

Diabetes Melito tipo 1 autoimune: aspectos imunológicos*

Autoimmune type 1 diabetes mellitus: immune aspects

Aucirlei Almeida de Sousa¹
Alessandro Caetano Albernaz²
Hermínio Maurício da Rocha Sobrinho³

Resumo

O diabetes melito tipo 1 autoimune resulta da destruição imunomediada das células beta pancreáticas. Os mecanismos envolvidos na destruição de células β ainda não estão claros, acredita-se que autoantígenos provenientes da lesão dessas células sejam reconhecidos pelo sistema imune, que, durante uma resposta imune, não regulada, induz o processo de autoimunidade órgão-específico. É necessário determinar, exatamente, quais fatores estão relacionados com a indução da autoimunidade para se obter um melhor controle da doença. Este trabalho descreve os principais mecanismos imunológicos envolvidos na patogênese do diabetes melito tipo 1, ressaltando-se que o envolvimento de fatores ambientais (infecções) e distúrbios apoptóticos podem estar relacionados com a liberação de autoantígenos das células β pancreáticas, que são reconhecidos e capturados por macrófagos e células dendríticas e apresentados para os linfócitos B e os linfócitos T, que, após ativação específica pelo autoantígeno, geram uma resposta autoimune órgão-específica capaz de destruir células β pancreáticas. A melhor compreensão dos mecanismos imunopatogênicos pode colaborar para a elaboração de novas perspectivas terapêuticas.

Palavras-chave: Diabetes mellitus do tipo 1. Autoimunidade. Autoanticorpos. Células beta pancreáticas.

Abstract

The autoimmune type 1 diabetes mellitus results from immune-mediated destruction of pancreatic beta cells. The mechanisms involved in the destruction of β cells are still unclear, it is believed that these autoantigens from the lesion cells are recognized by the immune system, during a non-regulated immune response induces the process of organ-specific autoimmunity. It is necessary to determine exactly which factors are related to the induction of autoimmunity to obtain a better control of the disease. This paper describes the main immunological mechanisms involved in the pathogenesis of type 1 diabetes mellitus, highlighting the involvement of environmental factors (infections) and apoptotic disorders may be related to the release of autoantigen of pancreatic β cells which are recognized and captured by macrophages and dendritic cells and presented to the B lymphocytes and T lymphocytes, which after specific activation by autoantigen generate an autoimmune response organ-specific able to eliminate pancreatic β cells. A better understanding of immunopathogenics mechanisms may contribute to the development of new therapeutic perspectives.

Keywords: Type 1 diabetes mellitus. Autoimmunity. Autoantibodies. Pancreatic Beta cells.

* Recebido em: 29/05/2015.

Aprovado em: 10/05/2016.

¹ Acadêmico graduando em Biomedicina pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, Brasil.

² Acadêmico graduando em Biomedicina pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, Brasil.

³ Docente da Escola de Ciências Médicas, Farmacêuticas e Biomédicas da PUC Goiás, mestre em Medicina Tropical - UFG e doutorando em Medicina Tropical e Saúde Pública – UFG, Goiânia, Brasil. E-mail: herminio.sobrinho@gmail.com.

1 Introdução

O *Diabetes Mellitus* do tipo 1 (DM1) é considerado uma doença endócrina autoimune órgão-específica, resulta da destruição seletiva das células beta das ilhotas pancreáticas, produtoras de insulina, pela infiltração progressiva de células inflamatórias, particularmente por linfócitos T autorreativos. As manifestações clínicas do distúrbio metabólico surgem quando cerca de 80% das células beta pancreáticas são destruídas (LIU; EISENBARTH, 2002).

A doença apresenta patogenia complexa, envolvendo a participação de vários fatores, dentre esses a susceptibilidade imunogenética com forte associação aos genes de histocompatibilidade (HLA), eventos ambientais (infecções) e resposta autoimune contra antígenos próprios pancreáticos, presença de linfócitos autorreativos e/ou autoanticorpos, provocando a destruição das células β pancreáticas, desencadeando as anormalidades metabólicas típicas dessa doença (VAN BELLE; COPPIETERS; VON HERRATH, 2011; COPPIETERS et al., 2012).

Modelos de camundongos experimentais da doença têm demonstrado que as células T são as principais impulsionadoras da imunopatologia do DM1 e já foram definidos alguns autoantígenos das ilhotas, incluindo a insulina. A hipótese atual é que, em indivíduos geneticamente suscetíveis, essas células T autorreativas não são deletadas de forma ineficaz durante o processo de seleção clonal no timo e são, em seguida, liberados para os órgãos linfóides periféricos do organismo (VAN BELLE; COPPIETERS; VON HERRATH, 2011). Embora associação de fatores genéticos e a imunopatologia do DM1 estejam sendo razoavelmente caracterizadas em modelos animais experimentais da doença e em seres humanos, os mecanismos inflamatórios, a autorreatividade das células T e hiperexpressão de moléculas do MHC de classe I (gatilho ambiental) permanecem não identificados (COPPIETERS et al., 2012).

Diante da necessidade da melhor compreensão dos mecanismos imunológicos envolvidos na patogênese do DM1, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão bibliográfica levantando os principais eventos imunomediados que cooperam para o desenvolvimento dessa doença, os quais podem colaborar para a determinação de novas estratégias para o tratamento do DM1.

2 Metodologia

Trata-se de uma revisão bibliográfica de estudos indexados nas bases de dados: *Scielo* e *MedLine*, utilizando-se, isoladamente ou em associação os seguintes descritores em Ciências da Saúde (DeCS): *Diabetes mellitus type1*, *Autoimmunity*, *Autoantibodies*, *Beta cells*. Em relação ao material pesquisado encontrado, estabelecemos como critérios de inclusão: artigos publicados no período do ano de 1990 ao ano de 2014, disponíveis no Portal Capes e que apresentavam conteúdos relacionados com os mecanismos imunológicos do DM1. Foram considerados critérios de exclusão: artigos fora do período temporal estabelecido e que não apresentavam conteúdos relacionados aos objetivos de estudo.

3 Epidemiologia

O DM1 é uma doença autoimune crônica que representa 5% a 10% dos casos de diabetes e decorre da destruição imunomediada seletiva das células-beta das ilhotas pancreáticas. O grau de destruição celular é variável. É rápido e intenso em crianças e adolescentes, ou é de instalação mais lenta, em adultos, que podem reter a função residual das células-beta por até alguns anos após o diagnóstico. É uma das doenças crônicas mais comuns e graves, sendo caracterizada pela presença de autoanticorpos contra antígenos pancreáticos (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2007).

4 Aspectos genéticos

Etiologicamente, o Diabetes tipo 1 pode ser classificado em 4 tipos: diabetes autoimune, o qual possui mecanismos predominantemente imunomediados sendo denominado de DM1A, Diabetes tipo 1 Idiopático denominado DM1B, não possui uma causa conhecida (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2007), Diabetes tipo 1 Fulminante, que não têm etiologia autoimune (HANAFUSA; IMAGAWA, 2007), e *Diabetes duplo* (LADY), que tem interface com autoimunidade e resistência à insulina (POZZILLI; BUZZETTI, 2007).

O principal determinante genético de suscetibilidade para o *diabetes mellitus tipo 1 autoimune* (DM1A) está em genes do complexo principal de histocompatibilidade, no cromossomo 6p211.3 (*locus* IDDM1), responsável por 40% ou mais da agregação familiar dessa doença.

O maior risco é conferido pelo genótipo do antígeno leucocitário humano HLA-DR3-DQ A1*0501-DQ B1*0201/DR 4-DQ A1*0301-QB1*0302 e o haplótipo HLA-DR-15-DQA1*0102-DQB1*0602 é associado à proteção. Três outros *loci* relacionados à predisposição a DM1A são o número variável de frequências repetidas (VNTR) do gene da insulina (IDDM2), que confere 10% da suscetibilidade genética, associado ao *antígeno citotóxico 4 de linfócito T* (CTLA-4) molécula de superfície celular da superfamília das imunoglobulinas. Expressa-se em linfócitos T CD4+ e CD8+ ativados e o *protein tyrosine phosphatase nonreceptor-type 22* (PTPN22) (SILVA; MORY; DAVINI, 2008).

5 Etiopatogenia

5.1 Fatores desencadeantes

Vários agentes etiológicos foram apontados como desencadeantes da autoimunidade. Entre eles vale ressaltar os vírus da rubéola, Coxsackie, citomegalovírus, retrovírus, as toxinas (pesticidas, nitratos), o reduzido número de infecções (teoria da higiene), a deficiência na suplementação de vitamina D e alguns alimentos (introdução precoce do leite de vaca ou tardia e abrupta de cereais) (AKERBLOM et al., 2002; KANTÁROVÁ; BUC, 2007; VAN BELLE; COPPIETERS; VON HERRATH, 2011; SZABLEWSKI, 2014).

Embora a etiologia do DM1 seja extensivamente estudada, os mecanismos precisos envolvidos na iniciação, progressão e destruição das células beta pancreáticas permanecem não totalmente elucidados. Um provável mecanismo de destruição tecidual é a geração de linfócitos T citotóxicos autoreativos e de autoanticorpos, que reconhecem, de maneira cruzada, moléculas próprias (autoantígenos) sobre as células-alvo (ORBAN et al., 2009; COPPIETERS et al., 2012).

Acredita-se que fatores ambientais tais como infecções virais e exposição a produtos tóxicos para as células beta das ilhotas pancreáticas sejam agentes agressores potencialmente capazes de induzir a morte celular e exposição de autoantígenos pancreáticos para reconhecimento pelo sistema imune (DOTTA et al. 2007; HOBBER; SAUTER, 2010; DIANA et al., 2011).

Os modelos animais experimentais do diabetes têm sido amplamente utilizados com o objetivo de tentar obter informações capazes de melhorar o esclarecimento sobre a patogênese dessa doença. Dentre os modelos ex-

perimentais para o estudo do diabetes, existem os modelos induzidos quimicamente por agentes beta-citotóxicos para induzir os sintomas de diabetes: aloxana e streptozotocina. A dose utilizada depende da espécie do animal e do seu peso (SZKUDELSKI, 2001). Além disso, existem dois excelentes modelos de diabetes espontâneo: os ratos BB (*Biobreading*) e os camundongos NOD (*Non Obese Diabetic*) (HERNANDORENA; GONZALES; GARCIA, 2001). Os camundongos NOD são o modelo mais estudado de doença espontânea autoimune órgão-específico em todo o mundo (BUSCHARD, 1996; ROSMALEN; LEE-NEN; PELEGRI, 2002).

A história natural do DM1 inclui quatro estágios distintos: (I) pré-clínico: autoimunidade dirigida às células beta, com uma diminuição aguda e progressiva da resposta insulínica à glicose intravenosa ou oral; (II) início do diabetes clínico; (III) remissão transitória (IV) diabetes associado com complicações agudas, crônicas (retinopatia, nefropatia e vasculopatia) e morte (VAN BELLE; COPPIETERS; VON HERRATH, 2011).

Acredita-se que a evolução do DM1 não é aguda e sim um processo de autoagressão de evolução lenta que provavelmente se desenvolve durante anos numa fase pré-clínica. No período de manifestação da doença, com a presença de hiperglicemia e cetose, as células secretoras de insulina já estão em número muito diminuído ou praticamente ausentes (COPPIETERS et al., 2012).

O DM1 é caracterizado pela presença de anticorpos e autoanticorpos, geralmente no estágio pré-clínico, contra constituintes da célula beta pancreática. Marcadores como o anticorpo anti-ilhota (ICAs), anti-insulina (IAAs), ácido glutâmico descarboxilado (GAD-65) e as tirosinas fosfatases IA-2 e IA-2B, estão relacionados com o desenvolvimento dessa doença (ORBAN et al., 2009).

O quadro histopatológico do DM1 é caracterizado pela presença de infiltrado inflamatório de células mononucleares, com predominância de linfócitos T, com raras células betas ou ausência destas nas *ilhotas de Langerhans*. As células secretoras de outros hormônios, como glucagon, somatostatina e polipeptídeo pancreático, também presentes nas ilhotas pancreáticas são poupadas, porém, como as células que secretam insulina são em maior número, as ilhotas pancreáticas acabam se tornando atrofiadas (COPPIETERS et al., 2012).

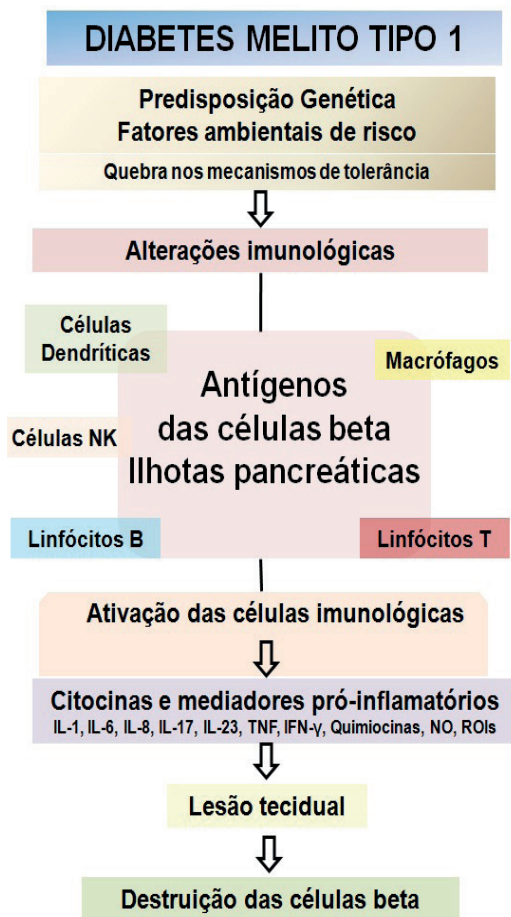
O processo autoimune que resulta no DM1 pode ser devido a uma falha no desenvolvimento e/ou manutenção da tolerância imunológica aos autoantígenos

expressos nas células beta das ilhotas pancreáticas (LINDLEY et al., 2005; SAKAGUCHI et al., 2013).

O vírus da rubéola é um agente ambiental capaz de provocar infecção em células beta pancreáticas podendo induzir alterações metabólicas celulares, lesões e até sua destruição, ocasionando, também, liberação de autoantígenos (ALTMAN; SHOENFELD, 2012). A infecção viral pode levar à ativação de células imunes (Linfócitos T CD8+) por meio da apresentação de antígenos pancreáticos via moléculas do MHC de classe I que pode estar envolvido no desencadeamento de autoimunidade contra ilhotas pancreáticas, levando à DM1. O mimetismo molecular baseia-se na semelhança estrutural entre um patógeno ou metabólito e a própria estrutura de algum elemento tecidual podendo induzir resposta imune cruzada contra estruturas próprias (BLANK; BARZILAI; SHOENFELD, 2007).

Os principais fatores etiopatogênicos e a base imunopatogênica do DM1 estão, resumidamente, representados na Figura 1.

Figura 1 – Representação esquemática da base imunopatogênica do Diabetes Melito tipo 1



6 Imunopatologia

O DM1 é uma doença caracterizada pelo desenvolvimento de uma resposta imune adaptativa específica contra antígenos das células β pancreáticas. Essa doença é um dos exemplos clássicos de doença autoimune órgão-específica caracterizada por infiltração linfocítica ou inflamação nas ilhotas do pâncreas provocando a “insulite”, que, geralmente, conduz à destruição das células pancreáticas produtoras de insulina, resultando em diabetes. Estas, também, podem estar associadas com infiltração de células do sistema imune inato (neutrófilos, macrófagos, células dendríticas etc.). Essas células produzem citocinas que promovem a apoptose de células β e aumentam a infiltração de células T específicas para antígenos proteicos expressos nas ilhotas de Langerhans, que atacam e acabam destruindo as células- β que compõem as ilhotas pancreáticas (WÄLLBERG; COOKE, 2013).

Uma vez que a população de células beta é reduzida e funcionalmente suprimida pela inflamação, a falta de insulina impede que os tecidos do corpo utilizem, adequadamente, a glicose necessária para sustentar as suas atividades fisiológicas. Apesar de quase um século de melhorias nas preparações de insulina disponíveis, o adequado controle glicêmico em pacientes com DM1 continua sendo difícil e as complicações patológicas da doença devido ao mal controle da glicemia ainda são problemas bastante comuns (CANIVELL; GOMIS, 2014).

De acordo com Canivell e Gomis (2014), o DM é definido como uma desregulação do metabolismo da glicose resultante de defeitos na secreção da insulina, na diminuição da sensibilidade periférica à insulina ou uma combinação de ambos os fatores, o que induz a hiperglicemia crônica e as complicações agudas e crônicas da doença. Os principais sintomas clínicos são polidipsia, poliúria, perda inexplicável de peso corporal, fraqueza e susceptibilidade a certas infecções.

6.1 Imunidade inata

O sistema imune inato é a primeira linha de defesa do corpo contra patógenos, onde este reconhece agentes patogênicos e moléculas estranhas mesmo sem ter sido expostos a eles anteriormente e sem ter gerado resposta imunológica de memória de longo prazo.

A imunidade inata realiza reconhecimento de padrões moleculares conservados presentes em partículas estranhas que entram no hospedeiro, assim como vários

produtos celulares decorrentes de danos celulares ou associados com alterações das barreiras físico-químicas tissulares. Esse reconhecimento de padrões moleculares pode ser solúvel, ligado à membrana, ou citosólica, sendo mediado, geralmente, pelas células apresentadoras de antígenos (macrófagos, monócitos, células dendríticas), que estão amplamente distribuídas pelo organismo humano (DIANA et al., 2011).

O desenvolvimento da patologia do DM1 envolve a participação de vários tipos de células que compõem o sistema imune inato e adaptativo. Sabe-se que essa doença está sob o controle de vários *loci* de susceptibilidade genética, mas também é influenciada por fatores ambientais tais como agentes infecciosos. Estudos em modelos animais, tais como em camundongo diabéticos não obesos (NOD), revelam que durante o desenvolvimento dessa doença pode ocorrer múltiplas interações entre células apresentadoras de antígenos, fagócitos, células natural killer (NK), células NKT e linfócitos (HOBER; SAUTER, 2010; DIANA et al., 2011). Estudos em camundongos têm demonstrado que células dendríticas convencionais residentes no pâncreas assim como macrófagos, reconhecem, capturam e processam autoantígenos provenientes de células beta pancreáticas mortas, seja por apoptose fisiológica, mediada por infecção ou produtos tóxicos, transportam os autoantígenos para os linfonodos drenantes e os apresentam para os linfócitos T antígeno-específicos, induzindo uma resposta imune celular específica (MARLEAU; SUMMERS; SINGH, 2008; TURLEY et al., 2003).

Os *Toll-like* (TLR) são uma classe conservada de receptores evolutivos de reconhecimento dos padrões moleculares associados aos patógenos, expressos nas células do sistema imune inato, que, quando ativados pelos antígenos, induzem uma resposta imune inflamatória. Após o reconhecimento de um ligante, a ativação de TLR provoca uma cascata de pró-inflamatória de respostas celulares, tais como a regulação positiva da produção de citocinas, quimiocinas, e aumento da expressão de moléculas de coestimulatórias (TAKEDA; KAISHO; AKIRA, 2003).

Tem sido sugerido que no DM1, TLRs podem ser o estímulo para uma resposta imune adaptativa devido a processos de autoagressão contra antígenos próprios (MARTIN; ELKON, 2005). Células da imunidade inata ativadas contra antígenos próprios podem ser responsáveis pela indução da quebra da tolerância imunológica induzindo uma resposta imune contra antígenos

pancreáticos (MORRAN; OMENN; PIETROPAOLO, 2008). Os resultados obtidos por Devaraj e colaboradores (2008) mostraram que as expressões de TLR2 e TLR4 foram ambas aumentadas em monócitos obtidos do sangue periférico de pacientes diabéticos tipo 1, em comparação com indivíduos controles saudáveis. As atividades dos TLR investigadas juntamente às vias de sinalização como a MyD88, fator nuclear-kB (NF-kB), e domínios de tirosina (TIR) contendo indutores de adaptação com interferon- β (TRIF) foram todos significativamente reguladas positivamente nesses pacientes. Sugere-se que a resposta inflamatória iniciada pela sinalização via TLR2 e TLR4 pode ter consequências significativas no desenvolvimento do DM1 (PINO; KRUGER; BORTELL, 2010).

A ativação de células apresentadoras de antígenos (macrófagos e células dendríticas) a partir do reconhecimento de autoantígenos derivados da morte de células beta pancreáticas ocorre via receptores de reconhecimento de padrões moleculares (DAMPs ou PAMPs) que ocasionam uma sinalização bioquímica citosólica capaz de ativar fatores de transcrição nucleares que são translocados para o núcleo celular ativando genes relacionados com a transcrição de citocinas pró-inflamatórias, tais como Interleucinas: IL-1 β , IL-6, IL-12, TNF (Fator de Necrose Tumoral), quimiocinas, que colaboram para a instalação de um processo inflamatório tissular, que se não controlado adequadamente pode ocasionar destruição de células beta pancreáticas (MARLEAU; SUMMERS; SINGH, 2008; DIANA et al., 2011; WÅLLBERG; COOKE, 2013).

6.2 Células dendríticas

As células dendríticas (DCs) são um grupo de células apresentadoras de antígenos distribuídas em diversos tecidos humanos que são especializadas na ativação e regulação das respostas mediadas por células T. Essas células secretam citocinas que, juntamente às citocinas do microambiente tecidual, são capazes de determinar a diferenciação das células T e o perfil da resposta imune celular (TISCH; WANG, 2009). Diferentes subpopulações de células dendríticas, tais como as células dendríticas convencionais, células dendríticas mieloides e células dendríticas plasmocitoides podem desempenhar papéis diferenciados, sendo capazes de induzir respostas imunes contra antígenos estranhos, além de poder induzir tolerância imunológica para autoantígenos (TISCH; WANG, 2009).

Fenotipicamente as células dendríticas são identificadas como “imaturas” e “maduras” (BANCHEREAU; STEINMAN, 1998). Células dendríticas imaturas têm alta capacidade de captar e interiorizar antígenos devido à ampla expressão de receptores de antígenos na sua superfície, tais como receptores semelhantes a Toll (TLRs), receptores de Lectina do tipo C, e de Nucleótídeos de domínio de oligomerização intracitoplasmática (NOD) como receptores (NLRs), entre outros. Essas células, também, possuem receptores de citocinas que as permitem responder rapidamente a vários tipos de estímulos antigênicos, agindo como sensores imunológicos que recebem estímulos do ambiente para alertar o sistema imunológico de agravos teciduais. Enquanto as células dendríticas maduras são boas apresentadoras de antígenos e estimuladoras da ativação de diferenciação de células T nos órgãos linfoides secundários (TISCH; WANG, 2009; MADDUR et al., 2010).

Células dendríticas podem facilmente capturar autoantígenos provenientes da destruição das células beta das ilhotas pancreáticas, processá-los apresentá-los para as células T antígeno-específicas a nível de órgãos linfoides secundários (linfonodos drenantes). A ativação de células T CD4+ pelas células dendríticas contribui para a ativação de macrófagos que secretam citocinas pró-inflamatórias, óxido nítrico (NO), enzimas proteolíticas que podem contribuir para a imunopatogenia da doença (SAXENA et al. 2007; TISCH; WANG, 2009). A apresentação cruzada de antígenos das células beta pancreáticas pelas células dendríticas, na presença de citocinas pró-inflamatórias secretadas por células T CD4+, pode colaborar para a ativação de células T CD8+ pelas células dendríticas, contribuindo para o processo de citotoxicidade das ilhotas pancreáticas (WÄLLBERG; COOKE, 2013).

6.3 Macrófagos

Os macrófagos (MØ) são fagócitos teciduais e células apresentadoras de antígenos amplamente distribuídos em diferentes órgãos do organismo humano apresentam uma ampla diversidade de receptores para antígenos (PRR). Quando ativados por antígenos secretam substâncias, tais como IFN- γ (Interferon-gama) e NO, que induzem uma resposta pró-inflamatória, capaz de provocar ativação vascular e aumentar a permeabilidade e dilatando vasos sanguíneos, estimulando o recrutamento de leucócitos sanguíneos e a ativação de vários tipos celulares que podem secretar, enzimas, espécies reativas de oxigê-

nio, e outros produtos que são extremamente tóxicos para os tecidos, inclusive para as células beta pancreáticas (ESPINOZA-JIMÉNEZ; PEÓN; TERRAZAS, 2012).

Os MØ são detectados nos infiltrados das ilhotas pancreáticas de camundongos NOD sendo observado que, após a inibição desse influxo de macrófagos para o pâncreas, pela inibição de um receptor promotor de adesão celular, a sua depleção tecidual, previne o desenvolvimento do DM1 (HUTCHINGS; COOKE, 1990). Em estudos com animais, macrófagos podem desempenhar um papel patogênico em células- β por meio da sua produção de citocinas pró-inflamatória TNF- α e IL-1 β (ARNUSH et al., 1998).

6.4 Neutrófilos

Os neutrófilos são fagócitos do sistema imune inato que desempenham um papel importante durante a resposta imune precoce nas infecções por uma série coordenada de tais funções efetoras como quimiotaxia, fagocitose e geração de espécies reativas de oxigênio (NABI et al., 2005). Acredita-se que possíveis defeitos funcionais dos neutrófilos, de modelos animais e humanos, tais como defeitos de quimiotaxia, fagocitose, destruição de bactérias e liberação de superóxidos são provavelmente um efeito da doença e não uma causa que contribui para a patogênese do DM1 (NABI et al., 2005; SHETTY; THOMAS; RAMESH, 2008).

6.5 Células natural killer (NK) e células natural killer T (NKT)

Acredita-se que as células NK sejam leucócitos sanguíneos potencialmente envolvidos na patogenia do DM1, dada a sua capacidade de destruir as células-alvo por citotoxicidade e, também, de interagir com células apresentadoras de antígenos e células T (RODACKI et al., 2007). As NK reconhecem células-alvo por meio de moléculas específicas na superfície dessas células e, quando ativadas, degranulam induzindo apoptose das células-alvo, principalmente por meio da produção e secreção de perforina e granzima. Considerando-se que as células NK são a principal fonte de IFN- γ da imunidade inata, uma citocina pró-inflamatória ativadora de macrófagos e células T, acredita-se na hipótese de que a seu impacto fisiopatológico sobre o DM1 é o de modular a agressividade do ataque imunológico e a taxa de progressão do DM1 evidenciado, principalmente, durante o processo de insulite (RODACKI et al., 2007).

As células NK produzem, também, TNF e fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF) que colaboram para a estimulação do processo inflamatório após sua ativação por antígenos apresentados por células alvo (infectadas por vírus, células tumorais). Sua ativação prolongada induz o processo de citotoxicidade celular capaz de ocasionar lesões teciduais nas ilhotas pancreáticas (FAURIAT et al., 2010).

Tem sido observado que células NKT (iNKT) apresentam propriedades de regulação da resposta imune no contexto do DM1 (LEHUEN et al., 2010). Estudos em camundongos NOD destacaram a correlação entre os deficits numéricos em células iNKT e início de diabetes, e mostraram que a ativação e expansão dessas células impede o estabelecimento de diabetes neste modelo. O seu mecanismo de ação tem sido associado com a indução de respostas de células Th2 à autoantígenos das ilhotas pancreáticas por meio da produção de IL-4. Até o momento, essa subpopulação de células não foi correlacionada com a atividade DM1 em seres humanos, embora os estudos no sangue possam não refletir diferenças nas células NKT que podem estar presentes nas ilhotas (LEE et al., 2002).

6.6 Imunidade adaptativa

6.6.1 Resposta imune humoral

O processo de agressão imunológica nas ilhotas de Langerhans favorece o reconhecimento de autoantígenos pancreáticos pelos Linfócitos B e produção de autoanticorpos específicos (SILVA; MORY; DAVINI, 2008).

Considera-se que os autoanticorpos produzidos contra proteínas derivadas de células das ilhotas pancreáticas sejam produzidos após a destruição das células beta por células T e apresentação de antígenos nos linfonodos drenantes, sugerindo-se que os anticorpos não são causais para o desenvolvimento do DM1 (HORIE et al., 2010). Autoanticorpos podem ser usados como marcadores da resposta imune que ocorre nas ilhotas de Langerhans refletindo a severidade da doença (PÖRKSEN et al., 2010). Autoanticorpos podem se ligar a células beta e induzir a ativação da via clássica do sistema complemento provocando destruição celular durante processo inflamatório, também podem ativar macrófagos via receptores Fc e ainda ativar linfócitos B a capturarem antígenos de células beta e funcionarem como células apresentadoras de antígenos (WÅLLBERG; COOKE, 2013).

6.6.2 Resposta imune celular

O sistema imunológico adaptativo é a segunda

linha de defesa do corpo contra agentes agressores teciduais. Receptores específicos expressos na superfície das células T reconhecem e discriminam moléculas próprias de não-próprias mediante interações dos receptores das células T com moléculas capazes de apresentar antígenos expressas na superfície de células apresentadoras de antígenos (macrófagos, células dendríticas, linfócitos B). A resposta imune adaptativa gera memória imunológica. Ela provoca a expansão clonal de células T, que por sua vez estimulam as células B a produzir anticorpos específicos para o antígeno. O repertório de clones específicos de células T e células B é gerado pela interação dos seus receptores para antígenos com moléculas do MHC expressas por diversos tipos celulares, o que, por sua vez, pode sinalizar as células T e B para amadurecer e sobreviver. Uma vez que ocorre o reconhecimento do peptídeo ligado às moléculas do MHC, desenvolve-se uma cascata de eventos de sinalização citosólica, levando a ativação e resposta das células TCD4+ que reconhecem peptídeos incorporados em moléculas de classe II do MHC ou resposta de células T CD8+ que reconhecem peptídeos antigênicos em moléculas de classe I do MHC. Depende de qual classe de MHC foi inicialmente reconhecida pelo TCR (COPPIETERS et al., 2012; WÅLLBERG; COOKE, 2013).

Células T anti-ilhotas, tanto CD4+ e CD8+ foram identificadas infiltrando as ilhotas de pacientes com DM1, bem como no modelo animal (WILLCOX et al. 2009; WÅLLBERG; COOKE, 2013). A natureza autoimune do diabetes do tipo 1 é apoiada por experimentos em camundongos NOD. É importante ressaltar que a transferência de células T CD4+ ou T CD8+ específicas anti-ilhotas pancreáticas induz diabetes em camundongos NOD (COPPIETERS et al., 2012). Nesse modelo animal há evidência de sobrevida e função de células T regulatórias defeituosas, bem como resistência à supressão pelas células T efetoras. As células T CD4+ podem ativar as células B específicas para antígenos das ilhotas de forma que elas se diferenciam em plasmócitos produtores de anticorpos (COPPIETERS et al., 2012; WÅLLBERG; COOKE, 2013; SZABLEWSKI, 2014).

Em pacientes com DM1, na fase inicial, que expressam o HLA-A2 (A*0201), alelo do MHC de classe I, as células T CD8+ que reconhecem peptídeos gerados a partir do sinal da pré-pró-insulina podem ser isoladas do pâncreas. Essas células T CD8+ podem destruir as células beta humanas in vitro, a partir da degranulação

citotóxica mediada envolvendo liberação de perforina e granzimas e não mediada pela via Fas-FasL, geralmente utilizada pelas células T CD8+ específicas para patógenos virais (SKOWERA et al., 2008). Clones de células T CD8+ patogênicos também podem ser isolados a partir das ilhotas de camundongos NOD. A diabetes não ocorre em camundongos NOD, na ausência de expressão de peptídeos via moléculas de MHC de classe I reconhecidas por células T CD8+, e a incidência de diabetes é muito reduzida se as células beta não expressarem moléculas de MHC de classe I (HAMILTON-WILLIAMS et al., 2003).

Os linfócitos T CD8+ são considerados o tipo celular mais importante envolvido na destruição autoimune das ilhotas pancreáticas. Tais linfócitos, após reconhecimento do autoantígeno pancreático ligado à molécula MHC de classe I, realizam a destruição das células beta citotoxicidade por meio da liberação de perforina e granzima e, adicionalmente, por induzir apoptose celular. Dessa maneira, durante o processo inflamatório decorrente da lesão das células beta, os macrófagos, linfócitos T CD4+ e linfócitos T CD8+ atuam, sinergicamente, na destruição das células beta pancreáticas (KULMALA et al., 2000).

Entre os linfócitos T auxiliares (Th), as subpopulações Th1 (produtoras de IFN- γ) e Th17 (produtoras de IL-17) tem sido relacionadas com a patogênese da DM1 por apresentarem perfil de produção de citocinas pró-inflamatórias, ao contrário das células Th2 (IL-4, IL10, IL13) e células T reguladoras (IL-10 e TGF- β) que apresentam um perfil anti-inflamatório (EMAMAULLEE et al., 2009; ARIF et al., 2011; WÅLLBERG; COOKE, 2013; MARWAHA; TAN; DUTZ, 2014). A citocina IL-17, produzida principalmente pelas células Th17, está fortemente associada com a progressão e agravamento de várias doenças autoimunes devido a sua natureza pró-inflamatórias, alterações na atividade dessas células já foram descritas em modelos animais experimentais e humanos no DM1 (EMAMAULLEE et al., 2009; ARIF et al., 2011; NEPOM; EHLERS; MANDRUP-POULSEN, 2013; YAOCHITE et al. 2013). Acredita-se que interrompendo a função dessa citocina pró-inflamatória por meio de um bloqueio específico, usando anticorpo monoclonal anti-IL17, pode-se minimizar a resposta efetora de células T CD4+ produtoras da IL-17 no DM1 (ARIF et al., 2011; YAOCHITE et al. 2013; MARWAHA; TAN; DUTZ, 2014).

As células T reguladoras (T reg) são linfócitos T CD4+CD25+ que expressam o fator de transcrição nuclear

Foxp3, são leucócitos envolvidos no controle da resposta imune e manutenção da tolerância imunológica periférica. Nos seres humanos, a perda de função devido a mutações no fator Foxp3 pode levar a uma desordem inflamatória autoimune grave que afeta múltiplos órgãos chamada IPEX (disfunção imunológica, poliendocrinopatia, enteropatia ligada ao cromossomo X). Uma das muitas manifestações autoimunes da IPEX é o início precoce do DM1, demonstrando a importância das células T reguladoras na manutenção da tolerância imunológica aos antígenos das ilhotas pancreáticas (SAKAGUCHI et al., 2013).

Alguns estudos têm apresentado dados indicando que os pacientes com DM1 têm menos e/ou T reg. menos eficazes e tem sido sugerido que este poderia ser um fator que contribui para o desenvolvimento da doença (LINDLEY et al., 2005). No entanto, estudos têm sugerido que não pode ser defeitos ao nível das células T reguladoras, mas sim na capacidade das células T efetoras serem reguladas (D'ALISE et al., 2008). A observação de que certas citocinas tais como IL-21 pode tornar células T efetoras insensíveis à ação de células T reg em um modelo de diabetes oferece uma visão mecanicista em como isso pode ocorrer (ATTRIDGE et al., 2013).

7 Perspectivas terapêuticas para o DM1

Atualmente, com o desenvolvimento dos recursos terapêuticos, observa-se que pacientes com DM1 podem ter uma vida quase normal contando com a administração de insulina exógena por injeções diárias, contínua terapia, ou transplantes de ilhotas pancreáticas. Por meio desses métodos, pacientes diabéticos podem otimizar o controle glicêmico e diminuir a incidência de complicações da doença (WU et al., 2013). Com base no conceito atual da doença, parece ser possível atrasar ou prevenir o DM1.

A prevenção, geralmente, é dirigida a indivíduos que apresentam persistente resposta imune de autoanticorpos contra ilhotas pancreáticas. Esses ensaios de prevenção envolvem a utilização de nicotinamida ou terapias específicas para o antígeno. Em estudos com animais, a nicotinamida tem se mostrado satisfatória para aumentar a síntese de insulina e inibir o desenvolvimento de diabetes se administrado antes do início da doença (SKYLER, 2013).

A terapia antígeno-específica é baseada na premissa de que a adequada administração de autoantígenos

diabetogênicos é capaz de controlar a resposta autoimune. Esse tipo de terapia, de acordo com a ideia, muda a ação do sistema imunológico conferindo proteção, em vez de resposta destrutiva (WU et al., 2013). Antígenos utilizados nesses estudos foram a insulina parenteral, insulina oral e nasal administração intradérmica de peptídeos pró-insulina e uma vacina com descarboxilase do ácido glutâmico (GAD). No caso da insulina parenteral, a intervenção incluiu uma dose baixa de insulina subcutânea ultravalente duas vezes por dia com uma dose total de 0,25 unidades/kg de peso corporal por dia (SKYLER, 2013).

Alguns estudos pré-clínicos revelaram que realizando-se uma estimulação adequada com alguns tipos de fatores estimuladores de crescimento celular (Ciclina D1/D2, CDK4, GLP-1, Ngn3, Pdx1; VEGF, HFG) algumas células- β podem recuperar o potencial para proliferar. No entanto, verificou-se que apenas um pequeno grupo de células β especializadas recupera o potencial para proliferar sob certas condições (SMUKLER et al., 2011; WU; MAHATO, 2013).

A terapia com células-tronco, a partir da geração de células produtoras de insulina, derivados de células estaminais mesenquimais, representa uma possibilidade atrativa para o tratamento do DM1. Como demonstrado por experimentos *in vitro*, células-tronco mesenquimais podem modular a atividade imunológica de diferentes células. Sendo considerado importante o seu efeito inibidor sobre a proliferação de células T e diferenciação de células dendríticas, fatores essenciais para a indução de distúrbios autoimunes. Essas células podem inibir a proliferação de células T CD4, CD8 efectoras, células T de memória e naive, e também pode estimular a produção de células T reg CD8+ que são capazes de inibir a proliferação de linfócitos em transplantes alogênicos (DI NICOLA et al., 2002; DJOUAD et al., 2003).

8 Considerações Finais

O DM1 autoimune é uma doença complexa, envolvendo fatores genéticos e ambientais, levando à destruição imunomediada das células-beta. Avanços em imunogenética trouxeram enorme contribuição ao conhecimento da patogênese do DM1A, às suas diferentes manifestações clínicas e doenças associadas. O diagnóstico e o tratamento do acometimento autoimune de outros tecidos, particularmente o tireoideano, são importantes na redução de comorbidades.

O DM1 resulta da destruição seletiva das células β pancreáticas por um processo autoimune. Alguns tipos de autoantígenos das células β foram identificados, sendo importante destacar a insulina, a descarboxilase do ácido glutâmico, a tirosina fosfatase e o antígeno do insulinoma. Fatores ambientais e genéticos estão relacionados com a quebra da tolerância imunológica central e periférica nas doenças autoimunes. Os mecanismos imunológicos envolvidos na destruição de células β ainda não são claros, entretanto acredita-se que fatores ambientais (infecções) e distúrbios apoptóticos são capazes de induzir liberação de autoantígenos das células β pancreáticas, sendo reconhecidos e capturados por macrófagos e células dendríticas que posteriormente os apresentam, em nível de órgãos linfoides secundários (linfonodos pancreáticos), para os linfócitos B e os linfócitos T, que após ativação específica pelo autoantígeno geram uma resposta autoimune órgão-específica capaz de destruir células β pancreáticas.

Faz-se necessário determinar quais os exatos fatores são considerados o gatilho para a exposição dos autoantígenos, provocando desregulação da resposta imune e, conseqüentemente, a autoimunidade órgão-específica capaz de afetar a produção de insulina pelo pâncreas.

Referências

- AKERBLOM, H. K. et al. Environmental factors in the etiology of type 1 diabetes. **American Journal of Medical Genetics**, Hoboken, v. 115, n. 1, p. 18-29, may 2002. doi: 10.1002/ajmg.10340.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 30, Suppl. 1, p. S42-S47, dec. 2007. doi: 10.2337/dc07-S042.
- ALTMAN, A.; SHOENFELD, S. Rubéola e autoimunidade. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 52, n. 3, p. 303-306, maio/jun. 2012. doi: 10.1590/S0482-50042012000300001.
- ARIF, S. et al. Peripheral and islet interleukin-17 pathway activation characterizes human autoimmune diabetes and promotes cytokine-mediated beta-cell death. **Diabetes**, Alexandria, v. 60, n. 8, p. 2112-2119, aug. 2011. doi: 10.2337/db10-1643.

ARNUSH, M. et al. Potential role of resident islet macrophage activation in the initiation of autoimmune diabetes. **Journal of Immunology**, Bethesda, v. 160, n. 6, p. 2684-2691, mar. 1998.

ATTRIDGE, K. et al. IL-21 inhibits T cell IL-2 production and impairs T reg homeostasis. **Blood**, Washington, v. 119, n. 20, p. 4656-4664, may 2013. doi: 10.1182/blood-2011-10-388546.

BANCHEREAU, J.; STEINMAN, R. M. Dendritic cells and the control of immunity. **Nature**, Basingstoke, v. 392, n. 6673, p. 245-252, mar. 1998. doi: 10.1038/32588.

BLANK, M.; BARZILAI, O.; SHOENFELD, Y. Molecular mimicry and autoimmunity. **Clinical Reviews in Allergy and Immunology**, Totowa, v. 32, n. 1, p. 111-118, feb. 2007. doi: 10.1007/BF02686087.

BUSCHARD, K. Diabetic animal models. **APMIS**, Copenhagen, v. 104, n. 7-8, p. 609-614, jul./aug. 1996. doi: 10.1111/j.1699-0463.1996.tb04920.x.

CANIVELL, S.; GOMIS, R. Diagnosis and classification of autoimmune diabetes mellitus. **Autoimmunity Reviews**, Amsterdam, v. 13, n. 4-5, p. 403-407, apr./may 2014. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.020.

COPPIETERS, K. T. et al. Demonstration of islet-autoreactive CD8 T cells in insulitic lesions from recent onset and long-term type 1 diabetes patients. **Journal of Experimental Medicine**, New York, v. 209, n. 1, p. 51-60, jan. 2012. doi: 10.1084/jem.20111187.

D'ALISE, A. M. et al. The defect in T-cell regulation in NOD mice is an effect on the T-cell effectors. **Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.**, Washington, v. 105, n. 50, p. 19857-19862, dec. 2008. doi: 10.1073/pnas.0810713105.

DEVARAJ, S. et al. Increased toll-like receptor TLR2 and TLR4 expression in monocytes from patients with type 1 diabetes: further evidence of a pro-inflammatory state. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Chevy Chase, v. 93, n. 2, p. 578-583, feb. 2008. doi: 10.1210/jc.2007-2185.

DIANA, J. et al. Innate immunity in type 1 diabetes. **Discovery Medicine**, Timonium, v. 11, n. 61, p. 513-520, jun. 2011.

DI NICOLA, M. et al. Human bone marrow stromal cells suppress T lymphocyte proliferation induced by cellular or non-specific mitogenic stimuli. **Blood**, Washington, v. 99, n. 10, p. 3828-3843, may 2002. doi: 10.1182/blood.V99.10.3838.

DJOUAD, F. et al. Immunosuppressive effect of mesenchymal stem cells favors tumour growth in allogenic animals. **Blood**, Washington, v. 102, n. 10, p. 3837-3844, nov. 2003. doi: 10.1182/blood-2003-04-1193.

DOTTA, F. et al. Coxsackie B4 virus infection of beta cells and natural killer cell insulinitis in recent-onset type 1 diabetic patients. **Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.**, Washington, v. 104, n. 12, p. 5115-5120, mar. 2007. doi: 10.1073/pnas.0700442104.

EMAMAULLEE, J. A. et al. Inhibition of Th17 cells regulates autoimmune diabetes in NOD mice. **Diabetes**, Alexandria, v. 58, n. 6, p. 1302-1311, jun. 2009. doi: 10.2337/db08-1113.

ERLICH, H. et al. HLA DR-DQ haplotypes and genotypes and type 1 diabetes risk: analysis of the type 1 diabetes genetics consortium families. **Diabetes**, Alexandria, v. 57, n. 4, p. 1084-1092, apr. 2008. doi: 10.2337/db07-1331.

ESPINOZA-JIMÉNEZ, A.; PEÓN, A. N.; TERRAZAS, L. J. Alternatively activated macrophages in types 1 and 2 diabetes. **Mediators of Inflammation**, v. 2012, n. 2012, p. 1-11, dec. 2012. doi: 10.1155/2012/815953.

FAURIAT, C. et al. Regulation of human NK-cell cytokine and chemokine production by target cell recognition. **Blood**, Washington, v. 115, n. 11, p. 2167-2176, mar. 2010. doi: 10.1182/blood-2009-08-238469.

HAMILTON-WILLIAMS, E. E. et al. Beta cell MHC class I is a late requirement for diabetes. **Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.**, Washington, v. 100, n. 11, p. 6688-6693, may 2003. doi: 10.1073/pnas.1131954100.

HANAFUSA, T.; IMAGAWA, A. Fulminant type 1 diabetes: a novel clinical entity requiring special attention by all medical practitioners. **Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism**, London, v. 3, n. 1, p. 36-45, jan. 2007. doi: 10.1038/ncpendmet0351.

- HERNANDORENA, B. H.; GONZALES, J. C. R.; GARCIA, J. C. R. Animales de laboratorio em la endocrinología: biomodelos de la diabetes mellitus tipo 1. **Revista Cubana de Endocrinología**, Ciudad de La Habana, v. 12, n. 3, p. 168-177, sep./dec. 2001.
- HOBBER, D.; SAUTER, P. Pathogenesis of type 1 diabetes mellitus: interplay between enterovirus and host. **Nature Reviews Endocrinology**, London, v. 6, n. 5, p. 279-289, may 2010. doi: 10.1038/nrendo.2010.27.
- HORIE, I. et al. Emergence of anti-islet autoantibodies in Japanese patients with type 1 diabetes. **Endocrine Journal**, Kyoto, v. 57, n. 7, p. 623-628, jul. 2010. doi: 10.1507/endocrj.K10E-068.
- HUTCHINGS, P. R.; COOKE, A. The transfer of autoimmune diabetes in NOD mice can be inhibited or accelerated by distinct cell populations present in normal splenocytes taken from young males. **Journal of Autoimmunity**, London, v. 3, n. 2, p. 175-185, apr. 1990. doi: 10.1016/0896-8411(90)90139-J.
- KANTÁROVÁ, D.; BUC, M. Genetic susceptibility to type 1 diabetes mellitus in humans. **Physiological Research**, Praga, v. 56, n. 3, p. 255-266, may/june 2007.
- KULMALA, P. et al. Genetic markers, humoral autoimmunity, and prediction of type 1 diabetes in siblings of affected children. Childhood Diabetes in Finland Study Group. **Diabetes**, New York, v. 49, n. 1, p. 48-58, jan. 2000. doi: 10.2337/diabetes.49.1.48.
- LEE, P. T. et al. Testing the NKT cell hypothesis of human IDDM pathogenesis. **Journal of Clinical Investigation**, New Haven, v. 110, n. 6, p. 793-800, sept. 2002. doi: 10.1172/JCI15832.
- LEHUEN, A. et al. Immune cell crosstalk in type 1 diabetes. **Nature Reviews Immunology**, London, v. 10, n. 7, p. 501-513, July 2010. doi: 10.1038/nri2787.
- LINDLEY, S. et al. Defective suppressor function in CD4(+)CD25(+) T-cells from patients with type 1 diabetes. **Diabetes**, New York, v. 54, n. 1, p. 92-99, jan. 2005. doi: 10.2337/diabetes.54.1.92.
- LIU, E.; EISENBARTH, G. S. Type 1 diabetes mellitus-associated autoimmunity. **Endocrinology Metabolism Clinics of North America**, Philadelphia, v. 31, n. 2, p. 391-410, June 2002. doi: 10.1016/S0889-8529(01)00017-2.
- MADDUR, M. S. et al. Dendritic cells in autoimmune diseases. **The Open Arthritis Journal**, Beijing, v. 3, n. 3, p. 1-7, 2010. doi: 10.2174/1876539401003010001.
- MARWAHA, A. K.; TAN, S.; DUTZ, J. P. Targeting the IL-17/IFN- γ axis as a potential new clinical therapy for type 1 diabetes. **Clinical Immunology**, Orlando, v. 154, n. 1, p. 84-89, sept. 2014. doi: 10.1016/j.clim.2014.06.006.
- MARLEAU, A. M.; SUMMERS, K. L.; SINGH, B. Differential contributions of APC subsets to T cell activation in nonobese diabetic mice. **Journal of Immunology**, Baltimore, v. 180, n. 8, p. 5235-5249, apr. 2008. doi: 10.4049/jimmunol.180.8.5235.
- MARTIN, D. A.; ELKON, K. B. Autoantibodies make a U-turn: the toll hypothesis for autoantibody specificity. **Journal Experimental of Medicine**, New York, v. 202, n. 11, p. 1465-1469, dec. 2005. doi: 10.1084/jem.20052228.
- MORRAN, M. P.; OMENN, G. S.; PIETROPAOLO, M. Immunology and genetics of type 1 diabetes. **Mount Sinai Journal of Medicine**, Hoboken, v. 75, n. 4, p. 314-327, aug. 2008. doi: 10.1002/msj.20052.
- NABI, A. H. M. N. et al. Polymorphonuclear neutrophil dysfunctions in streptozotocin-induced type 1 diabetic rats. **Journal of Biochemistry and Molecular Biology**, Seoul, v. 38, n. 5, p. 661-667, nov. 2005.
- NEPOM, G. T.; EHLERS, M.; MANDRUP-POULSEN, T. Anti-cytokine therapies in T1D: concepts and strategies. **Clinical Immunology**, Orlando, v. 149, n. 3, p. 279-285, dec. 2013. doi: 10.1016/j.clim.2013.02.003.
- ORBAN, T. et al. Pancreatic islet autoantibodies as predictors of type 1 diabetes in the Diabetes Prevention Trial-Type 1. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 32, n. 12, p. 2269-2274, dec. 2009. doi: 10.2337/dc09-0934.
- PINO, S. C.; KRUGER, A. J.; BORTELL, R. The role of innate immune pathways in type 1 diabetes pathogenesis. **Current Opinion in Endocrinology Diabetes and Obesity**, London, v. 17, n. 2, p. 126-130, apr. 2010. doi: 10.1097/MED.0b013e3283372819.

PÖRKSEN, S. et al. Disease progression and search for monogenic diabetes among children with new onset type 1 diabetes negative for ICA, GAD- and IA-2 Antibodies. **BMC Endocrine Disorders**, London, v. 10, p. 10-16, sept. 2010. doi: 10.1186/1472-6823-10-16.

POZZILLI, P.; BUZZETTI, R. A new expression of diabetes: double diabetes. **Trends in Endocrinology and Metabolism**, New York, v. 18, n. 2, p. 52-57, mar. 2007. doi: 10.1016/j.tem.2006.12.003.

RODACKI, M. et al. Altered natural killer cells in type 1 diabetic patients. **Diabetes**, Alexandria, v. 56, n. 1, p. 177-185, jan. 2007. doi: 10.2337/db06-0493.

ROSMALEN, J. G. M. et al. Islet abnormalities in the pathogenesis of autoimmune diabetes. **Trends in Endocrinology and Metabolism**, New York, v. 13, n. 5, p. 209-214, July 2002. doi: 10.1016/S1043-2760(02)00600-8.

SAKAGUCHI, S. et al. The plasticity and stability of regulatory T cells. **Nature Reviews Immunology**, London, v. 13, n. 6, p. 461-467, June 2013. doi: 10.1038/nri3464.

SAXENA, V. et al. The countervailing actions of myeloid and plasmacytoid dendritic cells control autoimmune diabetes in the nonobese diabetic mouse. **Journal of Immunology**, Baltimore, v. 179, n. 8, p. 5041-5053, Oct. 2007. doi: 10.4049/jimmunol.179.8.5041.

SHETTY, N.; THOMAS, B.; RAMESH, A. Comparison of neutrophil functions in diabetic and healthy subjects with chronic generalized periodontitis. **Journal Indian of Society of Periodontology**, Mumbai, v. 12, n. 2, p. 41-44, May/Aug. 2008. doi: 10.4103/0972-124X.44089.

SILVA, M. E. R.; MORY, D.; DAVINI, E. Marcadores genéticos e autoimunes do diabetes melito tipo 1: da Teoria para a Prática. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia and Metabologia**, São Paulo, v. 52, n. 2, p. 166-180, Mar. 2008. doi: 10.1590/S0004-27302008000200004.

SKOWERA, A. et al. CTLs are targeted to kill beta cells in patients with type 1 diabetes through recognition of a glucose-regulated preproinsulin epitope. **Journal of Clinical Investigation**, New Haven, v. 118, n. 10, p. 3390-3402, Oct. 2008. doi: 10.1172/JCI35449.

SKYLER, J. S. Primary and secondary prevention of type 1 diabetes. **Diabetic Medicine**, Chichester, v. 30, n. 2, p. 161-169, Feb. 2013. doi: 10.1111/dme.12100.

SMUKLER, S. R. et al. The adult mouse and human pancreas contain rare multipotent stem cells that express insulin. **Cell Stem Cell**, Cambridge, v. 8, n. 3, p. 281-293, Mar. 2011. doi: 10.1016/j.stem.2011.01.015.

SZABLEWSKI, L. Role of immune system in type 1 diabetes mellitus pathogenesis. **International Immunopharmacology**, Amsterdam, v. 22, n. 1, p. 182-191, Sept. 2014. doi: 10.1016/j.intimp.2014.06.033.

SZKUDELSKI, T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. **Physiological Research**, Praga, v. 50, n. 6, p. 536-546, Nov./Dec. 2001.

TAKEDA, K.; KAISHO, T.; AKIRA, S. Toll-like receptors. **Annual Review of Immunology**, Palo Alto, v. 21, n. 3, p. 335-376, Apr. 2003. doi: 10.1146/annurev.immunol.21.120601.141126.

TISCH, R.; WANG, B. Role of plasmacytoid dendritic cells in type 1 diabetes: friend or foe? **Diabetes**, Alexandria, v. 58, n. 1, p. 12-13, Jan. 2009. doi: 10.2337/db08-1341.

TURLEY, S. et al. Physiological beta cell death triggers priming of self-reactive T cells by dendritic cells in a type-1 diabetes model. **Journal Experimental of Medicine**, New York, v. 198, n. 10, p. 1527-1537, Nov. 2003. doi: 10.1084/jem.20030966.

VAN BELLE, T. L.; COPPIETERS, K. T.; VON HERRATH, M. G. Type 1 diabetes: etiology, immunology, and therapeutic strategies. **Physiological Reviews**, Bethesda v. 91, n. 1, p. 79-118, Jan. 2011. doi: 10.1152/physrev.00003.2010.

WÄLLBERG, M.; COOKE, A. Immune mechanisms in type 1 diabetes. **Trends in Immunology**, Oxford, v. 34, n. 12, p. 583-591, Dec. 2013. doi: 10.1016/j.it.2013.08.005.

WILLCOX, A. et al. Analysis of islet inflammation in human type 1 diabetes. **Clinical and Experimental Immunology**, Oxford, v. 155, n. 2, p. 173-181, Feb. 2009. doi: 10.1111/j.1365-2249.2008.03860.x.

WU, H.; MAHATO. R. I. Beta cell regeneration: a novel strategy for treating type 1 diabetes. **Gene Technology**, Los Angeles, v. 2, n. 2, p. 106-107, oct. 2013. doi: 10.4172/2329-6682.1000e106.

WU, Y-L. et al. Risk factors and primary prevention trials for type 1 diabetes. **International Journal of Biological of Sciences**, Lake Haven, v. 9, n. 7, p. 666-679, july/aug. 2013. doi: 10.7150/ijbs.6610.

YAOCHITE, J. N. et al. Dynamic changes of the Th17/Tc17 and regulatory T cell populations interfere in the experimental autoimmune diabetes pathogenesis. **Immunobiology**, Amsterdam, v. 218, n. 3, p. 338-352, mar. 2013. doi: 10.1016/j.imbio.2012.05.010.