



O PAPEL DO CTLA-4 NA MODULAÇÃO DA AUTOIMUNIDADE: MECANISMOS DE AÇÃO E IMPLICAÇÕES TERAPÊUTICAS

MANOELA VARJÃO TEIXEIRA SANTOS

RESUMO

Introdução: O sistema imunológico possui mecanismos regulatórios que equilibram a resposta imune entre ativação e tolerância. O CTLA-4 (antígeno-4 associado a linfócitos T citotóxicos) é uma molécula co-inibitória essencial na regulação da ativação das células T, prevenindo respostas exacerbadas e mantendo a autotolerância. Alterações na expressão ou função do CTLA-4 estão associadas a diversas doenças autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide e diabetes tipo 1, onde a falha na regulação imunológica pode resultar em inflamação crônica e destruição tecidual. **Objetivo:** Este estudo teve como objetivo analisar o papel do CTLA-4 na modulação da autoimunidade, abordando seus mecanismos de ação e a relação com doenças autoimunes. **Metodologia:** A pesquisa foi de cunho bibliográfico, do tipo narrativo, conduzida a partir da revisão de artigos científicos, livros didáticos e relatórios de organizações de saúde, em bases como PubMed, SciELO, Scopus e Google Scholar, priorizando publicações dos últimos cinco anos. **Resultados:** A análise das fontes revelou que o CTLA-4 desempenha um papel crucial na inibição da ativação excessiva das células T, contribuindo para a prevenção de respostas autoimunes. Também foi possível identificar que disfunções nessa molécula estão fortemente relacionadas ao desenvolvimento de doenças autoimunes. Entre as estratégias terapêuticas exploradas, destacam-se o uso de agonistas do CTLA-4 e terapias celulares com células T reguladoras. **Conclusão:** Assim, o CTLA-4 surge como um alvo promissor para novas abordagens terapêuticas voltadas ao controle de distúrbios autoimunes.

Palavras-chave: Imunorregulação; Linfócitos; Autotolerância.

1 INTRODUÇÃO

O sistema imunológico possui mecanismos rigorosos de regulação para equilibrar a resposta imune entre ativação e tolerância. O antígeno-4 associado a linfócitos T citotóxicos (CTLA-4) é uma molécula co-inibitória essencial na modulação da ativação das células T, prevenindo respostas imunológicas exacerbadas. Esse mecanismo desempenha um papel crucial na manutenção da autotolerância, impedindo que o sistema imune ataque tecidos saudáveis (Abbas; Lichtman, Pillai, 2023).

Alterações na expressão ou função do CTLA-4 estão associadas a diversas doenças autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide e diabetes tipo 1. Quando a sinalização mediada por CTLA-4 é deficiente, a ativação excessiva das células T pode levar à quebra da autotolerância, resultando em inflamação crônica e danos teciduais. Estudos sugerem que mutações no gene CTLA4 podem comprometer sua função inibitória, favorecendo a hiperreatividade imunológica e aumentando a predisposição a doenças autoimunes (Hossen. *et al*, 2023). Além disso, a regulação inadequada do CTLA-4 pode influenciar a função das células T reguladoras (Tregs), que desempenham um papel fundamental na supressão de respostas imunológicas indesejadas. Compreender esses mecanismos é essencial para esclarecer as bases fisiopatológicas dessas doenças e direcionar o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas.

Dessa forma, este estudo busca contribuir para a compreensão do papel do CTLA-4 na modulação da autoimunidade, abordando seus mecanismos de ação na regulação da ativação de células T e sua relação com doenças autoimunes.

2 MATERIAL E MÉTODOS

O procedimento metodológico desta pesquisa foi de cunho bibliográfico, do tipo narrativo, envolvendo a identificação, seleção e análise de fontes relevantes sobre o tema. A busca foi realizada em bases de dados acadêmicas, como PubMed, SciELO, Scopus e Google Scholar, priorizando estudos dos últimos cinco anos, além de relatórios de organizações de saúde e livros didáticos.

As fontes selecionadas foram analisadas criticamente, extraindo-se informações essenciais para a construção de uma argumentação fundamentada. Durante a redação, os dados foram organizados e interpretados de forma coerente, garantindo a precisão das citações conforme as normas acadêmicas, assegurando a integridade do trabalho.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O CTLA-4 (Antígeno 4 Associado a Linfócitos T Citotóxicos) é uma molécula co-inibitória que desempenha um papel crucial na regulação da resposta imune, ajudando a manter a homeostase imunológica e evitando a ativação excessiva do sistema imune, esse processo é fundamental para a prevenção de respostas autoimunes, que podem levar à destruição de tecidos saudáveis (Abbas; Lichtman; Pillai 2023). O CTLA-4 é expresso na superfície das células T ativadas e atua competindo com o CD28 pelos ligantes CD80 e CD86 nas células apresentadoras de antígenos (APCs). Essa competição resulta em sinais inibitórios que limitam a ativação das células T, impedindo sua proliferação e a produção de citocinas inflamatórias. A ativação de CTLA-4 é, portanto, essencial para regular a magnitude e a duração da resposta imune.

Além disso, o CTLA-4 também está envolvido na modulação das células T reguladoras (Tregs), que têm um papel central na manutenção da tolerância imunológica. As Tregs são essenciais para o controle de respostas imunes indesejadas, e o CTLA-4 facilita a sua função ao reforçar a supressão das respostas autoimunes, o que contribui para o equilíbrio entre ativação e inibição das células T, evitando tanto a ativação excessiva quanto a inatividade das respostas imunes (Chen; Mellman; 2017). A disfunção do CTLA-4 pode levar a um desequilíbrio, resultando em uma ativação inadequada do sistema imune, o que favorece o desenvolvimento de doenças autoimunes, como artrite reumatoide, diabetes tipo 1 e lúpus eritematoso sistêmico (Gouveia, *et al.* 2010).

Em termos de mecanismos moleculares, o CTLA-4 está intimamente relacionado com a regulação da ativação das células T. A interação entre o CTLA-4 e seus ligantes nas APCs impede a sinalização coestimuladora necessária para a ativação total das células T, essa sinalização inibitória não só impede a ativação das células T autorreativas, mas também contribui para a manutenção da memória imunológica de maneira controlada. A falha no funcionamento adequado do CTLA-4 pode comprometer esses processos e facilitar a perpetuação de inflamações crônicas (Ghaderi, 2011). Assim, o CTLA-4 emerge como um regulador vital na manutenção da tolerância imunológica e na proteção contra o desenvolvimento de autoimunidade.

Implicações do CTLA-4 nas doenças autoimunes

Em várias condições autoimunes, como artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, diabetes tipo 1 e esclerose múltipla, a falha na regulação mediada pelo CTLA-4 é um fator contribuidor significativo. Mutações no gene do CTLA-4 ou na sua expressão podem levar a uma ativação inadequada das células T, permitindo que elas ataquem os próprios tecidos do

organismo, isso ocorre porque a função inibitória do CTLA-4, que deveria limitar a ativação das células T autorreativas, é comprometida, favorecendo o desenvolvimento de inflamação crônica e lesão tecidual (Hosseini, 2020).

Além disso, em algumas doenças autoimunes, como a síndrome de poliglandular autoimune tipo 2 e o hiperparatireoidismo autoimune, há uma redução na quantidade de CTLA-4 nas células T, o que também facilita a ativação das células T autoreativas e agrava a inflamação. A deficiência de CTLA-4 também prejudica a função das células T reguladoras (Tregs), que desempenham um papel importante na supressão de respostas imunes patológicas. Terapias que bloqueiam o CTLA-4, como os inibidores de CTLA-4, têm sido exploradas no tratamento de câncer, com o objetivo de fortalecer a resposta imune contra os tumores. No entanto, o uso de tais inibidores pode paradoxalmente induzir reações autoimunes, uma vez que a inibição do CTLA-4 leva à ativação excessiva das células T, incluindo as autoreativas, isso demonstra o papel duplo do CTLA-4, que pode tanto prevenir a autoimunidade quanto ser uma via de modulação de resposta imune em terapias (Topalian; Taube; Pardoll, 2020).

Estratégias terapêuticas baseadas no CTLA-4

As estratégias terapêuticas baseadas no CTLA-4 têm sido cada vez mais exploradas devido à sua importância na modulação da resposta imunológica, sendo aplicadas tanto em tratamentos contra câncer quanto em doenças autoimunes. O CTLA-4 funciona como um regulador negativo da ativação das células T, o que significa que sua manipulação pode ser utilizada para amplificar a resposta imune em casos de câncer ou restaurar a tolerância imunológica em doenças autoimunes.

No contexto do câncer, uma das abordagens mais conhecidas é o uso de inibidores de CTLA-4, como o ipilimumabe, que bloqueia a função inibitória do CTLA-4. Essa estratégia tem mostrado resultados promissores em tipos de câncer como melanoma, câncer de pulmão e câncer renal, contribuindo para a melhoria das taxas de resposta e sobrevivência dos pacientes, ao inibir o CTLA-4, o tratamento potencializa a capacidade do sistema imunológico de reconhecer e destruir as células cancerígenas (Chen; Mellman, 2013).

Por outro lado, a modulação do CTLA-4 também pode ser aplicada no tratamento de doenças autoimunes, em doenças como artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico e diabetes tipo 1, o CTLA-4 desempenha um papel essencial na prevenção desse ataque autoimune (Hosseini, *et al.* 2020). Em casos de disfunção do CTLA-4, terapias que aumentam sua função ou estimulam as células T reguladoras (Tregs) podem ajudar a restaurar a tolerância imunológica, controlando a progressão dessas doenças. No entanto, essas abordagens terapêuticas ainda estão em fase de estudo e pesquisa.

Além disso, os inibidores de CTLA-4 também são utilizados em terapias combinadas, como em conjunto com inibidores de PD-1/PD-L1 ou quimioterapia, com o objetivo de maximizar a eficácia do tratamento. Essas combinações visam potencializar a resposta imune contra os tumores, ao mesmo tempo que buscam minimizar os efeitos adversos associados a uma ativação imunológica excessiva (Havel; Chowell; Chan, 2019).

Apesar do grande potencial dessas terapias, elas não estão isentas de riscos. A ativação excessiva do sistema imunológico, principalmente no contexto de câncer, pode levar a efeitos colaterais graves, como inflamações autoimunes que afetam tecidos saudáveis. Portanto, a modulação do CTLA-4 precisa ser cuidadosamente controlada, com um equilíbrio entre a estimulação da resposta imune e a prevenção de danos ao organismo (Taefehshokr, *et al.* 2022).

4 CONCLUSÃO

Em conclusão, o CTLA-4 desempenha um papel essencial na regulação da resposta imune, sendo um regulador negativo que evita a ativação excessiva das células T. Sua função é crucial para a manutenção da tolerância imunológica e prevenção de doenças autoimunes. A

disfunção ou deficiência do CTLA-4 está intimamente associada ao desenvolvimento de várias doenças autoimunes, como artrite reumatoide, lúpus e diabetes tipo 1, evidenciando a importância dessa molécula no controle da autoimunidade.

Além disso, as estratégias terapêuticas baseadas na modulação do CTLA-4 têm se mostrado promissoras, tanto no tratamento de câncer, por meio dos inibidores de CTLA-4, quanto no potencial tratamento de doenças autoimunes, onde a restauração da função de CTLA-4 pode melhorar a tolerância imunológica. No entanto, as abordagens terapêuticas precisam ser cuidadosamente monitoradas, pois o uso inadequado do CTLA-4 pode resultar em efeitos adversos, como reações autoimunes induzidas por terapias imunológicas.

A pesquisa sobre o CTLA-4 continua a evoluir, ampliando a compreensão de seu papel na regulação da resposta imune e suas implicações terapêuticas. Futuros estudos são necessários para explorar de maneira mais aprofundada o impacto dessas estratégias em diferentes contextos clínicos e para otimizar os tratamentos, equilibrando eficácia e segurança.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Imunologia Celular e Molecular**. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2023.

CHEN, D. S., & MELLMAN, I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. **immunity**, 39(1), 1-10 , 2013.

CHEN, D. S.; MELLMAN, I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. **Nature**, v. 541, n. 7637, p. 321-330, 2017.

GHADERI, A. CTLA4 Gene Variants in Autoimmunity and Cancer: A Comparative Review. *Iran. J. Immunol.* 2011, 8, 127–149. - GHADERI, Abbas. CTLA4 gene variants in autoimmunity and cancer: a comparative review. **Iranian Journal of Immunology**, v. 8, n. 3, p. 127-149, 2011.

GOUVEIA, S. *et al.* Síndrome poliglandular autoimune tipo 2: caracterização clínico-laboratorial e recomendações de abordagem e seguimento. **Rev Port End Diab Metab**, v. 2, p. 69-82, 2010.

HAVEL, J. J.; CHOWELL, D.; CHAN, T. A. The evolving landscape of biomarkers for checkpoint inhibitor immunotherapy. **Nature Reviews Cancer**, v. 19, n. 3, p. 133-150, 2019.

HOSSEINI, A. *et al.* CTLA-4: From mechanism to autoimmune therapy. **International immunopharmacology**, v. 80, p. 106221, 2020.

HOSSEN, M. M. *et al.* Current understanding of CTLA-4: from mechanism to autoimmune diseases. **Frontiers in immunology**, v. 14, p. 1198365, 2023.

TAEFEHSHOKR, S. *et al.* Cancer immunotherapy: Challenges and limitations. **Pathology-Research and Practice**, v. 229, p. 153723, 2022.

TOPALIAN, S. L.; TAUBE, J. M.; PARDOLL, D. M. Neoadjuvant checkpoint blockade for cancer immunotherapy. **Science**, v. 367, n. 6477, p. eaax0182, 2020.