

Impacto das proteínas de checkpoint imunológico (CTLA-4, PD-1, LAG-3, CD39/CD73) na modulação da resposta imune na hanseníase paucibacilar e multibacilar: Revisão de literatura



Artigo Original

Impact of immune checkpoint proteins (CTLA-4, PD-1, LAG-3, CD39/CD73) on the modulation of the immune response in paucibacillary and multibacillary leprosy: Literature review

Henrique Couto Teixeira¹
Alice Cedrola Rocha¹
Ana Alice Lemos Lima¹

¹Departamento de Parasitologia, Microbiologia e Imunologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil.

RESUMO

Introdução: A hanseníase é uma doença infecciosa crônica negligenciada que permanece como um grave problema de saúde pública no Brasil. A doença é causada pelo *Mycobacterium leprae* e pode progredir para formas disseminadas ligadas a falhas da resposta imune celular, caracterizadas por um perfil de exaustão linfocitária e imunossupressão. **Objetivo:** Visando aprofundar a compreensão dos mecanismos imunológicos inibitórios que levam à incapacidade do hospedeiro de controlar a doença, analisamos criticamente os estudos que avaliaram a expressão de checkpoints imunológicos, ou biomarcadores de exaustão imunológica, em células de pacientes com hanseníase paucibacilar (PB) e multibacilar (MB).

Material e Métodos: Nesta revisão de literatura, a busca estruturada combinou os biomarcadores de exaustão imunológica (CTLA-4, PD-1, LAG-3, CD39) e hanseníase nas bases de dados PubMed, Scopus, Embase, Web of Science e LILACS. Após a triagem, 19 artigos originais focados em pesquisa clínica e na expressão dos biomarcadores foram incluídos na síntese descritiva. **Resultados:** Pacientes com as formas MB apresentaram superexpressão de proteínas de checkpoint imunológico CTLA-4 e PD-1 em linfócitos T efetores e células T reguladoras (Tregs). Essas vias, em conjunto com a expansão de Tregs e células B reguladoras (Bregs), ambas produtoras de citocinas supressoras, sustentam a hiporresponsividade dos pacientes MB. Uma maior expressão do biomarcador LAG-3 em pacientes MB e o comprometimento parcial da via purinérgica (CD39/CD73) também foram evidenciados, contribuindo para o desequilíbrio imunológico. O bloqueio de checkpoints imunológicos, em especial o PD-1, se mostrou capaz de restaurar a função imune efetora. **Conclusão:** A exaustão linfocitária mediada pela expressão de múltiplas proteínas de checkpoint imunológico, principalmente CTLA-4, PD-1 e LAG-3, se mostra como um eixo significativo na imunopatogênese da hanseníase. A compreensão dos mecanismos envolvidos pode favorecer a identificação de novos biomarcadores diagnósticos e o desenvolvimento de estratégias terapêuticas imunomoduladoras com potencial para otimizar o controle da hanseníase.

Palavras-chave: Hanseníase; Imunossupressão; Biomarcadores; Proteínas de checkpoint imunológico; *Mycobacterium leprae*.

ABSTRACT

Introduction: Leprosy is a neglected chronic infectious disease that remains a serious public health problem in Brazil. The disease is caused by *Mycobacterium leprae* and can progress to disseminated forms linked to failures of the cellular immune response, characterized by a profile of lymphocyte exhaustion and immunosuppression. **Objective:** Aiming to deepen the understanding of the inhibitory immunological mechanisms that lead to the host's inability to control the disease, we critically analyzed studies that evaluated the expression of immunological checkpoints, or biomarkers of immune exhaustion, in cells from patients with paucibacillary (PB) and multibacillary (MB) leprosy. **Material and Methods:** In this literature review, the structured search combined the biomarkers of immune exhaustion (CTLA-4, PD-1, LAG-3, CD39) and leprosy in the PubMed, Scopus, Embase, Web of Science, and LILACS databases. After screening, 19 original articles focused on clinical research and biomarker expression were included in the descriptive synthesis. **Results:** Patients with MB forms showed overexpression of the immune checkpoint proteins CTLA-4 and PD-1 in effector T lymphocytes and regulatory T cells (Tregs). This pathway, together with the expansion of Tregs and regulatory B cells (Bregs), both producers of suppressive cytokines, sustains the hyporesponsiveness of MB patients. A higher expression of the LAG-3 biomarker in MB patients and the partial impairment of the purinergic pathway (CD39/CD73) were also evidenced, contributing to the immunological imbalance. Blocking exhaustion biomarkers, especially PD-1, proved capable of restoring effector immune function. **Conclusion:** Lymphocyte exhaustion mediated by the expression of multiple immune checkpoint proteins, mainly CTLA-4, PD-1 and LAG-3, emerges as a significant axis in the immunopathogenesis of leprosy. Understanding the mechanisms involved may favor the identification of new diagnostic biomarkers and the development of immunomodulatory therapeutic strategies with the potential to optimize the control of leprosy.

Keywords: Leprosy; Immunosuppression; Biomarkers; Immune Checkpoint Proteins; *Mycobacterium leprae*.

✉ Henrique Teixeira

Endereço: R. José Lourenço Kelmer, s/n,
São Pedro, Juiz de Fora, MG.
CEP: 36036-900
✉ henrique.teixeira@ufjf.br

Submetido: 13/05/2026

Aceito: 22/07/2026



INTRODUÇÃO

A hanseníase, doença infecciosa crônica de evolução lenta causada pelo *Mycobacterium leprae*, permanece como relevante problema de saúde pública, sobretudo em regiões de maior vulnerabilidade social.^{1,2} Em 2024, o Brasil permaneceu, ao lado da Índia e Indonésia, entre os países que notificaram mais de 10.000 casos novos da doença.³ Nas Américas, após a queda da detecção da hanseníase em 2020 atribuída ao impacto da pandemia de Covid-19, os casos novos aumentaram progressivamente de 19.826 em 2021 para 21.398 em 2022 e 24.773 em 2023. Nesse último ano, o Brasil concentrou 22.773 casos, correspondendo a 92% das notificações do continente.⁴ No território brasileiro, a distribuição da doença permanece heterogênea, com registro de casos em todas as unidades federadas e maiores concentrações nas regiões Centro-Oeste, Norte e Nordeste.⁵ Em conjunto, esses dados reforçam a necessidade de vigilância, investigação de contatos, diagnóstico e tratamento precoce, e melhor entendimento dos mecanismos imunológicos envolvidos na relação parasito-hospedeiro e na progressão da doença para formas clínicas mais graves. A exposição crônica ao bacilo constitui um dos principais fatores de risco na hanseníase.⁶ A doença afeta principalmente a pele e os nervos periféricos, sendo comum a ocorrência de reações hansênicas, divididas em Tipo 1 (T1R) e Tipo 2 (T2R), caracterizadas por episódios inflamatórios agudos ou subagudos que constituem importante causa de incapacidade neurológica, podendo resultar em lesões anestésicas, deformidades e incapacidades físicas permanentes.⁷

A hanseníase apresenta amplo espectro clínico-imunológico dependendo da resposta imune ao bacilo. A classificação de Ridley e Jopling⁸ definiu cinco formas clínicas da hanseníase com base na clínica, baciloscopia, resposta imune e histopatologia, sendo denominada tuberculoide (TT) a apresentação mais branda e lepromatosa (LL) a forma disseminada. Entre esses dois polos há formas intermediárias: borderline tuberculoide (BT), borderline borderline (BB) e borderline lepromatosa (BL). Em 1988 a Organização Mundial da Saúde - OMS simplificou a classificação anterior em dois grupos, para fins de controle e tratamento. Considera-se paucibacilares (PB) casos com até cinco lesões cutâneas e/ou um tronco nervoso acometido, correspondendo aos pacientes TT e BT, enquanto multibacilares (MB) são aqueles com mais de cinco lesões cutâneas e/ou mais de um tronco nervoso acometido, correspondendo aos pacientes LL e BL.⁹ Além disso, qualquer baciloscopia positiva deve ser considerada hanseníase MB.⁹ Nas formas PB, há preservação de resposta imune celular mediada por linfócitos T (LT) e predomina a resposta celular com perfil Th1, com secreção de interferon-gama (IFN- γ) e interleucina-2 (IL-2), favorecendo o controle

da infecção.¹⁰ Já nas formas MB, observa-se polarização para respostas Th2 e regulatórias, com prejuízo na resposta imune específica mediada por LT e com função exacerbada dos linfócitos B (LB) produtores de anticorpos, além de aumento das citocinas IL-4 e IL-10 e das células T reguladoras (Tregs).¹⁰ A forma intermediária (BB) é marcada por instabilidade imunológica, podendo evoluir para formas mais severas.⁸

A regulação da resposta imune na hanseníase envolve mecanismos complexos que, incapazes de conter a infecção, buscam evitar lesões teciduais e neurais decorrentes de inflamação excessiva. Um deles é o estabelecimento de um fenótipo de exaustão nos LT,¹¹ induzido pela estimulação antigênica crônica e caracterizado pela expressão de receptores inibitórios ou proteínas de checkpoint imunológico, como a proteína de Morte Celular Programada 1 (PD-1), o Antígeno-4 do Linfócito T Citotóxico (CTLA-4) e o Gene 3 de Ativação de Linfócitos (LAG-3). A maior expressão desses marcadores de exaustão, assim como a redução de moléculas coestimuladoras, correlaciona com a perda de funções efetoras dos LT, caracterizada por redução da proliferação linfocitária e da secreção de citocinas pró-inflamatórias, como o IFN- γ e o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α).¹²

Além disso, a gravidade da doença tem sido associada à expansão de células Tregs, células supressoras associadas à falha na contenção do *M. leprae*. Tregs expressam níveis elevados de CTLA-4 e PD-1, juntamente com a produção de citocinas inibitórias, como a IL-10 e o fator transformador de crescimento-beta (TGF- β), contribuindo para a supressão da resposta imunológica e inflamatória contra o bacilo.¹³ Embora representem estratégias do hospedeiro para limitar danos pela resposta imunológica exacerbada, a expressão de *checkpoints* imunológicos em linfócitos correlaciona com o estabelecimento de um perfil imunológico hiporresponsivo. Essa condição, ainda que inicialmente protetora, é explorada de maneira oportunista pelo *M. leprae* como eficiente forma de evasão imune, que favorece a persistência do patógeno e a progressão para formas clínicas mais graves da hanseníase.¹³ Em conjunto, o perfil imunológico observado na hanseníase reflete mecanismos semelhantes aos observados em tumores, nos quais a exaustão de LT e a supressão imune favorecem o escape da vigilância imunológica.^{14,15}

Os marcadores de exaustão mais estudados na hanseníase são CTLA-4 e PD-1. O CTLA-4, homólogo à molécula coestimuladora CD28, compete pelos ligantes CD80 (B7-1) e CD86 (B7-2). Ao diminuir a coestimulação e bloquear a ativação linfocitária, o CTLA-4 contribui para a supressão da resposta imune ao *M. leprae*.¹⁶ De forma complementar, o PD-1, ao interagir com os receptores PD-L1 e PD-L2, presentes em células apresentadoras de antígeno (APC), reduz a ativação de células T e a produção de citocinas, podendo também induzir a apoptose em LT.^{16,17} Outro *checkpoint* relevante

é o LAG-3. Com múltiplas funções biológicas, o receptor LAG-3 pode se ligar ao MHC-II e a outros ligantes, como o complexo TCR:CD3, inibindo a transdução de sinais envolvidos na secreção de citocinas e na proliferação de LT.¹⁸ Mais recentemente, também tem ganhado destaque a expressão da ectonucleotidase CD39 em Tregs, que, em conjunto com o CD73, converte o ATP extracelular (inflamatório) em adenosina (anti-inflamatório). Essa conversão durante a apresentação de antígenos por LT leva a efeitos inibitórios e antiproliferativos.¹⁹

Tendo em vista a escassez de dados relacionando as formas clínicas da hanseníase e a expressão de marcadores de exaustão, a presente revisão tem como objetivo avaliar a participação de proteínas de checkpoint imunológico, CTLA-4, PD-1, LAG-3 e CD39/CD73 na modulação da resposta imune frente ao *M. leprae* em pacientes paucibacilares e multibacilares. Este estudo contribui para o conhecimento de potenciais biomarcadores diagnósticos, podendo estimular o desenvolvimento de novas terapias para a hanseníase.

MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho trata-se de uma revisão integrativa de literatura, com caráter descritivo e abordagem qualitativa, na qual analisamos criticamente a influência dos marcadores de exaustão imunológica na modulação da resposta imune na hanseníase. Buscou-se compreender como esses biomarcadores contribuem para o perfil supressor observado na doença e discutir suas implicações clínicas, especialmente na diferenciação entre formas multibacilares e paucibacilares.

A seleção de artigos foi guiada com base nas diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses 2020* (PRISMA 2020),²⁰ conduzida por busca bibliográfica estruturada nas

bases de dados PubMed, Scopus, Embase, Web of Science e LILACS. A estratégia de pesquisa combinou os descritores: (PD-1 OR CTLA-4 OR CD39 OR LAG-3) AND (LEPROSY) AND (T CELLS OR B CELLS) e descritores controlados (MeSH e Entree), com adaptações específicas para cada base. A busca foi realizada em março de 2025 e não foram aplicadas restrições quanto ao período de publicação.

A busca inicial identificou 137 artigos, distribuídos da seguinte forma: PubMed (27), Scopus (34), Embase (49), Web of Science (25) e LILACS (2). Após a remoção de duplicatas no EndNote, 57 registros foram triados por título e resumo em planilhas do Excel, com avaliação independente por três revisores e resolução de conflitos por consenso, resultando na seleção de 25 artigos para leitura integral. Foram considerados critérios de exclusão: estudos em modelos animais, trabalhos sem dados originais sobre esses biomarcadores, artigos sem relação direta com hanseníase e os marcadores de exaustão selecionados, revisões de literatura, editoriais e cartas. Foram incluídos artigos de pesquisa clínica que abordassem a relação entre PD-1, CTLA-4, LAG-3 e/ou CD39 e a hanseníase, com foco na expressão em linfócitos T e B. Após aplicação dos critérios de elegibilidade, 19 artigos originais foram incluídos. A Figura 1 descreve o processo de seleção dos estudos. A extração de dados foi feita em planilhas do Excel a partir da leitura integral dos artigos, contemplando ano de publicação, amostras, métodos de detecção e principais resultados. Uma síntese dos dados foi organizada de forma descritiva e os estudos foram apresentados em ordem cronológica para evidenciar a evolução do conhecimento sobre esses marcadores na hanseníase (Apêndice A).

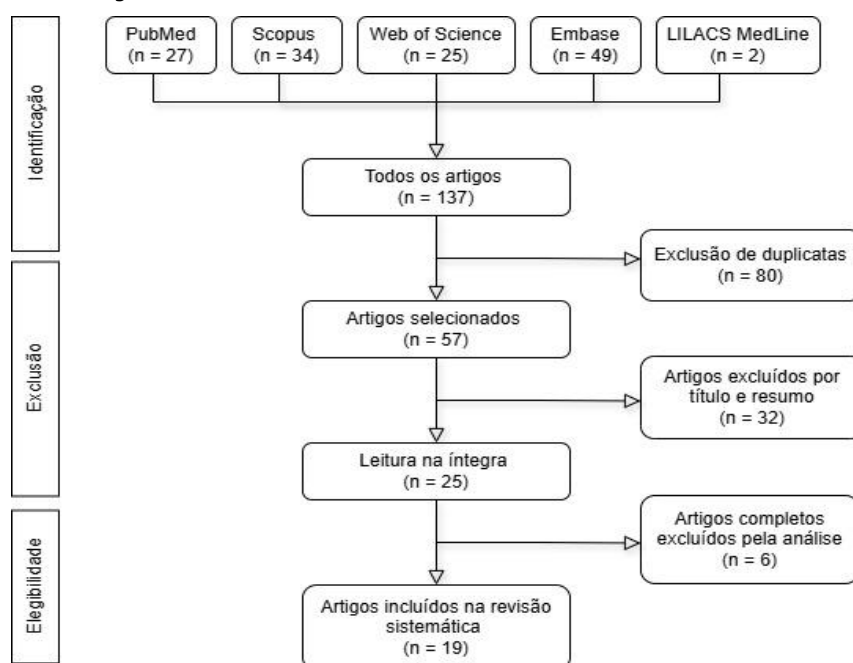


Figura 1: Fluxograma do processo de seleção dos estudos. "n" = número de artigos selecionados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Estudos iniciais envolvendo moléculas coestimuladoras e reguladoras

A compreensão da imunopatogênese da hanseníase evoluiu consideravelmente nas últimas décadas, revelando uma rede complexa de vias coestimuladoras, moléculas inibitórias e populações celulares reguladoras que modulam o desfecho clínico da infecção pelo *M. leprae*.

Os primeiros sinais envolvidos na ativação dos LT requerem o reconhecimento de antígeno e coestimulação. As interações entre moléculas coestimuladoras, envolvendo o receptor CD28, presente nos LT, e as moléculas B7-1 (CD80) e B7-2 (CD86) presentes em APCs (macrófagos, células dendríticas e linfócitos B), são essenciais para a ativação dos LT frente a diversos patógenos, incluindo o *M. leprae*, resultando em sinais positivos que induzem a produção de citocinas, a proliferação e a geração de células efetoras.²¹ Schlienger et al. observaram que nos LT CD4⁺ presentes nas lesões de pele de pacientes PB, há alta expressão de CD28 e de B7-1 e B7-2, enquanto que em pacientes MB ocorre superexpressão do receptor inibitório CTLA-4. Isso evidencia o papel das moléculas coestimuladoras na regulação da resposta imune, preservando a resposta dos LT frente ao *M. leprae* nas formas PB, e mostra o impacto de moléculas inibitórias, associadas à resposta imune ineficaz na forma MB.²¹ Destacando a importância das moléculas coestimuladoras na ativação dos LT, o bloqueio de B7-1 e B7-2, em especial B7-1, com anticorpos específicos, suprimiu completamente a proliferação de LT.^{21,22} Além disso, foi observado reversão da anergia quando LT CD4⁺ foram estimulados *in vitro* com antígenos do *M. leprae* na presença de dois imunomoduladores (murabutide e peptídeo Trat) em sistema de entrega lipossomal, resultando em maior produção de IFN- γ e aumento da expressão de B7-1, B7-2 e CD28, acompanhado de diminuição de CTLA-4.²²

Reforçando a hipótese de que a expressão diferencial de moléculas coestimuladoras e inibitórias pode contribuir para o desfecho da infecção pelo *M. leprae*, Palermo et al.²³ observaram que apenas pacientes PB apresentavam aumento da expressão de CD28 e B7-2 em LT, e que a exposição crônica a antígenos do *M. leprae* aumenta a expressão de PD-1 e o estado de tolerância ao bacilo, a partir da inibição de linfócitos efetores, associado ao desenvolvimento de formas disseminadas MB. Kumar et al.,²⁴ por sua vez, propuseram que o aumento da expressão de TGF- β e CTLA-4 em pacientes MB pode estar associado ao aumento de Cbl-b (Casitas Linfoma de linhagem B proto-oncogene B), um regulador negativo da sinalização de LT que contribui para a hiporresponsividade dessas

células. O tratamento com anti-TGF- β e a inibição de CTLA-4 por silenciamento genético (siCTLA-4) reduziu a expressão de Cbl-b, e foi associado à produção de IL-2 e ao aumento da proliferação de LT. Foi sugerido que a redução da expressão de Cbl-b pode representar uma estratégia para reverter a hiporresponsividade de LT na hanseníase.²⁴

Palermo et al.²⁵ complementam esses achados ao observar que pacientes com hanseníase MB apresentam maior frequência de células T reguladoras (CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺), acompanhado por maior expressão *in situ* de IL-10 e CTLA-4, além de menores níveis de IFN- γ e respostas linfoproliferativas reduzidas. Em contraste, pacientes com hanseníase PB apresentaram respostas linfoproliferativas vigorosas, níveis aumentados de IFN- γ , menor frequência de Tregs e menor expressão de CTLA-4, sendo capazes de limitar o crescimento do *M. leprae*. Em concordância, Kumar et al.²⁶ demonstraram maior expressão do fator de transcrição FoxP3 em Tregs de pacientes MB, bem como a ligação de FoxP3 às regiões promotoras dos genes CTLA-4 e CD25 (receptor para IL-2), associado à sua natureza de ativador transcrricional envolvendo atividades imunossupressoras ligadas à inibição funcional de APCs e privação de IL-2, reduzindo a resposta proliferativa dos LT. O tratamento de células mononucleares de sangue periférico (PBMcs) de pacientes MB com siFoxP3, molécula capaz de inibir a transcrição do gene FoxP3, resultou na regulação negativa dos genes CTLA-4 e CD25. Além disso, a superexpressão de miR-155, um microRNA multifuncional, foi considerada como principal fator que leva à proliferação e à sobrevivência prolongada de Tregs em estágios avançados da hanseníase.²⁶

Lima et al.¹³ também relataram aumento da expressão de CTLA-4 e PD-1 em células Treg FoxP3⁺ de pacientes com hanseníase MB, em comparação com pacientes PB. Os autores observaram reduzida produção de IFN- γ e TNF- α na presença de células Treg de pacientes MB.¹³ Tarique et al.,²⁷ por sua vez, observaram maior frequência de células B PD-L1⁺ produtoras de IL-10, denominadas células B reguladoras (Bregs), em pacientes MB. Em ensaios de cocultura, Bregs promoveram a conversão de LT efetores em Tregs, aumentando a expressão de FoxP3 e PD-1, assim como induzindo a produção de citocinas imunossupressoras (IL-10 e TGF- β).

Em conjunto, os estudos indicam que as vias CTLA-4 e PD-1 estão envolvidas em mecanismos regulatórios na hanseníase, associadas à modulação da resposta de LT, à presença de Tregs, citocinas imunossupressoras e ao perfil de imunossupressão/exaustão, especialmente nas formas multibacilares da hanseníase.

O impacto dos estudos envolvendo o PD-1 na hanseníase

A via PD-1/PD-L1 participa como mecanismo central na exaustão linfocitária, com papel importante na hiporresponsividade imune e na disseminação bacilar, especialmente nas formas MB.^{13,28} Tem sido descrito haver alta expressão de PD-1 em Tregs e de PD-L1 em APCs, além de elevada produção de citocinas anti-inflamatórias, como IL-10, TGF- β e IL-35, por Tregs e Bregs de pacientes com hanseníase MB.^{17,28}

Foi descrito que o aumento de PD-1 em LT e em células NK e de PD-L1 em APCs de pacientes MB correlaciona com uma maior expressão de receptores do tipo toll (TLR2 e TLR4). TLRs podem detectar compostos derivados de micobactérias estruturalmente conservados, como lipoproteínas, ativando a produção de citocinas e outras funções efetoras das células T, importante para superar a carga infecciosa de *M. leprae* no hospedeiro, mas não tendo desempenho eficiente frente à alta expressão de PD-1/PD-L1.²⁹ Em concordância, o bloqueio da via PD-1/PD-L1 melhorou a ativação imune, aumentando a produção e liberação das citocinas inflamatórias IFN- γ e TNF- α e causando reversão parcial da anergia em pacientes com hanseníase.^{11,29}

Mi et al,³⁰ verificaram apenas tendência de aumento de PD-1 em LT presentes nas lesões de pacientes multibacilares. Os autores também observaram, em experimentos *in vitro*, uma maior expressão de apolipoproteína E (APOE) em macrófagos após infecção com o *M. leprae*, destacando seu possível papel imunossupressor.³⁰ Em concordância, elevado número de macrófagos com perfil anti-inflamatório, denominados M2 (CD68+ CD163+), e Tregs FoxP3+ foram descritos nas lesões de pele de pacientes MB, correlacionando com a presença de macrófagos espumosos e alta expressão de IL-10.^{31,32} Já Tarique et al,³³ observaram que Tregs PD-1+ produzem menos IL-10 que Tregs PD-1-, sendo que o bloqueio de PD-1 aumentou a atividade das Tregs e a secreção de IL-10. Chaves et al¹⁹ complementam esses achados ao encontrar maior frequência de Tregs PD-1+ em pacientes com hanseníase, associada a menor produção de IL-10 por Tregs de pacientes MB. A maior expressão de Tregs IL-10+ observada em pacientes PB, pode estar associada com menor disseminação da infecção e reduzida imunopatologia.¹⁹ Chaves et al.¹⁹ relacionaram a expressão de IL-10 com a de CD95L (FasL), uma proteína envolvida na indução de morte celular programada (apoptose), associando isso com melhor controle de respostas imunes em pacientes PB. Outra via de apoptose, envolvendo PD-1 e PD-L1, pode afetar a atividade de células efetoras e o controle da infecção, sendo citado como tendo maior expressão em pacientes MB.¹⁹

De forma geral, os estudos convergem ao indicar que o eixo PD-1/PD-L1 está envolvido na hiporresponsividade celular de pacientes MB, relacionada ao aumento na expressão de marcadores de exaustão, e na persistência bacilar associada à presença de células reguladoras. A variação nos achados, como a elevação

ou redução da produção de IL-10,^{19,33} provavelmente reflete diferenças metodológicas e populacionais. Apesar dessas variações,²⁸ há consenso de que o bloqueio da via PD-1/PD-L1 restaura funções efetoras, sustentando seu potencial como alvo terapêutico para complementar o tratamento de pacientes com hanseníase.

Estudos envolvendo os marcadores LAG-3 e CD39/CD73

O receptor inibitório LAG-3 tem sido investigado no contexto da resposta imune na hanseníase, com estudos avaliando sua expressão em diferentes formas clínicas da doença. Independentemente da idade, pacientes MB apresentaram maior expressão de LAG-3 em lesões cutâneas, associado a respostas efetoras mais fracas de linfócitos T contra o *M. leprae* em comparação com pacientes PB.³⁴

De forma complementar, Mi et al.³⁰ observaram maior expressão de LAG-3 e TIGIT (receptor imunológico de células T com domínios Ig e ITIM) em células T CD8+ presentes em lesões de pacientes MB, associado a um estado de exaustão dessas células. O TIGIT é um receptor inibitório, um outro *checkpoint* imunológico presente em células NK (*natural killer*) e Tregs, capaz de sinergizar com o PD-1 na inibição de receptores de ativação, como o CD226, estando envolvido no combate a tumores e infecções.³⁵ Em concordância, Castro et al.¹¹ observaram aumento de LAG-3 em biópsias de pacientes com hanseníase lepromatosa e maior expressão de LAG-3 em células totais e em linfócitos CD3+ de pacientes MB. Esses resultados evidenciam aumento da expressão de LAG-3 em formas mais graves da hanseníase, bem como sua associação com alterações na resposta de LT.

As ectonucleotidases CD39 e CD73 são expressas em células imunes e também desempenham importante papel na regulação da resposta inflamatória e na imunossupressão envolvendo sinalização purinérgica.¹⁹ No contexto tumoral, altos níveis de CD39 foram relatados em câncer de pulmão e câncer pancreático.³⁶ Na hanseníase, entretanto, células CD39+ não foram detectadas na maioria dos tecidos cutâneos isolados de pacientes multibacilares.³¹ Chaves et al.¹⁹ também não encontraram diferenças na expressão de CD39 em Tregs entre indivíduos não infectados e pacientes com hanseníase, embora uma menor capacidade regulatória envolvendo reduzida expressão de CD73 foi detectada em pacientes com hanseníase. Assim, apesar da ação do CD39/CD73 no controle de respostas proliferativas e inflamatórias no contexto tumoral,³⁶ seu papel na hanseníase ainda é pouco conhecido.

Estados reacionais da hanseníase podem ser desencadeados por falhas na regulação

Os episódios reacionais são manifestações inflamatórias agudas e abruptas que ocorrem em pelo

menos 50% dos pacientes com hanseníase e são os principais responsáveis pelas sequelas neurológicas.³⁷ A reação tipo 1 (T1R), ou reação reversa, ocorre sobretudo em formas borderline e resulta da exacerbação de respostas celulares Th1 contra o bacilo, levando a inflamação granulomatosa e dano neural.³⁸ Já a reação tipo 2 (T2R), ou eritema nodoso hansênico, manifesta-se especialmente em pacientes multibacilares e é mediada por imunocomplexos e por alterações celulares, como a redução de Tregs e o aumento de citocinas pró inflamatórias, cursando com manifestações sistêmicas e dor severa.³⁸

Geluk et al.³⁷ fizeram um estudo prospectivo longitudinal das respostas imunológicas de um paciente com hanseníase MB e observaram que, com o desencadeamento da reação T1R, ocorreram manifestações clínicas severas, como paralisia de nervos periféricos, anestesia em extremidades e lesões inflamatórias cutâneas. A ruptura imunológica caracterizou-se por redução da expressão de CD39 em LT e menor produção de IL-10 em PBMCs, o que indica perda de mecanismos que normalmente ajudariam a conter a inflamação. Adicionalmente, houve elevação das citocinas pró-inflamatórias IFN- γ e IL-17, o que

reforça sua participação no dano tecidual.³⁷

Estudando a reação T2R, Vieira et al.³⁸ demonstraram que essa reação está associada à redução acentuada da frequência de Tregs no sangue periférico e nas lesões cutâneas, além de aumento de IL-17 e redução de TGF- β nas lesões, compondo um ambiente pró-inflamatório que cursa com infiltrados de neutrófilos, compatível com respostas Th17. Além disso, as Tregs apresentaram níveis baixos de CTLA-4, sugerindo que não apenas a quantidade, mas também a qualidade imunossupressora dessas células estaria comprometida. Já no estudo da reação T1R, ocorreu aumento significativo da quantidade de Tregs em relação ao momento anterior ao estado reacional, além de redução de IL-17,³⁸ contrariando outros achados.³⁷ A análise da molécula CD39 realizada por Vieira et al.³⁸ não identificou diferenças significativas entre pacientes T1R, T2R e controles.

Esses resultados indicam que mecanismos distintos sustentam a desregulação imunológica em cada tipo de reação hansênica, o que ajuda a entender as diferenças nas manifestações clínicas entre T1R e T2R. Além disso, é possível concluir que os achados ainda são escassos e insuficientes para gerar conclusões definitivas

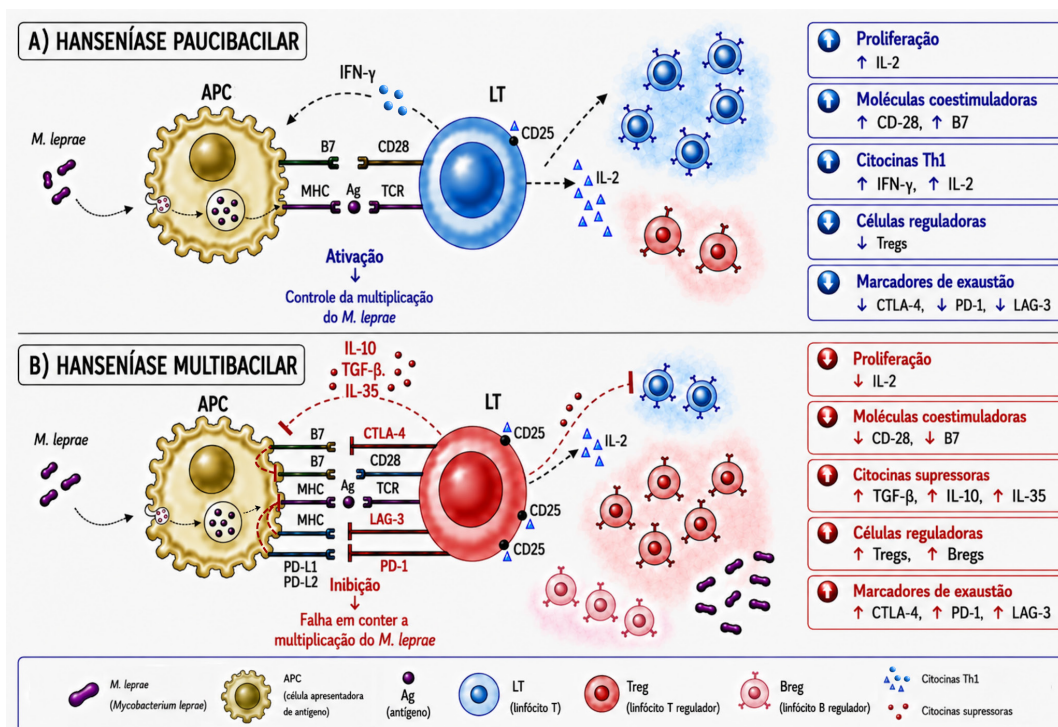


Figura 2: Características da ativação dos Linfócitos T (LT) na hanseníase paucibacilar (PB) e multibacilar (MB). A- A forma clínica PB se caracteriza por baixa carga bacilar consequência da ativação efetiva de LT por células APC, envolvendo o reconhecimento de antígenos do *M. leprae* ligados ao MHC e a interação das moléculas coestimuladoras B7 (B7-1/B7-2) e CD28. A interação APC-LT induz a proliferação de LT na presença de IL-2 e de receptores para IL-2 (CD25), gerando células Th1 produtoras de IFN- γ , capazes de controlar a multiplicação dos bacilos. Além disso, nas formas PB há menor número de células Tregs e menor expressão dos marcadores de exaustão CTLA-4, PD-1 e LAG-3. B- A forma MB se caracteriza por alta carga bacilar associada ao aumento de Tregs e Bregs, com diminuição de moléculas coestimuladoras, maior expressão de marcadores de exaustão e de citocinas supressoras (IL-10, TGF- β , IL-35), levando a falhas na ativação e proliferação de LT efetores e na capacidade de conter a multiplicação do *M. leprae*. APC = célula apresentadora de antígeno; MHC = complexo principal de histocompatibilidade; IL-2 = interleucina-2; IFN- γ = interferon-gama; Th1 = células T helper do tipo 1; Tregs = linfócitos T reguladores; Bregs = linfócitos B reguladores; TGF- β = fator de crescimento transformador beta; CTLA-4 = antígeno-4 associado ao linfócito T citotóxico; PD-1 = proteína de morte celular programada 1; LAG-3 = gene 3 de ativação de linfócitos.

acerca do papel das células Tregs e da molécula CD39 nos estados reacionais.

Em conjunto, os artigos avaliados neste estudo indicam que mecanismos envolvendo uma maior expressão de proteínas de checkpoint imunológico (CTLA-4, PD-1, LAG-3) em células T e B reguladoras, além da produção de citocinas imunossupressoras (IL-10, TGF- β , IL-35) tem um papel relevante na modulação da resposta imune, podendo conduzir ao agravamento da hanseníase característico das formas MB. A Figura 2 ilustra esse cenário, indicando que em pacientes PB a interação APC-LT, envolvendo o reconhecimento de antígenos e a sinalização entre moléculas coestimuladoras, induz a proliferação de LT na presença de IL-2 e de receptores para IL-2 (CD25), gerando células Th1 produtoras de IFN- γ , capazes de controlar a multiplicação dos bacilos. Já em pacientes MB há falhas em conter a multiplicação do *M. leprae* associadas à elevada expressão de marcadores de exaustão e ao aumento de células Tregs e Bregs e de citocinas supressoras, reduzindo a capacidade do sistema imunológico de controlar a infecção.

CONCLUSÃO

Este artigo evidencia que a hanseníase é marcada não apenas pelo desequilíbrio entre respostas Th1 e Th2, mas também pela participação de diferentes vias inibitórias que sustentam a exaustão linfocitária. Proteínas de checkpoint imunológico como CTLA-4,^{13,24} PD-1^{19,23} e LAG-3^{30,34} destacam-se como fortes moduladores da hiporresponsividade presente em formas multibacilares, em sinergia com células Tregs e Bregs produtoras de IL-10, TGF- β e IL-35, havendo também, neste contexto, a participação de outros personagens como macrófagos M2 e outras moléculas reguladoras.^{17,24,27,31} Diversos estudos têm mostrado que o bloqueio de proteínas de checkpoint imunológico e/ou moléculas reguladoras/supressoras pode modular a patogênese na hanseníase.^{11,13,24,27,29} Esses estudos apontam para o desenvolvimento de novas imunoterapias, potencialmente capazes de restabelecer a resposta de células T efectoras, levando à reativação de respostas imunológicas inata e adaptativa eficientes no controle da infecção pelo *M. leprae*. Entretanto, novas pesquisas são necessárias para validar novos alvos como biomarcadores no diagnóstico de formas PB e MB, e seu potencial para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas, à semelhança do que já ocorre no tratamento do câncer.

DECLARAÇÃO DE USO DE INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL

Durante a preparação deste trabalho, os autores usaram a ferramenta de inteligência artificial Chat GPT para a conversão da ilustração esquemática

originalmente elaborada à mão pelos autores, em representação gráfica digital correspondente à Figura 2 do artigo. Depois de usar esta ferramenta, os autores editaram o conteúdo conforme necessário e assumiram total responsabilidade pelo conteúdo da publicação.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde (BR). Hanseníase [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde. [citado em 2026 Jul. 8]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/h/hanseniaze>.
2. Matos AMF, Coelho ACO, Araújo LPT, Alves MJM, Baquero OS, Duthie MS et al. Assessing epidemiology of leprosy and socio-economic distribution of cases. *Epidemiol Infect*. 2018 Oct; 146(14):1750-55. DOI: 10.1017/S0950268818001814.
3. World Health Organization. Leprosy [Internet]. Geneva: World Health Organization. 2026 Jan 23 [citado em 2026 Jul. 8]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leprosy>.
4. Pan American Health Organization. Hanseníase [Internet]. Washington (DC): PAHO; [citado em 2026 Jul. 8]. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/hanseniaze>.
5. Ministério da Saúde (BR). Situação epidemiológica: hanseníase [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde. [citado em 2026 Jul. 8]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/h/hanseniaze/situacao-epidemiologica>.
6. Moet FJ, Pahan D, Schuring RP, Oskam L, Richardus JH. Physical distance, genetic relationship, age, and leprosy classification are independent risk factors for leprosy in contacts of patients with leprosy. *J Infect Dis*. 2006; 193(3):346-53. DOI:10.1086/499278.
7. Chen KH, Lin CY, Su SB, Chen KT. Leprosy: A review of epidemiology, clinical diagnosis, and management. *J Trop Med*. 2022; 2022:8652062. DOI: 10.1155/2022/8652062.
8. Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity [Internet]. A five-group system. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 1966; 34(3):255-73.
9. World Health Organization. WHO Expert Committee on Leprosy: eighth report. Geneva: World Health Organization [Internet]. 2012 [citado em 2026 Jul. 8]. (WHO Technical Report Series, No. 968). Disponível em: <https://iris.who.int/items/da598737-ff32-4d11-b679-e5033641cadd>.
10. Silva MJA, Silva CS, Brasil TP, Alves AK, dos Santos EC, Frota CC, et al. An update on leprosy immunopathogenesis: systematic review. *Front Immunol*. 2024; 15:1416177. DOI:

10.3389/fimmu.2024.1416177.

11. Castro KKG, Silva PHL, Lara FA, Mendes MA, Leal-Calvo T, Leal JMP, et al. The role of cell exhaustion in lepromatous leprosy. *J Immunol.* 2025; 214(7):1.517-28. DOI: 10.1093/jimmun/vkaf056.
12. Wherry EJ, Kurachi M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion. *Nat Rev Immunol.* 2015; 15(8):486-99. DOI: 10.1038/nri3862.
13. Lima HR, Gasparoto TH, de Souza Malaspina TS, Marques VR, Vicente MJ, Marcos EC, et al. Immune checkpoints in leprosy: immunotherapy as a feasible approach to control disease progression. *Front Immunol.* 2017; 8:1724. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01724.
14. Park AJ, Rendini T, Martiniuk F, Levis WR. Leprosy as a model to understand cancer immunosurveillance and T cell anergy. *J Leukoc Biol.* 2016; 100(1):47-54. DOI: 10.1189/jlb.5RU1215-537RR.
15. Teixeira HC, Dias LS, Menão TL, Oliveira EE. Proteínas de checkpoint imunológico como novo alvo da imunoterapia contra o câncer: revisão da literatura. *HU Revista.* 2019; 45:325-33. DOI: 10.34019/1982-8047.2019.v45.28820.
16. Nakamoto N, Cho H, Shaked A, Olthoff K, Valiga ME, Kaminski M, et al. Synergistic Reversal of Intrahepatic HCV-Specific CD8 T Cell Exhaustion by Combined PD-1/CTLA-4 Blockade. *PLoS Pathogens.* 2009 Feb 27; 5(2):e1000313. DOI: 10.1371/journal.ppat.1000313.
17. Tarique M, Saini C, Naqvi RA, Khanna N, Rao DN. Increased IL-35 producing Tregs and CD19+IL-35+ cells are associated with disease progression in leprosy patients. *Cytokine.* 2017; 91:82-8. DOI: 10.1016/j.cyto.2016.12.011.
18. Chocarro L, Blanco E, Zuazo M, Arasanz H, Bocanegra A, Fernández-Rubio L et al. Understanding LAG-3 Signaling. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(10):5282. DOI: 10.3390/ijms22105282.
19. Chaves AT, Ribeiro-Junior AF, Lyon S, Medeiros NI, Cassirer-Costa F, Paula KS et al. Regulatory T cells: friends or foe in human *Mycobacterium leprae* infection? *Immunobiology.* 2018; 223(4-5):397-404. DOI:10.1016/j.imbio.2017.11.002.
20. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021; 372:n71. DOI: 10.1136/bmj.n71.
21. Schlienger K, Uyemura K, Jullien D, Sieling PA, Rea TH, Linsley PS et al. B7-1, but not CD28, is crucial for the maintenance of the CD4+ T cell responses in human leprosy. *J Immunol.* 1998; 161(5):2407-2413. DOI: 10.4049/jimmunol.161.5.2407.
22. Sridevi K, Neena K, Chitralekha KT, Arif AK, Tomar D, Rao DN. Expression of costimulatory molecules (CD80, CD86, CD28, CD152), accessory molecules (TCR $\alpha\beta$, TCR $\gamma\delta$) and T cell lineage molecules (CD4+, CD8+) in PBMC of leprosy patients using *Mycobacterium leprae* antigen (MLCWA) with murabutide and T cell peptide of Trat protein. *Int Immunopharmacol.* 2004; 4(1):1-14. DOI: 10.1016/j.intimp.2003.09.001.
23. Palermo ML, Trindade MÂB, Duarte AJS, Cacere CR, Benard G. Differential expression of the costimulatory molecules CD86, CD28, CD152 and PD-1 correlates with the host-parasite outcome in leprosy. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2012; 107(Suppl 1):167-73. DOI: 10.1590/s0074-02762012000900024.
24. Kumar S, Naqvi RA, Khanna N, Pathak P, Rao DN. The immune responses in the progression of leprosy via molecular cross-talks of TGF- β , CTLA-4 and Cbl-b. *Clin Immunol.* 2011; 141(2):133-42. DOI: 10.1016/j.clim.2011.06.007.
25. Palermo ML, Pagliari C, Trindade MÂB, Yamashitafuji TM, Duarte AJS, Cacere CR et al. Increased expression of regulatory T cells and down-regulatory molecules in lepromatous leprosy. *Am J Trop Med Hyg.* 2012; 86(5):878-83. DOI: 10.4269/ajtmh.2012.12-0088.
26. Kumar S, Naqvi RA, Ali R, Rani R, Khanna N, Rao DN. FoxP3 provides competitive fitness to CD4+CD25+ T cells in leprosy patients via transcriptional regulation. *Eur J Immunol.* 2014; 44(2):431-39. DOI: 10.1002/eji.201343649.
27. Tarique M, Naz H, Kurra SV, Saini C, Naqvi RA, Rai R et al. Interleukin-10 producing regulatory B cells transformed CD4+CD25- into Tregs and enhanced regulatory T cell function in human leprosy. *Front Immunol.* 2018; 9:1636. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01636.
28. Sadhu S, Khaitan BK, Joshi B, Sengupta U, Nautiyal AK, Mitra DK. Reciprocity between regulatory T cells and Th17 cells: relevance to polarized immunity in leprosy. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016; 10(1):e0004338. DOI: 10.1371/journal.pntd.0004338.
29. Sadhu S, Kumar S, Mitra DK, Joshi B. Activated TLR2/4-positive T cells boost cell exhaustion during lepromatous leprosy infection via PD-1 upregulation. *Heliyon.* 2022; 8(11):e11633. DOI: 10.1016/j.heliyon.2022.e11633.
30. Mi Z, Wang Z, Xue X, Liu T, Wang C, Sun L et al. The immune-suppressive landscape in lepromatous leprosy revealed by single-cell RNA sequencing. *Cell Discov.* 2022; 8:2. DOI:10.1038/s41421-021-00353-3.
31. Bobosha K, Wilson L, van Meijgaarden KE, Bekele Y, Zewdie M, van der Ploeg-van Schip JJ et al. T-cell regulation in lepromatous leprosy. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014; 8(4):e2773. DOI: 10.1371/journal.pntd.0002773.

32. Montoya D, Cruz D, Teles RM, Lee DJ, Ochoa MT, Krutzik SR et al. Divergences of macrophage phagocytic and antimicrobial programs in leprosy. *Cell Host Microbe*. 2009; 6:343-53. DOI: 10.1016/j.chom.2009.09.002.
33. Tarique M, Naz H, Suhail M, Turan A, Saini C, Muhammad N et al. Differential expression of programmed death 1 (PD-1) on various immune cells and its role in human leprosy. *Front Immunol*. 2023; 14:1138145. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1138145.
34. da Silva PHL, de Castro KKG, Mendes MA, Leal-Calvo T, Leal JMP, Nery JAC, et al. Presence of senescent and memory CD8+ leukocytes as immunosenescence markers in skin lesions of elderly leprosy patients. *Front Immunol*. 2021; 12:647385. DOI: 10.3389/fimmu.2021.647385.
35. Cui H, Hamad M, Elkord E. TIGIT in cancer: from mechanism of action to promising immunotherapeutic strategies. *Cell Death Dis*. 2025; 16:664. DOI:10.1038/s41419-025-07984-4.
36. Moesta AK, Li XY, Smyth MJ. Targeting CD39 in cancer. *Nat Rev Immunol*. 2020; 20(12):739-755. DOI:10.1038/s41577-020-0376-4.
37. Geluk A, van Meijgaarden KE, Wilson L, Bobosha K, van der Ploeg-van Schip JJ, van den Eeden SJF et al. Longitudinal immune responses and gene expression profiles in type 1 leprosy reactions. *J Clin Immunol*. 2014;34(2):245-255. DOI:10.1007/s10875-013-9979-x.
38. Vieira AP, Trindade MÂB, Pagliari C, Avancini J, Sakai-Valente NY, Duarte AJS et al. Development of type 2, but not type 1, leprosy reactions is associated with a severe reduction of circulating and in situ regulatory T-cells. *Am J Trop Med Hyg*. 2016; 94(4):721-27. DOI:10.4269/ajtmh.15-0673.