

**Universidad de Ciencias Médicas de La Habana**  
**Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas Victoria de Girón**  
**Centro Nacional de Genética**



Instituto de Ciencias  
Básicas y Preclínicas  
**VICTORIA DE  
GIRÓN**  
UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS

## **Revisión Bibliográfica**

# **Enfermedades Autoinflamatorias Monogénicas**

**Autoras: Anaima Herrera Torres\***

**Leticia Domínguez Batista\***

**\* Residente de tercer año de Genética Clínica.**

**2021**

## **Resumen**

Las enfermedades autoinflamatorias constituyen alteraciones que se distinguen por una inflamación resultante de la disregulación del Sistema Inmune Innato. El concepto de autoinflamación fue propuesto en 1999 cuando se describió por primera vez el síndrome de hereditario de fiebre periódica y a partir de ese año se han estudiado varias enfermedades las cuales causan autoinflamación y cuyo origen se debe al efecto de la alteración en varios genes o en un solo gen. Las inflamomasopáticas, Interferonopatías y Relopáticas constituyen una amplia gama de estas enfermedades cuyo origen es monogénico y que tienen similitudes con otras enfermedades por lo cual se han propuesto varias pautas para su diagnóstico y tratamiento.

Palabras clave: Enfermedades autoinflamatorias, Sistema Inmune Innato, autoinflamación, monogénicas

## **Introducción**

La primera línea de defensa contra los agentes microbianos la constituye el sistema inmune innato. La inmunidad innata representa un ancestral sistema que evolucionó junto con los microorganismos y presenta elementos notablemente similares que han sido encontrados en insectos, peces, y algunas plantas. La primera función de este sistema es la protección contra potenciales infecciones por patógenos y para ello se llevan a cabo una serie de acciones como: la eliminación del sitio dañado, la reparación del daño celular, y la regulación de la respuesta adaptativa. Durante la infección, el patrón molecular asociado a patógenos (PAMPs) es reconocido por los receptores de reconocimiento de patrón que desencadena la producción de quimiocinas y citosinas inflamatorias IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$ , y de interferón tipo I. Alternativamente los signos de daño tisular conocidos como: daños asociados a patrones moleculares (DAMPs) son reconocidos para amplificar aún más la respuesta de estas citosinas, y se produce posteriormente los signos cardinales de la inflamación: rubor, tumor, calor y dolor. Además se produce el reclutamiento de células efectoras del sistema inmune, particularmente de los neutrófilos. Un ejemplo de receptores de reconocimiento de patrones lo constituye la larga familia de los receptores Toll-like (TLR) los que poseen sensores extracelulares e intravesiculares que están involucrados con el reconocimiento de productos bacterianos y virales. En muchos de los casos la respuesta inmune innata procede a remover los agentes infecciosos y resuelve la inflamación, en otros casos, esta activación desencadena una respuesta adaptativa, la elaboración de las células T efectoras y la formación de anticuerpos específicos dirigidos contra la influencia de agentes infecciosos.<sup>1, 2</sup> En contraste a lo antes expuesto, la autoinflamación representa un desorden y una respuesta inmune innata inapropiada. Los errores innatos del sistema inmune constituyen uno de los principales elementos que desencadenan esta respuesta, con la excesiva producción de citosinas inflamatorias, estos defectos dirigen la persistente activación de las células efectoras causando las características sistémicas o específicas que describen la inflamación.

El concepto de autoinflamación fue propuesto por primera vez en 1999, por Kastner y colaboradores, los que lo utilizaron para describir el síndrome hereditario de fiebre periódica que causa inflamación sistémica en ausencia de la clásica infección autoinmune y que incluyen un amplio contexto de enfermedades esporádicas, poligénicas y monogénicas<sup>3</sup>, siendo estas últimas las que motivaron a las autoras a realizar este trabajo de revisión con el objetivo de caracterizarlas desde el punto de vista genético, clínico y terapéutico.

## **Desarrollo**

### **Generalidades**

Las enfermedades autoinflamatorias constituyen alteraciones en el sistema inmune innato, causadas por defectos en los genes que lo regulan, lo cual induce una producción excesiva de citosinas inflamatorias tales como IL-1, IL-6, interferón tipo 1 y TNF.<sup>4</sup>

Típicamente, los pacientes presentan brotes de inflamación que se manifiestan con fiebre, elevación de los reactantes de fase aguda y un amplio rango de manifestaciones en tejidos y órganos. Aunque existen características clínicas diferentes que pueden ayudar en el diagnóstico diferencial de estas enfermedades, existe una superposición considerable en las presentaciones clínicas. Los criterios que se tienen en cuenta para establecer el diagnóstico incluyen: edad de comienzo, duración de la fiebre, tipo de lesión dermatológica, historia familiar y personal entre otras.<sup>5</sup> Sin embargo, existen problemas respecto a la aplicación del diagnóstico clínico de estas enfermedades: en primer lugar y exceptuando la enfermedad de fiebre recurrente, los criterios de clasificación clínica y diagnóstica no han sido desarrollados para la mayoría de las enfermedades conocidas, y en segundo lugar, los criterios clínicos propuestos carecen de precisión no son muy específicos ni sensibles. Es por ello, que es comprensible considerar que mutaciones en diferentes genes produzcan enfermedades similares (heterogeneidad no alélica o de locus) como ocurre en pacientes con el síndrome autoinflamatorio de resfriado familiar y en el síndrome de Aicardi-Goutières, los que se han relacionados con variantes causales en 3 y 8 diferentes genes, respectivamente.<sup>6</sup> Cuando se producen mutaciones en el mismo gen, puede haber diferencias en las manifestaciones de la enfermedad y su severidad, como se observa en las inflamomas y las enfermedades asociadas a las pirinas (heterogeneidad alélica).

Además, la expresividad de los síntomas de las enfermedades están influenciadas por la presencia de modificaciones genéticas alélicas, modificaciones epigenéticas y la influencia de factores ambientales incluyendo el tratamiento.<sup>7</sup> De acuerdo a todo esto, el diagnóstico molecular ha llegado a ser una parte integral en el manejo clínico en el cual los médicos de asistencia se apoyan para elegir el tratamiento apropiado.<sup>8</sup>

Algunos autores plantean que terapias biológicas dirigidas a la eliminación de citosinas específicas que provocan inflamación en estas enfermedades han sido altamente efectivas para disminuir la severidad de los síntomas.<sup>9</sup>

	Enfermedades	Gen	Proteína afectada	Herencia	Edad de comienzo	Características clínicas principales	Tratamiento
Inflamasomopatías	FMF	MEFV	Pirina	AR/AD	0-20 años	Peritonitis, Dolores articulares	Colchicina/anti-IL-1
	PAAND	MEFV	Pirina	AD	0-10 años	Dermatosis netrofilica	Anti-IL-1
	PAPA	PSTPIP1	CD2 BP 1	AD	1-16 años	Artritis juvenil, acné	Prednisona/anti-IL-1, anti-TNF
	MKD	MVK	Mevalonato quinasa	AR	Variable	Linfoadenopatía, rash cutáneo	Prednisona/anti-IL-1, anti-TNF
	NLRP3-AID (spectrum) CINCA/NOMID, MWS, FCAS	NLRP3	NLRP3	AD	Variable	Conjuntivitis, rash, malestar general, dolor articular	Anti-IL-1
	NLRP12-AID	NLRP12	Proteína Monarch 1	AD	Infancia	Rash cutáneo, ulcera aftosa, linfoadenopatía	Anti-IL-1/corticosteroids
	NLRC4-AID	NLRC4	NLRC4	AD	Infancia	Enterocolitis infantil	Anti-IL-1/anti-IL-18
	NLRP1-AID	NLRP1	NLRP1	AD	6 meses-10 años	Disqueratosis, artritis	Acitetrin, anti-IL-1
Interferonopatías	AGS	TREX1 RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1	Subunidad exonucleasa del complejo de las RNA H2 endonucleasas	AD/AR	Infancia, Juventud	Encefalopatía, hepatoesplenomegalia, lesiones en piel	Tratamiento sintomático, inhibidores JAK, inhibidores de la transcriptasa reversa
	PRAAS/CANDLE	PSMB3, PSMB4, PSMB8, PSMB9, POMP	Proteasoma	AR	Infancia	Erupciones cutáneas, lipodistrofia progresiva, hepatoesplenomegalia, miositis	Glucocorticoides, inhibidores JAK

	SAVI	TMEM173	Gen estimulador de interferón(STING)	AD	Infancia-Juventud	Vasculopatias, úlceras en piel, fenómeno de Raynaud	Inhibidores JAK
Relopatías Enfermedades relacionadas con NF-κB	Haploinsuficiencia A20	TNFAIP3	Proteína reguladora NF-κB, A20	AD	Variable	Úlceras orales, gastrointestinales y genitales, artralgia	Colchicina,corticosteroides sistémicos, anti-IL-1, anti-IL-6, anti-TNF
	Mutación bialélica RIPK1	RIPK1	Receptor de interacción de serina/treonina quinasa 1	-	Infancia	Poliartritis progresiva, enfermedad inflamatoria del intestino	HSCT con suceso en un paciente
	Deficiencia HOIL-1/HOIP	HOIL-1, HOIP	HOIP, HOIL-1 y SHARPIN (componentes de LUBAC)	AR	Infancia	Amilopectinosis, susceptibilidad a infecciones bacterianas y virales	HSCT
	ORAS	OTULIN	Otulin( proteasa deubiquitinadora)	AR	Infancia	Paniculitis, diarrea,	Anti-TNF
	Haploinsuficiencia RELA (p65)	P65	proteína asociada a REL	AD	Variable	Dolor abdominal, leucocitosis,úlceras mucocutáneas	Anti-TNF
Otros	DADA2	CECR1	Adenosina deaminasa 2	AR	Variable	Libedo reticular,anemia, faiga,dolor articular	Anti-TNF
	DIRA	IL1RN	Antagonista del receptor IL-1	AR	Infancia	Dolor articular,rash pustular	Bloqueador de IL-1
	DITRA	IL36RN	Antagonista del receptor IL-36	AR	Infancy	Psoriasis pustular, astenia	Bloqueador de IL-1, Anti-TNF
	TRAPS	TNFRSF1A	TNF	AD	Variable	Rash cutaneo,mialgias	Corticosteroides, Anti-TNF, anti-IL-1
	Enfermedad granulomatosa asociada a NOD2, Blau syndrome	NOD2	Inflamasoma NOD2	AD	Infancia-juventud	Dermatitis granulomatosa, artritis, uveítis	Anti-TNF

El cuadro anterior muestra algunas características de enfermedades autoinflamatorias monogénicas<sup>10</sup>, a continuación se describe el significado de las siglas utilizadas:

AD: autosómico dominante

AID: enfermedad inflamatoria asociada

AR: autosómico recesivo

CAMPS: Síndrome Pustular mediado por CAR D14, psoriasis

VELA: dermatosis neutrofílica típica crónica con lipodistrofia y síndrome de temperatura elevada

CINCA: Síndrome, articular, cutáneo y neurológico infantil crónico

DADA2: deficiencia de adenosina desaminasa 2

DIRA: deficiencia del antagonista del receptor de interleucina-1

DITRA: deficiencia del antagonista del receptor de la IL- 36

FCAS2: síndrome autoinflamatorio familiar frío 2

HOIL 1L: hemoxidadol RP2 ubiquitina ligasa1L

HOIP: proteína que interactúa con HOIL-1

HSCT: trasplante de células madre hematopoyéticas

LUBAC: complejo lineal de ensamblaje de cadena de ubiquitina

MKD: deficiencia de mevalonato quinasa

MWS: síndrome de Muckle Wells

NF- k B: factor nuclear potenciador de la cadena ligera kappa de células B activadas

NOD2: dominio de oligomerización de unión a nucleótidos que contiene proteína 2

NOMID: enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal

ORAS: tumor de ovario

OTU: síndrome autoinflamatorio relacionado con la especificidad de enlace (OTULIN)

PAAND: autoinflamación asociada a pirina con dermatosis neutrofílica

PAPA: artritis piógena, pioderma gangrenoso y síndrome de acné

RELA (p65): factor de transcripción p65

SAVI: vasculopatía asociada a picadura con inicio en la infancia

SHARPIN: interacción con el dominio RH asociado a proteína SHANK

TRAPS: síndrome de fiebre periódica asociado al TNF.

#### Acerca de las inflamomasopatías

Los inflamomas son complejos intracelulares multimoleculares que, cuando se activan en respuesta a patógenos o patrones moleculares asociados al peligro, catalizan la conversión de las potentes citocinas proinflamatorias IL-1 e IL-18 en sus formas maduras. Se han informado mutaciones de ganancia de función que producen EAI monogénicas diferentes.

#### Ejemplo:

Fiebre mediterránea familiar (FMF, por sus siglas en inglés) es la enfermedad autoinflamatoria más frecuente, especialmente en las poblaciones del este del Mediterráneo. La FMF se manifiesta con episodios recurrentes de fiebre y poliserositis.<sup>11</sup> Las mutaciones que causan enfermedades son hipermórficas, ocurren con mayor frecuencia en el dominio B30.2, en el cromosoma 16p13.3, y muestran un efecto de dosificación genética que reduce el umbral de activación de la pirina en el inflamosoma. El umbral inferior puede haber conferido una ventaja selectiva a los portadores heterocigotos contra *Yersinia pseudotuberculosis* y *Yersinia pestis* (la causa de la peste) y posiblemente puede explicar la alta tasa de portadores de población en los países

mediterráneos. Para evitar la fagocitosis, los dos patógenos inyectan efectores que inactivan RhoA, mientras que otros efectores promueven la fosforilación de la serina a pirina por PKN1 / 2 (serina / treonina-proteína quinasa N1 y 2) que permite la interacción de la pirina con las chaperonas 14-3-3.<sup>11, 12</sup>

#### Acerca de Interferonopatías

La vasculopatía asociada a SAVI (STING) con inicio en la infancia (SAVI) es una interferonopatía autoinflamatoria causada por mutaciones GOF en la proteína 173 transmembrana (TMEM173) que codifica STING (estimulador de genes de interferón). La mayoría de los pacientes se presentan en la infancia caracterizados por vasculopatía cutánea severa, daño tisular (a menudo con pérdida de tejido en dedos de los pies y manos) y enfermedad pulmonar intersticial (EPI), aunque se están describiendo casos de aparición más tardía y más leves con mutaciones STING adicionales. Las mutaciones iniciales se produjeron en el exón 5, que codifica el dominio de dimerización de STING, conducen al secuestro del retículo endoplásmico del compartimento intermedio de Golgi (ERGIC) / Golgi, y causan la activación constitutiva de IFN independiente de la estimulación cíclica de dinucleótidos.<sup>13, 14</sup>

Un segundo grupo de mutaciones se asigna al Exón 6 cerca del dominio de unión al dinucleótido cíclico (CBD), se supone que estas mutaciones alteran un sitio de unión putativo de un factor de retención STING. La importancia de las variantes STING que afectan la progresión de infecciones y susceptibilidad al cáncer han sido revisadas recientemente.<sup>15</sup>

#### Relopatías

Relopatía es un término recientemente acuñado para enfermedades autoinflamatorias causadas por la activación inapropiada del factor nuclear kappa-potenciador de la cadena ligera de las células B activadas (NF- $\kappa$ B). NF- $\kappa$ B juega un papel clave en la regulación de diversas respuestas inmunológicas, y se encuentra en casi todos los tipos de células. Entre otras funciones, NF- $\kappa$ B regula la supervivencia de las células B (vía no canónica), pero también es crítico para la generación de las respuestas inflamatorias, y puede ser activado por TNF, IL-1 y los receptores de reconocimiento de patrones (vía clásica o canónica). La pérdida de actividad de NF- $\kappa$ B se ha relacionado históricamente con la patogénesis de ciertas inmunodeficiencias humanas primarias (PID). Más recientemente varias enfermedades monogénicas resultantes de desregulación de NF- $\kappa$ B se han relacionado puramente con fenotipos autoinflamatorios, o han sido demostrado tener características clínicas mixtas de PID y de enfermedades autoinflamatorias.<sup>16</sup>

#### Diagnóstico de EAI

El NGS ahora ampliamente adoptado, también conocido como secuenciación masiva paralela o profunda, es un término amplio que abarca un número de tecnologías diferentes que comparten la capacidad de generar y analizar millones de secuencias por ejecución. Hay una gran cantidad de plataformas en las que NGS puede realizarse, y los detalles del método de secuenciación varían dependiendo del instrumento utilizado.<sup>17</sup>

En general, este proceso de secuencia implica la preparación de una biblioteca de fragmentos cortos de ADN a través de técnicas enzimáticas. Estas cadenas cortas de ADN son entonces ligadas a adaptadores genéricos in vitro. La amplificación se realiza por PCR y la Secuenciación posterior del amplicón se realiza por pirosecuenciación, secuenciación por ligadura o secuenciación por síntesis. El número de lecturas cortas

generadas a partir de este proceso debe alinearse con una secuencia de referencia. El software se ha desarrollado no solo para alinear las lecturas, sino también para determinar las desviaciones de una referencia. NGS se ha empleado en la evaluación diagnóstica de individuos con trastornos inflamatorios autosómicos. Se comparó el rendimiento de tres plataformas NGS en un estudio piloto que interrogaba 10 genes (MEFV, MVK, TNFRSF1A, NLRP3, NLRP12, NOD2, PSTPIP1, IL1RN, LPIN2 y PSMB8) de 50 casos con confirmación genética de trastornos autoinflamatorios.<sup>18</sup>

#### Tratamientos novedosos para las inflamomasopáticas

Las sulfonilureas promueven la secreción de insulina y se encontró que inhiben concomitantemente la activación de NLRP3, aparentemente bloqueando los canales de potasio dependientes de ATP.<sup>19</sup> Sin embargo, el derivado de sulfonilurea, MCC950, puede unirse directamente a NLRP3 e impedir sus modificaciones postraduccionales.<sup>20</sup>

#### Nuevos tratamientos para interferonopatías.

Las Janus quinasas (JAK) son mediadores de señalización esenciales de las citocinas que se han utilizado recientemente para tratar afecciones autoinflamatorias. Un total de 18 VELAS, SAVI y pacientes que padecen otras interferonopatías fueron tratados con Baricitinib inhibidor de JAK / 1/2 bajo un protocolo de intensificación de dosis. Los síntomas diarios y los marcadores inflamatorios, incluidos los biomarcadores de IFN, mejoraron en la mayoría de los pacientes, con el 50% de los pacientes con VELAS lograron una remisión completa. Otras condiciones inflamatorias están actualmente bajo consideración para la inhibición de JAK. Los inhibidores de moléculas pequeñas que se dirigen a STING se están desarrollando y pueden presentar un objetivo en SAVI y probablemente otras enfermedades mediadas por interferón en las que juega STING un papel importante.<sup>21</sup> Las manifestaciones inflamatorias mejoraron en pacientes con interferonopatías monogénicas CANDLE, SAVI con el efecto más significativo en CANDLE.<sup>22</sup>

### **Conclusiones**

- Las enfermedades autoinflamatorias ocurren por fallo en la respuesta inmune innata.
- La mayoría tienen un origen monogénico, donde se presentan mutaciones que provocan ganancia y/o pérdida de función
- Predominan las que se heredan con carácter autosómico recesivo.
- Constituyen una amplia gama de entidades nosológicas que tienen similitudes con muchas enfermedades desde el punto de vista clínico, reumatológico y dermatológico.
- La secuenciación ha sido un método muy usado en el diagnóstico de la mayoría de estas enfermedades
- El tratamiento en general se basa en prevenir las crisis agudas, reducir la inflamación crónica y prevenir la amiloidosis y otras secuelas o daño orgánico que llevan a la pérdida de funciones esenciales para la vida.

## **Referencias bibliográficas**

1. Netea MG, Balkwill F, Chonchol M, et al. A guiding map for inflammation. *Nat Immunol.* 2017; 18:826–31.
2. Pandey S, Kawai T, Akira S. Microbial sensing by Toll-like receptors and intracellular nucleic acid sensors. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014; 7:a016246.
3. Masters SL, Simon A, Aksentijevich I, et al. Horror autoinflammaticus: the molecular patho-physiology of autoinflammatory disease. *Annu Rev Immunol.* 2009; 27:621–68.
4. Manthiram K, Zhou Q, Aksentijevich I, Kastner DL. The monogenic autoinflammatory diseases define new pathways in human innate immunity and inflammation. *Nat Immunol* 2017;18:832-42
5. Federici S, Sormani MP, Ozen S et al. Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. *Ann Rheum Dis* 2015; 74:799-805.
6. Uggenti C, Lepelley A, Crow YJ. Self-awareness: nucleic acid-driven inflammation and the type I interferonopathies. *Annu Rev Immunol* 2019; 37:247.
7. Gattorno M, Hofer M, Federici S et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis* 2019 (in press) doi: 10.1136/annrheumdis-2019215048.
8. Federici S, Vanoni F, Ben-Chetrit E et al. An international Delphi survey for the definition of new classification criteria for familial Mediterranean fever, mevalonate kinase deficiency, TNF receptor-associated periodic fever syndromes, and cryopyrin-associated periodic syndrome. *J Rheumatol* 2019; 46:429-36.
9. Schnappauf O, Aksentijevich I. Current and future advances in genetic testing in systemic autoinflammatory diseases. *Rheumatol* 2019; 58:44-55.
10. Kacar M, Pathak S, Savic S. Hereditary systemic autoinflammatory diseases and Schnitzler's syndrome. *Rheumatology* 2019; 58:31-43.
11. Jamiloux Y, Lefeuvre L, Magnoti F, Martin A, Benezech S, Allatif O, et al. Familial Mediterranean fever mutations are activation threshold of the Pyrin inflammasome. *Rheumatology (Oxford)* 2018, 57:100-111.
12. Ratner D, Oming MP, Proux MK, Wang D, Gavrilin MA, Wewes MD et al. The *Yersinia pestis* effector YopM inhibits pyrin inflammasome activation. *PLoS Pathog* 2016, 12: e1006035.
13. Mukai K, Konno H, Akiba T, Uemura T, Waguri S, Kobayashi T et al.: Activation of STING requires palmitoylation at the Golgi. *Nat Commun* 2016, 7:11932.
14. Melki I, Rose Y, Uggenti C, Van Eyck L, Fremont ML, Kitabayashi N, Rice GI, Jenkinson EM, Boulai A, Jeremiah N et al.: Disease-associated mutations identify a novel region in human STING necessary for the control of type I interferon signaling. *J Allergy Clin Immunol* 2017, 140:543-552 e545.
15. Patel S, Jin L: TMEM173 variants and potential importance to human biology and disease. *Genes Immun* 2018 <http://dx.doi.org/10.1038/s41435-018-0029-9>.
16. Steiner A, Harapas CR, Masters SL, Davidson S. An update on autoinflammatory diseases: relopathies. *Curr Rheumatol Rep* 2018; 20:39.

17. Goodwin S, McPherson JD, and McCombie WR (Coming of age: ten years of next-generation sequencing technologies. *Nat. Rev. Genet.* 2016,17:333–351, <https://doi.org/10.1038/nrg.2016.49>
18. Rusmini M, Federici S, Caroli F, Grossi A, Bald M, Obici L et al. Next-generation sequencing and its initial applications for molecular diagnosis of systemic auto-inflammatory diseases. *Ann. Rheum. Dis.* 2016, 75:1550–1557, <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207701>
19. Hill JR, Coll RC, Sue N, Reid JC, Dou J, Holley CL et al. Sulfonylureas as concomitant insulin secretagogues and NLRP3 inflammasome inhibitors. *ChemMedChem* 2017, 12:1449-1457.
20. Coll RC, Robertson AA, Chae JJ, Higgins SC, Munoz-Planillo R, Inerra MC et al. A small-molecule inhibitor of the NLRP3 inflammasome for the treatment of inflammatory diseases. *Nat Med* 2015, 21:248-255.
21. Sanchez GAM, Reinhardt A, Ramsey S, Wittkowski H, Hashkes PJ, Berkun Y, et al. JAK1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of autoinflammatory interferonopathies. *J Clin Invest* 2018, 128(7):3041-3052.
22. Haag SM, Gulen MF, Reymond L, Gibelin A, Abrami L, Decout A, Heymann M, Goot FGV, Turcatti G, Behrendt R et al.: Targeting STING with covalent small-molecule inhibitors. *Nature* 2018, 559:269-273.