

**Cholesterol Crystals Activate the NLRP3 Inflammasome in Human Macrophages:  
A Novel Link between Cholesterol Metabolism and Inflammation**

Kristiina Rajamäki<sup>1</sup>, Jani Lappalainen<sup>1</sup>, Katariina Öörni<sup>1</sup>, Elina Välimäki<sup>2</sup>,  
Sampsa Matikainen<sup>2</sup>, Petri T Kovanen<sup>1</sup>, Kari K Eklund<sup>1</sup>

PLoS ONE 5(7): e11765.

## Kolesterolikiteet: uusi tekijä ateroskleroosin patogeneesissä?

Ateroskleroottisissa plakeissa esiintyvät kolesterolikiteet laukaisivat makrofageissa inflammasomi-nimisen tulehdussignaalintireitin aktivaation. Sen seurauksena tulehdusta aiheuttavan ja proaterogeenisen sytokiinin interleukiini 1 $\beta$ :n erityys lisääntyi huomattavasti. Kolesterolikiteitä on tähän asti pidetty ateroskleroosin taudinkulun kannalta merkityksettöminä sivutuotteina, mutta niillä voi siis olla aktiivinen rooli tulehduksen aiheuttajana valtimoiden seinämissä.

Inflammasomit ovat solunsisäisiä proteiini-komplekseja, jotka kuvattiin alun perin makrofageissa. Ne välittävät tulehdussytokiini interleukiini 1 $\beta$ :n kypsymistä ja eritystä soluista. Inflammasomikompleksien aktivaation solussa voivat laukaista mikrobiperäiset yhdisteet tai elimistön omat vaarasignaalit, kuten solunulkoiseen tilaan vuotanut ATP tai uraattikiteet. Inflammasomien keskeisimmät toimijat ovat NLR-perheen tunnistajaproteiinit, jotka käynnistävät kompleksin muodostumisen, sekä kaspasi 1 -entsyymi, joka pilkkoo interleukiini 1 $\beta$ :aa sen biologisesti aktiiviseen muotoon.

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, voiko ateroskleroottisissa plakeissa yleisesti esiintyvä kiteinen kolesteroli aktivoida inflammasomireittiä valtimon seinämän makrofageissa. Viljeltyjä ihmisen makrofageja alustettiin etanolista kiteyttämällä valmistetuille

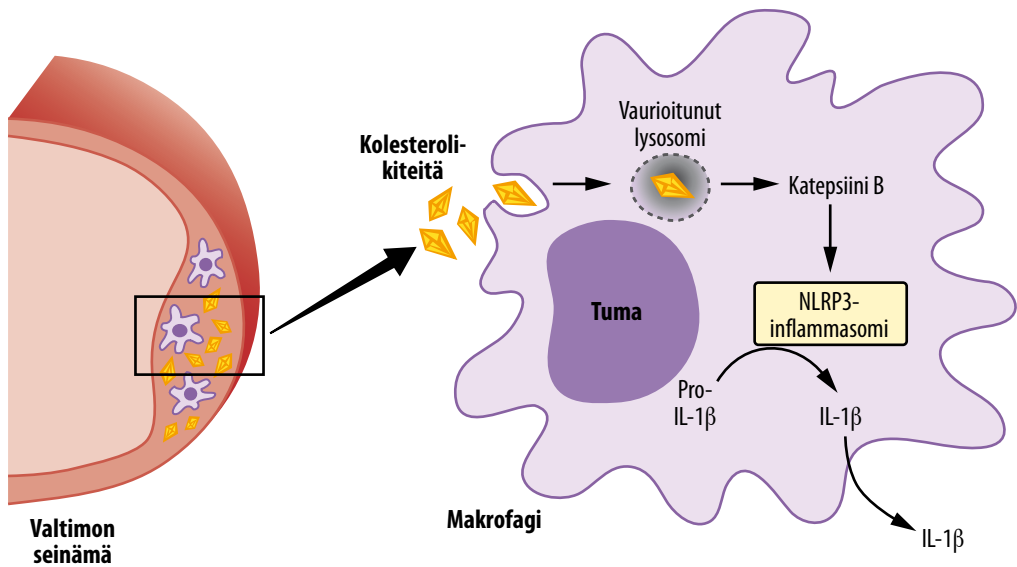
steriileille kolesterolikiteille ja kasvatusliuokseen erittyneet tulehduksen välittäjät määritettiin immunokemiallisin menetelmin.

Makrofagit söivät kolesterolikiteitä aktiivisesti, mikä laukaisi niissä interleukiini 1 $\beta$ :n voimakkaan erityksen. Kaspasi 1 -entsyymin estäminen vähensi interleukiini 1 $\beta$ :n eritystä yli 80 %, mikä osoitti että erityys oli inflammasomivälitteistä.

NLR-tunnistajaproteiinit aistivat inflammasomiaktivaattorin yleensä epäsuorasti sen aiheuttamien solunsisäisten stressisignaalien välityksellä. Tutkimuksessa havaittiin, että kolesterolikiteiden fagosytoosi vaurioitti makrofagien lysosomeja, mikä johti lysosomaalisten entsyymien vuotamiseen solulimaan. Näistä katepsiini B -entsyymillä on aikaisemmin havaittu olevan yhteys NLRP3-inflammasomin aktivaatioon, ja katepsiini B:n estäminen vähensikin interleukiini 1 $\beta$  -vastetta kolesterolikiteisiin. NLRP3-reseptorin geeniekspression vaimentamiskokeet vahvistivat NLRP3-inflammasomin kolesterolikiteet tunnistavaksi inflammasomiksi (KUVA).

Tutkimustulokset viittaavat siihen, että kolesterolikiteet voivat aktivoida makrofageja valtimon seinämässä sekä laukaista tulehdus-

<sup>1</sup>Wihurin tutkimuslaitos, Helsinki; <sup>2</sup>Työterveyslaitos, immunotoksikologian kärkitutkimusyksikkö, Helsinki



**KUVA.** Ateroskleroottisissa plakeissa esiintyvä kiteinen kolesteroli laukaisee proaterogeeniseksi osoitetun voimakkaan tulehduksen välittäjän interleukiini 1β:n eritystä makrofageissa.

reaktion ja siten edistää ateroskleroottisen plakin muodostumista. Kolesterolikiteet saattavat siis olla merkittävä tekijä ateroskleroosin patogeneesissä. Tulevaisuudessa kolesterolin

kiteytymisen esto tai kiteiden liukenemisen edistäminen voivat tarjota uudenlaisen tavan ateroskleroosin ehkäisyyn ja hoitoon. ■