

¿Qué queremos decir cuando decimos "inflamación"?

La inflamación está presente en numerosos trastornos en los que no hay daño tisular ni infección. Este artículo es una propuesta para redefinir el concepto clásico de inflamación

Autor: Antonelli M, Kushner I. *FASEB J.* 2017 May;31(5):1787-1791

Página 1

Resumen:

- La inflamación siempre se consideró como la respuesta al daño y la infección tisular. Actualmente se sabe que existe inflamación en numerosos trastornos donde no hay daño ni infección de los tejidos.
- Se informó aumento de la **proteína C reactiva**, un marcador de inflamación, en numerosos trastornos y hábitos de vida que se asocian con mala salud y que reflejan estrés metabólico leve.
- Se sabe asimismo que las moléculas que participan en el proceso inflamatorio también participan en el restablecimiento de la homeostasis normal. Por todo esto se sugiere redefinir la inflamación como la respuesta inmune innata a estímulos que pueden ser perjudiciales, como los gérmenes, las lesiones y el estrés metabólico

Introducción

Cada vez es más frecuente hallar que la inflamación participa en numerosos procesos patológicos. En un artículo publicado varios años atrás en la revista *The FASEB* se enumeraban 12 enfermedades no acompañadas de los clásicos signos de inflamación, de las que se responsabilizó a esta (1), entre ellas la aterosclerosis, la obesidad, la depresión, la enfermedad de Alzheimer, la esquizofrenia y la osteoporosis. A este listado se le pueden añadir el asma (2), la resistencia a la insulina (3) y la diabetes tipo 2 (4).

El concepto de inflamación siempre ha sido un poco **vago**, definido en líneas generales. Hace ya dos décadas que los autores de este artículo sugirieron que era hora de redefinir el término (5). Un libro actual de anatomía patológica define la inflamación como “una respuesta a las infecciones y al daño tisular que lleva a las células y moléculas de defensa del huésped desde la circulación a los lugares donde son necesarias a fin de eliminar los agentes causales” (6).

Es evidente que esta definición es **insuficiente**; muchos trastornos actualmente definidos como inflamatorios, entre ellos los ya mencionados, se producen en ausencia de infección, daño tisular o un agente causal aparente, por ejemplo la gota o las enfermedades autoinmunes.

Tras repasar los datos tal como evolucionaron históricamente, que llevaron a los médicos a la conclusión de que la inflamación estaba presente, los autores examinan brevemente algunas de la inmensa variedad de enfermedades que actualmente se cree que están asociadas con la inflamación. Analizan los posibles mecanismos que desencadenan la inflamación en estos trastornos, así como los supuestos propósitos a corto y a largo plazo del proceso inflamatorio en diferentes circunstancias.

Llegan así a la conclusión de que hay gran variedad de procesos inflamatorios, según los estímulos, los mecanismos desencadenantes y las funciones, y que difieren mucho unos de otros. Por último, proponen una definición de inflamación, modificada de la de Orozco et al. (7), que refleja los conocimientos actuales.

⋮ *La función fundamental de la inflamación es restablecer la homeostasis óptima*

► ¿CÓMO SE RECONOCIÓ HISTÓRICAMENTE LA INFLAMACIÓN?

El término “**inflamación**”, que en el inglés deriva de la palabra “llama”, debe su nombre a la presencia de calor y rubor, dos de los signos principales observados por Celsus (*circa* 25 AC a *circa* 50 DC) —rubor, tumor, calor y dolor)—en personas con inflamación aguda.

Posteriormente, se comenzaron a diferenciar variedades dentro de lo que se denominaba inflamación. Hace tiempo que se sabe que la inflamación no siempre se resuelve, que podría seguir por tiempo indefinido y que podría tomar la forma de purulencia, fibrosis o destrucción tisular persistentes, como en los abscesos o las cavidades tuberculosas.

En 1794, en una publicación póstuma, *A Treatise on the Blood, Inflammation and Gunshot Wounds*, John Hunter dividió la inflamación en tres grupos principales basados sobre su aspecto macroscópico: adhesiva, supurativa y ulcerativa (8).

Con la introducción de la microscopía en la medicina a mediados del siglo XIX, la inflamación se pudo diagnosticar histológicamente. Fue posible ver que los leucocitos polimorfonucleares eran las células predominantes en las primeras etapas de la inflamación aguda, mientras que los infiltrados celulares en gran medida consistían de monocitos/macrófagos y linfocitos en la inflamación crónica.

Un cambio importante en el concepto de inflamación se produjo cuando Rudolph Virchow (1821–1902), llegó a la conclusión de que **no había una sola entidad denominada “inflamación”** sino que existían diversos procesos inflamatorios. Diferenció **cuatro clases** de inflamación:

1. exudativa
2. infiltrativa
3. parenquimatosa
4. proliferativa

Virchow hizo hincapié en la importancia del estímulo inflamatorio y lidió sin éxito con la definición de inflamación durante toda su vida e incluso consideró la posibilidad de emplear un término diferente. (9).

Nuestros conocimientos sobre los mecanismos que intervienen en la inflamación se ampliaron notablemente, sobre todo en el último medio siglo y los criterios para llegar a la conclusión de la presencia de inflamación cambiaron. Se reconocieron numerosos mecanismos inmunitarios innatos, como las moléculas de reconocimiento de patrones, que señalan la necesidad de iniciar una respuesta inflamatoria.

Algunos, como los receptores tipo toll (RTT), reconocen microorganismos y otros reconocen el daño de los tejidos. Además, los RTT son importantes en otras enfermedades, como la gota, donde el RTT4 reconoce los cristales de urato. Tras el compromiso de sus ligandos, sigue un proceso complejísimo —la respuesta inmune innata— que culmina con la activación de muchos genes que codifican las proteínas que intervienen en la inflamación y la regulan.

Un ejército de mediadores puede participar, entre ellos múltiples citocinas, histamina, bradicinina, prostaglandinas, leucotrienos, factor activador de plaquetas, componentes del complemento, inflamasomas y una familia de moléculas promotoras de adhesión celular. Además, los hepatocitos producen marcadores circulantes de inflamación — proteínas de fase aguda, sobre todo proteína C reactiva (PCR) — en respuesta a las citocinas circulantes (10).

► INFLAMACIÓN LEVE

La inflamación leve se asocia con una cantidad sorprendente de enfermedades y hábitos de vida que a su vez se asocian con mala salud; estas enfermedades representan o reflejan estrés metabólico leve

Como resultado, actualmente llegamos a la conclusión de que existe inflamación cuando aumentan los valores de los elementos de la respuesta inmunitaria innata (por ej., mediadores extracelulares, como las citocinas inflamatorias o activación de mediadores intracelulares, como el factor de transcripción NF-κB). Además, en la actualidad se llega a la conclusión de que existe inflamación cuando hay aumento de las concentraciones de la proteína de fase aguda **PCR**, aunque sea modesto.

El aumento de la PCR (11) se considera prácticamente como sinónimo de inflamación. Como resultado surgió una nueva entidad, no del todo oficial: la “inflamación leve”, “inflamación subclínica,” o “microinflamación.” La inflamación leve no es consecuencia de daño tisular o infección, no se hallan los signos clásicos de inflamación y los valores de PCR están mínimamente aumentados en relación con los que acompañan la inflamación aguda tras el daño tisular o la infección. Estos aumentos modestos de la PCR (3 -10 mg/l) se encuentran en alrededor del 30% de la población de los EE.UU (12).

La inflamación leve se asocia con una cantidad sorprendente de enfermedades y hábitos de vida que a su vez se asocian con mala salud; estas enfermedades representan o reflejan **estrés metabólico leve**. El largo listado, que aquí se cita solo parcialmente incluye la exposición a irritantes ambientales, como el cigarrillo, la privación de sueño, la escasa actividad física, la fibrilación auricular, la hipertensión, el bajo peso al nacer, la hernia de disco, la disminución cognitiva, el síndrome de ovario poliquístico, habitar a grandes alturas (12, 13), la prehipertensión (14), la apnea obstructiva del sueño (15), los síntomas premenstruales (16), la alimentación poco saludable (17), la hipoxia (18), el aislamiento social (19, 20), ser soltero (21) y el envejecimiento (22, 23).

► EL CONTROL DE CALIDAD ES ESENCIAL PARA MANTENER LA HOMEOSTASIS

Los seres humanos no fueron diseñados de manera inteligente. Más bien fuimos armados sobre partes preexistentes, por mutaciones, variaciones y recombinaciones genéticas, en múltiples pasos, podríamos decir al **azar**, a través de millones de años. Las nuevas secuencias son **adaptaciones** de secuencias preexistentes. (24). Como cabría esperar en organismos que se desarrollaron de esta manera, **las cosas no siempre andan bien**.

Numerosos mecanismos de **control de calidad** son necesarios para evitar problemas debido a las pequeñas perturbaciones, que son parte de la vida cotidiana, que afectan la **homeostasis**. Es así como tenemos multitud de vías de retroalimentación, moléculas inhibitorias, la repuesta a proteínas desplegadas, proteínas de shock térmico, etc.

Claude Bernard, fundador de la medicina experimental, percibió que nuestras células viven en un medio interno bastante constante—the *milieu intérieur* (25). Más tarde afirmó que todos los mecanismos vitales siempre tienen un solo objetivo, mantener la uniformidad de la vida en el medio interno.

A primera vista, pareciera que la inflamación es una **excepción** a la afirmación de Bernard, ya que en la inflamación aguda se reemplazan los valores homeostáticos normales por nuevos valores de referencia, es decir, la respuesta de fase aguda en sentido amplio. En realidad la frase: “todos los mecanismos vitales” incluye a la inflamación. Es aparente que el propósito final de la inflamación en respuesta al daño tisular o a la infección es que los tejidos vuelvan a su estado normal, incluyendo la reparación y regeneración tisular, que son el equivalente anatómico de la **homeostasis metabólica**; las citocinas participan activamente en la reparación tisular (26).

Ahora se sabe que la inflamación también se puede inducir por el **estrés** y la mala función tisular en ausencia de infección o daño tisular evidente (27). La inflamación leve se produce cuando los cambios del medio interno óptimo conducen al estrés celular. Los macrófagos, las células dendríticas y una variedad de células centinela que controlan la homeostasis tisular reconocen estas desviaciones.

Recientemente se vio que las células linfocíticas innatas también son importantes para asegurar la homeostasis en los tejidos, aunque no se sabe bien por qué mecanismos actúan (28). Después se efectúan **ajustes** para restablecer el estado homeostático normal. Actualmente sabemos que la respuesta inflamatoria en estos casos participa en el restablecimiento del estado homeostático óptimo.

► LA INFLAMACIÓN PARTICIPA EN EL RESTABLECIMIENTO DE LA HOMEOSTASIS

Los límites entre los diversos sistemas orgánicos y las diferentes clases de actividad funcional son artificiales, un intento de imponer un orden conceptual en los fenómenos biológicos y no hay motivo para que la naturaleza los respete”

La respuesta a las proteínas desplegadas (RPD), una vía adaptativa esencial de señales intracelulares, es un ejemplo de los mecanismos de control que responden al estrés metabólico a fin de restablecer la homeostasis (29). El retículo endoplásmico (RE) es el lugar de la célula donde se pliega, se modifica, se clasifica y se transporta un tercio de las proteínas recién sintetizadas a su ubicación definitiva.

Las alteraciones de la homeostasis del RE desencadenan las vías de la RPD a fin de restablecer la homeostasis. Numerosos **estresores metabólicos** pueden crear estrés del RE, entre ellos la privación de glucosa, las perturbaciones de los niveles de calcio intraluminal, las citocinas, la alteración del estado de oxidorreducción celular, la hipoxia, las toxinas, los virus, el aumento del tráfico de proteínas y el exceso o la deficiencia de nutrientes (30).

En respuesta, el transporte general de proteínas disminuye y la expresión de proteínas, que señala las proteínas blanco para la degradación, aumenta. Una vez restablecida la homeostasis, el transporte global de mRNA se reanuda normalmente para permitir la supervivencia celular.

Estudios recientes revelan conexiones entre la RPD y la inflamación a múltiples niveles (31). La RPD induce muchos genes asociados a la inflamación, entre ellos las citocinas capaces de inducir proteínas de fase aguda. El factor de transcripción NF- κ B, que controla varios genes involucrados en la inflamación, puede ser activado por las tres vías de la RPD. El estrés del RE puede activar la familia del receptor tipo NOD, (*pyrin domain-containing-3 complex*, NLRP3) (29). El tejido adiposo de los obesos muestra aumento de las vías inflamatorias que lleva a aumento de la expresión del TNF- α y la IL-6, así como otros mediadores (32).

El CREBH, un factor de transcripción similar al factor de transcripción activador 6 (ATF-6), actúa en una respuesta de fase aguda donde el hígado es el mediador y se produce la transcripción de las proteínas de fase aguda PCR y hepcidina (33–35). Además, en respuesta al estrés metabólico, CREBH es fundamental para mantener la homeostasis lipídica por regulación de la expresión de los genes que participan en la lipogénesis hepática, la oxidación de los ácidos grasos y la lipólisis (36). Por último, el calcio liberado por el RE aumenta la producción de las especies reactivas del oxígeno por la mitocondria (37).

No debe sorprender que las moléculas que participan en el proceso inflamatorio participen también en el **restablecimiento** de la homeostasis normal. Ya en 1998 los autores de este artículo declararon que “los límites entre los diversos sistemas orgánicos y las diferentes clases de actividad funcional son artificiales, un intento de imponer un orden conceptual en los fenómenos biológicos y no hay motivo para que la naturaleza los respete” (5).

Okin y Medzhitov (38) señalan que los mediadores inflamatorios actúan sobre los tejidos blanco y alteran su estado,

favoreciendo el restablecimiento de la homeostasis tisular.

Las señales inflamatorias pueden intervenir en numerosas variables en los sistemas de homeostasis a través de las citocinas, las quimiocinas, las aminas biogénicas y los eicosanoides (39), influyendo así sobre el metabolismo. Por ejemplo, las citocinas inflamatorias TNF- α e IL-1 β activan la lipólisis e inhiben la gluconeogénesis; TNF- α hace que la grasa, el hígado y el músculo esquelético sean menos sensibles a la insulina y TNF- α e IL-1 β suprimen la expresión de GLUT2 y glucocinasa en las células β pancreáticas, haciéndolas menos sensibles a los valores de la glucemia (39).

► LOS PROCESOS INFLAMATORIOS Y UNA PROPUESTA DE DEFINICIÓN

La inflamación **aguda** y la inflamación **leve** difieren fenotípicamente y son desencadenadas por mecanismos diferentes.

- La **inflamación aguda** se acompaña por los signos clásicos de rubor, calor, tumor, dolor y una respuesta considerable de las proteínas de fase aguda y su objetivo inmediato es eliminar los agentes causales, eliminar el tejido necrótico y restablecer la integridad tisular. La inflamación en respuesta a la infección y el daño tisular es desencadenada por las moléculas de reconocimiento de patrones. En cambio, la inflamación aguda no se acompaña por los signos clásicos de la inflamación y manifiesta en el mejor de los casos una respuesta modesta de las proteínas de fase aguda.
- La **inflamación leve** es desencadenada por las células centinela que monitorean el estrés y la disfunción de los tejidos, que son **desviaciones del estado homeostático óptimo**.

La inflamación aguda y la inflamación leve comparten muchas de las mismas moléculas y células efectoras y el objetivo de restablecer el estado homeostático normal. En la actualidad sabemos que los episodios de gota aguda se desencadenan debido a la unión de los cristales de urato al TLR4 (40).

Otras clases de inflamación sin embargo, como la de las enfermedades **autoinflamatorias**, se producen por la desregulación de base genética de los componentes **supresores** de la respuesta inflamatoria, que causa episodios de inflamación sin ninguna finalidad. Los brotes agudos de las enfermedades autoinflamatorias habitualmente no son precipitados por estímulos externos. Las enfermedades autoinmunes se pueden considerar como una variedad de daño tisular en la que el estímulo persiste durante períodos prolongados.

El límite entre los ajustes homeostáticos adaptativos normales y la inflamación es indistinguible. ¿En qué punto llegamos a la conclusión de que es patológico —de que se trata de “inflamación”

En vista de estas diferencias significativas, quizás sería mejor considerar a la inflamación aguda y a la inflamación leve como entidades **separadas**. Las diferencias entre ambas entidades son tan notables como para que dos investigadores destacados en este campo sugirieran una nomenclatura distinta para la inflamación leve; se propusieron los términos **“parainflamación”** y **“metainflamación”** (inflamación desencadenada metabólicamente) (30, 41). Pero probablemente sea demasiado tarde.

Las palabras tienen una gama de significados que cambian con el tiempo. Si se aceptara la inflamación leve como perteneciente a la categoría “inflamación”, sería necesario redefinir la inflamación. En este trabajo se propone una modificación de la definición de Orozco *et al.* (7): “La inflamación es la respuesta inmune innata a los estímulos perjudiciales como los gérmenes, las lesiones y el estrés metabólico.” La función fundamental de la inflamación es restablecer la homeostasis óptima, al igual que sucede, según Claude Bernard, con todos los mecanismos del cuerpo.

Resumen y comentario objetivo: Dr. Ricardo Ferreira

Página 2

1. Weissmann, G. (2010) It's complicated: inflammation from Metchnikoff to Meryl Streep. *FASEB J.* 24, 4129–4132
2. Murdoch, J. R., and Lloyd, C. M. (2010) Chronic inflammation and asthma. *Mutat. Res.* 690, 24–39
3. Chambers, J. C., Eda, S., Bassett, P., Karim, Y., Thompson, S. G., Gallimore, J. R., Pepys, M. B., and Kooper, J. S. (2001) C-reactive protein, insulin resistance, central obesity, and coronary heart disease risk in Indian Asians from the United Kingdom compared with European whites. *Circulation* 104, 145–150
4. Donath, M. Y., and Shoelson, S. E. (2011) Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat. Rev. Immunol.* 11, 98–107
5. Kushner, I. (1998) Semantics, inflammation, cytokines and common sense. *Cytokine Growth Factor Rev.* 9, 191–196
6. Kumar, V., Abbas, A. K., and Aster, J. C. (2015) *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. Elsevier/Saunders, Philadelphia, PA
7. Orozco, L. D., Bennett, B. J., Farber, C. R., Ghazalpour, A., Pan, C., Che, N., Wen, P., Qi, H. X., Mutukulu, A., Siemers, N., Neuhaus, I., Yordanova, R., Gargalovic, P., Pellegrini, M., Kirchgessner, T., and Lusa, A. J. (2012) Unraveling inflammatory responses using systems genetics and gene-environment interactions in macrophages. *Cell* 151, 658–670

8. Turk, J. L. (1994) Inflammation: John Hunter's "A treatise on the blood, inflammation and gun-shot wounds." *Int. J. Exp. Pathol.* 75, 385–395
9. Heidland, A., Klassen, A., Rutkowski, P., and Bahner, U. (2006) The contribution of Rudolf Virchow to the concept of inflammation: what is still of importance? *J. Nephrol.* 19(Suppl 10), S102–S109
10. Gabay, C., and Kushner, I. (1999) Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N. Engl. J. Med.* 340, 448–454
11. Kushner, I., and Antonelli, M. J. (2015) What should we regard as an "elevated" C-reactive protein level? *Ann. Intern. Med.* 163, 326
12. Kushner, I., Rzewnicki, D., and Samols, D. (2006) What does minor elevation of C-reactive protein signify? *Am. J. Med.* 119, 166. e117-128
13. Kushner, I., Samols, D., and Magrey, M. (2010) A unifying biologic explanation for "high-sensitivity" C-reactive protein and "low-grade" inflammation. *Arthritis Care Res. (Hoboken)* 62, 442–446
14. Nandeesh, H., Bobby, Z., Selvaraj, N., and Rajappa, M. (2015) Prehypertension: is it an inflammatory state? *Clin. Chim. Acta* 451(Pt B), 338–342
15. Wu, W.T., Tsai, S. S., Shih, T. S., Lin, M.H., Chou, T. C., Ting, H., Wu, T.N., and Liou, S.H. (2015) The impact of obstructive sleep apnea on high-sensitivity C-reactive protein in subjects with or without metabolic syndrome. *Sleep Breath.* 19, 1449–1457
16. Gold, E. B., Wells, C., and Rasor, M. O. (2016) The association of inflammation with premenstrual symptoms. *J. Womens Health (Larchmt)* 25, 865–874
17. Park, K.H., Zaichenko, L., Peter, P., Davis, C.R., Crowell, J.A., and Mantzoros, C. S. (2014) Diet quality is associated with circulating C-reactive protein but not irisin levels in humans. *Metabolism* 63, 233–241
18. Eltzschig, H.K., and Carmeliet, P. (2011) Hypoxia and inflammation. *N. Engl. J. Med.* 364, 656–665
19. Heffner, K. L., Waring, M. E., Roberts, M. B., Eaton, C. B., and Gramling, R. (2011) Social isolation, C-reactive protein, and coronary heart disease mortality among community-dwelling adults. *Soc. Sci. Med.* 72, 1482–1488
20. Shankar, A., McMunn, A., Banks, J., and Steptoe, A. (2011) Loneliness, social isolation, and behavioral and biological health indicators in older adults. *Health Psychol.* 30, 377–385
21. Eaker, E.D., Sullivan, L.M., Kelly-Hayes, M., D'Agostino, R.B., Sr., and Benjamin, E. J. (2007) Marital status, marital strain, and risk of coronary heart disease or total mortality: the Framingham Offspring Study. *Psychosom. Med.* 69, 509–513
22. Rodier, F., and Campisi, J. (2011) Four faces of cellular senescence. *J. Cell Biol.* 192, 547–556
23. Cevenini, E., Monti, D., and Franceschi, C. (2013) Inflamm-aging. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 16, 14–20
24. Jacob, F. (1977) Evolution and tinkering. *Science* 196, 1161–1166
25. Kushner, I. (2015) Claude Bernard: a failed playwright. *Pharos Alpha Omega Alpha Honor Med. Soc.* 78, 22–28
26. Karin, M., and Clevers, H. (2016) Reparative inflammation takes charge of tissue regeneration. *Nature* 529, 307–315
27. Chovatiya, R., and Medzhitov, R. (2014) Stress, inflammation, and defense of homeostasis. *Mol. Cell* 54, 281–288
28. Artis, D., and Spits, H. (2015) The biology of innate lymphoid cells. *Nature* 517, 293–301
29. Wang, M., and Kaufman, R. J. (2016) Protein misfolding in the endoplasmic reticulum as a conduit to human disease. *Nature* 529, 326–335
30. Hotamisligil, G. S. (2006) Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 444, 860–867
31. Chaudhari, N., Talwar, P., Parimisetty, A., Lefebvre d'Hellencourt, C., and Ravanan, P. (2014) A molecular web: endoplasmic reticulum stress, inflammation, and oxidative stress. *Front. Cell. Neurosci.* 8, 213
32. Gregor, M. F., and Hotamisligil, G. S. (2007) Thematic review series: adipocyte biology. Adipocyte stress: the endoplasmic reticulum and metabolic disease. *J. Lipid Res.* 48, 1905–1914
33. Misra, J., Chanda, D., Kim, D. K., Cho, S. R., Koo, S. H., Lee, C. H., Back, S. H., and Choi, H. S. (2014) Orphan nuclear receptor Errg induces C-reactive protein gene expression through induction of ERbound Bzip transmembrane transcription factor CREBH. *PLoS One* 9, e86342 [Erratum]
34. Shin, D. Y., Chung, J., Joe, Y., Pae, H.O., Chang, K.C., Cho, G. J., Ryter, S. W., and Chung, H. T. (2012) Pretreatment with CO-releasing molecules suppresses hepcidin expression during inflammation and endoplasmic reticulum stress through inhibition of the STAT3 and CREBH pathways. *Blood* 119, 2523–2532
35. Zhang, K., Shen, X., Wu, J., Sakaki, K., Saunders, T., Rutkowski, D. T., Back, S. H., and Kaufman, R. J. (2006) Endoplasmic reticulum stress activates cleavage of CREBH to induce a systemic inflammatory response. *Cell* 124, 587–599
36. Zhang, C., Wang, G., Zheng, Z., Maddipati, K. R., Zhang, X., Dyson, G., Williams, P., Duncan, S. A., Kaufman, R. J., and Zhang, K. (2012) Endoplasmic reticulum-tethered transcription factor cAMP responsive element-binding protein, hepatocyte specific, regulates hepatic lipogenesis, fatty acid oxidation, and lipolysis upon metabolic stress in mice. *Hepatology* 55, 1070–1082

37. Zhang, K., and Kaufman, R. J. (2008) From endoplasmic reticulum stress to the inflammatory response. *Nature* 454, 455–462

38. Okin, D., and Medzhitov, R. (2012) Evolution of inflammatory diseases. *Curr. Biol.* 22, R733–R740

39. Kotas, M. E., and Medzhitov, R. (2015) Homeostasis, inflammation, and disease susceptibility. *Cell* 160, 816–827

40. Rasheed, H., McKinney, C., Stamp, L. K., Dalbeth, N., Topless, R. K., Day, R., Kannangara, D., Williams, K., Smith, M., Janssen, M., Jansen, T. L., Joosten, L. A., Radstake, T. R., Riches, P. L., Tausche, A. K., Liot'e, F., Lu, L., Stahl, E. A., Choi, H. K., So, A., and Merriman, T. R. (2016) The Toll-Like Receptor 4 (TLR4) variant rs2149356 and risk of gout in European and Polynesian sample sets. *PLoS One* 11, e0147939

41. Medzhitov, R. (2008) Origin and physiological roles of inflammation. *Nature* 454, 428–435

