



PARTICIPAÇÃO DA CÉLULA DENDRÍTICA NA IMUNOPATOGENESE DA PSORÍASE: IMPLICAÇÕES NA PATOGENESE E NA TERAPEUTICA

ELISE ITO MARTINS DE SOUZA; BRENDA JALES GLIGNAC; MARIA CLARA VALENTE DE OLIVEIRA; FELIPE BEZERRA SOARES; SILVIA FERNANDES RIBEIRO DA SILVA

RESUMO

Introdução: A psoríase é uma condição dermatológica crônica e não transmissível que afeta a pele, causando vermelhidão, irritação e escamação. A condição é caracterizada pela hiperproliferação e diferenciação anormal dos queratinócitos, levando ao desenvolvimento de lesões cutâneas com formação de placas espessas, secas e prateadas. A prevalência de psoríase no Brasil é de 1,31%, com a maioria dos pacientes relatando comprometimento da qualidade de vida. **Objetivo:** O estudo busca explorar o envolvimento das células dendríticas (DCs) na patogênese da psoríase, discutindo suas funções e interações no microambiente cutâneo. **Material e métodos:** A pesquisa se baseia em uma revisão da literatura, com busca realizada no portal PubMed, utilizando descritores indexados no MeSH. Foram selecionados artigos completos, gratuitos e publicados nos últimos cinco anos em inglês. A análise foi realizada utilizando o software Rayyan. **Resultados e discussão:** As células dendríticas desempenham um papel crucial na patogênese da psoríase, controlando a imunidade e a tolerância dos linfócitos T. As DCs capturam, processam e apresentam peptídeos antigênicos a linfócitos TCD4+ e TCD8+, influenciando a resposta imune. Nas lesões psoriáticas, há uma comunicação cruzada entre queratinócitos epidérmicos e células imunes, levando à proliferação e manutenção da inflamação. A IL-6, TGF- β , IFN- α e TNF- α também desempenham papéis-chave na fisiopatologia da psoríase. Estudos recentes indicam que a infiltração de DCs imaturas na pele lesionada contribui para o aumento total de CD11c+ DC. Além disso, as DCs ativadas produzem IL-12 e IL-23, que são essenciais na cascata celular da psoríase, levando à produção de citocinas inflamatórias. As DCs também contribuem para a formação de "cicatrizes moleculares" em áreas onde as lesões foram anteriormente resolvidas. **Conclusão:** A compreensão dos mecanismos envolvidos na psoríase é crucial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas eficazes. Inibidores de TNF- α , IL-12/IL-23, IL-17, bem como moléculas pequenas como o gene do Jak TYK2, oferecem novas perspectivas terapêuticas para a modulação da resposta imune na psoríase. A pesquisa destaca a importância das DCs na patogênese da psoríase e a necessidade de avanços contínuos no desenvolvimento de imunoterápicos mais eficazes para essa condição.

Palavras-chave: Dendrítica; Dermatose; Citocinas; Queratinócitos; Autoimune.

1 INTRODUÇÃO

A psoríase é uma condição crônica e não transmissível que afeta a pele, causando sintomas como vermelhidão, irritação e escamação. Na psoríase, a barreira epidérmica é comprometida, levando à hiperproliferação e diferenciação anormal dos queratinócitos (KCs), o que resulta em lesões cutâneas e formação de placas espessas, secas e prateadas, que podem ser dolorosas e causar coceira. Essas placas podem aparecer em várias partes do corpo, incluindo cotovelos, joelhos, couro cabeludo e região lombar.

No Brasil, fatores como a composição étnica, o aumento da longevidade, além das condições climáticas e de exposição ao sol, pode influenciar a gravidade da psoríase e a resposta aos tratamentos. A prevalência da doença no país é de 1,31%, sendo 1,15% em mulheres e 1,47% em homens. As taxas variam por região geográfica, com maiores índices nas regiões Sul e Sudeste em comparação com Centro-Oeste, Norte e Nordeste. A maioria (73,4%) dos pacientes brasileiros com psoríase moderada a grave relata comprometimento significativo da qualidade de vida relacionada à saúde (Romiti *et al.*, 2021).

A psoríase é uma doença poligênica, associada a genes que influenciam mecanismos imunológicos, como a apresentação de antígenos ao eixo IL-23/IL-17, a sinalização de IFN tipo I, a sinalização de NF- κ B e a função da barreira cutânea (Dand *et al.*, 2020). Fatores ambientais, como estilo de vida, tabagismo, consumo de álcool, dieta, atividade física, trauma (lesões de pele que provocam o fenômeno de Koebner), estresse e infecções, também podem contribuir para o desenvolvimento da psoríase (Roszkiewicz *et al.*, 2019).

Embora a etiologia da psoríase seja multifatorial, evidências crescentes apontam para um papel central do sistema imunológico na patogênese, com as células dendríticas (DCs) desempenhando um papel crucial no início e na manutenção das placas cutâneas. Este estudo examinará pesquisas recentes sobre o papel das DCs na patogênese da psoríase, explorando suas funções e interações no microambiente cutâneo.

2 MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho trata-se de uma revisão da literatura, método de pesquisa pautado em cinco etapas: identificação do problema, pesquisa em bancos de dados, avaliação dos estudos incluídos na revisão, análise dos resultados e apresentação da revisão. Para a identificação do problema e definição da pesquisa, considerou-se a criação de uma pergunta norteadora: Qual a relação entre célula dendrítica e o aparecimento de lesões psoriáticas?

A busca foi realizada por meio do portal PubMed com o fito de obter enriquecimento teórico e adquirir informações sobre a participação da DC na formação e manutenção de lesões psoriáticas. Para tanto, foram selecionados descritores indexados no MeSH (Medical Subject Headings), conectados através do operador booleano AND, obtendo-se as seguintes associações: “dendritic cells and psoriasis”, “keratinocytes and psoriatic lesions”, “immunological memory and psoriasis” e “cytokine and psoriasis”.

Os artigos foram exportados para o software Rayyan e foram removidas as duplicações identificadas. Após a leitura da íntegra, foram selecionados os estudos elegíveis para compor essa revisão da literatura. Para a seleção dos estudos foram aplicados os seguintes critérios de inclusão: artigos completos, gratuitos e publicados nos últimos cinco anos. Foram excluídas publicações do tipo editorial, relato de experiência e estudos de caso. O idioma dos artigos foi o inglês.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

As DCs são as principais células apresentadoras de antígenos (células APCs) e funciona como uma ponte entre as respostas imunes inatas e adaptativas, uma vez que controlam a imunidade e a tolerância dos linfócitos T. Elas capturam, processam e apresentar os peptídeos antigênicos estranhos e próprios para os linfócitos TCD4⁺ e TCD8⁺ via moléculas do complexo principal de histocompatibilidade de classe II (MHC-II) e classe I (MHC-I), respectivamente, participando, assim, da tolerância central e periférica, controlando mecanismos efetores e reguladores, e a autorreatividade (Jiménez-Cortegana *et al.*, 2024).

As DCs constituem uma população celular heterogênea, com subtipos diferentes em estados inflamatórios e estacionários, localizados em tecidos linfóides e não linfóides, representados por DCs derivadas de monócitos (moDCs) ou DC inflamatórias (infDC), DCs plasmocitóides (pDCs), DCs convencionais (cDC) e cDC2s (também conhecidas como DCs

mielóides ou clássicas). Nas lesões psoriáticas, são observadas pDC e DC mielóides, além de células Th1/17 CD4 +, na derme. As DC dérmicas na pele lesionada podem ser divididas em três subconjuntos: CD1c + DC, CD141 + DC e CD11c + CD1c – CD141 – DC inflamatória (iDC), incluindo Tip-DC e 6-sulfo LacNAc DC (sIaDC) (Kamata *et al.*, 2022).

Entre as teorias mais bem aceitas que explica a patogênese da psoríase está a do mecanismo de retroalimentação. Neste, a comunicação cruzada entre queratinócitos epidérmicos (KCs) e células imunes desempenha papel fundamental na formação e manutenção do meio inflamatório, levando assim à proliferação/diferenciação descontrolada e à manutenção da inflamação prolongada da psoríase (Tian *et al.*, 2022).

Durante traumas, lesões, infecções ou uso de medicações, vários autoantígenos, como LL-37, β -defensina humana (hBD-2 e hBD-3) e lisozima, que se ligam a fragmentos de DNA/RNA próprios, são liberados por queratinócitos sob estresse ou danificados na pele pré-psoriásica. Entre esses autoantígenos está o AMP catiônico e o inibidor secretor da protease leucocitária (SLPI), os quais formam o complexo com o DNA ou RNA contendo serina protease neutrófilo cathepsina G (CatG), que é capaz de ativar receptor toll-like (TLR) para induzir a produção de IFNs tipo I (IFN- α e IFN- β) em pDCs, ativando e iniciando a maturação das DCs residentes dérmicas, ou aumentar as quantidades de IL-6 e TNF- α pelas cDCs mielóides (Tian *et al.*, 2022).

Estudos recentes indicam um aumento na diferenciação de monócitos em DCs imaturas (iDCs) e a infiltração das iDCs na pele lesionada, que são responsáveis pelo aumento total de CD11c + DC na pele lesionada. Ambas as populações CD1c + DC e CD1c - DC da pele psoriática induzem fortemente a proliferação de células T e a produção de IFN- γ e/ou IL-17 na mesma extensão. Além disso, a Tip-DC expressa altos níveis de TNF- α e iNOS. O TNF- α induz os queratinócitos a expressarem ICAM-1, CXCL8 e secretarem citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-1 β e IL-6. A iNOS em tecidos inflamados catalisa a produção de óxido nítrico (NO), que resulta na vasodilatação dos vasos sanguíneos dérmicos. Além disso, foi demonstrado que o Tip-DC produz altos níveis de IL-23 (Kamata *et al.*, 2022).

A IL-6, juntamente com o TGF- β , induz a diferenciação de linfócitos T CD4+ virgens no subtipo Th17, enquanto isso, o IFN- α e o TNF- α ativam ainda mais os mDCs para produzir IL-12 e IL-23. Tanto a IL-12, quanto a IL-23 são essenciais na cascata celular da fisiopatologia da psoríase, pois a IL-12 induz a diferenciação do T CD4+ ativado em Th1 e o IL-23 promove a alta patogenicidade do Th17. Essas células levam a produção de altos níveis de IFN- γ , IL-17A/IL-17F, IL-22 e TNF- α . A IL-17A em conjunto com outras citocinas inflamatórias agem nos KCs ou outras células da imunidade inata e as induz a produzir uma variedade de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e AMPs. Esse mecanismo compreende um ciclo que amplifica a resposta local à inflamação e a hiperplasia da epiderme (Tian *et al.*, 2022).

Um mecanismo importante na recorrência da psoríase está relacionado à formação de uma “cicatriz molecular” em áreas onde lesões foram anteriormente resolvidas. Estudos recentes demonstraram que, após o desaparecimento das placas psoriásicas, ainda é possível encontrar traços inflamatórios na forma de células de memória residentes de tecido (TMR) (Puig *et al.*, 2022). Desse modo, elas são capazes de iniciar e manter uma cascata inflamatória e causar uma relapso na mesma região. Além disso, durante a remissão, são fontes de citocinas IL-17 e IL-22. Além das TMR, no caso de doenças de pele como a psoríase também serão encontradas células de Langerhans (LC), CD1c + DC e CD141 + DC; também migram para o tecido, as pDC e DC inflamatórias (iDC) (Kasproicz *et al.*, 2023).

Os estudos atuais fornecem *insights* importantes sobre o papel das DCs na psoríase. Embora ainda existam questões em aberto, como a complexidade dos mecanismos envolvidos, há evidências crescentes de que essas células desempenham papel significativo na modulação da resposta imune na psoríase, pois produzem interleucinas que participam da

supressão da resposta imune que causa a psoríase. Compreender melhor esses mecanismos podem ter implicações significativas futuras que possibilitam o desenvolvimento de estratégias terapêuticas que atenuam a resposta imune desencadeada pela apresentação de antígenos aos linfócitos T efectoras e melhorar o tratamento da psoríase.

Cerca de 80% dos pacientes com psoríase apresentam psoríase leve a moderada, que pode ser tratada com tratamentos tópicos. Os tratamentos tópicos são à base de corticosteróides, utilizados em combinação com outros medicamentos, como a vitamina D, ou isoladamente, como os derivados da vitamina D, a vitamina A e a antralina. O efeito anti-inflamatório atribuído à vitamina D resulta da inibição da produção de IL-2, IL-6 e IFN- γ , além de inibir a beta defensina humana e as citocinas pró-inflamatórias, que estão aumentadas nas lesões psoriásicas. Novos derivados de vitamina D3 inibem a atividade transcricional do NF-kappaB, um importante indutor de inflamação. Entretanto, vários estudos identificaram uma associação entre polimorfismos do receptor de vitamina D e suscetibilidade à psoríase (Petit *et al.*, 2021).

O uso de inibidores do TNF- α , por exemplo: Infliximab, Adalimumab, Etanercept, proporcionam uma melhoria de 75% da área da psoríase (PASI) na maioria dos pacientes. Já os anticorpos contra a família IL-17, e os produtos biológicos anti-IL-23 proporcionam uma melhoria de 100% na gravidade da doença em cerca da metade dos pacientes, ilustrando a relevância da sinalização de IL-23/IL-17 na psoríase. Esses medicamentos são anticorpos monoclonais ou receptores de TNF solúveis que se ligam ao TNF- α que agem impedindo a interação do TNF- α com seus receptores nas células alvo, diminuindo assim a produção de citocinas inflamatórias e controlando os sintomas da doença, reduzindo a inflamação sistêmica e localizada (Van de Kerkhof, 2022).

Além disso, vislumbra-se a inibição de moléculas pequenas para tratamento da psoríase, tais como o gene do Jak TYK2, o qual provou ser um gene de suscetibilidade à psoríase. O Jak está associado à sinalização de IFN- α , IL-12 e IL-23. O deucravacitinib, um inibidor do TYK2, provou ser eficaz na psoríase; O PASI 90 foi alcançado por 44% dos pacientes. Outra molécula chamada PDE-4 ou fosfodiesterase 4 inibe a quebra do segundo mensageiro AMPc nos imunócitos, resultando na ativação da proteína quinase A, resultando na ativação do NF- κ B e na inibição da proteína de ligação ao CRE e do ATF-1. Esta modulação dos fatores de transcrição resulta numa dominância de IFN- γ , IL-12, IL-17, IL-22 e IL-23 em comparação com IL-6 e IL-10. Os inibidores da PDE-4 restauram esse equilíbrio distorcido: o apremilast está disponível como tratamento sistêmico e o roflumilaste está em desenvolvimento como tratamento tópico (Van de Kerkhof, 2022).

A utilização de inibidores de IL-12/IL-23 e IL-17, como por exemplo: Ustekinumab, Guselkumab (IL-12/IL23) e Secukinumab, Ixekizumab (IL-17) tem se mostrado eficaz no tratamento da psoríase. Esses medicamentos atuam bloqueando as vias que levam à diferenciação e manutenção das células T Th1 e Th17, respectivamente. IL-12 e IL-23 são citocinas que atuam na diferenciação e manutenção dos Th1 e Th17, respectivamente. Ustekinumab é um anticorpo monoclonal que se liga às subunidades p40 compartilhadas por IL-12 e IL-23, inibindo assim ambas as citocinas. Guselkumab se liga especificamente à subunidade p19 de IL-23, inibindo essa citocina (Singh *et al.*, 2021).

4 CONCLUSÃO

A manifestação complexa da psoríase, prevalente no Brasil, envolve um papel fundamental das células dendríticas (DCs), que atuam como células apresentadoras de antígenos e interagem com outras células da imunidade inata e adquirida na pele. Essas DCs desempenham um papel crucial na imunopatogênese da psoríase ao ativar de forma exacerbada a resposta mediada por linfócitos T, resultando na liberação de citocinas pró-inflamatórias e na formação de escamas cutâneas. Compreender os mecanismos subjacentes é

essencial para desenvolver estratégias terapêuticas eficazes para controlar os sintomas clínicos e reduzir a inflamação associada à psoríase. Além disso, o uso de inibidores de TNF- α , IL-12/IL-23, IL-17 e moléculas como o gene Jak TYK2 oferece novas perspectivas terapêuticas para modular a resposta imune na psoríase. Embora ainda haja lacunas no conhecimento, o progresso nesse campo é crucial para o desenvolvimento de imunoterápicos mais seguros e eficazes para essa condição debilitante.

REFERÊNCIAS

- DAND, N. et al. Psoriasis and Genetics. *Acta Dermato Venereologica*, v. 100, n. 3, p. 55–65, 2020.
- JIMÉNEZ-CORTEGANA, C. et al. Dendritic cells: the yin and yang in disease progression. *Frontiers in Immunology*, v. 14, 4 jan. 2024.
- KAMATA, M.; TADA, Y. Dendritic Cells and Macrophages in the Pathogenesis of Psoriasis. *Frontiers in Immunology*, v. 13, 28 jun. 2022.
- KASPROWICZ-FURMAŃCZYK, M. et al. Does molecular scarring in psoriasis exist? A review of the literature. *Postepy Dermatologii i Alergologii*, 1 jan. 2023.
- MA, F. et al. Single cell and spatial sequencing define processes by which keratinocytes and fibroblasts amplify inflammatory responses in psoriasis. *Nature Communications*, v. 14, n. 1, p. 3455, 12 jun. 2023.
- PETIT, R. G. et al. Psoriasis: From Pathogenesis to Pharmacological and Nano-Technological-Based Therapeutics. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 9, p. 4983, 1 jan. 2021.
- PUIG, L. et al. The biological basis of disease recurrence in psoriasis: a historical perspective and current models. v. 186, n. 5, p. 773–781, 1 maio 2022.
- ROMITI, R.; CARVALHO, A. V. E. DE; DUARTE, G. V. Brazilian Consensus on Psoriasis 2020 and Treatment Algorithm of the Brazilian Society of Dermatology. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 96, n. 6, p. 778–781, nov. 2021.
- ROSZKIEWICZ, M. et al. Environmental risk factors and epigenetic alternations in psoriasis. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 12 nov. 2019.
- SINGH, R. et al. The Cytokine Mediated Molecular Pathophysiology of Psoriasis and Its Clinical Implications. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 23, p. 12793, 26 nov. 2021.
- VAN DE KERKHOF, P. CM. From Empirical to Pathogenesis-Based Treatments for Psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology*, v. 142, n. 7, p. 1778–1785, jul. 2022.