



Sección de Biología
Universidad de La Laguna

**EL PAPEL DEL INFLAMASOMA EN ENFERMEDADES
REPRODUCTIVAS FEMENINAS**

**THE ROLE OF INFLAMMASOME IN FEMALE REPRODUCTIVE
DISEASES**

Trabajo de Fin de Grado

MARIANA BASTARDO TORÍO

Tutorizado por Paula Tejera Álvarez

Grado en Biología. Julio, 2024

Índice:

RESUMEN:	4
INTRODUCCIÓN:	6
<i>EL INFLAMASOMA:</i>	6
<i>TIPOS DE INFLAMASOMAS:</i>	7
<i>ENFERMEDADES REPRODUCTIVAS ASOCIADAS A LA DESREGULACIÓN DE NLRP3:</i>	10
OBJETIVOS:	13
MATERIAL Y MÉTODOS:	13
<i>ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA:</i>	13
<i>SELECCIÓN DE ESTUDIOS:</i>	14
<i>ANÁLISIS Y SÍNTESIS DE LA LITERATURA:</i>	14
RESULTADOS:	15
<i>SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO (SOP):</i>	15
<i>ENVEJECIMIENTO OVÁRICO PREMATURO (EOP):</i>	18
<i>ENDOMETRIOSIS:</i>	19
<i>PREECLAMPSIA:</i>	21
<i>ABORTOS ESPONTÁNEOS:</i>	21
<i>PARTOS PREMATUROS:</i>	22
<i>CÁNCER EN ÓRGANOS REPRODUCTIVOS:</i>	23
DISCUSIÓN:	24
CONCLUSIONES:	25
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:	27

Tabla de abreviaturas:

AGEs	Productos finales de glicación avanzada (del inglés, advanced, glycation end products)
AIM-2	Proteína ausente en melanoma 2 (del inglés, absent in melanoma 2)
ASC	Proteína asociada a apoptosis con un dominio CARD (del inglés, apoptosis associated speck-like protein containing a CARD)
CARD	Dominio reclutador de caspasas (del inglés, caspase recruitment domain)
CRP	Proteína C reactiva (del inglés, C reactive protein)
DAMPs	Patrones moleculares asociados a daños (del inglés, damage-associated molecular patterns)
FSH	Hormona folículo estimulante (del inglés, Follicle-stimulating hormone)
IL-1 β	Interleuquina 1- β
IL-6	Interleuquina 6
IL-18	Interleuquina 18
LH	Hormona lutenizante (del inglés, lutenizing hormone)
LPS	Lipopolisacárido
NF- κ B	Factor nuclear kappa B
NK	Células natural killer
NLR	Receptores tipo Nod (del inglés, Nod-like receptors)
PAMPs	Patrones moleculares asociados a patógenos (del inglés, pathogen-associated molecular patterns)
PYD	Dominio de pirina (del inglés, pyrin domain)
RAGEs	Receptor de AGEs (del inglés, receptors for advanced glycation products)
ROS	Especies reactivas de oxígeno (del inglés, reactive oxygen species)
SIRT1	Sirtunina 1
SOP	Síndrome de ovario poliquístico
S1P	Esfingosina 1-fosfato (del inglés, Sphingosine 1-phosphate)
TAM	Macrófagos asociados a tumores (del inglés, Tumor-associated macrophages)
TLR	Receptores tipo Toll (del inglés, Toll-like receptors)
TNF- α	Factor de necrosis tumoral alpha (del inglés, Tumor necrosis factor alpha)
TRIM24	Motivo tripartito 24 (del inglés, tripartite motif containing 24)

RESUMEN:

En condiciones fisiológicas, el inflamasoma es un complejo proteico capaz de reconocer patrones moleculares asociados a daño o a patógenos, para potenciar la respuesta inmunitaria a través de la liberación de la caspasa-1 y las citoquinas proinflamatorias IL-1 β e IL-18. Los procesos proinflamatorios asociados al inflamasoma son fundamentales en procesos reproductivos femeninos, tales como la ovulación, el ciclo menstrual, el embarazo y la transición a la menopausia. Sin embargo, la sobreexpresión o deficiencia del complejo inflamasoma pueden derivar en la aparición de trastornos inflamatorios que podrían tener consecuencias importantes en la salud reproductiva y la fertilidad de la mujer. En el presente trabajo de fin de grado se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica sobre el rol del inflamasoma en el desarrollo de enfermedades reproductivas femeninas, tales como el síndrome de ovario poliquístico, el envejecimiento ovárico prematuro, la endometriosis, la preeclampsia, los abortos espontáneos, los partos prematuros y el cáncer en órganos reproductivos. Además, se evaluaron los efectos de alteraciones funcionales y en la expresión del inflamasoma en el desarrollo de patologías asociadas como la hiperglucemia y la resistencia a la insulina, así como la correlación existente entre el inflamasoma y la resistencia a la apoptosis. Los resultados de nuestro trabajo reflejan el profundo impacto del inflamasoma sobre la salud reproductiva femenina y sugieren que un conocimiento profundo del inflamasoma y su funcionamiento podría ser esencial en la búsqueda de nuevas terapias efectivas en el tratamiento y prevención de patologías reproductivas femeninas y de la infertilidad asociada.

Palabras clave: inflamasoma, caspasa-1, citoquinas proinflamatorias, enfermedades reproductivas, hiperglucemia

ABSTRACT:

Under physiological conditions, the inflammasome is a protein complex capable of recognizing molecular patterns associated with damage or pathogens, to enhance the immune response through the release of caspase-1 and the proinflammatory cytokines IL-1 β and IL-18. Inflammasome-associated proinflammatory processes are central to female reproductive processes, such as ovulation, the menstrual cycle, pregnancy, and the transition to menopause. However, overexpression or deficiency of the inflammasome complex could have important consequences on female reproductive health. In this final degree project, a literature review was carried out in order to evaluate the role of the inflammasome in the development of female reproductive diseases, such as polycystic ovary syndrome, premature ovarian aging, endometriosis, preeclampsia, spontaneous abortions, preterm births and cancer in reproductive organs. In addition, the effects of functional and gene expression alterations of the inflammasome on the development of associated pathologies such as hyperglycemia and insulin resistance were also evaluated, as well as the correlation between the inflammasome and resistance to apoptosis. Our findings show the profound effect of inflammasome on female reproductive health and suggest that a comprehensive study of the inflammasome and its function could be essential in the search for new effective therapies in the treatment and prevention of female reproductive pathologies and associated infertility.

Key words: inflammasome, caspase-1, proinflammatory cytokines, reproductive diseases, hyperglycemia.

INTRODUCCIÓN:

El inflammasoma:

El sistema inmunitario, con su extensa complejidad, desempeña una función crucial al lidiar con daños endógenos y exógenos que pueden darse en el organismo, distinguiendo lo propio de lo extraño para generar tolerancia o respuestas defensivas dirigidas a eliminar los factores considerados ofensivos. La inmunidad innata no presenta memoria inmunológica, pero es eficiente en el reconocimiento de lo ajeno; su alta especificidad le permite reconocer patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs, del inglés, pathogen-associated molecular patterns) y patrones moleculares asociados a daños (DAMPs, del inglés, damage-associated molecular patterns), así como un exceso de especies reactivas de oxígeno (ROS, del inglés, reactive oxygen species) a nivel mitocondrial, que pueden contribuir al desequilibrio redox del organismo. Las células presentadoras de antígenos, como macrófagos y células dendríticas, poseen receptores para PAMPs y DAMPs, como lo son los receptores de membrana tipo Toll (TLRs, del inglés, Toll-like receptors) y los tipo Nod (NLRs, del inglés, Nod-like receptors), que son citosólicos. Ambos juegan un papel importante en la respuesta inflamatoria. En concreto, los NLRs son capaces de detectar elementos patogénicos que logran escapar y permanecer libres en el citosol, reclutando proteínas para promover la formación del complejo inflammasoma. Esto permite desencadenar procesos proinflamatorios que adicionalmente van acompañados de síntomas característicos, como dolor, aumento de temperatura, rubor e hinchazón (Suárez & Buelvas, 2015).

Un inflammasoma es un complejo macromolecular, citosólico, esencial tanto para procesos metabólicos como para la respuesta inmunitaria, pues se encarga de controlar a la caspasa-1 del sistema inmune innato (Blanco *et al.*, 2017). Esta caspasa desencadena una cascada de señalización activando a la interleucina 1- β (IL-1 β) y la interleucina 18 (IL-18), ambas citoquinas proinflamatorias aparentemente asociadas también a procesos como el envejecimiento y enfermedades metabólicas. Los procesos proinflamatorios provocados por el inflammasoma son necesarios para que el organismo elimine los patógenos que puedan presentarse. Sin embargo, la activación excesiva del complejo inflammasoma va de la mano de un aumento de la apoptosis y la piroptosis, formas de muerte celular programada que se asocian a ciertas patologías, incluyendo aquellas de carácter

reproductivo, tales como el envejecimiento ovárico prematuro, el síndrome de ovario poliquístico, abortos espontáneos, endometriosis, cáncer en órganos reproductores, etc. De esta manera, un mal funcionamiento del inflamasoma puede desencadenar reacciones inflamatorias perjudiciales que derivan en múltiples complicaciones, incluyendo, en gran parte, al sistema reproductivo femenino, suponiendo una elevada tasa de infertilidad y esterilidad en mujeres con este tipo de complicaciones. La actividad del inflamasoma se encuentra estrictamente regulada por mecanismos genéticos y bioquímicos que aseguran el correcto funcionamiento ante un determinado patógeno o daño celular. Las investigaciones sobre los diferentes componentes de este complejo, así como sobre los mecanismos que modulan su actividad, son fundamentales en el desarrollo de tratamientos efectivos contra las enfermedades del tracto reproductivo asociadas con estos complejos moleculares, lo que permitirá la reducción en las tasas de infertilidad/esterilidad en humanos.

Tipos de inflamasomas:

Los inflamasomas pueden ser de tipo canónico o no-canónico, según el ensamblaje de sus dominios proteicos (Figura I). Los de tipo canónico presentan NLRs de la subfamilia NLRP con un dominio sensor C-terminal rico en repeticiones de leucina (LRR, del inglés, Leucin-rich repeats), un dominio central de unión a nucleótidos (tipo Nod), y un dominio efector N-terminal PYD (del inglés, pyrin domain), rico en pirina, que facilita la interacción entre los diferentes componentes del inflamasoma para la oligomerización a través del dominio central. Una vez iniciada la activación, se recluta a la proteína con dominio ASC (del inglés, apoptosis associated speck-like protein containing a CARD) y dominio reclutador de caspasas (CARD, del inglés, caspase recruitment domain), cuyo extremo C-terminal juega un papel fundamental en el ensamblaje final, dando como resultado la activación de caspasas por el clivaje de pro-caspasas. Las caspasas activas clivarán a su vez a las pro-interleuquinas, conduciendo a la liberación de citoquinas proinflamatorias activas (Suárez & Buelvas, 2015). Entre los inflamasomas de tipo canónico, los más conocidos son el NLRC4, que detecta y combate principalmente a bacterias patógenas (PAMPs), el NLRP3, cuyo rango de detección es más amplio y responde tanto a PAMPs como a DAMPs, los complejos NLRP6/7, sobre los cuales, hasta el momento, se tiene poca información y por último el inflamasoma tipo AIM-2 (del inglés, absent in melanoma 2), que pertenece a la familia PYHIN y contiene dominios de

pirina y dominios tipo HIN200 que contribuyen a su ensamblaje en respuesta al ADN viral o bacteriano para posteriormente activar a la caspasa-1. Este último también trabaja con ASC (Cridland, *et al.*). Por otro lado, los inflamomas no-canónicos, como el activado por la proteína LPS (lipopolisacárido bacteriano) y las caspasas 11/4/5 en humanos, solo requieren que se una la ASC a la caspasa para que el inflamoma sea activado. Este tipo de inflamoma suele responder a daños generados por ROS (Zheng *et al.*, 2020) (Figura I).

Mecanismo de ensamblaje del inflamoma:

Cada inflamoma tiene un mecanismo de ensamblaje distinto de acuerdo a su estructura y al tipo de daño al que el organismo se enfrenta (Figura I). Se asocian a un sensor específico que se activa al reconocer PAMPs, DAMPs o ROS e induce su ensamblaje. Una vez activados, los sensores NAIP/NLRC4, NLRP3/6/7, IHI16/AIM-2 inician el ensamblaje canónico, reclutando los distintos componentes hasta activar la caspasa y liberar las citoquinas que generan la respuesta inflamatoria. Las caspasas 1 y 11/4/5 generan la fragmentación de la proteína citosólica gasdermina D, cuyo dominio C-terminal activará el inflamoma y el dominio N-terminal inducirá la piroptosis al insertarse en la membrana plasmática. Esta forma de muerte celular resulta fundamental para eliminar las células infectadas y propagar la señal inflamatoria. Por otro lado, la activación de la caspasa-8 pondrá en marcha el mecanismo de apoptosis, un tipo de muerte celular implicado en la reparación de los tejidos que no implica fenómenos inflamatorios (Figura I).

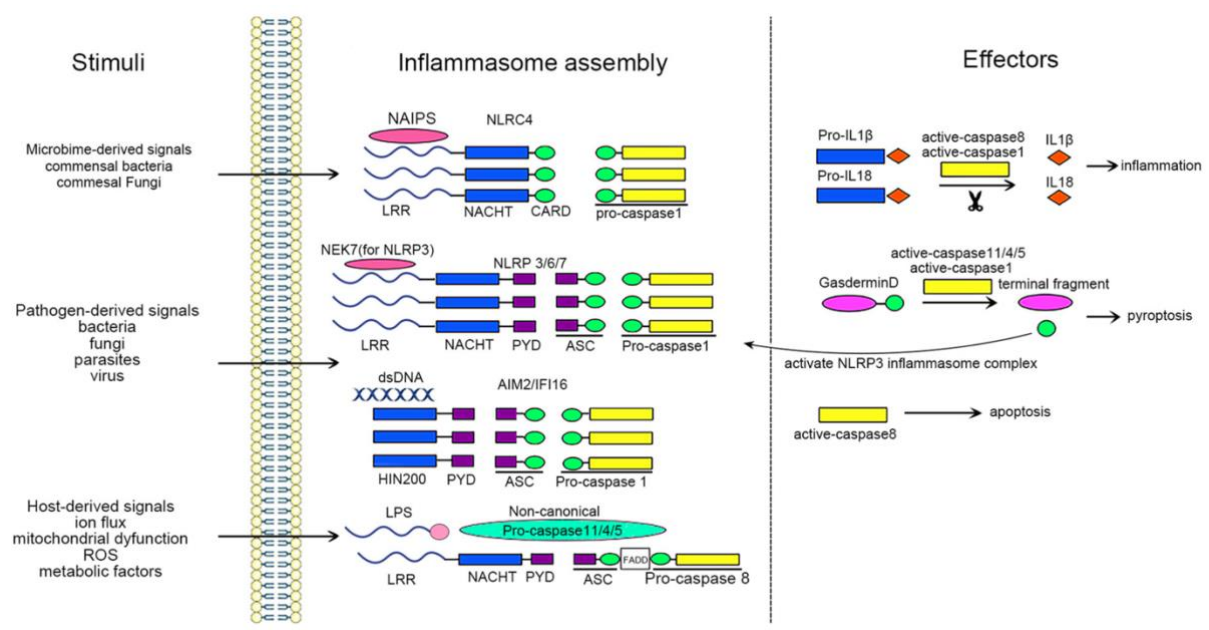


Figura I: Diagrama de patrones para el ensamblaje y la activación del inflamasoma (Zheng *et al.* 2020). Los distintos inflamasomas pueden ser activados por el reconocimiento de PAMPs, DAMPs o ambos, según sea el caso. Una vez reconocida la amenaza por los sensores NAIP/NLRC4, NLRP3/6/7, IHI16/AIM-2, se inicia el ensamblaje para dar lugar a la vía de señalización de caspasas para posteriormente liberar las citoquinas proinflamatorias. La activación de las caspasas induce también los mecanismos de muerte celular.

Antes de que un inflamasoma tipo NLRP se ensamble, existe un sistema de doble señalización; el primer paso es un priming, o cebado, en el que se estimula la transcripción de la molécula sensora del extremo C-terminal y de la pro-IL-1 β y pro-IL-18. Esto ocurre con el reconocimiento de PAMPs o DAMPs y la activación de la vía NF- κ B. El segundo paso ocurre cuando la molécula sensora reconoce otras señales de PAMPs o DAMPs, como ROS, flujo de K⁺ o desintegración lisosomal; es ahora cuando comienza el ensamblaje para la maduración de las citoquinas proinflamatorias. La señal de flujo de K⁺ es importante para el caso del NLRP3, puesto que disminuye su concentración intracelular mediante la salida por canales activados por altos niveles ATP, siendo esta una situación característica de células en estado de necrosis o apoptosis que representa un estado de alarma en el organismo (Suárez & Buelvas, 2015).

El inflamasoma NLRP3 es el más relevante para efectos de este trabajo, puesto que, por su interacción con la caspasa-1, NLRP3 se asocia a “señales de peligro no-microbianas” (Vandanmagsar *et al.*, 2011), como las que se generan durante el desarrollo de patologías reproductivas. Una vez que el NLRP3 se ha ensamblado, se activa la caspasa-1 y se

generan las formas activas de IL-1 β e IL-18, que se secretan por la vía no-clásica, para posterior piroptosis.

Diversos estudios han relacionado la inflamación con los procesos de ovulación, más específicamente, la expresión de NLRP3 y la piroptosis producida por el mismo; este complejo interviene en el desarrollo folicular que tiene lugar en los ovarios (Terranova & Rice, 1997). IL-1 β interactúa directamente con receptores de hormonas del ciclo reproductivo, como la hormona folículo-estimulante (FSH, del inglés, Follicle-stimulating hormone) y la hormona lutenizante (LH, del inglés, lutenizing hormone), de modo que si este macrocomplejo llegase a actuar de forma descontrolada, podría llevar a desórdenes en el proceso de ovulación. El NLRP3 también es importante para la implantación del embrión en el útero mediada por la hormona estradiol y por lo tanto su desregulación podría perjudicar también dicho proceso (Grasso *et al.*, 2018).

Enfermedades reproductivas asociadas a la desregulación de NLRP3:

Entre las enfermedades reproductivas relacionadas con modificaciones en la expresión o el funcionamiento de NLRP3, está el síndrome de ovario poliquístico (SOP), una endocrinopatía caracterizada por hiperandrogenismo, quistes ováricos detectados por ecografía y fallos en la ovulación de mujeres en edad reproductiva. El SOP genera problemas como infertilidad, anemia debido a hemorragias, y en muchos casos, cáncer. Además, dicho desorden puede llevar a una irregularidad del ciclo menstrual y a un aumento de peso, llegando incluso a obesidad mórbida en ocasiones, por un desarrollo de la resistencia a la insulina o diabetes tipo II (Carmina, *et al.*, 2010).

El envejecimiento ovárico prematuro es otra de las enfermedades reproductivas asociadas a alteraciones en NLRP3. Se manifiesta como un fallo ovulatorio y ciclos menstruales irregulares en mujeres menores a 40 años, debido a que la reserva ovárica se agota antes del período normal. Es una enfermedad poco frecuente y aún no se ha encontrado el origen de su causa, aunque se ha demostrado una relación con factores hereditarios, así como exposición a agentes tóxicos, como el tabaco u otras sustancias nocivas. Por otro lado, se ha visto que el sistema inmune participa en el desarrollo de esta condición en casos de pacientes con enfermedades autoinmunes que generan anticuerpos contra los ovarios (CIRH, s.f).

Otra de las patologías asociadas a cambios en el funcionamiento de NLRP3 es la endometriosis, que se produce cuando el tejido endometrial que recubre el útero, se extiende hacia las trompas, ovarios, vejiga e incluso otras zonas. Esto puede provocar implantes ectópicos del embrión, formación de quistes y una disminución de la reserva ovárica por lesiones inflamatorias a nivel de este tejido (CIRH, 2020).

La preeclampsia se desarrolla a partir de las 20 semanas de embarazo y consiste en una hipertensión arterial crónica (por encima de 140/90mmHg), que provoca complicaciones en la supervivencia tanto de la madre como del feto. Es descrita por un aumento de proteínas en la orina, uno de los síntomas principales de la patología, y va acompañado de mal funcionamiento renal (Cleveland Clinic, 2021). Además, se manifiesta una invasión de las células trofoblásticas hacia los vasos sanguíneos uterinos de manera inusual o excesiva, dando lugar a alteraciones en el suministro de sangre a la placenta y al feto. La mala adaptación de la madre hacia los cambios inflamatorios y cardiovasculares que se presentan, implica una intolerancia inmunitaria en tejidos maternos y fetoplacentarios (Herrera Sanchez, 2018).

Respecto a los abortos espontáneos, o la pérdida del proceso de gestación antes de las 24 semanas de embarazo, suele asociarse a factores cromosómicos, pero también a enfermedades de carácter endocrino, inmunológico e infeccioso, que llevan a disfunciones placentarias (Izzedin, 2012). De forma similar, los partos prematuros o contracciones uterinas antes de las 37 semanas de gestación son una consecuencia de múltiples patologías incluyendo factores inmunológicos o de estrés, disfunción cervical, reducción del flujo sanguíneo a nivel del útero y la placenta, ruptura prematura de membranas, etc. Estas patologías van acompañadas de una respuesta inflamatoria, liderada por una sobreexpresión de NLRP3 que conlleva a complicaciones de este tipo.

El cáncer está directamente relacionado con el inflamasoma y la respuesta inmunitaria. Los macrófagos asociados a tumores (TAMs, del inglés, Tumor-associated macrophages) juegan un papel crucial en la progresión y metástasis del cáncer y más concretamente en el cáncer de órganos reproductores. La esfingosina-1-fosfato (S1P, del inglés, Sphingosine 1-phosphate) participa en la regulación del sistema inmunitario y la proliferación celular y está asociada a los TAMs. Esta molécula puede tener efectos beneficiosos para el organismo, puesto que ayuda en la salida de linfocitos de los ganglios

linfáticos y su distribución hacia áreas de interés, trabajando en pro de la activación del NLRP3 para lograr un equilibrio en la acción inmunitaria contra el cáncer. Sin embargo, una desregulación de S1P puede ser perjudicial, manifestando un efecto dual en términos de oncogénesis: por un lado, apoya la supervivencia y proliferación de células tumorales, favoreciendo la metástasis; por otro lado, su deficiencia puede llevar a una inmunosupresión, de modo que no se genera la respuesta suficiente para combatir dichas células tumorales (Nagahashi *et al.*, 2018).

Es importante mencionar que en muchas ocasiones la expresión del inflamasoma es potenciada por factores reguladores de genes, como el factor nuclear kappa B (NF- κ B), que regula algunas respuestas inmunitarias y cuya sobreexpresión puede llevar a trastornos inflamatorios, potenciando citoquinas como IL-1 β e IL-18, según el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos (s.f.). Por otro lado, las alarminas tienen múltiples funciones fisiológicas, entre ellas activar la inmunidad innata cuando son liberadas por células en estado de estrés o células muertas, actuando como DAMPs y contribuyendo al desarrollo de la inflamación y la carcinogénesis, entre otras complicaciones.

OBJETIVOS:

De forma general, el objetivo de este trabajo de fin de grado es estudiar el rol que juega el inflammasoma en el desarrollo de enfermedades reproductivas femeninas. Más específicamente, el presente trabajo tiene como objetivos:

1. Entender la función principal del inflammasoma dentro del sistema inmunitario y las posibles consecuencias de su desregulación
2. Conocer a fondo el funcionamiento de inflammasomas involucrados en enfermedades reproductivas humanas, como el NLRP3, y su relación tanto con ellas como con otras patologías que puedan desencadenar infertilidad.
3. Investigar sobre el rol que juega el inflammasoma en el desarrollo de posibles tratamientos terapéuticos para el manejo de patologías reproductivas.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Estrategia de búsqueda:

Para la consecución de los objetivos del presente trabajo, se llevó a cabo una revisión bibliográfica mediante la búsqueda exhaustiva de información en bases de datos como PubMed y Google Scholar, principalmente, empleando para ello las siguientes palabras clave: “inflammasoma”, “enfermedades reproductivas”, “sistema inmune”, “inmunidad innata”, “TLR”, “NLR”, “NLRP3”, “NLRPC4”, “NLRP6/7”, “Caspasa-1”, “citoquinas inflamatorias”, “IL-1 β ”, “IL-18”, “inflamación”, “ROS”, “síndrome de ovario poliquístico”, “envejecimiento ovárico prematuro”, “endometriosis”, “preeclampsia”, “abortos espontáneos”, “partos prematuros”, “cáncer de mama”, “cáncer de cuello uterino”, “hiperglucemia”, “hiperandrogenismo”, “NADPH oxidasa”, “resistencia a la insulina”, “reserva ovárica”, “apoptosis”, “piroptosis”, “ASC”, “CARD”, “ensamblaje”, “mecanismos”, “desarrollo folicular”, “terapias”, “tratamientos”, “medicamentos”, “let-7”, “microRNA”, “metformina”, “MCC950”, “vitamina D”, “regulación”, “señalización”, “inhibidores”, “carcinogénesis”, “TAM”, “patogénesis”, “hormonas”, “LH”, “FSH”, “estradiol”, “ovulación”, “NF- κ B”, “líquido amniótico”, “ β -hidroxibutirato”, “*Cucurbita moschata Duchense*”, “rutina”, “vitamina P”, “sobreexpresión”, “alarminas”, “embarazo”, “esfingosina 1-fosfato”, “proteína C

reactiva”, “ciclooxigenasa”, “danazol”, “causas”, “glicoproteína C200”, “células teca”, “factor de crecimiento similar a insulina tipo 1”.

Se incluyeron publicaciones centradas en el papel del inflammasoma en las distintas enfermedades de carácter reproductivo en mujeres, publicadas tanto en inglés como en español entre los años 1996 y 2023. La elección de las enfermedades tratadas en esta revisión fue realizada tomando en cuenta la incidencia de las mismas en la población a nivel mundial, la gravedad de estas enfermedades en términos de infertilidad y esterilidad, el impacto que generan en la salud femenina y las posibles consecuencias de padecerlas, la complejidad a nivel fisiológico y su relación con ciertas hormonas y factores genéticos, así como los efectos adversos producidos en el organismo. También se consultaron libros de texto sobre inmunología básica, con el fin de revisar conceptos relacionados con el tema de estudio. Se descartaron todas aquellas publicaciones con información no relevante o sin acceso completo.

Selección de estudios:

Se revisaron los títulos y resúmenes de cada trabajo para discernir entre los que se considerasen más relevantes. Una vez seleccionados, fueron leídos en su totalidad y se excluyeron aquellos trabajos que no ayudaron a resolver los objetivos planteados.

Análisis y síntesis de la literatura:

A partir de los estudios recopilados, se analizaron los resultados y se organizaron en categorías referentes a cada una de las patologías reproductivas revisadas. Posteriormente se discutieron dichos resultados y se asociaron los conceptos comunes en cuanto a la participación del inflammasoma en cada una de las patologías, con el fin de integrar la información y llegar a las conclusiones que pudiesen responder a los objetivos del trabajo.

RESULTADOS:

Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP):

Esta enfermedad presente en ciertas mujeres en edad reproductiva (entre 15 y 49 años). Está caracterizada por desórdenes hormonales y ovulación poco frecuente y suele presentar también síntomas de hiperglucemia, aumento de peso y resistencia a la insulina. Se encontró que el desarrollo de esta patología va de la mano de procesos proinflamatorios, liderados por un aumento de NF- κ B, cuya señalización es estimulada a su vez por un aumento de citoquinas inflamatorias (IL-1 β e IL-18), así como de tejido adiposo e incluso ROS (Chen *et al.*, 2023).

También se encontró una relación entre IL-1 β y un aumento en los niveles de insulina, mediado por el NLRP3. Mujeres con SOP muestran una mayor expresión de NLRP3, ASC y AIM-2, en comparación con las mujeres normales. La inflamación crónica mediada por NLRP3 y las citoquinas IL-1 β e IL-18 puede interferir con la señalización de insulina, bloqueando los receptores para esta hormona en adipocitos, hepatocitos y células musculares, generando resistencia a la insulina y diabetes tipo II en mujeres con SOP (Rostamtabar *et al.*, 2020). Se observó que la hiperglucemia en mujeres afectadas estimulaba a las células β pancreáticas a secretar más insulina y polipéptido amiloide de los islotes (IAPP/amilina), que trabaja con el NLRP3 para activar la IL-1 β . Aunque inicialmente hay un aumento en la secreción de insulina en respuesta a la hiperglucemia, la activación prolongada del NLRP3 puede llevar a un mecanismo de feedback negativo, debido a la inflamación producida, afectando la eficacia de las células β para producir insulina. Esto da lugar a bajos niveles de insulina, lo cual afecta la captación de glucosa en sangre.

La expresión de NLRP3, IL-1 β , IL-18, e IL-6, mediada por NF- κ B también aumenta con la producción de andrógenos que se da en esta patología como consecuencia de la resistencia a la insulina, de modo que podría resultar en piroptosis, generando anomalías ováricas. Existe una correlación entre la hiperglucemia y el hiperandrogenismo en mujeres con SOP, pues la resistencia a la insulina estimula la producción de andrógenos en las células teca de los ovarios cuando el factor de crecimiento similar a insulina tipo 1 (IGF-1) es liberado de la glándula pituitaria y llega a sus receptores en estas células

(Rostamtabar *et al.*, 2020). Los daños generados en las células β pancreáticas fomentan a su vez la activación del NLRP3 con dicho aumento de andrógenos (Zhou *et al.*, 2021).

Por otro lado, se ha sugerido que la inflamación crónica de bajo grado está ligada también al tejido adiposo visceral (Garruti *et al.*, 2009). La proteína C reactiva (CRP, del inglés, C reactive protein) es un marcador de inflamación producida en el hígado en respuesta a un aumento de IL-6 y que suele tomarse en cuenta en esta patología. Diversos estudios han demostrado que un aumento de grasa abdominal, así como de glucosa en sangre, tienden a aumentar los niveles de CRP, lo cual indica el desarrollo de procesos inflamatorios. Se encontró que las mujeres con mayor contenido de tejido adiposo visceral mostraron niveles más altos de CRP que aquellas con menor tejido adiposo visceral, por tanto, secretaban más IL-6 mediado por el inflamasoma. Otro marcador importante es el recuento de leucocitos, puesto que si sus niveles incrementan podría estar involucrado un aumento de IL-1 β y/o del factor de necrosis tumoral alpha (TNF- α , del inglés, Tumor Necrosis Factor Alpha), otra citoquina proinflamatoria involucrada en el proceso y secretada por el NLRP3 de macrófagos del tejido adiposo, que junto con IL-6 es capaz de interrumpir la vía de señalización de la insulina (Rostamtabar *et al.*, 2020).

Las ROS también juegan un papel importante en el desarrollo de las anomalías ováricas características del síndrome, puesto que un aumento de las ROS altera la fisiología ovárica normal y estimula las vías de señalización del inflamasoma, resultando en la formación de quistes ováricos y disfunción ovulatoria (Boots & Jungheim, 2015). Aquellos pacientes que presentan SOP y resistencia a la insulina tienen mayor actividad de NADPH oxidasa, así como de óxido nítrico sintasa, además de hiperglucemia; esto sugiere que el aumento de ROS tiene mayor significación en pacientes con obesidad respecto a los que mantengan un peso adecuado. El estrés oxidativo que se produce con el aumento de ROS favorece la prevalencia de un estado inflamatorio que deriva en las anomalías ováricas mencionadas anteriormente (Miyamoto *et al.*, 2010) (Figura II).

Los AGEs (del inglés, advanced, glycation end products) son productos finales de glicación avanzada y un aumento de su producción en el organismo puede alterar el metabolismo y acentuar los síntomas del SOP. Estos productos se forman cuando proteínas o lípidos se unen de forma no enzimática a la glucosa, por lo tanto, en condiciones de hiperglucemia, la producción de AGEs se acelera, aunque también

influyen ciertos alimentos altos en grasas y azúcares, que cocinados a altas temperaturas forman AGEs que serán absorbidos al ser consumidos (Siddiqui, *et al*, 2022). Los receptores de AGEs (RAGEs, del inglés, receptors for advanced glycation products) se encuentran en la membrana plasmática y son receptores proinflamatorios. Se ha observado una mayor expresión de RAGEs en el tejido ovárico y adiposo de mujeres con SOP, que trae como consecuencia fallos en la síntesis de esteroides a partir de colesterol. Esto es importante porque un aumento de esteroides afecta al desarrollo de los folículos y además contribuye al hiperandrogenismo característico del SOP, que conduce a la activación del NLRP3. Adicionalmente, se ha visto una correlación positiva entre el aumento de AGEs, el y el estrés oxidativo, que a su vez activa al TNF- α y a las citoquinas inflamatorias IL-1 β e IL-6 que trabajan con el NLRP3 (Siddiqui, *et al*, 2022) (Figura II).

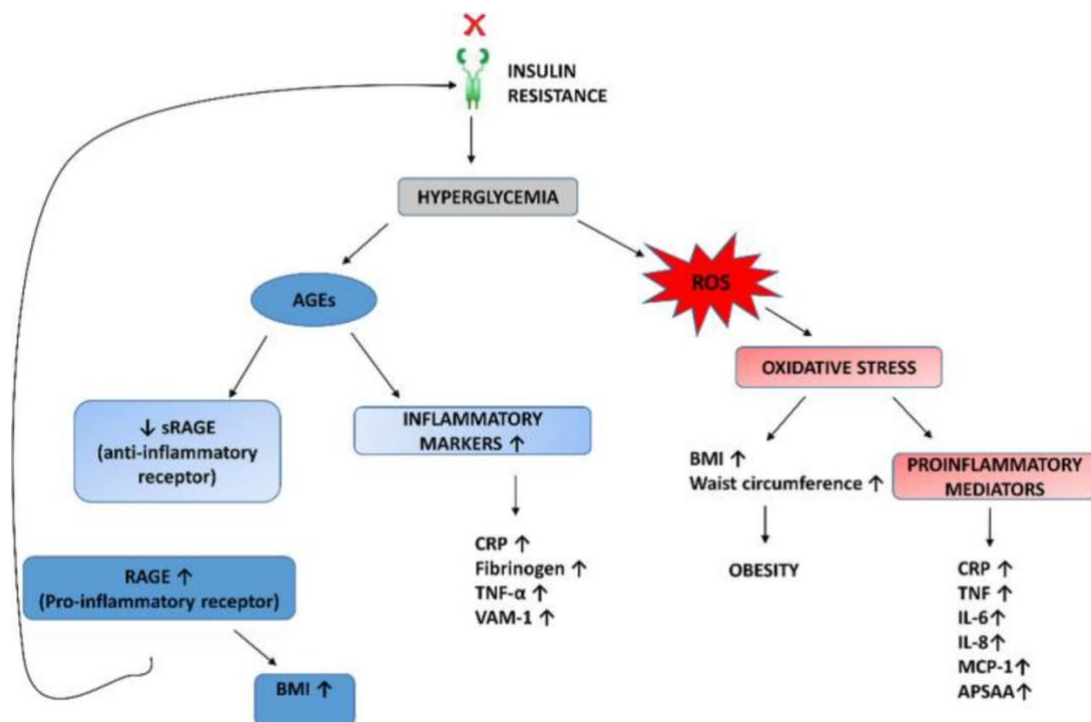


Figura II: Relación entre la hiperglucemia, el estrés oxidativo y las AGEs en el SOP. Las AGEs desencadenan respuestas inflamatorias. Los RAGEs contribuyen al desarrollo de resistencia a la insulina, llevando al desarrollo de hiperglucemia. Bajo altos niveles de glucosa en sangre, se acelera la producción de AGEs y formación de ROS, llevando a un estado de inflamación crónica mediada por el NLRP3, las citoquinas IL-1 β , IL-6 y el TNF- α (Siddiqui *et al*, 2022).

En cuanto a los tratamientos utilizados para el SOP, muchos de los medicamentos, como la metformina, se dirigen a un aumento en la sensibilidad a la insulina y reducción de los niveles de glucosa, de modo que se logre regular la absorción de glucosa. Además, el efecto de esta sustancia contribuye a la reducción de la producción de andrógenos, puesto

que reduce la actividad del citocromo P450c-17 α , o CYP17A1, una enzima clave en la síntesis de esteroides, que se encuentra sobreexpresada en mujeres con SOP como consecuencia del factor de hiperinsulemia presente en estas pacientes. A pesar de que la metformina no aumenta la calidad de la ovulación, si tiene un efecto protector contra la inflamación, gracias a que participa en la regulación de la familia let-7 de microRNAs, implicados en la expresión de genes inflamatorios, inhibiendo la expresión de ciertas citoquinas, como IL-6 y TNF- α , que también suelen estar sobreexpresadas en mujeres con SOP (Rostambar *et al.*, 2020).

Envejecimiento Ovárico Prematuro (EOP):

Las mujeres con esta patología presentan una disminución acelerada de su reserva ovárica natural, con una tasa de atresia folicular mucho mayor a la de las mujeres normales. Uno de los síntomas predictores de dicha enfermedad es la irregularidad del ciclo menstrual, presentándose, en determinados casos, amenorrea de hasta 4 meses en mujeres menores de cuarenta años. En otros casos, los niveles de FSH aumentan y los niveles de estradiol disminuyen desde edades tempranas. El ciclo menstrual de estas mujeres es aparentemente normal, lo que hace difícil un diagnóstico temprano. En un ciclo ovárico normal, se presenta un aumento de FSH, acompañado de una disminución de estradiol, generando las condiciones necesarias para la maduración de los folículos primarios y la liberación de LH, de modo que el folículo dominante madura antes de culminar el ciclo y se produce la ovulación. Sin embargo, si esta secreción de FSH es sobreestimada, podría generarse un agotamiento prematuro de los folículos puesto que maduran más folículos de los esperados en cada ciclo. En casos de amenorrea prolongada, lo que ocurre es que los folículos primarios no maduran por déficit en la regulación de FSH y estradiol, con lo cual se presenta atresia folicular en etapas muy tempranas del ciclo, mostrándose nuevamente una irregularidad en el mismo. Si esto ocurre descontroladamente, podría resultar en una disminución exponencial de la reserva ovárica y aparición de menopausia temprana (Callejo & Coroleu, 2007). La infertilidad en mujeres con EOP aumenta su probabilidad cuando existen antecedentes genéticos en su historia familiar y/o cuando se presenta resistencia a la insulina, obesidad, diabetes, enfermedades cardiovasculares, etc. (Osorio *et al.*, 2022).

Algunos factores intrínsecos asociados al envejecimiento, como la acumulación de ácido úrico, ADN deteriorado, y agregados de proteínas, contribuyen al estrés celular y por

tanto propician la respuesta inflamatoria. Una inflamación crónica en el sistema reproductivo es un claro potenciador de atresia folicular y menopausia temprana. En un estudio reciente con modelos de murinos preclínicos, se encontró que tanto los niveles de NLRP3 como de ASC aumentaron considerablemente en individuos de edad más avanzada (Lliberos *et al.*, 2021). Por otro lado, se observó que la supresión de la inflamación en dichos ratones retrasaba el agotamiento de su reserva ovárica, disminuyendo la desaparición de los folículos que quedaban. MCC950 es un conocido inhibidor para NLRP3, su uso se ha asociado con un aumento de la fertilidad en los ratones a niveles similares a los presentes en otros ratones carentes del gen codificante para proteínas del inflamasoma (Navarro-Pando *et al.*, 2021).

Las ROS también juegan un papel importante en la respuesta inflamatoria del EOP. De forma similar a lo que ocurre en SOP, un exceso de ROS puede favorecer el trabajo de NLRP3 en conjunto con NF- κ B, así como generar estrés oxidativo en el organismo.

Entre los tratamientos efectivos para disminuir la expresión de genes de respuesta inflamatoria está el ginseng rojo coreano, capaz de disminuir los niveles de macrófagos a nivel ovárico y restaurar la reserva ovárica que había sido previamente deteriorada (Navarro-Pando *et al.*, 2021). Además, el uso de la técnica de moxibustión de la medicina tradicional china también ha dado respuestas positivas para esta patología, inhibiendo directamente la señalización de NLRP3 y caspasa-1, de modo que se protege la reserva ovárica reduciendo las probabilidades de piroptosis.

Endometriosis:

Este síndrome se manifiesta como una resistencia a la apoptosis de las células endometriales, sobre todo en zonas externas al útero. Estudios señalan que este fenómeno se manifiesta mediante la supresión de células inmunes, concretamente las *natural killer* (NK), portadoras de la proteína Fas, o APO-1, que es un receptor de membrana importante para ejecutar la muerte celular programada.

Las mujeres con endometriosis presentan altos niveles de inflamación en la cavidad peritoneal en comparación con mujeres sanas (Lebovic, D., *et al.*, 2001). Altos niveles de IL-6 en el líquido peritoneal han sido asociados con alteraciones en la movilidad del esperma, su capacidad de interacción con el óvulo y disminución de la capacidad de

implantación del embrión en el útero, favoreciendo de esta forma la infertilidad en mujeres con endometriosis (Punnonen *et al.*, 1996; Yoshida *et al.*, 2004). Por otro lado, las mujeres con endometriosis mostraron mayores cantidades de IL-18 en tejidos extrauterinos que las mujeres normales. El aumento de esta citoquina promueve la progresión de la endometriosis porque favorece la supervivencia de células endometriales ectópicas (Ahn *et al.*, 2016).

La dependencia de estrógenos es otra de las características de esta enfermedad. Estudios en modelos murinos mostraron que el receptor de estrógeno intracelular en el tejido endometrial activa al NLRP3, y aumenta la producción de IL-1 β . Esto demuestra así que el inflamasoma tiene una estrecha influencia en el desarrollo de la enfermedad, aunque a día de hoy los mecanismos implicados siguen sin ser completamente entendidos (Han *et al.*, 2015). Otros estudios en modelos preclínicos de la enfermedad soportan el papel del inflamasoma en el desarrollo de la endometriosis, al mostrar una mejora de esta condición mediante la inhibición de NLRP3 e IL-1 β , así como mediante la suplementación con la proteína TRIM24 (motivo tripartito 24, del inglés, tripartite motif containing 24), que inhibe la piroptosis de células estromales, evitando la propagación de tejido endometrial hacia zonas ectópicas mediada por el NLRP3 (Hang *et al.*, 2021).

Respecto a IL-1 β e IL-6, no solo contribuyen al desarrollo de la enfermedad promoviendo la proliferación de células endometriales y la formación de lesiones tisulares, sino que también estimulan la angiogénesis o formación de nuevos vasos sanguíneos para nutrir el tejido ectópico. También afectan la función de células inmunes como macrófagos y linfocitos, de modo que no se reconozca la migración celular hacia zonas extrauterinas (Lebovic, D., *et al.*, 2001).

Se ha evidenciado, en cuanto a tratamientos, que la inhibición de la ciclo-oxigenasa es útil para reducir los dolores producidos por esta complicación y también para regular la dismenorrea asociada. Otro medicamento conocido es el danazol, que ejerce efectos antigonadotrópicos e inmunosupresivos. El inhibidor de la fosfodiesterasa pentoxifilina también es utilizado en casos de endometriosis como agente antiinflamatorio, demostrando incluso, en modelos de endometriosis de ratones, la completa reversión de la infertilidad provocada (Lebovic, D., *et al.*, 2001).

Preeclampsia:

Las mujeres que manifestaron esta complicación presentaron altos niveles de NLRP3 en la placenta. Además, se observó que la liberación excesiva de ROS por parte de los trofoblastos activaba tanto a NLRP3 como a ASC (Mellembakken *et al.*, 2001). La inflamación durante la preeclampsia se dispara principalmente entre la decidua y la placenta (zonas de mayor contacto entre los tejidos del feto y de la madre) y uno de los detonantes puede ser también el colesterol y los cristales de ácido úrico, que actúan como DAMPs. Sin embargo, se ha descubierto que dicha inflamación puede ser combatida mediante sirtunina 1 (SIRT1), una histona deacetilasa recientemente estudiada, capaz de inhibir la activación de NLRP3 y disminuir las ROS. De forma similar, otros compuestos, como la silibinina, son capaces de inhibir la ruta de NF- κ B para reducir la respuesta inflamatoria (Matias *et al.*, 2019). La vitamina D también ejerce un efecto reductor de la expresión del inflamasoma, siendo beneficiosa en pacientes con preeclampsia o susceptibilidad a padecerla (Nunes *et al.*, 2022).

Otros estudios remarcan nuevamente que la hiperglucemia juega un papel fundamental en el desarrollo de la enfermedad, puesto que genera en las pacientes un perfil proinflamatorio y antiangiogénico en el primer trimestre del embarazo, así como fallos en la migración de células trofoblásticas durante dicho período (Han *et al.*, 2015a).

Adicionalmente, se ha relacionado la preeclampsia con un aumento en los niveles de colesterol y ácido úrico. Cuando los niveles de estos compuestos aumentan descontroladamente, el organismo los interpreta como señales de daño y conduce a la activación de NLRP3 a nivel de la placenta en mujeres embarazadas. Se han sugerido medicamentos inhibitorios de NLRP3 como tratamiento contra la preeclampsia, entre ellos MCC95, que reduce la expresión de IL-1 β desencadenada por el aumento descontrolado de colesterol y ácido úrico. (Stødle *et al.*, 2018).

Abortos espontáneos:

Los fallos en la regulación de NLRP3 a nivel endometrial también inducen abortos espontáneos sobre las veinticuatro semanas de gestación (D'Ippolito *et al.*, 2016). Investigaciones en modelos murinos muestran que la activación del inflamasoma afecta negativamente al trofoblasto, de modo que pierde funcionalidad con la producción

descontrolada de caspasa-1 y citoquinas IL-1 β e IL-18 por parte de los linfocitos T y los T helper, todo esto liderado por un exceso de NLRP3, de acuerdo a un estudio hecho con ratones (Lu *et al.*, 2019).

El trabajo de Chen *et al.*, 2023 sugiere la existencia de una vía de piroptosis mediada por las células de Hofbauer (HBCs) de la placenta con la sobreactivación de ATP y lipopolisacárido (LPS) que conllevan a la activación del inflamasoma y aumento de IL-1 β . En este mismo trabajo, se observa que pacientes que padecían de diabetes y obesidad eran propensos a efectos proinflamatorios y piroptosis en la placenta, que acababan en abortos espontáneos por activación del NLRP3 y secreción de IL-1 β , con influencia también de un mayor estrés oxidativo en los trofoblastos que presentaban estos individuos.

El β -hidroxybutirato es un compuesto efectivo en el tratamiento de pacientes que presentan abortos espontáneos; su efecto disminuye la actividad del NLRP3 y reduce la producción de citoquinas proinflamatorias (Hirata *et al.*, 2021). Por otro lado, el zarcillo de calabaza (*Cucurbita moschata Duchense*) también tiene propiedades antiinflamatorias y disminuye la actividad del inflamasoma (Tamura *et al.*, 2017); el extracto de esta planta medicinal ha demostrado una reducción en la producción de IL-6 y TNF- α , por la presencia del compuesto rutina, o vitamina P, pudiendo ser implementada como parte del tratamiento (Jeong *et al.*, 2017).

Partos prematuros:

Los partos prematuros se desencadenan como consecuencia de la inflamación en el líquido amniótico antes de las 37 semanas de gestación, induciendo contracciones de forma prematura. Se encontró actividad acelerada del NLRP3, ASC y caspasa-1 en la membrana corioamniótica de pacientes que habían tenido partos prematuros, así como una sobreexpresión de IL-1 β e IL-18 e IL-6, en comparación a otras mujeres que habían experimentado partos a término. Se sugirió que la actividad de dichos factores es potenciadora de la piroptosis que dirige hacia dicha condición. Estos resultados fueron posteriormente confirmados mediante experimentos con ratones, donde también se logró revertir la potencialidad de los partos prematuros implementando MCC950 como inhibidor del NLRP3 (Gomez-Lopez *et al.*, 2017).

Experimentos posteriores con modelos de murinos inoculados con IL-1 α mostraron una mayor expresión de NLRP3 en el líquido amniótico y una mayor tasa de abortos espontáneos en comparación con ratones control (Motomura *et al.*, 2020). Contrariamente, la inhibición de NLRP3 en los ratones que habían sido inoculados con IL-1 α , disminuyó considerablemente el rango de abortos espontáneos.

Las alarminas son inductoras de esta complicación del embarazo, concretamente, HMGB1 se expresa en la membrana corioamniótica y aumenta la expresión de IL-1 β e IL-6, de la mano con la activación de NLRP3, AIM2 y la caspasa-1, por lo que promueven la piroptosis que desencadenará un aborto espontáneo (Negishi *et al.*, 2022; Playzo *et al.*, 2016).

La droga más recomendada para prevenir los partos prematuros viene siendo MCC950, además del uso de omega-3 (que aún se encuentra en estudio) que actúan contra la activación de AIM-2, la caspasa-1 y ASC. Sin embargo, aún es necesario ahondar más en la investigación de este tipo de tratamiento (Chen *et al.*, 2023).

Cáncer en órganos reproductivos:

Se ha evidenciado que el inflammasoma juega un rol importante en el desarrollo del cáncer, con la inducción de la caspasa-1 y las citoquinas inflamatorias previamente mencionadas. El cáncer de mama es la quinta causa de mortalidad femenina a nivel mundial; aunque no se ha constatado el papel del NLRP3 en este tipo de carcinogénesis, se intuye su participación por la presencia de IL-1 β en pacientes afectadas. Se encontró una sobreexpresión de dicha citoquina en el desarrollo de neoplasmas mamarios. La activación del inflammasoma, seguida de la liberación de IL-1 β y aunada a la señalización sobreestimulada del S1P contribuye al microambiente tumoral y la proliferación de las células cancerosas. Por otro lado, se demostró una reducción en la expresión de NLRP3 en macrófagos deficientes en el receptor para S1P, lo cual favorece también la metástasis, esta vez por efecto de inmunosupresión, ya que la respuesta inflamatoria sería insuficiente. (Moossavi, M., *et al.*, 2018).

Se conoce que el cáncer es una enfermedad caracterizada por el crecimiento exponencial de células con resistencia a la apoptosis, independientemente de su localización. Por lo tanto, la asociación de esta enfermedad con NLRP3 será similar en cualquier parte del

organismo. Se encontró que la glicoproteína CD200 desempeña un papel importante en el desarrollo del cáncer de cuello uterino, por su papel en la modulación del sistema inmune. CD200 pertenece a la superfamilia de las inmunoglobulinas y se expresa en muchos tipos celulares, incluyendo las células cancerosas. Cuando se une a su receptor en macrófagos y células dendríticas, puede tener efectos inmunosupresores que benefician a las células tumorales para evadir la respuesta inmune, pues se reprime la activación de NLRP3.

La inmunoterapia es una opción contra células cancerosas en órganos reproductivos femeninos y se puede aplicar de varias maneras. Una de ellas es potenciando el sistema inmunológico para combatir las células anormales, o bloqueando las proteínas que impiden que los linfocitos T ataquen a dichas células, mediante el uso de pembrolizumab y nivolumab, además de los tratamientos convencionales por quimioterapia y radioterapia ya conocidos (Rosero *et al.*, 2023).

DISCUSIÓN:

A pesar de que el sistema inmune tiene un rol, en primera instancia defensor contra elementos que puedan ser potencialmente dañinos para el organismo, es cierto que forma parte de un todo y se ve involucrado en el funcionamiento de otros sistemas. Una desregulación del mismo, sea por autoinmunidad generada por fallos en el discernimiento de lo ajeno, sobreestimulación de respuestas defensivas, o déficit en dichas respuestas, puede asociarse al desarrollo de múltiples patologías, que podrían ir entrelazadas entre sí.

El inflammasoma está presente y es necesario en los procesos reproductivos femeninos, Sin embargo, su desregulación puede alterar el funcionamiento de la ovulación, el ciclo menstrual e incluso el embarazo, dando lugar a complicaciones como las desarrolladas a lo largo de este trabajo y comprometiendo la fertilidad de las mujeres que las padecen.

Muchas enfermedades reproductivas presentan características sintomáticas asociadas al desarrollo de otras enfermedades en forma paralela, como lo es la diabetes o la resistencia a la insulina en pacientes con SOP, por ejemplo. Aunque la resistencia a la insulina que lleva al desarrollo de hiperglucemia y diabetes puede aumentar la expresión de IL-1 β y derivar en el desarrollo de SOP, también una paciente con SOP puede contribuir a dicha

hiperglucemia, predisponiendo a dichas mujeres a padecer más de una patología. Se trata por lo tanto de defectos que se retroalimentan de forma bidireccional.

Un aumento de glucosa en sangre puede activar las vías proinflamatorias y la liberación de IL-6, IL-1 β , TNF- α , NLRP3, etc., además de aumentar la producción de ROS, que a su vez promueven la sobreestimulación de la respuesta inflamatoria.

Respecto al cáncer, la IL-1 β , en principio, actúa como mediador para eliminar las células carcinogénicas, pero una hiperactividad de la misma podría reprimir a las células del sistema inmune, como células NK o linfocitos T, favoreciendo la proliferación de células cancerosas.

CONCLUSIONES:

A partir de la revisión de los estudios seleccionados para la realización de este trabajo de fin de grado, se han logrado los objetivos planteados y se ha profundizado tanto en el conocimiento general del inflamasoma como en los efectos adversos que un mal funcionamiento del mismo puede tener sobre la salud reproductiva femenina. Concluimos que:

- A pesar de que la presencia del inflamasoma es necesaria para detectar daños por PAMPs/DAMPs y desencadenar la correspondiente respuesta inflamatoria, su desregulación puede generar distintas patologías a nivel reproductivo, bien sea por una sobreproducción o deficiencia del mismo.
- El inflamasoma, especialmente el NLRP3, desempeña un papel crucial en las enfermedades femeninas humanas, gracias a que es responsable de la liberación de la caspasa-1, que a su vez potencia la liberación de las citoquinas inflamatorias IL-1 β e IL-18, las cuales, en exceso, pueden derivar en el desarrollo del SOP, EOP, endometriosis, preeclampsia, abortos espontáneos y cáncer en órganos reproductivos.
- El NLRP3 se activa como respuesta ante estímulos como hiperglucemia y podría desfavorecer la respuesta ovárica y uterina. La enfermedad más relevante en

términos de esta revisión es el SOP, en el cual hay una estrecha relación entre la inflamación, la disfunción ovárica y la insulina.

- Un aumento en la activación del NLRP3 promueve la atresia folicular y la disminución de la reserva ovárica, pudiendo resultar en EOP.
- La sobreproducción de NLRP3 en la placenta de mujeres embarazadas y el estrés oxidativo generado por ROS, constituye un riesgo para el desarrollo de preeclampsia. Además, las células trofoblásticas también se ven afectadas y esto aumenta el riesgo de abortos espontáneos.
- La inflamación amniótica por sobreexpresión de NLRP3 conlleva posibles contracciones prematuras y roturas de membrana antes de que termine el proceso de gestación.
- La inflamación crónica favorece a las células cancerígenas y la progresión tumoral en órganos reproductivos.
- Existen fármacos, como la metformina, que mejoran la sensibilidad a la insulina y reducen la inflamación mediada por NLRP3. Por otro lado, existen inhibidores del NLRP3, como MCC950 e inhibidores de ciclooxigenasa que reducen la respuesta inflamatoria sobreestimulada, dando como resultado una mejora en la preservación de la reserva ovárica, aumento de la fertilidad, reducción inflamatoria en distintos tejidos reproductivos y prevención de partos prematuros.
- Otros compuestos, como el danazol, la vitamina D, sibilina, β -hidroxibutirato e incluso extractos de origen natural, también han demostrado múltiples efectos positivos en el tratamiento de las enfermedades reproductivas femeninas desencadenadas por desregulación del inflamasoma.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

Ahn, S., Khalaj, K., Young, L., Lessey B., Koti, M., Tayade, C. (2016). “Immune Inflammation Gene Signatures in Endometriosis Patients”. *Fertility and Sterility*, 106(6). Pp. 1420-1431.e7.

Blanco E., Chao, L., Zhang, S., (2021). “NLRP3 Inflammasome: a new therapeutic target for high-risk reproductive disorders” *Chinese Medical Journal*, 134(1). Pp. 20-27.

Boots, C., Jungheim, E. (2015). “Inflammation and Human Ovarian Follicular Dynamics”. *Seminars in Reproductive Medicine*, 33(4). Pp. 270-275.

Callejo, J., Coroleu, B. (2007). Capítulo 1: Fisiología del Envejecimiento Ovárico. En M. Graña (Ed.). Capítulo 2: Concepto, Epidemiología Clínica y Diagnóstico del Fallo Ovárico Prematuro. En Neyro Bilbao, J., Elorriaga, M. (Ed.). *Fallo Ovárico Prematuro* (pp.01-25). Editorial Médica Panamericana.

Carmina, E., Oberfield, S., Lobo, R. (2010). “The Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents”. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 203(3). Pp. e201-205.

Chen, Y., Miao, C., Zhao, Y., Yang, L., Wang, R., Shen, D., Ren, N., & Zhang, Q. (2023). Inflammasomes in human reproductive diseases. *Molecular Human Reproduction*, 29(10). Gaad035.

CIRH Eugin Group. S.f. Recuperado de <https://www.cirh.es/fertilidad-faq/fallo-ovarico-prematuro/#:~:text=Se%20conoce%20como%20fallo%20ov%C3%A1rico,que%20cuenta%20se%20ha%20agotado> el 21 de marzo de 2024.

CIRH Eugin Group. 21 de octubre de 2020. Recuperado de <https://www.cirh.es/blog/que-es-la-endometriosis/> el 21 de marzo de 2024.

Cleveland Clinic. S.f. Recuperado de <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/17952-preeclampsia> el 21 de marzo de 2024.

Cridland, J., Curley, E., Wikes, M., Schroder, K., Sweet, M., Roberts, T., Ragan, M., Kassahn, K., Stacey, K. (2012). “The Mammalian PYHIN Gene Family: Phylogeny, Evolution and Expression”. *BMC Evolutionary Biology*, 12(140). Pp. 01-17.

D’Ippolito, S., Tersigni, C., Marana, R., Di Nicuolo, F., Gaglione, R., Rossi, E., Castellani, R. (2016). “Inflammasome in the Human Endometrium: Further Step in the Evaluation of the Maternal Side”. *Fertility and Sterility*, 105(1). Pp. 119-128.e5.

Garruti, G., Depalo, R., Vita, M., Lorusso, M., Giampetruzzi, F., Bellomo, A., Giorgino, F. (2009). “Adipose Tissue, Metabolic Syndrome and Polycystic Ovary Syndrome: From Pathophysiology to Treatment”. *Reproductive Biomedicine Online*, 19(4). Pp. 552-563.

Gomez-Lopez, N., Romero, R., Xu, Y., Plazyo, O., Unkel, R., Leng, Y., Than, N., Chaiworapongsa, T., Panaitescu, B., Dong, Z., Tarca, A., Abrahams, V., Yeo, L., Hassan, S. (2017). “A Role for the Inflammasome in Spontaneous Preterm Labor with Acute Histologic Chorioamnionitis”. *Reproductive Sciences*, 24(10). Pp. 1382-1401.

Grasso, E., Gori, S., Soczewski, E., Fernández, L., Gallino, L., Vota, D., Martínez, G., Irigoyen, M., Ruhlmann, C., Lobo, T., Salamone, G., Mattar, R., Daher, S., Pérez, C., Ramhorst, R. (2018). “Impact of the reticular stress and unfolded protein response on the inflammatory response in endometrial stromal cells”. *Scientific Reports*, 8(1). Pp. 1-12.

Han, S., Lear, T., Jerome, J., Rajbhandari, S., Snively, C., Gulick, D., Gibson, K., Zou, C., Chen, B., Mallampalli, R. (2015) “Lipopolysaccharide Primes the NALP3 Inflammasome by Inhibiting Its Ubiquitination and Degradation Mediated by the SCFFBXL2 E3 Ligase”. *The Journal of Biological Chemistry*, 290(29). Pp. 18124-18133.

Hang, Y., Tan, L., Cheng, Q., Liu, Q., Jin, Y. (2021). "E3 Ubiquitin Ligase TRIM24 Deficiency Promotes NLRP3/caspase-1/IL-1 β -Mediated Pyroptosis in Endometriosis". *Cell Biology International*, 45(7). Pp. 1561-1570.

Herrera, K. (2018). "Preeclampsia". *Sinergia*, 3(3). Pp. 8-12.

Hirata, Y., Shimazaki, S., Suzuki, S., Henmi, Y., Komiyama, H., Kuwayama, T., Iwata, H., Karasawa, T., Takahashi, M., Takahashi, H., Shirasuna, K. (2021). " β -hydroxybutyrate Suppresses NLRP3 Inflammasome-Mediated Placental Inflammation and Lipopolysaccharide-Induced Fetal Absortion". *Journal of Reproductive Immunology*, 148, 103433.

Instituto Nacional del Cáncer. S.f. Recuperado de <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/factor-nuclear-kappa-b#> el 22 de marzo de 2024.

Izzedin, R. (2012). "Aborto Espontáneo". *Liberabit* 18(1). Pp. 53-58.

Jeong, H., Choi, J., Lee, H., Cho, S., Park, J., Kim, W. (2017). "Inflammation Inhibitory Effect of Water Extract from Pumpkin's Tendril". *Food Science and Preservation*, 24(8). Pp. 1122-1128.

Lliberos, C., Liew, S., Mansell, A., Hutt, C. (2021). "The Inflammasome Contributes to Depletion of the Ovarian Reserve During Aging in Mice". *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8, 628473.

Lebovic, D. I., Mueller, M. D., & Taylor, R. N. (2001). "Immunobiology of endometriosis". *Fertility and Sterility*, 75(1). Pp. 1-10.

Lu, M., Ma, F., Xiao, J., Yang, L., Li, N., Chen, D. (2019). "NLRP3 Inflammasome as the Potential Target Mechanism and Therapy in Recurrent Spontaneous Abortions". *Molecular Medicine Reports*, 19(3). Pp. 1935-1941.

Matias, M., Gomes, V., Romao-Veiga, M., Rocha, B., Rezeck, P., Gorete, G., Peracoli, J., Serrao, M. (2019). "Silibinin Downregulates the NF- κ B Pathway and NLRP1/NLRP3 Inflammasomes in Monocytes from Pregnant Women with Preeclampsia". *Molecules*, 24(8). Pp. 1548.

Mellembakken, J., Aukrust, P., Hestdal, K., Ueland, T., Abyholm, T., Videm, V. (2001). "Chemokynes and Leucocyte Activation in the Fetal Circulation during Preeclampsia". *Hypertension*, 38(3). Pp. 394-398.

Miyamoto, K., Sato, E., Kasahara, E., Jikumaru, M., Hiramoto, K., Tabata, H., Katsuragi, M., Odo, S., Utsumi, K., Inoue, M. (2010). "Effect of Oxidative Stress During Repeated Ovulation on the Structure and Functions of the Ovary, Oocytes, and their Mitochondria". *Free Radical Biology & Medicine*, 49(4). Pp. 674-681.

Moossavi, M., Parsamanesh, M., Bahrami, A., Atkin, S., Sahebkar, A. (2018). "Role of the NLRP3 Inflammasome in Cancer". *Molecular Cancer*, 17(158). Pp. 1-13.

Motomura, K., Romero, R., García-Flores, V., Leng, Y., Xu, Y., Galaz, J., Slutsky, R., Levenson, D., Gomez-Lopez, N. (2020). "The Alarmin Interleukin 1- α Causes Preterm Birth Through the NLRP3 inflammasome". *Molecular Human Reproduction*, 26(9). Pp. 712-726.

Nagahashi, M., Abe, M., Sakimura, K., Takabe, K., Wakai, T. (2018). "The role of Sphingosine-1-Phosphate in Inflammation and Cancer Progression". *Cancer Science* 109(12). Pp. 3671-3678.

Navarro-Pando, J., Alcocer-Gomez, E., Castejon-Vega, B., Condés-Hervás, M., Mundi-Roldan, M., Muntané, J., Pérez-Pulido, A., Bullon, P., Wang, C., Hoffman, H., Sanz, A., Mbalaviele, G., Ryffel, B., Cordero, M. (2021). "Inhibition of the NLRP3 Inflammasome Prevents Ovarian Aging". *Science Advances*, 7(1). Pp. eabc7409.

- Negishi, Y., Shima, Y., Kato, M., Ichikawa, T., Ino, H., Horii, Y., Suzuki, S., Morita, R. (2022). "Inflammation in Preterm Birth: a Novel Mechanism in Preterm Birth Associated with Innate and Acquired Immunity". *Journal of Reproductive Immunology*, 154, 103748.
- Nunes, P., Romao-Veiga, M., Matias, M., Ribeiro, V., De Oliveira, L., Peracoli, J., Peracoli, M. (2022). "Vitamin D Decreases Expression of NLRP1 and NLRP3 Inflammasomes in Placental Explants from Women with Preeclampsia Cultured with Hydrogen Peroxyde". *Human Immunology* 83(1). Pp. 74-80.
- Osorio, W., Cano, J., Sanchez, F. (2022). "Envejecimiento Ovárico Prematuro". *Curso de Actualización en Ginecología y Obstetricia* (pp. 63-72). Recuperado de https://revistas.udea.edu.co/index.php/ginecologia_y_obstetricia/article/view/347152 el 13 de junio de 2024.
- Plazyo, O., Romero, R., Unkel, R. Balancio, A., Mial, R., Xu, Y., Dong, Z., Hassan, S., Gomez-Lopez, N. (2016). "HMGB1 Induces an Inflammatory Response in the Chorioamniotic Membranes that is Partially Mediated by the Inflammasome". (2016). *Biology of Reproduction*, 95(6), 130.
- Punnonen, J., Teisala, K., Ranta, H., Bennet, B., Punnonen, R. (1996). "Increased Levels of Interleukin-6 and Interleukin-10 in the Peritoneal Fluid of Patients with Endometriosis". *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 174(5). Pp. 1522-1526.
- Rostambar, M., Esmaeilzadeh, S., Tourani, M., Rahmani, A., Bae, M., Shirafkan, F., Saleki, K., Mirzababayi, S., Ebrahimpour, S., Reza Nouri, H. (2020). "Pathophysiological Roles of Chronic Low-Grade Inflammation Mediators in Polycystic Ovary Syndrome". *Journal of Cellular Physiology*, 236(2). Pp. 824-838.
- Rosero, D., Naranjo, T. (2023). "Inmunoterapia del Cáncer". *Repositorio Universidad Técnica de Ambato*, Pp. 1-25.
- Siddiqui, S., Mateen, S., Ahmad, R., Moin, S. (2022). "A Brief Insight Into the Etiology, Genetics, and Immunology of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)". *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 39(11). Pp. 2439-2473.
- Stødle, G., Silva, G., Tangerås, L., Gierman, L., Nervik, I., Dahlberg, U., Sun, C., Aune, M., Thomsen, L., Bjørge, L., Iversen, A. (2018) "Placental Inflammation in Preeclampsia by Nod-Like Receptor Protein NLRP3 Inflammasome Activation in Trophoblasts". *Clinical and Experimental Immunology*, 193(1). Pp.84–94.
- Suárez R., Buelvas N., (2015). "El Inflamasoma: Mecanismos de Activación". *Investición Clínica*, 56(1). Pp. 074-099.
- Tamura, K., Ishikawa, G., Yoshie, M., Ohneda, W., Nakai, A., Takeshita, T., Tachikawa, E. (2017). "Glibenclamide Inhibits NLRP3 Inflammasome-Mediated IL-1 β Secretion in Human Trophoblasts". *Journal of Pharmacological Sciences*, 135(2). Pp. 89-95.
- Terranova, P., Rice, M. (1997). "Review: Cytokine Involvement in Ovarian Processes". *American Journal of Immunology*, 37(1). Pp. 50-63.
- Vandanmagsar, B., Youm, Y., Ravussin, A., Galgani, J., Stadler, K., Mynatt, R., Ravussin, E., Stephens, J., Dixit, V. (2011). "The NLRP3 Inflammasome Instigates Obesity-induced Inflammation and Insulin Resistance". *Nature Medicine*, 17. Pp. 179-188.
- Yoshida, S., Harada, T., Iwabe, T., Taniguchi, F., Mitsunari, M., Yamauchi, M., Deura, I., Horie, S., Terakawa, N. (2004). "A Combination of Interleukin-6 and Its Soluble Receptor Impairs Sperm Motility: Implications in Infertility Associated with Endometriosis". *Human Reproduction (Oxford, England)*, 19(8). Pp. 1821-1825.

Zheng, D., Liwinski, T., Elinav, E. (2020). “Inflammasome Activation and Regulation: Toward a Better Understanding of Complex Mechanisms”. *Cell Discovery*, 6(36). Pp. 1-22.

Zhou, F., Li, C., Zhang, S. (2020)., “NLRP3 Inflammasome: A Neww Therapeutic Target for High-Risk Reproductive Disorders?”. *Chinese Medical Journal* 134(1). Pág. 20-27.