

炎症小体NLRP3信号通路

炎症反应是机体常见的生理、病理活动，炎症小体在该反应中发挥重要的调控作用。目前已发现的炎性小体主要有5种，即NLRP1炎症小体、NLRP3炎症小体、NLRC4炎症小体、IPAF炎症小体和AIM2炎症小体。其中，NLRP3炎症小体研究的最多且最为透彻。



炎症反应是机体常见的生理、病理活动，炎症小体在该反应中发挥重要的调控作用。

目前已发现的炎性小体主要有5种，即NLRP1炎症小体、NLRP3炎症小体、NLRC4炎症小体、IPAF炎症小体和AIM2炎症小体。其中，NLRP3炎症小体研究的最多且最为透彻。

核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3（NOD-like receptor protein 3, NLRP3）是NLRP3炎症小体中关键调控蛋白之一，NLRP3的激活及其相关分子调控信号通路与多种疾病的发生、发展密切相关，是临床药物研究开发的前沿热点方向。

目前已经明确NLRP3 炎症小体的激活由两个关键步骤介导：初始化（Priming, 信号1）和激活组装（Activation, 信号2）（图1）。

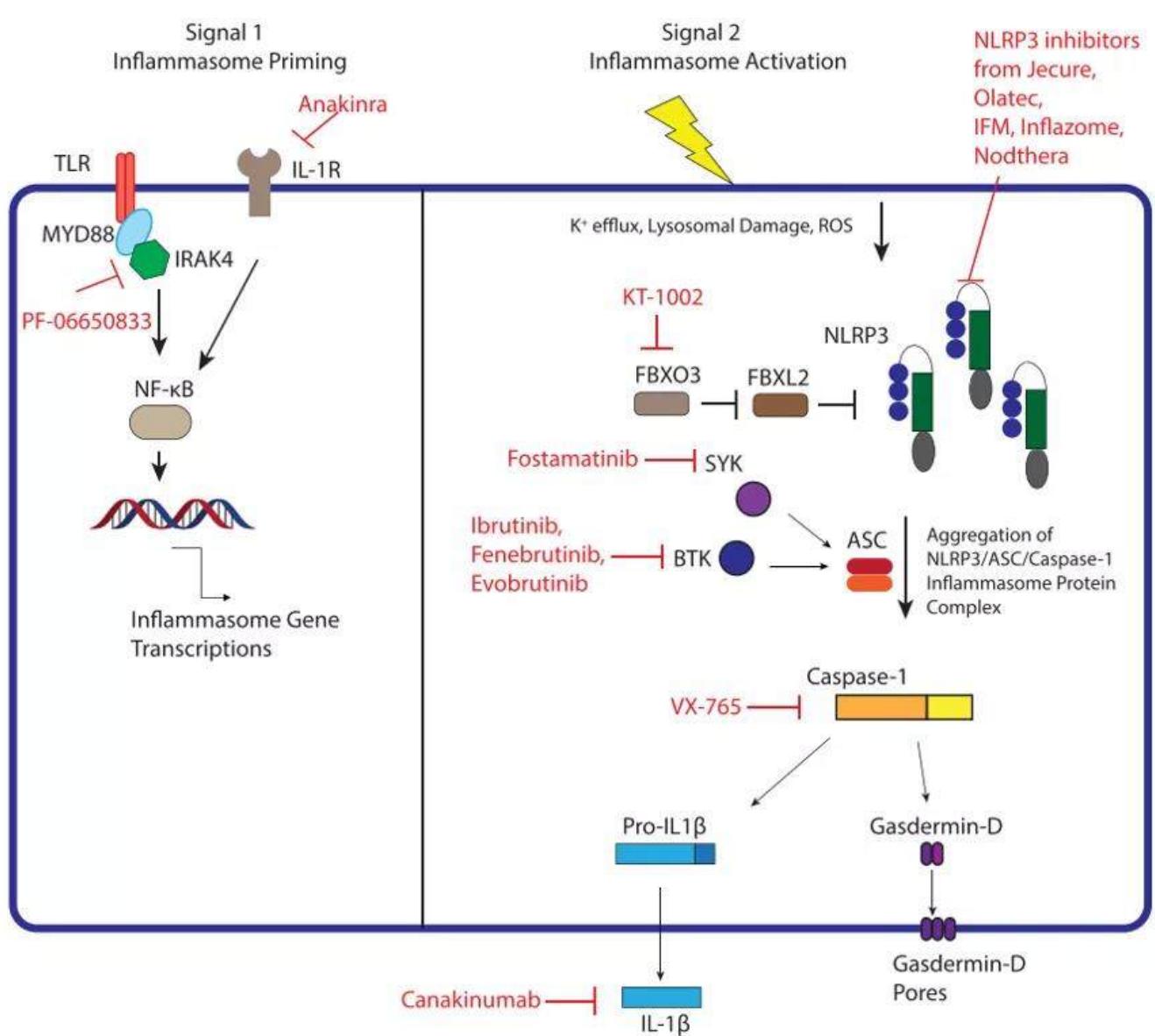


图1. NLRP3炎症小体通路以及被临床研究中药物或上市药物抑制的节点（图片来自网络）

初始化（信号1）通过激活NF-κB通路，从而上调与炎症小体相关的蛋白（包括炎症小体传感器蛋白，IL-1β和IL-18）的表达。

激活组装（信号2）过程则是触发炎症小体传感器蛋白与炎症小体接头蛋白的聚集，并招募Caspase-1（图1）。

活化的Caspase-1促使IL-1 β 和IL-18水解成熟，并且促使Gasdermin D (GSDMD)切割，切割的GSDMD随后在细胞膜上形成孔，引发促炎性细胞死亡，即细胞焦亡（Pyroptosis）。

这个过程伴随着IL-1 β ，IL-18和警报素如HMGB1的释放，将危险信号从受损或死亡的细胞传播出去并调动免疫细胞，特别是体现在中性粒细胞的招募。

NLRP3炎症小体的过度活化与多种人类重大疾病的发生密切相关，如Cryopyrin蛋白相关周期综合征、炎症性肠炎、痛风、类风湿性关节炎、动脉粥样硬化、非酒精性脂肪肝病、糖尿病、阿尔茨海默病、多发性硬化症及恶性肿瘤等（表1）。

炎症性疾病	NLRP3 KO 是否可以改善症状	NLRP3 抑制剂改善症状
阿兹海默症	是	CP-456,773; Fenamate
动脉粥样硬化	是	CP-456,773
哮喘及过敏性气道炎症	是	CP-456,773
冷冻蛋白相关性周期性综合征	不适用	CP-456,773; Glyburide; OLT177; CY-09; BHB
痛风	是	BHB; Quercetin
炎症性肠炎	是	CP-456,773; INF39; FC11A-2
非酒精性脂肪肝	是	CP-456,773;
高血压	不适用	CP-456,773;
心肌梗死	是	16673-34-0; CP-456,773
多发性硬化症, 实验性自身免疫性脑炎 (EAE)	是	CP-456,773; JC-171; IFN β
流感病毒引起的过强炎症	是	CP-456,773
移植植物抗宿主疾病	是	未见研究
中风	是	Ibrutinib; CP-456,773
硅肺病	是	未见研究
1型糖尿病	是	未见研究
肥胖引起的炎症或胰岛素抵抗	是	CY-09
风湿性关节炎	是	未见研究
骨髓增生异常综合征	不适用	CP-456,773
接触性超敏反应	是	CP-456,773
基孔肯雅病毒引起的关节炎	不适用	CP-456,773
外伤性脑损伤	是	CP-456,773

表1. 与NLRP3靶点相关疾病类型

NLRP3目前已成为药物开发最具吸引力的靶点之一。迄今已有至少四种NLRP3抑制剂进入临床研究阶段(表2)。

Olatec公布了Dapansutile临床二期用于急性痛风的数据, 研究表明Dapansutile在治疗3天时可减少50%以上的关节疼痛。这也是目前临床进展最快的NLRP3抑制剂。

药物	公司	靶标	状态	适应症	NCT 识别号
Dapansutrile	Olatec	NLRP3	临床Ⅱ期	骨关节炎、急性痛风发作、心力衰竭	NCT03595371; NCT02104050; NCT01768975; NCT03534297
Somalix	Inflazome	NLRP3	临床Ⅱ期	帕金森病、骨关节炎、急性冠心病、充血性心力衰竭、冠状动脉疾病	NCT04015076; NCT04338997; NCT04086602
IFM-2427	IFM Tre/Novartis	NLRP3	临床Ⅰ期	克罗恩氏病、冠状动脉病、痛风、NAFLD	
NT-0167	Nodthera	NLRP3	临床Ⅰ期	肝纤维化、肺纤维化、NAFLD	
未公开	Jecure/Genetech	NLRP3	临床前	NASH、肝纤维化	

表2. 部分临床研究中的NLRP3抑制剂

除了直接靶向NLRP3, IL-1 β 作为炎症小体通路的下游, 似乎也是不错的选择。

IL-1 β 被认为是典型的多功能细胞因子, 几乎影响所有类型的细胞, 无论是单独作用还是与其他细胞因子联合使用。IL-1 β 对几乎所有组织的细胞防御和组织修复至关重要, 与疼痛、炎症和自身免疫有关, 另外, 也参与神经保护、组织重塑和修复。

迄今为止, 至少已经有三个靶向IL-1 β 的药物已经获批, 包括Anakinra、Canakinumab和Rilonacept, 用于治疗痛风性关节炎的急性发作。

南模生物针对炎症小体NLRP3信号通路关键节点基因开发了各类修饰模型(表3)以供科学家进行免疫机制研究, 部分预制的节点基因人源化模型还将为相关靶点药物临床前研究提供重要的工具资源。