

Fatores imunológicos envolvidos na reabsorção de tecido duro na doença periodontal

Immunological factors involved on hard tissue resorption in the periodontal disease

Liliane Roskamp¹, Rogério S. Vaz², José H. C. Lima³

Resumo

Objetivo: Descrever as causas e mecanismos imunológicos de reabsorção de tecido duro na região periodontal. Esta doença é comum na nossa população e, portanto a compreensão dos mecanismos imunofisiopatológicos se faz necessária para medidas de prevenção e tratamento. Neste local situa-se a articulação dento-alveolar, região rica em células, fibras, vasos e nervos. É neste micro ambiente que mudanças teciduais ocorrem em resposta a ações do Sistema Imune Inato e Adquirido. A ativação de células específicas induzida por citocinas, fatores de crescimento, proteínas e hormônios parece ser o principal mecanismo de remodelação do tecido duro. Entretanto, o contato célula-célula na ativação do processo reabsortivo, na presença ou ausência de bactérias produtoras de LPS, utiliza-se de receptores moleculares como o receptor ativador de NF-κB (RANK), seu ligante (RANKL) e a osteoprotegerina (OPG).

Método: Revisão realizada a partir de dados publicados desde 1997 em base de dados eletrônicos Google, usando como palavras de busca: osteoblasts, osteoclasts, cementoclasts, cementoblasts, clasts, RANK, RANKL, OPG, periodontitis, immunology, periodontal disease, de forma isolada ou associados.

Resultado: Esta revisão ressalta a necessidade de estudos mais detalhados sobre a interação de osteoblastos/osteoclastos envolvidos neste processo, a fim de compreender melhor a reabsorção do tecido duro.

Conclusão: O melhor conhecimento dos fatores envolvidos na reabsorção óssea relacionada à Odontologia ou não, certamente possibilitará sua prevenção e facilitará o tratamento.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2006; 29(6):250-255 osteoblastos, osteoclastos, RANKL, imunidade inata, imunidade adquirida

Abstract

The aim of this study was to review and describe immunological mechanisms and causes involved in the hard tissue resorption in periodontal focal sites. This disease is widely disseminated through our population, and thus require the comprehension of its immunophysiological mechanisms, in order to improve and develop preventive measures and treatment. Within periodontal sites is located the dentoalveolar articulation, rich in cells, fibers, microcirculation vases and nerves, and it is in this microenvironment that tissue changes may occur in response to the Innate and Acquired Immune System activation. The activation of specific cells induced by cytokines, growth factors, proteins and hormones seems to be the main remodulation mechanism of hard tissue. Nevertheless, the cell to cell contact during the activation of the resorption process, in the presence or absence of LPS producing bacteria, could use receptor activator NF-κB (RANK), and its ligand (RANKL) and also osteoprotegerin (OPG).

Method: Extensive specialized bibliography review through articles published from 1997 and on, using key words for the internet search like: osteoblasts, osteoclasts, cementoclasts, cementoblasts, clasts, RANK, RANKL, OPG, periodontitis, immunology, periodontal disease, in isolated or associated form.

Results: This review highlights the necessity of more detailed studies over the osteoblast/osteoclast interaction, to better comprehend the hard tissue resorption process and associated mechanisms.

Conclusion: A more accurate knowledge of the hard tissue resorption process and its immune mechanisms associated to odontology or not, certainly will allow its prevention and treatment in a near future.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2006; 29(6):250-255 osteoblast, osteoclast, RANKL

Introdução

A principal causa de perda de dentes no mundo é a doença periodontal. Podemos dividi-la em três fases: a primeira, conhecida como gengivite, consiste em sensibilidade gengival, onde as gengivas se apresentam avermelhadas ou edemaciadas, acompanhada de sangramento durante a

escovação e/ou no uso de fio dental. Esta fase é reversível pela limpeza profissional, seguida por rotina diária de cuidados bucais. Na segunda fase, o biofilme ou cálculo dental chega até as raízes dos dentes, afetando o osso e as fibras periodontais que mantêm o dente em posição. Pode-se dar início à retração gengival. Cuidados profissionais e pelo próprio paciente são fundamentais para estacionar o pro-

1. Especialista em Endodontia pela USP, Especialista em Imunologia pela Unicenp, PR, Mestranda em Endodontia pela PUC-PR

2. Doutor em Biotecnologia, UFPR, Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Imunologia, Unicenp, PR

3. Doutor em Imunologia pela Harvard University, USA.

cesso. Não havendo sucesso na contenção da doença, a fase de periodontite avançada vai consistir na destruição das fibras e do osso que sustentam os dentes. Isso pode causar mobilidade dental, a mordida pode ser afetada, haver a presença de pus e halitose bucal. É possível que estes dentes tenham que ser extraídos pela falta de suporte ósseo. Então, o processo de reabsorção óssea pode ser um grave problema de saúde. Este processo resulta dos mecanismos imunológicos de defesa desta região do corpo contra tumores ou infecções e como resultante pode ser benéfica, como na defesa, ou deletéria, na reabsorção do tecido duro.

A cavidade oral está exposta a grande número de bactérias gram-positivas e gram-negativas, mas pouco se sabe sobre como a homeostase imunológica é mantida neste local. Entretanto, sabe-se que existe a participação de muitos tipos celulares e um balanço de citocinas e mediadores inflamatórios envolvidos neste processo homeostático. Quando processos de desregulação imunológica se estabelecem, mecanismos de reabsorção óssea podem surgir. Células inflamatórias dissolvem a matriz mineralizada, fazem endocitose, transporte e liberação contínua dos componentes da matriz durante a reabsorção^{1,2}.

Somente nos últimos anos é que as complexas relações entre células e mediadores inflamatórios nos processos de reabsorção óssea começaram a ser desvendadas. As células mais importantes envolvidas na fase de reabsorção propriamente dita são os osteoblastos e cementoblastos, que são as células responsáveis pela formação óssea e cementária, e as células reabsortivas são os osteoclastos e cementoclastos. Durante o curso da reabsorção e reparo de tecido duro, o espectro e a concentração das moléculas mudam continuamente. Diferentes células, citocinas, fatores de crescimento e receptores agem em conjunto, muitas vezes ao mesmo tempo, com diferentes graus de importância para induzirem o processo de reabsorção tecidual.

Várias doenças na área da odontologia agora são definidas pela produção de linfócitos e anticorpos contra antígenos infecciosos e ambientais, ou ainda, pelo disparo de uma resposta imune contra auto-antígenos. Quaisquer profissionais ou pesquisadores desta área podem observar que a imunologia tem um papel central na patogênese dessas doenças. Diversas células também participam na sua prevenção.

A imunofisiopatologia dos mecanismos envolvidos na patogênese da reabsorção óssea está detalhada nesta revisão. Será discutido como se entende o estabelecido da homeostase e como este processo se torna defeituoso ou é superado naqueles indivíduos que desenvolvem doença de reabsorção tecidual (figura 1).

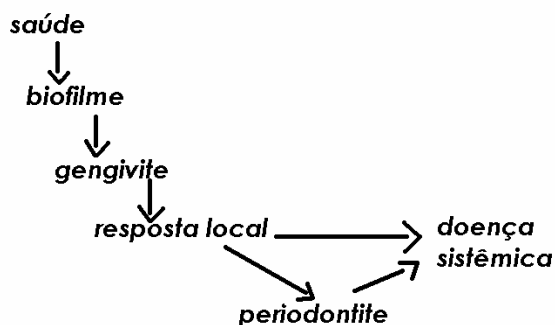


Figura 1 - Esquema de evolução de doença periodontal com suas implicações sistêmicas

Foram objetivos deste trabalho conduzir revisão da literatura sobre os mecanismos imunofisiopatológicos associados ao desenvolvimento de reabsorção óssea na doença periodontal. Com o seu entendimento, será possível redesenhar técnicas e modos de tratamento mais eficientes.

Materiais e Métodos

Todos os estudos incluindo revisões, estudos clínicos, editoriais, cartas, meta-análise, guias práticos, estudos clínicos randomizados e estudos clínicos controlados publicados entre janeiro de 1997 a dezembro de 2005, foram pesquisados. Os estudos relevantes foram identificados de banco de dados eletrônicos: GOOGLE. Somente os artigos clássicos anteriores a este período também foram considerados. Bibliografias dos estudos selecionados foram analisadas e resumos de congressos foram pesquisados manualmente.

A busca baseou-se nos termos: osteoblasts, osteoclasts, cementoclasts, cementoblasts, clasts, RANK, RANKL, OPG, periodontitis, immunology, periodontal disease, isolados ou associados.

Após a identificação dos títulos e obtenção de resumos que foram avaliados pelo autor, os textos de possível relevância foram selecionados para estudo.

Resultados e Discussão

A doença periodontal compromete o sistema de sustentação do dente, representados pelo cemento, ligamento periodontal e osso (figura 2).

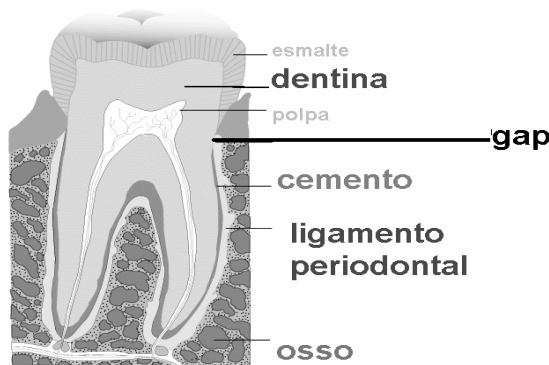


Figura 2 - Localização do dente com seus tecidos próprios e adjacentes, em relação ao alvéolo dental

A presença de biofilme, com bactérias produtoras de lipopolissacáride (LPS) no local, o trauma oclusal e outras doenças de origem inflamatória, desencadeiam respostas inflamatórias com ativação de pré-clastos e consequente maturação de osteoclastos, que farão a reabsorção do tecido ósseo e a perda de função do elemento dental.

O LPS reconhecido pelos receptores *Toll-like* (TLR), desempenham papel crítico no início da resposta inata do organismo à invasão de patógenos. Os TLR são proteínas transmembrana caracterizadas por ter domínio extracelular rico em leucina e uma cauda citoplasmática que contém uma região conservada chamada de domínio do receptor *Toll/Interleucina* (IL) 1 (TIR). São predominantemente expressos em tecidos envolvidos na função imune, tais como baço e leucócitos do sangue periférico, bem como naqueles expostos ao meio externo, tais como pulmões e trato gastrointestinal³. Estes receptores reconhecem motivos estruturais altamente conservados expressos somente em micro-

organismos patogênicos, chamados de *pathogen-associated microbial patterns* (PAMPs). Os PAMPs incluem vários componentes da parede celular microbiana, como o LPS, peptidoglicanos e lipopeptídeos, bem como flagelina, DNA bacteriano e RNA viral dupla fita. A estimulação dos TLRs pelos PAMPs inicia a cascata de sinalização que envolve diversas proteínas⁴. Esta cascata de sinalização determina a ativação da transcrição do fator NF- κ B, que induz a secreção de citocinas pró-inflamatórias e citocinas efetoras que direcionam a resposta imune adaptativa.

Os TLR2 são essenciais no reconhecimento de diversos PAMPs, incluindo lipoproteínas bacterianas, peptidoglicanos e ácido lipoteicoico⁵. O TLR4 é predominantemente ativado pelo LPS e o TLR5 detecta flagelina bacteriana. Os TLRs 2 e 4 são estimulados por diferentes ligantes de modo independente, e estão presentes nas células da mucosa oral, periodonto sadio e doente.

Para que ocorra a produção de IL-12 no interior das células dendríticas humanas após a fagocitose, demonstrou-se a necessidade da sinalização bacteriana através dos TLR2 e TLR4⁶. Em muitos casos, os TLRs requerem a presença de um co-receptor para iniciar a cascata de sinalização. Um exemplo é o TLR4 que interage com MD2 e CD14, uma proteína que existe nas formas solúvel e como a proteína GPI ancorada à membrana, para induzir NF- κ B na resposta à estimulação por LPS⁷. A expressão dos TLR pode ser diminuída pela repetida exposição ao LPS, resultando na diminuição da resposta inflamatória, isto é, na tolerância às endotoxinas⁸.

O CD14 é um membro do complexo receptor de LPS que também contém TLR4 e MD-2⁹. É uma proteína de membrana ancorada ao glicosilfosfatidilinositol (GPI), que age como receptor de reconhecimento de motivos bacterianos⁴. O CD14 é encontrado em células derivadas da linhagem de monócitos /macrófagos, bem como neutrófilos e linfócitos B⁹. Devido à ausência de domínio citoplasmático, o CD14, mesmo ligado ao LPS, não é capaz de iniciar sozinho o sinal de ativação transmembrana para indução da resposta do NF- κ B, ligando-se assim ao TLR4 que por sua vez transduz este sinal. Ele pode também se associar ao TLR2, em resposta a várias infecções microbianas⁵. Na sua forma solúvel, o CD14 é importante, pois as células epiteliais de tecidos que são expostas ao meio exterior, tais como mucosa gengival, não expressam o CD14 ligado à membrana. Por este motivo, dependem da sua forma citoplasmática para o reconhecimento de moléculas bacterianas pelos TLR2 e TLR4. O CD14 solúvel aumenta a produção de citocinas nestas regiões. A ligação do LPS ao CD14 acelera a presença de LBP, um lipídeo transferidor de proteína que move monômeros de LPS, fosfatidilinositol e outros fosfolipídios para um sítio de ligação no CD14^{10,11}.

Assim, neste micro ambiente inicialmente alterado, mudanças vasculares ocorrerão, com exsudação e migração de células fagocíticas, incluindo neutrófilos, monócitos e macrófagos no epitélio juncional e no sulco gengival, que iniciam a inflamação. Estas mudanças são acompanhadas pelo aumento do infiltrado tissular por leucócitos, perda das fibras colágenas perivascularas e proliferação do epitélio juncional¹². As APCs do epitélio gengival também podem processar bactérias e apresentá-las às células T CD4 em associação ao Complexo de Histocompatibilidade Principal de classe II (MHC II), e estimular a resposta do sistema imune adaptativo, potencializando a reação¹³.

Durante os estágios iniciais, o infiltrado inflamatório de células T é predominante, enquanto que na lesão estabelecida, as células B se tornam mais comuns. Estas mudanças significam uma alteração local dos eventos imunorreguladores do hospedeiro¹. A inflamação instalada no local mobiliza os clastos principalmente via TNF- α , IL-2 e PGE2. O TNF- α , cujos efeitos sobre os osteoclastos são indiretos e mediados pelos osteoblastos estimula a reabsorção

óssea dependente da síntese de prostaglandinas (PGs). Induz a expressão de RANK nos osteoclastos, levando à maior ativação de RANKL.

A ligação do TNF alfa ao seu receptor, TNFR1, produz uma cascata de transdução de sinais que se assemelha àquela da interação RANK-RANKL, e regula também a diferenciação e função dos osteoclastos por mecanismo independente de RANK-RANKL¹⁴. Tem a sua expressão induzida pelo LPS em precursores de osteoclastos, porém demonstrou-se que o "gingispain" das *Porphyromonas gingivalis* são capazes de clivar o TNF alfa solúvel, e também destruir a sua forma de membrana, o que pode desregular a rede de citocinas¹⁵. A IL-1 estimula o crescimento e a diferenciação das células precursoras dos osteoclastos e a atividade dos osteoclastos maduros, através de um domínio especial chamado de gp 130. A IL-1 beta é a citocina mais ativa envolvida no processo de reabsorção óssea. É produzida por monócitos, macrófagos e osteoblastos, servindo de mensageiro para comunicar sinais de reabsorção aos osteoclastos¹⁶. Estimula a expressão de RANKL no nível de mRNA nas células do ligamento periodontal¹⁷, mas também regula a diferenciação e função osteoclástica por mecanismo independente de RANK/RANKL^{14,18,19}. O LPS induz a expressão de IL-1 beta em precursores de osteoclastos, independentemente se eles foram ou não pré-tratados com RANKL.

A PGE2, media a reabsorção decorrente de seus efeitos tardios e indiretos mediados por células do estroma da medula. A supressão da expressão OPG pela PGE2 está envolvida na formação osteoclástica induzida pelo LPS²⁰. A IL-1 e o TNF alfa aumentam a produção de PGE2, que foi relatada inibindo a produção de IL-1, talvez por agir como um sistema de *feedback* negativo. A proteína relacionada ao hormônio paratireoideiano (PTH) também estimula a PGE2 de células semelhantes aos osteoblastos, sugerindo que as PGs também podem enviar sinais de reabsorção óssea localmente. A PGE2 media parcialmente a indução da expressão RANKL no nível de proteína e mRNA³⁴. Ocorre, pois a ativação de receptores como RANK², RANKL, favorecendo a reabsorção de tecido duro. O curso da reabsorção depende de complexa interação entre as células ósseas, dentárias e inflamatórias dos tecidos adjacentes.

O fator de crescimento tumoral beta (TGF- β) facilita a adesão leucocitária às paredes dos vasos e à matriz extra celular nos sítios inflamatórios, por aumento da expressão de integrinas²¹. A ativação de células B, que se diferenciariam em plasmócitos secretores de imunoglobulinas, além de produtores de RANKL, também atuariam o desenvolvimento de osteoclastos e promoveriam a destruição do tecido duro.

RANK, RANKL, OPG possuem efeitos reguladores no metabolismo dos tecidos duros^{1,2, 22-28}. O RANK, que é o receptor de ativação do NF- κ B está expresso em altos níveis em precursores osteoclásticos e em osteoclastos e cementoclastos, e é exigido para a ativação e diferenciação dos osteoclastos. O seu ligante, o RANKL, que é uma proteína transmembrana e membro da família dos ligantes associados à membrana do TNF, expressa em vários tipos celulares, especialmente em osteoblastos e células T ativadas, força a célula a interagir fisicamente com os precursores dos osteoclastos e cementoclastos e se liga ao seu receptor RANK para induzir a reabsorção de tecido duro.

O RANKL pode ser clivado e sua forma solúvel é ativa, além de ser considerado um efetor direto nas funções osteoclásticas (figura 3). A osteoprotegerina (OPG), que é um membro secretado da família do TNF, expresso por osteoblastos, cementoblastos, fibroblastos e linfócitos T, inibe a reabsorção de osso ou dente se ligando com grande afinidade ao seu ligante RANKL, prevenindo assim que este se ligue ao seu receptor RANK. RANK e OPG competem pelo mesmo receptor, o RANKL (figura 4). O sistema é regu-

lado por proteínas, citocinas e hormônios calciotrópicos e parece ter importância na modulação do sistema imunológico. Células que apresentam RNA mensageiro (mRNA) para RANKL com estímulo de citocinas como IL-1 beta, TNF alfa, IL-17, promovem inflamação e reabsorção. A OPG e IL-4 inibem a diferenciação dos osteoclastos a partir dos precursores da medula óssea de uma maneira irreversível,

também inibindo a capacidade reabsortiva dos osteoclastos maduros. A OPG suprime a expressão de RANK no desenvolvimento dos precursores celulares e promove a geração de células gigantes multinucleadas tartarato fosfatase ácido-resistente (TRAP) negativas, como via alternativa de diferenciação²⁹. A IL-10 e CTLA-4 inibem a inflamação e a osteoclastogênese.

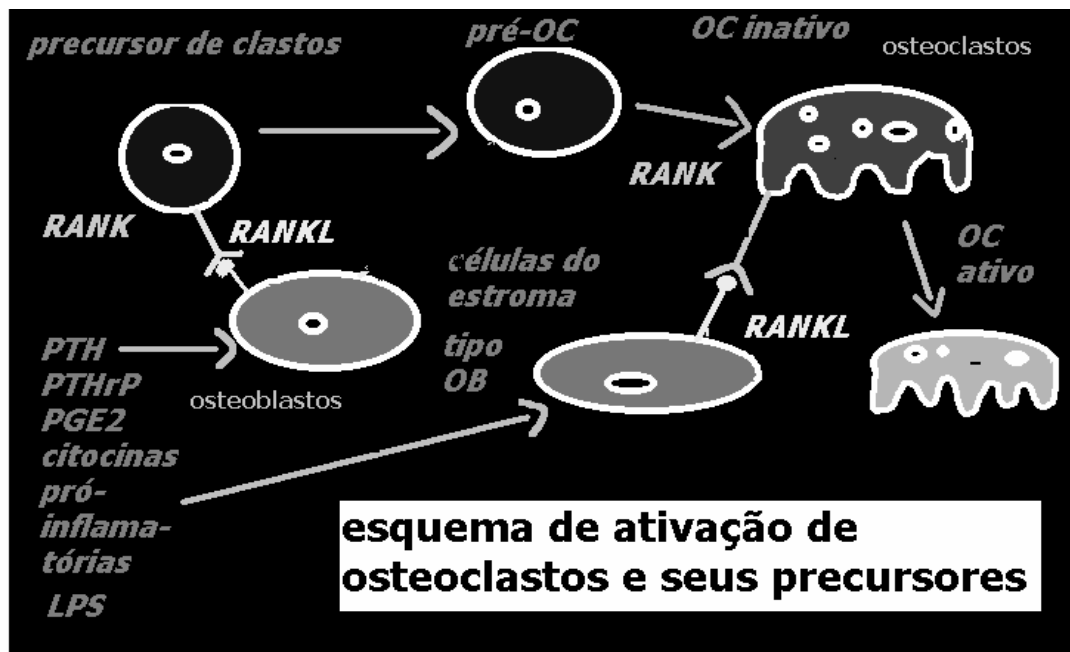


Figura 3 - Esquema de ativação de clastos por RANK-RANKL . OC=osteoclasto, OB=osteoblasto

A proteína relacionada ao PTH (PTHrP) é um fator local com funções parácrinas e/ou autócrinas através de suas interações com o seu receptor tipo 1 (PTH-1R). Humanos com perda da função do PTHrP possuem impactação dentária, falha na erupção e fusão do cimento com o tecido alveolar adjacente. O PTHrP é produzido por células de origem epitelial, conhecidas como reticulum estelar e pelas células da Bainha Epitelial de Hertwig. Células de origem mesenquimal, foliculares, osteoblastos e cementoblastos também produzem a PTHrP, só que em menor quantidade. O PTH e a PTHrP dividem o mesmo receptor, o PTH-1R. O papel protetor da OPG contra a reabsorção do osso alveolar no tecido periodontal e talvez na reabsorção dentária pode ser desregulada pela PTHrP e/ou outros fatores que regulam a proporção OPG/RANKL nos tecidos periodontais, e o cementoblasto e osteoblasto são participantes ativos nesta ação.

Ficou demonstrado que os cementoblastos respondem a PTHrP aumentando a síntese de RANKL, indicando que as células da superfície radicular respondem ao PTHrP de modo semelhante aos osteoblastos adjacentes³⁰. A PTHrP sozinha não promove osteoclastogênese, sugerindo que os osteoblastos são necessários para promover a produção de RANKL em resposta a PTHrP. Por outro lado, o efeito direto do RANKL solúvel na osteoclastogênese foi diminuído pela presença de osteoblastos em co-cultura, relacionando a habilidade da OPG em inibir a osteoclastogênese.

Hormônios calciotrópicos estimulam a osteólise por se ligarem a receptores em osteoblastos ao invés de células mononucleares. Apesar de ambos os processos parecerem culminar no mesmo ponto, estimulando a formação de cé-

lulas clásticas pela produção de RANKL, a cascata de mediadores, assim como os tipos celulares participantes podem ser diferentes. Então, sob estimulação bacteriana, as vias dependente e independente de osteoblastos podem ser simultaneamente induzidas, enquanto que os hormônios osteotrópicos só ativam a via osteoblasto-dependente³¹.

O LPS aumenta nos osteoblastos a produção de RANKL, IL-1, PGE2 e TNF alfa, cada um induzindo a atividade, viabilidade e diferenciação clástica. Ele induz a expressão de TNF alfa e IL-1 beta em precursores de osteoclastos, independentemente se eles foram ou não pré-tratados com RANKL. Altera ainda a atividade de RANKL por reduzir a expressão de RANK e receptores de fator de estimulação de colônias de macrófagos (M-CSF), e estimula a osteoclastogênese em células pré-tratadas com RANKL via TNF alfa³². O CSF-1, cujo efeito está restrito às células do sistema de fagócitos mononucleados, pode ser criticamente importante para o desenvolvimento dos osteoclastos. Ele estimula diretamente a produção dos precursores dos osteoclastos e pode regular a sua sobrevivência, talvez em conjunto com a IL-1 e a IL-3. Também é produzido pelos prórios osteoblastos, servindo de sinalização de reabsorção óssea dos osteoblastos para os osteoclastos. Sua produção é aumentada pela IL-1 e pelo TNF e estimulada por agentes osteotrópicos, como o PTH ou LPS.

O PTH estimula de forma aguda as reabsorções ósseas, porém forma osso quando injetados em pequenas doses diárias. Sugere-se que isto ocorra porque o PTH reduz a apoptose osteoblástica, prolongando a vida do osteoblasto, possibilitando a potencialização da sua função na síntese

colágena. O PTH liga-se a receptores nos osteoblastos, que então emitem o sinal hormonal aos osteoclastos, desde que somente os primeiros possuem receptores para o PTH. Este efeito protetor é mediado pela regulação da atividade osteoblástica, com secreção de RANKL e OPG^{30,33}, apesar de que o PTH também possa bloquear outros fatores do LPS envolvidos na ativação da função osteoclástica. Ele também inibe a síntese da matriz pelos osteoblastos. Tanto os linfócitos B quanto os T possuem receptores para o PTH, sugerindo que o hormônio possa atuar diretamente sobre ambas as células.

Dando continuidade a esta cascata de acontecimentos, os osteoclastos dissolvem a matriz mineralizada, fazem endocitose, transporte e liberação contínua dos componentes da matriz óssea durante a reabsorção. As moléculas então passam a ter função quimiotática e de sinalização para osteoblastos, células do ligamento periodontal, macrófagos, e neutrófilos, alimentando o processo.

Parece que o evento crucial para o início da degradação da matriz óssea é a existência de um espaço extracelular segregado subjacente à borda ondulada do osteoclasto e adjacente à superfície óssea em reabsorção. Aí se insere a zona clara do osteoclasto ao osso, mediada principalmente pela osteopontina (OPN), que parece ser uma das mais importantes proteínas da matriz extracelular (ECM) envolvida nas atividades de formação, migração, adesão e reabsorção pelos clastos^{34,35}. Ela é uma glicoproteína fosforilada com uma seqüência RGD (arginina, glicina, ácido aspártico) que se liga a receptores das integrinas em vários tipos de células. É sintetizada e secretada por osteoblastos, osteócitos, e osteoclastos.

A seqüência RGD é o fator principal que afeta a adesão do osteoclasto antes da reabsorção. Além disso, a fosforilação da OPN e o RGD parecem estar envolvidos na estimulação da reabsorção³⁵. A OPN possui ações anti e pró-inflamatórias. Como um agente pró-inflamatório, age como quimiotático, facilita a adesão e modula as funções das células T, monócitos e macrófagos. Interege com as integrinas e CD44 e aumenta a expressão de resposta imunológica TH1 estimulando a produção da IL-12 e inibindo a resposta TH2. Como um agente anti-inflamatório, inibe a produção de óxido nítrico (NO), que pode estimular ou inibir a atividade osteoclástica de acordo com a sua concentração, e PGE2³⁴. Sua expressão é aumentada em resposta a citocinas pró-inflamatórias no início da resposta imunológica e também pelo estímulo mecânico, como traumas dentários com zonas de compressão tecidual ou forças ortodônticas.

A sialoproteína óssea (BSP) tem função de adesão via seqüência RGD e participam no início da mineralização. É quimiotática para os pré-cementoblastos e promove sua adesão e diferenciação¹⁴. A sialoproteína dentinária (DSP) e a fosfoproteína dentinária (DPP) induzem a migração neurofílica²¹.

A fibronectina é uma glicoproteína da ECM encontrada sob duas formas básicas: solúvel no plasma e insolúvel nos tecidos. A tissular é sintetizada pelos fibroblastos e células endoteliais e está envolvida com a adesão, migração, diferenciação e crescimento celular. A fibronectina também pode contribuir para a ativação fagocitária. Elas são encontradas quando os fagócitos são recrutados para o tecido conjuntivo e ali ativados³⁶. A tenascina e a fibronectina estão presentes na membrana basal da Bainha Epitelial de Hertwig (HERS) durante a diferenciação odontoblástica e mais tarde no *attachment* do ligamento periodontal a superfície radicular.

A DSP, OPN, BSP, Dmp-1, coletivamente chamadas de SIBLINGs (*Small Integrin-Binding Ligand, N-linked Glycoprotein*), devido às suas características genéticas e bioquímicas, podem interferir com a cascata do complemento diminuindo ou mesmo extinguindo as respostas inflamatórias que envolvem a via alternativa do complemento.

Nos cementoblastos, os níveis de mRNA de OPN e de OPG ficam aumentados e de OCN e RANKL diminuídos²⁶, ao contrário do que acontece no osso em caso de periodontite. Isto explicaria os casos de periodontite com perda óssea sem reabsorção radicular³⁷. A OPN agiria como protetor da morte celular, sendo o seu nível aumentado significado de uma tentativa de proteger a célula contra a apoptose induzida pelo LPS. Contrariamente, a baixa do nível de OCN pode estar relacionada à habilidade do LPS em retardar o normal funcionamento celular, desde que a OCN é um marcador da maturação celular e está normalmente expresso pelos cementoblastos²⁶.

Desta forma, o clasto acidifica o meio para promover a dissolução do mineral ósseo e segue-se a digestão enzimática da matriz orgânica, pois a desmineralização expõe a matriz à atividade enzimática proteolítica. Estas células são enriquecidas com enzimas lisossômicas, resultando de uma grande atividade biosintética e não de fagocitose. As collagenases, catepsinas lisossômicas e metalo-proteinasas são as enzimas mais importantes que degradam a matriz óssea.

Em conclusão, os constituintes ósseos e dentários têm papel ativo na reabsorção, e indução de respostas imunológicas específicas e não específicas²¹. Este mecanismo pode ser considerado dual. Ocorre a tentativa de contenção do antígeno, mas por outro lado, ocorre a destruição do tecido duro pela própria reação inflamatória.

A remodelação do tecido duro decorre de mediadores químicos e microbianos. Fatores como TNF, M-CSF, PTH e ILs não são obrigatórios para a osteoclastogênese, mas estão envolvidos na sua modulação¹. O surgimento de antígenos de origem microbiana ou não, ou agentes irritantes locais resulta em uma resposta imunológica. Os dados atuais indicam que várias destas reações podem resultar em reabsorção de tecido duro, tanto periodontal, quanto perirradicular, pois os mecanismos de reabsorção do tecido dentário ou do osso parecem ser basicamente os mesmos³⁸.

Os cementoblastos e osteoblastos possuem papel muito importante na regulação do equilíbrio entre saúde e doença no periodonto. Pensa-se que os cementoblastos exercem uma resposta protetora, aumentando os níveis de OPG e diminuição de RANKL, quando estimulados²⁶. Ainda são necessários muitos estudos para determinar os papéis dos diversos mediadores da inflamação na patogênese da reabsorção destes tecidos e sua possível regeneração, determinar quais são os constituintes específicos no dente que possuem efeito sobre as células ósseas²¹ além de estabelecer a real importância e função da relação cementoblasto/cementoclasto, osteoblasto/osteoclasto³⁹.

A compreensão da ação dos fagócitos ajudará a entender melhor as reabsorções radiculares pós-trauma, por forças ortodônticas e as lesões apicais de origem endodôntica e as perdas ósseas na doença periodontal e peri-implantite. Ainda colaborará com o entendimento das reabsorções ósseas evidenciadas nas doenças como artrite reumatóide³⁹, lúpus e diabetes.

Referências

1. Phan TCA, Xu J, Zheng MH. Interaction between osteoblast and osteoclast: impact in bone disease. *Histol Histopathol* 2004; 19: 1325-1344.
2. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Yamaguchi K, Kinoshita M, Moshizuki S, et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin / osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95(7): 3597-3602.
3. Invivogen Disponível em: http://www.invivogen.com/TLR/TLR_genelist.htm Acesso em: 3 out. 2004.

4. Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CA. A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature* 1997; 388: 394-397.
5. Jurk M, Heil F, Vollmer J, Schetter C, Krieg AM, Wagner H, Lipford G, Bauer R S. Human TLR7 or TLR8 independently confer responsiveness to the antiviral compound R-848. *Nature Immunol* 2002; 3: 499.
6. Uronen-Hansson H, Allen J, Osman M, Squires G., Klein, Callard RE. Toll-like receptor 2 (TLR2) and TLR4 are present inside human dendritic cells, associated with microtubules and the Golgi apparatus but are not detectable on the cell surface: integrity of microtubules is required for interleukin-12 production in response to internalized bacteria. *Immunol* 2004; 111: 173-178.
7. Takeuchi O, Akira S. Genetics approaches to the study of Toll-like receptor function. *Microbes and Infection* 2002; 4: 887-895.
8. Muthukuru M, Jotwani R, Cutler CW. Oral mucosa endotoxin tolerance induction in chronic periodontitis. *Infect Immunology* 2005; 73(2): 687-694.
9. Underhill DM, Ozynsky A. Toll-like receptors: key mediators of microbe detection. *Current Opinion Immunol* 2002; 14: 103-110.
10. Uehara A, Sugawara S, Tamai R, Takada H. Contrasting responses of human gingival and colonic epithelial cells to lipopolysaccharides, lipoteichoic acids and peptidoglycans in the presence of soluble CD14. *Med Microb Immunol* 2001; 189: 185-192.
11. Backhed F, Meijer L, Normark S, Richter-Dahlfors A. TLR4-dependent recognition of lipopolysaccharide cells requires CD14. *Cell Microbiol* 2002; 4: 493-501.
12. Teng YTA. The role of acquired immunity and periodontal disease progression. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003; 14(4): 237-252.
13. Matsuyama T, Kawai T, Izumi Y, Taubman MA. Expression of major histocompatibility complex class II and CD 80 by gingival epithelial cells induces activation of CD 4+ cells in response to bacterial challenge. *Infect Immunology* 2005; 73(2): 1044-1051.
14. Katagiri T, Takahashi N. Regulatory mechanisms of osteoblast and osteoclast differentiation. *Oral Dis* 2002; 8(3): 147-159.
15. Mozyk-Kopec R, Bzowska M, Potempa J, Bzowska M, Jura N, Sroka A et al. Inactivation of membrane tumor necrosis factor alpha by gingivitis from *Porphyromonas gingivalis*. *Infect Immunology* 2005; 73(3): 1506-1514.
16. Andreasen JO, Andreasen KM. Texto e atlas colorido de traumatismo dental. Artmed Ed. 2001; pp.13-150.
17. Nukaga J, Kobayashi M, Shinki T, Song H, Takada T, Takigushi T, Kan R, Hasegawa K. Regulatory effects of interleukin-1 beta and prostaglandin E2 on the expression of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand in human periodontal ligament cells. *J Periodontol* 2004; 75(2): 249-259.
18. Kobayashi Y, Takahashi N. Regulatory mechanism of bone resorption: roles of bone remodeling-regulatory cytokines osteokinesin osteoclast differentiation and function. *Nippon Rinsho* 2003; 61(2): 200-206.
19. O'Gradaigh D, Ireland D, Bord S, Compston JE. Joint erosion in rheumatoid arthritis: interactions between tumor necrosis factor alpha, interleukin 1, and receptor activator of nuclear factor kappaB ligand (RANKL) regulate osteoclasts. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(4): 354-359.
20. Suda K, Udagawa N, Sato N, Takami M, Itoh K, Woo J-T, Takahashi N, Nagai K. Suppression of osteoprotegerin expression by prostaglandin E2 is crucially involved in lipopolysaccharide-induced osteoclasto formation. *J Immunol* 2004; 172: 2504-2510.
21. Silva T A, Lara VS, Rosa AL, Cunha FQ. Cytokine and chemokine response of bone cells after dentin challenge in vitro. *Oral Dis* 2004; 10: 258-264.
22. Kanzaki H, Chiba M, Shimizu Y, Mitani H. Dual regulation of osteoclast differentiation by periodontal ligament cells through RANKL stimulation and OPG inhibition. *J Dent Res* 2001; 80(3): 887-891.
23. Saldenberg Kermañ'h N, Bessis N, Cohen-Solal M, De Vernejoul MC, Boissier MC. Osteoprotegerin and inflammation. *Eur Cytokine Netw* 2002; 13(2): 144-153.
24. Fukushima H, Kajijiya H, Takada K, Okamoto F, Okabe K. Expression and role of RANKL in periodontal ligament cells during physiological root-resorption in human deciduous teeth. *Eur J Oral Sci* 2003; 111(4): 346-352.
25. Theoleyre S, Wittrant Y, Couillaud S, Vusio P, Berreur M, Dunstan C, Blanchard F, Redini F, Heymann D. Cellular activity and signaling induced by osteoprotegerin in osteoclasts: involvement of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and MAPK. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1644(1): 1-7.
26. Nociti FH Jr, Foster BL, Barros SP, Darveau RP, Somerman MJ. Cementoblast Gene expression is regulated by *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide partially via toll-like receptor-4 /MD-2. *J Dent Res* 2004; 83(8): 602-607.
27. Ogasawara T, Yoshimine Y, Kiyoshima T, Kobayashi I, Matsuo K, Akamine A, Sakai H. In situ expression of RANKL, RANK, osteoprotegerin and cytokines in osteoclasts of rat periodontal tissue. *J Periodontal Res* 2004; 39(1): 42-49.
28. Suda K, Udagawa N, Sato N, Takami M, Itoh K, Woo J-T, Takahashi N, Nagai K. Suppression of osteoprotegerin expression by prostaglandin E2 is crucially involved in lipopolysaccharide-induced osteoclasto formation. *J Immunol* 2004; 172: 2504-2510.
29. Moreno JL, Kaczmarek M, Keegan AD, Tondravi M. IL-4 suppresses osteoclast development and mature osteoclast function by a STAT-6 dependent mechanism: irreversible inhibitor of differentiation program activated by RANKL. *Blood* 2003; 1:102(3): 1078-1086.
30. Boabaid F, Berry JE, Koh AJ, Somerman MJ, McCauley LK. The role of Parathyroid hormone-related protein in the regulation of osteoclastogenesis by cementoblasts. *J Periodontol* 2004; 75(9): 1247-1254.
31. Jiang Y, Mehta CK, Hsu TY, Alsulaimani FFH. Bacteria induce osteoclastogenesis via a osteoblast-independent pathway. *Infect Immunology* 2002; 70(6): 3143-3148.
32. Zou W, Bar-Shavit Z. Dual modulation of osteoclast differentiation by lipopolysaccharide. *J Bone Miner Res* 2002; 17(7): 1211-1218.
33. Barros SP, Silva MAD, Somerman MJ, Nociti JR. FH. Parathyroid hormone protects against periodontitis-associated bone loss. *J Dent Res* 2003; 82(10): 791-795.
34. Denhardt DT, Noda M, O'Regan AW, Dubravko P, Berman JS. Osteopontin as a means to cope with environmental insults: regulation of inflammation, tissue remodeling, and cell survival. *J Clin Invest* 2001; 107(9): 1055-1061.
35. Razzouk S, Brunn JC, Qin C, Tye CE, Goldberg A, Butler WT. Osteopontin posttranslational modifications, possibly phosphorylation, are required for in vitro bone resorption but not osteoclast adhesion. *Bone* 2002; 30(1): 40-47.
36. Janeway CA. *Imunobiologia na Saúde e na Doença*. 5.ed. Porto Alegre: Artmed Ltda 2002: 767p.
37. Mogi M, Otogoto J, Ota N, Togari A. Differential expression of RANKL and osteoprotegerin in gingival crevicular fluid of patients with periodontitis. *J Dent Res* 2004; 83(2): 166-169.
38. Sasaki T. Differentiation and functions of osteoclasts and odontoclasts in mineralized tissue resorption. *Microsc Res Techn* 2003; 61(6): 483-495.
39. Havenmose-Poulsen A, Sorensen LK, Stoltze K, Bendtzen K. Cytokine profiles in peripheral blood and whole blood cell cultures associated with aggressive periodontitis, juvenile idiopathic arthritis, and rheumatoid arthritis. *J Periodontol* 2005; 76(12): 2276-2285.

Correspondência:

Liliane Roskamp

Rua Cândido Hartmann, 528, conj 101

80730-440 - Curitiba - PR - Brasil.

Fone: +55-41-3336.2452

E-mail: Iroskamp@sulbbs.com