

Nome do aluno: Graciella Angelica Mingardi¹
Nome do orientador: Carla Pagliari²

Graciella Angelica Mingardi¹; Carla Pagliari^{1, 2}

1-Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – PIBIC 2025
2-Departamento de Patologia, FMUSP
gragelic@gmail.com

INTRODUÇÃO

- A dengue é uma infecção viral da família Flaviviridae, transmitida pela fêmea do mosquito *Aedes spp.*, sendo uma das arboviroses de maior prevalência em regiões tropicais e subtropicais. O vírus da dengue (DENV) possui quatro sorotipos conhecidos (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4), e entender seu mecanismo de ação é fundamental para a saúde pública, visto que não há um tratamento específico para a doença (CASTILLO RAMÍREZ; URCUQUI-INCHIMA, 2015; UPASANI et al., 2020).
- As lesões renais agudas, embora incomuns, estão associadas ao agravamento dos sintomas e ao aumento da mortalidade em casos graves. Estudos demonstram que alterações glomerulares e vasculares podem estar relacionadas a um desequilíbrio na resposta imune do hospedeiro, com destaque para a elevada expressão de citocinas como IL-17 e IL-18 (PAGLIARI et al., 2016). A necessidade de investigar novos marcadores para compreender os mecanismos que levam ao dano renal é, portanto, evidente (PAGLIARI et al., 2016; PAGLIARI et al., 2024).
- Nesse contexto, os receptores do tipo NOD-like (NLRs), como NLRP1 e NLRP3, são essenciais para a ativação de complexos proteicos chamados inflamassomos, que participam da resposta imune inata. A ativação desses inflamassomos é crucial para a resposta contra o DENV, podendo levar à produção de citocinas pró-inflamatórias e à morte celular programada, influenciando diretamente na evolução clínica da doença (WU et al., 2013).

OBJETIVO

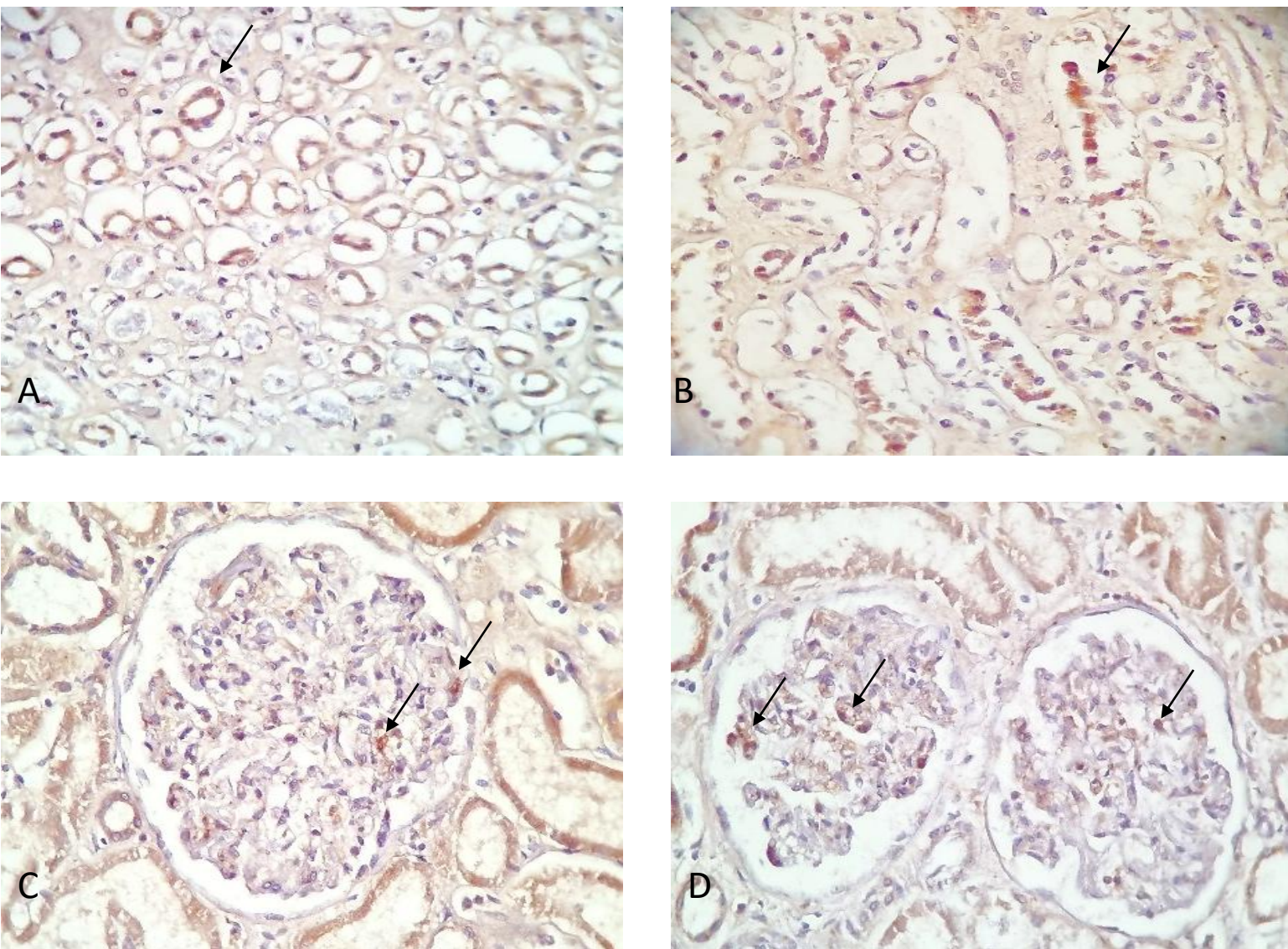
Investigar a participação dos inflamassomos NLRP1 e NLRP3 em lesões renais de pacientes diagnosticados com dengue grave através de ensaio imunohistoquímico e compreender o mecanismo inflamatório na progressão da doença.

MATERIAL E MÉTODOS

- 18 amostras de lesões renais provenientes de necropsias de casos diagnosticados com dengue grave;
- A seleção dos casos foi baseada em dados clínicos, laboratoriais e imunohistoquímicos, com detecção prévia de antígenos virais nas amostras;
- Fragmentos teciduais foram fixados e processados para análise histológica e imunohistoquímica;
- Imunohistoquímica com anticorpos anti-NLRP1 (NB100-56148) e NLRP3 (NBP1-90207) - Novus;
- Sistema de polímeros NOVOLINK, marca Leica/Novocastra;
- A quantificação dos eventos foi realizada em 20 glomérulos, em aumento de 400 vezes.
- Análise qualitativa (positivo ou negativo) em túbulos proximais e distais.

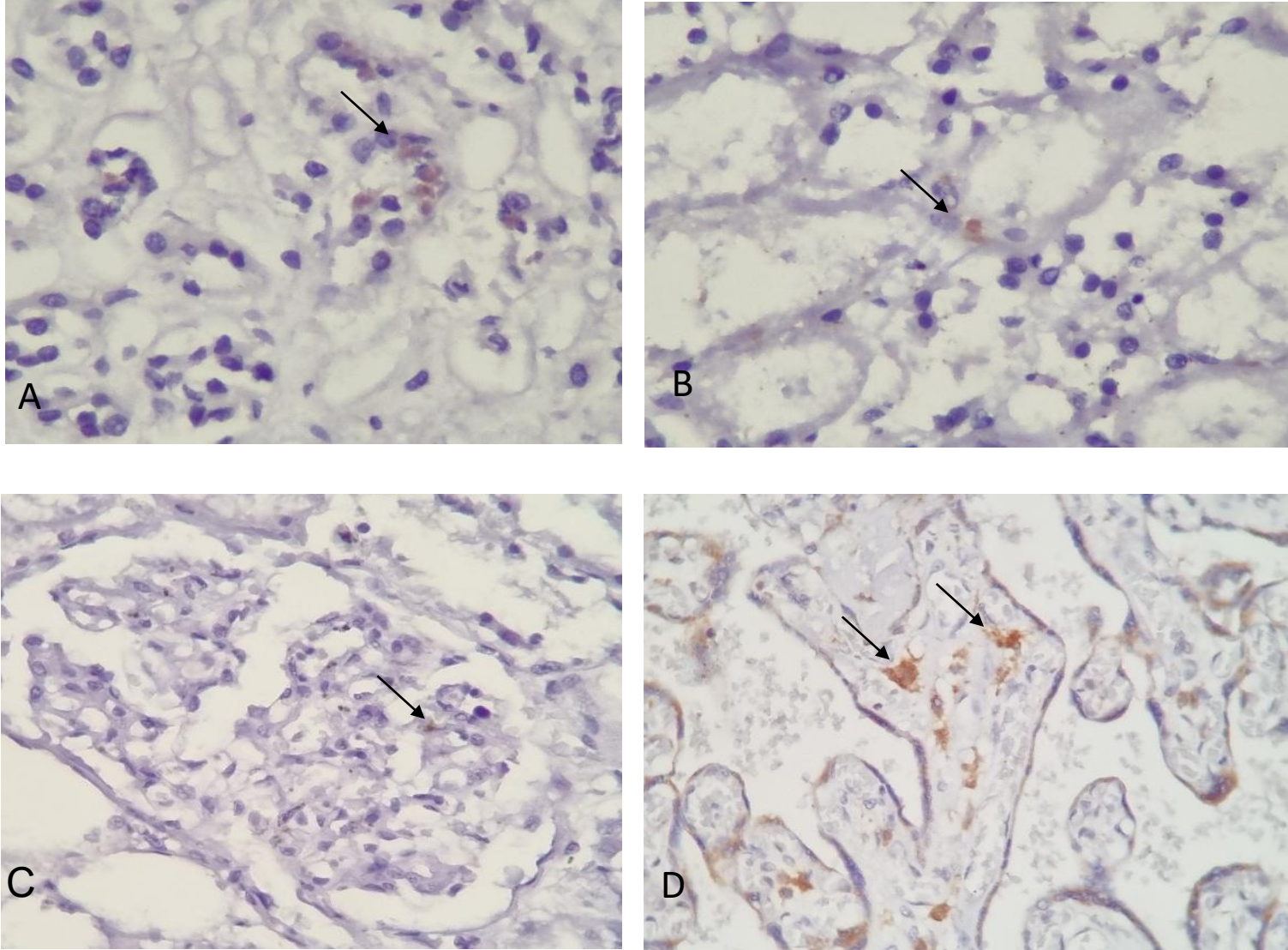
RESULTADOS

NLRP1		
Caso	Glomérulos	Túbulos
A10-187	0,3	(-)
A10-236	0	(+)
A10-233	0	(-)
A10-121	0	(-)
A10-277	0	(+)
A10-299	0,1	(-)
A10-238	0	(-)
A10-140	0,3	(-)
A10-198	0	(-)
A10-356	0,3	(+)
A10-470	0,7	(+)
A10-884	0,05	(+)
A10-325	0	(+)
A10-179	0	(+)
A10-320	0	(+)
A10-385	0,2	(-)
A10-347	0,25	(+)
A10-173	0,2	(+)
Total de casos positivos	9	10



Rim, dengue. Expressão de NLRP1 em túbulos (A e B) e células glomerulares (C e D) (seta). Reação imunohistoquímica evidenciada em castanho. Aumento original x400.

NLRP3		
Caso	Glomérulos	Túbulos
A10-187	0	(-)
A10-236	0,15	(+)
A10-233	0	(-)
A10-121	0	(-)
A10-277	0	(-)
A10-299	0	(-)
A10-238	0	(-)
A10-140	0	(-)
A10-198	0	(-)
A10-356	0	(+)
A10-470	0	(-)
A10-884	0	(-)
A10-325	0	(-)
A10-179	0	(-)
A10-320	0	(-)
A10-385	0	(-)
A10-347	0	(-)
A10-173	0	(-)
Total de casos positivos	1	2



Rim, dengue. Discreta expressão de NLRP3 em túbulos (A e B) e células glomerulares (C) (seta). Em D, positividade em lâmina controle de reação (placenta). Reação imunohistoquímica evidenciada em castanho. Aumento original x400.

CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo evidenciaram uma maior expressão do marcador NLRP1 em comparação ao NLRP3 nos espécimes de lesões renais. Este achado indica a possível ativação de uma via inflamatória alternativa e mais independente na formação dos inflamassomos. Corroborando esse resultado, estudo recente evidenciou que o vírus da dengue (DENV) pode induzir a ativação do inflamassomo de forma independente de NLRP3 (WONG et al., 2024). Ao considerarmos resultados prévios de baixa expressão de moléculas associadas à necroptose (RIPK3 e MLKL), aliada à reduzida expressão de NLRP3 observada no presente trabalho, podemos sugerir uma atividade desregulada das vias inflamatórias e da morte celular. O aumento observado da expressão do NLRP1 pode estar relacionado a essa resposta imune inata desregulada, contribuindo para o agravamento das lesões renais e aumentado da gravidade dos casos. Esses achados reforçam a importância do entendimento em relação ao desenvolvimento e agravamento em infecções por DENV e podem contribuir para a compreensão do complexo mecanismo imunopatogênico na dengue grave.

REFERÊNCIAS

CASTILLO RAMIREZ, J. A.; URCUQUI-INCHIMA, S. Dengue virus control of type I IFN responses: a history of manipulation and control. **Journal of Interferon and Cytokine Research**, v. 35, n. 6, p. 421–430, 2015¹.
PAGLIARI, C. et al. Human kidney damage in fatal dengue hemorrhagic fever: results of glomeruli injury mainly induced by IL-17. **Journal of Clinical Virology**, v. 75, p. 16–20, 2016³.
PAGLIARI, C. et al. Mechanisms of programmed cell death associated to severe dengue in human renal lesions. **Microbial Pathogenesis**, v. 194, p. 106794, 2024⁴.
WONG, M. P. et al. The inflammasome pathway is activated by dengue virus non-structural protein 1 and is protective during dengue virus infection. **PLoS Pathogens**, v. 20, n. 4, e1012167, 2024⁵.
WU, M. F. et al. CLEC5A is critical for dengue virus-induced inflammasome activation in human macrophages. **Blood**, v. 121, n. 1, p. 95–106, 2013⁶.

APOIO FINANCEIRO