



PAPEL DAS CÉLULAS T REGULATÓRIAS NA TUBERCULOSE

LORRANE DE FARIAS MARQUES; ANA LETÍCIA MONTEIRO FERNANDES; HUGO JUVINO ISIDRO ANACLETO; LUIZ HENRIQUE AGRA CAVALCANTE SILVA; TATJANA KEESEN DE SOUZA LIMA CLEMENTE

RESUMO

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa crônica causada pelo bacilo *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) que afeta predominantemente os pulmões, sendo capaz de afetar outros órgãos. Em 2021, mais de 1 milhão de mortes foram atribuídas à tuberculose, destacando sua persistente ameaça à saúde pública global, especialmente entre populações em vulnerabilidade socioeconômica. Nesse contexto, a resposta imunológica contra o *Mycobacterium tuberculosis* é crucial para a eliminação do patógeno e recuperação do paciente. Assim, a justificativa para investigar o papel das células T reguladoras na tuberculose reside na necessidade de compreender melhor os mecanismos imunológicos subjacentes à doença. O objetivo deste estudo é revisar a literatura dos últimos 5 anos cujos trabalhos abordem a dinâmica das respostas das células T reguladoras na tuberculose, aprofundando uma compreensão atualizada da interação entre as Tregs e a tuberculose e fornecer percepções que podem orientar futuras pesquisas e estratégias terapêuticas. A partir da utilização de palavras-chave específicas, foram selecionados artigos experimentais dos últimos 5 anos referentes ao tema proposto. Os critérios de inclusão/exclusão foram aplicados, e as bases de dados utilizadas incluíram PubMed, ScienceDirect, Elsevier e Google Acadêmico. Seis artigos foram selecionados, a maioria na China, investigando amostras humanas e de camundongos. Como resultado, os estudos demonstraram um aumento das Tregs em pacientes com TB, especialmente em casos ativos e recorrentes. Além disso, observou-se uma relação negativa entre Tregs e a gravidade da doença, bem como com a carga bacteriana. Aspectos funcionais das Tregs, incluindo interações com células dendríticas e exposição ao extrato de fumaça de cigarro, foram investigados, revelando implicações na resposta imune à tuberculose. As células Treg desempenham um papel crucial na tuberculose. As últimas pesquisas evidenciam que o equilíbrio entre as respostas de Treg e respostas efetoras é importante para a resolução da infecção e minimização de respostas mais danosas para o hospedeiro. Além disso, foi evidenciado que a dinâmica deste tipo celular pode ser modulada por diversos fatores e isto implica aspectos promissores na prevenção e tratamento desta condição.

Palavras-chave: *Mycobacterium*; linfócitos T; regulação; sistema imune; revisão.

1 INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa crônica causada pelo bacilo *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) que afeta predominantemente os pulmões, sendo capaz de afetar outros órgãos. A doença se propaga quando pessoas com TB expelem bactérias para o ar através de tosse, espirro ou fala. Em 2021, mais de 1 milhão de mortes foram atribuídas à tuberculose, destacando sua persistente ameaça à saúde pública global, especialmente entre populações em vulnerabilidade socioeconômica (OMS, 2022).

Atualmente, o tratamento para a tuberculose é realizado através de uma combinação de antibióticos, incluindo isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol, administrados por um

período médio de seis meses para garantir a erradicação da infecção. Os fatores de risco para um pior prognóstico da tuberculose incluem imunodeficiência, idade avançada, desnutrição e tabagismo (DARTOIS e RUBIN, 2022).

Nesse contexto, a resposta imunológica contra o *Mycobacterium tuberculosis* é crucial para a eliminação do patógeno e recuperação do paciente. Os linfócitos T, em particular, coordenam respostas adaptativas específicas que visam conter e eliminar a infecção. Além dos linfócitos T CD4⁺ e T CD8⁺ efetivos, a subclasse de linfócitos chamada T regulatórios (Treg) representa importância significativa nas respostas imunes infecciosas. A Treg é responsável por modular a resposta de diversos tipos celulares garantindo que elas sejam suprimidas quando necessário para que não haja perturbações negativas pela persistência de processos inflamatórios (AHMED e VYAKARNAM, 2020).

A Treg melhor compreendido é a CD4⁺, contudo, linfócitos T reg CD8⁺ também têm sido estudados, mas suas funções e identidade ainda não estão bem esclarecidas (MISHRA, 2021). Em relação aos fatores de transcrição, o FOXP3 é o principal associado a célula T regulatória e atua de maneira crítica na função supressora (PEREIRA *et al.*, 2017).

Apesar de seu papel benéfico na supressão de respostas imunes indesejadas, as Tregs também podem ter efeitos negativos em certos contextos, como na atenuação de respostas imunológicas, prejudicando a eliminação do agente antigênico. Portanto, é necessário um equilíbrio entre as funções das Tregs e as respostas imunes eficazes para a saúde do hospedeiro e a resolução adequada das doenças (SHEVYREV *et al.*, 2020).

Assim, quanto à resposta na tuberculose, mais especificamente, as Tregs representam um componente essencial na modulação da inflamação e na regulação da resposta. Por conseguinte, sua presença pode desempenhar um papel crítico na determinação do curso clínico da infecção e na resposta ao tratamento (CARDONA e CARDONA, 2019).

Nesse sentido, o presente trabalho justifica-se pela necessidade de compreender melhor os mecanismos imunológicos relacionados à tuberculose. A busca por novas estratégias para melhorar o tratamento e o controle da TB, especialmente em face do aumento da resistência aos antibióticos e da persistência da doença em certas populações reflete o crescente interesse na pesquisa das Tregs.

Com base nesta análise, o objetivo deste estudo é revisar a literatura dos últimos 5 anos cujos trabalhos abordem a dinâmica das respostas das células T reguladoras na tuberculose, aprofundando uma compreensão atualizada da interação entre as Tregs e a tuberculose e fornecer percepções que podem orientar futuras pesquisas e estratégias terapêuticas.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de literatura de artigos experimentais publicados nos últimos 5 anos que abordassem a resposta de linfócitos Treg na tuberculose. As bases de dados utilizadas para a pesquisa foram: PubMed, Science direct, Elsevier, Google Acadêmico e Periódico CAPES. As palavras-chave utilizadas para a pesquisa foram: “*Mycobacterium*”, “*tuberculosis*”, “T reg” e “T regulatory”. Os critérios de inclusão foram artigos experimentais publicados nos últimos 5 anos que abordassem o papel de células T reg na tuberculose pulmonar ou extrapulmonar. Os critérios de exclusão, por sua vez, incluíram artigos publicados em período anterior a 5 anos, artigos de revisão e artigos não experimentais. A partir deste método, os artigos foram cuidadosamente examinados, destacando os pontos essenciais para esta pesquisa, os quais foram posteriormente apresentados e discutidos.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a busca e aplicação dos fatores de inclusão e exclusão, foram encontrados 6 artigos publicados entre 2019 e 2024 que atenderam aos critérios propostos. A maioria dos artigos foram realizados na China e envolveu o estudo de células mononucleares do sangue periférico

(PBMC) e aplicação de Citometria de Fluxo. Também foram encontrados artigos realizados nos Estados Unidos e Romênia e um artigo utilizou sequenciamento de RNA unicelular. As análises desses trabalhos envolveram amostras de seres humanos e camundongos.

Investigando as características de pacientes com tuberculose em diferentes formas clínicas e a frequência de células T reguladoras e células T ativadas em pacientes com TB ativa e recidiva, Ndishimye *et al.* (2019) identificaram aumento de células T $CD4^+$ $FOXP3^+$ em pacientes com TB ativa e recidiva em comparação com os controles saudáveis, refletindo uma alta atividade imunológica. Ademais, células T reguladoras (Treg) também foram mais frequentes em casos de escarro positivo, sugerindo um papel significativo durante a infecção ativa.

Tanto a ativação das células T $CD4^+$ quanto a presença das células T reguladoras são aspectos significativos da resposta imune. Nesse sentido, a presença de alta ativação imunológica e o aumento correspondente de Tregs podem indicar uma desregulação imunológica que pode predispor os pacientes a diferentes formas clínicas de tuberculose, especialmente a recidivada (NDISHIMYE *et al.*, 2019).

Além das células T $CD4^+$ regulatórias, estudos recentes têm discutido a resposta de células T regulatórias $CD8^+$. No estudo de Yu *et al.* (2020), foi demonstrado uma maior proporção de células Tregs $CD8^+$ $CD28^-$ em pacientes com tuberculose pulmonar, especialmente nos estágios II e III, em comparação aos grupos controles. Também foi observado uma correlação negativa entre a proporção desses tipos celulares e a quantidade de microrganismos sugerindo uma possível relação entre a resposta imune e a carga bacteriana. Assim, as células Tregs $CD8^+$ $CD28^-$ podem desempenhar um papel importante na regulação da resposta imune durante a TB, e seu aumento anormal pode influenciar a gravidade da doença e o nível de excreção do MTB. O mesmo estudo observou que a porcentagem de células Tregs $CD4^+$ $CD25^{high}$ foi maior em estágios iniciais e avançados da tuberculose pulmonar quando comparado com os grupos controles, indicando um aumento progressivo durante a infecção.

Além destes achados, é fundamental salientar que muitos fatores podem desempenhar um papel significativo na regulação das respostas imunes, especialmente quando se trata dos linfócitos T regulatórios. Dentre esses, destacam-se os fatores genéticos, as complexas interações celulares que ocorrem no organismo e os diversos aspectos comportamentais e ambientais. Esses elementos podem exercer uma influência crucial nos mecanismos efetores das Tregs, moldando sua atividade e função em diferentes contextos imunológicos.

Lyu *et al.* (2024) descreveram o desenvolvimento de uma nova plataforma tecnológica para elucidar as diferenças da função imunológica em indivíduos com TB, integrando sequenciamento de RNA unicelular. Através desta metodologia foi identificado um aumento da expressão de um gene chamado VEGFA no grupo TB. Foi visto, ainda, uma relação potencial entre células dendríticas mieloides e células T reguladoras e o desequilíbrio de células imunossupressoras e não supressoras por uma via VEGFA-ITGA9. Isso infere que tais genes podem servir como alvo potencial para a correção do desequilíbrio imunológico na TB. Além disso, as células T reguladoras $CD4^+$ interagiram com outras subpopulações de células T principalmente através de um gene nomeado como GNAI2.

Quanto às interações celulares, Zhang *et al.* (2020) observaram que células dendríticas (DCs) que expressam atenuadores de linfócitos B e T (BTLA), uma proteína co-inibitória que regula a ativação e função celular, em pacientes com tuberculose ativa têm uma maior capacidade de induzir a polarização de células T para o subconjunto de células T regulatórias. Esses resultados indicam uma possível associação entre a expressão de BTLA nas DCs e a propensão para a geração ou expansão de Tregs em pacientes com tuberculose ativa. Tal fenômeno pode ter implicações importantes para a compreensão dos mecanismos imunológicos

envolvidos na resposta do hospedeiro à tuberculose ativa e para o desenvolvimento de estratégias direcionadas à modulação dessa via na infecção por *Mycobacterium*.

Além dos componentes intrínsecos, fatores externos também podem influenciar a dinâmica da resposta de células T reg e sua interação com outros tipos celulares na Tuberculose. Bai *et al.* (2023) evidenciaram que a exposição das células T reguladoras ao extrato de fumaça de cigarro (CS) exacerbou a proliferação de *Mycobacterium tuberculosis* em macrófagos, e, ainda, inibiu a fusão do fagossomo-lisossomo, bem como, a formação e maturação do autofagossomo. Estes pesquisadores realizaram co-cultura de macrófagos com Tregs, e, especialmente nas expostas ao extrato de CS, ocorreu em um aumento significativo na carga bacteriana, indicando uma função supressora aumentada dessas células regulatórias na resposta imune à infecção por *Mycobacterium*.

Além disso, a exposição das Tregs ao extrato de CS resultou em uma diminuição na co-localização de MTB com lisossomos, sugerindo um papel inibitório mais pronunciado na fusão do fagossomo-lisossomo. Essas descobertas apontam para um mecanismo imunoevasivo de BTT, que é a inibição da fusão do fagossomo-lisossomo, e destacam o papel das Tregs expostas ao CS nesse processo. No mesmo estudo, a indução de CTLA-4 em Tregs pelo extrato de CS foi identificada como um mecanismo chave pelo qual as Tregs expostas ao CS comprometem o controle da infecção por MTB em macrófagos e a cocultura de macrófagos com Tregs expostas ao extrato de CS diminuiu o nível de TNF e aumentou a IL-10 e o TGFβ (BAI *et al.*, 2023).

Isso evidencia a complexidade das interações celulares, nas quais diversos fatores podem influenciar a dinâmica da resposta imunológica. Com destaque para as reações imunes de células T regulatória na Tuberculose, o tabagismo representa um importante fator, uma vez que exerce influência direta significativa no aparelho respiratório, principal sistema acometido na doença.

As Tregs também podem ser moduladas através de substâncias farmacológicas, foi encontrado um estudo randomizado conduzido com pacientes diagnosticados com tuberculose pulmonar, os quais foram divididos em dois grupos distintos: um grupo submetido apenas ao tratamento antituberculose e outro grupo recebendo tratamento combinado, que incluía uma decocção de Baihe Gujin, prescrição clássica da medicina tradicional chinesa, junto à terapia convencional. Após o tratamento, foi observado que as proporções de Tregs CD4⁺ CD25⁺ FOXP3⁺ no sangue periférico diminuíram significativamente em ambos os grupos e a diminuição do fluido de lavado broncoalveolar foi significativamente menor no grupo de tratamento combinado em comparação com o grupo de tratamento antituberculose. Os sintomas relevantes foram melhorados, indicando que a decocção de Baihe Gujin pode exercer influência na atividade das células Treg CD4⁺ CD25⁺ (GE, 2020).

4 CONCLUSÃO

As células Treg desempenham um papel crucial na tuberculose. As últimas pesquisas evidenciam que o equilíbrio entre as respostas de Treg e respostas efetoras é importante para a resolução da infecção e minimização de respostas mais danosas para o hospedeiro. Além disso, foi evidenciado que a dinâmica deste tipo celular pode ser modulada por diversos fatores e isto implica aspectos promissores na prevenção e tratamento desta condição. Assim, faz-se necessário que as respostas de linfócitos Treg frente à tuberculose continuem sendo estudadas a fim de encontrar estratégias terapêuticas cada vez mais eficazes.

REFERÊNCIAS

AHMED A.; VYAKARNAM A. Emerging patterns of regulatory T cell function in

tuberculosis. **Clinical e Experimental Immunology**, Inglaterra, p. 273-287, 2020. doi: 10.1111/cei.13488.

BAI, X.; VERMA D.; GARCIA C.; MUSHEYEV A.; KIM K.; FORNIS L.; GRIFFITH D.E.; LI L.; WHITTEL N.; GADWA J.; OHANJANYAN, T.; EGGLESTON M.J.; GALVAN M.; FREED B.M.; ORDWAY D.; CHAN E.D. Ex vivo and in vivo evidence that cigarette smoke-exposed T regulatory cells impair host immunity against *Mycobacterium tuberculosis*. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, Estados Unidos, p. 1-17, 2023. Doi: 10.3389/fcimb.2023.1216492.

CARDONA P.; CARDONA P-J. Regulatory T Cells in *Mycobacterium tuberculosis* Infection. **Frontiers in Immunology**, v. 10, n. 2139, p. 1-11, 2019. Doi: 10.3389/fimmu.2019.02139

DARTOIS, V.A.; RUBIN, E.J. Anti-tuberculosis treatment strategies and drug development: challenges and priorities. **Nat Reviewa Microbiolology**, Estados Unidos, v. 20, p. 685-701, 2022. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00731-y>

GE, H. and ZHU, J. Clinical efficacy of Baihe Gujin decoction combined with anti-tuberculosis therapy for pulmonary tuberculosis with Yin-deficiency and Fire-hyperactivity syndrome. **Journal Of International Medical Research**, China, v. 48, n. 5, p. 2-13, 2020. Doi: <http://dx.doi.org/10.1177/0300060519875535>.

JEREMIAH C.; PETERSEN E.; NANTANDA R.; MUNGAI B.N.; MIGLIORI G.B.; AMANULLAHF.; LUNGU P.; NTOUMI F.; KUMARASAMY N.; MAEURER M.; ZUMLA, A. The WHO Global tuberculosis 2021 report: not so good news and turning the tide back to End TB. **International Journal of Infectious Diseases**, p. 526-529, 2022.

LYU M.; XU G.; ZHOU J.; REBOUD J.; WANG Y.; LAI H.; CHEN Y.; ZHOU Y.; ZHU G.; COOPER J. M.; YING B. Single-Cell Sequencing Reveals Functional Alterations in Tuberculosis. **Advanced Science**, China, p. 1-12, 2024, <https://doi.org/10.1002/advs.202305592>

MISHRA, S.; SRINIVASAN, S.; MA C.; ZHANG, N. CD8+ Regulatory T Cell – A Mystery to Be Revealed. **Frontiers In Immunology**, Estados Unidos, v. 12, n. 708874, p. 1-7, 2021. Doi: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.708874>

NDISHIMYE, P.; ZAKHAM, F.; MUSANABAGANWA, C.; MIGAMBI, P.; MIHAI, C.; SORITAU, O.; MZIBRI, M. E.; POP, C. M.; MUTESA, L. CD4⁺ regulatory T cells and CD4⁺

activated T cells in new active and relapse tuberculosis. **Cellular And Molecular Biology**, Romenia, v. 65, n. 8, p. 18-22, 2019. Doi: <http://dx.doi.org/10.14715/cmb/2019.65.8.4>.

OMS. **Global tuberculosis report**, 2022. Disponível em: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/363752/9789240061729-eng.pdf?sequence=1>

PEREIRA L.M.S.; GOMES S.T.M.; ISHAK R.; VALLINOTO A.C.R. Regulatory T Cell and Forkhead Box Protein 3 as Modulators of Immune Homeostasis. **Frontiers in Immunology**, v. 8, n. 605, p. 1-24, 2017. Doi: 10.3389/fimmu.2017.00605

SHEVYREV D.; TERESHCHENKO V. Treg Heterogeneity, Function, and Homeostasis. **Frontiers in Immunology**, v. 10, n. 3100, p. 1-13. Doi: 10.3389/fimmu.2019.03100

YU, X.; LIN, Y.; CHEN, H.; WU, M.-J.; HUANG, L.-N.; SONG, Y.-Y.; GU, B.-B.; YE, Z.-J.; XU, P.; ZHANG, J.P. Distribution and clinical significance of circulating CD8⁺CD28⁻ regulatory T cells in the peripheral blood of patients with pulmonary tuberculosis. **Bmc Pulmonary Medicine**, China, v. 22, n. 1, p. 1-8, 2022. Doi: <http://dx.doi.org/10.1186/s12890-022-02088-7>.

ZHANG J-A.; LU Y-B.; WANG W-D.; LIU G-B.; CHEN C.; SHEN L.; LUO H-L.; XU H.; PENG Y.; LUO H.; HUANG G-X.; WU D-D.; ZHENG B-Y.; YI L-L.; CHEN Z.W.; XU J-F. BTLA-Expressing Dendritic Cells in Patients With Tuberculosis Exhibit Reduced Production of IL-12/IFN- α and Increased Production of IL-4 and TGF- β , Favoring Th2 and Foxp3⁺ Treg Polarization. **Frontier in Immunology**. China, v. 11, n. 518, p. 1-19, 2020. Doi: 10.3389/fimmu.2020.00518.