

# Imunopatologia da dermatite de contato alérgica <sup>\*</sup>

## Immunopathology of allergic contact dermatitis

Luis Eduardo Agner Machado Martins <sup>1</sup>

Vitor Manoel Silva dos Reis <sup>2</sup>

**Resumo:** A dermatite de contato alérgica é consequência de uma reação imune mediada por células T contra químicos de baixo peso molecular, denominados haptenos. É uma condição frequente que ocorre em todas as raças e faixas etárias e afeta a qualidade de vida de seus portadores. O mecanismo imunológico desta doença vem sendo revisto nas últimas décadas com significativo avanço no seu entendimento. A metabolização e o caminho dos haptenos, bem como a formação e o mecanismo de ação das células responsáveis tanto pela reação quanto pelo seu término, são discutidos neste artigo. **Palavras-chave:** Alergia e imunologia; Hipersensibilidade; Dermatite de contato; Dermatites alérgicas de contato

**Abstract:** Allergic contact dermatitis is the consequence of an immune reaction mediated by T cells against low molecular weight chemicals known as haptens. It is a common condition that occurs in all races and age groups and affects the quality of life of those who present it. The immunological mechanism of this disease has been reviewed in recent decades with significant advance in its understanding. The metabolism and pathway of the haptens as well as the activation and mechanism of action of the cells responsible for both the immune reaction and its completion are discussed in this article.

**Keywords:** Allergy and immunology; Dermatitis, allergic contact; Dermatitis, contact; Hypersensitivity

### INTRODUÇÃO

A pele é o órgão que separa o corpo humano do meio externo. Esta função a expõe a inúmeras agressões físicas, químicas e biológicas que determinam doenças, dentre as quais os eczemas. Os eczemas são dermatites caracterizadas pela presença de: eritema vivo, edema, vesículas e exsudação (eczema agudo); eritema róseo e descamação (eczema subagudo) e liquenificação (eczema crônico). Os eczemas causados por agentes exógenos, sejam eles contatantes ou endotantes, são chamados de eczemas de contato ou dermatites de contato (DC). A DC pode ser causada por irritantes – dermatite de contato irritativa (DCI) – ou por sensibilizantes – dermatite de contato alérgica (DCA). A DCI resulta da exposição a

agentes que provocam dano tecidual direto, como ácidos e álcalis. Já a DCA decorre de uma reação imunológica específica, contra o contatante, em pessoas previamente sensibilizadas. A reação imune contra o antígeno, gerada para destruí-lo, provoca o dano tecidual.<sup>1</sup>

Quando desencadeada pela exposição à luz, a DC pode ser classificada como DC fototóxica e DC fotoalérgica. A DC fototóxica apresenta o mesmo mecanismo da DCI, mas necessita da exposição à luz para que o contatante torne-se um irritante e dê início à dermatite. De forma semelhante, na DC fotoalérgica, a exposição à luz transforma o contatante inerte em alergênico, desencadeando o processo imune.<sup>1</sup>

Aprovado pelo Conselho Editorial e aceito para publicação em 14.09.2010.

<sup>1</sup> Trabalho realizado na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), São Paulo (SP), Brasil.  
Conflito de interesse: Nenhum / *Conflict of interest: None*  
Suporte financeiro: Nenhum / *Financial funding: None*

<sup>1</sup> Doutor em Dermatologia – Dermatologista voluntário da Universidade Federal do Paraná (UFPR) – Curitiba (PR), Brasil.

<sup>2</sup> Doutor – Médico-dermatologista da Universidade São Paulo (USP) – São Paulo (SP), Brasil.

©2011 by Anais Brasileiros de Dermatologia

## Epidemiologia

A DC é uma doença universal, frequente, responsável por cerca de 10% dos atendimentos dermatológicos.<sup>2</sup> Ocorre em todas as idades e etnias, porém, a incidência é menor na infância, pela menor exposição às substâncias mais sensibilizantes, e na raça negra, por particularidades da pele nesse grupo.<sup>3,4</sup>

O impacto socioeconômico da DC é grande, porém difícil de quantificar. A DC ocupacional representa uma das mais prevalentes doenças do trabalho, sendo considerada problema de saúde pública.<sup>5</sup> Corresponde a mais de 90% das dermatoses ocupacionais, principalmente nos países em desenvolvimento, onde as indústrias nem sempre adotam todas as medidas de proteção necessárias, e é responsável por cerca de um quarto de todas as ausências de trabalho.<sup>6,8</sup>

Além de frequente, a DC afeta a qualidade de vida de seus portadores. O prurido, a dor, a exsudação e a eventual infecção das lesões comprometem a vida social, profissional e o repouso dos pacientes.<sup>8,9</sup> A descoberta do agente responsável pela DC modifica a evolução e o prognóstico da DC, melhorando a qualidade de vida.<sup>9,10</sup>

Existem mais de 3.700 substâncias capazes de deflagrar DCA. A prevalência da DCA por um determinado antígeno depende do seu potencial sensibilizante e da frequência e tempo de exposição ao mesmo. As condições da exposição também são importantes, pois podem favorecer o desenvolvimento da sensibilização. A oclusão, a umidade e o contato do alérgeno com a pele lesada favorecem a penetração do mesmo e a sensibilização.<sup>11,12</sup> A prevalência da DCA nas diversas populações difere por ser fruto da peculiar exposição antigênica de cada região.<sup>13</sup> Além disso, a taxa de sensibilização de uma determinada população muda constantemente na medida em que a presença e exposição aos sensibilizantes alteram-se com o tempo.<sup>14</sup>

## Imunopatologia

O mecanismo de sensibilização é bastante complexo e apesar de ser objeto de inúmeros estudos é apenas parcialmente conhecido. Nas últimas décadas, houve um rápido avanço na compreensão da resposta alérgica de contato. Este avanço ocorreu paralelamente às descobertas do sistema imune e ao desenvolvimento de ferramentas para estudá-lo. As mais variadas técnicas de investigação, aplicadas principalmente em modelos experimentais com camundongos, como o desenvolvimento de anticorpos monoclonais (que permitiram a identificação de células e citocinas por diferentes

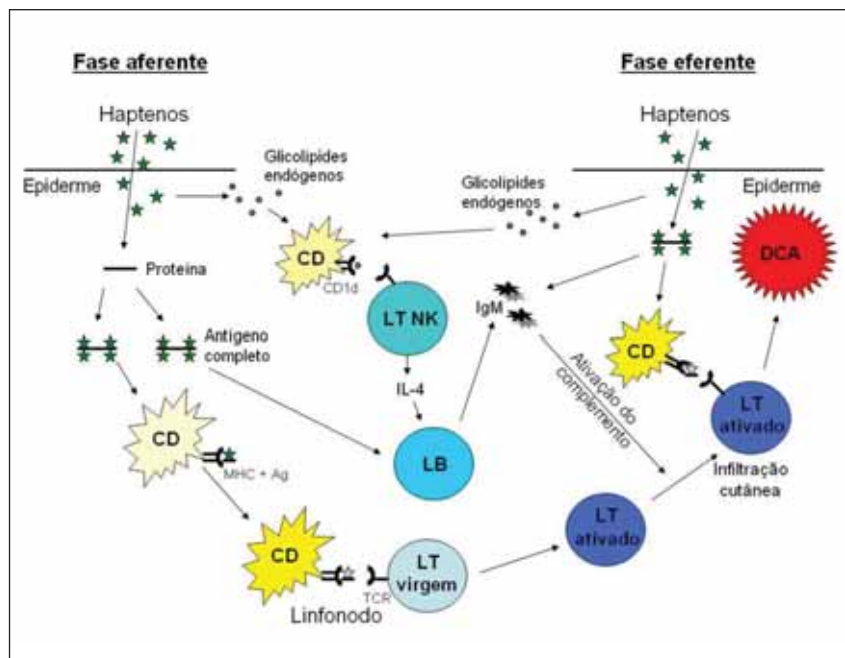
métodos), culturas de células, administração de citocinas, inativação de genes (“*knock-out*”) entre outras, são responsáveis pelos avanços que serão discutidos.

A DCA é uma doença inflamatória desencadeada por haptenos e mediada por células T.<sup>15</sup> Os haptenos são pequenas moléculas reativas com peso molecular inferior a 500 Da que não são imunogênicos por si, mas que se ligam a peptídeos e proteínas teciduais passando a ser reconhecidos pelo sistema imune.<sup>16</sup> Em 1935, Karl Landsteiner e John Jacobs<sup>17</sup> escreveram sobre a existência de químicos reativos de baixo peso molecular que ao se ligar a proteínas determinam a formação de anticorpos ou substâncias anticorpo-símiles, supostamente responsáveis pela DCA. Somente 40 anos mais tarde, Shearer<sup>18</sup> demonstrou que linfócitos T (LT) hapteno-específicos também respondem a esses complexos hapteno-proteicos.

A DCA ocorre como consequência de uma cascata de processos físico-químicos e imunes que podem ser didaticamente divididos em duas fases: de indução, também chamada de aferente, e de elicitação ou eferente. A fase de indução envolve todos os passos, desde o contato com o alérgeno até o desenvolvimento da sensibilização. A elicitação inicia-se após o contato com o hapteno em um indivíduo previamente sensibilizado e resulta na DCA. A figura 1 resume os eventos envolvidos nessas fases.<sup>19,20</sup>

## Fase aferente

A fase aferente desenvolve-se ao longo do tempo como resultado da exposição repetida a agentes ambientais. A maioria dos contatantes são grandes demais para passar o estrato córneo, mas os haptenos, devido ao seu baixo peso molecular, penetram nessa camada e se difundem em direção à camada basal sem serem reconhecidos pelo sistema imunológico. Durante esse processo de difusão, ligam-se às proteínas teciduais, tornando-se imunogênicos. A reatividade inerente aos haptenos deve-se ao não pareamento dos elétrons na última camada destas moléculas. Eles se ligam geralmente através de ligações covalentes aos aminoácidos das proteínas teciduais para estabilizá-la.<sup>12</sup> Vários aminoácidos nucleofílicos (ricos em elétrons) reagem com os haptenos eletrofílicos (pobres em elétrons) doando elétrons para essas moléculas. Destacam-se a lisina e a cisteína, mas outros como a histidina, metionina e tirosina também executam esta ação.<sup>12</sup> As proteínas, às quais os haptenos se ligam, podem ser derivadas dos queratinócitos, componentes das células de Langerhans (CL) ou peptídeos previamente processados ligados ao MHC classe I ou II.<sup>21</sup> A



**FIGURA 1:** Mecanismo da sensibilização e eliciação da dermatite de contato alérgica. Na fase aferente, os haptenos penetram na pele e se ligam a proteínas teciduais tornando-se antígenos (Ag) completos. Esses antígenos são captados e processados pelas células dendríticas (CD) que passam a apresentá-los acoplados a moléculas do MHC na superfície da membrana celular. As CD migram para os linfonodos regionais onde apresentam o antígeno para os LT. Os LT que reconhecem o antígeno apresentado são ativados. A penetração dos antígenos na pele também determina a liberação de glicolípides endógenos que são apresentados pelas CD para os linfócitos T NK (LT NK). Os LT NK liberam IL-4 que estimula os linfócitos B tipo 1 a produzir IgM. Frente a um novo contato, a interação da IgM com o complexo antígeno-proteico leva à ativação do complemento que induz à liberação de fatores quimiotáticos e inflamatórios dos mastócitos e células endoteliais. Os LT ativados migram para a pele e interagem com as CD e queratinócitos, que carregam o antígeno, levando à DCA

Fonte adaptada: de Gober e Gaspari<sup>19</sup> e Campos e colaboradores<sup>20</sup>

natureza do hapteno, o tipo de ligação do hapteno com seu carreador e a configuração tridimensional final do complexo formado influenciam a imunogenicidade do complexo hapteno-proteico.<sup>22</sup> Os haptenos lipofílicos podem penetrar nas CL e se ligar a componentes citoplasmáticos dessas células que são processados pelos proteossomos e se ligam ao MHC classe I para serem apresentados aos LT CD8. Já os haptenos hidrofílicos tendem a conjugar-se com proteínas teciduais extracelulares e são captados pelas CL, processados e acoplados às moléculas do MHC classe II para serem apresentados aos LT CD4.<sup>21</sup> O conjunto peptídeo-MHC é expresso na superfície da célula dendrítica (CD), possibilitando a apresentação do antígeno ao linfócito T hapteno-específico no linfonodo regional.<sup>22-24</sup>

As CL originam-se de células CD34<sup>+</sup> oriundas da medula óssea e chegam à pele pela corrente sanguínea.<sup>25</sup> Estas células permanecem na epiderme em um estado imaturo, extremamente hábil para a captação e processamento de antígenos, mas impossibilitado de apresentá-los e formar células efectoras.<sup>26</sup> A captação dos antígenos promove uma série de alterações morfológicas e funcionais nas CD. Elas tornam-se mais dendríticas, aumentam o número de grânulos de Birbeck, de moléculas coestimulatórias, produzem maior quantidade de citocinas e mudam o perfil de receptores de quimiocinas em suas membranas. Dentre as citocinas, destacam-se as citocinas pró-inflamatórias IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$ .<sup>27,28</sup> A IL-1 $\beta$  liberada pelas CL faz com que os

queratinócitos produzam TNF- $\alpha$  e GM-CSF que, juntamente com a IL-1 $\beta$ , determinam a maturação e migração dessas CD para os linfonodos.<sup>29,30</sup>

A IL-1 $\beta$  e o TNF- $\alpha$  transformam as CD, que passam de células preparadas para a captação e processamento de antígenos, para células especializadas na apresentação antigênica.<sup>31</sup> A IL-1 $\beta$  aumenta a expressão de moléculas coestimulatórias, como a ICAM-1 e o CD86 nas CD, necessárias para a ativação dos LT hapteno-específicos efectoras.<sup>32,33</sup> O TNF- $\alpha$  atua em diversos pontos na migração das CD: a) diminui a expressão de E-caderinas nas CL, uma molécula que promove a adesão dessas células aos queratinócitos; b) induz à liberação de metaloproteinasas que degradam a membrana basal; c) promove a interação de moléculas de adesão, como a LFA-1, ICAM-1 e VLA-6, das CD com a matriz dérmica; d) aumenta a expressão de CCR7, um receptor que responde às quimiocinas do tecido linfoide secundário.<sup>21,34-37</sup> Essas alterações levam à migração das CD em direção ao endotélio do vaso linfático aferente em resposta ao gradiente de quimiocinas produzidas por essas células. As citocinas pró-inflamatórias, IL-1 e TNF- $\alpha$ , aumentam a expressão de E-selectinas e VCAM-1 nas células endoteliais.<sup>38,39</sup> A interação entre o sialyl Lewis X, uma selectina cuja expressão está aumentada nas CD durante as reações alérgicas, e o seu ligante, a E-selectina das células endoteliais, promove a passagem das CD para os linfáticos.<sup>15,34,40,41</sup>

Dentro de vinte e quatro horas após o contato

com o antígeno, as CD migram para os linfonodos regionais para a apresentação do antígeno.<sup>42</sup> Na região paracortical dos linfonodos regionais, as CD encontram e tocam diversos linfócitos T virgens que estão em processo de recirculação. A natureza dendrítica dessas células possibilita múltiplos contatos celulares favorecendo a ativação celular. Os linfócitos virgens também expressam o CCR7 que os direciona para o mesmo local.<sup>43</sup> As CD permanecem na zona paracortical com o auxílio da quimiocina EBI1-ligante, que é produzida por CD maduras residentes e também se liga ao CCR7.<sup>44</sup> Para ativar as células T virgens, as CD devem passar dois sinais.<sup>45</sup> Caso o linfócito possua o receptor complementar ao complexo peptídeo-MHC, ele receberá o primeiro sinal. O primeiro sinal determina alterações conformacionais nas moléculas coestimulatórias do LT virgem, tornando-as mais ávidas pelos seus ligantes que estão presentes na CD. Ainda, o primeiro sinal leva à transcrição do RNAm da IL-2, porém, o RNAm formado é instável.<sup>46</sup> O segundo sinal é dado pela ligação entre as moléculas coestimulatórias das CD, ICAM-1, CD80 e CD86, com os seus respectivos ligantes, LFA-1 e CD28 (que se liga tanto ao CD80 quanto ao CD86), no LT. O CD86, quando acoplado ao CD28, estabiliza o RNAm da IL-2, induzindo o LT a produzir grande quantidade dessa citocina. Os linfócitos ativados passam a expressar o receptor completo da IL-2, tornando-se suscetíveis a esta citocina que, por ação autócrina, leva à proliferação celular, processo esse conhecido como expansão clonal.<sup>46-48</sup> A expansão clonal forma um grande número de células T hapteno-específicas que responderão em um futuro contato com o alérgeno. Na ativação das células T, além do primeiro e segundo sinais, as citocinas produzidas pelas CD e presentes no microambiente onde ocorre a apresentação antigênica também têm um papel essencial. As citocinas determinam o tipo de resposta ao antígeno apresentado, a IL-12 leva à formação de células efetoras ao passo que a IL-10 determina o surgimento de células reguladoras, células que suprimem o processo.<sup>49,50</sup> Após a expansão clonal nos linfonodos regionais, os LT passam para o ducto torácico e entram na circulação sanguínea. Essas células T hapteno-específicas expressam o antígeno linfocitário cutâneo (CLA) que direciona estes linfócitos preferencialmente para os processos inflamatórios cutâneos.

### Fase eferente

Para encontrar o alérgeno, as células T precisam passar pela microvasculatura dérmica, pela derme e alcançar os queratinócitos modificados pelo antígeno onde atuarão. Toda essa passagem é regulada por quimiocinas e moléculas de adesão

expressas nos tecidos e reconhecidas pelos LT.

O LT ativado apresenta o antígeno de “homing” (CLA), o VLA-4 e receptores para quimiocinas.<sup>50-54</sup> O CLA liga-se à E-selectina expressa no endotélio estimulado pela presença do antígeno na pele sobrejacente, iniciando o processo de rolagem. Porém, somente quando o VLA-4 ou o LFA-1 dos leucócitos liga-se, respectivamente, às integrinas endoteliais VCAM-1 e ICAM-1, forma-se uma ligação firme que, combinada ao estímulo de quimiocinas, permite a diapedese.<sup>38,55-57</sup> Como a expressão de ICAM-1 no endotélio só aumenta 16 horas após o contato com o antígeno, período no qual grande parte do influxo de linfócitos já ocorreu, a E-selectina e o VCAM-1 parecem ser particularmente importantes no início do processo e o ICAM-1 na sua amplificação.<sup>57</sup>

Uma vez na derme, o VLA-4 e o VLA-5 dos LT ligam-se à fibronectina, uma proteína extracelular da matriz dérmica, o que facilita o trânsito destas células neste meio.<sup>58</sup> As quimiocinas direcionam os linfócitos para o epitélio e a ligação entre o ICAM-1, expresso nos queratinócitos, com o LFA-1 dos leucócitos promove a interação entre estas células.<sup>42</sup> Os linfócitos produzem uma resposta inflamatória vigorosa para eliminar os queratinócitos modificados pelo antígeno. Apenas uma pequena fração dos LT encontrados na DCA são hapteno-específicos.<sup>59</sup> Estas células liberam grande quantidade de IFN- $\gamma$  que estimula outras células T, células NK e macrófagos a migrar e ampliar o processo inflamatório e aumenta a expressão de Fas nos queratinócitos, tornando-os mais suscetíveis à citotoxicidade mediada por FasL.<sup>60,61</sup> Além da via Fas-FasL, foi demonstrado que as perforinas também participam da destruição celular na dermatite de contato.<sup>62</sup> Os queratinócitos entram em apoptose ocorrendo a clivagem da caderina E que resulta em perda da coesão celular demonstrada pela espongiose e formação de vesículas.<sup>63</sup> A destruição tecidual e a descamação removem o antígeno do tecido, diminuindo o processo inflamatório.<sup>15</sup>

### Células envolvidas

#### Células dendríticas

A aplicação de haptenos na pele induz à extensão e à retração sucessiva dos dendritos das células de Langerhans (CL), bem como induz à migração dessas células para os linfonodos regionais.<sup>64</sup> Estes movimentos são estimulados pela IL-1 e TNF alfa, citocinas produzidas pelos queratinócitos e pelas próprias CL após o contato com o antígeno.<sup>65</sup> Estas citocinas também induzem à maturação e migração das CL.<sup>66</sup> Durante o processo de amadurecimento, as CD aumentam a expressão de moléculas coestimulatórias, como o CD40, CD80 e CD86, moléculas de adesão, como a ICAM-1, e citocinas,



como a IL-12.<sup>67,69</sup> O processo de amadurecimento é necessário para a ativação das células T hapteno-específicas virgens nos LFN regionais para IT efetores e de memória.<sup>70</sup> O amadurecimento descrito ocorre com a exposição aos haptens, enquanto os irritantes, quando aplicados à pele, induzem à migração das CL, mas não à maturação, impedindo a formação de uma resposta efetora específica.<sup>69</sup> As CD estimuladas são atraídas para os linfáticos aferentes, pois passam a expressar o CCR7 que responde às quimiocinas do tecido linfoide CCL19 e CCL21.<sup>71</sup> Os linfáticos aferentes expressam CCL21 e a zona paracortical dos linfonodos, tanto CCL21 quanto CCL19, atraindo as CD para esta região dos linfonodos pelo gradiente de citocinas.<sup>72</sup> Recentemente, o papel das CD na DCA vem sendo revisto como irá se ver a seguir.

### As células dendríticas na fase aferente

Há controvérsias quanto à função das CL na fase de indução da DCA. A langerina é uma proteína transmembrana que leva à formação dos grânulos de Birbeck, um marcador específico das CL. Utilizando um modelo murino, onde a injeção de toxina diftérica leva à depleção seletiva das células que expressam a langerina, Bennett *et al.*<sup>73</sup> demonstraram, em maio de 2005, que a ausência das CL diminui a chance de sensibilização aos haptens. Os autores creditaram a sensibilização de alguns dos camundongos expostos no ensaio às CD dérmicas e concluíram que estas células trabalham junto com as CL no processo de sensibilização e que a ausência destas afeta esse mecanismo. No entanto, no mesmo mês, Kissenpfennig *et al.*<sup>74</sup> ,utilizando um modelo semelhante, encontraram a mesma resposta aos haptens entre camundongos com depleção das CL e controles e concluíram que as CL são dispensáveis para a apresentação dos haptens, ficando esta função a cargo apenas das CD dérmicas. Em dezembro desse mesmo ano, Kaplan *et al.*<sup>75</sup> demonstraram que camundongos que constitucionalmente não apresentam CL têm resposta aumentada aos haptens, ou seja, segundo este modelo, as CL possuem um papel regulador. Até então, o papel das CL na sensibilização foi definido como indutor, indiferente ou supressor. Em 2007, Bennett *et al.*<sup>76</sup> colaboradores voltaram ao seu modelo e demonstraram que os antígenos não são adequadamente transportados para os linfonodos na ausência das CL e concluíram que isso diminui a sensibilização aos antígenos, confirmando seus achados no primeiro ensaio. Atribuíram as diferenças encontradas nos outros estudos: 1) à ausência perene das CL no modelo de Kaplan e colaboradores e 2) ao uso de concentrações elevadas dos alérgenos nos demais estudos. As CL em seu estado imaturo

carregam autoantígenos para os linfonodos, gerando mecanismos de tolerância como células T reguladoras.<sup>77,78</sup> A ausência destas células pode ter impedido o desenvolvimento desse mecanismo e levado a um estado de hiper-reatividade, responsável pelo aumento da sensibilização aos haptens. Com relação ao emprego de concentrações elevadas dos alérgenos, os autores referem que não refletem as exposições habituais, mas, sim, a artificialidade dos modelos criados, o que pode ter gerado uma via de resposta alternativa.<sup>76,78</sup> Mais tarde, Fukunaga *et al.*<sup>79</sup> demonstraram que camundongos com defeito na migração das CL para os linfonodos regionais, mas com migração normal das CD dérmicas, têm resposta normal aos haptens, sugerindo que as CD dérmicas sejam mais importantes na geração de uma resposta efetora contra os haptens do que as CL. Coletivamente, estes dados demonstram claramente que as CD dérmicas são capazes de determinar uma resposta efetora aos haptens, mas não permitem uma conclusão adequada quanto ao papel das CL.

Recentemente, um novo subtipo de CD langerina foi descrita: a CD dérmica langerina.<sup>80</sup> Estas células não são CL em trânsito para os linfonodos regionais, pois são oriundas de uma linhagem celular diferente. Quando depletadas, são capazes de repovoar os tecidos muito mais rapidamente do que as CL e, apesar de serem fenotipicamente muito semelhantes, apresentam marcadores de superfície próprios.<sup>80-82</sup> As CD dérmicas langerina também captam e apresentam antígenos. Usando um modelo de ablação seletiva das CL e CD dérmicas<sup>+</sup> langerina, Wang *et al.*<sup>83</sup> demonstraram que a tentativa de sensibilização imediatamente após a depleção, momento que se caracteriza pela ausência tanto das CL quanto das CD dérmicas langerina<sup>+</sup>, é frustrada, mas, quando realizada alguns dias após a ablação, quando parte das CD dérmicas langerina<sup>+</sup> já retornaram mas as CL não, a resposta à sensibilização é normal. Este ensaio aponta para as CD dérmicas langerina<sup>+</sup>, e não para as CL e CD dérmicas langerina<sup>-</sup>, como principais responsáveis para o desenvolvimento da DCA. No entanto, Bursch *et al.*<sup>80</sup> e Bennett *et al.*<sup>76</sup> utilizaram um sistema semelhante e falharam ao tentar induzir DCA com baixas concentrações de oxazolona na quarta semana após a ablação, período no qual apenas as CD dérmicas langerina<sup>+</sup> já retornaram ao normal, indicando a necessidade das CL para a sensibilização. Uma explicação conciliatória possível reside na concentração aplicada dos haptens para a sensibilização. Bacci *et al.*<sup>84</sup> e Bennett *et al.*<sup>76</sup> sugerem que, em concentrações mais altas, o antígeno é captado tanto pelas CL quanto pelas CD dérmicas que induzem à geração de uma resposta efetora nos linfonodos regionais e que, em concentrações

menores, o antígeno é captado preferencialmente pelas CL que por si só induzem ao processo.

### As células dendríticas na fase eferente

Evidências claras indicam que as CL não são necessárias na fase de elicitação. A depleção induzida destas células, seja pelo uso de corticosteroides tópicos, radiação UVB ou pela sua ablação seletiva em modelos experimentais com camundongos previamente sensibilizados, não levou a diminuição da resposta alérgica.<sup>73,74,76,85</sup> Acredita-se que os macrófagos, queratinócitos e mastócitos também funcionem como células apresentadoras de antígenos.<sup>86,87</sup> O papel destas células apresentadoras, incluindo as da CL, na fase efetora da DCA, ainda está em estudo.

### Linfócitos

#### Linfócitos efetores

A DCA foi considerada por muito tempo o protótipo da reação de hipersensibilidade tardia (DHT); no entanto, as subpopulações de linfócitos e os antígenos envolvidos na DCA apresentam particularidades que individualizam esta reação.<sup>21</sup> Na DHT os antígenos são proteínas relativamente grandes e solúveis. Já na sensibilidade de contato, são compostos pequenos, reativos e lipofílicos.<sup>21</sup> A principal célula efetora na DHT é o LT CD4 ao passo que na DCA a principal célula efetora é o LT CD8 que tem a sua ação corroborada por LT auxiliares tipo 1 e suprimida por outras células T CD4.<sup>47,88</sup> Uma série de achados, descritos abaixo, levaram a essas conclusões.

Gocinski *et al.*<sup>89</sup> demonstraram que camundongos com depleção de LT CD8 induzida pelo uso de anticorpo monoclonal anti-CD8 são incapazes de desenvolver DCA. No entanto, camundongos com depleção induzida de LT CD4 desenvolvem resposta clínica mais intensa e prolongada ao alérgeno. Resultados semelhantes foram obtidos com camundongos com “*knock-out*” (inativação) dos MHC classe I e II. A ausência destas moléculas impede a ativação dos LT CD8 e LT CD4, respectivamente, levando às mesmas consequências da ausência seletiva destas subpopulações de linfócitos.<sup>90</sup>

Em uma avaliação sequencial do infiltrado inflamatório da DCA, Okazaki *et al.*<sup>91</sup> demonstraram que os linfócitos encontrados no início do processo são LT CD8 produtores de IFN- $\gamma$ , seguidos de LT CD4. A maior proporção de LT CD8 foi encontrada após 12 horas do contato e de CD4, após 24 horas.

Em 1998, Cavani *et al.*<sup>92</sup> demonstraram que apenas indivíduos alérgicos ao níquel apresentam LT CD8 (Tc1) antígeno-específicos. Porém, células T CD4 antígeno-específicas são encontradas em indivíduos alérgicos e não alérgicos diferindo apenas na maior

proporção de células supressoras, produtoras de IL-10, no grupo são.<sup>50</sup> A IL-10 inibe a diferenciação e maturação das CD, bloqueando a liberação de IL-12 necessária para gerar uma resposta alérgica.<sup>92</sup>

Apesar da evidência crescente de que a principal célula efetora da DCA seja o LT CD8, é possível que a natureza do antígeno, e/ou a via de acesso do mesmo, possa contribuir com a determinação do tipo celular envolvido na resposta que irá se formar.<sup>21,93</sup>

Além dos LT CD8 e LT CD4 produtores de IFN- $\gamma$ , os LTh17 também exercem papel efetor importante na DCA. As células Th17 são linfócitos T efetores que expressam o fator ROR- $\gamma$ t (uma variante do receptor órfão relacionado ao ácido retinoico) nos camundongos e seu equivalente (RORC) nos seres humanos. Estas células produzem citocinas pró-inflamatórias, como a IL-17, IL-21 e IL-22, e o receptor para quimiocinas CCR6, que direciona estas células para os epitélios para a defesa contra infecções bacterianas e fúngicas.<sup>59</sup> Quando estimulados pelo contato com os haptenos, os queratinócitos humanos produzem IL-23 que, junto com a IL-1 $\beta$ , leva ao desenvolvimento de LTh17.<sup>94</sup> Os indivíduos com sensibilidade de contato apresentam LTh17 no sangue periférico que respondem às células apresentadoras de antígeno que portam o alérgeno.<sup>94</sup> Além dos LTh17, LTc17 também foram encontrados no infiltrado celular tecidual.<sup>59</sup> As principais ações da IL-17 produzidas por estas células são a indução de citocinas pró-inflamatórias (como a IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$ ), quimiocinas (CXCL1, CXCL2, CXCL5 e CXCL8) e moléculas de adesão (ICAM-1 e VCAM-1) pelas células epiteliais e endoteliais, levando ao recrutamento de células inflamatórias e interação dessas células com o epitélio.<sup>59,95</sup> Dessa forma, a IL-17 amplia o processo inflamatório local.<sup>95-97</sup> Um modelo experimental demonstrou que a ausência da IL-17 em camundongos compromete o desenvolvimento da reação de hipersensibilidade de contato, reforçando a importância destas células na sensibilidade de contato.<sup>98</sup>

Surpreendentemente, a célula NK foi identificada como a célula efetora da DCA por *dinitrofluorobenzeno* em camundongos com “*knock-out*” do gene Rag 2, essencial para o desenvolvimento dos linfócitos T e B.<sup>99</sup> Este achado é notável, pois sugere que as células NK, apesar de não possuírem receptor de células T, são capazes de reconhecer antígenos específicos e desenvolver memória.

#### Linfócitos T reguladores

Apesar de a DCA ser uma doença comum, o seu surgimento não é a resposta habitual resultante da interação do sistema imune cutâneo aos químicos

ambientais. Mesmo com a exposição diária a diversos químicos, a maioria dos indivíduos não desenvolve alergia de contato. A reação é, na realidade, uma resposta não controlada do sistema imune aos haptenos.<sup>100</sup> O controle da resposta imune aos químicos ambientais é uma tarefa prioritária do sistema imune e uma série de mecanismos garantem a homeostase.<sup>100</sup> A interação entre as CD carregadas com o hapteno e o LT antígeno-específico normalmente resulta na apoptose, anergia ou indução de células T com atividade reguladora.<sup>101</sup> A perda desses mecanismos de tolerância leva à DCA.

O conhecimento sobre as células T reguladoras vem sendo revisto nos últimos anos. Estas células compõem uma subfamília heterogênea de linfócitos T que suprime a resposta imune pela liberação de citocinas anti-inflamatórias, especialmente IL-10, ou por inativar as células T efectoras pelo contato célula-célula via CTLA-4 (antígeno-4 do linfócito T citotóxico).<sup>102</sup> Há três tipos de células reguladoras bem estudadas na sensibilidade de contato: as células Treg CD4CD25, as células T reguladoras 1 (Tr1) e os LTh3.

As células Tr1 produzem grande quantidade de IL-10, moderada quantidade de IL-5 e TGF- $\beta$  e não produzem IL-4 e IFN- $\gamma$ . “In vitro”, estas células restringem a diferenciação e produção de IL-12 pelas CD, inibindo a formação de células efectoras e de memória.<sup>50,103</sup> Esses efeitos são mediados pela IL-10 e resultam na supressão das células T CD4 e CD8 efectoras hapteno-específicas.<sup>103</sup> Cavani *et al.*<sup>92</sup> demonstraram que os LT CD4 periféricos dos indivíduos não alérgicos ao níquel expressam maior quantidade de IL-10 e menor de IFN- $\gamma$  do que os pacientes alérgicos, ou seja, indivíduos não alérgicos apresentam maior quantidade de células Tr1 hapteno-específicas no sangue. As células Tr1 hapteno-específicas também podem ser encontradas nas lesões de pele da sensibilidade de contato, onde modulam o término do processo.<sup>50,103</sup>

O segundo tipo de célula reguladora bem estudada expressa a molécula CD4, a cadeia alfa do receptor da IL-2 (CD25), o antígeno 4 do linfócito T citotóxico (CTLA-4) e o fator de transcrição Foxp3. Estas células são chamadas de LTreg CD4CD25 ou Tregs.<sup>104</sup> Elas também podem expressar o CLA, presumivelmente após o encontro com CD nos linfonodos regionais, e migrar para a pele.<sup>105</sup> Essas células estão envolvidas na tolerância ao próprio e também são capazes de inibir a ativação “in vitro” das células efectoras expostas ao sensibilizante de indivíduos não alérgicos, mas não de pacientes alérgicos.<sup>106,107</sup> O mecanismo da supressão induzida por essas células é motivo de discussão. Estudos “in vitro” sugerem a necessidade do contato célula-célula pela interação entre o CTLA-4 da célula reguladora

com o CD80 e CD86 para inativação do LT efector.<sup>108</sup> Já modelos “in vivo” apontam para uma supressão mediada pela ação de citocinas, em particular a IL-10.<sup>109</sup>

É possível que as células T reguladoras trabalhem em um sistema de cooperação, já que foi demonstrado que as células Treg induzem à produção de IL-10 em células Tr1.<sup>110</sup> Estes dois tipos de células reguladoras apresentam uma vasta gama de receptores de quimiocinas, como o CCR4 e CCR8, e são atraídas por quimiocinas produzidas na fase tardia da DCA, como a CCL1.<sup>111,112</sup> Desta forma, atuam tanto na fase aferente quanto na fase eferente, impedindo o surgimento da alergia e minimizando a intensidade e duração do processo quando ele já se desenvolveu.

A mobilização e maturação das CD são promovidas pela exposição a sinais de perigo como lesão celular, radiação UVB, bactérias e produtos virais.<sup>100</sup> O estado de maturação das CD determina a capacidade dessas células em direcionar os LT hapteno-específicos virgens para LT hapteno-específicos efectoras, de memória ou supressores.<sup>101</sup> Células T CD4 virgens, quando estimuladas com CD imaturas ou parcialmente maduras na presença de TGF- $\beta$ , podem transformar-se em LTreg CD4CD25.<sup>113</sup> A diferenciação para LTh1 ou LTc1 depende da produção de IL-12 pela CD, o que ocorre apenas quando a maturação é completa.<sup>101,114</sup> A coexistência de sinais de perigo e exposição aos químicos parece ser um fator importante para a perda da tolerância aos haptenos. Desta forma, o efeito irritante, uma característica dos alérgenos de contato mais sensibilizantes, pode ajudar a romper o mecanismo de tolerância e, junto com a natureza alergênica do mesmo, determinar o amadurecimento completo das CD e induzir ao desenvolvimento da DCA.<sup>115</sup> Um estudo recente confirma a importância do potencial irritante de um químico na sua capacidade sensibilizante.<sup>116</sup> A ação irritativa leva a altos níveis de IL-1 $\beta$ , IL-6 e baixo nível de IL-10, favorecendo a maturação das CD.<sup>116</sup> Os haptenos em baixa concentração têm o seu efeito irritante reduzido e podem levar à formação de células T hapteno-específicas produtoras de IL-10, gerando tolerância.<sup>117</sup>

A via de contato com os alérgenos também determina o padrão de resposta apresentado. O contato com as mucosas determina a formação de células T produtoras de TGF- $\beta$ , conhecidas como LTh3, que também agem como células reguladoras.<sup>118,119</sup> Mas a tolerância oral plena e persistente só é atingida em indivíduos que não são sensíveis ao antígeno em questão e encontram o antígeno pela primeira vez através da via oral.<sup>120</sup> O simples contato prévio com o antígeno, mesmo sem o desenvolvimento de DCA, pode impedir a formação

de tolerância.<sup>121</sup> O contato com o alérgeno pela via oral leva à apresentação do antígeno por outras células que não as CD da pele, favorecendo a formação de células reguladoras (LTh3), células T anérgicas ou apoptose das células T hapteno-específicas pela ausência de um segundo sinal apropriado.<sup>59</sup>

Além desses mecanismos controladores, Gorbachev *et al.*<sup>122</sup> demonstraram que há apoptose das células dendríticas nos linfonodos e que este mecanismo também suprime a DCA. O autor demonstrou que camundongos com depleção de células CD4 ou com “knock-out” do gene responsável pelo FasL apresentam maior tempo de permanência das células dendríticas nos linfonodos em relação aos camundongos virgens. A perda da apoptose das células apresentadoras resultou em ativação intensa e sustentada de LT CD8, produtores de IFN- $\gamma$  nos camundongos experimentais. Além desses achados laboratoriais, os camundongos, com depleção de células CD4 ou com alteração do FasL, apresentaram resposta clínica mais intensa e persistente ao alérgeno testado.

### Queratinócitos

São células críticas na resposta imune da pele devido à sua dominância numérica. Os queratinócitos são importantes tanto na indução quanto no controle da resposta aos haptenos. Os receptores para IL-1 dos queratinócitos respondem à IL-1 $\beta$  liberada pelas CL expostas ao antígeno, produzindo TNF- $\alpha$ , que resulta na maturação e migração das CL.<sup>123,124</sup> O IFN- $\gamma$  produzido pelos LT aumenta a expressão de ICAM-1 nos queratinócitos, que se ligam ao LFA-1 dos linfócitos, facilitando a infiltração destas células para a epiderme e o processo de apresentação antigênica.<sup>125,126</sup> Além disso, o IFN- $\gamma$  aumenta a expressão de moléculas do MHC classe II nos queratinócitos.<sup>126</sup> Desta forma, os queratinócitos podem apresentar o antígeno para os LTCD8, pois constitucionalmente expressam MHC classe I, e para os LTCD4, pois são induzidos a expressar o MHC classe II pelo IFN- $\gamma$ . Em condições normais, os queratinócitos expressam baixos níveis das moléculas coestimulatórias CD80 e CD86.<sup>19</sup> Estas moléculas ligam-se aos seus receptores na célula T (CD28/CTLA-4 - antígeno-4 associado ao LT citotóxico) e são necessárias para levar a um segundo sinal efetivo.<sup>19</sup> Na ausência de um segundo sinal, os LT tornam-se anérgicos.<sup>127,128</sup> Esses LT anérgicos expressam grande quantidade de receptores para IL-2 e, portanto, competem com as células T efectoras e de memória por este fator de crescimento. O contato dos queratinócitos com alérgenos e irritantes faz com que os queratinócitos humanos aumentem a expressão de

CD80 favorecendo o desenvolvimento da resposta alérgica de contato.<sup>129</sup> Além disso, como visto, os queratinócitos promovem a geração de LTh17 pela produção de IL-1 $\beta$  e IL-23 que ampliam o processo inflamatório.

Por outro lado os queratinócitos suprimem a DC pela produção de IL-10 em resposta à exposição aos haptenos.<sup>130,131</sup> A exposição aos alérgenos também induz à produção de IL-16 que está envolvida na quimiotaxia de LT CD4 que suprimem a resposta inflamatória.<sup>132</sup> Também produzem PGE<sub>2</sub> e TGF-b. A PGE<sub>2</sub> inibe a produção de citocinas pró-inflamatórias.<sup>133,134</sup> Já o TGF-b bloqueia a ação das células T ativadas e impede a infiltração adicional de leucócitos por reduzir as moléculas de adesão endoteliais.<sup>135</sup> Além disso, os queratinócitos, em um ambiente inflamatório, expressam altos níveis do ligante do receptor ativador do fator nuclear  $\kappa$ B (RANKL) que induz à expressão de CD205 e CD86 nas CL quando se liga ao receptor ativador do fator nuclear  $\kappa$ B (RANK).<sup>136</sup> A expressão de CD205 está associada à indução de células CD4CD25 que suprimem a resposta imune.<sup>137</sup>

### Mastócitos

Junto com os queratinócitos e células endoteliais, os mastócitos são fonte importante de TNF- $\alpha$  e atuam tanto na fase aferente quanto na eferente da hipersensibilidade de contato.<sup>138</sup> O TNF- $\alpha$  é importante na maturação das CD e passagem das mesmas pelo endotélio. Também promove a infiltração de células T, aumentando a reação inflamatória. Assim como os queratinócitos, os mastócitos têm função dupla, pois suprimem a DCA pela produção de IL-10.<sup>139</sup>

### Linfócitos B e células T NK

A DCA foi considerada por muito tempo um processo independente da participação das células B, mas estudos recentes apontam para um papel essencial destas células na DCA nos camundongos. Nos seres humanos, esta função ainda não está estabelecida. Os linfócitos B (LB) associados à DCA são do tipo 1, que são células B independentes das células T, não formam centros germinativos, geralmente não passam pelo rearranjo do DNA e são fonte de IgM antígeno-específica.<sup>140</sup> Essa IgM é produzida durante a fase aferente da DCA, onde os LB tipo 1 proliferam rapidamente.<sup>141</sup> Camundongos com depleção de LB tipo 1 apresentam diminuição da DCA, que é restaurada com a reposição da IgM monoclonal antígeno-específica pela transferência de LB tipo 1 de doadores alérgicos ao antígeno ou de soro de camundongos 24 horas após a sensibilização destes com o antígeno em questão.<sup>141</sup>



A IgM cliva o complemento, formando a fração C5a que degranula os mastócitos que liberam, dentre outros fatores, o TNF- $\alpha$ . Estes fatores, bem como as frações do complemento, levam à vasodilatação, ao aumento da expressão de moléculas de adesão no endotélio vascular local e à quimiotaxia dos leucócitos.<sup>142,143</sup> Camundongos com deficiência de C5 apresentam diminuição na resposta de contato aos haptenos.<sup>144-146</sup>

Os LB tipo 1, por sua vez, são ativados pelas células T NK, um subtipo de linfócito que faz parte do sistema imune inato. Apesar de apresentarem receptor de células T, estas células não passam por rearranjo gênico e são capazes de se ligar, através desse TCR, a glicolípides altamente conservados acoplados às moléculas CD1d, uma molécula semelhante à molécula do MHC classe I, encontrada nas células apresentadoras de antígeno.<sup>19,147,148</sup> A natureza desse glicolípide permanece desconhecida. Após o contato com esse glicolípide, a célula T NK prolifera no fígado e libera citocinas como a IL-4, que é responsável pela ativação dos LB tipo 1 na presença do antígeno.<sup>46,149</sup>

### Receptores reconhedores de padrões moleculares

O sistema imune inato usa diferentes famílias de receptores reconhedores de padrões moleculares para detectar microrganismos e sinais de perigo.<sup>150</sup> Já existe alguma evidência da participação destes receptores na DCA, visto que as mutações deles interferem na resposta de hipersensibilidade de contato. Não se sabe ao certo se os haptenos ligam-se diretamente aos receptores NOD ou se induzem à formação de ligantes endógenos, mas o comprometimento desta via afeta a fase eferente da DCA.<sup>151</sup> Há evidências de que os receptores semelhantes a Toll também estejam associados à DCA. A sensibilização de camundongos com deficiência de TLR 2 e 4 ou deficiência concomitante de TLR 4 e da função da IL-12, mas não do TLR 4 ou da IL-12 isolados para o alérgeno 2,4,6-trinitro-1-clorobenzeno, é frustra.<sup>152</sup>

### Mecanismo da dermatite de contato alérgica pelos metais de transição

Os haptenos podem ser classificados em haptenos clássicos, pró-haptenos e metais de transição. Os haptenos clássicos seguem a via de ativação linfocitária descrita. Os pró-haptenos são químicos que precisam sofrer alguma transformação para se tornar reativos, caso do urushiol e das drogas.<sup>153,154</sup> Alguns autores preferem dividir estes químicos em pró-haptenos, quando a transformação ocorre por um processo enzimático, e pré-haptenos,

quando o processo não é enzimático e ocorre pelo contato com agentes ambientais, por exemplo: oxigênio, calor e luz. Os metais de transição são metais que tendem a formar compostos contendo íons complexos, compostos formados por um íon metálico central rodeado por diversos ligantes.<sup>155</sup> O níquel, o cromo e o cobalto são exemplos de metais de transição.<sup>153,155</sup> Ao contrário dos haptenos clássicos, os metais de transição formam ligações iônicas com seus carreadores. As interações entre os químicos resultam de ligações elétricas entre os átomos dos mesmos e são caracterizadas pela energia necessária para rompê-las, o que reflete a sua estabilidade. As ligações iônicas são consideradas fracas, pois precisam de menos energia para que sejam desfeitas e, assim, formam complexos menos estáveis do que as ligações covalentes, uma forma de ligação forte.

As ligações formadas pelos metais de transição são estabelecidas com 4 a 6 elementos doadores de elétrons, como o oxigênio e o nitrogênio, formando complexos geométricos bem definidos.<sup>153,156</sup> A menor estabilidade desses complexos faz com que eles se desfaçam quando entram em contato com outra proteína que apresenta maior afinidade para o metal, formando um novo complexo também reversível. Essa transferência dinâmica e consequente formação de diferentes complexos têm dificultado a caracterização dos epítopos dos metais.<sup>157</sup>

Outra particularidade dos metais de transição é a possibilidade de ativação do LT sem processamento do antígeno, o que foi demonstrado por Moulon e colaboradores utilizando CL fixadas com glutaraldeído.<sup>158</sup> Para a ativação do LT hapteno específico sem processamento antigênico, há a necessidade da aproximação do receptor da célula T com a molécula do MHC da célula apresentadora de antígeno. Esta proximidade forma um sítio de ligação com grande afinidade para o metal que se liga e estabiliza o complexo ativando a célula T.<sup>153</sup>

### A barreira cutânea

Além da natureza e concentração do hapteno, duração e frequência dos contatos com o mesmo, o estado da pele também é relevante no processo de sensibilização.<sup>159</sup> Como os haptenos precisam cruzar o estrato córneo, a integridade da pele é importante na manutenção da homeostasia.<sup>160</sup> A presença de solução de continuidade e o processo inflamatório local podem favorecer não só a penetração dos alérgenos como a maturação das CD pela presença de sinais de perigo na pele lesada. Ainda, mutações da filagrina, que é necessária na formação e compactação do estrato córneo, parecem predispor à alergia de contato.<sup>161,162</sup>

## CONCLUSÕES

A DCA é um processo complexo, mediado por células T, que se deve à perda da tolerância aos químicos ambientais. O avanço no conhecimento dos eventos celulares e moleculares visto nas últimas décadas é dramático. Os mecanismos envolvidos na

perda da tolerância, a descoberta das células efetoras e reguladoras, o possível envolvimento das células B, bem como o desvendamento do papel das células dendríticas e das citocinas envolvidas no processo, permitirá o desenvolvimento de novas terapias. □

## REFERÊNCIAS

- Sampaio SAP, Rivitti, EA. *Dermatologia*. 2 ed. São Paulo: Artes Médicas; 2001.
- Fischer T, Maibach HI. Easier patch testing with True Test. *J Am Acad Dermatol*. 1989;20:447-53.
- Duarte I, Buense R, Kobata C, Lazzarini R. *Dermatite de contato*. São Paulo: Sgmento farma; 2005.
- Carvalho LP. *Alergia Clínica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A.; 1982.
- McCall BP, Horwitz IB, Feldman SR, Balkrishnan R. Incidence rates, costs, severity, and work-related factors of occupational dermatitis: a workers' compensation analysis of Oregon, 1990-1997. *Arch Dermatol*. 2005;141:713-8.
- Beltrani VS. Occupational dermatoses. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2003;3:115-23.
- Rios JBM. *Alergia clínica diagnóstico e tratamento*. Rio de Janeiro: RevinteR Ltda; 1995.
- Negreiros B. *Alergologia Clínica*. São Paulo: Atheneu; 1995.
- Anderson RT, Rajagopalan R. Effects of allergic dermatosis on health-related quality of life. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2001;1:309-15.
- Thomson KF, Wilkerson SM, Sommer S, Pollock B. Eczema: quality of life by body site and the effect of patch testing. *Br J Dermatol*. 2002;146:627-30.
- Rietschel RL, Fowler JF. *Fischer's contact dermatitis*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
- Frosch PJ, Menné T, Lepoittevin JP. *Contact dermatitis*. 4th ed. Springer:Berlim; 2006.
- Maibach HI, Dannaker CJ, Lahti A. *Contact skin allergy*. In: Middleton EJ. *Allergy, principles and practice*. Boston: Mosby; 1993.
- Ayala F, Balato N, Lembo G, Patruno C, Fabbrocini G, Nofroni I, et al. (GIRDCA) Statistical evaluation of the persistence of acquired hypersensitivity by standardized patch tests. *Contact Dermatitis*. 1996;34:354-8.
- Belsito DV. The rise and fall of contact dermatitis. *Am J Contact Dermatitis*. 1997;8:193-201.
- Bos JD, Meinard MMHM. The 500 Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs. *Exp Dermatol*. 2000;9:165-9.
- Landsteiner K, Jacobs J. Studies on the sensitization of animals with simple chemical compounds. *J Exp Med*. 1935;61:643-57.
- Shearer GM. Cell-mediated cytotoxicity to trinitrophenyl-modified syngenic lymphocytes. *Eur J Immunol*. 1974;4:527-33.
- Gober MD, Gaspari AA. Allergic contact dermatitis. *Curr Dir Autoimmun*. 2008;10:1-26.
- Campos RA, Szczepanik M, Itakura A, Akahira-Azuma M, Sidobre S, Kronenberg M, et al. Cutaneous immunization rapidly activates liver invariant Valpha14 NKT cells stimulating B-1 B cells to initiate T cell recruitment for elicitation of contact sensitivity. *J Exp Med*. 2003;198:1785-96.
- Blauvelt A, Hwang ST, Udey MC. Allergic and immunologic diseases of the skin. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:S560-70.
- Kohler J, Martin S, Pflugfelder U, Ruh H, Vollmer J, Weltzien HU. Cross-reactive trinitrophenylated peptides as antigens for class II major histocompatibility complex-restricted T cells and inducers of contact sensitivity in mice. Limited T cell receptor repertoire. *Eur J Immunol*. 1995;25:92-101.
- Cavani A, Hackett CJ, Wilson KJ, Rothbard JB, Katz SI. Characterization of epitopes recognized by hapten-specific CD4+ T cells. *J Immunol*. 1995;154:1232-8.
- Girolomoni G, Sebastiani S, Albanesi C, Cavani A. T-cell subpopulations in the development of atopic and contact allergy. *Curr Opin Immunol*. 2002;13:733-7.
- Dieu MC, Vanbervliet B, Vicari A, Bridon JM, Oldham E, Ait-Yahia S, et al. Selective recruitment of immature and mature dendritic cells by distinct chemokines expressed in different anatomic sites. *J Exp Med*. 1998; 188:373-86.
- Streilein JW, Grammer SF. In vitro evidence that Langerhans cells can adopt two functionally distinct forms capable of antigen presentation to T lymphocytes. *J Immunol*. 1989;143:3925-33.
- Lily YL, Ponciano D, Cruz Jr. Allergic contact dermatitis: pathophysiology applied to future therapy. *Dermatologic Therapy*. 2004;17:219-27.
- Enk AH. Allergic contact dermatitis: understanding the immune response and potential for targeted therapy using cytokines. *Mol Med Today*. 1997;3:423-8.
- Enk AH, Angeloni VL, Udey MC, Katz SI. An essential role for Langerhans cell-derived IL-1 beta in the initiation of primary immune responses in skin. *J Immunol*. 1993;150:3698-704.
- Steinman R, Hoffman L, Pope M. Maturation and migration of cutaneous dendritic cells. *J Invest Dermatol*. 1995;105(1 Suppl):2S-7S.
- Aiba S, Katz SI. Phenotypic and functional characteristics of in vivo-activated Langerhans cells. *J Immunol*. 1990;145:2791-2800.
- Reinherz EL, Meuer SC, Schlossman SF. The delineation of antigen receptors on human T lymphocytes. *Immunol Today*. 1983;4:5-9.
- Ozawa H, Nakagawa S, Tagami H, Aiba S. Interleukin-1 beta and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor mediate Langerhans cell maturation differently. *J Invest Dermatol*. 1996; 106:441-5.
- Schwarzenberger K, Udey MC. Contact allergens and epidermal proinflammatory cytokines modulate Langerhans cell E-cadherin expression in situ. *J Invest Dermatol*. 1996;106:553-8.
- Winzler C, Rovere P, Rescigno M, Granucci F, Penna G, Adorini L, et al. Maturation stages of mouse dendritic cells in growth factor-dependent long-term cultures. *J Exp*

- Med. 1997;185:317-28.
36. Ma J, Wang JH, Guo YJ, Sy MS, Bigby M. In vivo treatment with anti-ICAM-1 and anti-LFA-1 antibodies inhibits contact sensitization-induced migration of epidermal Langerhans cells to regional lymph nodes. *Cell Immunol.* 1994; 158:389-99.
  37. Price AA, Camberbatch M, Kimber I, Ager A. Alpha 6 integrins are required for Langerhans cell migration from the epidermis. *J Exp Med.* 1997;186:1725-35.
  38. Bevilacqua MP. Endothelial-leukocyte adhesion molecules. *Ann Rev Immunol.* 1993;11:767-804.
  39. Osborn L, Hession C, Tizard R, Vassallo C, Luhowskyj S, Chi-Rosso G, et al. Direct expression cloning of vascular cell adhesion molecule 1, a cytokine-induced endothelial protein that binds to lymphocytes. *Cell.* 1989;59:1203-11.
  40. Ross EL, Barker JN, Allen MH, Chu AC, Groves RW, MacDonald DM. Langerhans' cell expression of the selectin ligand, Sialyl Lewis X. *Immunology.* 1994;81:303-8.
  41. Wang B, Kondo S, Shivji GM, Fujisawa H, Mak TW, Sauder DN. Tumor necrosis factor receptor II (p75) signalling is required for the migration of Langerhans' cells. *Immunology.* 1996; 88:284-8.
  42. Xu H, Bjarnason B, Elmets CA. Sensitization versus elicitation in allergic contact dermatitis: potential differences at cellular and molecular levels. *Am J Contact Dermatitis.* 2000;11:228-34.
  43. Kim CH, Broxmeyer HE. Chemokines: signal lamps for trafficking of T and B cells for development and effector function. *J Leukoc Biol.* 1999;65:6-15.
  44. Sallusto F, Schaerli P, Loetscher P, Schaniel C, Lenig D, Mackay CR, et al. Rapid and coordinated switch in chemokine receptor expression during dendritic cell maturation. *Eur J Immunol.* 1998;28:2760-9.
  45. Mueller DL, Jenkins MK, Schwartz RH. Clonal expansion versus functional clonal inactivation: a costimulatory signalling pathway determines the outcome of T-cell antigen receptor occupancy. *Annu Rev Immunol.* 1989;7:445-80.
  46. Murphy K, Travers P, Walport M. *Imunobiologia de Janeway.* 7 ed. Porto Alegre: Editora ArtMed; 2010.
  47. Kuhlman P, Moy VT, Lollo BA, Lollo BA, Brian AA. The accessory function of murine intercellular adhesion molecule-1 in T lymphocyte activation. Contribution of adhesion and coactivation. *J Immunol.* 1991;146:1773-82.
  48. Linsley PS, Brady W, Grosmaire L, Aruffo A, Damle NK, Ledbetter JA. Binding of the B cell activation antigen B7 to CD28 costimulates T cell proliferation and interleukin 2 mRNA accumulation. *J Exp Med.* 1991;173:721-31.
  49. Seder RA, Paul WE. Acquisition of lymphokine-producing phenotype by CD4+ T cells. *Ann Rev Immunol.* 1994;12:634-73.
  50. 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.
  51. Picker LJ, Treer JR, Ferguson-Darnell B, Collins PA, Bergstresser PR, Terstappen LW. Control of lymphocyte recirculation in man. II. Differential regulation of the cutaneous lymphocyte-associated antigen, a tissue-selective homing receptor for skin-homing T cells. *J Immunol.* 1993;150:1122-36.
  52. Horgan KJ, Luce GE, Tanaka Y, Schweighoffer T, Shimizu Y, Sharrow SO, et al. Differential expression of VLA-alpha 4 and VLA-beta 1 discriminates multiple subsets of CD4+CD45RO+ "memory" T cells. *J immunol.* 1992;149:4082-87.
  53. Campbell JJ, Haraldsen G, Pan J, Rottman J, Qin S, Ponath P, et al. The chemokine receptor CCR4 in vascular recognition by cutaneous but not intestinal memory T cells. *Nature.* 1999;400:776-80.
  54. Sallusto F, Mackay CR, Lanzavecchia A. The role of chemokine receptors in primary, effector, and memory immune responses. *Annu Rev Immunol.* 2000;18:593-620.
  55. Elices MJ, Osborn L, Takada Y, Crouse C, Luhowskyj S, Hemler ME, et al. VCAM-1 on activated endothelial cells interacts with the leukocyte integrin VLA-4 at a site distinct from the VLA-4/fibronectin binding site. *Cell.* 1990;60:577-84.
  56. Dustin ML, Springer TA. Lymphocyte function-associated antigen-1 (LFA-1) interaction with intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) is one of at least three mechanisms for lymphocyte adhesion to cultured endothelial cells. *J Cell Biol.* 1988;107:321-31.
  57. Brasch J, Sterry W. Expression of adhesion molecules in early allergic patch test reactions. *Dermatology.* 1992;185:12-7.
  58. Ferguson TA, Kupper TS. Antigen-independent process in antigen-specific immunity. A role for alpha 4 integrin. *J Immunol.* 1993;150:1172-82.
  59. Zhao Y, Balato A, Fischelevich R, Chapoval A, Mann DL, Gaspari AA. Th17/Tc17 infiltration and associated cytokine gene expression in elicitation phase of allergic contact dermatitis. *Br J Dermatol.* 2009;161:1301-6.
  60. Vilcek J, Gray PW, Rinderknecht E, Sevastopoulos CG. Interferon-gamma: a lymphokine for all seasons. *Lymphokines.* 1985;11:1-32.
  61. Trautmann A, Akdis M, Kleeman D, Altzner F, Simon HU, Graeve T, et al. T cell-mediated FAS-induced keratinocyte apoptosis plays a key pathogenetic role in eczematous dermatitis. *J Clin Invest.* 2000;106:25-35.
  62. Keheren J, Desvignes C, Krasteva M, Ducluzeau MT, Assossou O, Horand F, et al. Cytotoxicity is mandatory for CD8+ T cell-mediated contact hypersensitivity. *J Exp Med.* 1999;189:779-86.
  63. Trautmann A, Altzner F, Akdis M, Simon HU, Disch R, Bröcker EB, et al. The differential fate of cadherins during T-cell-induced keratinocyte apoptosis leads to spongiolysis in eczematous dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2001;117:927-34.
  64. Nishibu A, Ward BR, Jester JV, Ploegh HL, Boes M, Takashima A. Behavioral responses of epidermal Langerhans cells in situ to local pathological stimuli. *J Invest Dermatol.* 2006;126:787-96.
  65. Nishibu A, Ward BR, Jester JV, Takashima A. Roles for IL-1 and TNF- dynamic behavioral responses of Langerhans cells to topical hapten application. *J Dermatol Sci.* 2007;45:23-30.
  66. Antonopoulos C, Cumberbatch M, Mee JB, Dearman RJ, Wei XQ, Liew FY, et al. IL-18 is a key proximal mediator of contact hypersensitivity and allergen-induced Langerhans cell Using cell type-specific ablation of glucocorticoid receptors, this study elegantly migration in murine epidermis. *J Leukoc Biol.* 2008;83:361-367.
  67. Moodycliffe AM, Shreedhar V, Ullrich SE, Walterscheid J, Bucana C, Kripke ML, et al. CD40-CD40 ligand interactions in vivo regulate migration of antigen-bearing dendritic cells from the skin to draining lymph nodes. *J Exp Med.* 2000;191:2011-20.
  68. Nuriya S, Yagita H, Okumura K, Azuma M. The differential role of CD86 and CD80 co-stimulatory molecules in the induction and the effector phases of contact hypersensitivity. *Int Immunol.* 1996;8:917-26.
  69. Aiba S, Terunuma A, Manome H, Tagami H. Dendritic cells differently respond to haptens and irritants by their production of cytokines and expression of co-stimulatory molecules. *Eur J Immunol.* 1997; 27:3031-8.
  70. Hauser C. Cultured epidermal Langerhans cells activate effector T cells for contact sensitivity. *J Invest Dermatol.* 1990;95:436-40.
  71. Saeki H, Moore AM, Brown MJ, Hwang ST. Cutting edge: secondary lymphoid-tissue chemokine (SLC) and CC chemokine receptor 7 (CCR7) participate in the emigration pathway of mature dendritic cells from the skin to regional lymph nodes. *J Immunol.* 1999;162:2472-5.
  72. Wang B, Esche C, Mamelak A, Freed I, Watanabe H, Sauder DN. Cytokine knockouts in contact hypersensitivity research. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2003;14:381-9.
  73. Bennett CL, van Rijn E, Jung S, Inaba K, Steinman RM, Kapsenberg ML, et al. Inducible ablation of mouse Langerhans cells diminishes but fails to abrogate contact hypersensitivity. *J Cell Biol.* 2005;169:569-76.
  74. Kissenpfennig A, Henri S, Dubois B, Laplace-Builhé C, Perrin P, Romani N, et al. Dynamics and function of Langerhans cells in vivo: dermal dendritic cells colonize lymph node areas distinct from slower migrating Langerhans cells. *Immunity.* 2005;22:643-54.
  75. Kaplan DH, Jenison MC, Saeland S, Shlomchik WD, Shlomchik MJ. Epidermal Langerhans cell-deficient mice develop enhanced contact hypersensitivity. *Immunity.* 2005;23:611-20.
  76. Bennett CL, Noordegraaf M, Martina CA, Clausen BE. Langerhans cells are required for efficient presentation of topically applied hapten to T cells. *J Immunol* 2007;179:6830-5.
  77. Steinman RM, Nussenzweig MC. Avoiding horror autotoxicus: The importance of dendritic cells in peripheral T cell tolerance. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99:351-8.
  78. Kaplan DH, Kissenpfennig A, Clausen BE. Insights into Langerhans cell function from Langerhans cell ablation models. *Eur J Immunol.* 2008;38:2369-76.
  79. Fukunaga A, Khaskhely NM, Sreevidya CS, Byrne SN, Ullrich SE. Dermal dendritic cells, and not Langerhans cells, play an essential role in inducing an immune response. *J Immunol.* 2008;180:3057-64.
  80. Bursch LS, Wang L, Igyarto B, Kissenpfennig A, Malissen B, Kaplan DH, et al. Identification of a novel population of Langerin+ dendritic cells. *J Exp Med* 2007;204:3147-56.
  81. Poulin LF, Henri S de Bovis B, Devillard E, Kissenpfennig A, Malissen B. The dermis contains langerin dendritic cells that develop and function independently of epidermal Langerhans cells. *J.Exp.Med.* 2007;204:3119-31.
  82. Ginhoux F, Collin MP, Bogunovic M, Abel M, Leboeuf M, Helft J, et al. Blood-derived dermal langerin dendritic cells survey the skin in the steady state. *J.Exp.Med.* 2007;204:3133-46.
  83. Wang L, Bursch LS, Kissenpfennig A et al. Langerin expressing cells promote skin immune responses under defined conditions. *J Immunol* 2008; 180:4722-7.
  84. Bacci S, Alard P, Dai R, Nakamura T, Streilein JW. High and low doses of haptens dictate whether dermal or epidermal antigen-presenting cells promote contact hypersensitivity. *Eur J Immunol.* 1997;27:442-8.
  85. Grabbe S, Steinbrink K, Steinert M, Luger TA, Schwarz T. Removal of the majority of epidermal Langerhans cells by topical or systemic steroid application enhances the effector phase of murine contact hypersensitivity. *J Immunol.* 1995;155:4207-17.
  86. Grabbe S, Schwarz T. Immunoregulatory mechanisms involved in elicitation of allergic contact hypersensitivity. *Immunol Today.* 1998;19:37-44.
  87. Nakano Y. Antigen-presenting cell function of epidermal cells activated by hapten application. *Br J Dermatol.* 1998;138:786-94.
  88. Kimber I, Dearman RJ. Allergic contact dermatitis: the cellular effectors. *Contact Dermatitis.* 2002;46:1-5.
  89. Gocinski BL, Tigelaar RE. Roles of CD4+ and CD8+ T cells in murine contact sensitivity revealed by in vivo monoclonal antibody depletion. *J Immunol.* 1990;144:4121-8.

90. Bour H, Peyron E, Gaucherand M, Garrigue JL, Desvignes C, Kaiserlian D, et al. Major histocompatibility complex class I-restricted CD8+ T cells and class II-restricted CD4+ T cells, respectively, mediate and regulate contact sensitivity to dinitrofluorobenzene. *Eur J Immunol*. 1995; 25:3006-10.
91. Okazaki F, Kanzaki H, Fujii K, Arata J, Akiba H, Tsujii K, Iwatsuki K. Initial Recruitment of -producing CD8+ effector cells, followed by infiltration of Interferon- CD4+ cells in 2,4,6-trinitro-1-chlorobenzene (TNCl)-induced murine contact hypersensitivity reactions. *J Dermatol*. 2002;29:699-708.
92. 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.
93. Dearman RJ, Kimber I. Role of CD4+ T helper 2-type cells in cutaneous inflammatory responses induced by fluorescein isothiocyanate. *Immunology*. 2000; 101:442-51.
94. Larsen JM, Bonefeld CM, Poulsen SS, Geisler C, Skov L. IL-23 and T(H)17-mediated inflammation in human allergic contact dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:486-92.
95. Albanesi C, Cavani A, Girolomoni G. IL-17 is produced by nickel-specific T lymphocytes and regulates ICAM-1 expression and chemokine production in human keratinocytes: synergistic or antagonist effects with IFN-gamma and TNF-alpha. *J Immunol*. 1999;162:494-502.
96. Liang SC, Tan XY, Luxenberg DP, Karim R, Dunussi-Joannopoulos K, Collins M, et al. Interleukin(IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides. *J Exp Med*. 2006;203:2271-9.
97. Kebir H, Kreyenborg K, Ifergan I, Dodelet-Devillers A, Cayrol R, Bernard M, et al. Human TH17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation. *Nat Med*. 2007;13:1173-5.
98. Nakae S, Komiya Y, Nambu A, Sudo K, Iwase M, Homma I, et al. Antigen-specific T cell sensitization is impaired in IL-17-deficient mice, causing suppression of allergic cellular and humoral responses. *Immunity*. 2002;17:375-387.
99. O'Leary JG, Goodarzi M, Drayton DL, von Andrian UH. T cell- and B cell-independent adaptive immunity mediated by natural killer cells. *Nat Immunol*. 2006;507-16.
100. Cavani A. T regulatory cells in contact hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008;8:294-8.
101. Steinman RM, Hawiger D, Nussenzweig MC. Tolerogenic dendritic cells. *Annu Rev Immunol*. 2003;21:685-711.
102. Germain RN. Arose by any other name: from suppressor T cells to Tregs, approbation to unbridled enthusiasm. *Immunology*. 2008;123:20-27.
103. Berg DJ, Leach MW, Kuhn R, Rajewsky K, Müller W, Davidson NJ, et al. Interleukin 10 but not interleukin 4 is a natural suppressant of cutaneous inflammatory responses. *J Exp Med*. 1995;182:99-108.
104. Liu H, Leung BP. CD4+CD25+ regulatory T cells in health and disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2006;33:519-24.
105. Colantonio L, Iellem A, Sinigaglia F, D'Ambrosio D. Skin-homing CLA+ T cells and regulatory CD25+ T cells represent major subsets of human peripheral blood memory T cells migrating in response to CCL1/I-309. *Eur J Immunol*. 2002;32:3506-14.
106. Le Bras S, Geha RS. IPEX and the role of Foxp3 in the development and function of human Tregs. *J Clin Invest*. 2006;116:1473-1475.
107. Cavani A, Nasorri F, Ottaviani C, Sebastiani S, De Pittà O, Girolomoni G. Human CD25+ regulatory T cells maintain immune tolerance to nickel in healthy, nonallergic individuals. *J Immunol*. 2003;171:5760-8.
108. Shevach EM. CD4+CD25+ suppressor T cells: more questions than answers. *Nat Rev Immunol*. 2002;2:389-400.
109. Ring S, Schäfer SC, Mahnke K, Lehr HA, Enk AH. CD4+ CD25+ regulatory T cells suppress contact hypersensitivity reactions by blocking influx of effector T cells into inflamed tissue. *Eur J Immunol*. 2006;36:2981-92.
110. 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. *J Exp Med*. 2002;196:247-53.
111. Albanesi C, Scarponi C, Sebastiani S, Cavani A, Federici M, Sozzani S, et al. A cytokine-to-chemokine axis between T lymphocytes and keratinocytes can favour Th1 cell accumulation in chronic inflammatory skin disease. *J Leukoc Biol*. 2001;70:617-23.
112. Sebastiani S, Allavena P, Albanesi C, Nasorri F, Bianchi G, Traidl C, et al. Chemokine receptor expression and function on CD4+ T lymphocyte with regulatory activity. *J Immunol*. 2001;166:996-1002.
113. Chen W, Jin W, Hardegen N, Lei KJ, Li L, Marinos N, et al. Conversion of peripheral CD4+CD25- naive T cells to CD4+CD25+ regulatory T cells by TGF-beta induction of transcription factor Foxp3. *J Exp Med*. 2003;198:1875-86.
114. Macatonia SE, Hosken NA, Litton M, Vieira P, Hsieh CS, Culpepper JA, et al. Dendritic cells produce IL-12 and direct the development of Th1 cells from naive CD4+ T cells. *J Immunol*. 1995;154:5071-9.
115. Grabbe S, Steinert M, Mahnke K, Schwartz A, Luger TA, Schwarz T. Dissection of antigenic and irritative effects of epicutaneously applied haptens in mice. Evidence that not the antigenic component but nonspecific proinflammatory effects of haptens determine the concentration-dependent elicitation of allergic contact dermatitis. *J Clin Invest*. 1996;98:1158-64.
116. Bonneville M, Chavagnac C, Vocanson M, Rozieres A, Benetiere J, Pernet I, et al. Skin contact irritation conditions the development and severity of allergic contact dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2007;127:1430-5.
117. Seidel-Guyenot W, Perschon S, Dechant N, Alt R, Knop J, Steinbrink K. Low zone tolerance induced by systemic application of allergens inhibits Tc1-mediated skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:1170-7.
118. Röcken M, Shevach EM. Immune deviation—the third dimension of nondeletional T cell tolerance. *Immunol Rev*. 1996;149:175-94.
119. Bridoux F, Badou A, Saoudi A, Bernard I, Druet E, Pasquier R, et al. Transforming growth factor beta (TGF-beta)-dependent inhibition of T helper cell 2 (Th2)-induced autoimmunity by self-major histocompatibility complex (MHC) class II-specific, regulatory CD4(+) T cell lines. *J Exp Med*. 1997;185:1769-75.
120. Strober W, Kelsall B, Marth T. Oral tolerance. *J Clin Immunol*. 1998;18:1-30.
121. van Hoogstraten IM, von Blomberg BM, Boden D, Kraal G, Scheper RJ. Non-sensitizing epicutaneous skin tests prevent subsequent induction of immune tolerance. *J Invest Dermatol*. 1994;102:80-3.
122. Gorbachev AV, Fairchild RL. CD4+ T cells regulate CD8+ T cell-mediated cutaneous immune responses by restricting effector T cell development through a Fas ligand-dependent mechanism. *J Immunol*. 2004;172:2286-95.
123. De Pittà O, Girolomoni G. New aspects of the molecular basis of contact allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007;7:404-8.
124. Enk AH, Katz SI. Early molecular events in the induction phase of contact sensitivity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89:1398-402.
125. Caughman SW, Li LJ, Degitz K. Characterization and functional analysis of interferon-gamma-induced intercellular adhesion molecule-1 expression in human keratinocytes and A-431 cells. *J Invest Dermatol*. 1990;94(6 Suppl):22S-26S.
126. Albanesi C, Cavani A, Girolomoni G. Interferon-gamma-stimulated human keratinocytes express the genes necessary for the production of peptide-loaded MHC class II molecules. *J Invest Dermatol*. 1998;110:138-42.
127. Gaspari AA, Burns RP Jr, Kondo S, Nasir A, Kurup A, Mlodnyia D, et al. Characterization of the altered cutaneous reactivity of transgenic mice whose keratinocytes overexpress B7-1. *Clin Immunol Immunopathol*. 1998;86:259-70.
128. Nasir A, Ferber B, Salminen W, Barth RK, Gaspari AA. Exaggerated and persistent cutaneous delayed-type hypersensitivity in transgenic mice whose epidermal keratinocytes constitutively express B7-1 antigen. *J Clin Invest*. 1994;94:892-8.
129. Wakem P, Burns RP Jr, Ramirez F, Zlotnick D, Ferber B, Haidaris CG, et al. Allergens and irritants transcriptionally upregulate CD80 gene expression in human keratinocytes. *J Invest Dermatol*. 2000;114:1085-92.
130. Enk AH, Katz SI. Identification and induction of keratinocyte-derived IL-10. *J Immunol*. 1992;149:92-5.
131. Burns R, Luzina I, Nasir A, Haidaris CG, Barth RK, Gaspari AA. Keratinocyte-derived, CD80-mediated costimulation is associated with hapten-specific IgE production during contact hypersensitivity to TH1 haptens. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:383-90.
132. Yoshimoto T, Wang CR, Yoneto T, Matsuzawa A, Cruikshank WW, Nariuchi H. Role of IL-16 in delayed-type hypersensitivity reaction. *Blood*. 2000; 95:2869-74.
133. Kalifski P, Hilkens CM, Snijders A, Snijder FG, Kapsenberg ML. IL-12-deficient dendritic cells, generated in the presence of prostaglandin E2, promote type 2 cytokine production in maturing human naive T helper cells. *J Immunol*. 1997;159:28-35.
134. Walker C, Kristensen F, Bettens F, deWeck AL. Lymphokine regulation of activated (G1) lymphocytes. I. Prostaglandin E2-induced inhibition of interleukin 2 production. *J Immunol*. 1983;130:1770-3.
135. Sallusto F, Geginat J, Lanzavecchia A. Central memory and effector memory T cell subsets: function, generation, and maintenance. *Annu Rev Immunol*. 2004;22:745-63.
136. Loser K, Mehling A, Loeser S, Apelt J, Kuhn A, Grabbe S, et al. Epidermal RANKL controls regulatory T-cell numbers via activation of dendritic cells. *Nat Med*. 2006;12:1372-9.
137. Mahnke K, Qian Y, Knop J, Enk AH. Induction of CD4+/CD25+ regulatory T cells by targeting of antigens to immature dendritic cells. *Blood*. 2003;101:4862-9.
138. Suto H, Nakae S, Kakurai M, Sedgwick JD, Tsai M, Galli SJ. Mast cell-associated TNF promotes dendritic cell migration. *J Immunol*. 2006;176:4102-12.
139. Grimbaldston MA, Nakae S, Kalesnikoff J, Tsai M, Galli SJ. Mast cell-derived interleukin 10 limits skin pathology in contact dermatitis and chronic irradiation with ultraviolet B. *Nat Immunol*. 2007;8:1095-1104.
140. Stall AM, Wells SM, Lam KP. B-1 cells: unique origins and functions. *Semin Immunol*. 1996;8:45-59.
141. Tsuji RF, Szczepanik M, Kawikova I, Paliwal V, Campos RA, Itakura A, et al. B cell-dependent T cell responses: IgM antibodies are required to elicit contact sensitivity. *J Exp Med*. 2002;196:1277-90.
142. Askenase PW, Szczepanik M, Itakura A, Kiener C, Campos RA. 14+



- NKT? Extravascular T-cell recruitment requires initiation begun by V cells and B-1 B cells. *Trends Immunol.* 2004;25:441-9.
143. Groves RW, Allen MH, Ross EL, Barker JN, MacDonald DM. Tumour necrosis factor alpha is pro-inflammatory in normal human skin and modulates cutaneous adhesion molecule expression. *Br J Dermatol.* 1995;132:345-52.
144. Tsuji RF, Kikuchi M, Askenase PW. Possible involvement of C5/C5a in the efferent and elicitation phases of contact sensitivity. *J Immunol.* 1996;156:4444-50.
145. Tsuji RF, Geba GP, Wang Y, Kawamoto K, Matis LA, Askenase PW. Required early complement activation in contact sensitivity with generation of local C5-dependent chemotactic activity, and late T cell interferon gamma: a possible initiating role of B cells. *J Exp Med.* 1997;186:1015-26.
146. Tsuji RF, Kawikova I, Ramabhadran R, Akahira-Azuma M, Taub D, Hugli TE, et al. Early local generation of C5a initiates the elicitation of contact sensitivity by leading to early T cell recruitment. *J Immunol.* 2000;165:1588-98.
147. Mercer JC, Ragin MJ, August A. Natural killer T cells: rapid responders controlling immunity and disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2005;37:1337-43.
148. Hansen DS, Schofield L. Regulation of immunity and pathogenesis in infectious diseases by CD1d-restricted NKT cells. *Int J Parasitol.* 2004;34:15-25.
149. Campos RA, Szczepanik M, Itakura A, Lisbonne M, Dey N, Leite-de-Moraes MC, et al. Interleukin-4-dependent innate collaboration between iNKT cells and B-1 B cells controls adaptative contact sensitivity. *Immunology.* 2006;117:536-47.
150. Creagh EM, O'Neill LA. TLRs, NLRs and RLRs: a trinity of pathogen sensors that co-operate in innate immunity. *Trends Immunol.* 2006;27:352-7.
151. Martin SF, Jakob T. From innate to adaptive immune responses in contact hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2008;8:289-93.
152. Martin SF, Dudda JC, Bachtanian E, Lembo A, Liller S, Dürr C, et al. Toll-like receptor and IL-12 signaling control susceptibility to contact hypersensitivity. *J Exp Med.* 2008;205:2151-62.
153. Thierse HJ, Garneringer K, Junkes C, Guerreiro N, Weltzien HU. T cell receptor (TCR) interaction with haptens: metal ions as non-classical haptens. *Toxicology.* 2005;209:101-7.
154. Kalish RS, Wood JA, LaPorte A. Processing of urushiol (poison ivy) hapten by both endogenous and exogenous pathways for presentation to T cells in vitro. *J Clin Invest.* 1994;93:2039-47.
155. UFRPE. br [Internet]. Sistema para elaboração de materiais educacionais com o uso de novas tecnologias da UFRPE - Departamento de Química. Disponível em: [www.ufrpe.br/semente/quimior.htm](http://www.ufrpe.br/semente/quimior.htm)
156. Zhang Y, Wilcox DE. Thermodynamic and spectroscopic study of Cu(II) and Ni(II) binding to bovine serum albumin. *J Biol Inorg Chem.* 2002;7:327-37.
157. Thierse HJ, Moulon C, Allespach Y, Zimmermann B, Doetze A, Kuppig S, et al. Metal-protein complex-mediated transport and delivery of Ni<sup>2+</sup> to TCR/MHC contact sites in nickel-specific human T cell activation. *J Immunol.* 2004;172:1926-34.
158. Moulon C, Vollmer J, Weltzien HU. Characterization of processing requirements and metal cross-reactivities in T cell clones from patients with allergic contact dermatitis to nickel. *Eur J Immunol.* 1995;25:3308-15.
159. Bryld LE, Hindsberger C, Kyvik KO, Agner T, Menné T. Genetic factors in nickel allergy evaluated in a population-based female twin sample. *J Invest Dermatol.* 2004;123:1025-9.
160. Proksch E, Fölster-Holst R, Jensen JM. Skin barrier function, epidermal proliferation and differentiation in eczema. *J Dermatol Sci.* 2006;43:159-69.
161. Novak N, Baurecht H, Schäfer T, Rodriguez E, Wagenpfeil S, Klopp N, et al. Loss-of-function mutations in the filaggrin gene and allergic contact sensitization to nickel. *J Invest Dermatol.* 2008;128:1430-5.
162. Hanifin JM. Filaggrin mutations and allergic contact sensitization. *J Invest Dermatol.* 2008;128:1362-4.

---

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:  
**Luis Eduardo Agner Machado Martins**  
**Rua Marechal Deodoro, 869 – Conjunto 1101**  
**80060-010 Curitiba (PR) – Brasil**  
**E-mail: [bd330@yahoo.com](mailto:bd330@yahoo.com)**

Como citar este artigo/How to cite this article: Martins LEAM, Reis VMS. Imunopatologia da dermatite de contato alérgica. *An Bras Dermatol.* 2011;86(3):419-33.