

Imunopatogênese da psoríase

Immunopathogenesis of psoriasis

Ana Paula Galli Sanchez ¹

Resumo: A psoríase é doença inflamatória comum, afetando cerca de 1% da população brasileira. Os linfócito T auxiliares (Th17 e Th1) estão envolvidos na imunopatogênese da psoríase. Neste artigo é discutida a interação entre a imunidade inata (especialmente células dendríticas e queratinócitos) e adquirida (linfócitos T) na patogênese da psoríase.

Palavras-chave: Alergia e imunologia; Citocinas; Linfócitos T; Psoríase; Psoríase/etiologia

Abstract: Psoriasis is a common inflammatory disease affecting 1% of the Brazilian population. Th17 and Th1 cells are involved with the immunopathogenesis of psoriasis. In this article it is discussed the interaction between the innate immunity (especially dendritic cells and keratinocytes) and adaptive immunity (T lymphocytes) in the pathogenesis of psoriasis.

Keywords: Allergy and immunology; Cytokines; T- lymphocytes; Psoriasis; Psoriasis/etiology

IMUNOPATOGÊNESE DA PSORÍASE

A imunopatogênese da psoríase é complexa e envolve alterações do sistema imunológico inato (queratinócitos, células dendríticas - CD, macrófagos, neutrófilos, mastócitos, células endoteliais) e adquirido (linfócitos T).¹ As células do sistema imune inato (SII) ativadas produzem fatores de crescimento, citocinas e quimiocinas, que atuam sobre as células do sistema imune adquirido (SIA) e vice-versa.^{1,5}

Inicialmente, ocorre ativação das células do SII (CD e queratinócitos). Vários fatores ambientais como o trauma mecânico, infecções, medicamentos e estresse emocional são considerados desencadeantes da doença. O trauma mecânico, por exemplo, pode ativar os queratinócitos, visto que passam a liberar citocinas (IL-1 e o TNF- α) e proteínas de choque térmico. Estas substâncias ativam as CD (célula de Langerhans - CL - e CD residentes) na epiderme e derme. A ligação de antígenos de agentes infecciosos aos receptores *toll like*, nas CD e queratinócitos, também pode levar à ativação dessas células. As CD e os queratinócitos ativados produzem inúmeras quimiocinas, citocinas e fatores de crescimento.^{1,5}

Uma vez ativada, a CD processa um antígeno (ambiental ou endógeno, ainda não definido), e migra

para o linfonodo regional onde o apresenta aos linfócitos T (LT). Para que a ativação do LT ocorra, é necessária a ligação do antígeno (acoplado à molécula do complexo de histocompatibilidade principal na membrana da CD) ao receptor de membrana do LT, além da ligação de proteínas da membrana plasmática da CD (ICAM-1; LFA-3; CD80/CD86) à proteínas da membrana do LT (respectivamente LFA-1; CD2; CD28).³ Portanto, para a ativação linfocitária ocorrer deve ser estabelecida uma “sinapse imunológica” entre proteínas da membrana da célula apresentadora de antígeno (APC) e do LT.

Os LT ativados dos doentes com psoríase diferenciam-se, preferencialmente em LTCD4+ tipo1 (LTh1; produtores de INF- γ , TNF- α e IL-2) e tipo 17 (LTh17; produtores de IL-17, TNF- α , IL-6; IL-22) e LTCD8+ tipo 1 (LTc1; produtores de TNF- α , INF- γ , perforinas e granzima B).^{1,5}

Os LT ativados migram para a pele através da ligação de moléculas de adesão expressas na sua membrana plasmática (CLA e LFA-1) às moléculas de adesão presentes na membrana da célula endotelial cutânea ativada (E-selectina e ICAM-1). Os LTc1 concentram-se na epiderme e os LTh na derme.^{1,3}

Recebido em 13.03.2009.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 14.04.2010.

* Trabalho realizado em clínica privada – São Paulo (SP), Brasil
Conflito de interesse: Nenhum / *Conflict of interest: None*
Suporte financeiro: Nenhum / *Financial funding: None*

¹ Mestre em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), assistente do Serviço de Dermatologia do Complexo Hospitalar Padre Bento de Guarulhos – São Paulo (SP), Brasil.

Na derme os LTh se encontram e interagem com as CD e macrófagos, formando novas “sinapses imunológicas”. A interação entre essas células leva a produção de inúmeras citocinas, que mantêm e amplificam o processo inflamatório.^{1,3}

As CD e os macrófagos ativados produzem IL-12 e IL-23.⁴ A IL-12 favorece a proliferação dos LTh1 e a IL-23 dos LTh17.^{4,5} A proliferação dos Th17 e Th1, na psoríase, é também atribuída à diminuição de LT reguladores (responsáveis pela supressão da ativação desses linfócitos).^{1,5,6}

Na psoríase as CD dérmicas mais abundantes são do tipo mielóide (CD11c+).^{1,5} Estas células funcionam como APC para os LT e também como células inflamatórias (CDi), grandes produtoras de IL-20, sintetase indutora da produção de óxido nítrico (iNOS), bem como de IL-23 e TNF- α .^{1,5} A IL-20 estimula a proliferação dos queratinócitos e o óxido nítrico a vasodilatação. A IL-23 favorece a proliferação dos LTh17 e conseqüente produção de IL22 e IL-6 (que estimulam a proliferação dos queratinócitos), além de IL-17 e TNF- α . A IL-17 estimula o queratinócito a produzir defensivas (proteínas que impedem a infecção das lesões) e IL-8. O TNF- α estimula no queratinócito a produção de IL-8 e IP-10 (proteínas quimiotáticas para neutrófilos e LT respectivamente), de IL-1 e do próprio TNF- α , além de fatores de crescimento que favorecem a angiogênese. Assim, as citocinas Th17 estimulam os queratinócitos a proliferar e a produzir inúmeras proteínas inflamatórias (Figura 1).^{1,5,7,8}

A proliferação dos LTh1, induzida pela IL-12, leva a produção de TNF- α e INF- γ . O INF- γ também estimula a produção de IL-12, IL-8, IP-10, IL-23, defensinas e iNOS pelos queratinócitos e CD.^{7,8}

Interferons, TNFs e IL-20 são ativadores de fatores de transcrição (STAT-1, STAT-3 e fator nuclear κ B) os quais, por sua vez, na psoríase, controlam vários grupos de genes que codificam diversos mediadores inflamatórios.^{1,5,9}

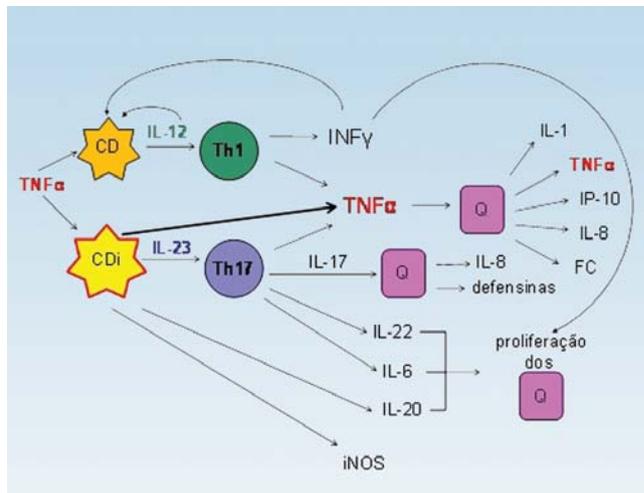


FIGURA 1: Principais proteínas produzidas pelas células dendríticas (CD) e células dendríticas mieloides do tipo inflamatório (CDi), linfócitos T auxiliares tipo 1 (Th1), linfócitos T auxiliares tipo 17 (Th17) e queratinócitos (Q) na psoríase. FC: fatores de crescimento; iNOS: sintetase indutora da produção de óxido nítrico

Estudos recentes em doentes tratados com etanercepte revelam que o TNF modula a ativação e maturação das CD na psoríase.^{7,8} O bloqueio do TNF por este agente terapêutico diminui a ativação e maturação das CD e, conseqüentemente, isto inibe a ativação dos linfócitos e a produção de citocinas, quimioquinas e fatores de crescimento pelos LT, CD e queratinócitos.^{7,8}

Vale ressaltar que a IL-6, o TNF- α e a IL-17 são citocinas envolvidas na patogenia da aterosclerose, o que justifica a maior incidência de doenças cardiovasculares e da síndrome metabólica nos doentes com psoríase.^{2,10}

Concluindo, o conhecimento das principais interações entre o SII e o SIA é essencial para a melhor compreensão da imunopatogênese da psoríase, bem como dos mecanismos de ação dos medicamentos imunossupressores e biológicos empregados no seu tratamento. □

REFERÊNCIAS

1. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature*. 2007;445:866-73.
2. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees A, Leonardi CL, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:826-50.
3. Nickoloff BJ, Nestle FO. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *J Clin Invest*. 2004;113:1664-75.
4. Mackenzie B, Kastelein RA, Cua DJ. Understanding the IL-23 – IL-17 immune pathway. *Trends Immunol*. 2006;27:17-23.
5. Guttman-Yassky E, Krueger JG. Psoriasis: evolution of pathogenic concepts and new therapies through phases of translational research. *Br J Dermatol*. 2007;157:1103-15.
6. 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.
7. Gottlieb AB, Chamian F, Masud S, Cardinale I, Abello MV, Lowes MA, et al. TNF inhibition rapidly down-regulates multiple proinflammatory pathways in psoriasis plaques. *J Immunol*. 2005;175:2721-9.
8. Zaba LC, Cardinale I, Gilleaudeau P, Sullivan-Whalen M, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, et al. Ameriolation of epidermal hyperplasia by TNF inhibition is associated with reduced Th17 responses. *J Exp Med*. 2007;204:3183-94.
9. Loyola AJC, Castro LCM, Chaibub SCW, Ximenes AC. Infliximab no tratamento da artrite psoriásica grave. *An Bras Dermatol*. 2005;80:535-7.
10. Kouros AS, Miner A, Menter A. Psoriasis as the marker of underlying systemic disease. *Skin Therapy Lett*. 2008;13:1-5.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:

Ana Paula Galli Sanchez
Rua do Oratório, 1606, sala 507
03116 000, São Paulo - SP
Tel./Fax: 11 3876 0028,
email: apc-med@botmail.com

Como citar este artigo/How to cite this article: Sanchez APG. Imunopatogênese da psoríase. *An Bras Dermatol*. 2010;85(5):747-9.