dotąd, niewykorzystanym w klinice zwierząt i człowieka.

PODZIĘKOWANIA

Publikacja została częściowo sfinansowana ze środków Narodowego Centrum Nauki przyznanych na podstawie decyzji numer DEC-2016/23/B/NZ6/01497 (dla prof. I M-L)

LITERATURA

[1] Akira S, Takeda K. Toll-like receptor signalling. Nat Rev Immunol 2004; **4**: 499-511.
[2] Boyden ED, Dietrich WF. Nalp1 controls mause macrophage susceptibility to anthrax l lethal toxin. Nat Genet 2006; **38**: 240-244.

[3] Cai S, Batra S, Del Piero F, Jeyaseelan S. NLRP12 modulates host defense through IL17A-CXCL1 axis. Mucosal Immunol 2016; **9**: 503-514.
[4] Carlstrom M, Ekman AK, Petersson S, Soderkvist P, Enerback C. Genetic suport for the role of the NLRP3 inflammasome in psoriasis. Exp Dermatol 2012; **21**: 932-937.
[5] Carneiro LA, Travassos LH. The in terplay between NLRs and autophagy in immunity and inflammation. Front Immunol 2013; **4**: 361-368.
[6] Caruso R, Warner N, Inohara N, Nunez G. NOD1 and NOD2: signaling, host defense, and inflammatory disease. Immunity 2014; **41**: 898-908.
[7] Claes AK, Zhou JY, Philpott DJ. NOD-like receptors: guardians of intestinal mucosal barriers. Physiology 2015; **30**: 241-250.
[8] Fritz JH, Ferrero RL, Philpott DJ, Girardin SE. NOD-like proteins in immunity, inflammation and disease. Nature Immunol 2006; 7: 1250-1257.
[9] Girardin SE, Boneca IG, Viala J, Chamaillard M, Labigne A Thomas G et al. NOD2 is a general sensor of peptidoglycan through muramyl dipeptide (MDP) detection. J Biol Chem 2003; 278: 8869-8872.
[10] Hysi P, Kabesch M, Moffat MF, Schedel M, Carr D, Zhang Y et al. NOD1 variation, immunoglobulin E and asthma. Hum Mol Genet 2005; **14**: 935-941.
[11] Jesus AA, Goldbach-Mansky R. IL-1 blockage in autoinflammatory syndromes. Annu Rev Med. 2014; **65**: 223-244.
[12] Kim YK, Shin J-S, Nahm MH. NOd-like receptors in infection, immunity and diseases. Yonsei Med. J 2016; **57**: 5-14.
[13] Kofoed EM, Vance RE. Innate immune recognition of bacterial ligands by NAIP determines inflammasome specificity. Nature 2011; **477**: 592-595
[14] Lei A, Maloy KJ. Colon cancer in the land of NOD: NLRX1 as an intrisic tumor supressor. Trends Immunol 2016; **37**: 569-570.
[15] Levy M, Shapiro H, Thaiss ChA, Elinav E. NLRP6: A multifaceted innate immune sensor. Trends Immunol 2017; **38**: 248-260.
[16] Martinon F, Petrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout –associated uric acid crystals activate NLRP3 inflammasome. Nature 2006; **440**: 237-241.
[17] McGovern DP, Hysi P, Ahmad T, van Heel DA, Moffat MF, Carey A et al. Association between a complex insertion/deletion polymorphism in NOD1 (*Card4*) and susceptibility to inflammatory bowel disease. Hum Mol Genet 2005; **14**: 1245-1250.
[18] McRae S, Iqbal J, Sarkar-Dutta M, Lane S, Nagaraj A, Ali N, Waris G. The hepatitis C virus--induced NLRP3 inflammasome activates the sterol; reguilatory elememnt-binding protein (SREBP) and regulates lipid metabolism. J Biol Chem 2016; **29**: 3254-3267.
[19] Miceli-Richard C, Lesage S, Rybojad M, Prieur AM, Manouvrier-Hanu et al. CARD15 mutations in Blau syndrome. Nat Genet 2001; 29: 19-20.
[20] Motta V, Soares M, Sun T, Philpott DJ. NOD-like receptors: versatile cytosolic sentinels. Physiol Rev 2015; **95**: 149-178.
[21] Murdoch S, Djuric U, Mazhar B, Seoud M, Khan R et al. Mutations in NALP7 cause recurrent hydatidifom moles and reproductive vastage in humans. Nat Genet 2006; **38**: 300-302.
[22] Negash AA, Ramos HJ, Crochet N, Lau DT, Doehle B, Papic N et al. IL-1β production through the NLRP3 inflammasome by hepatic macrophages links hepatitis C virus infection with liver inflammation and disease. PLoS Pathog 2013; **9**: e 1003330.
[23] Niedźwiedzka-Rystwej P, Ratajczak W, Tokarz-Deptuła B, Deptuła W. Charakterystyka i rola inflamasomów. Postępy Biol Kom 2016; **43**: 237-254.
[24] Ohno S, Kinoshita T, Ohno Y, MinamotoT, Suzuki N, Inoue M et al. Expression of NLRP7 (PYPAF3, NALP7) protein in endometrial cancer tissues. Anticancer Res 2008; 28: 2493-2497.
[25] Okada K, Hirota E, Mizutani Y, Fujioka T,. Shuin T et al. Oncogenic role of NALP7 in testicular seminomas. Cancer Sci 2004; 95: 949-954.
[26] Oleszycka E, Lavelle EC. Immunomodulatory properties of the vaccine adjuvant alum. Curr Opin Immunol 2014; 28: 1-5.

[27] Pahari S, Kaur G, Agdas M, Negi S,Chatterjee D, Bashr S et al. Bolstering immunity through pattern recognition receptors: a unique approach to control tuberculosis. Front Immunol 2017, 02.08 https://doi.org/103389/fimmu 2017 00906
[28] Philpott DJ, Sorbara MT, Robertson SJ, Croitoru K, Girardin SE. NOD proteins: regulators of inflammation in health and disease. Nat Rev Immunol 2014; 14: 9-23.
[29] Pontillo A, Catamo E, Arosio B,. Mari D, Crovella S. NALP1/NLRP1 genetic variants are associated with Alzheimer disease. Alzheimer Dis Assoc Disord 2012; **26**: 277-281.
[30] Pontillo A, Girardelli M, Kamada AJ, Poncotto JA, Donadi EA Et Al. Polimorphisms in inflammasome genes are involved in the predisposition to systemic lupus erythematosus. Autoimmunity 2012; **45**: 271-278.
[31] Sabbah A, Chang TH, Harnack R, Frohlich V, Tominaga K, Dube PH et al. Activation of innate immune antiviral responses by NOD2. Nat Immunol 2009; **10**: 1073-1080.
[32] Shaw MH, Reimer T, Kim YG, Nunez G. NOD-like receptors (NLRs): bona fide intracellular microbial sensors. Curr Opin Immunol 2008; **20**: 377-382.
[33] Steimle V, Otten LA, Zufferey M, Mach B. Complementation cloning of an MHC class II transactivator mutated in hereditary in MHC class II deficiency (or bare lymphocyte syndrome). Cell 1993; **75**: 135-146.
[34] Vandanmagsar B Youm YH, Ravussin A, Galgani JE, Stadler K, Myanatt RL et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. Nat Med. 2011; **17**: 179-188.
[35] Van Gorp H, Kuchmiy A, Van Hauwermeiren F, Lamkanfi M. NOD like receptors interfacing the immune and reproductive systems. FEBS J 2014; **281**: 4568-4582
[36] Vegna S, Gregoire D, Moreau M, Lassus P, Durantel D, Assenat E et al. NOD1 participates in the innate immune response triggered b y hepatitis C virus polymerase. J Virol 2016; **90**: 6022-6035
[37] Wright KL, Ting JP. Epigenetic regulation of MHC-II and CIITA genes. Trends Immunol 2006; **27**: 405-412.
[38] Yoshihama S, Roszik J, Downs I, Meissner TB, Vijayan S, Chapuy B, Sidiq T, Shipp MA et al. NLRC5/MHC class I transactivator is a target for immune evasion in cancer. Proc Natl Acad Sci USA 2016; **113**: 5999-6004.
[39] Zamboni DS, Kobayashi KS, Kohlsdorf T, Ogura Y, Long EM et al. The Bir c1e cyosolic pattern-recognition receptor contributes to the detection and control of *Legionella pneumophila* infection. Nat Immunol 2006; 7: 318-325.
[40] Zhong Y, Kinio A, Saleh M. Functions of NOD-like receptors in human diseases. Front Immunol 2013; **4**: 333-345.
[41] Żeromski J, Kaczmarek M, Samara H, Dworacki G, Kowala-Piaskowska A, Mozer-Lisewska I. Mechanizmy molekularne obrony ustroju w chorobach wirusowych. Postępy Biol Kom 2015; **42**: 765-780.
[42] Żurawek M, Fichna M, Januszkiewicz-Lewandowska D, Gryczyńska M, Fichna P, Nowak J. A coding variant in NLRP1 is associated with autoimmune Addison's disease. Hum Immunol 2010; **71**: 530-534.

Redaktor prowadzący − Maciej Zabel

Otrzymano: 30.08.2017
Przyjęto: 14.09.2017
Jan Żeromski
Katedra Immunologii Klinicznej UM
ul. Rokietnicka 5D, 60-806 Poznań
tel. 501 224 588
e-mail: jzeromski@ump.edu.pl