

Papel das células T reguladoras no desenvolvimento de dermatoses*

*Role of regulatory T cells in the development of skin diseases**

Hermênio Cavalcante Lima¹

Resumo: Células T, em particular as células T CD4+, têm sido associadas a muitos aspectos das doenças de pele. A evidência atual sugere, porém, que o papel dos linfócitos T CD4+ no desenvolvimento de inflamação cutânea excede o de ativador pró-inflamatório das células T de ação que dirigem a resposta imune. Subtipos de células T com capacidade reguladora, tais como Tregs CD4+CD25+^{high}, têm sido identificadas. Observações recentes sugerem que em algumas doenças da pele a função dessas células está modificada. Portanto, o desenvolvimento e a função de Tregs na dermatologia são atualmente um tópico atraente devido a sua importância no controle da resposta do sistema imune contra tumores e doenças infecciosas, bem como inibindo o desenvolvimento de auto-imunidade e alergia. Assim, mecanismos reguladores defeituosos podem permitir a quebra da tolerância imune periférica seguida por inflamação crônica e doença. Detalham-se as anormalidades funcionais e a contribuição de diferentes subtipos de células T reguladoras no desenvolvimento de doenças dermatológicas nesta revisão. Acentuam-se os possíveis alvos terapêuticos e as modificações dos T reguladores causados por imunomoduladores usados no campo da dermatologia.

Palavras-chave: Dermatologia; Dermatopatias; Linfócitos T; Linfócitos T supressores-indutores; Terapêutica

Abstract: *T cells, particularly CD4+ T cells, have been associated with many aspects of skin disease. Current evidence suggests, however, that the role of CD4+ T lymphocytes in the development of cutaneous inflammation surpasses that of pro-inflammatory activation of effector T cells that direct the immune response. T cell subtypes with regulatory capacity, such as CD4+CD25+^{high} Tregs, have been identified. Recent observations suggest that in some skin diseases the function of these cells is modified. Therefore, the development and function of Treg cells in Dermatology are currently attractive topics because of their importance in controlling the immune system response against tumors and infectious diseases, as well as in inhibiting auto-immunity and allergy development. Therefore, defective regulatory mechanisms may allow a breach in peripheral immune tolerance followed by chronic inflammation and disease. Functional abnormalities and contributions of different subtypes of regulatory T cells in the development of dermatological illnesses are detailed in this review. Possible targets for therapy and modifications of regulatory T cells caused by immunomodulators used in Dermatology are highlighted.*

Keywords: *Dermatology; Skin diseases; T-Lymphocytes; T-Lymphocytes, suppressor-inducer; Therapeutics*

INTRODUÇÃO

Em nenhum outro lugar do corpo as reações inflamatórias são mais aparentes do que na pele.¹ A inflamação pode ser benéfica, como na defesa contra tumores ou infecções, ou deletéria, como na dermati-

te e psoríase. Essas doenças afetam vários indivíduos no mundo, e algumas delas tiveram sua prevalência duplicada nos últimos 10 ou 15 anos.^{2,3}

A pele é um órgão imunológico que apresenta

* Trabalho realizado no Serviço de Dermatologia – SAM4, Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná - UFPR - Curitiba (PR), Brasil.
Conflito de interesse declarado: Nenhum.

¹ Dermatologista, Alergista e Imunologista Clínico, Doutor em Imunologia, Professor Adjunto IV da disciplina de Imunologia Clínica e Alergia, do Departamento de Patologia; Médico e membro do Serviço de Dermatologia e do Núcleo de Pesquisas em Imunodermatologia e Imunologia Clínica da Universidade Federal do Paraná - UFPR - Curitiba (PR), Brasil.

antígenos para células T e produz muitos tipos de citocinas e mediadores inflamatórios.^{4,5} As complexas relações entre células e mediadores inflamatórios nas doenças de pele começam a ser desvendadas. Várias doenças são definidas pela produção de linfócitos e anticorpos contra antígenos infecciosos e ambientais.^{6,7} Ou, ainda, pelo disparo de uma resposta imune contra auto-antígenos da epiderme ou derme.⁸

Qualquer dermatologista, abrindo uma revista científica de Imunologia ou Dermatologia nos dias de hoje, irá observar que as células T supressoras, renomeadas células T reguladoras (regulatory T cells – Tregs), têm-se tornado um conceito central no vocabulário imunológico.⁹ Células T reguladoras participam na prevenção de doenças auto-imunes e outras dermatoses.

Centenas de publicações sobre Tregs têm validado a existência dessa linhagem única de células T. A subpopulação Treg CD4+CD25+^{high}Foxp3+ se desenvolve no timo, pode ser induzida na periferia durante o curso de uma resposta imune normal e utiliza um repertório de células T tendencioso contra auto-antígenos.¹⁰ Porém, continua a existir controvérsia sobre seu mecanismo de ação. Análises *in vivo* suportam o modelo nos quais as Tregs direta ou indiretamente alteram a ativação e a diferenciação de células T patogênicas por meio de uma ação sobre as células apresentadoras de antígenos.¹¹

A biologia e o mecanismo de supressão por essas células estão detalhados nesta revisão. Será discutida a maneira como Tregs previnem sensibilização e como esse processo regulador fica defeituoso ou é superado naqueles indivíduos que desenvolvem doença da pele. Outros aspectos incluindo terapia imunomoduladora que induz sinais inibitórios usando Tregs são mencionados. Adicionalmente, será abordado o potencial para manipulação das Tregs por uma terapia, como forma atrativa de tratamento de muitas doenças dermatológicas. O entendimento dos mecanismos benéficos desses tratamentos pode conter importantes lições para imunorregulação das doenças da pele.

MÉTODOS

Objetivo

Conduzir uma revisão da literatura sobre o papel de células T reguladoras associadas ao desenvolvimento de doenças da pele.

Critérios de consideração de estudos para esta revisão

Todos os estudos incluindo revisões, estudos clínicos, editoriais, cartas, metaanálises, guias práticos, estudos clínicos randomizados e estudos clínicos controlados publicados até janeiro de 2006. Não houve restrição ao idioma dos trabalhos.

Estratégia de pesquisa para identificação dos estudos

Estudos relevantes de banco de dados eletrônicos foram identificados de:

- a) MEDLINE (a partir de 1966)
- b) Ovid OLDMEDLINE(R) 1950 a 1965
- c) EMBASE (a partir de 1980) e CINAHL (a partir de 1982)
- d) Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations
- e) LILACS (Latin American and Caribbean Health Science Information database)
- f) CancerLit
- g) Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED) – 1945-presente
- h) Social Sciences Citation Index (SSCI) – 1956-presente
- i) Arts & Humanities Citation Index (A&HCI) – 1975-presente
- j) Books@Ovid 11 de janeiro de 2006

Bibliografias dos estudos selecionados foram analisadas. Estudos não publicados ou em andamento foram pesquisados via correspondência com especialistas na área, autores de trabalhos relevantes e companhias farmacêuticas. Resumos de congressos foram pesquisados manualmente.

A estratégia de pesquisa

1. Regulatory t cell OU T-Lymphocytes, Regulatory OU Suppressor Cells OU CD4+CD25+ OU CD25+ Treg Cells OU Th3 Cells OU Tr1 Cells;
2. Skin OU derm* OU cutan* OU Skin disease OU Dermatitis OU Dermatoses;
3. Immunosuppressants OU Immunosuppressive Agents OU Immunomodulators OU Biological Response Modifiers;

Estes foram combinados com a estratégia de pesquisa para localizar os artigos.

Método de seleção do estudo

Títulos e resumos identificados das pesquisas foram analisados pelo autor. Texto de possível relevância foi obtido para avaliação. O autor decidiu qual publicação preenchia os critérios de inclusão e sua qualidade metodológica.

Conflito de interesse potencial

O autor envolvido nesta revisão a fez sem qualquer conflito de interesse conhecido.

CÉLULAS T REGULADORAS

Desenvolvimento de um conceito imunológico

Células T reguladoras

Os sistemas biológicos estão sujeitos a controles reguladores complexos. O sistema imune não é

uma exceção. É sabido que o sistema imune tem o potencial de gerar linfócitos contra auto-antígenos. Os experimentos, porém, sugerem que indivíduos não podem ser facilmente imunizados contra seus próprios tecidos.¹² Portanto, um mecanismo de supressão é necessário para controlar células imunes potencialmente patogênicas. Owen sugeriu que essa tolerância contra os próprios tecidos é adquirida durante o desenvolvimento do sistema imune,¹³ e Burnet propôs que a destruição seletiva clonal de linfócitos para auto-antígenos ocorre primariamente no timo.¹⁴

A destruição de linfócitos auto-reativos é o mecanismo primário que leva à tolerância, mas sabe-se que esse sistema não é perfeito. Linfócitos B e T podem ser isolados de indivíduos normais.^{15,16} Nishizuka e Sakakura propuseram outro mecanismo para controlar as células auto-reativas. Eles observaram que camundongos timectomizados entre dois e quatro dias de idade desenvolvem uma doença auto-imune órgão-específica.¹⁷ Essa agressão pode ser prevenida pela restauração de células T de indivíduos geneticamente idênticos obtidas de timo ou baço adultos.¹⁸ A geração de células T reguladoras foi proposta para explicar esse mecanismo de autotolerância atribuído ao timo.¹⁹

Outros estudos observaram que a prevenção de doença auto-imune estava diminuída pela redução de células T CD4+, mas não de células T CD8+, indicando que as células reguladoras pertenciam à classe de células T CD4+ de linfócitos.²⁰ Sakaguchi subsequentemente caracterizou essas células reguladora como Treg natural CD4+CD25+ que expressa Foxp3.^{21,22}

Células T supressoras

Outro ponto de controle da resposta imune se estabelece quando a resposta imune normal é iniciada. Outro mecanismo deve ser colocado em ação para controlar a magnitude da resposta e terminá-la com o tempo. Essa regulação deve contribuir para limitar a expansão clonal e a atividade de células de ação. Logo depois da descoberta de que linfócitos T funcionam como células auxiliaadoras para linfócitos B, Gershon propôs que elas poderiam também agir como células capazes de suprimir a resposta imune.²³ Essa subpopulação de células T supressoras foi considerada controladora de ambas as células auto-reativas e de ação. Uma célula supressora foi funcionalmente definida como um linfócito que inibe a resposta imune por influenciar a atividade de outro tipo de célula envolvido em uma cascata de fatores supressores, rede de células T anti-idiotípicas e células contra-supressoras.²⁴

Muitos dos experimentos realizados contêm dados que suportam a existência de células T supressoras. Porém, o mecanismo responsável por esses fenômenos supressivos nunca foi claramente caracterizado, reduzindo-se gradualmente, em consequên-

cia, o campo de interesse nos T supressores.²⁵ A descoberta das células Th1/Th2 induziu os pesquisadores a abandonar o conceito dos T supressores. Portanto, supressão era o resultado da atividade de citocinas contra-reguladoras.²⁶ Como apontado por Green e Webb, a letra "S" começou a se aproximar de um palavrão na imunologia celular, e seu uso foi considerado sinônimo de dados escassos com excesso de interpretação ou um fenômeno místico.²⁷

Células T reguladoras são as células T supressoras

Células T supressoras ressurgem como células T reguladoras (Tregs) no final dos anos 90, quando várias subpopulações de células T foram identificadas com a habilidade de inibir a proliferação de outras células.²⁸ Shevach e colaboradores foram os primeiros a chamar atenção para o fato de que as células T reguladoras e as T supressoras são as mesmas células.²⁹

Assim, regulador foi substituindo supressor. O principal problema, porém, não é que se denominem células reguladoras quando se pretendem chamar supressoras, mas que se pense que elas são supressoras. Entretanto, deve-se observar que células T reguladoras são de fato diretoras da resposta imune em vez de supressoras dela.³⁰

Fenótipo da célula T reguladora

Células Tregs surgem no timo e são encontradas no sangue periférico e em órgãos linfóides secundários.³¹ Células T reguladoras naturais expressam CD25 constitutivamente. CD25, a cadeia α do receptor de IL-2, é marcador de ativação das células T. Entretanto, a maioria das T ativadas expressa CD25 com intensidade baixa a moderada (CD25+int; int=intermediário). Somente um a 3% delas expressam CD25 com alta intensidade (CD25+^{high}).³² A população CD25+^{high} funciona com regulador.³³

Tregs CD25+^{high} no sangue expressam *intracelular cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4* (CTLA-4). Além do mais, apresentam um fenótipo de células de memória, uma vez que são CD45RO+, CD45RB^{low} além de CD62L e CD38 com baixa intensidade.³⁴⁻³⁶ Outros marcadores têm sido identificados, como PD1 ou membros da superfamília de receptor de fator de necrose tumoral (*tumour necrosis factor receptor - TNFR*), tal como GITR (*glucocorticoid-induced TNFR-related protein*).³⁷

Outros estudos têm revelado que o gene Foxp3 (forkhead box p3) parece ser central no desenvolvimento e função das Tregs CD25+^{high}.³⁸ FOXP3, o análogo humano do Foxp3 de camundongo, foi encontrado como uma mutação em pacientes afetados pela *Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome* (IpeX). Em contraste aos

outros marcadores de Treg CD25^{high}, Foxp3 não é induzido nas células T após estimulação.³⁹ Foxp3 é requerido para o desenvolvimento de Treg CD25^{high}.⁴⁰ Foxp3 desempenha uma parte vital na geração de Treg CD25^{high} e é o marcador mais específico disponível (Figura 1).

Mecanismos de regulação do sistema imune

O mecanismo de regulação do sistema imune pelas células Tregs CD25^{high} é pouco entendido. Os estudos não chegaram a um simples modo de ação. A maioria dos estudos tem concluído que Treg CD25^{high} suprime por um mecanismo dependente de contato entre as células,⁴¹ que é independente de citocina.⁴² O envolvimento de uma molécula ligada à superfície tem sido proposto. Tal molécula não foi identificada, embora CTLA-4 se candidate.⁴³ A supressão requer a ativação das células T reguladoras por seu receptor (TCR) ou CD3. Porém, a presença de células apresentadoras de antígeno (*antigen-presenting cells* – APC) não é requerida para a supressão ocorrer *in vitro*.

O envolvimento de citocinas *in vivo* tem sido proposto. Tregs CD25^{high} são capazes de produzir IL-10.⁴⁴ A produção de IL-10 pelas células T reguladoras é necessária para supressão de certas formas de inflamação auto-imune intestinal.⁴⁵ Outro mecanismo dependente de contato celular é a supressão pelo *transforming growth factor-β* (TGF-β).⁴⁶ Com relação ao envolvimento de TGF-β na supressão por essas células, tem sido evidenciado o fato de que a supressão de células T CD8+, que induzem auto-imunidade ou rejeição a tumores, requer um receptor de TGF-β na célula T CD8+.^{47,48} Assim, a inibição de linfócitos T

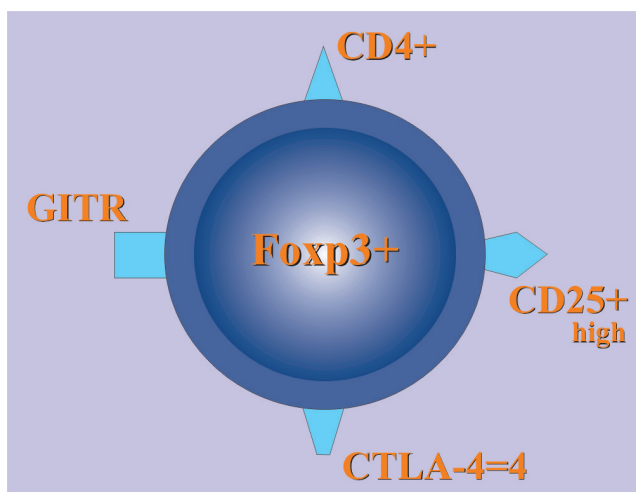


FIGURA 1: Expressão fenotípica da célula T reguladora natural. Células Tregs naturais expressam CD4, CD25^{high}, GITR (*glucocorticoid-induced TNFR-related protein*) e CTLA-4 (*intracellular cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4*) na membrana e Foxp3 no núcleo

CD8+ necessita de TGF-β.

Um terceiro mecanismo de ação tem sido proposto pela combinação dos demais mecanismos. Dois trabalhos independentes mostraram que células reguladoras humanas são capazes de induzir, por contato, propriedades supressoras em células T CD4+CD25-, quando cultivadas *in vitro*.⁴² Essa tolerância infecciosa teve início depois que as Tregs CD4+CD25^{high} começaram a produzir TGF-β⁴⁹ ou IL-10.⁵⁰

Outras células reguladoras

Vários outros tipos de células T reguladoras, tais como célula Tγδ, célula NKT e célula T CD8+, têm sido descritos.⁵¹ Células T reguladoras CD4+ podem ser ainda divididas em induzidas, que secretam interleucina-10 (IL-10) e TGF-β, tais como as células TR1,⁴⁶ e células T auxiliares 3 (*T-helper 3*, Th3).⁵² As células conhecidas como Tregs CD4+CD25^{high}, que ocorrem naturalmente, são o foco principal desta revisão (Quadro 1).

CÉLULAS T REGULADORAS E DOENÇAS DE PELE

Balço homeostático regulador

O equilíbrio homeostático do sistema imune é atingido por resposta celular e humoral saudável. Alguns agentes inflamatórios, quer físicos, químicos ou infecciosos, induzem intensa resposta imunológica. Essa resposta imune contra eles frequentemente resulta em dano tecidual, que poderia ser mais intenso se não fosse a interferência dos mecanismos reguladores (Figura 2). Como já especificado, células Tregs ajudam a limitar o dano causado por uma resposta imune vigorosa. Células Tregs naturais podem responder a uma ampla variedade de auto-antígenos, embora haja evidências de que elas podem também responder a antígenos expressos por microorganismos.⁵³ Células T reguladoras induzidas, tais como TR1 ou Th3, podem desenvolver-se de células T CD4+ quando expostas a condição específica.^{54,55}

Porém, atividade excessiva das células Tregs pode limitar a magnitude da resposta imune, que pode resultar na falha para controlar uma infecção. No outro lado da moeda, ausência de ação do T regulador pode resultar em inflamação intensa e dermatose auto-imune. Dano tecidual pode resultar também do desenvolvimento de células de ação contra os próprios auto-antígenos (Figura 3).

Esta revisão discute a ação exercida pelas células T reguladoras, especialmente Treg CD4+CD25^{high}, sobre as doenças dermatológicas. Na maioria dos casos, essas doenças são crônicas. As diversas influências dessas células sugerem que elas possam agir suprimindo ou aumentando a imunidade. O controle das células Tregs pode afetar favoravelmente o resultado ou pode ser deletério. Porém, ou-

QUADRO 1: Principais subpopulações de células reguladoras naturais e induzidas

Subpopulação Treg	Mecanismo regulador	Fator de transcrição expresso	Função
CD4+CD25+ Tregs	Contato celular, citocinas (IL-10?)	Foxp3	Supressão da auto-imunidade; inibição da rejeição de alo-antígenos e resposta induzida por infecção bacteriana, supressão mediada por UV
Células TR1	IL-10	Foxp3 (?)	Supressão da auto-imunidade
Células Th3	TGF-β		Supressão da auto-imunidade
NKTregs	IL-4, IL-10, TGF-β, citotoxicidade		Eliminação de tumores e patógenos virais; supressão da auto-imunidade; modulação da imunidade protetora contra tumores induzidos por UV

tros fatores, tais como o estado imunológico e o genótipo, a presença de doenças concomitantes ou outras infecções, também influenciam. Essa parte da revisão também discute como a manipulação desse equilíbrio pode ser explorada terapêuticamente.

Doenças dermatológicas

Dermatite de contato

Dermatite de contato consta entre as primeiras doenças humanas em que o papel do T regulador tem

sido demonstrado. Os resultados indicam que células T CD8+ específicas para o níquel (Ni) estão diretamente correlacionadas à expressão de dermatite de contato por níquel, enquanto células T CD4+ específicas para o Ni podem ter função reguladora, possivelmente via a liberação de IL-10.⁵⁶ Parece que clones de células T CD4+ específicas para o Ni de indivíduos não alérgicos exibem baixa produção de IFN-γ e aumento da produção de IL 10 em comparação a clones de pacientes alérgicos. Esses clones de células T

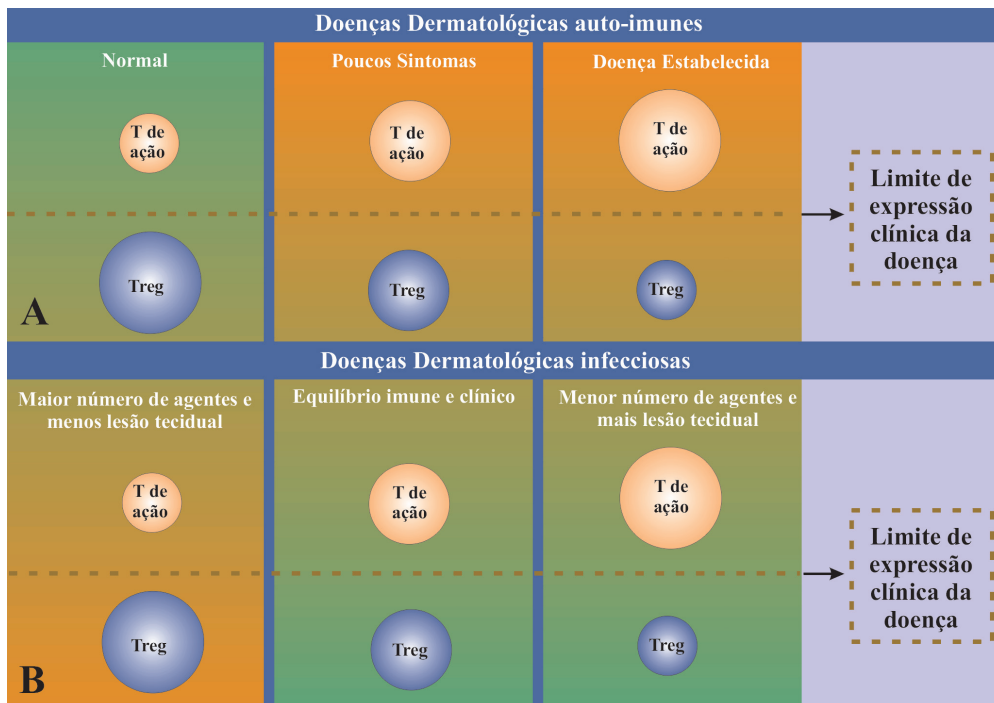


FIGURA 2: Mecanismos de regulação da resposta imune. O equilíbrio de forças entre as Tregs e as células de ação T CD4+ pode apresentar-se de maneira diferente dependendo do fato de ser um auto-antígeno ou um patógeno. Na Figura 2 A, observa-se a expressão clínica das dermatoses auto-imunes. Nesse caso, só há manifestação clínica quando há redução significativa no número e função das Tregs. Na Figura 2 B, nota-se que a manifestação clínica pode acontecer nos extremos. Quando há excesso da função Treg, o resultado configura redução dos linfócitos de ação contra o patógeno, aumento de seu número e menor lesão tecidual. O contrário também se aplica quando as células de ação contra o patógeno superam em número e função a Treg. O ideal da resposta imune e clínica acontece quando há um equilíbrio de funções

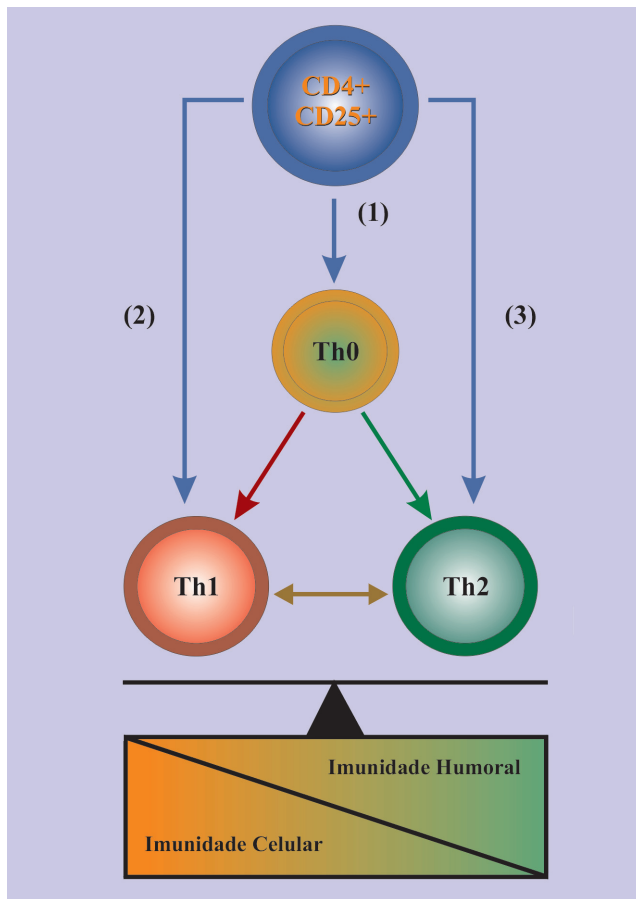


FIGURA 3: Balanço homeostático regulador. As células Tregs podem interferir na resposta imune também modulando preferencialmente a resposta Th1 e Th2. Células Tregs podem impedir o desenvolvimento de células Th0.¹ Ou facilitar a resposta Th1 por diminuição de seu número ou função, resultando em resposta predominantemente celular.² Ou, ainda, estimular preferencialmente resposta Th2 e a resposta humoral pela produção de IL-10.³

CD4+ reativos ao Ni, IL 10^{high} lembram uma subpopulação TR1.⁵⁷ Novos estudos mostram que outros haptenos indutores de hipersensibilidade do tipo tardia também induzem a migração de células T reguladoras para a pele inflamada.⁵⁸ Nesses casos, as células T CD8+ também são células de ação, e as células CD4+CD25^{high}, reguladoras.⁵⁹

Células de ação CD4+, na presença de Ni, e células TR1 reativas ao Ni ou tratadas com extrato da cultura de células TR1 exibiram capacidade diminuída de estimular uma resposta Th1 específica ao níquel. Portanto, células TR1 podem regular a expressão de doenças alérgicas mediadas por resposta Th1 via a liberação de IL-10.⁶⁰ Células TR1 podem limitar as reações excessivas contra haptenos pelo bloqueio da resposta específica Th1. A alta frequência de células TR1 em indivíduos não alérgicos também sugere que essas células podem determinar se a resposta imune vai ser silenciosa ou se desenvolver. Tregs

CD4+CD25^{high} suprimem as reações de hipersensibilidade de contato pelo bloqueio do influxo de células de ação para o tecido inflamado *in vivo*.⁶¹ Esses aspectos geram alvos para imunoterapia da dermatite de contato alérgica.

Dermatite atópica

Células Th2 possuem um papel crítico na patogênese da dermatite atópica. Porém, os mecanismos imunológicos que reduzem e protegem contra o desenvolvimento dessa desordem são pouco entendidos.⁶² Um espectro de células T CD4+, incluindo Th3, TR1 e Treg CD4+CD25^{high}, e NKT parecem participar na regulação da doença atópica.⁶³ Isso pode ser relacionado ao fato de que pacientes com *Ipex* desenvolvem dermatite grave, altos níveis de IgE e, algumas vezes, eosinofilia.⁶⁴ Dermatite atópica pode resultar de um balanço inapropriado entre a célula Treg CD4+CD25^{high} ativada pelo alérgeno e a célula Th2 de ação. Esse desequilíbrio pode resultar de uma deficiência na supressão pela célula T reguladora ou por fortes sinais de ativação que superam o mecanismo de regulação.⁶⁵ Com relação à primeira possibilidade, o aumento das células reguladoras confere proteção contra inflamação atópica.⁶⁶ Entretanto, outros autores têm estabelecido que pacientes com dermatite atópica possuem uma população Treg CD4+CD25^{high} que não é nem numérica, nem funcionalmente diferente daquela de pessoas normais.⁶⁷

Psoríase

A psoríase é sustentada pela ativação de células T de ação patogênica. Subpopulação de linfócitos T CD4+ no sangue periférico, fenotipicamente CD25^{high}, CTLA-4(+), Foxp3^{high}, está deficiente em suas funções supressoras na psoríase.⁶⁸ Isso foi associado à proliferação acelerada da resposta T CD4+.⁶⁹ Célula Treg CD4+CD25^{high} não funcional no sangue periférico e nos tecidos pode levar a uma reduzida capacidade de contenção das células T patogênicas e à hiperproliferação da placa psoriática *in vivo*.⁷⁰ Esses achados representam um componente crítico dessa doença auto-imune e pode ter implicações em possíveis terapêuticas por manipulação das células Tregs CD4+CD25^{high} *in vivo*.

Alopecia areata

Células Tregs CD4+CD25^{high} têm propriedades inibitórias contra o desenvolvimento de doenças auto-imunes.⁷¹ Alopecia areata, doença que afeta o estágio anágeno dos folículos pilosos, tem a participação das células Tregs CD4+CD25^{high} no mecanismo de desenvolvimento da doença. Foi observado, por exemplo, que no linfonodo de drenagem e no baço dos modelos experimentais afetados pela

doença somente poucas Treg CD4+CD25+^{high} foram detectadas, embora o número de células CD25+ estivesse inalterado.⁷² Esses dados sugerem que o estado da doença é mantido pela expressão de níveis elevados de citocinas, um número aumentado de CD4+ e CD8+, mas níveis reduzidos de Treg CD4+CD25+^{high}.

Observações similares foram encontradas em humanos; células mononucleares do sangue periférico de pacientes com alopecia areata contêm um aumento de células T recentemente ativadas CD4+CD25+CD154+ resistentes à apoptose, caracterizado por CD95-. Esses dados indicam perda progressiva de Tregs em pacientes com alopecia areata.⁷³ Porém, reações de hipersensibilidade do tipo tardio como meio de tratamento da alopecia areata não têm impacto nos T reguladores.⁷⁴ Em resumo, células T CD8+ podem ser os principais indutores de perda do cabelo.⁷⁵ Porém, a expressão da doença é determinada pelas células T CD4+CD25+^{int} enquanto as células Tregs CD4+CD25+^{high} possuem o papel regulador.⁷⁶

Candidíase

Durante a infecção experimental de camundongos com *Candida albicans*, a redução nas células Tregs CD4+CD25+^{high} induz melhor controle da infecção, mas associado a aumento da lesão inflamatória intestinal.⁷⁷ Portanto, a redução das células Tregs naturais promove melhor controle primário da infecção com *C. albicans*. Entretanto, há aumento da lesão tecidual, bem como perda da imunidade à reinfecção, a menos que as células reguladoras sejam reconstituídas.⁷⁸ Esse modelo mostra que um balanço dependente das células Tregs naturais pode ser estabelecido entre o hospedeiro e o patógeno que beneficia a ambos.

Leishmaniose

O modelo experimental de infecção com *Leishmania major* providencia um bom exemplo de que a célula Treg natural é necessária para a sobrevivência do patógeno. No modelo sem cura de *L. major*, a infecção resulta em lesões progressivas causadas pela resposta Th2.⁷⁹ Parece importante considerar o papel de IL-10 produzido pelas células Tregs naturais CD4+CD25+^{high} na susceptibilidade a *L. major*, uma vez que essas células parecem suprimir a capacidade dos linfócitos T CD4+ específicos para *L. major* de produzir uma cura estéril.⁸⁰ Portanto, a amplitude da resposta e a subsequente lesão tecidual são controladas pelas células Tregs naturais.⁸¹ IL-10 produzido pelas células T CD4+ é tão importante quanto IL-4 na evolução da susceptibilidade à infecção por *L. major*. Essa observação levanta a questão de essas citocinas serem secretadas pelas mesmas células Th2 ou produzidas por uma discreta subpo-

pulação de células T CD4+ que surgem dos diferentes clones celulares ativados por outros antígenos.⁸²

Radiação ultravioleta (UV)

Redução da resposta imunológica induzida por UV foi observada em vários modelos. Por exemplo, tem sido demonstrado que a aplicação de alérgeno na pele exposta à UV não resulta em sensibilização, mas em tolerância ao hapteno.⁸³ Essa tolerância pode ser transferida para animais não sensibilizados previamente.⁸⁴ O T regulador responsável por esse tipo de tolerância pertence ao subtipo CD4+CD25+^{high}.⁸⁵

Dano ao DNA é considerado o maior indutor molecular de imunossupressão induzida por UV. A migração de células dendríticas contendo o DNA lesado parece disparar a produção de Tregs no linfonodo.⁸⁶ Com base nesses dados, é possível considerar que essas células desempenham um papel na fotocarcinogênese. A participação de T supressor nos tumores induzidos por UV tem sido descrita desde 1982.⁸⁷ Porém, só recentemente essas células foram caracterizadas como células supressoras T *natural killer* (NKT).⁸⁸

Lúpus eritematoso sistêmico

Lúpus eritematoso sistêmico (LES) é doença crônica sistêmica auto-imune. Como outras entidades relacionadas, sua etiologia é desconhecida. Múltiplos defeitos no sistema imune de pacientes com essa condição têm sido descritos. O envolvimento de células T reguladoras nessa doença está sob estudo. Pacientes com LES ativo exibem um defeito quantitativo nas células Tregs naturais CD4+CD25+^{high}. Diminuição de células Tregs naturais CD4+CD25+^{high} correlaciona-se com a gravidade clínica das lesões cutâneas.⁸⁹ Esse defeito está ausente durante a remissão da doença. Recidivas do LES são, portanto, associadas à diminuição global dessas células e não a algum fenômeno de redistribuição tecidual.⁹⁰

Herpes

Outro exemplo da relação entre o T regulador e um patógeno tem sido observado na infecção com vírus herpes simplex (HSV). Células Tregs protegem o tecido da lesão mediada por linfócitos T CD4+ quando submetido à infecção viral de baixa intensidade, situação que é compatível com o estabelecimento de imunidade à reinfecção. Células Tregs naturais CD4+CD25+^{high} suprimem células T CD8+ vírus específicas e retardam a eliminação viral. De fato, doses não patogênicas do vírus podem induzir dano tecidual na ausência de células Tregs naturais.⁹¹ Demonstrou-se também maior resistência ao desafio viral determinada por células T CD4+ e CD8+ nesses animais.⁹² Células T reguladoras isoladas *in vitro* a partir de lesões exibem efeito inibitório envolvendo

IL-10.⁹³ Células Tregs naturais CD4+CD25+^{high} foram também encontradas entre as células inflamatórias dos gânglios sensoriais infectados com HSV. Possivelmente essas servem para prevenir a destruição dos neurônios infectados nesse sítio pelas células T de ação.⁹⁴ Esses resultados sugerem que manipulação da função das células reguladoras pode representar uma abordagem útil para controle da doença imunoinflamatória induzida pelo vírus.

Vírus Epstein-Barr

Células T reguladoras parecem também alterar a resposta imune à infecção com vírus Epstein-Barr (EBV) em seres humanos. A infecção por EBV induz células T reguladoras secretoras de IL-10 que são específicas para a proteína de membrana latente 1 (*latent membrane protein 1*; LMP1) do EBV. Essas células inibem a resposta Th1 contra outras proteínas do EBV, o que deve facilitar a persistência viral e promover a indução de tumores associados ao EBV.⁹⁵

Aids

A Aids está associada com a perda de células T CD4+ e disfunção imune progressiva. Evidências indicam que a imunidade contra infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) pode ser controlada pelas células Tregs naturais.^{96,97} Remoção das células Tregs do sangue periférico resulta num aumento da resposta anti-HIV T CD4+. Paradoxalmente, a depleção das células T reguladoras no HIV está associada com ativação imune e piora do estado clínico do paciente,^{98,99} uma vez que a resposta das células T CD4+ e CD8+ específicas contra o HIV é diminuída pelas células Tregs.¹⁰⁰ Tal supressão é dependente de contato celular e independente de citocinas, dando suporte à idéia do envolvimento de células Tregs naturais.¹⁰¹

Recentemente, na Universidade Federal do Paraná, demonstrou-se que as Tregs em crianças infectadas com HIV podem regular a expressão de dermatoses inflamatórias e infecciosas, alterando sua prevalência nessa população de acordo com o estado imune do indivíduo.¹⁰² Além do mais, em outro estudo na mesma população, observou-se que as células Tregs podem também interferir na expressão de resposta a alérgenos ambientais avaliado pelo teste de puntura.¹⁰³

Pênfigo vulgar

Células TR1 foram preferencialmente isoladas do sangue periférico de indivíduos saudáveis que carregam a tendência genética para desenvolver pênfigo vulgar (PV) e somente de uma minoria de pacientes com PV. As células TR1 exibiram sua ação inibitória sobre a proliferação de clones Th auto-reativos res-

pondedoras à Desmogleína 3 (Dsg3). Essa capacidade era independente de contato celular e mediada pelas citocinas IL-10 e TGF-β. Esses achados sugerem que essas células possam estar envolvidas na manutenção da autotolerância à Dsg3.¹⁰⁴ Em outro estudo, o bloqueio da interação de CD40 com CD154 com anticorpo monoclonal antiCD154 (antiCD154 mAb) reduziu a produção de IgG antiDsg3 e preveniu a formação de lesões no modelo experimental de PV. A tolerância à Dsg3 resultante foi transferida pelas células esplênicas de animais tratados com antiCD154 mAb. Esses dados sugerem que antiCD154 mAb induz tolerância à Dsg3 pela indução de células imunorreguladoras.¹⁰⁵ Assim, células TR1 respondedoras à Dsg3 ou células imunorreguladoras induzidas por tratamento com antiCD154 mAb podem representar a ferramenta ideal para restaurar terapêuticamente a tolerância imune à Dsg3 específica.

CONSEQUÊNCIAS CLÍNICAS E TERAPÊUTICAS DOS T REGULADORES

Células T reguladoras são agora mais conhecidas.¹⁰⁶ Elas têm sido isoladas de seres humanos e animais.²⁵ O melhor entendimento do papel dos T reguladores nas doenças dermatológicas pode levar à identificação de novos alvos terapêuticos. Portanto, o que se deseja é, de maneira específica, manipular as células reguladoras naturais ou as induzidas mediante aumento ou diminuição de sua função, de acordo com a circunstância.

Tolerância é dependente de células Tregs naturais CD4+CD25+^{high} que surgem de células jovens CD25- e regulam seu efeito por intermédio de IL-10 e CTLA-4. A indução de uma tolerância dominante a alo-enxerto depende de células T reguladoras e não necessariamente resulta em atenuação da resposta contra patógenos. Dessa forma, há interesse no desenvolvimento de protocolos de tolerância na clínica de transplantes.¹⁰⁷ Eventos proliferativos e citotóxicos envolvendo células T, Tregs e NK têm sido incriminados no efeito terapêutico do transplante de medula no tratamento de doenças auto-imunes.¹⁰⁸

Na área específica da dermatologia, o estímulo de células Tregs pode ser importante em doenças auto-imunes. Por exemplo, o bloqueio da estimulação de linfócitos T, como o uso de anticorpo ligado a CTLA-4 (*cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4-immunoglobulin*, CTLA4Ig), reverte o desenvolvimento de placas psoriáticas.¹⁰⁹

A auto-injeção de células T reguladoras é uma abordagem promissora para modulação de inflamação e doenças auto-imunes.^{110,111} Porém, existe uma diminuição significativa na função das células Tregs naturais CD4+CD25+^{high} do sangue periférico de pacientes com doença auto-imune quando compara-

da com a de indivíduos saudáveis.^{112,113} Para superar essa dificuldade, citocinas têm sido usadas para estimular o crescimento de células T reguladoras. IL-15 permite uma expansão significativa *in vitro* de células reguladoras.¹¹⁴ Células Tregs naturais CD4+CD25+^{high} obtidas pela expansão *ex vivo* por estimulação com células apresentadoras de antígeno alogênicas e IL-2 foram capazes de modular a doença enxerto versus hospedeiro (*graft-versus-host disease*, GVHD).¹¹⁵

Por outro lado, a indução de células Tregs naturais CD4+CD25+^{high} pode facilitar o estabelecimento e a manutenção da tolerância imunológica. Depleção de células Tregs naturais CD4+CD25+^{high} pode ser um meio efetivo de reverter a tolerância induzida por tumores malignos e aumentar a atividade do sistema imune contra epítopos do câncer.^{116,117}

Por enquanto, deve-se ficar atento à ação de drogas imunomoduladoras sobre essas células. Por exemplo, tacrolimo, um inibidor da calcineurina, aumenta a inibição das células Tregs na dermatite atópica.⁶⁷ Fludarabina reduz a frequência e função supressora das células Tregs naturais CD4+CD25+^{high}.¹¹⁸ Baixas doses de ciclofosfamida induzem inibição da função das células Tregs naturais CD4+CD25+^{high} e, dessa forma, aumentam a resposta imune num aparente efeito paradoxal.¹¹⁹ Na mesma linha, ciclofosfamida diminui a função, a proporção e o número de células Tregs naturais CD4+CD25+^{high} que suprimem a indução de hipersensibilidade de contato.¹²⁰

Corticosteróides constituem a terapia corrente mais efetiva para doenças inflamatórias da pele. Essas drogas são efetivas na inibição da função de células Th2, eosinófilos e células epiteliais. Porém, tratamen-

to com essas drogas durante a apresentação do epítopo pode resultar no desenvolvimento de tolerância pela supressão do desenvolvimento de células dendríticas secretoras de IL-10, que são requeridas para indução dos T reguladores. Portanto, tratamento com corticosteróides pode aumentar a resposta T de ação subsequente e agravar no longo prazo o curso das doenças inflamatórias.¹²¹ Esse aspecto pode também estar relacionado ao efeito rebote das doenças inflamatórias após a retirada dessas drogas.

CONCLUSÃO

Células T reguladoras ou supressoras têm agora sua existência reconhecida, apesar de décadas de ceticismo da maioria dos imunologistas. Essas podem ser isoladas do sangue periférico humano. Outras células reguladoras podem ser induzidas pela evolução natural da resposta imune.

Células Tregs naturais CD4+CD25+^{high} e outras células parecem ter um papel-chave na manutenção da tolerância a antígenos endógenos e na regulação da resposta imune induzida por antígenos exógenos. Pesquisas nos últimos anos têm surgido sobre seu envolvimento em várias dermatoses. Células Tregs podem estar qualitativa ou quantitativamente alteradas nas doenças de pele em humanos, sugerindo seu papel na fisiopatologia dessas doenças. Um entendimento detalhado das relações das várias células reguladoras pode ajudar no conhecimento dos eventos que levam ao surgimento das doenças da pele. Eventualmente, o que pode ser desejado é um meio específico de manipular a função das células T reguladoras conforme o efeito desejado. □

REFERÊNCIAS

1. Nordlind K, Vahlquist A. Nya trender inom immundermatologi och hudterapi. *Lakartidningen*. 1999;24;96:876-81.
2. Ljubojevic S, Lipozencic J, Brenner S, Budimcic D. Pemphigus vulgaris: a review of treatment over a 19-year period. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002;16:599-603.
3. Russell-Jones R, Powell AM, Acland K, Calonje E, O'Doherty M, Healy C. The chances of a patient with melanoma developing in transit disease are doubled by undergoing sentinel lymph node biopsy (SLNB). *Eur J Surg Oncol*. 2005;31:210-1.
4. Brown DW, Baker BS, Ovigne JM, Hardman C, Powles AV, Fry L. Skin CD4+ T cells produce interferon-gamma *in vitro* in response to streptococcal antigens in chronic plaque psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2000;114:576-80.
5. Ewida AS, Raphael SA, Abbasi JA, Geslani GP, Bagasra O. Evaluation of Th-1 and Th-2 immune responses in the skin lesions of patients with Blau syndrome. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2002;10:171-7.
6. Hertl M, Riechers R. Analysis of the T cells that are potentially involved in autoantibody production in pemphigus vulgaris. *J Dermatol*. 1999;26:748-52.
7. Rizzo C, Fotino M, Zhang Y, Chow S, Spizuoco A, Sinha AA. Direct characterization of human T cells in pemphigus vulgaris reveals elevated autoantigen-specific Th2 activity in association with active disease. *Clin Exp Dermatol*. 2005;30:535-40.
8. Novak N, Bieber T. The skin as a target for allergic diseases. *Allergy*. 2000;55:103-7.
9. Horwitz DA, Gray JD, Zheng SG. The potential of human regulatory T cells generated *ex vivo* as a treatment for lupus and other chronic inflammatory diseases. *Arthritis Res*. 2002;4:241-6.
10. Piccirillo CA, Letterio JJ, Thornton AM, McHugh RS, Mamura M, Mizuhara H, et al. CD4(+)CD25(+) regulatory T cells can mediate suppressor function in the absence of transforming growth factor beta1

- production and responsiveness. *J Exp Med.* 2002;15:196:237-46.
11. Bluestone JA, Tang Q. How do CD4+CD25+ regulatory T cells control autoimmunity? *Curr Opin Immunol.* 2005;17:638-42.
 12. Silverstein AM. *Horror Autotoxicus: the concept of autoimmunity. A history of Immunology.* San Diego: Academic Press; 1989. p.160-89.
 13. Talmage DW. Origins of the cell selection theories of antibody formation. In: Gallagher RB, Gilder J, Nossal GJV, Salvatore G, editors. *Immunology: The making of a modern science.* London: Academic Press Limited; 1995. p.23-7.
 14. Burnet FM. A modification of Jerne's theory of antibody production using the concept of clonal selection. *CA Cancer J Clin.* 1976;26:119-21.
 15. Gay D, Saunders T, Camper S, Weigert M. Receptor editing: an approach by autoreactive B cells to escape tolerance. *J Exp Med.* 1993;177:999-1008.
 16. Ramsdell F, Fowlkes BJ. Clonal deletion versus clonal anergy: the role of the thymus in inducing self tolerance. *Science.* 1990.15;248:1342-8.
 17. Nishizuka Y, Sakakura T. Thymus and reproduction: sex-linked dysgenesis of the gonad after neonatal thymectomy in mice. *Science.* 1969.7;166:753-5.
 18. Sakakura T, Nishizuka Y. Thymic control mechanism in ovarian development: reconstitution of ovarian dysgenesis in thymectomized mice by replacement with thymic and other lymphoid tissues. *Endocrinology.* 1972;90:431-7.
 19. Sakaguchi S, Toda M, Asano M, Itoh M, Morse SS, Sakaguchi N. T cell-mediated maintenance of natural self-tolerance: its breakdown as a possible cause of various autoimmune diseases. *J Autoimmun.* 1996;9:211-20.
 20. Han HS, Jun HS, Utsugi T, Yoon JW. A new type of CD4+ suppressor T cell completely prevents spontaneous autoimmune diabetes and recurrent diabetes in syngeneic islet-transplanted NOD mice. *J Autoimmun.* 1996;9:331-9.
 21. Sakaguchi S. The origin of FOXP3-expressing CD4+ regulatory T cells: thymus or periphery. *J Clin Invest.* 2003;112:1310-2.
 22. Sakaguchi S, Sakaguchi N, Shimizu J, Yamazaki S, Sakihama T, Itoh M, et al. Immunologic tolerance maintained by CD25+ CD4+ regulatory T cells: their common role in controlling autoimmunity, tumor immunity, and transplantation tolerance. *Immunol Rev.* 2001;182:18-32.
 23. Gershon RK, Kondo K. Infectious immunological tolerance. *Immunology.* 1971;21:903-14.
 24. Dorf ME, Benacerraf B. Suppressor cells and immunoregulation. *Annu Rev Immunol.* 1984;2:127-57.
 25. Maloy KJ, Powrie F. Regulatory T cells in the control of immune pathology. *Nat Immunol.* 2001;2:816-22.
 26. Shevach EM. Regulatory T cells in autoimmunity*. *Annu Rev Immunol.* 2000;18:423-49.
 27. Green DR, Webb DR. Saying the 'S' word in public. *Immunol Today.* 1993;14:523-5.
 28. Nagler-Anderson C, Bhan AK, Podolsky DK, Terhorst C. Control freaks: immune regulatory cells. *Nat Immunol.* 2004;5:119-22.
 29. Shevach EM, Thornton A, Suri-Payer E. T lymphocyte-mediated control of autoimmunity. *Novartis Found Symp.* 1998;215:200-11; discussion 211-30.
 30. Barthlott T, Kassiotis G, Stockinger B. T cell regulation as a side effect of homeostasis and competition. *J Exp Med.* 2003;197:451-60.
 31. Taams LS, Vukmanovic-Stejic M, Smith J, Dunne PJ, Fletcher JM, Plunkett FJ, et al. Antigen-specific T cell suppression by human CD4+CD25+ regulatory T cells. *Eur J Immunol.* 2002;32:1621-30.
 32. Wing K, Ekmark A, Karlsson H, Rudin A, Suri-Payer E. Characterization of human CD25+ CD4+ T cells in thymus, cord and adult blood. *Immunology.* 2002;106:190-9.
 33. Baecher-Allan C, Brown JA, Freeman GJ, Hafler DA. CD4+CD25high regulatory cells in human peripheral blood. *J Immunol.* 2001;167:1245-53.
 34. Powrie F, Carlino J, Leach MW, Mauze S, Coffman RL. A critical role for transforming growth factor-beta but not interleukin 4 in the suppression of T helper type 1-mediated colitis by CD45RB(low) CD4+ T cells. *J Exp Med.* 1996;183:2669-74.
 35. Jonuleit H, Schmitt E, Stassen M, Tuettenberg A, Knop J, Enk AH. Identification and functional characterization of human CD4(+)CD25(+) T cells with regulatory properties isolated from peripheral blood. *J Exp Med.* 2001;193:1285-94.
 36. Lepault F, Gagnerault MC. Characterization of peripheral regulatory CD4+ T cells that prevent diabetes onset in nonobese diabetic mice. *J Immunol.* 2000;164:240-7.
 37. Curotto de Lafaille MA, Lafaille JJ. CD4(+) regulatory T cells in autoimmunity and allergy. *Curr Opin Immunol.* 2002;14:771-8.
 38. Sakaguchi S. Naturally arising CD4+ regulatory t cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses. *Annu Rev Immunol.* 2004;22:531-62.
 39. Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science.* 2003;299:1057-61.
 40. Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY. Foxp3 programs the development and function of CD4+CD25+ regulatory T cells. *Nat Immunol.* 2003;4:330-6.
 41. Ermann J, Szanya V, Ford GS, Paragas V, Fathman CG, Lejon K. CD4(+)CD25(+) T cells facilitate the induction of T cell anergy. *J Immunol.* 2001;167:4271-5.
 42. Shevach EM. CD4+ CD25+ suppressor T cells: more questions than answers. *Nat Rev Immunol.* 2002;2:389-400.
 43. Nishimura E, Sakihama T, Setoguchi R, Tanaka K, Sakaguchi S. Induction of antigen-specific immunologic tolerance by in vivo and in vitro antigen-specific expansion of naturally arising Foxp3+CD25+CD4+ regulatory T cells. *Int Immunol.* 2004;16:1189-201.
 44. Annacker O, Pimenta-Araujo R, Burlen-Defranoux O, Barbosa TC, Cumano A, Bandeira A. CD25+ CD4+ T cells regulate the expansion of peripheral CD4 T cells through the production of IL-10. *J Immunol.*

- 2001;166:3008-18.
45. Suri-Payer E, Cantor H. Differential cytokine requirements for regulation of autoimmune gastritis and colitis by CD4(+)/CD25(+) T cells. *J Autoimmun.* 2001;16:115-23.
 46. Levings MK, Bacchetta R, Schulz U, Roncarolo MG. The role of IL-10 and TGF-beta in the differentiation and effector function of T regulatory cells. *Int Arch Allergy Immunol.* 2002;129:263-76.
 47. Chen ML, Pittet MJ, Gorelik L, Flavell RA, Weissleder R, von Boehmer H, et al. Regulatory T cells suppress tumor-specific CD8 T cell cytotoxicity through TGF-beta signals in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102:419-24.
 48. Green EA, Gorelik L, McGregor CM, Tran EH, Flavell RA. CD4+CD25+ T regulatory cells control anti-islet CD8+ T cells through TGF-beta-TGF-beta receptor interactions in type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100:10878-83.
 49. Jonuleit H, Schmitt E, Kakirman H, Stassen M, Knop J, Enk AH. Infectious tolerance: human CD25(+) regulatory T cells convey suppressor activity to conventional CD4(+) T helper cells. *J Exp Med.* 2002;196:255-60.
 50. Dieckmann D, Bruett CH, Ploettner H, Lutz MB, Schuler G. Human CD4(+)/CD25(+) regulatory, contact-dependent T cells induce interleukin 10-producing, contact-independent type 1-like regulatory T cells [corrected]. *J Exp Med.* 2002;196:247-53.
 51. Bach JF. Regulatory T cells under scrutiny. *Nat Rev Immunol.* 2003;3:189-98.
 52. Weiner HL. Induction and mechanism of action of transforming growth factor-beta-secreting Th3 regulatory cells. *Immunol Rev.* 2001;182:207-14.
 53. Kumar V. Homeostatic control of immunity by TCR peptide-specific Tregs. *J Clin Invest.* 2004;114:1222-6.
 54. Taams LS, Akbar AN. Peripheral generation and function of CD4+CD25+ regulatory T cells. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2005;293:115-31.
 55. Foussat A, Cottrez F, Brun V, Fournier N, Breittmayer JP, Groux H. A comparative study between T regulatory type 1 and CD4+CD25+ T cells in the control of inflammation. *J Immunol.* 2003;171:5018-26.
 56. Cavani A, Mei D, Guerra E, Corinti S, Giani M, Pirrotta L, et al. Patients with allergic contact dermatitis to nickel and nonallergic individuals display different nickel-specific T cell responses. Evidence for the presence of effector CD8+ and regulatory CD4+ T cells. *J Invest Dermatol.* 1998;111:621-8.
 57. Groux H, O'Garra A, Bigler M, Rouleau M, Antonenko S, de Vries JE, et al. A CD4+ T-cell subset inhibits antigen-specific T-cell responses and prevents colitis. *Nature.* 1997;389:737-42.
 58. Lecart S, Boulay V, Raison-Peyron N, Bousquet J, Meunier L, Yssel H, et al. Phenotypic Characterization of Human CD4+ Regulatory T Cells Obtained from Cutaneous Dinitrochlorobenzene-Induced Delayed Type Hypersensitivity Reactions. *J Invest Dermatol.* 2001;117:318-25.
 59. Hennino A, Vocanson M, Chavagnac C, Saint-Mezard P, Dubois B, Kaiserlian D, et al. Fisiopatologia da dermatite de contato alérgica: papel das células T CD8 efectoras e das células T CD4 regulatórias. *An Bras Dermatol.* 2005;80:335-47.
 60. Cavani A, Nasorri F, Prezzi C, Sebastiani S, Albanesi C, Girolomoni G. Human CD4+ T lymphocytes with remarkable regulatory functions on dendritic cells and nickel-specific Th1 immune responses. *J Invest Dermatol.* 2000;114:295-302.
 61. Schafer SC, Ring S, Enk AH, Lehr HA. CD4+CD25+ regulatory T cells suppress contact hypersensitivity reactions by blocking influx of effector T cells into inflamed tissue in vivo. *J Vasc Res.* 2006;43:33.
 62. Bellinghausen I, Knop J, Saloga J. The role of regulatory CD4(+) CD25(+) T cells in allergic diseases. *Allergologie.* 2004;27:444-9.
 63. Akbari O, Stock P, DeKruyff RH, Umetsu DT. Role of regulatory T cells in allergy and asthma. *Curr Opin Immunol.* 2003;15:627-33.
 64. Nieves DS, Phipps RP, Pollock SJ, Ochs HD, Zhu Q, Scott GA, et al. Dermatologic and immunologic findings in the immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome. *Arch Dermatol.* 2004;140:466-72.
 65. Ling EM, Smith T, Nguyen XD, Pridgeon C, Dallman M, Arbery J, et al. Relation of CD4+CD25+ regulatory T-cell suppression of allergen-driven T-cell activation to atopic status and expression of allergic disease. *Lancet.* 2004;363:608-15.
 66. Zuany-Amorim C, Sawicka E, Manlius C, Le Moine AL, Brunet LR, Kemeny DM, et al. Suppression of airway eosinophilia by killed Mycobacterium vaccae-induced allergen-specific regulatory T-cells. *Nat Med.* 2002;8:625-9.
 67. Vukmanovic-Stejić M, McQuaid A, Birch KE, Reed JR, Macgregor C, Rustin MH, et al. Relative impact of CD4+CD25+ regulatory T cells and tacrolimus on inhibition of T-cell proliferation in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2005;153:750-7.
 68. Sugiyama H, Gyulai RP, Shimada S, Cooper KD, Stevens SR, McCormick TS. Decreased suppressive capacity of psoriatic CD4+CD25+ regulatory T cells: a novel mechanism for sustained autoreactivity in psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2002;119:299.
 69. Garaczi E, Goodman W, Sugiyama H, Gyulai R, McCormick TS, Cooper KD. Identification of a unique population of regulatory T cells in psoriasis by elimination of transiently activated CD4+CD25+ cells. *J Invest Dermatol.* 2004;122:A120-A.
 70. Sugiyama H, Gyulai R, Toichi E, Garaczi E, Shimada S, Stevens SR, et al. Dysfunctional blood and target tissue CD4+CD25high regulatory T cells in psoriasis: mechanism underlying unrestrained pathogenic effector T cell proliferation. *J Immunol.* 2005;174:164-73.
 71. Taams LS, Smith J, Rustin MH, Salmon M, Poulter LW, Akbar AN. Human anergic/suppressive CD4(+) CD25(+) T cells: a highly differentiated and apoptosis-prone population. *Eur J Immunol.* 2001;31:1122-31.
 72. Zoller M, McElwee KJ, Engel P, Hoffmann R. Transient CD44 variant isoform expression and reduction in

- CD4(+)/CD25(+) regulatory T cells in C3H/HeJ mice with alopecia areata. *J Invest Dermatol.* 2002;118:983-92.
73. Zoller M, McElwee KJ, Vitacolonna M, Hoffmann R. Apoptosis resistance in peripheral blood lymphocytes of alopecia areata patients. *J Autoimmun.* 2004;23:241-56.
 74. Zoller M, Freyschmidt-Paul P, Vitacolonna M, McElwee KJ, Hummel S, Hoffmann R. Chronic delayed-type hypersensitivity reaction as a means to treat alopecia areata. *Clin Exp Immunol.* 2004;135:398-408.
 75. Rivitti EA. Alopecia areata: revisão e atualização. *An Bras Dermatol.* 2005;80:57-68.
 76. McElwee KJ, Freyschmidt-Paul P, Hoffmann R, Kissling S, Hummel S, Vitacolonna M, et al. Transfer of CD8(+) cells induces localized hair loss whereas CD4(+)/CD25(-) cells promote systemic alopecia areata and CD4(+)/CD25(+) cells blockade disease onset in the C3H/HeJ mouse model. *J Invest Dermatol.* 2005;124:947-57.
 77. Montagnoli C, Bacci A, Bozza S, Gaziano R, Mosci P, Sharpe AH, et al. B7/CD28-dependent CD4+CD25+ regulatory T cells are essential components of the memory-protective immunity to *Candida albicans*. *J Immunol.* 2002;169:6298-308.
 78. Walker LSK. CD4+ CD25+ Treg: divide and rule? *Immunology.* 2004;111:129-37.
 79. Sacks D, Noben-Trauth N. The immunology of susceptibility and resistance to *Leishmania major* in mice. *Nat Rev Immunol.* 2002;2:845-58.
 80. Belkaid Y, Piccirillo CA, Mendez S, Shevach EM, Sacks DL. CD4+CD25+ regulatory T cells control *Leishmania major* persistence and immunity. *Nature.* 2002;420:502-7.
 81. Xu D, Liu H, Komai-Koma M, Campbell C, McSharry C, Alexander J, et al. CD4+CD25+ regulatory T cells suppress differentiation and functions of Th1 and Th2 cells, *Leishmania major* infection, and colitis in mice. *J Immunol.* 2003;170:394-9.
 82. Sacks D, Anderson C. Re-examination of the immunosuppressive mechanisms mediating non-cure of *Leishmania* infection in mice. *Immunol Rev.* 2004;201:225-38.
 83. Toews GB, Bergstresser PR, Streilein JW. Epidermal Langerhans cell density determines whether contact hypersensitivity or unresponsiveness follows skin painting with DNFB. *J Immunol.* 1980;124:445-53.
 84. Elmetts CA, Bergstresser PR, Tigelaar RE, Wood PJ, Streilein JW. Analysis of the mechanism of unresponsiveness produced by haptens painted on skin exposed to low dose ultraviolet radiation. *J Exp Med.* 1983;158:781-94.
 85. Schwarz A, Maeda A, Wild MK, Kernebeck K, Gross N, Aragane Y, et al. Ultraviolet radiation-induced regulatory T cells not only inhibit the induction but can suppress the effector phase of contact hypersensitivity. *J Immunol.* 2004;172:1036-43.
 86. Jonuleit H, Schmitt E, Schuler G, Knop J, Enk AH. Induction of interleukin 10-producing, nonproliferating CD4(+) T cells with regulatory properties by repetitive stimulation with allogeneic immature human dendritic cells. *J Exp Med.* 2000;192:1213-22.
 87. Fisher MS, Kripke ML. Suppressor T lymphocytes control the development of primary skin cancers in ultraviolet-irradiated mice. *Science.* 1982;216:1133-4.
 88. Moodycliffe AM, Nghiem D, Clydesdale G, Ullrich SE. Immune suppression and skin cancer development: regulation by NKT cells. *Nat Immunol.* 2000;1:521-5.
 89. Crispin JC, Martinez A, Alcocer-Varela J. Quantification of regulatory T cells in patients with systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun.* 2003;21:273-6.
 90. Miyara M, Amoura Z, Parizot C, Badoual C, Dorgham K, Trad S, et al. Global natural regulatory T cell depletion in active systemic lupus erythematosus. *J Immunol.* 2005;175:8392-400.
 91. Suvas S, Azkur AK, Kim BS, Kumaraguru U, Rouse BT. CD4+CD25+ regulatory T cells control the severity of viral immunoinflammatory lesions. *J Immunol.* 2004;172:4123-32.
 92. Suvas S, Kumaraguru U, Pack CD, Lee S, Rouse BT. CD4+CD25+ T cells regulate virus-specific primary and memory CD8+ T cell responses. *J Exp Med.* 2003;198:889-901.
 93. Toka FN, Suvas S, Rouse BT. CD4(+) CD25(+) T cells regulate vaccine-generated primary and memory CD8(+) T-cell responses against herpes simplex virus type 1. *J Virol.* 2004;78:13082-9.
 94. Belkaid Y, Rouse BT. Natural regulatory T cells in infectious disease. *Nat Immunol.* 2005;6:353-60.
 95. Marshall NA, Christie LE, Munro LR, Culligan DJ, Johnston PW, Barker RN, et al. Immunosuppressive regulatory T cells are abundant in the reactive lymphocytes of Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2004;103:1755-62.
 96. Beilharz MW, Sammels LM, Paun A, Shaw K, van Eeden P, Watson MW, et al. Timed ablation of regulatory CD4(+) T cells can prevent murine AIDS progression. *J Immunol.* 2004;172:4917-25.
 97. Tsunemi S, Iwasaki T, Imado T, Higasa S, Kakishita E, Shirasaka T, et al. Relationship of CD4+CD25+regulatory T cells to immune status in HIV-infected patients. *AIDS.* 2005;19:879-86.
 98. Eggena MP, Barugahare B, Jones N, Okello M, Mutalya S, Kityo C, et al. Depletion of regulatory T cells in HIV infection is associated with immune activation. *J Immunol.* 2005;174:4407-14.
 99. Kinter AL, Hennessey M, Bell A, Kern S, Lin Y, Daucher M, et al. CD25(+)CD4(+) regulatory T cells from the peripheral blood of asymptomatic HIV-infected individuals regulate CD4(+) and CD8(+) HIV-specific T cell immune responses in vitro and are associated with favorable clinical markers of disease status. *J Exp Med.* 2004;200:331-43.
 100. Nixon DF, Aandahl EM, Michaelsson J. CD4(+)CD25(+) regulatory T cells in HIV infection. *Microbes Infect.* 2005;7:1063-5.
 101. Suvas S, Rouse BT. Regulation of microbial immunity: the suppressor cell renaissance. *Viral Immunol.* 2005;18:411-8.
 102. de Carvalho VO. Diferenças na prevalência de dermatoses inflamatórias e infecciosas conforme a alteração imunológica do paciente pediátrico infectado pelo HIV [tese]. Curitiba: Universidade Federal do Paraná; 2005.
 103. da Cruz RC. Cinética dos marcadores laboratoriais de

- atopia em crianças infectadas pelo HIV [tese]. Curitiba: Universidade Federal do Paraná; 2005. p.70.
104. Veldman C, Hohne A, Dieckmann D, Schuler G, Hertl M. Type I regulatory T cells specific for desmoglein 3 are more frequently detected in healthy individuals than in patients with pemphigus vulgaris. *J Immunol.* 2004;172:6468-75.
 105. Aoki-Ota M, Kinoshita M, Ota T, Tsunoda K, Iwasaki T, Tanaka S, et al. Tolerance induction by the blockade of CD40/CD154 interaction in pemphigus vulgaris mouse model. *J Invest Dermatol.* 2006;126:105-13.
 106. Levings AK, Roncarolo MG. Phenotypic and functional differences between human CD4(+)CD25(+) and type 1 regulatory T cells. In: Kyewski B, Suri-Payer E, editors. *Cd4+CD25+ Regulatory T Cells: Origin, Function and Therapeutic Potential.* Germany: Springer; 2005. p. 303-26.
 107. Bushnell A, Jones E, Gallimore A, Wood K. The generation of CD25(+)CD4(+) regulatory T cells that prevent allograft rejection does not compromise immunity to a viral pathogen. *J Immunol.* 2005;174:3290-7.
 108. Voltarelli J, Palma P, Morais F, Castro F. Immunological effects of donor lymphocyte infusion in patients with chronic myelogenous leukemia relapsing after allogeneic bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2004;10:53-4.
 109. Abrams JR, Kelley SL, Hayes E, Kikuchi T, Brown MJ, Kang SW, et al. Blockade of T lymphocyte costimulation with cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4-immunoglobulin (CTLA4Ig) reverses the cellular pathology of psoriatic plaques, including the activation of keratinocytes, dendritic cells, and endothelial cells. *J Exp Med.* 2000;192:681-93.
 110. Takayashiki T, Asakura H, Ku G, Kataoka M, Flye MW. Infectious tolerance develops after intrathymic alloantigen-induced acceptance of rat heart allografts can be adoptively transferred. *Surgery.* 2005;138:254-60.
 111. Loser K, Hansen W, Apelt J, Balkow S, Buer J, Beissert S. In vitro-generated regulatory T cells induced by Foxp3-retrovirus infection control murine contact allergy and systemic autoimmunity. *Gene Therapy.* 2005;12:1294-304.
 112. Viglietta V, Baecher-Allan C, Weiner HL, Hafler DA. Loss of functional suppression by CD4(+)CD25(+) regulatory T cells in patients with multiple sclerosis. *J Exp Med.* 2004;199:971-9.
 113. Kriegel MA, Lohmann T, Gabler C, Blank N, Kalden JR, Lorenz HM. Defective suppressor function of human CD4+ CD25+ regulatory T cells in autoimmune polyglandular syndrome type II. *J Exp Med.* 2004;199:1285-91.
 114. Bacchetta R, Sartirana C, Levings MK, Bordignon C, Narula S, Roncarolo MG. Growth and expansion of human T regulatory type 1 cells are independent from TCR activation but require exogenous cytokines. *Eur J Immunol.* 2002;32:2237-45.
 115. Cohen JL, Trenado A, Vasey D, Klatzmann D, Salomon BL. CD4(+)CD25(+) immunoregulatory T cells: new therapeutics for graft-versus-host disease. *J Exp Med.* 2002;196:401-6.
 116. Nicholl M, Lodge A, Brown I, Sugg SL. Restored immune response to an MHC-II-restricted antigen in tumor-bearing hosts after elimination of regulatory T cells. *J Pediatr Surg.* 2004;39:941-6.
 117. Yu P, Lee Y, Liu WH, Krausz T, Chong A, Schreiber H, et al. Intratumor depletion of CD4(+) cells unmasks tumor immunogenicity leading to the rejection of late-stage tumors. *J Exp Med.* 2005;201:779-91.
 118. Beyer M, Kochanek M, Darabi K, Popov A, Jensen M, Endl E, et al. Reduced frequencies and suppressive function of CD4(+)CD25(hi) regulatory T cells in patients with chronic lymphocytic leukemia after therapy with fludarabine. *Blood.* 2005;106:2018-25.
 119. Lutsiak MEC, Semnani RT, De Pascalis R, Kashmiri SVS, Schlom J, Sabzevari H. Inhibition of CD4(+)25(+) T regulatory cell function implicated in enhanced immune response by low-dose cyclophosphamide. *Blood.* 2005;105:2862-8.
 120. Ikezawa Y, Nakazawa M, Tamura C, Takahashi K, Minami M, Ikezawa Z. Cyclophosphamide decreases the number, percentage and the function of CD25(+) CD4(+) regulatory T cells, which suppress induction of contact hypersensitivity. *J Dermatol Sci.* 2005;39:105-12.
 121. Stock P, Akbari O, DeKruyff RH, Umetsu DT. Respiratory tolerance is inhibited by the administration of corticosteroids. *J Immunol.* 2005;175:7380-7.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Hermênio Cavalcante Lima
 Rua XV de Novembro, 1206 Apto. 2501
 80060-000 - Curitiba - PR
 Tel.: (41) 3362-3526 / Fax: (41) 332-1411
 E-mail: hclima@ufpr.br

Como citar este artigo: Lima HC. Papel das células T reguladoras no desenvolvimento de dermatoses. *An Bras Dermatol.* 2006;81(3):269-81.