белковых агрегатов дополнительно усиливают воспалительный процесс, создавая порочный круг повреждения нейронов.

С учетом ведущей роли воспаления в прогрессировании БП, модуляция микроглиальной активности рассматривается как перспективное направление терапии. Ингибирование инфламмасомы NLRP3, регуляция уровня провоспалительных цитокинов и применение нейроиммуномодуляторов могут снизить воспалительную нагрузку и замедлить дегенеративные процессы в мозге. Дальнейшие исследования в этой области необходимы для разработки эффективных терапевтических стратегий, способных улучшить прогноз и качество жизни пациентов с болезнью Паркинсона.

Список литературы

1. World Health Organization. (2022). Parkinson disease. Retrieved from https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/parkinson-disease
2. Badanjak K, Mulica P, Smajic S, et al. iPSC-Derived Microglia as a Model to Study Inflammation in Idiopathic Parkinson's Disease. Front Cell Dev Biol. 2021;9:740758. Published 2021 Nov 5. doi:10.3389/fcell.2021.740758
3. Woodburn, S.C., Bollinger, J.L. & Wohleb, E.S. The semantics of microglia activation: neuroinflammation, homeostasis, and stress. J Neuroinflammation 18, 258 (2021). https://doi.org/10.1186/s12974-021-02309-6
4. Pallarés-Moratalla C, Bergers G. The ins and outs of microglial cells in brain health and disease. Front Immunol. 2024;15:1305087. Published 2024 Apr 11. doi:10.3389/fimmu.2024.1305087
5. Badanjak, K., Fixemer, S., Smajić, S., Skupin, A., and Grünewald, A. (2021). The Contribution of Microglia to Neuroinflammation in Parkinson’s Disease. Int. J. Mol. Sci. 22:ijms22094676. doi: 10.3390/ijms22094676
6. Sebastian-Valverde, M., and Pasinetti, G. M. (2020). The NLRP3 Inflammasome as a Critical Actor in the Inflammaging Process. Cells 9:cells9061552. doi: 10.3390/cells9061552
7. Smajić, S., Prada-Medina, C. A., Landoulsi, Z., Dietrich, C., Jarazo, J., Henck, J., et al. (2020). Single-cell sequencing of the human midbrain reveals glial activation and a neuronal state specific to Parkinson’s disease. bioRxiv [Preprint]. doi: 10.1101/2020.09.28.20202812
8. Pike, A. F., Varanita, T., Herrebout, M. A. C., Plug, B. C., Kole, J., Musters, R. J. P., et al. (2021). α-Synuclein evokes NLRP3 inflammasome-mediated IL-1β secretion from primary human microglia. Glia 69, 1413–1428. doi: 10.1002/glia.23970
9. Ntetsika T, Papathoma PE, Markaki I. Novel targeted therapies for Parkinson's disease. Mol Med. 2021;27(1):17. Published 2021 Feb 25. doi:10.1186/s10020-021-00279-2
10. Li C, Lin H, He H, Ma M, Jiang W, Zhou R. Inhibition of the NLRP3 Inflammasome Activation by Manoalide Ameliorates Experimental Autoimmune Encephalomyelitis Pathogenesis. Front Cell Dev Biol. 2022;10:822236. Published 2022 Feb 16. doi:10.3389/fcell.2022.822236

Роль инфламмасом в развитии рака

Юрин Г. А., Хаустов С. Н.

Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко

Научный руководитель – к.б.н., ассистент Синицына Д.А.

Инфламмасомы принимают участие в регуляции воспаления и иммунного ответа, влияя на развитие различных заболеваний, включая рак. По данным Всемирной организации здравоохранения, рак является одной из ведущих причин смертности, его распространённость продолжает расти по всему миру. Рак кожи, колоректальный рак и рак молочной железы входят в число наиболее часто встречающихся видов рака. В связи с этим, изучение роли инфламмасом в опухолевом росте и прогрессировании заболевания остается актуальной темой для исследований. Цель. Анализ научных исследований, описывающих роль инфламмасом в развитии опухоли. Материалы и методы. Анализ и изучение актуальных публикаций по данной теме. Результаты. Инфламмасомы, активируя воспалительные пути и вырабатывая цитокины, могут как способствовать опухолевому росту, так и играть защитную роль, поддерживая барьерные функции тканей и улучшая регенерацию. В некоторых типах рака, таких как меланома и рак молочной железы, инфламмасомы способствуют прогрессированию опухоли, подавляя противоопухолевый иммунный ответ.

Напротив, при колоректальнам раке инфламмасомы способствуют поддерржанию барьерной функции кишечника. Вывод. Роль инфламмасом в раке зависит от типа опухоли. Они могут как способствовать росту опухолей, так и оказывать защитное влияние. Необходимы дополнительные исследования для разработки новых терапевтических подходов, направленных на модуляцию активности инфламмасом в лечении рака.

Ключевые слова: инфламмасомы; воспаление; рак

Инфламмасомы — это многомолекулярные белковые комплексы, играющие важную роль в иммунном ответе организма, влияя на развитие различных заболеваний, включая рак. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), рак является одной из ведущих причин смертности во всем мире, на его долю приходится около 9,6 миллионов случаев смерти ежегодно. В частности, статистика по колоректальному раку показывает, что он является третьим по распространенности в мире, в то время как рак кожи и рак молочной железы занимают соответственно 4-е и 5-е места по числу новых случаев [1]. Существует множество данных, подтверждающих связь между хроническим воспалением и развитием рака, и инфламмасомы являются одним из ключевых механизмов, регулирующих воспалительные процессы в опухолевой микросреде. Однако их роль в раке неоднозначна и требует более детального изучения.

Цель работы - анализ научных исследований, описывающих роль инфламмасом в развитии опухоли.

Материалы и методы исследования. Анализ и изучение актуальных публикаций по данной теме.

Результаты исследования. Инфламмасома распознает молекулы, такие как PAMPs и DAMPs, с помощью рецепторов в цитоплазме, например NLR и AIM2. После активации эти рецепторы соединяются с адаптерным белком ASC, формируя активную инфламмасому. Сборка комплекса приводит к активации каспазы-1, которая запускает высвобождение воспалительных цитокинов IL-1β и IL-18, а также вызывает пироптоз — воспалительную клеточную гибель [2]. Они играют важную роль в защите организма от инфекций и повреждений, но также связаны с развитием различных воспалительных заболеваний, включая рак, где они могут способствовать опухолевому росту и подавлению противоопухолевого иммунитета.

Одним из примеров их защитной роли является активация инфламмасом и выработка IL-18 в ответ на воспаление. IL-18 оказывает влияние на поддержание барьерной функции кишечного эпителия, предотвращая повреждения и поддерживая целостность слизистой оболочки кишечника. IL-18 также может способствовать регенерации кишечных клеток, что в свою очередь предотвращает развитие рака, уменьшая повреждения, которые могут привести к мутациям и опухолевым изменениям. Кроме того, было показано, что у животных, у которых дефицит компонентов инфламмасомы, таких как NLRP3 или каспаза-1, наблюдается повышенная восприимчивость к колоректальному раку [3]. Это связано с тем, что отсутствие активности инфламмасом нарушает баланс воспаления и регенерации, что в свою очередь увеличивает вероятность опухолевых изменений. Дефицит инфламмасом также влияет на кишечную микробиоту, что может привести к развитию дисбиоза — состояния, при котором баланс микробов в кишечнике нарушается. Это создаёт условие для усиления воспаления, что, в свою очередь, способствует прогрессированию рака .

В опухолевой микросреде молочной железы инфламмасомы играют роль в продвижении опухолевого роста и метастазирования. В некоторых случаях активация инфламмасомы в опухолевых клетках молочной железы может способствовать созданию воспалительной микросреды, поддерживающей рост опухоли. Продукция IL-1β в микросреде опухоли способствует воспалению и подавлению иммунного ответа, что ведет к снижению эффективности терапии и ускоренному росту опухоли. Исследования такжее показали, что блокирование сигнального пути IL-1R (рецептора для IL-1β) или применение антагонистов этого рецептора существенно снижает опухолевый рост и метастазирование [4].

Инфламмасомы играют значимую роль в развитии меланомы, способствуя росту опухоли и подавлению противоопухолевого иммунного ответа. В частности, инфламмасомы NLRP1 и NLRP3 связаны с прогрессированием меланомы. В клетках меланомы повышена экспрессия NLRP1, что способствует активации воспалительных путей (NF-κB), а также активации и секреции воспалительных цитокинов. При отсутствии NLRP1 в клетках метастатической меланомы наблюдается снижение воспалительной активности, что указывает на роль инфламмасом в поддержании роста опухоли. Инфламмасома NLRP3 также активно участвует в опухолевом росте, активируя каспазу-1 и способствуя выработке IL-1β, что подавляет противоопухолевый иммунитет, в том числе иммунный ответ NK-клеток и T-клеток. В то же время, роль инфламмасомы NLRC4 в меланоме является неоднозначной. Исследования показали, что у мышей с дефицитом NLRC4 опухоли развиваются быстрее, что связано с уменьшением выработки воспалительных факторов, хемокинов и IFN-γ [5].

Заключение. Роль инфламмасом в развитии опухолей является неоднозначной. В то время как в некоторых случаях активация инфламмасом может способствовать опухолевому прогрессированию за счет воспаления и создания микросреды, способствующей росту опухолевых клеток, в других случаях инфламмасомы играют защитную роль, ограничивая канцерогенные изменения и подавляя развитие опухолей. Примером этого является их влияние на колоректальный рак, где инфламмасомы участвуют в поддержании барьерной функции кишечника и улучшении регенерации тканей. Однако, несмотря на имеющиеся данные, роль инфламмасом в различных типах рака требует дальнейшего исследования для более точного понимания их воздействия и разработки новых терапевтических стратегий. Важно продолжить изучение механизма активации инфламмасом и их взаимодействия с иммунной системой. Дальнейшие исследования могут стать основой для разработки новых эффективных методов борьбы с раком и его профилактики. Перспективным направлением также является разработка новых таргетных терапий, направленных на регулирование воспаления в опухолевой микросреде [6].

Список литературы

1. WHO: Global Cancer Burden Rising Amid Striking Inequities - Medscape - February 01, 2024.
2. Lee C, Do HTT, Her J, Kim Y, Seo D, Rhee I. Inflammasome as a promising therapeutic target for cancer. Life Sci (2019) 231:116593. doi: 10.1016/j.lfs.2019.116593
3. Sharma BR, Kanneganti TD. Inflammasome signaling in colorectal cancer. Transl Res. 2023;252:45-52. doi:10.1016/j.trsl.2022.09.002
4. Cavalli G, Colafrancesco S, Emmi G, et al. Interleukin 1α: a comprehensive review on the role of IL-1α in the pathogenesis and treatment of autoimmune and inflammatory diseases. Autoimmun Rev. 2021;20(3):102763. doi:10.1016/j.autrev.2021.102763
5. Tenthorey JL, Chavez RA, Thompson TW, Deets KA, Vance RE, Rauch I. Nlrc4 inflammasome activation is Nlrp3- and phosphorylation-independent during infection and does not protect from melanoma. J Exp Med (2020) 217(7):e20191736. doi: 10.1084/jem.20191736
6. Gu, Q., Zou, J., Zhou, Y., & Deng, Q. (2023). Mechanism of inflammasomes in cancer and targeted therapies. https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1133013