

CÉLULAS T REGULADORAS: REVOLUÇÃO NA IMUNOLOGIA E CONTRIBUIÇÕES PARA A SOCIEDADE

REGULATORY T CELLS: A REVOLUTION IN IMMUNOLOGY AND CONTRIBUTIONS TO SOCIETY

<https://doi.org/10.5281/zenodo.18019614>

GABRIELLA CAROLINA SCALICE CHIARI¹

¹ Mestre em Imunologia Básica e Aplicada pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP-USP). Pós-graduada em Biomedicina Estética pela Faculdade de Tecnologia em Saúde (FATESA). Bacharela em Ciências Biomédicas pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP-USP).

Centro Universitário Unifafibe (Unifafibe)

gabriellacschiari@gmail.com

RESUMO

Este artigo investiga os avanços no entendimento das células T reguladoras (Tregs) e suas aplicações terapêuticas. A revisão bibliográfica descritiva e analítica analisou publicações de 1960 a 2025 em bases de dados como PubMed, Scopus, Web of Science e Google Scholar, focando em mecanismos de diferenciação, função imunossupressora e regulação por FoxP3. Tendo em vista que as Tregs desempenham papel central na tolerância imunológica, prevenção de autoimunidade e imunoterapias, este trabalho busca sintetizar descobertas históricas e atuais para orientar futuras estratégias terapêuticas.

Palavras-Chave: Tregs, células T reguladoras, FoxP3

ABSTRACT

This article investigates advances in the understanding of regulatory T cells (Tregs) and their therapeutic applications. The descriptive and analytical literature review analyzed publications from 1960 to 2025 in databases such as PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar, focusing on differentiation mechanisms, immunosuppressive function, and FoxP3 regulation. Given that Tregs play a central role in immune tolerance, the prevention of

autoimmunity, and immunotherapies, this work aims to synthesize historical and current findings to guide future therapeutic strategies.

Keywords: Tregs, regulatory T cells, FoxP3.

Introdução

O sistema imunológico é caracterizado por sua complexidade e capacidade de resposta adaptativa frente a agentes patogênicos e desafios imunológicos. Entre os elementos centrais dessa rede, os linfócitos T desempenham tarefas na coordenação e execução das respostas imunes (Miceli et al., 1993).

Nos últimos anos, avanços significativos na imunologia revelaram a existência de subpopulações especializadas de linfócitos T com funções regulatórias, denominadas células T reguladoras (Tregs) (Sakaguchi et al., 1995). Estas células, identificadas inicialmente pelo marcador CD25 e posteriormente caracterizadas pela expressão do fator de transcrição FoxP3, desempenham funções essenciais na manutenção da tolerância imunológica e prevenção de doenças autoimunes. Além disso, a compreensão dos mecanismos imunorregulatórios, da plasticidade funcional e das vias sinalizadoras das Tregs abriu novas perspectivas terapêuticas, abrangendo doenças autoimunes, inflamações crônicas, transplantes e câncer.

Este artigo de revisão tem como objetivo sintetizar os avanços recentes no estudo das Tregs, abordando sua biologia, mecanismos de ação, plasticidade e aplicações terapêuticas, destacando sua relevância tanto no contexto fisiológico quanto no clínico.

Metodologia

Esta revisão narrativa foi elaborada a partir da seleção de artigos clássicos e estudos fundamentais sobre células T reguladoras (Tregs), com foco em seu histórico, mecanismos de diferenciação e função imunossupressora. A literatura foi identificada por meio de buscas nas bases PubMed, Scopus, Web of Science e Google Scholar, utilizando os termos “*Tregs*”, “*Regulatory T cells*”, “*FoxP3*” e “*immune suppression*”. Foram incluídos artigos originais e revisões

relevantes, publicados em inglês entre 1960 e 2025. Excluíram-se trabalhos não revisados por pares, resumos de congressos e estudos sem relação direta com o tema.

Os artigos selecionados foram analisados quanto à sua contribuição histórica, robustez metodológica, impacto científico (como número de citações ou papel seminal para o campo) e relevância para a compreensão atual das Tregs. Consideraram-se “dados mais significativos” aqueles que: (1) introduzem conceitos ou descobertas centrais para o entendimento das Tregs; (2) apresentam evidências consistentes e amplamente aceitas; ou (3) oferecem avanços conceituais ou terapêuticos relevantes. Esses dados foram organizados e sintetizados de forma narrativa para compor esta revisão.

Referencial teórico

Descoberta da regulação imunológica mediada por linfócitos T

O entendimento sobre o sistema imunológico evoluiu significativamente nas últimas décadas, impulsionado por descobertas que revelaram a complexidade e a sofisticação de seus mecanismos de regulação. Um avanço fundamental nesse contexto foi a identificação dos linfócitos T como células derivadas do timo, essenciais à imunidade adaptativa (Miller, 1962, 2020). Originados de precursores linfóides da medula óssea, esses linfócitos migram para o timo, onde passam por um rigoroso processo de maturação e seleção, etapas essenciais para a manutenção da tolerância central e para a formação de um repertório diversificado de receptores de células T (Kisielow et al., 1988; Kappler et al., 1987).

Ao término da maturação tímica, emergem distintas subpopulações de linfócitos T, principalmente os CD8⁺ e CD4⁺, que desempenham papéis complementares na resposta imune adaptativa. Os linfócitos T CD8⁺, ou citotóxicos, identificam e eliminam células infectadas por patógenos intracelulares e células neoplásicas. Já os linfócitos T CD4⁺, ou auxiliares, coordenam a resposta imune, regulando e potencializando a atividade de outras células (Miceli et al., 1993). Essas células podem se diferenciar em subtipos

efetores como Th1, Th2, Th17 e Tfh, em resposta a estímulos microambientais e citocínicos (Miceli et al., 1993), atuando na ativação de macrófagos, secreção de citocinas e produção de anticorpos por células B (Abbas et al., 1996).

Nos anos 1970, Gershon e Kondo identificaram uma nova função em linfócitos T. Além das funções efectoras, algumas células exerciam papel “regulador” na resposta imune. Contudo, dificuldades em caracterizar e cultivar essas células levaram à sua negligência temporária na pesquisa (Gershon e Kondo, 1970). Na década de 1990, esse grupo foi caracterizado como linfócitos CD4⁺ de alta expressão de CD25, mostrando grande capacidade de prevenir doenças autoimunes em modelos experimentais, como após timectomia neonatal ou reconstituição de roedores linfopênicos (Sakaguchi et al., 1995; Morrissey et al., 1993). A interpretação inicial gerou controvérsias, já que CD25 também é expresso por linfócitos T ativados, e os modelos usados geraram dúvidas sobre sua relevância fisiológica. (Schlegel, 1997).

A identificação do grupo específico de linfócitos T com função imunorregulatória levou à denominação dessas células como células T reguladoras (Tregs). A consolidação das Tregs como linhagem distinta ocorreu com a descoberta do fator de transcrição FoxP3, essencial para seu desenvolvimento e função (Fontenot et al., 2003; Hori et al., 2003). Evidências de que mutações em FoxP3 resultam em linfoproliferação e autoimunidade multissistêmica, como em camundongos *scurfy* e na síndrome IPEX, reforçaram o papel desse fator na identidade e função das Tregs (Ramsdell e Ziegler, 2014; Brunkow et al., 2001).

A caracterização das Tregs por Sakaguchi (1995) foi um marco na imunologia moderna, ao revelar mecanismos da tolerância imunológica. As contribuições de Brunkow e Ramsdell foram igualmente decisivas ao elucidar o papel de FoxP3 nas Tregs e suas implicações em doenças autoimunes como a síndrome IPEX.

Esses avanços foram fundamentais para o entendimento translacional dessas células, conectando descobertas sobre regulação imunológica a potenciais aplicações clínicas. Reconhecendo a relevância e o impacto dessas

descobertas, o Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina de 2025 foi concedido a Shimon Sakaguchi, Mary E. Brunkow e Fred Ramsdell pelas contribuições que esclareceram o papel das Tregs na manutenção da tolerância imunológica e na prevenção de doenças autoimunes (Sakaguchi et al., 1995; Van, 2025).

Mecanismos imunorregulatórios

Pesquisas ao longo dos anos demonstraram a diversidade de mecanismos pelos quais as Tregs exercem suas funções, incluindo a inibição de linfócitos T convencionais (Tconv; $CD4^+CD25^-$), a produção de citocinas imunossupressoras e a modulação da atividade de células apresentadoras de antígenos (APCs). No contexto da inibição de células Tconv, as Tregs bloqueiam a expressão de IL-2, citocina essencial à sobrevivência e expansão de linfócitos. Esse mecanismo pode ocorrer de forma direta e independente de APCs, ou indiretamente, pela modulação do estado de ativação dessas células (Vignali et al., 2008; Campbell, 2015).

As Tregs também exercem supressão por contato celular e por mecanismos independentes de especificidade antigênica (Dieckmann et al., 2001). Essa atividade depende da ativação via TCR e IL-2, embora evidências mostrem que Tregs já ativadas podem manter a supressão sem reativação (Szymczak-Workman et al., 2009; Karim et al., 2005).

As Tregs possuem como mecanismo central a secreção de citocinas, como IL-10, TGF- β e IL-35, que inibem células efetoras e promovem um ambiente anti-inflamatório (Sakaguchi, 2004; Collison et al., 2007). A IL-10 é importante no controle da inflamação intestinal, pois sua ausência promove colite grave em modelos animais (Mähler e Edward, 2002). A IL-10 derivada de Tregs suprime células T de memória, enquanto a regulação de células T naíve ocorre independentemente dessa citocina (Uhlig et al., 2006). Além disso, a IL-10 produzida por Tregs limita inflamações em mucosas (Rubtsov et al., 2008).

O TGF- β , mediador essencial da imunossupressão, é produzido em forma solúvel ou ligada à membrana, sendo seu bloqueio prejudicial à geração e função de Tregs induzidas (iTregs) (Shevach e Thornton, 2014; Horwitz et al., 2008).

A IL-35, por fim, é uma citocina heterodimérica composta pelas subunidades p35 e EBI3, que inibe a proliferação de linfócitos T efetores e promove a conversão de células Tconv em iT35 (Collison et al., 2007).

Adicionalmente, as Tregs expressam uma variedade de receptores inibitórios como CTLA-4, PD-1, GITR, LAG-3 e TIGIT, que regulam a resposta imunológica de diferentes formas (Lucca e Dominguez-Villar, 2020). O CTLA-4 compete com CD28 por CD80/CD86 em APCs, limitando a ativação de T convencionais (Walker, 2013; Tivol, 1995). O PD-1, por sua vez, interage com seus ligantes PD-L1 e PD-L2, diminuindo ativação e proliferação de células T efectoras e favorecendo a geração de iTregs (Cai et al., 2019).

GITR modula a ativação e a sobrevivência das Tregs, influenciando a capacidade supressora e conferindo maior resistência à apoptose, o que contribui para a estabilidade dessa população (Shimizu et al., 2002). De forma semelhante, LAG-3 participa do controle da ativação de linfócitos T e APCs, exercendo função análoga à CTLA-4 na limitação de respostas imunes exacerbadas e na manutenção da homeostase imunológica (Gertel et al., 2022; Huang et al., 2004).

O imunorreceptor TIGIT promove sinais inibitórios em APCs e induz produção de IL-10, reforçando o fenótipo regulador das Tregs (Joller et al., 2014; Guan et al., 2024).

As Tregs também podem induzir morte celular via Granzima B (Gondek et al., 2005) e exercer imunossupressão metabólica através de CD39/CD73, convertendo ATP/ADP em adenosina e inibindo células imunes (Xu et al., 2022; Bono et al., 2015)

Esses achados modificaram profundamente o entendimento sobre as Tregs, revelando a complexidade e a versatilidade de seus mecanismos imunorregulatórios. A compreensão detalhada dessas vias tem sido essencial para elucidar como a tolerância imunológica é mantida em condições fisiológicas e rompida em estados patológicos.

Plasticidade e regulação

Apesar dos avanços substanciais no entendimento dos mecanismos básicos de supressão mediados pelas Tregs, estudos recentes têm revelado que essas células constituem uma população altamente dinâmica, cuja identidade e função são moduladas por fatores ambientais, metabólicos e epigenéticos (Barbi et al., 2013; Zhang et al., 2023). Essa plasticidade reflete o equilíbrio entre estabilidade funcional e flexibilidade fenotípica, sendo fundamental para a tolerância imunológica. Por exemplo, Tregs e Th17 compartilham vias de diferenciação mediadas por TGF- β , podendo alterar seu fenótipo conforme o microambiente de citocinas (Lee et al., 2009).

Além disso, linfócitos T CD4⁺, mesmo após sua diferenciação, permanecem suscetíveis a modificações transcricionais, epigenéticas e pós-traducionais, moduladas por fatores intrínsecos e extrínsecos que afetam diretamente sua funcionalidade (Sawant e Vignali, 2014; Chang et al., 2014). De maneira semelhante, estudos demonstraram que uma diversidade de modulações internas e externas também pode afetar a estabilidade e função das Tregs. Entre esses mecanismos, destacam-se as modificações metabólicas, como as que envolvem a oxidação de ácidos graxos e a fosforilação oxidativa, amplamente reconhecidas como essenciais para a funcionalidade dessas células (Michalek et al., 2011).

Do ponto de vista molecular, interações entre FoxP3 e proteínas acessórias são críticas para a estabilidade do fenótipo regulador. Evidências mostraram que FoxP3 é capaz de formar complexos com proteínas co-reguladoras que modulam sua atividade, ajustando a expressão gênica conforme as demandas imunológicas do microambiente (Rudra et al., 2012).

A regulação epigenética, especialmente a metilação da região CNS2/TSDR, é essencial. Tregs tímicas (tTregs) apresentam desmetilação completa, garantindo expressão estável de FoxP3, enquanto Tregs periféricas (pTregs) têm metilação parcial, sendo mais suscetíveis à conversão em fenótipos inflamatórios (Morikawa; Sakaguchi, 2014; Ohkura et al., 2012).

Além disso, artigos demonstraram que a presença do exon 2 do FoxP3 é crítica para a estabilidade funcional das Tregs. A ausência desse exon (isoforma

FOXP3 $\Delta E2$) compromete a capacidade da célula de manter a expressão de FoxP3, afetando sua estabilidade (Du et al., 2022; Frith et al., 2019).

Em síntese, a plasticidade e regulação das Tregs dependem da integração de mecanismos genéticos, epigenéticos e metabólicos, assegurando estabilidade e adaptação a estímulos imunológicos, fundamentais para a tolerância imunológica e a homeostase imune.

Aplicações terapêuticas e perspectivas futuras

Nos últimos anos, avanços tecnológicos e conceituais têm impulsionado a aplicação translacional das Tregs, especialmente no contexto de doenças autoimunes, inflamatórias e de transplantes (Eggenhuizen et al., 2020; Romano et al., 2017). O entendimento aprofundado dos mecanismos imunorregulatórios desempenhados por essas células têm revolucionado a imunoterapia e ampliado as possibilidades de intervenção imunológica direcionada.

As terapias celulares baseadas em Tregs, seja por expansão *ex vivo*, modificação genética ou indução *in vivo*, representam uma das frentes mais promissoras da imunoterapia contemporânea (Hosseinalizadeh et al., 2023). Esses enfoques visam restaurar o equilíbrio imunológico por meio da transferência de Tregs autólogas ou alogênicas com especificidade antigênica controlada, oferecendo alternativas terapêuticas potencialmente mais seguras e duradouras que a imunossupressão farmacológica convencional.

No contexto de transplantes, o avanço na compreensão de aloantígenos foi crucial para estratégias baseadas em Tregs. Estudos mostraram que Tregs adotivas em modelos de transplante reduziram a rejeição de aloenxertos, permitindo menor uso de fármacos imunossupressores (Pasquet et al., 2013). Entre as abordagens inovadoras, destaca-se o uso de Receptores de Antígenos Quiméricos (CAR) para gerar CAR-Tregs, capazes de reconhecer antígenos específicos e suprimir respostas indesejadas, estratégia promissora no controle da rejeição e de doenças autoimunes (Hosseinalizadeh et al., 2023).

Paralelamente, o papel das Tregs no câncer tornou-se um dos principais desafios da imunoterapia, pois além de essenciais para evitar autoimunidade, favorecem a progressão tumoral ao suprimir respostas antitumorais mediadas por linfócitos T efetores (Curiel, 2008; Zou, 2006). Esse entendimento

fundamenta o uso de anticorpos bloqueadores de *checkpoints*, como anti-CTLA-4 (ipilimumabe) e anti-PD-1/PD-L1 (nivolumabe, pembrolizumabe), que inibem vias usadas por Tregs e células tumorais para escapar da vigilância imunológica (Sharma e Allison, 2015; Sharma et al., 2019). O sucesso clínico dessas abordagens consolidou um novo paradigma na oncologia e evidenciou a necessidade de compreender a heterogeneidade das Tregs no microambiente tumoral.

As perspectivas futuras incluem aprimorar terapias baseadas em Tregs e modular seletivamente sua atividade, inibindo-as em tumores e estimulando-as em doenças autoimunes e inflamatórias. Questões fundamentais ainda persistem, como identificar marcadores que diferenciam subpopulações estáveis e instáveis de Tregs e compreender a influência do metabolismo e do microambiente tumoral em sua função. O avanço dessas linhas de pesquisa promete redefinir o manejo clínico de diversas condições imunomediadas, consolidando as Tregs como um alvo terapêutico central na imunologia do século XXI.

Discussão

Os achados apresentados evidenciam a complexidade e a versatilidade das células T reguladoras na regulação do sistema imunológico. A caracterização das Tregs, especialmente após a descoberta de FoxP3, permitiu delinear essas células como uma linhagem distinta e com funções fundamentais na manutenção da homeostase imunológica. Os múltiplos mecanismos de supressão, incluindo contato celular direto, secreção de citocinas imunossupressoras e modulação de APCs, ilustram a diversidade funcional dessas células e reforçam seu papel central na regulação periférica.

Em concordância com Barbi et al. (2013) e Zhang et al. (2023), a plasticidade das Tregs, influenciada por fatores genéticos, epigenéticos e metabólicos, demonstra que essas células não são estáticas, mas adaptáveis ao microambiente imunológico. Essa flexibilidade, embora essencial para a tolerância imunológica, também representa um desafio, pois a instabilidade fenotípica pode comprometer a eficácia de intervenções terapêuticas. Nesse

contexto, a compreensão detalhada de mecanismos moleculares, como a interação de FoxP3 com proteínas co-reguladoras, a importância do exon 2 e a modulação epigenética, é crucial para o desenvolvimento de estratégias clínicas seguras e eficazes.

Do ponto de vista translacional, os avanços na utilização de Tregs em terapias celulares, desde expansão *ex vivo* até CAR-Tregs, estão em consonância com as propostas de Hosseinalizadeh et al. (2023) e Romano et al. (2017), demonstrando grande potencial para restaurar o equilíbrio imunológico em doenças autoimunes, inflamatórias e em transplantes. Entretanto, como evidenciado por Curiel (2008) e Zou (2006), a presença de Tregs no microambiente tumoral representa uma dualidade funcional, na qual a imunossupressão mediada por Tregs pode limitar respostas antitumorais, indicando a necessidade de abordagens contextuais que modulam seletivamente sua atividade. Assim, a pesquisa em Tregs permanece um campo promissor, mas que exige compreensão precisa de subpopulações, estabilidade funcional e influência do microambiente para otimizar intervenções clínicas.

Conclusões

As Tregs representam um componente central do sistema imunológico, atuando na manutenção da homeostase, na prevenção de autoimunidade e na modulação de respostas inflamatórias. Essa função fisiológica essencial fundamenta o interesse crescente em seu uso terapêutico. No contexto clínico, o aprofundamento do conhecimento sobre sua biologia e mecanismos de ação tem impulsionado o desenvolvimento de estratégias baseadas em Tregs, incluindo sua expansão *in vivo*, transfusão de Tregs *ex vivo* e modulação farmacológica. Essas abordagens têm se mostrado promissoras no tratamento de doenças autoimunes e inflamatórias, na promoção de tolerância em transplantes e na regulação de respostas imunes exacerbadas em diversas patologias.

A relevância fisiológica das Tregs se traduz diretamente em benefícios clínicos potenciais, uma vez que sua manipulação controlada pode restaurar a

tolerância imunológica perdida ou insuficiente. Nesse sentido, estudos de revisão como o presente desempenham papel fundamental ao integrar achados recentes, esclarecer lacunas conceituais e destacar avanços em mecanismos e aplicações terapêuticas. Ao reunir e analisar criticamente o conhecimento disponível, a revisão oferece uma base atualizada para orientar futuras pesquisas, otimizar estratégias clínicas e fortalecer a translação entre a compreensão fisiológica das Tregs e o desenvolvimento de intervenções terapêuticas.

Apesar dos progressos, desafios persistem, como a definição de marcadores robustos de estabilidade, o controle da plasticidade em microambientes patológicos e o desenvolvimento de abordagens que garantam segurança e eficácia. Ainda assim, o avanço contínuo no estudo das Tregs, somado à síntese crítica proporcionada por revisões como esta, reforça sua posição como alvos estratégicos para terapias inovadoras e para a consolidação da medicina personalizada no século XXI.

Referências

ABBAS, A. K.; MURPHY, K. M.; SHER, A. Functional diversity of helper T lymphocytes. **Nature**, [S. l.], v. 383, n. 6603, p. 787–793, 1996.

ANDERSSON, J. et al. CD4⁺ FoxP3⁺ regulatory T cells confer infectious tolerance in a TGF- β -dependent manner. **The Journal of Experimental Medicine**, v. 205, n. 9, p. 1975-1981, 2008.

BARBI, J.; PARDOLL, D.; PAN, F. Metabolic control of the Treg/Th17 axis. **Immunological reviews**, v. 252, n. 1, p. 52-77, 2013.

BONO, M. R. et al. CD73 and CD39 ectonucleotidases in T cell differentiation: beyond immunosuppression. **FEBS Letters**, v. 589, n. 22, p. 3454-3460, 2015.

BRUNKOW, M. E. et al. Disruption of a new forkhead/winged-helix protein, scurf, results in the fatal lymphoproliferative disorder of the scurfy mouse. **Nature Genetics**, v. 27, n. 1, p. 68-73, 2001.

CAI, J. et al. The role of PD-1/PD-L1 axis in treg development and function: implications for cancer immunotherapy. **OncoTargets and therapy**, p. 8437-8445, 2019.

CAMPBELL, D. J. Control of regulatory T cell migration, function, and homeostasis. **The Journal of Immunology**, v. 195, p. 2507-2513, 2015.

CHANG, J. T.; WHERRY, E. J.; GOLDRATH, A. W. Molecular regulation of effector and memory T cell differentiation. **Nature Immunology**, v. 15, n. 12, p. 1104-1115, 2014.

COLLISON, L. W. et al. The inhibitory cytokine IL-35 contributes to regulatory T-cell function. **Nature**, v. 450, n. 7169, p. 566-569, 2007.

CURIEL, T. J. Regulatory T cells and treatment of cancer. **Current opinion in immunology**, v. 20, n. 2, p. 241-246, 2008.

DIECKMANN, D. et al. Ex vivo isolation and characterization of CD4⁺ CD25⁺ T cells with regulatory properties from human blood. **The Journal of Experimental Medicine**, v. 193, n. 11, p. 1303-1310, 2001.

DU, J. et al. FOXP3 exon 2 controls Treg stability and autoimmunity. **Science immunology**, v. 7, n. 72, p. eabo5407, 2022.

EGGENHUIZEN, P. J.; NG, B. H.; OOI, J. D. Treg enhancing therapies to treat autoimmune diseases. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 19, p. 7015, 2020.

FONTENOT, J. D.; GAVIN, M. A.; RUDENSKY, A. Y. FoxP3 programs the development and function of CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells. **Nature Immunology**, v. 4, p. 330-336, 2003.

FRITH, K. et al. The FOXP3 Δ 2 isoform supports Treg cell development and protects against severe IPEX syndrome. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 144, n. 1, p. 317-320. e8, 2019.

GERTEL, S. et al. Lymphocyte activation gene-3 (LAG-3) regulatory T cells: An evolving biomarker for treatment response in autoimmune diseases. **Autoimmunity Reviews**, v. 21, n. 6, p. 103085, 2022.

GERSHON, R. K.; KONDO, K. Cell interactions in the induction of tolerance: the role of thymic lymphocytes. **Immunology**, v. 18, n. 5, p. 723, 1970.

GONDEK, D. C. et al. Cutting edge: contact-mediated suppression by CD4⁺ CD25⁺ regulatory cells involves a granzyme B-dependent, perforin-independent mechanism. **The Journal of Immunology**, v. 174, n. 4, p. 1783-1786, 2005.

GUAN, X. et al. Anti-TIGIT antibody improves PD-L1 blockade through myeloid and Treg cells. **Nature**, v. 627, n. 8004, p. 646-655, 2024.

HORI, S.; NOMURA, T.; SAKAGUCHI, S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor FoxP3. **Science**, v. 299, p. 1057-1061, 2003.

HORWITZ, D. A.; ZHENG, S. G.; GRAY, J. D. Natural and TGF- β -induced Foxp3⁺ CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells are not mirror images of each other. **Trends in immunology**, v. 29, n. 9, p. 429-435, 2008.

- HOSSEINALIZADEH, H. et al. Regulating the regulatory T cells as cell therapies in autoimmunity and cancer. **Frontiers in Medicine**, v. 10, p. 1244298, 2023.
- HUANG, C. et al. Role of LAG-3 in regulatory T cells. **Immunity**, v. 21, n. 4, p. 503-513, 2004.
- JOLLER, N. et al. Treg cells expressing the coinhibitory molecule TIGIT selectively inhibit proinflammatory Th1 and Th17 cell responses. **Immunity**, v. 40, n. 4, p. 569-581, 2014.
- JUNE, C. H.; BLAZAR, B. R.; RILEY, J. L. Engineering lymphocyte subsets: tools, trials and tribulations. **Nature Reviews Immunology**, v. 9, n. 10, p. 704-716, 2009.
- KAPPLER, J. W.; ROEHM, N.; MARRACK, P. T cell tolerance by clonal elimination in the thymus. **Cell**, v. 49, n. 2, p. 273-280, 1987.
- KARIM, M. et al. CD25+ CD4+ regulatory T cells generated by exposure to a model protein antigen prevent allograft rejection: antigen-specific reactivation in vivo is critical for bystander regulation. **Blood**, v. 105, n. 12, p. 4871-4877, 2005.
- KISIELOW, P. et al. Positive selection of antigen-specific T cells in thymus by restricting MHC molecules. **Nature**, v. 335, n. 6192, p. 730-733, 1988.
- LEE, Y. K.; MUKASA, R.; HATTON, R. D.; WEAVER, C. T. Developmental plasticity of Th17 and Treg cells. **Current Opinion in Immunology**, v. 21, n. 2, p. 274-280, 2009.
- LI, M. O.; SANJABI, S.; FLAVELL, R. A. Transforming growth factor- β controls development, homeostasis, and tolerance of T cells by regulatory T cell-dependent and-independent mechanisms. **Immunity**, v. 25, n. 3, p. 455-471, 2006.
- LUCCA, L. E.; DOMINGUEZ-VILLAR, M. Modulation of regulatory T cell function and stability by co-inhibitory receptors. **Nature Reviews Immunology**, v. 20, n. 11, p. 680-693, 2020.
- MÄHLER, M.; LEITER, E. H. Genetic and environmental context determines the course of colitis developing in IL-10-deficient mice. **Inflammatory bowel diseases**, v. 8, n. 5, p. 347-355, 2002.
- MICHALEK, R. D. et al. Cutting edge: distinct glycolytic and lipid oxidative metabolic programs are essential for effector and regulatory CD4+ T cell subsets. **The Journal of Immunology**, v. 186, n. 6, p. 3299-3303, 2011.
- MICELI, M. C.; PARNES, J. R. Role of CD4 and CD8 in T cell activation and differentiation. **Advances in immunology**, v. 53, p. 59-122, 1993.

MILLER, J. F. A. P. The function of the thymus and its impact on modern medicine. **Science**, v. 369, n. 6503, p. eaba2429, 2020.

MILLER, J. F. A. P. Effect of neonatal thymectomy on the immunological responsiveness of the mouse. Proceedings of the Royal Society of London. **Series B. Biological Sciences**, v. 156, n. 964, p. 415-428, 1962.

MORIKAWA, H.; SAKAGUCHI, S. Genetic and epigenetic basis of Treg cell development and function: from a FoxP3-centered view to an epigenome-defined view of natural Treg cells. **Immunological reviews**, v. 259, n. 1, p. 192-205, 2014.

MORRISSEY, P. J. et al. CD4+ T cells that express high levels of CD45RB induce wasting disease when transferred into congenic severe combined immunodeficient mice. Disease development is prevented by cotransfer of purified CD4+ T cells. **The Journal of Experimental Medicine**, v. 178, n. 1, p. 237-244, 1993.

OHKURA, N. et al. T cell receptor stimulation-induced epigenetic changes and Foxp3 expression are independent and complementary events required for Treg cell development. **Immunity**, v. 37, n. 5, p. 785-799, 2012.

PASQUET, L. et al. Long-term prevention of chronic allograft rejection by regulatory T-cell immunotherapy involves host Foxp3-expressing T cells. **Blood: The Journal of the American Society of Hematology**, v. 121, n. 21, p. 4303-4310, 2013.

RAMSDELL, F.; ZIEGLER, S. F. FOXP3 and scurfy: how it all began. **Nature Reviews Immunology**, v. 14, n. 5, p. 343-349, 2014.

ROMANO, M. et al. Treg therapy in transplantation: a general overview. **Transplant International**, v. 30, n. 8, p. 745-753, 2017.

RUBTSOV, Y. P. et al. Regulatory T cell-derived interleukin-10 limits inflammation at environmental interfaces. **Immunity**, v. 28, n. 4, p. 546-558, 2008.

RUDRA, D. et al. Transcription factor Foxp3 and its protein partners form a complex regulatory network. **Nature Immunology**, v. 13, n. 10, p. 1010-1019, 2012.

SAKAGUCHI, S. et al. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. **Journal of immunology** (Baltimore, Md.: 1950), v. 155, n. 3, p. 1151-1164, 1995.

SAWANT, D. V.; VIGNALI, D. A. A. Once a Treg, always a Treg?. **Immunological reviews**, v. 259, n. 1, p. 173-191, 2014.

SAKAGUCHI, S. Naturally arising CD4+ regulatory T cells for immunologic self-

tolerance and negative control of immune responses. **Annual Review of Immunology**, v. 22, n. 1, p. 531-562, 2004.

SCHLEGEL, P. G. The role of adhesion and costimulation molecules in graft-versus-host disease. **Acta haematologica**, v. 97, n. 1-2, p. 105-117, 1997.

SHARMA, N.; VACHER, J.; ALLISON, J. P. TLR1/2 ligand enhances antitumor efficacy of CTLA-4 blockade by increasing intratumoral Treg depletion. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 116, n. 21, p. 10453-10462, 2019.

SHARMA, P.; ALLISON, J. P. Immune checkpoint targeting in cancer therapy: toward combination strategies with curative potential. **Cell**, v. 161, n. 2, p. 205-214, 2015.

SHEVACH, E. M.; THORNTON, Angela M. tTregs, pTregs, and iTregs: similarities and differences. **Immunological reviews**, v. 259, n. 1, p. 88-102, 2014.

SHIMIZU, J. et al. Stimulation of CD25+ CD4+ regulatory T cells through GITR breaks immunological self-tolerance. **Nature immunology**, v. 3, n. 2, p. 135-142, 2002.

SZYMCZAK-WORKMAN, A. L.; WORKMAN, Creg J.; VIGNALI, Dario AA. Cutting edge: regulatory T cells do not require stimulation through their TCR to suppress. *The Journal of Immunology*, v. 182, n. 9, p. 5188-5192, 2009.

TIVOL, E. A. et al. Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4. **Immunity**, v. 3, n. 5, p. 541-547, 1995.

TRAVIS, M. A. et al. Loss of integrin $\alpha\beta8$ on dendritic cells causes autoimmunity and colitis in mice. **Nature**, v. 449, n. 7160, p. 361-365, 2007.

UHLIG, H. H. et al. Characterization of Foxp3+ CD4+ CD25+ and IL-10-secreting CD4+ CD25+ T cells during cure of colitis. **The Journal of Immunology**, v. 177, n. 9, p. 5852-5860, 2006.

VAN EPPS, H. The Nobel celebrates tolerance. **The Lancet Rheumatology**, 2025.

VIGNALI, D. A. A.; COLLISON, L. W.; WORKMAN, C. J. How regulatory T cells work. **Nature Reviews Immunology**, v. 8, n. 7, p. 523-532, 2008.

XU, Z. et al. The dynamic role of FOXP3+ tregs and their potential therapeutic applications during SARS-CoV-2 infection. **Frontiers in Immunology**, v. 13, p. 916411, 2022.

WALKER, L. S. K. Treg and CTLA-4: two intertwining pathways to immune tolerance. **Journal of Autoimmunity**, v. 45, p. 49-57, 2013.

WEI, Y. et al. Different pattern of PD-L1, IDO, and FOXP3 Tregs expression with survival in thymoma and thymic carcinoma. **Lung Cancer**, v. 125, p. 35-42, 2018.

ZHANG, Z.; GUO, J.; JIA, R. Treg plasticity and human diseases. **Inflammation Research**, v. 72, n. 12, p. 2181-2197, 2023.

ZOU, W. Regulatory T cells, tumour immunity and immunotherapy. **Nature Reviews Immunology**, v. 6, n. 4, p. 295-307, 2006.