

INFLAMASSOMAS e ESCLEROSE MULTIPLA

Nicole do Nascimento Arantes Marques

RESUMO

A inflamação é uma resposta biológica rápida do sistema imunológico nos tecidos vasculares, com o objetivo de eliminar estímulos capazes de produzir danos e iniciar a cura e o reparo. Os complexos macromoleculares chamados inflamassomas são constituídos por um receptor NOD (NLR), um receptor AIM2 (ausente no melanoma 2), o ALR, a proteína pontual associada à apoptose (ASC) e a procaspase-1 que, pode ser ativada por variação da concentração iônica. E, do ATP intracelular e extracelular, pela desestabilização do fagolisossomo, pela internalização dos cristais insolúveis e pelos mecanismos de oxidação-redução, que permitirão a ativação da plataforma molecular e o posterior processamento das pró-interleucinas inflamatórias às suas formas ativas.

Palavras-chave: Inflamação. Inflamossoma. Sistema imunológico.

ABSTRACT

Inflammation is a rapid biological response of the immune system in vascular tissues, with the aim of eliminating stimuli capable of producing damage and initiating healing and repair. Macromolecular complexes called inflamassomas consist of a NOD receptor (NLR), an AIM2 receptor (absent in melanoma 2), ALR, the point protein associated with apoptosis (ASC) and procaspase-1 which, can be activated by variation of ionic concentration. And intracellular and extracellular ATP, by the destabilization of the fagoyosome, by the internalization of insoluble crystals and by oxidation-reduction mechanisms, which will allow the activation of the molecular platform and the subsequent processing of inflammatory pro-interleukins to their active forms

Keywords: Inflammation. Inflamossome. Immune system.

INTRODUÇÃO

A inflamação é uma resposta biológica rápida do sistema imunológico nos tecidos vasculares, com o objetivo de eliminar estímulos capazes de produzir danos e iniciar a cura e o reparo. Os sinais clínicos clássicos de inflamação: calor, dor, vermelhidão e tumor, descritos por Celsus (30 AC-30 AC), são resultantes da ação de fatores solúveis como citocinas e quimiocinas, espécies reativas de oxigênio e nitrogênio e peptídeos antimicrobianos e a ativação de cascatas bioquímicas originadas na circulação (complemento, coagulação, fibrinólise).

Tschopp e Schroder (2010), usaram o termo inflamassoma para definir a plataforma de ativação da caspase-1 característica da imunidade inata e que representa a reação de resposta coordenada que visa suprimir microrganismos patogênicos e evitar danos estéreis aos tecidos.

Inflamassomas são complexos citosólicos que se formam em resposta a PAMPs/DAMPs pela interação entre receptores da família NLR (NLRP1, NLRP3, NAIP/NLRC4) ou PHYIN (AIM2, IFI16), a proteína adaptadora ASC e a caspase inflamatória, caspase-1. O receptor estimulado recruta ASC e a caspase-1, e ativa o processamento e a liberação das citocinas pró-inflamatórias IL1 β e IL-18 (ZOETE, 2014).

Evidências indicam que a metilação aberrante do DNA contribui para o desenvolvimento e aumento da expressão de genes da resposta inflamatória (HORSBURGH et al, 2015). Além disso, as citocinas pró-inflamatórias podem regular a expressão de DNA metiltransferases, podendo alterar o padrão de metilação do DNA. Entretanto, estudos da relação entre a expressão do complexo do inflamassoma e modificações epigenética ainda são escassos (TANG et al, 2016).

Este artigo trata-se de um resumo de como é formada a estrutura do inflamassoma com suas proteínas intracelulares que envolvem o início da resposta inflamatória por estímulo intracelular, apresentando seus

componentes e a forma que se apresentam.

METODOLOGIA

Segundo Mendes, Silveira e Galvão (2008) para se o desenvolvimento de uma revisão integrativa é relevante que as etapas a serem seguidas sejam claramente objetivas e descritas. Seguem abaixo as etapas de elaboração da revisão integrativa:

1ª Etapa - A primeira etapa do processo de elaboração da revisão integrativa se inicia com a definição de um problema e a formulação de uma pergunta de pesquisa (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008). Neste estudo a pergunta foi: A relação entre a ativação do complexo dos inflamossomas e esclerose múltipla?”

2ª Etapa - O próximo passo foi a definição dos descritores ou palavras-chave, da estratégia de busca, definidos neste estudo como: “inflamossoma (*inflammosoma*), doença autoimune (*autoimmune disease*)” e os bancos de dados a serem utilizados: “*Lilacs, Scientific electronic library on-line (SCIELO), MEDLINE*, dentre outros dispostos na Biblioteca Virtual em Saúde da Biblioteca Latino Americana da Universidade Federal de São Paulo (BIREME) e *Pub MED*”.

3ª Etapa - A próxima etapa foi a seleção de artigos que se inicia de forma ampla e define-se na medida em que o pesquisador retorna à sua questão inicial, o movimento de busca na literatura não se apresenta sempre de maneira linear (BROOME, 2006). Os trabalhos selecionados foram na língua portuguesa e inglesa. O período (de publicação do artigos foi entre 2010 a 2020.

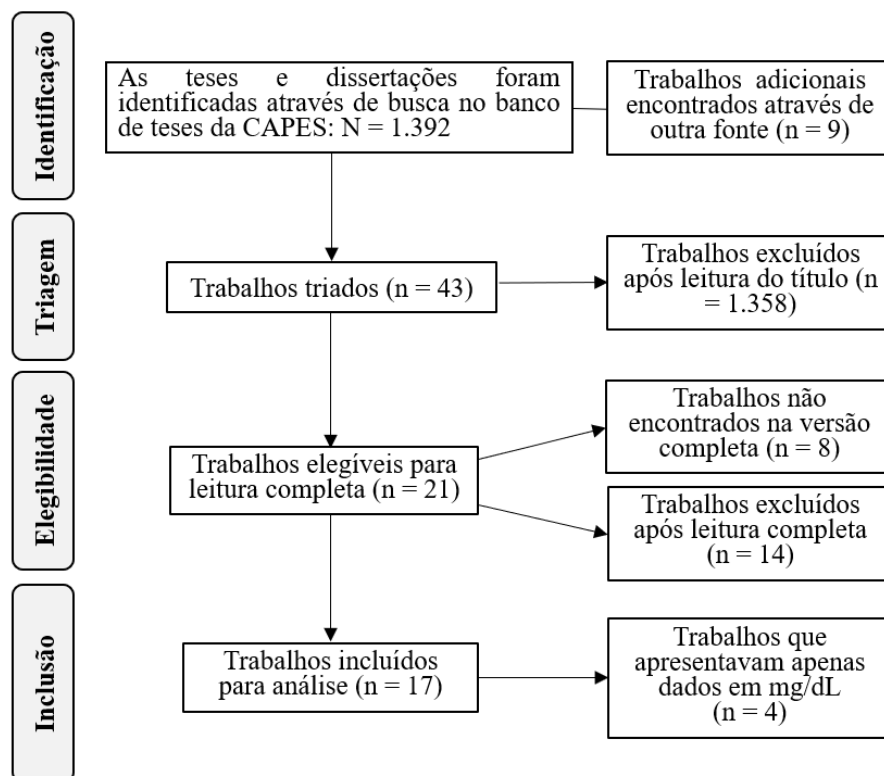
Os critérios de inclusão e exclusão devem ser identificados no estudo, sendo claros e objetivos, e serem reorganizados durante o processo de busca dos artigos no desenvolvimento da revisão integrativa (URSI, 2005). Os critérios de inclusão deste estudo foram: “trabalhos que estavam dentro do período estipulado, encontrados no PubMed na integra, e que contemplavam resultados sobre o complexo do inflamossoma e a doença esclerose múltipla”, trabalhos que apresentavam outras doenças só sistema nervoso centra neurodegenerativas,

Enquanto os **critérios de exclusão** foram: Artigos que não estavam no período estipulado, experimentos em vitro e em modelos animais

4ª Etapa - A próxima etapa foi a identificação dos estudos, que foi realizada pela leitura criteriosa dos títulos, resumos e palavras-chave de todas as publicações completas localizadas pela estratégia de busca, e posteriormente verificou-se sua adequação aos critérios de inclusão do estudo. Nos casos em que o título, o resumo e as palavras-chave não foram suficientes para definir sua seleção, buscou-se a publicação do artigo na íntegra. “A identificação dos estudos pré-selecionados e selecionados permitiu criar uma tabela contendo todos os estudos incluídos nesta pesquisa e que foram submetidos à análise crítica”.

5ª Etapa - A última fase foi apresentação a revisão integrativa que a partir da interpretação e síntese dos resultados, compararam-se os dados evidenciados na análise dos artigos ao referencial teórico. Nesta etapa, além de identificar possíveis lacunas do conhecimento, é possível delimitar prioridades para estudos futuros e salientar conclusões e inferências.

6ª Etapa - Em sequência, dá-se seguimento a análise estatística descritiva e inferencial. Essa abordagem, além de permitir a sucinta organização dos dados, facilita a comparação dos estudos em tópicos específicos como problemas, variáveis e características da amostra. “Nesta pesquisa a prevalência de alterações no perfil lipídico, ou dislipidemias, foi obtida através da comparação com os parâmetros de diretrizes preconizadas. O presente estudo analisou a frequência de alteração dos níveis de lipídeos séricos entre os trabalhos incluídos. Os dados relativos à dislipidemia considerando os níveis de CT, HDL-c, LDL-c e TG foram tabulados e analisados. As médias da frequência de dislipidemias foram obtidas levando em consideração ao “n” total dos estudos. Os dados referentes às idades foram estimados após distribuição das frequências das amostras em cada trabalho analisado. Os dados foram analisados utilizando o software GraphPadPrism 5.0”.



Trata-se de uma revisão integrativa da literatura realizada a partir de artigos científicos encontrados em Base de dados em saúde como MEDLINE, dentre outros dispostos na Biblioteca Virtual em Saúde da Biblioteca Latino Americana da Universidade Federal de São Paulo (BIREME) e outros sites de saúde encontrados na Internet.

A revisão integrativa se conceitua como uma pesquisa com a necessidade de garantir uma assistência em evidências científicas, que tem sido apontada como uma ferramenta de suma importância na área da saúde, por sintetizar as pesquisas disponíveis sobre certo assunto e direciona a prática fundamentando-se em conhecimento científico (CROSSETTI, 2012).

Como descritores foram utilizados: Inflamação. Inflamossoma. Sistema imunológico. A partir do cruzamento dos descritores controlados, resultaram na seleção final de 21 artigos

INFLAMASSOMAS

Um dos papéis do sistema imune é reconhecer e defender o organismo de invasores. O reconhecimento desses corpos estranhos pela imunidade inata é mediado por um número limitado de receptores de reconhecimento de patógenos (PRRs). Esses PRRs reconhecem estruturas conservadas de microrganismos, conhecidas como padrões moleculares associados ao patógeno (*Pathogen Associated Molecular Patterns* - PAMPs). Exemplos de PAMPs são os lipopolissacarídeos e peptídeoglicanos bacterianos e o RNA viral.

A maior parte dos componentes do inflamossoma (i.e.: NLRP3, AIM2, CASP1, IL1B) é transcrito via NF- κ B depois da ativação dos receptores de reconhecimento de padrões moleculares (PRRs) conexos a patógenos (PAMPs) ou a dano (DAMPs), ou receptores de citocinas (ex.: TNFR, IL1R) (LAMKANFI; DIXIT, 2014).

O inflamossoma não se encontra exclusivamente presente em leucócitos, todavia ao mesmo tempo em células e tecidos não rigorosamente imunes. Dependendo do tipo de célula, a expressão dos componentes pode ser constitutiva ou induzida, portanto, nos tecidos ou células a expressão é constitutiva (ex.: Sistema Nervoso Central, leucócitos sanguíneos), além disso, o inflamossoma pode ser velozmente ativado com o dano. Por seu turno, quanto às células (ex.: macrófagos residentes, células dendríticas, células endoteliais) onde a transcrição dos componentes ou das citocinas (proformas biologicamente inativas da IL1 β e IL-18) deve ser induzida, a ativação do complexo demanda um tempo maior (INOUE et al, 2012).

A regulação de IL-1 β e IL-18 pode desempenhar um papel na atenuação e/ou equilibrando a resposta imune inata durante a neuroinflamação. Como o inflamossoma medeia a liberação de IL-1 β e IL-18, o inflamossoma representa um mediador crucial na neuroinflamação e um potencial alvo terapêutico de doenças neurodegenerativas.

Em relação aos NLRs, eles são uma família de 23 proteínas codificadas no genoma humano, que contêm um domínio de ligação a nucleotídeos e um domínio de repetição rico em leucina (que inclui: NALP,

NOD, PYPAF e CATERPILLER). Até o momento, 8 membros dessas 23 proteínas com capacidade de formar inflamassomas foram identificados, a saber: a proteína NLRP1, NLRP3, NLRP6, NLRP12, NLRP2, NLRC4, ALR (receptor tipo AIM-2 ou ausente no melanoma 2) e no sensor citoplasmático RIG-1. Por outro lado, essas proteínas apresentam particularidades em relação à sua localização celular, uma vez que, em vertebrados, verificou-se que as proteínas NLRP1, NLRP3, NLRC4 e RIG-1 apresentam distribuição citosólica e ubíqua na maioria dos tecidos celulares que compõem organismos vertebrados, enquanto o sensor citoplasmático AIM-2 tem uma localização dupla entre o citosol e o núcleo das células mielóides, especificamente nos macrófagos (CAVALCANTI, 2017).

O NLRP1, também conhecido como NALP1, é o sensor dos sinais de ativação da resposta imune inata e é expresso em muitos tipos de células imunocompetentes, em particular as células de Langerhans da pele (TUPIK et al, 2020).

A proteína NLRP2, também conhecida como NALP2, NBS1, PAN1 e PYFAF2, é um sensor citoplasmático de 1062 aminoácidos que forma um complexo multiproteico com a proteína adaptadora ASC e caspase-1, que é expressa em vários tipos de tecidos e órgãos, como pulmão, placenta, timo, ovários, intestino, coração e cérebro (DE RIVERO VACCARI et al, 2012).

O inflamassoma mais bem caracterizado é o NLRP3 e, comparado com os inflamassomas NLRC4, NLRP1 e AIM2, o NLRP3 é o único ativado por inúmeros estímulos, que em condições de repouso estão localizados no citosol celular e são os principais implicados como sensor do lesão estéril.

O Inflamassoma NLRC4 ou IPAF (Fator de Ativação da Protease Conversora de Interleucina) contém um receptor cognominado NLRC4, que constitui uma proteína pertencente à família NLR, além de contar com um domínio CARD N-terminal que interage com o domínio CARD da procaspase, um domínio NOD central e um domínio LRR C-terminal (SOUZA, 2017).

O inflamassoma AIM2 reconhece o DNA de banda dupla oriundo de vírus e bactérias patogênicas causadoras de doenças no espaço intracelular entre a membrana plasmática e o invólucro nuclear em seres eucariontes (citoplasma) ligados a macrófagos infectados pelo receptor ALR (TANG et al, 2016).

CONCLUSÃO

O processo inflamatório celular é um dos campos de pesquisa que mais desperta na comunidade científica, devido às doenças que são iniciadas por causa disso e do alto percentual da população de uma certa idade afetada por doenças.

O inflamassoma é uma estrutura composta de proteínas intracelulares envolvidas no início da resposta inflamatória por estímulo intracelular. Destaca-se a NLRP3 por serem participantes de febres periódicas hereditárias, grupo de transtornos caracterizados por: episódios recorrentes de febre e inflamação localizada severa, às vezes com erupção cutânea (e não relacionado a um agente infeccioso ou tumoral), duração variável (dias a semanas, separados por intervalos livres de sintomas de amplitude variável e periodicidade mais ou menos regular), base hereditária (quase todos) e distúrbios relacionados à reação inflamatória da imunidade inata ou natural.

Conclui-se que, embora grandes avanços precisem ser aprofundados nos detalhes dos mecanismos bioquímicos e genéticos envolvidos na montagem e ativação de cada uma das inflamações, grandes avanços têm sido feitos no conhecimento das proteínas que compõem cada plataforma, seu mecanismo de ativação e a maturação de interleucinas inflamatórias através de vias canônicas e não canônicas, bem como a descrição dos modelos que demonstram que podem ocorrer simultaneamente com o propósito de facilitar a eliminação do patógeno e iniciar o processo de cura.

REFERÊNCIAS

1. Cavalcanti, CAJ. Polimorfismos e perfil de expressão dos genes do inflamassoma em pacientes brasileiros com artrite reumatoide e lupus eritematoso sistêmico. **Tese de Doutorado em Genética**. Universidade Federal de Pernambuco. Recife, 2017.
2. Crossetti MGO. Revisão integrativa de pesquisa na enfermagem o rigor científico que lhe é exigido [editorial]. **Rev Gaúcha Enferm.** 2012 jun; 33(2):8-9.
3. De Rivero Vaccari, P, Bastien, D, Yurcisin G, Pineau, I, Dietrich W.D. et al. . ixP2X4 receptors influence inflammasome activation after spinal cord injury. **J. Neurosci.**, 2012; 32:9, 3058-3066.
4. Horsburgh S, Robson-Ansley P, Adams R, Smith C. Exercise and inflammation-related epigenetic modifications: focus on DNA methylation. **Exerc Immunol Rev.** 2015; 21:26-41.
5. Inoue M, Williams KL, Oliver T, Vandenabeele P, Rajan JV, Miao EA, Shinohara ML. Interferon- β therapy against EAE is effective only when development of the disease depends on the NLRP3 inflammasome. **Sci Signal.** 2012 May 22;5 (225):ra38.
6. Lamkanfi, M.; Dixit, V. M. Mechanisms and functions of inflammasomes. *Cell*, v. 157, n. 5, p. 1013-22, May 22 2014.
7. Souza, COS, Ativação do inflamassoma de NLRC4 confere suscetibilidade à infecção por *Paracoccidioides brasiliensis*. **Tese de Mestrado**. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2017.
8. Tang SC, Yeh JI, Hung SJ, Hsiao YP, Liu FT, Yang JH. Glycolic Acid Silences Inflammasome Complex Genes, NLRC4 and ASC, by Inducing DNA Methylation in HaCaT Cells. **DNA Cell Biol.** 2016 Jan 19.
9. Tschopp J, Schroder K. NLRP3 inflammasome activation: the convergence of multiple signaling pathways on ROS production? **Nature Rev Immunol** 2010; 10: 210-215.
10. Tupik JD, Nagai-Singer MA, Allen IC. To protect or adversely affect? The dichotomous role of the NLRP1 inflammasome in human disease. **Molecular Aspects of Medicine**, 2020, 1-16.
11. Zoete, MR et al. Inflammasomes. **Cold Spring Harb Perspect Biol.** Connecticut. v. 6, p. 1-23, august, 2014.