

REVISÃO

Novas informações sobre piroptose no pênfigo: da estrutura celular ao direcionamento terapêutico ☆☆☆



Jiazhen Chen ^{a,b}, Zezhi He ^{a,b}, Xiangnong Dai ^{a,b}, Sifan Lin ^{a,b}, Jiahui Liu ^{a,b} e Xingdong Ye ^{a,b,*}

^a Guangzhou Dermatology Hospital, Guangzhou, Guangdong, China

^b Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong, China

Recebido em 20 de maio de 2024; aceito em 28 de julho de 2024

PALAVRAS-CHAVE

Inflamação;
Morte celular;
Pênfigo;
Piroptose

Resumo

Fundamentos: O pênfigo é doença bolhosa autoimune em que os autoanticorpos têm como alvo os antígenos desmogleína (Dsg) nos queratinócitos, desencadeando a via p38 MAPK, internalização de Dsg, dissolução desmossômica e apoptose dos queratinócitos, essencial para a formação de bolhas. Pesquisas recentes indicam que a piroptose dos queratinócitos pode exacerbar a acantólise e retardar a cicatrização de feridas. Os tratamentos atuais, incluindo corticosteroides e imunossupressores, são eficazes, mas têm efeitos colaterais significantes, como demora na cicatrização das feridas e aumento do risco de infecção. Entender esses processos inflamatórios é crucial para o desenvolvimento de tratamentos eficazes para o pênfigo.

Métodos: Realizou-se revisão abrangente da literatura, analisando achados recentes sobre a regulação positiva de proteínas relacionadas à piroptose no pênfigo.

Resultados: Os achados do presente estudo destacam regulação positiva significativa de proteínas relacionadas à piroptose, que desempenham papel crucial na resposta inflamatória e na formação das bolhas características do pênfigo. Proteínas-chave como as citocinas IL-1 β , IL-18, High Mobility Group Box-1 (HMGB1) e Parkin, juntamente com receptores semelhantes a NOD e receptores P2X7, foram identificadas como essenciais para facilitar a piroptose. O estudo também discute potenciais abordagens terapêuticas visando essas proteínas para modular o desenvolvimento da doença de forma eficaz.

Limitações do estudo: Este estudo teve como objetivo investigar o papel da piroptose na patogênese do pênfigo, concentrando-se em seu potencial como novo alvo terapêutico.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2024.07.015>

☆ Como citar este artigo: Chen J, He Z, Dai X, Lin S, Liu J, Ye X. New insights into pyroptosis in pemphigus: from cellular structure to therapeutic targeting. An Bras Dermatol. 2025;100:520–6.

☆☆ Trabalho realizado no Guangzhou Dermatology Hospital, Guangzhou, Guangdong, China.

* Autor para correspondência.

E-mail: yxingdong@qq.com (X. Ye).

Conclusões: A piroptose contribui significativamente para a patogênese do pênfigo e representa alvo promissor para terapia. Visar moléculas específicas envolvidas na via da piroptose oferece potencial para desenvolver tratamentos mais precisos e menos tóxicos, possibilitando a mudança das terapias tradicionais para estratégias terapêuticas direcionadas.

© 2025 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

A piroptose é um tipo de morte celular programada que ocorre em ambiente altamente inflamatório, caracterizada por lise celular, edema, criação de poros na membrana celular e liberação de conteúdo celular e mediadores pró-inflamatórios, todos os quais levam à morte celular. A piroptose difere fundamentalmente da apoptose e necrose na forma e no mecanismo celular, e está envolvida em uma variedade de processos biológicos, incluindo defesa imunológica, resposta inflamatória e progressão da doença. O papel da acantólise no pênfigo atraiu recentemente muito interesse de pesquisa.

Pênfigo é doença bolhosa autoimune da pele caracterizada pela falta de fixação entre os queratinócitos (QCs) da epiderme ou da mucosa, resultando na formação de bolhas. Autoanticorpos patogênicos contra o antígeno desmogleína (Dsg) ativam diversas vias de sinalização, que contribuem para o desenvolvimento da doença. A patogênese do pênfigo é atualmente baseada em quatro teorias: a hipótese de compensação da Dsg,¹ a hipótese de impedimento estérico,² a teoria multipatogênica/teoria de múltiplos *hits*; e a teoria da lise apoptótica.³ Os autoanticorpos têm como alvo específico moléculas de adesão entre QCs epidérmicos e mucosos, como Dsg1 e Dsg3, causando disjunção celular e formação de bolhas. Além dos efeitos mediados por anticorpos, o pênfigo causa alterações na transdução de sinal intracelular, como resposta ao estresse do retículo endoplasmático,⁴ recombinação citoesquelética,⁵ liberação de mediadores inflamatórios,⁶ e apoptose,⁷ e piroptose.⁸

É essencial entender as implicações clínicas da piroptose no pênfigo. Clinicamente, os pacientes com pênfigo apresentam lesões erosivas com maior dificuldade de cicatrização em comparação à pele normal, e essas erosões são propensas a infecções bacterianas ou virais. Investigar se a piroptose desempenha papel significativo nessas manifestações clínicas é crucial. A piroptose, por meio da liberação de mediadores pró-inflamatórios, pode exacerbar o ambiente inflamatório, levando ao retardo na cicatrização e ao aumento da suscetibilidade a infecções em pacientes com pênfigo. Entender a contribuição da piroptose para esses aspectos clínicos pode ajudar no desenvolvimento de terapias direcionadas que facilitem a cicatrização de feridas e reduzam as taxas de infecção, melhorando assim o tratamento geral do pênfigo. Este estudo resume os desenvolvimentos científicos sobre a piroptose no pênfigo.

Modo de ativação da piroptose

A piroptose é causada pela ativação de inflamossomos por meio de duas vias principais: clássica e não clássica.^{9,10} Os receptores *Toll-Like* (TLR) ou *Nod-Like* (NLR) na superfície celular reconhecem padrões moleculares patogênicos ou relacionados a lesões, o que ativa a cascata piroptótica

na via clássica. Como resultado, é gerado o inflamossomo que é um complexo proteico que ativa o precursor pró-Caspase-1 quando reconhece a presença de um patógeno ou dano celular. A ativação da Caspase-1 causa a clivagem da proteína Gasdermin-D (GSDMD), resultando na formação de GSDMD-N. GSDMD-N então causa poros na membrana celular, resultando em alterações na pressão osmótica, edema celular e, por fim, ruptura da membrana.¹¹ A Caspase-1 promove a produção e liberação de citocinas inflamatórias IL-1 β e IL-18, desencadeando a resposta inflamatória.

Componentes bacterianos, como lipopolissacarídeos (LPS), podem ativar Caspase-4/5/11 por meio de um método não tradicional.¹² Caspases 4, 5 e 11 ativam o canal Pannexin-1, que propicia que a célula libere ATP no espaço extracelular. Isso ativa o canal P2X7 na membrana celular, fazendo com que se desenvolvam poros na membrana e o processo de piroptose comece. A Pannexin-1 ativada estimula o inflamossomo NLRP3 ao liberar íons de potássio, resultando na criação e liberação de IL-1 β e IL-18. Esse processo completa a liberação de fatores inflamatórios, acelerando o avanço da inflamação.¹³

Expressão de proteína relacionada à piroptose no pênfigo

Proteína secretora: citocina

As moléculas pró-inflamatórias da família IL-1, IL-1 β e IL-18 desempenham papel crucial na piroptose (mostrado na parte esquerda da [fig. 1](#)). Pesquisas indicam que pacientes com pênfigo ativo não tratado têm altos níveis de IL-1 β no soro e tecidos,^{14–16} mas pacientes em remissão têm níveis baixos. A expressão aumentada de IL-1 β pode contribuir diretamente para o processo de inflamação e lesões no pênfigo. Os níveis de IL-1 β lacrimal em pacientes com pênfigo estavam substancialmente elevados em comparação com aqueles de controles saudáveis, como determinado por Feng J et al. em lágrimas de pacientes com pênfigo.¹⁷ Huang et al. utilizaram tecnologia de *microarray*, enriquecimento GO e análise da via KEGG para mostrar que genes relacionados à infiltração de monócitos eram altamente expressos em lesões de pele de pacientes com pênfigo, com densa infiltração de neutrófilos, alta expressão da via de sinalização IL-17 em lesões de pele e monócitos de sangue periférico, e os monócitos de sangue periférico responderam acentuadamente à IL-1.¹⁸ A IL-1 é indutor potente de IL-17, que por sua vez recruta células da medula óssea que secretam IL-1,¹⁹ o que implica que pode haver um ciclo de retroalimentação positivo no pênfigo, com a IL-1 amplificando a inflamação do pênfigo por meio de vias de sinalização relacionadas à IL-17. Hebert et al. descobriram expressão significativamente elevada de genes codificadores de citocinas pró-inflamatórias

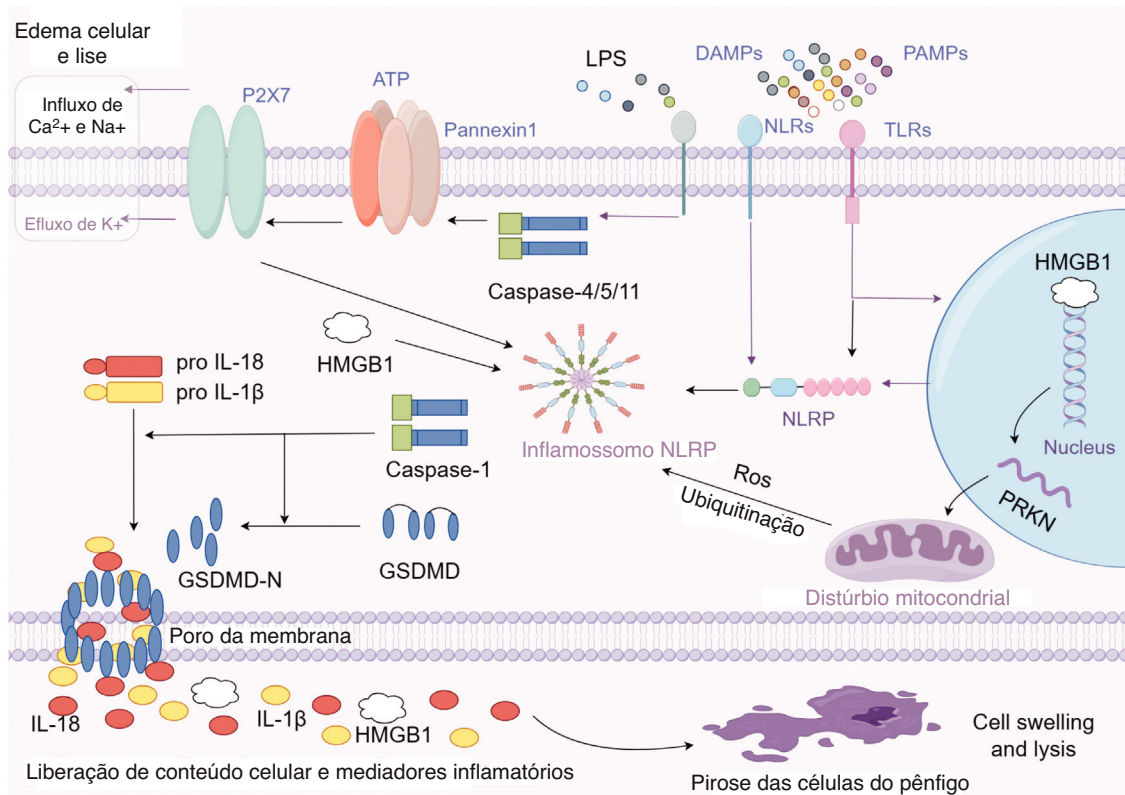


Figura 1 DAMPs e PAMPs são “padrões moleculares associados a lesões” e “padrões moleculares associados a patógenos”, respectivamente, que são identificados por receptores de reconhecimento de padrões em células, como TLRs (*Toll-Like Receptors*) e NLRs (*NOD-Like Receptors*), para desencadear e disseminar uma resposta imune. Inflamossomos são complexos multiproteicos que incluem proteínas NLRP e são essenciais para a imunidade inata e a ativação de respostas inflamatórias. Enzimas conhecidas como caspases são proteases que são cruciais em respostas inflamatórias e morte celular programada. Caspase-1 e caspase-4/5/11 são mostradas na imagem; elas ativam inflamossomos e clivam citocinas pró-inflamatórias. GSDMD (gasdermina-D): Após a clivagem pela caspase-1, GSDMD-N forma poros na membrana celular, levando à liberação do conteúdo celular, incluindo IL-1 β , IL-18 e HMGB1. Após estimulação por ATP extracelular, o receptor P2X7 abre e permite o fluxo dos íons, alterando as concentrações intracelulares. Essa mudança iônica estimula a abertura dos canais Pannexin1, facilitando a liberação de ATP e outros mediadores inflamatórios. Essa liberação de ATP e fluxo de íons através dos canais P2X7 e Pannexin1 é etapa fundamental na ativação do inflamossomo, levando à piroptose.

IL-1 β , IL-23p19 e IL-12p35 em células B autorreativas de pacientes com pênfigo usando reação em cadeia de polimerase quantitativa.²⁰ Em um estudo de Narbutt et al., foi observado que citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , TNF- α e IL-6) eram mais expressas em células incubadas com anticorpos de pênfigo de pacientes em atividade, em remissão e saudáveis.²¹ Feliciani et al. criaram um modelo de *knockout* do gene IL-1 em camundongo e injetaram anticorpos de pênfigo. Eles descobriram que animais com produção reduzida de IL-1 β tiveram menor incidência de pênfigo do que o grupo controle. Isso sugere que a IL-1 β promove a ocorrência ou o desenvolvimento de pênfigo. Animais *knockout* para IL-1 exibiram acantólise, indicando que a IL-1 pode não estar envolvida na fase inicial do pênfigo, mas sim na expansão da inflamação e produção de lesão.²² Em um estudo de Kailash C et al.,²³ os níveis séricos do antagonista do receptor de IL-1 (Ra) aumentaram em pacientes com pênfigo em remissão. Isso sugere que IL-1 Ra pode inibir o efeito inflamatório de IL-1 β e aliviar a doença. Os inibidores de IL-1 também podem ser eficazes no tratamento do pênfigo.

Proteínas estruturais e moléculas de sinalização: HMGB1

High Mobility Group Box-1 (HMGB1) é proteína de ligação à cromatina não histona encontrada nos núcleos de todas as células de mamíferos e desempenha múltiplas funções biológicas, incluindo regular a estrutura e a função do DNA dentro da célula e atuar como molécula de sinalização pró-inflamatória fora da célula. Na célula, a HMGB1 participa da replicação, reparo, transcrição e remodelação da cromatina do DNA. Quando as células são danificadas ou estão inflamadas, a HMGB1 pode ser liberada fora da célula, atuando como molécula de sinalização extracelular envolvida na inflamação, reparo de tecidos e regulação imunológica. A liberação de HMGB1 é considerada marcador importante de dano e morte celular, e tem a capacidade de ativar o sistema imunológico, induzir e aumentar a resposta inflamatória. A piroptose causa a liberação de conteúdo celular, incluindo HMGB1, que ativa o inflamossomo, levando à produção e liberação de fatores inflamatórios como IL-1 β e IL-18. Por outro lado, a HMGB1 pode ativar células imunes

e direcionar o desenvolvimento de resposta imune ligando-se a uma variedade de receptores, incluindo o receptor RAGE (receptor para produtos finais de glicação avançada) e TLRs (mostrado na parte direita da [fig. 1](#)). Esse efeito promove a formação e progressão da inflamação durante a piroptose.^{24,25} Li et al. investigaram os níveis séricos de HMGB1, bem como a expressão tecidual de HMGB1 e seu receptor RAGE em pacientes com pênfigo. Eles descobriram que os níveis séricos de HMGB1 eram significativamente maiores em pacientes com pênfigo do que em pacientes com penfigoide bolhoso e populações controle saudáveis, e os níveis séricos de HMGB1 eram significativamente maiores em pacientes com pênfigo antes do tratamento do que após o tratamento. HMGB1 é abundante no citoplasma de células epidérmicas de pacientes com pênfigo, enquanto a expressão de HMGB1 na pele saudável e no penfigoide bolhoso é quase inteiramente confinada ao núcleo.²⁶ A alteração no nível de HMGB1 está intimamente relacionada à atividade da doença e à resposta ao tratamento, o que implica que HMGB1 pode ser parte importante do mecanismo patológico do pênfigo, e pode ser tanto biomarcador de atividade da doença quanto indicador do resultado do tratamento.

Proteínas funcionais relacionadas à mitocôndria: Parkin

Parkin, codificada pelo gene *PRKN*, é expressa tanto no citoplasma quanto no núcleo e desempenha papel na degradação de proteínas e na manutenção da função mitocondrial. *Parkin* regula a autofagia, o que ajuda a manter a homeostase mitocondrial. Mitocôndrias disfuncionais podem produzir padrões moleculares associados a danos (DAMPs, do inglês *damage-associated molecular patterns*) e espécies reativas de oxigênio (EROs), que são conhecidas por ativar o inflamossomo e causar piroptose. Mutações ou disfunções do *PRKN* predisõem à inflamação e criam ambientes pirogênicos. As proteínas *parkin*, por outro lado, estão envolvidas na regulação da degradação de proteínas em células através do sistema ubiquitina-proteassoma (UPS, do inglês *ubiquitin-proteasome system*) e da via da autofagia (mostrado na parte direita da [fig. 1](#)). A proteína *parkin* pode ubiquitinar uma variedade de substratos, reconhecendo e promovendo a degradação de proteínas acentuadamente danificadas ou sobreacumuladas, influenciando assim as vias de sinalização inflamatória.^{27,28} Bumiller-Bini et al. usaram hibridização de *microarray* e regressão logística multivariada para estudar sistematicamente as frequências de alelos e genótipos que codificam todas as 12 cascatas de morte de células maduras em 227 pacientes com pênfigo foliáceo e 194 controles. Foi descoberto que o gene da morte celular pirogênica *PRKN* é fator de proteção para o pênfigo foliáceo.²⁹ Isso sugere que o gene *PRKN* pode desempenhar papel protetor em pacientes com pênfigo, pois sua função normal promove a saúde mitocondrial, reduz a resposta inflamatória e inibe o processo de morte por combustão. Essa descoberta lança nova luz sobre a patogênese do pênfigo.

Proteínas com funções na resposta e modulação da inflamação: NLR

Os receptores do tipo domínio de oligomerização de ligação de nucleotídeos (receptores *NOD-like*, também conhecidos

como NLR) são um grupo de proteínas com mais de 20 subtipos, incluindo NOD1, NOD2, NLRP1, NLRP3 e NLRC4 (também conhecidos como IPAF), que são receptores de reconhecimento de padrões intracelulares (PRRs, do inglês *pattern recognition receptors*). Esses receptores ativam respostas inflamatórias e vias de morte celular em mecanismos de defesa do hospedeiro, reconhecendo moléculas endógenas, bactérias, vírus e corpos estranhos tóxicos no citoplasma.^{30,31} Além disso, o NLR pode interagir com outras proteínas de sinalização para formar um inflamossomo, que ativa vias de sinalização inflamatórias a jusante. Os corpos inflamatórios da família de proteínas NLR ativam a caspase, resultando na maturação de substratos da caspase-1, como IL-1 β e IL-18, que iniciam respostas imunes e inflamatórias. Shamsabadi et al. usaram a reação em cadeia de polimerase em tempo real para descobrir que os níveis de mRNA de NLRP1 e IPAF em pacientes com pênfigo ativo eram significativamente maiores do que em controles saudáveis.¹⁵ A regulação positiva de NLRP1 e IPAF em pacientes com pênfigo pode indicar a ativação excessiva desses agentes inflamatórios (mostrado na parte central da [fig. 1](#)). Mediadores inflamatórios como IL-1 β e IL-18 também podem contribuir para a inflamação e lesões da pele. Esses achados indicam que a família de proteínas NLR, que está relacionada à piroptose, pode desempenhar papel importante na patogênese do pênfigo.

Proteína de canal de membrana: P2XR

O receptor de proteína P2X do canal de membrana (P2XR) é uma classe de receptores de canal iônico composta por sete subtipos, P2X1–P2X7, que pertencem ao canal iônico dependente de ATP na superfície celular. O ATP extracelular ativa esses receptores, fazendo com que íons de cálcio (Ca²⁺) e de sódio (Na⁺) entrem na célula e íons de potássio (K⁺) saiam. Os receptores P2X estão mais intimamente relacionados à piroptose. A ativação sustentada do P2X7 causa liberação de ATP extracelular, efluxo de íons K⁺, ativação do inflamossomo e ativação da caspase-1, que promove a secreção de IL-1 β e IL-18. Além disso, a ativação do receptor P2X7 aumenta a permeabilidade da membrana e promove a liberação de conteúdo celular, como fatores pró-inflamatórios^{32,33} (mostrado na parte superior da [fig. 1](#)). Esses fatores podem causar ou exacerbar a piroptose. Malheiros et al. compararam os perfis de expressão gênica de todo o genoma de células T CD4⁺ periféricas entre diferentes subgrupos de pacientes com pênfigo foliáceo e indivíduos saudáveis, descobrindo que o gene *P2XR* era altamente expresso em pacientes com pênfigo não tratado.³⁴ Também é proposto que os receptores ATP e P2X desempenham papéis importantes na inflamação tecidual e na piroptose celular no pênfigo.

Relação entre piroptose e acantólise

A relação entre piroptose e acantólise pode girar principalmente em torno da resposta inflamatória desencadeada pela piroptose e seu impacto prejudicial na integridade do tecido cutâneo. Piroptose é forma de morte celular programada que envolve ativação do inflamossomo, formação de poros e subsequente lise celular. Está associada a várias condições

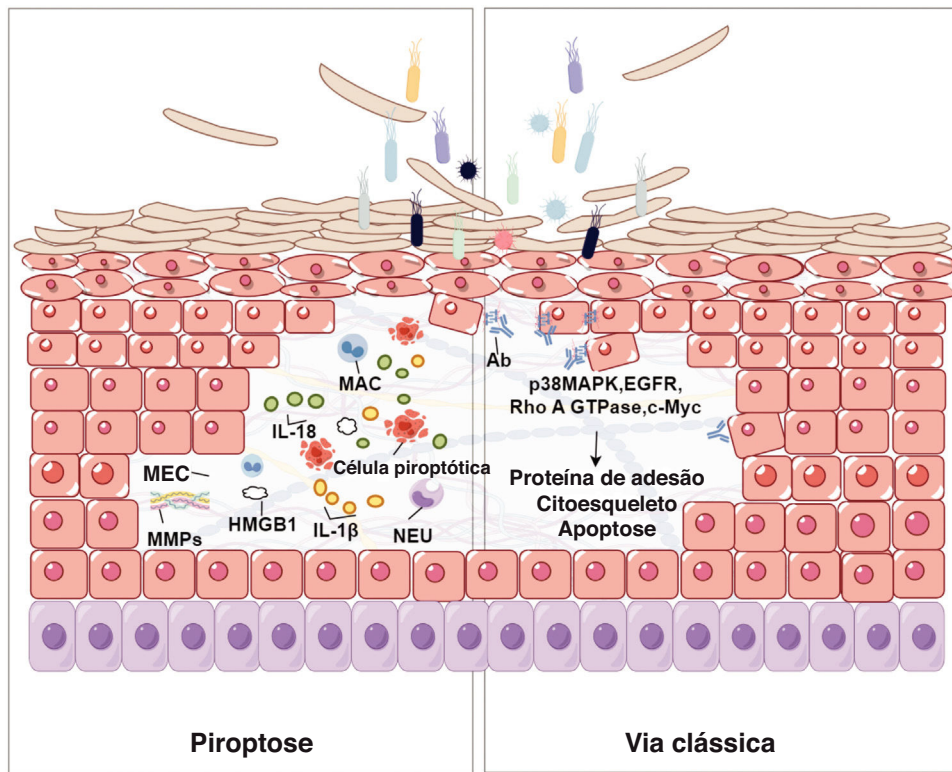


Figura 2 Relação entre piroptose e acantólise na epiderme. Células piroptóticas, caracterizadas pela formação de poros mediados por gasdermina, liberam citocinas pró-inflamatórias, como IL-1β e IL-18. Essas citocinas atraem neutrófilos (NEU) e macrófagos (MAC), acentuando o ambiente inflamatório. O estresse oxidativo resultante e a produção de metaloproteínases da matriz (MMPs) podem degradar a matriz extracelular (MEC), enfraquecendo a integridade estrutural da epiderme e levando ao destacamento de queratinócitos, um processo conhecido como acantólise. Essa figura ilustra a interação complexa entre morte celular, inflamação e ruptura do tecido na patogênese de lesões bolhosas na pele. A parte direita da figura mostra a via clássica da acantólise no pênfigo. A interação bacteriana desencadeia a produção de anticorpos, ativando moléculas de sinalização (p38 MAPK, EGFR, Rho A GTPase, c-Myc), que afetam o citoesqueleto e as proteínas de adesão, levando ao destacamento celular e à apoptose.

inflamatórias e autoimunes. Acantólise significa perda de adesão entre os queratinócitos na epiderme, produzindo lesões bolhosas. Durante a piroptose, as proteínas gasdermin formam poros na membrana celular, causando edema e ruptura celular. Esse processo desencadeia a liberação de quantidades substanciais de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1β e IL-18, promovendo ambiente inflamatório que pode agravar as lesões da pele. Essas citocinas promovem várias respostas imunológicas, incluindo a migração de leucócitos e a produção de outros mediadores inflamatórios, que podem agravar ainda mais a acantólise³⁵ (fig. 2). A piroptose é comumente ativada em resposta a patógenos intracelulares, resultando em inflamação da pele. Nesse processo, o estresse oxidativo induz disfunção mitocondrial e a geração de EROs, que exacerbam o dano celular e a inflamação. Além disso, o óxido nítrico (ON) liberado durante a piroptose aumenta a produção de metaloproteínases da matriz (MMPs, do inglês *matrix metalloproteinases*) e citocinas inflamatórias, interrompendo a integridade da matriz extracelular (MEC) e levando a lesões cutâneas.^{36–38} Em doenças inflamatórias crônicas da pele, como eczema, dermatite seborreica ou psoríase, a exacerbação dos sintomas pode ser atribuída às citocinas pró-inflamatórias liberadas durante a piroptose.^{35,39,40} A inflamação persistente compromete a integridade estrutural da pele, tornando-a mais suscetível

vel a alterações acantolíticas. Níveis elevados de citocinas inflamatórias, incluindo IL-18 e IL-1β, foram documentados em várias doenças da pele, sugerindo seu papel potencial na relação da piroptose com a acantólise. Essas fontes fornecem uma compreensão abrangente de como a piroptose contribui para a patogênese da acantólise ao liberar mediadores inflamatórios, causando estresse oxidativo e resultando em lesão tecidual. Essas informações oferecem conhecimentos valiosos sobre potenciais alvos terapêuticos para tratar doenças de pele relacionadas a esses processos.

Tratando pênfigo com alvos relacionados à piroptose

Explorar o papel da piroptose na patogênese do pênfigo e suas implicações terapêuticas requer análise mais aprofundada da ativação da caspase e como os inibidores da caspase, particularmente aqueles que têm como alvo a caspase-1, podem ajudar a tratar a doença. Classicamente, os autoanticorpos que interrompem a adesão dos queratinócitos causam acantólise e bolhas no pênfigo. Um estudo recente revela que os processos de morte celular, notavelmente a piroptose, contribuem para sua patogênese. A piroptose é desencadeada por membros da família caspase, como caspase-1, caspase-4, caspase-5 e caspase-11, que

reconhecem patógenos intracelulares ou padrões moleculares relacionados a lesões. Vários estudos em animais, em humanos e em células demonstraram que a ativação da caspase é prejudicial no pênfigo experimental, e os inibidores da pancaspase podem bloquear ou diminuir a acantólise e a formação de bolhas no pênfigo *in vitro* e *in vivo*, respectivamente.^{41–45} Wang et al. usaram a coloração com azul de tripano *in vivo* para avaliar a mortalidade celular e descobriram que YVAD-CHO, um inibidor da caspase-1, poderia diminuir a morte de queratinócitos induzida por PV-IG e a acantólise.⁴⁶ O efeito dos inibidores da caspase-1 específicos para piroptose apoia a importância da piroptose na patogênese do pênfigo e destaca o potencial de usar caspases específicas como alvos no tratamento do pênfigo.

Conclusão e perspectivas

Pênfigo refere-se a uma classe de doenças cutâneas bolhosas autoimunes nas quais a adesão intercelular é perdida em virtude da geração de anticorpos autoimunes. Pesquisas recentes revelaram que a imunidade inata, incluindo o recrutamento de células imunes inatas, a liberação de mediadores inflamatórios e a ativação do sistema de complemento, também desempenham papel significativo no processo patológico do pênfigo. O pênfigo está principalmente ligado à imunidade adaptativa anormal, particularmente autoanticorpos produzidos por células B. Um tipo de morte celular planejada, chamada piroptose, está intimamente ligada à inflamação, resultante do sistema imunológico inato e da ativação do processo inflamatório. No desenvolvimento e progressão do pênfigo, os agentes inflamatórios NLRP, caspase, IL-1 e IL-18, PRKN e P2X são considerados implicados. Ainda são necessárias pesquisas aprofundadas para determinar se a piroptose está ligada à infecção da pele no pênfigo e à erosão refratária. Isso inclui a importância da gasdermina D, a principal proteína da piroptose, sendo expressa no pênfigo e o mecanismo pelo qual moléculas relacionadas à piroptose ativam a piroptose por uma via de sinalização específica. Também não está claro se a piroptose amplia a gama inflamatória do pênfigo. *In vitro* e *in vivo*, inibidores da pancaspase, molécula relacionada à piroptose, previnem ou diminuem a acantólise e o desenvolvimento de bolhas no pênfigo. Também foi demonstrado que os inibidores da caspase-1, uma importante enzima da piroptose, são úteis na prevenção do aparecimento de vesículas; no entanto, mais confirmações experimentais são necessárias. Mais pesquisas são necessárias para determinar o potencial dos antagonistas do receptor de IL-1 no tratamento do pênfigo.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Jiazhen Chen: conduziu uma revisão abrangente da literatura, escreveu o rascunho inicial do manuscrito e criou as figuras.

ZeZhi He: criou as figuras e forneceu os recursos necessários.

Xiangnong Dai: contribuiu para a revisão crítica e edição do manuscrito.

Sifan Lin: contribuiu para a revisão crítica e edição do manuscrito.

Jiahui Liu: supervisionou a pesquisa e forneceu os recursos necessários.

Xingdong Ye: concebeu a ideia original e projetou a estrutura do estudo.

Conflito de interesses

Nenhum.

Agradecimentos

Todas as figuras no manuscrito foram desenhadas com Figdraw. Os autores agradecem a todos que ajudaram a tornar esta iniciativa uma realidade, especialmente ao Guangzhou Science and Technology Bureau (nº 2023A03J0946). Os autores gostariam de agradecer aos editores por seu monitoramento cuidadoso e aos revisores anônimos por suas avaliações completas e críticas úteis ao presente trabalho. Seu conhecimento e ideias atenciosas melhoraram substancialmente a qualidade e a clareza do presente trabalho, pelo que os autores são gratos.

Referências

1. Sielski L, Baker J, DePasquale MC, Attwood K, Seiffert-Sinha K, Sinha AA. Desmoglein compensation hypothesis fidelity assessment in Pemphigus. *Front Immunol.* 2022;13:969278.
2. Furue M, Kadono T. Pemphigus, a pathomechanism of acantholysis. *Australas J Dermatol.* 2017;58:171–3.
3. Ahmed AR, Carrozzo M, Caux F, Cirillo N, Dmochowski M, Alonso AE, et al. Monopathogenic vs multipathogenic explanations of pemphigus pathophysiology. *Exp Dermatol.* 2016;25:839–46.
4. Mihailidou C, Katsoulas N, Panagiotou E, Farmaki E, Sklavounou A, Kiaris H, et al. Endoplasmic reticulum stress is associated with the pathogenesis of pemphigus vulgaris. *Exp Dermatol.* 2016;25:731–3.
5. Gliem M, Heupel WM, Spindler V, Harms GS, Waschke J. Actin reorganization contributes to loss of cell adhesion in pemphigus vulgaris. *Am J Physiol-Cell Physiol.* 2010;299:C606–13.
6. Tavakolpour S, Mahmoudi H, Mirzazadeh A, Balighi K, Darabi-Monadi S, Hatami S, et al. Pathogenic and protective roles of cytokines in pemphigus: a systematic review. *Cytokine.* 2020;129:155026.
7. Grando SA, Bystry J, Chernyavsky AI, Fruscić-Zlotkin M, Gnani-deck R, Lotti R, et al. Apoptolysis: a novel mechanism of skin blistering in pemphigus vulgaris linking the apoptotic pathways to basal cell shrinkage and suprabasal acantholysis. *Exp Dermatol.* 2009;18:764–70.
8. Bumiller-Bini Hoch V, Schneider L, Pompe AE, Lüders E, Hundt JE, Boldt ABW. Marked to die-cell death mechanisms for keratinocyte acantholysis in pemphigus diseases. *Life (Basel).* 2022;12:329.
9. Guo H, Callaway JB, Ting JPY. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics. *Nat Med.* 2015;21:677–87.

10. Gong W, Shi Y, Ren J. Research progresses of molecular mechanism of pyroptosis and its related diseases. *Immunobiology*. 2020;225:151884.
11. Shi J, Zhao Y, Wang K, Shi X, Wang Y, Huang H, et al. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death. *Nature*. 2015;526:660–5.
12. Kayagaki N, Stowe IB, Lee BL, O'Rourke K, Anderson K, Warming S, et al. Caspase-11 cleaves gasdermin D for non-canonical inflammasome signalling. *Nature*. 2015;526:666–71.
13. Kovacs SB, Miao EA. Gasdermins: effectors of pyroptosis. *Trends Cell Biol*. 2017;27:673–84.
14. Huang S, Mao J, Zhou L, Xiong X, Deng Y. The imbalance of gut microbiota and its correlation with plasma inflammatory cytokines in pemphigus vulgaris patients. *Scand J Immunol*. 2019;90:e12799.
15. Shamsabadi RM, Basafa S, Yarahmadi R, Goorani S, Khani M, Kamarehei M, et al. Elevated expression of NLRP1 and IPAF are related to oral pemphigus vulgaris pathogenesis. *Inflammation*. 2015;38:205–8.
16. Rodrigues DBR, Pereira SAL, dos Reis MA, Adad SJ, Caixeta JE, Chiba AM, et al. In situ detection of inflammatory cytokines and apoptosis in pemphigus foliaceus patients. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133:97–100.
17. Abdel Fattah NS, Ebrahim AA, El Okda ES. Lipid peroxidation/antioxidant activity in patients with alopecia areata. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25:403–8.
18. Huang ZX, Qu P, Wang KK, Zheng J, Pan M, Zhu HQ. Transcriptomic profiling of pemphigus lesion infiltrating mononuclear cells reveals a distinct local immune microenvironment and novel lncRNA regulators. *J Transl Med*. 2022;20:182.
19. McGinley AM, Sutton CE, Edwards SC, Leane CM, DeCoursey J, Teixeira A, et al. Interleukin-17A serves a priming role in autoimmunity by recruiting IL-1 β -Producing myeloid cells that promote pathogenic T Cells. *Immunity*. 2020;52:342–56, e6.
20. Hébert V, Petit M, Maho-Vaillant M, Golinski ML, Riou G, Derambure, et al. Modifications of the transcriptomic profile of autoreactive B Cells from pemphigus patients after treatment with rituximab or a standard corticosteroid regimen. *Front Immunol*. 2019;10:1794.
21. Narbutt J, Boncela J, Smolarczyk K, Kowalewski C, Wozniak K, Torzecka JD, et al. Pathogenic activity of circulating anti-desmoglein-3 autoantibodies isolated from pemphigus vulgaris patients. *Arch Med Sci*. 2012;2:347–56.
22. Feliciani C, Toto P, Pour SM, Coscione G, Shivji G, Wang B, et al. In vitro and in vivo expression of interleukin-1a and tumor necrosis factor- α mRNA in pemphigus vulgaris: interleukin-1a and tumor necrosis factor- α are involved in acantholysis. *J Invest Dermatol*. 2000;114:71–7.
23. Bhol KC, Desai A, Kumari S, Colon JE, Ahmed AR. Pemphigus vulgaris: the role of IL-1 and IL-1 receptor antagonist in pathogenesis and effects of intravenous immunoglobulin on their production. *Clin Immunol*. 2001;100:172–80.
24. Chen R, Kang R, Tang D. The mechanism of HMGB1 secretion and release. *Exp Mol Med*. 2022;54:91–102.
25. Scaffidi P, Misteli T, Bianchi ME. Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation. *Nature*. 2002;418:191–5.
26. Li JY, Lu YH, Zhang LW, Zhou PM, Chen T. Increased serum high mobility group box 1 (HMGB1) concentration and the altered expression of HMGB1 and its receptor advanced glycation end-products in pemphigus. *Ann Dermatol*. 2017;29:121.
27. Youle RJ, Narendra DP. Mechanisms of mitophagy. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2011;12:9–14.
28. Choong CJ, Mochizuki H. Involvement of Mitochondria in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci*. 2023;24:17027.
29. Bumiller-Bini V, Cipolla GA, De Almeida RC, Petzl-Erler ML, Augusto DG, Boldt ABW. Sparking fire under the skin? Answers from the association of complement genes with pemphigus foliaceus. *Front Immunol*. 2018;9:695.
30. Franchi L, Warner N, Viani K, Nuñez G. Function of Nod-like receptors in microbial recognition and host defense. *Immunol Rev*. 2009;227:106–28.
31. Kodi T, Sankhe R, Gopinathan A, Nandakumar K, Kishore A. New insights on NLRP3 inflammasome: mechanisms of activation, inhibition, and epigenetic regulation. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2024;19:7.
32. Schmid R, Evans RJ. ATP-Gated P2X receptor channels: molecular insights into functional roles. *Annu Rev Physiol*. 2019;81:43–62.
33. Oken AC, Krishnamurthy I, Savage JC, Lisi NE, Godsey MH, Mansoor SE. Molecular pharmacology of P2X receptors: exploring druggable domains revealed by structural biology. *Front Pharmacol*. 2022;13:925880.
34. Malheiros D, Panepucci RA, Roselino AM, Araújo AG, Zago MA, Petzl-Erler ML. Genome-wide gene expression profiling reveals unsuspected molecular alterations in pemphigus foliaceus. *Immunology*. 2014;143:381–95.
35. Pan Y, Cai W, Huang J, Cheng A, Wang M, Yin Z, et al. Pyroptosis in development, inflammation and disease. *Front Immunol*. 2022;13:991044.
36. Chai R, Li Y, Shui L, Ni L, Zhang A. The role of pyroptosis in inflammatory diseases. *Front Cell Dev Biol*. 2023;11:1173235.
37. Lee HS, Kim WJ. The role of matrix metalloproteinase in inflammation with a focus on infectious diseases. *Int J Mol Sci*. 2022;23:10546.
38. He J, Qin M, Chen Y, Hu Z, Xie F, Ye L, et al. Epigenetic regulation of matrix metalloproteinases in inflammatory diseases: a narrative review. *Cell Biosci*. 2020;10:86.
39. Calabrese L, Fiocco Z, Mellett M, Aoki R, Rubegni P, French LE, et al. Role of the NLRP1 inflammasome in skin cancer and inflammatory skin diseases. *Br J Dermatol*. 2024;190:305–15.
40. Li Y, He Y, Yang F, Liang R, Xu W, Li Y, et al. Gasdermin E-mediated keratinocyte pyroptosis participates in the pathogenesis of psoriasis by promoting skin inflammation. *Br J Dermatol*. 2024;191:385–96.
41. Huda S, Chau B, Chen C, Somal H, Chowdhury N, Cirillo N. Caspase inhibition as a possible therapeutic strategy for pemphigus vulgaris: a systematic review of current evidence. *Biology (Basel)*. 2022;11:314.
42. Pacheco-Tovar D, López-Luna A, Herrera-Esparza R, Avalos-Díaz E. The caspase pathway as a possible therapeutic target in experimental pemphigus. *Autoimmune Dis*. 2011;2011:563091.
43. Gil MP, Modol T, España A, López-Zabalza MJ. Inhibition of FAK prevents blister formation in the neonatal mouse model of pemphigus vulgaris. *Exp Dermatol*. 2012;21:254–9.
44. Pretel M, España A, Marquina M, Pelacho B, López-Picazo JM, López-Zabalza MJ. An imbalance in Akt/mTOR is involved in the apoptotic and acantholytic processes in a mouse model of pemphigus vulgaris. *Exp Dermatol*. 2009;18:771–80.
45. Luyet C, Schulze K, Sayar BS, Howald D, Müller EJ, Galichet A. Preclinical studies identify non-apoptotic low-level caspase-3 as therapeutic target in pemphigus vulgaris. *PLoS One*. 2015;10:e0119809.
46. Wang X, Brégégère F, Frušić-Zlotkin M, Feinmesser M, Michel B, Milner Y. Possible apoptotic mechanism in epidermal cell acantholysis induced by pemphigus vulgaris autoimmunoglobulins. *Apoptosis*. 2004;9:131–43.