

Presente y porvenir del inflammasoma

J. Sillero F. de Cañete

El término *inflammasoma* es poco conocido, pese a su sonoridad atractiva; en todo caso, debemos anticipar que se trata de una estructura importante, que si ya tiene gran juego, sin duda debe ganar relevancia en el futuro. De ahí el título que hemos escogido para este comentario.

En esencia, se trata de *un complejo proteico que cumple misiones decisivas en el sistema de inmunidad innata*. El sistema inmune consta de

dos dispositivos funcionales: innato y adaptativo. El innato representa la primera línea defensiva, la más inmediata e inespecífica, y cuando se ve superada por la noxa invasora entra en juego el sistema adaptativo, caracterizado por la especificidad de substrato y memoria del contacto, que puede prolongarse más o menos indefinidamente. En uno y otro, la respuesta efectora incluye elementos formes y sustancias solubles (1).

En esquema:

INMUNIDAD INNATA

Características:

Inespecificidad - No memoria

Recursos:

Células

Macrófagos

Neutrófilos

NK (*Natural Killer*)

E. solubles

Lisozima

Complemento

Reactantes de fase aguda
(PCR - IFN)

INMUNIDAD ADAPTATIVA

Características:

Especificidad - Memoria

Recursos:

Células

Linfocitos T

Linfocitos B

Presentadoras

E. solubles

Anticuerpos

Complemento

Citoquinas - Quimioquinas

En todo caso, el resultado es una *inflamación* que, mantenida en sus justos límites, es arma defensiva decisiva para la supervivencia, pero que

—según ocurre con harta frecuencia— cuando se exagera o prolonga puede provocar daños incluso irreparables en el organismo del sujeto; de ahí el

Palabras clave: Inflammasoma. Inmunidad innata

Fecha de recepción: Noviembre 2006

Seminario Médico

Año 2007. Volumen 59, N.º 1. Págs. 80-84

papel de los diversos fármacos antiinflamatorios, de uso tan frecuente, que con toda probabilidad representan el recurso terapéutico de consumo más prevalente.

Concretándonos ya al terreno de la inmunidad innata, sabemos ahora que tanto los macrófagos como los granulocitos neutrófilos albergan inflammasoma en significativa cuantía. Dos tipos de inflammasoma –miembros de la familia proteica NALP– se conocen con detalle: NALP1 y NALP3, aunque probablemente hay más que serán identificados en el futuro (2). Funcionalmente, el inflammasoma posee unos «adaptadores específicos» capaces de promover actividad de las caspasas y, a su través, liberación de citoquinas proinflamatorias, tipo interleuquinas 1 β , y 18.

Pero vayamos por partes.

Concretándonos al inflammasoma NALP3, digamos que también se conoce como

criopirina, porque, activándose por la baja temperatura (*críos* = frío) puede inducir reacción febril (*piros* = fuego). Su hiperactividad patológica está en la base de al menos tres tipos de fiebre periódica familiar:

- Síndrome de Muckle-Wells, con la triada sordera perceptiva, brotes de fiebre y urticaria y mono- u oligoartritis (3).

- Síndrome autoinflamatorio familiar provocado por el frío (una mutación en el gen *CIAS1* idéntica es responsable de este proceso y del anterior (4).

- Enfermedad inflamatoria multisistémica neonatal o síndrome neurológico, cutáneo y articular infantil (también fruto de una *criopirina* mutante (5)).

La estructura de la *criopirina* consta de tres partes: PYD (dominio de *pirina*), NOD (dominio de oligomerización nucleosídica) y LRR (rico en repeticiones de leucina) (2).

Pero, además de la *criopirina* propiamente dicha, NALP3 contiene

CRIOPIRINA + ASC + CARDINAL + PROCASPASA-1 (NALP3)
 CASPASA-1 ACTIVADA
 PRO-INTERLEUQUINA-1 β —> INTERLEUQUINA-1 β

otros tres componentes con los cuales se articula: ASC, CARDINAL y PROCASPASA-1. La conjunción de todos ellos conduce al nacimiento de una caspasa-1 activada. Esta molécula es también conocida como enzima conversora de IL-1 β , porque es capaz de transformar la pro-interleuquina en IL-1 β , activada. Sabemos que esta citoquina (como IL-6, 12, 18, TNF, IFN) son otros tantos proinflamatorios poderosos (2).

El conjunto de adaptadores específicos no concluye aquí, en modo alguno: en forma paralela, FADD e Ipaf-1

promueven las caspasas 8 y 9 respectivamente. Ipaf es un receptor para la flagellina bacteriana (*salmonellas*). Se trata por tanto de un sistema muy complicado, sólo parcialmente deslindado (6).

Pero la relevancia de tal red no se limita al reconocimiento de su implicación en la génesis de determinados síndromes febriles periódicos familiares exóticos, sino que se postula como una estructura de gran importancia en problemas más comunes de inflamación bacteriana y microcristalina. Sobre este aspecto, merece la pena

una breve reflexión, basada en trabajos recientes.

Mariathasan et al. (7) publican en *Nature* (2004) un ensayo titulado *Differential activation of the inflammasome by caspase-1 adaptors ASC and Ipaf*, en el cual demuestran que los ratones nulos para ASC exhibían una maduración defectuosa de IL-1, e IL-18, mostrándose en consecuencia resistentes a la provocación de un shock endotóxico inducido por lipopolisacárido bacteriano. Además, la activación de la caspasa-1 en respuesta a un patógeno intracelular (*Salmonella typhimurium*) se ve seriamente interferida en los macrófagos nulos para ASC. Inesperadamente, cuando la deficiencia macrofágica se refiere a Ipaf, no se evidenciaba interferencia en la puesta en marcha de dicha caspasa. De ahí el título del artículo, que habla de activación diferencial.

Ulteriormente, estos investigadores han demostrado que el reconocimiento de los gram-negativos *S. typhimurium* y *Franciscella tularensis* por macrófagos no depende de la presencia de criopirina, sino que requiere de otros componentes del inflammasoma, lo que añade complejidad al sistema.

Por su parte, el grupo de Kanneganti (8) ha publicado más recientemente en *Nature* (2006) otro estudio muy parejo titulado *Bacterial RNA and small antiviral compounds activate caspase-1 through cryopyrin/Nalp3*. Concluyen que criopirina y ASC son esenciales para la activación por caspasa-1 de IL-1 β e IL-18, a título de respuesta a ARN bacteriano y a los compuestos imidazoquinolínicos R837 y R848.

Por contraste, la secreción de factor de necrosis tumoral e IL-6, activación de NF κ B y de proteínquinas activadas por mitógeno (MAPKS) no se ve afectada por la deficiencia de criopirina. Concluyen que se infiere de sus experiencias el rol esencial de criopirina en la defensa, a través de la puesta en marcha de caspasa-1 mediada por ARN.

No termina aquí el interés de este sistema inmune, sino que se extiende también a la respuesta frente a la agresión tisular microcristalina. En el terreno de la reumatología, el término artritis microcristalina se refiere primordialmente a dos entidades: gota y condrocalcinosis, que se caracterizan por depósito articular y en tejidos periarticulares de cristales de urato y pirofosfato cálcico respectivamente, conduciendo a cuadros flogóticos de notable intensidad. Tan exuberantes que, según nuestra personal experiencia, en no pocas instancias han sido confundidos con procesos flegmonosos bacterianos y tratados erróneamente con antibióticos.

En este terreno, tiene derecho de cita otro artículo aparecido en la misma revista (2006), con el encabezado *Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome*, firmado por Martinon (9) y otros miembros del departamento de Bioquímica de la Universidad de Lausanne. Han observado que los ratones deficientes en varios componentes del inflammasoma tales como caspasa-1, ASC y NALP3 se muestran incapaces para la activación de IL-1 β inducida por cristales de urato. A mayor abundamiento, en tales circunstancias queda impedido el flujo de neutrófilos en un modelo *in*

vivo de peritonitis producida por la inyección *in situ* de cristales de monourato sódico.

De todo lo que antecede se deduce el papel esencial del inflammasoma en el sistema innato de respuesta inmune. Al alcanzar este plano de relevancia, criopirina y sus moléculas acompañantes se convierten en punto de atención no sólo para un mejor conocimiento de la esencia de la inflamación que nos protege frente a agresiones propias o extrañas, sino también como un recurso manipu-

lable para modular su grado de respuesta e incluso como punto de impacto en el manejo de las llamadas artritis microcristalinas; un problema de la reumatología clásica, pero cuyo determinismo a nivel molecular no había sido reconocido hasta el presente (10). ✓

J. Sillero F. de Cañete, *Médico Internista. Miembro de la Asociación Española de Médicos Escritores.*

Referencias bibliográficas

1. ROITT, I.; BROSTOFF, J.; MALE, D.: «Inmunología». Págs. 1.1-1.9. 2.^a ed. *Salvat. Barcelona*, 1991.
2. DRENT, JPH.; VAN DER MEER, J.: «The inflammasome - A linebacker of innate defense». *N. Engl. J. Med.* 2006. 355:730-732.
3. DE SÈZE, S.; RICKEWAERT, A.: «Enfermedad de Muckle-Wells». *En: El Diagnóstico en Reumatología*. Pág. 79. Toray-Masson. Barcelona, 1980.
4. HOFFMANN, HM.; MUELLER, JL.; BROIDE, DH.; et al.: «Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome». *Nat. Genet.* 2001. 29:301-305.
5. FELDMANN, J.; PRIEUR, AM.; QUARTIER, P.; et al.: «Chronic infantile neurological, cutaneous and articular syndrome is caused by mutations in CIAS1, a gene highly expressed in polymorphonuclear cells and chondrocytes». *Am. J. Hum. Gen.* 2002. 440:233-236.
6. FRANCHI, L.; AMER, A.; BODY-MALAPEL, M.; et al.: «Cytosolic flagellin requires Ipaf for activation of caspase-1 and interleukin 1». *In: salmonella infected macrophages. Nat. Immunol.* 2006. 7:576-582.
7. MARIATHASAN, S.; NEWTON, K.; MONACK, DM.; et al.: «Differential activation of the inflammasome by caspase-1 adaptors ASC and Ipaf». *Nature.* 2004. 430:213-218.
8. KANNEGANTI, TD.; OZOREN, N.; BODY-MALAPEL, M.; et al.: «Bacterial RNA and small antiviral compounds activate caspase-1 through cryopyrin/Nalp3». *Nature.* 2006. 440:233-236.
9. MARTINON, F.; PÉTRILLI, V.; MAYOR, A.; et al.: «Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome». *Nature.* 2006. 440:237-241.
10. MC CARTHY, D.: «Patogenia y tratamiento de la inflamación inducida por cristales». *En: Artritis y enfermedades conexas. Mc Carthy*. Vol. 4. Págs. 1289-1306. *Ed. Med. Panamericana. Madrid*, 1083.