

## **INFLAMASSOMOS: Estruturas, mecanismos de ativação e importância na resposta imunológica**

Gisella Pereira Dias<sup>1</sup> e Felipe Mactavisch da Cruz<sup>2</sup>

### **Resumo**

O processo de inflamação, de grande importância para a homeostasia, é dependente de diversos mecanismos celulares complexos que envolvem cascata de sinalização de citocinas e ativação das mesmas. Os inflamassomos estão presentes, em grande parte, atuando como verdadeiras plataformas protéicas ativadoras de caspase-1, as uma protease liberada em forma de zimógeno inativo, que age através de ligações bioquímicas na modificação de pro formas de IL-1 $\beta$  e IL-18 em moléculas biodisponíveis no organismo. A importância da ativação dessas citocinas está amplamente relacionada com a ocorrência do processo inflamatório, já que, através das mesmas, ocorre a liberação de outros fatores pró-inflamatórios, resultando na manutenção da resposta inflamatória e consequente reparo tecidual.

Nessa revisão bibliográfica, buscamos unir informações, através de pesquisa em bibliotecas virtuais e físicas, sobre inflamassomos e seu papel na resposta imune inata, focando na descrição de sua forma estrutural, expondo seus componentes e principais tipos.

**Palavras-chave:** Inflamassomos, IL-1 $\beta$ , IL-18.

### **INFLAMMATORY:**

#### **Structures, mechanisms of activation and importance in immune response**

### **Abstract**

The process of inflammation has great importance for homeostasis and is dependent on various complex mechanisms that involve cellular signaling cascade of cytokines and their activation. The inflammasomes are present in this process mainly by operating as protein platforms that activate caspase-1. This protease modifies the pro-forms of IL-1 $\beta$  and IL-18 into bioavailable molecules in the organism through biochemical process. The importance of the activation of these cytokines is largely related to the occurrence of the inflammatory process, since the release of other pro-inflammatory factors occurs because of it, resulting in the maintenance of the inflammatory response and subsequent tissue repair.

This article aimed to use virtual and physical libraries to unite information about the inflammasomes, describing their role in the initiation of immune responses, structural forms, components and main types.

**Keywords:** Inflammasomes, IL-1 $\beta$ , IL-18.

### **Introdução**

A resposta imune inata ou natural é descrita como a primeira linha de defesa contra patógenos do nosso organismo, e está presente, em parte, antes mesmo do estabelecimento de uma

---

<sup>1</sup> Graduação em Biomedicina pela Universidade Geraldo di Biasi.

<sup>2</sup> Doutorado em Ciências (Microbiologia) na Universidade Federal do Rio de Janeiro. Professor na Universidade Geraldo Di Biase.

infecção. Tem participação importante na ativação da resposta imune adaptativa, apresentando um papel essencial no seu desempenho. É composta, basicamente, de barreiras físicas e químicas, células fagocitárias, proteínas sanguíneas e citocinas (ABBAS; LICHTMAN & PILLAI, 2012).

A ação da resposta imune inata está relacionada com a sua capacidade de distinção entre as estruturas que se encontram dentro do próprio organismo (próprio), das que são características de agentes externos (não próprio), as quais são chamadas de PAMPs (*pathogen-associated molecular pattern*, padrões moleculares associados à patógenos). Os PAMPs são basicamente moléculas de grande importância na vida microbiana, como componentes da estrutura da parede celular ou do material genético. Existem ainda os padrões moleculares associados a perigo ou DAMPs (*danger-associated molecular pattern*), que consistem em sinalizações celulares, em caso de situações de estresse. Dessa forma, quando o organismo entra em contato com alguma estrutura que esteja dentro dessa lista de padrões pré-existentes, automaticamente desenvolve-se um estado de alerta. Os receptores que reconhecem essas moléculas são chamados de receptores de reconhecimento de padrões (PRRs) (*pattern recognition receptor*) (MEDZHITOV, 2008).

Esse grupo de receptores (PRRs) é composto por diversas famílias, o que garante um grande leque de proteção contra invasores. Dentre esses estão: receptores de lectina tipo C, presentes na superfície de células fagocíticas e atuantes no englobamento de patógenos; receptores tipo RIG (*retinoic acid-inducible gene*), que se encontram no citoplasma celular e atuam no reconhecimento do RNA viral; receptores *toll-like* ou TLRs (*toll-like receptors*), compostos de domínios extracelulares, transmembranares e citoplasmáticos e definidos como a família de PRRs melhor caracterizada; e ainda os *Nod-like receptors* ou NLRs, um conjunto adicional e diferente de receptores compostos por vários domínios. O reconhecimento de padrões moleculares suspeitos induz a oligomerização de proteínas no citosol, plataformas determinadas como inflamassomos (SCHRODER & TSCHOPP, 2010).

Inflamassomo (Figura 1) foi um termo descrito no ano de 2002, derivado da palavra, inflamação” unida ou sufixo “somo”, que significa corpo. Define-se como complexos

proteicos de alto peso molecular, que possuem em sua estrutura um receptor NLR, uma proteína adaptadora ASC (*apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD - caspase activation and recruitment domains*) e uma caspase-1 ativa, que agem como mediadores da resposta imune inata (ZOETE et al, 2014).

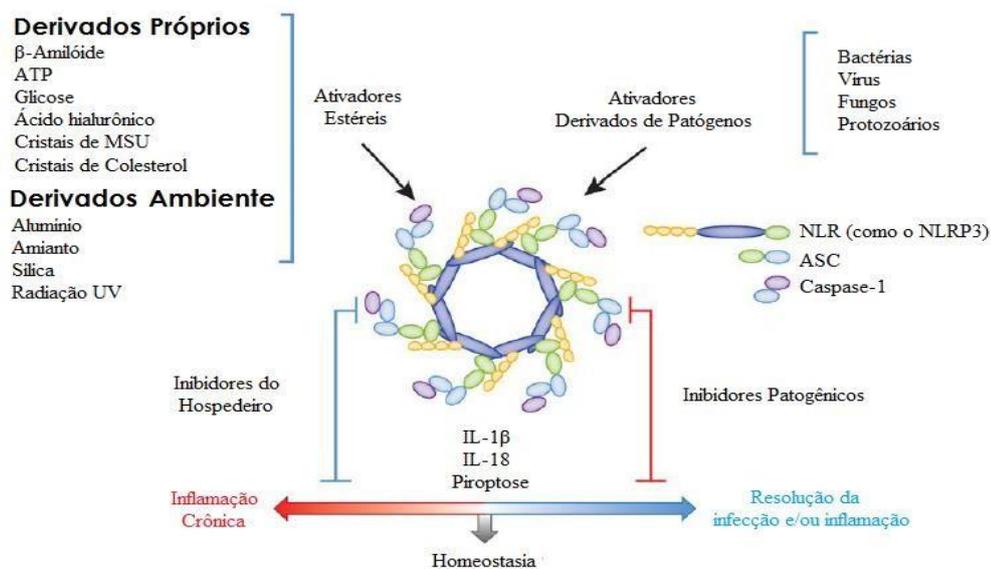


Figura 1 - Inflamassomos na regulação da homeostasia, sua ativação e estrutura. A ativação dos inflamassomos por PAMPs ou DAMPs serve tanto para estimular o recrutamento de mais células do sistema imune, como também para dar início ao processo de reparo tecidual. Fonte: Adaptado de HENAO-MEJIA et al, 2012.

A função da maior parte dos inflamassomos é ainda desconhecida, porém a sua importância é bem definida pelo fato de serem largamente encontrados em células e tecidos que participam da resposta imune (MARTINON, 2009). A presença dos inflamassomos tem sido amplamente associada a distúrbios metabólicos e doenças neurodegenerativas como esclerose múltipla, alzheimer, parkinson, aterosclerose, obesidade e diabetes tipo 2, indicando que existe a participação dos inflamassomos na modulação dessas doenças e que eles exercem papel na patogênese, transformando a pesquisa com os mesmos em um alvo terapêutico promissor (FREEMAN & TING, 2015).

## Mecanismos da resposta imune

Do ponto de vista evolutivo, a resposta imune inata ou natural é a linha de defesa mais primitiva descrita e está presente em todos os organismos pluricelulares. Ela é composta por barreiras físicas como a pele, antibióticos peptídicos locais (defensinas e catelicidinas), células efectoras (neutrófilos, macrófagos e células NK), proteínas do sistema complemento e citocinas que desencadeiam a resposta inflamatória (MACHADO et al, 2004). Responde a infecção através de dois mecanismos: inflamação e defesa antiviral. A inflamação é, basicamente, a forma como o organismo reage para que tudo seja normalizado, através do recrutamento de leucócitos e proteínas plasmáticas, que vão se acumular no tecido e promover a eliminação do patógeno. A defesa antiviral está relacionada com a destruição de microrganismos por células NK através da liberação de enzimas que ativam os mecanismos de apoptose da célula infectada. Para que a resposta imune seja efetiva, é preciso que nosso organismo saiba, primeiramente, reconhecer o agente invasor e, para isso, são utilizados receptores celulares (ABBAS, LICHTMAN & PILLAI, 2012).

Através desse processo, é realizada a distinção entre o que é próprio (células do organismo) do que é ameaça, e, a partir daí as células efectoras podem agir, fagocitando o patógeno por um processo de englobamento por projeções da membrana, e digerindo o mesmo através da fusão do fagossomo (contendo o agente invasor) com lisossomos que contém derivados reativos de oxigênio (ROS) e óxido nítrico (NO) (CRUVINEL et al, 2010). Caso o microrganismo consiga sair dos tecidos e atinja a circulação sanguínea, ocorre a ativação do sistema complemento, através de três vias distintas (via alternativa, via clássica e via da lectina), porém, todas desencadeiam a fagocitose intensificada e lise da membrana do patógeno. Dessa forma a imunidade inata cuida de infecções mais simples e ajuda a imunidade adquirida a desenvolver respostas inflamatórias específicas (ABBAS, LICHTMAN & PILLAI, 2012).

Dentro desse contexto, os Receptores de Reconhecimento de Padrões (PRRs) são essenciais, já que através deles o organismo pode realizar uma identificação efetiva de possíveis agentes invasores e combatê-los. Os receptores tipo NOD são PRRs importantes na construção dos inflamassomos.

## Receptores de reconhecimento de padrões (PRRS)

Por estarmos sempre expostos a fatores externos, os patógenos acabam conseguindo penetrar no nosso organismo nos causando danos. Para que seja possível combater esses microrganismos é preciso primeiramente reconhecê-los, e esse reconhecimento é feito através de Receptores de Reconhecimento de Padrões (PRRs). Os PRRs conseguem atuar em um amplo espectro de agentes estranhos e podem estar presentes tanto na membrana das células eforas, como em seu interior. Dentro da superfamília de PRRs, os receptores mais descritos na literatura são os do tipo Toll-like, receptores tipo RIG e receptores tipo NOD. A expressão dos mesmos ocorre nos neutrófilos, células dendríticas, macrófagos e células epiteliais (PALM & MEDZHITOV, 2009). Apesar de serem abrangentes de modo geral, os PRRs têm especificidade limitada, o que significa que eles reconhecem os tipos mais comuns de agentes dentro de uma lista pré-determinada. Isso ocorre porque diferente dos componentes da imunidade adquirida (gerados por recombinação somática), esses receptores da resposta inata são codificados na linhagem germinativa e dessa forma não sofrem rearranjo gênico antes que sejam traduzidos. A função dos PRRs é fazer o reconhecimento de estruturas que não pertencem ao organismo (PAMPs), que são partes essenciais do microrganismo invasor, como componentes da parede celular ou do material genético. Reconhecem também padrões moleculares associados a perigo (DAMPs), que apontam moléculas liberadas por células lesadas, infectadas ou estressadas e dessa forma ativam a inflamação (TAKEUCHI & AKIRA, 2010).

Receptores *Toll-like* (TLRs) formam uma família bastante conhecida de PRRs, descoberta nos anos 90, com 10 genes expressos em humanos, cada um codificando um tipo de *Toll-like* e com uma função diferente na resposta imune. Estruturalmente, essas glicoproteínas membranares são constituídas de um domínio extracelular, composto de repetições ricas em leucina (LRRs); um transmembranar; e outro citoplasmático, composto por receptor *Toll* de interleucina-1 (TIR). Diversos PAMPs podem ativar cada tipo de TLR, dentre eles temos lipídios, lipoproteínas, proteínas e ácido nucleico de patógenos. Os TLRs podem ser encontrados não só na membrana, mas também em compartimentos intracelulares e quanto a essa característica, são divididos em dois grupos: um composto por receptores expressos na

superfície, como TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6 e TLR11; e outro composto por receptores expressos em vesículas internas, como TLR3, TLR7, TLR8 e TLR9, cada um reconhecendo estímulos específicos (MATSUSHIMA et al, 2015).

Após o reconhecimento de seus ligantes existe a necessidade de associar uma proteína adaptadora chamada MyD88 (*myeloid differentiation primary response gene 88*), que se fixa a estrutura do TLR via TIR-TIR, o que dá início a uma série de sinalizações em cascata envolvendo o recrutamento de outras proteínas adaptadoras pró-inflamatórias. O único receptor que não realiza esse processo é o TLR3, porém este e TLR4 podem se ligar a outro tipo de proteína que também funciona como adaptador chamada TRIF (*TIR domain-containing adapter inducing IFN-beta*). Dessa forma, TLR4 é o único receptor que ativa vias de sinalização dependentes de MyD88 e/ou TRIF. Alguns TLRs podem formar pares com outros TLRs (TLR1-TLR2 e TLR2-TLR6), com outro TLR idêntico (TLR3-TLR3) ou ainda ligar-se a moléculas adicionais (TLR4-MD2) para realizar o reconhecimento de PAMPs (figura 2) (KAWASAKI & KAWAI, 2014).

### **Receptores Nod-Like**

Os *Nod-like* (proteína contendo domínio de ligação nucleotídica) são uma família de receptores com mais de 22 membros expressos em humanos, presentes principalmente em células que realizam a fagocitose. São proteínas citoplasmáticas essenciais na montagem de um inflamassomo, caracterizadas por três domínios estruturais: um domínio rico em repetições de leucina (*LRR - leucine-rich repeat*); um domínio NACHT (*central nucleotide-binding domain/NOD*); e um domínio efetor iniciador da sinalização, que pode ser CARD (*caspase activation and recruitment domains*), PYD (*pyrin domain*) ou BIR (*baculovirus inhibitor of apoptosis protein repeat*) (MAGALHÃES et al, 2011). Dentre as subfamílias de NLRs descritas temos NLRP (NLRP1-14), NLRX (NLRX1), NLRC (NOD1, NOD2, NLRC3, NLRC4 e NLRC5), NLRA (CIITA), e NLRB (NAIP - *neuronal apoptosis inhibitory protein*). Alguns desses componentes podem formar inflamassomos como NLRP1, NLRP3 e NLRC4 (MATSUSHIMA et al, 2015).

## Inflamassomos

A palavra inflamassomo refere-se a uma plataforma de interação de diversas proteínas que formam um complexo ativado pela presença de produtos microbianos ou agentes sinalizadores de dano tecidual. Essa molécula é formada com a junção de um NLR, um adaptador ASC e uma caspase-1 ativa. Para o funcionamento de toda essa estrutura é necessário que haja a expressão de todos os seus componentes, até mesmo pró-formas de IL-1 $\beta$  e IL-18, dessa forma são necessários dois sinais. O primeiro, que gera a disposição dos componentes, ou “sinal 1”, se dá por outros tipos de PRRs, como *Toll-like*, através do reconhecimento de LPS ou outra molécula PAMP. Nesse processo ocorre o reconhecimento do ligante e a transcrição dos genes de IL-1 $\beta$  e IL-18 para a liberação de suas pró-formas (VANAJA, RATHINAM & FITZGERALD, 2015). Essa necessidade de interferência de um segundo tipo de receptor pode servir como proteção contra a produção excessiva de IL-1 $\beta$ , que pode causar doenças como vitiligo, Crohn e gota (LIMA JR., 2013, p. 61).

Com a ativação do NLR, ou “sinal 2”, ocorre o acoplamento da proteína adaptadora no domínio respectivo de reconhecimento, e logo após, a ligação via CARD da procaspase-1. Um exemplo claro é a formação de um inflamassomo com a participação do NLRP3, que possui em sua porção efetora uma molécula PYD. Durante a ativação, a molécula adaptadora liga sua porção PYD na porção PYD de NLRP3, deixando livre sua porção CARD, onde a procaspase-1 se liga, formando um inflamassomo (figura 2). Procaspase-1 é ativada e dessa forma realiza a transformação de precursores de IL-1 $\beta$  e IL-18 em moléculas biodisponíveis. Quando o NLR formador da plataforma possui um domínio efetor CARD, como NLRC4, a proteína ASC não é necessária e a procaspase-1 se conecta diretamente na porção CARD do receptor (GUO, CALLAWAY & TING, 2015).

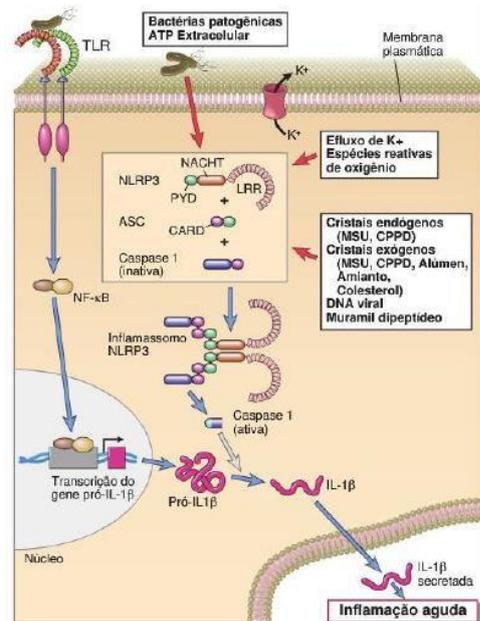


Figura 2 - Sinais 1 e 2 para ativação do inflamassomo. Para que haja a disposição dos componentes de construção do inflamassomo é necessário o reconhecimento do patógeno por outro tipo de receptor, como o toll-like, que ativa a transcrição do gene de IL-1 $\beta$  (sinal 1). Com o NLR ativo (sinal 2) e fatores de sinalização como efluxo de potássio, ROS, cristais, dentre outros, o inflamassomo começa a se formar. Fonte: ABBAS, LICHTMAN & PILLAI, 2012.

A importância de IL-1 $\beta$  e IL-18 para o desencadeamento do processo inflamatório é extremamente conhecida. IL-1 $\beta$  medeia a febre, hipotensão, hipersensibilidade a dor inflamatória e a liberação de hormônios adrenocorticotróficos. Através da sinalização pelo seu receptor IL-1R (*receptor interleukin 1*), induz a produção e liberação de citocinas como IL-6, que é um agonista para leucocitose, trombocitose e síntese de proteínas de fase aguda. IL-18, juntamente com IL-12, é associado a respostas tipo Th1, que está relacionada com a defesa mediada por fagocitose, estimulando células NK e T citotóxicas a produzir INF  $\gamma$ , inibidor de Th2. Em ausência de IL-12, IL-18 induz respostas tipo Th2, relacionadas com a produção de anticorpos pela secreção de IL-4, IL-5 e IL-10, que inibe Th2 (FREITAS, 2014, p. 18). A liberação de formas ativas dessas citocinas depende então, de dois fatores: a transcrição de proformas inativas através do reconhecimento de padrões moleculares por receptores mediadores e da ativação de inflamassomos que resulta na clivagem e consequente acionamento de IL-1 $\beta$  e IL-18 (TSUTSUI, CAI & HAYASHI, 2015).

Além de induzir a secreção de citocinas ativas como IL-1 $\beta$  e IL-18, a caspase-1 atua na morte celular por piroptose, caracterizada por ruptura da membrana plasmática e liberação de

conteúdo intracelular pró-inflamatório, com clivagem do DNA e posterior condensação e ainda destruição do citoesqueleto de actina. Na membrana formam-se poros que levam ao aumento da pressão osmótica, influxo de água, inchaço celular e, eventualmente, a lise celular (BERGSBAKEN, FINK & COOKSON, 2009).

Dentro da família de NLRs destacam-se os inflamassomos NLRP1, formado em resposta a MDP e toxina letal de *B. anthracis*; NLRC4, ativado por flagelina; NLRP3, envolvido em estímulos diversos, como cristais, componentes bacterianos ou virais; e AIM2, que não pertence a família de NLRs mas forma um inflamassomo ativado por DNA citosólico (BAUERNFEIND et al, 2010).

## NLRP1

O inflamassomo NLRP1 foi o primeiro a ser descoberto. Em humanos tem um gene único, enquanto em camundongos existem variações (NLRP1a, NLRP1b e NLRP1c). Todos os membros da família NLRP1 têm em sua estrutura: um domínio de ligação de nucleotídeos (NBD - *nucleotide binding domain*) acompanhado por um domínio helicoidal 1, domínio de hélice alado e um domínio helicoidal 2, que são indicados pelo sinal + (NBD +); um domínio LRR; um domínio FIIND (*function to find*) e um domínio CARD. O domínio PYD só é encontrado em NLRP1 humano (CHAVARRÍA-SMITH & VANCE, 2015). Outra característica que difere essa plataforma proteica em humanos e murinos é que na estrutura do inflamassomo humano estão presentes os domínios CARD e PYD, já em camundongos, todos os genes tem somente o domínio CARD. A ativação e montagem podem ocorrer com a presença de dois ligantes naturais: muramyl peptídeo (MDP), um fragmento do peptidoglicano de bactérias Gram-positivas e negativas; e ainda a toxina letal do *Bacillus anthracis*, bactéria esta classificada como Gram-positiva e que em sua forma mais virulenta pode ser letal, causadora do carbúnculo ou *anthrax*, uma zoonose que pode afetar humanos através do contato direto. Apesar disso, estudos mostraram que cada ligante é específico. MDP foi visto interagindo principalmente com NLRP1 humano, enquanto a toxina de *B. anthracis* foi observada em NLRP1b (FAUSTIN et al, 2007).

Esta bactéria produz a toxina letal (LeTx) que é composta por duas porções: um antígeno protetor (PA) e um fator letal (LF). Ao ser liberada, a toxina é bipartida e PA começa a agir na membrana da célula hospedeira, formando um poro que é usado por LF para entrar (MAN & KANNEGANTI, 2015). LF é uma metaloprotease de zinco que realiza a clivagem e inativação de todas as quinases ativadas por MAPKs (*mitogen activated protein kinases*).

Observou-se que na presença de LF diversas funções celulares dependentes de MAPK se tornam inativas. Essas funções estão envolvidas na defesa do hospedeiro, como a quimiotaxia de neutrófilos, expressão de citocinas, apresentação de antígeno e ativação da resposta imune adaptativa. Sendo assim, a remoção eficiente de bactérias fica comprometida. Para que o inflamassomo NLRP1 se torne ativo, o domínio FIIND deve passar por um auto-processamento, que funciona como um evento de maturação para se tornar sensível à ativação induzida por LF. A porção N-terminal da molécula NLRP1 mantém num estado de latência, então quando esse domínio é clivado por LF ocorre a ativação (CHAVARRÍA-SMITH & VANCE, 2015).

### **NLRP3**

O inflamassomo NLRP3 é, ainda hoje, o mais estudado, formado pela junção da proteína NLRP3, adaptador ASC e caspase-1. Tem em sua indução o envolvimento de tipos variados de componentes de origem bacteriana, viral, padrões de perigo estéreis como cristais de ácido úrico e porções  $\beta$ -amilóides e também agentes externos como sílica, amianto e alumínio (VEERDONK et al, 2011). O meio de ativação desse receptor ainda é controverso, porém sabe-se que não acontece de modo direto justamente pela grande quantidade de substâncias que podem desencadear sua formação. A teoria mais aceita é que ocorre indiretamente através do estímulo de eventos que incluem a liberação de potássio, ROS, catepsina, DNA mitocondrial e cardiolipina (VANAJA; RATHINAM & FITZGERALD, 2015).

Na literatura são descritos três mecanismos diferentes que resultam na ativação do inflamassoma de NLRP3, o primeiro envolvendo o efluxo de  $K^+$ . Esse efluxo pode ocorrer através do receptor P2X7, canais de íons e toxinas formadoras de poros, porém, como esses canais e citotoxinas também modulam as concentrações de  $H^+$ ,  $Na^+$  e  $Ca^+$ , acredita-se que o fluxo de íons em geral resulte na ativação de NLRP3. Pode ocorrer por fagocitose de ácido úrico, onde o influxo de  $Na^+$ , água e consequentemente a queda nas concentrações de  $K^+$  ativa NLRP3. Ou ainda numa infecção por influenza vírus, que expressa um canal iônico que baixa a acidez do lúmen do complexo de golgi pela exportação de íons  $H^+$  para o citosol, ativando NLRP3. O inflamassoma NLRP3 pode ser ativado também pelo influxo de  $Na^+$  e efluxo de  $K^+$  provocado por toxinas bacterianas e materiais particulados (LIMA JR., 2013, p. 60) (LAMKANFI & DIXIT, 2009). O segundo mecanismo de ativação do inflamassoma NLRP3 envolve a geração de ROS em macrófagos e monócitos através de ativadores como ATP, sílica, alume e ácido úrico (ZHOU et al., 2011). O terceiro mecanismo relaciona a ativação do inflamassoma NLRP3 através da desestabilização da membrana fagolisossomal pelo dano à membrana, que pode ser causado pela fagocitose de moléculas particuladas, causando a liberação citosólica de catepsinas lisossomais. Os produtos gerados pela atividade proteolítica das catepsinas liberadas no citosol podem ativar o inflamassoma NLRP3 (HALLE et al., 2008).

Guo, Callaway e Ting (2015) apontam que a formação do inflamassoma NLRP3 envolve uma preparação prévia com um estímulo inicial que ativa NF- $\kappa$ B através de um PAMP como LPS via TLR. Esse evento induz a expressão de NLRP3, sua desubiquitinação e consequente ativação. O adaptador ASC sofre fosforilação e ubiquitinação. Com todos os componentes prontos e a presença de procaspase-1 é necessário um sinal secundário para a montagem do inflamassoma em si.

#### **NLRC4 (IPAF)**

Diferentemente de NLRP3, NLRC4 responde a uma quantidade limitada de ligantes. O inflamassoma formado com essa proteína também é chamado de NAIP/NLRC4 porque utiliza

NAIP (*neuronal apoptosis inhibitory protein*) para angariar estimulantes que funcionam como padrões de reconhecimento. Em camundongos encontrou-se NAIP1 vinculada ao sistema secretor bacteriano tipo III (T3SS) proteína agulha, NAIP2 a T3SS proteína haste e NAIP5 e NAIP6 a flagelina bacteriana, enquanto em humanos apenas NAIP1 foi identificada, ligada a T3SS proteína agulha. T3SS é uma estrutura que bactérias gram-negativas utilizam para infectar células através do atravessamento da membrana plasmática. Após a junção de NAIP e seu ligante, a oligomerização com NLRC4 e ASC pode ser realizada dando início a montagem do inflamassomo. Em sua estrutura, NLRC4 possui um domínio efetor CARD, porém a molécula adaptadora ASC é necessária para amplificar o funcionamento da plataforma e sua ativação. O inflamassomo NLRC4 é o único que reconhece proteínas específicas e que utiliza dois NLRs em conjunto na montagem (VANCE, 2015).

## AIM2

AIM2 destaca-se como o primeiro receptor não-NLR a formar inflamassomo. Pertence a família Hin-200 e funciona como um sensor para DNA de cadeia dupla (dsDNA). O inflamassomo é composto pela proteína AIM2, caspase-1 e proteína adaptadora ASC, necessária para que haja a ligação via domínio PYD-PYD, de AIM2 com caspase-1. A ativação do inflamassomo se dá de forma direta, com a ligação do dsDNA a AIM2 e consequente oligomerização com ASC e caspase-1 (SCHRODER & TSCHOPP, 2010).

## Considerações Finais

É sabido que as respostas imunes inatas são cruciais para a ativação do sistema imune adaptativo, e dessa forma, para efetivar ações de defesa. O acionamento de células pertencentes ao sistema imune inato é controlado por diversas moléculas, que através do reconhecimento do próprio do não próprio, são capazes de ativar complexos proteicos chamados inflamassomos, que tem papel central na resposta imunológica, induzindo a produção de citocinas e/ou a morte celular por piroptose, ações essas relacionadas com o

recrutamento e ativação de mais leucócitos através de cascatas pró-inflamatórias, que visam a destruição do microrganismo invasor e reparo tecidual.

Entretanto, apesar da clara importância dos inflamassomos nas respostas imunes, seu funcionamento ainda não foi totalmente desvendado. Sendo assim, mais estudos, principalmente *in vivo*, tornam-se necessários para entender a fundo os mecanismos de ativação e funcionalidades de cada tipo de inflamassomo já relatado, além da descoberta de novos tipos. Estes dados poderiam auxiliar na compreensão de diferentes doenças relacionadas com a inflamação, o que potencialmente abriria a possibilidade do desenvolvimento de novos métodos para o tratamento das mesmas.

## Referências

- ABBAS, Abul K; LICHTMAN, Andrew H.; PILLAI, Shiv. **Imunologia Celular e Molecular**. Elsevier, 2012.
- BAUERNFEIND, Franz et al. **Inflammasomes**: current understanding and open questions. Cellular and Molecular Life Sciences. Germany. v. 68, p. 765–783, 2010.
- BERGSBAKEN, Tessa; FINK, Susan L.; COOKSON, Brad T. **Pyroptosis**: host cell death and inflammation. Washington. Nature Reviews Microbiology. v. 7, n. 2, p. 99–109, february, 2009.
- CHAVARRÍA-SMITH, Joseph; VANCE, Russell E. The NLRP1 inflammasomes. **Immunological Reviews**. California. v. 265, p. 22–34, 2015.
- CRUVINEL, Wilson de Melo. et al. **Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória**. Revista Brasileira de Reumatologia. São Paulo. v. 50, n. 4, p.434-461, may, 2010.
- FAUSTIN, Benjamin. et al. **Reconstituted NALP1 inflammasome reveals two-step mechanism of caspase-1 activation**. Molecular Cell. California. v. 25, p. 713–724, march, 2007.
- FREEMAN, Leslie C.; TING, Jenny P.-Y. **The pathogenic role of the inflammasome in neurodegenerative diseases**. Journal of Neurochemistry. North Carolina. 2015.
- FREITAS, Carla. **Envolvimento de receptores da resposta imune inata e dos inflamassomos na biogênese e função dos corpúsculos lipídicos durante infecção por *Mycobacterium bovis* BCG**. 2014, 113 f. Tese (Doutorado) - Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2014.
- GUO, Haitao; CALLAWAY, Justin B; TING, Jenny P-Y. **Inflammasomes**: mechanism of action, role in disease, and therapeutics. Nature. North Carolina. v. 21, n. 7, p. 677-687, july, 2015.
- HALLE, Annett, et al. **The NALP3 inflammasome is involved in the innate immune response to amyloid- $\beta$** . Nature Immunology. v. 9, p. 857-865, july, 2008.
- HENAO-MEJIA, Jorge; ELINAV, Eran; STROWIG, Till; FLAVELL, Richard A. **Inflammasomes**: far beyond inflammation. Nature. Connecticut. v. 13, n. 4, p. 321-324, april, 2012.
- KAWASAKI, Takumi; KAWAI, Taro. **Toll-like receptor signaling pathways**. Frontiers in Immunology. Japan. v. 5, n. 461, september, 2014.
- LAMKANFI, Mohamed; DIXIT, Vishva M. **Mechanisms and Functions of Inflammasomes**. Cell. Belgium. v. 157, p. 1013-1022, may, 2014.

LIMA JR., Djalma de Souza. **NLRP3 inflamassoma: uma plataforma molecular importante no controle da infecção por *Leishmania spp.*** 2013. 193 f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, 2013.

MACHADO, Paulo R. L. et al. **Mecanismos de resposta imune às infecções.** Anais Brasileiros de Dermatologia. Rio de Janeiro. v. 79, n. 6, p. 647-664, nov/dez. 2004.

MAGALHÃES, Joao G. et al. **What is new with Nods?** Current Opinion in Immunology. Canada. v. 23, p. 29-34, 2011.

MAN, Si Ming; KANNEGANTI, Thirumala-Devi.. **Regulation of inflammasome activation.** Immunological Reviews. v. 265, p. 6-21, may, 2015.

MARTINON F.; MAYOR A.; TSCHOPP J. **The inflammasomes: Guardians of the body.** Annual Review of Immunology. v. 27, p. 229-265, 2009.

MATSUSHIMA, Norio. **Comparative Geometrical Analysis of Leucine-Rich Repeat Structures in the Nod-Like and Toll-Like Receptors in Vertebrate Innate Immunity.** Biomolecules. v. 5, p. 1955-1978, august, 2015.

MEDZHITOV, Ruslan. **Origin and physiological roles of inflammation.** Nature. Connecticut. v. 454, n. 24, p.428-435, july, 2008.

PALM, Noah W.; MEDZHITOV, Ruslan. **Pattern recognition receptors and control of adaptive immunity.** Immunological Reviews. Connecticut. v. 227, p. 221–233, 2009.

SCHRODER, Kate; TSCHOPP, Jurg. **The inflammasomes.** Cell. Australia. v. 140, p. 821–832, march, 2010.

TAKEUCHI, Osamu; AKIRA, Shizuo. **Pattern Recognition Receptors and Inflammation.** Cell. Japan. v. 140, p. 805–820, march, 2010.

TSUTSUI, Hiroko; CAI, Xianbin; HAYASHI, Hayashi. **Interleukin-1 Family Cytokines in Liver Diseases.** Mediators of Inflammation. Japan. september, 2015.

VANAJA, Sivapriya K.; RATHINAM, Vijay A.K.; FITZGERALD, Katherine A. **Mechanisms of inflammasome activation: recent advances and novel insights.** Trends in Cell Biology. Connecticut. v. 25, n. 5, p. 308-315, may, 2015.

VANCE, Russel E. **The NAIP/NLRC4 inflammasomes.** Current Opinion in Immunology. California. v. 32, p. 84-89, 2015.

VEERDONK, Frank L. van de, et al. **Inflammasome activation and IL-1b and IL-18 processing during infection.** Trends in Immunology. Aurora. v. 32, n. 3, p. 110-116, march 2011.

ZHOU, Min, et al. **Mass Spectrometry of Intact V-Type ATPases Reveals Bound Lipids and the Effects of Nucleotide Binding.** Science. Australia. v. 334, p. 380-385, october, 2011.

ZOETE, Marcel R. de. et al. **Inflammasomes.** Cold Spring Harb Perspect Biol. Connecticut. v. 6, p. 1-23, august, 2014.