

90 COLESTEROL COMO MODULADOR DEL INFLAMASOMA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL (EII)

congastro2025-90

Hector Molina¹, Jessica Astorga^{1,2}, Valentina Lopez¹, Katherine Munoz², Karen Dubois², Karen Toledo¹, Glauben Landskron,³ Marjorie de la Fuente⁴, Romina Fernandez,⁵ Lilian Flores⁶, Eleonora Festen², Rinse Weersma², Paulina Nunez^{5,6}, Rodrigo Quera⁶, Marcela A. Hermoso^{1,2}.

¹Laboratorio de Inmunidad Innata, Programa de Inmunología, Instituto de Ciencias Biomédicas (ICBM), Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago. Chile

²Department of Gastroenterology and Hepatology, University of Groningen, University Medical Center Groningen, The Netherlands

³Laboratorio de Inmunorregulación Intestinal, Departamento de Tecnología Médica, Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Santiago. Chile

⁴Laboratory of Biomedical Research (LIBMED), School of Medicine, Universidad Finis Terrae, Santiago, Chile.

⁵Centro de Enfermedades Digestivas, Programa de Enfermedades Inflamatorias Intestinales, Hospital San Juan de Dios, Santiago, Chile.

⁶Centro de Enfermedades Digestivas, Programa de Enfermedades Inflamatorias Intestinales, Clínica Universidad de Los Andes, Universidad de los Andes, Santiago.

INTRODUCCIÓN: La enfermedad inflamatoria intestinal (EII), que incluye colitis ulcerosa (CU) y enfermedad de Crohn (EC), se caracteriza por inflamación intestinal crónica. El colesterol intracelular puede activar el inflamasoma NLRP3, induciendo la liberación de IL-1p e IL-18, lo que podría contribuir a la patogenia.

OBJETIVO: Evaluar el rol del colesterol en la activación del inflamasoma NLRP3 y la secreción de IL-1p e IL-18 en mucosa colónica de pacientes con EII.

MÉTODOS: Se analizaron datos transcriptómicos (RNA-seq) de 1.000 pacientes con EII y biopsias colónicas. Se midieron colesterol, IL-1p e IL-18. En explantes y macrófagos THP-1 M0 se usó metil-β-ciclodextrina (MPCD) para secuestrar colesterol y MCC950 como inhibidor de NLRP3. Análisis estadístico: test de Kruskal-Wallis.

RESULTADOS: Se observó sobreexpresión de genes de transporte de colesterol y LDL-R en CU y EC, con disminución de ABCA1/ABCG1. Niveles de NLRP3, IL-1p e IL-18 estaban elevados. No se observaron cambios entre los grupos CU y EC. En CU, MPCD redujo colesterol e IL-18 ($p < 0,05$), sin afectar IL-1p; sin efecto en EC. MCC950 inhibió la activación del inflamasoma inducida por colesterol en macrófagos ($p < 0,0001$), pero no en explantes.

CONCLUSIÓN: El colesterol intracelular activa NLRP3 y potencia inflamación vía IL-18, especialmente en CU. Modular el metabolismo del colesterol podría ser estrategia terapéutica en EII.

Financiamiento: FONDECYT 1220702.

