



INTERAÇÃO DO INFLAMASSOMA COM AS DOENÇAS RESPIRATÓRIAS

INTERACTION OF THE INFLAMASOME WITH RESPIRATORY DISEASES

INTERACCIÓN DE LA INFLAMACIÓN CON ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

Luana Matias Teixeira¹, Isabella Silva Barros¹, Gabriel Soubihe de Sicco¹, Bruno Vinicius de Aquino Mendes¹, Mariana Scatolin Pinatti¹, Cristiane Tefé-Silva², Karina Furlani Zoccal²

e412632

<https://doi.org/10.47820/recima21.v4i1.2632>

PUBLICADO: 01/2023

RESUMO

Introdução: O inflamassoma é um complexo multiproteico formado no citosol que apresenta como função gerar as formas ativas das citocinas IL-1 β e IL-18 que irão promover a resposta inflamatória no indivíduo. A ativação do inflamassoma tem como consequência a piroptose, uma forma inflamatória de morte celular programada de macrófagos caracterizada pelo inchaço das células, perda da integridade da membrana plasmática e liberação de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-18, TNF- α , IL-6 e IL-8). Assim, a participação do inflamassoma está confirmada na patogênese de várias doenças inflamatórias, cuja atuação é moldada pelo tipo de ativação e assim criando um perfil patogênico diferente para cada doença. **Objetivo:** Dessa forma, este estudo buscou abordar a relação da ativação do inflamassoma na patogênese das doenças do trato respiratório. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão de literatura realizada a partir da análise de periódicos provenientes da plataforma acadêmica: *Center for Biotechnology Information* (PubMed). A pesquisa foi delimitada em um intervalo de 2001 a 2021, usando as palavras-chaves: Inflamassoma; Asma; DPOC; Infecção trato inferior; Câncer de pulmão; Tuberculose; COVID-19. **Desenvolvimento:** Os resultados obtidos nos estudos demonstraram que há uma influência do inflamassoma nas patogêneses do trato respiratório. **Conclusão:** Com base nas informações obtidas, foi possível observar a importância do inflamassoma no desenvolvimento da patogênese de algumas doenças do trato respiratório como a asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), infecções agudas do trato respiratório inferior, câncer de pulmão, tuberculose e COVID-19.

PALAVRAS-CHAVE: Inflamassoma. Doenças respiratórias. Asma. DPOC. Câncer de pulmão. Tuberculose. COVID-19.

ABSTRACT

Introduction: The inflammasome is a multiprotein complex formed in the cytosol that has as function to generate the active forms of IL-1 β and IL-18 cytokines that will promote the inflammatory response in the individual. Activation of the inflammasome has as a consequence pyroptosis, an inflammatory form of programmed cell death of macrophages characterized by swelling of cells, loss of plasma membrane integrity and release of pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-18, TNF- α , IL-6 and IL-8). Thus, the participation of the inflammasome is confirmed in the pathogenesis of various inflammatory diseases, whose action is shaped by the type of activation and thus creating a different pathogenic profile for each disease. **Objective:** Thus, this study sought to address the inflammation activation in the pathogenesis of respiratory tract diseases. **Methodology:** This is a literature review conducted based on the analysis of journals from the academic platform: *Center for Biotechnology Information* (PubMed). The search was delimited in a range from 2001 to 2021, using the keywords: Inflamassoma; Asthma; COPD; Lower tract infection; Lung cancer; Tuberculosis; COVID-19. **Development:** The results obtained in the studies showed that there is an influence of inflammation on pathogenesis of the respiratory tract. **Conclusion:** Based on the information obtained, it was possible to observe the importance of inflammasome in the development of pathogenesis of some diseases of the respiratory tract as such asthma, chronic

¹ Discente do Curso de Medicina, do Centro Universitário Barão de Mauá (CBM), Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil.

² Docente do Centro Universitário Barão de Mauá (CBM), Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

INTERAÇÃO DO INFLAMASSOMA COM AS DOENÇAS RESPIRATÓRIAS
Luana Matias Teixeira, Isabella Silva Barros, Gabriel Soubihe de Sicco,
Bruno Vinicius de Aquino Mendes, Mariana Scatolin Pinatti, Cristiane Tefé-Silva, Karina Furlani Zoccal

obstructive pulmonary disease (COPD), acute infections respiratory tract, lung cancer, tuberculosis and COVID-19.

KEYWORDS: *Inflamassome. Respiratory diseases. Asthma. COPD. Lung cancer. Tuberculosis. COVID-19.*

RESUMEN

Introducción: El inflamassoma es un complejo multiproteico formado en el citosol que se presenta como función para generar las formas activas de citoquinas $il-1\beta$ e $IL-18$ que promoverán la respuesta inflamatoria en el individuo. La activación del inflamassoma tiene como consecuencia la piroptosis, una forma inflamatoria de muerte celular programada de macrófagos caracterizada por hinchazón de las células, pérdida de integridad de la membrana plasmática y liberación de citoquinas proinflamatorias ($IL-1\beta$, $IL-18$, $TNF-\alpha$, $IL-6$ e $IL-8$). Así, se confirma la participación del inflamassoma en la patogénesis de varias enfermedades inflamatorias, cuya acción está determinada por el tipo de activación y creando así un perfil patogénico diferente para cada enfermedad. Objetivo: Por lo tanto, este estudio tuvo como objetivo abordar la relación de la activación de la inflamación en la patogénesis de las enfermedades del tracto respiratorio. Metodología: Se trata de una revisión bibliográfica basada en el análisis de revistas de la plataforma académica: Center for Biotechnology Information (PubMed). La investigación fue delimitada en un rango de 2001 a 2021, utilizando las palabras clave: Inflamassoma; Asma; EPOC; Infección del tracto inferior; Cáncer de pulmón; Tuberculosis; COVID-19. Desarrollo: Los resultados obtenidos en los estudios demostraron que existe una influencia de la inflamación en la patogénesis del tracto respiratorio. Conclusión: Con base en la información obtenida, fue posible observar la importancia de la inflamación en el desarrollo de la patogénesis de algunas enfermedades del tracto respiratorio como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), infecciones agudas del tracto respiratorio inferior, cáncer de pulmón, tuberculosis y COVID-19.

PALABRAS CLAVE: *Inflamassoma. Enfermedades respiratorias. Asma. EPOC. Cáncer de pulmón. Tuberculosis. COVID-19.*

INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) (2015), as doenças respiratórias podem ser definidas como doenças ou infecções no trato respiratório superior e/ou inferior, em que ocorre obstrução da passagem do ar a nível nasal, bronquiolar e pulmonar (SILVA FILHO *et al.*, 2017).

As infecções do trato respiratório superior (ITRS) são muito mais frequentes, porém com reduzido risco de vida, e podem incluir bronquite aguda, resfriado comum, gripe e síndromes de desconforto respiratório (SILVA FILHO *et al.*, 2017; THOMAS; BOMAR, 2018). Consistem em irritações autolimitadas e inchaço das vias aéreas superiores associado à tosse, com ausência de sinais de pneumonia. As ITRS podem ser causadas por uma grande variedade de vírus e bactérias e envolvem o nariz, seios da face, faringe, laringe e grandes vias aéreas (THOMAS; BOMAR, 2018). Geralmente são causadas por bactérias como *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus hemolyticus* e *Streptococcus pneumoniae* (SILVA FILHO *et al.*, 2017) ou por vírus, como o vírus sincicial respiratório e influenza (TROEGER *et al.*, 2019). Somente as infecções causadas pelo vírus influenza foram responsáveis por cerca de 145.000 mortes entre todas as idades em 2017, confirmando a gravidade da doença.

O relatório divulgado em 2017 identificou as cinco principais doenças pulmonares, responsáveis pelas causas mais comuns de doença grave e morte ao redor do mundo. Foram caracterizadas como as “cinco grandes”, incluindo asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC),



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

INTERAÇÃO DO INFLAMASSOMA COM AS DOENÇAS RESPIRATÓRIAS
Luana Matias Teixeira, Isabella Silva Barros, Gabriel Soubiê de Sicco,
Bruno Vinicius de Aquino Mendes, Mariana Scatolin Pinatti, Cristiane Tefé-Silva, Karina Furlani Zoccal

infecções agudas do trato respiratório inferior, câncer de pulmão e tuberculose (BARBOSA *et al.*, 2021). Em dezembro de 2019, foi reportado pela primeira vez em Wuhan, na China, um novo coronavírus SARS-CoV-2. Posteriormente, a Organização Mundial da Saúde (WHO) designou a doença como COVID-19 e, em março de 2020, anunciou oficialmente o *status* de pandemia global (HOSSEINI, 2020).

Embora essas doenças respiratórias apresentem patogenias distintas, elas parecem compartilhar uma característica: inflamação crônica como o principal fator de sua patogênese. Com a descoberta do inflamassoma em 2002, foi possível compreender o papel do inflamassoma na imunidade inata ativada em resposta às muitas doenças respiratórias crônicas e lesões pulmonares agudas. Assim, acredita-se que o inflamassoma e seus produtos inflamatórios são a conexão entre muitas doenças respiratórias crônicas e lesões pulmonares agudas (HOSSEINIAN *et al.*, 2015).

Nesta revisão, resumimos os achados a respeito da interação do inflamassoma NLRP3 com as principais doenças respiratórias, como a COVID-19, tuberculose pulmonar, asma, DPOC, pneumonia, dentre outras doenças do trato respiratório inferior.

1. DESENVOLVIMENTO

1.1. ATIVAÇÃO DO INFLAMASSOMA

Os inflamassomas são complexos proteicos presentes no citoplasma celular que medeiam à ativação de mediadores inflamatórios. Existem 4 tipos de inflamassomas conhecidos (NLRP1, NLRP3, NLRP4 e Aim2 inflamassomas), sendo que todos possuem um receptor de reconhecimento padrão (PRR) que pertence à família NLR (WANG *et al.*, 2020). Os NLRs consistem em uma família de receptores semelhantes ao domínio de oligomerização de ligação a nucleotídeos (NOD).

Quando ativados, os NLRs são capazes de recrutar e ativar a caspase-1 que, por sua vez, ativa proteoliticamente as citocinas da família IL-1, incluindo IL -1 β e IL-18. A ativação destas interleucinas induz o recrutamento de células imunes e ativar vias de sinalização pró-inflamatória (DONOVAN *et al.*, 2020).

O inflamassoma NLRP3 é composto pela proteína NLRP3, o efetor procaspase-1 e uma proteína adaptadora apoptose speck-like (ASC) (WANG *et al.*, 2020). É ativado por padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) e padrões moleculares associados a danos (DAMPs), como lipopolissacarídeo (LPS) e ATP extracelular (eATP), respectivamente. Assim, após ativação desses receptores de sinalização, os componentes do inflamassoma se oligomerizam, levando à ativação da caspase-1. A caspase-1, por sua vez, ativa proteoliticamente as citocinas da família IL-1, incluindo IL -1 β e IL-18. A ativação destas interleucinas induz o recrutamento de células imunes e ativa vias de sinalização pró-inflamatórias (DONOVAN *et al.*, 2020).

A ativação do inflamassoma NLRP3, é feita diante de um microambiente propício, a depender do estímulo recebido, o pH local, das moléculas coestimuladoras presentes e do fluxo sanguíneo, por exemplo (FRANCHI, 2009). A partir de estudos experimentais, foi permitido demonstrar que a ativação é dividida em etapa canônica e não canônica (SWANSON *et al.*, 2019). A via canônica diz respeito à



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

INTERAÇÃO DO INFLAMASSOMA COM AS DOENÇAS RESPIRATÓRIAS
Luana Matias Teixeira, Isabella Silva Barros, Gabriel Soubiê de Sicco,
Bruno Vinicius de Aquino Mendes, Mariana Scatolin Pinatti, Cristiane Tefé-Silva, Karina Furlani Zoccal

interação dos receptores de citocinas com os *toll-like* (TLR) transcrevendo via NF- κ B as formas do receptor NLRP3, pró-IL1 e pró-IL18, sendo ela dependente da enzima caspase-11. Já a via não canônica, ocorre o recrutamento da proteína adaptadora de ASC e pró-caspase 1, resultando na ativação do complexo e ativação das formas pró-IL1 β e pró-IL18 em formas ativas (SWANSON *et al.*, 2019). Uma vez ativado ambas as vias, há o transporte do fator de transcrição NF- κ B para o núcleo, levando à transcrição de NLRP3, IL-1 β , IL-18 e dos fatores de regulação de interferons 3 e 7 (IRF3 e IRF7), gerando na ativação da via de sinalização JAK/STAT e fazendo com que os genes da capsase-11 sejam transcritos (PELLEGRINI *et al.*, 2017).

O NLRP3 promove a regulação da resposta inflamatória em tecidos como o trato gastrointestinal e o pulmão. Dessa forma, podem contribuir para o desenvolvimento de doenças inflamatórias nesses órgãos, incluindo DPOC e asma (DONOVAN *et al.*, 2020). Nesse contexto, estressores ambientais, como a fumaça do cigarro e a poluição do ar podem ativar a resposta imune inata, conduzindo a inflamação associada à COPD. Para avaliar essa relação, o estudo de Wang *et al.*, (2018) comparou os níveis relativos de mRNA de NLRP3, Casp-1, ASC, IL-18 e IL-1 β nos tecidos brônquicos e em células mononucleares do sangue periférico de indivíduos fumantes e de pacientes com COPD em 3 diferentes estágios (estágio de exacerbação aguda (AECOPD) (S1), de recuperação (S2) e estável (S3)). Os resultados foram significativamente maiores para pacientes com AECOPD, seguido dos que estavam em recuperação, estáveis e fumantes (menores níveis observados). O estudo mostra que a resposta inflamatória é crucial na patogênese da COPD e comprova a relação do inflamassoma NLRP3 no desenvolvimento da doença (WANG *et al.*, 2019).

Existem estudos que mostram que o inflamassoma NLRP3 está envolvido nas síndromes clínicas de infecção pelo SARS-CoV-2, estando associado a piores desfechos clínicos da doença. Após a infecção, a proteína SARS-CoV ativa o inflamassoma NLRP3 em macrófagos ativado por lipopolissacarídeos (CHEN *et al.*, 2019). Os macrófagos, por sua vez, secretam TNF- α e IL-1 β que iniciam a cascata pró-inflamatória aguda. A secreção dessas citocinas induz morte e dano celular, produção de PAMPs e DAMPs, recrutamento de células imunes e ativação generalizada de NLRP3, estabelecendo, assim, um feedback positivo pró-inflamatório. Dessa forma, a morte celular inflamatória se estende às células endoteliais pulmonares, induzindo extravasamento, edema e pneumonia característicos do COVID-19 (FREEMAN *et al.*, 2020).

1.2. ATIVAÇÃO DO INFLAMASSOMA NAS DOENÇAS RESPIRATÓRIAS

1.2.1. ASMA

A asma é uma doença multifatorial que afeta mais de 300 milhões de pessoas em todo o mundo (STERN *et al.*, 2020). Dados epidemiológicos têm mostrado que, nas últimas décadas, a prevalência de asma está aumentando em nível global, sendo que este impacto é mais significativo nas populações socioeconomicamente inferiores (LOFTUS *et al.*, 2016).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

INTERAÇÃO DO INFLAMASSOMA COM AS DOENÇAS RESPIRATÓRIAS
Luana Matias Teixeira, Isabella Silva Barros, Gabriel Soubihe de Sicco,
Bruno Vinicius de Aquino Mendes, Mariana Scatolin Pinatti, Cristiane Tefé-Silva, Karina Furlani Zoccal

A asma caracteriza-se por ser uma inflamação crônica do trato respiratório inferior em que se observa obstrução variável das vias aéreas e hiperresponsividade brônquica, responsáveis por episódios recorrentes de sibilos, falta de ar, aperto no peito e tosse, principalmente à noite ou no início da manhã. Apesar da causa da asma não ser claramente conhecida, o desenvolvimento da doença está relacionado à predisposição genética, além de fatores ambientais (alérgenos e poluentes) e endógenos que intervêm em graus variados (MIMS, 2015).

A fisiopatologia da asma envolve a ativação do sistema imune inato e adaptativo que estimulam a inflamação crônica, levando à ocorrência de edema, hipersecreção de muco, obstrução e remodelamento permanente das vias aéreas, caracterizado por fibrose subepitelial, espessamento da membrana sub-basal, aumento da massa muscular lisa das vias aéreas, angiogênese e hiperplasia da glândula mucosa (GANS *et al.*, 2020). Muitas células estão envolvidas nas respostas imunes e inflamatórias aos alérgenos na asma, incluindo os linfócitos T, eosinófilos, mastócitos e neutrófilos. Nesse contexto, a consequente liberação de citocinas desempenha um papel fundamental no desenvolvimento e perpetuação dos processos subjacentes da doença (HAMID *et al.*, 2009).

As citocinas são pequenas proteínas glicosiladas envolvidas na sinalização de alguns processos celulares importantes, como crescimento celular, diferenciação, quimiotaxia, imunomodulação e apoptose. Os linfócitos T e eosinófilos são considerados a principal fonte de citocinas na asma, sendo que a inflamação alérgica está relacionada com um desequilíbrio entre as citocinas das células T auxiliares do tipo 1 e 2 (Th1 e Th2), favorecendo a resposta imune Th2 (HAMID *et al.*, 2009). Assim, as células Th2 são cruciais neste processo, pois produzem e secretam citocinas importantes para o desenvolvimento da doença, incluindo as interleucinas IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13 (KIPS, 2001). Essas citocinas estimulam as células B a liberar imunoglobulina E (IgE) que, por sua vez, estimula a degranulação dos mastócitos e a liberação de mediadores (histamina e leucotrienos) causando broncoconstrição (GANS *et al.*, 2020). Já foi demonstrado que a IL-4 é crucial no processo de sensibilização primária do alérgeno, enquanto a IL-13 desempenha um papel mais importante durante a exposição secundária (HAMID *et al.*, 2009).

Estudos demonstraram que há um aumento dos níveis de NLRP3 e IL-18 em pacientes asmáticos em relação a indivíduos saudáveis (THEOFANI *et al.*, 2019), tal fato foi observado através das células epiteliais de vias aéreas em biópsias pulmonares. Dessa forma, tem-se, então, a ativação das vias do NLRP3, juntamente à liberação exacerbada de IL-1 β , em pacientes com asma. A citocina IL-1 β induz à hiper-reatividade de vias aéreas, o que é característico da asma, e, tal citocina encontra-se aumentada no sangue periférico de pacientes asmáticos (LEE *et al.*, 2014). Sabe-se ainda que há uma possível relação entre a expressão elevada de NLRP3 e caspase-1 com um aumento simultâneo de IL-1 β em macrófagos, bem como neutrófilos no escarro de pacientes com asma (LEE *et al.*, 2014; WILLIAMS *et al.*, 2021).

Assim, com a ativação do NLRP3 nos pulmões há um aumento da ativação de neutrófilos, resultando na formação de armadilha extracelular de neutrófilos (NET), o que exacerba os sintomas



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

INTERAÇÃO DO INFLAMASSOMA COM AS DOENÇAS RESPIRATÓRIAS
Luana Matias Teixeira, Isabella Silva Barros, Gabriel Soubihe de Sicco,
Bruno Vinicius de Aquino Mendes, Mariana Scatolin Pinatti, Cristiane Tefé-Silva, Karina Furlani Zoccal

clássicos da asma, de maneira que a função pulmonar seja reduzida e que haja aumento da resistência aos esteroides (WILLIAMS *et al.*, 2021). Em suma, ainda são necessários estudos adicionais e mais abrangentes para aumentar a compreensão da associação entre a resposta da citocina IL-1 β e da ativação do inflamassoma na fisiopatologia da asma.

1.2.2. DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é um problema de saúde pública mundial que reduz a qualidade de vida de seus portadores e eleva o risco de morte prematura (HOGG *et al.*, 2009). Trata-se de uma condição lentamente progressiva caracterizada por limitação do fluxo aéreo, cuja patogênese está relacionada com a resposta imune inflamatória inata e adaptativa após inalação de partículas e gases tóxicos. O tabagismo é o principal fator etiológico dessa condição (MACNEE, 2005).

As alterações patológicas características da doença incluem inflamação crônica, com aumento do número de células inflamatórias específicas em diferentes partes do pulmão, e alterações estruturais resultantes de lesões e reparos repetidos. Essas alterações estão relacionadas com a amplificação da resposta inflamatória normal do trato respiratório após exposição crônica a agentes irritantes, como a fumaça do cigarro. A inflamação pulmonar é ainda mais pronunciada pelo estresse oxidativo e um excesso de proteinases no pulmão (RABE *et al.*, 2007). Esses mecanismos levam às manifestações clínicas típicas da DPOC, que incluem: (a) bronquite crônica, uma condição de inflamação e remodelação das grandes vias aéreas; e (b) enfisema, uma doença das vias aéreas distais e do parênquima pulmonar em que há perda de área superficial para realização de troca gasosa. Como resultado, os pacientes com DPOC possuem uma limitação do fluxo aéreo, falta de ar e tosse produtiva crônica, que pode progredir para insuficiência respiratória crônica hipoxêmica e/ou hipercárbica (TUDER *et al.*, 2012).

A patogênese, portanto, se dá através da ativação do inflamassoma NLRP3 o qual é altamente expresso no pulmão e que desencadeia uma inflamação sistêmica crônica e uma resposta imune desregulada (MARKELIĆ *et al.*, 2022). Com propósito de analisar a relação da DPOC com a expressão do NLRP3, foi feita uma pesquisa que demonstrou que os níveis de expressão dos componentes do inflamassoma NLRP3 em células mononucleares do sangue periférico e tecidos brônquicos de pacientes com DPOC foram significativamente maiores do que aqueles em paciente sem doenças pulmonares. Além disso, a expressão de moléculas associadas ao inflamassoma NLRP3 foi correlacionada com a atividade da doença e a carga de patógenos comuns no pulmão. Assim, a atividade sistêmica e local das vias aéreas do inflamassoma NLRP3 está associada à exacerbação aguda da DPOC. No entanto, esses dados não distinguem se a alta atividade do inflamassoma NLRP3 é a causa ou o resultado da doença (ZHANG *et al.*, 2021).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

INTERAÇÃO DO INFLAMASSOMA COM AS DOENÇAS RESPIRATÓRIAS
Luana Matias Teixeira, Isabella Silva Barros, Gabriel Soubiê de Sicco,
Bruno Vinicius de Aquino Mendes, Mariana Scatolin Pinatti, Cristiane Tefé-Silva, Karina Furlani Zoccal

1.2.3. INFECÇÕES AGUDAS DO TRATO RESPIRATÓRIO INFERIOR *VERSUS* TUBERCULOSE

As infecções agudas do trato respiratório inferior (IATRI) são um importante problema de saúde pública em todo o mundo. As IATRI são a principal causa de morte por doenças infecciosas no mundo e a quinta maior causa de morte geral (FELDMAN *et al.*, 2019).

O resultado de uma IATRI depende da virulência e do número de patógenos causadores da doença, o que modula a resposta inflamatória ocasionada no pulmão. Assim, para infecções com reduzido número de patógenos e de baixa virulência, a defesa imune inata do organismo é eficaz para a sua eliminação. Já no caso de infecções com patógenos mais numerosos ou virulentos, é desencadeada uma resposta inflamatória que contribui para a lesão pulmonar (MIZGERD, 2008).

Algumas das IATRI mais comuns são: gripe, pneumonia, tuberculose e bronquiolite (SILVA FILHO *et al.*, 2017). A gripe é uma infecção respiratória comum, causada por um vírus RNA da família Orthomyxoviridae. É uma doença subestimada por ser muito recorrente e de fácil recuperação, no entanto, é um dos principais contribuintes para a mortalidade e morbidade em todo o mundo (EARN *et al.*, 2002). A pneumonia consiste em uma infecção do trato respiratório inferior que pode ser ocasionada por uma grande diversidade de microrganismos (vírus, bactérias, fungos). Caracteriza-se pela presença de processo inflamatório nos pulmões e está tipicamente associada à febre, sintomas e evidência de envolvimento parenquimatoso por exame físico ou presença de infiltrados na radiografia do tórax (GEREIGE *et al.*, 2013). A tuberculose é a principal causa de morte por doença infecciosa entre adultos em todo o mundo e é causada pela infecção com bactérias do gênero *Mycobacterium* (FURIN *et al.*, 2019). A bronquiolite é uma condição clínica comum em crianças, caracterizada por extensa inflamação das vias aéreas, aumento da produção de muco e necrose das células epiteliais das vias aéreas. É causada principalmente pela infecção das células epiteliais respiratórias por vírus, como o vírus sincicial respiratório (VSR) e o influenza (CHANG *et al.*, 2009).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a tuberculose é a principal causa de morte por um único agente infeccioso em todo o mundo. Em nível global, em 2018, estima-se 10 milhões de novos casos de tuberculose que resultaram em 1,5 milhão de mortes (SILVA *et al.*, 2020). A tuberculose é uma doença infecciosa granulomatosa progressiva causada por bactérias do gênero *Mycobacterium*, sendo a *Mycobacterium tuberculosis* a maior causadora dessa condição em humanos. O patógeno afeta principalmente os pulmões, apesar de também atingir outros tecidos do corpo causando tuberculose extrapulmonar (KHAN *et al.*, 2019).

A resposta imune do paciente frente à tuberculose se inicia quando os bacilos alcançam o parênquima pulmonar e serão fagocitados por macrófagos alveolares residentes, células dendríticas e neutrófilos (BEHAR *et al.*, 2014). O processo de reconhecimento das microbactérias pelas células fagocíticas ocorre por meio de receptores de reconhecimento padrão (PRR) que reconhecem os padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs), presentes na parede celular da microbactéria. A interação entre PAMP e PRR atuam formando complexos proteicos intracelulares, além da produção de citocinas, que auxiliam na sua eliminação (FIGUEIRA, 2019). Após



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

INTERAÇÃO DO INFLAMASSOMA COM AS DOENÇAS RESPIRATÓRIAS
Luana Matias Teixeira, Isabella Silva Barros, Gabriel Soubiê de Sicco,
Bruno Vinicius de Aquino Mendes, Mariana Scatolin Pinatti, Cristiane Tefé-Silva, Karina Furlani Zoccal

esse processo há a ativação de caspase-1 induzindo a liberação de citocinas IL-1 β e IL-18 para induzir a morte celular altamente inflamatória (piroptose) (LIMA, 2019).

1.2.4. CÂNCER DE PULMÃO

O câncer de pulmão é a principal causa de morte por câncer no mundo (1,8 milhão de mortes) e o segundo mais diagnosticado (2,2 milhões de novos casos), sendo que as taxas de incidência e mortalidade são aproximadamente 2 vezes maiores em homens do que em mulheres (SUNG *et al.*, 2021). O tabagismo é o fator de risco mais intimamente relacionado ao desenvolvimento da doença (responsável por cerca de 80% a 90% dos casos). No entanto, apenas cerca de 15% dos fumantes desenvolvem câncer de pulmão, o que pode estar relacionado com a suscetibilidade genética (SPITZ *et al.*, 2003).

O tabagismo é o fator de risco modificável mais importante para o câncer de pulmão (US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES *et al.*, 2014). A fumaça do cigarro é um aerossol composto por diversos compostos gasosos e particulados. Segundo a Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC), 10 dos compostos relatados na fumaça foram classificados como Grupo I (conhecidos carcinógenos humanos), 9 no grupo Grupo 2A (prováveis carcinógenos humanos) e 48 no Grupo 2B (possíveis cancerígenos humanos) (SMITH *et al.*, 2001). Entre os carcinógenos potenciais, merecem destaque os hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPAs), aminas aromáticas, N-nitrosaminas e outros compostos orgânicos e inorgânicos, como benzeno, cloreto de vinil, arsênio e cromo. As N-nitrosaminas específicas do tabaco são formadas pela nitrosação da nicotina durante o seu processamento e são indutores importantes do câncer de pulmão. Os mecanismos de carcinogênese também incluem a formação de adutos de DNA, seus metabólitos e danos causados por radicais livres (BADE *et al.*, 2020).

Histologicamente, existem 4 tipos principais de câncer de pulmão, incluindo carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, carcinoma de células pequenas (SCLC) e carcinoma de células grandes, os quais podem ser subclassificados em subtipos mais específicos (TRAVIS, 2020). A detecção molecular de mutações de driver (como mutação EGFR e rearranjos ALK) em tipos histológicos específicos de câncer de pulmão é muito favorável à terapia direcionada (ZHENG, 2016).

Mutações no gene EGFR levam a um aumento da atividade da tirosina quinase, uma enzima responsável por transportar ATP para o resíduo de tirosina de uma proteína, levando à autofosforilação. Esse processo inicia cascatas de sinalização envolvendo vias que induzem respostas celulares cruciais, como proliferação, diferenciação, motilidade e sobrevivência. Dessa forma, as células mutantes serão favorecidas com relação à ativação dessas vias de sinalização, facilitando, portanto, a expansão clonal. Nesse caso, o uso de inibidores da tirosina quinase do EGFR (TKIs) compõem a terapia de escolha, uma vez que bloqueia competitivamente a ligação do ATP ao sítio catalítico no domínio da tirosina quinase do EGFR, inibindo subseqüentemente a autofosforilação e a sinalização celular (CHENG *et al.*, 2012).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

INTERAÇÃO DO INFLAMASSOMA COM AS DOENÇAS RESPIRATÓRIAS
Luana Matias Teixeira, Isabella Silva Barros, Gabriel Soubiê de Sicco,
Bruno Vinicius de Aquino Mendes, Mariana Scatolin Pinatti, Cristiane Tefé-Silva, Karina Furlani Zoccal

No estudo realizado por Liang *et al.*, (2020) foi constatado um feedback positivo na progressão do câncer pulmonar, no que tange à exacerbação da ativação do inflamassoma NLRP3. Tal constatação se deu a partir da linearização da via de sinalização TRIM59/ABHD5/NLRP3, a qual trouxe concretas evidências que demonstraram papéis primordiais na reprogramação de macrófagos e suas subsequentes ativações de funções oncogênicas. O TRIM59 (*Tripartite Motif Containing 59*) é um gene codificador de proteínas, o qual é transportado via exossomos diretamente de células cancerígenas pulmonares para os macrófagos. Por sua vez, esta transferência interage com um coativador lipolítico, o ABHD5 (*Abhydrolase Domain Containing 5*), e induz a sua degradação mediada por ubiquitina e proteossoma. A deficiência de ABHD5 instaura uma reprogramação metabólica em macrófagos de forma a ativar a via do inflamassoma NLRP3, promovendo a secreção da citocina pró-inflamatório IL-1 β , a qual se associa à progressão do câncer de pulmão, devido ao aumento do potencial de proliferação e invasão celular (LIANG *et al.*, 2020). Por essa razão, a presença de níveis elevados dessa citocina é apontada como um indicador de risco para um mau prognóstico em vários tipos de neoplasias.

1.2.5. COVID-19

Os coronavírus são vírus envelopados contendo um genoma de RNA de fita simples. Pertencem à ordem dos *Nidovirales*, família *Coronaviridae*, subfamília *Coronavirinae*. A subfamília à qual pertencem é composta por quatro gêneros, sendo eles: α , β , γ e δ coronavírus (HUI; ZUMLA, 2019). Até o momento, já foram relatadas sete cepas diferentes de coronavírus humanos (HCoV), incluindo 229E, NL63, OC43, HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV e o mais recente SARS-CoV-2, um betacoronavírus causador da COVID-19 (SHARMA; AHMAD FAROUK; LAL, 2021). Infecções pelas cepas HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 e HCoV-HKU1 geralmente resultam em IATR leves e autolimitadas, como o resfriado comum. Por outro lado, as cepas responsáveis pela síndrome respiratória aguda grave (SARS) e síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS), são capazes de causar surtos de infecções graves, tendo como exemplo importante e recente a pandemia da COVID-19 (ZUMLA *et al.*, 2016).

O SARS-CoV-2 é disseminado principalmente por gotículas de secreções respiratórias durante o contato pessoal próximo com portadores assintomáticos, pré-sintomáticos ou sintomáticos (WIERSINGA *et al.*, 2020). Após a transmissão, os indivíduos infectados com o vírus podem ficar assintomáticos ou apresentarem um amplo espectro de sintomas incluindo dor de garganta, dor de cabeça, mialgia, fadiga, diarreia, tosse seca, febre e falta de ar (HOSSEINI *et al.*, 2020). Outro aspecto importante relacionado à COVID-19 é o impacto que a doença pode causar em outros órgãos, incluindo o coração, rins, fígado e sistema gastrointestinal, além do sistema nervoso central, distúrbios na cascata de coagulação e rabdomiólise (ZAIM *et al.*, 2020). Aproximadamente 5% dos pacientes com COVID-19 apresentam sintomas graves e requerem cuidados intensivos, sendo que, entre os hospitalizados, mais de 75% necessitam de oxigenoterapia suplementar (WIERSINGA *et al.*, 2020).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

INTERAÇÃO DO INFLAMASSOMA COM AS DOENÇAS RESPIRATÓRIAS
Luana Matias Teixeira, Isabella Silva Barros, Gabriel Soubihe de Sicco,
Bruno Vinicius de Aquino Mendes, Mariana Scatolin Pinatti, Cristiane Tefé-Silva, Karina Furlani Zoccal

O vírus causador da COVID-19 é composto por algumas proteínas estruturais, incluindo o nucleocapsídeo (N), membrana (M), envelope (E) e spike (S). A proteína S é montada como um homotrímero, dando a aparência de uma coroa (de onde surgiu o termo coronavírus). É uma proteína transmembrana que facilita a ligação do envelope viral aos receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) expressos nas superfícies das células hospedeiras, possibilitando, assim, a entrada das partículas virais. Durante a biossíntese viral nas células infectadas, a proteína S é clivada nas subunidades S1 e S2 pela furina ou pró-proteína convertase do aparelho de Golgi. Dessa forma, no vírus maduro, a proteína S consiste em duas subunidades associadas não covalentemente. A subunidade S1 interage diretamente com o receptor de membrana, enquanto a subunidade S2 ancora a proteína S e medeia a fusão da membrana celular. A proteína do nucleocapsídeo (N), por sua vez, está envolvida na replicação do RNA, formação de vírions e evasão do sistema imune, enquanto as proteínas E e M contribuem para a montagem e brotamento de partículas virais através da interação com outras proteínas virais (MOHAMADIAN *et al.*, 2021; JACKSON *et al.*, 2022).

Assim, quando o SARS-CoV-2 é transmitido de um indivíduo para outro, ele interage com os receptores ACE2 das células epiteliais da cavidade nasal e libera seu RNA para ser replicado utilizando a maquinaria da célula hospedeira. Em seguida, o vírus replicado é liberado para infecção adicional das células vizinhas, espalhando-se por todo o trato respiratório ao longo das vias aéreas condutoras. As partículas virais liberadas infectam as células alveolares tipo II, gerando dano alveolar difuso com formação de fibrose, comprometendo, assim, a troca gasosa (MASON, 2020).

Além de fibrose alveolar, o SARS-CoV-2 afeta ainda as células endoteliais pulmonares (ECs), essenciais para a manutenção da integridade vascular e função de barreira, o que explica a ocorrência de edema pulmonar, ativação da coagulação intravascular disseminada (CIVD), isquemia pulmonar, insuficiência respiratória hipóxica e dano pulmonar progressivo, característicos da COVID-19 (SINGH *et al.*, 2021). Existem vários mecanismos que levam ao aumento da permeabilidade e extravasamento vascular em pacientes graves com COVID-19. Em primeiro lugar, a infecção das ECs leva à ocorrência de disfunção celular, lise e morte, ocasionando um quadro de endotelite generalizada. Além disso, a ligação do SARS-CoV-2 ao receptor ACE2 reduz a atividade da enzima, ativando, indiretamente, a via calicreína-bradicinina, consequentemente aumentando a permeabilidade vascular. Outro ponto importante é a ativação dos neutrófilos, recrutados para as ECs pulmonares, que liberam mediadores histotóxicos como espécies reativas de oxigênio (ROS). Também se observa a presença de células imunes, citocinas inflamatórias e moléculas vasoativas que aumentam a contratilidade das ECs e o afrouxamento das junções interendoteliais, aumentando o espaço existente entre as células. Por fim, há ainda a ação das citocinas IL-1 β e TNF que ativam glicuronidases e regulam positivamente a ácido hialurônico sintase 2, levando ao aumento da deposição de ácido hialurônico na matriz extracelular e promovendo a retenção de líquidos. Todos esses mecanismos levam ao aumento da permeabilidade vascular e extravasamento vascular (TEUWEN *et al.*, 2020).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

INTERAÇÃO DO INFLAMASSOMA COM AS DOENÇAS RESPIRATÓRIAS
Luana Matias Teixeira, Isabella Silva Barros, Gabriel Soubihe de Sicco,
Bruno Vinicius de Aquino Mendes, Mariana Scatolin Pinatti, Cristiane Tefé-Silva, Karina Furlani Zoccal

Dessa forma, a morte celular e as respostas imunes inflamatórias são essenciais para proteger o organismo contra infecções virais. Quando há uma infecção viral, como no caso da COVID-19, os componentes do sistema imune inato do corpo montarão uma resposta para combater e eliminar o vírus (AMIN *et al.*, 2022). A COVID-19, através da replicação do vírus SARS-CoV-2 nos macrófagos humanos, vão estimular a ativação do inflamassoma o qual promoverá por consequência a piroptose, ou seja, uma via inflamatória de morte celular programada de macrófagos que provoca o “inchaço” das células, perda da integridade da membrana plasmática e a liberação de uma cascata de citocinas pró-inflamatórias (SEFIK *et al.*, 2022). Essa intensa e rápida cascata – “tempestade de citocinas” – possibilita uma acentuada liberação de citocinas como, IL-6, IL-8, IL-10 e TNF- α na corrente sanguínea do paciente (ZHAO *et al.*, 2021).

Fica claro, então que, há uma inter-relação entre o envolvimento do inflamassoma NLRP3 e a patogênese do COVID-19, uma vez que a gravidade da COVID-19 pode ser observada através da associação da cascata de citocinas e quimiocinas ativadas desregulamente (FREEMAN *et al.*, 2020). Ainda que a ativação do inflamassoma NLRP3 seja uma resposta natural da célula hospedeira à infecção pelo SARS-CoV-2 pode ser que essa ativação possa ou proteger o indivíduo da infecção ou levar à inflamação crônica devido à ativação desregulada (AMIN *et al.*, 2022). Essa ativação é possível ser observada através da repercussão nos pacientes infectados que apresentam como resposta: febre, hipotensão e hipoxemia (ZHAO *et al.*, 2021).

2. MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura realizada a partir de periódicos provenientes da plataforma acadêmica: *Center for Biotechnology Information* (PubMed). Ao todo, foram selecionados 60 artigos, escolhidos com base nas palavras-chaves: Inflamassoma; Ativação; Interação; Asma; Doença pulmonar obstrutiva crônica; Infecção trato inferior; Câncer de pulmão; Tuberculose; COVID-19; com suas respectivas palavras em inglês: *Inflamassome; Activation; Interaction; Asthma; Chronic obstructive pulmonary disease; Lower tract infection; Lung cancer; Tuberculosis; COVID-19*. A seleção dos artigos foi fundamentada a partir da leitura de títulos, resumos e textos completos dos artigos, bem como os critérios de inclusão, que foram selecionados artigos entre os anos de 2001 a 2021.

3. CONSIDERAÇÕES

O presente artigo buscou abordar a relação do inflamassoma com diversas doenças que acometem o trato respiratório. Assim, é possível sugerir, através da análise realizada, que o mecanismo de ação dos inflamassomas no sistema imune do indivíduo deve ser regulado para evitar uma exacerbação e até mesmo uma complicação do diagnóstico clínico. Nessa perspectiva, sabe-se que avaliar a ativação do inflamassoma pode ser usada para verificar o prognóstico e os potenciais danos que as patologias do trato respiratório podem causar. Assim, mais estudos são necessários para o



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

INTERAÇÃO DO INFLAMASSOMA COM AS DOENÇAS RESPIRATÓRIAS
Luana Matias Teixeira, Isabella Silva Barros, Gabriel Soubihe de Sicco,
Bruno Vinicius de Aquino Mendes, Mariana Scatolin Pinatti, Cristiane Tefé-Silva, Karina Furlani Zoccal

entendimento do mecanismo da cascata do complexo proteico e sua relação com as patologias bem como suas complicações.

REFERÊNCIAS

AMIN, S.; AKTAR, S.; RAHMAN, M. M.; CHOWDHURY, M. M. H. NLRP3 inflammasome activation in COVID-19: an interlink between risk factors and disease severity. **Microbes and infection**, v. 24, n. 1, p. 104913, 2022. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2021.104913>

BADE, B. C.; DELA CRUZ, C. S. Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention. **Clinics in chest medicine**, v. 41, n. 1, p. 1–24, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2019.10.001>

BARBOSA, M. T.; MORAIS-ALMEIDA, M.; SOUSA, C. S.; BOUSQUET, J. The "Big Five" Lung Diseases in COVID-19 Pandemic - a Google Trends analysis. **Pulmonology**, v. 27, n. 1, p. 71–72, 2021. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.06.008>

BEHAR, S. M.; CARPENTER, S. M.; BOOTY, M. G.; BARBER, D. L.; JAYARAMAN, P. Orchestration of pulmonary T cell immunity during Mycobacterium tuberculosis infection: immunity interrupted. **Seminars in immunology**, v. 26, n. 6, p. 559–577, 2014. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.smim.2014.09.003>

CHANG, A. B.; CHANG, C. C.; O'GRADY, K.; TORZILLO, P. J. Lower respiratory tract infections. **Pediatric clinics of North America**, v. 56, n. 6, p. 1303–1321, 2009. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2009.09.003>

CHEN, I. Y.; MORIYAMA, M.; CHANG, M. F.; ICHINOHE, T. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Viroprotein 3a Activates the NLRP3 Inflammasome. **Frontiers in microbiology**, v. 10, n. 50, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00050>

CHENG, L.; ALEXANDER, R. E.; MACLENNAN, G. T.; CUMMINGS, O. W.; MONTIRONI, R.; LOPEZ-BELTRAN, A.; CRAMER, H. M.; DAVIDSON, D. D.; ZHANG, S. Molecular pathology of lung cancer: key to personalized medicine. **Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology**, v. 25, n. 3, p. 347–369, 2012. Doi: <https://doi.org/10.1038/modpathol.2011.215>

DONOVAN, C.; LIU, G.; SHEN, S.; MARSHALL, J. E.; KIM, R. Y.; ALEMAO, C. A.; BUDDEN, K. F.; CHOI, J. P.; KOHONEN-CORISH, M.; EL-OMAR, E. M.; YANG, I. A.; HANSBRO, P. M. The role of the microbiome and the NLRP3 inflammasome in the gut and lung. **Journal of leukocyte biology**, v. 108, n. 3, p. 925–935, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1002/JLB.3MR0720-472RR>

EARN, D.; DUSHOFF, J.; LEVIN, S. Ecology and evolution of the flu. **Trends in Ecology and Evolution**, v. 17, p. 334–340, 2002. Disponível em: <https://davearn.mcmaster.ca/publications/EarnEtAl2002>

FELDMAN, C.; SHADDOCK, E. Epidemiology of lower respiratory tract infections in adults. **Expert Review of Respiratory Medicine**, v. 13, n. 1, p. 63–77, 2019. Doi: <https://doi.org/10.1080/17476348.2019.1555040>

FIGUEIRA, M. B. de A. **Avaliação de polimorfismos de base única (SNP) em genes do inflamassoma e componentes relacionados em pacientes com tuberculose**. 2019. 116 f. Dissertação (Mestrado em Imunologia Básica e Aplicada) - Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2019. Disponível em: <https://tede.ufam.edu.br/handle/tede/7637>



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

INTERAÇÃO DO INFLAMASSOMA COM AS DOENÇAS RESPIRATÓRIAS

Luana Matias Teixeira, Isabella Silva Barros, Gabriel Soubiê de Siqueira,
 Bruno Vinicius de Aquino Mendes, Mariana Scatolin Pinatti, Cristiane Tefé-Silva, Karina Furlani Zoccal

FRANCHI, L.; EIGENBROD, T.; MUÑOZ-PLANILLO, R.; NUÑEZ, G. The inflammasome: a caspase-1-activation platform that regulates immune responses and disease pathogenesis. **Nature immunology**, v. 10, n. 3, p. 241–247, 2009. Doi: <https://doi.org/10.1038/ni.1703>

FREEMAN, T. L.; SWARTZ, T. H. Targeting the NLRP3 Inflammasome in Severe COVID-19. **Frontiers in immunology**, v. 11, p. 1518, 2020. Doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01518>

FURIN, J.; COX, H.; PAI, M. Tuberculosis. **Lancet** (London, England), n. 393, n. 10181, p. 1642–1656, 2019. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30308-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30308-3)

GANS, M. D.; GAVRILOVA, T. Understanding the immunology of asthma: Pathophysiology, biomarkers, and treatments for asthma endotypes. **Paediatric respiratory reviews**, v. 36, p. 118–127, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2019.08.002>

GEREIGE, R. S.; LAUFER, P. M. Pneumonia. **Pediatrics in review**, v. 34, n. 10, p. 438–456, 2013. Doi: <https://doi.org/10.1542/pir.34-10-438>

HAMID, Q.; TULIC, M. Immunobiology of asthma. **Annual review of physiology**, v. 71, p. 489–507, 2009. Doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.010908.163200>

HOGG, J. C.; TIMENS, W. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease. **Annual review of pathology**, v. 4, p. 435–459, 2009. Doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.pathol.4.110807.092145>

HOSSEINIAN, Nima; CHO, Young; LOCKEY, Richard F.; KOLLIPUTI, Narasaiah. The role of the NLRP3 inflammasome in pulmonary diseases. **Therapeutic Advances In Respiratory Disease**, [S.L.], v. 9, n. 4, p. 188-197, 26 maio 2015. Doi: <http://dx.doi.org/10.1177/1753465815586335>

HUI, D. S. C.; ZUMLA, A. Severe Acute Respiratory Syndrome: Historical, Epidemiologic, and Clinical Features. **Infectious disease clinics of North America**, v. 33, n. 4, p. 869–889, 2019. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2019.07.001>

JACKSON, C. B.; FARZAN, M.; CHEN, B.; CHOE, H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. **Nature reviews. Molecular cell biology**, v. 23, n. 1, p. 3–20, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41580-021-00418-x>

KHAN, M. K.; ISLAM, M. N.; FERDOUS, J.; ALAM, M. M. An Overview on Epidemiology of Tuberculosis. **Mymensingh Medical Journal: MMJ.**, v. 28, n. 1, p. 259-266, jan. 2019.

KIPS, J. C. Cytokines in asthma. **The European respiratory journal**, Supplement, v. 34, p. 24s-33s, 2001. Doi: <https://doi.org/10.1183/09031936.01.00229601>

LEE, Tae-Hyeong; SONG, Hyun Ji; PARK, Choon-Sik. Role of inflammasome activation in development and exacerbation of asthma. **Asia Pacific Allergy**, [S.L.], v. 4, n. 4, p. 187, 2014. Doi: <http://dx.doi.org/10.5415/apallergy.2014.4.4.187>

LIANG, M.; CHEN, X.; WANG, L.; QIN, L.; WANG, H.; SUN, Z.; ZHAO, W.; GENG, B. Cancer-derived exosomal TRIM59 regulates macrophage NLRP3 inflammasome activation to promote lung cancer progression. **Journal of experimental & clinical cancer research: CR**, v. 39, n. 1, p. 176, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1186/s13046-020-01688-7>

LIMA, D. S. Caracterização genética e funcional do inflamassoma na resposta à micobactéria e no desenvolvimento de diferentes formas clínicas de tuberculose pulmonar. 2019. Tese (Doutorado) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019. DOI: 10.11606/T.42.2019.tde-13122019-173816.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

INTERAÇÃO DO INFLAMASSOMA COM AS DOENÇAS RESPIRATÓRIAS

Luana Matias Teixeira, Isabella Silva Barros, Gabriel Soubiê de Sicco,
 Bruno Vinicius de Aquino Mendes, Mariana Scatolin Pinatti, Cristiane Tefé-Silva, Karina Furlani Zoccal

LOFTUS, P. A.; WISE, S. K. Epidemiology of asthma. **Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery**, v. 24, n. 3, p. 245–249, 2016. Doi: <https://doi.org/10.1097/MOO.0000000000000262>

MACNEE, W. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. **Proceedings of the American Thoracic Society**, v. 2, n. 4, p. 258–291, 2005. Doi: <https://doi.org/10.1513/pats.200504-045SR>

MARKELIĆ, I.; HLAČIĆ, I.; ČERI, A.; RADIĆ ANTOLIC, M.; SAMARŽIJA, M.; POPOVIĆ-GRLE, S.; VUKIĆ DUGAC, A.; RUMORA, L. Activation of NLRP3 inflammasome in stable chronic obstructive pulmonary disease. **Scientific reports**, v. 12, n. 1, p. 7544, 2022. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-11164-1>

MASON, R. J. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. **The European respiratory journal**, v. 55, n. 4, p. 2000607, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.00607-2020>

MIMS, J. W. Asthma: definitions and pathophysiology. **International forum of allergy & rhinology**, v. 5, n. Suppl 1, S2–S6, 2015. Doi: <https://doi.org/10.1002/alar.21609>

MIZGERD, J. P. Acute lower respiratory tract infection. **The New England journal of medicine**, v. 358, n. 7, p. 716–727, 2008. Doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra074111>

MOHAMADIAN, M.; CHITI, H.; SHOGHLI, A.; BIGLARI, S.; PARSAMANESH, N.; ESMAEILZADEH, A. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. **The journal of gene medicine**, v. 23, n. 2, p. e3303, 2021. Doi: <https://doi.org/10.1002/jgm.3303>

PELLEGRINI, C.; ANTONIOLI, L.; LOPEZ-CASTEJON, G.; BLANDIZZI, C.; FORNAI, M. Canonical and Non-Canonical Activation of NLRP3 Inflammasome at the Crossroad between Immune Tolerance and Intestinal Inflammation. **Frontiers in immunology**, n. 8, v. 36, 2017. Doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00036>

RABE, K. F.; HURD, S.; ANZUETO, A.; BARNES, P. J.; BUIST, S. A.; CALVERLEY, P.; FUKUCHI, Y.; JENKINS, C.; RODRIGUEZ-ROISIN, R.; VAN WEEL, C.; ZIELINSKI, J.; Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 176, n. 6, p. 532–555, 2007. Doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.200703-456SO>

SEFIK, E.; QU, R.; JUNQUEIRA, C.; KAFFE, E.; MIRZA, H.; ZHAO, J.; BREWER, J. R.; HAN, A.; STEACH, H. R. *et al.* Inflammasome activation in infected macrophages drives COVID-19 pathology. **Nature**, v. 606, n. 7914, p. 585–593, 2022. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04802-1>

SEYED HOSSEINI, E.; RIAHI KASHANI, N.; NIKZAD, H.; AZADBAKHT, J.; HASSANI BAFRANI, H.; HADDAD KASHANI, H. The novel coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Mechanism of action, detection and recent therapeutic strategies. **Virology**, v. 551, p. 1–9, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.virol.2020.08.011>

SHARMA, A.; AHMAD FAROUK, I.; LAL, S. K. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. **Viruses**, v. 13, n. 2, p. 202, 2021. Doi: <https://doi.org/10.3390/v13020202>

SILVA FILHO, E. B. da; SILVA, A. L.; SANTOS, A. O.; DALL'ACQUA, D. S. V.; SOUZA, L. F. B. Infecções Respiratórias de Importância Clínica: uma Revisão Sistemática: respiratory infections of clinical importance: a systematic review. **Revista FIMCA**, v. 4, n. 1), p. 7-16, 2017. Doi: <https://doi.org/10.37157/fimca.v4i1.5>



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

INTERAÇÃO DO INFLAMASSOMA COM AS DOENÇAS RESPIRATÓRIAS

Luana Matias Teixeira, Isabella Silva Barros, Gabriel Soubiê de Sicco,
Bruno Vinicius de Aquino Mendes, Mariana Scatolin Pinatti, Cristiane Tefé-Silva, Karina Furlani Zoccal

SILVA, Denise Rossato; MELLO, Fernanda Carvalho de Queiroz; MIGLIORI, Giovanni Battista. Tuberculosis series 2020. **Jornal Brasileiro de Pneumologia** [online], v. 46, n. 02, p. e20200027, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20200027>.

SINGH, S. P.; PRITAM, M.; PANDEY, B.; YADAV, T. P. Microstructure, pathophysiology, and potential therapeutics of COVID-19: A comprehensive review. **Journal of medical virology**, v. 93, n. 1, p. 275–299, 2021. Doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.26254>

SMITH, C. J.; PERFETTI, T. A.; RUMPLE, M. A.; RODGMAN, A.; DOOLITTLE, D. J. "IARC Group 2B carcinogens" reported in cigarette mainstream smoke. **Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association**, v. 39, n. 2, p. 183–205, 2001. Doi: [https://doi.org/10.1016/s0278-6915\(00\)00164-2](https://doi.org/10.1016/s0278-6915(00)00164-2)

SPITZ, M. R.; WEI, Q.; DONG, Q.; AMOS, C. I.; WU, X. Genetic susceptibility to lung cancer: the role of DNA damage and repair. **Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology**, v. 12, n. 8, p. 689–698, 2003.

STERN, J.; PIER, J.; LITONJUA, A. A. Asthma epidemiology and risk factors. **Seminars in immunopathology**, v. 42, n. 1, p. 5–15, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00281-020-00785-1>

SUNG, H.; FERLAY, J.; SIEGEL, R. L.; LAVERSANNE, M.; SOERJOMATARAM, I.; JEMAL, A.; BRAY, F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209–249, 2021. Doi: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>

SWANSON, K. V.; DENG, M.; TING, J. P. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics. *Nature reviews. Immunology*, v. 19, n. 8, p. 477–489, 2019. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0165-0>

TEUWEN, L.-A.; GELDHOF, V.; PASUT, A.; CARMELIET, P. COVID-19: the vasculature unleashed. **Nature Reviews Immunology**, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0343-0>

THEOFANI, E.; SEMITEKOLOU, M.; MORIANOS, I.; SAMITAS, K.; XANTHOU, G. Targeting NLRP3 Inflammasome Activation in Severe Asthma. **Journal of clinical medicine**, v. 8, n. 10, p. 1615, 2019. Doi: <https://doi.org/10.3390/jcm8101615>

THOMAS, M.; BOMAR, P. A. Upper Respiratory Tract Infection. In: **StatPearls** [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532961/>

TRAVIS, W. D. Patologia do Câncer de Pulmão: Conceitos Atuais. **Clínicas em Medicina Torácica**, v. 41, n. 1, p. 67-85, mar. 2020. DOI: 10.1016/j.ccm.2019.11.001.

TUDER, R. M.; PETRACHE, I. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 122, n. 11, p. 4300, 2012. Doi: <https://doi.org/10.1172/JCI66725>

WANG, Z.; ZHANG, S.; XIAO, Y.; ZHANG, W.; WU, S.; QIN, T.; YUE, Y.; QIAN, W.; LI, L. NLRP3 Inflammasome and Inflammatory Diseases. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2020, p. 4063562, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1155/2020/4063562>

WIERSINGA, W. J.; RHODES, A.; CHENG, A. C.; PEACOCK, S. J.; PRESCOTT, H. C. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID19): A Review. **JAMA**, v. 324, n. 8, p. 782–793, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

INTERAÇÃO DO INFLAMASSOMA COM AS DOENÇAS RESPIRATÓRIAS

Luana Matias Teixeira, Isabella Silva Barros, Gabriel Soubiê de Sicco,
Bruno Vinicius de Aquino Mendes, Mariana Scatolin Pinatti, Cristiane Tefé-Silva, Karina Furlani Zoccal

WILLIAMS, E. J.; NEGEWO, N. A.; BAINES, K. J. Role of the NLRP3 inflammasome in asthma: Relationship with neutrophilic inflammation, obesity, and therapeutic options. **The Journal of allergy and clinical immunology**, v. 147, n. 6, p. 2060–2062, 2021. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.04.022>

ZAIM, S.; CHONG, J. H.; SANKARANARAYANAN, V.; HARKY, A. COVID-19 and Multiorgan Response. **Current problems in cardiology**, v. 45, n. 8, p. 100618, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2020.100618>

ZHANG, J.; XU, Q.; SUN, W.; ZHOU, X.; FU, D.; MAO, L. New Insights into the Role of NLRP3 Inflammasome in Pathogenesis and Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Journal of inflammation research**, v. 14, p. 4155–4168, 2021. Doi: <https://doi.org/10.2147/JIR.S324323>

ZHAO, N.; DI, B.; XU, L. L. The NLRP3 inflammasome and COVID-19: Activation, pathogenesis and therapeutic strategies. **Cytokine & growth factor reviews**, v. 61, p. 2–15, 2021. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2021.06.002>

ZHENG, M. Classification and Pathology of Lung Cancer. **Surgical oncology clinics of North America**, v. 25, n. 3, p. 447–468, 2016. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.soc.2016.02.003>

ZUMLA, A.; CHAN, J. F.; AZHAR, E. I.; HUI, D. S.; YUEN, K. Y. Coronaviruses - drug discovery and therapeutic options. **Nature reviews. Drug discovery**, v. 15, n. 5, p. 327–347, 2016. Doi: <https://doi.org/10.1038/nrd.2015.37>