

# Actividad del inflammasoma NLRP3 en pacientes con amiloidosis por cadenas livianas (AL) con compromiso cardiaco y su asociación con mortalidad precoz. Estudio de Prueba de concepto.

Camila Peña-Ojeda<sup>1</sup>, Rodrigo L. Castillo, Paola Llanos, Luan Americo, Esteban Forray, Pablo Bustamante, Adolfo A. Paz, Emilio A. Herrera, Jose Manuel Matamala

1. Hospital del Salvador

**Introducción** El mayor factor pronóstico y de mortalidad precoz (MP) de la amiloidosis AL es la afectación cardíaca, que se explica por la infiltración de fibrillas de amiloide, pero también por la inflamación directa de la cadena liviana amiloidogénica en el miocardio. El inflammasoma NLRP3 es una estructura proteica intracelular que participa de la respuesta inflamatoria innata, que secreta la IL-1 $\beta$  y la IL-18 para finalmente activar la Caspasa-1 y causar muerte celular. No hay estudios clínicos que relacionen amiloidosis AL con el nivel del inflammasoma NLRP3. El objetivo de este trabajo fue evaluar la actividad del Inflammasoma NLRP3 y su asociación con el compromiso cardiaco y MP en pacientes con amiloidosis AL. **Métodos** Estudio observacional analítico prospectivo. Se recolectaron muestras de sangre periférica de pacientes con amiloidosis AL con y sin afectación cardiaca, controles sanos y pacientes con mieloma múltiple (MM). Se realizó estudio de expresión genética de NLRP3, ProIL-1 $\beta$ , ProIL-18, y proCaspasa-1 por RT-qPCR, y se estudió por ELISA las IL-1 $\beta$  e IL-18. En pacientes con amiloidosis AL se evaluó MP a los 3 meses desde el diagnóstico (MP3). Los datos se analizaron por distribución no paramétrica por test de Wilcoxon, expresándose como promedio  $\pm$  DS. Se realizó test de ANOVA para medidas repetidas para diferencias entre 2 o más grupos. Este estudio cuenta con la autorización del Comité de ética del SSMO, y se obtuvo consentimiento informado de todos los participantes. **Resultados** Analizamos 16 muestras: 8 pacientes con amiloidosis con compromiso cardiaco (AL cardiaco), 2 con AL no cardiaca y 6 controles sano. El grupo AL cardiaco presentó un aumento estadísticamente significativo de la expresión de NLRP3 ( $2,1 \text{ AU} \pm 0,5$ ), ProCaspasa-1 ( $1,79 \text{ AU} \pm 0,65$ ) y ProIL-18 ( $23,7 \text{ AU} \pm 3,3$ ) en comparación con los otros 2 grupos. En pacientes con AL cardiaca además se observó mayores niveles plasmáticos de IL-18 vs controles ( $p=0,03$ ) y vs pacientes con AL no cardiaca ( $p=0,04$ ) (Figura 1). Pacientes con MP3 vs pacientes vivos a los 3 meses, presentaron mayor expresión de ProCaspasa-1 ( $2,07 \text{ AU} \pm 0,47$  vs  $1,4 \text{ AU} \pm 0,33$ ) ( $p=0,03$ ), ProIL-1 $\beta$  ( $2 \text{ AU} \pm 0,33$  vs  $0,9 \text{ AU} \pm 0,33$ ) ( $p=0,02$ ) y Pro-IL18 ( $49,7 \text{ AU} \pm 11,7$  vs  $3,47 \text{ AU} \pm 4,7$ ) ( $p=0,04$ ), y mayores niveles de IL-1 $\beta$  ( $6,5 \text{ pg/mL} \pm 3,47$  vs  $4,27 \text{ pg/mL} \pm 2,28$ ) ( $p=0,003$ ) e IL-18 ( $498 \text{ pg/mL} \pm 254,15$  vs  $354 \text{ pg/mL} \pm 227$ ) ( $p=0,007$ ) (Figura 2). **Discusión** Según nuestro conocimiento este es el primer estudio que asocia amiloidosis AL con la actividad del inflammasoma NLRP3. En pacientes con AL cardiaca hubo mayor expresión de los componentes relacionados al inflammasoma NLRP3 y mayor nivel de IL-18 en plasma. Adicionalmente, el aumento de las variables medidas se relacionó a la MP3. Estos resultados podrían abrir la puerta a nuevos marcadores y a nuevos blancos terapéuticos que podrían mejorar la mortalidad precoz de estos pacientes. Se requiere comprobar estos resultados en una muestra mayor de pacientes.