

## نقش محور اینفلامازوم-پروپتوز و ارتباط آن با میتوکندری در آسیب ایسکمیک قلبی: پیامدها برای محافظت قلبی

رضا بدل زاده<sup>۱\*</sup>

۱- استاد فیزیولوژی پزشکی، دانشکده فیزیولوژی، مرکز تحقیقات پزشکی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

رضا بدل زاده: reza.badalzadeh@gmail.com

### چکیده

هدف: آسیب ایسکمیک قلبی و انفارکتوس قلبی حاد برجسته ترین علت موارد مرگ و میر در سراسر جهان است. مولکول چند پروتئینی اینفلامازوم (inflammasome) که در پاسخ های ایمنی ذاتی دخالت دارد، فرآیند مرگ سلولی مرتبط با آن به نام پروپتوز (pyroptosis) به عنوان عامل تعیین گر در پاتوژنز آسیب ایسکمیک قلبی شناخته شده است. اینفلامازوم در پاسخ به سیگنال های خطر مختلف فعال می شود و منجر به فعال سازی مولکول های کاسپاز-۱ و گاسدرمین (gasdermin) و سپس پردازش و آزادسازی سایتوکین های پیش برنده التهابی شامل اینترلوکین یک بتا و اینترلوکین ۱۸ می شود. سپس پروپتوز به عنوان یک نوع التهابی از مرگ برنامه ریزی شده سلولی، به وسیله کاسپاز-۱/گاسدرمین آغاز گشته و با تشکیل منافذی در غشای سلول و آزادسازی الگوهای مولکولی مرتبط با آسیب (DAMP) و سایتوکین ها، گسترش پاسخ التهابی را تسهیل می کند. در طی بیماری قلبی، اختلال در عملکرد میتوکندری رخ می دهد که منجر به آزادسازی DAMP های میتوکندری و فعال سازی سیگنالینگ اینفلامازوم وابسته به NLRP3 می شود. برعکس، فعال سازی محور اینفلامازوم-پروپتوز نیز ممکن است باعث آسیب میتوکندری و نقص عملکرد آن شود و بنابراین، چرخه ای معیوب از آسیب سلولی را ایجاد کند. به علاوه، تعامل پیچیده بین اینفلامازوم، پروپتوز و میتوکندری به ویژه در حضور عوامل خطر قلبی مانند فشارخون بالا، دیابت، چاقی و پیری، آسیب قلبی را تشدید می کند. حفظ عملکرد طبیعی میتوکندری، تنظیم فعال سازی اینفلامازوم و یا مهار پروپتوز، به صورت فارماکولوژیک یا ژنتیکی، اخیراً اثرات امیدبخشی در مدیریت آسیب ایسکمیک نشان داده است. درک تعامل پیچیده میان محور اینفلامازوم-پروپتوز و ارتباط آن با میتوکندری می تواند در توسعه راهکارهای درمانی نوین برای محافظت قلبی در برابر آسیب های ایسکمیک به ویژه در بیماران دارای عوامل خطر قلبی-عروقی کمک شایانی کند. رمزگشایی مکانیسم های دقیق این تعاملات، فرآیند ترجمان دانش و انتقال این یافته ها به کاربردهای بالینی را تسهیل خواهد کرد.

واژه های کلیدی: آسیب ایسکمیک قلبی، پروپتوز، سیگنالینگ اینفلامازوم وابسته به NLRP3



# The Role of Inflammasome/Pyroptosis Axis and its Link to Mitochondria in Myocardial Ischemic Injury: Implications for Cardioprotection

Reza Badalzadeh<sup>1\*</sup>

*1- Professor of Medical Physiology, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Molecular Medicine Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Iran*

Reza Badalzadeh: reza.badalzadeh@gmail.com

**Introduction:** Myocardial ischemic injury and acute myocardial infarction is a leading cause of morbidity and mortality worldwide. The inflammasome, a multiprotein complex involved in the innate immune response, and its associated cell-death process, pyroptosis, have emerged as critical players in the pathogenesis of myocardial ischemic injury. The inflammasome is activated in response to diverse danger signals, and leads to the activation of caspase-1 and gasdermin and subsequent processing and release of pro-inflammatory cytokines interleukin (IL)-1 $\beta$  and IL-18. Then, pyroptosis as a highly inflammatory form of programmed cell death is mediated by caspase-1/gasdermin and involves the formation of plasma membrane pores, culminating in the release of danger-associated molecular patterns (DAMPs) and cytokines, thereby propagating the inflammatory response. During cardiac disease, mitochondrial dysfunction occurs, resulting in the release of mitochondrial DAMPs and the activation of NLRP3 inflammasome signaling. Conversely, inflammasome/pyroptosis activation can also cause mitochondrial damage and impair mitochondrial function, creating a vicious cycle of cellular injury. Additionally, the intricate interplay between the inflammasome, pyroptosis, and mitochondria further exacerbates the damages in the presence of cardiovascular comorbidities, such as hypertension, diabetes, obesity, and ageing. Preserving mitochondrial function, modulating the inflammasome activation, or inhibiting pyroptosis, either by pharmacological or genetic manipulations, has recently shown promising effects against ischemic injury. Understanding the complex interplay between the inflammasome/pyroptosis axis and its connection to mitochondria may provide valuable insights into the development of novel therapeutic strategies for myocardial ischemic injury and cardioprotection, especially in patients with comorbidities. Unraveling the precise mechanisms underlying these interactions would facilitate the translation of these findings into clinical applications.

**Keywords:** Myocardial ischemic injury, Pyroptosis, NLRP3 Inflammasome signaling

