

# Papel da célula mesotelial pleural nos processos inflamatórios

## *Pleural mesothelial cell and inflammation*

Antonio M. S. Chibante

### RESUMO

O autor descreve os aspectos morfológicos e funcionais da célula mesotelial pleural assim como seu comportamento e as reações que a mesma desenvolve frente às diferentes agressões que sobre ela incidem. São assinaladas as principais citocinas envolvidas nos processos pleuríticos e o perfil reacional da célula mesotelial a cada uma delas através a mobilização de outras citocinas de resposta. Por fim são abordadas sucintamente as conseqüências pleurais decorrentes destes fenômenos inflamatórios.

**Descritores:** derrame pleural, citocinas, inflamação.

### ABSTRACT

The author describes the morphological and functional aspects of pleural mesothelial cells as well its behavior after being injured by several different aggressions. The involved cytokines and the proportional pleuritic processes are point out and related with the mesothelial pleural cell answer to each one of them trough the mobilization of other cytokines. The consequences of the inflammatory mechanisms over the pleural mesothelial layer are summarized.

**Keywords:** pleural effusion, cytokines, inflammation.

## Introdução

A célula mesotelial pleural é uma célula bastante diferenciada não apenas por suas particularidades de recuperação ou degeneração neoplásica mas, também, pela múltipla capacidade funcional, que tanto pode envolver um papel imunorregulador como fagocítico<sup>1</sup>.

Estas células apresentam a particularidade de se unirem vigorosamente umas às outras sem afetarem a

permeabilidade intercelular. São alongadas, de núcleo proeminente e contêm microvilosidades, mais comuns na camada visceral, que permitem aumentar a superfície de contato, maior absorção celular e menor atrito entre as duas membranas - visceral e parietal. Seu papel de absorção é fundamental para impedir o acúmulo de líquido no espaço pleural. A absorção de elementos estranhos pela célula mesotelial pode ser identificada em determinadas situações.

Professor Adjunto de Pneumologia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO). Doutor em Pneumologia pela Universidade de São Paulo (USP).

**Local de realização do trabalho:** Disciplina Cardiopulmonar do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro.

**Endereço para correspondência:** Antonio M. S. Chibante. Av. Luiz Carlos Prestes, 350 sala 306 Barra da Tijuca 22775-000 Rio de Janeiro – RJ. Tel.: (21) 2430-8954. E-mail: chibante@domain.com.br

*Artigo recebido para publicação no dia 23/11/2004 e aceito no dia 17/12/2004, após revisão.*

Devido aos prolongamentos celulares, podem confundir-se com macrófagos quando liberadas nos derrames e por vezes são falsamente identificadas como células neoplásicas<sup>2</sup>.

Processos inflamatórios e infecciosos, com exceção da tuberculose, facilitam sua descamação promovendo concentrações que, por vezes, se configuram como grumos celulares.

Derrames mais protraídos favorecem a degeneração destas células quando a presença de vacúolos pode ser observada com relativa freqüência<sup>3</sup>. Algumas atípias mesoteliais podem sugerir aspectos malignos enquanto que a apresentação hiperplásica, multinucleada e de longas microvilosidades pode ser observada em inflamações variadas<sup>4,5</sup>.

O deslocamento da célula pleural pela gordura da parede torácica é um sinal sugestivo de malignidade enquanto que atípias celulares junto ao espaço pleural é uma observação associada a processos benignos<sup>6</sup>. O conteúdo destas células na cavidade pleural, em condições fisiológicas, é da ordem de 1%<sup>7</sup>.

A presença de aquaporina -1 - canal de água na célula mesotelial da camada visceral - parece favorecer o rápido equilíbrio osmótico através da superfície pleural<sup>8</sup>.

A capacidade de resposta desta célula é muito intensa e mesmo na ocorrência de transtornos contralaterais podem ser observadas modificações qualitativas e quantitativas subseqüentes, no lado não atingido<sup>9</sup>. A facilidade de produção de citocinas pela célula pleural tem sido exaustivamente comprovada e depende da qualidade do estímulo que sobre ela incide demonstrando um potencial intensamente diversificado e rico

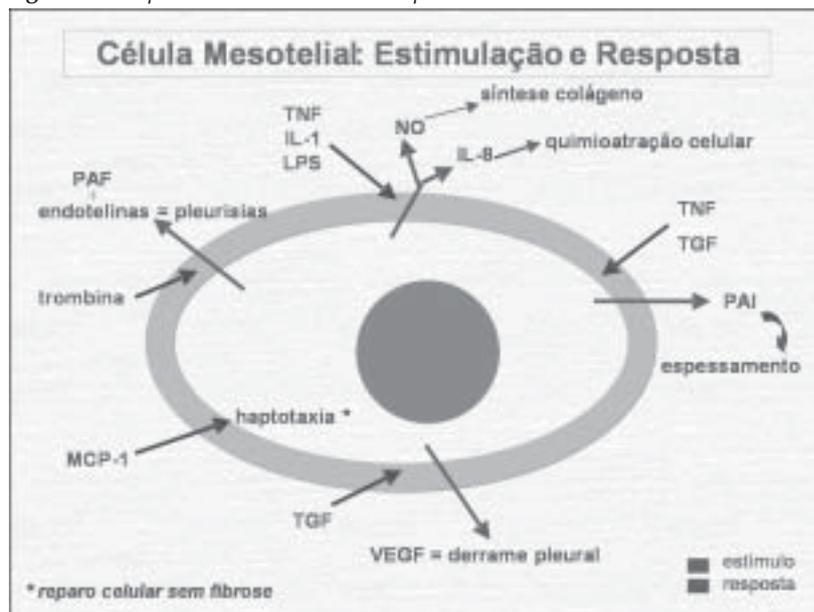
em respostas imunomoduladoras. Um dos pontos básicos de resposta reside na produção local de fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), citocina ligada não só à angiogênese como também a fenestrações na parede vascular favorecendo, deste modo, o acúmulo de líquido no espaço pleural<sup>10,11</sup>. Sua participação na recuperação da camada mesotelial após dano local, tenha ou não a membrana basal sido atingida, demonstra o enorme potencial desta célula na captação de fibronectina e laminina após a expressão de integrinas<sup>12</sup>. A comprovação da liberação de fator de ativação plaquetária (PAF) e endotelinas por células mesoteliais pleurais estimuladas pela trombina favorece a compreensão do desenvolvimento de pleurisas em determinadas situações<sup>13</sup>. O papel das integrinas não parece estar relacionado unicamente a adesões intercelulares uma vez que a célula mesotelial pleural é capaz de promover captação de colágeno através da adesão com matriz extra-celular<sup>14</sup>. Respostas haptotóxicas de células mesoteliais pleurais têm sido confirmadas na recuperação do desnudamento pleural sob a influência de proteína-1 de quimioatração do monócito (MCP-1) que permite o reparo da camada pleural sem o desenvolvimento de tecido fibroso<sup>15</sup>. Por outro lado, a produção de óxido nítrico (NO) pela célula mesotelial estimulada por fator a de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ), interleucina-1 (IL-1), interferon gama (INF- $\gamma$ ) e lipopolissacarídeos (LPS) parece ter um papel importante na inibição da síntese de colágeno a partir desta célula<sup>16</sup>.

Estudos recentes têm avaliado seu comportamento frente ao fenômeno da apoptose, seja na mobilização de inibidores de proteínas indutoras ou na identificação do desenvolvimento de sua morte através do arranjo celular de citoqueratina<sup>17,18</sup>.

A mobilização da tenascina tem sido ligada à célula mesotelial como marcador de inflamação e fibrose pleural numa série de situações não só clínico-cirúrgicas como experimentais<sup>19</sup>. A inibição da ativação do plasminogênio (PAI) a partir de estimulação da célula mesotelial pleural por determinadas citocinas - TNF- $\alpha$  e fator  $\beta$  de transformação do crescimento (TGF- $\beta$ ) explica o espessamento pleural subseqüente após desenvolvimento de determinadas pleurisas<sup>20</sup>.

A célula mesotelial pleural é capaz de apresentar intensa atividade

Figura 1 - Resposta da célula mesotelial pleural aos estímulos inflamatórios.



metabólica seja qual for o estímulo, tanto *in vivo* como *in vitro*, sendo imediatas as respostas às agressões, com liberação de substâncias inflamatórias, ou não, e expressão de elementos que tendem a promover a reversão do processo, com ou sem seqüelas sobre a camada pleural. Os estímulos e respostas ligados à célula mesotelial pleural estão esquematizados na figura 1.

A célula mesotelial pleural, por seu comportamento polivalente, apresenta um papel decisivo no controle dos processos irritativos que atingem a cavidade pleural. Da mesma forma, ao responder a certos estímulos específicos pode, paradoxalmente, reagir de uma maneira proliferativa capaz de concorrer para o desenvolvimento de espessamentos ou processos neoplásicos. Por isso, torna-se necessário estudar de modo cada vez mais incisivo a resposta inflamatória desta célula para que sejam neutralizados os momentos especiais que direcionam para as seqüelas ou proliferações desta serosa.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Souza P. Morphofunctions study of rat pleural mesothelial cells exposed to low frequency noise. *Aviat Space Environ Med* 1999;70:A78-85.
- Fetsch PA, Simisir A, Abati A. Comparison of antibodies to HBME – 1 and calretinin for the detection of mesothelial cells in effusion cytology. *Diagn Cytopathol* 2001;25:158-61.
- Peng MJ, Wang NS, Vargas FS, Light RW. Subclinical surface alterations of human pleura. A scanning electron microscopic study. *Chest* 1994;106:352-3.
- Anthony VB, Sahn SA, Mossman B, Gail DB, Kalica A. Pleural cell biology in health and disease. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1236-9.
- Wang NS. Anatomy and physiology of the pleural space. *Clin Chest Med* 1985;6:3-16.
- Chung A, Colby TV, Cagle P, Corson F, Gibbs AR, Gilks B, Grimes M, Hammar S, Roggli V, Travis WD. The separation of benign and malignant mesothelial proliferations. *Am J Surg Pathol* 2000;24:1183-200.
- Noppen M, De Waele M, Li R, Gucht KV, D'Haese J, Gerlo E, Vincken W. Volume and cellular content of normal pleural fluid in humans examined by pleural lavage. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1032-6.
- Song Y, Yang B, Matthay MA, Ma T, Verkman AS. Role of aquaporin water channels in pleural fluid dynamics. *Am J Physiol Cell Physiol* 2000;279:1744-50.
- Michailova KN. Electronmicroscopic observations on the visceral and parietal rat's pleura after contralateral pneumonectomy. *Eur J Morphol* 2001;39:47-56.
- Gary-Lee YC, Melkerneker D, Thompson PJ, Light WR, Lane KB. Transforming growth factor beta induces VEGF elaboration from pleural mesothelial cell in vivo and in vitro. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:88-94.
- Mohammed KA, Nasreen N, Hardwick J, Logie CS, Patterson CE, Anthony VB. Bacterial induction of pleural mesothelial monolayer barrier dysfunction. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001;281:119-25.
- Barth TF, Rinaldi N, Brüderlein S, Mechtersheimer G, Sträter J, Altevogt P, Möller P. Mesothelial cells in suspension expose an enriched integrin repertoire capable of capturing soluble fibronectin and laminin. *Cell Commun Adhes* 2002;9:1-14.
- Kimura I, Sakamoto Y, Shibasaki M, Kobayashi Y, Matsuo H. Release of endothelins and platelet-activating factor by a rat pleural mesothelial cell line. *Eur Respir J* 2000;15:170-6.
- Liaw YS, Yu CJ, Shun CT, Lee YC, Kuo SH, Luh KT, Yang PC. Expression of integrins in human cultured mesothelial cells: the roles in cell-to-extracellular matrix adhesion and inhibition by RGD-containing peptide. *Respir Méd* 2001;95:221-6.
- Nasreen N, Mohammed KA, Galfy G, Ward MJ, Anthony VB. MCP-1 in pleural injury: CCR2 mediates haptotaxis of pleural mesothelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000;278:591-8.
- Owens MW, Milligan SA, Grisham MB. Inhibition of pleural mesothelial cell collagen synthesis by nitric oxide. *Free Radic Biol Med* 1996;21:601-7.
- Buzza MS, Hirst CE, Bird CH, Hosking P, McKendrick J, Bird PI. The granzyme B inhibitor, PI-9, is present in endothelial and mesothelial cells, suggesting that it protects bystander cells during immune response. *Cell Immunol* 2001;210:21-9.
- Marchi E, Liu W, Broaddus VC. Mesothelial cell apoptosis is confirmed in vivo by morphological change in cytokeratin distribution. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000;278:528-35.
- Kaartenaho-Wiik R, Lakari E, Soini Y, Pölänen R, Kinnula VL, Pääkkö P. Tenascin expression and distribution in pleural inflammatory and fibrotic diseases. *J Histochem Cytochem* 2000;48:1257-68.
- Kroegel C, Anthony VB. Immunobiology of pleural inflammation: potential implications for pathogenesis, diagnosis and therapy. *Eur Respir J* 1997;10:2411-18. ■