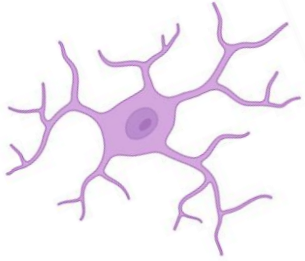


Rola mikrogleju w neurozapaleniu – wpływ ostrego stresu na aktywację inflamasomu NLRP3



Stres jest powszechnym zjawiskiem towarzyszącym każdemu człowiekowi w życiu codziennym odgrywając głównie rolę mobilizującą. Obecność ostrego lub chronicznego stresu może być czynnikiem powodującym występowanie chorób i schorzeń ośrodkowego układu nerwowego. Nadrzędnym przykładem takich zaburzeń jest depresja, w której jednym z najistotniejszych czynników etiologicznych jest narażenie na długotrwały stres.

Ekspozycja na bodźce stresogenne nasila proces neurozapalenia będącego procesem, w którym kluczową rolę odgrywają mikroglej, charakteryzujący się podwójnym charakterem: neuroprotektoryjnym i neurotoksycznym. W warunkach fizjologicznych aktywacja mikrogleju odgrywa rolę ochronną regulując odpowiedź na patogeny i promując naprawę tkanek poprzez uwalnianie czynników przeciwzapalnych i neurotroficznych. Jednak w warunkach patologicznych następuje chroniczne zapalenie komórki mikrogleju „przełączają się” w postać neurotoksyczna i zaczynają wówczas uwalniać cytokiny prozapalne takie jak: IL-1 β , IL-18, a także chemokiny i neurotoksyczne mediatory np. tlenek azotu (NO). Ponadto, coraz liczniejsze badania naukowe zwracają również uwagę na rolę kompleksu inflamasomu NLRP3 w powstawaniu neurozapalenia w odpowiedzi na obecność czynników stresogennych.

Czym jest inflamasom NLRP3?

Inflamasomy są wewnątrzkomórkowymi kompleksami cytozolowymi, które w wyniku odpowiedzi na czynnik stresowy prowadzą do aktywacji kaspaz zapalnych. Inflamasom NLRP3 jest najpowszechniejszym i najlepiej dotychczas opisanym regulatorem aktywności kaspazy-1. Składa się on z części sensorowej: NLRP3, białka adaptorowego ASC oraz części efektorowej którą stanowi pro-kaspaza-1. Powszechnie uznaje się, że do jego aktywacji niezbędny jest proces dwuetapowy. Pierwszy etap tzw. przygotowawczy obejmuje transkrypcję translację i produkcję białka NLRP3. Proces ten następuje jako odpowiedź na pojawiające się DAMP (*ang. danger associated molecular pattern*). W kolejnym etapie następuje aktywacja inflamasomu NLRP3 zlokalizowanego w mikrogleju i na astrocytach, co indukuje dojrzewanie IL-1 β i IL-18. Te ostatnie cytokiny wiążą się ze swoimi receptorami na komórkach wyzwalając w ten sposób kaskadę odpowiedzi zapalnych w obrębie ośrodkowego układu nerwowego.

Co odkryli naukowcy?

Materiał doświadczalny badania stanowiły samce szczurów Sprague-Dawley, które poddane zostały procedurze ostrego stresu (*ang. inescapable tailshock* (IS)). W tym celu zwierzęta były umieszczane w tubach z plexiglasu i otrzymywały 5 sekundowe wstrząsy elektryczne w ogon. Następnie w celu aktywacji odpowiedzi immunologicznej 8 dni po procedurze IS zwierzętom podano bakteryjną endotoksynę indukującą aktywność immunologiczną lipopolisacharyd (LPS). Przeprowadzone badania *in vitro* i *ex vivo* wykazały, że indukcja aktywności immunologicznej manifestująca się podniesionym poziomem ekspresji genów cytokin prozapalnych nastąpiła w grupie zwierząt traktowanych łącznie IS oraz LPS. Ponadto, podania LPS potęgowały efekty wywołane stresem również poprzez wzrost ekspresji komponentów kompleksu inflamasomu NLRP3 (białko NLRP3, ASC, kaspaza-1) które utrzymywały się do 28 dni.

Podsumowując, wyniki przedstawionych badań wskazują na przedłużającą się aktywację inflamasomu NLRP3 w wyniku ekspozycji na ostry stres. Efekt tej ekspozycji jest potęgowany przez indukcję LPS i utrzymuje się długotrwale w organizmie.

Źródło: Frank MG, Fonken LK, Watkins LR, Maier SF. *Acute stress induces chronic neuroinflammatory, microglial and behavioral priming: A role for potentiated NLRP3 inflammasome activation*. Brain Behav Immun. 2020 Oct;89:32-42. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.05.063

Autor tekstu: Kinga Tylek –

Pracownia Immunoendokrynologii, Zakład Neuroendokrynologii Doświadczalnej

Oprawa graficzna: Bernadeta Pietrzak, Agnieszka Wnuk -
Pracownia Neurofarmakologii i Epigenetyki, Zakład Farmakologii

Grafika: Biorender.com

