

Inmunopatogenia de la Gota

Soledad Pérez S.

Becada de Inmunología Clínica,
Sección Inmunología y Alergología, Depto. de Medicina,
Hospital Clínico, Universidad de Chile

Resumen

La gota es un tipo de artritis gatillada por la cristalización de ácido úrico dentro de las articulaciones. Múltiples factores están involucrados en su desarrollo, constituyendo actualmente la hiperuricemia una condición estrechamente relacionada con el síndrome metabólico. Los humanos carecen de una enzima que degrada el ácido úrico llamada uricasa, lo que les confiere niveles de urato más elevados que otras especies animales. Se cree que esto sería un mecanismo adaptativo que entrega protección contra diversas noxas, dadas sus propiedades antioxidantes. Los cristales de urato monosódico pueden directamente iniciar la cascada inflamatoria a través de la activación del complemento y de diversos tipos celulares. Esto genera a nivel intracelular una cascada de transducción de señales que activarán un complejo catalítico multiproteico llamado inflammasoma, el cual es clave en la activación de caspasas inflamatorias, con el consecuente clivaje proteolítico de la pro-IL1 en IL1, que junto a otras citoquinas y mediadores tendrán un rol fundamental en la patogénesis de esta enfermedad. Avances en el conocimiento de esta patología han permitido identificar nuevos targets terapéuticos y desarrollar nuevas terapias que han mostrado resultados favorables en pacientes con fracaso a los tratamientos convencionales.

Palabras clave: Gota, inflammasoma, interleuquina 1.

Summary

Gout is a type of arthritis triggered by the crystallization of uric acid in the joints. Multiple factors are involved in its development, hyperuricemia currently constitutes a condition which is closely related to the metabolic syndrome. Humans lack an enzyme that degrades uric acid called uricase, which gives us urate levels higher than other animal species. It is believed that this is an adaptive mechanism that confers protection against various noxa, given its antioxidant properties. Monosodium urate crystals can directly start the inflammatory cascade through the activation of the complement and of various cell types. This leads to a cascade of intracellular signal transduction that will activate a multiprotein catalytic complex called

inflammasome, which is key in the activation of inflammatory caspases and the consequent proteolytic cleavage of the pro-IL1 in IL1, which together with other cytokines and mediators have a fundamental role in the pathogenesis of this disease. Advances in the understanding of this condition have allowed us to identify new therapeutic targets and develop new therapies that have shown favorable results in patients that do not respond to conventional treatments.

Key words: Gout, inflammasome, interleukin 1.

INTRODUCCIÓN

La gota es un tipo de artritis inflamatoria que es gatillada por la cristalización de ácido úrico en las articulaciones, siendo la principal condición predisponente la presencia de hiperuricemia.⁽¹⁾ La prevalencia en la población general es aproximadamente 8,4 por 1.000 personas y 4,1% en mayores de 75 años.^(2,3)

La gota está estrechamente relacionada con el síndrome metabólico, el cual consiste en resistencia a la insulina, obesidad, hipertensión e hipertrigliceridemia. De hecho, la hipertrigliceridemia se ha reportado en el 75%-80% de los pacientes gotosos, y un 22%-38% de los pacientes hipertensos presentan hiperuricemia previa al tratamiento, lo que aumenta posterior al uso de diuréticos.⁽³⁾

En mujeres la gota es de rara presentación hasta la edad de la menopausia, en que la prevalencia comienza a aumentar, probablemente debido a la pérdida del efecto estrogénico sobre los niveles de ácido úrico.⁽³⁾

Los principales factores de riesgo para presentar gota son: elevado consumo de purinas, alcohol, sobrepeso y obesidad.^(1,3) En forma adicional tenemos la presencia de enfermedades linfoproliferativas, medicamentos (diuréticos y aspirina en dosis bajas), defectos enzimáticos congénitos y factores raciales.⁽³⁾

Se caracteriza por tener un curso clínico intermitente y bastante doloroso, lo que lleva con el paso del tiempo al desarrollo de la gota tofácea crónica.⁽¹⁾

METABOLISMO DEL ÁCIDO ÚRICO

El ácido úrico es el producto final del metabolismo de las purinas en humanos. Los humanos tienen elevados niveles de ácido úrico en comparación con otros animales debido a que no expresan la uricasa, enzima encargada de degradar el ácido úrico a alantoína y dióxido de carbono.⁽²⁾

Aunque los humanos poseen el gen de la uricasa, éste es inactivo, postulándose que esto sería un mecanismo adaptativo, ya que el ácido úrico confiere protección contra enfermedades degenerativas, actuando como antioxidante.⁽²⁾

La gran mayoría de los pacientes con sobreproducción endógena de uratos tienen esta condición como resultado del aumento del recambio celular en trastornos inflamatorios y proliferativos, como cánceres hematológicos y psoriasis, por la exposición a fármacos quimioterápicos o hipoxia tisular.⁽¹⁾

Sólo un 10% de esta sobreproducción se debe a errores congénitos del metabolismo, tales como una sobreactividad de la 5' fosforibosil-1-pirofosfato sintetasa y la deficiencia de hipoxantina-guanina fosforibosil transferasa.⁽¹⁾

La cantidad de urato del organismo depende de un balance entre la ingesta dietaria, síntesis y la tasa de excreción.⁽¹⁰⁾ La hiperuricemia se debe a sobreproducción (10%), baja excreción (90%) y a una combinación de ambas. Un tercio de la eliminación de uratos es por el tracto digestivo, y el resto es por vía urinaria.⁽¹⁾

MECANISMOS DE FORMACIÓN DE CRISTALES DE URATO MONOSÓDICO

La solubilidad del urato en el líquido articular depende de varios factores, tales como: temperatura, pH, concentración de cationes, nivel de deshidratación articular, presencia de proteoglicanos, colágeno insoluble y condroitín sulfato que actúan como agentes nucleantes.^(1, 11)

Estos factores pueden explicar la predilección de la gota por la primera articulación metatarso falángica, que es periférica y de menor temperatura; de articulaciones osteoartrotríticas, que poseen desechos celulares, y dolor de aparición nocturna, por deshidratación intraarticular.⁽¹¹⁾

MECANISMOS DE INFLAMACIÓN INDUCIDA POR CRISTALES DE URATO MONOSÓDICO

La gota aguda es principalmente mediada por neutrófilos e iniciada por la capacidad de los cristales de urato de activar complemento, el cual opsoniza partículas, estimulando una respuesta fagocítica con fusión lisosomal, generación de estallido respiratorio y liberación de una gran variedad de mediadores inflamatorios.⁽¹⁾

Por otro lado, los cristales pueden interactuar direc-

tamente con las membranas lipídicas y proteínas a través de la disrupción de la membrana celular y el *cross-linking* de glicoproteínas de membrana en el fagocito. Esta interacción produce una activación de varias vías de transducción de señales, que incluye la proteína G, fosfolipasa C y D, tirosinas kinasas Src, proteínas kinasas ERK1/ERK2, entre otras.⁽¹²⁾

Esto finalmente llevará a la secreción de IL-8 por las células monocíticas, la cual juega un rol importante en el reclutamiento de neutrófilos y en la amplificación del proceso inflamatorio.⁽¹³⁾

La sinovitis neutrofílica es el sello de un ataque agudo de gota, y citoquinas como IL-1 y TNF- favorecen el influjo de éstos mediante la expresión de moléculas de adhesión endotelial. Por otro lado, quimioattractantes como C5, leucotrieno B4, factor activador de plaquetas, IL-8 y MCP-1 favorecen la transmigración de estas células al sitio de inflamación.⁽¹⁴⁾ Se ha determinado que la IL-8 por sí sola da cuenta aproximadamente del 90% de la actividad quimiotáctica de los neutrófilos en respuesta a los cristales de uratos, constituyendo así un potencial blanco terapéutico.^(13, 15)

Cabe destacar que modelos animales experimentales de gota han evidenciado que los monocitos y mastocitos participan durante fases tempranas de la inflamación, mientras que el infiltrado de neutrófilos ocurre en una fase posterior.⁽¹⁶⁾

Se ha demostrado que el estado de diferenciación de los fagocitos mononucleares determinará si los cristales gatillarán una respuesta inflamatoria. En líneas celulares menos diferenciadas la síntesis de TNF-, IL-1, IL-6, IL-8 y la activación celular endotelial ocurre después de la fagocitosis de cristales de urato, mientras que macrófagos bien diferenciados fallan en producir dichas citoquinas y en activar al endotelio.⁽¹⁷⁾

Estos hallazgos indican que los monocitos juegan un rol central en estimular un ataque agudo de gota, mientras que los macrófagos diferenciados tienen un rol antiinflamatorio en limitar la crisis.⁽¹⁾

RESOLUCIÓN ESPONTÁNEA DEL ATAQUE DE GOTA

Varios mecanismos están involucrados en la naturaleza autolimitada de la gota aguda, dentro de los cuales tenemos:⁽¹⁾

- 1) El *clearance* de los cristales de urato por macrófagos diferenciados *in vitro* se ha relacionado con la inhibición de los leucocitos y de la activación endotelial.
- 2) La apoptosis de los neutrófilos y el *clearance* de otras células apoptóticas es un mecanismo fundamental en la resolución del cuadro.

- 3) El TGF- β está en gran cantidad en los fluidos sinoviales de la gota aguda e inhibe la expresión del receptor de IL-1, evitando que esta citoquina ejerza su acción inflamatoria.
- 4) Una upregulación en la expresión de IL-10 ha demostrado limitar la inflamación inducida por urato en modelos experimentales y puede actuar como inhibidor natural de la inflamación gotosa.
- 5) Inactivación de mediadores inflamatorios mediante clivaje proteolítico, antagonista del receptor de IL-1, liberación de lipoxinas y otros mediadores antiinflamatorios.
- 6) El aumento de permeabilidad vascular permite la entrada de moléculas grandes, tales como apolipoproteína B y E y otras proteínas plasmáticas en la cavidad sinovial, las cuales contribuyen a la resolución espontánea de las crisis.

ROL DEL INFLAMASOMA

Son complejos citoplasmáticos multiproteicos que median la activación de enzimas llamadas caspasas. La caspasa 1 es de tipo inflamatorio y puede ser activada por los inflamasomas NALP1 y NALP3. Ésta, a su vez, cliva a la pro-IL1 a IL-1, y activa también a la IL-18 e IL-33, controlando de esta manera la maduración de algunas citoquinas proinflamatorias.⁽⁹⁾

El inflamasoma NALP3 pertenece a la familia de los receptores intracelulares Nod-like (NLR).⁽⁸⁾ Posee un dominio NACHT, el cual tiene una secuencia de nucleótidos que se une a ATP; un dominio LRR, que, al igual que en los receptores Toll, es capaz de reconocer patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) y un dominio de pirina que es crítica para la interacción con la proteína homotípica. Una molécula adaptadora llamada ASC une NALP3 con la caspasa 1.^(6, 18)

Los mecanismos de activación serían a través del reconocimiento de diferentes compuestos, como: RNA, ATP, compuestos antivirales imidazoquinolónicos (R837, R848), bajas concentraciones de potasio intracelular, luz ultravioleta UVB y cristales de pirofosfato de calcio dihidratado y de urato monosódico. Estos estímulos causarían una oligomerización de NALP3, reclutamiento de ASC y caspasa 1, formando un complejo activo enzimáticamente que es capaz de clivar a la pro-IL1 β .⁽⁹⁾

Además, diversos estudios han demostrado el rol de este inflamasoma en la respuesta de hipersensibilidad tipo IV o mediada por células, estableciendo así un nexo entre las respuestas inmunes innatas y adaptativas.⁽¹⁹⁾

La actividad del inflamasoma puede ser regulada por una variedad de proteínas citoplasmáticas, como las piri-

nas, y mutaciones en estas como en otras estructuras del inflamasoma se han asociado con susceptibilidad a desarrollar síndromes autoinflamatorios hereditarios, tales como síndromes de fiebre periódica.^(6, 8, 9)

SEÑALIZACIÓN VÍA TLR/IL-1

La función principal de los receptores Toll (TLR) en los mamíferos es reconocer ligandos microbianos para así iniciar rápidamente una respuesta inmune protectora.⁽²⁰⁾ Se han identificado 10 TLR humanos, y su estructura consiste en:⁽²¹⁾

- Un dominio extracelular LRR (leucine-rich repeat), el cual reconoce a los PAMP.
- Un dominio transmembrana.
- Un dominio citoplasmático TIR (Toll/IL-1 receptor) que es estructuralmente similar en TLR y en el receptor de IL-1 (IL-1R).

La principal cascada de señalización de los TLR e IL-1R es a través de una molécula adaptadora llamada factor de diferenciación mieloide 88 (MyD88), el cual es reclutado al dominio TIR después de la unión del ligando a los TLR o IL-1R. Posteriormente recluta otras moléculas que llevan a la activación de NF- κ B y a la transcripción de citoquinas y quimioquinas, tales como TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 y CXCL1.⁽⁶⁾

ROL DE LA INTERLEUQUINA 1

La IL-1 pertenece a una familia de citoquinas que incluye a la IL-1, IL-18, IL-33 y el receptor antagonista de la IL-1 (IL-1RA).⁽⁸⁾ Es una citoquina proinflamatoria sintetizada principalmente por monocitos y macrófagos y es fundamental en la inflamación gotosa.⁽⁶⁾

Su transcripción se induce a través de la estimulación de TLR o por citoquinas como TNF- α , que resulta en la generación de una forma inactiva, la proIL-1 β , que deberá ser clivada por la caspasa 1 para ser liberada al medio extracelular.^(6, 22)

Sus funciones biológicas son:⁽⁸⁾

- Inducir activación y proliferación de linfocitos.
- Inducir la expresión de moléculas de adhesión en células endoteliales.
- Inducir la expresión de ciclooxigenasa 2, proteínas de fase aguda como proteína C reactiva, amiloide sérico A y fibrinógeno.
- Inducir la producción de colagenasas por células sinoviales y de metaloproteinasas por condrocitos, por lo que juega un rol en las enfermedades caracterizadas por destrucción ósea y cartilaginosa.

ARTRITIS GOTOSA CRÓNICA

Clásicamente se desarrolla en pacientes que han tenido gota por varios años. Las citoquinas, quimioquinas, proteasas y oxidantes involucrados en la inflamación aguda inducida por cristales de urato también contribuyen a la inflamación crónica, lo que lleva a una sinovitis crónica, pérdida de cartílago y erosiones óseas.⁽¹⁾

Los tofos presentes en la superficie cartilaginosa pueden contribuir a la condrolisis a pesar de un adecuado tratamiento, tanto de la hiperuricemia como de los ataques agudos.⁽²³⁾ Los condrocitos fagocitan microcristales y son capaces de producir IL-1, óxido nítrico sintetasa inducible y metaloproteinasas de matriz, causando destrucción del cartílago articular.⁽²⁴⁾

Además, los cristales pueden reducir los efectos anabólicos de los osteoblastos, contribuyendo al daño óseo juxtaarticular.⁽²⁵⁾

MECANISMOS DE ACCIÓN DE FÁRMACOS USADOS EN EL TRATAMIENTO Y NUEVAS OPCIONES TERAPÉUTICAS

1) Antiinflamatorios no esteroideos: inhiben la acción de la ciclooxigenasa, con la consecuente inhibición de la producción de prostaglandinas a partir del ácido araquidónico de las membranas celulares.

2) Corticoides: activan genes que transcriben para proteínas antiinflamatorias y suprimen genes involucrados en la síntesis de múltiples proteínas inflamatorias, como citoquinas, quimioquinas y moléculas de adhesión. Esto produce una reducción del número y sobrevida de células inflamatorias en diversos tejidos.

3) Colchicina: inhibe la polimerización de los microtúbulos en los leucocitos, lo que afecta al reclutamiento de éstos en el sitio de inflamación y evita la interacción de los cristales con el dominio LRR del inflammasoma, inhibiendo la activación de éste y, por tanto, la liberación de IL-1.⁽⁶⁾

También altera el número y distribución de moléculas de adhesión en las células endoteliales, reduciendo la adhesión de los neutrófilos a las paredes vasculares.⁽⁶⁾

4) Alopurinol: inhibe a la xantina oxidasa, desviando el metabolismo hacia precursores más solubles (xantina e hipoxantina). Tiene la ventaja que reduce tanto los niveles séricos de ácido úrico como la excreción urinaria.⁽³⁾

5) Febuxostat: está actualmente en ensayos clínicos. Es un inhibidor no purínico de la xantina oxidasa y xantina dehidrogenasa. Sus ventajas son un mejor perfil de efectos colaterales, gran eficacia en reducir los niveles de ácido úrico séricos, buena eficacia en pacientes con insuficiencia renal y bien tolerado en personas alérgicas al alopurinol.⁽²⁶⁾

6) Uricasa: enzima que digiere tanto el urato sérico soluble como los depósitos insolubles. Una uricasa recombinante bacteriana (Rasburicasa) ha sido aprobada por la FDA para la prevención del síndrome de lisis tumoral.⁽²⁷⁾ El problema es que es altamente inmunogénica, poco tolerada y de vida media corta. Por esta razón se ha formulado una uricasa pegilada que está en pruebas clínicas y que estaría indicada en aquellos pacientes que fallan a las terapias convencionales o con acumulación masiva de tofos.⁽²⁸⁾

7) Anakinra: es el antagonista del receptor de IL-1. Un estudio en que se trató a 10 pacientes que fallaron o no toleraron la terapia estándar evidenció que en los tres días de terapia un 50%-100% (promedio 79%) de los pacientes mejoró en sus síntomas.⁽²⁹⁾

8) Inhibidores de caspasa 1: Estudios en que se usó el inhibidor VX-765 demostraron el bloqueo de la secreción de IL-1 por monocitos estimulados con lipopolisacáridos de pacientes con síndromes autoinflamatorios.⁽³⁰⁾

CONCLUSIONES

Existe una relación causal directa entre los niveles séricos de urato y el riesgo de presentar gota. Diversos factores, tales como hábitos dietarios, sobrepeso u obesidad, medicación concomitante, coexistencia de neoplasias o de enfermedades con alto recambio celular, defectos congénitos del metabolismo o incluso factores raciales pueden influir en el desarrollo de esta enfermedad.

En cuanto a la patogenia, los cristales de urato son capaces directamente de iniciar, amplificar y mantener una intensa reacción inflamatoria, ya que pueden estimular la síntesis y liberación de diversos mediadores humorales y celulares.

El rol del inflammasoma ha cobrado importancia no sólo en esta patología, sino también en los síndromes autoinflamatorios, constituyéndose en targets terapéuticos tanto sus subunidades como sus productos de clivaje.

La comprensión de la patogenia de esta enfermedad y de los procesos intra y extracelulares ha llevado a grupos de pacientes refractarios a los tratamientos convencionales a optar por tratamientos biológicos que apuntan a enzimas o citoquinas clave en el desarrollo de la inflamación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Choi H, Mount D, Reginato A. Pathogenesis of Gout. *Ann Intern Med* 2005; 143:499-516.
2. Agudelo C, Wise C. Gout: diagnosis, pathogenesis, and clinical manifestations. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13:234-239.
3. Falasca G. Metabolic diseases: gout. *Clinics in Dermatology* 2006; 24:498-508.
4. Pillinger M, Rosenthal P, Abeles Aryeh. Hyperuricemia and gout. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases* 2007; 65(3):215-221.
5. Pascual E, Pedraz T. Gout. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16:282-286.

6. Pope R, Tschopp J. The Role of Interleukin-1 and the Inflammasome in gout. *Arthritis & Rheumatism* 2007; 56(10):3183-3188.
7. Sidiropoulos P, Goulielmos G, Voloudakis G, Petraki E, Boumpas D, Inflammasome and rheumatic diseases: evolving concepts. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:1382-1389.
8. Pétrilli V, Martinon F. The inflammasome, autoinflammatory diseases, and gout. *Joint Bone Spine* 2007; 74:571-576.
9. Church L, Cook G, McDermott M. Primer: inflammasomes and interleukin 1 in inflammatory disorders. *Nature Clinical Practice Rheumatology* 2008; 4(1):34-42.
10. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman M. *Rheumatology*, 3rd ed., New York: Mosby 2003.
11. Fam AG, Stein J, Rubenstein J. Gouty arthritis in nodal osteoarthritis. *J Rheumatol* 1996; 23:684-9.
12. Liu R, O'Connell M, Johnson K, Pritzker K, Mackman N, Terkeltaub R. Extracellular signal-regulated kinase 1/extracellular signal-regulated kinase 2 mitogen-activated protein kinase signaling and activation of activator protein 1 and nuclear factor kappaB transcription factors play central roles in interleukin-8 expression stimulated by monosodium urate monohydrate and calcium pyrophosphate crystals in monocytic cells. *Arthritis Rheum* 2000; 43:1145-55.
13. Terkeltaub R, Zachariac C, Santoro D, Martin J, Peveri P, Matsushima K. Monocyte-derived neutrophil chemotactic factor/interleukin-8 is a potential mediator of crystal-induced inflammation. *Arthritis Rheum*, 1991; 34:894-903.
14. Springer TA. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm. *Cell* 1994; 76:301-14.
15. Nishimura A, Akahoshi T, Takahashi M, Takahashi K, Itoman M, Kondo H, et al. Attenuation of monosodium urate crystal-induced arthritis in rabbits by a neutralizing antibody against interleukin-8. *Leukoc Biol* 1997; 62:444-9.
16. Schiltz C, Liote F, Prudhommeaux F, Meunier A, Champy R, Callebert J, et al. Monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation in vivo: quantitative histomorphometric analysis of cellular events. *Arthritis Rheum* 2002; 46:1643-50.
17. Yagnik DR, Hillyer P, Marshall D, Smythe CD, Krausz T, Haskard DO, et al. Noninflammatory phagocytosis of monosodium urate monohydrate crystals by mouse macrophages. Implications for the control of joint inflammation in gout. *Arthritis Rheum* 2000; 43:1779-89.
18. Martinon F, Tschopp J. Inflammatory caspases and inflammasomes: master switches of inflammation. *Cell Death Differ* 2007; 14:10-22.
19. Watanabe H, et al. Activation of the IL-1beta-processing inflammasome is involved in contact hypersensitivity. *J Invest Dermatol* 2007; 127:1956-1963.
20. Doyle SL, O'Neill LA. Toll-like receptors: from the discovery of NF B to new insights into transcriptional regulations in innate immunity. *Biochem Pharmacol* 2006; 72:1102-13.
21. Lasker MV, Nair SK. Intracellular TLR signaling: a structural perspective on human disease. *J Immunol* 2006; 177:11-16.
22. Burns K, Martinon F, Tschopp J. New insights into the mechanism of IL-1 maturation. *Curr Opin Immunol* 2003; 15:26-30.
23. Yu KH. Intraarticular tophi in a joint without a previous gouty attack. *J Rheumatol* 2003; 30:1868-70.
24. Liu R, Liote F, Rose DM, Merz D, Terkeltaub R. Proline-rich tyrosine kinase 2 and Src kinase signaling transducer monosodium urate crystal-induced nitric oxide production and matrix metalloproteinase 3 expression in chondrocytes. *Arthritis Rheum* 2004; 50:247-58.
25. Bouchard L, de Medicis R, Lussier A, Naccache PH, Poubelle PE. Inflammatory microcrystals alter the functional phenotype of human osteoblast-like cells in vitro: synergism with IL-1 to overexpress cyclooxygenase-2. *J Immunol* 2002; 168:5310-7.
26. Schumacher Jr HR. Febuxostat: a non-purine, selective inhibitor of xanthine oxidase for the management of hyperuricaemia in patients with gout. *Expert Opin Investig Drugs* 2005; 14:893-903.
27. Rampello E, Fricia T, Malaguarnera M, The management of tumor lysis syndrome. *Nat Clin Pract Oncol* 2006; 3(8):438-47.
28. Sundry JS, Ganson NJ, Kelly SJ, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous PEGylated recombinant mammalian urate oxidase in patients with refractory gout. *Arthritis Rheum* 2007; 56(3):1021-8.
29. So A, De Smedt T, Revaz S, Tschopp J. A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout. *Arthritis Res Ther* 2007; 9(2):R28.
30. Wannamaker W, et al. (S)-1-((S)-2-([1-(4-amino-3-chloro-phenyl)-methanoyl]-amino)-3,3-dimethyl-butanoyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid ((2R,3S)-2-ethoxy-5-oxo-tetrahydro-furan-3-yl)-amide (VX-765), an orally available selective interleukin (IL)-converting enzyme/caspase-1 inhibitor, exhibits potent anti-inflammatory activities by inhibiting the release of IL-1 beta and IL-18. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 321:509-516.