



Interação do NLRP3-Inflamassoma com doenças autoimunes: uma revisão de literatura

Interaction of NLRP3-Inflammasoma with autoimmune diseases: a literature review

Caíque L. S. Ferreira, Daniela V. Bottão, Gabriela A. Bachur, Gabriela S. Gomes, Lylyssany A. de Oliveira, Cristiane Tefé-Silva, Karina F. Zoccal*

Centro Universitário Barão de Mauá, Ribeirão Preto, Brasil.

RESUMO

Introdução: Dentre os mecanismos de proteção do sistema imunológico, está o complexo proteico-inflamassoma. Este complexo intracelular atua como sensor e mediador de sinais de perigo, sendo formado por três estruturas básicas: receptor do tipo NOD, proteína adaptadora ASC e pró-caspase1. Uma vez ativado, é capaz de induzir a maturação e a secreção de interleucinas, principalmente, IL-1 β e IL-18. No entanto, a desregulação dessa plataforma molecular tem sido associada ao desenvolvimento e progressão de muitas doenças inflamatórias e autoimunes. **Métodos:** Revisão bibliográfica utilizando como bases de dados o Google acadêmico, Medline, Center for Biotechnology Information (PubMed) e a biblioteca eletrônica Scientific Electronic Library Online (SciELO). A busca foi realizada em artigos publicados no período de 2000 a 2020, em português e/ou inglês, com as palavras-chaves inflamassoma, doença autoimune, artrite reumatoide, diabetes melittus tipo I, lúpus eritematoso sistêmico e esclerose múltipla. **Desenvolvimento:** Foi evidenciado uma relação etiológica das doenças autoimunes com a ativação do inflamassoma. Estudos demonstraram a importância do complexo proteico na regulação da imunidade inata e seu significado nas doenças autoimunes. **Conclusão:** Esta análise demonstrou que a perda da autotolerância envolvidas nas doenças autoimunes está substancialmente relacionada a produção exacerbada de citocinas IL-1 β e IL-18 devido aos genes alterados decorrentes à ativação do complexo-NLR-Inflamassoma.

Palavras-chave: Inflamassoma, doenças autoimunes, artrite reumatoide, diabetes melittus tipo I, lúpus eritematoso sistêmico, esclerose múltipla.

ABSTRACT

Introduction: Among the protection mechanisms of the immune system, there is the protein-inflammasome complex. This intracellular complex acts as a sensor and mediator of danger signals, being formed by three basic structures: NOD-type receptor, ASC adapter protein and pro-caspase1. Once activated, it is able to induce interleukin maturation and secretion, mainly IL-1 β and IL-18. However, the deregulation of this molecular platform has been associated with the development and progression of many inflammatory and autoimmune diseases. **Methods:** Bibliographic review using the academic Google, Medline, as databases. Center for Biotechnology Information (PubMed) and the Scientific Electronic Electronic Library Online (SciELO) electronic library. The search was carried out in articles published from 2000 to 2020, in Portuguese and / or English, with the keywords inflammasome, autoimmune disease, rheumatoid arthritis, type I diabetes mellitus, systemic lupus erythematosus and multiple sclerosis. **Development:** An etiological relationship between autoimmune diseases and inflammasome activation has been shown. Studies have demonstrated the importance of the protein complex in the regulation of innate immunity and its significance in autoimmune diseases. **Conclusion:** This analysis demonstrated that the loss of self-tolerance involved in autoimmune diseases is substantially related to the exacerbated production of cytokines IL-1 β and IL-18 due to the altered genes resulting from the activation of the NLR-Inflammasome complex.

Keywords: Inflammasome, autoimmune diseases, rheumatoid arthritis, type I diabetes mellitus, systemic lupus erythematosus, multiple sclerosis.

*Autor correspondente (corresponding author): Karina F. Zoccal
Centro Universitário Barão de Mauá
Rua Ramos de Azevedo, nº423, Jardim Paulista, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil.
CEP 14090-180
E-mail: karina_zoccal4@hotmail.com
Recebido (received): 06/01/2020 / Aceito (accepted): 09/05/2020

1. INTRODUÇÃO

Inflamassomas são complexos multiproteicos intracelulares, importante para a eliminação de patógenos ou células danificadas, que coordenam a defesa do hospedeiro durante respostas inflamatórias em células mieloides, especialmente macrófagos (YI, 2018). Este complexo deve ser rigorosamente regulado para evitar danos patológicos no hospedeiro, pois a ativação excessiva do inflamassoma pode também levar ao aparecimento de doenças autoimunes (SAAVEDRA *et al.*, 2015; SHARMA; KANNEGANTI, 2016).

Inicialmente, a ativação das respostas inflamatórias é desencadeada por receptores de reconhecimento padrão (PRRs) em resposta a uma diversidade de padrões moleculares associados à patógenos (PAMPs) e estímulos tanto extracelulares quanto intracelulares. Várias famílias de PRRs intracelulares, com destaque para receptores intracitoplasmáticos do tipo NOD (NLRs, NOD like receptors – NOD, nucleotide-binding oligomerization domain), criam um complexo de proteínas chamado de inflamassoma canônico, composto-se de um PRR, uma molécula adaptadora ASC (proteína contendo domínio de recrutamento) e enzima caspase-1. Esses inflamassomas resultam em uma cascata inflamatória, levando a ativação da caspase-1, tornando-se um heterodímero enzimaticamente ativo, composto por duas subunidades, p10 e p20, que conseqüentemente, causa a maturação e secreção das citocinas pró-inflamatórias interleucina (IL)-1 β e IL-18 (SHAO *et al.*, 2015; YI, 2018). Os PRRs NLRP1, NLRP2, NLRP3, NLRP6, NLRC4, NLRP9b12, pirina, ausente no melanoma 2 (absent in melanoma 2, AIM2) e interferon gamma-inducible protein 16 (IFI16) têm sido sugeridos na ativação do fator de transcrição NF- κ B e ativação da enzima caspase-1, resultando na maturação e secreção de IL-1 β e IL-18 (KOMADA & MURUVE, 2019). Até o momento, dentre os inflamassomas descritos, o mais estudado e caracterizado é o NLRP3. No entanto, os inflamassomas não canônicos ativam caspases alternativas, como a caspase 8, caspase 4, caspase 5 e caspase 11, que conduzem à morte celular e regulam o complexo inflamassoma que levam ao processamento e maturação de IL-1 β e piroptose (DUPAUL-CHICOINE & SALEH 2012, KAYAGAKI *et al.*, 2011; XIANG *et al.*, 2020). O termo piroptose é caracterizado como um processo de morte celular induzida por infecção, com ruptura da membrana plasmática, sendo altamente regulado e pró-inflamatório (TING *et al.*, 2008; XIANG *et al.*, 2020).

Dados da literatura relatam que o inflamassoma participa da patogênese de muitas doenças inflamatórias, cuja participação é moldada pelo tipo de ativação e influenciada pelo microambiente, criando, assim, um perfil patogênico diferente para cada doença (PAIVA-OLIVEIRA *et al.*, 2012). Além disso, foi demonstrado que o polimorfismo em genes associados ao inflamassoma têm sido relacionado a muitas doenças autoimunes, incluindo doença inflamatória intestinal (DII), artrite reumatoide (AR), lúpus eritematoso sistêmico (LES) e diabetes tipo 1 (DT1) (SHAW *et al.*, 2011; APUD *et al.*, 2015).

Por sua vez, as doenças autoimunes órgão-específicas

e sistêmicas, consistem na perda da capacidade do sistema imunológico do indivíduo em diferenciar o que é próprio (self) daquilo que não é próprio (non-self) (SOUZA *et al.*, 2010). Essa capacidade, denominada auto-tolerância é o que permite o indivíduo viver em harmonia com as próprias células e tecidos (COTRAN *et al.*, 2000) e com organismos não patogênicos. Contudo, tal capacidade se torna inoperante quando, um inflamassoma é ativado de forma não controlada provocando uma série de cascatas inflamatórias que levam à diferenciação e polarização de células T naive e secreção de citocinas, que podem induzir diferentes tipos de doenças autoimunes e reumáticas (SHIN *et al.*, 2019). Conforme dados publicados, a resposta inflamatória de maneira exacerbada devido a ativação do inflamassoma é interpretada pelo sistema imunológico como um sinal de perigo, devido a um dano tecidual pela degranulação de células como mastócitos e neutrófilos (PAIVA-OLIVEIRA *et al.*, 2012). Esse alerta reforça a resposta imune, retroalimentando a inflamação de forma positiva e impedindo, assim, um processo anti-inflamatório.

Dessa forma, o presente estudo tem como objetivo demonstrar a atuação do perfil do inflamassoma no envolvimento e progressão de doenças autoimunes, como LES, AR, Esclerose Múltipla (EM) e DT1. A compreensão desse complexo proteico pode facilitar a patogênese de muitas doenças autoimunes e contribuir para o avanço de “terapias-chaves” no futuro.

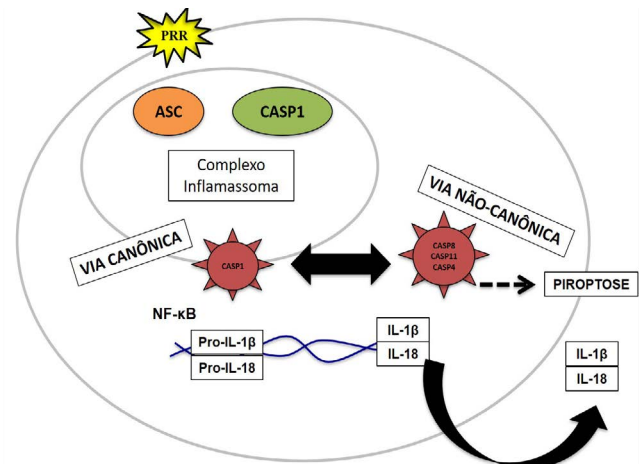


Figura 1. Figura esquemática e representativa da via canônica e não-canônica do inflamassoma. A via convencional, via canônica, de ativação dos inflamassomas culmina no recrutamento e na clivagem proteolítica da caspase-1. Após o recrutamento para o interior da estrutura do inflamassoma, a pró-caspase-1 sofre auto-ativação por clivagem proteolítica, tornando-se ativa e via fator de transcrição, NF- κ B, induz a produção de citocinas pró-inflamatórias IL-1 β e IL-18. A ativação do inflamassoma não-canônico ocorre quando há ativação de caspases alternativas (caspase-8, caspase-11 e caspase-4), levando a indução da piroptose (lise celular), com liberação do conteúdo intracelular pró-inflamatório, que juntamente, com a liberação de citocinas IL-1 β e IL-18, são responsáveis pela exacerbada da resposta imune. Fonte: Autoria própria.

2. MÉTODOS

Foi realizada uma revisão de literatura a partir de artigos das bases de dados Google acadêmico, Medline, Center for Biotechnology Information (PubMed), EBSCO e na biblioteca eletrônica Scientific Electronic Library Online (SciELO), em um total de 48 artigos. As palavras-chaves usadas para a seleção dos artigos foram:

inflamassoma, doença autoimune, artrite reumatoide, diabetes mellitus tipo I, lúpus eritematoso sistêmico e esclerose múltipla, além de suas respectivas palavras em inglês: inflammasome, autoimmune disease, rheumatoid arthritis, type 1 diabetes mellitus, systemic lupus erythematosus and multiple sclerosis. Como critério de inclusão, foram selecionados artigos entre os anos de 2000 a 2020.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1. Inflamassoma no contexto do Lúpus Eritematoso Sistêmico

O LES é uma doença autoimune crônica, decorrente da produção de autoanticorpos contra ácido desoxirribonucleico (DNA), histonas, proteínas nucleares e outros componentes do núcleo celular, levando a ativação do sistema complemento, um mecanismo da imunidade que leva à morte de células próprias e induz a produção de citocinas pró-inflamatórias por fagócitos, causando manifestações da doença em diferentes órgãos e tecidos do corpo, incluindo o cérebro, rins, a pele, os vasos sanguíneos e as articulações (PONTILLO *et al.*, 2012). A doença envolve a ativação do sistema imunológico inato e adaptativo, tanto pela ativação de células da imunidade inata (como neutrófilos, macrófagos), quanto pela produção dos autoanticorpos a partir de linfócitos B, respectivamente. Isso pode estar relacionado ao seu amplo aspecto clínico e diversas formas de manifestação (PONTILLO *et al.*, 2015).

O desenvolvimento da doença e o aparecimento dos sintomas decorrem principalmente da ação de algumas citocinas como por exemplo, interferon (IFN)- α , que está relacionada às manifestações cardiovasculares e inibição da produção do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) (KAHLENBERG *et al.*, 2011). Sabe-se também que as citocinas IL-1 β e IL-18 via ativação do inflamassoma (KAHLENBERG *et al.*, 2014; PONTILLO *et al.*, 2015) e a participação de armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs), culminam na produção exacerbada de mediadores inflamatórios envolvidos na patogênese do LES (KAHLENBERG *et al.*, 2012).

A ativação do inflamassoma está relacionada com o desenvolvimento do lúpus e ocorre após o reconhecimento de autoantígenos por receptores NLRP3, pertencente à família dos NLRs presentes no citosol de células da imunidade inata do hospedeiro, como macrófagos, neutrófilos e eosinófilos (ZHANG *et al.*, 2016). Além disso estudos indicam que esse reconhecimento também pode decorrer da formação de padrões moleculares associados a danos (DAMPs) gerados por moléculas de ATP e cristais de ácido úrico renais. Após o reconhecimento do DNA de células danificadas pelos receptores NLRP3, ocorre efluxo de íons K⁺ para dentro das células de defesa, estimulando dessa forma o recrutamento de proteínas do complexo inflamassoma, como por exemplo, as moléculas adaptadoras ASC (proteínas adaptadora) / CARD (Caspase activation and recruitment domains - Domínio de recrutamento e ativação de caspase) (SCHRODER; TSCHOPP, 2010). Assim, a estimulação dessas proteínas induzem o recrutamento de caspases e de outras proteínas envolvidas no processo de produção de autoanticorpos (THYGESEN *et al.*, 2018).

Com o reconhecimento desses autoantígenos, a ativação do inflamassoma levará à uma expressão de enzimas caspases-1, que por sua vez induz à produção exacerbada de citocinas IFN- α , IL-1 β , IL-18 e principalmente IL-17 (Figura 2), induzindo padrão Th17 e promovendo assim, a continuidade da doença (ZHANG *et al.*, 2016). Th17 é uma subpopulação de CD4 que foi identificada em pacientes com LES e desempenham um papel importante na patogênese (GARRETT-SINHA *et al.*, 2008). Além disso, sabe-se que em portadores do lúpus há uma maior quantidade de polimorfismos de genes responsáveis por proteínas que participam do inflamassoma, comprovando assim a atuação desse complexo na ocorrência da doença (PONTILLO *et al.*, 2012).

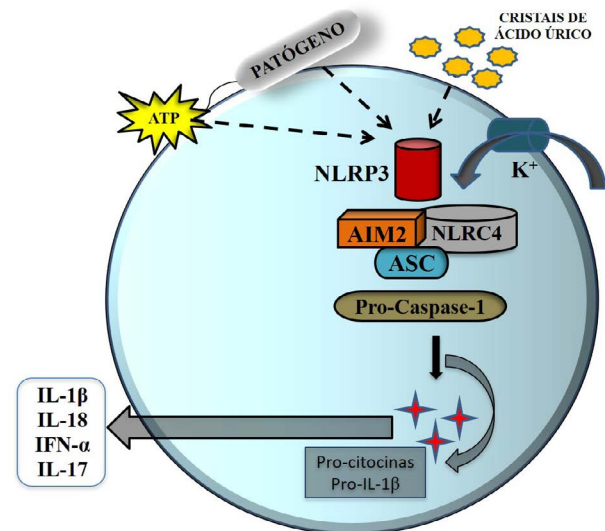


Figura 2. Etiologia do LES por meio da participação do inflamassoma. A partir de estímulos de DAMPs, representados na forma de moléculas de cristais de ácido úrico e ATP, pode ocorrer ativação de receptores NLRP3 intracelulares, promovendo a cascata do complexo inflamassoma via ativação de caspases, e levando, conseqüentemente, a produção de citocinas inflamatórias, representadas, principalmente, por IL-1 β e IL-18, além de IFN- α e IL-17. Fonte: Autoria própria.

Contudo, o entendimento da ativação dos receptores NLRP3 e a elaboração de técnicas de inibição desse processo continuam sendo a principal linha investigativa para a criação de abordagens terapêuticas e tratamento das doenças imunomediadas. Sabe-se que dentre as moléculas que podem contribuir com a inibição de NLRP3, há tanto componentes celulares intrínsecos quanto extrínsecos (SHEN *et al.*, 2018). O β -hidroxibutirato, um produto metabólico cetônico, inibe a expressão de moléculas CD14, que auxilia no reconhecimento de autoantígenos pelos NLRP3 (SHEN *et al.*, 2018). A TIM-3, uma imunoglobulina transmembrana, está envolvida na inibição do efluxo de K⁺ para dentro das células imunológicas (SHEN *et al.*, 2018). Há também a contribuição de vias que regulam danos mitocondriais, que consertam as mutações no DNA das mitocôndrias impedindo uma estimulação desses DAMPs nos receptores NLRs (SHEN *et al.*, 2018). Além disso, a fragmentação de proteínas do citoesqueleto celular como microtúbulos e actina impediria a translocação do NLRP3 até a mitocôndria da célula para a montagem e estruturação espacial do inflamassoma (SHEN *et al.*, 2018). Assim, um entendimento da biologia básica e

da regulação negativa dos mecanismos do NLRP3, usando as moléculas como alvos, pode contribuir no desenvolvimento de futuras terapias.

Dados recentes demonstraram que moléculas que conseguem remover algumas proteínas do inflamassoma mesmo após a sua montagem, como as histonas HDAC6, neurotransmissores associados à inibição do receptor, como a dopamina, e drogas farmacológicas que medeiam essa inibição, como o isoflurano e os antagonistas de receptores P2X7 e Bay11-7082, são proteínas que auxiliam na inflamação imunomediada na doença (SHEN *et al.*, 2018). Sendo assim, é evidente que há uma estreita relação entre a ocorrência do LES e a ativação do complexo inflamassoma, seja pela estimulação por autoantígenos, levando à produção de autoanticorpos ou pela atuação das citocinas induzidas por NETs (KAHLENBERG *et al.*, 2012). Fato este demonstrado pela presença exacerbada de polimorfismos de genes do complexo multiproteico em pacientes com a doença, pela alta produção de citocinas pró-inflamatórias e pela presença de padrões reguladores dominantes (PONTILLO *et al.*, 2012).

Assim, até o momento, é possível afirmar que o lúpus é uma doença heterogênea, tanto devido às diferentes formas clínicas que ele possui quanto pela contribuição de fatores genéticos e ambientais na sua ocorrência, para além das causas imunológicas amplamente aqui descritas. Estudos sobre o mecanismo da participação do complexo proteico e polimorfismo gênico envolvido no LES ainda são necessários, para o desenvolvimento de novas terapias-específicas.

3.2. Inflamassoma no contexto da Artrite Reumatoide

Com prevalência mundial de 1%, e predomínio em mulheres de faixa etária de 30 a 50 anos, a AR é uma doença autoimune, com formação de imunocomplexos, que pode proporcionar deformidades das articulações devido a uma intensa inflamação da membrana sinovial, que acarreta destruição das estruturas ósseas e cartilaginosas (GUO *et al.*, 2018; ADDOBATI *et al.*, 2017). Esses imunocomplexos são formados por autoanticorpos, chamados de fatores reumatóides (IgM, IgG ou IgA) que se ligam ao fragmento da IgG humana normal (GUO *et al.*, 2018; ADDOBATI *et al.*, 2017). As manifestações clínicas podem variar, desde quadros mais brandos a manifestações extra articulares, como nódulos reumatóides e vasculites. Com relação aos sintomas articulares, o paciente com AR apresenta rigidez matinal, dor em uma ou mais articulações e fadiga, sendo que as principais áreas afetadas são as articulações do punho e tornozelo (GOELDNER *et al.*, 2011; ARLEEVSKAYA *et al.*, 2019).

A etiologia da AR é desconhecida, entretanto, o que ocorre é uma perda da tolerância imunológica, que pode estar relacionada a fatores genéticos, imunológicos e ambientais (ARLEEVSKAYA *et al.*, 2019; GOELDNER *et al.*, 2011). A patogenia da AR está relacionada com a produção de citocinas como IL-1 β e fator de necrose tumoral (TNF). A IL-1 β contribui com a polarização de células T auxiliares ao padrão Th17, que induz a destruição óssea (GUO *et al.*, 2018; ZHAO *et al.*, 2018). Estudos recentes indicam que a produção destas citocinas são reguladas pelo inflamassoma NLRP3 (KASTBOM

et al., 2015; GUO *et al.*, 2018), sendo também, o mais associado com a patogenia (DONG *et al.*, 2019; ZHU *et al.*, 2015).

Estudos publicados recentemente com camundongos com artrite induzida por colágeno, demonstraram que ao utilizar um inibidor seletivo de inflamassoma NLRP3 (MCC950), estes animais tiveram redução do processo de destruição das estruturas ósseas; além de inibir a ativação do NLRP3 na linhagem de células monocíticas humanas (GUO *et al.*, 2018). Em pacientes com AR, foi observado maiores níveis de expressão de NLRP3, caspase-1, IL-1 β e ASC nas células sanguíneas humanas, quando comparado com indivíduos saudáveis (CHOULAKI *et al.*, 2015).

Dessa forma, sugere-se que o inflamassoma NLRP3 tem uma significativa relação com a patogenia da AR (Figura 3), pois dados da literatura relataram que nos pacientes com a doença, a ativação de NLRP3 via caspase-1, em neutrófilos, está acentuada (YANG *et al.*, 2016), o que contribui para a progressão e gravidade da doença.

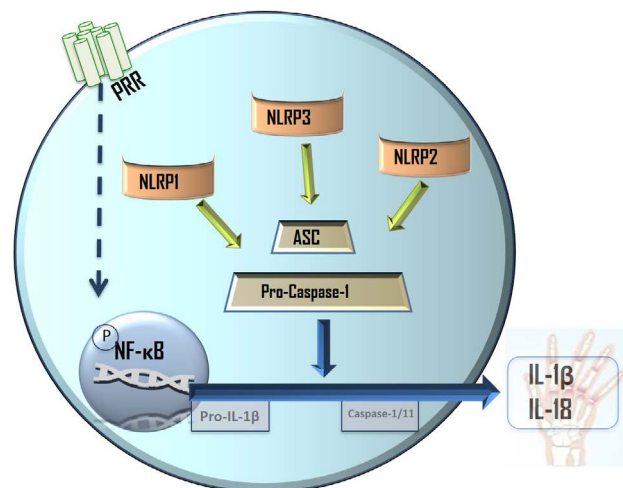


Figura 3. Correlação de IL-1 β na patogênese da AR. Até o momento, a ativação do inflamassoma na AR, não está totalmente esclarecido. Após ativação do inflamassoma via NLRP1, NLRP2 e NLRP3, ocorre produção de IL-1 β , via caspase-1, com forte correlação na piora do prognóstico dos pacientes. Fonte: autoria própria.

3.3. Inflamassoma no contexto da Esclerose Múltipla

A EM é uma doença autoimune desmielinizante do sistema nervoso central que atinge o cérebro e a medula espinhal sendo classificada como uma patologia neurodegenerativa com caráter inflamatório crônico (SOARES *et al.*, 2019). Atinge principalmente mulheres dos 20 aos 40 anos, tendo sua prevalência maior nesse gênero (NOROOZI *et al.*, 2016). Apesar da causa ser desconhecida, acredita-se que sua patogênese esteja relacionada com fatores genéticos assim como infecciosos e ambientais, pois considera-se que o mecanismo de perda da autotolerância imunológica relacione-se à EM (SOARES *et al.*, 2019). Nesse sentido, polimorfismos no inflamassoma NLRP3 correlacionam-se com a doença em questão por meio da produção de citocinas pró-inflamatórias, a exemplo da IL-18 e IL-1 β (IMANI *et al.*, 2018).

Como as citocinas pró-inflamatórias IL-18 e IL-1 β são reguladas por meio do complexo inflamassoma, a presença de RNAm de NLRP3, CASP1 e IL-1 β

representam importante participação no desenvolvimento da doença em questão. Com isso, o aumento significativo de ASC, CASP1, NLRP3 e IL-1 β é encontrado em lesões desmielinizantes no córtex de pacientes com EM comparado aos indivíduos saudáveis (KAWANA *et al.*, 2013). Tais lesões desmielinizantes ocorrem devido aos multifatores da doença esclerótica que promovem a perda da autotolerância imunológica, com infiltração das células mononucleares do sangue periférico em direção aos componentes de mielina e neurônios do SNC (SOARES *et al.*, 2019). A partir de astrócitos reativos e macrófagos infiltrantes, o inflamassoma NLRP3 pode ser ativado apresentando um papel importante no aumento da inflamação na EM por IL-1 β (KAWANA *et al.*, 2013). Outro mecanismo que contribui para o aumento da inflamação e progressão da EM, é a indução de respostas Th1 e Th17 promovidas pelo inflamassoma NLRP3 (NOROOZI *et al.*, 2016). Além disso, um polimorfismo no éxon 3 do gene NLRP3 leva a uma alteração no sentido de ganho de função, tornando o inflamassoma hiperfuncionante (MALHOTRA, 2015).

Apesar da patogenia incerta da EM, sabe-se que aumento da expressão do inflamassoma NLRP3 e da produção de citocinas IL-1 β , contribuem para a progressão do quadro inflamatório, principalmente mediado por células de padrão Th1 e Th17. Com isso, o tratamento com imunomediadores, a exemplo do IFN- β tem-se mostrado eficiente para a redução do quadro inflamatório característico da doença esclerosante interferindo na progressão da mesma. Estudos demonstraram que o tratamento com IFN- β , resulta na diminuição da produção de IL-1 β e ativação de NLRP3, em monócitos sanguíneos de pacientes com EM (Figura 4), contribuindo para a diminuição da inflamação, tornando-se um possível tratamento para a patologia (NOROZI *et al.*, 2016).

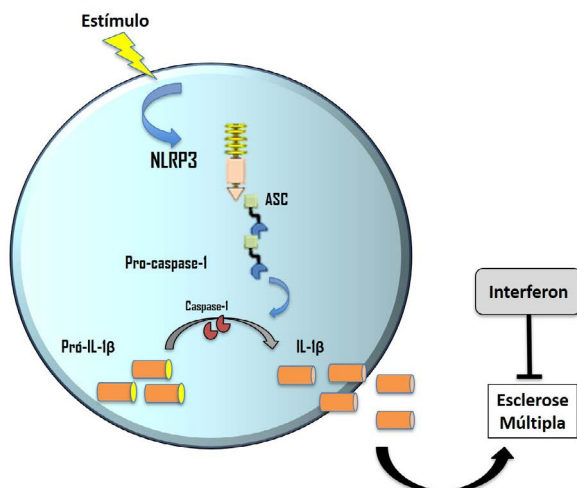


Figura 4. Ativação do inflamassoma na EM e a interferência terapêutica. A partir de um estímulo causado por fatores genéticos e/ou ambientais, ocorre a cascata de eventos que levam a perda da auto tolerância imunológica. São recrutadas proteínas do complexo do inflamassoma com a finalidade de produção de citocinas pró-inflamatórias que acabam favorecendo o desenvolvimento da doença. A utilização da citocina interferon como um possível tratamento, favorece a diminuição da produção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β , que são responsáveis pelo desenvolvimento da doença em questão associada à ativação do inflamassoma. Fonte: figura adaptada <http://crd.fmrp.usp.br/site/2016/03/08/discussao-de-artigo-cientifico-140316>.

3.4. Inflamassoma no contexto de Diabetes mellitus tipo 1

Diabetes mellitus tipo 1, também chamado de DT1, é uma doença autoimune que acomete o pâncreas, mais especificamente as células beta das Ilhotas Pancreáticas (WONG *et al.*, 2008). A doença ocorre pela redução de insulina circulante devido a destruição dessas células por autoimunidade humoral e celular (RAVNIC *et al.*, 2017; WONG *et al.*, 2008). A DT1 é de desenvolvimento crônico e o paciente pode apresentar sintomas que se estendem de hiperglicemia à cetose. O que desencadeia esse processo envolve fatores genéticos predisponentes, ambientais e imunológicos (SESTERHEIM *et al.*, 2007).

Sabe-se que componentes do sistema imune inato, receptores Toll-like (TLRs), desempenham um papel importante na iniciação e desenvolvimento DT1 (GRISHMAN *et al.*, 2012). Particularmente, inflamassomas medeiam as respostas inflamatórias por contribuir para a conversão de pró-IL-1 β em sua forma ativa IL-1 β (Figura 5) (CROW, 2014; ELKON *et al.*, 2012; LIU *et al.*, 2017). Até o momento, os inflamassomas mais correlacionados com DT1 são NLRP3 e NLRP1 (LIU *et al.*, 2017). Dados publicados recentemente demonstraram que a expressão dos genes NLRP3, NLRP1, CASPASE-1 e IL-1 β , de pacientes com DT1, foram reguladas negativamente quando comparado com as células mononucleares do sangue periférico de indivíduos controles (LIU *et al.*, 2017). Além disso, também foi demonstrado que a deficiência da proteína IRAK-3 (protein interleukin 1 receptor associated kinase 3) promove o desenvolvimento de DT1 em camundongos NOD (non obese diabetic) tratados com streptozotocin (substância indutora de diabetes). Assim, os complexos proteicos NLRP3 e NLRP1 estão correlacionados ao desenvolvimento e progressão da DT1 (LIU *et al.*, 2017), com a diferença de que NLRP1 pode interagir diretamente com a pró-caspase-1 e ignorar o requisito de ASC, embora a inclusão dessa molécula no complexo proteico, aumenta a atividade inflamatória do NLRP1 humano (FAUSTIN *et al.*, 2017).

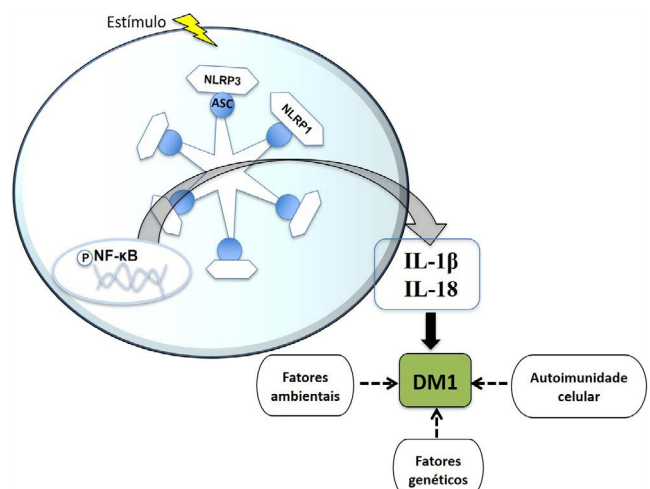


Figura 5. Etiologias da DT1. A etiologia da DT1 envolve alguns espectros, como o sistema imunológico e suas respostas, fatores genéticos e fatores ambientais. Dentre esses, os complexos proteicos, inflamassomas NLRP3 e NLRP1, desempenham grande influência nessa comorbidade, após sua ativação por inúmeros fatores. Fonte: Autoria própria.

Estudos recentes realizados em crianças, demonstraram que um receptor proteico responsável pela ativação do inflamassoma NLRP3, o PTPN22 (Proteína Receptor de Tirosina Fosfatase 22), está relacionado a DT1, pois quando esse receptor sofreu um polimorfismo em rs2476601, houve ativação intensa do receptor NLRP3 e consequente aumento do risco para o desenvolvimento da doença (SCHWEIGER *et al.*, 2019). Contudo, foi demonstrado também, que o polimorfismo em diferentes alelos podem trazer ocorrências divergentes relacionadas com o desenvolvimento de DT1. Estudo realizado em crianças, mostrou que dois polimorfismos em NLRP3 estão relacionados com a DT1, sendo que o alelo rs10754558 G leva a uma ativação do NLRP3 de 1 a 3 vezes maior do que o alelo rs10754558 C. O alelo rs10754558 G mostrou ser fator protetivo contra a doença por estar menos presente em portadores da DT1 (PONTILLO *et al.*, 2010; LEE; BAE, 2016).

Além disso, alguns estudos demonstram que o inflamassoma NLRP3 não está envolvido no desenvolvimento da DT1, dado que os camundongos deficientes do receptor NLRP3 possuíam resistência ao desenvolvimento à doença. Devido a essa deficiência, foi demonstrado que o processo de quimiotaxia é prejudicado e com isso, a migração de células imunes é menor, impedindo assim, a destruição de células B pancreáticas via imunidade celular (HU *et al.*, 2015). Corroborando com a não participação do inflamassoma na DT1, estudos recentes mostraram que além da redução de células, como linfócitos CD8+ e CD4+, ocorre também uma diminuição de citocinas, como IL-1 β , uma proteína fundamental do processo inflamatório (CARLOS *et al.*, 2017).

Nesse sentido, mais estudos aprofundados são necessários para o entendimento da regulação da ativação dos mecanismos do inflamassoma no processo inflamatório da patogenia da DT1, dado que existem estudos demonstrando que a ativação do complexo proteico, via canônica, pode induzir proteção ou progressão da doença.

4. CONCLUSÃO

Diante do cenário em questão, salienta-se que o inflamassoma estabelece relações importantes com diversas doenças autoimunes, como, LES, DT1, EM e AR. Dessa forma, características fisiopatológicas desses grupos de doenças se desenvolvem em resposta a desregulação dessa plataforma molecular, ativadas por alterações em genes NLR inflamassoma. As citocinas da família IL-1, principalmente IL-1 β e IL-18, produzidas de maneira exacerbada se tornam um estímulo para o desencadeamento de dano tecidual e, consequentemente, de inflamação generalizada. Com base nisso, entender como funciona o inflamassoma e o seu envolvimento com a patogênese de doenças autoimunes é fundamental para um potencial desenvolvimento e aplicação de estratégias terapêuticas.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram que não existe qualquer conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

- ADDOBBATI, C.; CRUZ, H.L.A.; ADELINO, J.E.; RAMOS, A.L.M.T.; FRAGOSO, T.S.; DOMINGUES, A.; DUARTE, A.L.B.P.; OLIVEIRA, R.D.R.; LOUZADA JUNIOR, P.; DONADI, E.A.; PONTILLO, A.; SILVA, J.A.; CROVELLA, S.; SANDRIN GARCIA, P. Polymorphisms and expression of inflammasome genes are associated with the development and severity of rheumatoid arthritis in Brazilian patients. *Inflammation Research*, v. 67, n. 3, 255-264, 2017.
- ARLEEVSKAYA, M.I.; LARIONOVA, R.V.; BROOKS, W.H.; BETTACCHIOLI, E.; RENAUDINEAU, Y. Toll-Like Receptors, Infections, and Rheumatoid Arthritis. *Clinical Reviews In Allergy & Immunology*, 2019.
- CARLOS, D.; COSTA, F.R.C.; PEREIRA, C.A.; ROCHA, F.A.; YAOCHITE, J.N.U.; OLIVEIRA, G.G.; CARNEIRO, F.S.; TOSTES, R.C.; RAMOS, S.G.; ZAMBONI, D.S.; CAMARA, N.O.S.; RYFFEL, B.; SILVA, J.S. Mitochondrial DNA Activates the NLRP3 Inflammasome and Predisposes to Type 1 Diabetes in Murine Model. *Frontiers In Immunology*, v. 8, 1-18, 2017.
- CHOUlaki, C.; PAPADAKI, G.; REPA, A.; KAMPOURAKI, E.; KAMBAS, K.; RITIS, K.; BERTSIAS, G.; BOUMPAS, D.T.; SIDIROPOULOS, P. Enhanced activity of NLRP3 inflammasome in peripheral blood cells of patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy, Iraklion, Greece*, v. 17, n. 1, 1-11, 2015.
- COTRAN, R.S.; KUMAR, V.; COLLINS, T. Doenças da Imunidade. *Patologia estrutural e funcional*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, Cap. 7. p. 189. 2000.
- DONG, X.; ZHENG, Z.; LIN, P.; FU, X.; LI, F.; JIANG, J.; ZHU, P. ACPAs promote IL-1 β production in rheumatoid arthritis by activating the NLRP3 inflammasome. *Cellular & Molecular Immunology*, 2019.
- DUPAUL-CHICOINE J.; SALEH, M. A new path to IL-1beta production controlled by caspase-8. *Nat Immunol*, v.13, 211-2, 2012.
- FAUSTIN, B.; LARTIGUE, L.; BRUEY, J.M.; LUCIANO, F.; SERGIENKO, E.; BAILLY-MAITRE, B.; VOLKMANN, N.; HANEIN, D.; ROUILLER, I.; REED, J.C. Reconstituted NALP1 inflammasome reveals two-step mechanism of caspase-1 activation. *Mol. Cell*. v. 25, p. 713–724, 2007.
- GARRETT-SINHA, L.A.; JOHN, S.; GAFFEN, S.L. IL-17 and the Th17 lineage in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. v. 20, p. 519–25, 2008.
- GOELDNER, I.; SKARE, T.L.; REASON, I.T.M.; UTIYAMA, S.R.R. Artrite reumatoide: uma visão atual. *J Bras Patol Med Lab*, v. 47, n. 5, 495-503, 2011.
- GUO, C.; FU, R.; WANG, S.; HUANG, Y.; LI, X.; ZHOU, M.; ZHAO, J.; YANG, N. NLRP3 inflammasome activation contributes to the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clinical & Experimental Immunology*, v. 194, n. 2, 231-243, 2018.
- HU, C.; DING, H.; LI Y.; PEARSON, J.A.; ZHANG, X.; FLAVELL, R.A.; WONG, F.S.; WEN, L. NLRP3 deficiency protects from type 1 diabetes through the regulation of chemotaxis into the pancreatic islets. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences*, v. 112, n. 36, 11318-11323, 2015.
- IMANI, D.; RAZI, B.; MOTALLEBNEZHAD, M.; REZAEI, R. Association of nod-like receptor protein-3 single nucleotide gene polymorphisms and expression with the susceptibility to relapsing-remitting multiple

- sclerosis. *International Journal Of Immunogenetics*, v. 45, n. 6, 329-336, 2018.
- KAHLENBERG, J.M.; KAPLAN, M.J. The inflammasome and lupus. *Current Opinion In Rheumatology*, v. 26, n. 5, 475-481, 2014.
- KAHLENBERG, J.M.; THACKER, S.G.; BERTHIER, C.C.; COHEN, C.D.; KRETZLER, M.; KAPLAN, M.J. Inflammasome Activation of IL-18 Results in Endothelial Progenitor Cell Dysfunction in Systemic Lupus Erythematosus. *The Journal Of Immunology*, v. 187, n. 11, 6143-6156, 2011.
- KAHLENBERG, J.M.; CARMONA-RIVERA, C.; SMITH, C.K.; KAPLAN, M.J. Neutrophil Extracellular Trap-Associated Protein Activation of the NLRP3 Inflammasome Is Enhanced in Lupus Macrophages. *The Journal Of Immunology*, v. 190, n. 3, 1217-1226, 2012.
- KASTBOM, A.; ÄRLESTIG, L.; RANTAPÄÄ-DAHLQVIST, S. Genetic Variants of the NLRP3 Inflammasome Are Associated with Stroke in Patients with Rheumatoid Arthritis. *The Journal Of Rheumatology*, v. 42, n. 10, 1740-1745, 2015.
- KAWANA, N.; YAMAMOTO, Y.; ISHIDA, T.; SAITO, Y.; KONNO, H.; ARIMA, K.; SATOH, J. Reactive astrocytes and perivascular macrophages express NLRP3 inflammasome in active demyelinating lesions of multiple sclerosis and necrotic lesions of neuromyelitis optica and cerebral infarction. *Clinical And Experimental Neuroimmunology*, v. 4, n. 3, 296-304, 2013.
- KAYAGAKI, N.; WARMING, S.; LAMKANFI, M.; VANDE, WALLE, L.; LOUIE, S.; *et al.* Non-canonical inflammasome activation targets caspase-11. *Nature*, v. 479, 117-21, 2011.
- KOMADA, T.; MURUVE, D. A. The role of inflammasomes in kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*, v. 15, n. 8, 501-520, 2019.
- LEE, Y.H.; BAE, S.C. Association between functional NLRP3 polymorphisms and susceptibility to autoimmune and inflammatory diseases: a meta-analysis. *Lupus*, v. 25, n. 14, 1558-1566, 2016.
- LIU, H.; XU, R.; KONG, Q.; LIU, J.; YU, Z.; ZHAO, C. Downregulated NLRP3 and NLRP1 inflammasomes signaling pathways in the development and progression of type 1 diabetes mellitus. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 94, 619-626, 2017.
- MALHOTRA, S.; RÍO, J.; URCELAY, E.; NURTDINOV, R.; BUSTAMANTE, M.F.; FERNÁNDEZ, O.; OLIVER, B.; ZETTL, U.; BRASSAT, D.; KILLESTEIN, J.; LECHNER-SCOTT, J.; DRULOVIC, J.; CHAN, A.; MARTINELLI-BONESCHI, F.; GARCÍA-MERINO, A.; MONTALBAN, X.; COMABELLA, M. NLRP3 inflammasome is associated with the response to IFN- β in patients with multiple sclerosis. *Brain*, v. 138, n. 3, 644-652, 2015.
- NOROOZI, S.; MEIMAND, H.A.E.; ARABABADI, M.K.; NAKHAE, N.; ASADIKARAM, G. The Effects of IFN- β 1a on the Expression of Inflammasomes and Apoptosis-Associated Speck-Like Proteins in Multiple Sclerosis Patients. *Molecular Neurobiology*, v. 54, n. 4, 3031-3037, 2016.
- PAIVA-OLIVEIRA, E.L.; SILVA, A.C.; SILVA, R.M.; SEVERINI, L.A.; MELO, H.A.; LAGROTA-CANDIDO, J.; QUIRICO-SANTOS, T. Inflamassoma e sua repercussão clínica: revisão da literatura. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, v. 11, n. 1, 96-102, 2012.
- PONTILLO, A.; BRANDAO, L.; GUIMARAES, R.; SEGAT, L.; ARAUJO, J.; CROVELLA, S. Two SNPs in NLRP3 gene are involved in the predisposition to type-1 diabetes and celiac disease in a pediatric population from northeast Brazil. *Autoimmunity*, v. 43, n. 8, 583-589, 2010.
- PONTILLO, A.; GIRARDELLI, M.; KAMADA, A.J.; PANCOTTO, J.A.T.; DONADI, E.A.; CROVELLA, S.; GARCIA, P.S. Polimorphisms in Inflammasome Genes Are Involved in the Predisposition to Systemic Lupus Erythematosus. *Autoimmunity*, v. 45, n. 4, 271-278, 2012.
- PONTILLO, A.; REIS, E.C.; LIPHAUS, B.L.; SILVA, C.A.; CARNEIRO-SAMPAIO, M. Inflammasome polymorphisms in juvenile systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity*, v. 48, n. 7, 434-437, 2015.
- RAVNIC, D.J.; LEBERFINGER, A.N.; OZBOLAT, I.T. Bioprinting and Cellular Therapies for Type 1 Diabetes. *Trends In Biotechnology*, v. 35, n. 11, 1025-1034, 2017.
- SAAVEDRA, P.H.V.; DEMON, D.; GORP, H.V.; LAMKANFI, M. Protective and detrimental roles of inflammasomes in disease. *Seminars In Immunopathology, Ghent*, v. 37, n. 4, 313-322, 2015.
- SCHRODER, K.; TSCHOPP, J. The Inflammasomes. *Cell*, v. 140, n. 6, 821-832, 2010.
- SCHWEIGER, D.S.; KATJA, G.; HOVNIK, T.; MENDEZ, A.; BRATINA, N.; BRECELJ, J.; VIDAN-JERAS, B.; BATTELINO, T.; DOLZAN, V. Dual Role of PTPN22 but Not NLRP3 Inflammasome Polymorphisms in Type 1 Diabetes and Celiac Disease in Children. *Frontiers In Pediatrics*, v. 7, 1-9, 2019.
- SESTERHEIM, P.; SAITOVITCH, D.; STRAUB, H.L. Type 1 diabetes mellitus: multifactors that confer susceptibility to the autoimmune pathogenesis. *Scientia Medica*, v. 17, n. 4, 212-217, 2007.
- SHAO, BO-ZONG.; XU, ZHE-QI.; HAN, BIN-ZE.; SU, DING-FENG.; LIU, C. NLRP3 inflammasome and its inhibitors: a review. *Frontiers In Pharmacology*, v. 6, n. 262, 1-9, 2015.
- SHAW, P.J.; MCDEMOTT, M.F.; KANNEGANTI, T.D. Inflammasomes and autoimmunity. *Trends In Molecular Medicine*, v.17, n. 2, 57-64, 2011.
- SHEN, H.H.; YANG, Y.X.; MENG, X.; LUO, X.Y.; LI, X.M.; SHUAI, Z.W.; YE, D.Q.; PAN, H.F. NLRP3: A promising therapeutic target for autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews*, v. 17, n. 7, 694-702, 2018.
- SHIN, J.I.; LEE, K.H.; JOO, Y.H.; LEE, J.M.; JEON, J.; JUNG, H.J.; SHINC, M.; CHOC, S.; KIMC, T.H.; PARKC, S.; JEONC, B.Y.; JEONGC, H.; LEEC, K.; KANGC, K.; OHC, M.; LEEC, H.; LEEC, S.; KWONC, Y.; OHC, G.; KRONBICHLERE, A. Inflammasomes and autoimmune and rheumatic diseases: A comprehensive review. *Journal Of Autoimmunity*, v. 103, 102299-102311, 2019.
- SOARES, J.L.; OLIVEIRA, E.M.; PONTILLO, A. Variants in NLRP3 and NLRC4 inflammasome associate with susceptibility and severity of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis And Related Disorders*, v. 29, 26-34, 2019.
- SOUZA, A.W.S.; JÚNIOR, D.M.; ARAÚJO, J.A.P.; CATELAN, T.T.T.; CRUVINEL, W.M.; ANDRADE, L.E.C.; SILVA, N.P. Sistema imunitário: parte III. O delicado equilíbrio do sistema imunológico entre os pólos de tolerância e autoimunidade. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 50, n. 6, 665-679, 2010.
- THYGESEN, S.J.; STACEY, K.J.; TAKIZAWA, K.E.; ROBERTSON, A.A.B.; SESTER, D.P. Compromised NLRP3 and AIM2 inflammasome function in

- autoimmune NZB/W F1 mouse macrophages. *Immunology And Cell Biology*, v. 97, n. 1, 17-28, 2018.
- TING, J.P.; WILLINGHAM, S.B.; BERGSTRALH, D.T. NLRs at the intersection of cell death and immunity. *Nat Rev Immunol*, v. 8, p. 372-9, 2008.
- WONG, F. S.; HU, C.; ZHANG, L.; DU, W.; ALEXOPOULOU, L.; FLAVELL, R.A.; WEN, L. The Role of Toll-Like Receptors 3 and 9 in the Development of Autoimmune Diabetes in NOD Mice. *Annals Of The New York Academy Of Sciences*, v. 1150, n. 1, 146-148, 2008.
- XIANG, H.; ZHU, F.; XU, Z.; XIONG, J. Role of Inflammasomes in Kidney Diseases via Both Canonical and Non-canonical Pathways. *Front Cell Dev Biol*, v. 8, 2020.
- YANG, Z.; CAO, J.; YU, C.; YANG, Q.; ZHANG, Y.; HAN, L. Caspase-1 mediated interleukin-18 activation in neutrophils promotes the activity of rheumatoid arthritis in a NLRP3 inflammasome independent manner. *Joint Bone Spine*, v. 83, n. 3, 282-289, 2016.
- YI, Y.S. Role of inflammasomes in inflammatory autoimmune rheumatic diseases. *Korean Journal Of Physiology & Pharmacology*, 1-15, 2018.
- ZHANG, H.; FU, R.; GUO, C.; HUANG, Y.; WANG, H.; WANG, S.; ZHAO, J.; YANG, N. Anti-dsDNA antibodies bind to TLR4 and activate NLRP3 inflammasome in lupus monocytes/macrophages. *Journal Of Translational Medicine*, v. 14, n. 1, 1-12, 2016.
- ZHAO, C.; GU, Y.; ZENG, X.; WANG, J. NLRP3 inflammasome regulates Th17 differentiation in rheumatoid arthritis. *Clinical Immunology*, v. 197, 154-160, 2018.
- ZHU, L.; LI, J.; GUO, L.; YU, X.; WU, D.; LUO, L.; ZHU, L.; CHEN, W.; CHEN, C.; YE, C.; ZHANG, D. Activation of NALP1 inflammasomes in rats with adjuvant arthritis; a novel therapeutic target of carboxyamidotriazole in a model of rheumatoid arthritis. *British Journal Of Pharmacology*, v. 172, n. 13, 3446-3459, 2015.