

# Inflamasoma NLRP-3: un objetivo clave, pero en su mayoría pasado por alto Después de la infección por SARS-CoV-2

Consulado M. Sergi <sup>1,2</sup> 

<sup>1</sup> División AP/Laboratorios de Patología, Hospital Infantil del Este de Ontario, Universidad de Ottawa, Ottawa, ON K1H 8L1, Canadá; csergi@cheo.on.ca; Tel.: +613-737-7600; Fax: 613-738-4837

<sup>2</sup> Departamento de Medicina de Laboratorio y Patología, Universidad de Alberta, Hospital Infantil Stollery, Hospital Universitario de Alberta, Edmonton, AB T6G 2B7, Canadá

## 1. Introducción

Los últimos dos años han sido testigos de muchos debates políticos y científicos durante la actual pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) [1]. La hidroxiquina, un fármaco antipalúdico, demostró algunos mecanismos antivirales [2]. Dicho fármaco inhibe citoquinas inflamatorias como IL-1, IL-6 y TNF-alfa, con estudios favorables in vitro e in vivo que muestran mejoras clínicas y disminuciones en las cargas virales en pacientes con COVID-19 [2]. Es claro y razonable que durante una pandemia, cualquier reducción de la hospitalización mediante la prevención en lugar de la cura debe tener prioridad. Sin embargo, el apoyo a una línea diferente de terapia contra el Síndrome Respiratorio Agudo Severo, Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), dirigida a las respuestas del huésped en lugar del virus en sí, puede ser beneficioso, particularmente ahora que la tasa de infección es más baja que en las etapas iniciales de la pandemia a pesar de las controversias entre los científicos y el público [1,3,4]. Ahora es bien sabido que cuatro quintas partes de la población infectada no presenta síntomas o síntomas leves/moderados. La mayor parte del 20% restante de la población infectada puede o no experimentar una forma grave de infección por neumonía intersticial atípica. Sustancialmente, solo 1 de cada 20 personas del 20% de la población infectada desarrollará el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), que puede conducir a una falla multiorgánica [1,5]. Los confinamientos y restricciones limitados pueden haber sido útiles para contener la infección en algún momento de la pandemia en algunas regiones, pero los problemas de salud mental y los desastres económicos no se han evaluado adecuadamente [6]. El programa de vacunación ha tenido éxito en reducir el número de hospitalizaciones en todo el mundo [7]. Sin embargo, parece reducir la probabilidad de experimentar solo síntomas graves y no erradica el virus como se indicó inicialmente. Se han propuesto algunos medicamentos antivirales con una eficacia modesta, y los compuestos naturales tienen una eficacia variable contra el SARS-CoV-2 [8-10].

Por otro lado, cada vez hay más pruebas de que dirigirse al inflamasoma NLRP3 (repetición rica en leucina de dominio de unión a nucleótidos [LRR] y receptor 3 que contiene pirina) es útil y puede albergar una justificación sólida en la pandemia de COVID-19 [11-13]. NLRP3 previene la tormenta de citoquinas detectada en algunos individuos infectados con SARS-CoV-2 y puede ser una excelente oportunidad para apoyar el fin de esta pandemia. La activación del inflamasoma NLRP3 podría participar en la fase inicial de la respuesta inmune innata durante la COVID-19 y puede ser extremadamente útil para ampliar este conocimiento. Algunos fármacos han mostrado una acción directa o indirecta contra esta vía de señalización, y el inflamasoma NLRP3 podría representar favorablemente una diana terapéutica durante la COVID-19 [5,14-16].

NLRP3 es una proteína crítica de 115 kDa. Consta de tres dominios, incluido un dominio central de oligomerización (NOD, unión a nucleótidos y dominio de oligomerización), un dominio LRR (repetición rica en leucina) C-terminal y un dominio PYD efector N-terminal intrínseco (dominio pirina) [17,18]. Este último dominio puede reclutar el adaptador ASC (proteína similar a una mota asociada a la apoptosis que contiene un dominio de reclutamiento de CARD o caspasa). Cuenta con



Cita: Sergi, C.M. NLRP-3

Inflamasoma: un objetivo clave, pero Seguimiento mayormente pasado por alto Infección por SARS-CoV-2. *Vacunas* 2022, 10, 1307. <https://doi.org/10.3390/vacunas10081307>

Recibido: 6 de agosto de 2022  
Aceptado: 10 de agosto de 2022  
Publicado: 12 Agosto 2022

**Nota del editor:** MDPI se mantiene neutral con respecto a las reclamaciones jurisdiccionales en los mapas publicados y las afiliaciones institucionales.



**Derechos de autor:** © 2022 del autor. Licenciario MDPI, Basilea, Suiza. Este artículo es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Se ha identificado que NLRP3 es un sensor de estrés citosólico extraordinario. Puede desencadenar una vía de señalización proinflamatoria implicada en las respuestas inmunitarias innatas [19-21]. En muchas circunstancias, la respuesta natural sigue siendo la primera línea de defensa contra cualquier infección. A la activación de NLRP3 le sigue el ensamblaje de un complejo de señalización multiproteica en el citosol. El inflamasoma es el nombre de este poderoso complejo debido a su interacción con NEK7 (quinasa 7 relacionada con NIMA), que es una proteína perteneciente a las quinasas relacionadas con NIMA y un mediador esencial de la activación de NLRP3 aguas abajo de los eflujos de potasio [22]. El grupo NEK de los mamíferos pertenece a las serina/treonina quinasas denominadas NEK1-NEK11, que controlan numerosos aspectos de las funciones mitóticas y no mitóticas [23]. Posteriormente, la acción de reclutar el adaptador ASC a través de su dominio PYD, mediante el autoreclutamiento, se desencadena a través de su dominio CARD. En el citoplasma, el inflamasoma se concentra en motas, que son partículas ultraestructurales micrométricas [24,25].

La activación del inflamasoma NLRP3 implica dos pasos. En primer lugar, la señal de cebado activa la vía del factor nuclear kappa-B (NF-κB). Permite la transcripción de NLRP3 y otros genes que codifican algunas citoquinas o interleucinas proinflamatorias (pro-IL-1β y pro-IL-18). Este paso inicial se desencadena mediante la unión de moléculas microbianas o endógenas (patógenos/daños o patrones moleculares asociados endógenos, también abreviados como PAMP y DAMP) a sus receptores, que se denominan PRR (receptores de reconocimiento de patrones). La activación adecuada o segunda señal induce el ensamblaje adecuado del inflamasoma [26].

El inflamasoma NLRP3 se relaciona con la incorporación de señales de estrés celular (p. ej., exposición de eflujo de potasio a toxinas microbianas, cristales, ruptura lisosomal y disfunción mitocondrial). NLRP3 oligomeriza y recluta la proteína adaptadora ASC, que a su vez permite el reclutamiento y la escisión de pro-caspasa-1 a caspasa-1. La caspasa-1 activada escinde la gasdermina D (GSDMD) y libera su dominio N-terminal activo (GSDMD-N). Escinde la pro-IL-1β y la pro-IL-18 en sus formas activas, IL-1β e IL-18. El GSDMD-N se inserta en la membrana plasmática para permitir la secreción de IL-1β e IL-18. Al mismo tiempo, induce la muerte celular inflamatoria de la célula por piroptosis, que es solo uno de los eventos que conducen a la muerte celular. La apoptosis se considera "silenciosa" e inhibe las respuestas inmunitarias. Por el contrario, la necroptosis y la piroptosis actúan como "denunciantes". Provocan la entrega de señales proinflamatorias al entorno extracelular (Figura 1).

Sustancialmente, el inflamasoma es una plataforma de transactivación de la caspasa-1. Esta caspasa controla la maduración de las interleucinas proinflamatorias IL-1β e IL-18. La caspasa 1 actúa por escisión proteolítica. La IL-1β y la IL-18 se producen como precursores en el citosol después de las estimulaciones celulares. Durante las infecciones virales, se activa el inflamasoma NLRP3. La señal de cebado se basa entonces en el reconocimiento de ácidos nucleicos o proteínas del virus por parte de los receptores de inmunidad innata, los receptores tipo Toll (TLR), que estimulan la vía de señalización que conduce a la activación de NF-κB [27]. La activación o señal secundaria es inducida por una serie de eventos muy diferentes. Incluyen una ruptura lisosomal, que provoca la expulsión de cathepsina B en el medio citosólico, por la producción rebobante de especies reactivas de oxígeno (ROS), la detección del genoma viral a través de la helicasa DHX33 (DEAH-box helicasa 33) (también la *ribonucleasa L*), o desequilibrios iónicos debidos a la actividad de los canales iónicos, como P2 × 7 (receptor purinérgico P2 × 7), o incluso la creación de canales formados por viroporinas virales [28,29]. **En este punto, es fundamental reiterar que activar el inflamasoma NLRP3 y establecer una respuesta inmune proinflamatoria puede ser beneficioso o perjudicial dependiendo de la etapa de la infección. En un modelo de ratón de infección por el virus de la influenza A, la inhibición tardía del inflamasoma NLRP3 por un inhibidor específico, MCC950, previene el descontrol del sistema inmunitario y se asocia con un aumento de peso y una disminución de la inflamación pulmonar y la muerte de animales. Por el contrario, su inhibición temprana reduce el peso y aumenta la mortalidad de los animales infectados [30].**

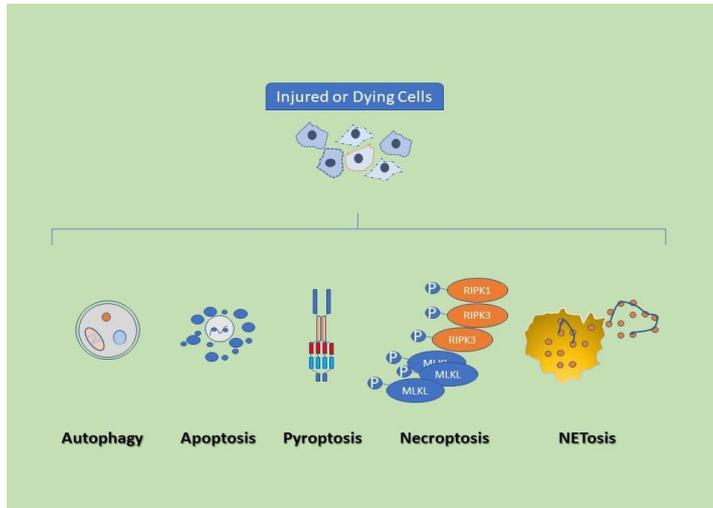
**Comentado [MI1]:** Si la infección se encuentra en marcha en su forma asintomática, y el individuo se vacuna con una plataforma ARNm, es muy probable, que se produzca anticuerpos no funcionales, que a su vez GENEREN INMUNOCOMPLEJOS con ACE2 alterando la respuesta de nlrp3?

**Comentado [MI2R1]:** [NLRP3, es un complejo macromolecular que se encuentra en el citosol celular y actúa como receptor y sensor del sistema inmune innato 12. El inflamasoma NLRP3 está compuesto por un receptor NOD \(NLR\), un receptor de AIM2 \(ausente en melanoma 2\) el ALR, la proteína tipo punto asociada a apoptosis \(ASC\) y la procaspasa-1 1. Los inflamasomas pueden ser activados por variación en la concentración iónica y de ATP intracelular y extracelular, por desestabilización del fagolisosoma, por internalización de cristales insolubles y por mecanismos de oxidoreducción 1. Es importante destacar que los anticuerpos no funcionales son aquellos que no tienen la capacidad de unirse a su antígeno específico y, por lo tanto, no pueden ejercer su función biológica 2.](#)

**Comentado [MI3R1]:** La desregulación inducida de ACE2 por el SARS-CoV-2 desempeña un papel clave en la gravedad de la COVID-19

[ps://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7862910/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7862910/)

**Comentado [MI4R1]:** Existe la posibilidad de una deregulación inmune por inmunocomplejos de ace2- spike viral y anticuerpos IgG no funcionales?



**Figura 1.** Las células pueden morir por muerte celular accidental o regulada. La muerte celular puede ocurrir en un entorno en el que se notifica al sistema inmunitario, lo que desencadena la inmunidad contra los antígenos de células muertas. La muerte celular inmunogénica contrasta con la eferocitosis silenciosa, en la que las células moribundas y muertas son eliminadas por fagocitosis sin reacciones inflamatorias o inmunológicas, así como con la muerte celular tolerogénica que inhibe activamente las respuestas inmunitarias. Mientras que la autofagia y la apoptosis tienen cualidades inmunogénicas y tolerogénicas de muerte celular, la piroptosis, la necroptosis y la NETosis parecen demostrar una exquisita calidad de muerte celular inmunogénica. Notas: MLKL, dominio quinasa de linaje mixto; RIPK: proteína quinasa que interactúa con el receptor; P: fosfato; NET: trampas extracelulares de neutrófilos. La NETosis es una forma única de muerte celular. Se caracteriza por la liberación de cromatina modificada (descondensada). Esta cromatina está decorada con proteínas bactericidas (gránulos) y se libera al espacio extracelular.

En COVID-19, se han identificado varios factores de riesgo asociados con las formas más graves de COVID-19 relacionadas con la activación del inflamasoma NLRP3. Entre ellos se encuentran el envejecimiento, la diabetes mellitus, la obesidad o el sobrepeso y la hipertensión [31]. La activación crónica del inflamasoma NLRP3 en estas situaciones clínicas es común y puede poner en peligro la vida. Las personas diabéticas u obesas muestran ácido úrico, cristales de colesterol o ácido palmítico que causan inflamación crónica de bajo grado en el cuerpo. En este punto, el inflamasoma NLRP3 se une. Esta activación crónica promueve inevitablemente la fibrosis pulmonar y la miocardiopatía restrictiva, lo que hace que las personas sean más vulnerables al daño cardiorrespiratorio asociado con COVID-19. Por lo tanto, un estilo de vida saludable es probablemente la mejor garantía contra cualquier infección viral y no solo contra el SARS-CoV-2 [31]. El aumento progresivo de la edad sigue siendo el predictor más fuerte de la gravedad de la COVID-19 y el riesgo de mortalidad, pero la dieta también es crucial. De hecho, los adultos con un cambio del inmunometabolismo de patrones glucolíticos a cetolíticos experimentan protección contra la infección por influenza y el daño inflamatorio genérico [32]. Un modelo de envejecimiento de la infección natural por coronavirus beta (mCoV) en roedores (murinos) con la cepa A59 del virus de la hepatitis en ratones (etiquetado como "MHV-A59") demostró claramente que el mCoV es neumotrópico. Recapitula de manera magistral varias características clínicas de la COVID-19 [32]. Los ratones envejecidos infectados con mCoV-A59 presentan una mayor mortalidad y una mayor tasa de inflamación sistémica en el hipotálamo, el corazón y el tejido adiposo. También muestran neutrofilia y pérdida de células T  $\gamma\delta$  en el tracto respiratorio inferior. La utilización de la cetogénesis en ratones envejecidos promueve la protección de los tejidos de las células T  $\gamma\delta$ . Un interruptor cetogénico de este tipo desactiva el inflamasoma NLRP3. Reduce los monocitos patógenos en los pulmones de ratones viejos infectados. Estos datos respaldan el punto de control cetogénico como una clave potencial para regular las respuestas inmunitarias contra la infección por coronavirus en la población de edad avanzada.

Las proteínas de la cápside (proteínas N) del SARS-CoV-2 pueden activar el inflamasoma NLRP3, como se ha demostrado en ratones [33] y humanos [25,34]. La activación de las vías del inflamasoma NLRP3 también se ha observado *ex vivo* en monocitos circulantes de pacientes con COVID-19 y en las secciones pulmonares tomadas de pacientes que murieron de COVID-19 [34]. Algunas proteínas del virus podrían desempeñar un papel directo en la activación del inflamasoma. Una secuencia de ARN que codifica la proteína Spike, rica en guanina y uracilo (GU), es reconocida por el TLR8 expresado por monocitos y macrófagos humanos. Este reconocimiento está en el origen de la transcripción de pro-IL-1 $\beta$  y de la proteína NLRP3, que representa la primera señal. La unión de Spike a TLR8 fomenta aún más las activaciones alternativas del inflamasoma NLRP3. Luego, da como resultado la activación de la caspasa-8 [35]. La proteína E del SARS-CoV es una viroporina que causa el flujo de calcio del retículo endoplásmico y del compartimento intermedio de Golgi (ERGIC) [36]. Se ha asociado con altas concentraciones de IL-1 $\beta$  en el tejido pulmonar. El ORF8b del genoma viral, o proteína 8b, puede activar el inflamasoma NLRP3 al interactuar directamente con su dominio LRR [37]. La viroporina 3a codificada por ORF3a es responsable de los efluvios de K<sup>+</sup> en la célula, lo que desencadena la activación del inflamasoma NLRP3 [38-41]. Además, la nucleocápside también participaría en la activación del inflamasoma al interactuar directamente con NLRP3 [33]. Finalmente, la unión de la proteína Spike a ACE2 y TLR4 generaría la segunda señal de activación [42]. De hecho, la proteína

N del virus se une directamente a la GSDMD, evitando así su escisión por caspasa-1 y su activación. La proteína Spike se une a TLR4 y a su receptor ACE2 (enzima convertidora de angiotensina 2) para permitir la formación de NLRP3. La secuencia rica en GU (guanina y uracilo) del ARN que codifica la proteína Spike es reconocida por TLR8, induciendo la transcripción de genes implicados en la señalización del inflamasoma NLRP3 mediante la activación de la vía de señalización Myd88 (respuesta primaria de diferenciación mieloide 88). TLR8 también induce activaciones alternativas del inflamasoma NLRP3, involucrando caspasa-8, RIPK (serina/treonina-proteína quinasa que interactúa con receptores) 1 y RIPK3. En pacientes con COVID-19 con una presentación grave, varios estudios han descrito este aumento en las concentraciones de citocinas proinflamatorias, incluidas IL-1 $\beta$ , IL-18, IL-1RA (antagonista del receptor de interleucina-1), IL-18Bpa (proteína de unión a interleucina 18), IL-6, IL-2R, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$  (factor de necrosis tumoral alfa) y CXCL10 (ligando 10 del motivo de quimiocinas C-X-C), entre otros [43-46]. En el tejido pulmonar, la IL-1 $\beta$  permite el reclutamiento de células inflamatorias agudas (neutrófilos). Producen NETs o trampas extracelulares de neutrófilos. Los NET son fibras de ADN extracelular que comprenden histonas y proteínas granuladas de origen citoplasmático. Los NET representan una forma primitiva de respuesta innata contra patógenos. Esta respuesta es capaz de degradar los factores bacterianos tóxicos. Sin embargo, los NET también pueden crear daño endotelial y epitelial en el parénquima pulmonar, lo que subraya los factores de riesgo para el desarrollo del SDRA. **Debido a la expresión ubiquitaria de las proteínas ACE2, el SARS-CoV-2 podría dañar otros órganos a través de la activación del inflamasoma NLRP3 en estos órganos.**

Anteriormente, sugerimos que un modelo animal basado en el inflamasoma NLRP3 podría ser beneficioso para estudiar la COVID-19 [3]. **Estamos familiarizados con este modelo animal debido a nuestros estudios previos sobre la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) [47,48].** En estos modelos, *Citrobacter rodentium*, que es una bacteria Gram negativa no invasiva, es un patógeno natural del ratón. Este microorganismo se usa comúnmente para investigar infecciones entéricas e inflamación promovida por bacterias, ya que se asemeja a la EII y la infección enterohemorrágica por *Escherichia coli* en humanos [47,48]. TLR-2 y TLR-4, la proteína adaptadora de señalización MyD-88, y NF- $\kappa$ B median la respuesta inflamatoria a *C. rodentium* mediante el reclutamiento de neutrófilos polimorfonucleados y monocitos/macrófagos a través de la inducción progresiva de numerosas quimiocinas. Las mismas quimiocinas son fundamentales en la interacción autofagia-inflamasoma de la insuficiencia cardíaca [49]. **Curiosamente, los pacientes con COVID-19 también pueden mostrar signos y síntomas que pueden ilustrar un patrón parecido a una EII,** al menos en algunas cohortes de estos pacientes con EII [50,51]. En ratones, la transmisión oral por *C. rodentium* comienza con el paso a través del ciego y la posterior colonización del epitelio del intestino grueso.

Determina la destrucción del borde en cepillo de las microvellosidades intestinales, el agotamiento de las células caliciformes y algunos cambios en las células epiteliales (hiperplasia). La homeostasis intestinal y la integridad epitelial están íntimamente reguladas por otras moléculas, incluyendo el dominio de oligomerización de unión a nucleótidos citosólicos (NOD) y la familia de receptores similares a NOD (NLR) expresados tanto en monocitos/macrófagos como en células epiteliales. Los ratones que carecen de NOD1 o NOD2 están comprometidos en *el aclaramiento de C. rodentium* con signos clásicos de inflamación y diseminación [52]. En los macrófagos, la proteína NLRP3 es un componente crucial en la respuesta inmunológica a *C. rodentium* [47,53] **aunque sigue sin estar claro cómo funciona la** activación del inflamasoma NLRP3 relacionada con *C. rodentium*. Este microorganismo desencadena la dimerización de la procaspasa-1 y, progresivamente, la autoactivación, que posteriormente procesa la maduración de algunas interleucinas celulares (pro-IL-1 $\beta$  y pro-IL-18) a las citoquinas activas, dando lugar a su secreción.

Además, el microorganismo entérico extracelular gramnegativo *C. rodentium* puede promover la maduración de la IL-1 $\beta$  dependiente de caspasa-1. Favorece esta vía utilizando una vía sinérgica del receptor tipo Toll 4 (TLR-4) asociada a la activación de la vía NLRP3 in vivo [25,26]. Los roedores que carecen del *gen Nlrp3* (los llamados ratones *Nlrp3*<sup>-/-</sup>) muestran más vulnerabilidad a la EII experimental inducida [54-56]. Cabe destacar **que los monocitos/macrófagos *Nlrp3*<sup>-/-</sup> no respondieron específicamente a los patrones microbianos asociados a patógenos** Anteriormente, demostramos claramente que la ventaja de la IL-1 $\beta$  en ratones que requieren el inflamasoma NLRP3 podría aumentar notablemente el aclaramiento neto de este microorganismo entérico extracelular

gramnegativo al fomentar una activación de los macrófagos inflamatorios claramente en las primeras etapas de la infección intestinal. Por otro lado, la reacción exagerada de IL-1b puede tener un impacto desventajoso en roedores de tipo salvaje [47]. Por lo tanto, defendemos fervientemente que *el modelo de ratón Nlrp3<sup>-/-</sup>* pueda emplearse como un modelo veterinario eficaz y eficiente para probar con precisión las contramedidas contra el SARS-CoV-2 [3]. Hasta donde sabemos, solo un artículo de investigación fue activado por nuestra convocatoria en 2021 [3].

Zeng et al. infectaron monocitos/macrófagos derivados de THP-1, *animales NLRP3<sup>-/-</sup>* y ratones transgénicos humanos ACE2 con SARS-CoV-2 vivo [57]. **Los autores encontraron que el inflammasoma NLRP3 desempeña un papel vital en la respuesta inmunitaria pulmonar del huésped a la invasión del SARS-CoV-2. La inhibición del inflammasoma NLRP3 mitigó la liberación de citoquinas proinflamatorias relacionadas con la COVID-19 tanto en cultivos celulares como en roedores. El patrón patológico grave causado por el SARS-CoV-2 en los tejidos pulmonares disminuyó en los ratones Nlrp3<sup>-/-</sup> en comparación con los animales de tipo salvaje (ratones C57BL/6). Por último, la inhibición individual del inflammasoma NLRP3 por MCC950 alivió la inflamación pulmonar excesiva (neumonía/neumonitis). No hay mucho tiempo, pero atacar el inflammasoma NLRP3 es una intervención inmunitaria prometedora contra los casos graves de COVID-19.**

Se han evaluado diferentes tratamientos dirigidos a eventos anteriores o posteriores a la activación del inflammasoma NLRP3 para el manejo de pacientes con COVID-19 [5]. Estos tratamientos, ya utilizados o en desarrollo para el tratamiento de otras enfermedades inflamatorias, se han reubicado en el contexto de la gestión de la COVID-19. Chemarin et al. enumeraron la **colchicina, el emicasano, el DFV890 y el dapansutrilo** para la inhibición de la activación del inflammasoma NLRP3 y el canakinumab, la anakinra, el disulfiram y el dimetil fumarato para la inhibición de la cascada inflamatoria promovida por el inflammasoma NLRP. Sin embargo, numerosos productos naturales y químicos pueden ser capaces de dirigirse a la activación del inflammasoma NLRP3 y a la posterior cascada inflamatoria.

Existe evidencia sustancial de que la ciencia ha sido altamente politizada, y algunos compuestos químicos no han sido evaluados adecuadamente o no han sido empleados adecuadamente [1,58]. Lucchesi et al. [59] **informaron sobre los datos clínicos y biológicos sobre el uso de hidroxiquina anti SARS-CoV-2, avalando el exquisito papel del inflammasoma NLRP3 en las vías patogénicas de la patología respiratoria [59]. En nuestra opinión, hay algunas pruebas relativamente buenas de que el inflammasoma NLRP3 se ha pasado por alto en su mayoría, mientras que se activa fuertemente en la infección por SARS-CoV-2 [60]. Las razones pueden ser diferentes, pero los líderes políticos que apoyan algunos medicamentos no convencionales (antivirales) pueden haber atraído tanta atención sobre sí mismos y haber permitido contraproducentemente que algunas comunidades médicas sean condenadas al ostracismo por otras figuras políticas y facultades de medicina adherentes al gobierno, lo que llevó a un sabotaje franco de la libertad científica.** El SDRA que progresa con inflamación sistémica tiene una lesión pulmonar tremenda e inexorable [61-63]. Se asocia a la liberación de citoquinas de carácter inflamatorio. Estas citocinas incluyen IL-1 $\beta$  e IL-6, y se detecta una tormenta de citocinas equivalente en la infección grave por SARS-CoV-2 [64,65]. Existe una evidente disregulación de las citoquinas proinflamatorias y su cascada. Se desencadena por una intensa y rápida activación de la respuesta inmunitaria innata humana. En particular, la producción aberrante de IL-6 es increíblemente predictiva de la mortalidad por COVID-19, como se demostró claramente tras la evaluación postmortem de los pacientes con COVID-19 [66]. Aunque la base inflamatoria inherente que subyace a la tasa de mortalidad por COVID-19 establece que la expansión de los agentes inmunorreguladores es de suma importancia, es casi seguro que no existe un modelo animal de apoyo totalmente satisfactorio en el que se puedan investigar algunos medicamentos de manera adecuada y segura. Cabe destacar que se ha indicado que el inflammasoma NLRP3 también puede ser desactivado por la dapsona, una sulfona utilizada en combinación con clofazimina y rifampicina para tratar la lepra [12], pero los procesos por los cuales el inflammasoma NLRP3 está involucrado en COVID-19 y su gravedad siguen sin estar claros y requieren más investigación.

Algunos otros inhibidores del inflammasoma NLRP3 que utilizan compuestos naturales son probablemente cruciales para señalar aquí. El isoandrografólido, que se dirige al receptor similar a

NOD (NLR), alberga un efecto promotor de la diferenciación celular y hepatoprotector [67]. Este compuesto inhibe la activación del inflamasoma NLRP3. Atenúa la silicosis en ratones [67]. El mulberrósido es uno de los principales constituyentes bioactivos de la morera (*Morus alba* L.) [68]. Se dirige al receptor del TNF- $\alpha$  y a la tirosinasa. El mulberrósido A promueve la disminución de la expresión de IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$  e inhibe la activación de NLRP3, caspasa-1 y NF- $\kappa$ B, así como la fosforilación de la quinasa regulada por señales extracelulares (ERK), la quinasa N-terminal c-Jun (JNK) y p38, exhibiendo efectos antiinflamatorios distintos de los antiapoptóticos [68]. El musconio es un compuesto bien conocido en la medicina tradicional china [69-72]. Muscone inhibe la activación del inflamasoma NLRP3 y la promoción de NF- $\kappa$ B. Se dirige al receptor de TNF- $\alpha$ , al receptor de IL-6, NF- $\kappa$ B, así como al receptor similar a NOD (NLR). La muscona reduce notablemente la inflamación y, en última instancia, mejora las funciones cardíacas y las tasas de supervivencia. La licochalcona es un compuesto eliminado de la raíz de la *Glycyrrhiza* [73], y la licochalcona B inhibe la autoagregación de  $\beta$  amiloide y reduce la agregación de A $\beta$ 42 inducida por metales a través de iones metálicos quelantes. Además, inhibe la fosforilación de NF- $\kappa$ B y p65 en la vía de señalización LPS. La licochalcona B inhibe explícitamente el inflamasoma NLRP3 al interrumpir las interacciones NEK7-NLRP3 [74]. La ruscogenina, un esteroide saponina surgido de *Ophiopogon japonicus*, se dirige consistentemente al receptor similar a NOD [75-77]. La ruscogenina atenúa la disfunción de la barrera hematoencefálica inducida por la isquemia en el cerebro al suprimir la activación del inflamasoma NLRP3 y la vía MAPK. Además, la ruscogenina ejerce importantes actividades antiinflamatorias y antitrombóticas [75-77]. Una lactona sequiterpénica, la arglabina, se dirige al receptor similar a NOD (NLR), a la farnesil transferasa y a la autofagia [10,78-82]. La arglabina, o mejor (+)Arglabin como se identifica químicamente correctamente, es un compuesto natural derivado de *la Artemisia glabella*. Es un inhibidor del inflamasoma NLRP3. Arglabin también muestra actividades antiinflamatorias y antitumorales. El 40-metoxiresveratrol es un compuesto polifenólico aislado de *Dipterocarpaceae*, con actividades antiandrogénicas, antifúngicas y antiinflamatorias [83]. El 40-metoxiresveratrol alivia la inflamación inducida por la edad al suprimir la vía de señalización MAPK/NF- $\kappa$ B y la activación del inflamasoma NLRP3 [84]. La sayasaponina II es una saponina triterpenoide con actividades antivirales. La sayasaponina II inhibe la replicación del virus del herpes simple (VHS) 1, el citomegalovirus (CMV), el virus de la influenza (*Orthomyxoviridae*) y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) 1 [85]. La sayasaponina II sirve como inhibidor de la fosforilación de la proteína de unión a Y-Box 1 (YB-1) y *del cebado del inflamasoma nlrp3* en roedores contra la insuficiencia hepática aguda inducida por lipopolisacáridos/D-galactosamina (LPS/GalN). Picroside II es un compuesto iridoide que pertenece a un gran grupo de monoterpenoides. Se deriva de *Picrorhiza*. Exhibe actividades antiinflamatorias y antiapoptóticas.

Mejora la función inmune al inhibir la activación del inflamasoma NLRP3 y las vías NF- $\kappa$ B [86,87]. Picroside II es un antioxidante con una actividad impresionante al reducir los ensamblajes de ROS.

**En conclusión, tenemos que trabajar duro, ser humildes y mostrar los datos con exactitud.**

**De memoria, las mascarillas no fueron defendidas durante más de seis meses por las principales instituciones y organismos nacionales. La recomendación inicial de la Organización Mundial de la Salud (OMS) fue que solo las personas enfermas y sintomáticas y las personas que cuidan a sujetos con potencial COVID-19 deben usar mascarillas [88,89]. Al revisar la cronología de la pandemia de COVID-19, podemos ver cómo la política impulsa a la ciencia y la ciencia también impulsa a la política, y el grado de ambigüedades en las declaraciones sigue siendo impresionante [90]. La ambigüedad y las actitudes albergan un efecto perjudicial sobre las personas y su salud mental [91]. Unos seis meses después, tanto el Centro de Control de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos de América como la OMS actualizaron sus recomendaciones de que las mascarillas deben usarse en lugares públicos donde el distanciamiento físico es difícil de mantener [92]. Hubiera sido relevante tenerlo en marcha al menos al inicio de la pandemia para reducir el número de contagios teniendo en cuenta el conocimiento sobre los coronavirus [93]. Ahora bien, la privación prolongada de la exposición a microorganismos del sistema inmune en niños y**

**adultos puede ser un componente de la hepatitis aguda de origen desconocido, AHUO [94]. Por último, existe suficiente y convincente bibliografía que respalda el uso de varios compuestos moleculares dirigidos al inflammasoma NLRP3 para pacientes con COVID-19, teniendo en cuenta la sintomatología relativamente leve actual de la variante O-micron y sus subvariantes. El roedor *Nlrp3*<sup>-/-</sup> con el apoyo adecuado de patología veterinaria es un modelo animal crítico para estudiar adecuadamente las infecciones por SARS-CoV-2, con el objetivo de aclarar los numerosos aspectos oscuros de esta infección.**

**Financiamiento:** La investigación de la autora ha sido financiada por la Fundación del Hospital Infantil Stollery y los partidarios del Hospital Lois Hole para Mujeres a través del Instituto de Investigación de Salud de Mujeres y Niños (WCHRI, ID de subvención #: 2096), Provincia de Hubei Financiamiento de Ciencias Naturales para la Universidad Tecnológica de Hubei (Beca de 100 talentos para el programa de reclutamiento de expertos extranjeros Financiamiento total: Digital Diagnóstico basado en PCR y NGS para infecciones y oncología, 2017-2022), Österreichische Krebshilfe Tirol (Krebsgesellschaft Tirol, Instituto Austríaco de Investigación del Cáncer del Tirol, Fondo Austríaco de Investigación, Fundación Canadiense para la Salud de la Mujer, Sociedad de Investigación del Cáncer, Institutos Canadienses de Investigación en Salud y Oficina Cultural Saudita, Ottawa, Canadá). Los financiadores no desempeñaron ningún papel en el diseño del estudio, la recopilación de datos, el análisis, la decisión de publicar o la preparación del manuscrito.

**Declaración de la Junta de Revisión Institucional:** No aplica.

**Declaración de consentimiento informado:** No aplica.

**Declaración de disponibilidad de datos:** Todos los artículos mencionados en este editorial están disponibles públicamente (por ejemplo, PubMed).

**Conflictos de intereses:** El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

## Referencias

- Sergi, C.M. *Ciencia, cultura y política: desesperación y esperanzas en tiempos de pandemia*; NOVA Science Publishers: Hauppauge, NY, EE. UU., 2021.
- Sinha, N.; Balayla, G. Hidroxicloroquina y COVID-19. *Postgrado. Med. J.* **2020**, *96*, 550–555. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Sergi, C.M.; Chiu, B. Ataque al inflammasoma NLRP3 en un modelo animal para la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) causada por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2). *J. Med. Virol.* **2021**, *93*, 669–670. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Schultz, É.; Atlani-Duault, L.; Peretti-Watel, P.; Ward, J.K. ¿Sabe el público cuándo termina una controversia científica? Percepciones públicas de la hidroxicloroquina en Francia entre abril de 2020 y junio de 2021. *Therapie* **2022**, *epub antes de imprimir*. [[Referencia cruzada](#)]
- Chemarin, M.; Dufies, O.; Mazet, A.; Mellan, E.; Coudereau, R.; Py, B.F.; Boyer, L.; Venet, F. Papel del inflammasoma NLRP3 en la fisiopatología de las infecciones virales: un enfoque en la infección por SARS-CoV-2. *Med. Sci.* **2022**, *38*, 545–552. [[Referencia cruzada](#)]
- Serra, N.; Di Carlo, P.; Rea, T.; Sergi, C.M. Modelización de la difusión de la COVID-19 durante el confinamiento. *Phys. Fluids* **2021**, *33*, 041903. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Sergi, C.M.; Leung, A.K.C. Vacunación: una cuestión de responsabilidad social. *J. Prev. Med. Hyg.* **2021**, *62*, E46–E47. [[Referencia cruzada](#)]
- Liang, X.X.; Zhang, X.J.; Zhao, Y.X.; Feng, J.; Zeng, J.C.; Shi, Q.Q.; Kaunda, J.S.; Li, X.L.; Wang, W.G.; Xiao, W.L. Aspulvins A-H, Análogos de la aspulvina con actividades inhibitoras y antiinflamatorias del SARS-CoV-2 M(pro) de un *Cladosporium* sp. *J. Nat. Prod.* **2022**, *85*, 878–887. [[Referencia cruzada](#)]
- Yapasert, R.; Khaw-On, P.; Banjerdpongchai, R. Señalización de muerte celular asociada a la infección por coronavirus y posibles objetivos terapéuticos. *Moléculas* **2021**, *26*, 7459. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Manayi, A.; Nabavi, S.M.; Khayatkashani, M.; Habtemariam, S.; Khayat Kashani, H.R. Arglabin podría atacar el SDRA inducido por inflammasomas y la tormenta de citoquinas asociada con COVID-19. *Mol. Biol. Rep.* **2021**, *48*, 8221–8225. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Lee, J.H.; Kanwar, B.; Lee, C.J.; Sergi, C.; Coleman, M.D. La dapsona es un anticatálisis para la exacerbación de la enfermedad de Alzheimer. *iScience* **2022**, *25*, 104274. [[Referencia cruzada](#)]
- Kanwar, B.A.; Khattak, A.; Balentine, J.; Lee, J.H.; Kast, R.E. Beneficios del uso de dapsona en pacientes hospitalizados con COVID-19. *Vacunas* **2022**, *10*, 195. [[Referencia cruzada](#)]
- Lee, J.H.; Lee, C.J.; Parque, J.; Lee, S.J.; Choi, S.H. El neuroinflammasoma en la enfermedad de Alzheimer y el accidente cerebrovascular. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord. Extra* **2021**, *11*, 159–167. [[Referencia cruzada](#)]
- Zou, J.; Wang, S.P.; Wang, Y.T.; Wan, J.B. Regulación del inflammasoma NLRP3 con productos naturales contra la lesión hepática inducida por sustancias químicas. *Pharmacol. Res.* **2021**, *164*, 105388. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Shah, A. Activación del inflammasoma NLRP3 inducida por el nuevo coronavirus: un posible objetivo farmacológico en el tratamiento de COVID-19. *Frente. Immunol.* **2020**, *11*, 1021. [[Referencia cruzada](#)]

16. Saeedi-Boroujeni, A.; Mahmoudian-Sani, M.R.; Bahadoram, M.; Alghasi, A. COVID-19: ¿Un caso para inhibir el inflammasoma NLRP3, supresión de la inflamación con curcumina? *Clin básica. Pharmacol. Toxicol.* **2021**, *128*, 37–45. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Paim-Marques, L.B.; Cavalcante, A.; Castro, C.; Muskardin, T.L.W.; de Oliveira, J.B.; Niewold, T.B.; Appenzeller, S. Nueva mutación en el NLRP3 que se manifiesta como un fenotipo intermedio de criopirinopatías. *Rheumatol. Int.* **2021**, *41*, 219–225. [[Referencia cruzada](#)]
18. Huang, W.; Wang, X.; Xie, F.; Zhang, H.; Liu, D. NLRP3 sérico: un biomarcador para identificar pacientes sépticos de alto riesgo. *Citoquina* **2022**, *149*, 155725. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Verma, A.; Pittala, S.; Alhozeel, B.; Shteinfer-Kuzmine, A.; Ohana, E.; Gupta, R.; Chung, J.H.; Shoshan-Barmatz, V. El papel de la proteína mitocondrial VDAC1 en la enfermedad inflamatoria intestinal: una posible diana terapéutica. *Mol. Ther.* **2022**, *30*, 726–744. [[Referencia cruzada](#)]
20. Tezcán, G.; Garanina, E.E.; Alsaadi, M.; Gilazieva, Z.E.; Martinova, E.V.; Markelova, M.I.; Arkhipova, S.S.; Hamza, S.; McIntyre, A.; Rizvanov, A.A.; et al. Therapeutic Potential of Pharmacological Targeting NLRP3 Inflammasome Complex in Cancer (Potencial terapéutico del complejo inflammasoma NLRP3 dirigido farmacológicamente en el cáncer). *Frente. Immunol.* **2020**, *11*, 607881. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
21. Shen, S.; Duan, J.; Hu, J.; Qi, Y.; Kang, L.; Wang, K.; Chen, J.; Wu, X.; Xu, B.; Gu, R. La colchicina alivia la inflamación y mejora la disfunción diastólica en ratas con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada. *Eur. J. Pharmacol.* **2022**, *929*, 175126. [[Referencia cruzada](#)]
22. Jeltema, D.; Wang, J.; Cai, J.; Kelley, N.; Yang, Z.; Él, Y. Un solo residuo de aminoácido define la diferencia en la activación del inflammasoma NLRP3 entre NEK7 y NEK6. *J. Immunol.* **2022**, *208*, 2029–2036. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Sol, Z.; Gong, W.; Zhang, Y.; Jia, Z. Roles fisiológicos y patológicos de NEK7 en mamíferos. *Frente. Physiol.* **2020**, *11*, 606996. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Bertoni, A.; Penco, F.; Mollica, H.; Bocca, P.; Prigione, I.; Corcione, A.; Cangelosi, D.; Schena, F.; Del Zotto, G.; Amaro, A.; et al. La secreción espontánea de IL1-beta impulsada por el inflammasoma NLRP3 se induce en pacientes con COVID-19 grave y responde al tratamiento con anakinra. *J. Alergia Clin. Immunol.* **2022**, en línea antes de imprimir. [[Referencia cruzada](#)]
25. Aymonnier, K.; Ng, J.; Fredenburgh, L.E.; Zambrano-Vera, K.; Munzer, P.; Gutch, S.; Fukui, S.; Desjardins, M.; Subramaniam, M.; Barón, R.M.; et al. Activación del inflammasoma en neutrófilos de pacientes con COVID-19 grave. *Sangre Adv.* **2022**, *6*, 2001–2013. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. López-Rodríguez, A.B.; Decouty-Pérez, C.; Farre-Alins, V.; Palomino-Antolin, A.; Narros-Fernández, P.; Egea, J. La activación de NLRP3 es necesaria para una respuesta funcional y beneficiosa de la microglía después de un traumatismo cerebral. *Farmacia* **2022**, *14*, 1550. [[CrossRef](#)]
27. Niu, T.; De Rosny, C.; Chautard, S.; Rey, A.; Patoli, D.; Gros Lambert, M.; Cosson, C.; Lagrange, B.; Zhang, Z.; Visvikis, O.; et al. La fosforilación de NLRP3 en su dominio LRR regula críticamente el ensamblaje del inflammasoma. *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 5862. [[Referencia cruzada](#)]
28. Zhao, N.; Di, B.; Xu, L.L. El inflammasoma NLRP3 y COVID-19: Activación, patogénesis y estrategias terapéuticas. *Factor de crecimiento de citocinas Rev.* **2021**, *61*, 2–15. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Farag, N.S.; Breiting, U.; Breiting, H.G.; El Azizi, M.A. Viroporinas e inflammasomas: una clave para entender la inflamación inducida por virus. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **2020**, *122*, 105738. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
30. Tate, M.D.; Ong, J.D.H.; Dowling, J.K.; McAuley, J.L.; Robertson, A.B.; Latz, E.; Drummond, G.R.; Cooper, M.A.; Hertzog, P.J.; Mansell, A. Reevaluación del papel del inflammasoma NLRP3 durante la infección por el virus de la influenza A patógena a través de la inhibición temporal. *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 27912. [[Referencia cruzada](#)]
31. Amin, S.; Aktar, S.; Rahman, M.M.; Chowdhury, M.M.H. Activación del inflammasoma NLRP3 en COVID-19: una interrelación entre los factores de riesgo y la gravedad de la enfermedad. *Los microbios infectan.* **24 de 2022** 104913. [[Referencia cruzada](#)]
32. Ryu, S.; Shchukina, I.; Youm, Y.H.; Qing, H.; Hilliard, B.; Dlugos, T.; Zhang, X.; Yasumoto, Y.; Booth, C.J.; Fernández-Hernando, C.; et al. La dieta cetogénica restringe la exacerbación inducida por el envejecimiento de la infección por coronavirus en ratones. *eLife* **2021**, *10*, E66522. [[Referencia cruzada](#)]
33. Pan, P.; Shen, M.; Yu, Z.; Ge, W.; Chen, K.; Tian, M.; Xiao, F.; Wang, Z.; Wang, J.; Jia, Y.; et al. La proteína N del SARS-CoV-2 promueve la activación del inflammasoma NLRP3 para inducir hiperinflamación. *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 4664. [[Referencia cruzada](#)]
34. Rodrigues, T.S.; de Sa, K.S.G.; Ishimoto, A.Y.; Becerra, A.; Oliveira, S.; Almeida, L.; Gonçalves, A.V.; Perucello, D.B.; Andrade, W.A.; Castro, R.; et al. Los inflammasomas se activan en respuesta a la infección por SARS-CoV-2 y se asocian con la gravedad de la COVID-19 en los pacientes. *J. Exp. Med.* **2021**, *218*, e20201707. [[Referencia cruzada](#)]
35. Campbell, G.R.; To, R.K.; Hanna, J. Las secuencias de ssRNA derivadas del SARS-CoV-2, SARS-CoV-1 y VIH-1 activan el inflammasoma NLRP3 en macrófagos humanos a través de una vía no clásica. *iScience* **2021**, *24*, 102295. [[Referencia cruzada](#)]
36. García-Villalba, J.; Hurtado-Navarro, L.; Penin-Franch, A.; Molina-López, C.; Martínez-Alarcón, L.; Angosto-Bazarrá, D.; BarojaMazo, A.; Pelegrin, P. El receptor P2X7 soluble está elevado en el plasma de pacientes con COVID-19 y se correlaciona con la gravedad de la enfermedad. *Frente. Immunol.* **2022**, *13*, 894470. [[Referencia cruzada](#)]
37. Shi, C.S.; Nabar, N.R.; Huang, N.N.; Kehrl, J.H. SARS-Coronavirus Open Reading Frame-8b desencadena las vías de estrés intracelular y activa los inflammasomas NLRP3. *Muerte celular Discov.* **2019**, *5*, 101. [[Referencia cruzada](#)]
38. de Rivero Vaccari, J.C.; Dietrich, W.D.; Keane, R.W.; de Rivero Vaccari, J.P. El inflammasoma en tiempos de COVID-19. *Frente. Immunol.* **2020**, *11*, 583373. [[Referencia cruzada](#)]
39. Sol, X.; Yu, J.; Wong, S.H.; Chan, M.T.V.; Zhang, L.; Wu, W.K.K. El SARS-CoV-2 se dirige al lisosoma para mediar en la muerte celular inflamatoria de las vías respiratorias. *Autophagy*, **2022**, págs. 1–3, en línea antes de su impresión. [[Referencia cruzada](#)]
40. Newton, K.; Dixit, V.M.; Kayagaki, N. Las células moribundas avivan las llamas de la inflamación. *Ciencia* **2021**, *374*, 1076–1080. [[Referencia cruzada](#)]

41. Yap, J.K.Y.; Moriyama, M.; Iwasaki, A. Inflamasomas y piroptosis como dianas terapéuticas para COVID-19. *J. Immunol.* **2020**, *205*, 307–312. [\[Referencia cruzada\]](#)
42. Kucia, M.; Ratajczak, J.; Bujko, K.; Adamiak, M.; Ciechanowicz, A.; Chumak, V.; Brzezniakiewicz-Janus, K.; Ratajczak, M.Z. Una evidencia de que la proteína de pico (SP) del SARS-Cov-2/COVID-19 daña las células madre/progenitoras hematopoyéticas en el mecanismo de la piroptosis de manera dependiente del inflammasoma Nlrp3. *Leucemia* **2021**, *35*, 3026–3029. [\[Referencia cruzada\]](#)
43. Huang, C.; Wang, Y.; Li, X.; Ren, L.; Zhao, J.; Hu, Y.; Zhang, L.; Fan, G.; Xu, J.; Gu, X.; et al. Características clínicas de pacientes infectados con el nuevo coronavirus 2019 en Wuhan, China. *Lancet* **2020**, *395*, 497–506. [\[Referencia cruzada\]](#)
44. Lucas, C.; Wong, P.; Klein, J.; Castro, T.B.R.; Silva, J.; Sundaram, M.; Ellingson, M.K.; Mao, T.; Oh, J.E.; Israelow, B.; et al. Los análisis longitudinales revelan fallos inmunológicos en la COVID-19 grave. *Naturaleza* **2020**, *584*, 463–469. [\[Referencia cruzada\]](#)
45. Zhao, Y.; Qin, L.; Zhang, P.; Li, K.; Liang, L.; Sol, J.; Xu, B.; Dai, Y.; Li, X.; Zhang, C.; et al. El perfil longitudinal de COVID-19 asocia la IL-1RA y la IL-10 con la gravedad de la enfermedad y la RANTES con la enfermedad leve. *JCI Insight* **2020**, *5*, e139834. [\[Referencia cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
46. Courjon, J.; Dufies, O.; Roberto, A.; Bailly, L.; Torre, C.; Chirio, D.; Contenti, J.; Vitale, S.; Loubatier, C.; Doye, A.; et al. Firma heterogénea del inflammasoma NLRP3 en células mieloides circulantes como biomarcador de gravedad de COVID-19. *Sangre Adv.* **2021**, *5*, 1523–1534. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
47. Alipour, M.; Lou, Y.; Zimmerman, D.; Bording-Jorgensen, M.W.; Sergi, C.; Liu, J.J.; Vino, E. Se requiere una actividad equilibrada de IL-1beta para la respuesta del huésped a la infección por *Citrobacter rodentium*. *PLoS ONE* **2013**, *8*, e80656. [\[Referencia cruzada\]](#)
48. Alipour, M.; Zaidi, D.; Valcheva, R.; Jovel, J.; Martínez, I.; Sergi, C.; Walter, J.; Albañil, A.L.; Wong, G.K.; Dieleman, L.A.; et al. El agotamiento de la barrera mucosa y la pérdida de diversidad bacteriana son anomalías primarias en la colitis ulcerosa pediátrica. *J. Colitis de Crohn* **2016**, *10*, 462–471. [\[Referencia cruzada\]](#)
49. Chiu, B.; Jantuan, E.; Shen, F.; Chiu, B.; Sergi, C. Interacción autofagia-inflammasoma en la insuficiencia cardíaca: una revisión sistemática sobre los fundamentos, las vías y las perspectivas terapéuticas. *Ann. Clin. Lab. Sci.* **2017**, *47*, 243–252.
50. Ahlawat, S.; Asha; Sharma, K.K. Coordinación inmunológica entre el intestino y los pulmones en la infección por SARS-CoV-2. *Virus Res.* **2020**, *286*, 198103. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
51. Cha, M.H.; Regueiro, M.; Sandhu, D.S. Manifestaciones gastrointestinales y hepáticas de COVID-19: una revisión exhaustiva. *Mundo J. Gastroenterol.* **2020**, *26*, 2323–2332. [\[Referencia cruzada\]](#)
52. Geddes, K.; Rubino, S.J.; Magalhaes, J.G.; Streutker, C.; Le Bourhis, L.; Cho, J.H.; Robertson, S.J.; Kim, C.J.; Kaul, R.; Philpott, D.J.; et al. Identificación de una respuesta innata de T helper tipo 17 a patógenos bacterianos intestinales. *Nat. Med.* **2011**, *17*, 837–844. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
53. Liu, Z.; Zaki, M.H.; Vogel, P.; Gurung, P.; Finlay, B.B.; Deng, W.; Lamkanfi, M.; Kanneganti, T.D. Papel de los inflammasomas en la defensa del huésped contra la infección por *Citrobacter rodentium*. *J. Biol. Chem.* **2012**, *287*, 16955–16964. [\[Referencia cruzada\]](#)
54. Busch, M.; Ramachandran, H.; Wahle, T.; Rossi, A.; Schins, R.P.F. Investigación del papel de la vía del inflammasoma NLRP3 en la inflamación intestinal aguda: uso de líneas celulares knockout THP-1 en un modelo avanzado de triple cultivo. *Frente. Immunol.* **2022**, *13*, 898039. [\[Referencia cruzada\]](#)
55. Hou, P.; Tian, T.; Jia, P.; Lin, Y.; Li, Z.; Wang, Y.; Sij, Y.; Li, C.; Guo, D. La regulación de la activación del inflammasoma NLRP3 por autofagia mediada por CCDC50. *Autophagy*, **2022**, págs. 1–2, en línea antes de su impresión. [\[Referencia cruzada\]](#)
56. Oizumi, T.; Mayanagi, T.; Toya, Y.; Sugai, T.; Matsumoto, T.; Sobue, K. Inhibidor del inflammasoma NLRP3 OLT1177 suprime la aparición de inflamación en ratones con colitis inducida por sodio con sulfato de dextrano. *Dig. Dis. Sci.* **2022**, *67*, 2912–2921. [\[Referencia cruzada\]](#)
57. Zeng, J.; Xie, X.; Feng, X.L.; Xu, L.; Han, J.B.; Yu, D.; Zou, Q.C.; Liu, Q.; Li, X.; Ma, G.; et al. La inhibición específica del inflammasoma NLRP3 suprime la sobreactivación inmunitaria y alivia la patología similar a la COVID-19 en ratones. *EBioMedicina* **2022**, *75*, 103803. [\[Referencia cruzada\]](#)
58. Sergi, C.M. ADPKD, COVID-19 y Apixabán: La hemorragia intraquística traicionera: una carta sobre el apixabán que causa hemorragia quística hepática por Shehi et al. *Caso Rep. Gastroenterol.* **2022**, *16*, 62–65. [\[Referencia cruzada\]](#)
59. Lucchesi, A.; Silimbani, P.; Musuraca, G.; Cerchione, C.; Martinelli, G.; Di Carlo, P.; Napolitano, M. Los datos clínicos y biológicos sobre el uso de hidroclicloroquina contra el SARS-CoV-2 podrían respaldar el papel del inflammasoma NLRP3 en la patogénesis de las enfermedades respiratorias. *J. Med. Virol.* **2020**, *93*, 124. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
60. Freeman, T.L.; Swartz, T.H. Dirigirse al inflammasoma NLRP3 en la COVID-19 grave. *Frente. Immunol.* **2020**, *11*, 1518. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
61. Scendon, R.; Gattari, D.; Cingolani, M. ¿Patología pulmonar por COVID-19, lesión pulmonar inducida por ventilador (IVLI) o síndrome de dificultad respiratoria aguda inducida por sepsis (SDRA)? Consideraciones de salud que surgen de un caso de autopsia y revisión mínima. *Clin Pathol* **2022**, *15*, 2632010X221083223. [\[Referencia cruzada\]](#)
62. Aboudounya, M.M.; Heads, R.J. COVID-19 y receptor tipo Toll 4 (TLR4): el SARS-CoV-2 puede unirse y activar TLR4 para Aumenta la expresión de ACE2, facilitando la entrada y provocando hiperinflamación. *Mediat. Inflamación.* **2021**, *2021*, 8874339. [\[Referencia cruzada\]](#)
63. Goh, K.J.; Choong, M.C.; Cheong, E.H.; Kalimuddin, S.; Duu Wen, S.; Phua, G.C.; Chan, K.S.; Haja Mohideen, S. Progresión rápida al síndrome de dificultad respiratoria aguda: revisión de la comprensión actual de la enfermedad crítica por infección por COVID-19. *Ann. Acad. Med. Singapur* **2020**, *49*, 108–118. [\[Referencia cruzada\]](#)
64. Colantuoni, A.; Martini, R.; Caprari, P.; Ballestri, M.; Capecchi, P.L.; Gnasso, A.; Lo Presti, R.; Marcocchia, A.; Rossi, M.; Caimi, G. Sepsis COVID-19 y disfunción de la microcirculación. *Frente. Physiol.* **2020**, *11*, 747. [\[Referencia cruzada\]](#)

65. Coperchini, F.; Chiovato, L.; Croce, L.; Magri, F.; Rotondi, M. La tormenta de citoquinas en COVID-19: una visión general de la participación del sistema quimiocina/receptor de quimiocinas. *Factor de crecimiento de citoquinas Rev.* **2020**, *53*, 25–32. [Referencia cruzada]
66. Él, L.; Ding, Y.; Zhang, Q.; Che, X.; Él, Y.; Shen, H.; Wang, H.; Li, Z.; Zhao, L.; Geng, J.; et al. Expresión de niveles elevados de citoquinas proinflamatorias en células ACE2+ infectadas por SARS-CoV en pacientes con SARS: relación con la lesión pulmonar aguda y la patogénesis del SARS. *J. Pathol.* **2006**, *210*, 288–297. [Referencia cruzada]
67. Canción, Z.; Wang, L.; Cao, Y.; Liu, Z.; Zhang, M.; Zhang, Z.; Jiang, S.; Fan, R.; Hao, T.; Yang, R.; et al. El isoandrografólido inhibe la activación del inflammasoma NLRP3 y atenúa la silicosis en ratones. *Int. Immunofarmacol.* **2022**, *105*, 108539. [Referencia cruzada]
68. Wang, C.P.; Zhang, L.Z.; Li, G.C.; Shi, Y.W.; Li, J.L.; Zhang, X.C.; Wang, Z.W.; Ding, F.; Liang, X.M. El mulberrósido A protege contra el deterioro isquémico en el cultivo primario de neuronas corticales de rata después de la privación de oxígeno-glucosa seguida de reperfusión. *J. Neurosci. recordó.* **2014**, *92*, 944–954. [Referencia cruzada]
69. Él, M.C.; Shi, Z.; Qin, M.; Sha, N.N.; Li, Y.; Liao, D.F.; Lin, F.H.; Shu, B.; Sol, Y.L.; Yuan, T.F.; Muscone mejora los comportamientos depresivos inducidos por LPS e inhibe la neuroinflamación en la corteza prefrontal de los ratones. *Am. J. Chin. Med.* **2020**, *48*, 559–577. [Referencia cruzada]
70. Yu, S.; Zhao, G.; Han, F.; Liang, W.; Jiao, Y.; Li, Z.; Li, L. Muscone alivia el dolor inflamatorio mediante la inhibición de la respuesta inflamatoria mediada por la activación microglial a través de la anulación de la vía NOX4/JAK2-STAT3 y el inflammasoma NLRP3. *Int. Immunofarmacol.* **2020**, *82*, 106355. [Referencia cruzada]
71. Zhou, L.Y.; Yao, M.; Tian, Z.R.; Liu, S.F.; Canción, Y.J.; Ye, J.; Li, G.; Sol, Y.L.; Cui, X.J.; Wang, Y.J. Muscone suprime las respuestas inflamatorias y el daño neuronal en un modelo de rata de mielopatía espondilítica cervical mediante la regulación de la fisión mitocondrial dependiente de Drp1. *J. Neuroquímica.* **2020**, *155*, 154–176. [Referencia cruzada]
72. Du, Y.; Gu, X.; Meng, H.; Aa, N.; Liu, S.; Peng, C.; Ge, Y.; Yang, Z. Muscone mejora la función cardíaca en ratones después de un infarto de miocardio al aliviar la inflamación crónica mediada por macrófagos cardíacos a través de la inhibición del inflammasoma NF-kappaB y NLRP3. *Am. J. Transl. Res.* **2018**, *10*, 4235–4246. [PubMed]
73. Franceschelli, S.; Pesce, M.; Vinciguerra, I.; Ferrone, A.; Riccioni, G.; Patruno, A.; Grilli, A.; Felaco, M.; Speranza, L. LicocalchoneC extraído de *Glycyrrhiza glabra* inhibe la inflamación por lipopolisacáridos-interferón-gamma mejorando las condiciones antioxidantes y regulando la expresión inducible de óxido nítrico sintasa. *Moléculas* **2011**, *16*, 5720–5734. [CrossRef] [PubMed]
74. Li, Q.; Feng, H.; Wang, H.; Wang, Y.; Mou, W.; Xu, G.; Zhang, P.; Li, R.; Shi, W.; Wang, Z.; et al. Licocalchone B inhibe específicamente el inflammasoma NLRP3 al interrumpir la interacción NEK7-NLRP3. *Rep. EMBO* **2022**, *23*, e53499. [Referencia cruzada]
75. Él, J.; Wang, Y.; Xu, L.; Xu, C.; Zhu, Y.; Chen, Y.; Guo, L.; Hu, W.; Xu, D.; et al. La ruscogenina mejoró la enfermedad de Sjögren Síndrome por inhibición de la activación del inflammasoma NLRP3. *Evid. Complemento Base. Suplente. Med.* **2022**, *2022*, 6425121. [Referencia cruzada]
76. Li, Y.; Liu, Y.; Yan, X.; Liu, Q.; Zhao, Y.H.; Wang, D.W. Efectos farmacológicos y mecanismos de los medicamentos chinos que modulan los inflammasomas NLRP3 en la enfermedad vascular isquémica cardio/cerebral. *Am. J. Chin. Med.* **2018**, *46*, 1727–1741. [Referencia cruzada]
77. Cao, G.; Jiang, N.; Hu, Y.; Zhang, Y.; Wang, G.; Yin, M.; Ma, X.; Zhou, K.; Qi, J.; Yu, B.; et al. La ruscogenina atenúa la disfunción de la barrera hematoencefálica inducida por isquemia cerebral mediante la supresión de la activación del inflammasoma TXNIP/NLRP3 y la vía MAPK. *Int. J. Mol. Sci.* **2016**, *17*, 1418. [Referencia cruzada]
78. Hafiane, A.; Daskalopoulou, S.S. Abordaje del riesgo cardiovascular residual mediante intervenciones antiinflamatorias específicas como estrategia terapéutica en la aterosclerosis. *Pharmacol. Res.* **2022**, *178*, 106157. [Referencia cruzada]
79. Abderrazak, A.; El Hadri, K.; Bosc, E.; Blondeau, B.; Slimane, M.N.; Buchele, B.; Simmet, T.; Couchie, D.; Rouis, M. La inhibición del inflammasoma NLRP3 por Argabin atenúa la inflamación, protege las células beta pancreáticas de la apoptosis y previene Desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 en ratones ApoE2Ki con una dieta crónica alta en grasas. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2016**, *357*, 487–494. [Referencia cruzada]
80. Abderrazak, A.; Couchie, D.; Darweesh Mahmood, D.F.; Elhage, R.; Vindis, C.; Laffargue, M.; Mateo, V.; Buchele, B.; Ayala, M.R.; Gaafary, M.E.; et al. Respuesta a la carta sobre el artículo, "Efectos antiinflamatorios y antiaterogénicos del inhibidor del inflammasoma NLRP3 argabin en ratones ApoE2.Ki alimentados con una dieta alta en grasas". *Circulación* **2015**, *132*, e250–e251. [Referencia cruzada]
81. Karasawa, T.; Takahashi, M. Carta de Karasawa y Takahashi sobre el artículo, "Efectos antiinflamatorios y antiaterogénicos del inhibidor del inflammasoma NLRP3 argabin en ratones ApoE2.Ki alimentados con un alto contenido de grasa Dieta". *Circulación* **2015**, *132*, e249. [Referencia cruzada]
82. Abderrazak, A.; Couchie, D.; Mahmood, D.F.; Elhage, R.; Vindis, C.; Laffargue, M.; Mateo, V.; Buchele, B.; Ayala, M.R.; El Gaafary, M.; et al. Efectos antiinflamatorios y antiaterogénicos del inhibidor del inflammasoma NLRP3 argabin en ratones ApoE2.Ki alimentados con una dieta rica en grasas. *Circulación* **2015**, *131*, 1061–1070. [Referencia cruzada]
83. Sergi, C.; Chiu, B.; Feulefack, J.; Shen, F.; Chiu, B. Utilidad de la suplementación con resveratrol en la disminución de los factores de riesgo cardiometabólico comparando sujetos con síndrome metabólico y sujetos sanos con o sin obesidad: metaanálisis mediante ensayos multinacionales, aleatorizados y controlados. *Arch. Med. Sci. Atheroscler. Dis.* **2020**, *5*, E98–E111. [Referencia cruzada]
84. Yu, W.; Tao, M.; Zhao, Y.; Hu, X.; Wang, M. El 4'-metoxiresveratrol alivió la inflamación inducida por AGE a través de la vía inflamatoria NF-kappaB y NLRP3 mediada por RAGE. *Moléculas* **2018**, *23*, 1447. [Referencia cruzada]
85. Wang, F.; Gong, S.; Wang, T.; Li, L.; Luo, H.; Wang, J.; Huang, C.; Zhou, H.; Chen, G.; Liu, Z.; et al. La sayasaponina II protege contra la insuficiencia hepática aguda a través de la disminución de la fosforilación de YB-1 y el cebado del inflammasoma Nlrp3 en ratones. *Teranóstica* **2020**, *10*, 2714–2726. [Referencia cruzada]

- 
86. Yao, H.; Yan, J.; Yin, L.; Chen, W. Picroside II alivia la colitis ulcerosa inducida por DSS al suprimir la producción de inflammasomas NLRP3 a través de la vía de señalización NF-kappaB. *Inmunofarmacol. Immunotoxicol.* **2022**, *44*, 437–446. [Referencia cruzada]
  87. Huang, Y.; Zhou, M.; Li, C.; Chen, Y.; Colmillo, W.; Xu, G.; Shi, X. Picroside II protege contra la sepsis mediante la supresión de la inflamación en ratones. *Am. J. Transl. Res.* **2016**, *8*, 5519–5531.
  88. QUIÉN. Consejos para el público sobre la enfermedad del coronavirus (COVID-19). Cuándo y cómo usar mascarillas. Disponible en línea: <https://www.who.int/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/when-and-how-to-use-masks> (consultado el 4 de abril de 2020).
  89. Burnett, M.L.; Sergi, C.M. Las mascarillas son beneficiosas independientemente del nivel de infección en la lucha contra el COVID-19. *Disaster Med. Preparación para la Salud Pública* **2020**, *14*, E47–E50. [Referencia cruzada]
  90. Ghirardato, P.; Maccheroni, F.; Marinacci, M. Diferenciación de la ambigüedad y actitud de ambigüedad. *J. Econ. Teoría* **2004**, *118*, 133–173. [Referencia cruzada]
  91. Durodie, B. Manejo de la incertidumbre y la ambigüedad en la pandemia de COVID-19. *Psychol. avanzados* **2020**, *12*, S61–S62. [Referencia cruzada]
  92. CDC. Uso de cubiertas de tela para la cara para ayudar a frenar la propagación del COVID-19. Disponible en línea: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/diy-cloth-face-coverings.html> (consultado el 4 de abril de 2020).
  93. Sergi, C.M.; Leung, también conocido como La mascarilla en el sector público y sanitario: una necesidad, no una creencia. *Salud Pública* **2020**, *183*, 67–68. [Referencia cruzada]
  94. Sergi, C.M. Hepatitis aguda de origen desconocido (AHUO): el rompecabezas que se avecina. *Diagnóstico* **2022**, *12*, 1215. [Referencia cruzada]