

¿Qué son los inflamosomas? El NLRP3 como ejemplo

Luis Felipe Montaña Estrada^a, Teresa I. Fortoul
Van der Goes^a, Erika Patricia Rendón Huerta^a



Foto: Archivo

Resumen

Una de las prácticas médicas más concurridas en la actualidad es el uso indiscriminado de medicamentos con actividad inhibitoria de la inflamación. Sin embargo la inflamación es un proceso de reparación biológica fuertemente controlado por complejos intracelulares, conocidos como inflamosomas, que actúan como sensores y mediadores de la misma. Los inflamosomas forman parte de la familia de receptores tipo NOD que está formada de 3 subfamilias: NOD (*nucleotide-binding oligomerization domain*), NLRC (*NOD-like receptor CARD domain containing*) y NLRP (*NOD-like receptor Pyrin domain containing*), que es la que se relaciona con la formación de inflamosomas. Existen 14 diferentes tipos de NLRP. Los miembros de la familia NLRP responden a señales exógenas mediadas por PAMPs (*pathogen-associated molecular patterns*) o a señales endógenas mediadas por DAMPs (*damage-associated molecular patterns*, [también conocidas como alarminas]). Los componentes de los inflamosomas tipo NLRP, una vez activado, se ensamblan de acuerdo a un patrón determinado y forman un complejo que activa a la caspasa-1 que activa a los precursores de IL-1b, IL-18 e IL-33, favoreciendo

la secreción de estas citosinas hacia el espacio extracelular. La IL-1 y la IL-18 son miembros de la misma familia y se les reconoce como reguladores de la respuesta inmune innata y adaptativa, la IL-33 también es miembro de la familia de IL-1 y se le considera una *alarmina*. A manera de ejemplo, en el presente manuscrito describimos la estructura y formación del inflamosoma NLRP3 y mencionamos algunas de las enfermedades en las que se activa, enfatizando de manera muy particular su participación en la enfermedad de Alzheimer.

Palabras clave: Inflamosoma, NLRP, NOD, PAMPs, DAMPs, alarminas.

What are inflammasomes?

The NLRP3 as an example

Abstract

One highly common medical malpractice is the indiscriminatory use of inflammation inhibiting drugs. Inflammation is a biological repair process vastly controlled by intracellular complexes known as the inflammasome that act as sensors and mediators of the inflammation process. Inflammasomes are members of the NOD innate immune system family of receptors that consist of 3 closely related subfamilies: nucleotide-binding oligomerization domain (NOD), NOD-like receptor CARD domain containing (NLRC), and NOD-like receptor Pyrin domain containing (NLRP); the latter is the most directly related to the inflammasome. There are 14 dif-

^aDepartamento de Biología Celular y Tisular. Facultad de Medicina. UNAM. Ciudad de México.

Correspondencia: Dr. Luis F. Montaña.

Correo electrónico: lfmontmx@gmail.com.

Recibido: 02-mayo-2016. Aceptado: 09-octubre-2016.



Foto: Archivo

ferent NLRPs all of which are activated by exogenous signals through pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) or by endogenous signals via damage-associated molecular patterns, also known as alarmins, are endogenous molecules constitutively available and released upon tissue damage (DAMPs). Once activated, the components of the NLRP inflammasome begin an assembling process that follows a pre-established pattern so a caspase-1 activating complex is formed. This complex activates IL-1b, IL-18 and IL-33 precursors thus favoring the secretion of this cytokines to the extracellular milieu. IL-1 and IL-18 are members of the same cytokine family and their main function is to regulate the innate and adaptive immune response whereas IL-33, also a member of the IL-1 family of cytokines, is considered an alarmin. We emphasize the structure and formation of NLRP3, implicated on a host of inflammatory disorders, with special attention to its participation in Alzheimer's diseases.

Key words: Inflammasome, NLRP, NOD, PAMPs, DAMPs, alarmins.

INTRODUCCIÓN

Los inflamosomas son complejos proteicos localizados en el citoplasma de las células, que actúan como sensores y son mediadores del desarrollo de la

inflamación¹. Existen diferentes inflamosomas, pero todos ellos están relacionados con el reconocimiento de patrones conservados de secuencias proteicas a través de los receptores tipo PPR, que son receptores que reconocen patógenos². Estos últimos se subdividen en 4 categorías: los receptores tipo Toll (TLRs), los receptores tipo RIG-I (derivado del inglés *retinoic acid-Inducible gene 1*), los receptores de carbohidratos tipo lectina (CLRs) y los receptores tipo NOD (derivado del inglés *nucleotide-binding oligomerization domain*)³. Estos últimos conforman un grupo especializado de proteínas intracelulares presentes en el citoplasma que se consideran esenciales para detectar patógenos e iniciar la respuesta inmune innata.

A los receptores tipo NOD de aquí en adelante los llamaremos *NOD-like receptor* (NLR). Los NLRs están divididos en 3 subfamilias clasificadas de acuerdo con los dominios de interacción con proteínas que poseen en la región amino terminal: 1) NOD que consiste de 6 miembros diferentes –5 NOD y 1 CIITA (*Class II transactivator*)–, 2) IPAF o NLRC, que está formado por 2 miembros, y 3) NLRP, del que se reconocen 14 diferentes miembros

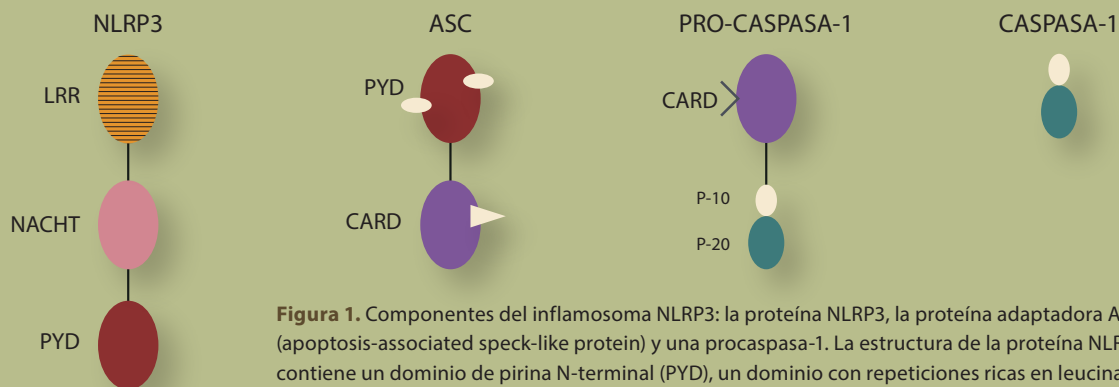


Figura 1. Componentes del inflamosoma NLRP3: la proteína NLRP3, la proteína adaptadora ASC (apoptosis-associated speck-like protein) y una procaspasa-1. La estructura de la proteína NLRP3 contiene un dominio de pirina N-terminal (PYD), un dominio con repeticiones ricas en leucina (dominio LRR), y un dominio NACHT (nucleotide binding and oligomerization domain), que es el responsable del proceso de oligomerización del inflamosoma.

(NLRP1 hasta el 14). Esta última subfamilia, la de los NLRP, es la que se relaciona con la formación de inflamomas, en particular NLRP1, NLRP3, NLRP7 y NLRC4 (*NLR family CARD domain containing 4*)^{2,4}. Los NLRs responden a señales exógenas que provienen de bacterias, hongos o virus que contengan PAMPs (*pathogen-associated molecular patterns*), o a señales endógenas que son moléculas conocidas como DAMPs (*damage-associated molecular patterns*), también conocidas como alarminas, las cuales son liberadas por las células dañadas ya sea por cáncer, trauma, necrosis o isquemia. Estas moléculas son los mediadores de la inducción de la inflamación asociada a los procesos de estrés⁵. A la fecha se ha reconocido a la proteína HMGB-1 (*high mobility group box-1*)⁶, la calgranulina A y B, y el amiloideo sérico tipo A como inductores de estrés. La señalización que inducen estas moléculas está mediada por receptores específicos que incluyen a los receptores para productos terminales con glicación avanzada (RAGE), los receptores TREM-1 (*triggering receptor expressed on myeloid cells 1*), TLR2, TLR4 y un receptor transmembranal tipo lectina-C que se conoce como Mincle. El inflamosoma NLRC4, que tiene cierta similitud estructural con NLRP3, se activa por bacterias Gram- que poseen sistemas de secreción tipo III o IV (T3SS, T4SS) o flagelina que entra al citosol a través de los T3SS o T4SS como sucede en la infección por *Salmonella*, *Shigella*, *Pseudomonas* o *Legionella*⁷.

Los inflamomas, que como ya mencionamos

anteriormente son complejos formados por diferentes proteínas⁸ que describiremos más adelante, activan a la caspasa-1, también conocida como enzima convertidora de la interleucina-1, cuya función es separar los componentes de la forma precursora de la IL-1b e IL-18, generando así los péptidos maduros. Recientemente se ha descrito que la caspasa-1 también actúa sobre la IL-33⁹; sin embargo, la información es controversial, ya que algunos autores mencionan que el efecto de la caspasa-1 es necesario para generar la molécula biológicamente activa IL-33₁₁₂₋₂₇₀, mientras que otros mencionan que la forma activa es la IL-33₁₋₂₇₀ y que el efecto de la caspasa-1 en la asparagina 178 de la secuencia de la IL-33 genera una molécula biológicamente inactiva. De cualquier manera, e independientemente de la controversia funcional, el común denominador de estas 3 interleucinas es que su ácido ribonucleico mensajero (ARNm) es traducido sin requerir de una secuencia señal para ser secretado.

El inflamosoma más estudiado hasta la fecha es el NLRP3, también conocido como criopirina¹⁰. Este inflamosoma está formado por la proteína NLRP3, la proteína adaptadora ASC (*apoptosis-associated speck-like protein*) y una procaspasa-1 (**figura 1**). La estructura de la proteína NLRP3 contiene 3 dominios, un dominio de pirina N-terminal (PYD), en el carboxilo-terminal se encuentra un dominio que posee repeticiones ricas en leucina (dominio LRR), y una zona central que se conoce como dominio NACHT (*nucleotide binding and oligomerization*

domain), el cual se une a nucleótidos y es el responsable del proceso de oligomerización del inflamosoma. El dominio de pirina, que también se le llama TRIM20, censa la perturbación inducida por las toxinas bacterianas de la familia de las RhoGTPasas. Cuando no existen las moléculas activadoras de la formación del inflamosoma el dominio NACHT y el dominio LRR de NLRP3 interactúan entre sí suprimiendo así la interacción entre el NLRP3 y la proteína adaptadora ASC, inhibiendo la formación del inflamosoma.

El dominio CARD es un dominio plegado de muerte, similar a PYD, pero formado por 6 alfa hélices antiparalelas con una región central hidrofóbica, y en la cara externa formada por aminoácidos cargados; PYD está formado por solamente 2 alfas hélices y también tiene una región central hidrofóbica. Es de llamar la atención el hecho de que el dominio PYD en la molécula adaptadora ASC tiene 2 sitios de unión, uno que se une al PYD de NLRP3 y el otro que se une a la proteína moduladora de la formación del inflamosoma llamada POP1¹¹; la fuerza de unión de POP1 es pobre, lo que facilita que en presencia de proteínas inductoras de la formación del inflamosoma POP1 se desprenda y ese sitio de unión sea utilizado para reforzar la unión con NLRP3. La lista de proteínas que contienen dominios CARD es muy extensa pero la gran mayoría de ellas (caspasas 1, 2, 4, 5, 9, 12, 13, ICEBERG, MDA-5, MAVS, CRADD, RAIDD-2, RIG-1, CARD 8, 9, 10, 11, 14, APAF1, GLAVA1, etc.) se relaciona con procesos de apoptosis e inflamación.

El dominio pro-caspasa está formado por los 2 componentes activos de la caspasa-1, que se conocen como p10 y p20, que están unidos a un dominio CARD. La **figura 2** es una representación de cómo los 3 componentes básicos del inflamosoma, se unen entre sí para formar un dímero y posteriormente el tetrámero que es la forma activa del inflamosoma. La liberación de p10/p20 se debe a la acción de una caspasa-14 que se encuentra en el citoplasma de las células y es parte de la familia de las caspasas inductoras.

El ensamble de los diferentes componentes que conforman el inflamosoma NLRP3 dispara una

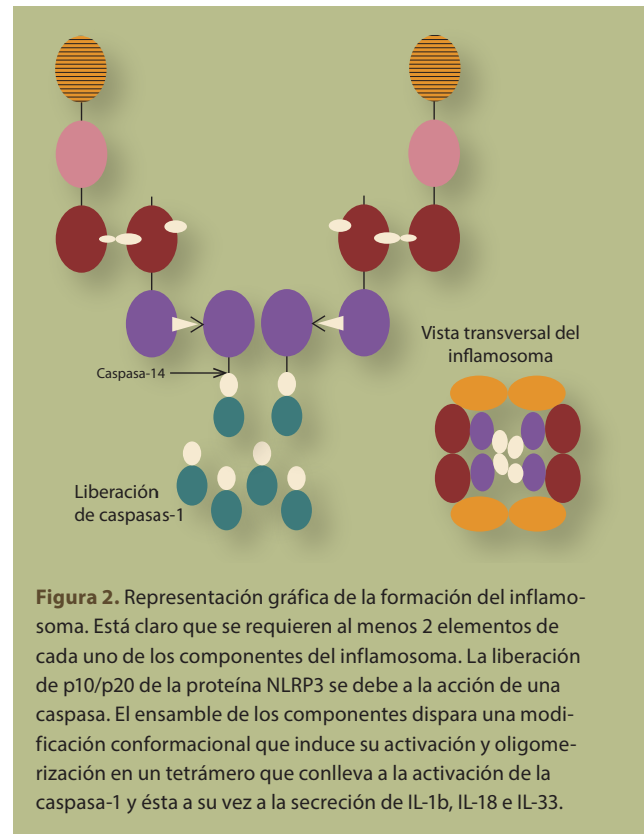


Figura 2. Representación gráfica de la formación del inflamosoma. Está claro que se requieren al menos 2 elementos de cada uno de los componentes del inflamosoma. La liberación de p10/p20 de la proteína NLRP3 se debe a la acción de una caspasa. El ensamble de los componentes dispara una modificación conformacional que induce su activación y oligomerización en un tetrámero que conlleva a la activación de la caspasa-1 y ésta a su vez a la secreción de IL-1b, IL-18 e IL-33.

modificación conformacional que induce su activación y oligomerización en un tetrámero (**figura 2**), lo cual a su vez conlleva a la activación de la caspasa-1 y ésta a su vez, a la secreción de IL-1b e IL-18 que resulta en inflamación y también en un proceso de lisis celular llamado piroptosis que se da cuando el proceso de oligomerización no se lleva a cabo¹². Al parecer la proteína de choque térmico conocida como HSP90 y la proteína asociada con la ligasa de ubiquitina conocida como SGT1 regulan la formación y la activación del inflamosoma NLRP3¹³.

La activación del inflamosoma se inicia con la fosforilación del receptor específico que se activa ya sea porque reconoce PAMPs o DAMPs,¹⁴ la fosforilación del receptor activa al factor de transcripción NF-κB, el cual se trasloca al núcleo de la célula y promueve la transcripción de la proteína NLRP3, proIL-1b, proIL-18, proIL33 y HMGB-1, que se mantienen en el citoplasma de la célula de forma inactiva¹⁵. Este proceso se reconoce como *la primera*

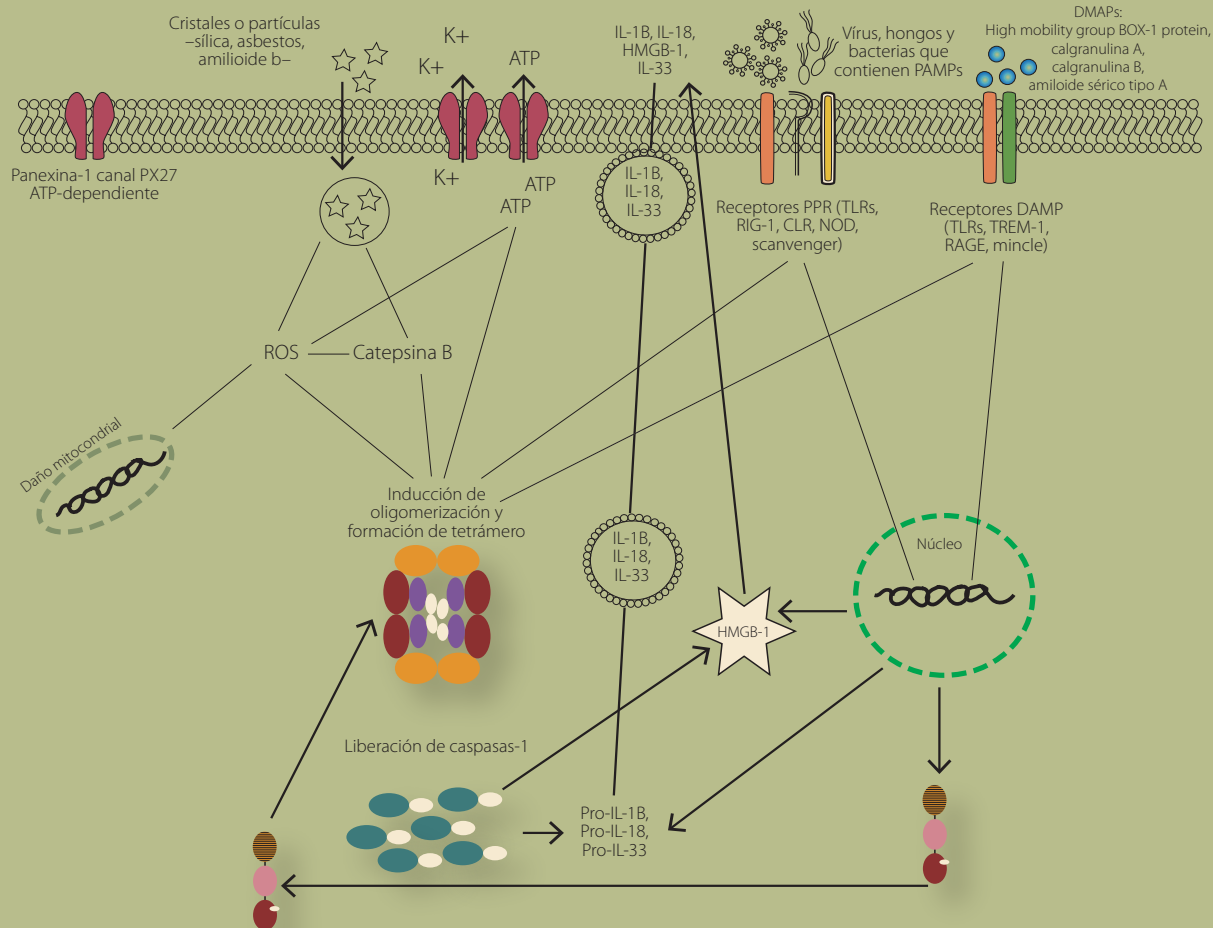


Figura 3. Esquema que representa las moléculas y los mecanismos que activan la formación del inflamosoma. La explicación más detallada de todos estos procesos y su influencia se describe con detalle en el texto.

señal de inducción para la formación del inflamosoma. La presencia de una segunda señal de activación está dada por la presencia de especies reactivas de oxígeno en el citoplasma, la salida de potasio a través de poro purinérgico P2X7 y la entrada de calcio, daño mitocondrial, la ruptura de vesículas de fagolisosomas que liberan catepsinas al espacio intracelular, o bien la existencia de estrés en el microambiente celular; cualquiera de estas vías de activación favorece que se “abra” NLRP3 e interactúe el dominio PYD de NLRP3 con la proteína adaptadora ASC induciendo así la oligomerización del NLRP3 con la proteína ASC (*apoptosis-associated speck-like protein*); posteriormente el dominio CARD (*caspase activation and recruitment domain*) de ASC se une

al dominio CARD de la procaspasa-1 dando lugar a la formación del inflamosoma NLRP3 que es en realidad un complejo. Este complejo funciona como catalizador para que la caspasa-14, que es una forma de caspasa de activación corte a la procaspasa-1, entre el dominio CAD y las regiones activas p10/p20 y genere el tetrámero activo caspasa-1/p10/p20, que es una proteasa de cisteínas que al activarse corta a la pro-ILb, pro-IL-18 y pro-IL-33, lo que contribuye a la activación y secreción de IL-1b, IL-18 e IL-33 maduras (**figura 3**)^{16,17}. Recientemente se describió que la fracción ASC del NLRP3 se libera hacia la circulación donde funciona como un complejo oligomérico extracelular que genera señales de daño amplificando así la respuesta inflamatoria¹⁸.

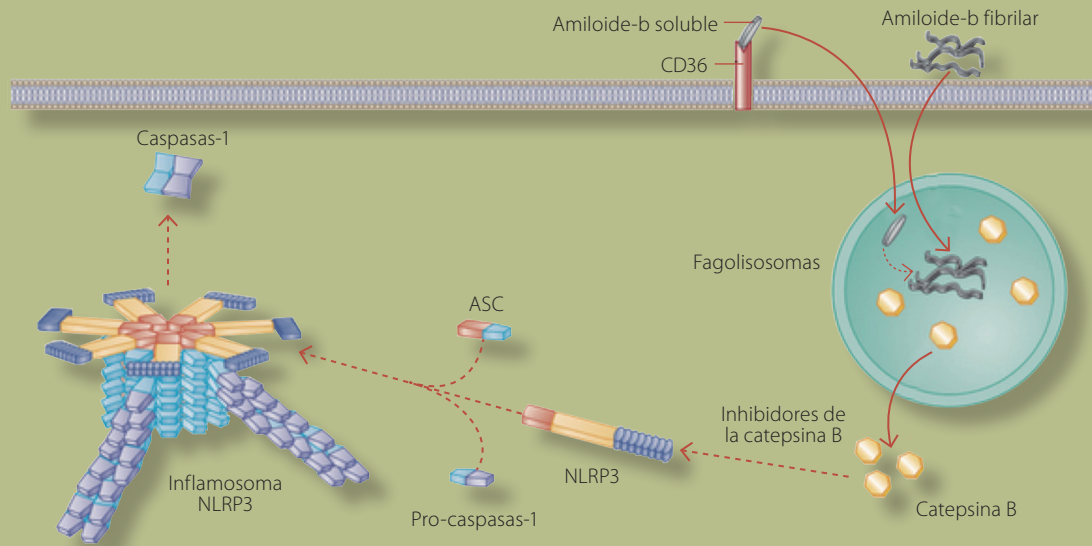


Figura 4. Representación esquemática de la formación y activación del inflamosoma NLRP3 en la enfermedad de Alzheimer. Se observa el efecto inductor del amiloideo betasoluble y del amiloide estructurado en forma de fibras que son fagocitadas por un fagolisosoma que libera catepsina B que inicia el proceso de inducción de la formación del inflamosoma. Como se puede observar, el uso de inhibidores de catepsina podría tener beneficios terapéuticos en pacientes con enfermedad de Alzheimer, ya que disminuiría la inflamación y esto evitaría la agregación y formación de nuevos depósitos de amiloide intracerebral. Fuente: Guo H et al, 2015.

El inflamosoma NLRP3 se encuentran primordialmente en macrófagos, monocitos, células dendríticas y neutrófilos, y ayuda en la defensa contra infecciones, pero también pueden inducir choque séptico o empeorar la aterosclerosis cuando se activa de manera no controlada o se inhibe a la cinasa kB ¹⁹. El lipopolisacárido de la pared de bacterias gramnegativas o el ATP extracelular activan a la caspasa-1 del inflamosoma NLRP3²⁰, así como también el amiloide b fibrilar, el hidróxido de aluminio, los asbestos, los cristales de colesterol, las lipoproteínas oxidadas de baja densidad, la hiperglicemia, los ácidos grasos libres o los cristales de ácido úrico. Existe una larga lista de virus que activan al inflamosoma NLRP3, entre los que sobresalen el virus Sendai, el adenovirus, el virus de la encefalomiocarditis y el virus de la influenza. La presencia de ATP extracelular estimula el canal iónico purinérgico P2X7, lo que dispara la salida de K hacia el espacio extracelular e induce de esta manera el reclutamiento del poro de membrana llamado panexina-1, que facilita el ingreso

de moléculas de ATP hacia el espacio intracelular. Es importante hacer notar que existe una vía de inflamosoma no canónica en la que la caspasa-4 y la -5 ejercen el efecto sensor y el efecto efector. La caspasa 4 o 5 detectan la presencia de LPS en el citosol a través del reconocimiento del lípido A, que es parte constitutiva del LPS bacteriano, con el dominio CARD; esta vía no canónica solo induce el proceso de piroptosis y no activa la secreción de citosinas proinflamatorias debido a que no favorece la oligomerización del inflamosoma. Esta vía no canónica requiere que las vacuolas citoplásmicas que contienen al patógeno se lisen para que se libere el LPS del patógeno al citoplasma.

Afortunadamente existen una serie de inhibidores del inflamosoma que incluyen al b-hidroxibutirato, los interferones tipo 1, el micro RNA223 y el resveratrol²¹. Este último es una molécula antioxidante formada por un fenol y una fitoalexina que se encuentra en la pared de las uvas negras y los frutos rojos, y por lo tanto es un componente muy importante del vino tinto²².

La activación del inflamoma NLRP3 se relaciona con alteraciones en la concentración intracelular de potasio, la presencia del virus de la influenza, la bacteria *Neisseria gonorrhoeae*, las partículas contaminantes ambientales, los cristales de colesterol o de uratos, la esclerosis múltiple, la encefalomiелitis autoinmune, el Alzheimer, la enfermedad de Crohn, el síndrome de fiebre periódica asociada a criopirina y muchos síndromes clínicos más.

¿CUÁL ES LA RELEVANCIA CLÍNICA DE LOS INFLAMOSOMAS?

Constantemente, nuestra actividad médica está enfrentándonos a eventos mediados por los inflamomas; aun más, no existe proceso inflamatorio en el que no esté involucrado alguno de los múltiples inflamomas que hemos mencionado^{6,23}. De manera muy particular se puede decir que la activación del inflamoma NLRP3 se relaciona con alteraciones en la concentración intracelular de potasio, la presencia del virus de la influenza, la bacteria *Neisseria gonorrhoeae*, las partículas contaminantes ambientales, los cristales de colesterol o los cristales de uratos, los asbestos, la progresión de la esclerosis múltiple, la encefalomiелitis autoinmune, la enfermedad de Alzheimer²⁴, la colitis ulcerativa crónica inespecífica, la enfermedad de Crohn²⁵, el síndrome de fiebre periódica asociada a criopirina y muchos síndromes clínicos más. Mutaciones en los genes de NLRP3 también se asocian con el desarrollo de enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias, entre estas últimas sobresale el síndrome autoinflamatorio familiar frío o síndrome neurocutáneo infantil crónico².

En el caso particular de la enfermedad de Alzheimer se sabe que la fracción 1-42 del amiloide-b en su forma soluble es internalizado en la neurona por el CD36, que es un receptor *scavenger*; este amiloide-b, así como fibras de amiloide-b intracelulares y extracelulares, estas últimas internalizadas por los receptores para glutamato NMDA (que son receptores de N-metil-D-aspartato), forman un fagolisosoma que se modifica y libera al espacio intracelular catepsina B la cual activa la formación del inflamo-

soma. Es obvio que los inhibidores de catepsina B (como el ibuprofeno)²⁶ tienen aplicación clínica en esta enfermedad, ya que al prevenir la activación del inflamoma disminuirá la secreción hacia el espacio extracelular de especies reactivas de oxígeno, que tienen el potencial de inducir la formación de fibrillas de amiloide-b y de citocinas proinflamatorias (IL-1b, IL-6, IFN γ , IL-8), que se mantienen en el cerebro o son drenadas a la circulación periférica un mediante mecanismo de drenaje antigénico bien descrito. La acumulación de más fibrillas de amiloide-b se da, entre otras causas, por la función activadora del IFN γ sobre las g-secretasas, que son las enzimas que liberan el fragmento tóxico amiloide-b 40/42.

Recientemente se observó en ratones con deficiencia de NLRP3 que las células de la microglia, que en realidad son macrófagos cerebrales, se derivan hacia el fenotipo M2 que se relaciona con mayor secreción de IL-4 (típica de respuestas Th2, es decir, antiinflamatorias) y reducción de depósitos cerebrales de amiloide-b²⁷. Toda esta información deja de manifiesto que la activación del inflamoma NLRP3 juega un papel primordial en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer¹, lo cual lo convierte en un blanco terapéutico interesante (**figura 4**).

En conclusión, es importante enfatizar que los inflamomas son estructuras intracelulares que al tener dos pasos de activación pueden considerarse como reguladores del proceso de la inflamación; sin embargo, la homeostasis que mantienen se puede perder en condiciones de agresión por patógenos o por medicamentos. Un buen ejemplo de esto último es el uso indiscriminado de medicamentos antiinflamatorios, los cuales pueden inducir efectos contrarios a los deseados ya que los medicamentos de este estilo, especialmente los no esteroides, pueden activar al inflamoma a través de vías dependientes no solo de P2X7 sino también de TLR4. ●

REFERENCIAS

1. Guo H, Callaway JB, Ting JP. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics. *Nat Med*. 2015;21(7):677-87.
2. Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes. *Cell*. 2010;140(6):821-32.
3. Latz E. The inflammasomes: mechanisms of activation and function. *Curr Opin Immunol*. 2010;22(1):28-33.

4. Chavarria-Smith J, Vance RE. The NLRP1 inflammasomes. *Immunol Rev.* 2015;265(1):22-34.
5. He Y, Franchi L, Nunez G. TLR agonists stimulate Nlrp3-dependent IL-1beta production independently of the purinergic P2X7 receptor in dendritic cells and in vivo. *J Immunol.* 2013;190(1):334-9.
6. Keyel PA. How is inflammation initiated? Individual influences of IL-1, IL-18 and HMGB1. *Cytokine.* 2014;69(1):136-45.
7. Craven RR, Gao X, Allen IC, Gris D, Bubeck Wardenburg J, McElvania-Tekippe E, et al. Staphylococcus aureus alpha-hemolysin activates the NLRP3-inflammasome in human and mouse monocytic cells. *PLoS One.* 2009;4(10):e7446.
8. Vance RE. The NAIP/NLRC4 inflammasomes. *Curr Opin Immunol.* 2015;32:84-9.
9. Cayrol C, Girard JP. The IL-1-like cytokine IL-33 is inactivated after maturation by caspase-1. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106(22):9021-6.
10. Bauernfeind FG, Horvath G, Stutz A, Alnemri ES, MacDonald K, Speert D, et al. Cutting edge: NF-kappaB activating pattern recognition and cytokine receptors license NLRP3 inflammasome activation by regulating NLRP3 expression. *J Immunol.* 2009;183(2):787-91.
11. Vajjhala PR, Mirams RE, Hill JM. Multiple binding sites on the pyrin domain of ASC protein allow self-association and interaction with NLRP3 protein. *J Biol Chem.* 2012;287(50):41732-43.
12. Lu A, Wu H. Structural mechanisms of inflammasome assembly. *FEBS J.* 2015;282(3):435-44.
13. Shao BZ, Xu ZQ, Han BZ, Su DF, Liu C. NLRP3 inflammasome and its inhibitors: a review. *Front Pharmacol.* 2015;6:262.
14. Pedra JH, Cassel SL, Sutterwala FS. Sensing pathogens and danger signals by the inflammasome. *Curr Opin Immunol.* 2009;21(1):10-6.
15. Lotze MT, Tracey KJ. High-mobility group box 1 protein (HMGB1): nuclear weapon in the immune arsenal. *Nat Rev Immunol.* 2005;5(4):331-42.
16. Schmitz J, Owyang A, Oldham E, Song Y, Murphy E, McClanahan TK, et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity.* 2005;23(5):479-90.
17. Zhao W, Hu Z. The enigmatic processing and secretion of interleukin-33. *Cell Mol Immunol.* 2010;7(4):260-2.
18. Baroja-Mazo A, Martin-Sanchez F, Gomez AI, Martinez CM, 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.
19. Altaf A, Qu P, Zhao Y, Wang H, Lou D, Niu N. NLRP3 inflammasome in peripheral blood monocytes of acute coronary syndrome patients and its relationship with statins. *Coron Artery Dis.* 2015;26(5):409-21.
20. Yang J, Zhao Y, Shao F. Non-canonical activation of inflammatory caspases by cytosolic LPS in innate immunity. *Curr Opin Immunol.* 2015;32:78-83.
21. Dorfleutner A, Chu L, Stehlik C. Inhibiting the inflammasome: one domain at a time. *Immunol Rev.* 2015;265(1):205-16.
22. Lupfer C, Kanneganti TD. Unsolved Mysteries in NLR Biology. *Front Immunol.* 2013;4:285.
23. Lamkanfi M, Dixit VM. Inflammasomes and their roles in health and disease. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2012;28:137-61.
24. Halle A, Hornung V, Petzold GC, Stewart CR, Monks BG, Reinheckel T, et al. The NALP3 inflammasome is involved in the innate immune response to amyloid-beta. *Nat Immunol.* 2008;9(8):857-65.
25. Higashimori A, Watanabe T, Nadatani Y, Takeda S, Otani K, Tanigawa T, et al. Mechanisms of NLRP3 inflammasome activation and its role in NSAID-induced enteropathy. *Mucosal Immunol.* 2016;9(3):659-68.
26. Hook VY, Kindy M, Hook G. Inhibitors of cathepsin B improve memory and reduce beta-amyloid in transgenic Alzheimer disease mice expressing the wild-type, but not the Swedish mutant, beta-secretase site of the amyloid precursor protein. *J Biol Chem.* 2008;283(12):7745-53.
27. Heneka MT, Kummer MP, Stutz A, Delekate A, Schwartz S, Vieira-Saecker A, et al. NLRP3 is activated in Alzheimer's disease and contributes to pathology in APP/PS1 mice. *Nature.* 2013;493(7434):674-8.



Foto: Archivo