

RESSALVA

Atendendo solicitação do autor, o texto completo desta tese será disponibilizado somente a partir de 06/03/2028.



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Álvaro Formoso Pelegrin

Inflamassomo NLRP3 e progressão do carcinoma oral de células escamosas (OSCC): influência diferencial em células neoplásicas e células imunes

Araraquara

2026



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Álvaro Formoso Pelegrin

Inflamassomo NLRP3 e progressão do carcinoma oral de células escamosas (OSCC): influência diferencial em células neoplásicas e células imunes

Tese apresentada à Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia, Araraquara para obtenção do título de Doutor em Odontologia, na Área de Periodontia

Orientador: Carlos Rossa Junior

Araraquara

2026

P381i

Pelegrin, Álvaro Formoso

Inflamassomo NLRP3 e progressão do carcinoma oral de células escamosas (OSCC): influência diferencial em células neoplásicas e células imunes / Álvaro Formoso Pelegrin. -- , 2026

64 p. : il., tabs., fotos

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Odontologia, Araraquara,

Orientador: Carlos Rossa Junior

1. Inflamassomos. 2. Estadiamento de neoplasias. 3. Neoplasias de cabeça e pescoço

IMPACTO POTENCIAL DESTA PESQUISA

O carcinoma oral de células escamosas (OSCC) é uma neoplasia comum, geralmente diagnosticada em estágios avançados, com prognóstico ruim e alta morbidade. A resposta imune exerce papel ambíguo, podendo favorecer ou suprimir o tumor. A função do inflamassomo NLRP3 no OSCC ainda é pouco compreendida. Esta proposta investiga seu papel em células tumorais e leucócitos (linfócitos T e monócitos/macrófagos), por meio de estudos *in vitro* e *in vivo*, buscando relacionar a atividade de NLRP3 à progressão tumoral e resposta terapêutica. Os achados pretendem ampliar o entendimento sobre o NLRP3 e indicar seu potencial como alvo terapêutico.

POTENTIAL IMPACT OF THIS RESEARCH

Oral squamous cell carcinoma (OSCC) is a common malignancy often diagnosed at advanced stages, with poor prognosis and high morbidity. The immune response plays a dual role, either promoting or suppressing tumor growth. The function of the NLRP3 inflammasome in OSCC remains poorly understood. This project investigates its role in tumor cells and leukocytes (T lymphocytes and monocytes/macrophages) through *in vitro* and *in vivo* studies, assessing its association with tumor progression and treatment response. The findings aim to broaden understanding of NLRP3 in antitumor immunity and highlight its therapeutic potential.

Álvaro Formoso Pelegrin

Inflamassomo NLRP3 e progressão do carcinoma oral de células escamosas (OSCC): influência diferencial em células neoplásicas e células imunes

Comissão julgadora

Tese para obtenção do grau de Doutor em Odontologia

Presidente e orientador: Prof. Dr. Carlos Rossa Junior

2º Examinador: Prof.^a Dr.^a Andreia Bufalino

3º Examinador: Prof. Dr. Ricardo Della Coletta

4º Examinador: Prof. Dr. Fabio Daumas Nunes

Araraquara, 06 de março de 2026.

DADOS CURRICULARES

Álvaro Formoso Pelegrin

NASCIMENTO: 21/10/1996 – Santa Rita do Passa Quatro, São Paulo, Brasil

FILIAÇÃO: Carlos Roberto Pelegrin
Rita de Cássia Formoso Pelegrin

2015/2019: Graduação em Odontologia Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, Araraquara, São Paulo, Brasil.

2020/2022: Mestrado em Odontologia – Área de Concentração: Periodontia
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho – UNESP,
Araraquara, São Paulo, Brasil.

2022/2026: Doutorado em Odontologia – Área de Concentração: Periodontia
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho – UNESP,
Araraquara, São Paulo, Brasil.

2025/2027: Especialização em Periodontia Faculdade São Leopoldo Mandic –
SLMandic, Campinas, São Paulo, Brasil.

Dedico este trabalho ao Álvaro do passado, que enfrentou medos e incertezas,
mas nunca deixou de acreditar na ciência e em si mesmo.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Carlos Roberto Pelegrin e Rita de Cássia Formoso Pelegrin, agradeço imensamente por tudo o que fizeram por mim. Vocês não pouparam esforços para que eu chegasse aqui. É um privilégio ser filho de vocês.

Ao meu irmão e melhor amigo, Guilherme Formoso Pelegrin, agradeço pela companhia, pelos conselhos, pela inspiração e pelos ensinamentos. Obrigado por fazer parte da minha vida.

Aos meus avós, Francisco de Assis Formoso (*in memoriam*), Maria Aparecida Godoy Formoso (*in memoriam*), João Pelegrin e Marília Formoso Pelegrin. Sinto-me honrado em tê-los como avós. Obrigado por tudo o que proporcionaram em minha vida.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Carlos Rossa Junior, agradeço por toda a paciência, oportunidades e ensinamentos durante estes anos de doutorado. Levarei para a vida tudo o que aprendi com o senhor.

Aos colegas do Laboratório de Imunologia Tumoral, Camyla Rodrigues Nascimento, Danilo Paschoal Ferrarezi, Fourough Alemiserej, Ianny Brum Reis, Milena Moraes de Carvalho, Natalie Aparecida Rodrigues Fernandes e Thaina da Silva Ferreira, agradeço por todo o companheirismo e ajuda na execução dos experimentos. Foi um prazer dividir esta jornada com todos vocês.

Aos meus amigos, Bruno Luís Graciliano Silva, Guilherme Vieira Luvisoto Belotto, Karoline Bernardes do Nascimento, Maria Eduarda Scordamaia Lopes e Rafael de Pauli Santos. Obrigado pelos momentos felizes, pela companhia, pela ajuda e amizade.

Aos docentes da Periodontia, Prof.^a Dr.^a Camila Chiéríci Marcantonio, Prof.^a Dr.^a Daniela Leal Zandim Barcelos, Prof. Dr. Elcio Marcantonio Júnior, Prof. Dr. Joni Augusto Cirelli, Prof.^a Dr.^a Morgana Rodrigues Guimarães Stabili e Prof.^a Dr.^a

Rosemary Adriana Chierici Marcantonio, pela amizade, formação profissional, competência e oportunidades.

Às assistentes de suporte acadêmico Amanda Menezes Leite, Gabriella de Souza Bettio Bruno e Suleima Ferreira, por toda a ajuda na execução deste trabalho e pela amizade.

A todos os funcionários do Departamento de Diagnóstico e Cirurgia.

À Faculdade de Odontologia de Araraquara (FOAr-UNESP).

À CAPES – O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de financiamento 001.

À FAPESP – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Processos nº 2020/00394-2 e 2022/05120-3) pelo apoio financeiro essencial para realização dessa pesquisa.

“O medo deve ser combatido com a razão e não com mais medo.”
Marcelo Gleiser*

* Gleiser M. A Dança do Universo. São Paulo: Companhia das Letras; 1997.

Pelegrin AF. Inflamassomo NLRP3 e progressão do carcinoma oral de células escamosas (OSCC): influência diferencial em células neoplásicas e células imunes [tese de doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2026.

RESUMO

O inflamassomo NLRP3 desempenha um papel importante na resposta imune inata sob condições inflamatórias de origem infecciosa e não infecciosa, influenciando também o fenótipo da resposta imune adaptativa. Os principais efeitos da ativação do inflamassomo NLRP3 resultam da ativação da caspase-1 como molécula efetora, que promove o processamento enzimático (clivagem) e bioativação das citocinas inflamatórias IL-1 β e IL-18, bem como da gasdermina D, uma proteína associada à piroptose, uma forma de morte celular inflamatória. Evidências indicam um papel ambíguo da NLRP3 em câncer, variando de uma influência pró-tumoral/oncogênica à antitumoral/supressora. Essa variabilidade pode estar relacionada ao tipo de câncer considerado, seu estágio de desenvolvimento/progressão e aos modelos experimentais e condições estudadas. Mutações e aumento da expressão de componentes dos inflamassomos, especialmente o gene e a proteína NLRP3, são frequentemente observadas em amostras clínicas de vários tipos de câncer, incluindo carcinoma de células escamosas orais (OSCC). O possível efeito biológico diferencial do NLRP3 em células neoplásicas e em células estromais/imunes na progressão de OSCC é desconhecido e pode fornecer *insights* importantes sobre o papel ambíguo desse inflamassomo no desenvolvimento tumoral, bem como seu potencial como biomarcador de agressividade/resposta ao tratamento e como possível alvo terapêutico. A hipótese central deste estudo foi que a atividade do inflamassomo NLRP3 tem papéis relevantes e distintos na progressão do carcinoma escamoso oral, dependendo do tipo celular considerado: células neoplásicas ou estromais/imunes. Utilizamos um modelo OSCC ortotópico imunogênico imunocompetente murino em camundongos WT e *knockouts* para NLRP3, com e sem administração local (intratumoral) de um inibidor bioquímico do NLRP3 (MCC950) e na presença e ausência de administração sistêmica de uma sub-dose (não curativa) de cisplatina para investigar a influência do NLRP3 na resposta ao tratamento citotóxico. Os desfechos avaliados incluíram medições macroscópicas, avaliação histomorfológica, expressão gênica, infiltrado imunológico e fenótipo celular (citometria de fluxo). Em geral, a inibição do inflamassomo NLRP3 aumentou o crescimento tumoral, indicando um papel de “supressor de tumor” para NLRP3 neste modelo OSCC. Esse aumento no crescimento tumoral foi acompanhado por redução da infiltração por macrófagos e células T CD8, redução da morte celular e alteração da eferocitose. A inibição do NLRP3 também prejudicou a resposta à cisplatina. Esses resultados foram observados tanto com a inibição da atividade do NLRP3 limitada às células estromais/imunes (camundongos KO para *Nlrp3*) quanto com a inibição farmacológica do NLRP3 com administração intratumoral de MCC950 tanto em camundongos WT quanto em animais *Nlrp3* KO, suportando o papel de supressor tumoral para NLRP3 tanto em células estromais/imunes quanto em células neoplásicas neste modelo pré-clínico de OSCC. Estes dados sugerem um possível potencial terapêutico de estratégias de ativação de NLRP3 no microambiente tumoral de OSCC.

Palavras – chave: Inflamassomos; Estadiamento de neoplasias; Neoplasias de cabeça e pescoço.

Pelegrin AF. NLRP3 inflammasome and progression of oral squamous cell carcinoma (OSCC): differential influence in neoplastic and immune cells [tese de doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2026.

ABSTRACT

The NLRP3 inflammasome plays an important role in the innate immune response under inflammatory conditions of both infectious and non-infectious origin, while also influencing the phenotype of the adaptive immune response. The main effects of NLRP3 inflammasome activation result from the activation of caspase-1 as an effector molecule, which promotes the enzymatic processing, or cleavage, and bioactivation of the inflammatory cytokines IL-1 β and IL-18, as well as gasdermin D, a protein associated with pyroptosis, a form of inflammatory cell death. Evidence indicates an ambiguous role of NLRP3 in cancer, ranging from a pro-tumoral/oncogenic influence to an antitumoral/tumor-suppressive one. This variability may be related to the type of cancer considered, its stage of development/progression, and the experimental models and conditions studied. Mutations and increased expression of inflammasome components, especially the NLRP3 gene and protein, are frequently observed in clinical samples from several types of cancer, including oral squamous cell carcinoma (OSCC). The possible differential biological effect of NLRP3 in neoplastic cells and in stromal/immune cells during OSCC progression is unknown and may provide important insights into the ambiguous role of this inflammasome in tumor development, as well as its potential as a biomarker of aggressiveness/response to treatment and as a possible therapeutic target. The central hypothesis of this study was that NLRP3 inflammasome activity has relevant and distinct roles in the progression of oral squamous cell carcinoma, depending on the cell type considered: neoplastic cells or stromal/immune cells. We used an immunogenic, immunocompetent murine orthotopic OSCC model in WT mice and NLRP3 knockout mice, with and without local, intratumoral administration of a biochemical NLRP3 inhibitor, MCC950, and in the presence or absence of systemic administration of a sub-dose, non-curative dose, of cisplatin to investigate the influence of NLRP3 on the response to cytotoxic treatment. The outcomes assessed included macroscopic measurements, histomorphological evaluation, gene expression, immune infiltrate, and cellular phenotype by flow cytometry. Overall, inhibition of the NLRP3 inflammasome increased tumor growth, indicating a “tumor-suppressor” role for NLRP3 in this OSCC model. This increase in tumor growth was accompanied by reduced infiltration by macrophages and CD8 T cells, reduced cell death, and altered efferocytosis. NLRP3 inhibition also impaired the response to cisplatin. These results were observed both with inhibition of NLRP3 activity limited to stromal/immune cells, in Nlrp3 KO mice, and with pharmacological inhibition of NLRP3 through intratumoral administration of MCC950 in both WT mice and Nlrp3 KO animals, supporting a tumor-suppressive role for NLRP3 in both stromal/immune cells and neoplastic cells in this preclinical OSCC model. These data suggest the potential therapeutic value of strategies aimed at activating NLRP3 in the OSCC tumor microenvironment.

Keywords: Inflammasomes; Neoplasm staging; Head and neck neoplasms.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 PROPOSIÇÃO	18
2.1 Objetivos específicos.....	18
3 PUBLICAÇÕES	19
3.1 Publicação 1	19
3.2 Publicação 2	36
5 CONCLUSÃO	50
REFERÊNCIAS	51
APÊNDICE.....	55
ANEXO	63

1 INTRODUÇÃO

Inflamassomos são complexos multiproteicos intracelulares formados em resposta a diversos estímulos fisiológicos e patológicos. A formação e ativação destes complexos é um componente essencial da imunidade inata e tem papel crítico na eliminação de patógenos e células do hospedeiro danificadas. No entanto, sua ativação descontrolada é também um fator fundamental no desenvolvimento de desordens inflamatórias, incluindo condições autoimunes e metabólicas¹. Em geral, os inflamassomos seguem uma organização comum, um sensor citosólico, uma proteína adaptadora e a molécula efetora. A proteína adaptadora serve como ponte entre os sensores e a proteína efetora. Já a proteína sensora é responsável pelo reconhecimento do sinal iniciador da formação e ativação do inflamassomo e dá nome ao complexo^{1,2}.

O inflamassomo NLRP3 (proteína 3 que contém domínio de pirina da família NLR) é o mais extensamente estudado, inicialmente descrito por sua associação com uma condição denominada síndrome periódica associada à criopirina, de natureza hereditária e autoinflamatória, caracterizada por episódios recorrentes de febre e irritação da pele³. Desde então, diversas doenças e condições foram associadas a mutações resultando em ativação constitutiva de NLRP3, relacionando a ativação descontrolada deste inflamassomo à patogênese de condições com importante componente imunoinflamatório como gota, artrite, diabetes, obesidade e doença de Alzheimer³⁻⁶. Em especial, o inflamassomo NLRP3 é constituído por uma estrutura de NLRP3, uma proteína adaptadora de apoptose semelhante a um *speck* (ASC) e a procaspase-1 efetora, que inicia a formação do inflamassomo interagindo com a ASC, recrutando e ativando a procaspase-1 para gerar caspase-1 ativa e, em seguida, converte os precursores de citocinas pró-IL-1 β e pró-IL-18 em IL-1 β e IL-18 maduras e biologicamente ativas, respectivamente. Uma vez ativadas, a IL-1 β e a IL-18 desencadearão uma série de respostas inflamatórias e morte celular por piroptose⁶.

Atualmente, reconhece-se duas vias de ativação do inflamassomo NLRP3: a canônica, que envolve o reconhecimento de um sinal ativador (PAMPs/DAMPs) com a participação de Nk7 e sem interação direta entre ligante e proteína componente do inflamassomo, e a via não-canônica que envolve a participação de outras caspases como a caspase-8 e a caspase-11 em murinos (caspase 4/5 em humanos)^{7,8}.

Classicamente, a ativação de NLRP3 requer dois sinais. Um sinal inicial (*priming*) que induz a ativação de NF- κ B e, subsequentemente, a expressão gênica e modificações pós-traducionais da proteína NLRP3⁹. A ativação de NF- κ B pelo sinal de *priming* também induz a expressão das pró-formas de citocinas que serão processadas e ativadas pelo inflamassomo. O segundo sinal, denominado sinal ativador, é proporcionado por diversos PAMPs e DAMPs que desencadeiam a oligomerização e montagem do inflamassomo, resultando na ativação de caspase-1¹⁰. Em monócitos, diferentemente de macrófagos, a secreção de IL-1 β pode ser desencadeada apenas pelo sinal inicial, sugerindo mecanismos de ativação distintos para diferentes tipos celulares ou estágios de diferenciação celular^{11,12}. Também existem estudos demonstrando a ativação rápida de NLRP3 diretamente *downstream* dos receptores TLR e IL1R, sem a fase de *priming*, ilustrando o conhecimento ainda parcial dos mecanismos de ativação deste inflamassomo. A via não-canônica de ativação do inflamassomo NLRP3 difere do modelo clássico por depender da ativação direta de caspases inflamatórias humanas (caspase-4 e caspase-5) ou da caspase-11 murina. Esses sensores citosólicos reconhecem lipopolissacarídeos (LPS) sem a necessidade de receptores de superfície. Por sua vez, as caspases clivam a proteína gasdermina D (GSDMD), liberando seu domínio N-terminal que se insere na membrana plasmática e forma poros. Esse processo desencadeia um influxo de íons, particularmente K⁺, levando à despolarização celular e à indução de piroptose. A queda nos níveis intracelulares de potássio constitui um sinal secundário que ativa o inflamassomo NLRP3, promovendo a montagem do complexo multiproteico NLRP3–ASC–pró-caspase-1. A partir daí, há ativação da caspase-1, processamento de pró-IL-1 β e pró-IL-18 em suas formas maduras e liberação dessas citocinas pró-inflamatórias. Assim, a via não-canônica conecta o reconhecimento direto de LPS citosólico por caspases inflamatórias à ativação subsequente do inflamassomo NLRP3, funcionando como um elo entre detecção de patógenos intracelulares e resposta inflamatória exacerbada^{13,14}. Em síntese, apesar das diferenças nos mecanismos de ativação que caracterizam as vias canônica e não-canônica do inflamassomo NLRP3, ambas convergem para desfechos semelhantes. A ativação da caspase-1, a clivagem e secreção das citocinas pró-inflamatórias IL-1 β e IL-18, bem como a indução de piroptose, representam eventos finais comuns que asseguram a função central deste inflamassomo na mediação da resposta inflamatória.

O papel do inflamassomo NLRP3 em cânceres humanos permanece controverso, havendo evidências tanto de funções protetoras e antitumorigênicas quanto de efeitos pró-tumorigênicos em diferentes tipos de câncer¹⁵⁻¹⁷. A atividade de NLRP3, em combinação com outros inflamassomos, pode aumentar a proliferação celular em câncer de estômago, contribuindo para o desenvolvimento do mesmo¹⁷⁻¹⁹. Ainda nas malignidades gástricas, a atividade de inflamassomo NLRP3 e suas decorrências influenciam também no contexto de câncer colorretal e carcinoma hepatocelular¹⁷. Alguns estudos mostram que o inflamassomo NLRP3 pode suprimir o câncer de mama por meio da piroptose e/ou da ativação de respostas imunes antitumorais¹⁸⁻²¹. Seu papel parece depender do microambiente tumoral e do subtipo da doença. Sua superexpressão, associada a maior tamanho tumoral, maior grau histológico e *status* positivo de linfonodos e receptores, sugere envolvimento na agressividade do tumor¹⁹.

Por sua vez, o carcinoma espinocelular oral (OSCC) representa mais de 90% dos casos de câncer de cabeça e pescoço (HNC) e está entre os tumores mais agressivos, em razão de sua elevada capacidade metastática e alta taxa de recidiva^{22,23}. De acordo com a Organização Mundial da Saúde²⁴ (2025), o câncer de boca ocupa a décima terceira posição entre os cânceres mais comuns no mundo, apresentando maior incidência em homens e indivíduos idosos, especialmente em usuários de tabaco²³. Dentre os sítios anatômicos acometidos, o assoalho bucal é um dos mais frequentes, correspondendo a cerca de 25% dos casos²⁵. O tratamento cirúrgico é a principal modalidade terapêutica empregada no OSCC, frequentemente associado à radioterapia ou quimioterapia. Contudo, diversas terapias adjuvantes vêm sendo investigadas, visando melhorar a resposta ao tratamento e aumentar a sobrevida global^{25,26}. Nesse cenário, a imunoterapia surge como uma abordagem inovadora, voltada para o bloqueio de moléculas de checkpoint imunológico, como PD-1, PD-L1, CTLA-4, LAG-3 e TIM-3. Essa estratégia busca potencializar a resposta imune do hospedeiro contra o tumor, ao mesmo tempo em que inibe o crescimento e a disseminação das células neoplásicas²⁶. O desenvolvimento dessas terapias depende de investigações que correlacionem a agressividade tumoral com eventos celulares e moleculares do microambiente tumoral (TME). Assim, o estudo de novos alvos e de sua influência na progressão e metástase tumoral é fundamental para ampliar a compreensão dos múltiplos mecanismos moleculares envolvidos na gênese e evolução do OSCC. A ativação do inflamassomo NLRP3 tem sido associada ao

avanço do HNSCC e do OSCC, a pior prognóstico e à resistência à quimioterapia, principalmente via IL-1 β . Diversos trabalhos mostram que sua inibição reduz células imunossupressoras, aumenta linfócitos efetores, diminui metástases e pode potencializar a eficácia terapêutica. Assim, o inflamassomo NLRP3 desempenha papel relevante na tumorigênese e no prognóstico desses cânceres, embora sejam necessários mais estudos para elucidar completamente seus mecanismos^{16,17}.

Alterações genéticas em componentes do inflamassomo NLRP3 e em genes ligados à piroptose têm sido descritas em uma fração considerável dos casos de HNSCC, associadas tanto à modulação da expressão tumoral quanto ao prognóstico clínico^{27,28}. Alguns estudos sugerem um papel antitumoral do NLRP3, evidenciado pela associação entre maior expressão do complexo e melhor sobrevida, provavelmente em função do aumento da piroptose e do recrutamento de células NK e de outros infiltrados imunológicos efetores. A expressão de gasderminas, por exemplo, mostrou correlação positiva com a presença de neutrófilos, monócitos, linfócitos T e NK, além de maior produção de citocinas pró-inflamatórias como IL-1, IL-6, IL-18, TNF e IFN- γ ²⁹.

Em contraste, outros trabalhos apontam um papel pró-tumoral para o inflamassomo NLRP3, relacionando sua superexpressão à maior proliferação, invasão e migração celular, bem como à resistência à quimioterapia com 5-fluorouracil³⁰. Modelos de xenoinxerto e de indução química em camundongos *knockout* para *Nlrp3* mostraram redução da progressão tumoral, atraso na tumorigênese e maior sensibilidade ao tratamento após a inibição ou ausência do complexo. Adicionalmente, estudos com inibidores farmacológicos, como o MCC950, demonstraram que a modulação de NLRP3 pode remodelar o microambiente tumoral, reduzindo células mieloides supressoras, macrófagos M2 e linfócitos T regulatórios, ao mesmo tempo em que aumenta o infiltrado de linfócitos T CD8⁺ efetores³¹⁻³⁴.

A ambiguidade também se reflete na relação do NLRP3 com a polarização de macrófagos e com a resposta adaptativa. Dependendo do contexto, sua ativação pode induzir fenótipos M1/Th1 com perfil pró-inflamatório e antitumoral, ou M2/Th2, associados à imunossupressão e à progressão do câncer. Em OSCC especificamente, observou-se maior expressão de NLRP3 em células estromais do TME, correlacionada ao aumento de macrófagos M2 e pior prognóstico dos pacientes. Assim, os dados disponíveis reforçam que o inflamassomo NLRP3 desempenha funções duais, ora antitumorais, ora pró-tumorais, dependendo do tipo celular, do

microambiente tumoral e do modelo experimental analisado. Apesar dessa controvérsia, fica evidente seu papel central como regulador da resposta inflamatória e da progressão tumoral, destacando-se como um alvo relevante para investigações translacionais no contexto do OSCC³⁵⁻⁴⁰.

Diversos mecanismos têm sido descritos para explicar os efeitos pró-tumorais mediados por inflamassomos. A ativação do NLRP3 e a consequente liberação de IL-1 β e IL-18 promovem a proliferação celular em diferentes contextos neoplásicos, seja via ativação de β -catenina/c-Myc em linfoma, seja através da indução de NF- κ B e secreção de IL-18 em células epiteliais gástricas^{18,19,41}. Além disso, a proteína GSDMD também pode contribuir para o crescimento tumoral ao ativar a via de sinalização AKT em câncer de pulmão^{18,42,43}. No microambiente tumoral, o NLRP3 regula a imunossupressão ao favorecer a liberação de IL-1 β por macrófagos associados ao tumor, o que reduz a atividade de células Th1 CD4⁺ e linfócitos CD8⁺ citotóxicos^{18,44}. Paralelamente, IL-18 contribui para o escape tumoral em câncer gástrico ao aumentar a expressão de PD-1 em células NK, suprimindo a citotoxicidade e a memória imunológica. Inflamassomos também modulam o processo de angiogênese, já que IL-1 β liberada via NLRP3 pode induzir VEGF em adipócitos e células tumorais, regulado ainda por HGF e HIF-1 α . No processo de metástase, NLRP3 promove transição epiteliomesenquimal (EMT) por meio da sinalização TGF- β 1/Smad, levando à repressão de E-caderina em carcinomas espinocelulares e gástricos. Recentemente, Accogli e colaboradores (2025)⁴⁵ demonstraram que o NLRP3 exerce funções intrínsecas em linfócitos Th17, promovendo tanto sua atividade pró-tumoral quanto sua plasticidade imunossupressora. Utilizando modelos murinos com deleção condicional de *Nlrp3* em células CD4⁺, os autores mostraram que a ausência de NLRP3 favorece um fenótipo Th17 mais inflamatório, caracterizado por maior produção de IFN- γ e perda da capacidade de suprimir células CD8⁺. Além disso, verificaram que o NLRP3 é necessário para a conversão de Th17 em células Treg, um processo também dependente da via TGF- β /SMAD3, mas independente do inflamassomo clássico. Em modelos tumorais, a ausência de NLRP3 em células T CD4⁺ reduziu o crescimento tumoral, efeito associado ao aumento da atividade citotóxica mediada por IFN- γ e CD8⁺. Esses achados revelam um papel não canônico do NLRP3 na modulação da plasticidade de Th17 e sugerem que a sua inibição

seletiva pode representar uma estratégia promissora para potencializar respostas antitumorais.

Diante disso, embora o inflamassomo NLRP3 seja reconhecido como um elemento central da resposta inflamatória e da progressão tumoral, persistem lacunas quanto à sua participação específica no microambiente do carcinoma espinocelular oral. A compreensão de como a ativação ou inibição de NLRP3 influencia a interação entre células tumorais e o infiltrado imune é essencial para definir seu real impacto na tumorigênese e no prognóstico. Assim, a investigação experimental desse complexo no contexto do OSCC pode contribuir para esclarecer seus mecanismos de ação e apontar novas estratégias terapêuticas capazes de modular o microambiente tumoral em favor da resposta antitumoral.

5 CONCLUSÃO

Os resultados obtidos demonstraram que a ativação do inflamassomo NLRP3 exerce papel relevante na progressão do carcinoma de células escamosas oral, influenciando o microambiente tumoral por meio da modulação da resposta inflamatória e da infiltração de células imunes. A inibição farmacológica com MCC950 e a deleção genética do *Nlrp3* resultaram em redução significativa do crescimento tumoral e à reorganização do infiltrado mieloide, sugerindo que o NLRP3 contribui para a manutenção de um microambiente pró-tumoral.

REFERÊNCIAS*

1. Sharma D, Kanneganti TD. The cell biology of inflammasomes: mechanisms of inflammasome activation and regulation. *J Cell Biol.* 2016; 213(6): 617-29.
2. De Zoete MR, Palm NW, Zhu S, Flavell RA. Inflammasomes. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014; 6(12): a016287.
3. 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(1): 10.
4. Chen Y, Ye X, Escames G, Lei W, Zhang X, Li M et al. The NLRP3 inflammasome: contributions to inflammation-related diseases. *Cell Mol Biol Lett.* 2023; 28(1): 51.
5. Mezzaroma E, Abbate A, Toldo S. NLRP3 inflammasome inhibitors in cardiovascular diseases. *Molecules.* 2021; 26(4): 976.
6. Wang Z, Zhang S, Xiao Y, Zhang W, Wu S, Qin T et al. NLRP3 inflammasome and inflammatory diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 2020; 2020: 4063562.
7. Zhang Y, Rong H, Zhang FX, Wu K, Mu L, Meng J et al. A membrane potential- and calpain-dependent reversal of caspase-1 inhibition regulates canonical NLRP3 inflammasome. *Cell Rep.* 2018; 24(9): 2356-2369.e5.
8. Conley SM, Abais JM, Boini KM, Li PL. Inflammasome activation in chronic glomerular diseases. *Curr Drug Targets.* 2017; 18(9): 1019-29.
9. Bauernfeind FG, Horvath G, Stutz A, Alnemri ES, MacDonald K, Speert D et al. Cutting edge: NF-kappaB activating pattern recognition and cytokine receptors license NLRP3 inflammasome activation by regulating NLRP3 expression. *J Immunol.* 2009; 183(2): 787-91.
10. Kesavardhana S, Kanneganti TD. Mechanisms governing inflammasome activation, assembly and pyroptosis induction. *Int Immunol.* 2017; 29(5): 201-210.
11. Gritsenko A, Yu S, Martin-Sanchez F, Diaz-Del-Olmo I, Nichols EM, Davis DM et al. Priming is dispensable for NLRP3 inflammasome activation in human monocytes in vitro. *Front Immunol.* 2020; 11: 565924.
12. Gaidt MM, Ebert TS, Chauhan D, Schmidt T, Schmid-Burgk JL, Rapino F et al. Human monocytes engage an alternative inflammasome pathway. *Immunity.* 2016; 44(4): 833-46.
13. Downs KP, Nguyen H, Dorfleutner A, Stehlik C. An overview of the non-canonical inflammasome. *Mol Aspects Med.* 2020; 76: 100924.

* De acordo com o Guia de Trabalhos Acadêmicos da FOAr, adaptado das Normas Vancouver. Disponível no site da Biblioteca: <http://www.foar.unesp.br/Home/Biblioteca/guia-de-normalizacao-atualizado.pdf>

14. Kayagaki N, Stowe IB, Lee BL, O'Rourke K, Anderson K, Warming S et al. Caspase-11 cleaves gasdermin D for non-canonical inflammasome signaling. *Nature*. 2015; 526(7575): 666-71.
15. Hamarsheh S, Zeiser R. NLRP3 inflammasome activation in cancer: a double-edged sword. *Front Immunol*. 2020; 11: 1444.
16. Jalali AM, Mitchell KJ, Pompoco C, Poludasu S, Tran S, Ramana KV. Therapeutic significance of NLRP3 inflammasome in cancer: friend or foe? *Int J Mol Sci*. 2024; 25(24): 13689.
17. Moossavi M, Parsamanesh N, Bahrami A, Atkin SL, Sahebkar A. Role of the NLRP3 inflammasome in cancer. *Mol Cancer*. 2018; 17(1): 158.
18. Huang Y, Xu W, Zhou R. NLRP3 inflammasome activation and cell death. *Cell Mol Immunol*. 2021; 18(9): 2114-27.
19. Shadab A, Mahjoor M, Abbasi-Kolli M, Afkhami H, Moeinian P, Safdarian AR. Divergent functions of NLRP3 inflammasomes in cancer: a review. *Cell Commun Signal*. 2023; 21(1): 232.
20. Saponaro C, Scarpi E, Sonnessa M, Cioffi A, Buccino F, Giotta F et al. Prognostic value of NLRP3 inflammasome and TLR4 expression in breast cancer patients. *Front Oncol*. 2021; 11: 705331.
21. Faria SS, Costantini S, de Lima VCC, de Andrade VP, Rialland M, Cedric R et al. NLRP3 inflammasome-mediated cytokine production and pyroptosis cell death in breast cancer. *J Biomed Sci*. 2021; 28(1): 26.
22. Bugshan A, Farooq I. Oral squamous cell carcinoma: metastasis, potentially associated malignant disorders, etiology and recent advancements in diagnosis. *F1000Res*. 2020; 9: 229.
23. Imbesi Bellantoni M, Picciolo G, Pirrotta I, Irrera N, Vaccaro M, Vaccaro F et al. Oral cavity squamous cell carcinoma: an update of the pharmacological treatment. *Biomedicines*. 2023; 11(4): 1112.
24. WHO - World Health Organization: Oral Health. Geneva: WHO; 2025. [acesso 2026 jan 24]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/oral-health>.
25. Fives C, Feeley L, O'Leary G, Sheahan P. Importance of lymphovascular invasion and invasive front on survival in floor of mouth cancer. *Head Neck*. 2016; 38 Suppl 1: E1528-34.
26. Kujan O, van Schaijik B, Farah CS. Immune checkpoint inhibitors in oral cavity squamous cell carcinoma and oral potentially malignant disorders: a systematic review. *Cancers (Basel)*. 2020; 12(7): 1937.
27. Zhu W, Zhang J, Wang M, Zhai R, Xu Y et al. Development of a prognostic pyroptosis-related gene signature for head and neck squamous cell carcinoma patient. *Cancer Cell Int*. 2022; 22(1): 62.

28. Wang H, Luo Q, Feng X, Zhang R, Li J, Chen F. NLRP3 promotes tumor growth and metastasis in human oral squamous cell carcinoma. *BMC Cancer*. 2018; (1): 500.
29. Li L, Jiang M, Qi L, Wu Y, Song D, Gan J et al. Pyroptosis, a new bridge to tumor immunity. *Cancer Sci*. 2021; 112(10): 3979-94.
30. Feng X, Luo Q, Zhang H, Wang H, Chen W, Meng G et al. The role of NLRP3 inflammasome in 5-fluorouracil resistance of oral squamous cell carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res*. 2017; 36(1): 81.
31. Feng X, Luo Q, Wang H, Zhang H, Chen F. MicroRNA-22 suppresses cell proliferation, migration and invasion in oral squamous cell carcinoma by targeting NLRP3. *J Cell Physiol*. 2018; 233(9): 6705-13.
32. Scuderi SA, Casili G, Basilotta R, Lanza M, Filippone A, Raciti G et al. NLRP3 inflammasome inhibitor BAY-117082 reduces oral squamous cell carcinoma progression. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(20): 11108.
33. Chen L, Huang CF, Li YC, Deng WW, Mao L, Wu L et al. Blockage of the NLRP3 inflammasome by MCC950 improves anti-tumor immune responses in head and neck squamous cell carcinoma. *Cell Mol Life Sci*. 2018; 75(11): 2045-58.
34. Yaw ACK, Chan EWL, Yap JKY, Mai CW. The effects of NLRP3 inflammasome inhibition by MCC950 on LPS-induced pancreatic adenocarcinoma inflammation. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2020; 146(9): 2219-29.
35. Xie Y, Hu X, Li S, Qiu Y, Cao R, Xu C, Lu C, Wang Z, Yang J. Pharmacological targeting macrophage phenotype via gut-kidney axis ameliorates renal fibrosis in mice. *Pharmacol Res*. 2022; 178: 106161.
36. Han Y, Huang Y, Gao P, Yang Q, Jia L, Zheng Y et al. Leptin aggravates periodontitis by promoting M1 polarization via NLRP3. *J Dent Res*. 2022; 101(6): 675-85.
37. Su XQ, Wang XY, Gong FT, Feng M, Bai JJ, Zhang RR et al. Oral treatment with glycyrrhizin inhibits NLRP3 inflammasome activation and promotes microglial M2 polarization after traumatic spinal cord injury. *Brain Res Bull*. 2020; 158: 1-8.
38. Li R, Shang Y, Hu X, Yu Y, Zhou T, Xiong W et al. ATP/P2X7r axis mediates the pathological process of allergic asthma by inducing M2 polarization of alveolar macrophages. *Exp Cell Res*. 2021; 386(1): 111708.
39. Liu Y, Gao X, Miao Y, Wang Y, Wang H, Cheng Z et al. NLRP3 regulates macrophage M2 polarization through up-regulation of IL-4 in asthma. *Biochem J*. 2018; 475(12): 1995-2008.
40. Martynova E, Rizvanov A, Urbanowicz RA, Khaiboullina S. Inflammasome contribution to the activation of Th1, Th2, and Th17 immune responses. *Front Microbiol*. 2022; 13: 851835.

41. Zhao X, Zhang C, Hua M, Wang R, Zhong C, Yu J et al. NLRP3 inflammasome activation plays a carcinogenic role through effector cytokine IL-18 in lymphoma. *Oncotarget*. 2017; 8(65): 108571-83.
42. Zou J, Zheng Y, Huang Y, Tang D, Kang R, Chen R. The versatile gasdermin family: their function and roles in diseases. *Front Immunol*. 2021; 12: 751533.
43. Lu L, Zhang Y, Tan X, Merkher Y, Leonov S, Zhu L et al. Emerging mechanisms of pyroptosis and its therapeutic strategy in cancer. *Cell Death Discov*. 2022; 8(1): 338.
44. Xie Q, Ding J, Chen Y. Role of CD8⁺ T lymphocyte cells: interplay with stromal cells in tumor microenvironment. *Acta Pharm Sin B*. 2021; 11(6): 1365-78.
45. Accogli T, Hibos C, Milian L, Geindreau M, Richard C, Humblin E et al. The intrinsic expression of NLRP3 in Th17 cells promotes their protumor activity and conversion into Tregs. *Cell Mol Immunol*. 2025; 22(5): 541-56.