

Imunopatologia do líquen plano oral – parte II Moléculas de adesão, citocinas e imunidade humoral

Immunopathology of oral lichen planus – part II Adhesion molecules, cytokines and humoral immunity

Resumo

Na parte I deste trabalho, as células apresentadoras de antígeno (APC), o antígeno leucocitário humano (HLA) e a população linfocitária mais freqüentemente associada ao aparecimento do líquen plano na cavidade oral são estudados. Nesta parte II, são abordadas as moléculas de adesão, as citocinas e a imunidade humoral e discutidos os mecanismos imunológicos associados ao líquen plano oral (LPO).

Palavras-chave: imunologia, patologia, líquen plano oral.

Introdução

Moléculas de adesão

A união inicial de uma célula T efetora a seu alvo, assim como a união das células T virgens às células apresentadoras de antígeno é uma interação antígeno-específica mediada pelas moléculas de adesão LFA-1 e CD2, sendo a ação da célula T altamente seletiva para a célula-alvo (Janeway Jr. e Travers, 1997).

Para Eversole et al.(1994), o ICAM-1 é expresso por ambas as células CD4+ e CD8+ e o LFA-1 em mais de 95% do infiltrado de células T no LPO. Essas moléculas, portanto, desempenham importante papel no acúmulo de células T em lesões de LPO.

Kirby et al.(1995) explicam que as moléculas de adesão e os componentes da matriz extracelular desempenham um papel no LPO, facilitando a extravasculização dos linfócitos para a mucosa, assim como ativando-os. Os LFA-3, nas lesões de LPO, parecem estar associados a componentes não celulares além dos ceratinócitos, linfócitos T e outras células, como as células de Langerhans. Verifica-se que a forma solúvel das molé-

Fernanda Ferreira Lopes ¹
Maria Carmen F. Nogueira Cutrim ²

culas de adesão está associada a inúmeras doenças auto-imunes e inflamatórias, sendo possível que o LFA-3 solúvel no LPO possa agir prolongando a reação inflamatória local e, conseqüentemente, contribuindo para a patologia crônica da doença.

Porter et al.(1997) acrescentam que a expressão de LFA-1 nos linfócitos CD4+ e CD8+ está aumentada no LP, sendo possível que o aumento na expressão de ICAM-1, juntamente com o nível de LFA-1 elevado, permita o acúmulo de células T no LP. Há também uma grande quantidade de LFA-3 no LPO na região do infiltrado inflamatório, sugerindo que o LFA-3 pode atuar como uma estrutura de suporte na ligação e ativação de linfócitos T, portanto servindo para exacerbar a patologia.

Citocinas

As citocinas são definidas como pequenas proteínas solúveis produzidas por células que alteram o comportamento ou as propriedades de outra célula. As citocinas produzidas por células T são denominadas *interleucinas*

¹ Especialista em Imunologia Básica e Aplicada pela UFMA e mestre em Clínica Odontológica pela FOP/Unicamp, professora Assistente do departamento de Odontologia II da Universidade Federal do Maranhão.

² Mestre em Patologia Oral pela UFRN, professora Assistente do departamento de Odontologia II da Universidade Federal do Maranhão.

(IL) e as elaboradas por células da linhagem monócitos-macrófagos, *monocinas* (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 e TNF), segundo Janeway Jr. e Travers (1997).

Na pesquisa realizada por Yamamoto et al.(1991), houve aumento na concentração de IL-6 e TNF-a, cujo nível não desapareceu do soro de pacientes mesmo após a melhora das lesões de LPO. Os autores esclarecem que o aumento de tais citocinas ocorre no tecido inflamatório e no soro de pacientes infectados ou com doença auto-imune, sendo consideradas as ações não balanceadas das citocinas um dos fatores na patogênese das doenças auto-imunes.

Karagouri et al.(1994) observaram que somente a atividade de TNF-a e IL-6 era significativamente maior no soro de pacientes com LPO que em pacientes-controle sadios. Ainda acrescentam haver um defeito na capacidade das células T em expressar receptores de IL-1 (IL-1R) e receptores de IL-2 (IL-2R) e em produzir IL-2 e IL-1 após adesão aos receptores.

Em relação às funções das monocinas, a IL-1 ativa o endotélio vascular, os linfócitos e promove a destruição local de tecido aumentando o acesso de células efetoras; a IL-8 é um fator quimiotático para leucócitos que também aumenta o acesso de células efetoras; a IL-6 ativa os linfócitos e aumenta a produção de anticorpos. TNF- ativa o endotélio vascular e aumenta a permeabilidade dos vasos, o que leva à entrada aumentada de IgG, complemento e células, além de incrementar a drenagem de linfócitos para os linfonodos.

As células Th2 produzem IL-4 que ativa as células B, promove o crescimento de células T e inibe a ativação de macrófagos. A IL-3 é o fator de crescimento do progenitor de células hematopoiéticas; o INF- é responsável pela ativação de MHC de classe I e aumenta a expressão de MHC de classe II; a IL-2 atua no crescimento de células T; o GM-CSF estimula a produção de granulócitos e macrófagos, sendo produzidas principalmente por célula Th1 e por algumas células T citotóxicas; a IL-3 e o GM-CSF podem ser pro-

duzidos por células Th2, em menor intensidade (Janeway Jr. e Travers, 1997).

Imunidade humoral

Segundo Porter et al.(1997), tem sido detectado um antígeno específico de líquen plano (LPSA) nas camadas espinhosa e granulosa dos epitélios, porém raramente encontrado no LPO, embora estejam presentes anticorpos contra LPSA. Os autores concluem que o LPO parece estar mais envolvido em reações imunes mediadas por células que com os aspectos de imunidade humoral.

Convém ressaltar que a imunidade celular mediada por células envolve a destruição de células-alvo pelas células T citotóxicas ou a destruição de patógenos intracelulares pelos macrófagos ativados pelas células T CD4 inflamatórias (Th1). Já a imunidade humoral depende da produção de anticorpos pelas células B, ativadas pelas células T CD4 auxiliares (Th2), sobretudo contra patógenos extracelulares (Janeway Jr. e Travers, 1997).

Discussão

Walsh et al.(1989), Walsh et al.(1990), Eversole et al.(1994), Walton et al.(1994) e Porter et al.(1997) enfatizam o papel das células T no líquen plano oral, caracterizando que a sua patogênese é um processo mediado por células.

Verifica-se que a maioria dos autores observa um aumento na expressão de antígenos MHC de classe II. Lin e Sun (1990) sugerem uma associação entre o líquen plano oral com HLA-DR, ao passo que Farthing et al.(1990) observaram aumento na expressão de HLA-DP e -DQ. Apenas Porter et al.(1993) divergem dos autores citados ao mencionarem que há diminuição na expressão de MHC de classe II (HLA-DQ1) e aumento na expressão de MHC de classe I (HLA-Bw57).

De acordo com Rich e Reade (1989) e Pitigala-Arachchi et al.(1989), há aumento na população de células dendríticas no epi-

télio do LPO; já Walsh et al.(1989) observaram um aumento quantitativo nas células de Langerhans no LPO. Segundo Farthing et al.(1990) e Porter et al.(1997), não há aumento no número das células de Langerhans, mas, sim, um aumento na expressão de HLA-DP e -DR, respaldando o posicionamento de Takewchi et al.(1988), no qual os ceratinócitos HLA-DR+ têm um papel importante na resposta imune citotóxica.

O aumento na expressão das moléculas de adesão ICAM-1 e LFA-1 em lesões de LPO foi mencionado por Walsh et al.(1990), Eversole et al.(1994), Walton et al.(1994) e Porter et al.(1997). Para Verdict et al.(1992), a expressão de ICAM-1 pelos ceratinócitos é um fenômeno secundário na retenção e concentração de linfócitos na mucosa oral, não sendo necessário para a migração intra-epitelial de linfócitos LFA-1+, posicionamento do qual Walton et al.(1994), Eversole et al.(1994) e Kirby et al.(1995) divergem ao afirmar que o ICAM-1 presente nas APCs, incluindo os macrófagos e as células dendríticas, desempenha um papel importante no acúmulo de células T em lesões de LPO.

O defeito no receptor de IL-2 (IL-2R) foi relatado por Konttiney et al.(1989), Walson et al.(1990) e Karagouri et al.(1994), sugerindo que a proliferação não é o fator contribuinte para a extensão do infiltrado. O aumento de IL-6 e TNF-a em pacientes com LPO foi citado por Yamamoto et al.(1991), Karagouri et al.(1994) e Porter et al.(1997), confirmando a existência da ativação de linfócitos, o aumento da permeabilidade dos vasos e a drenagem de linfócitos para os linfonodos, refletindo a natureza inflamatória do LPO.

Verifica-se uma concordância na literatura consultada frente à existência de alterações na expressão de citocinas no LPO, o que sugere a associação do líquen plano com a auto-imunidade, com base no posicionamento de Yamamoto et al.(1991). Segundo esses, as ações não balanceadas das citocinas representam um dos fatores na patogênese das doenças auto-imunes.

Conclusão

De acordo com a revisão de literatura, pode-se concluir que, apesar da grande quantidade de dados, a patogênese imunológica precisa do líquen plano oral não está esclarecida. Sugere-se que o LPO é uma doença da mucosa mediada por células T induzidas por antígeno ainda não identificado. Um aumento na expressão de antígenos de classe II pelas LC sugere que tais células estão imunologicamente ativas, sendo provável que iniciem ou potencializem a reação imune local.

A literatura consultada indica que o LPO é uma doença multifatorial que necessita da participação de fatores genéticos (os quais não são os de maior importância) e de fatores ambientais para sua iniciação, perpetuação e, talvez, resolução. O LPO pode representar uma resposta de hipersensibilidade do tipo IV a um antígeno que poderia estar associado aos ceratinócitos. A presença ocasional de auto-anticorpos nos elementos epiteliais na presença de reações liquenóides pode também ter um efeito similar e acelerar a subsequente reação mediada por células para o epitélio.

Abstract

In part I of this work, antigen-presenting cells (APC), human leukocyte antigen (HLA), and the most frequently lymphocyte population associated to the appearance of the lichen planus in oral cavity are studied. In part II, adhesion molecules, cytokines and humoral immunity are approached. It is also discussed the immunologic mechanisms associated to oral lichen planus (OLP).

Key words: immunology, pathology, oral lichen planus.

Glossário

LO : líquen plano

LOP : líquen plano oral

MHC : complexo de histocompatibilidade principal

HLA : antígeno leucocitário humano

APC : célula apresentadora de antígeno

LC : células de Langerhans

TCR : receptor de células T

NK : natural killer

ICAM : molécula de adesão intercelular

LFA : antígeno de função associada a linfócitos

VCAM : molécula de adesão de célula vascular

IL : interleucina

INF : interferon

TNF : fator de necrose tumoral

GM-CSF : fator estimulante de colônias de granulócitos e macrófagos

Th : células T helper

LPSA : antígeno específico de líquen plano

Referências bibliográficas

EVERSOLE, L. R. et al. Leukocyte adhesion molecules in oral lichen planus: a T-cell mediated immunologic process. *Oral Microbiol Immunol.*, Denmark, v.9, p.379-383,1994.

FARTHING, P.M. et al. The activation of Langerhans cells in oral lichen planus. *J Oral Pathol. Med.*, Denmark, v.19, p.81-85, 1990.

JANEWAY JR. C.; TRAVERS, P. *Imunobiologia: o sistema imunológico na saúde e na doença*. Porto Alegre: Artes Médicas, 1997.

KARAGOURI, E.E. et al. Alteration in peripheral blood mononuclear cell function and serum in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.*, Denmark, v.23, p.28-35,1994.

KIRBY, A.C. et al. Expression of lymphocyte function-associated antigen 3 in oral lichen planus. *Oral Diseases.*, v.1, p.193-197, 1995.

KONTTINEY, Y.T. et al. PHA stimulations of peripheral blood lymphocytes in oral lichen planus: abnormality localised between interleukin-2 receptor ligand formation and gamma-interferon secretion. *J Clin Lab Immunol.*, London, v.28, p. 33-37, 1989.

LIN, Song-Chyr; SUN, Andy. HLA-DR and DQ antigens in Chinese patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.*, Denmark, v.19, p. 298-300, 1990.

PITIGALA-ARACHCHI, A. et al. Epithelial dendritic cells in pathological human oral tissues. *J Oral Pathol Med.*, Denmark, v.18, p. 11-16,1989.

PORTER, K. et al. Class I and II HLA antigens in british patients with oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.*, St. Louis, v.2, p. 176-180, 1993.

_____. Immunologic aspects of dermal and oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*, St. Louis, v.83, p. 358-366, 1997.

RICH, Alison; READE, P.C. A quantitative assessment of Langerhans cells in oral mucosal lichen planus and leukoplakia. *Br J Dermatol.*, London, v.120, p. 233-228, 1989.

TAKEWCHI, Y. et al. Immunohistochemical analysis of cells in mucosal lesions of oral lichen planus. *J Oral Pathol*, Denmark, v.17, p. 367-373, 1988.

VERDICKT, Gary et al. Expression of the CD54 (ICAM-1) and CD11a (LFA-1) adhesion molecules in oral mucosal inflammation. *J Oral Pathol Med.*, Denmark, v.21, p. 65-69, 1992.

WALSH, J. et al. Expression of CDw29 and CD45R antigens on epithelial cells in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.*, Denmark, v.18, p. 360-365, 1989.

_____. Immunopathogenesis of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.*, Denmark, v. 19, p. 389-396, 1990.

WALTON, L. J. et al. VCAM-1 and ICAM-1 are expressed by Langerhans cells, macrophages and endothelial cells in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.*, Denmark, v.23, p. 262-268, 1994.

YAMAMOTO, T. et al. Cellular immunosuppression in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.*, Denmark, v.19, p. 464-470, 1990.

_____. Serum cytokine levels in patients with oral mucous membrane disorders. *J Oral Pathol Med.*, Denmark, v.20, p. 275-279, 1991.

Endereço para correspondência:

Profa. Dra. Fernanda Ferreira Lopes
Rua das Jaqueiras Qd57 nº 19 Renascença
CEP 65075-220 - São Luís - Maranhão

