

Sistema nervoso periférico e pressupostos da agressão neural na hanseníase *

Peripheral nervous system and grounds for the neural insult in leprosy

Jorge João Chacha¹
Lothar Peters³
Evandro A. Rivitti⁵

Miriam N. Sotto²
Sílvia Lourenço⁴
Petr Melnikov⁶

Resumo: O mecanismo de interação entre o *Mycobacterium leprae* e as células neurais não está esclarecido até o momento. Não há interpretação satisfatória do tropismo da bactéria ao sistema nervoso periférico, em particular. O presente estudo é uma revisão da microfisiologia da estrutura do aparelho extracelular, ligado às células de Schwann, assim como a descrição das unidades morfológicas, provavelmente envolvidas no processo de ligação à parede celular da bactéria.

Palavras-chaves: Antígenos CD29; Células de Schwann; Distroglicanas; Laminina; Sistema nervoso periférico

Abstract: The mechanism of interaction between *Mycobacterium leprae* and neural cells has not been elucidated so far. No satisfactory interpretation exists as to the bacterium tropism to the peripheral nervous system in particular. The present study is a review of the micro-physiology of the extracellular apparatus attached to Schwann cells, as well as on the description of morphological units probably involved in the process of the binding to the bacterial wall.

Keywords: Antigens, CD29; Dystroglycans; Laminin; Peripheral nervous system; Schwann cells

INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma doença crônica causada pelo *Mycobacterium leprae*, com características clínicas polimórficas,¹ sendo relevante a destruição dos nervos periféricos, resultando em incapacidades irreversíveis,² causa sofrimento que ultrapassa a dor e o mal-estar, estritamente vinculados ao prejuízo físico, com grande impacto social e psicológico, justificando tanto avanços para abordagem multidisciplinar ao paciente, quanto à necessidade de ações de saúde que visem ao controle da doença.³

Estima-se, hoje, a existência de 3.000.000 de doentes no mundo, com incapacidade tipo 2 permanente, enquanto que, no Brasil, há 55.000 casos, mesmo após o tratamento poliquimioterápico (PQT) completo.⁴ Sabe-se que 30% da destruição de fibras nervosas são necessárias para inferir manifestação clínica. A agressão nervosa na hanseníase pode se estabelecer de dois modos: um inicial - que ocorre na ausência de células inflamatórias e é comum tanto à forma paucibacilar como à multibacilar; e, um tardio com presença de processo inflamatório.

Aprovado pelo Conselho Editorial e aceito para publicação em 31.07.2009.

* Trabalho realizado em conjunto com a Universidade de São Paulo (USP) – São Paulo (SP) e Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS) – Campo Grande (MS), Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum / Conflict of interest: None
Suporte financeiro / Financial funding: None

¹ Doutor, Disciplina de Dermatologia - Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS) – Campo Grande (MS), Brasil.

² Doutor, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) – São Paulo (SP), Brasil.

³ Mestre, Departamento de Farmácia da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS) – Campo Grande (MS), Brasil.

⁴ Doutor, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) – São Paulo (SP), Brasil.

⁵ Doutor, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) – São Paulo (SP), Brasil.

⁶ Doutor, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS) – Campo Grande (MS), Brasil

O tardio pode incluir desenvolvimento de autoimunidade,^{5,6} citotoxicidade,^{7,8} com presença de ROI – (*Reactive Oxygen Intermediates*)⁹ e NO – (*Oxido nítrico*),¹⁰ fibroblastos,¹¹ NGF-R – (*Nerve Growth Factor*),¹² NgCAM – (*Neural Glia Cell Adhesion Molecule*), interferon gamma e TGF- beta – (*Transforming growth factor beta*),¹³ TNF-alfa – TNF-beta (*Tumor necrosis factors*), IL-6, IL-8, IL-12 e IL-10 (Interleucinas)^{14,15} e metalo proteinases matriciais.¹⁶

A exata natureza dos componentes genéticos, tais como: os HLA e não HLA; MICA e MICB; NRA MP1 e outros. Em particular, o número exato de genes envolvidos, suas funções biológicas e as variações genéticas destes, responsáveis pelos efeitos observados, ainda é amplamente desconhecida.¹⁷

Neste trabalho, enfocaremos o papel principal destas estruturas, sendo presentes no sistema nervoso periférico e suas relações com o *Mycobacterium leprae*.

AS PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS DO SISTEMA NERVOSO PERIFÉRICO

O sistema nervoso periférico é composto pelas fibras nervosas, formadas por um ou mais axônios, envoltos pelas células de Schwann, mantidas pelo endoneuro, mais material amorfo da matriz extracelular, capilares, fibroblastos e mastócitos, assim como o epineuro e o perineuro.¹⁸

Dentro da bainha perineural, os axônios e as células de Schwann são envolvidos pela lâmina basal, na figura 1 (linha B), representada por uma organização especial da matriz extracelular (linha A) e composta por várias moléculas secretadas por múltiplas células, dentre elas, as de Schwann¹⁹ (linha C).

A lâmina basal, através de interações, com receptores da membrana celular, participa no metabolismo celular, na organização das proteínas das membranas plasmáticas, na migração celular, durante a embriogênese e na diferenciação celular.¹⁹ Além disso, influencia a regeneração axonal, servindo de guia das fibras nervosas, neste processo, e possui ainda funções estruturais e sinalizadoras.²⁰

A laminina (Figura 1-B1), um dos componentes da lâmina basal, é uma molécula grande e flexível, formada por três cadeias longas de polipeptídios (α , β e γ), em forma de cruz assimétrica, mantidas unidas por pontes de dissulfetos. Conhecem-se, até o momento, um total de 15 isoformas de lamininas.²¹

A lamina basal e as lamininas são importantes para o sistema nervoso periférico. Antes do nascimento, elas contribuem no correto desenvolvimento do sistema neural. Depois do nascimento, efetuam a garantia da integridade e a interação com os componentes da matriz extracelular, além de programarem a síntese da mielina pelas células de Schwann.^{21, 22}

Em pacientes com distrofias musculares e neu-

ropatias periféricas, observa-se ausência de uma das isoformas da laminina: a laminina-2, provocando, principalmente, a descontinuidade da lamina basal, desmielinização e diminuição na condução dos estímulos. Na falta da laminina-2, as células de Schwann se tornam incapazes de controlar esses processos, porque, dentro do axônio, seu número diminui e a proliferação fica mais lenta.^{21, 23}

As lamininas, na matriz extracelular, se ligam ao colágeno IV, à perlecanina e às entactinas e ainda a receptores de superfície celular, em particular, às integrinas (Figura 1-C1). Essas são formadas por duas subunidades: α (18) e β (8), e funcionam como receptores transmembrânicos heterodiméricos. As subunidades combinam entre si, dando em aproximadamente 24 variedades descritas até o presente.^{21, 23}

As integrinas atuam na manutenção dos contatos morfológicos entre a matriz extracelular e o citoesqueleto, para a conservação da arquitetura celular e do equilíbrio do meio interno através de múltiplas funções sinalizadoras.^{21, 25, 26} Estão localizados em sítios denominados “áreas de adesão focal”, onde a sua porção intracitoplasmática mantém contato com o citoesqueleto, proporcionando um canal de comunicação entre o meio intracelular e extracelular. Ativam vias de sinalização que repercutem no comportamento celular.²⁷ No meio extracelular, agem primariamente como receptores de colágeno, laminina e fibronectina cujos ligantes podem unir-se a diferentes tipos de integrinas. Ao mesmo tempo, diferentes ligantes atuam nas vias específicas de sinalização para o meio intracelular.^{26, 28-30}

O grupo $\beta 1$ compreende 12 integrinas, cada uma com diferentes afinidades para ligação aos componentes da matriz extracelular.^{22, 24, 31} No nervo, a unidade $\beta 1$ das integrinas pode formar dímeros, com várias unidades α , formando receptores para muitos componentes da matriz extracelular, inclusive, para a laminina presente na lâmina basal.^{22, 24}

Estudos analisaram a expressão de integrinas, na neurite auto-imune experimental, em ratos. Com relação à Síndrome de Guillain-Barré, os testes em seres humanos evidenciaram falhas na expressão de várias integrinas.³²

As alterações das expressões de ambas: lamininas e integrinas, são de tal importância que podem ser usadas para caracterizar a evolução e a gravidade em casos de neuropatias em humanos e ratos.³²⁻³⁴

Dentre outras moléculas expressas no sistema nervoso periférico, destaca-se a proteína S-100 (Figura 1-C2), a qual compreende 21 diferentes isoformas. A primeira visualização da proteína S-100, em corpúsculos sensoriais, foi demonstrada por Iwanaga,³⁵ em 1982. Posteriormente, confirmou-se que as isoformas S-100 α e S-100 β são as principais formas presentes

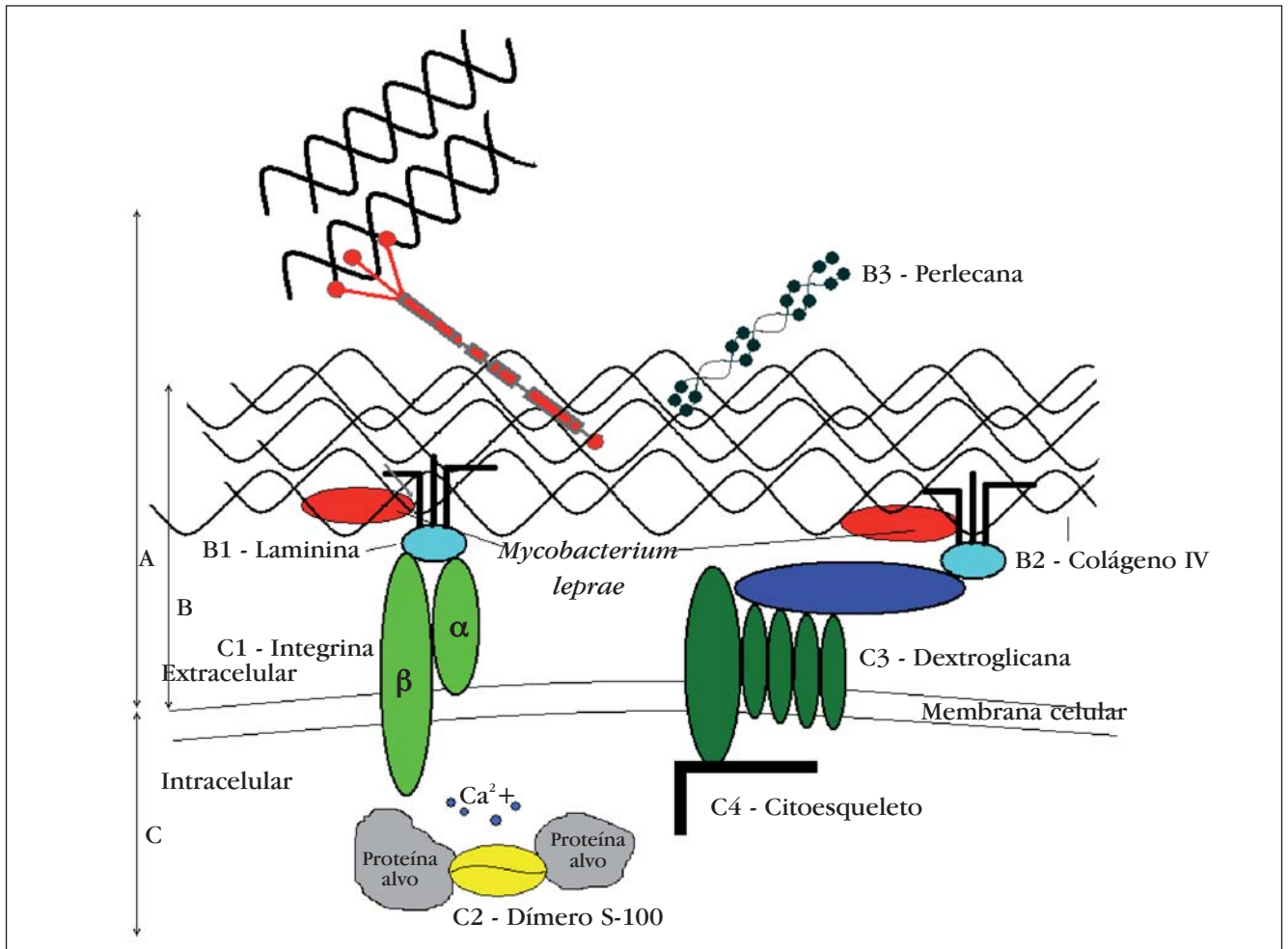


FIGURA 1: Lâmina basal com seus componentes e moléculas de adesão
A- Matriz extracelular, B- Lâmina Basal e C- Célula de Schwann

no tecido nervoso.³⁶ É um dímero altamente ácido, hidrossolúvel, com massa molecular de 21kDa, que mostra forte afinidade ao cálcio,³⁷ e pertence à família das proteínas moduladoras, encontradas exclusivamente em vertebrados. Apresenta-se em células gliais, células de Schwann, melanócitos, células de Langherans, dendrócitos dérmicos, histiócitos, adipócitos, células mioepiteliais e algumas células epiteliais de glândulas.

Esta proteína participa de atividades reguladoras intra e extracelulares, de caráter multifuncional. Inibe a fosforilação e regula a estabilidade do citoesqueleto, alterando seu metabolismo, por meio de atividades enzimáticas, incluindo a homeostase do cálcio.³⁸

Quanto às suas funções extracelulares, exerce influências sobre as células inflamatórias, neurônios, astrócitos, células gliais, assim como sobre as células endoteliais e epiteliais.³⁹ Demonstrou-se em humanos e cobaias, que a expressão da S 100, nos corpúsculos de Meissner e Paccini, é irregular,^{41,42} após a compres-

são ou secção do nervo. Sua expressão tem sido utilizada nos trabalhos envolvendo a hanseníase, sobretudo, com o objetivo de melhor diagnosticar a doença, particularmente, nas formas indeterminadas e tuberculoides com baciloscopia negativa.

Fleury,⁴³ em 1987, detectou alteração da expressão da proteína S-100 em 8 casos (88,8%) de 9 casos com granuloma histopatológico inespecífico, sem bacilo. Singh, em 1994,⁴⁴ ao estudar as dermatoses granulomatosas, sugeriu a utilidade da proteína S-100, na elucidação diagnóstica da hanseníase.

Thomas, em 1998,⁴⁵ empregou o método da expressão da proteína S-100 também em doenças granulomatosas, logo concluiu que era útil na exclusão da hanseníase, precisamente quando as terminações nervosas apresentaram-se íntegras.

Outro importante receptor da célula de Schwann é a dextróglicana (Figura 1-C3), esta foi originariamente isolada dos músculos esqueléticos. Nota-se sua subdivisão em dois polipeptídeos: \cdot e \cdot , na qual, a parte \cdot relaciona-se com ambiente extracelular; e a

parte, com o citoesqueleto (Figura 1-C4) da célula.⁴⁶

A dextróglicana é um receptor da laminina-2, tanto que mantém a adesão da lamina basal da matriz extracelular com a membrana celular da célula de Schwann. Há evidências da participação da dextróglicana na mielinização das células de Schwann. Camundongos, com ausência desta molécula, apresentam anormalidades da mielinização e defeitos na condução nervosa.⁴⁷ Foi sugerido seu envolvimento na patogênese das distrofias musculares.⁴⁸

Com a ligação do *Mycobacterium leprae* à laminina 2, é possível que a dextróglicana participe no processo de desmielinização e na depressão axonal na hanseníase,⁴⁹ com o mecanismo semelhante à ação das integrinas, particularmente da $\beta 1$.⁵⁰

INTERAÇÃO DO *MYCOBACTERIUM LEPRAE* COM O SISTEMA NERVOSO PERIFÉRICO

A afinidade do *Mycobacterium leprae* pelos nervos periféricos é conhecida, desde as primeiras menções de Danielssen e Boeck, em 1848.⁵¹ Mais tarde, acumularam-se evidências apontando a célula de Schwann, nos nervos periféricos, como o alvo para o bacilo.^{52,53} Outros experimentos “*in vitro*” - com culturas de tecido nervoso⁵⁴ - e “*in vivo*” - em modelos animais - confirmaram o tropismo do *Mycobacterium leprae* pelos nervos periféricos.⁵⁵ Estudos demonstram a ligação do *Mycobacterium leprae* às células de Schwann, de tal modo que induz à desmielinização.⁵⁶

As células de Schwann do sistema nervoso periférico apresentam 2 fenótipos: mielinizadas e não-mielinizadas, que manifestam resposta diferente ao *Mycobacterium leprae*.⁵⁷ Embora esse se ligue a ambos os fenótipos da célula de Schwann, as ligações às células não-mielinizadas são as mais fortes. As células, do segundo fenótipo, são o nicho natural para multiplicação da bactéria, permitindo ao micro-organismo a proteção de respostas imunes do hospedeiro, sobretudo, fornecendo um local extremamente favorável à sua proliferação e sobrevivência, no sistema nervoso periférico.⁵⁸ Há evidências de que a ligação entre o *Mycobacterium leprae* e a célula de Schwann ocorre na lâmina basal da matriz extracelular.⁵⁹

Portanto, no caso da hanseníase, a lâmina basal, de nenhum modo, representa barreira protetora à entrada da micobactéria. Pelo contrário, é através de seus componentes estruturais que ocorre a invasão.

Existem estudos “*in vivo*” e “*in vitro*” demonstrando a ligação da *Mycobacterium leprae* com a célula de Schwann, em nível molecular, através da laminina.⁶⁰ Realmente a parede celular do *Mycobacterium leprae* possui uma camada externa eletrônica-transparente composta, na sua maior parte, por ácido fitocerol dimerocerosílico e glicolípides, fundamentalmente o glicolípido fenólico-1 (PGL-1). É específico desta micobactéria, já que contém um trissacarídeo específico, não encontrado na parede de nenhuma outra micobactéria.^{58,60} Como foi mostrado, em estudos com o PGL-1 purificado, o glicolípido liga-se especificamente à cadeia α_2 da laminina-2. Em culturas de tecidos, esta ligação é mediada pelo trissacarídeo específico mencionado.^{61,62}

Ainda outra proteína, de massa molecular 21 kDa, associada à parede da micobactéria, chamada “*Mycobacterium leprae laminin binding protein*” (ML-LBP₂₁), é capaz de ligar-se à laminina-2. Diferentemente do PGL-1, é semelhante à proteínas encontradas em micobactérias as quais são incapazes de invadir células de Schwann, não parecendo, portanto, ter a mesma importância.⁶³

CONCLUSÃO

Os mecanismos de ação do *Mycobacterium leprae* não são, até o momento, suficientemente entendidos e totalmente aceitos. O problema é a sua predileção pelo sistema nervoso periférico, enquanto outras micobactérias, morfológicamente similares, não apresentam este mecanismo em particular.

A integridade das fibras nervosas, no sistema nervoso periférico, é mantida pela adesão ou ligação da lâmina basal às células de Schwann. A agressão, pelo *Mycobacterium leprae*, na matriz extracelular, provoca a ruptura entre a lâmina basal e a célula de Schwann, de tal sorte que provoca alterações nas funções fisiológicas e neuronais, às vezes, irreversíveis.

O conhecimento das interações moleculares entre as substâncias da parede celular, da bactéria e os componentes do complexo extracelular-células de Schwann está cada vez mais completo. Até o momento, estruturas-chaves conhecidas por estarem envolvidas nesta patogênese, tais como: as lamininas, integrinas, proteínas S-100, dextróglicanas e outras, certamente, permitirá o estabelecimento de um diagnóstico precoce, assim como novo aporte terapêutico. □

REFERÊNCIAS

1. Sampaio SA, Rivitti, E. *Dermatologia*. 2. ed. São Paulo: Artes Médicas; 2001.
2. Talhari S, Neves RG. *Dermatologia tropical: hanseníase*. 3. ed. Manaus: Instituto Superior de Estudos da Amazônia (Brasil); 1997.
3. Martins BDL, Torres, FN, Oliveira, MLW. Impacto na qualidade de vida em pacientes com hanseníase: correlação do Dermatology Life Quality Index com diversas variáveis relacionadas à doença. *An Bras Dermatol*. 2008;83:39-43.
4. Britton WJ, Lockwood DN. Leprosy. *Lancet*. 2004;363:1209-19.
5. Dastur DK, Ramamohan Y, Shah JS. Ultrastructure of lepromatous nerves. *Neural pathogenesis in leprosy*. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 1973;41:47-80.
6. Job CK, Nayar A, Narayanan JS. Electronmicroscopic study of hypopigmented lesions in leprosy. A preliminary report. *Br J Dermatol*. 1972;87:200-12.
7. Stanley JNA. Pathological changes in the sciatic nerves of mice with leprosy neuropathy – an electromicroscopic study [Thesis]. Oxford: University of Oxford; 1988.
8. Birdi TJ, Desai S, Antia NH. Suppression of lymph node lymphoproliferation to viable *Mycobacterium leprae* by peripheral blood-derived monocytes. *Lepr Rev*. 1996;67:338-42.
9. Mistry NF, Shetty V, Shetty VP, Antia NH. The immunological role of the Schwann cells in leprosy in the peripheral nerve in leprosy and other neuropathies. Delhi: Oxford University Press; 1997. p. 215-30.
10. Khanolkar-Young S, Snowdon D, Lockwood DN. Immunocytochemical localization of inducible nitric oxide synthase and transforming growth factor-beta (TGF-beta) in leprosy lesions. *Clin Exp Immunol*. 1998;113:438-42.
11. Shetty VP, Antia NH. Myelination around multiple axons in the periferic nerve. *Acta Neuropathol*. 1980;50:147-51.
12. Facer P, Mathur R, Pandya SS, Ladiwala U, Singhal BS, Anand P. Correlation of quantitative tests of nerve and target organ dysfunction with skin immunohistology in leprosy. *Brain*. 1998;121:2239-47.
13. Singh RP. Immunoregulation of cytokines in infectious diseases (leprosy), future strategies. *Nihon Hansenbyo Gakkai Zasshi*. 1998;67:263-8.
14. Sieling PA, Legaspi, A, Ochoa MT, Rea T, Modlin RL. Regulation of human T-cell homing receptor expression in cutaneous bacterial infection. *Immunology*. 2007;120:518-25.
15. Mendonça VA, Costa RD, Melo GEBA, Antunes CM, Teixeira AL. *Imunologia da hanseníase*. *An Bras Dermatol*. 2008;83:343-50.
16. Teles RM, Antunes SL, Jardim MR, Oliveira AL, Nery JA, Sales AM, et al. Expressions of metalloproteinases (MMP-2, MMP-9 and TACE) and TNF-alpha in the nerves of leprosy patients. *J Peripher Nerv Syst*. 2007;12:195-204.
17. Prevedello FC, Mira MT. Hanseníase: uma doença genética? *An Bras Dermatol*. 2007;82:451-9.
18. Birdi TJ, Antia NH. Mechanisms involved in peripheral nerve damage in leprosy with special reference to insights obtained from in vitro studies and the experimental mouse model. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 2003;71:345-54.
19. Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD. *Biologia molecular da célula*. 3 ed. São Paulo: Artes Médicas; 1997.
20. Stoll G, Müller HW. Nerve injury, axonal degeneration and neural regeneration: basic insights. *Brain Pathol*. 1999;9:313-35.
21. Berti C, Nodari A, Wrabetz L, Feltri ML. Role of Integrins in Peripheral Nerves and Hereditary neuropathies. *Neuromolecular Med*. 2006;8:191-204.
22. Bunge RP, Bunge MB. Interrelationships between Schwann cell function and extracellular matrix production. *Trends Neurosci*. 1983;6:499-505.
23. Feltri ML, Wrabetz L. Laminins and their receptors in Schwann cells and hereditary neuropathies. *J Periph Ner Sys*. 2005;10:128-43.
24. Previtali SC, Archelos JJ, Quattrini A, Wrabetz L, Hartung H. Role of integrins in peripheral nervous system. *Progress in Neurobiology*. 2001;64:35-49.
25. Hynes RO. Integrines: versatility, modulation, and signaling in cell adhesion. *Cell*. 1992;69:11-25.
26. Hynes RO. The emergence of integrins: a personal and historical perspective. *Matrix Biology*. 2004;23:333-40.
27. Giancotti FG, Ruoslathi E. Integrin signaling. *Science*. 1999;285:1028-32.
28. Heino J. The collagen receptor integrins have distinct ligand recognition and signaling functions. *Matrix Biology*. 2000;19:319-23.
29. Hemler ME. Integrin associated proteins. *Curr Opin Cell Biol*. 1998;10:578-85.
30. Darribère T, Skalski M, Cousin H, Gaultier A, Montmory C, Alfandary D. Integrins: Regulators of embryogenesis. *Biol Cell*. 2000;92:5-25.
31. Brakebusch C, Fässler R. Beta-1 integrin function in vivo: adhesion, migration and more. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2005;24:403-11.
32. Previtali SC, Archelos JJ, Hartung HP. Expression of integrins in experimental autoimmune neuritis and Guillain Barré syndrome. *Ann Neurol*. 1998;44:611-21.
33. Feltri ML, Porta DG, Previtali SC, Nodari A, Migliavacca B, Casseti A, et al. Conditional disruption of beta 1 integrin in Schwann cells impedes interactions with axons. *J Cell Biol*. 2002;156:199-209.
34. Le Su, Xin Lv, JunYing Miao. Integrin ,4 in Neural Cells. *NeuroMolecular Medicine*. 2008; 4:316-21.
35. Iwanaga T, Fujita T, Takahashi Y, Nakajima T. Meissner's and Pacinian corpuscles as studied by immunohistochemistry for S-100 protein, neuron-specific enolase and neurofilament protein. *Neurosci Lett*. 1982;31:117-21.
36. Haimoto, H, Hosoda S, Kato K. Differential distribution of immunoreactive S100- and S100 , proteins in normal nonnervous human tissues. *Lab Invest*. 1987;57:489-98.
37. Kligman D, Hilt DC. The S-100 protein family. *Trends Biochem. Sci*. 1988;13:437-43.
38. Donato R. Intracellular and Extracellular roles of S100 proteins. *Microsc Res Tech*. 2003;60:540-51.
39. Marenholz I, Heizmann CW, Fritz G. S100 proteins in

- mouse and man: from evolution to function and pathology (including an update of the nomenclature). *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;322:1111-22.
40. De Leon M, Van Eldik LJ, Shooter EM. Differential regulation of S100 α and mRNA coding for S100-like proteins (42A and 42C) during development and after lesion of rat sciatic nerve. *J. Neurosci Res.* 1991;29:155-62.
 41. Del Valle ME, Cabal A, Alvarez-Mendez JC, Calzada B, Haro JJ, Colier W, et al. Effect of denervation on lamellar cells of Meissner-like sensory corpuscles of the rat. An immunohistochemical study. *Cell Mol Biol.* 1993;39:801-7.
 42. Gonzalez-Martinez T, Perez-Piñera P, Dias-Esnal B, Vega JA. S-100 proteins in the Human Peripheral Nervous System. *Microsc Res Tech.* 2003;60:633-8.
 43. Fleury RN, Bacchi CE. S-100 protein and immunoperoxidase technique as an aid in the histopathology diagnoses of leprosy. *Inst J Lep Other Mycobact Diseases.* 1987;53:338-44.
 44. Singh N, Arora VK, Ramam M, Tickoo SK, Bhatia A. An evaluation of the S-100 stain in the histological diagnosis of Tuberculoid leprosy and other granulomatous dermatosis. *Int J Lepr.* 1994;62:263-7.
 45. Thomas MM, Jacob M, Chandi SM, Soshamma G, Pulimood S, Jeyaseelan L, et al. Role of S-100 staining in differentiating leprosy from other granulomatous diseases of the skin. *Int J Lepr Other Mycobact Diseases.* 1998;67:1-5.
 46. Ervasti JM, Campbell KP. A role for dystrophin-glycoprotein complex as transmembrane linker between laminin and actin. *J Cell Biol.* 1993;122: 809-23.
 47. Saito F, Masaki T, Kamakura K, Anderson LV, Fujita S, Fukuta-Ohi H, et al. Characterization of the transmembrane molecular architecture of the dystroglycan complex in Schwann cells. *J Biol Chem.* 1999;274:8240-6.
 48. Campbell KP. Three muscular dystrophies: loss of cytoskeleton-extracellular matrix linkage. *Cell.* 1995;80:675-9.
 49. Henry MD, Campbell KP. Dystroglycan inside and out. *Curr Opin Cell Biol.* 1999;11:602-7.
 50. Feltri ML, Porta DG, Previtali SC, Nodari A, Migliavacca B, Cassetti A, et al. Conditional disruption of beta 1 integrin in Schwann cells impedes interactions with axons. *J Cell Biol.* 2002;156:199-209.
 51. Danielssen DC, Boeck W. *Traité de la Spedalskhed ou Elephnhatiasis des Grecs.* Paris: J. B. Baillone; 1848.
 52. Lumsden CE. *Leprosy and the Schwann cells in vitro and in vivo* in Cochrane RD, *Leprosy in Theory and Practice.* Bristol John Wright & Sons Ltd. USA, 221-250, 1959.
 53. Job CK. Nerve damage in leprosy. *Int J Lepr.* 1989;57:532-9.
 54. Mukherjee R, Antia NH. Host-parasite interrelationship between *M. leprae* and Schwann cells in vitro. *Int J Lepr.* 1986;54:632-8.
 55. Scollard DM, McCormick G, Allen JL. Localization of *Mycobacterium leprae* to endothelial cells of epineural and perineural blood vessels and lymphatics. *Am J Pathol.* 1999;154:1611-20.
 56. Edwards GM, Willford FH, Liu XW, Hennighausen L, Djiane J, Streuli CH. Regulation on mammary differentiation by extracellular matrix involves protein-tyrosine phosphatases. *J Biol Chem.* 1988;273: 9495-9500.
 57. Leivo I, Engvall E. Merosin, a protein specific for basement membranes of Schwann cells, striated muscle, and trophoblasts, is expressed late in nerve and muscle development. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1988;85:1544-8.
 58. Rambukkana A. Molecular Basis for the Peripheral Nerve Predilection of *Mycobacterium Leprae*. *Curr Opin Microbiol.* 2001;4:21-7.
 59. Ng V, Zanazzi G, Timpl R, Talts JF, Salzer JL, Brennan PJ, Rambukkana A. Role of the cell wall phenolic glycolipid-1 in the peripheral nerve predilection of *Mycobacterium leprae*. *Cell.* 2000;103:511-24.
 60. Rambukkana A, Salzer JL, Yurchenco PD, Tuomanen EI. Neural targeting of *Mycobacterium leprae* mediated by the G domain of the laminin-alpha2 chain. *Cell.* 1997;88:811- 21.
 61. Hunter SW, Brennan PJ. A novel phenolic glycolipid from *Mycobacterium leprae* possibly involved in immunogenicity and pathogenicity. *J Bacteriol.* 1981;147:728-35.
 62. Hunter SW, Fujiwara T, Brennan PJ. Structure and antigenicity of the major specific glycolipid antigen of *Mycobacterium leprae*. *J. Biol. Chem.* 1982;257:15972-80.
 63. Shimoji Y, Ng V, Matsumura K, Fischetti V, Rambukkana A. A 21-Kda Surface Protein of *Mycobacterium Leprae* Binds Peripheral Nerve Laminin-2 and Mediates Schwann Cell Invasion. *Proc Natl Acad Sci.* 1999;96:9857-62.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:

Dr. Jorge João Chacha:
 Faculdade de Medicina FAMED
 Universidade de Federal de Mato Grosso do Sul
 Campo Grande – Mato Grosso do Sul - Brasil
 Cx.postal: 549 79070 900
 e-mail – ltf@nin.ufms.br

Como citar este artigo/How to cite this article: Chacha JJ, Lourenço S, Rivitti E, Sotto M, Melnikov P, Peters L. Sistema nervoso periférico e pressupostos da agressão neural na hanseníase. *An Bras Dermatol.* 2009;84(5):495-500.