

BASES MOLECULARES DE LAS ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS

MOLECULAR BASIS OF THE AUTOINFLAMATORY DISEASE

Franklin Torres Jiménez¹

RESUMEN

Las enfermedades autoinflamatorias son trastornos de la inmunidad innata, caracterizados por brotes periódicos de inflamación sistémica, episodios febriles recurrentes y de duración variable; que aparecen en ausencia de etiología infecciosa, neoplásica o autoinmunitaria. Genéticamente, son síndromes monogénicos, con patrón de herencia autosómico dominante o recesivo; causados por mutaciones en genes que codifican proteínas que regulan la respuesta inflamatoria. Estas patologías suelen iniciarse en la niñez, la mayoría con un inicio temprano; mientras que muy rara vez comienzan en la edad adulta.

A diferencia de las enfermedades autoinmunes, la inmunopatogénesis en la autoinflamación no ocurre a nivel de órganos linfoides, sino en los propios tejidos afectados. Si bien es cierto que en ambas patologías hay “autorreactividad”, en la autoinflamación esta es mediada por el sistema inmune innato, mientras que en la autoinmunidad está mediado por el sistema inmune adaptativo.

La fisiopatología molecular de las enfermedades autoinflamatorias subyace en algunos trastornos durante la activación y señalización de algunas vías de la respuesta inmune innata, la cual genera una sobreproducción de citoquinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-8, IL-18 e IL-33); que crean un sistema de retroalimentación auto-amplificante, que explica la cronicidad de estos síndromes.

Una de las vías que más ha sido asociada con la autoinflamación, son las mediadas por los receptores NLRPs, los cuales conforman un complejo multiproteico de proteínas llamado Inflamosoma, sobre el cual se evidencian la mayoría de las bases genéticas y moleculares de la autoinflamación.

Palabras clave: Autoinflamación, Inflamosoma, Pyroptosis, Interleuquina 1 β .

ABSTRACT

Autoinflammatory diseases are disorders of the innate immunity, characterized by periodic outbreaks of systemic inflammation, recurrent febrile episodes and variable duration, that occur in the absence of infectious, neoplastic or autoimmune etiology. Genetically syndromes are monogenic pattern with autosomal dominant or recessive inheritance caused by mutations in genes encoding proteins that regulate the inflammatory response. These conditions usually begin in childhood, most with an early onset, while rarely begin in adulthood.

Unlike the autoimmune diseases, autoinflammatory immunopathogenesis not occur at the level of lymphoid organs, but in affected tissues themselves. While it is true that in both conditions there “autoreactivity” on auto-inflammatory disease this is mediated by the innate immune system, while autoimmunity is mediated by the adaptive immune system.

The molecular pathophysiology of autoinflammatory disease underlies some disorders during activation and signaling pathways of some innate immune response, which generates an overproduction of proinflammatory cytokines (IL-1 β , IL-8, IL-18 and IL-33) which create a self-amplifying feedback explaining chronicity of these syndromes.

One way that has been associated with more spontaneous ignition are NLRPs mediated by receptors, which form a multiprotein complex called inflammasome protein, on which most of the genetic and molecular basis of auto-inflammatory disease are evident.

Keywords: Autoinflammatory disease, Inflammasome, Pyroptosis, Interleukin 1 β .

Recibido: Septiembre 28 de 2013

Aceptado: Diciembre 8 de 2013

1. Bacteriólogo - MSc Inmunología, con orientación en Alergología experimental y Biotecnología. Universidad Libre Seccional Barranquilla. ftorres@unilibrebaq.edu.co

INTRODUCCIÓN

La Respuesta Inflamatoria (RI) se define como un mecanismo altamente complejo, en donde participan células y moléculas del sistema inmune, con el fin de reparar los daños que se experimentan cuando un tejido ha sufrido injuria, lesión o algún tipo de estrés celular (1). En la literatura se puede encontrar que la RI es inespecífica, debido a la diversidad de factores o condiciones que pueden desencadenar inflamación (2). En el campo de la inmunología clínica se han caracterizado algunas inmunopatologías relacionadas con inflamación local, sistémica, periódica o permanente. Dentro de las más conocidas están: enfermedades autoinmunes y reacciones hipersensibles Tipo I, Tipo II, Tipo III y Tipo IV (3, 4). A estas patologías también hay que sumarles infecciones bacterianas, virales, micóticas y parasitarias; al igual que traumas, quemaduras, agentes químicos, entre otros (5).

En los últimos años se ha conocido un nuevo mecanismo inmunológico capaz de generar inflamación sin que participen eventos celulares y moleculares anteriormente conocidos (auto-anticuerpos, clones autorreactivos, alérgenos, citotoxicidad celular, pérdida de la autotolerancia); estas patologías se conocen como enfermedades autoinflamatorias, en donde la fisiopatología de la respuesta inflamatoria es debido a una disfunción de algunas vías de señalización correspondientes a la inmunidad innata o natural (6). Estas alteraciones son consecuencia de mutaciones a nivel de genes que codifican para moléculas traductoras de señales, factores de la transcripción y reguladores de la respuesta inmune innata (7).

El presente artículo tiene como objetivo hacer una revisión sistemática sobre los mecanismos molecu-

lares implicados en la génesis y patogenia de las enfermedades autoinflamatorias. Resaltando algunos aspectos fisiopatológicos que se consideran un común denominador en las diversas patologías autoinflamatorias. En esta revisión también se abordarán algunos tópicos relacionados con el diagnóstico y tratamiento de estas patologías.

ASPECTOS GENERALES DE LAS ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS

Las enfermedades autoinflamatorias se pueden definir como trastornos de la inmunidad innata (8), clínicamente caracterizados por brotes periódicos de inflamación sistémica, episodios febriles, recurrentes y de duración variable (9), que aparecen en ausencia de etiología infecciosa, neoplásica o autoinmunitaria. Anatómicamente, comprometen varios tejidos como articulaciones y algunos sistemas como el gastrointestinal, el neurológico y la piel. La mayoría de los pacientes, presentan reactantes de fase aguda elevados y diversas manifestaciones clínicas, como serositis, artritis y exantema (10).

También se puede acuñar el concepto de síndromes monogénicos, con patrón de herencia autosómico dominante y/o recesivo, causados por mutaciones en los genes que codifican proteínas que regulan la respuesta inflamatoria (11). Debido a su origen genético, estas patologías suelen manifestarse en la niñez, la mayoría con un inicio temprano, en algunos casos dentro de las primeras horas de vida; mientras que muy rara vez comienzan en la edad adulta (12). Debido a su baja frecuencia y a su reciente identificación, es habitual el retraso en el diagnóstico de estas patologías. Sin embargo, muchos esfuerzos se han realizado en aras de caracterizar las moléculas implicadas en estos trastornos, hasta ahora con resultados muy esperanzadores.

El concepto de enfermedad autoinflamatoria sistémica fue propuesto por primera vez en el año 1999 (13), sin embargo en el año 2009 se describieron las características fisiopatológicas y moleculares de la autoinflamación, utilizando el concepto de "Horror Autoinflamatorio" (14). Desde entonces, el número de enfermedades autoinflamatorias ha ido aumentando lentamente, debido a su mayor conocimiento y a los avances en las ciencias básicas médicas como la genética, biología molecular e inmunología (9).

A diferencia de las enfermedades autoinmunes clásicas, donde la inmunopatogénesis ocurre fundamentalmente a nivel de órganos linfoides, la de los trastornos autoinflamatorios se desarrolla en los tejidos afectados. Por lo tanto, actualmente se han caracterizado varias patologías con este trastorno de base, las cuales se clasifican según algunos criterios como la periodicidad o persistencia del proceso inflamatorio subyacente y otras teniendo en cuenta los mecanismos moleculares y funcionales. En las Tablas 1 y 2, se pueden apreciar las clasificaciones anteriormente mencionadas (15, 16).

Hasta la fecha, no existen marcadores de laboratorio específicos para cada una de estas enferme-

Tabla 1. Clasificación de los trastornos autoinflamatorios según la periodicidad o persistencia del proceso inflamatorio

1. Síndromes hereditarios de fiebre periódica:
 - Fiebre Mediterránea Familiar (FMF)
 - Síndrome periódico asociado al receptor del TNF (TRAPS)
 - Síndrome de hiper-IgD y fiebre periódica (HIDS)
2. Enfermedades autoinflamatorias persistentes:
 - Criopirinopatías o Síndromes Periódicos Asociados a la Criopirina (CAPS)
 - Artritis Granulomatosas Pediátricas
 - Síndrome de Artritis Piógena estéril, Pioderma Gangrenoso y Acné Quístico (PAPA)

Tabla 2. Clasificación de los trastornos autoinflamatorios según los mecanismos moleculares y funcionales

- Tipo 1. Desórdenes en la activación de IL-1 β (Inflamosomopatías Intrínsecas):**
- Síndrome Autoinflamatorio Familiar Inducido por Frío (FCAS)
 - Síndrome de Muckle-Wells (MWS)
 - Enfermedad Inflamatoria Multisistémica de inicio Neonatal (NOMID)
 - Síndrome Crónico Infantil Neurológico Cutáneo y Articular (CINCA)
- Inflamosomopatías Extrínsecas:**
- Fiebre Mediterránea Familiar (FMF)
 - Síndrome de Artritis Piógena con Pioderma Gangrenoso y Acné (PAPA)
 - Osteomielitis Multifocal Crónica Recurrente (CRMO)
 - Síndrome Osteítis Hiperostosis, Pustulosis, Acné y Sinovitis (SAPHO)
 - Síndrome de Majeed
 - Deficiencia del Antagonista del Receptor de IL-1 (DIRA)
 - Síndrome de Fiebre Periódica con Hiperinmunoglobulinemia D (HIDS)
 - Síndrome de Schnitzler
 - Desórdenes fibrosantes
- Tipo 2. Desórdenes de la activación del Factor Nuclear kappa B (NF- κ B):**
- Síndrome Blau (BS)
 - Enfermedad de Crohn
- Tipo 3. Desórdenes en el plegamiento de proteínas en el Sistema Inmune Innato:**
- Síndrome Periódico Asociado al Receptor TNF (TRAPS)
- Tipo 4. Desórdenes del complemento:**
- Síndrome Hemolítico Urémico
- Tipo 5. Desórdenes en la señalización de citoquinas:**
- Querubismo
- Tipo 6. Activación de macrófagos:**
- Síndrome Chediak-Higashi

Fuente: Adaptado y modificado de las referencias (15) y (16).

dades, exceptuando las pruebas genéticas, por lo tanto, en la práctica clínica diaria, es difícil lograr un diagnóstico definitivo; observándose retrasos importantes desde el debut de la enfermedad hasta su diagnóstico, la realización de pruebas comple-

mentarias y la aparición de complicaciones por el curso natural de la enfermedad.

En los últimos años se viene utilizando la cuantificación de Procalcitonina (PCT) a partir de sangre periférica en pacientes con síndrome febril e inflamación de manera periódica o persistente (17). La evidencia indica que los niveles de PCT aumentan en estados febriles e inflamatorios asociados con infecciones bacterianas o micóticas principalmente, diferenciándose de otros procesos de respuesta inflamatoria sistémica, como el que aparece en la pancreatitis aguda, shock cardiogénico y enfermedades autoinmunes activas.

Los niveles de PCT en la población normal están por debajo de 0,01 ng/ml, en infecciones virales y enfermedades inflamatorias, se puede incrementar ligeramente, pero no excede de 1 ng/ml. En contraste con la infección bacteriana severa, en donde los niveles de PCT en sangre pueden alcanzar cifras entre 20-200 ng/ml. Estas evidencias convierten a la PCT como un marcador que podría ayudar al diagnóstico diferencial entre fiebre e inflamación por patógenos microbianos y otras causas de respuesta inflamatoria, como por ejemplo: Autoinflamación.

FISIOPATOLOGÍA MOLECULAR DE LAS ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS

Para poder comprender los mecanismos moleculares que participan en la génesis y desarrollo de las enfermedades autoinflamatorias, hay que establecer las diferencias entre estas y las enfermedades autoinmunes. Actualmente, por tratarse de patologías de reciente conocimiento, se cree en el argot médico que autoinflamación es lo mismo que autoinmunidad. Razón por la cual es pertinente establecer diferencias entre estas dos patologías. Si bien es cierto que en ambas hay “autorreactividad”, en

la autoinflamación esta es mediada por el sistema inmune innato, mientras que en la autoinmunidad está mediada por el sistema inmune adaptativo. Por lo tanto, los conceptos de autoantígenos, autoanticuerpos, clones autorreactivos, entre otros; no forman parte de la fisiopatología de la autoinflamación (18). Genéticamente, las enfermedades autoinmunes son poligénicas, complejas o multifactoriales, mientras que los trastornos autoinflamatorios son monogénicos y por lo general con un patrón de herencia definido (mendeliano) (7). Esta característica es lo que actualmente ha permitido conocer, de manera rápida y precisa, los eventos moleculares que acontecen en los diferentes fenotipos autoinflamatorios.

Molecularmente, se ha demostrado que la fisiopatología de las enfermedades autoinflamatorias subyace en algunos trastornos durante la activación y señalización de algunas vías de la respuesta inmune innata, la cual genera una sobreproducción de citoquinas proinflamatorias como la IL-1 β , IL-8, IL-18 e IL-33, las cuales crean un sistema de retroalimentación autoamplificante, que explica la cronicidad de estos síndromes (10, 19-20).

Una de las vías que más ha sido asociada con la autoinflamación, es la de los receptores tipo NOD (NLR: *NOD Like Receptor*), los cuales son altamente conservados filogenéticamente y juegan un papel importante en la respuesta innata frente a microorganismos intracelulares (21). Los NLRs son receptores citosólicos que reconocen patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs), forman parte de un grupo de receptores de la respuesta innata llamados: Receptores de Reconocimiento de Patrones (PRRs: *Pattern-Recognition Receptors*), junto con los receptores tipo Toll (TLR: *Toll Like Receptor*). Tanto los NLR como los TLR están presentes en línea germinal, no experimentan rearrreglos y se ex-

presan de forma ubicua, principalmente en células mieloides (22-24).

Los PAMPs pueden ser de diversos orígenes: azúcares, flagelina, peptidoglicanos, lipopolisacáridos, entre otros componentes de la pared celular (25); todos ellos reconocidos por el sistema inmune innato. Este modelo fue propuesto por Ruslan Medzhitov y Charles Janeway en el año 1997 (26). Sin embargo, mucho antes, en el año 1994, Polly Matzinger propuso que la activación del sistema inmune innato requiere de la presencia de señales de peligro o patrones moleculares de señales asociadas al peligro (DAMPs), liberadas por las mitocondrias de las células infectadas (27). Estos dos modelos (Janeway vs Matzinger) han permitido comprender los mecanismos moleculares que experimenta el sistema inmune innato en el momento de una infección, como también conocer las vías moleculares implicadas en el origen y desarrollo de las enfermedades autoinflamatorias (28).

Papel del inflamosoma en la autoinflamación

Se conoce por inflamosoma a un complejo multiproteico de receptores tipo NOD (NLRs), ubicados en el citoplasma de las células del sistema inmune innato, como también en células sin ningún tipo de función inmunológica (29). Los NLRs son sensores intracelulares de PAMPs y DAMPs, los cuales están asociados con el estrés celular que se experimenta durante una infección o daño tisular. Se ha demostrado que esta estructura es muy conservada filogenéticamente, encontrándose tanto en células vegetales como en células animales (24). En los vertebrados, el inflamosoma es responsable de la activación de los procesos inflamatorios, promoviendo la maduración de citoquinas proinflamatorias como IL-1 β e IL-18. También se ha demostrado que induce a un proceso de muerte celular programada llamado pyroptosis, el cual difiere de la apoptosis

y cuenta con la participación de la caspasa 1 (también conocida como Enzima Convertidora de IL-1), que juega un papel importante en la respuesta autoinflamatoria (30, 31).

Actualmente se ha caracterizado una amplia lista de receptores que pertenecen a la familia de los NLRs, en mención: **Receptores NOD1 y NOD2** (nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein), **los NLRP** (*nucleotide binding oligomerization domain, leucine rich repeat and pyrin domain containing protein*) y **los NLRC** (*nucleotide-binding oligomerization domain, leucine rich repeat and CARD domain containing protein*) (32). Recientemente se ha ampliado la lista con nuevas moléculas que reconocen ácidos nucleicos en el citoplasma, cuyos miembros más representativos son **IFI16** (IFN- γ -inducible protein Ifi16) y **AIM-2** (*absent in melanoma-2*), que a la vez denomina esta familia como **ARL** (AIM2-like receptors) (33). Existen además otros receptores que aún no se han clasificado en ninguna familia, como **TREM** (*triggering receptor expressed on myeloid cells*) y **DAI** (*DNA-dependent activator of IFN-regulatory factors*, también conocido como DLM-1/ZBP1), entre otros.

Nombres como CATERPILLER, NOD, NALP, PAN, NACHT y PYRAF, también se utilizan para describir receptores de la familia NLRs. Sin embargo, esta nomenclatura fue unificada por el Comité de Nomenclatura HUGO Gene (HGNC) en el año 2008, la cual caracteriza a los NLRs en cuatro subfamilias, basadas en el tipo de dominio N-terminal. En mención:

1. **NLRA**: CIITA.
2. **NLRB**: NAIP.
3. **NLRC**: NOD1, NOD2, NLRC3, NLRC4, NLRC5.
4. **NLRP**: NLRP1, NLRP2, NLRP3, NLRP4, NLRP5, NLRP6, NLRP7, NLRP8, NLRP9, NLRP10, NLRP11, NLRP12, NLRP13, NLRP14.

También hay una subfamilia adicional denominada: **NLRX**, que no tiene una homología significativa con cualquier dominio N-terminal. Un miembro de esta subfamilia es NLRX1.

Por otro lado, los NLRs se pueden dividir en tres subfamilias, con respecto a sus relaciones filogenéticas:

1. **NODs:** NOD1, NOD2, NOD3, NOD4, NOD5, CIITA.
2. **NLRPs:** NLRP1, NLRP2, NLRP3, NLRP4, NLRP5, NLRP6, NLRP7, NLRP8, NLRP9, NLRP10, NLRP11, NLRP12, NLRP13, NLRP14.
3. IPAF: NAIP.

Hasta la fecha, se ha caracterizado cuatro inflammasomas relacionados con enfermedades autoinflamatorias en humanos (32); tres de ellos contienen proteínas de la familia NLR (NLRP1, NLRP3 y NLRC4), mientras que el cuarto corresponde a AIM-2, que pertenece a la familia de proteínas ALR (AIM-2-like receptors) (37, 34-36). Recientemente se han propuesto dos nuevos inflammasomas, denominados NLRP6 y NLRP12, aunque su funcionalidad como tal aún requiere de estudios (37-39). Por lo anterior, describiremos las principales características estructurales y funcionales de estos receptores, como también los hallazgos que se han hecho en relación con los diferentes síndromes autoinflamatorios.

Los NLRP tienen una estructura tripartita, en donde constan de tres dominios muy importantes e íntimamente relacionados con su actividad biológica. Contienen un dominio Carboxi terminal, de repeticiones ricas en leucinas (LRR), involucrado en el reconocimiento del ligando. Un dominio NOD central o NACHT, que facilita la autooligomerización y tiene actividad ATPasa. Y un dominio Amino terminal, responsable de mediar la transducción de se-

ñales y la activación de caspasas inflamatorias. Esta estructura puede estar compuesta de un dominio reclutador y activador de caspasas (CARD: *caspase activation and recruitment domain*), un dominio de piridina (PYD) y un dominio inhibidor de la apoptosis (IAP: *inhibitor of apoptosis domain*) de baculovirus (BIR: *baculovirus inhibitor of apoptosis protein repeat*); estos tres componentes ubicados en la región Amino terminal de los NLRPs, forman una estructura denominada ASC (proteína speck-like asociada a la apoptosis), la cual juega un papel protagónico en los procesos de activación de la Caspasa 1, maduración de la IL-1 β y activación de la pyroptosis (40).

La activación del complejo proteico (NLRPs = Inflammasoma) puede iniciarse de dos formas. Una a través de señales generadas por receptores de membrana (TLRs, RS, entre otros) al reconocer PAMPs, DAMPs o citoquinas; los cuales estimulan la activación del factor nuclear Kappa Beta (NF- κ B) que a su vez promueve la activación y ensamblaje del inflammasoma (40). La otra forma de activación, puede ser a través del reconocimiento directo del ligando por parte de las LRR presentes en el dominio Carboxi terminal de los NLRPs. Estos mecanismos de activación inducen cambios conformacionales en la molécula (NLRPs) que permiten el reclutamiento de la proteína adaptadora ASC, que a su vez interacciona con la procaspasa-1 inactiva, a través del dominio CARD.

La caspasa-1 activada es la responsable de la maduración proteolítica de pro-IL-1 β y pro-IL-18, para obtener las formas biológicamente activas, IL-1 β e IL-18. Ambas citocinas contribuyen al desarrollo y mantenimiento de la respuesta inflamatoria. Concomitantemente a este proceso, la caspasa 1 inicia los mecanismos moleculares y celulares de la pyroptosis, la cual consiste en un proceso

de muerte celular programada pro-inflamatoria, acompañada de condensación y desintegración nuclear, sumado a la formación de poros a nivel de la membrana celular (41). El diámetro de los poros oscila entre 1,1-2,4 nm, razón por la cual alteran el gradiente iónico celular. En consecuencia, hay aumento en la presión osmótica, que provoca una mayor afluencia de agua seguido por inflamación y ruptura de la célula.

Este proceso fue descubierto por el Dr. Brad T. Cookson en el año 2001, el cual sugirió que la infección microbiana era la principal presión evolutiva para el desarrollo de esta nueva vía de muerte celular programada. Cabe resaltar que en condiciones fisiológicas este proceso celular juega un papel importante en el control, consolidación y resolución de infecciones por patógenos intracelulares (42).

La IL-1 β liberada durante el proceso de ensamblaje y activación del inflamosoma, se une a receptores de membrana específicos (RIL-1 Tipo I o **CD121a**) presentes en las células de la respuesta inmune innata, como por ejemplo macrófagos. La unión IL-1 β y RIL-1 Tipo I, promueve la amplificación de la respuesta inflamatoria favoreciendo la síntesis de otras citoquinas que también participan como mediadores moleculares de la inflamación; por ejemplo: Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α), Interleuquina 6 (IL-6), Interleuquina 8 (IL-8) e Interleuquina 33 (IL-33) (23).

Otra característica importante de la IL-1 β es su efecto pleiotrópico (22). Esto hace referencia a la capacidad que tiene esta molécula de ejercer acciones en diferentes órganos y tejidos corporales, a las que en conjunto se les denomina: Respuesta de Fase Aguda. A nivel del hipotálamo, la IL-1 β induce la síntesis de prostaglandina E2 (PgE2) a partir del ácido araquidónico, la cual es responsable del

fenómeno de elevación del nivel de ajuste térmico en el termostato hipotalámico, trayendo como consecuencia la aparición del síndrome febril, característica clínica importante en las enfermedades autoinflamatorias (43).

A nivel del hígado, la IL-1 β induce la síntesis de proteínas de fase aguda de la respuesta inflamatoria, como por ejemplo: Fibrinógeno, Amiloide sérico, Proteína C reactiva, factores del complemento, entre otros (44). Estos datos son importantes ya que se ha demostrado que las grandes concentraciones de amiloide sérico (Amiloidosis) pueden traer como consecuencia trastornos citopáticos irreversibles (45). El depósito de amiloide es extracelular y corresponde siempre a una condición patológica, progresiva y letal. El daño local principal que produce la infiltración amiloidea es la atrofia. Estos depósitos pueden ser localizados (en un órgano), o generalizados (en muchos órganos). Estos hallazgos, también se consideran como características clínicas importantes en las enfermedades autoinflamatorias.

La IL-1 β también actúa a nivel de la médula ósea y el endotelio vascular (46). En la médula induce a un incremento en la leucopoyesis trayendo como consecuencia altos recuentos de leucocitos en sangre periférica, clínicamente conocido como: leucocitosis. En el endotelio, facilita la expresión de moléculas de adhesión, las cuales juegan un rol importante en los procesos de trans migración o diapédesis realizado por las células inmunológicas. Todos estos hallazgos han sido tenidos en cuenta para el manejo y control de las enfermedades autoinflamatorias, ya que se ha demostrado que la sobreproducción o descontrol en la síntesis de IL-1 β es "el evento molecular magno en la fisiopatología de la autoinflamación". Actualmente, muchos fármacos empleados en la terapéutica de la autoinflamación,

se basan principalmente en controlar los efectos pleiotrópicos de la IL-1 β , muchos de ellos actuando como antagonistas de los RIL-1 Tipo I. Por ejemplo: Anakinra, Riloncept, Canakinumab, Antagonista del RIL-1 Tipo I recombinante (IL-1Ra), entre otros (47-50).

En condiciones fisiológicas, la regulación de los mecanismos de acción de la IL-1 β , están orquestados principalmente por dos eventos moleculares. Uno por la acción de la molécula antagonista del RIL-1 Tipo I (IL-1Ra), la cual se libera 90 minutos después de la síntesis y secreción de IL-1 β (51). La IL-1Ra también es secretada por los macrófagos a través de un mecanismo de retroalimentación o *feedback* positivo (52). Una vez secretada la IL-1Ra, se une a los dominios extracelulares del receptor IL-1 Tipo I, bloqueando la unión de este con la IL-1 β , inhibiendo de esta forma los efectos biológicos mencionados anteriormente. El otro mecanismo de regulación, está mediado por los receptores de IL-1 Tipo II (RIL-1 Tipo II) también conocido como **CD121b**, presentes en la membrana de algunas células inmunológicas, como por ejemplo: Linfocitos B, Neutrófilos, Monocitos y Células de la Médula Ósea (53). Se ha demostrado que estos receptores no ejercen ningún efecto biológico al unirse con la IL-1 β , por lo cual se consideran como señuelos capaces de reclutar IL-1 β soluble y de esta manera controlar sus efectos biológicos (54). Todos estos mecanismos es importante tenerlos en cuenta porque el descontrol o desajuste de ellos, son la base molecular para el inicio y desarrollo de enfermedades autoinflamatorias.

La interleuquina 18, también conocida como factor inductor de interferón gamma, es otra citoquina liberada durante el ensamblaje y activación del inflamósoma. Esta citoquina pertenece a la Superfamilia IL-1 y es producida por los macrófagos y otras

células inmunes. Es importante para la producción de interferón- γ y la amplificación de la actividad citolítica de las células asesinas naturales (células NK) (55). Su actividad biológica se lleva a cabo cuando se une al receptor de interleucina-18 (RIL-18), ubicado en la membrana de células NK y ciertos linfocitos T. La unión IL-18/RIL-18 favorece la síntesis y secreción de interferón- γ (IFN- γ), el cual desempeña un papel importante en la activación de los macrófagos y otras células inmunológicas que participan en la respuesta inflamatoria.

Para controlar los efectos biológicos de la interleuquina 18 se ha evidenciado la presencia de una proteína plasmática soluble denominada: Proteína de unión a IL-18 (**IL18BP**), la cual interactúa específicamente con esta citoquina y así regula negativamente su actividad biológica (56).

La interleuquina 8 (IL-8) y la interleuquina 33 (IL-33), también forman parte de las citoquinas liberadas durante la activación del inflamósoma. La IL-8 es una citoquina de la familia de las quimiocinas, de naturaleza proinflamatoria. Su síntesis se realiza en fibroblastos, células endoteliales, monocitos, macrófagos y células dendríticas. Biológicamente, es un potente factor quimiotáctico de neutrófilos, regula la producción de moléculas de adhesión y la formación de lípidos bioactivos. También amplifica la respuesta inflamatoria local y estimula la angiogénesis (57). Por otro lado, IL-33 es una citoquina que también pertenece a la Superfamilia IL-1, biológicamente actúa a nivel de los Linfocitos T CD4+, Mastocitos, Eosinófilos y Basófilos; favoreciendo la síntesis de citoquinas tipo 2, como por ejemplo: IL-4, IL-5 e IL-13 (58). La IL-33 media sus efectos biológicos interactuando con los receptores ST2 (también conocidos como IL1RL1) y una proteína accesoria del receptor de IL-1 (IL1RAP), los cuales activan moléculas intracelulares a través de las vías

de señalización NF- κ B y MAP quinasa, a nivel de las células Th2 polarizadas (58). Experimentalmente, la inducción de citoquinas tipo 2 por IL-33, *in vivo*, se cree que inducen los cambios patológicos graves observados en la mucosa de ciertos órganos tras la administración de IL-33 (59).

Mutaciones genéticas y enfermedades autoinflamatorias

Una de las principales evidencias en cuanto a los mecanismos moleculares relacionados con las enfermedades autoinflamatorias, es su etiología monogénica. Actualmente se han caracterizado las bases genéticas de diversos trastornos autoinflamatorios, a través de mapeo genético, clonación, secuenciación y expresión de proteínas recombinantes en sistemas procarióticos y eucarióticos, respectivamente (7). Los análisis moleculares indican que las principales causas de autoinflamación son las mutaciones que se presentan a nivel de genes que codifican para moléculas traductoras de señales, factores de la transcripción y reguladores de la respuesta inmune innata. Especialmente todo el escenario molecular implicado en el ensamblaje y activación del inflamosoma (NLRPs). Como se mencionó anteriormente, estas mutaciones generan un descontrol o desajustes en la producción de IL-1 β (sobrexpresión) o en sus mecanismos de regulación. A continuación se mencionarán algunos síndromes autoinflamatorios resaltando su etiología molecular:

Fiebres periódicas hereditarias

Fiebre mediterránea familiar: Es la más frecuente de las enfermedades autoinflamatorias, de herencia autosómica recesiva, relacionada con mutaciones en el gen MEFV (fiebre mediterránea), que codifica la proteína pirina, la cual tiene una función reguladora sobre el inflamosoma. La presencia de la proteína mutada favorece el ensamblaje del in-

flamosoma, permitiendo la liberación masiva y descontrolada de IL-1 β (60). La mayoría de las mutaciones en el gen MEFV se localizan en el exón 10, en particular las alteraciones moleculares más comunes son V726A, M694V, M694I y M608I (61). La presencia de la mutación M694V se ha asociado a una enfermedad más grave y, en particular, a la aparición de amiloidosis; sin embargo, esta asociación no está presente en todas las poblaciones (62).

Fiebre periódica asociada a deficiencia de mevalonato-cinasa:

También se conoce con el nombre de síndrome de hiper-IgD. Es de herencia autosómica recesiva vinculada a mutaciones en el gen que codifica la enzima mevalonato-cinasa, esencial en la vía de la síntesis del colesterol y de los isoprenoides, que participan en diferentes procesos celulares (63). Su actividad disminuida y, por ende, la deficiencia de los factores finales de esta vía, causarían un incremento en la secreción de IL-1 β (64). Esta enfermedad no constituye una inflamopatía propiamente dicha, ya que la enzima mevalonato cinasa no forma parte de esa estructura. La mutación más común en el gen MVK es la variante V377I, habitualmente asociada a un fenotipo leve.

Síndrome periódico asociado al receptor TNF

(TRAPS): Es un trastorno de herencia autosómica dominante causado por mutaciones en el receptor de TNF, codificado por el gen TNFRSF1A (65). La mitad de las mutaciones relacionadas con la enfermedad dan lugar a sustituciones de aminoácidos en los dominios ricos en cisteína del receptor TNF maduro, produciendo cambios en su estructura terciaria. Estas mutaciones muestran mayor penetrancia con un fenotipo y un curso más grave de la enfermedad. Por el contrario, las mutaciones como R92Q y P46L se asocian a menor penetrancia y a un curso más leve (66). En los pacientes afectados por el síndrome, hay un defecto del desprendimiento

del receptor que produce una continua señalización por parte del TNF, el cual favorece a la respuesta inflamatoria descontrolada.

Criopirinopatías

Son trastornos autosómicos dominantes caracterizados por diferentes mutaciones en un solo gen CIAS1 (también conocido como NALP-3 o PYPAF1), que codifica una proteína llamada criopirina. **Las criopirinopatías agrupan tres entidades: el síndrome autoinflamatorio familiar por frío o urticaria familiar por frío, el síndrome de Muckle-Wells y la enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (NOMID)** (67). La criopirina es miembro de la subfamilia de proteínas citoplasmáticas NALP y constituye el andamiaje del denominado inflamosoma. Ante la presencia de determinados estímulos, se oligomeriza y se une a la proteína adaptadora ASC. Esta asociación activa directamente a la enzima Caspasa 1, la cual convierte pro-IL-1b en su forma madura IL-1b. Así, el inflamosoma activado induce la liberación masiva de esta citoquina proinflamatoria y lleva a un estado de hiperinflamación (68).

Trastornos piógenos

Síndrome PAPA: Es el acrónimo en inglés (*pyogenic arthritis pustulosis acne*) del síndrome de artritis piógena estéril, pioderma gangrenoso y acné quístico. Se han identificado hasta el momento tres mutaciones relacionadas con la enfermedad en el gen CD2BP1, el cual sintetiza a la proteína homónima (69). Se propone que la proteína mutada muestra una mayor afinidad por unirse con la proteína pirina, lo que conduce a un aumento de la susceptibilidad a la inflamación.

Síndrome de deficiencia del antagonista del receptor de interleucina 1 (DIRA): Es un síndrome autosómico recesivo, y se debe a la deficiencia del an-

tagonista del receptor de IL-1 (IL-1Ra). Se inicia en el período neonatal con osteomielitis multifocal, periostitis y pustulosis. La elevación de los reactantes de fase aguda se observa desde el nacimiento. Los pacientes exhiben mutaciones homocigotas en el gen IL1RN. Como resultado de estas mutaciones, no se secreta el antagonista del receptor de IL-1, el cual suele inhibir la acción proinflamatoria de IL-1 β (57).

Trastornos granulomatosos

Síndrome de Blau: También conocido como Granulomatosis sistémica juvenil familiar, es una enfermedad autosómica dominante caracterizada por la formación de granulomas no caseificantes que afectan las articulaciones, la piel y el tracto uveal (70). El gen responsable, NOD2 (CARD15), codifica una proteína que contiene un dominio NACHT. NOD2 pertenece a la superfamilia de receptores de tipo NOD, que son receptores intracelulares de peptidoglucanos bacterianos. Luego de la estimulación, NOD2 puede inducir la activación de NF- κ B y la liberación de IL-1b de manera dependiente de la caspasa-1. En los pacientes con síndrome de Blau, la mutación causaría una ganancia de la función de la proteína que determina un estado proinflamatorio sostenido.

Teniendo en cuenta los aspectos Fisiopatológicos, Genómicos y Proteómicos, que subyacen a las enfermedades autoinflamatorias, se han logrado diseñar estrategias innovadoras para el diagnóstico y tratamiento de los síndromes autoinflamatorios. Los avances en el descubrimiento de nuevos genes y la identificación de moléculas disfuncionales, han estimulado el desarrollo de estudios genéticos que permiten un diagnóstico más rápido y preciso, como también nuevas estrategias terapéuticas, por ejemplo: los bloqueantes de IL-1, los cuales han sido muy eficaces para prevenir complicaciones ce-

lulares como la amiloidosis, al igual que otros trastornos citopáticos irreversibles.

Sin embargo, los genes identificados hasta el momento representan la punta del *iceberg* y solo un pequeño porcentaje de pacientes tiene una enfermedad autoinflamatoria genéticamente confirmada (11 % a 25 %) (71). Por lo tanto más esfuerzos son necesarios para desentrañar los mecanismos moleculares relacionados con estas patologías, cuya incidencia va creciendo, gracias a los estudios que poco a poco facilitan un mejor conocimiento y una mejor comprensión con respecto a esta temática.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kumar V, Abul K, Abbas A, Fausto N, Aster J. 2 Acute and chronic inflammation. 8th ed. Philadelphia: En Saunders (Elsevier). Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease; 2009.
2. Goldsby R. Inmunología, 5ta ed. New York: Editorial McGraw-Hill; 2004.
3. Gell PGH, Coombs RRA. eds. Clinical Aspects of Immunology. 1st ed. Oxford, England: Blackwell; 1963.
4. Abbas AB, Lichtman AH. Ch. 2 Innate Immunity. Basic Immunology. Functions and disorders of the immune system. 3rd edición. Saunders (Elsevier); 2009.
5. Hawiger J. Innate immunity and inflammation: a transcriptional paradigm. Immunol. 2001; 23:99-109.
6. Federici S, Caorsi R, Gattorno M. The autoinflammatory diseases. Swiss Med Wkly. 2012; 19:142w13602.
7. Stojanov S, Kastner DL. Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment. Curr Opin Rheumatol. 2005; 17:586-99.
8. Anaya JM, Gomez LM, Castiblanco J. Is there a Common Genetic Basis for Autoimmune Diseases? Clin Dev Immunol. 2006; 13:185-95.
9. Brydges S, Kastner DL. The systemic autoinflammatory diseases: inborn errors of the innate immune system. Curr Top Microbiol Immunol. 2006; 305:127-60.
10. Doria A, Dayer JM, Punzi L. Autoinflammatory diseases: How to put the fire inside the body out? Autoimmun Rev. 2012; 12(1):1-4.
11. Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, Wanderer AA, Kolodner RD. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. NatGenet. 2001; 29:3015.
12. Meiorina SM, Espadaa G, Rosèb C. Enfermedades autoinflamatorias en pediatría. Arch Argent Pediatr. 2013; 111(3):237-43.
13. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BW, Centola M, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. Cell. 1999; 97:133-44.
14. Masters S, Simon A, Aksentijevich I, Kastner D. Horror Autoinflammaticus: The Molecular Pathophysiology of Autoinflammatory Disease. Annu Rev Immunol. 2009; 27:621-68.
15. Aróstegui JI. Enfermedades autoinflamatorias sistémicas hereditarias. Reumatol Clin. 2011; 7(1):45-50.
16. Peñaranda-Parada E, Spinel-Bejarano N, Restrepo JF, Rondón-Herrera F, Millán A, Iglesias GA. Enfermedades Autoinflamatorias. Rev. Colomb. Reumatol. 2010; 17:86-95.
17. Londoño JM, Niño CD, Hoyos NA, Jaimes FA. Uso de biomarcadores en el diagnóstico temprano y el tratamiento de la sepsis. IATREIA. 2013; 26(4):457-66.

18. Cañas CA. Autoinmunidad y autoinflamación. *Acta Med Colomb.* 2011; 36:78-84.
19. Mills KH, Dunne A. Immune modulation: IL-1, master mediator or initiator of inflammation. *Nat Med.* 2009; 15(12):1363-4.
20. Lachmann HJ, Quartier P, So A, Hawkins PN. The emerging role of interleukin-1 β in autoinflammatory diseases. *Arthritis Rheum.* 2011; 63(2):314-24.
21. Martinon F, Gaide O, Pétrilli V, Mayor A, Tschopp J. NALP inflammasomes: a central role in innate immunity. *Semin Immunopathol.* 2007; 29(3):213-29.
22. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell.* 2006; 124:783-801.
23. Takeda K, Akira S. Toll-like receptors in innate immunity. *Int Immunol.* 2005; 17:1-14.
24. Fritz JH, Ferrero RL, Philpott DJ, Girardin SE. Nod-like proteins in immunity, inflammation and disease. *Nat Immunol.* 2006; 7:1250-7.
25. Medzhitov R Jr, CA. Decoding the Patterns of Self and Nonself by the Innate Immune System. *Science.* 2002; 296:298-300.
26. Medzhitov R, Janeway CAJ. Innate immunity: The virtues of a nonclonal system of recognition. *Cell.* 1997; 91:295-8.
27. Matzinger P. Tolerance, danger, and the extended family. *Annual Review of Immunology.* 1994; 12:991-1045.
28. Zhang Q, Raoof M, Chen Y, Sumi Y, Sursal T, Junger W. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature.* 2010; 464:104-8.
29. Martinon F, Mayor A, Tschopp J. The inflammasomes: guardians of the body. *Annu Rev Immunol.* 2009; 27:229-65.
30. Thornberry NA, Bull HG, Calaycay JR, Chapman KT, Howard AD, Kostura MJ, et al. A novel heterodimeric cysteine protease is required for interleukin-1 beta processing in monocytes. *Nature.* 1992; 356:768-74.
31. Martinon F, Tschopp J. Inflammatory caspases and inflammasomes: master switches of inflammation. *Cell Death Differ.* 2007; 14(1):10-22.
32. Stutz A, Golenbock DT, Latz E. Inflammasomes: too big to miss. *J Clin Invest.* 2009; 119(12):3502-11.
33. Fernandes-Alnemri T, Yu J-W, Datta P, Wu J, Alnemri ES. AIM2 activates the inflammasome and cell death in response to cytoplasmic DNA. *Nature.* 2009; 26:509-13.
34. Hornung V, Ablasser A, Charrel-Dennis M, Bauernfeind F, Horvath G, Caffrey DR, et al. AIM2 recognizes cytosolic dsDNA and forms a caspase-1-activating inflammasome with ASC. *Nature.* 2009; 458(7237):514-8.
35. Roberts TL, Idris A, Dunn JA, Kelly GM, Burton CM, Hodgson S, et al. HIN-200 proteins regulate caspase activation in response to foreign cytoplasmic DNA. *Science (New York, N.Y.).* 2009; 323(5917):1057-60.
36. Schroder K, Muruve DA, Tschopp J. Innate immunity: cytoplasmic DNA sensing by the AIM2 inflammasome. *Current biology: CB.* 2009; 19(6):R262-5.
37. Jéru I, Duquesnoy P, Fernandes-Alnemri T, Cochet E, Yu JW, Lackmy-Port-Lis M, et al. Mutations in NALP12 cause hereditary periodic fever syndromes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2008 Feb 5; 105(5):1614-9.
38. Elinav E, Strowig T, Kau AL, Henao-Mejia J, Thaiss CA, Booth CJ, et al. NLRP6 inflammasome regulates colonic microbial ecology and risk for colitis. *Cell.* 2011; 145(5):745-57.
39. Kempster SL, Belteki G, Forhead AJ, Fowden AL, Catalano RD, Lam BY, et al. Developmental control of the Nlrp6 inflammasome and a substrate, IL-18, in mammalian intestine.

- Am J PhysiolGastrointest Liver Physiol. 2011; 300(2):G253-63.
40. Bryant C, Fitzgerald KA. Molecular mechanisms involved in inflammasome activation. *Trends Cell Biol.* 2009; 19(9):455-64.
 41. Cookson BT, Brennan MA. Pro-inflammatory programmed cell death. *Trends in Microbiology.* 2001; 9(3):113-4.
 42. Fink S, Cookson B. Apoptosis, Pyroptosis, and Necrosis: Mechanistic Description of Dead and Dying Eukaryotic Cells. *Infection and Immunity.* 2005; 73:1907-16.
 43. Samuels J, Ozen S. Familial Mediterranean Fever and the other autoinflammatory syndromes: evaluation of the patient with recurrent fever. *CurrOpinRheumatol.* 2006; 18(1):108-17.
 44. Hull KM, Shohman N, Chae JJ, Aksentjevich I, Kastner DL. The expanding spectrum of systemic autoinflammatory disorders and their rheumatic manifestations. *CurrOpinRheumatol.* 2003; 15:61-9.
 45. Sandri S, Hatanaka E, Franco AG, Pedrosa AM, Monteiro HP, Campa A. Serum amyloid A induces CCL20 secretion in mononuclear cells through MAPK (p38 and ERK1/2) signaling pathways. *ImmunolLett.* 2008; 121:22-6.
 46. Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood.* 1996; 15; 87(6):2095-147.
 47. Cailliez M, Garaix F, Rousset-Rouviere C, Bruno D, Kone-Paut I, Sarles J, et al. Anakinra is safe and effective in controlling hyperimmunoglobulinaemia D syndrome-associated febrile crisis. *J Inherit Metab Dis.* 2006; 29:763.
 48. Hoffman HM, Throne ML, Amar NJ, Cartwright RC, Sebai M, Kivitz AJ, Kavanaugh A, et al. Long-term efficacy and safety profile of riloncept in the treatment of cryopyrin-associated periodic syndromes: results of a 72-week open-label extension study. *ClinTher* 2012; 34(10):2091-103.
 49. Koné-Paut I, Lachmann HJ, Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Leslie KS, Mouy R, et al. Sustained remission of symptoms and improved health-related quality of life in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome treated with canakinumab: results of a double-blind placebo-controlled randomized withdrawal study. *Arthritis Res Ther.* 2011; 13(6):R202.
 50. Aksentjevich I, Masters SL, Ferguson PJ, Dansey P, Frenkel J, Van Royen-Kerkhoff A, et al. An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist. *N Engl J Med.* 2009; 360(23):2426-37.
 51. Gabay C, Smith MF, Eidlen D, Arend WP. Interleukin 1 receptor antagonist (IL 1Ra) is an acute-phase protein. *J ClinInvest.* 1997; 99:2930-40.
 52. Dinarello CA. Immunological and inflammatory functions of the Interleukin-1 Family. *Annu Rev Immunol.* 2009; 27:519-50.
 53. McMahan CJ, Slack JL, Mosley B, Cosman D, Lupton SD, Brunton LL, et al. A novel IL-1 receptor, cloned from B cells by mammalian expression, is expressed in many cell types. *EMBO J.* 1991; (10):2821-32.
 54. Symons JA, Young PR, Duff GW. Soluble type II interleukin 1 (IL-1) receptor binds and blocks processing of IL-1 beta precursor and loses affinity for IL-1 receptor antagonist. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1995; 92(5):1714-8.
 55. Eicke L. The inflammasomes: mechanisms of activation and function. *Current Opinion in Immunology.* 2010; 22:28-33.
 56. Matsui K, Tsutsui H, Nakanishi K. Pathophysiological roles for IL-18 in inflammatory arthritis. *Expert Opin. Ther. Targets.* 2005; 7(6):701-24.

57. Köhidai L, Csaba G. Chemotaxis and chemotactic selection induced with cytokines (IL-8, RANTES and TNF-alpha) in the unicellular *Tetrahymena pyriformis*. *Cytokine*. 1998; 10(7):481-6.
58. Schmitz J, Owyang A, Oldham E, Song Y, Murphy E, McClanahan TK, Zurawski G, Moshrefi M, Qin J, Li X, Gorman DM, Bazan JF, Kastlein RA. 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; 23:479-90.
59. Chackerian AA, Oldham ER, Murphy EE, Schmitz J, Pflanz S, Kastlein RA. IL-1 receptor accessory protein and ST2 comprise the IL-33 receptor complex. *J. Immunol*. 2007; 179(4):2551-5.
60. The International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell*. 1997; 90:797-807.
61. Soriano A, Manna R. Familial Mediterranean fever: New phenotypes. *Autoimmun Rev*. 2012; 12(1):31-7.
62. Lidar M, Yonath H, Shechter N, Sikron F, Sadedtzki S, Langevitz P, et al. Incomplete response to colchicine in M694V homozygote FMF patients. *Autoimmun Rev*. 2012; 12(1):72-6.
63. Hoffmann G, Gibson KM, Brandt IK, Bader PI, Wappner RS, Sweetman L. Mevalonic aciduria—an inborn error of cholesterol and nonsterol isoprene biosynthesis. *N Engl J Med*. 1986; 314:1610-4.
64. Normand S, Massonnet B, Delwail A, Favot L, Cuisset L, Grateau G, et al. Specific increase in caspase-1 activity and secretion of IL-1 family cytokines: a putative link between mevalonate kinase deficiency and inflammation. *Eur Cytokine Netw*. 2009; 20(3):101-7.
65. Aksentjevich I, Galon J, Soares M, Mansfield E, Hull K, Oh HH, et al. The tumor-necrosis-factor receptor associated periodic syndrome: new mutations in TNFRSF1A, ancestral origins, genotype-phenotype studies, and evidence for further genetic heterogeneity of periodic fevers. *Am J Hum Genet*. 2001; 69:301-14.
66. Cantarini L, Lucherini OM, Muscari I, Frediani B, Galeazzi M, Brizi MG. Tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): State of the art and future perspectives. *Autoimmun Rev*. 2012; 12(1):38-43.
67. Duncan JA, Bergstralh DT, Wang Y, Willingham SB, Ye Z, Zimmermann AG, et al. Cryopyrin/NALP3 binds ATP/dATP, is an ATPase, and requires ATP binding to mediate inflammatory signaling. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007; 104:8041-6.
68. Ozkurede VU, Franchi L. Immunology in clinic review series; focus on autoinflammatory diseases: role of inflammasomes in autoinflammatory syndromes. *Clin Exp Immunol*. 2012; 167(3):382-90.
69. Demidowich AP, Freeman AF, Kuhns DB, Aksentjevich I, Gallin JI, Turner ML, et al. Brief report: genotype, phenotype, and clinical course in five patients with PAPA syndrome (pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne). *Arthritis Rheum*. 2012; 64(6):2022-7.
70. Sfriso P, Caso F, Tognon S, Galozzi P, Gava A, Punzi L, et al. Blausyndrome, clinical and genetic aspects. *Autoimmun Rev*. 2012; 12(1):44-51.
71. Gattorno M, Sormani MP, D'Osualdo A, Pelagatti MA, et al. A diagnostic score for molecular analysis of hereditary autoinflammatory syndromes with periodic fever in children. *Arthritis Rheum*. 2008; 58(6):1823-32.