Inflamassoma e Infecção

Disciplina BMI 102: Imunidade e imunopatologia

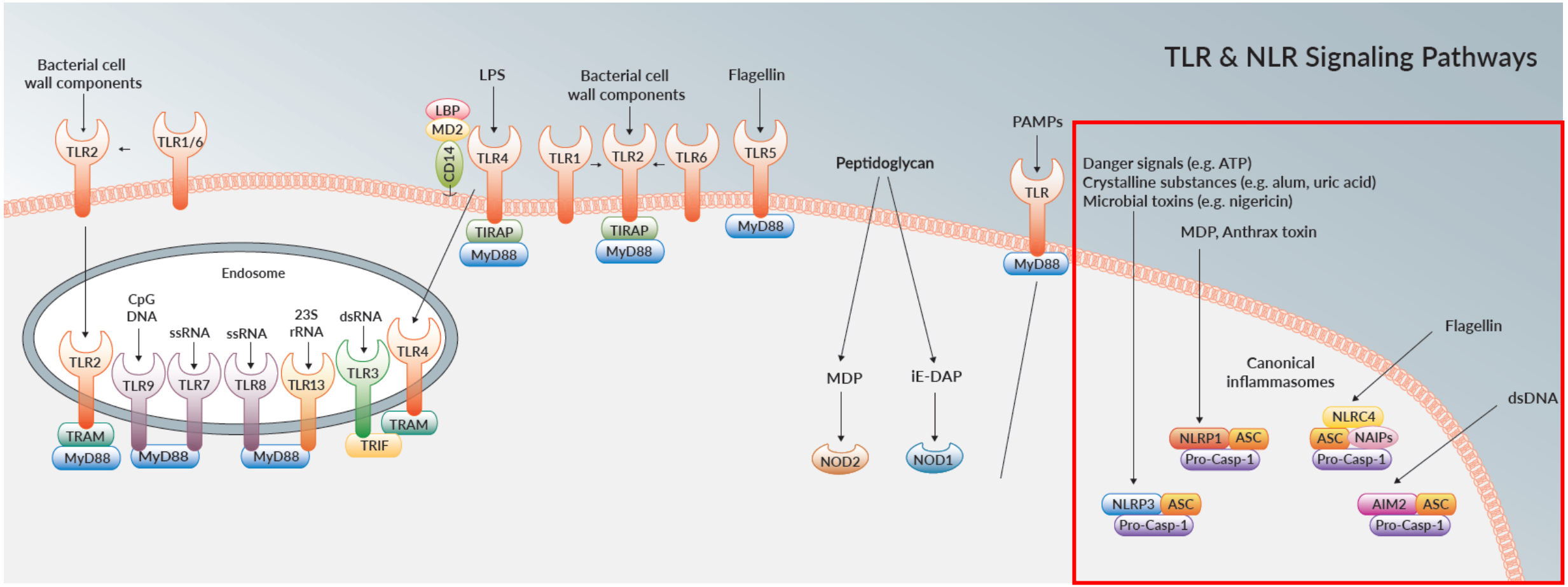
Prof. Dr. Diego Luís Costa

O que o sistema imune inato reconhece?

Padrões moleculares compartilhados por microrganismos – Padrões moleculares associados a patógenos (Pathogen Associated Molecular Patterns) - **PAMPs**

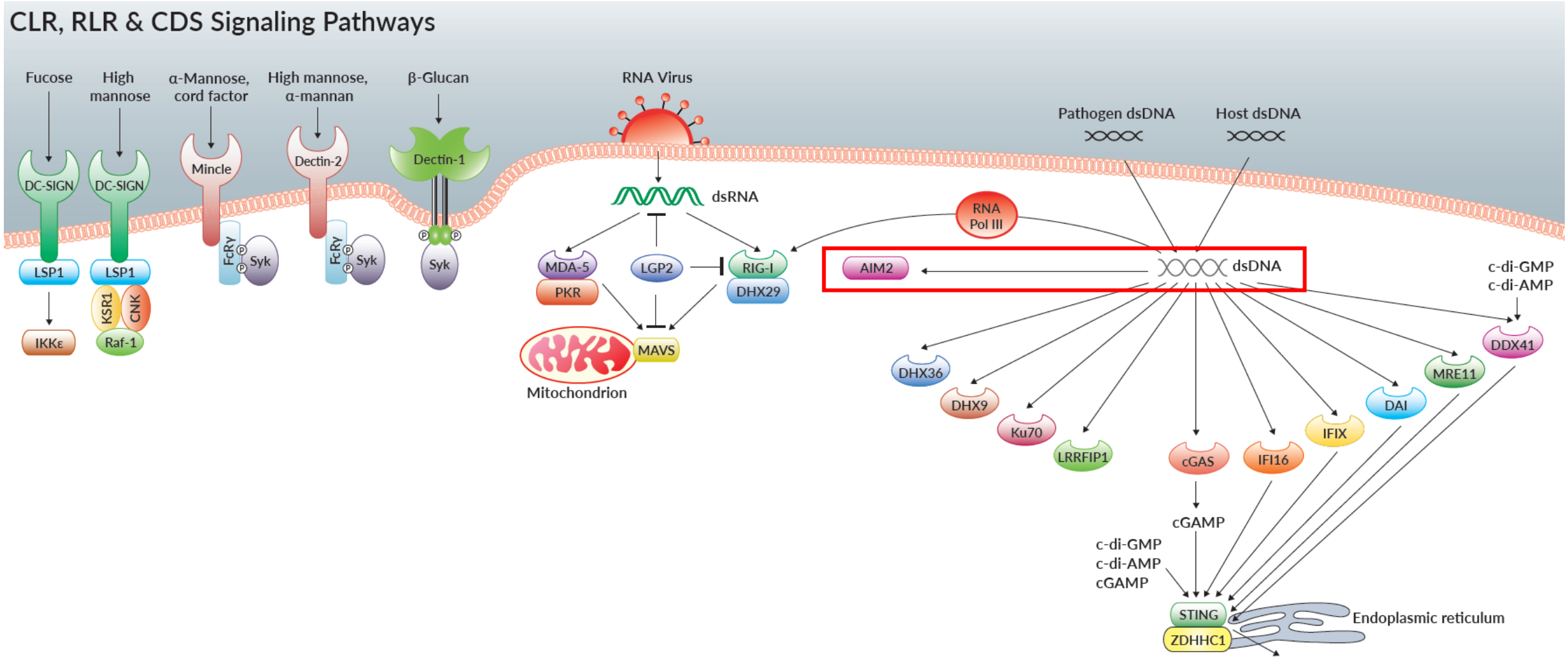
Moléculas próprias que sinalizam dano celular / tecidual – Padrões moleculares associados a perigo (Danger/Damage Associated Molecular Patterns) - **DAMPs**

Receptores de imunidade inata



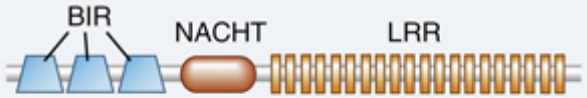
https://www.invivogen.com/sites/default/files/invivogen/resources/documents/2016-poster_clr-rlr-cds-invivogen.pdf

Receptores de imunidade inata



https://www.invivogen.com/sites/default/files/invivogen/resources/documents/2016-poster_clr-rlr-cds-invivogen.pdf

Receptores celulares de imunidade inata – receptores do tipo NOD – NOD Like Receptors (NLRs)

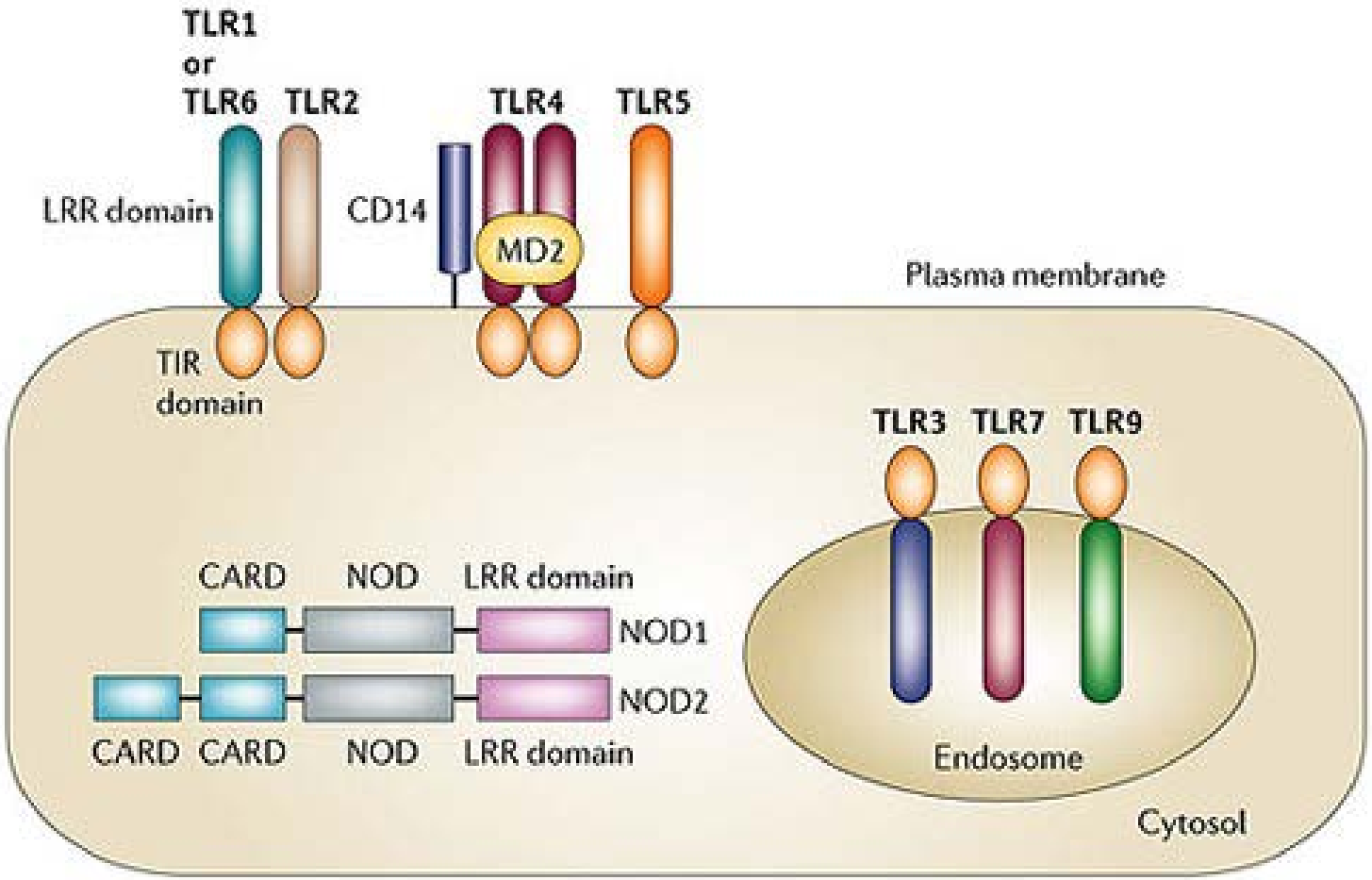
Subfamília	Exemplos	Estrutura do domínio típica	Estímulos ativadores	Função
NLRA	CIITA		IFN-γ	Expressão do MHC de classe II
NLRB	NAIP		Flagelina	Controle da infecção por *Legionella pneumophila*
NLRC	NOD1, NOD2, NLRC3-5		DAP (NOD1)	Ativação de NF-κB
			MDP (NOD2)	Ativação de NF-κB, autofagia, produção de interferon tipo I
			Flagelina (NLRC4)	Ativação de caspase 1, morte celular
NLRP	NLRPs, 1-10		ATP extracelular, alúmen, asbestos, toxinas bacterianas, sílica, urato de sódio, ROS, K+ citosólico reduzido (NLRP3)	Ativação de caspase 1
			Lipopeptídeos (NLTP7)	Ativação de caspase 1

3 domínios:

- Domínio efetor n-terminal: <u>sinalização</u>
- Domínio central (NOD): <u>oligomerização</u>
- Domínio c-terminal LRR: <u>reconhecimento</u>

Abbas, Lichtman, Pillai, 9a. Edição, 2019.

NOD1 e NOD2



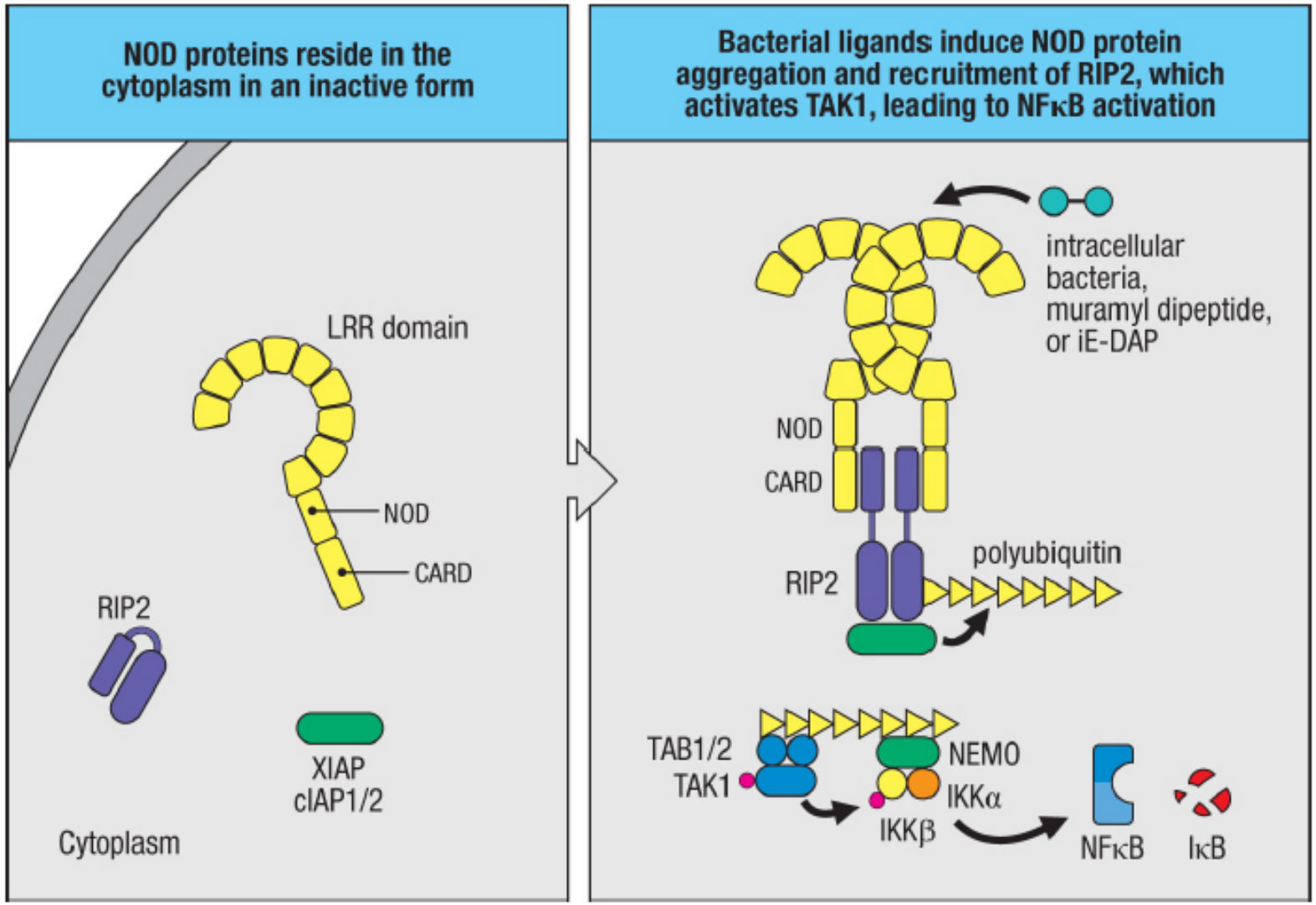
NOD1 – ácido diaminopimélico (iE-DAP)– bactérias gram positivas+

NOD2 – muramil dipeptídeo (MDP) – bactérias gram negativas

Receptores localizados no citoplasma celular

Strober et al., Nat Rev Immunol, 2005

NOD1 e NOD2

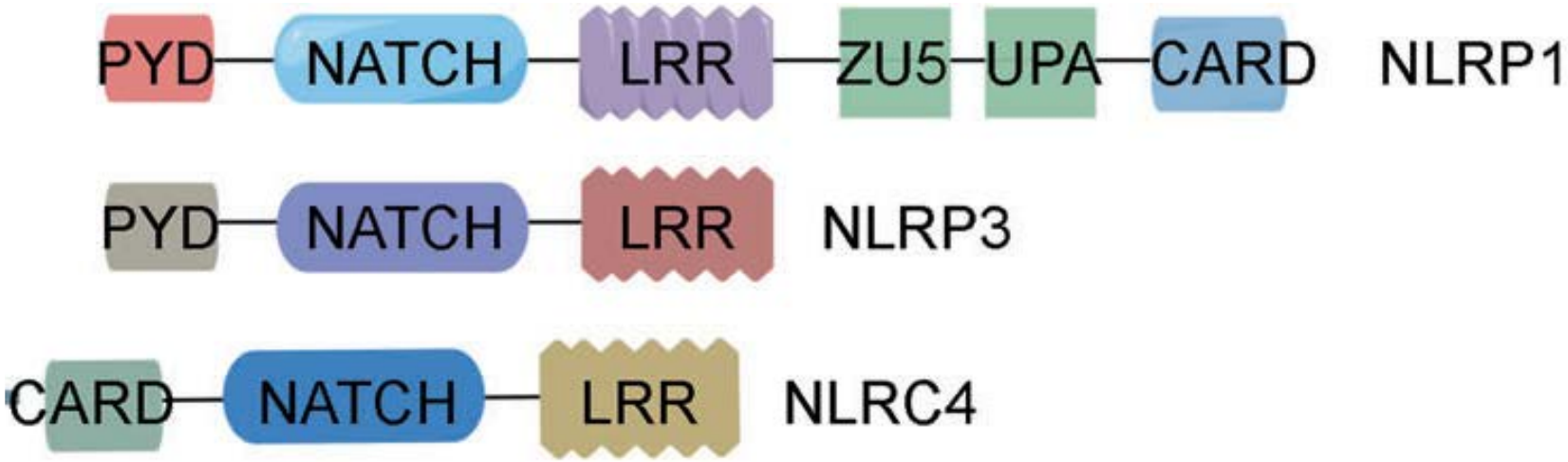


Indução de ativação de NFκB (assim como outros receptores das famílias TLR e CLR):

Expressão de genes de citocinas pro-inflamatórias **– TNF, IL-6, IL-12/23, pró-IL-1β, pró-IL-18**

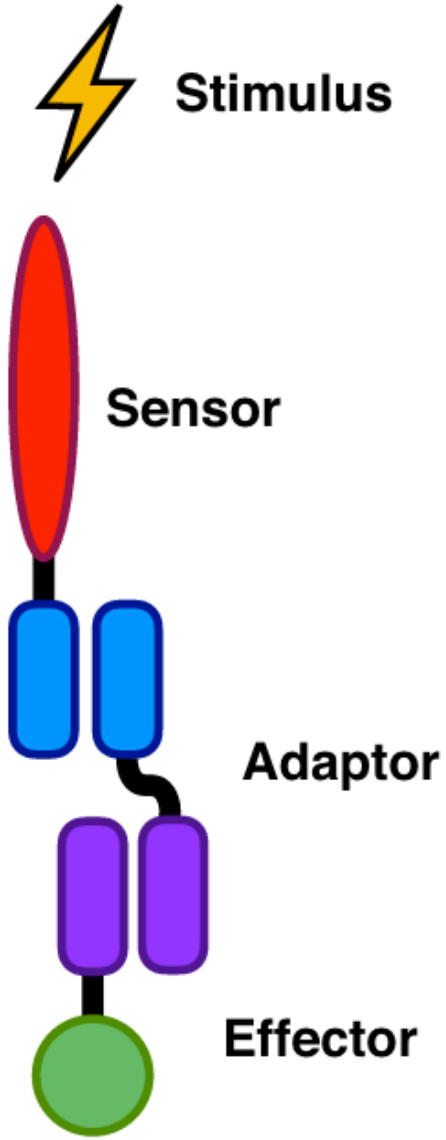
Murphy, Weaver, Berg, Janeway's Immunobiology 10a. Edição, 2022.

Inflamassomas da família de receptores NOD



Yao et al., Signal Trans Target Ther, 2024

Inflamassomas (NOD e outras famílias)



Sensor	Adaptor	Effector	Stimulus
NLRP3	ASC	Caspase-1	ATP, ion flux, ROS, pore-forming toxins
NAIP/NLRC4	ASC or none	Caspase-1	Flagellin, T3SS components
AIM2	ASC	Caspase-1	dsDNA
Pyrin	ASC	Caspase-1	Rho GTPase modification
NLRP1	ASC or none	Caspase-1	Anthrax lethal factor
Caspase-4/5/11*	None*	Caspase-4/5/11*	LPS

Current Opinion in Immunology 2019, **60**:63–70

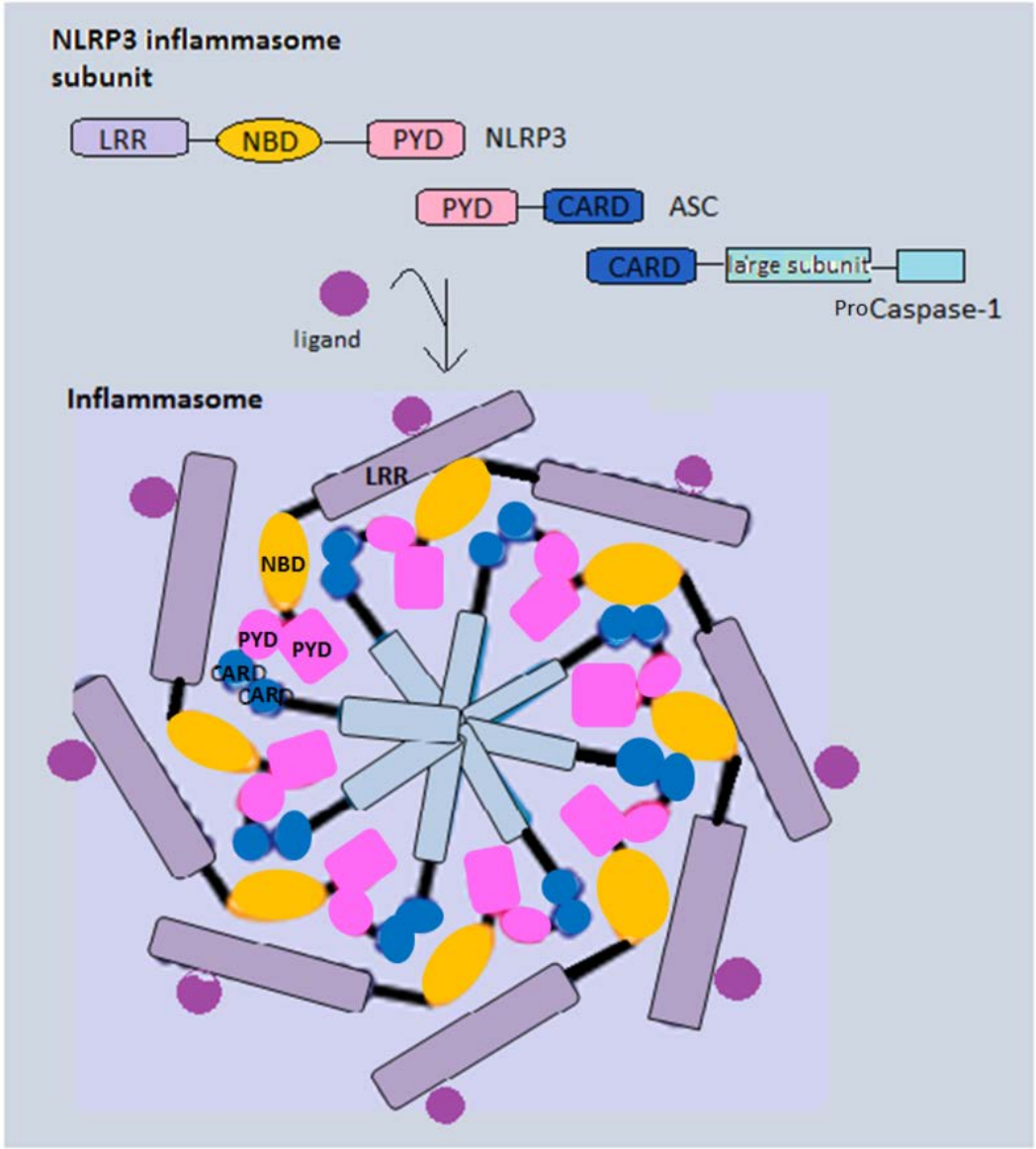
Inflamassomas

O inflamassoma é um complexo multiprotéico intracelular compostos por <u>três elementos</u>:

- **Receptor de reconhecimento de padrões moleculares (PRR)**
- **Proteína ligadora ASC (proteína speck-like associada à apoptose com domínio de recrutamento de caspase) – alguns inflamassomas não utilizam ASC.**
- **Zimogênio pró-caspase-1 (4, 5 ou 11).**

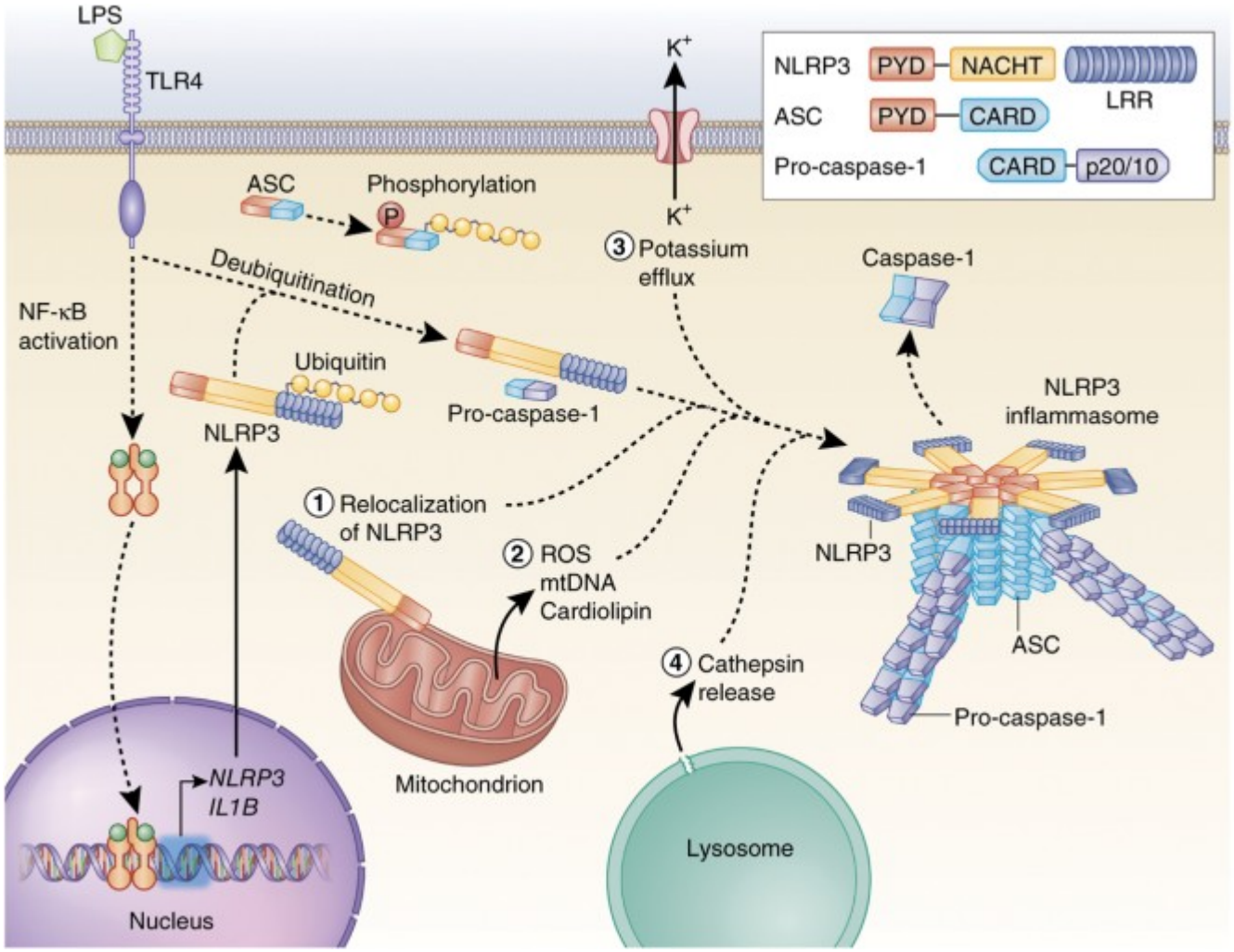
Culmina em produção de IL-1β, IL-18, IL-33 e gasderminas.

Esquema de um inflamassoma de NLRP3



https://en.wikipedia.org/wiki/Inflammasome

Inflamassomas precisam de 2 sinais para ativação

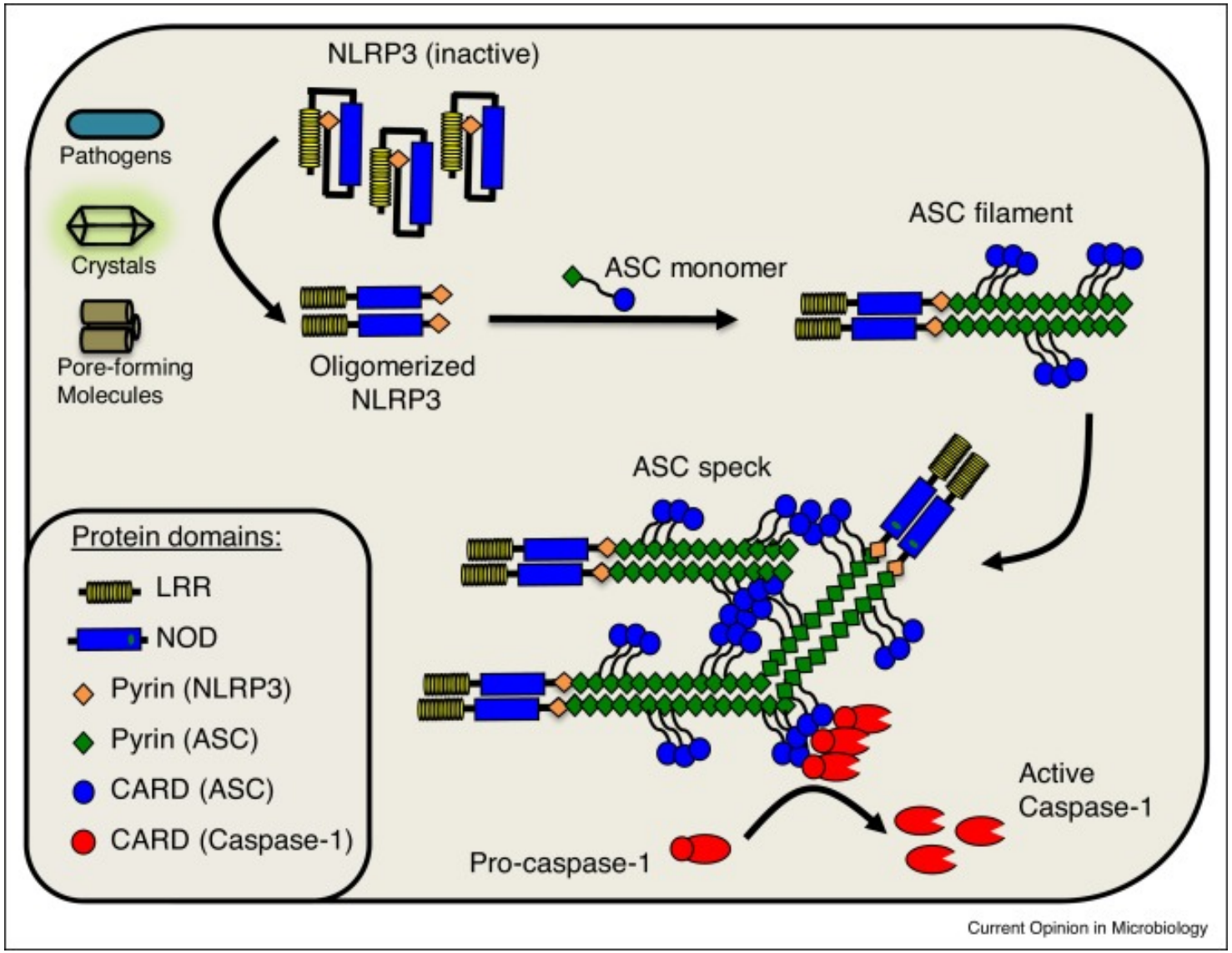


Debbie Maizels/Nature Publishing Group

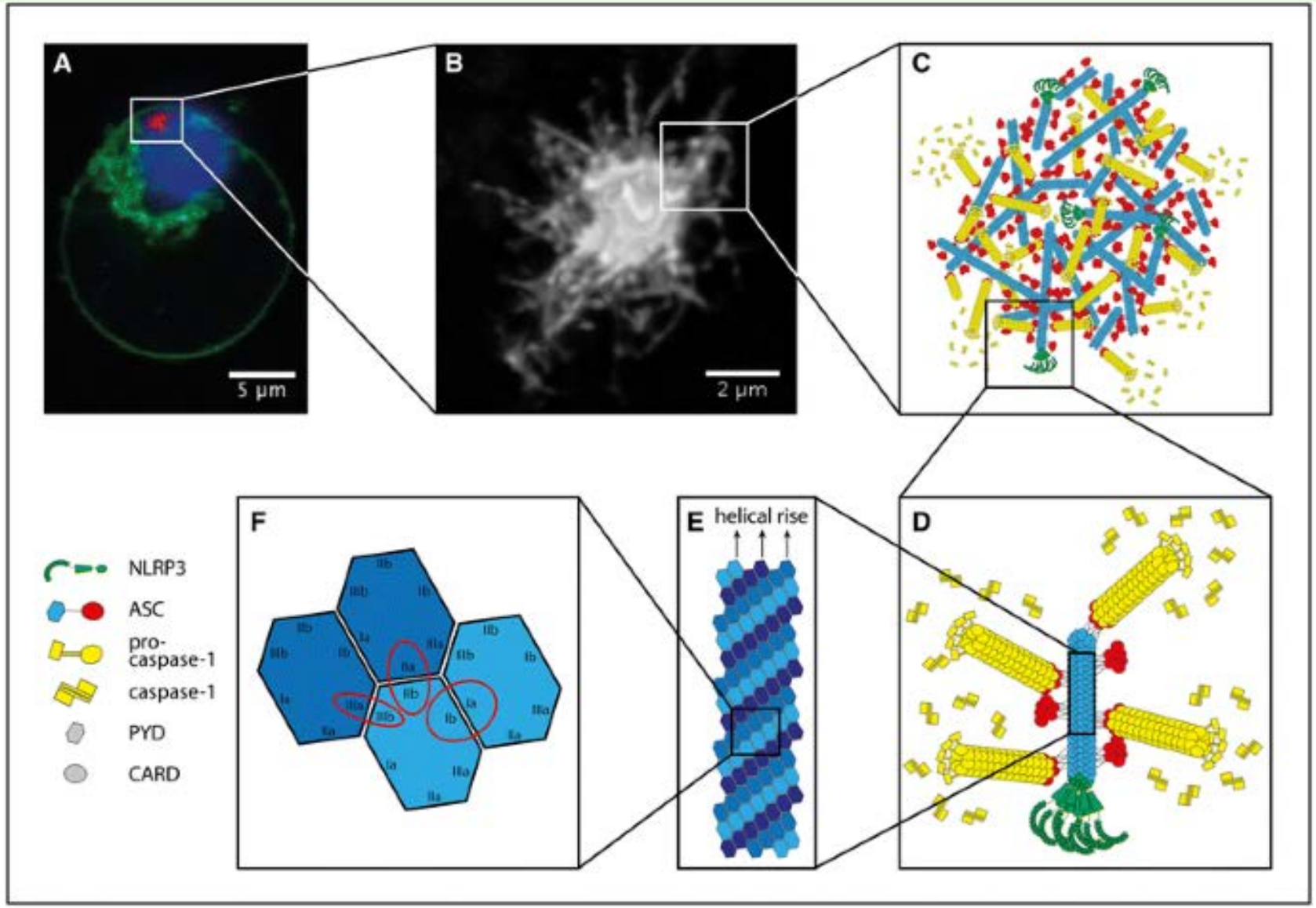
Sinal 1 – ativação de receptores de imunidade inata – produção de pró-IL-1β, pró-IL-18 e moléculas de inflamassoma.

Sinal 2 – ligante do inflamassoma

Formação de plataforma molecular de sinalização

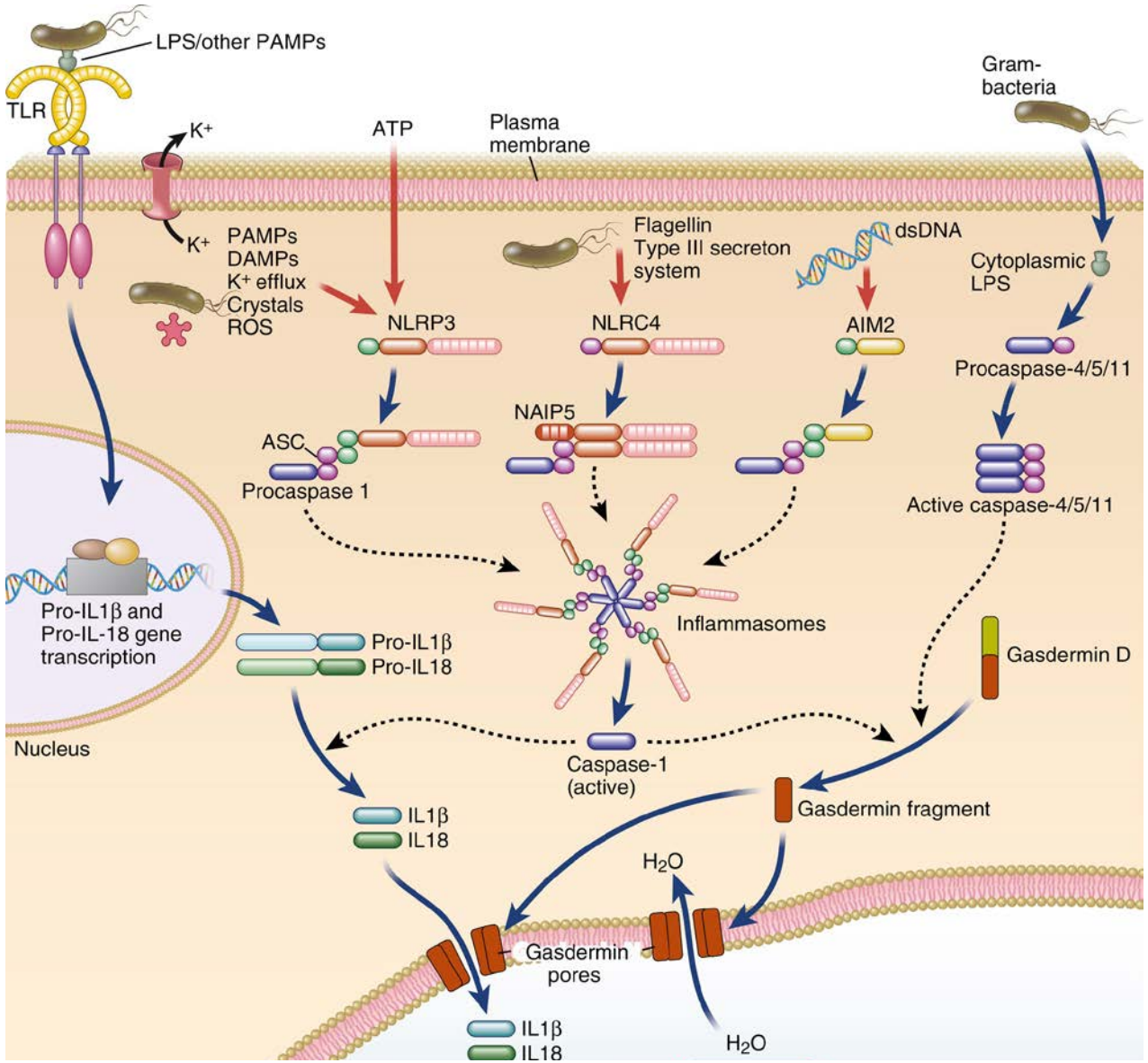


“ASC speck” – em inflamassomas que não tem domínio CARD



Hoss et al., Cell Mol Life Sci, 2016

Ativação de caspase-1 (canônicos) ou caspases 4/5 e 11 (não canônicos)

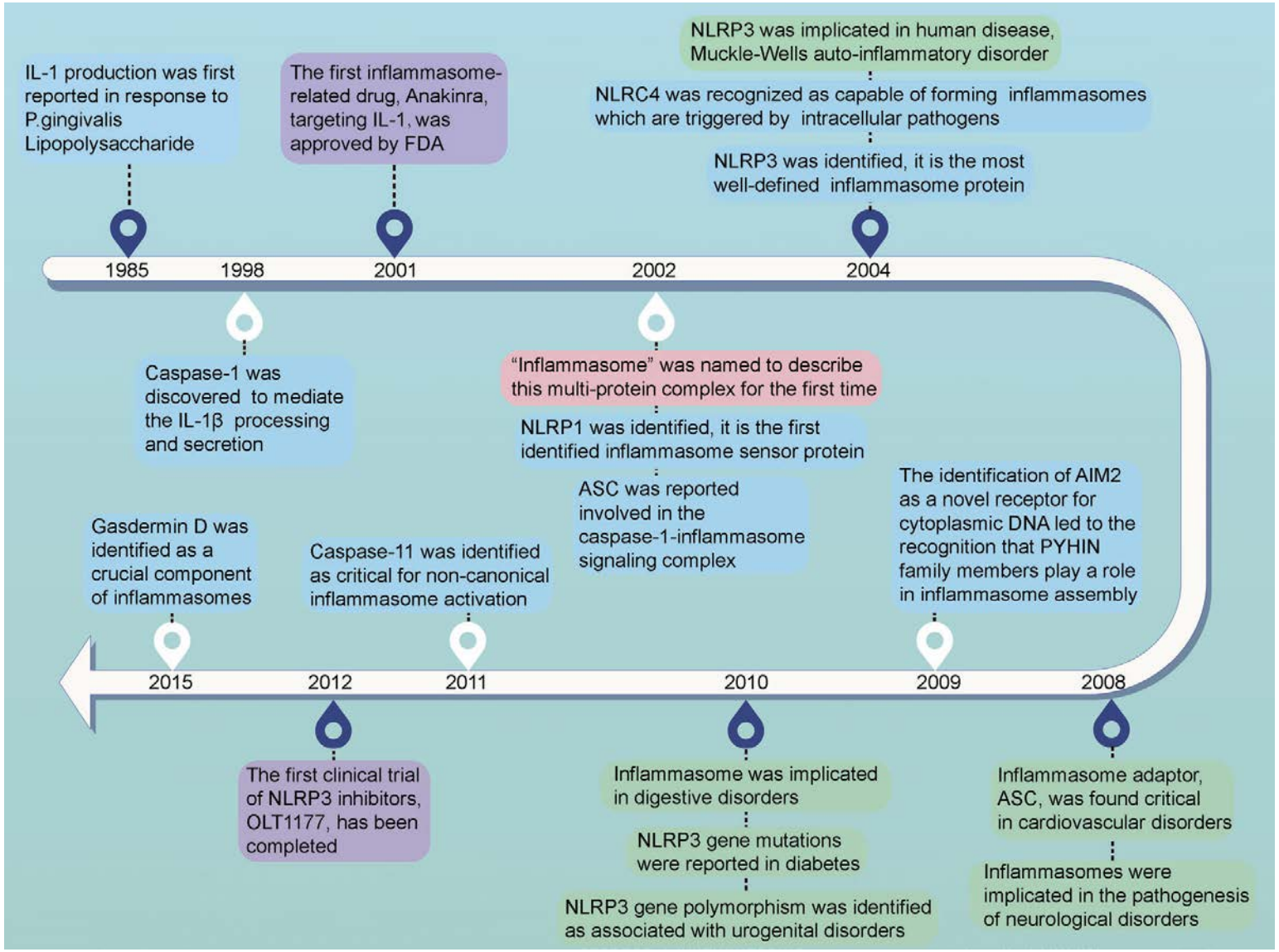


Caspase 1, 4/5 ou 11 ativas vão clivar pró-IL-1β, pró-IL-18, pró-IL-33 e gasderminas:

IL-1β, IL-18, IL-33 e fragmentos de gasdermina.

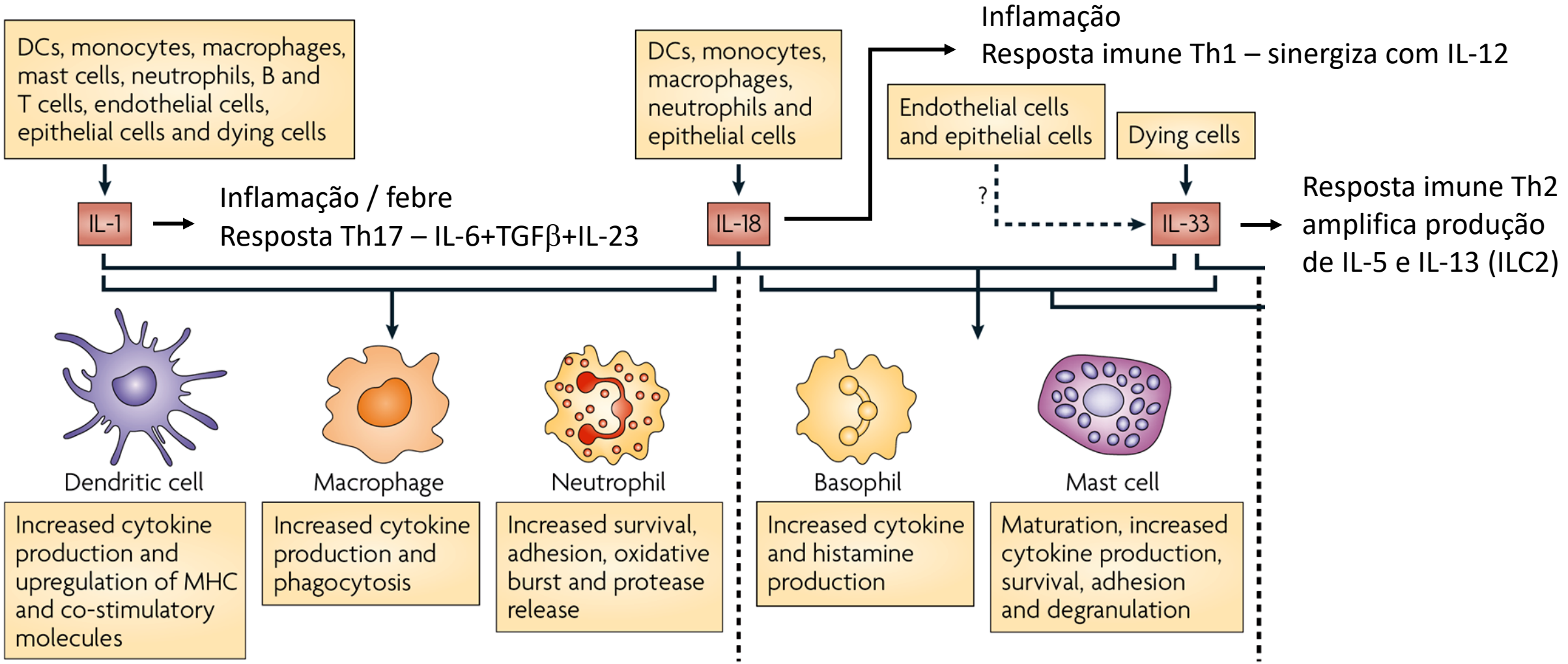
Abbas, Lichtman, Pillai, 10a. Edição, 2022.

Histórico Inflamassomas



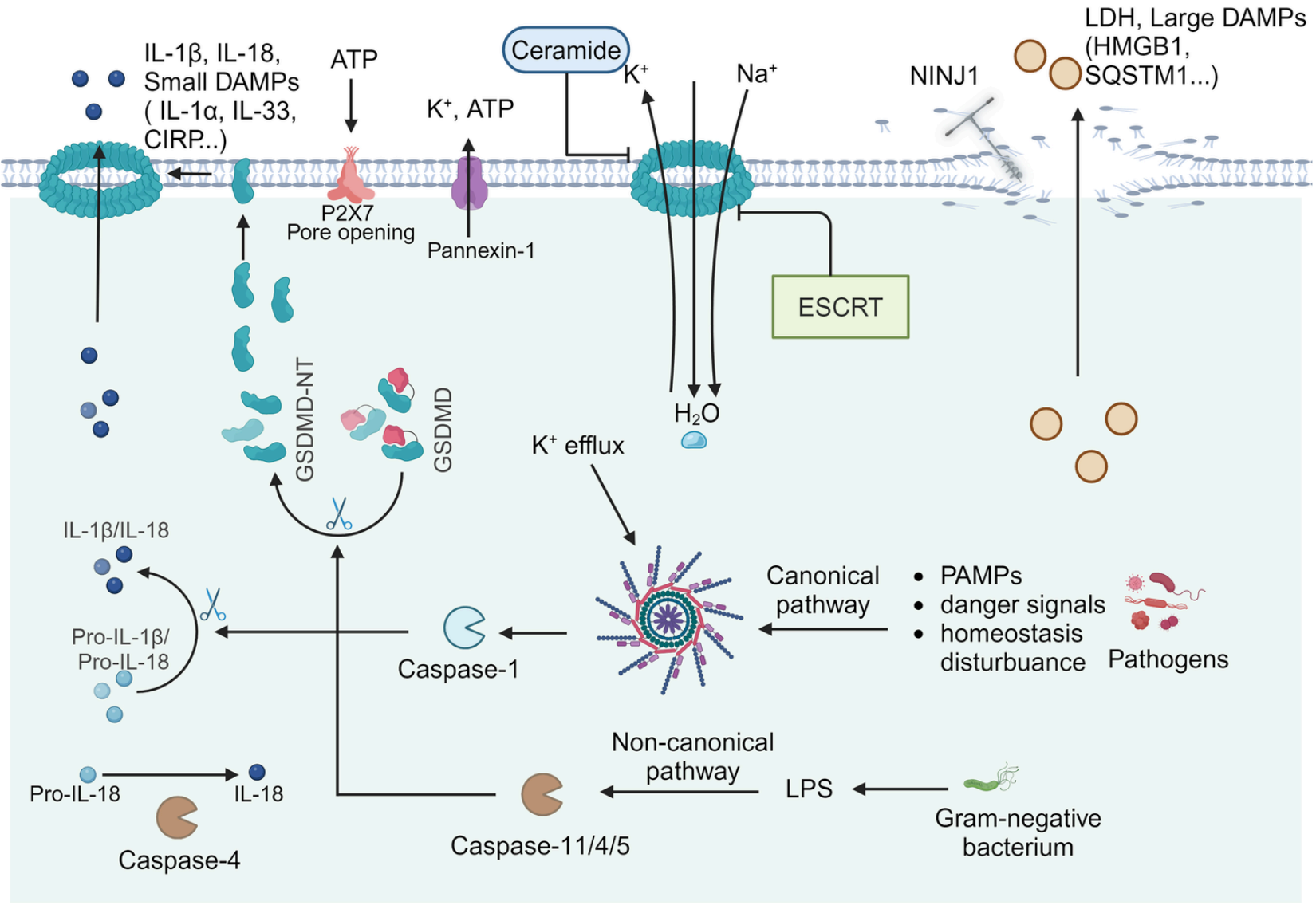
Yao et al., Signal Trans Target Ther, 2024

Papel das citocinas produzidas



John E. Sims and Dirk E. Smith. Nature Reviews Immunology, 2010

Papel das gasderminas (A, B, C, D, E)

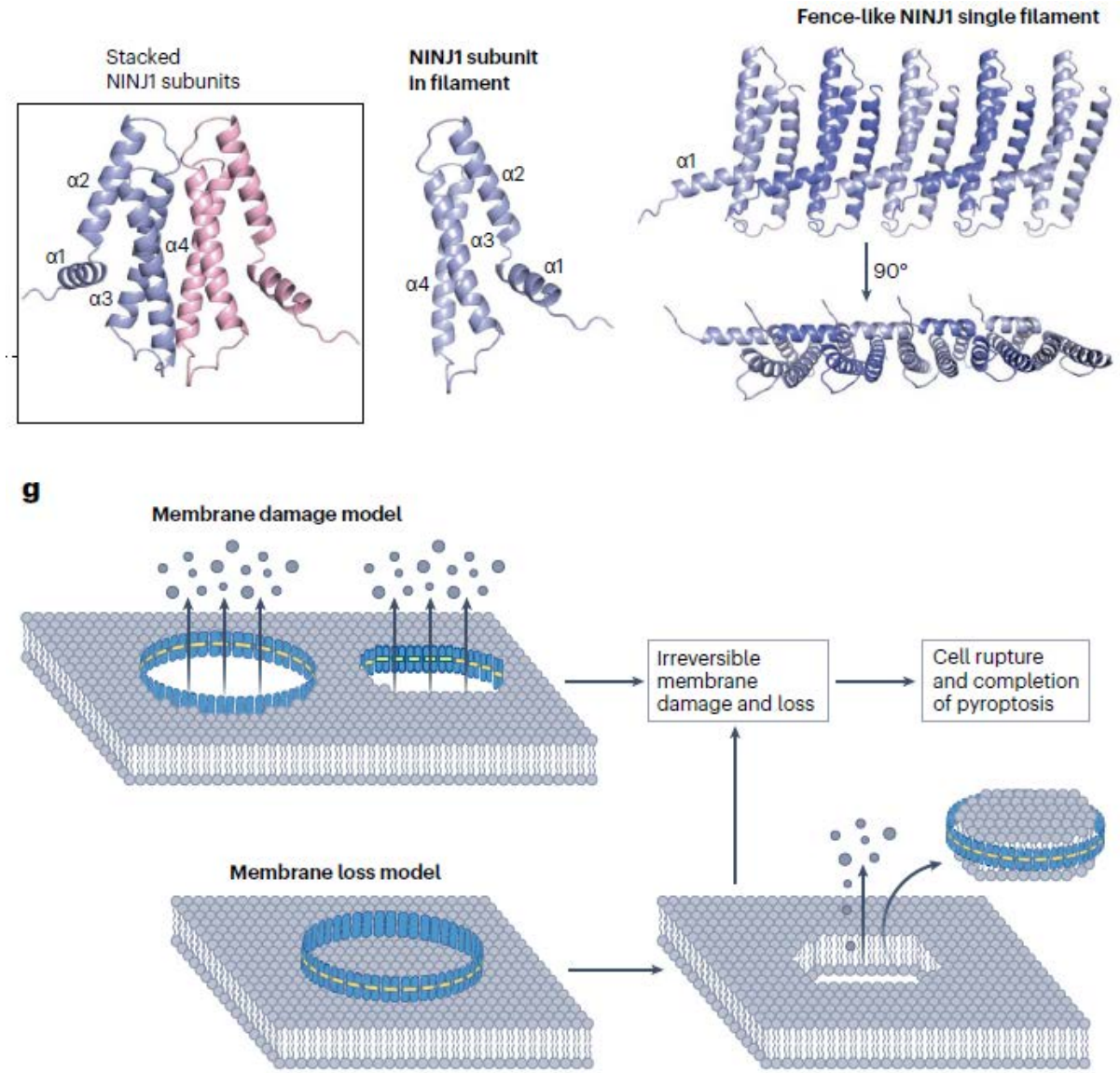


Clivagem por caspase-1 (4, 5 e 11) libera porção N-terminal que forma poros na membrana:

- Liberação de IL-1β, IL-18 e IL-33.
- Desestabilização de membrana – desequilíbrio osmótico - morte celular necrótica com liberação de IL-1β e IL18- piroptose

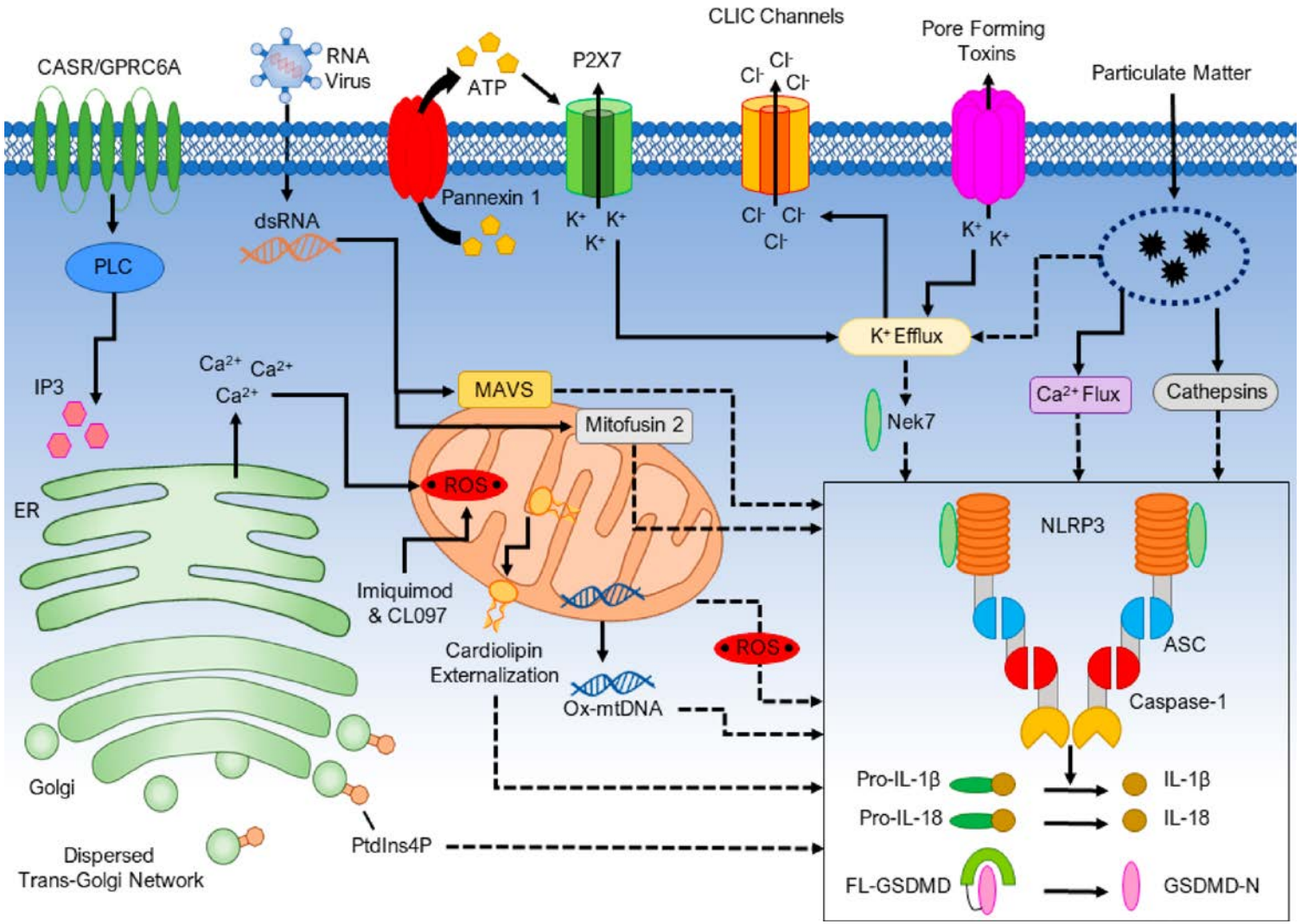
Zhu et al., Signal Trans Target Ther, 2024

Ativação de Gasdermina D induz oligomerização de ninjurin (NINJ1/2) possível diferencial entre liberação de citocinas ou piroptose



Fu et al., Nat Rev Immunol, 2024

Inflamassoma de NLRP3 (ativação canônica)



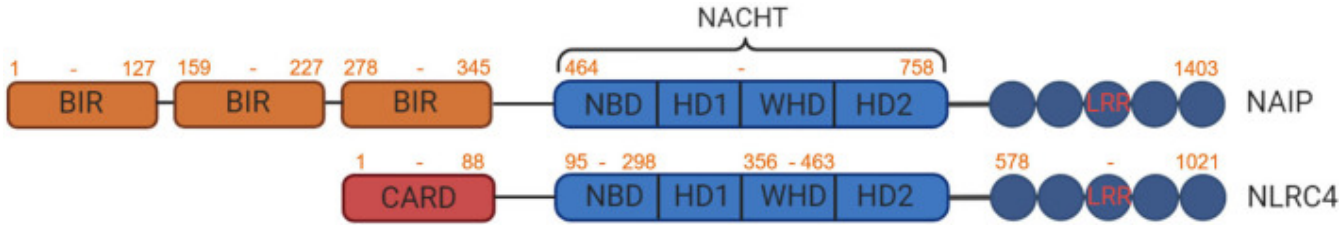
É o inflamassoma mais bem caracterizado

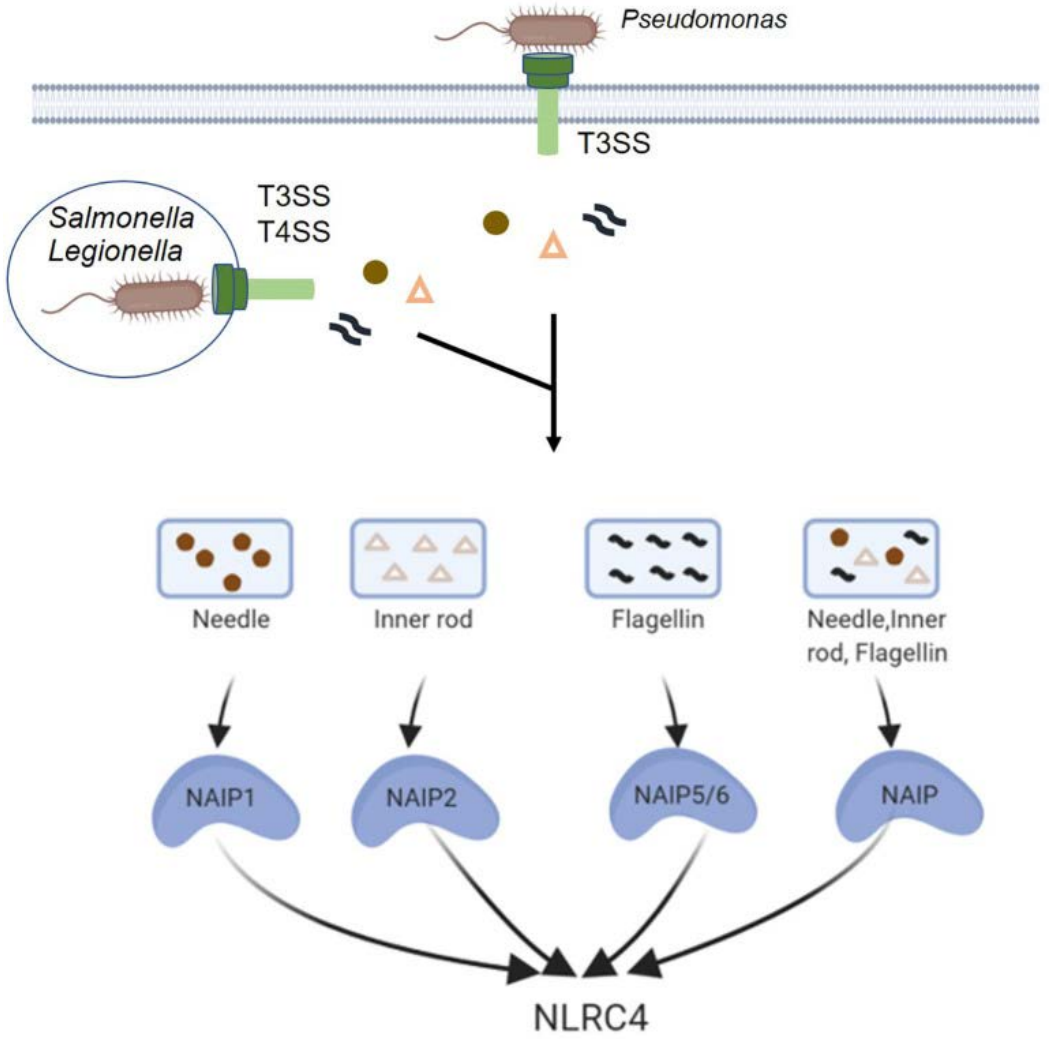
Ativado por diversos sinais oriundos da quebra da homeostasia celular

- ROS
- ATP
- Desbalanço iônico (K+, Ca2+)
- Ruptura lisossomal (catepsinas)
- Desestabilização mitochondrial (cardiolipina, DNA mitochondrial oxidado)

Kelley et al., IJMS, 2019

Inflamassoma de NAIP – NLRC4





Wen at al., Front Immunol, 2021

Inflamassoma de NAIP – NLRC4

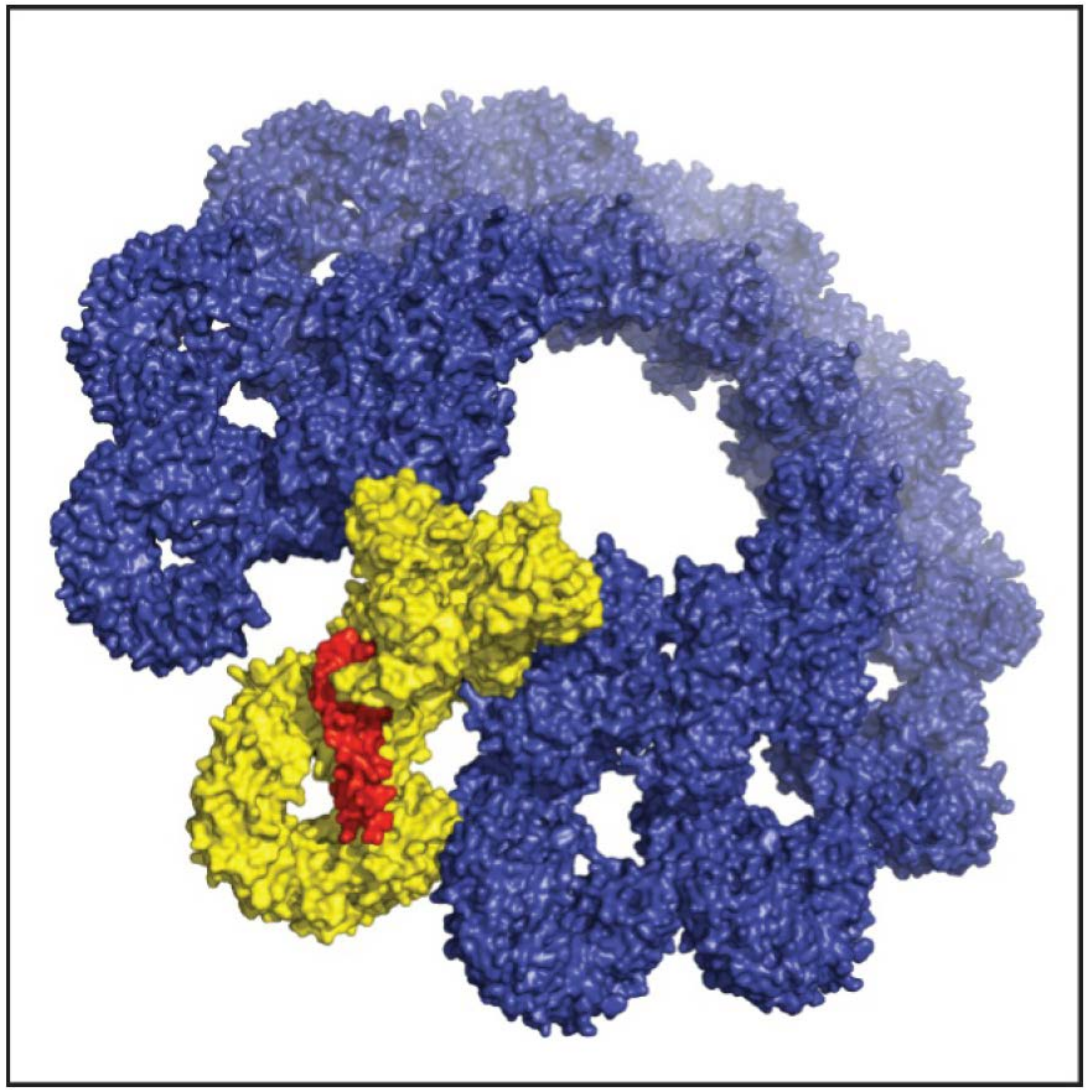
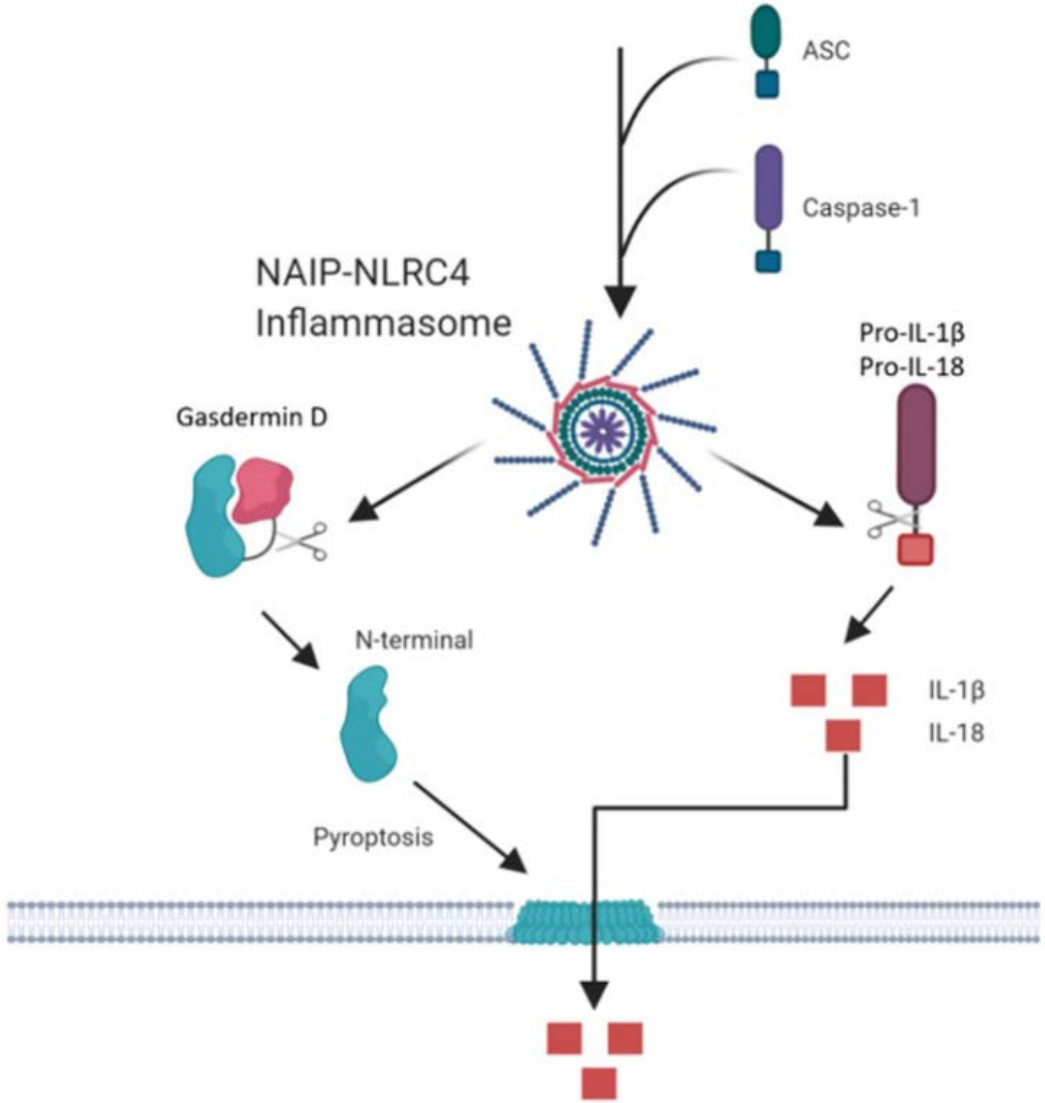


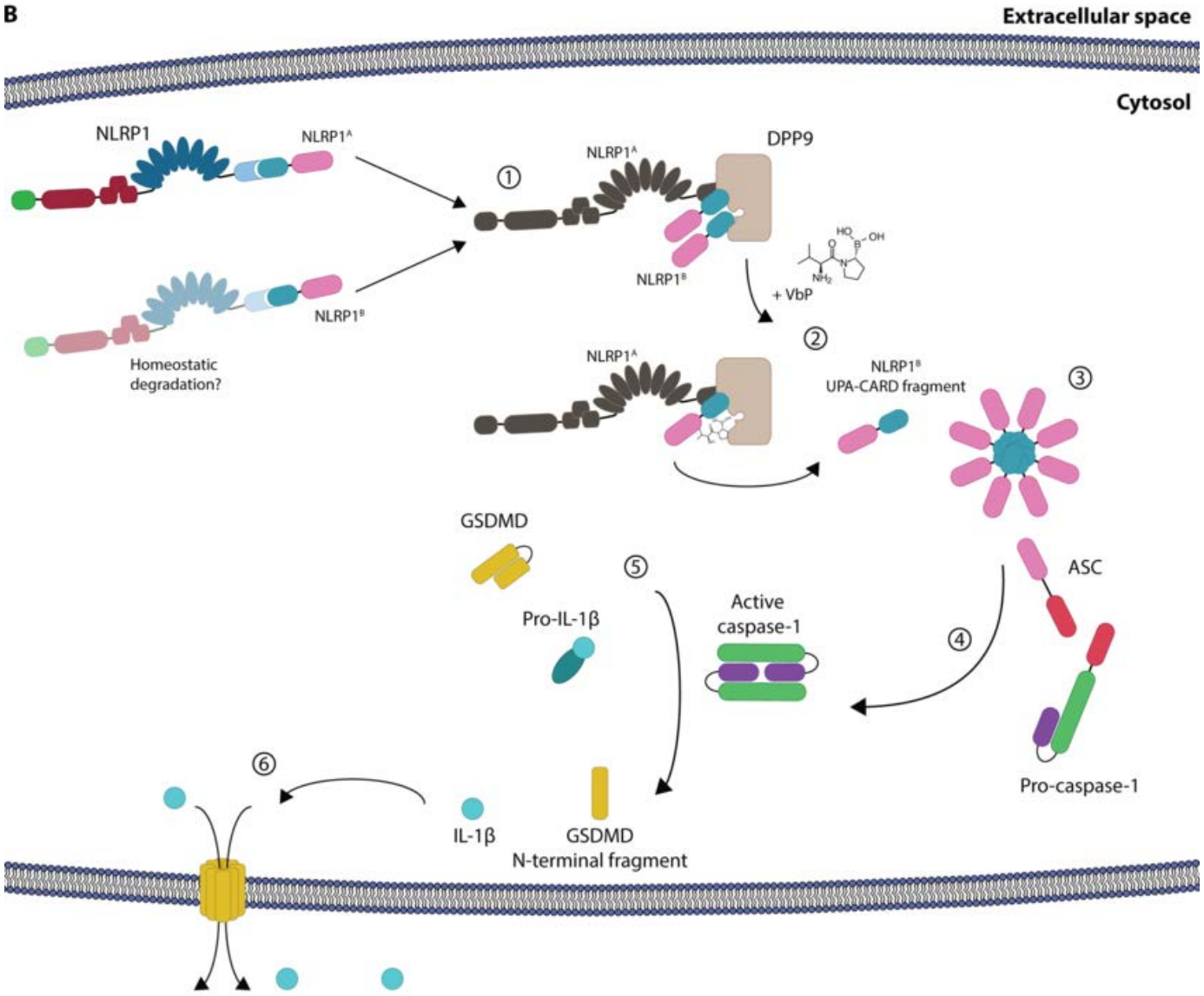
Fig. 3.21 NAIP5 and NLRC4 form an inflammasome upon flagellin recognition.



Murphy, Weaver, Berg, Janeway's Immunobiology 10a. Edição, 2022.

Wen at al., Front Immunol, 2021

Inflamassoma de NLRP1

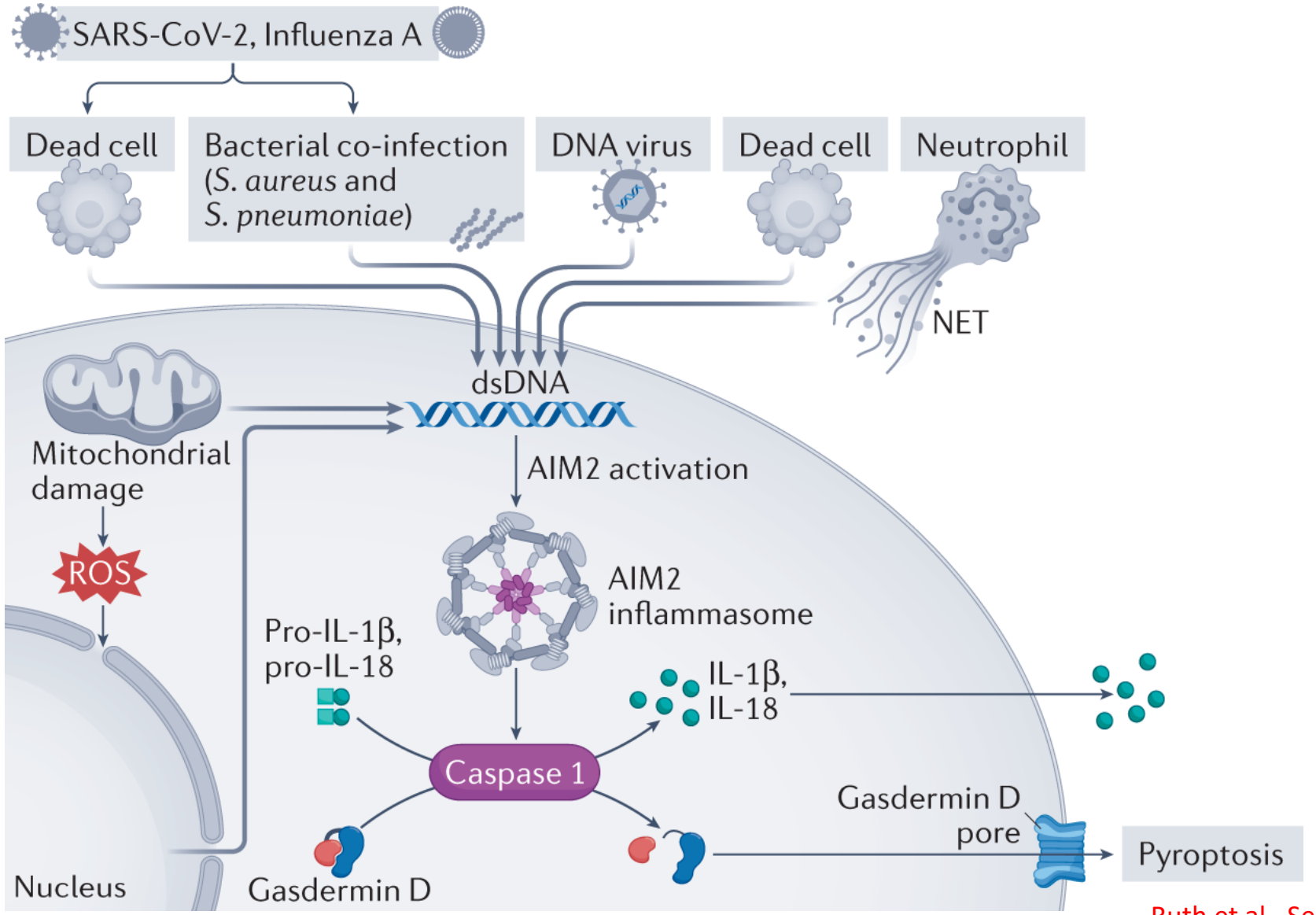


Ativado por:

- Inibição da molécula reguladora DPP8/9
- Toxina letal de *Bacillus athracis*
- Estresse ribossomal (UVB)
- Desbalanço iônico (K+, Ca2+)
- Proteases de alguns virus (Rinovirus)

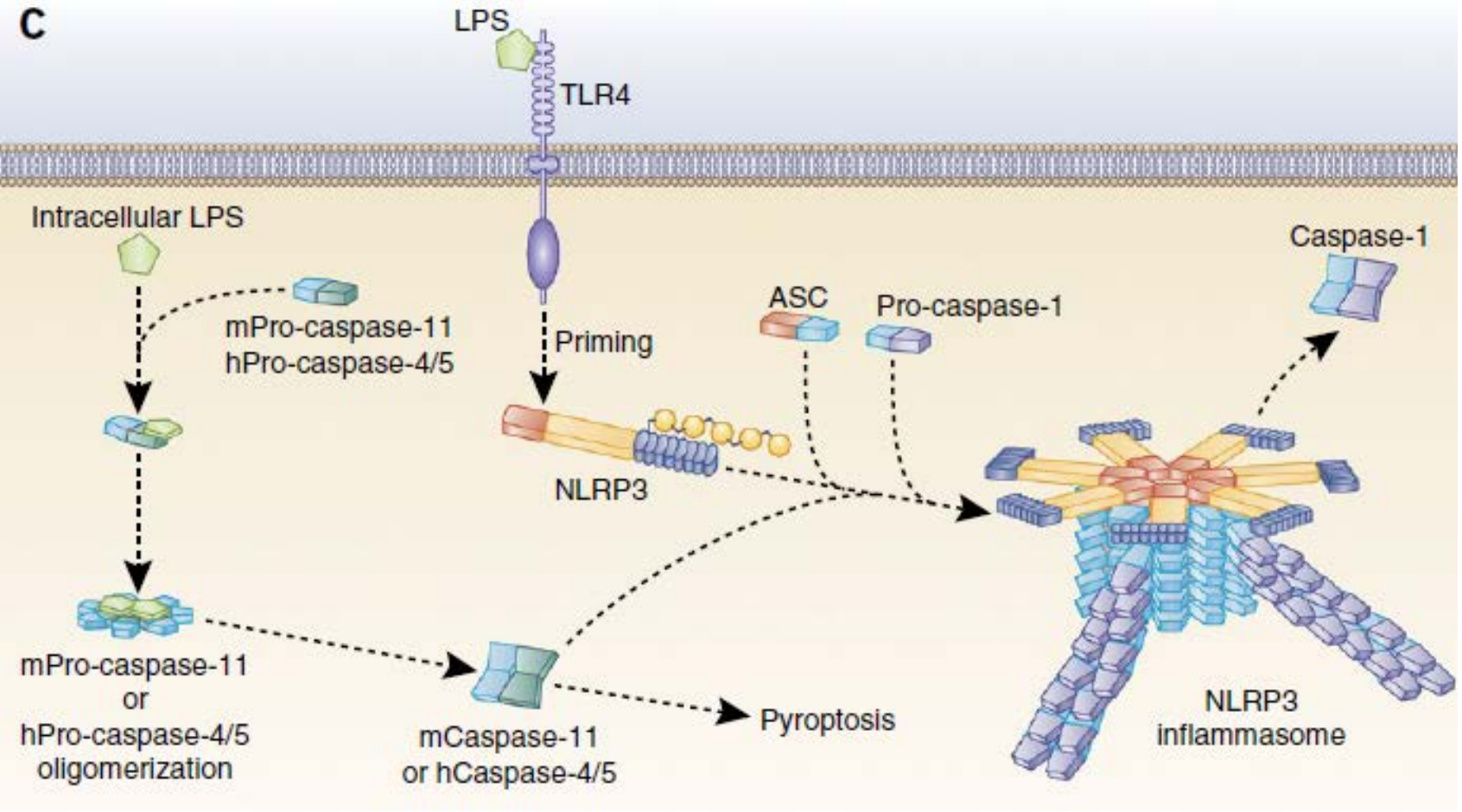
Bauernfried e Hornug, JEM, 2023

Inflamassoma de AIM2



Ruth et al., Semin Immunopath, 2023

Ativação de inflamassomas não canônincos (ativação de NLRP3 não canôninca)



Guo et al., Nat Med, 2015

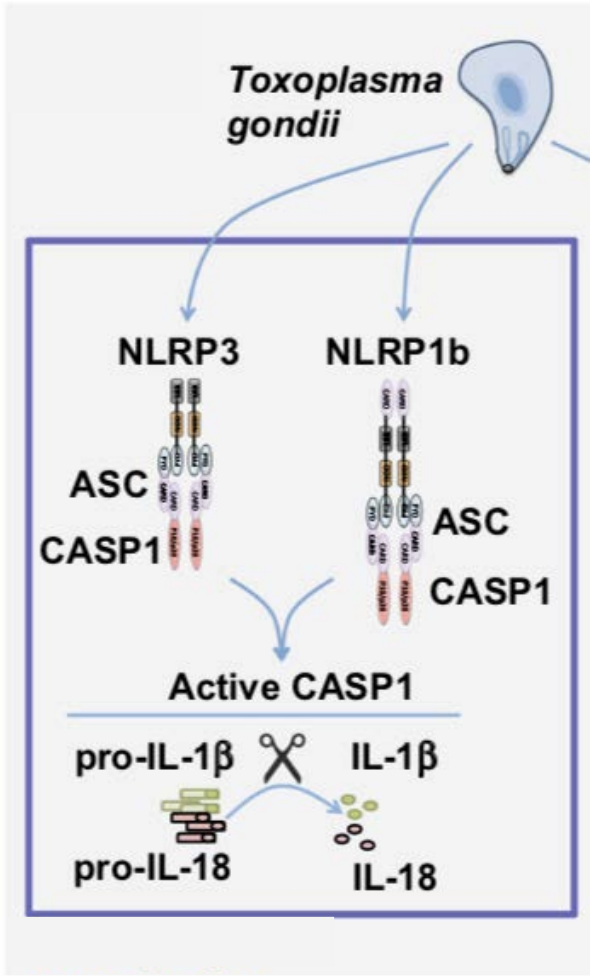
Ativado por:

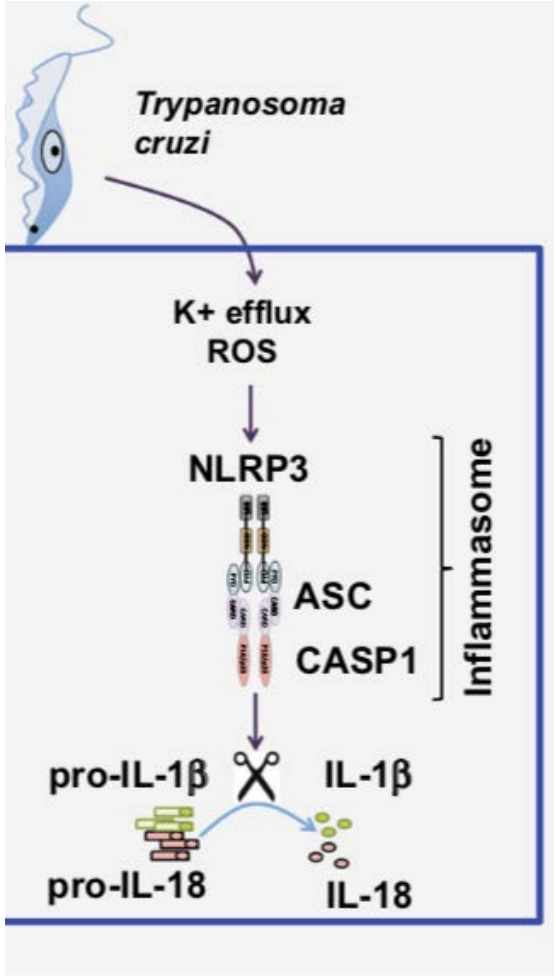
- LPS intracelular / fosfolipídios oxidados endógenos – oligomerização e ativação de pro-caspases 4/5 (humanos) e 11 (camundongos) – clivagem de gasdermina D - poros.
- Ativação secundária de NLRP3 – dano de membrana e desequilíbrio iônico (IL-1β e IL-18)
- Piroptose

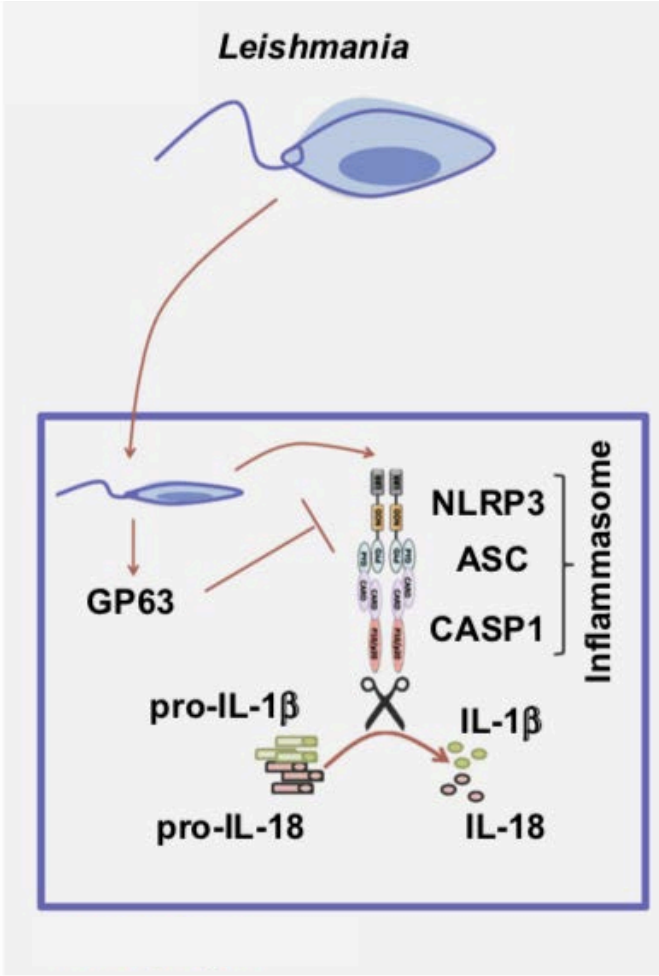
Ativação de inflamassomas por bactérias

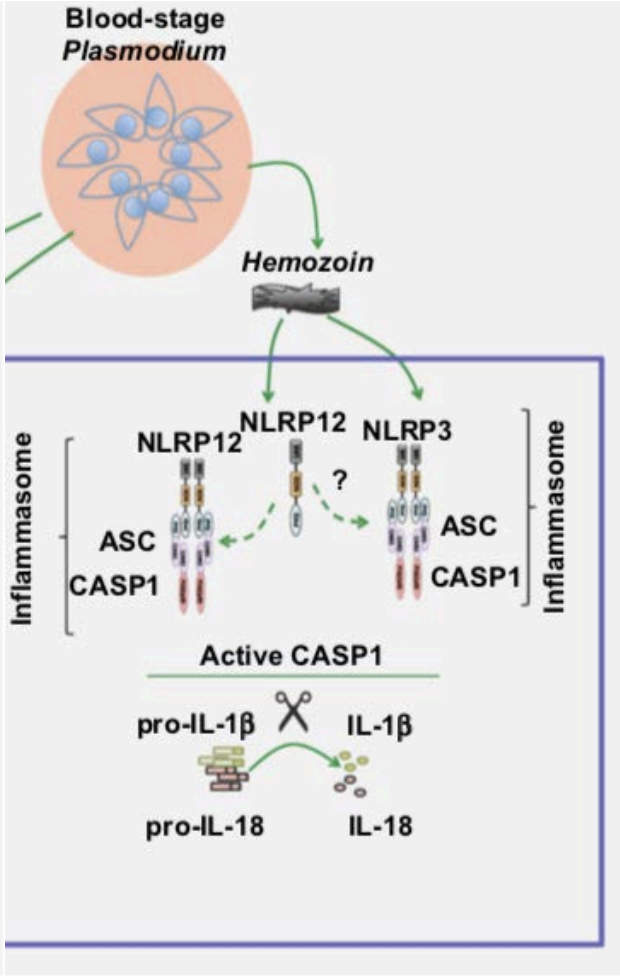
- LPS intracelular – Caspase 4/5 e 11 e NLRP3 não canônico.
- Rompimento de lisossomas e fagolisossomas (mecanismo de escape de bactérias intracelulares) – liberação de catepsinas – ativação canônica de NLRP3.
- Toxinas bacterianas formadoras de poros – desequilíbrio osmótico – ativação canônica de NLRP3.
- Flagelina e sistemas de secreção III e IV (Salmonella e Legionella) – ativação de inflamassoma de NAIP/NLRC4.
- Toxina letal de Bacillus anthracis – ativação de inflamassoma de NLRP1.
- DNA dupla fita bacteriano no cytosol – ativação de inflamassoma de AIM2.

Ativação de inflamassomas por protozoários

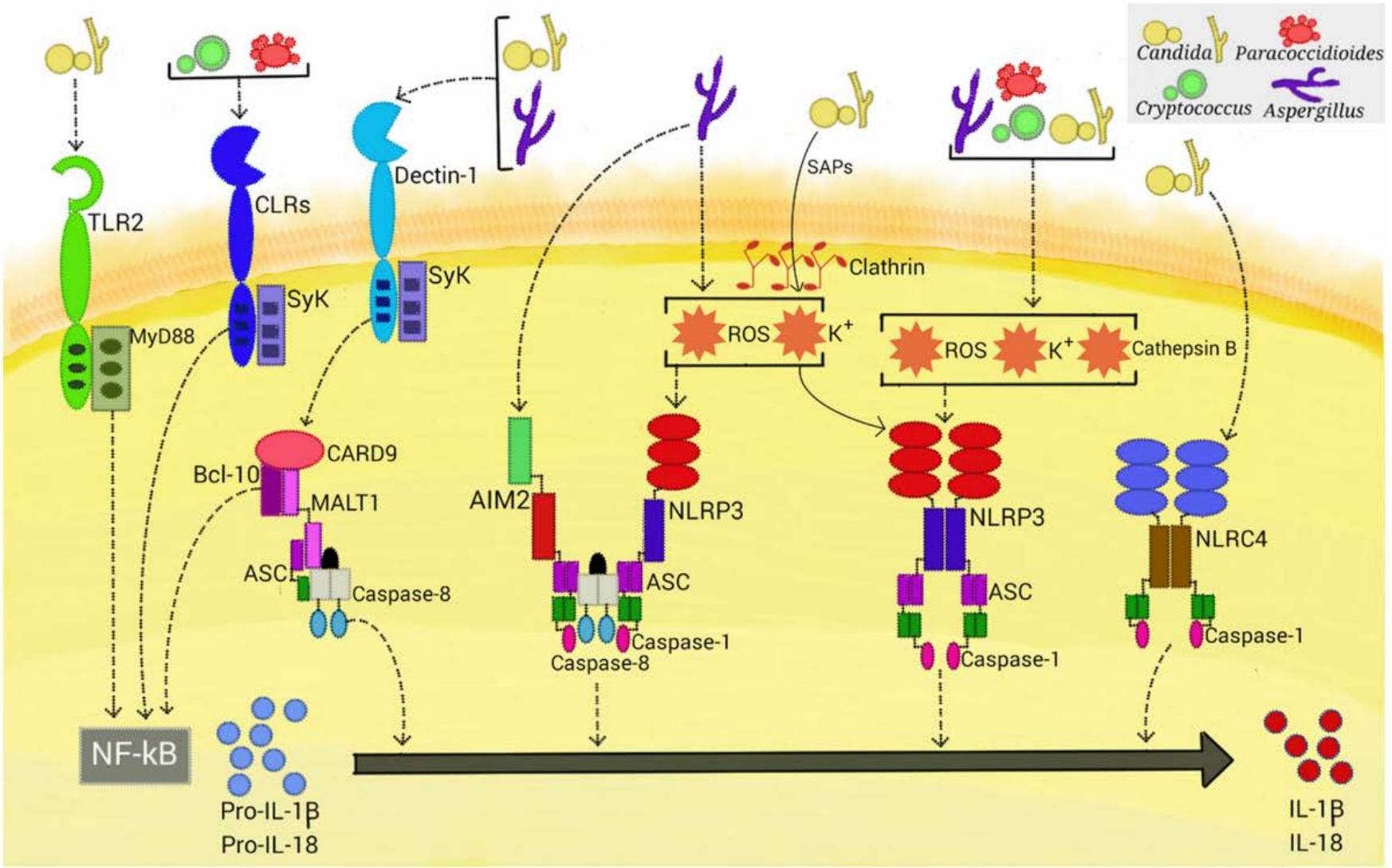






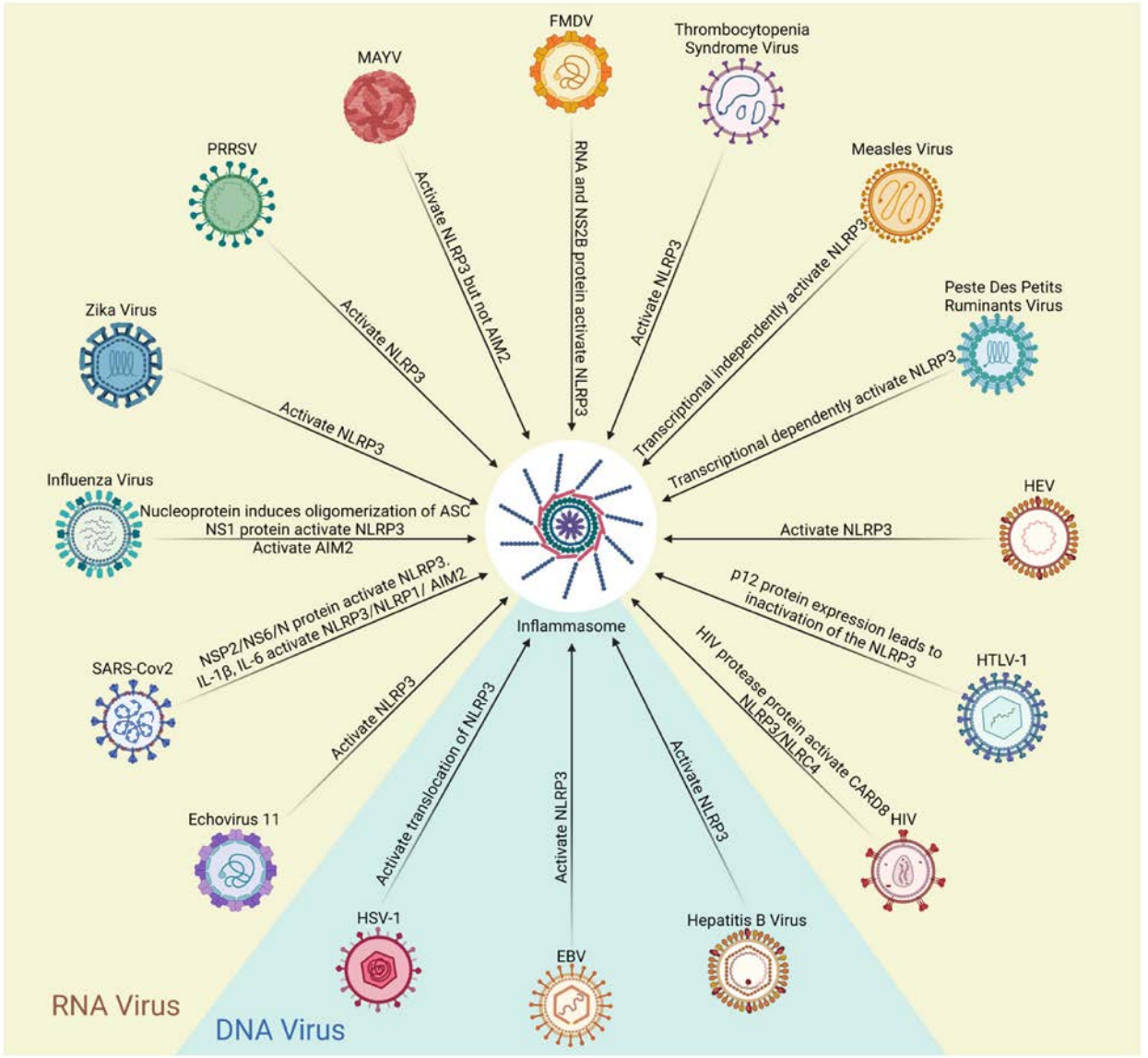


Ativação de inflamassomas por fungos



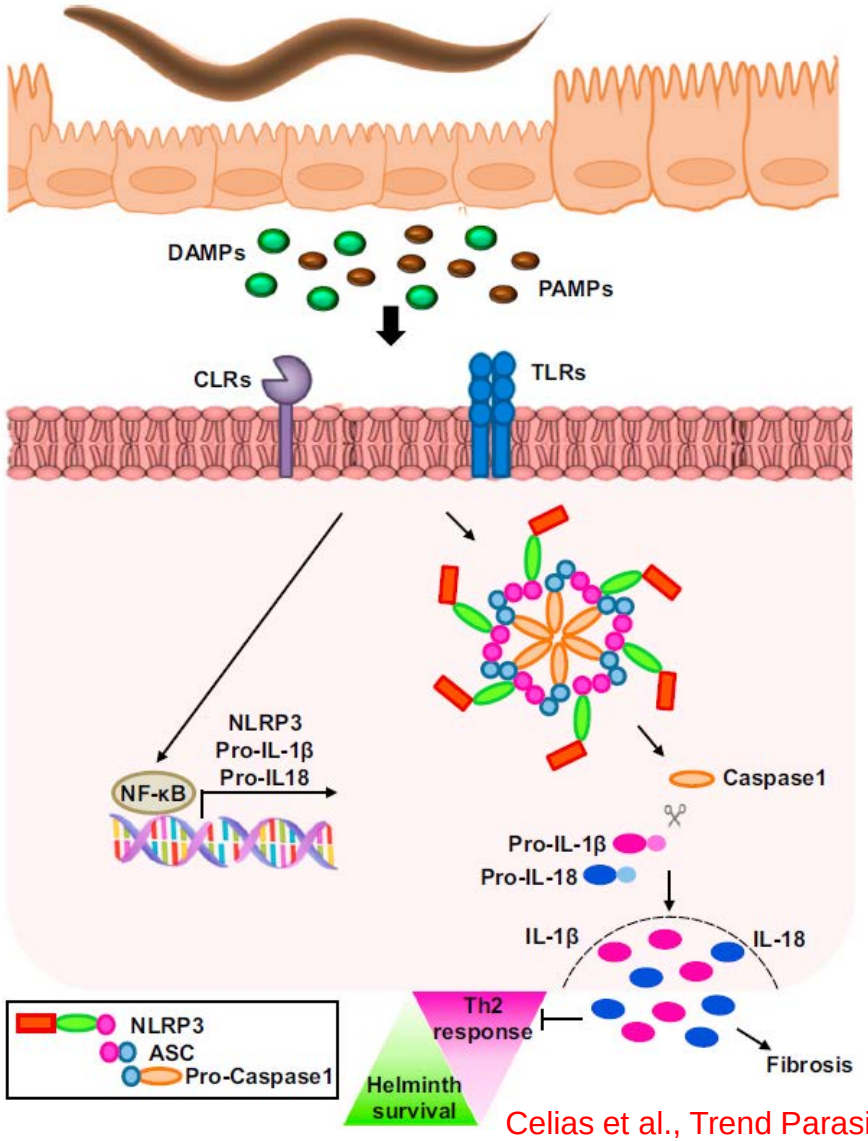
Tavares et al., PLoS Path, 2015

Ativação de inflamassomas por vírus



Deng et al., Viruses, 2023

Ativação de inflamassoma por helmintos



Celias et al., Trend Parasitol, 2019

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS | PATHOGENS

IL-1β Suppresses Innate IL-25 and IL-33 Production and Maintains Helminth Chronicity

Mario M. Zaiss[1], Kendle M. Maslowski[2], Ilaria Mosconi[1], Nadine Guenat[1], Benjamin J. Marsland[3], Nicola L. Harris[1]*

1 Global Health Institute, École Polytechnique Fédèrale de Lausanne (EPFL), Lausanne, Switzerland, **2** Department of Biochemistry, University of Lausanne, Lausanne, Switzerland, **3** Department of Pneumology, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne, Switzerland

Inflammasome-Independent Role for NLRP3 in Controlling Innate Antihelminth Immunity and Tissue Repair in the Lung

Alistair L. Chenery,*,†,‡,1 Rafid Alhallaf,§,1 Zainab Agha,§ Jesuthas Ajendra,*,†,‡ James E. Parkinson,*,†,‡ Martha M. Cooper,§ Brian H. K. Chan,*,†,‡ Ramon M. Eichenberger,§ Lindsay A. Dent,¶ Avril A. B. Robertson,‖ Andreas Kupz,§ David Brough,‡ Alex Loukas,§ Tara E. Sutherland,‡ Judith E. Allen,*,†,‡ and Paul R. Giacomin§

Ativação de inflamassomas é benéfica ou prejudicial?

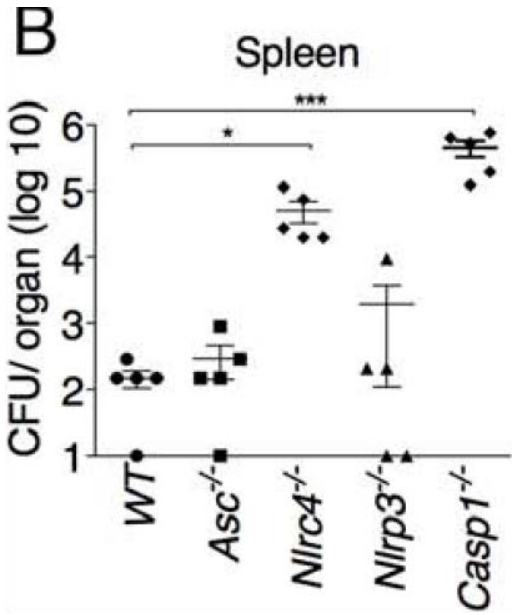
OPEN ACCESS Freely available online

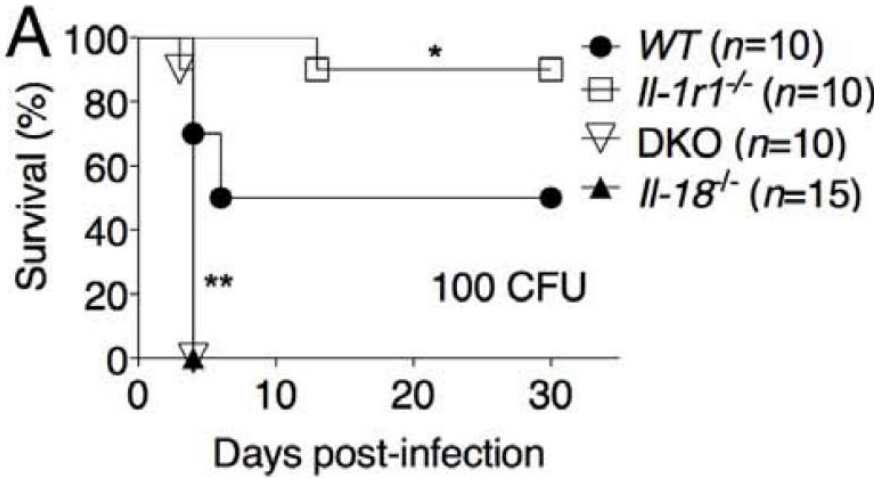
PLoS PATHOGENS

Inflammasome-dependent Pyroptosis and IL-18 Protect against *Burkholderia pseudomallei* Lung Infection while IL-1β Is Deleterious

Ivonne Ceballos-Olvera, Manoranjan Sahoo, Mark A. Miller, Laura del Barrio, Fabio Re¤*

Department of Microbiology, Immunology, and Biochemistry, University of Tennessee Health Science Center, Memphis, Tennessee, United States of America



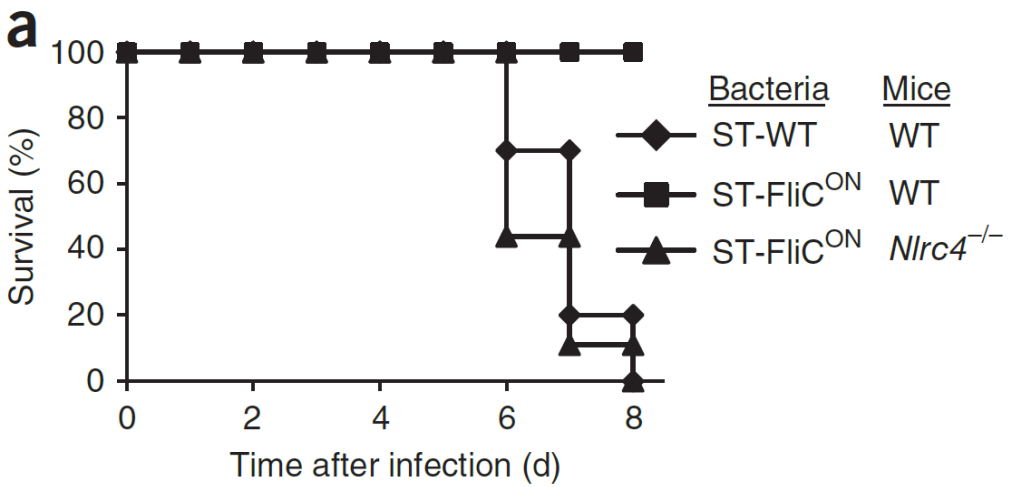


Ativação de inflamassomas é benéfica ou prejudicial?

nature immunology

Caspase-1-induced pyroptosis is an innate immune effector mechanism against intracellular bacteria

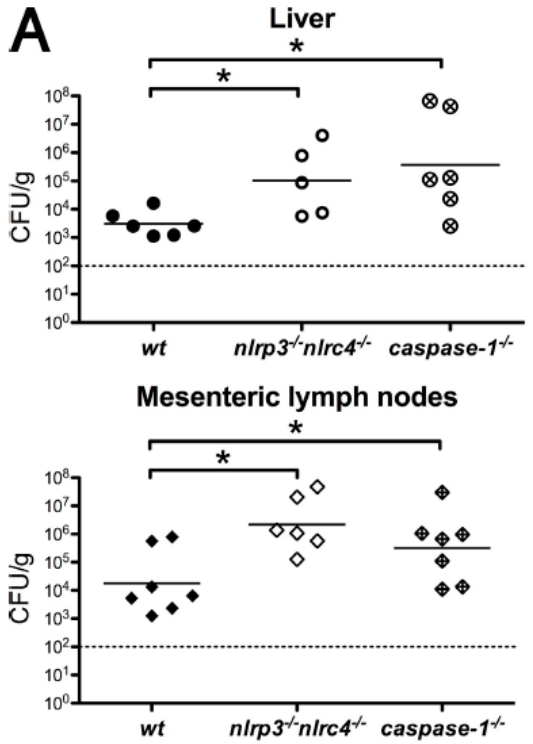
Edward A Miao[1], Irina A Leaf[1], Piper M Treuting[2], Dat P Mao[1], Monica Dors[1], Anasuya Sarkar[3], Sarah E Warren[1,4], Mark D Wewers[3] & Alan Aderem[1]



JEM

Redundant roles for inflammasome receptors NLRP3 and NLRC4 in host defense against *Salmonella*

Petr Broz,[1] Kim Newton,[2] Mohamed Lamkanfi,[2] Sanjeev Mariathasan,[2] Vishva M. Dixit,[2] and Denise M. Monack[1]



Ativação de inflamassomas é benéfica ou prejudicial?

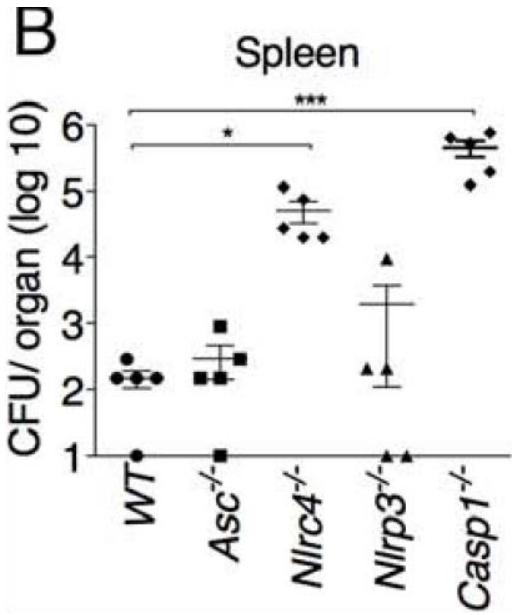
OPEN ACCESS Freely available online

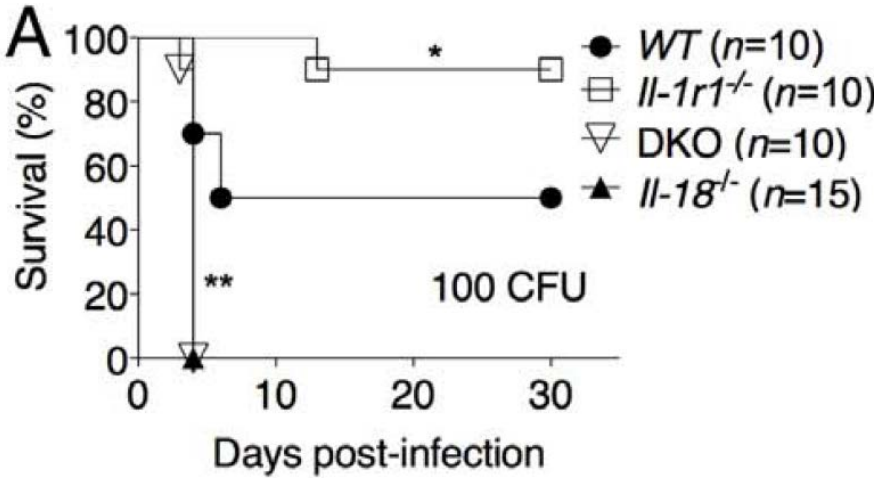
PLoS PATHOGENS

Inflammasome-dependent Pyroptosis and IL-18 Protect against *Burkholderia pseudomallei* Lung Infection while IL-1β Is Deleterious

Ivonne Ceballos-Olvera, Manoranjan Sahoo, Mark A. Miller, Laura del Barrio, Fabio Re¤*

Department of Microbiology, Immunology, and Biochemistry, University of Tennessee Health Science Center, Memphis, Tennessee, United States of America



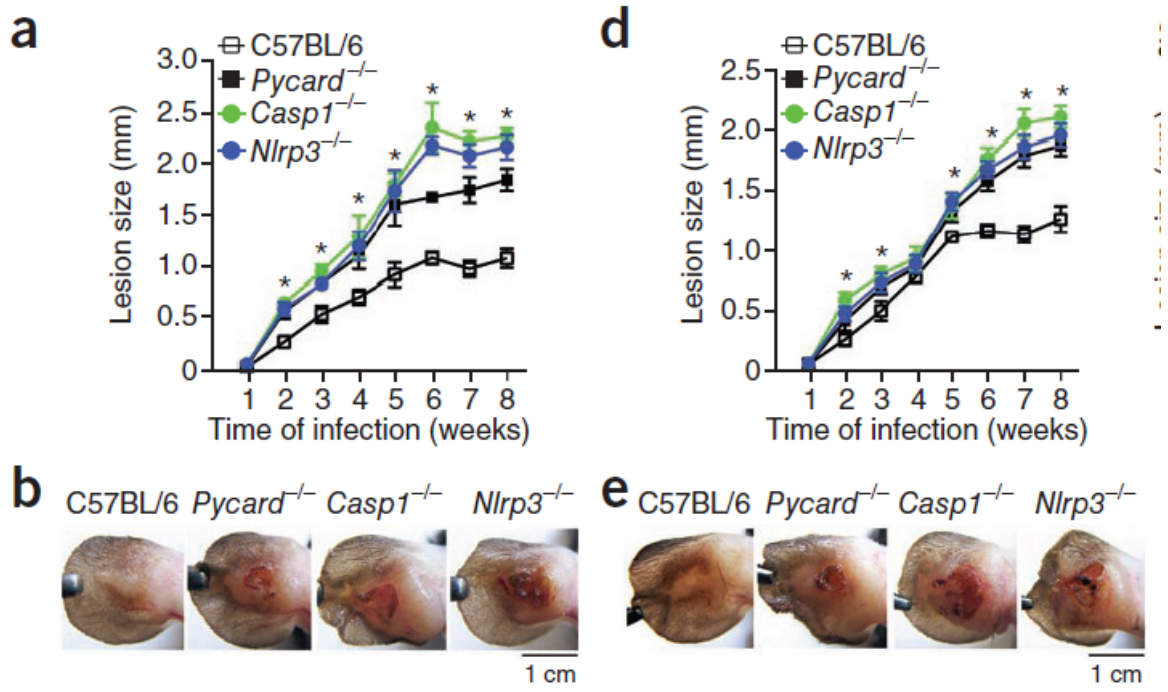


Ativação de inflamassomas é benéfica ou prejudicial?

nature medicine

Inflammasome-derived IL-1β production induces nitric oxide–mediated resistance to *Leishmania*

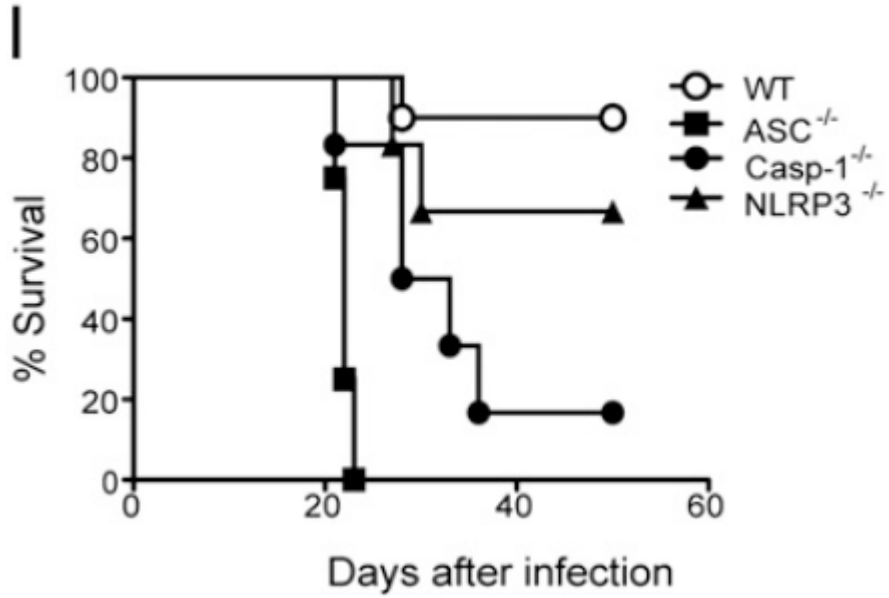
Djalma S Lima-Junior[1,2], Diego L Costa[2], Vanessa Carregaro[2], Larissa D Cunha[1], Alexandre L N Silva[1], Tiago W P Mineo[2,7], Fredy R S Gutierrez[2,7], Maria Bellio[3], Karina R Bortoluci[4], Richard A Flavell[5,6], Marcelo T Bozza[3], João S Silva[2] & Dario S Zamboni[1]



The Journal of Immunology

Apoptosis-Associated Speck–like Protein Containing a Caspase Recruitment Domain Inflammasomes Mediate IL-1β Response and Host Resistance to *Trypanosoma cruzi* Infection

Grace Kelly Silva,*,† Renata Sesti Costa,*,1 Tatiana Nunes Silveira,†,1 Braulia Costa Caetano,‡ Catarina Veltrini Horta,† Fredy Roberto Salazar Gutierrez,§ Paulo Marcos da Matta Guedes,¶ Warrison Athanásio Andrade,‡,‖,# Mariana De Niz,**,†† Ricardo Tostes Gazzinelli,‡,‖,# Dario Simões Zamboni,† and João Santana Silva*



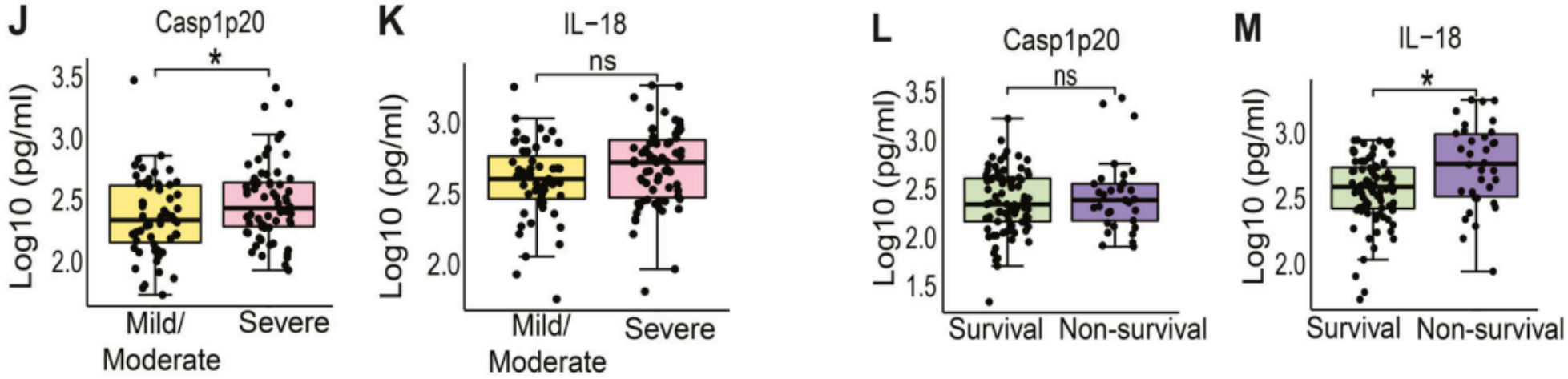
Ativação de inflamassomas é benéfica ou prejudicial?

JEM Journal of Experimental Medicine

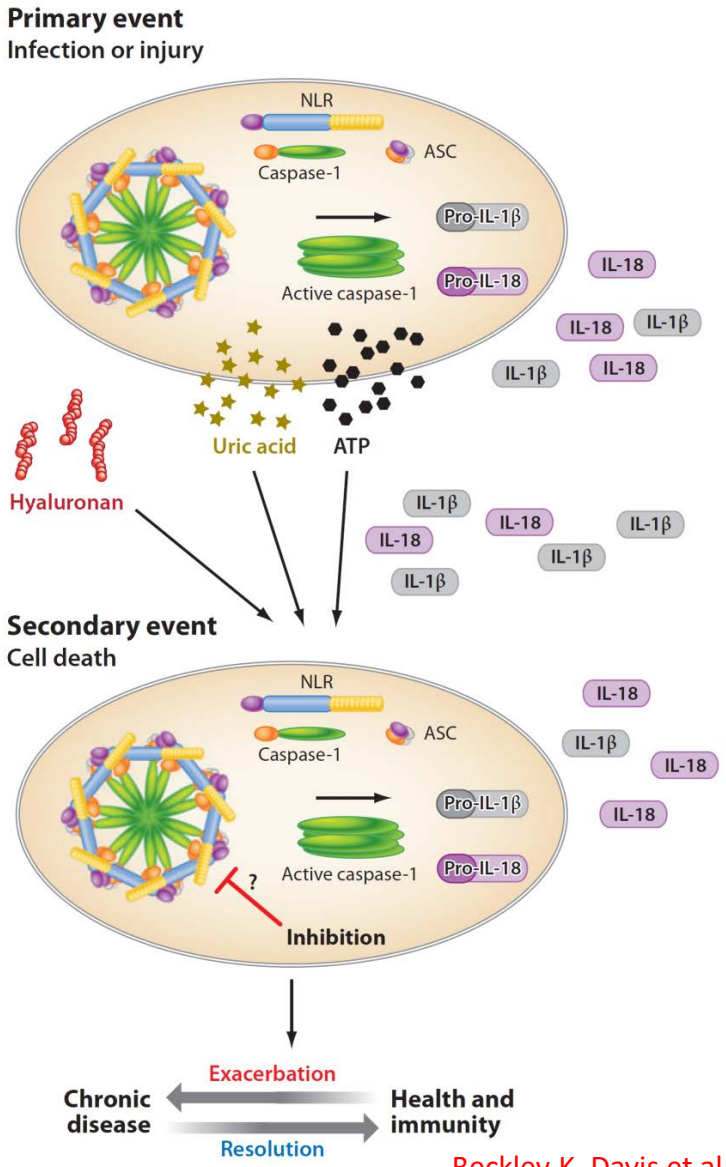
BRIEF DEFINITIVE REPORT

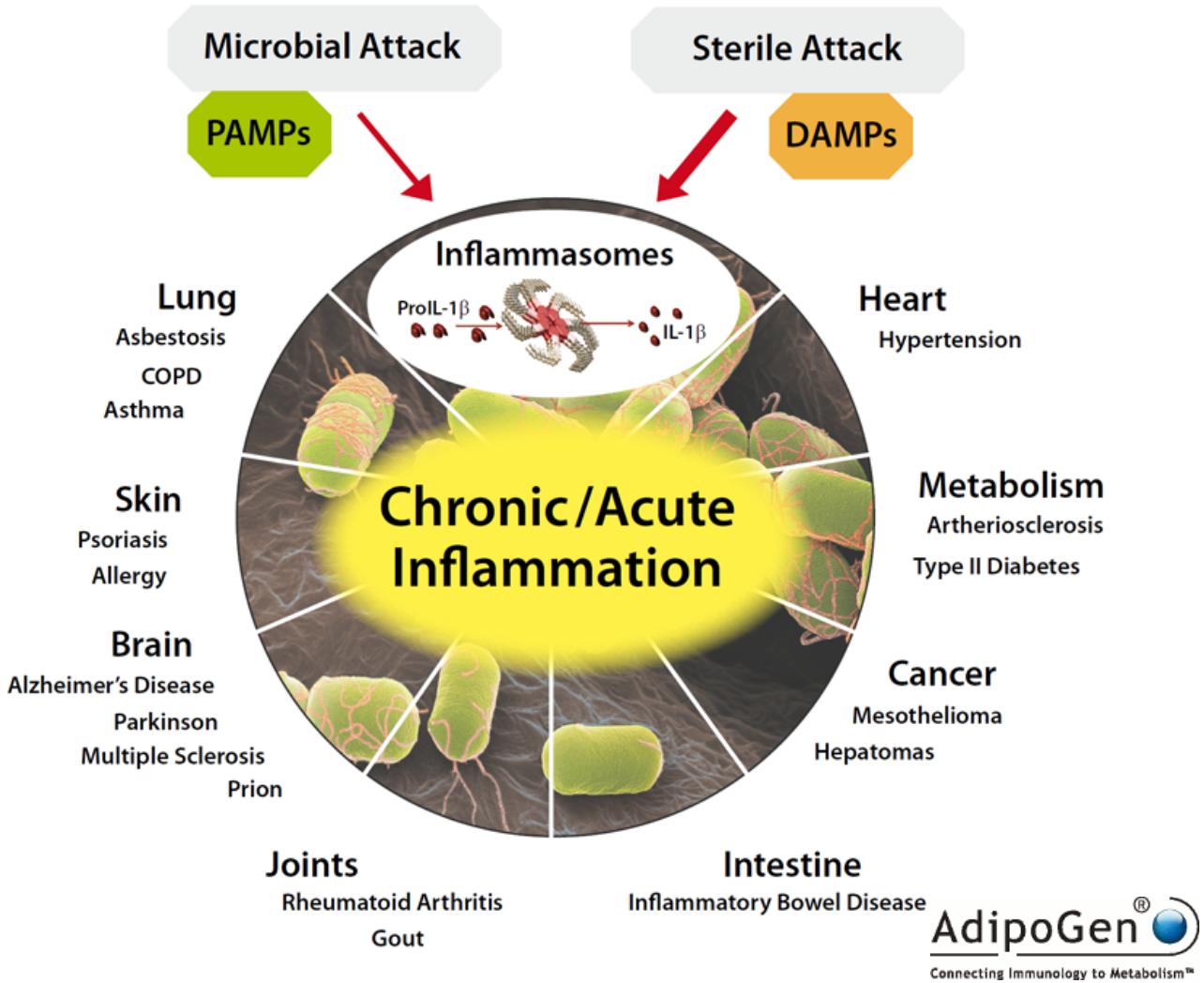
Inflammasomes are activated in response to SARS-CoV-2 infection and are associated with COVID-19 severity in patients

Tamara S. Rodrigues[1], Keyla S.G. de Sá[1], Adriene Y. Ishimoto[1], Amanda Becerra[1], Samuel Oliveira[1], Leticia Almeida[1,2], Augusto V. Gonçalves[1], Debora B. Perucello[1], Warrison A. Andrade[1], Ricardo Castro[3], Flavio P. Veras[4], Juliana E. Toller-Kawahisa[4], Daniele C. Nascimento[4], Mikhael H.F. de Lima[4], Camila M.S. Silva[4], Diego B. Caetite[4], Ronaldo B. Martins[1], Italo A. Castro[1], Marjorie C. Pontelli[1], Fabio C. de Barros[5,6], Natália B. do Amaral[7], Marcela C. Giannini[7], Letícia P. Bonjorno[7], Maria Isabel F. Lopes[7], Rodrigo C. Santana[7], Fernando C. Vilar[7], Maria Auxiliadora-Martins[8], Rodrigo Luppino-Assad[7], Sergio C.L. de Almeida[7], Fabiola R. de Oliveira[7], Sabrina S. Batah[9], Li Siyuan[9], Maira N. Benatti[9], Thiago M. Cunha[2,4], José C. Alves-Filho[2,4], Fernando Q. Cunha[2,4], Larissa D. Cunha[1], Fabiani G. Frantz[3], Tiana Kohlsdorf[5], Alexandre T. Fabro[9], Eurico Arruda[1], Renê D.R. de Oliveira[7], Paulo Louzada-Junior[7], and Dario S. Zamboni[1,2]



Ativação de inflamassomas é benéfica ou prejudicial?





Beckley K. Davis et al. Annual Review Immunology, 2011

Questões