



REVISÃO

Vias do inflamassoma na dermatite atópica: perspectivas sobre os mecanismos inflamatórios e alvos terapêuticos^{☆,☆☆}



Yasmim Álefe Leuzzi Ramos , Anna Julia Pietrobon , Franciane Mouradian Emidio Teixeira , Valeria Aoki , Maria Notomi Sato  e Raquel Leão Orfali *

Departamento de Dermatologia, Laboratório de Investigação Médica em Dermatologia e Imunodeficiências, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

PALAVRAS-CHAVE

Citocinas;
Dermatite atópica;
Imunidade inata;
Inflamassomos

Resumo A dermatite atópica (DA) é doença inflamatória crônica da pele caracterizada por interação complexa entre fatores genéticos, imunológicos e ambientais. A combinação entre desregulação imunológica e disfunção da barreira cutânea desempenham papel crucial na patogênese da doença. O inflamassoma é importante complexo intracelular de receptores de reconhecimento de padrão (PRRs), desempenha m papel crucial na resposta inflamatória cutânea, ativando a caspase-1 e promovendo a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina (IL)-1 β e IL-18. O papel dos componentes do inflamassoma na regulação da resposta inflamatória na DA destaca como a ativação desses complexos, exacerba a inflamação e contribui para o agravamento da doença e o dano tecidual. A revisão incluiu estudos observacionais e experimentais que investigaram a ativação dos inflamassomas na DA e outras doenças inflamatórias da pele. Foram discutidos os principais mecanismos de ativação do inflamassoma e seus impactos no ambiente inflamatório e na integridade da barreira cutânea. Compreender o papel do inflamassoma na DA é essencial para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas que visam tanto a modulação da resposta imune quanto a restauração da barreira cutânea, melhorando o manejo clínico mais eficaz e a qualidade de vida dos pacientes.

© 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/>).

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501136>

[☆] Como citar este artigo: Ramos YAL, Pietrobon AJ, Teixeira FME, Aoki V, Sato MN, Orfali RL. Inflammasome pathways in atopic dermatitis: insights into inflammatory mechanisms and therapeutic targets. An Bras Dermatol. 2025;100:501136.

^{☆☆} Trabalho realizado na Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: raquelleao@usp.br (R.L. Orfali).

Introdução

A dermatite atópica (DA) é doença cutânea inflamatória de caráter crônico e recidivante. As manifestações cutâneas incluem eritema, liquenificação, xerose, pápulas e descamação. A DA é caracterizada pelo prurido intenso, um dos sintomas principais, que agrava outros, como sensação de dor,¹ distúrbios do sono, fadiga^{2,3} e sintomas neuropsiquiátricos (transtorno do déficit de atenção e hiperatividade, depressão e ansiedade).^{3,4} Em conjunto, todas essas manifestações contribuem para o prejuízo da qualidade de vida do paciente, causando sofrimento psicossocial e estigma.²

A etiopatogenia da DA é uma complexa interação multifatorial entre diversos elementos: fatores ambientais, suscetibilidade genética,⁵ alterações na função da barreira cutânea, da microbiota e do sistema imunológico.⁶ Juntos, esses fatores contribuem para o desenvolvimento, progressão e cronicidade da doença. Como complicações, os pacientes com DA são mais suscetíveis a infecções, como as causadas pelo vírus herpes simplex (HSV)⁷ e, principalmente, por *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*).^{8,9} Os pacientes com DA são ainda suscetíveis aos impactos ambientais, indicando que fatores climáticos, temperatura, umidade, poluição do ar¹⁰ e exposição aos raios ultravioleta¹¹ podem interagir diretamente com a barreira da pele e influenciar significativamente no desenvolvimento e na exacerbação dos sintomas da DA.¹²

A revisão aborda a relevância da interação entre as alterações das proteínas da barreira cutânea, da resposta imune inata e adaptativa e das conexões com o complexo inflamatório e o consequente impacto sobre as características fenotípicas da DA.

Alterações-chave na resposta imune na dermatite atópica

Disfunção na barreira cutânea

Em paciente com DA, as alterações na barreira cutânea (BC) levam ao aumento da perda de água transepidermica (*transepidermal waterloss* ou TEWL), defeitos no metabolismo da pró-filagrina,¹³ e menor expressão de filagrina e claudina 1 (proteína localizada nas *tight junctions* – TJ).^{14,15} Além disso, ocorre diminuição dos níveis de ceramidas,^{13,16} de sulfato de colesterol e acúmulo de esfingossilfosforilcolina, em decorrência da expressão aumentada da enzima esfingomielina deacilase.^{17,18} Outros contribuintes incluem diminuição de peptídeos antimicrobianos (AMPs), aumento de serina protease (SP), diminuição dos inibidores de SP e TJ desordenadas.¹⁹

Além disso, na DA, os queratinócitos apresentam disfunção na resposta aos estímulos ambientais, passando por apoptose e levando a interrupções na função da BC. Também foram descritos na DA mutações na perda de função do gene da filagrina,²⁰ mutações na proteína claudina-1 e polimorfismos de nucleotídeo único no inibidor de SP SPINK5 e no SP KLK7.^{21,22}

A fragilidade na BC é bem descrita como fator-chave na patogênese da DA, amplificando as manifestações infla-

matórias e agravando os sintomas associados à doença.²³ A soma desses fatores contribui para maior suscetibilidade a infecções e inflamação, em virtude do aumento da permeabilidade cutânea a alérgenos e agentes irritantes, além de favorecer a entrada de patógenos (fig. 1).

Mecanismos da imunidade adaptativa

O paradigma Th1/Th2 na DA tem sido revisado, com evidências do papel significativo dos subtipos de células Th17, secretora de IL-17 e IL-22, e Th22 secretora de IL-22.^{24–27} Assim, durante a fase aguda da DA, além das citocinas Th2, como IL-4, IL-13 e IL-31, há predominância de IL-22, bem como quantidades menores de células Th17.²⁸ Na fase crônica da doença, há amplificação dos eixos de citocinas Th2 e Th22, com aumento das células Th1, mas sem aumento adicional das células Th17.²⁸ Essas citocinas atuam na redução da diferenciação de células epidérmicas e podem contribuir para a redução de filagrina e de peptídeos antimicrobianos (AMPs).²⁹ A análise das lesões agudas, em comparação com a pele não lesionada ou com lesões crônicas, evidenciou uma regulação positiva dos genes *S100A7*, *S100A8* e *S100A9* e a ativação concomitante das citocinas Th2 e Th22.²⁷ Além disso, há aumento da IL-22 na derme e no soro de indivíduos com DA, o que sugere um impacto sistêmico na resposta imunológica (fig. 1).³⁰

As células produtoras de IL-22 que infiltram a lesão da pele com DA podem ser linfócitos T CD4+ *helper* (Th22) e T CD8+ citotóxicos (Tc22); a gravidade clínica da DA foi correlacionada ao número de células Tc22, sugerindo o papel de ambas as células T22 no desequilíbrio imunológico da DA.³¹ Adicionalmente, células de pacientes com DA foram responsivas ao estímulo com enterotoxinas estafilocócicas, com diminuição da resposta por células Th22 e aumento da responsividade por células Tc22, sugerindo o papel dessas células no desequilíbrio imunológico característico da doença.³⁰ A estimulação com enterotoxinas também promoveu regulação positiva de genes relacionados à anergia (EGR2 e IL13) em pacientes com DA, associados a um comprometimento da resposta efetora de células T CD4+ CD38+.³²

Quanto às células Th17, é conhecido seu papel na defesa contra patógenos bacterianos e podem ser cruciais na patogênese de várias doenças de pele inflamatórias crônicas.³¹ Contudo, ainda não há consenso quanto ao papel dessas células na imunopatogênese da DA. Já foi descrito o aumento de IL-17 na pele e seus níveis séricos em pacientes com DA.¹⁵ Sabe-se também que a IL-17 exerce papel de amplificador das lesões cutâneas e que o aumento das células Th17 circulantes se correlaciona com a gravidade da doença.³³

As células T positivas para antígeno linfocitário cutâneo (CLA+; receptor de *homing* da pele) mediam a inflamação patogênica na DA. As células T CLA+ circulantes estão elevadas na DA, respondem a alérgenos, infiltram lesões cutâneas e atuam na iniciação e perpetuação de lesões de DA.³⁴ Além disso, toxinas bacterianas também são capazes de aumentar a expressão de CLA.³⁵

Além do envolvimento da imunidade celular, os níveis elevados de IgE na DA estão fortemente correlacionados com a prevalência de autorreatividade de IgE e gravidade da doença. Outros achados revelam aumento de anticorpos

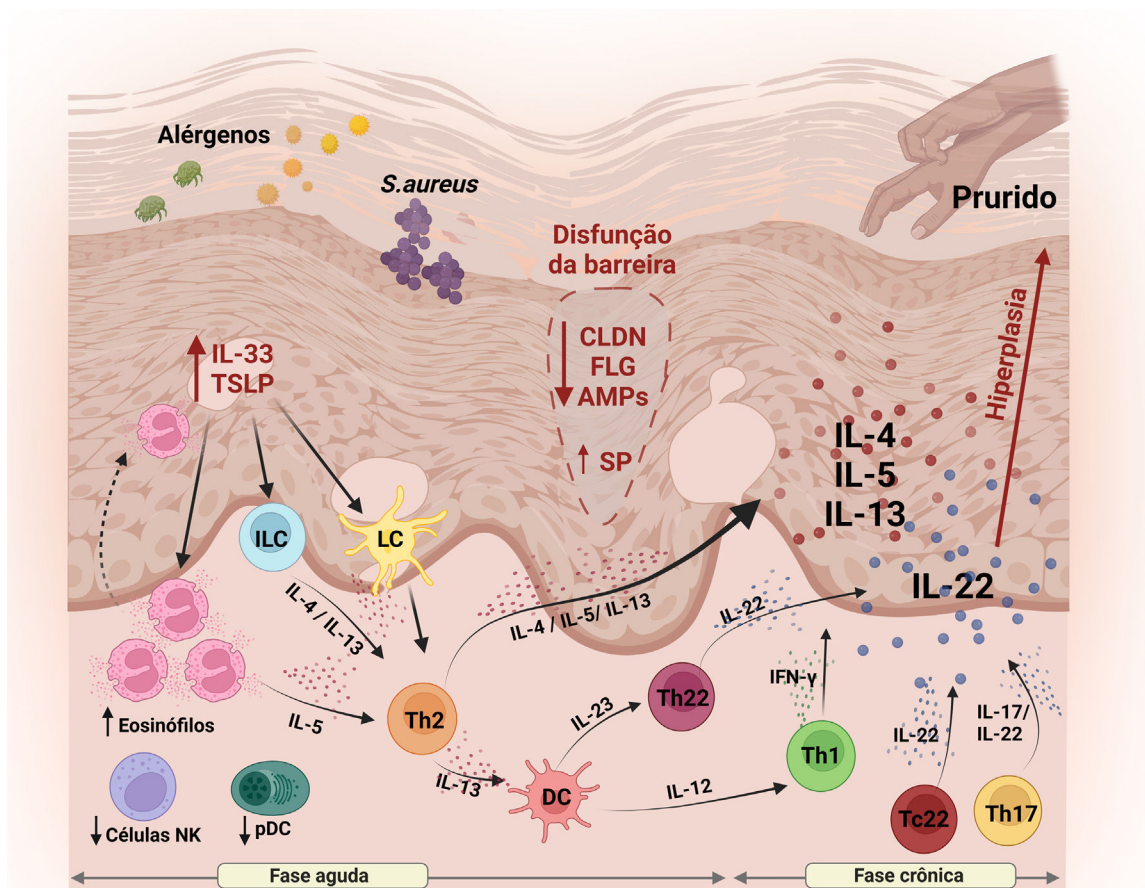


Figura 1 Representação esquemática das alterações de barreira cutânea (BC) e os principais aspectos da imunidade inata e adaptativa envolvidos na patogênese da DA. Redução na expressão de proteínas cutâneas (FLG e CLDNs) resultam na ruptura da BC e perda de água transepidérmica, facilitando a entrada de agentes patogênicos externos. Os queratinócitos liberam TSLP e IL-33, amplificando a resposta inflamatória, atraindo e ativando células de Langerhans, ILCs e o recrutamento de eosinófilos. Juntas, essas células contribuem para a liberação de citocinas tipo Th2, incluindo IL-4, IL-5 e IL-13. Células dendríticas, por sua vez, liberam IL-12 e IL-23 promovendo ativação tanto do perfil Th1 quanto do perfil Th22, resultando na secreção de IFN- γ e IL-22, respectivamente. Ocorre liberação de citocinas pró-inflamatórias IL-5, IL-13 e IL-31 pelos queratinócitos, as quais desempenham papel na modulação do prurido, contribuindo com a perpetuação do processo inflamatório. Além disso, a IL-22 estimula a proliferação dos queratinócitos, promovendo a hiperplasia epidermal. IL, interleucina; TSLP, linfopietina estromal tímica; CLDN, claudina; FLG, filagrina; AMPs, peptídeos antimicrobianos; SP, serina protease; ILC, células linfoides inatas; LC, células de Langerhans; DC, células dendríticas; NK, natural killer; pDC, células dendríticas plasmocitoides; Th, T-helper. Figura gerada no BioRender.

IgG4 e IgE anti-SEB (enterotoxina estafilocócica B),³⁶ assim como numerosas células infiltradas na lesão de pele de indivíduos com DA são positivas para IgE ou seu receptor Fc IgE de alta afinidade (Fc ϵ RI).³⁷

Mecanismos da imunidade inata

Além dos mecanismos de barreira física previamente abordados, células epiteliais, principalmente os queratinócitos, são componentes cruciais da imunidade inata da pele. Essas células atuam como sentinelas para a detecção de sinais de perigo ou patógenos microbianos, desencadeando respostas imunológicas e cascata de produção de citocinas.^{38,39}

Os queratinócitos na pele com DA expressam altos níveis de linfopietina estromal tímica (TSLP), uma citocina semelhante à IL-7, que induz a ativação e migração aos linfonodos de células dendríticas (DCs). As DCs estimuladas pela TSLP

induzem células-T naïve a produzir IL-5, IL-13 e TNF- α e iniciam a produção de quimiocinas pelas DCs, que atraem células Th2, um subtipo abundante em pacientes com DA (fig. 1).^{38,39}

Células epiteliais e células imunes na barreira cutânea expressam receptores de reconhecimento de padrão (PRR) que desencadeiam respostas imunes inatas. O arsenal dos PRR inclui membros da família dos receptores do tipo *Toll* (*Toll-Like Receptors* – TLRs), receptores de lectina do tipo C (*C-type Lectin Receptors* – CLR), receptores citoplasmáticos do tipo RIG (*Retinoic acid-Inducible Gene* – RIG), PGLYRPs (*Peptidoglycan Recognition Proteins*) e receptores do tipo NOD (*NOD-Like Receptors* – NLRs).^{40,41} Esse último será abordado com detalhes adiante.

Há relatos sobre a disfunção dos receptores TLR2, TLR9 e NOD1/2 em pacientes com DA. O TLR2, que reconhece peptídeos glicanos de bactérias gram-positivas, está entre o receptor mais extensivamente estudado em complicações

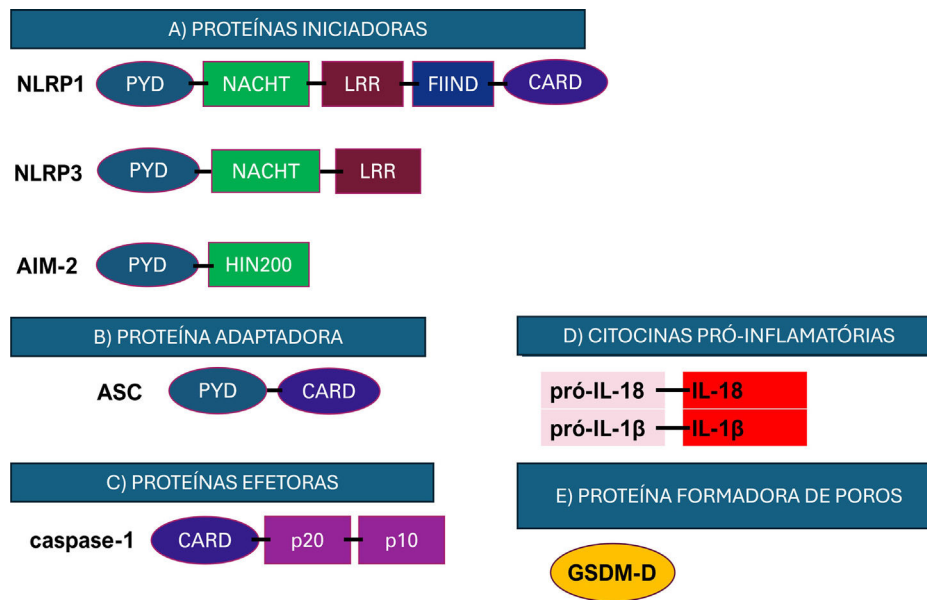


Figura 2 Representação da estrutura dos principais componentes do inflamassoma. (A) As proteínas iniciadoras compreendem receptores citosólicos. (B) Proteína adaptadora ASC. (C) Proteína efetora caspase-1. (D) Citocinas inflamatórias. (E) Proteína formadora de poros GSDM-D. *NLRP*, *NACHT*, *LRR* and *PYD* domains-containing protein (traduzido para português: proteína 3 contendo domínios *NACHT*, *LRR* e *PYD*); *CARD*, *caspase recruitment domain* (traduzido para português: domínio de recrutamento de caspase); *NACHT*, *nucleotide-binding oligomerization domain* (traduzido para o português: domínio de oligomerização de ligação a nucleotídeos); *LRR*, *leucine-rich repeats* (traduzido para português: repetições ricas em leucina); *PYD*, *pyrin domain* (traduzido para português: domínio pirina); *HIN200*, proteínas induzidas por a; *FIIND*, *function-to-find domain* (traduzido para português: domínio de função para encontrar). Figura gerada no BioRender.

infeciosas observadas em pacientes com DA. Em monócitos e queratinócitos de pacientes com DA, houve comprometimento da produção de citocinas inflamatórias mediada por TLR2 (IL-1 β e TNF- α).^{42,43}

Além disso, a liberação dos AMPs potencializa a força das TJ e reforça a barreira defensiva contra a invasão dos microrganismos. Nos indivíduos com DA observa-se diminuição na funcionalidade dos TLR, comprometendo esse mecanismo de proteção. Esse cenário contribui para maior suscetibilidade a infecções cutâneas, sobretudo por *S. aureus*.⁴⁴ O próprio fator de virulência de *S. aureus* também é elemento importante da inflamação em pacientes com DA, capaz de induzir TSLP e IL-33, em vez de AMPs, a partir de queratinócitos de pacientes com DA (fig. 1).⁴⁵

Com relação aos subtipos de células na DA, há evidências de redução da função ou da migração para a pele de células efetoras polimorfonucleares, células natural killers (NK) e células dendríticas plasmocitoides (pDC).⁴² Por outro lado, foi relatado aumento de eosinófilos circulantes e proteínas de grânulos de eosinófilos nos soros e na urina de pacientes.⁴⁶ Vale ressaltar que durante as crises de DA ocorre aumento de IL-5 e quimiotaxinas eosinofílicas circulantes, contribuindo para o extravasamento de eosinófilos para a pele (fig. 1).

Na lesão de pele com DA, foi observada presença aumentada de células NK ativadas, em contraposição à sua redução no sangue periférico.⁴⁷ Recentemente evidenciamos aumento de células NK CLA+ no sangue periférico de pacientes com DA grave e aumento da expressão de CD56 e granzima na derme desses indivíduos. Além disso, essas células foram responsivas ao estímulo *in vitro* com agonis-

tas microbianas.⁴⁸ Há relatos sobre a elevação das células linfoides inatas do grupo 2 (ILC2), que produzem citocinas do tipo 2 (IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13) na pele lesionada de pacientes com DA. Outras descobertas descrevem a ativação de ILCs por TSLP, IL-33 e IL-25, altamente expressas na DA.⁴⁹

Definindo inflamassomas e seu papel em doenças cutâneas inflamatórias

O inflamassoma é um complexo proteico intracelular que pode ser ativado em resposta a patógenos e sinais de dano tecidual. Sua função primária é a maturação e secreção de citocinas pró-inflamatórias fundamentais para a eliminação de patógenos e para cicatrização tecidual.⁵⁰ Por ser uma via de sinalização ligada à resposta imune inata, a cascata do inflamassoma é bem caracterizada nas células mieloides, mas algumas células da pele, como os queratinócitos, também expressam seus componentes.⁵¹ Apesar de seu papel crucial para a resposta imune inata, a ativação desregulada do inflamassoma pode contribuir com o desenvolvimento de doenças inflamatórias, como artrite reumatoide, doenças autoimunes, síndromes inflamatórias e doenças cutâneas.⁵²

A cascata de sinalização do inflamassoma tem início na ativação de proteínas iniciadoras (fig. 2). Essas proteínas são PRRs que reconhecem sinais de perigo, como padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) e padrões moleculares associados a danos (DAMPs).^{53,54} Após ativação, as proteínas iniciadoras interagem com a proteína adaptadora ASC (*Apoptosis-associated Speck-like protein Containing a CARD*), que tem função essencial na montagem do complexo

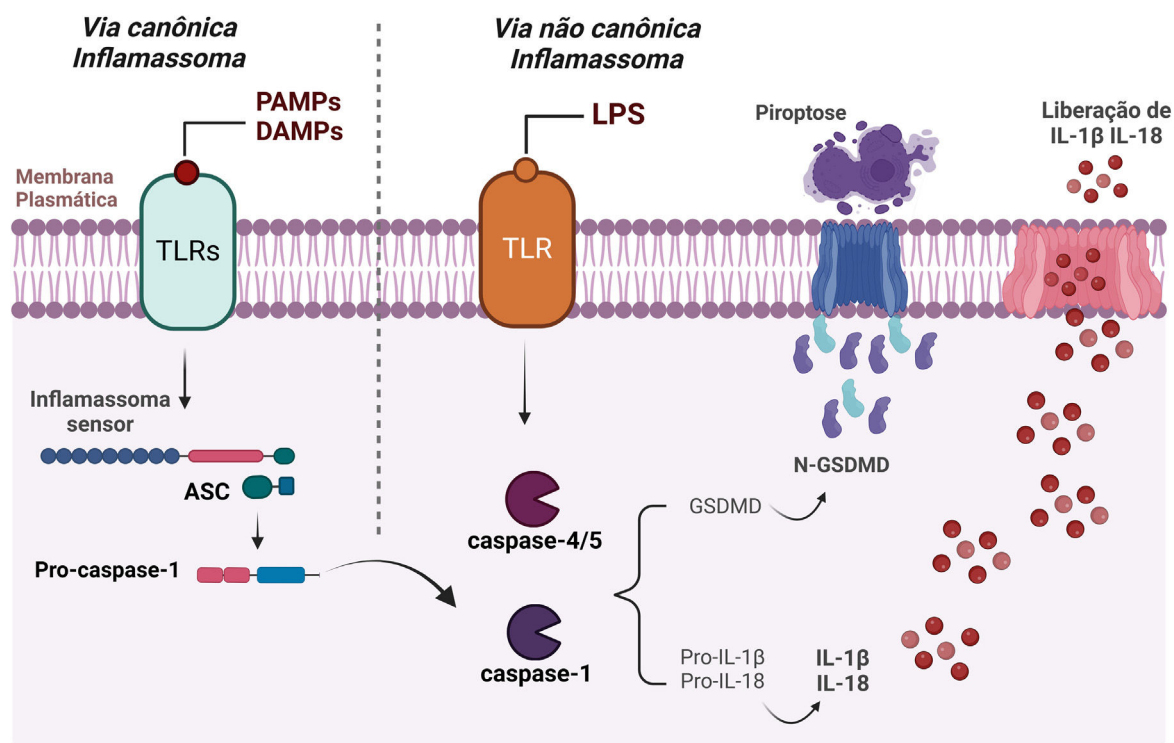


Figura 3 Representação esquemática da ativação canônica e não canônica do inflamassoma. A formação do inflamassoma via canônica ocorre quando PAMPs, DAMPs ou outros distúrbios citosólicos são detectados, resultando no recrutamento e ativação da caspase-1, seja diretamente ou por meio do recrutamento da proteína adaptadora ASC. A caspase-1 inicia o processo de maturação da pró-IL-1 β e pró-IL-18 em suas formas ativas, além de clivar GSDMD-D. Esta, por sua vez, interage com a membrana plasmática, criando poros e resultando na liberação do conteúdo intracelular, incluindo as citocinas inflamatórias IL-1 β e IL-18. A ativação do inflamassoma não canônico inicia-se com a detecção de LPS citosólico pelas caspase-4/caspase-5 (ou pró-caspase-11 em camundongos), desencadeando a clivagem da GSDMD-D e subsequente piroptose. Figura gerada no BioRender.

inflamassoma. A oligomerização de ASC via seu domínio PYD promove o recrutamento de pró-caspase-1, atuando como ponte entre as interações do receptor e a pró-caspase-1.⁵⁵ Essa associação resulta na autoativação da pró-caspase, convertendo-a na proteína efetora caspase-1, uma caspase inflamatória que realiza a clivagem dos seus substratos pró-IL-18, pró-IL-1 β em suas formas maduras e bioativas IL-18 e IL-1 β (fig. 2).⁵⁶⁻⁵⁸

Adicionalmente ao processamento e maturação de citocinas, a ativação de caspase-1 pela cascata do inflamassoma também pode promover a clivagem da proteína gasdermina D (GSDM-D).⁵⁹ A GSDM-D foi descrita pela primeira vez em 2015 e pode ser expressa em células imunológicas e células epiteliais. Após a clivagem, a porção N-terminal da GSDM-D é liberada e se insere na membrana celular, resultando na formação de poros na membrana plasmática que levam à liberação das citocinas IL-1 β e IL-18 e em um processo de morte celular altamente inflamatório denominado piroptose.^{55,57,60-62}

Além da ativação canônica do inflamassoma mencionada acima, as citocinas IL-18 e IL-1 β também podem ser produzidas através da ativação não canônica do inflamassoma, quando lipopolissacarídeo (LPS) é diretamente reconhecido pelas caspases inflamatórias -4 e -5 em humanos e caspase-11 em camundongos.^{63,64} Os principais mecanismos de ativação da via canônica e não canônica estão apresentados a seguir na figura 3.

Dentre os receptores do inflamassoma, a família dos receptores do tipo NOD é a mais bem caracterizada.⁶⁵ Esses receptores têm estrutura tripartida composta por um domínio central de oligomerização e ligação de nucleotídeos (NACHT), geralmente acompanhado por repetições ricas em leucina (LRRs), um domínio C-terminal que reconhece e regula os ligantes, além de um domínio N-terminal variável, que pode ser um domínio de recrutamento de caspase (CARD) ou pirina (PYD), responsável pelas funções efetoras do complexo.⁶⁵ A família NLR conta com três subfamílias distintas: os NODs (NOD1-2), os NLRPs (NLRP1-14) e IPAF (*Ice Protease-Activating Factor*).⁶⁵

O inflamassoma NLRP1 foi descrito pela primeira vez em 2001 por meio da identificação do domínio N-terminal PYD por Martinon et al.⁶⁴ Os autores demonstraram a interação de NLRP-1 com caspase-1 dependente da presença da proteína ASC formando o complexo do inflamassoma.⁶⁴ O NLRP1 é expresso em diversas células imunes, e principalmente na pele por queratinócitos, e parece desempenhar papel central como o principal receptor envolvido na formação do inflamassoma.⁶⁶ De fato, a irradiação UVB em queratinócitos primários provoca translocação da proteína ASC para o núcleo com formação dos agregados conhecido como *speck* e essa complexação é dependente de NLRP1.⁶⁷ O NLRP1 também reconhece o principal fator de virulência de *Bacillus anthracis* e muramil dipeptídeo bacteriano.⁶⁸ Em humanos, as mutações de ganho de função do gene *NLRP1*

causam síndromes mediadas pela ativação do inflamassoma em queratinócitos caracterizados por inflamação da pele e suscetibilidade ao câncer de pele.⁶⁹

O inflamassoma mais conhecido é o NLRP3, expresso por células epiteliais, macrófagos, células linfoides, condrócitos e queratinócitos cutâneos.⁷⁰ Esse receptor pode ser ativado por uma gama de PAMPs e DAMPs que não interagem diretamente com o receptor, mas induzem alterações citoplasmáticas que levam a sua ativação como fluxos iônicos, ATP extracelular, ácidos nucleicos, toxinas bacterianas, entre outros, e está envolvido em diversas doenças cutâneas.⁷¹⁻⁷⁵ Em queratinócitos, a radiação UVB desencadeia o NLRP3 em concentrações aumentadas de cálcio citoplasmático (Ca^{2+}), levando à secreção de IL-1 β .^{66,76}

Em pacientes com vitiligo em progressão, as concentrações de NLRP3 e IL-1 β estão aumentadas em amostras epidérmicas perilesionais, quando comparadas com controles saudáveis.⁷⁷ Na psoríase há maior expressão de NLRP3 e de vários componentes do inflamassoma, como caspase-1 e IL-1 β .^{78,79} Foi descrita estreita relação entre a patogênese da hanseníase, do câncer colorretal, da artrite reumatoide, dos aneurismas da aorta abdominal, da doença inflamatória intestinal, da colite ulcerativa e da DA com o polimorfismo do gene *NLRP3* rs35829419.^{80,81} Bactérias (p. ex., *S. aureus* e *E. coli*) e a exposição ambiental à radiação ultravioleta levam à ativação do inflamassoma NLRP3 em queratinócitos.^{71,82} NLRP3 também é necessário para a morte celular piroptótica de macrófagos infectados com *S. aureus*.⁷⁴

O AIM-2 é um receptor descrito pela primeira vez como gene supressor do crescimento de células tumorais em melanoma que não pertence à família NLR, mas é capaz de formar o complexo inflamassoma após se ligar diretamente ao dsDNA (DNA de fita dupla).^{83,84} Em condições de homeostase, o DNA permanece contido no núcleo e na mitocôndria; entretanto, a exposição do DNA no citosol indica infecção ativa ou dano celular. O receptor AIM2 responde à presença citosólica de DNA do próprio hospedeiro, podendo amplificar uma inflamação estéril, como descrito em doenças autoinflamatórias ou autoimunes.⁸⁵ Além disso, AIM2 também reconhece DNA exógeno liberado durante infecções bacterianas, como *S. aureus*⁸⁶ ou virais como citomegalovírus (CMV), e ainda na detecção do HPV-16 em queratinócitos, desencadeando aumento da secreção de IL-1 β .^{72,87,88}

Na psoríase, o dsDNA citosólico também estimula a ativação da expressão de AIM2 e secreção de IL-1 β . Curiosamente, o LL-37 inibe a capacidade do DNA de induzir a produção de IL-1 β em virtude da forte associação do LL-37 com o DNA, o que impede que ele se envolva no inflamassoma AIM-2 e contribua para a fisiopatologia da doença.⁸⁹ Em pacientes com lúpus eritematoso, intensa expressão de AIM-2 foi observada em macrófagos, possivelmente pela diminuição da metilação do DNA nesses indivíduos, contribuindo com a patogênese da doença.^{90,91} Além disso, em lesões de pacientes com líquen plano foi observado aumento específico da proteína AIM-2 tanto na derme quanto na epiderme, com o aumento da expressão dérmica da proteína IL-1 β .⁹² Com base nesses achados, o AIM-2 pode ser alvo terapêutico a ser considerado tanto em condições inflamatórias e oncológicas quanto em doenças autoimunes.^{93,94}

Os inflamassomas e a dermatite atópica

Considerando o perfil inflamatório da DA, a cascata do inflamassoma pode exercer papel relevante na imunopatologia da doença. De fato, a ativação de inflamassomas por alérgenos ou patógenos levam ao aumento dos níveis de IL-1 β na pele em doenças autoinflamatórias, promovendo condições para o desenvolvimento de inflamação crônica.⁹⁵

Polimorfismos e mutações nos genes *NOD1* e *NOD2* estão associados a níveis elevados de IgE em pacientes com DA e são importantes fatores indicativos da suscetibilidade à atopia.^{96,97} De modo semelhante, polimorfismos no gene *NLR4*, que também codifica para um NLR, estão associados à DA,⁹⁷ mas estudos funcionais sobre o papel desse receptor na patogênese da doença ainda são escassos.

Além dos polimorfismos, a pele de pacientes com DA apresenta aumento dos componentes do inflamassoma, o que pode favorecer a inflamação. De fato, a maior expressão de AIM-2 foi verificada em queratinócitos de pacientes com DA, e está diretamente associada à inflamação aguda e crônica relacionada à ruptura da BC.^{98,99} Esses pacientes apresentam intenso prurido e o ato mecânico de coçar traz prejuízo na BC, fazendo com que os produtos intracelulares sejam liberados e detectados pelo receptor AIM-2. Além disso, o DNA bacteriano pode ser liberado após processo de bacteriolise mediado por AMPs, e com isso, os queratinócitos são capazes de captar DNA exógenos por endocitose mediada por receptor.⁸⁶

A expressão dos receptores NLRP1 e NLRP3 também está aumentada na pele lesionada de pacientes com DA e diretamente associada à gravidade da doença, evidenciando a importância dessa cascata de sinalização para patologia inflamatória dessa e de outras doenças cutâneas.^{70,98,100} Em 2010, Grigoryev et al.¹⁰⁰ mostraram que a expressão do gene *NLRP1* é inversamente correlacionado com a gravidade da DA em explante de pele, sugerindo que a inflamação local poderia inibir a expressão de *NLRP1*, ou que a expressão reduzida dessa proteína promovesse a inflamação da pele. Além disso, maior expressão do *NLRP1* e maior atividade de caspase-1 foi verificada em pacientes DA leve e está associada à produção de IL-1 β e IL-18.¹⁰¹ Vários trabalhos descrevem a relevância de variações no gene *NLRP1* em doenças cutâneas como vitiligo, psoríase e hanseníase mostrando que *NLRP1* desempenha papel particular na pele.¹⁰²⁻¹⁰⁴

Considerando o *NLRP3*, a expressão desse receptor está diretamente associada ao aumento de IL-33 nas lesões de pacientes com DA, mas essa associação é independente da ativação da cascata do inflamassoma.⁷⁰ Além disso, Cho et al.¹⁰⁵ demonstraram que IL-17 e IL-22 secretada por células Th17 podem ativar *NLRP3* e estimular a secreção de IL-1 β e caspase-1 em queratinócitos imortalizados HaCaT, sugerindo que outras vias como o eixo TH17/Th22 tem participação na ativação do complexo inflamassoma. Ensaios *in vitro* evidenciaram que a inibição da proteína Drp1 (*Dynamain-Related Protein-1*) é responsável pela ativação de *NLRP3* – com o composto mdivi-1 inibiu a ativação de *NLRP3*, a produção de IL1 β e IL-18, bem como a indução de piroptose.¹⁰⁶ Esse composto também se mostrou eficiente na melhora dos sintomas associados à DA, bem como na redução dos níveis séricos de IgE, e na produção de IL-4, IL-5 e IL-13 nas lesões cutâneas em modelo de DA murino. Adicional-

mente, a suplementação com ômega-3 diminui a ativação de *NLRP3* via NF- κ B e diminuiu a expressão de citocinas do perfil Th2 em modelo experimental de DA em camundongos, sugerindo que esse receptor pode ser alvo de estratégias terapêuticas para a doença.¹⁰⁷

Contrariamente a esses achados, Niebuhr et al.¹⁰⁸ demonstraram expressão reduzida de *NLRP3* e caspase-1 na pele com DA. Além disso, observou-se redução nos transcritos *NLRP3* e ASC em queratinócitos estimulados com citocinas do perfil Th2 (IL-4, IL-5 e IL-13).¹⁰⁸ Essas citocinas também podem reduzir a secreção de IL-1 β dependente de caspase-1 em monócitos de pacientes com DA estimulados com α -toxina estafilocócica, sugerindo interferência do inflamassoma *NLRP3* no perfil de resposta Th2, relevante na patogênese da DA.¹⁰⁸ Os achados controversos podem ser resultado de diferenças entre estudos em animais e humanos, com grande variabilidade no número de participantes, indicando necessidade de mais análises para melhor compreensão do papel de *NLRP3* na resposta inflamatória da DA.

Recentemente, Ramos et al.⁹⁸ evidenciaram que há alteração de outros componentes do inflamassoma além dos receptores *NLRP3* e *NLRP1* na DA. Os autores observaram que a expressão de ASC por imuno-histoquímica está aumentada na derme de pacientes com DA, assim como a expressão de caspase-1.⁹⁸ Além disso, queratinócitos primários humanos apresentam expressão aumentada de ASC quando estimulados com UV.⁶⁷

Ramos et al.⁹⁸ identificaram também que indivíduos com DA apresentam maior expressão de *GSDM-D*, o que pode favorecer a inflamação e dano tecidual local. Curiosamente, em modelo experimental murino de DA induzido por oxazolona, observou-se que a inibição/deleção do gene *GSDM-D* diminui os níveis de IL-1 β e IL-18, confirmando a participação da piroptose na amplificação da resposta inflamatória na DA.¹⁰⁹ Adicionalmente, a deleção de *GSDM-D* promove melhora nas lesões semelhantes à DA pela diminuição do infiltrado celular e redução nos níveis de IgE e IL-4.¹⁰⁹ *GSDM-D* também está elevada em lesões de pele psoriásica, mas os níveis séricos dessa proteína são semelhantes aos do grupo controle saudável.¹¹⁰

Além disso, a relação entre a cascata do inflamassoma e bactérias colonizadoras da microbiota cutânea de pacientes com DA também tem sido estudada. Evidências recentes indicam que diversos inflamassomas são ativados durante uma infecção por *S. aureus*, dentre eles o *NLRP3*, via NF- κ B, aumentando a transcrição de pró-IL-1 β , ativação de caspase-1 e secreção de IL-1 β , juntamente com a IL-18.¹¹¹ Em macrófagos, as γ -hemolisinas de *S. aureus* podem ativar o inflamassoma *NLRP3* e caspase-1 sem a participação do receptor P2X7 ou do adaptador Myd88/TLR. Além disso, a inoculação de *S. aureus* em queratinócitos levou ao aumento na secreção de IL-1 β e IL-18, e o silenciamento de *NLRP1* inibiu a produção dessas citocinas, sugerindo que a colonização cutânea pode levar a ativação desse receptor interferindo diretamente na resposta inflamatória durante a doença.¹¹²

Em doenças cutâneas associadas à desregulação do inflamassoma, as citocinas efectoras IL-1 β e IL-18 são altamente expressas, desempenhando papel significativo no início e no agravamento da inflamação.¹¹³ De fato, os queratinócitos cutâneos são considerados as principais fontes dessas

citocinas na pele, e a maior expressão dos componentes do inflamassoma associada à exposição aos antígenos de *S. aureus* pode levar ao aumento de IL-18 e IL-1 β em pacientes com DA.^{66,114} De fato, macrófagos CD68+ produzem IL-1 β na derme de pacientes com DA,⁹⁸ e aumento da expressão epidérmica dessa citocina é observado em pacientes com DA com mutações do gene da filagrina.¹¹⁵ Curiosamente, várias observações sugerem que tanto a IL-1 α quanto a IL-1 β contribuem para o desenvolvimento da inflamação da pele com DA.¹¹⁶ Além disso, mastócitos e queratinócitos de pacientes com DA produzem IL-18 em resposta à exposição a alérgenos ou patógenos, como ácaros e *S. aureus*.¹¹⁷ A IL-18 produzida estimula basófilos, mastócitos e células T CD4 a produzirem citocinas do perfil Th2 nas lesões agudas de DA, enquanto nas lesões crônicas, IL-18 estimula as células Th1 a produzir IFN- γ juntamente com a IL-12.¹¹⁸

O perfil inflamatório desencadeado pela ativação do inflamassoma também se reflete de maneira sistêmica. Orfali et al.¹¹⁴ evidenciaram concentrações elevadas de IL-18 no soro de pacientes com DA de acordo com a gravidade da doença, independente da presença de enterotoxinas estafilocócicas. A IL-18 também está aumentada nos sobrenadantes de cultura de células mononucleares de pacientes estimulados com enterotoxina estafilocócica tipo A (SEA).¹¹⁴ No entanto, estudos em camundongos deficientes de IL-18 verificaram que a ausência dessa citocina leva à redução do agravamento das lesões cutâneas.¹¹⁹ As principais alterações dos inflamassomas relacionadas com as características fenotípicas na DA estão resumidas na [tabela 1](#).

Os achados acima ressaltam a relevância dos componentes do inflamassoma na DA como possíveis biomarcadores da doença e possíveis alvos para futuras intervenções imunomoduladoras ([fig. 4](#)).

Terapias-alvo específicas e a relevância da terapia individualizada para as principais alterações na DA

O uso de emolientes e de corticoides tópicos constitui a primeira linha de tratamento da DA.¹²⁰ As opções de terapias sistêmicas convencionais para DA incluem ciclosporina (CsA), metotrexato, azatioprina, micofenolato de mofetila e glicocorticoides sistêmicos, com comprovação de eficácia limitada e potenciais efeitos colaterais.¹²¹ Com o desenvolvimento das novas terapêuticas alvo-específicas, direcionadas para os mediadores inflamatórios, novas oportunidades surgiram para a recuperação da barreira cutânea, bem como para o restauro dos sistemas imunes inato e adaptativo na DA.¹²¹

Uma das terapias-alvo é o dupilumabe (DUPI), anticorpo monoclonal humanizado, que tem como alvo o IL-4R α , uma subunidade partilhada pelos receptores da IL-4 e IL-13. Estudos pivotais demonstraram melhora clínica significativa e perfil de segurança favorável em indivíduos com DA moderada a grave, confirmando o papel central das citocinas Th2 nessa doença.¹²¹ Foi demonstrado que o bloqueio da sinalização da IL-4/IL-13, além de suprimir a inflamação sistêmica tipo Th2, aumentou a diversidade microbiana, reduzindo a abundância de *S. aureus*, com recuperação do transcriptoma alterado de proteínas epidérmicas associadas à DA. O DUPI aumentou ainda a expressão de FLG, LEKTI (inibidor de proteases) e HBD-3 (peptídeo antimicrobiano) após 6–8 semanas de tratamento, bem como o grau de hidratação do estrato córneo, com consequente melhora da gravidade da DA após 12 semanas. Dados transcriptômicos do registro

Tabela 1 Associação do inflamassoma com características feno-endotípicas da DA

Componente do inflamassoma	Principais achados	Referências
NOD1 e NOD2	Polimorfismos nos genes NOD1 e NOD2 associados a níveis elevados de IgE e suscetibilidade à atopia	96,97
NLRP1	Expressão de NLRP1 inversamente correlacionada à gravidade da DA	100
NLRP3	Polimorfismo no gene NLRP3 associada ao desenvolvimento da DA γ - hemolisina de <i>S. aureus</i> leva à ativação de NLRP3	80,81 112
	Redução da expressão de NLRP3 e caspase-1 em pacientes com DA relação com perfil de resposta Th2	108
NLRC4	Polimorfismos no gene NLRC4 associados a DA	97
AIM-2	Aumento da expressão de AIM-2 em queratinócitos, associada à inflamação e à ruptura da barreira cutânea	98,99
ASC Caspase-1	Aumento da expressão de ASC e caspase-1 em lesões de pacientes com DA, associada à inflamação	67,98
GSDM-D	Deleção de GSDM-D em modelo murino reduz IL-1 β , IL-18 e sintomas de DA, indica participação na piroptose	109
IL-18	Níveis de IL-18 elevada no soro e células mononucleares do sangue periférico de pacientes com DA	114

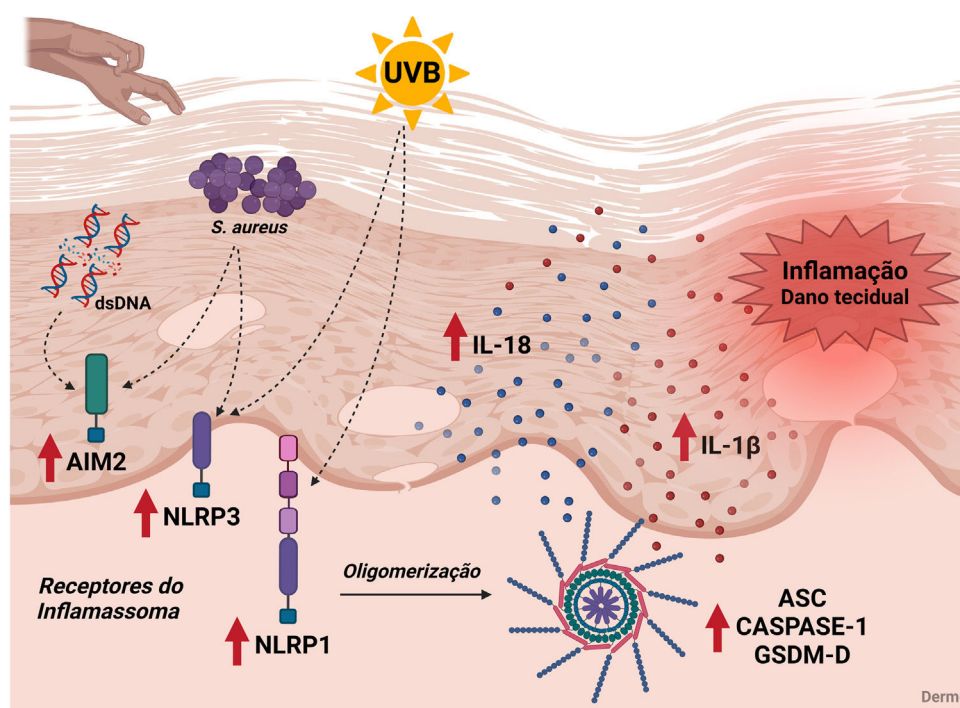


Figura 4 Associação da cascata do inflamassoma com a imunopatologia da DA. Componentes da via de sinalização dos inflamassomas estão aumentados na pele de pacientes com DA. Na pele de pacientes, os receptores do inflamassoma podem ser ativados pela exposição à radiação ultravioleta, pelo contato com antígenos de *S. aureus*, e por possíveis moléculas de DNA liberadas pelo dano celular. Esses receptores promovem a oligomerização de ASC e caspase-1, levando à maturação de IL-1 β e IL-18, que também estão elevadas em pacientes com DA. Adicionalmente, a ativação do inflamassoma leva ao aumento de GSDM-D e promoção de piroptose. A liberação de citocinas pró-inflamatórias e de morte celular contribui com o dano tecidual e a inflamação local e sistêmica durante a doença. UVB: radiação ultravioleta; *S. Aureus*, *Staphylococcus Aureus*; dsDNA, DNA dupla fita. Figura gerada no BioRender.

clínico europeu (TREAT Germany) de adultos com DA moderada a grave, em estudo comparativo do uso de DUPI \times CsA, evidenciaram que o tratamento com DUPI por 12 semanas levou à normalização dos genes relacionados com a BC, de forma superior à CsA,^{122,123} e com diminuição da expressão de quimiocinas relacionadas com a resposta Th2 (p. ex., CCL13, CCL17, CCL18 e CCL22). Houve normalização da

expressão de marcadores relacionados com a função de barreira (p. ex., CLDN8, ELOVL3, FLG, K1, K10 e LOR).^{19,124-126}

Outros antagonistas da IL-13 (lebriquizumabe e talorikinumabe) mostraram eficácia clínica em pacientes com DA, demonstrando o papel crítico da IL-13 na patogenia da DA. Visto que a IL-4 e a IL-13 reduzem a expressão das proteínas da BC, como filagrina, loricrina e involucrina, espera-se

que o tratamento com os antagonistas da IL-13 influencia de maneira positiva a recuperação da integridade da BC, porém mais estudos são necessários para corroborar esses achados.¹⁹

Os inibidores da Janus Kinase (JAK) que têm como alvo a sinalização JAK/STAT, tais como baricitinibe, upadacitinibe e abrocitinibe, mostraram resultados promissores em alguns estudos com relação à restauração da BC, demonstrando o aumento da expressão de filagrina, bem como a redução da sinalização inflamatória.¹⁹ Há escassez de publicações que enfocam o papel dos inibidores de JAK e de novos imunobiológicos na recuperação da BC e de seus componentes, especialmente visando elementos da resposta inflamatória, como o ligante OX-40 (OX-40L) e o OX-40 (amlitelimab e rocatinlimab),¹²⁷ bem como a IL-31 (nemolizumabe).¹²⁸

Sobre o potencial terapêutico na inibição dos inflamassomas, os inibidores do NLRP3 e seus respectivos mecanismos em doenças alérgicas, podemos citar MCC950, um composto à base de diarilsulfonilureia que inibe a atividade do NLRP3 e interfere no efluxo de cloreto; OLT1177, uma molécula de b-sulfonil cianeto oralmente ativa que se liga diretamente ao NLRP3 e inibe a atividade da ATPase, impedindo a interação NLRP3-ASC, NLRP3-caspase-1; CY-09, um inibidor dos canais do regulador de condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR) que inibe a atividade da ATPase do NLRP3; Tranilast, um metabólito do triptofano que inibe a oligomerização do NLRP3 e melhora a ubiquitinação do NLRP3; Oridonin (diterpeno ent-kaurano), principal componente ativo da *Rabdosia rubescens* que bloqueia a interação entre NLRP3 e NEK7; RRx-001, agente anticâncer pleiotrópico que bloqueia a interação entre NLRP3 e NEK7. Produtos naturais e seus derivados também são sugeridos como potenciais estratégias terapêuticas, como o XQLD (*Xiaoqinglong Decoction*), que inibe a piroptose mediada pelo inflamassoma NLRP3; o APS (polissacarídeo de *Astragalus*), inibidor da ativação de NLRP3 e bloqueador da fosforilação de NF-κB, diminuindo a expressão de NOD2; o MFXD (*Mahuang Fuzi Xixin Decoction*), que inibe a via de sinalização NLRP3/Caspase-1/GSDMD-N; *Schisandrin B*, que inibe a ativação de NLRP3; a *Houttuynia cordata*, que diminui a expressão de NLRP3, ASC, caspase-1, GSDMD, IL-1β, e IL-18; e *Angelica Yinzi*, que inibe da ativação do NLRP3 e da sinalização MAPKs/NFκB.^{129,130} Atualmente, há um estudo clínico para DA com GSK1070806, um anticorpo monoclonal anti-IL-18. Na fase 1b do estudo NCT04975438 (<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04975438?tab=history&a=7#study-results-card>), pacientes sem tratamento sistêmico prévio com biológicos (não responsivos a terapias tópicas) e pacientes não responsivos ou intolerantes ao DUPI foram avaliados, com resultados promissores. Uma fase 2b, em andamento, avaliará o efeito clínico, a segurança e a tolerabilidade do GSK1070806 na DA (NCT05999799 – <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05999799?intr=GSK1070806&rank=2>).

Conclusão

A DA é uma das doenças inflamatórias crônicas mais comuns da pele, e sua persistência ocorre como consequência da combinação de fatores genéticos, ambientais e imunológicos, afetando adultos e crianças. A disfunção da barreira

cutânea, somada à colonização bacteriana e à desregulação do sistema imunológico inato e adaptativo, desempenha papel central mantendo a inflamação e, portanto, a cronicidade da DA. Esta revisão destaca o papel crucial dos inflamassomas, especialmente do NLRP1/3 e AIM-2, na regulação da resposta inflamatória em doenças de pele como a DA, incluindo a liberação das citocinas pró-inflamatórias IL-18 e IL-1β, essenciais na perpetuação da inflamação cutânea. O entendimento mais profundo das vias imunológicas, como a cascata do inflamassoma, abre novas perspectivas para intervenções terapêuticas. O direcionamento de tratamentos para a modulação da resposta imune e restauração da barreira cutânea pode oferecer um manejo mais eficaz da doença e melhora da qualidade de vida dos pacientes.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Yasmim Álefe Leuzzi Ramos: Revisão crítica da literatura; redação do manuscrito; elaboração das figuras; aprovação final da versão final do manuscrito.

Anna Julia Pietrobon: Revisão crítica da literatura; redação do manuscrito; elaboração das figuras; aprovação final da versão final do manuscrito.

Franciane Mouradian Emidio Teixeira: Revisão crítica da literatura; redação do manuscrito; elaboração das figuras; aprovação final da versão final do manuscrito.

Valeria Aoki: Concepção e o desenho do estudo; revisão crítica do conteúdo; análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura; aprovação final da versão final do manuscrito.

Maria Notomi Sato: Concepção e o desenho do estudo; revisão crítica do conteúdo; análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura; aprovação final da versão final do manuscrito.

Raquel Leão Orfali: Concepção e o desenho do estudo; levantamento dos dados; redação do artigo e revisão crítica do conteúdo; obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura; aprovação final da versão final do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Agradecimentos

Agradecemos à FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo), São Paulo, Brasil, projeto 2018/23211-0.

Referências

1. Vakharia PP, Chopra R, Sacotte R, Patel KR, Singam V, Patel N, et al. Burden of skin pain in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;119:548-52, e3.

2. Silverberg JI, Garg NK, Paller AS, Fishbein AB, Zee PC. Sleep disturbances in adults with eczema are associated with impaired overall health: a US population-based study. *J Invest Dermatol.* 2015;135:56–66.
3. Yu SH, Attarian H, Zee P, Silverberg JI. Burden of sleep and fatigue in US adults with atopic dermatitis. *Dermatitis.* 2016;27:50–8.
4. Strom MA, Fishbein AB, Paller AS, Silverberg JI. Association between atopic dermatitis and attention deficit hyperactivity disorder in U.S. children and adults. *Br J Dermatol.* 2016;175:920–9.
5. Elias PM, Schmuth M. Abnormal skin barrier in the etiopathogenesis of atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2009;9:265–72.
6. Yamazaki Y, Nakamura Y, Núñez G. Role of the microbiota in skin immunity and atopic dermatitis. *Allergol Int.* 2017;66:539–44.
7. Gao PS, Rifaels NM, Hand T, Murray T, Boguniewicz M, Hata T, et al. Filaggrin mutations that confer risk of atopic dermatitis confer greater risk for eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:507–13, 513.e1-7.
8. Geoghegan JA, Irvine AD, Foster TJ. *Staphylococcus aureus* and atopic dermatitis: a complex and evolving relationship. *Trends Microbiol.* 2018;26:484–97.
9. Sainvive S, Abad E, Ferreira CD, Stambovsky M, Cavalcante FS, Goncalves LS, et al. What is the role of *Staphylococcus aureus* and herpes virus infections in the pathogenesis of atopic dermatitis? *Future Microbiol.* 2017;12:1327–34.
10. Hendricks AJ, Eichenfield LF, Shi YY. The impact of airborne pollution on atopic dermatitis: a literature review. *Br J Dermatol.* 2020;183:16–23.
11. Bonamonte D, Filoni A, Vestita M, Romita P, Foti C, Angelini G. The role of the environmental risk factors in the pathogenesis and clinical outcome of atopic dermatitis. *Biomed Res Int.* 2019;2019:2450605.
12. Wang SP, Stefanovic N, Orfali RL, Aoki V, Brown SJ, Dhar S, et al. Impact of climate change on atopic dermatitis: a review by the International Eczema Council. *Allergy.* 2024;79:1455–69.
13. Peng W, Novak N. Pathogenesis of atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy.* 2015;45:566–74.
14. Addor FA, Takaoka R, Rivitti EA, Aoki V. Atopic dermatitis: correlation between non-damaged skin barrier function and disease activity. *Int J Dermatol.* 2012;51:672–6.
15. Batista DI, Perez L, Orfali RL, Zaniboni MC, Samorano LP, Pereira NV, et al. Profile of skin barrier proteins (filaggrin, claudins 1 and 4) and Th1/Th2/Th17 cytokines in adults with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29:1091–5.
16. Schröder JM, Harder J. Antimicrobial skin peptides and proteins. *Cell Mol Life Sci.* 2006;63:469–86.
17. Hoffjan S, Stemmler S. On the role of the epidermal differentiation complex in ichthyosis vulgaris, atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Dermatol.* 2007;157:441–9.
18. Verdier-Sévrain S, Bonté F. Skin hydration: a review on its molecular mechanisms. *J Cosmet Dermatol.* 2007;6:75–82.
19. Yang G, Seok JK, Kang HC, Cho YY, Lee HS, Lee JY. Skin barrier abnormalities and immune dysfunction in atopic dermatitis. *Int J Mol Sci.* 2020;21:2867.
20. McAleer MA, Irvine AD. The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:280–91.
21. Nishio Y, Noguchi E, Shibasaki M, Kamioka M, Ichikawa E, Ichikawa K, et al. *Genes Immun.* 2003;4:515–7.
22. Zaniboni MC, Samorano LP, Orfali RL, Aoki V. Skin barrier in atopic dermatitis: beyond filaggrin. *An Bras Dermatol.* 2016;91:472–8.
23. Smith AR, Knaysi G, Wilson JM, Wisniewski JA. The skin as a route of allergen exposure: part I. Immune components and mechanisms. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17:6.
24. Leung DY, Soter NA. Cellular and immunologic mechanisms in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44:S1–12.
25. Ong PY, Leung DY. Atopic dermatitis. *Clin Allergy Immunol.* 2002;16:355–79.
26. Berker M, Frank LJ, Geßner AL, Grassl N, Holtermann AV, Höppner S, et al. Allergies - A T cells perspective in the era beyond the T. *Clin Immunol.* 2017;174:73–83.
27. Gittler JK, Shemer A, Suarez-Farinas M, Fuentes-Duculan J, Gulewicz KJ, Wang CQ, et al. Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:1344–54.
28. Czarnowicki T, He H, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143:1–11.
29. Niebuhr M, Scharonow H, Gathmann M, Mamerow D, Werfel T. *Staphylococcal* exotoxins are strong inducers of IL-22: a potential role in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:1176–83.e4.
30. Orfali RL, da Silva Oliveira LM, de Lima JF, de Carvalho GC, Ramos YAL, Pereira NZ, et al. *Staphylococcus aureus* enterotoxins modulate IL-22-secreting cells in adults with atopic dermatitis. *Sci Rep.* 2018;8:6665.
31. Nograles KE, Zaba LC, Shemer A, Fuentes-Duculan J, Cardinali I, Kikuchi T, et al. IL-22-producing “T22” T cells account for upregulated IL-22 in atopic dermatitis despite reduced IL-17-producing TH17 T cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:1244–52, e2.
32. Orfali RL, Yoshikawa FSY, Oliveira LMDS, Pereira NZ, de Lima JF, Ramos YAL, et al. *Staphylococcal* enterotoxins modulate the effector CD4. *Sci Rep.* 2019;9:13082.
33. Koga C, Kabashima K, Shiraishi N, Kobayashi M, Tokura Y. Possible pathogenic role of Th17 cells for atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2008;128:2625–30.
34. Jung T, Schulz S, Zachmann K, Neumann C. Expansion and proliferation of skin-homing T cells in atopic dermatitis as assessed at the single cell level. *Int Arch Allergy Immunol.* 2003;130:143–9.
35. Ferran M, Santamaria-Babi LF. Pathological mechanisms of skin homing T cells in atopic dermatitis. *World Allergy Organ J.* 2010;3:44–7.
36. Orfali RL, Sato MN, Santos VG, Titz TO, Brito CA, Duarte AJ, et al. *Staphylococcal* enterotoxin B induces specific IgG4 and IgE antibody serum levels in atopic dermatitis. *Int J Dermatol.* 2015;54:898–904.
37. Furue M, Chiba T, Tsuji G, Ulzii D, Kido-Nakahara M, Nakahara T, et al. Atopic dermatitis: immune deviation, barrier dysfunction, IgE autoreactivity and new therapies. *Allergol Int.* 2017;66:398–403.
38. Kakinuma T, Nakamura K, Wakugawa M, Mitsui H, Tada Y, Saeki H, et al. Thymus and activation-regulated chemokine in atopic dermatitis: serum thymus and activation-regulated chemokine level is closely related with disease activity. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107:535–41.
39. Soumelis V, Reche PA, Kanzler H, Yuan W, Edward G, Homey B, et al. Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat Immunol.* 2002;3:673–80.
40. Kumagai Y, Akira S. Identification and functions of pattern-recognition receptors. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:985–92.
41. Kuo IH, Yoshida T, De Benedetto A, Beck LA. The cutaneous innate immune response in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131.
42. De Benedetto A, Agnihotri R, McGirt LY, Bankova LG, Beck LA. Atopic dermatitis: a disease caused by innate immune defects? *J Invest Dermatol.* 2009;129:14–30.

43. Hasannejad H, Takahashi R, Kimishima M, Hayakawa K, Shiohara T. Selective impairment of Toll-like receptor 2-mediated proinflammatory cytokine production by monocytes from patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:69–75.
44. Turksen K, Troy TC. Barriers built on claudins. *J Cell Sci.* 2004;117:2435–47.
45. Al Kindi A, Williams H, Matsuda K, Alkahtani AM, Saville C, Bennett H, et al. Staphylococcus aureus second immunoglobulin-binding protein drives atopic dermatitis via IL-33. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147:1354–68, e3.
46. Breuer K, Kapp A, Werfel T. Urine eosinophil protein X (EPX) is an in vitro parameter of inflammation in atopic dermatitis of the adult age. *Allergy.* 2001;56:780–4.
47. Mack MR, Brestoff JR, Berrien-Elliott MM, Trier AM, Yang TB, McCullen M, et al. Blood natural killer cell deficiency reveals an immunotherapy strategy for atopic dermatitis. *Sci Transl Med.* 2020;12, eaay1005.
48. de Lima JF, Teixeira FME, Ramos YÁL, de Carvalho GC, Castelo Branco ACC, Pereira NV, et al. Outlining the skin-homing and circulating CLA+ NK cells in patients with severe atopic dermatitis. *Sci Rep.* 2024;14:2663.
49. Salimi M, Barlow JL, Saunders SP, Xue L, Gutowska-Owsiak D, Wang X, et al. A role for IL-25 and IL-33-driven type-2 innate lymphoid cells in atopic dermatitis. *J Exp Med.* 2013;210:2939–50.
50. Broz P, Dixit VM. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling. *Nat Rev Immunol.* 2016;16:407–20.
51. Kummer JA, Broekhuizen R, Everett H, Agostini L, Kuijk L, Martinon F, et al. Inflammasome components NALP 1 and 3 show distinct but separate expression profiles in human tissues suggesting a site-specific role in the inflammatory response. *J Histochem Cytochem.* 2007;55:443–52.
52. Yao J, Sterling K, Wang Z, Zhang Y, Song W. The role of inflammasomes in human diseases and their potential as therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther.* 2024;9:10.
53. He Y, Hara H, Núñez G. Mechanism and regulation of NLRP3 inflammasome activation. *Trends Biochem Sci.* 2016;41:1012–21.
54. Martinon F, Tschopp J. Inflammatory caspases and inflammasomes: master switches of inflammation. *Cell Death Differ.* 2007;14:10–22.
55. Fink SL, Bergsbaken T, Cookson BT. Anthrax lethal toxin and Salmonella elicit the common cell death pathway of caspase-1-dependent pyroptosis via distinct mechanisms. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105:4312–7.
56. Wang B, Tian Y, Yin Q. AIM2 inflammasome assembly and signaling. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1172:143–55.
57. Sollberger G, Strittmatter GE, Garstkiewicz M, Sand J, Beer HD. Caspase-1: the inflammasome and beyond. *Innate Immun.* 2014;20:115–25.
58. Dinarello CA. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood.* 2011;117:3720–32.
59. 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.
60. Devant P, Kagan JC. Molecular mechanisms of gasdermin D pore-forming activity. *Nat Immunol.* 2023;24:1064–75.
61. Dai Z, Liu WC, Chen XY, Wang X, Li JL, Zhang X. Gasdermin D-mediated pyroptosis: mechanisms, diseases, and inhibitors. *Front Immunol.* 2023;14:1178662.
62. Brennan MA, Cookson BT. Salmonella induces macrophage death by caspase-1-dependent necrosis. *Mol Microbiol.* 2000;38:31–40.
63. Kayagaki N, Wong MT, Stowe IB, Ramani SR, Gonzalez LC, Akashi-Takamura S, et al. Noncanonical inflammasome activation by intracellular LPS independent of TLR4. *Science.* 2013;341:1246–9.
64. Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol Cell.* 2002;10:417–26.
65. Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes. *Cell.* 2010;140:821–32.
66. Feldmeyer L, Keller M, Niklaus G, Hohl D, Werner S, Beer HD. The inflammasome mediates UVB-induced activation and secretion of interleukin-1beta by keratinocytes. *Curr Biol.* 2007;17:1140–5.
67. Smatlik N, Drexler SK, Burian M, Röcken M, Yazdi AS. ASC speck formation after inflammasome activation in primary human keratinocytes. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:7914829.
68. Frew BC, Joag VR, Mogridge J. Proteolytic processing of Nlrp1b is required for inflammasome activity. *PLoS Pathog.* 2012;8:e1002659.
69. Zhong FL, Mamaï O, Sborgi L, Boussofara L, Hopkins R, Robinson K, et al. Germline NLRP1 mutations cause skin inflammatory and cancer susceptibility syndromes via inflammasome activation. *Cell.* 2016;167:187–202, e17.
70. Zheng J, Yao L, Zhou Y, Gu X, Wang C, Bao K, et al. A novel function of NLRP3 independent of inflammasome as a key transcription factor of IL-33 in epithelial cells of atopic dermatitis. *Cell Death Dis.* 2021;12:871.
71. Rathinam VA, Vanaja SK, Fitzgerald KA. Regulation of inflammasome signaling. *Nat Immunol.* 2012;13:333–42.
72. Lamkanfi M, Dixit VM. Mechanisms and functions of inflammasomes. *Cell.* 2014;157:1013–22.
73. Zhou R, Yazdi AS, Menu P, Tschopp J. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation. *Nature.* 2011;469:221–5.
74. Muñoz-Planillo R, Kuffa P, Martínez-Colón G, Smith BL, Rajendiran TM, Núñez G. K⁺ efflux is the common trigger of NLRP3 inflammasome activation by bacterial toxins and particulate matter. *Immunity.* 2013;38:1142–53.
75. Shimada K, Crother TR, Karlin J, Dagvadorj J, Chiba N, Chen S, et al. Oxidized mitochondrial DNA activates the NLRP3 inflammasome during apoptosis. *Immunity.* 2012;36:401–14.
76. Faustini B, Reed JC. Sunburned skin activates inflammasomes. *Trends Cell Biol.* 2008;18:4–8.
77. Li S, Kang P, Zhang W, Jian Z, Zhang Q, Yi X, et al., Activated NLR family pyrin domain containing 3 (NLRP3) inflammasome in keratinocytes promotes cutaneous T-cell response in patients with vitiligo. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145:632–45.
78. Su F, Xia Y, Huang M, Zhang L, Chen L. Expression of NLRP3 in psoriasis is associated with enhancement of interleukin-1β and caspase-1. *Med Sci Monit.* 2018;24:7909–13.
79. Tervaniemi MH, Katayama S, Skoog T, Siitonen HA, Vuola J, Nuutila K, et al. NOD-like receptor signaling and inflammasome-related pathways are highlighted in psoriatic epidermis. *Sci Rep.* 2016;6:22745.
80. Bivik C, Verma D, Winge MC, Lieden A, Bradley M, Rosdahl I, et al. Genetic variation in the inflammasome and atopic dermatitis susceptibility. *J Invest Dermatol.* 2013;133:2486–9.
81. Zhang Q, Fan HW, Zhang JZ, Wang YM, Xing HJ. NLRP3 rs35829419 polymorphism is associated with increased susceptibility to multiple diseases in humans. *Genet Mol Res.* 2015;14:13968–80.
82. Watanabe H, Gaide O, Pétrilli V, Martinon F, Contassot E, Roques S, et al. Activation of the IL-1beta-processing inflammasome is involved in contact hypersensitivity. *J Invest Dermatol.* 2007;127:1956–63.
83. Ratsimandresy RA, Dorfleutner A, Stehlik C. An update on PYRIN domain-containing pattern recognition receptors: from immunity to pathology. *Front Immunol.* 2013;4:440.
84. DeYoung KL, Ray ME, Su YA, Anzick SL, Johnstone RW, Trapani JA, et al. Cloning a novel member of the human interferon-inducible gene family associated with control of tumorigenicity in a model of human melanoma. *Oncogene.* 1997;15:453–7.

85. Kumari P, Russo AJ, Shivcharan S, Rathinam VA. AIM2 in health and disease: Inflammasome and beyond. *Immunol Rev*. 2020;297:83–95.
86. Feng S, Yang Y, Liu Z, Chen W, Du C, Hu G, et al. Intracellular bacteriolysis contributes to pathogenicity of. *Virulence*. 2022;13:1684–96.
87. Reinholz M, Kawakami Y, Salzer S, Kreuter A, Dombrowski Y, Koglin S, et al. HPV16 activates the AIM2 inflammasome in keratinocytes. *Arch Dermatol Res*. 2013;305.
88. Ma Z, Ni G, Damania B. Innate sensing of DNA virus genomes. *Annu Rev Virol*. 2018;5:341–62.
89. Dombrowski Y, Peric M, Koglin S, Kammerbauer C, Göss C, Anz D, et al. Cytosolic DNA triggers inflammasome activation in keratinocytes in psoriatic lesions. *Sci Transl Med*. 2011;3:82ra38.
90. Yang CA, Huang ST, Chiang BL. Sex-dependent differential activation of NLRP3 and AIM2 inflammasomes in SLE macrophages. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:324–31.
91. Javierre BM, Fernandez AF, Richter J, Al-Shahrour F, Martin-Subero JI, Rodriguez-Ubreva J, et al. Changes in the pattern of DNA methylation associate with twin discordance in systemic lupus erythematosus. *Genome Res*. 2010;20:170–9.
92. Domingues R, Pietrobon AJ, Carvalho GC, Pereira NZ, Pereira NV, Sotto MN, et al. Lichen planus: altered AIM2 and NLRP1 expression in skin lesions and defective activation in peripheral blood mononuclear cells. *Clin Exp Dermatol*. 2019;44:e89–95.
93. Chai D, Shan H, Wang G, Li H, Fang L, Song J, et al. AIM2 is a potential therapeutic target in human renal carcinoma and suppresses its invasion and metastasis via enhancing autophagy induction. *Exp Cell Res*. 2018;370:561–70.
94. Wang J, Gao J, Huang C, Jeong S, Ko R, Shen X, et al. Roles of AIM2 gene and AIM2 inflammasome in the pathogenesis and treatment of psoriasis. *Front Genet*. 2022;13:929162.
95. Abramovits W, Rivas Bejarano JJ, Valdecantos WC. Role of interleukin 1 in atopic dermatitis. *Dermatol Clin*. 2013;31:437–44.
96. Weidinger S, Klopp N, Rummeler L, Wagenpfeil S, Novak N, Baurecht HJ, et al. Association of NOD1 polymorphisms with atopic eczema and related phenotypes. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:177–84.
97. Macaluso F, Nothnagel M, Parwez Q, Petrasch-Parwez E, Bechara FG, Epplen JT, et al. Polymorphisms in NACHT-LRR (NLR) genes in atopic dermatitis. *Exp Dermatol*. 2007;16:692–8.
98. Ramos YÁL, Pereira NV, Aoki V, Sotto MN, Kawakami JT, da Silva LFF, et al. Cutaneous inflammasome driving ASC /gasdermin-D activation and IL-1 β -secreting macrophages in severe atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res*. 2024;316:156.
99. de Koning HD, Bergboer JG, van den Bogaard EH, van Vlijmen-Willems IM, Rodijk-Olthuis D, Simon A, et al. Strong induction of AIM2 expression in human epidermis in acute and chronic inflammatory skin conditions. *Exp Dermatol*. 2012;21:961–4.
100. Grigoryev DN, Howell MD, Watkins TN, Chen YC, Cheadle C, Boguniewicz M, et al. Vaccinia virus-specific molecular signature in atopic dermatitis skin. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:153–9, e28.
101. Vaher H, Kingo K, Kolberg P, Pook M, Raam L, Laanesoo A, et al. Skin colonization with *S. aureus* can lead to increased NLRP1 inflammasome activation in patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2023;143:1268–78, e8.
102. Pontillo A, Laurentino W, Crovella S, Pereira AC. NLRP1 haplotypes associated with leprosy in Brazilian patients. *Infect Genet Evol*. 2013;19:274–9.
103. Jin Y, Mailloux CM, Gowan K, Riccardi SL, LaBerge G, Bennett DC, et al. NALP1 in vitiligo-associated multiple autoimmune disease. *N Engl J Med*. 2007;356:1216–25.
104. Ekman AK, Verma D, Fredrikson M, Bivik C, Enerbäck C. Genetic variations of NLRP1: susceptibility in psoriasis. *Br J Dermatol*. 2014;171:1517–20.
105. Cho KA, Suh JW, Lee KH, Kang JL, Woo SY. IL-17 and IL-22 enhance skin inflammation by stimulating the secretion of IL-1 β by keratinocytes via the ROS-NLRP3-caspase-1 pathway. *Int Immunol*. 2012;24:147–58.
106. Li L, Mu Z, Liu P, Wang Y, Yang F, Han X. Mdivi-1 alleviates atopic dermatitis through the inhibition of NLRP3 inflammasome. *Exp Dermatol*. 2021;30.
107. Jang HY, Koo JH, Lee SM, Park BH. Atopic dermatitis-like skin lesions are suppressed in fat-1 transgenic mice through the inhibition of inflammasomes. *Exp Mol Med*. 2018;50:1–9.
108. Niebuhr M, Baumert K, Heratizadeh A, Satzger I, Werfel T. Impaired NLRP3 inflammasome expression and function in atopic dermatitis due to Th2 milieu. *Allergy*. 2014;69:1058–67.
109. Lu Y, Sun Y, Peng Y, Zhao X, Wang D, Zhang T, et al. Inhibition of gasdermin D (GSDMD) as a promising therapeutic approach for atopic dermatitis. *Int Immunopharmacol*. 2023;124:110958.
110. Nowowiejska J, Baran A, Hermanowicz JM, Pryczynicz A, Sieklucka B, Pawlak D, et al. Gasdermin D (GSDMD) is upregulated in psoriatic skin-A new potential link in the pathogenesis of psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2023;24:13047.
111. Melehani JH, Duncan JA. Inflammasome activation can mediate tissue-specific pathogenesis or protection in *Staphylococcus aureus* infection. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2016;397:257–82.
112. Munoz-Planillo R, Franchi L, Miller LS, Nunez G. A critical role for hemolysins and bacterial lipoproteins in *Staphylococcus aureus*-induced activation of the Nlrp3 inflammasome. *J Immunol*. 2009;183:3942–8.
113. Fenini G, Contassot E, French LE. Potential of IL-1 IL-18 and inflammasome inhibition for the treatment of inflammatory skin diseases. *Front Pharmacol*. 2017;8:278.
114. Orfali RL, Sato MN, Takaoka R, Azor MH, Rivitti EA, Hanifin JM, et al. Atopic dermatitis in adults: evaluation of peripheral blood mononuclear cells proliferation response to *Staphylococcus aureus* enterotoxins A and B and analysis of interleukin-18 secretion. *Exp Dermatol*. 2009;18:628–33.
115. Kezic S, O'Regan GM, Lutter R, Jakasa I, Koster ES, Saunders S, et al. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with enhanced expression of IL-1 cytokines in the stratum corneum of patients with atopic dermatitis and in a murine model of filaggrin deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:1031–9, e1.
116. Bernard M, Carrasco C, Laoubi L, Guiraud B, Rozières A, Goujon C, et al. IL-1 β induces thymic stromal lymphopoietin and an atopic dermatitis-like phenotype in reconstructed healthy human epidermis. *J Pathol*. 2017;242:234–45.
117. Inoue Y, Aihara M, Kirino M, Harada I, Komori-Yamaguchi J, Yamaguchi Y, et al. Interleukin-18 is elevated in the horny layer in patients with atopic dermatitis and is associated with *Staphylococcus aureus* colonization. *Br J Dermatol*. 2011;164:560–7.
118. Yoshimoto T, Tsutsui H, Tominaga K, Hoshino K, Okamura H, Akira S, et al. IL-18 although anti-allergic when administered with IL-12 stimulates IL-4 histamine release by basophils. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96:13962–6.
119. Chen JL, Niu XL, Gao YL, Ma L, Gao XH, Chen HD, et al. IL-18 knockout alleviates atopic dermatitis-like skin lesions induced by MC903 in a mouse model. *Int J Mol Med*. 2020;46:880–8.
120. Aoki V, Lorenzini D, Orfali RL, Zaniboni MC, Oliveira ZNP, Rivitti-Machado MC, et al. Consensus on the therapeutic management of atopic dermatitis - Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol*. 2019;94:67–75.
121. Orfali RL, Lorenzini D, Bressan A, Tanaka AA, Cerqueira AMM, Hirayama ADS, et al. Consensus on the therapeutic management of atopic dermatitis - Brazilian Society of Dermatology:

- an update on phototherapy and systemic therapy using e-Delphi technique. *An Bras Dermatol.* 2023;98:814–36.
122. Möbus L, Rodriguez E, Harder I, Stölzl D, Boraczynski N, Gerdes S, et al. Atopic dermatitis displays stable and dynamic skin transcriptome signatures. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147:213–23.
123. de Bruin-Weller M, Thaci D, Smith CH, Reich K, Cork MJ, Radin A, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFE). *Br J Dermatol.* 2018;178:1083–101.
124. Möbus L, Rodriguez E, Harder I, Schwarz A, Wehkamp U, Stölzl D, et al. Elevated NK-cell transcriptional signature and dysbalance of resting and activated NK cells in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147:1959–65, e2.
125. Yoshida T, Beck LA, De Benedetto A. Skin barrier defects in atopic dermatitis: from old idea to new opportunity. *Allergol Int.* 2022;71:3–13.
126. Beck LA, Cork MJ, Amagai M, De Benedetto A, Kabashima K, Hamilton JD, et al. Type 2 inflammation contributes to skin barrier dysfunction in atopic dermatitis. *JID Innov.* 2022;2:100131.
127. Guttman-Yassky E, Pavel AB, Zhou L, Estrada YD, Zhang N, Xu H, et al. GBR 830, an anti-OX40, improves skin gene signatures and clinical scores in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144:482–93, e7.
128. Orfali RL, Aoki V. Blockage of the IL-31 pathway as a potential target therapy for atopic dermatitis. *Pharmaceutics.* 2023;15:577.
129. Lu HF, Zhou YC, Hu TY, Yang DH, Wang XJ, Luo DD, et al. Unraveling the role of NLRP3 inflammasome in allergic inflammation: implications for novel therapies. *Front Immunol.* 2024;15:1435892.
130. Coll RC, Schroder K. Inflammasome components as new therapeutic targets in inflammatory disease. *Nat Rev Immunol.* 2025;25:22–41.