



REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGÍA DE LA REGIÓN DE MURCIA

SESIÓN EXTRAORDINARIA Y SOLEMNE DE RECEPCIÓN
COMO ACADÉMICO CORRESPONDIENTE

DISCURSO DE INGRESO

LAS ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS:
EL INFLAMASOMA EN LOS SÍNDROMES PERIÓDICOS
ASOCIADOS A LA CRIOPIRINA

POR EL

Dr. D. Pablo Pelegrín Vivancos



DISCURSO DE PRESENTACIÓN

POR LA

Ilma. Sra. Dra. Dña. María Teresa Herranz Marín



30 de mayo de 2024

MURCIA



DISCURSOS

LEÍDOS EN LA SESIÓN EXTRAORDINARIA Y SOLEMNE
DE RECEPCIÓN COMO ACADÉMICO CORRESPONDIENTE,
CELEBRADA POR LA

REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGÍA DE LA REGIÓN DE MURCIA

el día 30 de mayo de 2024

Discurso de ingreso

por el

Dr. D. Pablo Pelegrín Vivancos

‘Las enfermedades autoinflamatorias: El inflamasoma en los síndromes periódicos asociados a la criopirina’

Discurso de presentación

por la

Ilma. Sra. Dra. Dña. María Teresa Herranz Marín

Académica de Número. Real Academia de Medicina y Cirugía
de la Región de Murcia

Edita:



*Real Academia de Medicina y Cirugía
de la Región de Murcia*

Realización y producción:

Juana Alegría García

Depósito Legal:

MU 593-2024

Índice:

• Discurso de presentación	7
• Discurso de ingreso:	
Introducción	19
Las enfermedades autoinflamatorias: El inflamasoma en los síndromes periódicos asociados a la criopirina	31
1. Fiebres periódicas hereditarias o familiares	31
2. Enfermedades autoinflamatorias: enfermedades monogénicas de la inmunidad innata	33
3. El inflamasoma	35
4. Mecanismos efectores del inflamasoma	37
5. Síndromes periódicos asociados a la criopirina	40
6. Manifestaciones clínicas de los síndromes periódicos asociados a la criopirina	41
7. Genética de los síndromes periódicos asociados a la criopirina	42
8. Inflamasomas extracelulares y amiloidosis	45
9. Tratamiento	46
10. El inmunometabolismo en los síndromes periódicos asociados a la criopirina	48
11. Conclusiones	49
12. Bibliografía	51

Discurso de presentación

por la

Ilma. Sra. Dra. Dña. María Teresa Herranz Marín

Académica de Número. Real Academia de Medicina y Cirugía
de la Región de Murcia

*Excelentísimo Señor Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia,
Excelentísimos e Ilustrísimos Sras. y Sres. Académicos
Distinguidas Autoridades,
Señoras y Señores,*

Con la venia Sr. Presidente:

Es para mí un honor y un privilegio dirigirme a ustedes en esta solemne ocasión, en la que tenemos el honor de dar la más cordial bienvenida a un nuevo Académico Correspondiente que se incorpora a nuestra querida e Ilustre Institución, el Dr. Pablo Pelegrín Vivancos.

Este momento de distinción y excelencia académica, implica el reconocimiento a una carrera ejemplar desarrollada por nuestro recipiendario, investigador ilustre de reconocido prestigio internacional en el novedoso campo de la autoinflamación, y supone además una oportunidad para destacar el impacto transformador que la investigación clínica y básica tienen en el avance del conocimiento y la mejora de la salud. En un mundo donde la investigación médica a menudo se centra en encontrar soluciones inmediatas a problemas clínicos, es crucial recordar que la investigación básica es la piedra angular de la innovación en salud. Porque cada avance en la comprensión de los mecanismos subyacentes de la enfermedad nos acerca un paso más a tratamientos más efectivos y a una atención médica más personalizada y precisa.

Permítanme, que inicie mi laudatio con un esbozo de la vida del Dr. Pablo Pelegrín, un relato que nos permitirá conocer no solo al científico eminente, sino también esa faceta más personal del Académico que hoy se une a nuestras filas.

Currículum Profesional

El Dr. Pablo Pelegrín vio la luz en la ciudad de Murcia en el año 1976. Sin embargo, su infancia se repartió entre las islas de Tenerife y Mallorca, donde sus padres, Ginesa y Manuel, se trasladaron por motivos profesionales. De sus progenitores no heredó la profesión científica: su padre, un diligente aparejador, y su madre, una dedicada profesora de primaria y logopeda, le inculcaron valores de esfuerzo y amor por el conocimiento.

Sus estudios de secundaria se desarrollaron en la isla de Mallorca, tras los cuales retornó a su Murcia natal para cursar la carrera de Biología en la Universidad de Murcia. Durante este periodo, se instaló en el hogar de sus queridos abuelos maternos, Pepe y Ana, con quienes siempre mantuvo una relación de profunda admiración y cariño mutuo.

En el ámbito académico, el Dr. Pelegrín ha demostrado una inquebrantable dedicación y excelencia. Licenciado en Biología en el año 1999 con un expediente académico brillante, desde sus primeros años de formación mostró una profunda dedicación a la investigación, participando como alumno interno en los Departamentos de Genética, Fisiología y Biología Celular. Complementó su formación académica con una estancia Erasmus en la Universidad de Aberdeen en el año 1999, donde bajo la tutela del Prof. Chris Secombes se familiarizó con técnicas avanzadas de clonación homóloga para estudiar la respuesta inflamatoria mediada por IL-1 en peces, y en el centro *Sars* de Biología Molecular Marina en la Universidad de Bergen-Noruega en el año 2001. Este período predoctoral fue crucial para su desarrollo profesional, marcando el inicio de una carrera centrada en el estudio de las respuestas inmunológicas.

En el año 2003 leyó su tesis doctoral, dirigida por los Drs. José Meseguer y Victoriano Mulero, en el programa Ciencias Biomédicas Experimentales del Departamento de Biología Celular de la Universidad de Murcia, con una calificación de Sobresaliente Cum Laude y Mención de Doctor Europeo. Su trabajo sobre la interleuquina-1b de la dorada no solo enriqueció el campo de la biología celular, sino que también resultó en siete publicaciones científicas, demostrando su capacidad para producir investigación de alta calidad.

Tras su doctorado, el Dr. Pelegrín continuó su formación con 2 estancias postdoctorales en reconocidas instituciones del Reino Unido, primero en la Universidad de Sheffield (2004-2006), en el laboratorio de la Prof. Annmarie Surprenant, y posteriormente en la Universidad de Manchester (2006-2009). Durante este tiempo, realizó contribuciones seminales en el campo del inflammasoma, publicando artículos de gran impacto que han sido citados extensivamente, alguno de ellos en el top 10 de los artículos más citados en Bioquímica. Su investigación en este campo no solo avanzó el conocimiento científico, sino que también abrió nuevas vías para el tratamiento de enfermedades inflamatorias. En su etapa postdoctoral publica un total de 13 artículos científicos (8 de primer autor).

En 2009 obtiene una plaza de profesor en la Universidad de Sheffield a la que renuncia para formar su propio grupo de investigación gracias a la financiación del ISCIII, asociado al Servicio de Cirugía del HCUVA dirigido por el Prof. Pascual Parrilla, manteniendo una plaza de profesor honorario en la Universidad de Manchester. Esta plaza de profesor honorario le permitió continuar la co-dirección de una Tesis Doctoral y un proyecto como IP del British Council en colaboración con la Universidad de Tours en Francia.

En 2012 consigue el premio presidencial de la Universidad de Ciencias de Tokio, Japón, para realizar una estancia docente/investigadora en la Facultad de Farmacología de dicha Universidad.

Durante los años 2009 a 2013 inicia el desarrollo de su investigación traslacional en el HCUVA, abordando problemas clínicos como la sepsis, el trasplante hepático y las enfermedades autoinflamatorias,

sustentado por la obtención de dos proyectos competitivos como IP, uno del ISCIII y otro de la Fundación Séneca, que dieron como resultado 16 artículos científicos, 14 de ellos firmando como último autor y autor de correspondencia.

En 2013, tras la creación del Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB) pasa a formar parte como Investigador Principal en el grupo de Cirugía Digestiva, Endocrina y Trasplante de Órganos Abdominales, y es propuesto para formar parte del comité científico interno del instituto. En ese año consigue dos proyectos importantes como IP, uno del ISCIII a nivel nacional para estudiar la función del inflamasoma en sepsis y el proyecto Consolidator del Consejo EU de Investigación (ERC), con un presupuesto de 1.7 millones de € para 5 años.

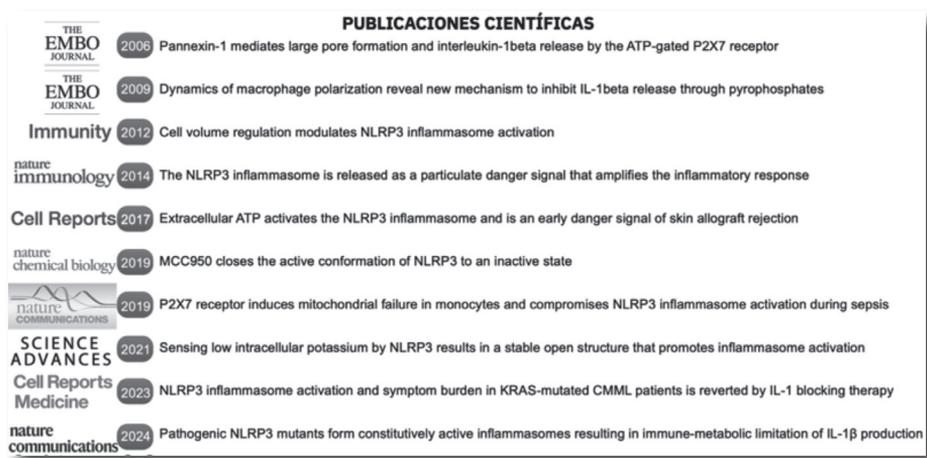
En 2014 el grupo de investigación del Dr. Pelegrín se establece en las instalaciones de la UMU destinadas a los laboratorios de apoyo a la investigación biosanitaria (LAIB) que pasan a formar parte del IMIB, y un año después, en 2015, se convierte en subdirector científico básico del IMIB.

En 2019 se acredita por la ANECA a Profesor Titular de Universidad y obtiene una ayuda del Ministerio de Universidades “Beatriz Galindo” en el Dpto de Bioquímica y Biología Molecular e Inmunología de la Facultad de Medicina de la UMU, lo que le permite mantener su figura de IP en el IMIB. En 2021 obtiene la Acreditación ANECA a Catedrático de Universidad, en 2023 gana un proyecto competitivo de Consolidación Investigadora del Ministerio, quedando el tercero en toda España y recientemente, por resolución de 15 de marzo de 2024 de la Universidad de Murcia, ha obtenido el nombramiento de Catedrático de Universidad en el área de Inmunología.

La trayectoria del Dr. Pelegrín es un testimonio de su excelencia y dedicación al descubrimiento de los misterios del sistema inmunológico y de los fenómenos inflamatorios, desentrañando sus secretos celulares y moleculares. A lo largo de su carrera ha dirigido 7 tesis doctorales, dos como co-director y el resto como único director, una en

la Universidad de Manchester y 5 con mención internacional. Actualmente tiene en marcha la dirección de 6 Tesis Doctorales. Además ha participado en el tribunal de 16 tesis nacionales y 6 internacionales, en las Univesidades de Turin, Porto, Oslo, Copenague, Heilsinki o en el Colleague Real de Cirujanos de Irlanda.

Cuenta con una impresionante lista de publicaciones que incluye 96 artículos originales en revistas indexadas del JCR, 85% en revistas del primer cuartil, de estos 49 son de autor principal (90% Q1). También es autor en 28 revisiones científicas (75% en revistas Q1). Sus artículos acumulan más de 14000 citas, con un artículo de más de 1000 citas, y un promedio de 1200 citas por año en los últimos 5 años. Tiene un Índice h=62 y ocupa el puesto número 1423 a nivel nacional y 19 a nivel regional en el ranking nacional CSIC 2023. A nivel internacional está en el Top 2% de los científicos más citados del mundo según el ranking 2023 de la Universidad de Stanford.



Es editor de tres libros científicos, dos publicados por Springer y uno por Elsevier, un libro con dos ediciones (2016, 2023). 6 capítulos de libro:

Discurso de presentación



Ha presentado 116 abstracts a congresos científicos y ha participado como invitado en numerosos congresos y reuniones nacionales e internacionales en países como Italia, Estados Unidos, Noruega, Australia, Reino Unido, Alemania o Japón.

Como Investigador Principal ha conseguido 17 proyectos de investigación en concurrence competitiva (5 europeos y 6 nacionales), con un total de 4.8 millones de € de financiación, y como IP ha coordinado a un total de 27 investigadores formados en su grupo de investigación, 12 de ellos financiados con convocatorias competitivas, incluyendo 2 Sara Borrell, 2 Juan de la Cierva o 1 Maria Zambrano. En total, 1 millón de € de financiación competitiva para contratos de investigadores, que en su gran mayoría siguen su carrera investigadora, algunos como jóvenes IPs en distintos centros Europeos y con proyectos a su cargo.

A lo largo de su carrera, el Dr. Pelegrín ha recibido numerosos premios y reconocimientos, incluyendo el Premio Presidencial de la Universidad de Ciencias de Tokio en 2012, el prestigioso Consolidator Grant del Consejo Europeo de Investigación en 2013, la distinción de 'Investigador Joven' por la Real Academia Nacional de Medicina de España en 2018, y el Premio al Impacto Social de la Sociedad Australiana y Neozelandesa de Inmunología en 2020. En el año 2022 obtuvo el cer-

tificado I3 que acredita la madurez y calidad en la producción científica dentro por la Agencia Estatal de Investigación del Gobierno de España.

Es revisor de propuestas para 21 agencias internacionales, de la Comisión Europea, Francia, UK, Suiza, Bélgica, Italia, Alemania,... Revisor de artículos científicos para 25 revistas internacionales (incluidas Science, Nature, Cell...). Y editor asociado de las revistas internacionales "Purinergic Signaling" y "Frontiers in Immunology", fundador y editor in chief (2010-2018) de la revista "Inflammasome" (DeGruyter)

El liderazgo científico del Dr. Pablo Pelegrin, que a estas alturas de mi relato es ya incuestionable, alcanza también al mundo empresarial. Su capacidad para traducir los descubrimientos básicos en aplicaciones clínicas ha sido ejemplo de cómo la investigación traslacional posibilita que el conocimiento científico se aplique en la resolución de problemas o necesidades reales. En este aspecto se confiesa fiel seguidor de la enseñanza de sus mentores, en especial al Profesor Pascual Parrilla Paricio, quien le inculcó la importancia de investigar "desde y hacia la cama del paciente". Y como alumno aventajado, ha sabido establecer ese puente necesario entre el saber académico y la aplicación práctica en beneficio de la sociedad. En esta línea de desarrollo, nuestro nuevo Académico ha sido consultor para importantes empresas farmacéuticas y biotecnológicas, IP en 4 proyectos de transferencia, con un valor total de 300.000€, y co-inventor de dos patentes, una licenciada a Viva in vitro diagnostics SL, empresa spin-off del IMIB que cofundó en 2021. Viva IVD tiene una sede y laboratorio en el parque científico de Murcia, ha cerrado dos rondas de inversión, con una revalorización que alcanza los 7 millones de €, y ha sido merecedora del Premio al mejor proyecto de creación de una empresa "Santander Universidades y Cátedra de Emprendedores" (2022), Premio al emprendedor del año 2022 (INFO), Premio Campus Mare Nostrum 2023 (UMU, UPCT, CMM) o el Impact business award 2023 (Consultoría empresarial SHIP2B). Esta transferencia tecnológica permitirá que los avances científicos del Dr. Pelegrín, referentes a la activación del inflammasoma NLRP3 en pacien-

tes críticos con sepsis pueda establecerse como un marcador pronóstico que discrimine de forma temprana aquellos pacientes que vayan a desarrollar complicaciones, lo que podría contribuir a disminuir la alta tasa de mortalidad de esta grave enfermedad.

Otros aspectos más personales de su trayectoria vital

Pero la vida del Dr. Pelegrín no se define únicamente por sus excelentes logros académicos y profesionales.

Su familia ha sido siempre un pilar necesario y a ellos ha sabido transmitir su pasión por la ciencia y la investigación. Su esposa, Mari Carmen, a quien conoció durante la realización de su tesis doctoral, se convirtió no solo en su compañera de vida sino también en colega en el laboratorio durante su estancia postdoctoral en Manchester. Juntos, han formado una familia que comparte su amor por el saber y la curiosidad científica. Sus hijos, Paola, que actualmente cursa el segundo año de bachillerato de ciencias, y Oliver, de 12 años, han crecido en un ambiente donde la investigación y el descubrimiento forman parte del día a día. En su hogar, el microscopio en la mesa del comedor ha sido testigo de innumerables momentos de aprendizaje y asombro, no solo para sus hijos sino también para sus sobrinos, a quienes ha contagiado su entusiasmo por la biología. Esta dedicación a la familia y al conocimiento se combina con otras aficiones que el Dr. Pelegrín cultiva con igual esmero. Aprecia las caminatas, la montaña y el ciclismo; es un habilidoso manitas en el hogar y cultiva con esmero un pequeño huerto doméstico. Además, posee un talento artístico, demostrando ser un excelente dibujante y un entusiasta del graffiti al estilo pop-art.

Pero por encima de todo, el Dr. Pablo Pelegrín es un hombre de familia y de amistad. Los lazos con sus amigos de juventud, aquellos que compartieron con él los veranos en Santiago de la Ribera y que le acompañaron en la facultad, permanecen sólidos e inquebrantables. Nombres como Isa, Pedro, Carmen y Rocky resuenan como testigos de una amistad sincera y duradera que ha sido un pilar a lo largo de su vida.

El Director del IMIB, el Prof. Pablo Ramirez Romero, con quien comparte labores en el comité científico interno del instituto, lo describe como un investigador de élite, vivo ejemplo de la excelencia en la investigación científica y con una proyección ilimitada. Destaca de él su visión clínica excepcional y un incansable espíritu de trabajo. También resultan elocuentes las palabras del Dr. Carlos García Valenciano, compañero clínico y emprendedor en el proyecto sobre la sepsis y el inflammasoma. En palabras del Dr. García Palenciano, Pablo Pelegrin “es un lujo para la Región de Murcia”, y “colaborar en sus proyectos es equiparable con la excelencia académica de Harvard”.

Compañeros cercanos como Alberto Baroja, quien ha compartido su trayectoria desde su llegada a Murcia en 2009, o el cirujano Pedro Cascales, lo describen como un verdadero "diamante", destacando su serenidad, su capacidad como dinamizador de equipos, su exquisita educación, y su incondicional disposición para brindar su apoyo en todo momento. La atención cuidadosa y sin prisas que brinda demuestra su compromiso total en escuchar y asistir a quienes requieren de su sabiduría y experiencia.

Como han podido comprobar, la trayectoria profesional y personal del Dr. Pelegrín es un ejemplo de dedicación, pasión y excelencia en el ámbito de la investigación médica y biológica. Como buen investigador, su carrera refleja una curiosidad insaciable, rigor metodológico, creatividad, perseverancia, pensamiento crítico, habilidad para colaborar, integridad, capacidad de adaptación y una profunda pasión por su trabajo. Todas ellas son cualidades fundamentales que debieran caracterizar a cualquier investigador que aspire a contribuir significativamente al conocimiento humano.

Excmo. Sr. Presidente, Excmos e Ilmos. Académicos, Señoras y Señores.

Hoy la Academia abre sus puertas para acoger a un nuevo Académico Correspondiente cuya talla investigadora y eminente valía enriquece nuestro cuerpo académico, nos honra y nos colma de orgullo. La

llegada del Dr. Pablo Pelegrín Vivancos renueva nuestro compromiso con los valores y principios que han guiado a las Reales Academias de Medicina a lo largo de su historia. La investigación médica, impulsada por la curiosidad insaciable y la pasión por mejorar la vida, abarca un vasto espectro de disciplinas, desde la biología molecular hasta la epidemiología, desde la neurociencia o la investigación clínica hasta la salud pública. En las Academias de Medicina, esta diversidad se convierte en fortaleza, ya que cada especialidad aporta su perspectiva única para resolver los desafíos más apremiantes que enfrenta la humanidad en materia de salud.

En palabras del célebre filósofo y escritor francés Victor Hugo, "la ciencia es el alma de la prosperidad de las naciones y la fuente de la vida de todo progreso". La investigación médica, como piedra angular de nuestro progreso en el campo de la salud, debería encontrar en las Academias de Medicina un hogar donde florecer y expandir su influencia benéfica en el avance de la ciencia y la práctica médica. Con este espíritu, damos la bienvenida y celebramos la entrada de nuevos académicos, como el Dr. Pablo Pelegrín.

En nombre de la Junta Directiva y de todos los miembros de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia, enhorabuena al nuevo académico correspondiente por su ingreso, y también enhorabuena a la Academia, porque hoy esta noble y bicentenaria Institución se enriquece y se ennoblece todavía más con la incorporación del Dr. Pablo Pelegrín Vivancos.

Que este acto de bienvenida sea el inicio de una fructífera colaboración y de un enriquecedor intercambio de ideas y conocimientos que contribuya a mantener viva la llama del saber, a impulsar el avance de la ciencia y a promover la excelencia en el ámbito de la Medicina en nuestra región.

He dicho.

Discurso de ingreso

**‘Las enfermedades autoinflamatorias:
El inflammasoma en los síndromes periódicos
asociados a la criopirina’**

por el

Dr. D. Pablo Pelegrín Vivancos

Catedrático de Inmunología de la Universidad de Murcia

*"En la Ciencia es fundamental la creatividad y, en segundo lugar,
saber comunicar tu trabajo a tus colegas y a la sociedad".*

Pedro Miguel Echenique

Excelentísimo Señor Presidente de la Real Academia de Medicina
y Cirugía de la Región de Murcia,
Honorable Junta Directiva,
Excelentísimos e Ilustrísimos Sras. y Sres. Académicos, Autoridades,
Queridos familiares, compañeros y amigos,
Señoras y Señores,

Con la venia, Sr. Presidente.

Quiero expresar, en primer lugar, mi más sincero agradecimiento a la Junta de Gobierno de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia por haber considerado mi ingreso para formar parte de esta Real y bicentenaria Institución.

Cuando la ilustre académica, la Doctora María Teresa Herranz Marín, me propuso para formar parte de esta docta y digna institución, cargada de historia y alto magisterio, confieso que sentí que era un momento altamente importante en mi carrera como investigador y docente, pero a la vez que mis conocimientos pudieran ser pocos comparados con los de los Ilustres Académicos que me aceptan hoy entre sus miembros.

Ciertamente, supone un halago digno de agradecer que personas tan relevantes en el mundo científico y médico reconozcan a mi persona y a la disciplina a la que he dedicado mi vida investigadora como útiles en los fines que persiguen. Estoy seguro que la preocupación que

me produce esta responsabilidad se verá compensada, con creces, por la oportunidad que tendré de recibir vuestras sabias enseñanzas, por lo que ingreso en esta academia con el humilde propósito de aprender.

Ruego me permitan por tanto, mi más sincero agradecimiento a la Ilustrísima Doctora María Teresa Herranz Marín por haberme propuesto a formar parte de esta Institución, y además, me gustaría hacer extensible este agradecimiento de manera muy especial para aquellos que apoyaron mi candidatura y se pronunciaron favorablemente a mi ingreso, en concreto a la Ilustrísima Académica la Doctora María Rocío Álvarez López y los Ilustrísimos Académicos los Doctores Gines Madrid García, Francisco Ayala de la Peña y a mi querido colega Ricardo Robles Campos.

En este momento tan solemne, quiero evocar con especial devoción y cariño la figura del Profesor Pascual Parrilla Paricio, Ilustre académico de esta Real institución desde 1982, y mi mentor durante mi carrera como investigador en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Él me inculcó el germen de investigar *«desde y hacia la cama del paciente»*, recuerdo con añoranza sus detalladas explicaciones sobre los problemas médicos sin respuesta que surgen tras el devenir diario de la asistencia médica. No es frecuente encontrar médicos tan implicados con la investigación como el Profesor Parrilla, y en sus propias palabras clasifica a los médicos, no como *«obreros o artesanos»*, sino como *«científicos con capacidad de contribuir al progreso de la ciencia»*.

Espero que mi ingreso a esta Real Academia sirva para tender puentes entre la investigación *«básica»* y la investigación *«clínica»*, para fusionar estos dos términos en una investigación *«traslacional»* sólida, a la que además me gustaría apostillar como *«multidisciplinar»*, ya que indudablemente debe ser el resultado del entendimiento entre médicos y científicos especialistas en distintas áreas del conocimiento. Estoy convencido que la inversión en investigación desde la propia base, y en investigación básica, es imprescindible para poder mejorar el tratamiento y el diagnóstico de los enfermos.

Pero no solo necesitamos una fuerte inversión en términos económicos, sino que se necesita una combinación de creatividad, conocimiento y trabajo conjunto para avanzar el conocimiento médico en un ámbito tremendamente competitivo donde el terreno de juego ya no es la Región, ni si quiera el país, sino el mundo entero. La Ciencia no sabe de áreas de conocimiento o de fronteras.

En este sentido la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia goza de un número importante de Académicos pertenecientes a distintas áreas del conocimiento, entre los que hay que destacar Veterinarios, Farmacéuticos, Biólogos, Microbiólogos o Químicos, pero también cuenta con Abogados, Filósofos, Historiadores o Lingüistas. Hoy, yo me uno a esta institución con el firme compromiso de contribuir a la multidisciplinariedad de la Academia.

La Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia tiene en sus fundamentos la esencia investigadora, curiosa y científica que traspasa fronteras y áreas del conocimiento, haciendo un trabajo sólido, riguroso y honrado, con el fin de tratar y diagnosticar mejor a los enfermos, mi compromiso es el poder contribuir a los fines de esta noble Institución.

Mi carrera investigadora la he dedicado al estudio molecular y celular de los procesos inflamatorios, escudriñando a muy pequeña escala reacciones bioquímicas que luego resultarán en la iniciación y el mantenimiento de los procesos inflamatorios patológicos.

Actualmente, estos procesos inflamatorios se han vinculado a numerosas enfermedades crónicas y el término anglosajón «*inflammaging*» denota una inflamación subclínica asociada al envejecimiento que ha pasado desapercibida a lo largo de los años, pero que se ha desarrollado antes de que los síntomas clínicos aparezcan. En este momento, me gustaría resaltar la máxima de Galileo que tanto le gusta recordar al Prof. Parrilla: «*hay que medir todo lo medible y hacer medible lo que no lo es*».

Tenemos que encontrar biomarcadores robustos para la inflamación de bajo grado subclínica para hacerla medible, solo de esa manera po-

dremos avanzar en el tratamiento de numerosas patologías crónicas que actualmente son de difícil manejo clínico y causan una gran lacra a nuestra sociedad. Esto solo será posible aplicando las habilidades que se asientan en la filosofía del Premio Nobel Español D. Santiago Ramón y Cajal: *«independencia de criterio, curiosidad intelectual y perseverancia en el trabajo»*.

Solo así conseguiremos avanzar en la disciplina médica, y todo ello en la era de la información, donde tenemos que dirigirnos hacia una medicina personalizada de precisión centrada en el paciente, integrando datos propios del individuo a nivel *«ómico»*. Este término engloba los datos genómicos, transcriptómicos, proteómicos, metabolómicos, lipidómicos o secretómicos de una persona en particular. Cuando podamos integrar todos estos datos de los distintos órganos, los distintos tejidos y e incluso de todas las células individuales del cuerpo de una persona, y los podamos unir al microbioma, a su historia clínica y al ambiente o *«exposoma»* al que esta y ha estado expuesto durante su vida e incluso durante el embarazo, podremos generar un *«gemelo virtual»* de cada uno de los pacientes y podremos testar en un *«click»* varias aproximaciones terapéuticas, evaluar su impacto y experimentar nuevas aproximaciones.

En ese momento mi profesión como investigador biomédico *«de poyata»* de laboratorio desaparecerá y dará paso a la era de la investigación simulada en gemelos virtuales, siendo probablemente estos gemelos virtuales más fiables, pero similares, a los actuales modelos de enfermedad que hacemos en distintas especies animales, organoides o cultivos celulares para estudiar en una enfermedad la respuesta bioquímica y celular, con el fin de buscar nuevas terapias y testarlas antes de introducirlas en personas. La implantación de gemelos virtuales en la práctica clínica, que puede parecer extraído de un relato de ciencia ficción, se está acelerado a pasos agigantados por el desarrollo en los últimos años de la inteligencia artificial.

Esta tecnología no solo permitirá simular los procesos orgánicos con altísima precisión, sino que también simulará los procesos cognitivos

y eso podrá resultar en que la evolución de la vida en los próximos años romperá con el reino orgánico para pasar al inorgánico, con la creación de la primera forma de vida inorgánica.

Lo que ha diferenciado a los humanos del resto del mundo animal son nuestras habilidades físicas y cognitivas. Con la revolución industrial, sin embargo, las habilidades físicas de los humanos fueron superadas por las máquinas. Pero nos quedaba nuestro tesoro máspreciado: el cerebro y nuestras habilidades cognitivas. No obstante, esta capacidad cognitiva ahora nos ha hecho capaces de crear una inteligencia artificial que en breve nos superará.

Tenemos que estar preparados, y por tanto, contribuir a este cambio que es imparable, adelantándonos en la medida de lo posible a esta revolución en la práctica científica y médica. Este es el reto al que se enfrenta la sociedad en general y esta Academia en particular. En los más de 200 años desde su creación, la academia ha vivido en primera persona la revolución industrial y se ha adaptado a un sinfín de avances tecnológicos, académicos, científicos y médicos, debemos emplear esta experiencia para poder adaptarnos al cambio de la revolución cognitiva digital y aprovecharlo para mejorar la vida de las personas, que, hoy en día, podemos calificar como orgánicas.

Antes de terminar, me gustaría expresar mi más profundo agradecimiento a las agencias de investigación regionales, nacionales e internacionales por financiar nuestros proyectos, así como todas aquellas personas que han sido mis mentores, profesores y colegas, que me han enseñado, guiado y apoyado a lo largo de los años, así como a todos los investigadores a los que he podido formar y guiar a lo largo de mi carrera profesional. Cada una de estas personas me ha dejado una huella y son tantas las personas a agradecer, cuya mención me llevaría más tiempo del que dispongo. No obstante, me gustaría destacar brevemente a los que considero claves en mi carrera científica:

Al Profesor Chris Secombes, de la Universidad de Aberdeen, en Escocia, por introducirme en 1999 en el fascinante mundo de la interleucina-1. Fue en una estancia que realicé en su laboratorio justo al

terminar mi licenciatura que me permitió trabajar en un proyecto que tenía en marcha sobre la filogenia de la interleucina-1 beta mucho antes de que el inflamasoma se describiera.

A continuación, me gustaría agradecer a mis directores de Tesis, los catedráticos José Meseguer Peñalver y Victoriano Mulero Méndez que me apoyaron para continuar mis estudios sobre la interleucina-1 a nivel molecular, en un Departamento dedicado a la histología y la biología celular.

También agradecer sinceramente a la Profesora Anmarie Surprenant, mi mentora durante mi etapa postdoctoral en las Universidades de Sheffield y de Manchester en el Reino Unido, gracias a ella aprendí a hacer ciencia del más alto nivel. Me introdujo en el campo científico a nivel internacional tanto en el ámbito académico y como en el farmacéutico de forma totalmente desinteresada, y me dejó libertad para continuar estudiando la interleucina-1 en un laboratorio de electrofisiología y biofísica.

En mi etapa en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca agradecer al Profesor Pascual Parrilla Paricio y todo el equipo del Servicio de Cirugía General por acogerme y apostar por mí, ellos me introdujeron en la investigación orientada a la clínica y a los pacientes, mostrándose siempre disponibles.

Juan Ignacio Arostegui, del Hospital Clínic en Barcelona, por sus enseñanzas sobre los síndromes CAPS, su clínica, su genética y la realidad de estos enfermos en España.

Agradecer también al Profesor Pablo Ramírez Romero, actual jefe del Servicio de Cirugía General del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca y director Científico del Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria, junto a él he aprendido la faceta de gestión institucional a lo largo de los años en los que hemos compartido la Dirección Científica del Instituto.

Por último, este acontecimiento tan significativo me permite expresar públicamente mi cariño a Mari Carmen, mi compañera de la vida, porque siempre me ha dado su apoyo y justa percepción de la realidad

con su acertado punto de vista y equilibrio para una vida plena, llena de grandes y pequeños momentos juntos.

Igualmente agradezco a mis dos hijos, por todo lo que hemos compartido juntos y por aguantar mis continuas explicaciones sobre los procesos biológicos que gobiernan la vida. Paola, la mayor, con su nobleza innata, brillantez y dedicación que siempre la caracteriza, tiene que iniciar sus estudios superiores para forjarse un futuro pleno que le conducirá al éxito, y a Oliver, el pequeño, que, con su encanto natural, su sensibilidad y su capacidad de razonamiento, le permitirán ejercer cualquier profesión que se plantee en un futuro.

También es justo y oportuno en este momento expresar mi agradecimiento a mis padres, por todas sus enseñanzas, educación y afecto, haciendo referencia especial y cargada de emoción y gratitud a mi madre.

En esta nueva etapa que me brinda la Academia voy a seguir aprendiendo con humildad y pasión, gracias por confiar en mí para formar parte de esta distinguida comunidad que es la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia.

Muchas gracias.

Las enfermedades autoinflamatorias: El inflamasoma en los síndromes periódicos asociados a la criopirina

1. Fiebres periódicas hereditarias o familiares

Aunque los síndromes de fiebre periódica familiar se describieron e identificaron como entidades diferenciadas después de la segunda mitad del siglo XX, ha habido descripciones de fiebres periódicas desde la antigüedad.

Galeno, por ejemplo, ya en el siglo II d.C no solo definió la fiebre como un incremento del calor corporal, proponiéndolo como síntoma o enfermedad, sino que también describió fiebres cíclicas que atribuyó a las diferentes fases lunares.

Sin embargo, la descripción de los diversos síntomas y la afectación de órganos sólo apareció en la literatura de los últimos 200 años, donde varios autores destacados describieron un síndrome de ataques recurrentes de fiebre, dolor abdominal y torácico asociados a síntomas articulares. En particular, Heberden, en su obra *«Comentarios en la historia y la cura de las enfermedades»* (1802) indica que *«además del dolor que se siente constantemente o aumenta en ciertos momentos, hay otros que son regulares e intermitentes, los ataques que vuelven periódicamente ... y se repiten durante años en intervalos cortos notablemente regulares»*.

Casi un siglo después, Osler describió en 1895 once casos, que se presentaban periódicamente con diferentes manifestaciones viscerales y diversas erupciones cutáneas. Cinco de esos casos presentaban dolor articular. Es muy posible que algunos de esos casos fueran de naturaleza autoinflamatoria.

Posteriormente, en 1908, Janeway y Mosenthal informaron de una joven con fiebre intermitente y dolor abdominal. El caso fue reportado como «un problema de diagnóstico sin resolver».

La primera descripción precisa de fiebre familiar fue publicada en 1945 por Siegal, quien notificó 10 casos «*poco comprendidos y a menudo infradiagnosticados*» bajo el nombre de «*Peritonitis Benigna Paroxística*». Desde entonces, este síndrome ha aparecido con otros nombres, como peritonitis periódica, poliserositis recurrente familiar, enfermedad de Cattán-Mamou, síndrome de Siegal-Cattán-Namou y enfermedad periódica. Este último término fue acuñado por Reimann en 1948, quien escribió: «*al denominarlas, los adjetivos periódico, cíclico, rítmico, episódico, recidivante, paroxístico, recurrente e intermitente se utilizan indistintamente antes del sustantivo que indica la característica sobresaliente*».

En 1951, dos médicos franceses, Cattán y Mamou, observaron la asociación de la fiebre familiar con la enfermedad renal, y Tuqan informó 7 años más tarde de la aparición de amiloidosis.

El nombre actual de este primer síndrome autoinflamatorio descrito es «*fiebre Mediterránea familiar*», y fue acuñado por Heller y colaboradores en 1958, quienes hicieron hincapié en la naturaleza genética de la enfermedad.

La etiología exacta de la enfermedad fue desconocida durante mucho tiempo. Sin embargo, ya se había observado su mayor frecuencia en árabes, armenios, judíos y turcos, así como su posible carácter hereditario. No fue hasta 1997 cuando el gen causante de la fiebre mediterránea familiar (*gen MEFV*) fue finalmente identificado por dos grupos distintos, y fue localizado en el cromosoma 16. El producto génico, una proteína de 781 aminoácidos, fue denominado Pirina o Marenostrina

(haciendo referencia al *Mare Nostrum*, o Mar Mediterráneo en latín).

Desde la identificación del gen *MEFV* en 1997, diversos grupos de todo el mundo, incluido el nuestro, han llevado a cabo numerosos estudios, en cada uno de los cuales han participado hasta una veintena o más de investigadores, todos los cuales han ampliado nuestra comprensión de esta antigua enfermedad a nivel celular y molecular. Actualmente se han descrito mutaciones patogénicas en más de 50 genes de la respuesta inmunitaria innata que se han relacionado con esta nueva entidad de enfermedades conocidas como enfermedades autoinflamatorias. Aunque estas enfermedades son consideradas de baja incidencia, estas han supuesto un avance para el entendimiento de las bases moleculares y celulares de la inflamación.

2. Enfermedades autoinflamatorias: enfermedades monogénicas de la inmunidad innata

Las enfermedades autoinflamatorias se clasifican dentro de las enfermedades reumáticas y musculoesqueléticas. Estas se distribuyen a lo largo de un espectro basado en la implicación de la autoinmunidad y la autoinflamación. Los síndromes autoinflamatorios sistémicos monogénicos se sitúan en el extremo autoinflamatorio del espectro, y el lupus eritematoso sistémico en el extremo autoinmune.

En líneas generales podemos definir la autoinmunidad como la respuesta aberrante de células dendríticas, linfocitos T y B en órganos linfoides primarios y secundarios que conducen a la ruptura de la tolerancia, con desarrollo de reactividad inmunitaria frente a antígenos propios nativos. Mientras que la autoinflamación es la respuesta a citocinas y factores locales en lugares predispuestos que conducen a la activación de células inmunitarias innatas, incluidos macrófagos y neutrófilos, con el consiguiente daño del tejido diana.

Por tanto, las enfermedades autoinflamatorias son trastornos clínicos causados por defectos o desregulación del sistema inmunitario

innato, caracterizados por una inflamación recurrente o continua y la ausencia de una función patogénica primaria del sistema inmunitario adaptativo, como la presencia de linfocitos T autorreactivos o la producción de autoanticuerpos. Esto hace que sean enfermedades muy heterogéneas tanto en su genética como en su clínica.

A pesar de los avances en el reconocimiento de estas enfermedades, la realidad es que carecemos de unos criterios consensuados para definir que es una enfermedad autoinflamatoria, aunque en todas ellas hay episodios recurrentes de inflamación estéril durante un periodo superior a seis meses de duración y donde varios síntomas ocurren de forma simultánea. Entre ellos destacamos la fiebre junto con afectaciones cutáneas, articulares y oculares, con un aumento de la tasa de sedimentación eritrocítica y de los reactantes de fase aguda (proteína C reactiva y proteína amiloide sérica A) durante las fases de actividad de la enfermedad. Los estudios genéticos se consideran un diagnóstico definitivo si se identifica una mutación en un gen asociado a la inmunidad innata. El número de nuevas enfermedades autoinflamatorias está creciendo tras la aplicación de las técnicas de secuenciación genómica masiva, habiéndose identificado cinco nuevas enfermedades durante 2023.

A pesar de ser enfermedades minoritarias, existen y hay tratamientos exitosos, por lo que es de vital importancia la difusión de estas enfermedades entre la comunidad médica para que sean consideradas en los diagnósticos diferenciales.

Como las enfermedades autoinflamatorias surgen de errores en el sistema inmunitario innato, la clasificación más aceptada para estas se basa en las vías moleculares afectadas. Usando este criterio podemos diferenciar los siguientes grandes grupos:

- Inflamasomopatías
- Relopatías, ubiquitinopatías y patologías derivadas del mal plegamiento proteico
- Interferonopatías
- Miscelánea, poligénicas e indiferenciadas

En esta charla nos centraremos en un tipo de inflamasomopatías, los síndromes periódicos asociados a la criopirina o CAPS, identificados en 2001. Las inflamasomopatías engloban una serie de enfermedades inflamatorias que comparten como mecanismo fisiopatológico un aumento de la actividad del inflamasoma. Para ello, a continuación, introduciremos el término inflamasoma.

3. El inflamasoma

El término inflamasoma fue acuñado en 2004 por el Profesor Jürg Tschopp, bioquímico suizo experto en muerte celular. De sus numerosos descubrimientos, uno dio lugar a un tratamiento para el lupus eritematoso sistémico y otro para la gota. Tuve la oportunidad de visitar su laboratorio antes de su fallecimiento en 2007 y me explicó de primera mano sus pioneras investigaciones sobre el inflamasoma, intercambiando puntos de vista e hipótesis de trabajo que desarrollábamos en nuestros laboratorios.

El inflamasoma es un oligómero proteico, formado por tres proteínas fundamentales, una proteína sensor, una proteína adaptadora y una proteína efectora. La base estructural central es la proteína que actúa como sensor de determinados agentes de peligro, patogénicos o de alteraciones de la homeóstasis intracelular. El nombre de la proteína sensor es el que se emplea para nombrar los distintos tipos de inflamasoma.

Tras detectar un estímulo activador, la proteína sensor sufre un cambio conformacional y deja expuestos dominios de interacción homotípica que culminan con la agregación de la proteína adaptadora en un complejo multiproteico. Las proteínas sensor del inflamasoma pertenecen a la familia de receptores NLR (del inglés *Nucleotide oligomerization domain and Leucine rich domain Receptor*), siendo las proteínas AIM2 (del inglés *Absent In Melanoma 2*), IFI-16 (del inglés *Interferon-Inducible protein 16*), RIG-I (del inglés *Retinoic acid-Inducible Gene 1*), CARD8 (del inglés *Caspase recruitment domain-containing*

protein 8) y Pirina (el producto proteico del gen *MEFV*), sensores que forman inflammasomas y que no pertenecen a la familia NLR.

Dentro de la familia de los receptores NLR, las proteínas NLRC4, NLRP1, NLRP3 y NLRP6 son las que se han descrito capaces de formar inflammasomas. No obstante, hay pocos estudios que examinen si otras proteínas NLR pueden ser capaces de formar inflammasomas. Además, la formación de inflammasomas por parte de las proteínas RIG-I e IFI-16 debe de ser validada por más estudios. Todas las proteínas sensores del inflammasoma tienen en común un dominio pirina (PYD) o un dominio de activación de caspasas (CARD, del inglés *Caspase activation and recruitment domain*), aunque la presencia de uno de estos dominios no es indicativa de que una proteína pueda formar un inflammasoma.

Una vez oligomerizan las proteínas sensor y adaptador del inflammasoma se produce el reclutamiento del zimógeno pro-caspasa-1, que es la proteína efectora del inflammasoma. Pro-caspasa-1 posee un dominio CARD y su reclutamiento al inflammasoma puede inducirse directamente mediante interacción homóloga con el dominio CARD de algunas proteínas sensores, como por ejemplo NLRC4. Los inflammasomas que tienen un dominio efector PYD requieren la asociación previa de una proteína adaptadora denominada ASC (del inglés *Apoptosis-associated speck-like protein with a CARD domain*). Esta proteína adaptadora presenta un dominio CARD unido a un dominio PYD, por tanto, el oligómero de proteína sensor agrega primero a ASC mediante interacción homóloga de dominios PYD y posteriormente la agregación de ASC es capaz de reclutar a pro-caspasa-1 mediante interacción homóloga de los dominios CARD. No obstante, algunos inflammasomas parece que también pueden agregar ASC mediante una interacción inicial CARD-CARD, como es el caso de NLRC4 o NLRP1.

Tras la unión de ASC a la proteína sensor del inflammasoma, ASC cambia de conformación y ahora es capaz de atraer y unir otro monómero de ASC al complejo mediante interacción de los dominios PYD, el cual a su vez cambia su conformación y atrae otra molécula de ASC,

así sucesivamente formando un filamento oligomérico de ASC. La oligomerización de ASC es considerada priónica, ya que una vez que un monómero de ASC cambia su conformación al unirse a un oligómero de inflammasoma irá reclutando a todo el ASC soluble de la célula en un largo filamento. El filamento de ASC deja expuesto los dominios CARD de la molécula y a través de estos, los filamentos de ASC son capaces de interaccionar entre si formando un gran agregado de ASC en la célula. Este complejo es capaz de amplificar la activación de caspasa-1, ya que recluta y activa a una gran cantidad de proteínas de caspasa-1.

La activación del inflammasoma es un mecanismo controlado principalmente por cambios postraduccionales y conformacionales en las proteínas, lo que dificulta su estudio en patología humana, ya que se necesitan técnicas de bioquímica e imagen complejas para confirmar la interacción entre las distintas proteínas. El aumento en la expresión de los genes que codifican las proteínas del inflammasoma es un paso necesario, pero no indicativo de una activación del complejo, y además la mayoría de las proteínas que conforman los distintos inflammasomas tienen una expresión constitutiva del gen.

Entre los distintos inflammasomas, nos centraremos en el inflammasoma formado por la proteína sensor NLRP3. Aunque todavía no existe un consenso sobre la ruta concreta de activación de NLRP3, este es el único inflammasoma descrito capaz de activarse en respuesta a señales endógenas de peligro, además de determinadas señales de patógenos, y por tanto se ha implicado en el desarrollo de enfermedades inflamatorias crónicas en condiciones estériles. Como ejemplo mencionaré que se puede activar en respuesta a cristales de urato, agregados de β -amiloides o a cristales de colesterol.

4. Mecanismos efectores del inflammasoma

La formación del inflammasoma culmina con la activación de caspasa-1, la proteasa efectora del inflammasoma. Esta activación se favorece cuan-

do el zimógeno pro-caspasa-1 oligomeriza sobre los filamentos de ASC interaccionando con los dominios CARD y forzando su autoprocésamiento. Caspasa-1 es una enzima heterotetramérica formada por dos subunidades p10 y dos subunidades p20, resultado del procesamiento de dos moléculas de pro-caspasa-1, cada una produciendo un fragmento p10 y uno p20. Tras el procesamiento proteolítico de pro-caspasa-1, el heterotetramero se desprenderá del inflamasoma y el dominio CARD quedaría unido al inflamasoma, pero ya sin actividad.

Caspasa-1 es una enzima inflamatoria, ya que su activación conlleva una respuesta inflamatoria y no una muerte celular por apoptosis. No obstante, la respuesta inflamatoria desencadenada por caspasa-1 está asociada a otro tipo específico de muerte celular denominado piroptosis. Esta muerte celular es considerada inmunogénica, ya que se asocia con la liberación de citocinas pro-inflamatorias. Caspasa-1 es una proteasa que corta en cadenas polipeptídicas en residuos de aspártico y se han descrito más de mil sustratos de caspasa-1 en la célula, entre ellos las pro-citocinas pro-interleucina (IL)-1 β y pro-IL-18 son los sustratos de caspasa-1 mejor caracterizados. Estas citocinas se sintetizan como proteínas citosólicas ya que carecen de un péptido señal que dirija su síntesis al retículo endoplasmático. Además, se producen como pro-citocinas inactivas, ya que en esta forma no se pueden unir a sus receptores y señalizar. Caspasa-1 es una de las principales proteasas encargada de procesar estas pro-citocinas a sus formas bioactivas maduras y además promover su liberación de la célula. La liberación de estas citocinas se produce mediante mecanismos de liberación de proteínas no-convencionales. Estas citocinas pueden liberarse dentro de microvesículas o a través de la formación de poros en la membrana plasmática de la célula. La caspasa-1 regula la formación de estos poros, ya que otro de los sustratos de caspasa-1 es la proteína gasdermina D. Una vez que se procesa esta proteína, el fragmento amino terminal de gasdermina D deja expuesto una región altamente lipofílica que interacciona con determinados lípidos de la cara interna de la membrana plasmática, lo que le permite integrarse en la membrana y

formar poros de un diámetro de 10-12 nm tras auto-oligomerizar más de 50 monómeros.

Estos poros de Gasdermina D permiten la liberación directa de las formas maduras de IL-1 β e IL-18 y en determinadas condiciones, la formación de estos poros no mata a la célula, pero deja salir estas citocinas pro-inflamatorias. En este caso, el estado de activación de las células se denomina de «*hiperactivación*». La formación de los poros producidos por gasdermina D induce en última instancia la oligomerización de la proteína de membrana ninjurina-1, la cual termina lisan-do la membrana de la célula y esta muere por piroptosis. La piroptosis induce una liberación masiva de citocinas pro-inflamatorias, y otras proteínas de la célula, incluyendo complejos oligoméricos de inflama-soma. Si la activación de caspasa-1 fue inducida por una señal de pe-ligro estéril, la liberación del contenido intracelular durante la pirop-tosis ayuda a amplificar el daño original que activó al inflamasoma. Por otra parte, la muerte por piroptosis ayuda a limitar la expansión de infecciones producidas por bacterias que se dividen en el interior de los macrófagos, ya que estas activan al inflamasoma NLRC4 a través de los complejos de secreción tipo III.

Las citocinas IL-1 β e IL-18 son las más estudiadas en relación con la respuesta inflamatoria del inflamasoma y su relación con síndromes autoinflamatorios. La IL-1 β es una citocina que ejerce su acción tras unirse al receptor tipo I de la IL-1 (IL-1R1) e inducir su dimerización con la proteína accesoria del receptor de la IL-1 (IL-1RAcP). Este com-plejo activa una ruta de señalización que culmina con la activación del factor nuclear κ -B (NF- κ B). Esta activación es un potente estímulo para la activación de linfocitos T, el reconocimiento de antígenos y el desarrollo de linfocitos T colaboradores 17 (Th17), ya que es capaz de inducir la producción de IL-17 e IL-22 por parte de células NK. Ade-más, la IL-1 β es un pirógeno endógeno al inducir fiebre tras estimular la producción de ciclooxygenasa 2 e inducir la síntesis de prostaglan-dina E2.

La IL-18 señala al inducir la dimerización de las cadenas α y β del

receptor de la IL-18 (IL-18R α e IL-18R β), y al igual que para el receptor de la IL-1, también activa NF- κ B. No obstante, la IL-18 no induce fiebre y es un fuerte inductor de la producción de interferón (IFN) γ induciendo una respuesta T colaboradora de tipo 1 (Th1). La diferencia en señalización entre la IL-1 β y la IL-18 podría deberse al ambiente que puedan generar otras citocinas, como por ejemplo la presencia de IL-12 o IL-15.

5. Síndromes periódicos asociados a la criopirina

La producción de IL-1 β a través de la activación de NLRP3 es una de las principales citocinas que señalizan en el síndrome CAPS. Estos pacientes presentan mutaciones ganancia de función en el gen NLRP3 que se manifiestan principalmente en monocitos y neutrófilos. Existen más de 200 mutaciones en NLRP3 descritas en la base de datos *InFever* que se asocian a síndromes autoinflamatorios. La mayoría de estas mutaciones se encuentran en el dominio central de oligomerización de NLRP3, pero su efecto en la estructura del receptor se desconoce. En cualquier caso, una conformación anómala en la proteína NLRP3 condicionada por mutaciones puntuales en la secuencia conlleva a un estado anómalo de activación y a la manifestación de episodios recurrentes de inflamación. Para determinadas mutaciones en *NLRP3* (R260W, T348M o D303N) se ha descrito que estas inducen un estado oligomérico y activo del receptor de forma espontánea.

Desde las primeras descripciones de los síndromes CAPS quedó patente que se heredaban según un patrón de herencia autosómico dominante. En el año 2001 se identificaron las mutaciones causantes en el gen *NLRP3*. Todas las mutaciones conocidas como causantes de enfermedad son del tipo ganancia de función, que originan una proteína NLRP3 con una conformación constitutivamente activa, capaz de oligomerizar con la proteína adaptadora ASC y formar un inflammasoma activo.

Numerosos estudios demuestran que las distintas mutaciones ganancia de función en *NLRP3* desembocan en una sobreproducción de IL-1 β , no obstante, la mayoría de estos estudios emplean monocitos de pacientes CAPS o expresan de forma recombinante *NLRP3* en líneas celulares de monocitos o macrófagos. En estas condiciones, la liberación de IL-1 β se detecta tras tratar las células con estímulos que activen el factor NF- κ B para producir la síntesis de la pro-IL-1 β . Recientemente, varios estudios demuestran que en ausencia de la activación del factor NF- κ B, *NLRP3* portador de variantes ganancia de función es capaz de formar un inflamasoma activo que desencadena piroptosis y liberación de IL-18, pero no de IL-1 β . Se desconoce porque a pesar de esta activación constitutiva de *NLRP3* para formar inflasomas, los pacientes presentan episodios recurrentes y periódicos de inflamación. Solo en los casos más graves, los pacientes CAPS presentan un estado inflamatorio crónico y con brotes de mayor gravedad inflamatoria.

6. Manifestaciones clínicas de los síndromes periódicos asociados a la criopirina

Los síndromes CAPS engloban un espectro clínico continuo de tres enfermedades descritas inicialmente como diferentes, pero que realmente son un continuo de los mismos síntomas con un aumento en su gravedad: el síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío (FCAS) como el más leve, el síndrome Muckle-Wells (MWS) con síntomas intermedios y la enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (NOMID), también conocido como síndrome articular, cutáneo y neurológico infantil crónico (CINCA), como la forma más grave. Se conoce que todas ellas comparten mutaciones ganancia de función en el gen *NLRP3* que dará lugar a la producción inicial de IL-1 β y secundariamente la de otras citocinas.

El FCAS se describió en los años 1940, este síndrome se manifiesta normalmente en los primeros 6 meses de vida, en forma de episodios

inflamatorios breves (menos de 24h) desencadenados siempre por la exposición generalizada a cambios bruscos de temperatura. Tras un periodo de latencia variable aparecen un exantema urticariforme, poliartralgias, malestar abdominal, conjuntivitis, febrícula/fiebre y la reacción de fase aguda.

El síndrome MWS se describió por primera vez en 1962 y se caracteriza por su inicio en la infancia (generalmente antes de los 5 años) en forma de episodios recurrentes con fiebre, exantema urticariforme, artralgias, artritis, dolor abdominal, cefalea y conjuntivitis, todo ello asociado a una intensa reacción de fase aguda. Además, entre la tercera y cuarta década de vida pueden aparecer las dos complicaciones clásicas de la enfermedad, hipoacusia neurosensorial progresiva y amiloidosis secundaria.

El síndrome CINCA-NOMID representa la forma más severa de los CAPS, se manifiesta durante el periodo neonatal y se caracteriza por exantema urticariforme crónico, afectación articular (artritis o artropatía deformante) y afectación del sistema nervioso central (meningitis aséptica crónica, cefalea, vómitos, irritabilidad, papiledema e hipoacusia neurosensorial). A semejanza de los dos fenotipos anteriores, estas manifestaciones van acompañadas de una intensa reacción de fase aguda.

7. Genética de los síndromes periódicos asociados a criopirina

La heterogeneidad genética de estos síndromes hace que todavía no entendamos porque las distintas mutaciones se asocien a las distintas manifestaciones clínicas. Es más, los estudios basados en la expresión recombinante de NLRP3 muestran que, aunque las distintas mutaciones asociadas a CAPS resultan en un grado distinto de activación de NLRP3, esta actividad no se relaciona con la severidad de las manifestaciones clínicas de los pacientes.

Además, los pacientes con el síndrome FCAS presentan episodios inflamatorios en respuesta a cambios bruscos de temperatura, y las variantes de NLRP3 asociadas a estos presentan una activación basal similar a las otras variantes, desconociéndose el mecanismo fisiopatológico de activación de estas variantes en los pacientes modulado por la temperatura. Si que es cierto, que en experimentos in vitro se ha detectado que el descenso de la temperatura exacerba la activación de NLRP3 portador de variantes CAPS, pero estas variantes no coinciden con las presentes en el síndrome FCAS.

Es más, algunas variantes de NLRP3 se han asociado a pacientes con distintas manifestaciones clínicas, como por ejemplo hay variantes descritas en MWS y CINCA-NOMID (como la D303N, T348M o Y441H), o en FCAS y MWS (como la R260W o V262G). Este solapamiento en los fenotipos clínicos indica que en los síndromes CAPS pueden existir rutas de regulación de la activación de NLRP3 adicionales a la propia variante de NLRP3 que aún desconocemos.

La fisiología de NLRP3 y función del inflamasoma en pacientes se complica aún más cuando estudiamos modelos animales. En concreto, se han generado diferentes ratones portadores de mutaciones homólogas a las variantes encontradas en humanos, y aunque estos ratones presentan un cuadro inflamatorio, la correlación de gravedad clínica es opuesto al de humanos. Por ejemplo, una variante en humanos que se asocia a fenotipos muy severos (CINCA-NOMID), en ratones induce cuadros leves de inflamación, y por el contrario, variantes humanas encontradas en FCAS se asocian a una elevada mortalidad cuando se introducen en ratones con cuadros inflamatorios muy severos. Otra diferencia de los modelos en ratón es que estos no presentan episodios recurrentes de inflamación y, o presentan una patología severa desde el nacimiento, lo que les impide llegar a la edad adulta, o presentan síntomas leves solo en algunos individuos de las camadas. Usando las herramientas de edición genética en el modelo de ratón se ha descrito que la IL-17 es responsable de las manifestaciones cutáneas en los modelos de CAPS, que la sola presencia de las variantes de NLRP3

en células del compartimento mieloide es suficiente para el desarrollo de las manifestaciones clínicas, que se necesitan las proteínas de formación de inflammasomas (ASC y caspasa-1) y piroptosis (gasdermina D), así como la IL-18 o el TNF, para poder desarrollar la clínica inflamatoria, o que la IL-6 no es necesaria para la respuesta inflamatoria en estos modelos CAPS. Además, recientemente se ha generado un cerdo transgénico portador en homocigosis de la variante R260W en NLRP3 que resultó en animales con una mortalidad temprana, bajo crecimiento y síntomas de inflamación sistémica. En definitiva, los modelos animales demuestran que la presencia de mutaciones en NLRP3 son suficiente para inducir una enfermedad inflamatoria, pero que probablemente otras rutas fisiológicas humanas puedan contribuir al desarrollo de los síntomas clínicos en CAPS.

En los últimos años, la heterogeneidad genética de estos síndromes se ha ampliado al describirse el fenómeno de mosaicismo somático como causa de enfermedad en pacientes con las formas clínicas más graves, CINCA-NOMID y MWS. Todas las mutaciones poscigóticas detectadas en el gen NLRP3 son de cambio de aminoácido y se localizan en el exón 3, concentrándose alrededor de las posiciones 303 y 563 de la proteína en vez repartirse uniformemente a lo largo del exón 3 como ocurre con las variantes germinales. Además, más de la mitad de las mutaciones somáticas (62%) son nuevas, no identificadas previamente en su forma germinal, lo que podría indicar que son incompatibles con el desarrollo embrionario. A día de hoy existen más de 50 pacientes descritos portadores de mosaicismo somático en el gen NLRP3. Todos ellos padecen síndrome CAPS, excepto dos que han sido descritos con la forma variante del síndrome de Schnitzler. Otro tipo de mosaicismo, el gonosómico, se identificó por primera vez en 2013 en el gen NLRP3 en la madre de un paciente afecto de CAPS. En este caso, la madre, completamente asintomática y sana, era portadora de una mutación poscigótica en muy bajo porcentaje que había transmitido en línea germinal a su hijo. La detección del mosaicismo mediante secuenciación Sanger suele ser difícil, teniendo que comparar deteni-

damente las diferencias de altura entre los picos correspondientes al alelo salvaje y el alelo mutado, en especial en las regiones donde se concentran la mayoría de variantes patogénicas. Es por esto que puede que algunos casos con clínica CAPS han podido pasar inadvertidos en un estudio genético.

8. Inflamasomas extracelulares y amiloidosis

Como se ha detallado anteriormente, la activación del inflamasoma conlleva a la inducción de un tipo de muerte celular denominado piroptosis, esta muerte se caracteriza por la pérdida de la integridad de la membrana plasmática como mecanismo principal de lisis. Este proceso es altamente inflamatorio e inmunogénico, ya que el contenido intracelular se expone al medio extracelular, constituyendo una fuente de señales de peligro y neoantígenos de proteínas intracelulares. Durante este proceso, nuestro grupo identificó en 2014 que los oligómeros de inflamasoma también quedan expuestos al medio extracelular tras la piroptosis celular.

Estos complejos pueden ahora captarse por macrófagos adyacentes e inducir activación de inflamasoma en estas células, pues pueden usarse como plataformas de activación de caspasa-1 ya pre-formadas. Este proceso tiene especial importancia en CAPS por dos motivos, el primero es que podría explicar la clínica en determinados pacientes con mosaicos que afectan a células no mieloides. Se ha descrito que durante los brotes inflamatorios en pacientes CAPS con variantes germinales y en mosaico hay un aumento en los niveles de oligómeros de inflamasoma circulantes en sangre. La captación de estos oligómeros en monocitos no portadores de la variante podría activar el inflamasoma en estas células induciendo la liberación de IL-1 β .

En segundo lugar, la presencia de estos oligómeros en la circulación puede desencadenar su depósito en distintos tejidos y órganos. En este sentido, se ha comprobado que pueden ser focos para agregar

distintas proteínas amiloide, siendo así focos de amiloidosis. En particular en la enfermedad de Alzheimer se ha comprobado que en las placas de β -amiloide del cerebro se detectan inflammasoma y cuando se administran oligómeros de inflammasoma en el cerebro de animales, estos terminan agregando β -amiloide e induciendo una patología compatible con el Alzheimer. En tejidos periféricos, los inflammasomas se han detectado acumulados en focos de amiloide en riñón o intestino. La amiloidosis secundaria es una de las complicaciones clásicas de los síndromes CAPS que frecuentemente aparece entre la tercera y cuarta décadas de la vida si estos no se tratan adecuadamente. La administración de oligómeros de inflammasoma en modelos animales, no solo induce una respuesta inflamatoria, sino que además aumenta los niveles de la proteína amiloide sérica A e induce amiloidosis en varios tejidos.

Por tanto, no solo las citocinas inflamatorias son importantes para la fisiopatología en CAPS, sino que además los propios oligómeros de inflammasoma pueden ser parte de la patología y manifestaciones clínicas.

9. Tratamiento

Los CAPS son un grupo de enfermedades autoinflamatorias que tienen un tratamiento muy efectivo. En 2006 se publicó el primer tratamiento efectivo de un paciente con CINCA-NOMID con bloqueantes de IL-1. Esto fue posible al descubrimiento de la función del inflammasoma en la fisiopatología de los síndromes CAPS. Actualmente se emplean, con éxito y de forma rutinaria, diferentes fármacos bloqueantes de la IL-1 en el tratamiento de los pacientes. Entre estos fármacos se encuentran el anakinra, el canakinumab y el riloncept, todos ellos con eficacia demostrada en los síndromes CAPS. La respuesta a estos fármacos ocurre en todos los casos y es completa si se inicia de forma precoz, aunque la afectación orgánica requiere usar dosis más altas que las convencionales.

La excelente respuesta a los fármacos que bloquean la acción de la IL-1 incluye una respuesta clínica con reducción de la frecuencia, la duración y la gravedad de los brotes o ataques, una normalización de los reactantes de fase aguda, y la prevención de la progresión del daño orgánico causado por la inflamación crónica. Estudios prospectivos a cinco años han demostrado que estos fármacos detienen la progresión de la disfunción auditiva, visual y neurológica.

El anakinra es un polipéptido recombinante no glucosilado del antagonista del receptor de IL-1, que ejerce el bloqueo selectivo del receptor de la IL-1, al inhibir de forma competitiva la unión de la IL-1 endógena a su receptor. Este fármaco tiene una vida media corta, y por tanto debe administrarse diariamente por vía subcutánea. Este fármaco bloquea la señalización tanto de la IL-1 α , como la IL-1 β , ya que ambas se unen y señalizan a través del mismo receptor. En Europa su uso está aprobado en niños y adultos para tratar la artritis reumatoide, y dentro de los síndromes autoinflamatorios solo para los CAPS.

El canakinumab es un anticuerpo monoclonal anti-IL-1 β completamente humanizado de isotipo inmunoglobulina G1 que ejerce el bloqueo de la IL-1 actuando sobre el ligando. Su vida media es más larga llegando casi al mes (26 días), permitiendo una administración pautada cada 8 semanas. En Europa está aprobado para pacientes con CAPS, la enfermedad de Still y la artritis gotosa refractaria.

La tolerabilidad y el perfil de seguridad a largo plazo de ambos fármacos son excelentes. El efecto secundario más frecuente son las reacciones locales transitorias en el lugar de la inyección. Son frecuentes las infecciones leves-moderadas, especialmente de vías respiratorias altas, pero no se observa un incremento de la susceptibilidad a infecciones graves de ninguna localización. El tratamiento no enmascara las infecciones, ya que los reactantes de fase aguda se elevan en caso de infección activa. De hecho, se ha descrito que la supresión del tratamiento por una infección intercurrente acarrea un riesgo mayor de rebrote de la enfermedad. Tampoco se han descrito efectos adversos en el embarazo sobre la madre ni sobre el feto.

El rilonacept es una proteína recombinante de fusión, compuesta por los dominios extracelulares del receptor de la IL-1 y del fragmento Fc de la inmunoglobulina G. Este fármaco también actúa sobre el ligando y es capaz de bloquear todas las citocinas que se unen al receptor de la IL-1: IL-1 α , IL-1 β e IL-1Ra. Este fármaco está solamente aprobado en Estados Unidos para pacientes con más de 12 años afectados de CAPS.

El descubrimiento y desarrollo de nuevas moléculas capaces de bloquear la actividad del inflamasoma NLRP3 ha supuesto un avance para el uso alternativo de bloqueantes de la IL-1 en pacientes con CAPS. Numerosos estudios *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo*, demuestran el potencial terapéutico de estas moléculas al bloquear la activación constitutiva de NLRP3 portador de variantes con ganancia de función. No obstante, se ha descrito una distinta potencia bloqueante de las moléculas inhibitorias dependiendo de las distintas variantes asociadas a CAPS testadas. Esto sugiere que a diferencia de los bloqueantes de IL-1, los pacientes CAPS tendrán que dosificarse de forma distinta para los inhibidores de NLRP3 acorde con la mutación portadora. Recientemente, un ensayo clínico prospectivo fase IIa en pacientes CAPS ha demostrado por primera vez el efecto beneficioso sobre los brotes inflamatorios del uso de inhibidores de NLRP3. Estos fármacos, al poder ser administrados por vía oral, supondrán un beneficio respecto a los actuales fármacos bloqueantes de IL-1.

Todo esto manifiesta la necesidad de realizar un diagnóstico precoz de los síndromes CAPS, iniciar el tratamiento lo antes posible y mantenerlo en el tiempo.

10. El inmunometabolismo en los síndromes periódicos asociados a la criopirina

El inmunometabolismo es un término que se refiere al funcionamiento del metabolismo en las células inmunitarias. Los cambios metabólicos de las células inmunitarias son importantes en la respuesta

inflamatoria, y por ejemplo, en monocitos y macrófagos se ha comprobado que el cambio de su metabolismo a una glicolisis (efecto *Warburg*) es indispensable para la producción de citocinas inflamatorias. En esta circunstancia, la mayor parte de energía se forma en el citosol de la célula, de forma similar a lo que ocurre con células cancerosas.

Los monocitos de pacientes con CAPS se ha visto que tienen de base un metabolismo alterado, más similar en composición de metabolitos, al de monocitos de donantes sanos expuestos a endotoxinas bacterianas. De esa forma el transcriptoma de los monocitos de pacientes con CAPS tiene firmas de expresión génica relacionadas con procesos inflamatorios y de respuesta a infecciones. Esto proporcionaría un estado inflamatorio basal en los pacientes CAPS, que se exacerbaría en los brotes inflamatorios. A nivel basal, este estado inflamatorio podría ser beneficioso para presentar una inmunidad más potente frente a infecciones, de hecho, los pacientes con CAPS adultos antes de ser tratados con bloqueantes de la IL-1, no suelen presentar infecciones comunes por virus respiratorios.

Para no exacerbar la producción de IL-1 en CAPS y poder limitar los brotes inflamatorios, la expresión de NLRP3 con variantes ganancia de función bloquea en primera instancia la expresión de genes de la glicolisis y resulta en una reducción funcional de la misma. La disminución glucolítica resulta en una limitación de la producción de IL-1 y por tanto en un control de los brotes inflamatorios, manteniendo un estatus elevado de respuesta inflamatoria frente a infecciones.

11. Conclusiones

A pesar de todos los avances en el campo de la genética y de la biología molecular y celular que han permitido la identificación de los genes responsables de muchas enfermedades autoinflamatorias, tanto la prevalencia de estas como la falsa idea de que solo afectan a pacientes pediátricos o a ciertos grupos étnicos han propiciado que exista un re-

trazo importante en el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes. El descubrimiento del inflammasoma y su función a nivel molecular, han sentado las bases no solo para estas enfermedades autoinflamatorias, sino también para enfermedades crónicas inflamatorias, metabólicas o degenerativas. Nos queda camino que recorrer para que los inhibidores de NLRP3 sean una realidad terapéutica tanto para pacientes CAPS, como para otras patologías más prevalentes, y poder usar el inflammasoma como herramienta de diagnóstico y pronóstico para poder estratificar correctamente a los pacientes de cara a una medicina de precisión personalizada.

12. Bibliografía

- **Adwan. MH.** *A brief history of familial Mediterranean fever.* Saudi Med J. 2015;36(9):1126-7.
- **Andreeva. L.; David. L.; Rawson. S.; Shen. C.; Pasricha, T.; Pelegrin. P.; Wu. H.** *NLRP3 cages revealed by full-length mouse NLRP3 structure control pathway activation.* Cell. 2021;184(26):6299-6312.e22.
- **Arostegui, J.; Yagüe, J.** (eds). *Diagnóstico y monitorización inmunológica de las enfermedades autoinflamatorias.* Elsevier 2019. ISBN 978-84-9113-107-6
- **Baker, P.J.; De Nardo, D.; Moghaddas, F.; Tran, L.S.; Bachem, A.; Nguyen, T. et al.** *Posttranslational Modification as a Critical Determinant of Cytoplasmic Innate Immune Recognition.* Physiol Rev. 2017;97(3):1165–209.
- **Baroja-Mazo, A.; Martín-Sánchez, F.; Gómez, A.I.; Martínez, C.M.; Amores-Iniesta, J.; Compan V. et al.** *The NLRP3 inflammasome is released as a particulate danger signal that amplifies the inflammatory response.* Nat Immunol. 2014;15(8):738–48.
- **Ben-Chetrit, E. et al.** *Ann Rheum Dis.* 2018;77(11):1558-156.
- **Bertoni, Arinna, Sonia Carta, Chiara Baldovini, Federica Penco, Enrica Balza, Silvia Borghini, Marco Di Duca, et al.** *A Novel Knock-in Mouse Model of Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes with Development of Amyloidosis: Therapeutic Efficacy of Proton Pump Inhibitors.* The Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2020;145(1):368-378.e13.
- **Brydges, Susannah D, James L Mueller, Matthew D. McGeough, Carla A. Pena, Amirhossein Misaghi, Chhavi Gandhi, Chris D. Putnam, et al.** *Inflammasome-Mediated Disease Animal Models Reveal Roles for Innate but Not Adaptive Immunity.* Immunity. 2009;30(6):875–87.
- **Brydges, Susannah D, Lori Broderick, Matthew D. McGeough, Carla A. Pena, James L. Mueller and Hal M. Hoffman.** *Di-*

- vergence of IL-1, IL-18, and Cell Death in NLRP3 Inflammasomopathies*. *The Journal of Clinical Investigation*. 2013;123(11):4695–4705.
- **Cai, X.; Chen, J.; Xu, H.; Liu, S.; Jiang, Q.X.; Halfmann R. et al.** *Prion-like polymerization underlies signal transduction in antiviral immune defense and inflammasome activation*. *Cell*. 2014/03/19. 2014;156(6):1207–22.
 - **Coll, R.C.; Schroder, K.; Pelegrín, P.** *NLRP3 and pyroptosis blockers for treating inflammatory diseases*. *Trends Pharmacol Sci*. 2022;43(8):653-668.
 - **de Menthière, C.S.; Terrière, S.; Pugnère, D.; Ruiz, M.; Demaille, J.; Tóuitou, I.** *INFEVERS: The registry for FMF and hereditary inflammatory disorders mutations*. Vol. 31, *Nucleic Acids Research*. 2003. p. 282–5.
 - **de Torre-Minguela, C.; Mesa del Castillo, P.; Pelegrín, P.** *The NLRP3 and Pypin Inflammasomes: Implications in the Pathophysiology of Autoinflammatory Diseases*. *Front Immunol*. 2017 Jan 27;8:43.
 - **de Torre-Minguela, C.; Barberà-Cremades, M.; Gómez, A.I.; Martín-Sánchez, F.; Pelegrín, P.** *Macrophage activation and polarization modify P2X7 receptor secretome influencing the inflammatory process*. *Sci Rep*. 2016;6(October 2015):22586.
 - **Dinarello, C.A.** *Interleukin-1*. *Cytokine Growth Factor Rev*. 1997;8(4):253–65.
 - **Dinarello, C.A.** *Interleukin-1beta and the autoinflammatory diseases*. *N Engl J Med*. 2009;360(23):2467–70.
 - **Ding, J.; Wang, K.; Liu, W.; She, Y.; Sun, Q.; Shi, J. et al.** *Pore-forming activity and structural autoinhibition of the gasdermin family*. *Nature*. 2016;535(7610):111–6.
 - **Evavold CL, Ruan J, Tan Y, Xia S, Wu H, Kagan JC.** *The Pore-Forming Protein Gasdermin D Regulates Interleukin-1 Secretion from Living Macrophages*. *Immunity*. 2017;1–10.
 - **He Y, Zeng MY, Yang D, Motro B, Nunez G.** *NEK7 is an es-*

- sential mediator of NLRP3 activation downstream of potassium efflux.* Nature. 2016;530(7590):354–7.
- **Hernández-Rodríguez, J.; Arostegui, J.I.; Yagüe, J.** (eds). *Avances en enfermedades autoinflamatorias.* Marge Medical Books 2015. ISBN 978-84-16171-06-4.
 - **Hornung, V.; Bauernfeind, F.; Halle, A.; Samstad, E.O.; Kono, H.; Rock, K.L. et al.** *Silica crystals and aluminum salts activate the NALP3 inflammasome through phagosomal destabilization.* Nat Immunol. 2008;9(8):847–56.
 - **Hu, Z.; Yan, C.; Liu, P.; Huang, Z.; Ma, R.; Zhang, C. et al.** *Crystal Structure of NLRC4 Reveals Its Autoinhibition Mechanism.* Science. 2013 Jul 12;341(6142):172–5.
 - **Joosten, L.A.B.; Joosten, L.A.B.; Netea, M.G.; Netea, M.G.; Dinarello, C.A.** *Interleukin-1 β in innate inflammation, autophagy and immunity.* Semin Immunol. 2013;25(6):416–24.
 - **Koning, R.I.** *Cryoelectron Tomography of the NAIP5/NLRC4 Inflammasome: Implications for NLR Activation.* Structure. 2015;23(12):2349–57. A
 - **Kovacs, S.B.; Miao, E.A.** *Gasdermins: Effectors of Pyroptosis. Vol. 27, Trends in Cell Biology.* Elsevier Ltd; 2017. p. 673–84.
 - **Li, W.; Shi, L.; Zhuang, Z.; Wu, H.; Lian, M.; Chen, Y.; Li, L.; Ge WvJin, Q.; Zhang, Q.; Zhao, Y.; Liu, Z.; Ouyang, Z.; Ye, Y, Li, Y.; Wang, H.; Liao, Y.; Quan, L.; Xiao, L.; Lai, L.; Meng, G.; Wang, K.** *Engineered Pigs Carrying a Gain-of-Function NLRP3 Homozygous Mutation Can Survive to Adulthood and Accurately Recapitulate Human Systemic Spontaneous Inflammatory Responses.* The Journal of Immunology. 2020;205(9):2532–44.
 - **Liston, A.; Masters, S.L.** *Homeostasis-altering molecular processes as mechanisms of inflammasome activation.* Nat Rev Immunol. 2017 Mar 6;17(3):208–14.
 - **Lu, A.; Magupalli, V.G.; Magupalli, V.G.; Ruan, J.; Ruan, J.; Yin, Q. et al.** *Unified Polymerization Mechanism for the Assembly of ASC-Dependent Inflammasomes.* Cell. 2014;156(6):1193–206.

- **MacKenzie, A.; Wilson, H.L.; Kiss-Toth, E.; Dower, S.K.; North, R.A.; Surprenant, A.** *Rapid secretion of interleukin-1beta by microvesicle shedding.* *Immunity.* 2001;15(5):825–35.
- **Martinon F, Tschopp J.** *Inflammatory Caspases.* *Cell.* 2004 May 1;117(5):561–74.
- **Martinon, F.; Pétrilli, V.; Mayor, A.; Tardivel, A.; Tschopp, J.** Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature.* 2006 Jan 11;440(7081):237–41.
- **Masters, S.L.; Simon, A.; Aksentijevich, I.; Kastner, D.L.** *Horror Autoinflammaticus: The Molecular Pathophysiology of Auto-inflammatory Disease* *. *Annu Rev Immunol.* 2009;27(1):621–68.
- **McGeough, Matthew D., Alexander Wree, Maria E., Inzugarat, Ariela Haimovich, Casey D. Johnson, Carla A. Peña, Raphaela Goldbach-Mansky, Lori Broderick, Ariel E. Feldstein and Hal M. Hoffman.** *TNF Regulates Transcription of NLRP3 Inflammasome Components and Inflammatory Molecules in Cryopyrinopathies.* *Journal of Clinical Investigation.* 2017;27(12):4488-4497.
- **Medzhitov R.** *Origin and physiological roles of inflammation.* *Nature.* 2008;454(7203):428-35.
- **Nakamura, Yuumi, Luigi Franchi, Naotomo Kambe, Guangxun Meng, Warren Strober, Gabriel Nunez, Naotomo Kambe, et al.** *Critical Role for Mast Cells in Interleukin-1beta-Driven Skin Inflammation Associated with an Activating Mutation in the Nlrp3 Protein.* *Immunity.* 2012;37(1):85–95.
- **Netea, M.G.; Balkwill, F.; Chonchol, M.; Cominelli, F.; Donath, M.Y.; Giamarellos-Bourboulis, E.J. et al.** *A guiding map for inflammation.* *Nat Immunol.* 2017;18(8):826–31.
- **Netea, M.G.; van de Veerdonk, F.L.; van der Meer, J.W.M.; Dinarello, C.A.; Joosten, L.A.B.** *Inflammasome-independent regulation of IL-1-family cytokines.* *Annu Rev Immunol.* 2015 Jan 1;33:49–77.
- **Pelegrín, P.** *Inflammasome Activation by Danger Signals.* In: *The Inflammasomes.* Basel: Springer Basel; 2011. p. 101–21.

- **Pelegrín, P. (ed).** *Inflammasome Biology: Fundamentals, Role in Disease States, and Therapeutic Opportunities*. Elsevier, 2022. ISBN: 9780323918022
- **Piccini, A.; Carta, S.; Tassi, S.; Lasiglie, D.; Fossati, G.; Rubartelli, A.** *ATP is released by monocytes stimulated with pathogen-sensing receptor ligands and induces IL-1 and IL-18 secretion in an autocrine way*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008;105(23):8067–72.
- **Place, D.E.; Kanneganti, T.D.** *Recent advances in inflammasome biology*. Vol. 50, Current Opinion in Immunology. 2018. p. 32–8.
- **Ridker, P.M.; Everett, B.M.; Thuren, T.; MacFadyen, J.G.; Chang, W.H.; Ballantyne, C. et al.** *Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease*. N Engl J Med. 2017;377(12):1119–31.
- **Ridker, P.M.; MacFadyen, J.G.; Thuren, T.; Everett, B.M.; Libby, P.; Glynn, R.J.** *Effect of interleukin-1 β inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis: Exploratory results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. Lancet. 2017;6736(17):1–10.
- **Schneider, K.S.; Groß, C.J.; Dreier, R.F.; Saller, B.S.; Mishra, R.; Gorka, O. et al.** *The Inflammasome Drives GSDMD-Independent Secondary Pyroptosis and IL-1 Release in the Absence of Caspase-1 Protease Activity*. Cell Rep. 2017;21(13):3846–59.
- **Schroder, K.; Tschopp, J.** *The Inflammasomes*. Cell. 2010;140(6):821–32.
- **Shi, H.; Wang, Y.; Li, X.; Zhan, X.; Tang, M.; Fina, M. et al.** *NLRP3 activation and mitosis are mutually exclusive events coordinated by NEK7, a new inflammasome component*. Nat Immunol. 2016;17(3):250–8.
- **Stackowicz, Julien, Nicolas Gaudenzio, Nadine Serhan, Eva Conde, Ophélie Godon, Thomas Marichal, Philipp Starkl, et al.** *Neutrophil-Specific Gain-of-Function Mutations in Nlrp3*

- Promote Development of Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome.* The Journal of Experimental Medicine. 2021;218(10):e20201466.
- **Szekanecz, Z. et al.** *Autoinflammation and autoimmunity across rheumatic and musculoskeletal diseases.* Nat Rev Rheumatol. 2021;17(10):585-595.
 - **Tapia-Abellán, A.; Angosto-Bazarra, D.; Alarcón-Vila, C.; Baños, M.C.; Hafner-Bratkovič, I.; Oliva, B.; Pelegrín, P.** *Sensing low intracellular potassium by NLRP3 results in a stable open structure that promotes inflammasome activation.* Sci Adv. 2021;7(38):eabf4468.
 - **Tapia-Abellán, A.; Angosto-Bazarra, D.; Martínez-Banaclocha, H.; de Torre-Minguela, C.; Cerón-Carrasco, J.P.; Pérez-Sánchez, H.; Arostegui, J.I.; Pelegrín, P.** *MCC950 closes the active conformation of NLRP3 to an inactive state.* Nat Chem Biol. 2019;15(6):560-564.
 - **Weber, A.N.R.; Tapia-Abellán, A.; Liu, X.; Dickhöfer, S.; Arostegui, J.I.; Pelegrín, P.; Welzel, T.; Kuemmerle-Deschner, J.B.** *Effective ex vivo inhibition of cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS)-associated mutant NLRP3 inflammasome by MCC950/CRID3.* Rheumatology (Oxford). 2022;61(10):e299-e313.
 - **Yin, Q.; Fu, T-M.; Li, J.; Wu, H.** *Structural biology of innate immunity.* Annu Rev Immunol. 2015 Jan 1;33:393–416.
 - **Zhang, J. et al.** *How to Build a Fire: The Genetics of Autoinflammatory Diseases.* Annu Rev Genet. 2023;57:245-274.

