



<https://doi.org/10.24245/mim.v41i8.10153>

## Inflamasoma NLRP3 en salud y enfermedad

### NLRP3 inflammasome in health and disease.

Alain Raimundo Rodríguez Orozco,<sup>1</sup> Samara Ocegueda González,<sup>2</sup> Juan Carlos Galán Cruz,<sup>2</sup> Brenda Guadalupe Barrientos Rodríguez,<sup>2</sup> Jareth Lucila Montelongo Ortega,<sup>2</sup> Martha Estrella García Pérez<sup>1</sup>

#### Resumen

**OBJETIVO:** Actualizar el estado del conocimiento del inflamasoma NLRP3, activación, regulación y enfermedades relacionadas.

**METODOLOGÍA:** Revisión en las bases de datos de PubMed y Google Scholar de ensayos clínicos y artículos de revisión que siguieron la metodología PRISMA, publicados de febrero 2021 a febrero 2024.

**RESULTADOS:** NLRP3 se mantiene en un estado autosuprimido e inactivo; para activarse necesita una segunda señal que puede provenir de patógenos o de rutas de peligro asociadas con estrés. La activación del inflamasoma NLRP3 está ligada a varios tipos de muerte celular en la que desempeñan un papel decisivo el desequilibrio en la señalización mediada por especies reactivas del oxígeno y los cambios en los flujos de potasio, con la posterior falla de la respuesta al estrés oxidativo. NLRP3 se mantiene en un estado autosuprimido e inactivo, y necesita una segunda señal para activarse, que puede provenir de patógenos o, también, por rutas de peligro asociadas con el estrés. Su activación o inhibición intervienen en la regulación del proceso inflamatorio que amplifica el daño celular.

**CONCLUSIÓN:** Su activación o inhibición fuera de control pudiera conducir a una disregulación del proceso inflamatorio que amplifica el daño celular en múltiples enfermedades asociadas con inflamación crónica.

**PALABRAS CLAVE:** Inflamasoma; NLRP3, NLRP3 activación; NLRP3 regulación; NLRP3 inflamación.

#### Abstract

**OBJECTIVE:** To update the state of knowledge on the NLRP3 inflammasome, its activation and regulation, and related diseases.

**METHODOLOGY:** A review of the PubMed and Google Scholar databases was conducted to identify clinical trials and review articles published from February 2021 to February 2024 that followed the PRISMA methodology.

**RESULTS:** The NLRP3 inflammasome remains in a self-suppressed and inactive state. To activate, it requires a second signal, which can originate from pathogens or stress-associated danger pathways. The activation of the NLRP3 inflammasome is linked to several types of cell death. In these types of cell death, an imbalance in signaling mediated by reactive oxygen species and changes in potassium flow play a key role, resulting in a failure to respond to oxidative stress. The NLRP3 inflammasome is maintained in an inactive state and requires a second signal to activate. This signal may come from pathogens or stress-associated danger pathways. The activation or inhibition of NLRP3 is involved in regulating the inflammatory process that amplifies cell damage.

**CONCLUSION:** Uncontrolled activation or inhibition of NLRP3 could lead to dysregulation of the inflammatory process that amplifies cell damage in diseases associated with chronic inflammation.

**KEYWORDS:** Inflammasome; NLRP3, NLRP3 activation; NLRP3 regulation; NLRP3 inflammation.

<sup>1</sup> Profesor investigador titular.

<sup>2</sup> Alumno de quinto año de la licenciatura en Químico Farmacobiólogo. Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas Dr. Ignacio Chávez Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Michoacán.

#### ORCID

<https://orcid.org/0000-0002-1401-6535>  
<https://orcid.org/0009-0007-0042-542X>  
<https://orcid.org/0009-0007-6124-610X>  
<https://orcid.org/0009-0005-3229-8643>  
<https://orcid.org/0009-0006-0527-5275>  
<https://orcid.org/0000-0002-3185-3589>

**Recibido:** octubre 2024

**Aceptado:** enero 2025

#### Correspondencia

Alain Raimundo Rodríguez-Orozco  
[alain.rodriguez@umich.mx](mailto:alain.rodriguez@umich.mx)

#### Este artículo debe citarse como:

Rodríguez-Orozco AR, Ocegueda-González S, Galán-Cruz JC, Barrientos-Rodríguez BG, Montelongo-Ortega JL, García-Pérez ME. Inflamasoma NLRP3 en salud y enfermedad. Med Int Mex 2025; 41 (8): 498-511.



ANTECEDENTES

Los inflamasomas están formados por proteínas con funciones sensoras, adaptadoras y efectoras.<sup>1</sup> Estos complejos moleculares están relacionados con el reconocimiento de moléculas de daño en el huésped como los patrones moleculares asociados con patógenos y el daño, reconocidos por las células del sistema inmunológico, como, por ejemplo, los macrófagos a través de receptores de reconocimiento de patrones.<sup>1</sup> **Cuadro 1**

Por otro lado, tenemos a los receptores similares al dominio de oligomerización de unión a nucleótidos (receptores similares a NOD) que se han clasificado de acuerdo con los dominios de interacción con proteínas que poseen en la región de amino terminal<sup>2,3,4</sup> y están directamente relacionados con la formación de inflamasomas (**Cuadro 2**). Estos responden a las señales exógenas que provienen de hongos, bacterias o virus, y también a patrones moleculares aso-

ciados con el daño, liberadas por las células afectadas por alguna infección, quemadura o cáncer.<sup>5</sup> **Cuadro 2**

Esta revisión tiene como propósito actualizar los conceptos relacionados con la activación y regulación del inflamasoma NLRP3 y comentar su consideración en enfermedades relacionadas.

METODOLOGÍA

Se revisaron las bases de datos de PubMed y Google Scholar de los ensayos clínicos controlados y artículos de revisión que hayan seguido la metodología PRISMA, publicados entre febrero del 2022 y febrero del 2024 con los siguientes MeSH: “NLRP3 inflamasoma”, “NLRP3 inflamasoma activation”, “MLRP3 inflamasoma and regulation” y “NLRP3 inflamasoma and disease”. El diagrama de flujo seguido en la búsqueda de información se muestra en la **Figura 1**

Cuadro 1. Receptores de reconocimiento de patrones y funciones (revista digital)

Tipo de receptores de reconocimiento de patrones	Función
Receptores tipo Toll	Cada receptor tipo Toll detecta diferentes clases de patrones moleculares asociados con patógenos derivados de virus, bacterias, hongos y parásitos. Éstos incluyen al ácido lipoteicoico (reconocidas por los receptores tipo Toll 1, 2 y 6), ARNdc (reconocido por el receptor tipo Toll 3), lipopolisacárido (reconocido por el receptor tipo Toll 4), flagelina (reconocida por el receptor tipo Toll 5) y ADN bacteriano o viral (reconocido por el receptores tipo Toll 9). Además, los receptores tipo Toll pueden reconocer a diferentes patrones moleculares asociados con el daño, por ejemplo, el receptor tipo Toll 4 reconoce a la proteína nuclear proteína del grupo 1 de alta movilidad (HMG-1) y anfoterina y las proteínas de choque térmico, los receptores tipo Toll 3, 7 y 8 pueden reconocer ARN y ADN propio, respectivamente, que se liberan en enfermedades, como el lupus eritematoso sistémico. <sup>2</sup>
Receptores de carbohidratos tipo lectina	Especializados en el reconocimiento de azúcares específicos en la superficie de bacterias y hongos, y de células propias modificadas. Participan en la fagocitosis de los microorganismos, (formación de fagolisosomas), activan señales para activar el factor de transcripción factor nuclear kappa B, que pasa del citoplasma al núcleo de la célula e induce la expresión de genes relacionados con la respuesta inmunitaria, como las enzimas que permiten la producción de especies reactivas de oxígeno y el óxido nítrico, que se utilizan en los fagolisosomas, el sitio donde los microorganismos fagocitados son degradados. Por último, las especies reactivas de oxígeno, óxido nítrico y citocinas inflamatorias pueden ser liberadas de las células y tener un efecto directo contra los microorganismos o promover el infiltrado de más células a un sitio de infección o lesión tisular. <sup>2</sup>
Gen 1 inducible por ácido retinoico	Promueven la activación de factores de transcripción y la expresión de citocinas inflamatorias del tipo 1, importantes para inhibir la replicación de virus. Reconocen ARNdc viral presente en el citoplasma. <sup>3</sup>

Cuadro 2. Receptores tipo dominio de oligomerización de unión a nucleótidos y funciones (revista digital)

Receptor tipo dominio de oligomerización de unión a nucleótidos	Estructura	Función
Dominio de oligomerización de unión a nucleótidos.	Consta de seis miembros diferentes, cinco dominios de oligomerización de unión a nucleótidos y un transactivador del complejo mayor de histocompatibilidad clase II.	Son receptores citoplasmáticos que responden a patrones moleculares asociados con patógenos y patrones moleculares asociados con el daño. Reconocen, específicamente, al peptidoglicano de bacterias gramnegativas, y grampositivas, respectivamente. <sup>6</sup>
Proteína 4 que contiene el dominio de activación y reclutamiento de caspasa de la familia receptor tipo dominio de oligomerización de unión a nucleótidos.	Formado por dominio de unión a nucleótidos, dominio de sensibilidad a nucleótidos y dominio de activación y reclutamiento de caspasa.	El daño autoinflamatorio producido por mutaciones en este inflamasoma permite reconocer dos fenotipos fundamentales. Uno severo, autoinflamación con enterocolitis infantil, que con frecuencia se asocia con síndrome de activación macrofágica e inflamación multisistémica. Un fenotipo moderado, relacionado con el síndrome autoinflamatorio familiar al frío, consistente en urticaria, artralgia, afectación ocular y fiebre en ausencia de daño visceral. En ambos suele encontrarse elevación importante de interleucina 18. <sup>7</sup>
Receptor tipo dominio de oligomerización de unión a nucleótidos que contiene el dominio pirina.	Contiene tres dominios, un dominio de pirina N-terminal, en el carboxilo-terminal se encuentra un dominio que tiene repeticiones ricas en leucina, y una zona central que se conoce como dominio de sensibilidad a nucleótidos, que se une a nucleótidos.	Se expresa en la inflamación asociada con receptor tipo dominio de oligomerización de unión a nucleótidos que contiene el dominio pirina 1 con artritis y disqueratosis, <sup>7</sup> principalmente, en queratinocitos y su mutación. Se ha asociado con carcinoma palmoplantar autocurativo múltiple y queratosis liquenoide crónica familiar. <sup>8</sup>

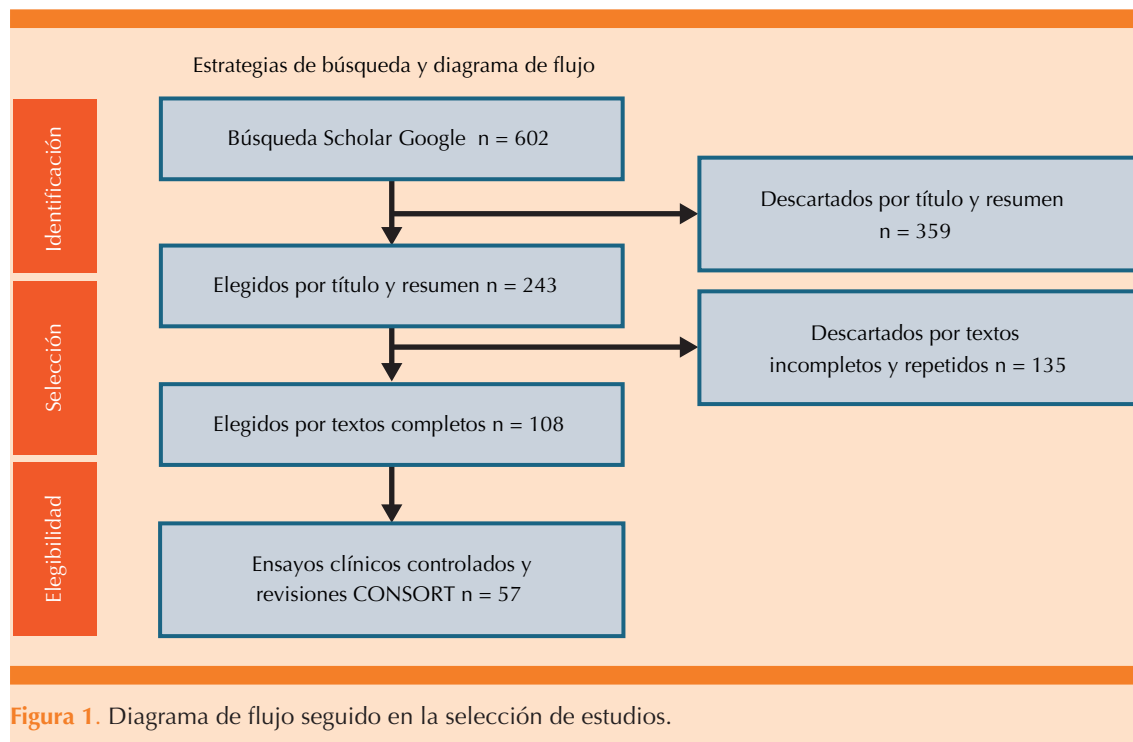
El inflamasoma, receptor tipo dominio de oligomerización de unión a nucleótidos que contiene el dominio pirina 3 o también llamado criopirina (NLRP3), es un complejo proteico que ha causado mucho interés por su participación en el control fisiológico de la respuesta inflamatoria y también porque se ha asociado con múltiples enfermedades cuando no está regulado.<sup>9</sup> Su estimulación por patrones molecular asociados a patógenos y patrones moleculares asociados al daño desencadena eventos proinflamatorios y antimicrobianos a través de las respuestas innata y adaptativa.<sup>9</sup> La **Figura 2** representa la estructura del inflamasoma NLRP3

Si bien el inflamasoma NLRP3 se describió, inicialmente, en células del sistema inmunológico,

algunas células epiteliales pueden desencadenar, de manera similar, una inflamación estéril dependiente de este inflamasoma.<sup>10</sup> La activación de este inflamasoma contribuye al establecimiento de un fenotipo protrombótico. El factor tisular activa los factores IX y X de la coagulación y promueve la generación de trombina y convierte el fibrinógeno en fibrina, lo que es importante para el establecimiento del trombo.<sup>11</sup> La activación de este inflamasoma propicia y amplifica las respuestas inflamatorias, a través de la liberación de citocinas proinflamatorias.<sup>12</sup>

Activación del inflamasoma NLRP3

El inflamasoma NLRP3 es capaz de reconocer una amplia gama de patrones moleculares aso-



ciados con patógenos y patrones moleculares relacionados con el daño, en lugar de un ligando específico y, por tanto, está por demás implicado en diferentes enfermedades inflamatorias.<sup>13,14</sup>

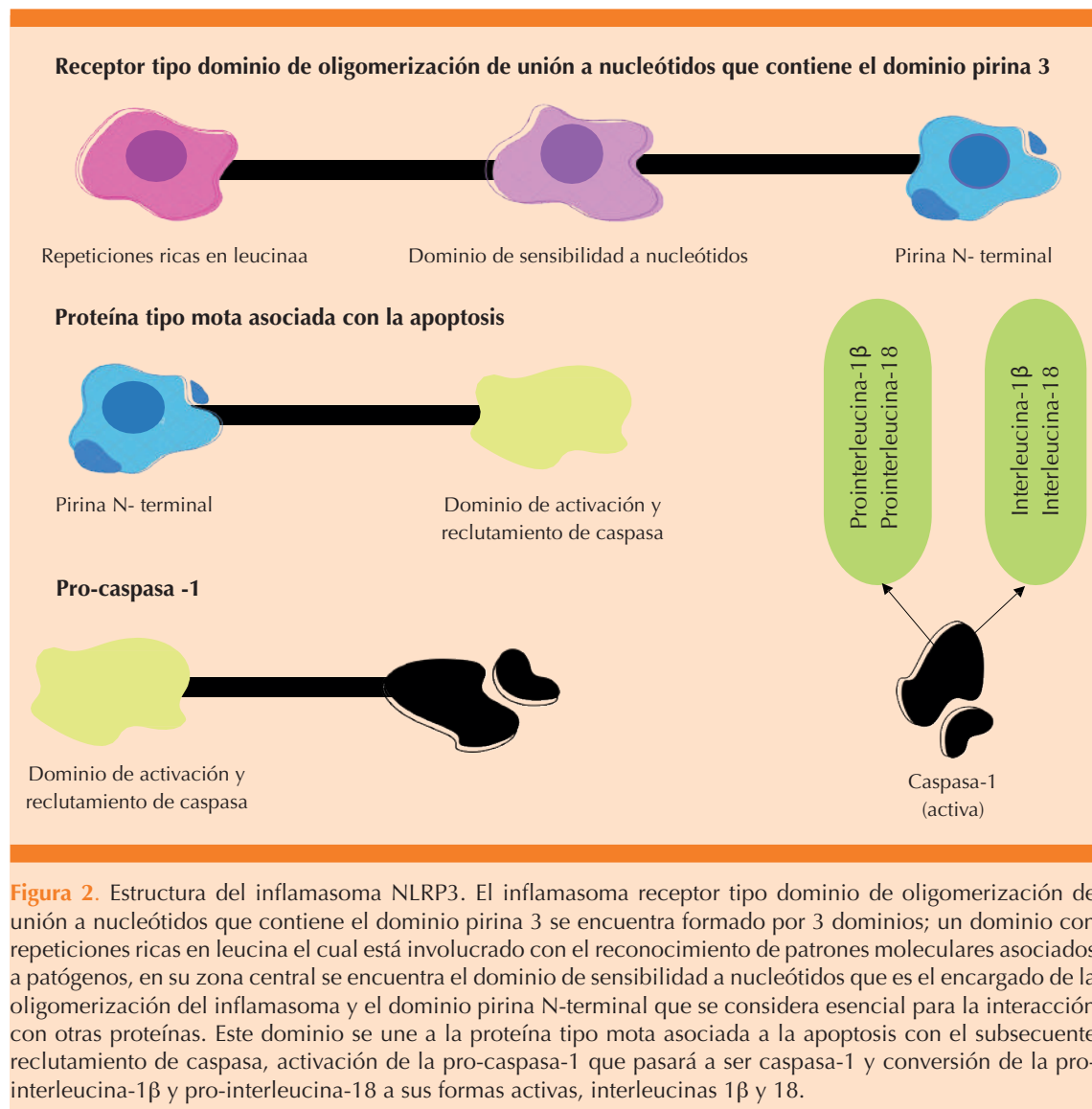
### Vías de activación del inflamasoma NLRP3

*Vía canónica.* La activación del inflamasoma NLRP3 ocurre en macrófagos activados con lipopolisacáridos y, posteriormente, expuestos a un segundo estímulo, que puede ser dependiente o independiente del flujo de salida de potasio (por ejemplo, adenosin trifosfato, nigericina),<sup>15</sup> toxinas bacterianas, sustancias microcristalinas, partículas lipídicas y bacterias que no están unidas, directamente, al receptor tipo dominio de oligomerización de unión a nucleótidos que contiene el dominio pirina 3.<sup>16</sup>

Los macrófagos detectan los patrones moleculares asociados con patógenos y los patrones

moleculares relacionados con el daño a través de receptores de reconocimiento de patrones, como los receptores tipo Toll y los receptores de lectina tipo C, así como proteínas citoplasmáticas como DDX58/RIG-I- receptores similares (receptores parecidos a RIG-1) y receptores tipo dominio de oligomerización de unión a nucleótidos para participar en las respuestas inflamatorias.<sup>16</sup>

La activación del inflamasoma NLRP3 requiere dos pasos principales: cebado y activación. El paso de preparación, o cebado, implica la regulación positiva transcripcional de los genes que codifican para el factor de necrosis tumoral alfa, interleucina 6 y para el NLRP3, así como los genes precursores de citocinas de prointerleucina-1 $\beta$  y prointerleucina-18. Este paso, también, implica modificaciones postraduccionales, como la ubiquitinización y fosforilación en NLRP3, que lo convierten a un estado funcional.<sup>14</sup>



El contacto con lipopolisacáridos y factor de necrosis tumoral<sup>17</sup> tiene función de cebado a través de la señalización de receptores tipo Toll o de otras citocinas proinflamatorias, lo que da como resultado la expresión de los componentes del inflamasoma y su ensamblaje luego de la exposición a los factores activadores del inflamasoma NLRP3.<sup>17</sup> Después de ser reconocidos por los receptores tipo Toll, los patrones moleculares asociados con patógenos extracelulares e intrace-

lulares o los patrones moleculares relacionados con el daño pueden activar la señalización del factor nuclear kappa B, que provocan la expresión de precursores de interleucina-1 $\beta$  e interleucina 18 y la finalización del proceso de cebado.<sup>15</sup> El inflamasoma NLRP3 puede activarse aún más mediante adenosin trifosfato extracelular, salida de iones potasio (K<sup>+</sup>), toxinas formadoras de poros, especies reactivas del oxígeno mitocondriales y por desestabilización del lisosoma.<sup>15</sup> Enseguida



de la activación, este inflamasoma se oligomeriza y recluta el adaptador tipo mota asociado con la apoptosis y la procaspasa-1, que lo conduce a la activación de la caspasa-1. La caspasa-1 activa, escinde la prointerleucina-1 $\beta$  (interleucina-1 $\beta$ ) y a la prointerleucina-18 hasta alcanzar sus formas maduras y también escinde la gasdermina D, lo que desencadena una forma de muerte celular proinflamatoria: la piroptosis,<sup>13</sup> caracterizada por la formación de poros en la membrana plasmática, lo que provoca la ruptura de la membrana y la liberación del contenido citosólico.<sup>18</sup> Si bien la etapa de “activación” del inflamasoma NLRP3 es provocada por una variedad de estímulos, el mecanismo preciso responsable de la activación de este inflamasoma no ha sido del todo descifrado.<sup>19</sup>

Existen, principalmente, tres modelos que explican la segunda señal para la activación del inflamasoma (NLRP3) que son el flujo iónico, la desestabilización mitocondrial y el daño lisosomal.<sup>20</sup>

### Flujo iónico

El flujo iónico intracelular se explica por la salida de potasio (K<sup>+</sup>), la movilización de calcio (Ca<sup>2+</sup>) y la salida de cloro (Cl<sup>-</sup>). Estos elementos regulan la activación del inflamasoma NLRP3.<sup>20</sup> La activación de este podría bloquearse al inhibir el flujo de salida de K<sup>+</sup>.<sup>20</sup> Este flujo de salida de K<sup>+</sup> facilita la activación, en respuesta a numerosos activadores, como adenosin trifosfato, sustancias cristalinas y toxinas bacterianas; ello se ha demostrado en macrófagos murinos.<sup>19</sup> La activación del NLRP3 también puede ser estimulada por varios agonistas (nigericina, adenosin trifosfato, alumbre y urato monosódico), que pueden estimular la movilización de Ca<sup>2+</sup>.<sup>18</sup>

### Desestabilización mitocondrial

Las mitocondrias tienen una participación importante en la activación del inflamasoma. Las

especies reactivas del oxígeno mitocondriales inducen la activación de este NLRP3, que también reconoce el ADN mitocondrial oxidado liberado en el citosol. Además, para la producción de fragmentos de ADN mitocondrial oxidados es necesaria una nueva síntesis de ADN mitocondrial que se une a este receptor.<sup>14</sup> El ADN mitocondrial, que pertenece a los patrones moleculares asociados con el daño intracelular, se libera en el citoplasma después del daño mitocondrial y, al mismo tiempo, activa directamente al inflamasoma NLRP3.<sup>18,19</sup> Los pasos desde la activación de NLRP3 hasta la inflamación consecuente se muestran en la **Figura 2**. El papel de las especies reactivas del oxígeno, provenientes de la cadena de transporte electrónico mitocondrial en la activación del inflamasoma, es actualmente discutido y se ha reportado información discordante al respecto.<sup>21</sup> La **Figura 2** ilustra los pasos de la activación del inflamasoma NLRP3 hasta el establecimiento del sustrato inflamatorio de la enfermedad.

### Daño lisosomal

La activación de NLRP3 podría estar a cargo de múltiples cristales, como los de sílice inhalados, ácido úrico y también colesterol y péptido fibrilar amiloide- $\beta$ . La activación de NLRP3 por cristales requiere la fagocitosis de éstos, lo que resulta en daño lisosomal y ruptura de este organelo. La ruptura lisosomal puede liberar catepsinas y especies reactivas del oxígeno, lo que también afecta, significativamente, la integridad de la membrana de las mitocondrias y conduce a la permeabilización de la membrana.<sup>20</sup> El efecto lisosomal en la activación de NLRP3 se ha demostrado porque la ruptura lisosomal estéril, causada por éster metílico de L-leucil-L-leucina, es suficiente para desencadenar la activación del inflamasoma NLRP3, mientras que la supresión de la acidificación fagósomica o la catepsina B (usando Ca074Me como inhibidor) bloquea la activación del receptor NLRP3.<sup>18</sup>



### Vía no canónica y su integración con la vía canónica para la activación de NLRP3

Al inicio, los ligandos de receptores tipo Toll, por sí solos, podrían estimular a los monocitos humanos para que secreten interleucina-1 $\beta$ . En monocitos humanos y porcinos, la activación alternativa del inflamasoma puede estar mediada por la señalización a través del receptor tipo Toll 4, proteínas adaptadoras asociadas con el dominio Toll-receptor de interleucina 1 e inductoras de receptor del de interferón- $\beta$ , que interactúa con residuos de serina-treonina cinasa 1 y activa el dominio de muerte asociado con el receptor Fas-caspasa 8 de NLRP3. A diferencia de la vía canónica de activación del inflamasoma, la activación alternativa no induce la formación de piroptosoma y piroptosis. Además de los monocitos humanos y porcinos, también se conoce que las células dendríticas murinas secretan interleucina-1 $\beta$  madura estimulada por agonistas de receptores tipo Toll, a través de señales mediadas por el inflamasoma NLRP3, pero independiente del receptor purinérgico P2X7.<sup>18</sup> La **Figura 3** muestra la interacción de las vías canónica y no canónica de activación de NLRP3.

La ubiquitinación de proteínas participa en el ensamblaje y modula la expresión de proteínas y la activación del inflamasoma NLRP3 y varias deubiquitininas (DUB) afectan la degradación de NLRP3 a través de la vía del proteosoma.<sup>15</sup>

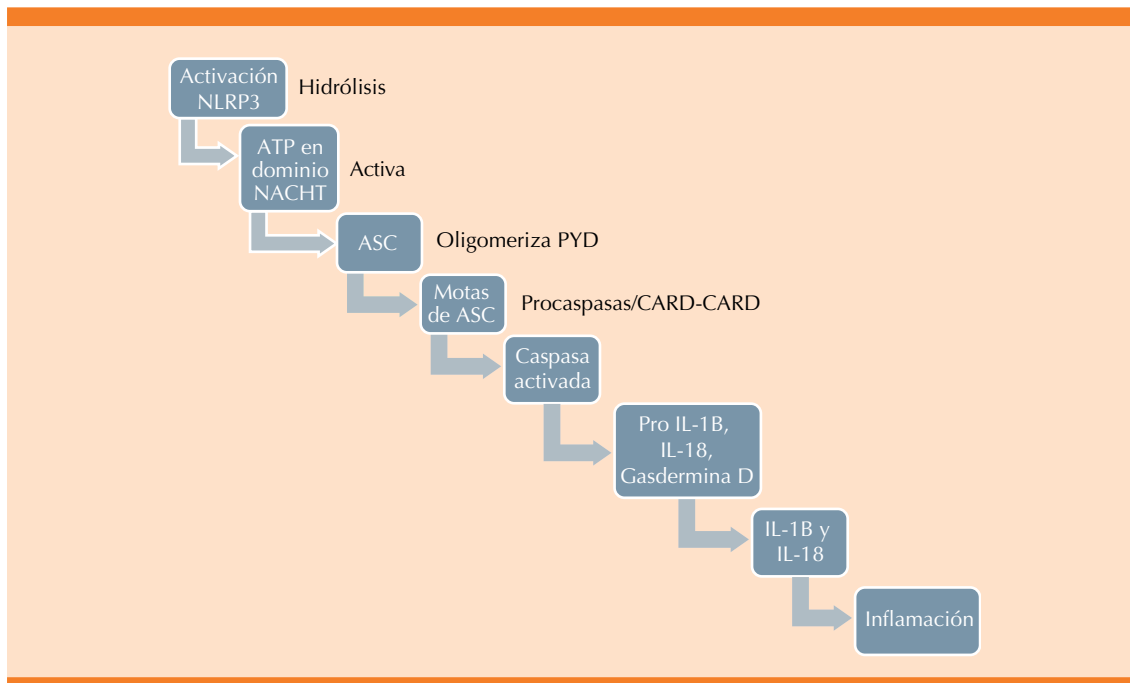
En monocitos activados el coactivador del receptor nuclear 6 (NCOA6) se trasloca al citoplasma y, luego, se incorpora al inflamasoma NLRP3. Éste, interactúa con los motivos de hidrólisis de ATP en el dominio de oligomerización y unión de nucleótidos (NACHT) de NLRP3 y promueve la oligomerización de NLRP3 y la proteína adaptadora asociada con la apoptosis (ASC) y facilita la producción de IL-1 $\beta$  y caspasa-1 activa.<sup>22</sup> Este hallazgo permitió proponer que el coactivador del receptor nuclear 6 (NCOA6) sea un regulador crítico de la activación del inflamasoma NLRP3

y, por lo tanto, un objetivo prometedor para el tratamiento de enfermos con algunas afecciones dependientes de NLRP3, como la gota. También se ha demostrado la activación del inflamasoma NLRP3 en los podocitos (células epiteliales glomerulares) por diversos estímulos, incluidas las altas concentraciones de glucosa, productos finales de glicación avanzada o especies reactivas del oxígeno.<sup>10</sup>

Hace poco se reveló el papel del desmontaje de la red trans-Golgi (TGN) en la activación del inflamasoma NLRP3. Luego de la estimulación por agonistas de NLRP3, la red trans-Golgi se descompone en vesículas y se transforma en red trans-Golgi dispersa, el fosfatidilinositol-4-fosfato (PtdIns4P) (cargado negativamente). En esta red dispersa forma un enlace iónico con la región polibásica de NLRP3, recluta NLRP3 a la red trans-Golgi dispersa, y NLRP3 se agrega, lo que resulta en la oligomerización de ASC y en la posterior activación de caspasa-1. La traslocación de NLRP3 a la red trans-Golgi dispersa es decisiva para la activación del inflamasoma independiente e dependiente del flujo de salida de K<sup>+</sup>.<sup>18</sup> También está demostrado que la inhibición de aldolasa A, fructosa-bifosfato, (ALDOA), un monitor del flujo glucolítico que causa supresión de la activación clásica del inflamasoma NLRP3<sup>16</sup> y que el reclutamiento de NLRP3 en vesículas de origen endosómico que contienen fosfatidilinositol-4-fosfato (PI4P) señalan a éste como un elemento importante para su activación.<sup>13</sup>

### Enfermedades relacionadas con alteraciones de NLRP3

NLRP3 es capaz de responder a estímulos tan variados como: asbestos, ATP, especies reactivas del oxígeno, cristales de colesterol y urato monosódico. Esto ha propiciado su estudio en sujetos que padecen una amplia gama de enfermedades inflamatorias.<sup>24,25</sup> Se produce una sobreacumulación de la proteína NLRP3 en aterosclerosis, enfermedad inflamatoria intestinal y gota.<sup>15,24</sup> La



**Figura 3.** De la activación de NLRP3 hasta el establecimiento del proceso inflamatorio dependiente de este inflamasoma. El inflamasoma NLRP3 requiere hidrólisis de ATP en el dominio NACHT para asumir una conformación activa. ASC contiene un dominio PYD y un dominio de reclutamiento de caspasa (CARD). Tras la activación de este inflamasoma, NLRP3 y ASC se oligomerizan mediante interacciones PYD-PYD, formando agregados filamentosos conocidos como motas de ASC. ASC se une, a pro-caspasa-1 a través de interacciones de dominio CARD-CARD. La agrupación de pro-caspasa-1 en motas de ASC da como resultado, en su forma activa, caspasa-1. Luego, la caspasa-1 cliva a pro-IL-1 $\beta$ , posteriormente a IL-18 y por último a gasdermina D para completar la ruta inflamatoria.

activación aberrante de NLRP3 se ha propuesto en aterosclerosis, diabetes mellitus, obesidad, enfermedad inflamatoria intestinal y enfermedad de Alzheimer y en el daño tisular.<sup>16,17,18</sup> Se han descrito mutaciones activadoras de NLRP3 en síndromes periódicos asociados con criopirina (CAPS), esteatohepatitis no alcohólica (NASH).<sup>19</sup> La inhibición de la enzima glucolítica aldolasa A, fructosa-bifosfato (ALDOA) se ha relacionado con activación atípica del inflamasoma NLRP3.<sup>16</sup> El **Cuadro 3** muestra la relación del inflamasoma NLRP3 con enfermedades.

La activación del inflamasoma NLRP3 está ligada a varios tipos de muerte celular en la que desempeñan un papel decisivo el desequilibrio en la señalización mediada por especies reactivas del oxígeno y la posterior falla de la respuesta al estrés oxidativo. En la actualidad se investigan productos naturales que pueden regular la activación del inflamasoma NLRP3 en varias enfermedades con el fin de mejorar la regulación del estrés oxidativo a través de la inhibición de la producción de especies reactivas del oxígeno.<sup>26</sup>



**Cuadro 3.** NLRP3 y su relación con enfermedades (continúa en la siguiente página)**Hepatitis virales<sup>26-29</sup>****Hepatitis C**

Cuando hay una interacción entre el virus de hepatitis C y macrófagos se produce y libera IL-1 $\beta$  a través de la activación del inflamasoma, por lo que componentes del virión proporcionan las señales para generar una estimulación del inflamasoma NLRP3 desde el interior de los macrófagos.

**Hepatitis B**

El antígeno de la hepatitis B (HBeAg) inhibe significativamente la activación del inflamasoma NLRP3 y la producción de IL-1 $\beta$ .

**Esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica<sup>26,30,31</sup>**

El acomplamiento de IL-1 $\beta$  a su receptor activa la ruta de señalización de NF-KB y proteína cinasa activada por mitógenos, que culminan en la producción de citocinas inflamatorias (TNF- $\alpha$ ), quimiocinas y resulta de la activación del inflamasoma NLRP3, y producción de más IL-1 $\beta$ .

**Cáncer de hígado, colon y melanoma<sup>26,32,33</sup>**

La inflamación asociada con la aparición de tumores es provocada por una gran variedad de células que inducen una respuesta inmunitaria que puede implicar a las células T, B, NK, DC, macrófagos y neutrófilos y éstas se relacionan con el inflamasoma NLRP3.

El inflamasoma es la plataforma proteica en el sistema inmunológico innato que induce la activación de la procaspasa 1 y la maduración de las citocinas inflamatorias, como la IL-1 $\beta$  y la IL-18 en estas enfermedades.

La sobreexpresión de IL-1 $\beta$  puede provocar carcinogénesis.

**Lesión hepática aguda<sup>26,34</sup>**

La activación del inflamasoma y la piroptosis requieren dos señales que implican NLRP3:

La señal 1, los PAMP estimulan al receptor tipo peaje 4 (TLR4) y activan al factor nuclear kappa-B (NF-KB) que se transloca al núcleo, y regula positivamente la expresión de NLRP3, pro-IL-1B y pro-IL-18.

En la señal 2, los patrones moleculares asociados con el daño PAMP y DAMP inducen la oligomerización de la proteína NLRP3, se reclutan las moléculas ASC y pro-caspasa 1.

Se ensamblan al inflamasoma NLRP3 activando así a la caspasa 1. Su activación propicia la liberación de IL-1 $\beta$ , IL-18 y del dominio N-terminal de gasdermina D. Finalmente, se forman poros de membrana y ocurre piroptosis.

**Síndrome periódico asociado con criopirina (CAPS)<sup>28,35,36</sup>**

Es causado por mutaciones del gen NLRP3 que codifica la criopirina.

El NLRP3 mutado provoca la activación del inflamasoma en CAPS por mecanismos aún no precisados.

Se encontró que las mutaciones de NLRP3 asociadas con CAPS forman agregados criosensibles que funcionan como un andamio para generar la activación del inflamasoma.

**Enfermedad pulmonar obstructiva crónica<sup>37,38,39</sup>**

La activación del inflamasoma requiere dos señales distintas:

La señal de cebado previa al ensamblaje, generada por la activación de receptores tipo peaje, mediante una activación de NF-KB. La cantidad de NLRP3 en el citoplasma alcanza un límite y, una vez activado NLRP3, se inducen citocinas inflamatorias que causan daño crónico y remodelación de la vía aérea.

**Enfermedad de Alzheimer<sup>40,41,42</sup>**

Cuando se activa el inflamasoma NLRP3:

La sobreexpresión de IL-1 $\beta$  puede inducir neurotoxinas encargadas de provocar la degeneración de las neuronas.

Puede causar aumento en la deposición de proteína  $\beta$ -amiloide (A $\beta$ ), lo que induce un circuito de retroalimentación positiva que, a la larga, conduce a la aparición de la enfermedad de Alzheimer. El complejo expuesto de ASC con proteína  $\beta$ -amiloide puede amplificar la respuesta proinflamatoria, provocar la muerte de las células inflamatorias, liberar ASC e inducir un círculo vicioso de sobreestimulación anticipada.

Los agregados de  $\beta$ -amiloide y tau desencadenan una señalización destructiva del inflamasoma NLRP3 en el cerebro, lo que explicaría parte de la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer y del deterioro cognitivo.

**Enfermedad de Parkinson<sup>43,44,45</sup>**

La liberación de citocinas proinflamatorias desempeña un papel decisivo en la neuroinflamación y la neurodegeneración en la enfermedad de Parkinson.

La activación del inflamasoma NLRP3 promueve la secreción de las citocinas inflamatorias IL-1 $\beta$  y IL-18 e induce piroptosis, lo que agrava la inflamación, para romper la microglia y liberar aún más IL-1 $\beta$ .

**Enfermedades ginecológicas: endometriosis, síndrome de ovario poliquístico y cáncer de mama**

Los inhibidores del inflamasoma NLRP3 son benéficos para mantener la homeostasia celular y la salud de los tejidos y se ha demostrado que son muy eficaces para combatir algunas enfermedades ginecológicas. Por el contrario, las concentraciones excesivas de estos inhibidores pueden causar efectos adversos.<sup>46,47</sup>

**Cuadro 3.** NLRP3 y su relación con enfermedades (continuación)

Los macrófagos activados son capaces de secretar IL-1 $\beta$ , lo que induce la migración de células del estroma endometrial que activan los inflamasomas NLRP3 y potencian la respuesta de la matriz extracelular, lo que causa endometriosis.<sup>48</sup>

La estimulación elevada de andrógenos resultante de una inflamación crónica de bajo grado en el ovario que conduce a la sobreexpresión del inflamasoma NLRP3 desencadena un aumento significativo en las concentraciones de proteína y ARNm del factor S y la expresión de factores fibróticos, como TGF- $\beta$ , CTGF y  $\alpha$ -SMA en células ováricas, con la posterior disfunción folicular y fibrosis de las células intersticiales ováricas.<sup>49</sup>

El estrés oxidativo conduce a la activación de los inflamasomas NLRP3 a través de la excitación de la vía MAP2K/MEK-MAPK1/3, lo que induce un fenotipo agresivo de células de cáncer de mama que promueve la diferenciación y maduración de los osteoclastos, lo que, en última instancia, conduce a metástasis ósea osteolítica.<sup>50</sup>

**Aterosclerosis y diabetes**

La activación no regulada de NLRP3 se relaciona con daño inflamatorio crónico. La inflamación inducida por NLRP3 es fundamental para los cambios en la tolerancia a la glucosa, la resistencia a la insulina y la inflamación, en la diabetes tipo 1 y 2. Al ser un complejo que une la respuesta inmunitaria innata y adaptativa, es parte de la patogénesis subyacente de las complicaciones microvasculares secundarias de la diabetes, que participan en la alteración de la cicatrización de las heridas diabéticas, retinopatía diabética y enfermedad renal diabética.<sup>50,51</sup>

**Enfermedades pulmonares: asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar, lesión pulmonar aguda y cáncer de pulmón**

El inflamasoma NLRP3 juega un papel decisivo en enfermedades pulmonares que se caracterizan por la limitación del flujo de aire e inflamación crónica.<sup>53</sup> Esto sucede en el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la fibrosis pulmonar, la lesión pulmonar aguda y el cáncer de pulmón.<sup>51,52</sup>

Hay una mayor expresión de IL-1 $\beta$ , de los genes NLRP3 y del dominio 1 similar a NOD en el esputo de pacientes con asma. Aún no se conoce cómo se activa el inflamasoma NLRP3 en el asma.<sup>53</sup>

Se desarrolló un modelo murino de enfermedad alérgica grave de las vías respiratorias resistente a esteroides inducida por *Chlamydia*, *Haemophilus* y ovalbúmina. La infección por *Chlamydia* y *Haemophilus* aumentó la expresión de NLRP3, caspasa-1 e IL-1 $\beta$ , lo que potenció la inflamación mediada por neutrófilos resistentes a los esteroides y la hiperreactividad de las vías respiratorias.<sup>54</sup>

**Enfermedades cardiovasculares**

Los cristales de colesterol pueden activar NLRP3 y mediar eventos ateroscleróticos. El inflamasoma NLRP3 y sus dianas son mediadores de la inflamación asociados con hipertensión arterial sistémica, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, infarto agudo de miocardio y aterosclerosis.<sup>55</sup>

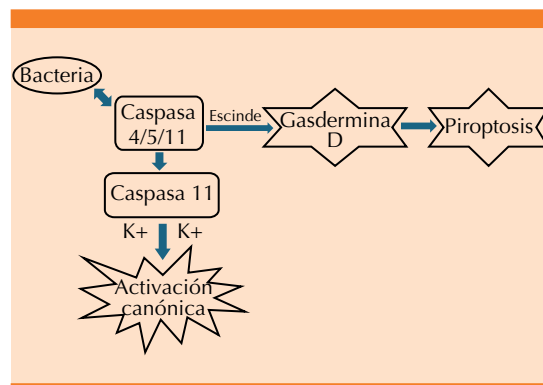
El inflamasoma NLRP3 también contribuye al inicio de enfermedades neurológicas, como la esclerosis múltiple, la enfermedad de Alzheimer y los accidentes cerebrovasculares isquémicos. Ahora llama la atención el modelo de esclerosis múltiple, que es una enfermedad autoinmunitaria crónica del sistema nervioso central porque algunas de sus características distintivas, como la inflamación crónica, la desmielinización y la neurodegeneración pueden estar relacionadas con trastornos en la regulación del inflamasoma NLRP3.<sup>27</sup>

NLRP3 permanece en un estado autosuprimido e inactivo debido, en parte, a ciertas

modificaciones postraduccionales. Por ello, necesita una segunda señal para activarse, que puede provenir de patógenos o de peligro relacionadas con estrés.<sup>28</sup> Así, por ejemplo, el inflamasoma NLRP3 detecta la alteración de la homeostasis intracelular inducida por una serie de estímulos relacionados con el flujo de potasio.<sup>29</sup> La **Figura 5** muestra los activadores de NLRP3<sup>30</sup> y el **Cuadro 4** los inhibidores estudiados de NLRP3.

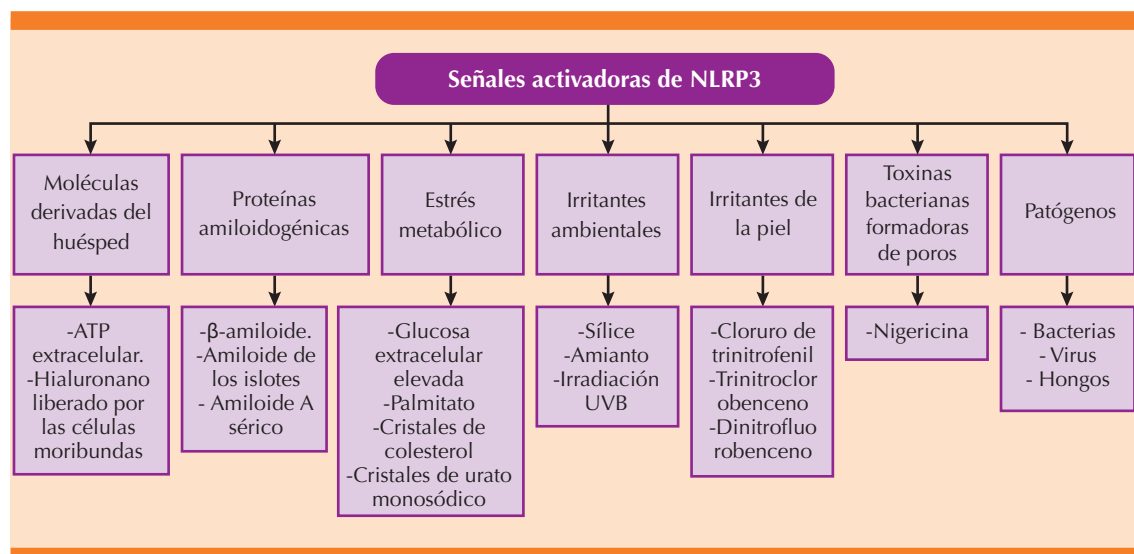
**CONCLUSIONES**

La activación del inflamasoma NLRP3 está ligada a varios tipos de muerte celular en la que



**Figura 4.** Relación entre vía canónica y no canónica de activación de NLRP3. Además de la activación “canónica” del inflammasoma NLRP3, existe una vía no canónica de activación. Durante diversas infecciones bacterianas, la caspasa-11 reconoce el LPS citoplasmático, que luego media la activación del inflammasoma por la vía no canónica; por tanto, la caspasa-11 desempeña un papel fundamental en el choque séptico. La caspasa-11 de ratón (caspasa-4 y caspasa-5 humana) se une directamente al LPS intracelular seguido de su oligomerización y activación. Tras la activación, la caspasa-4/5/11 también escinde la gasdermina e induce piroptosis. La caspasa-11 activa facilita el flujo de potasio que a su vez amplifica la activación canónica del inflammasoma NLRP3.<sup>1</sup>

desempeñan un papel decisivo el desequilibrio en la señalización mediada por especies reactivas del oxígeno y cambios en los flujos de potasio, con la posterior falla de la respuesta al estrés oxidativo. NLRP3 se mantiene en un estado autosuprimido e inactivo, y necesita una segunda señal para activarse, que puede provenir de patógenos o, también, por rutas de peligro asociadas al estrés. Su activación o inhibición intervienen en la regulación del proceso inflamatorio que amplifica el daño celular. El diagnóstico y tratamiento de enfermedades asociadas con el inflammasoma NLRP3 (*Neutrophil Leucine-Rich Repeat 3*) es complejo porque son múltiples los mecanismos de daño asociado. Su activación descontrolada se relaciona, directamente, con la potente respuesta inflamatoria que existe en enfermedades autoinflamatorias, autoinmunitarias, neurodegenerativas y cardiovasculares vinculadas con la disfunción endotelial. Es causa de creciente interés el diseño de fármacos inhibidores del inflammasoma NLRP3, en particular las terapias biológicas, como los anticuerpos monoclonales que tienen esta diana terapéutica.



**Figura 5.** Señales activadoras de NLRP3. Existe una amplia diversidad de estímulos endógenos (dependientes del huésped) y exógenos capaces de inducir señales de activación del inflammasoma.

**Cuadro 4.** Inhibidores de NLRP3

Inhibidor	Función
CY-09 <sup>56</sup>	Este inhibidor se une directamente a la región de unión al adenosín trifosfato de la proteína NLRP3, inhibe la actividad de hidrólisis del adenosín trifosfato. Un estudio ha demostrado que CY-09 invirtió el avance de la enfermedad y mejoró la resistencia a la insulina en ratones con diabetes tipo 2.
MCC95 <sup>56,57</sup>	Es un inhibidor selectivo de moléculas pequeñas del inflamasoma NLRP3 que reduce la producción de citocinas proinflamatorias sin afectar a otros inflamasomas innatos. Se une directamente al motivo de Walker B del dominio de unión a nucleótidos y oligomerización del NLRP3, bloquea la hidrólisis del adenosín trifosfato y la formación del inflamasoma, haciendo que inhiba la respuesta inflamatoria que es mediada por el NLRP3 y la fibrosis miocárdica.
OLT117 <sup>56,58</sup>	Actualmente se está aplicando en ensayos clínicos de fase I para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. La cardiomiopatía diabética implica riesgo de insuficiencia cardíaca y se ensaya la utilidad de OLT117 en este grupo de pacientes. Controla negativamente la activación del inflamasoma a través de una afinidad decreciente por el adenosín trifosfato; la supresión de la actividad del inflamasoma NLRP3 a través de la nitrosilación S de la caspasa-1 suprime la angiogénesis, la invasión y la metástasis de las células de melanoma y cáncer de mama.
ATP extracelular y cetona $\beta$ -hidroxibutirato <sup>59</sup>	ATP extracelular actúa como un agonista de NLRP3 para inducir el flujo de K y desligar el ensamblaje y la activación del inflamasoma NLRP3. El flujo de K es un activador importante de NLRP3 y el adenosín trifosfato extracelular es el principal desencadenante de la secreción de IL-1 $\beta$ . La cetona $\beta$ -hidroxibutirato actúa como bloqueador de la activación del inflamasoma NLRP3 al inhibir la oligomerización de la proteína similar a mota asociada con la apoptosis que es inducida por NLRP3 y también inhibe la producción de IL-1 $\beta$ mediada por caspasa-1.
Canal IP3R1 <sup>60</sup>	La regulación del calcio por parte de las membranas asociadas con la mitocondria está implicada en la activación de NLRP3. Está relacionado con NLRP3 porque su inhibición farmacológica reduce la activación del inflamasoma que es inducida por causas mecánicas en células pulmonares. En estas células la activación de NLRP3 también regula interacciones retículo-endoplásmico-mitocondria que explican la activación de cascadas inflamatorias.
Sodio citosólico <sup>61</sup>	Provoca una disminución del calcio citosólico que puede atenuar la activación del inflamasoma NLRP3. El aumento en el calcio mitocondrial mejora la defensa mitocondrial contra el estrés oxidativo, porque disminuye la disfunción mitocondrial y la activación e inflamación del inflamasoma NLRP3.

## REFERENCIAS

- Bottasso O. La inflamación en el siglo XXI, desde los conceptos clásicos a una visión más extendida. *Pinelatum* 2022; 2 (2): 116-24. <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatum/article/view/38192>
- Aquino-Domínguez AS, Romero-Tlalolini MA, Aguilar-Ruiz SR. Los receptores del sistema inmunitario innato. <https://uabjo.slm.cloud/?a=article.main&d=true&tf=article&id=W PblfIQBxoz2Skqwc6DB>
- Rehwinkel J, Gack MU. RIG-I-like receptors: their regulation and roles in RNA sensing. In *Nature Reviews Immunology* 2020; 20 (9): 537-51. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0288-3>
- Sanz JM, Gómez Lahoz AM, Martín RO. Papel del sistema inmune en la infección por el SARS-CoV-2: inmunopatología de la COVID-19. *Medicine* 2021; 13 (33): 1917-31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.med.2021.05.005>
- Koncz G, Jenei V, Tóth M, Váradi E, Kardos B, Bácsi A, et al. Damage-mediated macrophage polarization in sterile inflammation. *Front Immunol* 2023;14. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2023.1169560>
- Mnich ME, van Dalen R, van Sorge NM. C-Type lectin receptors in host defense against bacterial pathogens. *Front Cell Infect Microbiol* 2020; 10. <http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2020.00309>
- González HV. Enfermedades autoinflamatorias sistémicas, entidades en auge: generalidades, principales síndromes monogénicos y aproximación al manejo terapéutico. *Galicia Clin* 2023; 84 (1): 26. <https://galiciaclinica.info/PDF/68/4046.pdf>
- Montaño-Estrada LP, Fortoul Van der Goes TI, Rendón-Huerta EP. ¿Qué son los inflamosomas? El NLRP3 como, por ejemplo. *Rev Fac Med (Méx)* 2017; 60 (1): 42-49.
- Khurram S, Sameen F, Hamzah K, Ahmed E, et al. Podocyte-specific Nlrp3 inflammasome activation promotes dia-

- betic kidney disease. *Kidney Interna* 2022; 102 (4): 766-79. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.06.010>
10. Pérez AB. Receptores de reconocimiento de patrones, su papel en la inmunidad innata. *Academia Lab* 2020. [https://www.academia.edu/45171368/receptores\\_de\\_reconocimiento\\_de\\_patrones\\_su\\_papel\\_en\\_la\\_inmunidad\\_innata](https://www.academia.edu/45171368/receptores_de_reconocimiento_de_patrones_su_papel_en_la_inmunidad_innata)
  11. Suárez R, Buelvas N. El inflammasoma: mecanismos de activación. *Invest Clin* 2015; 56 (1): 074-099. [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0535-51332015000100009&lng=es](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332015000100009&lng=es)
  12. Zhang Z, Venditti R, Ran L, et al. Distinct changes in endosomal composition promote NLRP3 inflammasome activation. *Nat Immunol* 2023; 24: 3041. <https://doi.org/10.1038/s41590-022-01355-3>
  13. Park YJ, Dodantenna N, Kim Y, Kim T, et al. MARCH5-dependent NLRP3 ubiquitination is required for mitochondrial NLRP3-NEK7 complex formation and NLRP3 inflammasome activation. *EMBO J* 2023; 42 (19). <https://doi.org/10.15252/embj.2023113481>
  14. Qianqian Di, Xibao Z, Haimei T, Xunwei L, et al. USP22 suppresses the NLRP3 inflammasome by degrading NLRP3 via ATG5-dependent autophagy. *Autophagy* 2023; 19 (3): 873-885. <https://doi.org/10.1080/15548627.2022.2107314>
  15. Dongsheng B, Jiaying D, Xiumin B, Wangjia C, et al. ALDOA maintains NLRP3 inflammasome activation by controlling AMPK activation. *Autophagy* 2022; 18: (7): 1673-93. <https://doi.org/10.1080/15548627.2021.1997051>
  16. Xu T, Yu W, Fang H, et al. Ubiquitination of NLRP3 by gp78/Insig-1 restrains NLRP3 inflammasome activation. *Cell Death Differ* 2022; 29: 1582-95. <https://doi.org/10.1038/s41418-022-00947-8>
  17. Ohto U, Kamitsukasa Y, Ishida H, Zhang Z, et al. Structural basis for the oligomerization-mediated regulation of NLRP3 inflammasome activation. *PNAS* 2022; 119 (11). <https://doi.org/10.1073/pnas.2121353119>
  18. Zhan X, Li Q, Xu G, Xiao X, et al. The mechanism of NLRP3 inflammasome activation and its pharmacological inhibitors. *Front Immunol* 2023; 13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1109938>
  19. Zhang T, Zhao J, Liu T, Cheng W, et al. A novel mechanism for NLRP3 inflammasome activation. *Metabolism Open* 2022; 13. <https://doi.org/10.1016/j.metop.2022.100166>
  20. Wang L, Ren W, Wu QJ, Liu T, et al. NLRP3 Inflammasome Activation: a therapeutic target for cerebral Ischemia-Reperfusion injury. *Front Mol Neurosci* 2022; 15. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2022.847440>
  21. Billingham LK, Stoolman JS, Vasan K, et al. Mitochondrial electron transport chain is necessary for NLRP3 inflammasome activation. *Nat Immunol* 2022; 23: 692-704. <https://doi.org/10.1038/s41590-022-01185-3>
  22. Lee KG, Hong BK, Lee S, et al. Nuclear receptor coactivator 6 is a critical regulator of NLRP3 inflammasome activation and gouty arthritis. *Cell Mol Immunol* 2024; 21: 227-44. <https://doi.org/10.1038/s41423-023-01121-x>
  23. Qiu Y, Huang Y, Chen M, Yang Y, et al. Mitochondrial DNA in NLRP3 inflammasome activation. *Int Immunophar* 2022; 108. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108719>
  24. Motta V, Soares F, Sun T, Philpott DJ. NOD-like receptors: Versatile cytosolic sentinels. *Physiol Rev* 2015; 95 (1): 149-78. <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00009.2014>
  25. Gong T, Liu L, Jiang W, Zhou R. DAMP-sensing receptors in sterile inflammation and inflammatory diseases. *Nat Rev Immunol* 2020; 20 (2): 95-112. <http://dx.doi.org/10.1038/s41577-019-0215-7>
  26. De Carvalho RM, Szabo G. Role of the inflammasome in liver disease. *Annu Rev Pathol* 2022; 17 (1): 345-65. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-032521-102529>
  27. Negash AA, Olson RM, Griffin S, Gale M. Modulation of calcium signaling pathway by hepatitis C virus core protein stimulates NLRP3 inflammasome activation. *PLoS Pathog* 2019; 15 (2): e1007593. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1007593>
  28. Martínez-Cardona C. Role of the AIM2 inflammasome in the development of hepatocellular carcinoma. *Rua* 2019. <http://hdl.handle.net/10045/90991>
  29. Ding X, Lei Q, Li T, Li L, et al. Hepatitis B core antigen can regulate NLRP3 inflammasome pathway in HepG2 cells. *J Medical Virol* 2019; 91 (8): 1528-36. <https://doi.org/10.1002/jmv.25490>
  30. Dinarello CA. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunol Rev* 2018; 281 (1): 8-27. <http://dx.doi.org/10.1111/imr.12621>
  31. Tsutsui H, Cai X, Hayashi S. Interleukin-1 family cytokines in liver diseases. *Mediators Inflamm*. 2015; 2015: 1-19. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/630265>
  32. Karki R, Man SM, Kanneganti T-D. Inflammasomes and cancer. *Cancer Immunol Res* 2017; 5 (2): 94-9. <https://dx.doi.org/10.1158/2326-6066.cir-16-0269>
  33. Moossavi M, Parsamanesh N, Bahrami A, Atkin SL, Sahebkar A. Role of the NLRP3 inflammasome in cancer. *Mol Cancer* 2018; 17 (1). <http://dx.doi.org/10.1186/s12943-018-0900-3>
  34. Yu C, Chen P, Miao L, Di G. The role of the NLRP3 inflammasome and programmed cell death in acute liver injury. *Int J Mol Sci* 2023; 24 (4): 3067. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms24043067>
  35. MOLINA LÓPEZ, María Cristina. Regulation of the NLRP3 inflammasome in autoinflammatory diseases and its involvement in metabolism. *Research Project* 2024.
  36. Karasawa T, Komada T, Yamada N, Aizawa E, Mizushima Y, Watanabe S, et al. Cryo-sensitive aggregation triggers NLRP3 inflammasome assembly in cryopyrin-associated periodic syndrome. *Elife* 2022; 11. <https://dx.doi.org/10.7554/elife.75166>
  37. Sobradillo Ecenarro P. Role of the Inflammasome in Stable and Exacerbated COPD 2022.
  38. Yang W, Ni H, Wang H, Gu H. NLRP3 inflammasome is essential for the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8 (10): 13209-16.



39. Hosseini N, Cho Y, Lockey RF, Kolliputi N. The role of the NLRP3 inflammasome in pulmonary diseases. *Ther Adv Respir Dis* 2015; 9 (4): 188-97. <http://dx.doi.org/10.1177/1753465815586335>
40. Cui Y, Yu H, Bu Z, Wen L, Yan L, Feng J. Focus on the role of the NLRP3 inflammasome in multiple sclerosis: Pathogenesis, diagnosis, and therapeutics. *Front Mol Neurosci* 2022; 15. <http://dx.doi.org/10.3389/fnmol.2022.894298>
41. Bai H, Zhang Q. Activation of NLRP3 inflammasome and onset of Alzheimer's disease. *Front Immunol* 2021; 12. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.701282>
42. Milner MT, Maddugoda M, Götz J, Burgener SS, Schroder K. The NLRP3 inflammasome triggers sterile neuroinflammation and Alzheimer's disease. *Curr Opin Immunol* 2021; 68: 116-24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.coi.2020.10.011>
43. Ruano, L. Role of diet in Parkinson's disease. 2024. DOI: <https://hdl.handle.net/10953.1/21421>
44. Haque ME, Akther M, Jakaria M, Kim I-S, Azam S, Choi D-K. Targeting the microglial NLRP3 inflammasome and its role in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2020; 35 (1):20-33. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.27874>
45. Wang S, Yuan Y-H, Chen N-H, Wang H-B. The mechanisms of NLRP3 inflammasome/pyroptosis activation and their role in Parkinson's disease. *Int Immunopharmacol* 2019; 67: 458-64. <http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2018.12.019>
46. Zheng X, Zhao D, Jin Y, Liu Y, Liu D. Role of the NLRP3 inflammasome in gynecological disease. *Biomed Pharmacother* 2023; 166 (115393): 115393. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115393>
47. Zhou F, Zhao F, Huang Q, Lin X, Zhang S, Dai Y. NLRP3 activated macrophages promote endometrial stromal cells migration in endometriosis. *J Reprod Immunol* 2022; 152 (103649): 103649. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jri.2022.103649>
48. Wang D, Weng Y, Zhang Y, Wang R, Wang T, Zhou J, et al. Exposure to hyperandrogen drives ovarian dysfunction and fibrosis by activating the NLRP3 inflammasome in mice. *Sci Total Environ* 2020; 745 (141049): 141049. <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.141049>
49. Deng R, Zhang H-L, Huang J-H, Cai R-Z, Wang Y, Chen Y-H, et al. MAPK1/3 kinase-dependent ULK1 degradation attenuates mitophagy and promotes breast cancer bone metastasis. *Autophagy* 2021; 17 (10): 3011-29. <http://dx.doi.org/10.1080/15548627.2020.1850609>
50. Williams BM, Cliff CL, Lee K, Squires PE, Hills CE. The role of the NLRP3 inflammasome in mediating glomerular and tubular injury in diabetic nephropathy. *Front Physiol* 2022; 13. <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2022.907504>
51. Lachowicz-Scroggins ME, Dunican EM, Charbit AR, Raymond W, Looney MR, Peters MC, et al. Extracellular DNA, neutrophil extracellular traps, and inflammasome activation in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199 (9): 1076-85. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201810-1869oc>
52. Kim RY, Pinkerton JW, Essilfie AT, Robertson AAB, Baines KJ, Brown AC, et al. Role for NLRP3 inflammasome-mediated, IL-1 $\beta$ -dependent responses in severe, steroid-resistant asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196 (3): 283-97. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201609-1830oc>
53. Wu Y, Di X, Zhao M, Li H, et al. The role of the NLRP3 inflammasome in chronic inflammation in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Immun Inflamm Dis* 2022; 10 (12). <http://dx.doi.org/10.1002/iid3.750>
54. Rodríguez-Alcázar JF, Ataíde MA, Engels G, Schmitt-Mabumnyo C, et al. Charcot-Leyden crystals activate the NLRP3 inflammasome and cause IL-1 $\beta$  inflammation in human macrophages. *J Immunol* 2019; 202 (2): 550-58. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1800107>
55. Olivares Reyes J, Rueda A, Sánchez de la Vega. Nuevas tendencias de investigación en la señalización celular en la era post-COVID. *CINVESTAV* 2023. <https://repositorio.cinvestav.mx/bitstream/handle/cinvestav/4866/Nuevas%20tendencias%20de%20investigacion.....pdf?sequence=5#page=72>
56. Sun Qing, Guo Wenxiu, Yue Tun, Wang Luet al. Mecanismos y dianas terapéuticas del inflammasoma NLRP3 en la miocardiopatía diabética. *Gac Méd Méx* 2023; 159 ( 3 ): 261-67. [http://www.scielo.org.mx/scielon.php?script=sci\\_arttext&pid=S0016-38132023000300261&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielon.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132023000300261&lng=es)
57. Chan AHP, Moore MJ, Grant AJ, Lam YTM, et al. Selective immunosuppression targeting the NLRP3 inflammasome mitigates the foreign body response to implanted biomaterials while preserving angiogenesis. *Adv Healthc Mater* 2023. <https://doi.org/10.1002/adhm.202301571>
58. Xia J, Jiang S, Dong S, Liao Y, et al. The role of post-translational modifications in regulation of NLRP3 inflammasome activation. *Int J Mol Sci* 2023; 24 (7): 6126. <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/7/6126>
59. Liu H, Yang X, Liu G. Regulation of cell proliferation and transdifferentiation compensates for ventilator-induced lung injury mediated by NLRP3 inflammasome activation. *Immun Inflamm Dis* 2023. <http://dx.doi.org/10.1002/iid3.1062>
60. Narros P. Nuevas estrategias farmacológicas dirigidas a la inhibición del inflammasoma NLRP3. Universidad Autónoma de Madrid 2022. [https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/703658/narros\\_fernandez\\_paloma.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/703658/narros_fernandez_paloma.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
61. Nouel A, Winter JL, Sepúlveda L. Efectos cardiovasculares de los inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa (SGLT2): los mecanismos del beneficio en pacientes con insuficiencia cardíaca. *Rev Chil Cardiol* 2022; 41 (3): 198-205. [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0718-85602022000300198&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-85602022000300198&lng=es)