

ARTICLE TYPE: REVIEW ARTICLE**Kardiyovasküler Hastalıklarda NLRP3 Etkinliğinin Mekanizması ve Programlanmış Hücre Ölümü:
Piroptozis****Mechanism of NLRP3 Activity and Programmed Cell Death in Cardiovascular Diseases: Pyroptosis**Yasemin HACANLI¹¹Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye.
yaseminhacanli@gmail.com, 0000-0002-4427-8149**ÖZET**

Kardiyovasküler hastalıklar dünya genelinde meydana gelen ölümlerin ~%35'inden sorumludur. Kardiyovasküler hastalıklar hipertansiyon, diyabetik kardiyomyopati, obezite, ateroskleroz, miyokard enfarktüsü ve kalp yetmezliği gibi kalp ve kan damarlarını olumsuz etkileyen birçok rahatsızlığı içermektedir. Kardiyovasküler hastalıkların belirtileri arasında yorgunluk, kalp atışında meydana gelen bozukluklar, solunum güçlüğü ve göğüs ağrısı gibi semptomlar bulunmaktadır. Bu hastalıkların meydana gelmesinde ve ilerlemesinde etkili olan faktörler arasında ise hiperkolesterolemi, tütün kullanımı, diyabet ve tabii ki hipertansiyon yer alır. Kalpte meydana gelen hasarlar akut kalp disfonksiyonunun oluşmasını indükleyebilir. Kalpte oluşan hasar, stereotipik bir inflammatuar yanıt izleyerek daha fazla disfonksiyon ve daha fazla mortaliteye sebep olabilir. NLRP3 inflamazomu, steril inflamasyona ve doku hasarına karşı inflammatuar cevabın merkezi bir aracısı olarak kendini göstermektedir. NLRP3 bileşenleri, kalp hasarı bulunmadığı sürece göz ardı edilebilecek seviyededir. Yapılan araştırmalarda akut miyokard enfarktüsü aşamasında NLRP3 etkinliğini ortaya koyan çalışmalar mevcuttur ve NLRP3'ün aktivasyonu piroptoziste rol oynayan kaspaz-1 enziminin de artmasına neden olmaktadır. Bu derlemede, NLRP3 inflamazomunun aktivasyonuna ve bu aktivasyonun piroptozisi nasıl etkilediğine dair yapılan çalışmalara değinilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Piroptozis, Kardiyovasküler hastalıklar, NLRP3, İnflamasom, İnflamasyon.**ABSTRACT**

Cardiovascular diseases are responsible for ~35% of deaths worldwide. Cardiovascular diseases include many conditions that adversely affect the heart and blood vessels, such as hypertension, diabetic cardiomyopathy, obesity, atherosclerosis, myocardial infarction and heart failure. Symptoms of cardiovascular diseases include fatigue, heartbeat disturbances, breathing difficulties and chest pain. Factors that contribute to the development and progression of these diseases include hypercholesterolemia, tobacco use, diabetes and, of course, hypertension. Damage to the heart can induce acute cardiac dysfunction. Damage to the heart can lead to a stereotypical inflammatory response, leading to further dysfunction and increased mortality. The NLRP3 inflammasome has emerged as a central mediator of the inflammatory response to sterile inflammation and tissue damage. NLRP3 components are negligible in the absence of cardiac damage. Studies have demonstrated NLRP3 activity in acute myocardial infarction and activation of NLRP3 leads to an increase in caspase-1 enzyme involved in pyroptosis. In this review, we review studies on the activation of the NLRP3 inflammasome and how this activation affects pyroptosis.

Keywords: Pyroptosis, Cardiovascular diseases, NLRP3, Inflammasome, Inflammation.**Sorumlu Yazar/Corresponding Author:** Yasemin HACANLI, Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye. yhacanli@harran.edu.tr, 0000-0002-4427-8149**Atıf /Cite:** Hacanlı Y. Kardiyovasküler Hastalıklarda NLRP3 Etkinliğinin Mekanizması ve Programlanmış Hücre Ölümü: Piroptozis. Mehes Journal. 2025;3(1):51-60.The journal is licensed under a [Attribution 4.0 International \(CC BY 4.0\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) dünya genelinde meydana gelen ölümlerin ~%35'inden sorumludur. KVH hipertansiyon, diyabetik kardiyomiyopati (DKM), obezite, ateroskleroz, miyokard enfarktüsü (MI) ve kalp yetmezliği (KY) gibi kalp ve kan damarlarını olumsuz etkileyen birçok rahatsızlığı içermektedir. KVH'lerin belirtileri arasında yorgunluk, kalp atışında meydana gelen bozukluklar, solunum güçlüğü ve göğüs ağrısı gibi semptomlar bulunmaktadır. Bu hastalıkların meydana gelmesinde ve ilerlemesinde etkili olan faktörler arasında ise hiperkolesterolemi, tütün kullanımı, diyabet ve tabii ki hipertansiyon yer alır (1).

Organizmanın büyümesi, gelişmesi ve homeostazın ayarlanabilmesi için hem programlanmış hücre çoğalmasına hem de yaşlı ve fonksiyonunu kaybetmiş hücrelerin metabolize edilebilmesi için belirli bir oranda hücre ölümüne ihtiyaç vardır. Hücre ölümü, programlanmış hücre ölümü (PHÖ) olarak adlandırılan özel ve farklı sinyal yollarıyla gerçekleştirilir. Nekroptozis, apoptozis, otofaji, ferroptozis ve piroptozis farklı programlanmış hücre ölümü türlerindedir. Ayrıca, farklı programlanmış hücre ölümü yolları arasında da ilişkiler bulunmaktadır (2).

Endotel hücreleri, vasküler düz kas hücreleri, kardiyak fibroblastlar ve kardiyomiyositler gibi kardiyovasküler sistemde yer alan doku ve organlarda hücre oluşumu, gelişimi ve ölümü arasında bir denge bulunmaktadır. Gereğinden fazla meydana gelen hücre ölümü bu doku ve organlarda fonksiyon bozukluğuna neden olur (3).

Programlanmış Hücre Ölümü: Piroptozis

Piroptozis, gasdermin ailesinden gasdermin-D (GSDMD) aracılığıyla başlatılan hızlı hücre zarı yırtılmasına neden olan inflamatuvar hücre ölümüdür. İnflamasyon, ise, vücuttaki hasarı tespit ederek inflamatuvar yanıtın oluşmasını sağlayan moleküllerdir. İnflamasyonun en iyi belirteci NLRP3 adı verilen, NACHT, LRR ve PYD alanları içeren protein 3'tür. NLRP3, şiddetli doku hasarına neden olarak piroptozun aktivasyonuna sebep olurken; birçok rahatsızlığın patofizyolojisinde de yer alır (4). Piroptozis'si inflamasyonun etkinliği oluşturmaktadır ve bu etkinlikte inflamasyon, NLRP3, apoptozis leke benzeri protein (ASC) ve kaspaz-1 (CASP1) rol oynamaktadır (5).

İnflamasyonlar, evrimleşmiş makromoleküler protein kompleksleridir. CASP 1-4-5 ve 11 gibi inflamatuvar kaspazları fonksiyonel hale getirirler. Bu kaspaz'lardan CASP1, insanlarda ve farelerde interlökin-1 β (IL-1 β) ve interlökin-18 (IL-18) gibi etkili proinflamatuvar sitokinlerin olgunlaşmasını ve salınımını sağlayan bir enzimdir (6) ve bu enzim sonrasında, farelerde ve insanlarda piroptozis'in başlamasında rol oynar (7). Piroptozda NLRP3, sinyalleri tespit eder sonra CASP1 kendi kendini keser. Daha sonra GSDMD'yi ve proinflamatuvar sitokinler olan

proinflamatuar IL-1 β (pro-IL-1 β) ve proinflamatuar IL-18'i (pro-IL-18) keser. GSDMD'nin C ucu kesilir, ancak N ucu serbest kalır. Bunun nedeni gözenekler oluşturmak üzere oligomerize olmak ve beraberinde ozmotik şişme ve membran yırtılmasına yol açmaktır. Proinflamatuar düzeyde bulunan pro-IL-18 ve pro-IL-1 β , IL-18 ve IL-1 β 'ye dönüşür. Bu dönüşümden sonra salınarak hasarın artmasına neden olurlar (8). Ayrıca, GSDMD'ye ek olarak, diğer gasdermin üyeleri de piroptozis'den sorumlu olabilirler (9). GSDME, apoptozis ve piroptozis arasında bir ilişki olduğunu gösteren CASP3 aracılığı ile etkinlik kazanabilir (10).

Tablo 1. Programlanmış Hücre ölümü olan Piroptozis'in Biyolojik Özellikleri (11).

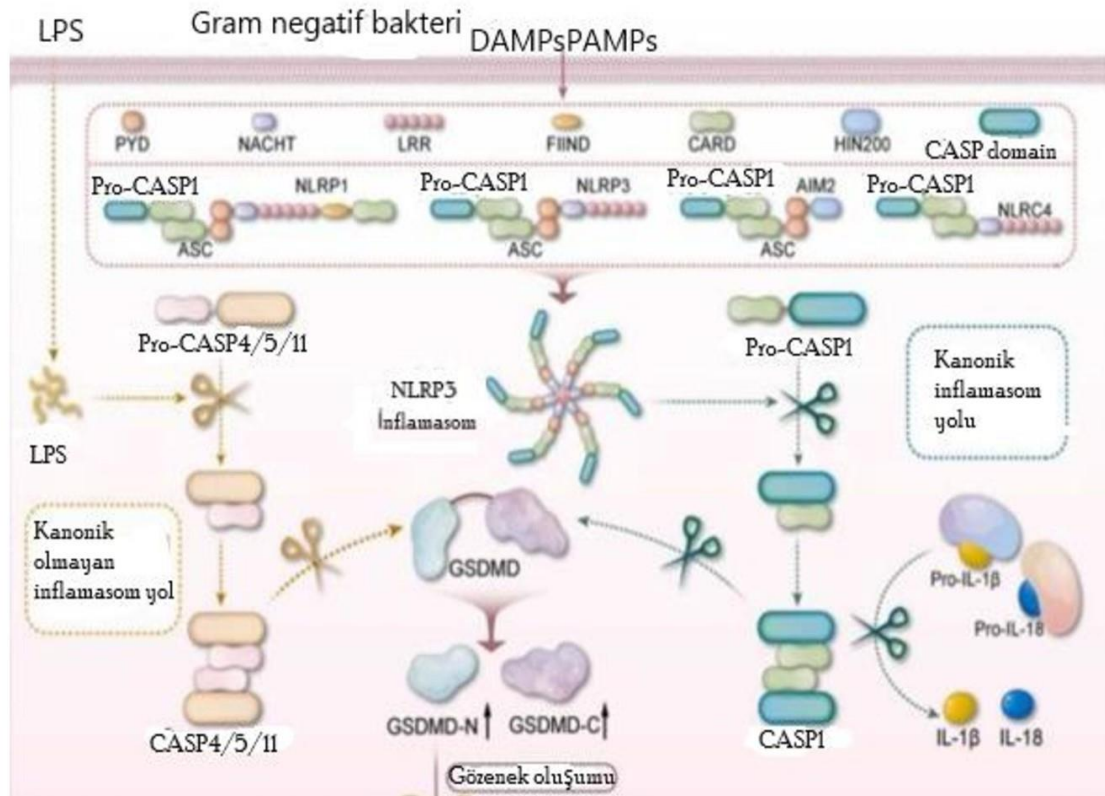
PHÖ	Tetikleyen	Anahtar mekanizmalar	Morfoloji	inflamatuar
Piroptozis	Patojenler ile inflamasyonların etkinliği	CASP1'in inflamasyon kökenli fonksiyonu, CASP4-5-11, GSDMD	Plazma zarının yırtılması, içeriğinin kalması, mitokondriyal bütünlüğün korunması	Var (11)

Kalpте meydana gelen hasarlar akut kalp disfonksiyonunun oluşmasını indükleyebilir. Kalpте oluşan hasar, stereotipik bir inflamatuvar yanıt izleyerek daha fazla disfonksiyon ve daha fazla mortaliteye sebep olabilir. NLRP3 inflamasyonu, steril inflamasyona ve doku hasarına karşı inflamatuvar cevabın merkezi bir aracısı olarak kendini göstermektedir (12). Bu durum NLRP3'ün terapötik hedef haline gelmesine neden olmuştur (6).

Kanonik Olan ve Kanonik Olmayan Yollarla Piroptozis

Makromoleküler protein kompleksleri olan inflamasyonlar, inflamatuvar kaspazları (kaspaz 1, 4, 5, 11) fonksiyonel hale getirmek için evrimleşmiştir (7). Piroptozis, hem kanonik hem de kanonik olmayan mekanizmalar ile fonksiyonel hale gelebilir. DAMP'ler (hasarla ilişkili moleküler örnekler) veya PAMP'ler (patojenle ilişkili moleküler örnekler) inflamasyonların meydana gelmesini tetiklediğinde [NLRP1, NLRP3, NLRC4 ve interferon indüklenbilir protein (AIM2) inflamasyonu] (13) kanonik yolu indüklemiş olur. Bu sinyalleme CASP1'in etkinleşmesinde ve piroptozisin oluşumunda rol oynar (14). Gram-negatif bakteriler tarafından oluşturulan endotoksinler (15) ve CASP4-5-11 (13) aracılığı ile ise kanonik olmayan yol başlatılır (15). Oluşturulan endotoksinler, insan proCASP4 ve 5'ine tutunurken (16) yapılan fare çalışmalarında farelerdeki homolog formu olan proCASP11'i fonksiyonel hale getirir (15). İnsanlarda CASP4 ve 5 ya da farelerde CASP11, sitosolik lipopolisakkarite bağlanarak GSDMD'nin parçalanmasına, kanonik olmayan NLRP3 aktivitesine ve piroptozisin indüklenmesine neden olur (Şekil 1) (17).

Aktif NLRP3, bir CASP toplama alanı (ASC) içeren apoptozis leke benzeri protein olan bir iskele proteinini etkinleştirerek, ASC'nin kararlı, uzun filamentli bir yapıya polimerizasyonuna olanak sağlar; bu yapı, birden fazla yıldız benzeri CASP1 filamentinin oluşumunu kolaylaştırır ve böylece substratlarla etkileşimi sağlayabilmek için CASP1'i yoğunlaştırır (18). Bu şekilde CASP1, pro-IL-1 β ve pro-IL-18'in etkin yapılarına dönüşmesini sağlar (6). Ayrıca, CASP1, GSDMD'yi ayırır ve N-terminal parçalarının (GSDMD-NT) multimerizasyonuna neden olur. GSDMD-NT plazma membranında 21 nm büyüklüğünde gözenekler meydana getirir. IL-1 β ve IL-18'in ekstraselüler salınımına, membran bütünlüğünün bozulmasına ve nihayetinde hücre ölümüne sebep olur (19). Pro-IL-1 α , IL-1 ailesinde yer alan bir diğer IL'dir. Pro-form yapısı aktif olup, CASP1 kesme bölgesi bulunmamaktadır (20). Pro-IL-1 α 'nın hücre dışındaki granzim B, nötrofil, kimaz ve elastaz (veya hücredeki kalpainler) aracılığı ile kesilmesi IL-1 α 'nın IL-1 reseptörü tip I'e olan afinitesini fazlalaştırır. Her ne kadar CASP1, Pro-IL-1 α 'nın kesilmesinde rol oynamasa da salınımında rol oynar (6). IL-1 reseptörünün aşağı akışındaki uyarılma, miyeloid farklılaşma birincil yanıt proteini MyD88 ve IL-1 reseptörüyle bağlantılı kinazlar ile ilişkilidir ve nükleer faktör- κ B (NF- κ B) etkinliğine neden olur (20).



Şekil 1. Piroptosis sinyal yolları: Kanonik (NLR veya AIM2 benzeri reseptörlerin etkinliği) ve Kanonik olmayan (Lipopolisakarit kaspaz4/5/11 yolunu etkinleştirerek GSDMD'yi keser) yol (13).

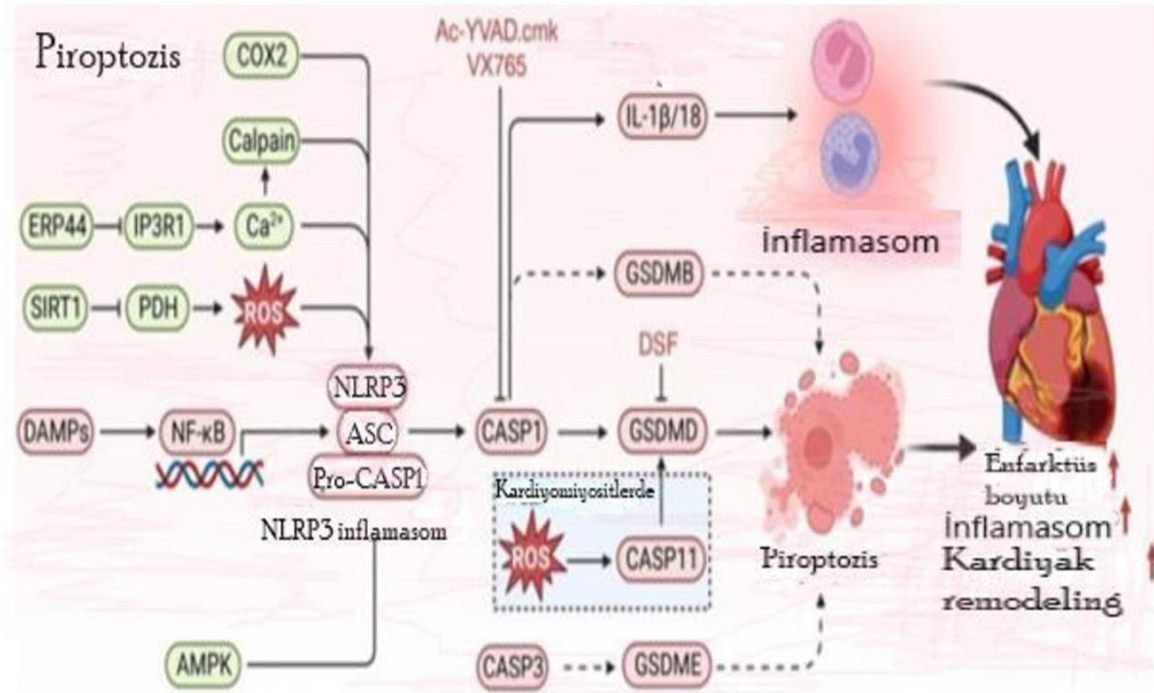
Kalpde meydana gelen hasara yönelik oluşan inflamatuvar yanıt

Akut miyokard enfarktüsü (AMI), steril inflamasyona neden olan ve yaranın rezorpsiyonuna ve yara izi oluşumunda rol oynayan enfeksiyon kaynaklı olmayan iskemik yaralanmanın prototipik örneğidir. Önceleri infarkt skarının oluşumu ve duvar rüptürünün engellenmesi için inflamasyonun elzem olduğu ileri sürülüyordu, fakat artık fazla inflamasyonun yaralanma şiddetinin artmasına ve kardiyak işlevin azalmasına neden olduğu bilinmektedir. Pro-inflamatuar sitokinler, kardiyak fonksiyon bozukluğunu ve olumsuz yeniden şekillenmeyi tetikler (21). İnflamasyonun başlatılması için patojen varlığı gereklidir. Enfeksiyon durumunda, patojen algılama hedefli bir bağışıklık yanıtına olanak tanır. Steril inflamasyonda, tetikleyici hücre artıklarıdır ve inflamatuvar yanıtı indükler (12).

Kalpte NLRP3 inflamazomunun Etkinliği

NLRP3 bileşenleri, kalp hasarı bulunmadığı sürece göz ardı edilebilecek seviyededir. Yapılan araştırmalarda AMI aşamasında NLRP3 etkinliğini ortaya koyan çalışmalar mevcuttur (6) ve CASP1 düzeylerinde de artışlar görülmüştür (22).

Kardiyak hücrelerde ve kardiyomiyositlerde NLRP3 inflamazomunun etkinliği ilk olarak hazırlık aşaması ile başlar (23). Hasarla veya patojenle bağlantılı moleküler örnekler şeklinde etkinlik gösteren ve toll benzeri reseptörlere (TLR'ler) tutunan proinflamatuvar sitokinler, hücreyel artıklar veya mikrobiyal ürünler ile nörohormonlar tarafından düzenlenir (18). Nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon alanı bulunduran protein 2 (NOD2), doğal bağışıklık reseptör ailesinin bir üyesidir. NF- κ B aktivasyonunu tetikleyerek inflamazomun hazırlık aşamasına yardımcı olur ve bu durum AMI' li farelerde miyokardiyal hasarın artmasına neden olmuştur. NOD2'nin silinmesi/çıkarılması proinflamatuvar belirteçlerin ekspresyonunu ve miyokardiyal hasarın azalmasını sağlar (24). Endotel hücrelerinde, makrofajlarda ve fibroblastlarda NLRP3'ün etkinliği yoğun şekilde IL-1 β salınımına neden olur. IL-1 β salınımı kardiyomiyositlerde çok az düzeydedir (25). Etkin CASP1 bulunduran kardiyomiyositlerde NLRP3 oluşumu gözlemlenir. Bu durum IL-18 salgılanmasına ve piroptozun meydana gelmesine sebep olurken piroptozla bağlı hücre ölümü gerçekleşir (Şekil 2) (26).



Şekil 2. Miyokardiyal İskemi/reperfüzyon (I/R) Hasarında Piroptozisin Fonksiyonu (5). Ac-YVAD.cmk ve VX765: CASP1 inhibitörleri, AMPK: AMP-aktive protein kinaz, ROS: Reaktif oksijen türleri.

Kalpde koroner plak genişlemesi NLRP3 aktivasyonu ile desteklenmektedir. Gelişen aterotrombotik bir durum iskemik ventriküler hasarı tetikler. Bu durum kalp kasının ölümüne neden olur. Reperfüzyon aşamasında inflammasom etkinliği hasarın büyümesi ve enfarktüsün artması ile ilişkilidir. İnflammasomun meydana gelmesinin engellenmesi enfarktüs alanının azalmasını sağlar (6).

Damar duvarında kolesterol yoğunluğunun artması ve inflamasyon, zamanla damar duvar yapısının değişmesine neden olur ve bu durum ateroskleroz olarak tanımlanır. Aterotromboz ise, trombozun aterosklerotik plaklar ile birlikte komplike olmasıdır. Kan akışı azalır, enfarktüs gelişir. Aterosklerotik plaklarda yer alan kalsiyum fosfat ve kolesteroler lizozomal instabiliteye, katepsin B salınımına ve NLRP3'ün fonksiyonel hale gelmesinde rol oynar (27). Çalışmalar, insanda koroner arter hastalığında CASP4 arterken farelerde CASP11'in ortamdaki yok edilmesinin aterosklerozun gelişimini azalttığı ortaya konulmuştur (28). Ayrıca piroptozis'in diyabetik kardiyomyopatinin ilerlemesindeki rolü de son yapılan araştırmalarla ortaya konulmuştur (11).

Miyokardın bir virüs veya patolojik bir bağışıklık tepkisi aracılığıyla direkt olarak zarar görmesine karşın oluşan cevaba miyokardit denir ve inflamatuvar süreci içerir. Kalpte meydana gelen bu hasar daha fazla hasarı ve kalp yetmezliğine doğru ilerleyişi tetikleyen stereotipik

NLRP3 inflamasom aracılı yanıtı indükler (29). Ayrıca miyokardiyal doku üzerinde yapılan araştırmalarda CASP1, NLRP3 ve ASC'nin kalp yetmezliği ilerlemiş ve kardiyak sarkoidazı bulunan hastalarda varlığı tespit edilmiştir (30).

Kalp hipertrofisi basınç yüklenmesine karşı ilk uyarlayıcı cevaptır. Fakat, geçici olmayan basınç yüklenmeleri genellikle kalp yetmezliğine hatta ani ölüme bile sebep olarak olumsuz sonuçların elde edilmesine neden olur (31). CASP1 ve IL-1 β ekspresyon düzeyleri hem in vivo hem de in vitro hipertrofik kardiyomiyositler de ciddi düzeyde yükselmiştir (32).

TARTIŞMA

İnflamasonlar, evrimleşmiş makromoleküler protein kompleksleridir. CASP 1-4-5 ve 11 gibi inflamatuvar kaspazları fonksiyonel hale getirirler. Bu kaspaz'lardan CASP1, insanlarda ve farelerde interlökin-1 β (IL-1 β) ve interlökin-18 (IL-18) gibi etkili proinflamatuvar sitokinlerin olgunlaşmasını ve salınımını sağlayan bir enzimdir (6) ve bu enzim sonrasında, farelerde ve insanlarda piroptozis'in başlamasında rol oynar (7).

Kalpte meydana gelen hasarlar akut kalp disfonksiyonunun oluşmasını indükleyebilir. Bu hasar, stereotipik bir inflamatuvar yanıt izleyerek daha fazla disfonksiyon ve daha fazla mortaliteye sebep olabilir. NLRP3 inflamasomu, steril inflamasyona ve doku hasarına karşı inflamatuvar cevabın merkezi bir aracısı olarak kendini göstermiştir (12). Bu durum NLRP3'ün terapötik hedef haline gelmesine (6) ve kalpte zaman içerisinde NLRP3 fonksiyonunun araştırılmasına neden olmuştur. AMI oluşturulan farelerde NLRP3 seviyesinin zamanla arttığı görülmüş. Reperfüzyondan yaklaşık 3-24 saat sonra etkinlik oluşmuş, 24 veya 72 saat sonra da tepe değere ulaşmıştır (33). NLRP3 inflamasom aracılı piroptozisin iskemik olmayan dilate kardiyomiyopatiye katkısı olup olmadığının araştırıldığı bir çalışmada, doksorubisin kaynaklı hasar sonucunda CASP1 aracılığıyla NLRP3 inflamasom etkinliği ile indüklenen kardiyomiyosit piroptozunun miyokardiyal fonsiyon bozukluğunun ilerlemesine ve dilate kardiyomiyopatinin gelişiminde etkisi olduğu, ancak NLRP3 ve CASP1 eksikliği olan farelerde ise doksorubisin kaynaklı kardiyomiyopatiden korunduğu bildirilmiştir. (34). Marchetti ve arkadaşları iskemi-reperfüzyon (I/R), şiddetli iskemi veya doksorubisin kaynaklı miyokardiyal hasar oluşturulan fare modelinde, NLRP3 inflamasonunun engellenmesinin kardiyak yeniden şekillenmeyi iyileştirdiğini ve sol ventrikül (LV) sistolik fonksiyon bozukluğunu azalttığını kanıtlamışlardır (35). Kawaguchi ve arkadaşları, AMI'dan sonra ölen hastalardan toplanan miyokard dokularında ASC varlığını araştırmışlardır. Miyokardiyal I/R hasarı olan alanda CASP1 ve ASC net bir şekilde gösterilmiştir. CASP1 ve ASC eksikliğinde ise, inflamatuvar cevabı ve miyokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarında meydana gelen

fonksiyon bozukluğunun azaldığı açıklanmıştır. Kısacası, miyokardiyal I/R hasarında inflamasyonun etkisi gösterilmiştir (36). Miyokardiyal I/R hasarından sonra IL-1 α 'nın inflamasyon ve CASP1'i fonksiyonel hale getirip getirmediğini ve miyokardiyal hasara etkisinin araştırıldığı çalışmada, IL-1 α 'nın engellenmesi CASP1 işlevinde >%50'lik bir düşüşe neden olarak inflamasyon oluşumunu azalttığı, sol ventrikül işlevini koruduğu ve enfarktüs alanını daralttığı ortaya konulmuştur (37). Hettwer ve arkadaşları, hiperkolesterolemili farelerin kemik iliğinde IL-1 α/β , ASC ve NLRP3 genlerinin yok edilmesi aterosklerotik plakların gelişimini durdurduğunu rapor etmişlerdir (38).

Piroptozda NLRP3 sinyalleri tespit eder ve sonra CASP1 kendi kendini keser. Daha sonra GSDMD'yi ve proinflamatuvar sitokinler olan proinflamatuvar IL-1 β (pro-IL-1 β) ve proinflamatuvar IL-18'i (pro-IL-18) keser. GSDMD'nin C ucu kesilir, ancak N ucu serbest kalır. Bunun nedeni gözenekler oluşturmak üzere oligomerize olmak ve beraberinde ozmotik şişme ve membran yırtılmasına yol açmaktır. Proinflamatuvar düzeyde bulunan pro-IL-18 ve pro-IL-1 β , IL-18 ve IL-1 β 'ye dönüşür. Bu dönüşümden sonra salınarak hasarın artmasına neden olurlar (39). Dargani ve ark. yaptıkları in vitro çalışmalarında, doksorubisin piroptozu tetikleyip tetiklemediğini açıklığa kavuşturmak için H9c2 hücrelerine doksorubisin ile müdahale edilmiş. NLRP3'ün belirlenmesi ile piroptozun etkinleştiği saptanmış. Buna ilaveten; IL-1 β , GSDMD ve CASP1 gibi piroptoz belirteçleri ile de bu durum ispatlanmıştır (40).

SONUÇ

İnflamasyonlar, evrimleşmiş makromoleküler protein kompleksleridir (6). Bu inflamasyonlar, piroptozise ve beraberinde KVH'nin gelişimine ve ilerlemesine katkıda bulunmaktadır. Araştırmalar, piroptozu inhibe eden çeşitli inhibitörler ve terapötik uygulamalar üzerinde yapılmıştır. Altta yatan mekanizmalar tam olarak aydınlatılabiliirse KVH'lerin gelişimi ve ilerlemesinin de önüne geçilebilecektir.

Bilimsel Sorumluluk Beyanı

Yazar(lar), çalışma tasarımı, veri toplama, analiz ve yorumlama dahil olmak üzere makalenin bilimsel içeriğinden, yazımdan, ana çizginin bir kısmından veya içeriğinin hazırlanmasından, bilimsel olarak gözden geçirilmesinden ve makalenin son halinin onaylanmasından sorumlu olduklarını beyan ederler.

Etik Onay

Derleme olduğu için etik onaya ihtiyaç bulunmamaktadır.

Çıkar Çatışması

Yazar(lar), bu makalenin araştırılması, yazarlığı ve/veya yayınlanması ile ilgili herhangi bir potansiyel çıkar çatışması beyan etmemiştir.

Yazar Katkıları

Yasemin HACANLI: Makale hipotez, literatür tarama, yazma.

Mali Destek/Finansman

Yok

KAYNAKLAR

1. Ding P, Song Y, Yang Y, Zeng C. NLRP3 inflammasome and pyroptosis in cardiovascular diseases and exercise intervention. *Front Pharmacol*. 2024;15:1368835. doi: 10.3389/fphar.2024.1368835.
2. Cai K, Jiang H, Zou Y, Song C, Cao K, Chen S, et al. Programmed death of cardiomyocytes in cardiovascular disease and new therapeutic approaches. *Pharmacol Res*. 2024;206:107281. doi: 10.1016/j.phrs.2024.107281.
3. Zhang L, Feng Q, Wang T. Necrostatin-1 protects against paraquat-induced cardiac contractile dysfunction via RIP1-RIP3-MLKL-dependent necroptosis pathway. *Cardiovasc Toxicol*. 2018;18(4):346-355. doi: 10.1007/s12012-017-9441-z.
4. Liu S, Bi Y, Han T, Li YE, Wang Q, Wu NN, et al. The E3 ubiquitin ligase MARCH2 protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through inhibiting pyroptosis via negative regulation of PGAM5/MAVS/NLRP3 axis. *Cell Discov*. 2024;10(1):24. doi: 10.1038/s41421-023-00622-3.
5. Xiang Q, Yi X, Zhu XH, Wei X, Jiang DS. Regulated cell death in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Trends Endocrinol Metab*. 2024;35(3):219-234. doi: 10.1016/j.tem.2023.10.010.
6. Toldo S, Abbate A. The role of the NLRP3 inflammasome and pyroptosis in cardiovascular diseases. *Nat Rev Cardiol*. 2024;21(4):219-237. doi: 10.1038/s41569-023-00946-3.
7. Zheng D, Liwinski T, Elinav E. Inflammasome activation and regulation: toward a better understanding of complex mechanisms. *Cell Discov*. 2020;6:36. doi: 10.1038/s41421-020-0167-x. eCollection 2020.
8. Yu P, Zhang X, Liu N, Tang L, Peng C, Chen X. Pyroptosis: mechanisms and diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):128. doi: 10.1038/s41392-021-00507-5.
9. Broz P, Pelegrin P, Shao F. The gasdermins, a protein family executing cell death and inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(3):143-157. doi: 10.1038/s41577-019-0228-2.
10. Wang Y, Gao W, Shi X, Ding J, Liu W, He H. Chemotherapy drugs induce pyroptosis through caspase-3 cleavage of a gasdermin. *Nature*. 2017;547(7661):99-103. doi: 10.1038/nature22393.
11. Zhaolin Z, Guohua L, Shiyuan W, Zuo W. Role of pyroptosis in cardiovascular disease. *Cell Prolif*. 2019;52(2):e12563. doi: 10.1111/cpr.12563.
12. Abbate A, Toldo S, Marchetti C, Kron J, Tassell BWV, Dinarello CA. Interleukin-1 and the Inflammasome as Therapeutic Targets in Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 2020;126(9):1260-1280. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.315937.
13. Kayagaki N, Warming S, Lamkanfi M, Walle LV, Louie S, Dong J, et al. Non-canonical inflammasome activation targets caspase-11. *Nature*. 2011;479(7371):117-21. doi: 10.1038/nature10558.
14. Ranson N, Kunde D, Eri R. Regulation and sensing of inflammasomes and their impact on Intestinal Health. *Int J Mol Sci*. 2017;18(11). doi: 10.3390/ijms18112379.
15. Nagata S, Tanaka M. Programmed cell death and the immune system. *Nat Reviews Immunol* 2017. 2017;17(5):5. doi: 10.1038/nri.2016.153.
16. An J, Kim SY, Yang EG, Chung HS. A fluorescence-polarization-based lipopolysaccharide-Caspase-4 Interaction Assay for the development of inhibitors. *Molecules*. 2022;27(8):2458. doi: 10.3390/molecules27082458.
17. Downs KP, Nguyen H, Dorfleutner A, Stehlik C. An overview of the non-canonical inflammasome. *Mol Aspects Med*. 2020;76:100924. doi: 10.1016/j.mam.2020.100924.
18. Ma Q. Pharmacological Inhibition of the NLRP3 Inflammasome: Structure, Molecular Activation, and Inhibitor-NLRP3 Interaction. *Pharmacol Rev*. 2023;75(3):487-520. doi: 10.1124/pharmrev.122.000629.
19. Garcia ABSC, Schnur KP, Malik AB, Mo GCH. Gasdermin D pores are dynamically regulated by local phosphoinositide circuitry. *Nat Commun*. 2022;13(1):52. doi: 10.1038/s41467-021-27692-9.
20. Dinarello CA. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunol Rev*. 2018;281(1):8-27. doi: 10.1111/imr.12621.
21. Seropian IM, Toldo S, Tassell BWV, Abbate A. Anti-inflammatory strategies for ventricular remodeling following ST-segment elevation acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(16):1593-603. doi: 10.1016/j.jacc.2014.01.014.
22. Wang L, Qu P, Zhao J, Chang Y. NLRP3 and downstream cytokine expression elevated in the monocytes of patients with coronary artery disease. *Arch Med Sci*. 2014;10(4):791-800. doi: 10.5114/aoms.2014.44871.

23. Toldo S, Mezzaroma E, McGeough MD, Peña CA, Marchetti C, Sonnino C. Independent roles of the priming and the triggering of the NLRP3 inflammasome in the heart. *Cardiovasc Res.* 2015;105(2):203-12. doi: 10.1093/cvr/cvu259.
24. Li X, Li F, Chu Y, Wang X, Zhang H, Hu Y, et al. NOD2 deficiency protects against cardiac remodeling after myocardial infarction in mice. *Cell Physiol Biochem.* 2013;32(6):1857-66. doi: 10.1159/000356618.
25. Mezzaroma E, Abbate A, Toldo S. The inflammasome in heart failure. *Curr Opin Physiol.* 2021;19:105-112. doi: 10.1016/j.cophys.2020.09.013.
26. Suetomi T, Willeford A, Brand CS, Cho Y, Ross RS, Miyamoto S, et al. Inflammation and NLRP3 Inflammasome Activation Initiated in Response to Pressure Overload by Ca²⁺/Calmodulin-Dependent Protein Kinase II δ Signaling in Cardiomyocytes Are Essential for Adverse Cardiac Remodeling. *Circulation.* 2018;138(22):2530-2544. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034621.
27. Duewell P, Kono H, Rayner KJ, Sirois CM, Vladimer G, Bauernfeind FG, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature.* 2010;464(7293):1357-61. doi: 10.1038/nature08938.
28. Jiang M, Sun X, Liu S, Tang Y, Shi Y, Bai Y, et al. Caspase-11-gasdermin D-mediated pyroptosis is involved in the pathogenesis of atherosclerosis. *Front Pharmacol.* 2021;12:657486. doi: 10.3389/fphar.2021.657486.
29. Pappritz K, Sun X, Liu S, Tang Y, Shi Y, Bai Y, et al. Colchicine prevents disease progression in viral myocarditis via modulating the NLRP3 inflammasome in the cardiosplenic axis. *Front Pharmacol.* 2021;12:657486. doi: 10.1002/ehf2.13845.
30. Kron J, Mauro AG, Bonaventura A, Toldo S, Salloum FN, Ellenbogen KA, et al. Inflammasome formation in granulomas in cardiac sarcoidosis. *Circ. Arrhythm. Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2019;12(9):e007582. doi: 10.1161/CIRCEP.119.007582.
31. Soliman EZ, Prineas RJ. Antihypertensive therapies and left ventricular hypertrophy. *Curr Hypertens Rep.* 2017;19(10):79. doi: 10.1007/s11906-017-0777-3.
32. Bai Y, Sun X, Chu Q, Li A, Qin Y, Li Y, et al. Caspase-1 regulates Ang II-induced cardiomyocyte hypertrophy via up-regulation of IL-1 beta. *Biosci Rep.* 2018;38(2):BSR20171438. doi: 10.1042/BSR20171438.
33. Toldo S, Marchetti C, Mauro AG, Chojnacki J, Mezzaroma E, Carbone S, et al. Inhibition of the NLRP3 inflammasome limits the inflammatory injury following myocardial ischemia-reperfusion in the mouse. *Int J Cardiol.* 2016;209:215-220. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.02.043.
34. Zeng C, Duan F, Hu J, Luo B, Huang B, Lou X, et al. NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis contributes to the pathogenesis of non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Redox Biol.* 2020;34:101523. doi: 10.1016/j.redox.2020.101523.
35. Marchetti C, Toldo S, Chojnacki J, Mezzaroma E, Liu K, Salloum FN, et al. Pharmacologic inhibition of the NLRP3 inflammasome preserves cardiac function after ischemic and nonischemic injury in the mouse. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2015;66(1):1-8. doi: 10.1097/FJC.0000000000000247.
36. Kawaguchi M, Takahashi M, Hata T, Kashima Y, Usui F, Morimoto H. Inflammasome Activation of Cardiac Fibroblasts Is Essential for Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury. *Circulation.* 2011;123(6):594-604. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.982777.
37. Mauro AG, Mezzaroma E, Torrado J, Kundur P, Joshi P, Stroud K, et al. Reduction of Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury by Inhibiting Interleukin-1 Alpha. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2017;69(3):156-160. doi: 10.1097/FJC.0000000000000452.
38. Hettwer J, Hinterdobler J, Miritsch B, Deutsch MA, Li X, Mauersberger C, et al. Interleukin-1 β suppression dampens inflammatory leucocyte production and uptake in atherosclerosis. *Cardiovasc Res.* 2022;118(13):2778-2791. doi: 10.1093/cvr/cvab337.
39. Yu P, Zhang X, Liu N, Tang L, Peng C, Chen X. Pyroptosis: mechanisms and diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6(1):128. doi: 10.1038/s41392-021-00507-5.
40. Dargani ZT, Singla DK. Embryonic stem cell-derived exosomes inhibit doxorubicin-induced TLR4-NLRP3-mediated cell death-pyroptosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2019;317(2):H460-H471. doi: 10.1152/ajpheart.00056.2019.