

Persönliche PDF-Datei für

Mit den besten Grüßen vom Georg Thieme Verlag

www.thieme.de

Dieser elektronische Sonderdruck ist nur für die Nutzung zu nicht-kommerziellen, persönlichen Zwecken bestimmt (z. B. im Rahmen des fachlichen Austauschs mit einzelnen Kollegen und zur Verwendung auf der privaten Homepage des Autors). Diese PDF-Datei ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen, dies gilt auch für soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Plattformen.

Verlag und Copyright:

Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
ISSN

Nachdruck nur
mit Genehmigung
des Verlags



Angeborene Immunität und Adipositas – Die Rolle der Nod-like-Rezeptoren (NLR)

Innate Immunity and Obesity – Role of Nod-Like Receptors (NLR)

Autoren

Nora Mirza, Sarah Bauer, Thomas A. Kufer

Institut

Institut für Ernährungsmedizin, Fachgebiet Immunologie, Universität Hohenheim, Stuttgart

Schlüsselwörter

NLRP3, IL-1 β , Nod1, Nod2, NLRP12, HFD, Mikrobiota

Keywords

NLRP3, IL-1 β , Nod1, Nod2, NLRP12, HFD, microbiota

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0918-5630>

Aktuel Ernährungsmed 2019; 44: 248–260

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0341-0501

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Thomas A. Kufer, Institut für Ernährungsmedizin, Fachgebiet Immunologie, Universität Hohenheim, Fruwirthstraße 12, 70593 Stuttgart
Thomas.kufer@uni-hohenheim.de

ZUSAMMENFASSUNG

Allgemein wird angenommen, dass die mit Adipositas assoziierten Komorbiditäten, vor allem das metabolische Syndrom, wesentlich durch niederschwellige Entzündungsreaktionen, vorrangig im Fettgewebe, ausgelöst werden. In Mausmodellen spielt hierbei die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine wie Interleukin-1 beta (IL-1 β) und die Prägung von Immunzellen zu einem proinflammatorischen

Phänotyp im Fettgewebe eine wichtige Rolle. Die zugrundeliegenden genetischen und molekularen Determinanten sind jedoch noch nicht im Detail verstanden.

Eine Reihe neuer Arbeiten zeigt, dass Proteine der Nod-like-Rezeptoren(NLR)-Familie wichtige Rollen bei der Entstehung und Ausprägung von Adipositas und Adipositas-assoziierten Entzündungsreaktionen spielen. In diesem Artikel betrachten wir den aktuellen Stand der Forschung auf diesem Gebiet und diskutieren offene Fragen zur Relevanz dieser Daten für das Verständnis der Entstehung von Adipositas und des metabolischen Syndroms im Menschen.

ABSTRACT

It is generally assumed that the comorbidities associated with obesity, in particular the metabolic syndrome, are triggered by low-grade inflammatory reactions, especially in adipose tissue. In mouse models, the release of proinflammatory cytokines such as interleukin-1 beta (IL-1 β) and the imprinting of immune cells into a pro-inflammatory phenotype in adipose tissue play important roles. However, the underlying genetic and molecular determinants are hitherto not well understood.

A number of recent studies revealed that proteins of the Nod-like-receptor (NLR) family play important roles in the development and control of obesity and obesity-associated inflammatory reactions. Here we review the current state of research in this area and discuss open questions about the relevance of this data for understanding the development of obesity and metabolic syndrome in humans.

Einleitung

In den westlichen Ländern ist in den letzten Jahrzehnten eine starke Zunahme des Übergewichts zu beobachten [1]. Eine Maßeinheit für das Übergewicht ist der BMI, wobei ab einem BMI-Wert von über 30 kg/m² von einer krankhaften Adipositas gesprochen wird. Besonders ungünstig bewertet wird das Vorhandensein von überdurchschnittlich viel viszeralem Fettgewebe (Bauchfett) und der damit einhergehende erhöhte Bauchumfang bei übergewichtigen und adipösen Individuen. Tritt dieser zusammen mit Hypertonie, Hypertriglyzeridämie und Insulinresistenz (IR) auf, spricht man vom metabolischen Syn-

drom, welches ein Risikofaktor für die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen, Lebererkrankungen und Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) ist [2]. Die steigende Prävalenz der Adipositas und vor allem die damit assoziierten Morbiditäten stellen eine große Herausforderung für das Gesundheitssystem dar. Das Ausmaß dieser wird an den zu erwarteten Folgekosten deutlich, welche für Deutschland auf bis zu 23 Mrd. Euro geschätzt werden [3]. Die Erforschung der molekularen Grundlagen der Adipositas und eventueller genetischer Prädispositionen ist notwendig, um ein besseres Verständnis der pathophysiologischen Vorgänge bei der Entstehung von Adipositas zu erhalten, mit dem Ziel, neue und effektive Therapien zu erarbeiten.

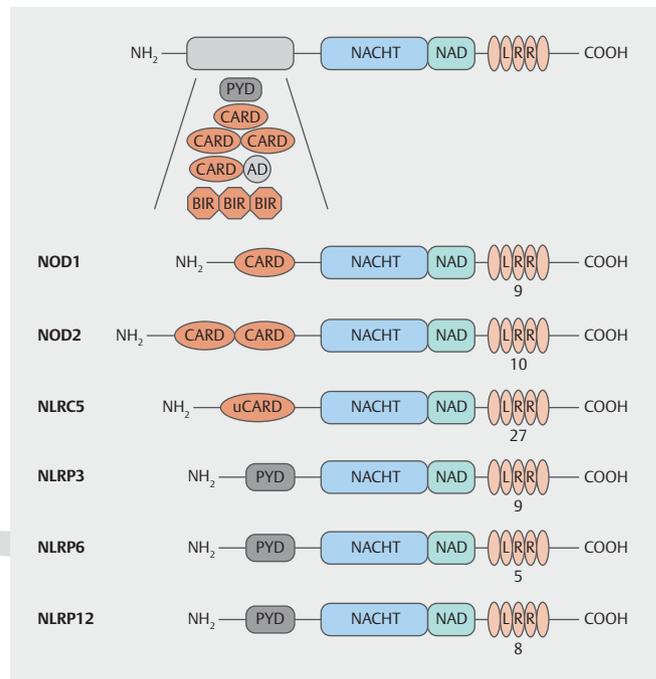
Es wurde gezeigt, dass die Adipositas-assoziierte Entwicklung von T2DM und vaskulären Erkrankungen eng mit der Induktion von Entzündungsreaktionen, vor allem im Fettgewebe, zusammenhängt und diese wahrscheinlich ursächlich für die Entstehung der Komorbiditäten sind [4]. Neue Ergebnisse zeigen, dass Proteine der NLR-Familie, für welche eine Funktion in der Erkennung von Mikroorganismen beschrieben ist, auch an metabolischen Entzündungsreaktionen beteiligt sind [5]. Die physiologische Relevanz dieser Proteine für die Entwicklung der Adipositas und die molekularen Details sind jedoch noch nicht geklärt. Im Menschen gibt es 22 NLR-Proteine, von denen bisher für die 5 im Folgenden näher besprochenen (NOD1, NOD2, NLRP3, NLRP12 und NLRC5) eine Funktion bei Adipositas beschrieben ist. Es wurde jedoch gezeigt, dass die Expression auch anderer NLR-Gene in Patienten mit nichtalkoholischer Fettlebererkrankung (engl. non-alcoholic fat liver disease, NAFLD), einer der Manifestationen des metabolischen Syndroms [6], differenziell reguliert ist [7], auch wenn die physiologische Relevanz dieses Effekts und etwaige Zusammenhänge mit Adipositas und IR noch ungeklärt sind.

Wir fassen hier den aktuellen Stand der Forschung zum Thema NLRs und Adipositas zusammen und diskutieren, welche Aktivierungsmechanismen möglicherweise eine Rolle spielen.

Subklinische Entzündung bei Adipositas

In Mausmodellen wurde gezeigt, dass Herz-Kreislauf-Erkrankungen und IR mit Entzündungsreaktionen zusammenhängen [4]. Eine erhöhte proinflammatorische Signalübertragung und Zytokinfreisetzung im Fettgewebe adipöser Menschen und Mäuse, die mit einer fettreichen Diät (engl. high-fat diet, HFD) gefüttert werden, deuten auf eine Schlüsselrolle von Adipozyten und Fettgewebe-Makrophagen (engl. adipose tissue macrophages, ATM) als Treiber für diese Entzündungsreaktionen hin [8–10]. Aufzuklären, wie diese Entzündungsreaktionen induziert und reguliert werden können, ist von entscheidender Bedeutung. Obwohl es bislang noch an klaren Beweisen fehlt, die Entzündungsreaktionen als Auslöser Adipositas-assoziiierter Erkrankungen bestätigen, wird dies von einer Vielzahl von Arbeiten postuliert [4].

In diesem Zusammenhang ist die Analyse der grundlegenden Prozesse, die die Entzündung im Fettgewebe antreiben und auslösen, wichtig, um neue Erkenntnisse über Fettleibigkeit zu erhalten. Jüngste Fortschritte zeigen, dass mehrere Rezeptoren des angeborenen Immunsystems, darunter Mitglieder der Toll-like-Rezeptor-Familie (TLR), eine zentrale Rolle bei der Freisetzung proinflammatorischer Zytokine bei Fettleibigkeit spielen [5, 11, 12]. Bemerkenswerterweise wurde gezeigt, dass auch intrazelluläre Mustererkennungsrezeptoren (engl. pattern-recognition receptors, PRR) der NLR-Familie, insbesondere NLRP3, durch die Induktion proinflammatorischer Zytokine wie IL-1 β zu einer unterschwelligen Entzündung im Fettgewebe beitragen können [13]. Die Auslöser und die molekularen Mechanismen sind jedoch noch weitestgehend unbekannt.

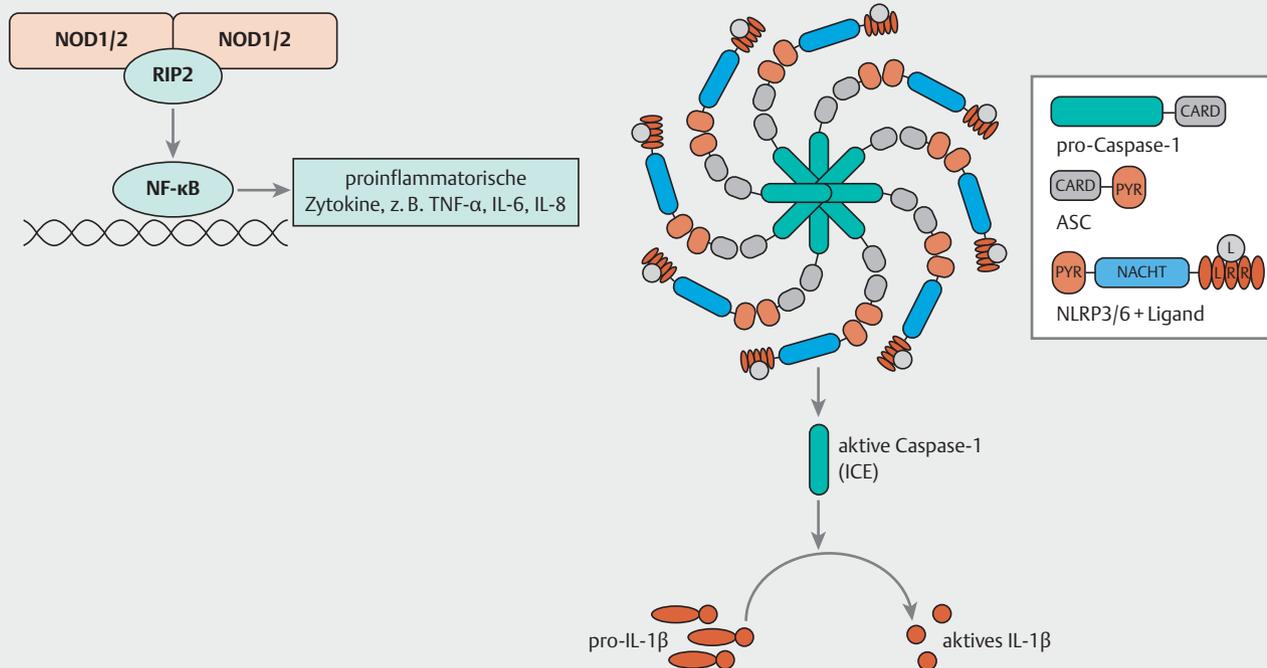


► **Abb. 1** Domänenorganisation der NLR-Proteine. NLRs setzen sich aus einer zentralen NACHT-Domäne (Domäne aus den Proteinen NAIP, CIITA, HET-E, TP-1), einer NACHT-associated domain (NAD)-Domäne, einer variablen Anzahl an Leucin-reichen Wiederholungen (LRRs) am C-Terminus und einer N-terminalen Effektor-domäne zusammen. Diese ist meist eine Pyrin-Domäne (PYD) wie bei NLRP3, NLRP6 und NLRP12, oder eine oder zwei caspase-activating and recruitment domain (CARD)-Domänen, wie bei NOD1 respektive NOD2; NLRC5 trägt N-terminal eine atypische CARD-Domäne (uCARD). Andere NLR-Proteine haben auch eine CARD-Domäne verbunden mit einer acidic transactivation domain (AD) oder eine baculovirus inhibitor of apoptosis repeat (BIR)-Domäne am N-Terminus.

Was sind NLR-Proteine?

Nucleotide-binding and oligomerization domain (NOD)-like Rezeptoren (NLRs) stellen 1 der 5 bisher bekannten Familien humaner PRRs dar. NLRs befinden sich im Zytosol der Zelle und können durch eine Vielzahl von Liganden aktiviert werden. So erkennen sie als klassische PRRs Bestandteile pathogener Mikroorganismen (engl. pathogen-associated molecular patterns, PAMPs), auch bekannt als microbe-associated molecular patterns, MAMPS), wie Peptidoglykan (PGN), ein Bestandteil der bakteriellen Zellwand, Flagellin und virale RNA [14]. NLRs reagieren aber auch auf falsch lokalisierte oder pathologisch veränderte körpereigene Moleküle, sogenannte danger-associated molecular patterns (DAMPs). Beispiele hierfür sind ATP, auskristallisiertes Cholesterin oder auch Harnsäurekristalle [15–17].

Strukturell bestehen NLR-Proteine aus einer zentralen ATPase- und Oligomerisationsdomäne (NACHT), welche die Aktivierung der NLRs vermittelt, Leucin-reichen Wiederholungen (LRRs) am C-Terminus, welche die Liganden erkennen, und einer variablen N-terminalen Effektor-domäne (► **Abb. 1**), anhand derer die NLRs in 4 Subfamilien, NLRA, NLRB, NLRC und NLRP, eingeteilt werden können: NLRAs haben eine N-termina-



► **Abb. 2** NLR-Signaltransduktion. NOD1/2 Signaling (links). Bei Aktivierung durch Wahrnehmen eines Liganden bilden NOD1/2 Homo-Oligomere und binden nachfolgend die Receptor-interacting serin/threonine-protein kinase 2 (RIP2). RIP2 aktiviert downstream den Transkriptionsfaktor NF-κB, der in den Zellkern einwandert und dort die Expression proinflammatorischer Zytokine wie TNF-α, IL-6 und IL-8 bewirkt. NLRP3/6 Signaling (rechts). NLRP3/6 bildet bei Wahrnehmen eines aktivierenden Stimulus einen Multiproteinkomplex, bestehend aus NLRP3/6, apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD (ASC) und pro-Caspase-1 (auch genannt Interleukin-1 Converting Enzyme, ICE). Pro-Caspase-1 wird folgend durch Autokatalyse in die aktive Caspase-1 gespalten, welche das Zymogen pro-IL-1β zum aktiven IL-1β spaltet.

le caspase-activating and recruitment domain (CARD), verbunden mit einer acidic transactivation domain (AD), NLRBs enthalten eine baculovirus inhibitor of apoptosis protein repeat (BIR) Domäne [15, 16, 18]. Für Vertreter dieser beiden NLR-Subklassen sind bisher keine Zusammenhänge mit Adipositas beschrieben, weshalb sie in diesem Übersichtsartikel nicht weiter diskutiert werden. NLRcs tragen am C-Terminus eine CARD-Domäne, zugehörig sind die Proteine NOD1 (NLRC1), NOD2 (NLRC2), NLRC3, NLRC4 und NLRC5. Die Effektor-domäne der NLRps besteht aus einer Pyrin-Domäne (PYD), die entsprechenden NLRs werden als NLRP1 – 14 bezeichnet [15, 16, 18]. Die Strukturen der in diesem Artikel behandelten NLRs sind in ► **Abb. 1** dargestellt.

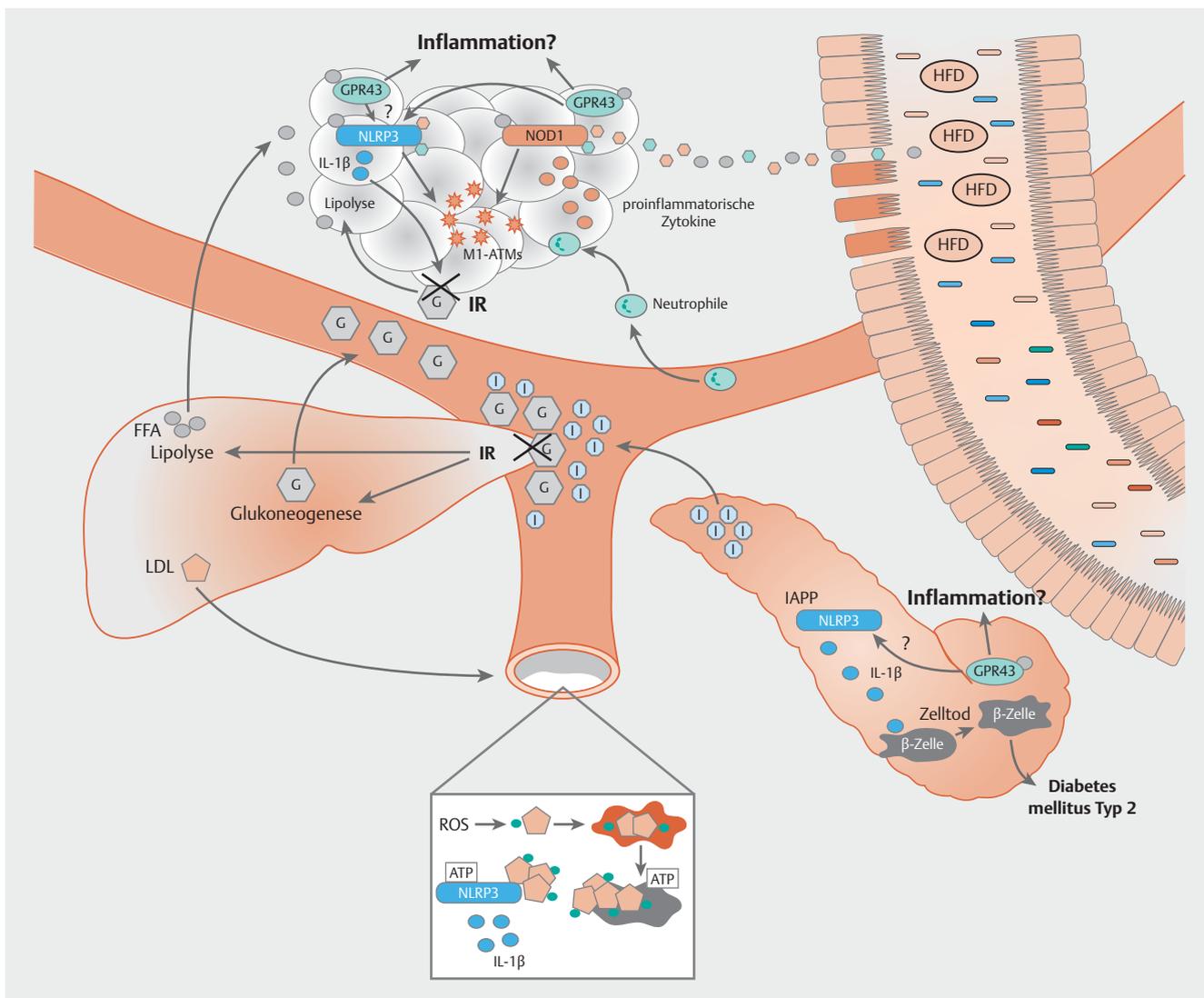
NLRs haben vielfältige Funktionen, am besten verstanden ist ihre Rolle in der Induktion von Entzündungsreaktionen [15]. So induzieren NOD1/2 beispielsweise über das Adaptermolekül RIP2 (Receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 2) proinflammatorische Antworten durch die Aktivierung des nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells (NF-κB) [16] (► **Abb. 2**). NLRP3, sowie einige andere NLRP-Proteine, induzieren Entzündungsreaktionen über die Aktivierung von Caspase-1. Diese NLRP-Proteine bilden Multiproteinkomplexe mit ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD) und Caspase-1, was zur Aktivierung von Caspase-1 und letztlich zur Prozessierung und Freisetzung des zentralen, proinflammatorischen Zytokins IL-1β führt [19 – 22] (► **Abb. 2**).

Aber nicht nur in Entzündungsprozessen spielen NLRs eine wichtige Rolle. NLRC5 und CIITA (Class II Major Histocompatibility Complex Transactivator) sind essenziell für die Transkription von MHC-Klasse-I- und MHC-Klasse-II-Genen und fungieren somit als transkriptionelle Aktivatoren und Verbindungsmoleküle zwischen der angeborenen und der adaptiven Immunantwort [16, 23, 24].

Von den insgesamt 22 bisher bekannten humanen NLRs [18] sind von 5 Proteinen (NOD1, NOD2, NLRP3, NLRC5 und NLRP12) Zusammenhänge mit Adipositas bekannt. Diese werden im Folgenden ausführlich diskutiert.

NOD1 und NOD2

NOD1 und NOD2 fungieren als Sensoren des angeborenen Immunsystems für intrazelluläre Bakterien und werden durch bakterielles PGN aktiviert [25]. Sie können proinflammatorische Signale über die RIP2-Kinase induzieren und tragen durch Regulation der Produktion antimikrobieller Peptide sowie dem systemischen Priming von Immunzellen zur Darmhomöostase bei [26]. Abgesehen von diesen klassischen Funktionen bei der antibakteriellen Immunabwehr konnte vor Kurzem gezeigt werden, dass das Protein NOD1 auch zu Entzündungsreaktionen im Fettgewebe und der Entwicklung einer IR nach hochkalorischer Diät beiträgt [5, 27, 28]. So führt die Fütterung von Mäusen mit einer fettreichen Diät, im Vergleich zu Mäusen, die mit einer



► **Abb. 3** Rolle von NOD1 und NLRP3 bei niedriggradiger Entzündung. Eine kalorien- und fetthaltige Ernährung (HFD) führt zu einer Veränderung der intestinalen Mikrobiota und einer erhöhten Permeabilität des Darms. Aus diesem treten mikrobielle und Nahrungsbestandteile aus, welche im Fettgewebe NOD1 und NLRP3 aktivieren, was zu einer Polarisation der Fettgewebsmakrophagen (ATMs) zum proinflammatorischen M1-Phänotypen führt. NOD1 initiiert die Expression proinflammatorischer Zytokine, während durch das in den M1-ATMs aktivierte NLRP3 IL-1 β prozessiert und sekretiert wird. IL-1 β verursacht eine Insulinresistenz (IR), durch welche in der Leber verstärkt Glukoneogenese und in Leber und Fettgewebe verstärkt Lipolyse betrieben wird. Der Blutglukosespiegel und der Spiegel an freien Fettsäuren (FFA) steigt an, es kommt zur Hyperglykämie und durch die FFAs zur verstärkten Aktivierung von NOD1 und NLRP3. Potenziell kann durch die FFAs GPR43 im Fettgewebe und im Pankreas aktiviert und dadurch eine Entzündung ausgelöst werden. Durch die IR kommt es im Pankreas zur vermehrten Produktion und Ausschüttung von Insulin, wodurch das Islet Amyloid Polypeptide (IAPP) anfällt, welches als Aggregat NLRP3 in den im Pankreas ansässigen Makrophagen aktiviert. Die folgende Ausschüttung von IL-1 β bewirkt eine β -Zell-Fibrose und damit die Entwicklung von Diabetes mellitus Typ 2. In den arteriosklerotischen Gefäßen wird NLRP3 durch Aggregate oxidierten LDLs und ATP aktiviert, welche aus apoptotischen/nekrotischen Schaumzellen/Makrophagen freigesetzt werden. Die nachfolgende Sekretion von IL-1 β verstärkt das inflammatorische Geschehen in den arteriosklerotischen Plaques.

fettarmen Diät gefüttert werden, zu einer erhöhten Konzentration an NOD1-Liganden im Blut, wodurch es zu einer Aktivierung von NOD1 in Zellen des hämatopoetischen Kompartiments kommt [28]. Im weißen Fettgewebe führt dies wiederum zu einer Aktivierung und proinflammatorischen Polarisierung der ATMs, die ihrerseits Neutrophile rekrutieren und so die Entzündung weiter verstärken [28] (► **Abb. 3**). Die Wirkung von NOD1 scheint von systemischer Relevanz zu sein, da periphere Gewebe von *Nod1/2*-Doppel-Knock-out-Mäusen weniger HFD-

induzierte Entzündungsmarker, Lipidakkumulationen und eine verbesserte Insulintoleranz zeigen [27]. Interessanterweise ist auch die Gewichtszunahme in den Knock-out-Tieren reduziert. *In vitro* kann die Aktivierung von NOD1 durch PGN die Differenzierung von 3T3-L1-Adipozyten hemmen [29], Lipolyse induzieren [30] und die Produktion proinflammatorischer Zytokine und die IR erhöhen [31]. Diese Effekte sind abhängig von der NOD1/2-assoziierten Kinase RIP2, und können durch RIP2-spezifische Kinaseinhibitoren beeinflusst werden [32]. Es wurde

zudem gezeigt, dass die Expression von NOD1 während der Adipozytendifferenzierung ansteigt und die Aktivierung von NOD1 die Insulin-vermittelte Signaltransduktion in isolierten primären humanen Adipozyten abschwächt [33].

Im Menschen liegen bisher nur wenige Daten zu NOD1 in Adipozyten und Adipositas vor. Eine mögliche Rolle von NOD1 bei humanem T2DM wird jedoch durch eine erhöhte NOD1-Expression in Monozyten von T2DM-Patienten [34] und im Fettgewebe von Frauen mit Gestationsdiabetes [35] belegt. In beiden Fällen führte die erhöhte NOD1-Expression zu höheren Entzündungsreaktionen der Zellen bei Stimulation mit einem NOD1-Aktivator (Tri-DAP). Eine erhöhte Expression von NOD1, nicht aber von NOD2, wurde auch im Fettgewebe von Patienten mit metabolischem Syndrom beobachtet [36].

Obwohl eng mit NOD1 verwandt, scheint die Aktivierung von NOD2 im Fettgewebe eher eine protektive Wirkung zu haben und kann in der Maus eine niedriggradige Entzündung bei hoher Fettaufnahme reduzieren und die Insulinsensitivität verbessern [37, 38]. Warum NOD2 hier gegenteilige Effekte hat, ist mit Unterschieden in der Signaltransduktion der beiden Proteine zu erklären, wobei die NOD2-vermittelte Insulinsensitivität vom Transkriptionsfaktor Interferon Regulatory Factor 4 (IRF4) abhängig zu sein scheint [38]. Die protektive Rolle von NOD2 bei HFD-induzierter Adipositas wurde in anderen Arbeiten bestätigt, wobei Veränderungen in der Darmmikrobiota für den schützenden Effekt (mit)verantwortlich gemacht wurden [39]. Ein direkter Einfluss von NOD1 und NOD2 auf die Zusammensetzung der Darmmikrobiota wird jedoch kontrovers diskutiert und in gesunden Mäusen scheint zumindest der Verlust von NOD1 keine signifikante Veränderung der Darmmikrobiota-Zusammensetzung zur Folge zu haben [40].

Dass NOD1 über bakterielle Bestandteile, welche aus dem Darm aufgenommen wurden, im Fettgewebe aktiviert werden kann und folgend eine proinflammatorische Antwort induziert (► Abb. 3), ist durch die verfügbaren Daten wiederum gut belegt. Der hohe Fett- und niedrige Fasergehalt der westlichen Ernährung (engl. Western Diet, WD) gilt als einer der Hauptrisikofaktoren für Stoffwechselstörungen wie Fettleibigkeit und IR, welche oft mit Veränderungen des Darmmikrobioms einhergehen [41] (► Abb. 3). Das Darmmikrobiom spielt vice versa eine wichtige Rolle bei den Adipositas-assoziierten Morbiditäten, was durch die Beobachtung unterstrichen wird, dass keimfreie Mäuse vor einer HFD-induzierten Entzündung und IR geschützt sind [42, 43]. Es wurde gezeigt, dass eine HFD zudem die intestinale Integrität stört und so zu einer erhöhten Konzentration bakterieller PAMPs führen kann (► Abb. 3), einschließlich erhöhter LPS- und NOD1-Liganden-Spiegel im Serum [28, 44–47]. Es ist daher anzunehmen, dass das Zusammenwirken aus Dysbiose und erhöhter Epithelpermeabilität ursächlich für die Aktivierung von NOD1, NOD2 und anderer PRRs bei Adipositas ist. Alternativen sollten zum derzeitigen Stand der Forschung jedoch nicht ausgeschlossen werden. So ist es auch denkbar, dass NOD1 und NOD2 nicht nur durch PAMPs, sondern eventuell auch durch HFD-induzierte Stressoren und Fettsäuren aktiviert werden, bzw. dass diese Signale mit PAMPs synergistisch wirken. Da eine Diät mit hohem Fettgehalt die stärksten inflammatorischen Reaktionen auslöst, ist zu vermuten, dass freie

Fettsäuren (engl. free fatty acids, FFA) die Aktivierung von NOD1 beeinflussen und die durch NOD1-vermittelte Entzündung regulieren (► Abb. 3). Diese Hypothese stützt sich experimentell auf eine Studie, die zeigte, dass Fettsäuren die NOD2-Signaltransduktion in der menschlichen Kolonzelllinie HCT116 beeinflussen können. In dieser Studie konnten Laurinsäure-induzierte und Muramyl-Dipeptid (MDP)-vermittelte Entzündungsreaktionen durch Docosahexaensäure (DHA) abgeschwächt werden [48], was ein komplexes Zusammenspiel einzelner Substanzen bei der Gesamtantwort vermuten lässt. Eine Aktivierung durch Fettsäuren wurde kürzlich unabhängig auch für NOD1 gezeigt [49]. FFAs aus der Aufnahme von Makronährstoffen und aus dem mikrobiellen Stoffwechsel im Darm könnten daher eine wichtige Rolle bei der Aktivierung von NLRs spielen. Für NLRP3 ist dies gut belegt (siehe Abschnitt über NLRP3 weiter unten) und Fettsäuren aktivieren TLRs wie TLR2/6 [50], und modulieren die Signaltransduktion über den LPS-Sensor TLR4 [51]. Als Rezeptoren für FFAs (engl. free fatty acid receptor, FFAR) fungieren unter anderem die G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (GPCRs) GPR40, GPR41, GPR43, GPR119 und GPR84. Eine Rolle dieser Proteine bei der Induktion von Entzündungsreaktionen durch FFAs bei Adipositas erscheint daher plausibel [52] (► Abb. 3). Ob und wie diese GPCRs zu Adipositas-assoziierten Entzündungsreaktionen beitragen und wie sie mit NLR-Signaltransduktionswegen wechselwirken, sollte Gegenstand zukünftiger Arbeiten sein.

Inwiefern NOD1 und NOD2 einen genetischen Beitrag zur Fettleibigkeit beim Menschen leisten, ist derzeit nicht bekannt. Gut untersuchte Mutationen, wie der mit Morbus Crohn assoziierte L1008fs-Polymorphismus in NOD2 und der E266K-Austausch in NOD1, scheinen nicht mit T2DM und einer IR assoziiert [53]. Eine Arbeit lässt jedoch eine Assoziation eines Polymorphismus in NOD1 (Glu266Lys) mit der Aufnahme gesättigter Fettsäuren aus der Nahrung und der Insulinsensitivität vermuten [54]. Darüber hinaus sind die molekularen Details der Funktion von NOD1 in Adipozyten und in der Genese von Adipositas und IR im Menschen noch wenig erforscht.

Dass die Deletion von *Nod1* und *Nod2* in der Maus zu geringerer Gewichtszunahme führt, ist interessant, und zeigt, dass diese Proteine bei der Entstehung von Adipositas und IR eine, wenn auch noch nicht gut verstandene, Rolle spielen. Noch wissen wir zu wenig über das Zusammenspiel von NOD1 und NOD2 und eventuellen antagonistischen Effekten sowie über die molekularen Determinanten, welche ursächlich für die Aktivierung von NOD1 und NOD2 in Adipositas sind. Vor dem Hintergrund der erfolgreichen Entwicklung spezifischer pharmakologischer Inhibitoren der RIP2-Kinase [55, 56] könnte eine Klärung der Funktion dieser Proteine in Adipositas hier langfristig zu neuen Behandlungswegen des metabolischen Syndroms beitragen.

NLRC5

NLRC5 ist ein NLR-Protein, für welches keine direkte Funktion als PRR beschrieben wurde. NLRC5 ist homolog zu dem MHC-Klasse-II-Regulator-Protein CIITA. Analog zur Funktion von CIITA in der Genregulation von MHC-Klasse-II-Genen, spielt NLRC5

eine wichtige Rolle in der Regulation der MHC-Klasse-I-Gene [23, 57, 58].

Eine Epigenom-weite Assoziationsanalyse der „Research on Obesity and Diabetes among African Migrants“-Studie (RO-DAM) zeigte, dass in dieser Afrikanischen Kohorte epigenetische Modifikationen des *NLR5*-Gens mit Adipositas assoziiert sind [59]. Neben der etablierten Funktion von *NLR5* in der Regulation von MHC-Klasse-I-Genen zeigen mehrere Arbeiten, darunter die Erstbeschreibungen von *NLR5*, dass *NLR5* auch Signaltransduktionswege der angeborenen Immunität, wie Typ-I-Interferonantworten auf Viren und die NF- κ B-Antwort im Allgemeinen, modulieren kann, wobei die genaue Funktion von *NLR5* bei diesen Antworten im Tiermodell noch nicht eindeutig geklärt ist (für eine Diskussion dieser Literatur siehe [60]).

Die Studienlage ist hier derzeit noch nicht ausreichend, um eine Aussage über eine mögliche Rolle von *NLR5* bei Adipositas zu erlauben. Aufgrund der möglichen Funktion von *NLR5* in der Regulation inflammatorischer Antworten, erscheint eine potenzielle Rolle von *NLR5* in niedriggradigen Inflammationen bei Adipositas jedoch durchaus plausibel.

NLRP3

NLRP3 bildet bei Aktivierung einen Multiproteinkomplex, das sogenannte Inflammasom, welches die Aktivierung der proinflammatorischen Zytokine IL-1 β und IL-18 vermittelt. Das NLRP3-Inflammasom besteht neben NLRP3 aus ASC und Caspase-1 (auch bekannt als Interleukin-1-Converting-Enzyme, ICE). Letztere wird durch Aktivierung des Komplexes prozessiert und spaltet pro-IL-1 β und pro-IL-18 in die aktiven Formen IL-1 β und IL-18 [16, 61–63] (► Abb. 2). Für die Aktivierung des NLRP3-Inflammasoms sind in den meisten Zellen 2 Signale nötig. Das erste sogenannte Priming-Signal wird über PRRs oder proinflammatorische Zytokine wie TNF- α vermittelt und induziert via NF- κ B die Transkription von *NLRP3* und *pro-IL-1 β* . Das zweite aktivierende Signal, das zur Bildung des Inflammasoms führt, kann durch unterschiedliche Stimuli erfolgen, darunter PAMPs und bakterielle Toxine, aber auch extrazelluläres ATP und Harnsäure- oder Cholesterinkristalle, die den DAMPs zugeordnet werden [13, 61–63]. IL-1 β und IL-18 sind zentrale inflammatorische Mediatoren und bei vielen chronisch entzündlichen Erkrankungen involviert. Ihr Zusammenhang mit Adipositas und Adipositas-assoziierten Erkrankungen, wie T2DM und Arteriosklerose, wird im Folgenden dargelegt.

Sowohl bei adipösen Menschen [64–67] als auch bei adipösen Mäusen [66, 68, 69] wird im Vergleich zu normalgewichtigen Kontrollen eine erhöhte Expression von NLRP3 und IL-1 β im Fettgewebe gemessen (► Abb. 3), welche mit dem Auftreten einer IR korrelieren [65, 68]. Dies ist reversibel, da Gewichtsreduktion die NLRP3- und IL-1 β -Level normalisieren kann und auch eine verbesserte Insulinsensitivität bedingt [68]. Studien mit Mäusen zeigen, dass die Deletion von *Nlrp3* vor HFD-induzierter Adipositas, IR sowie der Infiltration von Makrophagen in das Fettgewebe schützt [70, 71] und zu besseren Glukose- und Insulinleveln im Serum führt [71, 72]. Diese Korrelation ist, zumindest teilweise, darauf zurückzuführen, dass IL-1 β die Aktivität und Genexpression des Insulin-Rezeptor-Substrats 1

(IRS-1) negativ reguliert und vermehrt zu dessen Abbau beiträgt, wodurch die Insulinsignaltransduktion unterbrochen wird [73, 74]. Zudem konnte ein positiver Zusammenhang zwischen dem NLRP3-Inflammasom und dem Priming der ATMs hin zu einem proinflammatorischen Phänotyp (M1) hergestellt werden [68] (► Abb. 3), ein Vorgang, der wesentlich zu chronischen niedriggradigen Inflammationen bei Adipositas beiträgt [75]. Des Weiteren ist das NLRP3-Inflammasom an einer Differenzierung von Adipozyten zu einem insulinresistenteren Phänotyp beteiligt [76] (► Abb. 3). Auch in die Progression der IR hin zu einem manifesten T2DM sind das NLRP3-Inflammasom und IL-1 β involviert (► Abb. 3). Durch die IL-1 β -vermittelte IR sekretiert das Pankreas verstärkt Insulin, wodurch auch die Sekretion an Islet-Amyloid-Polypeptide (IAPP) steigt (► Abb. 3). Dieses besitzt die Tendenz, Aggregate zu bilden, welche NLRP3 in Pankreasmakrophagen aktivieren können [77]. IL-1 β führt letztendlich zur Zerstörung der β -Zellen [78] (► Abb. 3) und damit zu einer mangelnden Insulinproduktion. *Nlrp3*-defiziente Mäuse unter HFD sind daher vor einer β -Zell-Fibrose geschützt [71] (für aktuelle Übersichtsarbeiten hierzu siehe [79] und [62]). Neben den IAPP-Aggregaten gelten FFAs als potenzielle Aktivatoren des NLRP3-Inflammasoms im Kontext von IR und T2DM. Vor allem für gesättigte Fettsäuren (engl. saturated fatty acids, SFA) ist in *In-vitro*-Studien belegt, dass sie das NLRP3-Inflammasom aktivieren können (► Abb. 3). Die Stimulation von aktivierten humanen [80] und murinen [68, 72] Makrophagen mit Palmitat oder Ceramiden resultiert in einer NLRP3-abhängigen Erhöhung der IL-1 β -Sekretion. Dass Ceramid auch physiologisch zur NLRP3-Aktivierung und Entstehung von IR und T2DM beiträgt, konnte in adipösen Mäusen bestätigt werden [68]. Für eine detaillierte Übersicht über die molekularen Details möchten wir den Leser auf den Übersichtsartikel von Legrand-Poels et al. verweisen [13].

Noch unklar ist, welche Signale im Rahmen der Adipositas das Priming und damit die Expression von NLRP3 und pro-IL-1 β im Fettgewebe vermitteln. Eine bisher viel diskutierte Theorie, nach der TLR2/4 durch SFAs aktiviert werden und das Priming des NLRP3-Inflammasoms vermitteln, konnte erst kürzlich widerlegt werden [51]. Stattdessen könnten GPR43 und GPR109a das NLRP3-Signaling beeinflussen [81]. Zumindest GPR43 scheint am Priming des NLRP3-Inflammasoms beteiligt zu sein (Abb. ► 3), da *Gpr43*-defiziente Mäuse eine geringere Inflammasomaktivierung und IL-1 β -Prozessierung aufweisen [82]. Auch erhöhte Glukosekonzentrationen im Blut bei Adipositas bzw. übermäßiger Nahrungszufuhr werden mit dem Priming des NLRP3-Inflammasoms assoziiert [83]. Oxidativer Stress und damit die vermehrte Produktion reaktiver Sauerstoffspezies (engl. reactive oxygen species, ROS) in den Mitochondrien des Fettgewebes bei starkem Kalorienüberschuss [84, 85] könnten dabei sowohl zum Priming [83] als auch zur Aktivierung des NLRP3-Inflammasoms [86, 87] beitragen. Eine weitere Theorie führt Stress im Endoplasmatischen Retikulum (ER) als potenziellen Aktivator des NLRP3-Inflammasoms im Pankreas an. Ursächlich könnte daher ein erhöhter Level an ER-Stress im Fettgewebe und im Pankreas sein [88], welcher zur Aktivierung des NLRP3-Inflammasoms führt [89]. Zusammenfassend kann NLRP3 bei Adipositas also durch IAPP-Aggregate, durch FFAs

(v. a. SFAs), durch hohe Glukosespiegel im Blut und durch ROS geprimt und/oder aktiviert werden und spielt somit eine wichtige Rolle bei der Entstehung von IR und T2DM bei adipösen Individuen.

Neben der direkten Rolle in IR und subklinischer Inflammation spielt die Aktivierung des NLRP3-Inflammasoms auch bei der Entstehung und Progression von weiteren Adipositas-assoziierten Komorbiditäten wie der Arteriosklerose [17] eine wichtige Rolle. Arteriosklerotische Plaques im Gefäßendothel bestehen unter anderem aus oxidiertem LDL-Cholesterin und zeigen eine verstärkte Infiltration von Makrophagen und anderen Immunzellen [90]. Patienten mit koronarer Arteriosklerose weisen sowohl auf mRNA- als auch auf Proteinebene erhöhte Level an NLRP3, ASC, Caspase-1, IL-1 β und IL-18 in den arteriosklerotischen Plaques auf, wobei die Menge an NLRP3 mit dem Schweregrad der Arteriosklerose korreliert [91, 92]. Anhand von Studien mit HFD-gefütterten Mäusen wurde gezeigt, dass die Defizienz von *Caspase-1*, *Nlrp3*, *Asc* oder *IL-1 β* sowie die Blockade von IL-18 eine Verringerung der arteriosklerotischen Läsionen in Anzahl und Größe zur Folge hat [17, 93–96]. Christ et al. konnten in einer Studie eine NLRP3-abhängige Erhöhung des Aktivierungspotenzials granulözytischer und monozytischer Vorläuferzellen in der Maus nach WD zeigen, welche auch 4 Wochen nach Umstellung auf eine normale Diät (chow diet, CD) noch zu beobachten war [97]. In dieser Studie wiesen die Versuchstiere mit einer *Nlrp3*-Defizienz ebenfalls signifikant kleinere arteriosklerotische Läsionen auf (Christ et al. 2018).

Hauptaktivator von NLRP3 in den Makrophagen der arteriosklerotischen Läsionen sind Cholesterinkristalle, auskristallisierte Akkumulationen oxidativ veränderten LDL-Cholesterins, die von den Makrophagen aufgenommen werden und intrazellulär für eine Ruptur der lysosomalen Membranen sorgen, wodurch die Kristalle freigesetzt werden, die NLRP3 aktivieren [17, 98] (► **Abb. 3**). Extrazelluläres ATP, welches als DAMP ebenfalls von NLRP3 erkannt wird, befindet sich aufgrund des verstärkten Zelluntergangs in arteriosklerotischen Läsionen und könnte ebenfalls das NLRP3-Inflammasom in den Plaques aktivieren [99, 100] (► **Abb. 3**). Auch unabhängig von der Arteriosklerose scheinen der Cholesterinstoffwechsel und das NLRP3-Inflammasom in einem funktionellen Zusammenhang zu stehen. Eine hohe Cholesterinbiosynthese bewirkt über die Translokation des Transkriptionsfaktors SCAP-SREBP2 eine starke Aktivierung des NLRP3-Inflammasoms, die zur chronischen niedrigschwelligen Entzündung bei Adipösen beitragen könnte [101]. Zusammenfassend machen diese Daten deutlich, dass NLRP3 eine wichtige Rolle bei der Entstehung und Progression der Arteriosklerose spielt und durch Cholesterinkristalle, extrazelluläres ATP sowie die Interaktion mit SREBP2-SCAP aktiviert werden kann.

Neben der oben dargestellten negativen Funktion von NLRP3 wurde in einige Studien jedoch auch eine schützende Rolle im Zusammenhang mit Adipositas und Adipositas-assoziierten Erkrankungen aufgezeigt. So existieren Arbeiten, welche das Auftreten von spontaner Adipositas und IR in Tieren defizient im IL-1-Rezeptor und in Triple-Knock-out-Mäusen für IL-1 α/β und IL-6 zeigen [102, 103]. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt auch eine Studie von Henao-Mejia et al., die zeigte,

dass *Asc*^{-/-}-Mäuse im Vergleich zu WT-Mäusen bei einer HFD schneller an Gewicht zunahmten und erhöhte Nüchternglukosekonzentrationen und Insulinlevel sowie eine verringerte Glukosetoleranz aufwiesen [104]. Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu den oben zitierten Arbeiten, bei denen Defizienzen im IL-1-Rezeptor oder in IL-1 β unter HFD vor einer IR schützen. Dieser Unterschied könnte mit einer dualen Funktion von IL-1 β erklärt werden. NLRP3 bzw. IL-1 β scheinen bei einer isokalorischen Ernährung zum Erhalt des normalen Körpergewichts und der metabolischen Homöostase beizutragen, während bei einer hochkalorischen Ernährung die adversen, proinflammatorischen Effekte von IL-1 β möglicherweise überwiegen. So werden Mäuse nach Injektion von IL-1 β hypoglykämisch [105], während eine dauerhafte Erhöhung von IL-1 β mit T2DM assoziiert ist, indem es über die Aktivierung von Makrophagen im Pankreas zur β -Zelldysfunktion und zum Zelltod führt [12]. In Patienten mit T2DM konnte gezeigt werden, dass eine Behandlung mit dem IL-1-Rezeptor-Antagonisten Anakinra zur Senkung des Plasmaglukosespiegels führt und zur Reduktion der systemischen Entzündung beiträgt [106]. Diese These einer dualen Funktion von IL-1 β wird auch in einer neueren Arbeit von Dror et al. unterstützt. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass Makrophagen postprandial vermehrt IL-1 β ausschütten, welches eine wichtige Funktion beim Erhalt der postprandialen Glukosehomöostase besitzt, indem es die Insulinsekretion vom Pankreas verstärkt und damit zur Reduktion des Plasmaglukoselevels beiträgt [107]. Mäuse mit einer IL-1 β -Defizienz in der monozytären Linie wiesen postprandial keinen Anstieg an IL-1 β im Serum auf und hatten eine signifikant verschlechterte Insulinausschüttung [107].

Ein Großteil der schützenden Effekte des NLRP3-Inflammasoms könnte jedoch auch über IL-18 vermittelt werden, da die Defizienz von IL-18 bei Diabetes-anfälligen nonobese diabetic (NOD)-Mäusen die spontane Entwicklung von Adipositas, Hyperglykämie und IR induziert, welche durch die Gabe von IL-18 rückgängig gemacht werden können [108].

Auch im Kontext der NAFLD sind die Studienergebnisse zur Rolle des Inflammasoms widersprüchlich. Einerseits wurde gezeigt, dass *Nlrp3*-, *Nlrp6*-, *Asc*- und *Caspase-1*-defiziente Mäuse einen schwereren Verlauf der NAFLD aufweisen als WT-Kontrollen. Dieser schützende Effekt des NLRP3- und NLRP6-Inflammasoms wird über IL-18 vermittelt, welches die Darmbarriere schützt, und bei dessen Defizienz es zur verstärkten Translokation bakterieller Bestandteile zur Leber kommt, wo eine Inflammation induziert wird [104]. Den Inflammasomen NLRP3 und NLRP6 wird eine wichtige Rolle bei der Regulierung der Mikrobiota im Kolon zugesprochen [104, 109, 110]. *Asc*^{-/-}-Mäuse weisen eine veränderte Zusammensetzung der Mikrobiota auf. Diese Tatsache, und die Beobachtung, dass die Veränderungen in den *Asc*^{-/-}-Mäusen durch eine Antibiotikabehandlung aufgehoben und einige Eigenschaften der *Asc*^{-/-}-Mäuse, wie eine erhöhte Fettleibigkeit und eine verschlimmerte NAFLD, durch *Co-housing* auf WT-Mäuse übertragen werden konnten, deuten auf eine Beteiligung der Mikrobiota hin [104]. Trotz dem scheinbar förderlichen Einfluss von NLRP3 und NLRP6 auf die Stabilität der Darmbarriere konnte in einer Studie von Wree et al. im Mausmodell ein protektiver Effekt einer *Nlrp3*-Defizienz

auf eine NAFLD und Leberfibrose gezeigt werden, welcher unter anderem auf die geringere Produktion von IL-1 β zurückgeführt wurde [111]. Diese Ergebnisse widersprechen der oben genannten protektiven Rolle der ASC-Inflammasomen bei NAFLD, die Diskrepanz könnte mit der unterschiedlichen Fütterungsdauer der NAFLD-induzierenden Diät erklärt werden. Eventuell wirken NLRP3 und NLRP6 in der Anfangsphase der NAFLD via IL-18 und ihrer protektiven Effekte auf die Mikrobiota schützend und verlangsamen die Progression der Krankheit, wohingegen bei längerer Persistenz von NAFLD-auslösenden Noxen der adverse, proinflammatorische Effekt von IL-1 β überwiegt und NLRP3 dann zur Progression der Leberverfettung und -fibrose beiträgt.

Im Kontext der Arteriosklerose zeigt IL-18, ähnlich zu IL-1 β und im Gegensatz zu seiner schützenden Wirkung bei IR und NAFLD, adverse Effekte. IL-18-defiziente Mäuse wiesen kleinere und stabilere arteriosklerotische Plaques auf als die Tiere mit intaktem IL-18 [112]. Bei der Arteriosklerose sind also sowohl IL-1 β als auch IL-18 maßgeblich an der Pathogenese der Erkrankung beteiligt.

Zusammenfassend betrachtet belegen eine Vielzahl von Studien, dass das NLRP3-Inflammasom wesentlich zur Entstehung und Progression von Komorbiditäten der Adipositas wie IR, T2DM und Arteriosklerose beiträgt. Dies wird zu einem großen Teil durch IL-1 β und bei einigen Erkrankungen (Arteriosklerose) zusätzlich durch IL-18 vermittelt. Die Rolle des NLRP3-Inflammasoms im Metabolismus ist jedoch komplexer und je nach Zusammenhang nicht immer negativ konnotiert. Bei ausgeglichener Energiebilanz scheint das NLRP3-Inflammasom durch IL-1 β und IL-18 die metabolische Homöostase durch Aufrechterhalten eines normalen Körpergewichts und Glukosestoffwechsels zu erhalten und in frühen Phasen der NAFLD könnte IL-18 die negativen Effekte von IL-1 β teilweise kompensieren und die Progression der Erkrankung verlangsamen. Warum und/oder zu welchem Zeitpunkt diese schützenden Wirkungen des NLRP3-Inflammasoms verloren gehen und die adversen Mechanismen dominieren, sollte Forschungsgegenstand zukünftiger Studien sein. Auf jeden Fall stellt das NLRP3-Inflammasom einen interessanten Ansatzpunkt für die Therapie der niedriggradigen Entzündung bei Adipositas dar und die Verfügbarkeit von klinischen Antagonisten von IL-1 β eröffnet neue Möglichkeiten zur Therapie von T2DM und kardiovaskulären Erkrankungen im Kontext von Adipositas [113].

NLRP12

NLRP12 ist ein antiinflammatorisches NLR-Protein, welches die kanonische und nicht kanonische NF- κ B- und ERK-Aktivierung hemmt und die Entwicklung einer Colitis sowie eines Kolonkarzinoms negativ beeinflusst [114, 115]. Vor Kurzem wurde gezeigt, dass NLRP12 durch Beeinflussung der Darmmikrobiota vor Fettleibigkeit schützen kann [116].

Truax et al. konnten zeigen, dass *Nlrp12*^{-/-}-Mäuse während einer HFD verglichen mit WT-Mäusen einen geringeren Energieumsatz hatten, mehr an Gewicht zunahmten und eine erhöhte Insulintoleranz in der Leber und im weißen Fettgewebe aufwiesen [116]. *Nlrp12*^{-/-}-Mäuse auf HFD hatten erhöhte Konzentra-

tionen der proinflammatorischen Zytokine TNF- α und IL-6 im Serum und eine vermehrte Anzahl entzündlicher Makrophagen im Fettgewebe. Diese Befunde korrelierten mit einer vermehrten Sekretion antimikrobieller Peptide und einer stärker reduzierten Diversität des Mikrobioms und erhöhten Entzündung im Kolon in den *Nlrp12*^{-/-}-Mäusen. Truax et al. konnten eine Assoziation zwischen dem verstärkten Vorhandensein von Bakterien der Familie Erysipelotrichaceae im Darm und Adipositas aufzeigen, wohingegen eine Behandlung mit Bakterien der Familie Lachnospiraceae oder kurzkettigen Fettsäuren (engl. short chain fatty acids, SCFAs) die Gewichtszunahme und die Glukosespiegel in den *NLRP12*^{-/-}-Mäusen reduzierte, sowie den Glukosemetabolismus und die Insulinsensitivität verbesserte [116].

Diese Daten deuten darauf hin, dass NLRP12 über die Beeinflussung des Mikrobioms eine protektive Funktion bei der Entwicklung von Adipositas und einer IR besitzt. Darüber hinaus zeigen sie, dass NLRP12 die Adipositas-assoziierte Inflammationsaktivierung inhibiert.

Zusammenfassung

Die hier diskutierten Ergebnisse deuten auf eine wichtige Rolle von NLRs bei Adipositas hin. Derzeit verfügbare Daten belegen eine klare Funktion von NLRP3, NLRP12, NOD1 und NOD2 in Tiermodellen und konnten mechanistische Details aufklären (für eine Übersicht über die wichtigsten Effekte der behandelten NLRs bei Adipositas siehe ► Tab. 1). NOD1 und NLRP3 tragen über die Induktion proinflammatorischer Zytokine tendenziell zur Entstehung der Adipositas, IR und niedriggradigen Entzündung bei, während NOD2 durch die Induktion des Transkriptionsfaktors IRF4 und NLRP12 über eine Veränderung der Mikrobiota eine protektive Rolle zugeschrieben wird. Was die Aktivierung der NLRs auslöst, ist jedoch noch nicht im Detail verstanden. Hier wird sowohl die „klassische“ Aktivierung durch PAMPs und DAMPs als auch eine Aktivierung durch Fettsäuren diskutiert. Eine zentrale Frage für die aktuelle Forschung ist daher, ob der Beitrag dieser Proteine zur Adipositas-assoziierten niedriggradigen Entzündung „direkt“ ist, indem höhere Belastungen bakterieller Substanzen im Serum in einer Entzündung des Gewebes resultieren, oder ob diese NLR-Proteine auch über andere Wege, unabhängig von ihrer Funktion als Mustererkennungsrezeptoren, dazu beitragen. Das Fehlen einer gut belegten Funktion von NLR5 als PRR und die Tatsache, dass die Aktivierung von NOD2 durch bakterielle Liganden niedriggradige Entzündungen bei hoher Fettaufnahme reduzieren kann, lassen auch eine PRR-unabhängige Funktion dieser NLR-Proteine vermuten. Genetische Assoziationsanalysen sind geeignet, die Rolle der humanen NLR-Proteine in Adipositas zu ergründen. Auf Basis der oben vorgestellten Daten bieten NLR-Proteine ein attraktives Ziel für die Therapie der Adipositas und Adipositas-assoziiierter Erkrankungen. Antikörper gegen IL-1 β (Canakinumab, Gevokizumab, LY2189) und IL-1-Rezeptor-Antagonisten (Anakinra) stellen potenzielle Therapeutika für T2DM und Arteriosklerose dar und wurden in Humanstudien bereits positiv getestet [106, 117–122]. Darüber hinaus könnten synthetische NOD2-Aktivatoren wie Mifamurtid zur Erhö-

► Tab. 1 Übersicht über die Effekte verschiedener NLRs bei Adipositas.

NLR	Modell	Funktion	Quelle	
NOD1	Maus	<i>Nod1</i> ^{-/-} Entzündung im Fettgewebe ↓ Entwicklung einer IR nach hochkalorischer Diät ↓ Gewichtszunahme ↓	[5, 27, 28]	
		NOD1-Liganden im Serum bei HFD ↑	[28]	
	<i>in vitro</i>	3T3-L1-Adipozyten: Hemmung der Adipozytendifferenzierung, Induktion Lipolyse, Induktion proinflammatorischer Zytokine, IR ↑	[29–31]	
	Mensch	T2DM-Patienten, Frauen mit Gestationsdiabetes: Expression NOD1 ↑, Entzündungsreaktion nach TriDAP-Stimulation ↑	[34, 35]	
		Fettgewebe von Patienten mit metabolischem Syndrom: Expression NOD1 ↑	[36]	
	<i>in vitro</i>	primäre humane Adipozyten: Expression NOD1 ↑, Insulin-vermittelte Signaltransduktion ↓	[33]	
NOD2	Maus	protektive Wirkung <i>Nod2</i> ^{-/-} Entzündung ↑, Insulinsensitivität ↓, Gewichtszunahme ↑ Veränderung Darmmikrobiota bei HFD	[37–39] [39]	
NLRP3	Maus	Expression NLRP3 und IL-1β im Fettgewebe bei Adipositas ↑	[66, 68, 69]	
		Korrelation mit IR, Differenzierung ATMs zu M1-Phänotyp Adipositas ↓, IR ↓	[68]	
		<i>Nlrp3</i> ^{-/-} IR ↓, Infiltration von Makrophagen ins Fettgewebe ↓ Serumglukose- und Insulinlevel ↓ Schutz vor HFD-induzierter, IL-1β-vermittelter β-Zell-Fibrose Verbesserung Progression NAFLD und Leberfibrose	[70–72] [71] [71] [111]	
		Adipöse (<i>ob/ob</i>) und diabetische (<i>db/db</i>) Mäuse: IL-1β mRNA ↑ und Insulinsignaltransduktion ↓ im Fettgewebe	[74]	
		<i>Caspase-1</i> ^{-/-} , <i>Nlrp3</i> ^{-/-} , <i>Asc</i> ^{-/-} , <i>IL-1β</i> ^{-/-} sowie <i>IL-18</i> ^{-/-} Anzahl arteriosklerotischer Läsionen ↓	[17, 93–97, 112]	
		protektive Effekte <i>IL-1R</i> ^{-/-} spontane Entwicklung von Adipositas und IR	[102]	
		<i>Asc</i> ^{-/-} Gewichtszunahme unter HFD ↑ Nüchtern glukose- und Insulinlevel ↑ Glukosetoleranz ↓ Verlauf NAFLD schwerwiegender	[104]	
		<i>IL-18</i> ^{-/-} spontane Entwicklung von Adipositas, Hyperglykämie und IR	[108]	
		<i>in vitro</i>	NLRP3-abhängige Aktivierbarkeit primärer myeloischer Vorläuferzellen nach WD ↑	[97]
		Stimulation primärer Makrophagen mit Ceramid und Palmitat: Serum IL-1β NLRP3-abhängig ↑	[68, 72]	
	<i>Caspase-1</i> ^{-/-} Insulinsensitivität ↑ in primären Adipozyten	[76]		
Stimulation 3T3-L1-Adipozyten mit IL-1β: Insulinsignaltransduktion ↓	[74]			
protektiver Effekt: <i>IL-1β</i> ^{-/-} in primären Monozyten: Insulinausschüttung postprandial ↓	[107]			

► Tab. 1 (Fortsetzung)

NLR	Modell	Funktion	Quelle
NLRP3	Mensch	die Level an NLRP3 und IL-1beta im Fettgewebe bei Adipositas ↑ und korrelieren mit IR	[64–67]
		NLRP3-, ASC-, Caspase-1- und IL-1β mRNA und Protein bei koronarer Arteriosklerose ↑	[91, 92]
		Anwendung von IL-1-Rezeptor-Antagonist: Plasmaglukosespiegel und systemische Inflammation ↓	[106]
		Insulinsignaltransduktion durch IL-1β in humanen Adipozyten adipöser Patienten ↓	[74]
		Stimulation von Makrophagen mit Palmitat: Serum IL-1β NLRP3-abhängig ↑	[80]
NLRP6	Maus	protektive Wirkung <i>Nlrp6</i> ^{-/-} : Verlauf NAFLD schwerwiegender	[104]
NLRP12	Maus	protektive Wirkung <i>Nlrp12</i> ^{-/-} : Diversität der Mikrobiota ↓, Körpergewicht ↑ Insulinsensitivität ↓ Entzündung im Fettgewebe ↑, Serumzytokine ↑	[116]
NLR5	Mensch	Assoziation von <i>NLR5</i> -Modifikationen mit Adipositas	[59]

Übersicht über die wichtigsten Effekte von NOD1, NOD2, NLRP3, NLRP6, NLRP12 und NLR5 bei Adipositas in Maus-, Human-Studien *in vivo* und *in vitro* (IR = Insulinresistenz, HFD = high-fat diet, T2DM = Typ-2-Diabetes mellitus, ATMs = Fettgewebsmakrophagen, NAFLD = nichtalkoholische Fettlebererkrankung, WD = Western Diet [eine WD bezeichnet ein Ernährungsmuster reich an einfachen Kohlenhydraten und gesättigten Fettsäuren sowie arm an Ballaststoffen])

hung der Insulinsensitivität eingesetzt werden [38], bzw. Inhibitoren der RIP2-Kinase [55, 56] die negativen Folgen einer NOD1-Aktivierung eventuell begrenzen.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Ng M, Fleming T, Robinson M et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014; 384: 766–781
- [2] Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415–1428
- [3] Konnopka A, Dobroschke A, Lehnert T et al. [The Costs of Overweight and Obesity: a Systematic Review]. *Gesundheitswesen* 2018; 80: 471–481
- [4] Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006; 444: 860–867
- [5] Schertzer JD, Klip A. Give a NOD to insulin resistance. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism* 2011; 301: E585–586
- [6] Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology (Baltimore, Md)* 2003; 37: 917–923
- [7] Mehta R, Neupane A, Wang L et al. Expression of NALPs in adipose and the fibrotic progression of non-alcoholic fatty liver disease in obese subjects. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 208
- [8] Olefsky JM, Glass CK. Macrophages, inflammation, and insulin resistance. *Annu Rev Physiol* 2010; 72: 219–246
- [9] Shoelson SE, Lee J, Yuan M. Inflammation and the IKK beta/I kappa B/NF-kappa B axis in obesity- and diet-induced insulin resistance. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27 (Suppl. 03): S49–52
- [10] Weisberg SP, McCann D, Desai M et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *The Journal of clinical investigation* 2003; 112: 1796–1808
- [11] Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annual review of immunology* 2011; 29: 415–445
- [12] Haneklaus M, O'Neill LA. NLRP3 at the interface of metabolism and inflammation. *Immunol Rev* 2015; 265: 53–62
- [13] Legrand-Poels S, Esser N, L'Homme L et al. Free fatty acids as modulators of the NLRP3 inflammasome in obesity/type 2 diabetes. *Biochem Pharmacol* 2014; 92: 131–141
- [14] Kim YK, Shin JS, Nahm MH. NOD-Like Receptors in Infection, Immunity, and Diseases. *Yonsei Med J* 2016; 57: 5–14
- [15] Motta V, Soares F, Sun T et al. NOD-like receptors: versatile cytosolic sentinels. *Physiol Rev* 2015; 95: 149–178
- [16] Arnold C, Kienes I, Sowa AS, Kufer TA. NOD-like Receptors. Chichester: eLS John Wiley & Sons, Ltd; 2018; doi:10.1002/9780470015902.a0026236
- [17] Duewell P, Kono H, Rayner KJ et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature* 2010; 464: 1357–1361
- [18] Ting JP, Lovering RC, Alnemri ES et al. The NLR gene family: a standard nomenclature. *Immunity* 2008; 28: 285–287
- [19] Jo EK, Kim JK, Shin DM et al. Molecular mechanisms regulating NLRP3 inflammasome activation. *Cell Mol Immunol* 2016; 13: 148–159
- [20] Munoz-Planillo R, Kuffa P, Martinez-Colon G et al. K(+) efflux is the common trigger of NLRP3 inflammasome activation by bacterial toxins and particulate matter. *Immunity* 2013; 38: 1142–1153

- [21] Petrilli V, Papin S, Dostert C et al. Activation of the NALP3 inflammasome is triggered by low intracellular potassium concentration. *Cell Death Differ* 2007; 14: 1583–1589
- [22] Vladimer GI, Marty-Roix R, Ghosh S et al. Inflammasomes and host defenses against bacterial infections. *Curr Opin Microbiol* 2013; 16: 23–31
- [23] Meissner TB, Li A, Biswas A et al. NLR family member NLRC5 is a transcriptional regulator of MHC class I genes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 13794–13799
- [24] Steimle V, Otten LA, Zufferey M et al. Complementation cloning of an MHC class II transactivator mutated in hereditary MHC class II deficiency (or bare lymphocyte syndrome). (*Erstdruck Cell* 1993; 75:135–146.) *J Immunol* 2007; 178: 6677–6688
- [25] Wolf AJ, Underhill DM. Peptidoglycan recognition by the innate immune system. *Nature reviews Immunology* 2018; doi:10.1038/nri.2017.136
- [26] Philpott DJ, Sorbara MT, Robertson SJ et al. NOD proteins: regulators of inflammation in health and disease. *Nature reviews Immunology* 2014; 14: 9–23
- [27] Schertzer JD, Tamrakar AK, Magalhaes JG et al. NOD1 activators link innate immunity to insulin resistance. *Diabetes* 2011; 60: 2206–2215
- [28] Chan KL, Tam TH, Boroumand P et al. Circulating NOD1 Activators and Hematopoietic NOD1 Contribute to Metabolic Inflammation and Insulin Resistance. *Cell Rep* 2017; 18: 2415–2426
- [29] Purohit JS, Hu P, Burke SJ et al. The effects of NOD activation on adipocyte differentiation. *Obesity* 2013; 21: 737–747
- [30] Chi W, Dao D, Lau TC et al. Bacterial peptidoglycan stimulates adipocyte lipolysis via NOD1. *PloS one* 2014; 9: e97675
- [31] Zhao L, Hu P, Zhou Y et al. NOD1 activation induces proinflammatory gene expression and insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism* 2011; 301: E587–598
- [32] Duggan BM, Foley KP, Henriksbo BD et al. Tyrosine kinase inhibitors of Ripk2 attenuate bacterial cell wall-mediated lipolysis, inflammation and dysglycemia. *Scientific reports* 2017; 7: 1578
- [33] Zhou YJ, Zhou H, Li Y et al. NOD1 activation induces innate immune responses and insulin resistance in human adipocytes. *Diabetes & metabolism* 2012; 38: 538–543
- [34] Shiny A, Regin B, Balachandrar V et al. Convergence of innate immunity and insulin resistance as evidenced by increased nucleotide oligomerization domain (NOD) expression and signaling in monocytes from patients with type 2 diabetes. *Cytokine* 2013; 64: 564–570
- [35] Lappas M. NOD1 expression is increased in the adipose tissue of women with gestational diabetes. *The Journal of endocrinology* 2014; 222: 99–112
- [36] Zhou YJ, Liu C, Li CL et al. Increased NOD1, but not NOD2, activity in subcutaneous adipose tissue from patients with metabolic syndrome. *Obesity* 2015; doi:10.1002/oby.21113
- [37] Denou E, Lolmede K, Garidou L et al. Defective NOD2 peptidoglycan sensing promotes diet-induced inflammation, dysbiosis, and insulin resistance. *EMBO molecular medicine* 2015; 7: 259–274
- [38] Cavallari JF, Fullerton MD, Duggan BM et al. Muramyl Dipeptide-Based Postbiotics Mitigate Obesity-Induced Insulin Resistance via IRF4. *Cell Metab* 2017; 25: 1063–1074, e1063
- [39] Rodriguez-Nunez I, Caluag T, Kirby K et al. Nod2 and Nod2-regulated microbiota protect BALB/c mice from diet-induced obesity and metabolic dysfunction. *Scientific reports* 2017; 7: 548
- [40] Robertson SJ, Zhou JY, Geddes K et al. Nod1 and Nod2 signaling does not alter the composition of intestinal bacterial communities at homeostasis. *Gut microbes* 2013; 4: 222–231
- [41] Serino M, Luche E, Gres S et al. Metabolic adaptation to a high-fat diet is associated with a change in the gut microbiota. *Gut* 2012; 61: 543–553
- [42] Tremaroli V, Backhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature* 2012; 489: 242–249
- [43] Backhed F, Manchester JK, Semenkovich CF et al. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2007; 104: 979–984
- [44] Cani PD, Amar J, Iglesias MA et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007; 56: 1761–1772
- [45] Cani PD, Bibiloni R, Knauf C et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes* 2008; 57: 1470–1481
- [46] Luck H, Tsai S, Chung J et al. Regulation of obesity-related insulin resistance with gut anti-inflammatory agents. *Cell Metab* 2015; 21: 527–542
- [47] Erridge C, Attina T, Spickett CM et al. A high-fat meal induces low-grade endotoxemia: evidence of a novel mechanism of postprandial inflammation. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 1286–1292
- [48] Zhao L, Kwon MJ, Huang S et al. Differential modulation of Nods signaling pathways by fatty acids in human colonic epithelial HCT116 cells. *The Journal of biological chemistry* 2007; 282: 11618–11628
- [49] Zhou YJ, Tang YS, Song YL et al. Saturated fatty acid induces insulin resistance partially through nucleotide-binding oligomerization domain 1 signaling pathway in adipocytes. *Chin Med Sci J* 2013; 28: 211–217
- [50] Dasu MR, Jialal I. Free fatty acids in the presence of high glucose amplify monocyte inflammation via Toll-like receptors. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism* 2011; 300: E145–154
- [51] Lancaster GI, Langley KG, Berglund NA et al. Evidence that TLR4 Is Not a Receptor for Saturated Fatty Acids but Mediates Lipid-Induced Inflammation by Reprogramming Macrophage Metabolism. *Cell Metab* 2018; 27: 1096–1110, e1095
- [52] Talukdar S, Olefsky JM, Osborn O. Targeting GPR120 and other fatty acid-sensing GPCRs ameliorates insulin resistance and inflammatory diseases. *Trends Pharmacol Sci* 2011; 32: 543–550
- [53] Ozbayer C, Kurt H, Kebapci MN et al. Effects of genetic variations in the genes encoding NOD1 and NOD2 on type 2 diabetes mellitus and insulin resistance. *J Clin Pharm Ther* 2017; 42: 98–102
- [54] Cuda C, Badawi A, Karmali M et al. Effects of polymorphisms in nucleotide-binding oligomerization domains 1 and 2 on biomarkers of the metabolic syndrome and type II diabetes. *Genes Nutr* 2012; 7: 427–435
- [55] Haile PA, Votta BJ, Marquis RW et al. The Identification and Pharmacological Characterization of 6-(tert-Butylsulfonyl)-N-(5-fluoro-1H-indazol-3-yl)quinolin-4-amine (GSK583), a Highly Potent and Selective Inhibitor of RIP2 Kinase. *Journal of medicinal chemistry* 2016; 59: 4867–4880
- [56] Nachbur U, Stafford CA, Bankovacki A et al. A RIPK2 inhibitor delays NOD signalling events yet prevents inflammatory cytokine production. *Nature communications* 2015; 6: 6442
- [57] Neerincx A, Rodriguez GM, Steimle V et al. NLRC5 controls basal MHC class I gene expression in an MHC enhanceosome-dependent manner. *Journal of immunology* 2012; 188: 4940–4950
- [58] Staehli F, Ludigs K, Heinz LX et al. NLRC5 deficiency selectively impairs MHC class I – dependent lymphocyte killing by cytotoxic T cells. *Journal of immunology* 2012; 188: 3820–3828
- [59] Meeks KAC, Henneman P, Venema A et al. An epigenome-wide association study in whole blood of measures of adiposity among Ghanaians: the RODAM study. *Clin Epigenetics* 2017; 9: 103

- [60] Benko S, Kovacs EG, Hezel F et al. NLR5 Functions beyond MHC I Regulation – What Do We Know So Far? *Front Immunol* 2017; 8: 150
- [61] Carneiro LA, Fritz JO, Kufer TA et al. NLRs: Nucleotide-Binding Domain and Leucine-Rich-Repeat-Containing Proteins. *EcoSal Plus* 2009; 3: doi:10.1128/ecosalplus.8.8.3
- [62] Sepehri Z, Kiani Z, Afshari M et al. Inflammasomes and type 2 diabetes: An updated systematic review. *Immunol Lett* 2017; 192: 97–103
- [63] Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes. *Cell* 2010; 140: 821–832
- [64] Serena C, Keiran N, Ceperuelo-Mallafre V et al. Obesity and Type 2 Diabetes Alters the Immune Properties of Human Adipose Derived Stem Cells. *Stem Cells* 2016; 34: 2559–2573
- [65] Esser N, L'Homme L, De Roover A et al. Obesity phenotype is related to NLRP3 inflammasome activity and immunological profile of visceral adipose tissue. *Diabetologia* 2013; 56: 2487–2497
- [66] Yin Z, Deng T, Peterson LE et al. Transcriptome analysis of human adipocytes implicates the NOD-like receptor pathway in obesity-induced adipose inflammation. *Mol Cell Endocrinol* 2014; 394: 80–87
- [67] Bando S, Fukuda D, Soeki T et al. Expression of NLRP3 in subcutaneous adipose tissue is associated with coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2015; 242: 407–414
- [68] Vandanmagsar B, Youm YH, Ravussin A et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat Med* 2011; 17: 179–188
- [69] Nagareddy PR, Kraakman M, Masters SL et al. Adipose tissue macrophages promote myelopoiesis and monocytosis in obesity. *Cell Metab* 2014; 19: 821–835
- [70] Stienstra R, van Diepen JA, Tack CJ et al. Inflammasome is a central player in the induction of obesity and insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 15324–15329
- [71] Youm YH, Adijiang A, Vandanmagsar B et al. Elimination of the NLRP3-ASC inflammasome protects against chronic obesity-induced pancreatic damage. *Endocrinology* 2011; 152: 4039–4045
- [72] Wen H, Gris D, Lei Y et al. Fatty acid-induced NLRP3-ASC inflammasome activation interferes with insulin signaling. *Nat Immunol* 2011; 12: 408–415
- [73] Capurso C, Capurso A. From excess adiposity to insulin resistance: the role of free fatty acids. *Vascul Pharmacol* 2012; 57: 91–97
- [74] Jager J, Gremeaux T, Cormont M et al. Interleukin-1beta-induced insulin resistance in adipocytes through down-regulation of insulin receptor substrate-1 expression. *Endocrinology* 2007; 148: 241–251
- [75] Engin AB. Adipocyte-Macrophage Cross-Talk in Obesity. *Adv Exp Med Biol* 2017; 960: 327–343
- [76] Stienstra R, Joosten LA, Koenen T et al. The inflammasome-mediated caspase-1 activation controls adipocyte differentiation and insulin sensitivity. *Cell Metab* 2010; 12: 593–605
- [77] Masters SL, Dunne A, Subramanian SL et al. Activation of the NLRP3 inflammasome by islet amyloid polypeptide provides a mechanism for enhanced IL-1beta in type 2 diabetes. *Nat Immunol* 2010; 11: 897–904
- [78] Westwell-Roper CY, Chehroudi CA, Denroche HC et al. IL-1 mediates amyloid-associated islet dysfunction and inflammation in human islet amyloid polypeptide transgenic mice. *Diabetologia* 2015; 58: 575–585
- [79] Rheinheimer J, de Souza BM, Cardoso NS et al. Current role of the NLRP3 inflammasome on obesity and insulin resistance: A systematic review. *Metabolism* 2017; 74: 1–9
- [80] L'Homme L, Esser N, Riva L et al. Unsaturated fatty acids prevent activation of NLRP3 inflammasome in human monocytes/macrophages. *J Lipid Res* 2013; 54: 2998–3008
- [81] Macia L, Tan J, Vieira AT et al. Metabolite-sensing receptors GPR43 and GPR109A facilitate dietary fibre-induced gut homeostasis through regulation of the inflammasome. *Nature communications* 2015; 6: 6734
- [82] Vieira AT, Macia L, Galvao I et al. A Role for Gut Microbiota and the Metabolite-Sensing Receptor GPR43 in a Murine Model of Gout. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 1646–1656
- [83] Zhou R, Tardivel A, Thorens B et al. Thioredoxin-interacting protein links oxidative stress to inflammasome activation. *Nat Immunol* 2010; 11: 136–140
- [84] Traba J, Sack MN. The role of caloric load and mitochondrial homeostasis in the regulation of the NLRP3 inflammasome. *Cell Mol Life Sci* 2017; 74: 1777–1791
- [85] Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004; 114: 1752–1761
- [86] Heid ME, Keyel PA, Kamga C et al. Mitochondrial reactive oxygen species induces NLRP3-dependent lysosomal damage and inflammasome activation. *Journal of immunology (Baltimore, Md: 1950)* 2013; 191: 5230–5238
- [87] Zhou R, Yazdi AS, Menu P et al. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation. *Nature* 2011; 469: 221–225
- [88] Cnop M, Foulfelle F, Velloso LA. Endoplasmic reticulum stress, obesity and diabetes. *Trends Mol Med* 2012; 18: 59–68
- [89] Menu P, Mayor A, Zhou R et al. ER stress activates the NLRP3 inflammasome via an UPR-independent pathway. *Cell Death Dis* 2012; 3: e261
- [90] Rocha VZ, Libby P. Obesity, inflammation, and atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol* 2009; 6: 399–409
- [91] Zheng F, Xing S, Gong Z et al. NLRP3 inflammasomes show high expression in aorta of patients with atherosclerosis. *Heart Lung Circ* 2013; 22: 746–750
- [92] Paramel Varghese G, Folkersen L, Strawbridge RJ et al. NLRP3 Inflammasome Expression and Activation in Human Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: doi:10.1161/JAHA.115.003031
- [93] Hendriks T, Jeurissen ML, van Gorp PJ et al. Bone marrow-specific caspase-1/11 deficiency inhibits atherosclerosis development in Ldlr(-/-) mice. *FEBS J* 2015; 282: 2327–2338
- [94] Gage J, Hasu M, Thabet M et al. Caspase-1 deficiency decreases atherosclerosis in apolipoprotein E-null mice. *Can J Cardiol* 2012; 28: 222–229
- [95] Mallat Z, Corbaz A, Scoazec A et al. Interleukin-18/interleukin-18 binding protein signaling modulates atherosclerotic lesion development and stability. *Circ Res* 2001; 89: E41–45
- [96] Kirii H, Niwa T, Yamada Y et al. Lack of interleukin-1beta decreases the severity of atherosclerosis in ApoE-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 656–660
- [97] Christ A, Gunther P, Lauterbach MAR et al. Western Diet Triggers NLRP3-Dependent Innate Immune Reprogramming. *Cell* 2018; 172: 162–175, e114
- [98] Rajamäki K, Lappalainen J, Öörni K et al. Cholesterol crystals activate the NLRP3 inflammasome in human macrophages: a novel link between cholesterol metabolism and inflammation. *PLoS One* 2010; 5: e11765. doi:10.1371/journal.pone.0011765
- [99] Peng K, Liu L, Wei D et al. P2X7R is involved in the progression of atherosclerosis by promoting NLRP3 inflammasome activation. *Int J Mol Med* 2015; 35: 1179–1188
- [100] Stachon P, Heidenreich A, Merz J et al. P2X7 Deficiency Blocks Lesional Inflammasome Activity and Ameliorates Atherosclerosis in Mice. *Circulation* 2017; 135: 2524–2533
- [101] Guo C, Chi Z, Jiang D et al. Cholesterol Homeostatic Regulator SCAP-SREBP2 Integrates NLRP3 Inflammasome Activation and Cholesterol

- Biosynthetic Signaling in Macrophages. *Immunity* 2018; 49: 842–856 e847
- [102] Garcia MC, Wernstedt I, Berndtsson A et al. Mature-onset obesity in interleukin-1 receptor I knockout mice. *Diabetes* 2006; 55: 1205–1213
- [103] Chida D, Osaka T, Hashimoto O et al. Combined interleukin-6 and interleukin-1 deficiency causes obesity in young mice. *Diabetes* 2006; 55: 971–977
- [104] Henao-Mejia J, Elinav E, Jin C et al. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature* 2012; 482: 179–185
- [105] del Rey A, Besedovsky H. Interleukin 1 affects glucose homeostasis. *The American journal of physiology* 1987; 253: R794–798
- [106] Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A et al. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2007; 356: 1517–1526
- [107] Dror E, Dalmas E, Meier DT et al. Postprandial macrophage-derived IL-1beta stimulates insulin, and both synergistically promote glucose disposal and inflammation. *Nature immunology* 2017; 18: 283–292
- [108] Rothe H, Hausmann A, Casteels K et al. IL-18 inhibits diabetes development in nonobese diabetic mice by counterregulation of Th1-dependent destructive insulinitis. *J Immunol* 1999; 163: 1230–1236
- [109] Elinav E, Strowig T, Kau AL et al. NLRP6 inflammasome regulates colonic microbial ecology and risk for colitis. *Cell* 2011; 145: 745–757
- [110] Chen GY, Liu M, Wang F et al. A functional role for Nlrp6 in intestinal inflammation and tumorigenesis. *Journal of immunology (Baltimore, Md: 1950)* 2011; 186: 7187–7194
- [111] Wree A, McGeough MD, Pena CA et al. NLRP3 inflammasome activation is required for fibrosis development in NAFLD. *J Mol Med (Berl)* 2014; 92: 1069–1082
- [112] Elhage R, Jawien J, Rudling M et al. Reduced atherosclerosis in interleukin-18 deficient apolipoprotein E-knockout mice. *Cardiovasc Res* 2003; 59: 234–240
- [113] Esser N, Paquot N, Scheen AJ. Anti-inflammatory agents to treat or prevent type 2 diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2015; 24: 283–307
- [114] Zaki MH, Vogel P, Malireddi RK et al. The NOD-like receptor NLRP12 attenuates colon inflammation and tumorigenesis. *Cancer cell* 2011; 20: 649–660
- [115] Allen IC, Wilson JE, Schneider M et al. NLRP12 suppresses colon inflammation and tumorigenesis through the negative regulation of noncanonical NF-kappaB signaling. *Immunity* 2012; 36: 742–754
- [116] Truax AD, Chen L, Tam JW et al. The Inhibitory Innate Immune Sensor NLRP12 Maintains a Threshold against Obesity by Regulating Gut Microbiota Homeostasis. *Cell host & microbe* 2018; 24: 364–378. e366
- [117] Hensen J, Howard CP, Walter V et al. Impact of interleukin-1beta antibody (canakinumab) on glycaemic indicators in patients with type 2 diabetes mellitus: results of secondary endpoints from a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Metab* 2013; 39: 524–531
- [118] Ridker PM, Howard CP, Walter V et al. Effects of interleukin-1beta inhibition with canakinumab on hemoglobin A1c, lipids, C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen: a phase IIb randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 2012; 126: 2739–2748
- [119] Cavelti-Weder C, Babians-Brunner A, Keller C et al. Effects of gevokizumab on glycemia and inflammatory markers in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35: 1654–1662
- [120] Sloan-Lancaster J, Abu-Raddad E, Polzer J et al. Double-blind, randomized study evaluating the glycemic and anti-inflammatory effects of subcutaneous LY2189102, a neutralizing IL-1beta antibody, in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36: 2239–2246
- [121] van Asseldonk EJ, Stienstra R, Koenen TB et al. Treatment with Anakinra improves disposition index but not insulin sensitivity in non-diabetic subjects with the metabolic syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2119–2126
- [122] Ridker PM, Everett BM, Thuren T et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med* 2017; 377: 1119–1131