

Inflamassoma e sua repercussão clínica: revisão da literatura

Inflammasome and its clinical impact: literature review

Eustaquio Luiz Paiva-Oliveira¹ MSc, Arthur Carvalho Silva^{2,3}; Rodrigo Massaroli da Silva^{2,3}; Laís Albani Sevenini^{2,3}; Heros Almeida de Melo^{2,3}, Jussara Lagrota-Candido¹ PhD, Thereza Quirico-Santos² PhD.

¹Departamento de Imunobiologia, ²Departamento de Biologia Celular e Molecular, Instituto de Biologia,

³Faculdade de Medicina, Universidade Federal Fluminense – UFF, Brasil.

Resumo

O inflamassoma é um complexo multiproteico intracelular que atua na ativação de enzimas da família cisteína-aspartato proteases (CASPASES) como uma estrutura essencial para a regulação da imunidade em condições fisiológicas e no reconhecimento de sinais de perigo a diferentes componentes. Estes sinais podem ser produtos microbianos, adjuvantes ou alterações no ambiente iônico intra e extracelular. A participação do inflamassoma está confirmada na patogênese de várias doenças inflamatórias, cuja atuação é moldada pelo tipo de ativação e influenciada pelo microambiente, criando um perfil patogênico diferente para cada doença. O inflamassoma estabelece um envolvimento estreito com a inflamação patológica, pela ativação de vias intracelulares de morte por apoptose, piroptose e necrose, sendo um alvo potencial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas para doenças de base inflamatória. Esta revisão aborda a importância do inflamassoma na patogênese de algumas doenças inflamatórias como choque séptico, artrite reumatóide, dor neuropática crônica, gota e epilepsia.

Palavras chave: Inflamassomos. Inflamação. Citocinas. Caspase1. Apoptose

Abstract

Inflammasome is a macromolecular intracellular complex that participates in the activation of enzymes cysteinyl-aspartate proteases (CASPASES) as essential structure for regulation of innate immunity in health, recognition of microbial components, adjuvants and danger signs such as altered intra and extracellular ionic environment. The inflammasome is directly implicated in the pathogenesis of several inflammatory conditions due to activation of intracellular pathways leading to cell death by apoptosis, pyroptosis and necrosis. Knowledge of precise mechanisms involved in host response to the inflammasome activation will contribute to development of novel and specific therapies controlling inflammation to danger signals. In this review, we discuss the role of inflammasome in health and disease, with particular emphasis in the pathogenesis of some inflammatory diseases as: septic shock, rheumatoid arthritis, neuropathic hyperalgesia, gout and epilepsy.

Keywords: Inflammasomes. Inflammation(colecystitis). Cytokines. Caspase1. Apoptosis.

INTRODUÇÃO

A imunidade natural ou inata é considerada como o primeiro sistema de proteção do organismo contra infecção por microorganismos. Este é um mecanismo inicial não específico, mas muito importante para ativação da imunidade celular (linfócitos) e humoral (anticorpos) com especificidade para antígenos do patógeno. O sistema imune inato possui receptores de reconhecimento padrão (PRRs) para sequências moleculares específicas presentes em microorganismos e conservadas durante a evolução, denominadas padrão molecular associado a patógenos (PAMPs). Os receptores do tipo Toll (TLRs) e receptores de ligação a nucleotídeo contendo domínio com sequência repetida de resíduos do aminoácido leucina (NLRs) são considerados como os principais receptores de reconhecimento de PAMPs (Sutterwala, Ogura *et al.*,

2007; Martinon, Mayor *et al.*, 2009). TLRs também reconhecem moléculas endógenas denominadas padrão moleculares associado ao perigo (DAMPs) que são liberadas durante estresse e lesão celular. Este reconhecimento é crucial nas respostas inflamatórias do tipo estéril não infecciosa, característica de processos como trauma e isquemia (KONO e ROCK, 2008; MARTINON, MAYOR *et al.*, 2009). A ativação desses receptores aumenta a expressão de genes e fatores que controlam a produção de interferon tipo I e de citocinas próinflamatórias. Enquanto os TLRs são expressos na membrana celular, os NLRs são sensores citoplasmáticos que oligomerizam para formar uma plataforma – inflamassoma – constituída por complexo proteico que controla a produção de citocinas próinflamatórias como, interleucina-1 beta (IL-1 beta) e interleucina-18 (IL-18) (Figura 1).

Os sensores de reconhecimento de ácidos nucleicos de origem microbiana ou do próprio hospedeiro são importantes na ativação da imunidade inata atuando como indutores da produção de

Recebido em 22/11/2011; revisado em 13/03/2012.

Correspondência / Correspondence: Thereza Quirico-Santos. Departamento de Biologia Celular e Molecular, Instituto de Biologia, Universidade Federal Fluminense, Niterói, 24020-141, Rio de Janeiro, Brasil. Phone: +55-21-2629-2305, Fax: +55-21-2629-2268 tquirico@vm.uff.br

interferon gama (IFN gama) e da formação do inflamassoma, ativando diferentes mecanismos de imunidade e processos patológicos distintos (FRANCHI, EIGENBROD et al., 2009; MARTINON, MAYOR et al., 2009). O sistema de imunidade inata pode identificar qualquer alteração patológica independente de causa infecciosa, discriminando inclusive microorganismo comensal do patogênico. Esta revisão discute o envolvimento do inflamassoma na fisiopatologia de algumas doenças inflamatórias como choque séptico, artrite reumatóide, dor neuropática crônica, gota e epilepsia.

O inflamassoma e sua estrutura molecular

Inflamassoma é um complexo multiproteico composto pela proteína NLR, adaptador ASC e a enzima caspase-1. A ativação de NLR leva ao recrutamento da ASC, da caspase-1 com formação do complexo pentamérico ou heptamérico.

Caspases são enzimas da família cisteína-aspartato proteases (*Cysteiny-ASpartate proteASES*) envolvidas no processo de apoptose, necrose, regulação celular, e inflamação. O inflamassoma age como uma plataforma ativadora de caspases pró-inflamatórias que inclui nos humanos as caspases 1, 4, 5, 11 e 12. As caspases 4 e 12 são ativadas em decorrência de uma resposta adaptativa de estresse do retículo

endoplasmático (ER) devido à sobrecarga metabólica proteica. A caspase-12 também influencia na susceptibilidade a sepsis porque interfere com a ativação da caspase-1 e formação do inflamassoma (SALEH, MATHISON et al., 2006). Contudo nem todas as caspases apresentam função indutora de apoptose, existem evidências mostrando que a caspase-8 é necessária para sobrevivência, proliferação e ativação de linfócitos T, além de regular a motilidade celular. Caspases 2, 8, 9 e 10 clivam substratos durante apoptose e são denominadas de caspases executoras. As caspases iniciadoras têm um domínio de indução de morte na porção N-terminal necessário para ativação da região catalítica localizada na porção C-terminal. O mecanismo de ativação da caspase iniciadora depende da ativação da plataforma proteica - o inflamassoma. A ativação e a formação dessa plataforma molecular são mediadas por inúmeros ligantes endógenos e exógenos induzindo a produção de citocinas pró-inflamatórias (DAVIS, WEN et al., 2011; STROWIG, HENAO-MEJIA et al., 2012) e recrutamento de populações celulares associadas com a resposta imunológica e reparo tecidual. Contudo a manutenção da ativação do complexo contribui para quebra da homeostase e desenvolvimento de doença inflamatória crônica (HENAO-MEJIA, ELINAV et al., 2012).

As citocinas da família IL-1 (Tabela 1) tem ação pleiotrópica com efeitos fisiológicos em vários tipos celulares (queratinócitos, sinóvia, fibroblastos, macrófagos, mastócitos e células da glia), na regulação do apetite, sono e temperatura corporal, porém participam na fisiopatologia da artrite reumatóide, dor neuropática, esclerose múltipla, doença de Alzheimer e doenças vasculares (BRADDOCK E QUINN, 2004).

Existem dois tipos de receptores (RI e RII) para sinalização da IL-1 α e IL-1 β , embora RII seja considerado um receptor de decaimento porque a sua sinalização não redunde em ativação celular. A interação da IL-1 com receptor RI, determina a ativação da proteína acessória do receptor (IL-1RAcP) formando um complexo de alta afinidade que culmina com uma efetiva sinalização intracelular. Um terceiro receptor da família da IL-1 é um receptor antagonista (IL-1ra), funcionando como inibidor natural impedindo a ligação da IL-1 ao seu receptor (BRADDOCK E QUINN, 2004; DINARELLO, 2008).

As citocinas IL-1 e IL-33 utilizam o mesmo sistema de ativação via proteína acessória IL-1RAcP, já as citocinas da família IL-18 têm um inibidor específico, a proteína de ligação (IL-18BP), que se liga à IL-18 na fase fluida. O receptor da IL-18 é semelhante ao complexo RI incluindo cadeia polipeptídica de ligação e um complexo acessório proteico. IL-18 foi descrita como fator indutor da produção de IFN gama produzido por macrófagos estimulados por microorganismos e produtos bacterianos (MARTINON, MAYOR et al., 2009), porém recentemente é considerada a citocina elo da

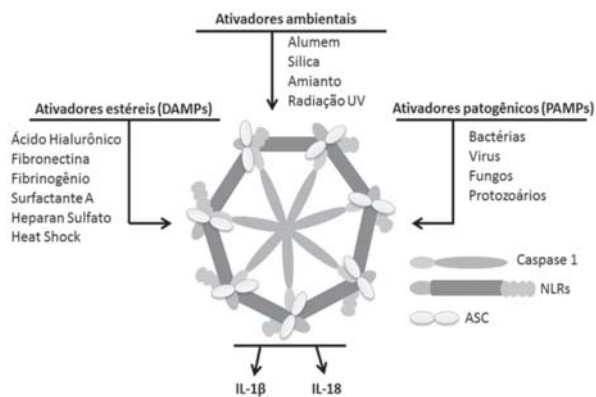


Figura 1 – Mediadores da formação do complexo inflamassoma. Ativadores do inflamassoma são grupados em estéreis (DAMPs), patogênicos (PAMPs) e ambientais. Interação entre NLRs, ASC e Caspase-1 leva a formação de um complexo pentamérico ou heptamérico, denominado “Inflamassoma” ativando a produção de IL-1 beta e IL-18. DAMPs – Padrão molecular associado ao perigo; PAMPs – Padrão molecular associado a patógenos; UV – ultra violeta; NLRs - receptores de ligação a nucleotídeo contendo domínio com seqüência repetida de resíduos do aminoácido leucina; ASC - proteína associada a apoptose contendo um domínio CARD; IL-1 beta – Interleucina 1 beta; IL-18 – Interleucina 18. Modificação da figura de (DAVIS, WEN et al., 2011)

imunidade natural e adaptativa. A ação da caspase-1 no precursor proteico inativo da IL-18 converte em produto biologicamente ativo, porém a clivagem do precursor pelas enzimas caspase-3, catepsina e elastase inativa a IL-18. Outra citocina importante no complexo é a IL-33 que é produzida como precursor proteico inativo necessitando ser clivado pela caspase-1 para gerar uma molécula com atividade biológica. IL-33 foi identificada inicialmente como proteína nuclear (*nuclear factor*) associada à célula endotelial especializada (HEVs) e com localização subcelular semelhante ao precursor IL-1 α que se liga ao receptor órfão da família T1/ST2 estimulando mastócitos e os linfócitos produtores de citocinas com perfil TH2 (AREND, PALMER et al., 2008).

Lipopolissacarídeo, peptidoglicano, flagelina e ácidos nucléicos são moléculas (PAMPs) que apresentam estrutura molecular bastante conservada durante a evolução atuando como componente estranho - "não-próprio" - para eucariotos. As proteínas do choque térmico (hsp), da matriz extracelular (ácido hialurônico, fibronectina) e fatores liberados pela presença de dano tecidual são DAMPs que sinalizam a presença de perigo (SIDIROPOULOS, GOULIELMOS et al., 2008). O reconhecimento de DAMPs associados a patógenos permite ao sistema imunológico diferenciar microorganismos patogênicos de comensais.

O reconhecimento de ligantes endógenos e exógenos ocorre através de homo e/ou heterodimerização com outro TLR acionando sinais responsáveis pela ativação da resposta imune inata e

adaptativa (MCGETTRICK e O'NEILL, 2010). Esses receptores estão presentes em vários tipos celulares (leucócitos, célula endotelial, epitelial, muscular) e quando ativados, sinalizam diferentes cascatas intracelulares ativando fatores de transcrição como NF κ B, AP-1 e fator regulatório de interferon (IRF-3). A ativação de TLR resulta na produção de citocinas e quimiocinas inflamatórias além de aumentar a expressão de moléculas coestimulatórias e moléculas de adesão (KAWAI e AKIRA, 2010) Os receptores NLRs (receptor de oligomerização de nucleotídeos com domínios ricos em leucina) consistem num grupo de PRRs citoplasmáticos caracterizados por três domínios distintos: o domínio rico em repetições de leucinas que desempenha papel no reconhecimento do ligante, o domínio NACHT que é responsável pela oligomerização do receptor e um domínio efetor pirina (PYD) ou CARD de recrutamento de caspase (FUKATA e ABREU, 2009; FUKATA et al, 2009; SZABO, 2012).

Um inflamassoma típico consiste de um complexo macromolecular formado pelo adaptador ASC (proteína associada a apoptose contendo um domínio CARD) e domínios de pirina (PYD). O domínio PYD do NLRP3 se liga na região PYD do adaptador ASC e o domínio CARD se liga a procaspase-1 ativando a caspase-1 que cliva pro-IL-1 β para sua forma ativa (HANAMSAGAR, HANKE et al., 2012). O adaptador ASC corresponde a proteínas associadas a apoptose com domínios de recrutamento e ativação de caspases facilitando a montagem do inflamassoma (Figura 2).

Tabela 1 – Ação biológica das citocinas IL-1 β e IL-18

| Citocina | Ação |
|---|---|
| Interleucina IL1-β Citocina próinflamatória Massa molecular: 15-kDa | Induz COX-2 e iNOS com produção de NO causando vasodilatação; Aumenta a produção de citocinas como TNF- α e IL-6 Ativa célula endotelial; Aumenta a expressão de moléculas de adesão e produção de quimiocinas; Aumenta a produção e atividade de metaloproteases; Inibe a síntese de proteoglicanas; Estimula hematopoese e aumenta o número de progenitores mielóides; Promove a liberação de neutrófilos (neutrofilia) pela medula óssea; Atividade pirogênica endógena (indução de febre); Influencia no controle da saciedade, sono e temperatura; Ativação de linfócitos T e macrófagos. |
| Interleucina IL-18 Citocina próinflamatória Massa molecular: 24-kDa | Estimula a proliferação de células T ativadas; Diferenciação de células T helper em Th1, Aumento da toxicidade de NK; Adesão de moléculas em superfícies; Aumento do fator de crescimento de macrófagos (GM-CSF); Induz resposta alérgica, atuando em células Th2, linfócitos B, basófilos/mastócitos. |

COX - enzima ciclooxigenase; iNOS - enzima óxido nítrico sintase induzida por citocina; NO - óxido nítrico; TNF - fator de necrose tumoral; IL - interleucina.

Embora a montagem do inflamassoma ocorra a partir da ativação de seus receptores, a sua atuação é regulada por diversos fatores influenciados pelo microambiente. Isto explica porque um mesmo tipo de estímulo pode determinar alterações fisiopatológicas e manifestações clínicas diversas (SIDIROPOULOS, GOULIELMOS et al., 2008; MARTINON, MAYOR et al., 2009).

De fato, a regulação do inflamassoma pode ser positiva (estimulação) ou negativa (inibição) interferindo na ativação do complexo da caspase-1. Enquanto a proteína do choque térmico hsp-90 e a proteína associada ao sistema ubiquitina-ligase SGT-1 agem na manutenção do complexo inflamassoma, a caspase-12, as proteínas CARD8, PYD e Bcl-2 são exemplo de moléculas que regulam negativamente o inflamassoma porque atuam em pontos específicos da sua estrutura molecular inibindo a resposta inflamatória.

O inflamassoma na doença.

A reação inflamatória pode ser vista como um mecanismo de defesa emergencial para o desenvolvimento de imunidade adaptativa específica a um estímulo inicial relacionado com injúria e/ou infecção. Contudo, essa reação inicial pode ocorrer de forma exagerada ou inapropriada, causando ao invés de proteção uma reação adversa patológica.

IL-1beta como uma das principais citocinas proinflamatórias relacionadas com ativação do inflamassoma, apresenta-se como uma molécula com

potencial atividade de modificar a percepção clínica de muitas doenças, inclusive em estratégias terapêuticas (BRADDOCK e QUINN, 2004; DINARELLO, 2008). A atuação do inflamassoma é dependente do estímulo fornecido pelo microambiente, como por exemplo, o tipo de tecido envolvido, a presença de moléculas coestimulatórias, o pH local, o fluxo sanguíneo e o tipo de receptor ativado. Estes dados indicam a possibilidade de manipulação do microambiente como uma ferramenta para o controle do inflamassoma em situações patológicas.

Inflamassoma como sensor de perigo celular e indutor de doenças inflamatórias

O modelo do perigo (*Danger Model*) (MATZINGER, 2002) preconiza que a resposta imunológica (tolerância imunológica, anergia ou imunidade) é muito mais dependente da presença do dano ao organismo, do tipo de lesão e do tecido em questão, do que do reconhecimento da partícula quanto a sua origem (próprio / não-próprio). A exacerbação da resposta inflamatória causa dano tecidual pela degranulação de mastócitos e neutrófilos, dano este interpretado pelo sistema imunológico como um alerta, um sinal de perigo, mas que reforça a resposta, retroalimentando a inflamação e impedindo sua entrada na fase de resolução. Esse ciclo vicioso é característico de doenças como choque séptico, artrite reumatóide, gota e silicose (SIDIROPOULOS, GOULIELMOS et al., 2008; CINEL e OPAL, 2009; FRANCHI, EIGENBROD et al., 2009).

Um importante modulador da inflamação é o ATP extracelular, que funciona como sinal de perigo (DAMP) ao se ligar ao receptor purinérgico P2X7, ativando o inflamassoma via NALP3 e caspase-1 (HAAG, ADRIOUCH et al., 2007). O ponto crítico da participação do ATP como imunomodulador na ativação do inflamassoma é a concentração de ATP no meio extracelular liberado por células ativadas ou lesadas por estresse celular (ER). As células epiteliais e endoteliais liberam ATP devido alteração na pressão hidrostática ou na osmolaridade, enquanto microorganismos comensais da flora e patógenos como *Candida albicans*, aumentam a concentração extracelular como mecanismo de atividade antifúngica.

O choque séptico corresponde a uma síndrome clínica decorrente de uma resposta imunológica sistêmica desencadeada por produtos microbianos que provocam a ativação do inflamassoma e intensa produção de IL-1beta. Isto contribui para o estabelecimento de uma inflamação disseminada em vários tecidos, resultando em coagulação intravascular, vasodilatação acentuada e degranulação de neutrófilos. A expressão da tríade clínica característica da sepsis é a coagulação intravascular disseminada, hipoglicemia devido à falência hepática e falência vascular (CINEL e OPAL, 2009). O dano tecidual provocado pela sepsis pode ser desencadeado por diversos mecanismos: (1)

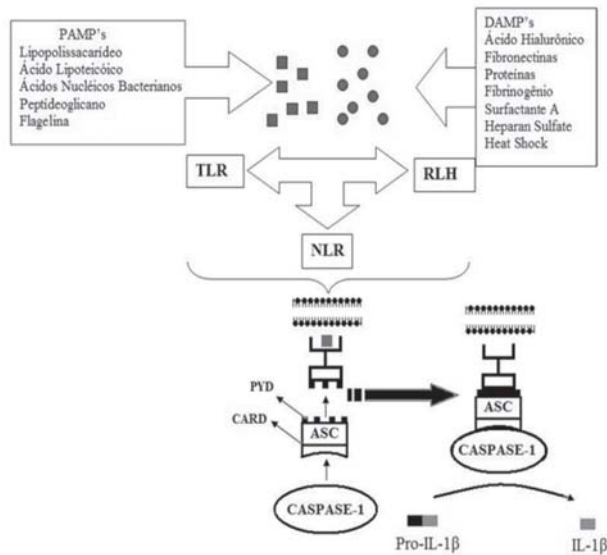


Figura 2 – Mecanismo de sinalização do inflamassoma. PRR- receptores de reconhecimento de padrão; PAMP- padrões moleculares associados a patógeno; DAMP- padrões moleculares associados ao perigo; TLR- receptores do tipo Toll; NLR- receptores de ligação a nucleotídeo contendo resíduos de leucina; RLH- receptores com atividade RNA helicase; CLR- receptores de lectina do tipo C; heat shock protein (hsp) proteínas do choque térmico.

ativação precoce de neutrófilos, (2) liberação de toxinas e moléculas citotóxicas produzidas durante ativação celular para remoção de células infectadas e restos celulares (debris) no decorrer da remodelagem do tecido, e (3) falha da resolução da inflamação aguda. A susceptibilidade à sepsis é influenciada pelas caspases, devido ao seu papel crítico na indução de apoptose e processamento das citocinas próinflamatórias do complexo IL-1. Caspase-12 inibe a produção de citocinas próinflamatórias (IL-1beta, IL-18, IFN-gama) em resposta a estimulação com componentes bacterianos que ativam as vias de sinalização ativadas por TLRs e NOD. Camundongos deficientes em caspase-12 são resistentes a sepsis, mas a sua presença exerce um efeito dominante supressivo na atividade da caspase-1, resultando em aumento da vulnerabilidade a infecção bacteriana e morte dos animais por choque séptico. Os pontos de regulação e relevância terapêutica são vários dentro da fisiopatologia do choque séptico ressaltando que o inflamassoma constitui um alvo potencial de abordagem terapêutica.

Nas doenças de natureza autoimune (vitiligo, tireoidite autoimune, psoríase e artrite reumatóide) que apresentam polimorfismos no gene *NALP1* o inflamassoma participa de modo importante regulando a resposta imune adaptativa.

Artrite reumatóide é uma doença inflamatória complexa multifatorial de natureza autoimune, onde citocinas próinflamatórias IL-1, IL-2, IL-8, TNF alfa e INF gama participam na inflamação da sinóvia e destruição da cartilagem e tecido ósseo (SIDIROPOULOS, GOULIELMOS et al., 2008; FRANCHI, EIGENBROD et al., 2009). Nos pacientes com artrite reumatóide, a expressão de TLRs está aumentada no tecido sinovial, de modo que a ativação de fibroblastos sinoviais via TLR por antígenos bacterianos, RNAs e proteínas de choque térmico liberados de células necróticas resulta no aumento da expressão de integrinas, da atividade das metaloproteases e produção local de citocinas inflamatórias, amplifica a lesão (SIDIROPOULOS, GOULIELMOS et al., 2008; FRANCHI, EIGENBROD et al., 2009).

Gota é uma patologia associada com altas concentrações de ácido úrico liberados por células necróticas no meio extracelular que em contato com íons sódio forma cristais de urato, uma estrutura biologicamente ativa com efeito adjuvante e considerado um sinal de perigo (*DAMP*) (WEN, TING et al., 2012). O depósito de cristais de urato nas articulações é responsável pela ativação de caspase-1 pela via do inflamassoma NLRP3. A ativação do inflamassoma NLRP3 possivelmente envolve a fagocitose dos cristais de urato e a geração de espécies reativas de oxigênio (FRANCHI, EIGENBROD et al., 2009), de modo que pacientes com gota apresentam melhora significativa quando tratados com antagonistas

inibindo a sinalização do receptor de IL-1 (WEN, TING et al., 2012). Na dor neuropática crônica, alterações na estrutura e funcionamento das vias sensitivas centrais e periféricas produzem modificações marcantes no processamento das informações nociceptivas causando síndromes dolorosas persistentes. Existe uma relação neuroimune clássica entre a produção de IL-1beta (sistema imune) e o processo de hiperalgesia (sistema nervoso) observado nos indivíduos com herniações degenerativas nos discos intervertebrais. A participação do inflamassoma na fisiopatologia da hiperalgesia deve-se em parte a intensa produção de IL-1beta por células de Schwann e macrófagos (SCHOLZ e WOOLF, 2007).

A neuroinflamação também está implicada na fisiopatologia da epilepsia refratária do lobo temporal (MLODZIKOWSKA-ALBRECHT, STEINBORN et al., 2007) caracterizada por intensa produção de IL-1beta, TNF alfa, IL-6, prostaglandinas e ativação de componentes do sistema complemento determinando persistência da neuroinflamação e predisposição às crises epiléticas e dano cerebral. A ativação do NLR (componente do inflamassoma) e de caspase-1 pela produção excessiva de IL-1beta em resposta a estímulo antigênico microbiano ou a sinais de perigo (*DAMPs*) constitui um evento importante na indução da crise epilética (MLODZIKOWSKA-ALBRECHT, STEINBORN et al., 2007). No modelo experimental de lesão no hipocampo para indução de estado epilético, IL-1beta tem atividade proconvulsivante contribuindo para o disparo da crise. Estudos farmacológicos e clínicos mostraram que a utilização de anticorpo monoclonal anti-IL1beta ou do recombinante Anakinra, um antagonista do receptor IL-1Ra induziu uma potente atividade anticonvulsivante (VEZZANI, FRENCH et al., 2011).

Eventualmente a ativação do inflamassoma e do complexo inflamatório das caspases causa morte celular (necrose, apoptose). O termo piroptose tem origem grega (piro = fogo; ptose = liberação) e significa liberação de mediadores próinflamatórios associado à morte celular. Ao contrário da morte celular por apoptose, a piroptose é dependente da ativação do complexo da caspase-1 estando geralmente associado a um estado altamente inflamatório, frequentemente devido à infecção por patógeno facultativo intracelular como *Shigella flexneri*, *Salmonella typhimurium*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Francisella tularensis*, *Legionella pneumophila* e *Listeria monocytogenes* (SUTTERWALA, OGURA et al., 2007; CERVANTES, NAGATA et al., 2008; GALLUZZI E KROEMER, 2009).

Um aspecto surpreendente da ativação do complexo da caspase-1 é a estimulação da biogênese de lipídios da membrana plasmática pela ativação de fatores de transcrição da lipogênese, determinando reparo de poros formados por toxinas de bactérias patogênicas para inocular fatores de virulência e permitir efluxo de íons K⁺. Este processo de reparo

determina aumento na sobrevivência das células do hospedeiro, tornando-as inclusive resistentes a nova infecção pela bactéria patogênica (SALEH, 2006).

Inflamassomas e papel adjuvante na resposta imunológica.

Adjuvantes são substâncias que amplificam a resposta imune adaptativa a antígenos aumentando a atividade funcional das células acessórias na ativação de linfócitos T. Hidróxido de alumínio ou alúmen, o adjuvante mais utilizado na preparação de vacinas induz a liberação de ácido úrico pelas células dendríticas ativa caspase-1 e IL-1 β através do inflamassoma NLRP3 (LINDBLAD, 2004). A adição de ativadores do inflamassoma (alúmen, cristais de urato e sílica) causa uma maior ativação de linfócitos T CD4⁺ produtores de IL-10 e IL-4, sugerindo que NLRP3 também pode influenciar a resposta imune adaptativa. Como a produção de anticorpos induzidos por hidróxido de alumínio é independente de TLRs e da sinalização por IL-1R e IL-18R, o principal desafio para pesquisas futuras vai ser a elucidação dos mecanismos exatos da atividade adjuvante do alúmen visando o desenvolvimento de novas vacinas com maior potencial imunogênico.

CONCLUSÃO

O inflamassoma estabelece relações importantes com diversas doenças, constituindo muitas vezes a causa primordial do dano ao organismo. Artigos recentes salientam as características clínicas e a fisiopatologia de um grupo de doenças de natureza hereditária autoinflamatória associadas a mutações em genes que regulam a imunidade inata. Os episódios frequentes de inflamação generalizada ocorrem sem evidência de um estímulo aparente, até porque o próprio sistema de imunidade inata funciona como desencadeador do processo patológico. Entender como funciona o inflamassoma e sua regulação é fundamental para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas adequadas focadas na resolução da inflamação.

Apoio financeiro: FAPERJ, CAPES, FOPESQ-UFF, CNPq

REFERÊNCIAS

AREND, W. P. et al. IL-1, IL-18, and IL-33 families of cytokines. *Immunol. rev.*, Copenhagen, v. 223, p. 20-38, Jun. 2008.

BRADDOCK, M.; QUINN, A. Targeting IL-1 in inflammatory disease: new opportunities for therapeutic intervention. *Nat. rev drug discov.*, London, v. 3, n. 4, p. 330-339, Apr. 2004.

CERVANTES, J. et al. Intracytosolic listeria monocytogenes induces cell death through caspase-1 activation in murine macrophages. *Cell. microbiol.*, Oxford, v. 10, n. 1, p. 41-52, Jan. 2008.

CINEL, I.; OPAL, S. M. Molecular biology of inflammation and sepsis: a primer. *Crit. care Med.*, New York, v. 37, n. 1, p. 291-304, Jan. 2009.

DAVIS, B. K. et al. The Inflammasome NLRs in Immunity, Inflammation, and Associated Diseases. *An. rev. immunol.*, Palo Alto, v. 29, n. 1, p. 707-735, 2011.

DINARELLO, C. A. Inflammation in human disease: anticytokine therapy. *Biol. blood marrow transplant.*, Charlottesville, v. 15, n. 1, p. 134-136, Jan. 2008.

FRANCHI, L. et al. The inflammasome: a caspase-1-activation platform that regulates immune responses and disease pathogenesis. *Nat. immunol.*, New York, v. 10, n. 3, p. 241-247, Mar. 2009.

FUKATA, M.; ABREU, M. T. Pathogen recognition receptors, cancer and inflammation in the gut. *Curr. opin. pharmacol.*, Oxford, v. 9, n. 6, p. 680-687, 2009.

GALLUZZI, L.; KROEMER, G. Shigella Targets the Mitochondrial Checkpoint of Programmed Necrosis. *Cell host microbe.*, Cambridge, v. 5, n. 2, p. 107-109, 2009.

HAAG, F. et al. Extracellular NAD and ATP: Partners in immune cell modulation. *Purinergic signal.*, Dordrecht, v. 3, n. 1-2, p. 71-81, Mar. 2007.

HANAMSAGAR, R. et al. Toll-like receptor (TLR) and inflammasome actions in the central nervous system. *Trends immunol.*, Oxford, v. 33, n. 7, p. 333-342, 2012.

HENAO-MEJIA, J. et al. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature*, v. 482, p. 179-185, Feb. 2012.

KAWAI, T.; AKIRA, S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat. immunol.*, New York, v. 11, n. 5, p. 373-384, 2010.

KONO, H.; ROCK, K. L. How dying cells alert the immune system to danger. *Nat. rev. immunol.*, London, v. 8, n. 4, p. 279-289, 2008.

LINDBLAD, E. B. Aluminium compounds for use in vaccines. *Immunol. cell biol.*, Adelaide, v. 82, n. 5, p. 497-505, Oct. 2004.

MARTINON, F. et al. The inflammasomes: guardians of the body. *An. rev. immunol.*, Palo Alto, v. 27, p. 229-265, 2009.

MATZINGER, P. The danger model: a renewed sense of self. *Science*, v. 296, n. 5566, p. 301-305, Apr. 12, 2002.

MCGETTRICK, A. F.; O'NEILL, L. A. J. Localisation and trafficking of Toll-like receptors: an important mode of regulation. *Curr. opin. immunol.*, Philadelphia, v. 22, n. 1, p. 20-27, 2010.

MLODZIKOWSKA-ALBRECHT, J. et al. Cytokines, epilepsy and epileptic drugs - is there a mutual influence? *Pharmacol. rep.*, Krakow, v. 59, n. 2, p. 129-138, Mar-Apr. 2007.

SALEH, M. Caspase-1 builds a new barrier to infection. *Cell*, v. 126, n. 6, p. 1028-30, Sept. 22, 2006.

SALEH, M. et al. Enhanced bacterial clearance and sepsis resistance in caspase-12-deficient mice. *Nature*, v. 440, n. 7087, p. 1064-1068, Apr. 20, 2006.

SCHOLZ, J.; WOOLF, C. J. The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia. *Nat. Neurosci.*, New York, v. 10, n. 11, p. 1361-1368, 2007.

SIDIROPOULOS, P. I. et al. Inflammasomes and rheumatic diseases: evolving concepts. *Ann. rheum. dis.*, London, v. 67, n. 10, p. 1382-1399, Oct. 2008.

STROWIG, T. et al. Inflammasomes in health and disease. *Nature*, v. 481, n. 7381, p. 278-286, 2012.

SUTTERWALA, F. S. et al. The inflammasome in pathogen recognition and inflammation. *J. leukoc. biol.*, Winston-Salem, v. 82, n. 2, p. 259-64, Aug. 2007.

VEZZANI, A. et al. The role of inflammation in epilepsy. **Nat. rev. neurol.**, v. 7, n. 1, p. 31-40, 2011.

WEN, H. et al. A role for the NLRP3 inflammasome in metabolic diseases[mdash]did Warburg miss inflammation[quest]. **Nat. immunol.**, New York, v. 13, n. 4, p. 352-357, 2012.