

Imunoterapia como possível tratamento complementar para o Diabetes Mellitus tipo 1: uma revisão da literatura

Immunotherapy as a possible complementary treatment for type 1 Diabetes Mellitus: a literature review

La inmunoterapia como posible tratamiento complementario para la Diabetes Mellitus tipo 1: una revisión de la literatura

Weldes Francisco da Silva Junior¹, Fernanda de Araújo Santana Miranda¹, Bárbara Luíza de Britto Cançado², Isadora Carvalho Medeiros Francescantonio³, Hermínio Maurício da Rocha Sobrinho¹.

RESUMO

Objetivo: Descrever os principais mecanismos e efeitos da imunoterapia no tratamento complementar do Diabetes Mellitus tipo I (DM1). **Métodos:** Estudo descritivo do tipo revisão bibliográfica integrativa. Utilizou-se as bases de dados PubMed/MEDLINE, Periódicos CAPES e SciELO, usando os descritores "Diabetes Mellitus Type 1"[Mesh], "Immunotherapy" e o operador booleano "AND", recorte temporal de 2010 a 2022 e seleção de artigos apresentando texto completo em inglês, português ou espanhol, excluindo artigos que não se enquadravam nessa descrição. **Resultados:** O uso de anticorpos monoclonais, transplante de células-tronco, células T adotivas e células T regulatórias foram as principais imunoterapias utilizadas, alcançando como resultado o bloqueio de citocinas inflamatórias, estímulo da preservação de células beta pancreáticas, destruição de células imunológicas efetoras e aumento da tolerância imunológica respectivamente, demonstrando a imunoterapia como uma terapia complementar de grande potencial para o tratamento complementar do DM1. **Considerações finais:** Ainda faltam estudos mais aprofundados na literatura acerca dos diferentes e possíveis mecanismos de ação e efeitos a longo prazo das imunoterapias para DM1.

Palavras-chave: Diabetes mellitus tipo 1, Imunoterapia, CART cells, Anticorpo monoclonal, Células-tronco hematopoiéticas.

ABSTRACT

Objective: To describe the main mechanisms and effects of immunotherapy in the complementary treatment of Type I Diabetes Mellitus (DM1). **Methods:** Descriptive study of the integrative literature review type. PubMed/MEDLINE, CAPES Journals and SciELO databases were used, using the descriptors "Diabetes Mellitus Type 1"[Mesh], "Immunotherapy" and the Boolean operator "AND", time frame from 2010 to 2022 and selection of articles presenting full text in English, Portuguese or Spanish, excluding articles that did not fit this description. **Results:** The use of monoclonal antibodies, stem cell transplantation, adoptive T cells and regulatory T cells were the main immunotherapies used, achieving as a result the blockade of inflammatory cytokines, stimulation of the preservation of pancreatic beta cells, destruction of effector immune cells and increase in immunological tolerance respectively, demonstrating immunotherapy as a complementary therapy with great potential for the complementary treatment of DM1. **Final considerations:** There is still a lack of more in-depth studies in the literature about the different and possible mechanisms of action and long-term effects of immunotherapies for DM1.

Keywords: Type 1 diabetes mellitus, Immunotherapy, CART cells, Monoclonal antibody, Hematopoietic stem cells.

¹ Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás), Goiânia – GO.

² Allergoclinic, Goiânia – GO.

³ Universidade de São Paulo (USP), São Paulo – SP.

RESUMEN

Objetivo: Describir los principales mecanismos y efectos de la inmunoterapia en el tratamiento complementario de la Diabetes Mellitus tipo I (DM1). **Métodos:** Estudio descriptivo del tipo revisión integrativa de la literatura. Se utilizaron las bases de datos PubMed/MEDLINE, CAPES Journals y SciELO, utilizando los descriptores "Diabetes Mellitus Type 1"[Mesh], "Immunotherapy" y el operador booleano "AND", marco temporal de 2010 a 2022 y selección de artículos que presentan texto en inglés, portugués o español, excluyendo artículos que no se ajusten a esta descripción. **Resultados:** El uso de anticuerpos monoclonales, trasplante de células madre, células T adoptivas y células T reguladoras fueron las principales inmunoterapias utilizadas, logrando como resultado el bloqueo de citoquinas inflamatorias, estimulación de la preservación de células beta pancreáticas, destrucción de células inmunes efectoras y aumento de la tolerancia inmunológica respectivamente, demostrando la inmunoterapia como una terapia complementaria con gran potencial para el tratamiento complementario de la DM1. **Consideraciones finales:** Aún faltan estudios más profundos en la literatura sobre los diferentes y posibles mecanismos de acción y efectos a largo plazo de las inmunoterapias para la DM1.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 1, Inmunoterapia, Células CART, Anticuerpo monoclonal, Células madre hematopoyéticas.

INTRODUÇÃO

Entende-se como Diabetes Mellitus (DM), o grupo de comorbidades metabólicas caracterizadas por hiperglicemia. Essa doença pode ser classificada como DM do tipo 1 (DM1), quando há a secreção e ação inadequada da insulina, assim como DM do tipo 2 (DM2), relacionada com o desenvolvimento de resistência periférica à insulina (OROZCO B e LIMA LS, 2017).

O DM1 pode ser classificado como uma doença endócrina autoimune órgão-específica. Nesta há a destruição seletiva das células beta das ilhotas pancreáticas através da infiltração progressiva de células inflamatórias, principalmente por linfócitos T autorreativos, causando, conseqüentemente, diminuição da produção de insulina. O aparecimento das manifestações clínicas se dá a partir da destruição da maioria das células beta pancreáticas. É uma doença que pode ser diferenciada em 4 tipos: Autoimune (DM1A), Idiopático (DM1B), Fulminante e Duplo (LADY) (SOUZA AA, et al. 2016).

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 (SOUZA AA, et al., 2016).

O DM1 é reconhecido como uma das doenças mais incidentes na infância, afetando principalmente crianças com menos de 5 anos de idade e representa 5-10% dos casos de diabetes (SOUZA AA, et al., 2016). Além disso, apresenta uma incidência aumentada entre 2,8 e 4% ao ano em todo o mundo, afetando uma ampla gama de indivíduos e comprometendo seu desenvolvimento e bem-estar (DABELEA D, et al., 2014). A doença gera prejuízos para o paciente e a sua família, já que há uma dificuldade de aceitação, medo do desconhecido e das suas conseqüências fisiopatológicas, como cegueira, insuficiência renal crônica e doenças cardiovasculares, podendo chegar a reduzir a expectativa de vida, caso não seja diagnosticada e tratada precocemente (PILGER C e ABREU LS, 2007).

A etiologia do DM1 está relacionada à predisposição genética, exposição a fatores ambientais de risco, como infecções virais e exposição a toxinas, e a quebra dos mecanismos de tolerância imunológica. O conjunto desses fatores leva a alterações imunológicas, atraindo antígenos teciduais e/ou expondo antígenos das células beta pancreáticas, recrutando macrófagos, células dendríticas, linfócitos T e B e células Natural Killer (NK) para as ilhotas pancreáticas, o que ativa os mecanismos imunológicos mediados pelas citocinas e mediadores pró-inflamatórios (IL-1, IL-6, IL-8, IL-17, IL-23, TNF, IFN-gama, quimiocinas, espécies reativas de oxigênio) provocando lesão tecidual e conseqüente destruição das células beta. Além disso, esse processo desencadearia hiperglicemia e eventual perda do peptídeo C (SOUZA AA, et al., 2016; VAN BELLE TL, et al., 2011).

A susceptibilidade genética é comprovada histologicamente pela presença de um infiltrado linfocitário, com predomínio de células T CD4+ e T CD8+ nas ilhotas pancreáticas. Um possível mecanismo dessa destruição tecidual seria a geração de linfócitos T citotóxicos autorreativos e autoanticorpos que por reação cruzada reconhecem moléculas próprias como antígenos. Outras teorias apontam para fatores ambientais como capazes de induzir a apoptose celular e exposição de autoantígenos pancreáticos ao sistema imune. (SOUZA AA, et al., 2016).

O diagnóstico do DM1 é realizado a partir da presença de critérios laboratoriais, sintomas clínicos clássicos associados a hiperglicemia ou crise hiperglicêmica. Caso um desses resultados esteja alterado, recomenda-se a realização de um segundo teste para confirmação do diagnóstico (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2019).

O diagnóstico de DM1 é realizado na presença de níveis de glicemia e/ou HbA1c conforme definidos anteriormente e de sinais de insulinopenia inequívoca, tais como sintomas de hiperglicemia importantes e/ou presença de cetoacidose diabética. Ressalta-se que a avaliação de autoanticorpos circulantes, apesar de não usual, é também parâmetro que pode auxiliar na confirmação diagnóstica de DM1, porém, sua ausência não exclui o diagnóstico (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2019). Os autoanticorpos encontrados no DM1 são reativos para 4 diferentes autoantígenos das ilhotas pancreáticas, sendo eles: Antígeno 2-Insulinoma Associado (I-A2, ICA512), Autoanticorpos com micro Insulina (mIAA) Ácido Glutâmico Descarboxilase 65 (GAD65) e Transportador de Zinco 8 (ZnT8) e sua presença indica a ação de Linfócitos B no início do processo imunomediado do DM1 (WITT AR, et al., 2011).

O tratamento tradicional da DM1 se dá a partir da reposição insulínica diária, cuidados alimentares, orientações contínuas para os pacientes e seus familiares e acompanhamento ambulatorial frequente (FRUMENTO D, et al., 2017).

A insulinoterapia é um tratamento revolucionário que aumentou exponencialmente a expectativa de vida dos pacientes com DM1. No entanto, apesar das estratégias de administração tentarem ao máximo simular a secreção fisiológica do hormônio, ainda ocorrem complicações decorrentes do descontrole glicêmico. Dessa forma, na tentativa de prevenir ou reverter o quadro de DM1. A ciência tem desenvolvido novos mecanismos e tecnologias dentro do campo da imunologia buscando novas fontes de tratamento para a DM1, como é o caso da imunoterapia (FRUMENTO D, et al., 2017).

As estratégias desenvolvidas para a prevenção ou reversão da DM1 pela imunoterapia se baseiam no uso de terapia celular, sendo utilizadas células T reguladoras; estratégias de depleção das células (cell-depleting strategies), com o uso de anticorpos monoclonais, além das terapias em que são utilizadas células tronco. Essas modalidades terapêuticas resultaram na perda de peptídeo C (FRUMENTO D, et al., 2017).

O peptídeo C é responsável por conectar as cadeias A e B na pró-insulina, além de facilitar o processamento, nas ilhotas pancreáticas, da insulina biologicamente ativa. Além disso, é utilizado como um marcador independente da secreção de insulina e permite avaliar a função das células Beta pancreáticas por ter uma meia-vida mais longa (30 minutos), o que gera menores flutuações dos níveis séricos; não sofre metabolização hepática significativa; apresenta um *clearance* mais previsível; possui baixa reatividade cruzada com a pró-insulina e seus intermediários e raramente sofre interferências de anticorpos anti-insulina (RODACKI M, et al., 2008).

Observa-se, atualmente, uma escassez de estudos na literatura sobre o assunto, especialmente sobre imunoterapia como tratamento para controlar a destruição precoce das células beta pancreáticas (RIGBY MR, et al., 2015). Dessa forma, o objetivo deste estudo foi descrever os principais mecanismos e efeitos da imunoterapia no tratamento complementar do DM1.

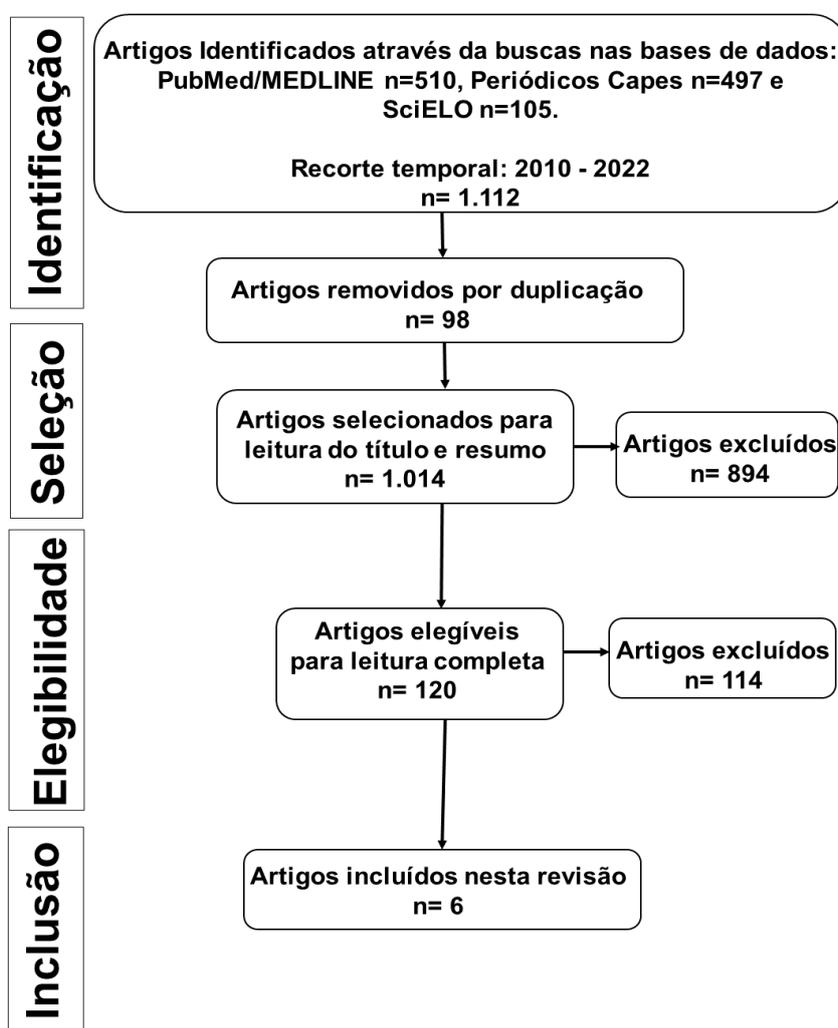
MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo do tipo revisão bibliográfica integrativa. Para a pesquisa dos artigos foram utilizadas como base de dados virtuais o *National Center for Biotechnology Information* (PubMed/Medline),

Portal de Periódicos CAPES e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), com as seguintes palavras-chave ou Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), com múltiplas combinações, em língua inglesa e portuguesa: “Diabetes Mellitus Type 1”[Mesh], “Immunotherapy”; sendo utilizado como operador booleano “AND”.

Foi utilizado o recorte temporal do período de 2010 a 2022, devido à pequena quantidade de artigos caso fosse utilizado um recorte temporal menor, além disso foram analisados os artigos publicados nos idiomas inglês, português e espanhol. Foram incluídos artigos com texto completo disponível, publicados no período temporal estabelecido, que apresentaram relação com os objetivos propostos. Foram excluídos da pesquisa os trabalhos publicados fora do período temporal determinado, os estudos que não estavam disponíveis na íntegra nas bases de dados utilizadas e aqueles não eram condizentes com os objetivos propostos (**Figura 1**).

Figura 1 - Fluxograma representativo da metodologia.



Fonte: Silva Junior WF, et al., 2022.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao todo foram encontrados 1.112 artigos nas bases de dados utilizadas: PubMed/MEDLINE (n=510), Periódicos CAPES (n=497) e SciELO (n=105) no recorte temporal de 2010 a 2022. No entanto foram removidos 98 artigos por estarem duplicados. Após a leitura dos títulos e resumos dos 1.014 artigos selecionados foram excluídos 894 artigos por não estarem em consonância com o tema, já que 523 artigos abordavam a diabetes, mas não a relacionavam às imunoterapias e 371 abordavam as imunoterapias no

âmbito oncológico. Dessa forma foram selecionados 120 artigos para leitura completa, sendo 114 excluídos por não apresentarem resultados conclusivos, totalizando, assim, 6 artigos incluídos nesta análise. Os estudos analisados que evidenciaram resultados no tratamento do DM1 estão descritos no **Quadro 1**.

Quadro 1 – Estudos apresentando os principais tipos de imunoterapias empregadas no tratamento complementar do Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1).

N	Autores (Ano)	Principais achados
1	MAREK-TRZONKOWSKA N, et al. (2012)	Ensaio clínico randomizado duplo-cego. Foi realizado uso de células T reguladoras para tentar controlar a destruição de células beta-pancreáticas em uma população de 10 indivíduos na faixa etária de 8 a 16 anos de idade, portadores de DM1. A população amostral apresentou, ao final do estudo, níveis mais altos de peptídeo C e uma menor necessidade de administração de insulina, quando comparadas aos indivíduos que receberam o placebo.
2	ZHANG L, et al. (2019)	Ensaio piloto. Estudo experimental em modelo animal murino (<i>NOD</i>). Evidenciou-se que uma terapia celular adotiva específica de antígeno, como a terapia com células T-CAR, é, possivelmente, eficaz para DM1, baseada na apresentação de epítopos relevantes para a doença.
3	SHERRY N, et al. (2011)	Ensaio clínico randomizado duplo-cego. Envolveu a administração de anticorpo monoclonal Teplizumabe em uma amostra de 763 indivíduos na faixa etária de 8 a 35 anos de idade portadores de DM1. Um maior controle sobre a secreção de peptídeo C, assim como diminuição do uso de insulina. Resultados positivos foram mais expressivos em pacientes mais jovens e que começam a ser tratados logo após o diagnóstico.
4	HAGOPIAN W, et al. (2013)	Ensaio clínico randomizado duplo-cego. Envolveu a administração de Teplizumabe em uma amostra de 516 pessoas com idade entre 8 e 17 anos diagnosticados com DM1. As necessidades de insulina exógena tenderam a ser reduzidas em relação ao placebo. Redução da perda de peptídeo C 2 anos após o diagnóstico usando uma dose tolerável.
5	HEROLD KC, et al. (2019)	Ensaio clínico randomizado duplo-cego. Foi realizada a administração de Teplizumabe em uma população amostral de 76 indivíduos, crianças e adultos, com diagnóstico de DM1. Os efeitos do Teplizumabe foram maiores nos primeiros 3 anos após a sua administração. A administração de Teplizumabe durante 2 semanas atrasou o diagnóstico clínico de diabetes tipo 1 em participantes de alto risco.
6	MESPLES A, et al. (2013)	Ensaio clínico randomizado. Envolveu a participação de crianças com menos de 3 anos de idade, diagnosticadas com DM1, foram submetidas ao transplante de células tronco hematopoiéticas para melhora do DM1. Tratamento fácil e eficaz. Reverteu a produção e o efeito do anticorpo anti-ilhota pancreática e resultou significativamente em um aumento da concentração de peptídeo C.

Fonte: Silva Junior WF, et al., 2022.

A imunoterapia é uma classe de tratamento extremamente vasta, que tem chamado atenção de pesquisadores diante do crescente número de ensaios pré-clínicos e clínicos com resultados encorajadores. Esse novo tipo de tratamento imunológico representa uma alternativa aos pacientes portadores de neoplasias malignas e doenças autoimunes nos quais as terapias convencionais não alcançaram respostas satisfatórias (FRUMENTO D, et al., 2017; CARRERAS E, et al., 2019).

Alguns ensaios clínicos revelaram que imunoterapias podem ajudar a prevenir a perda residual de células beta pancreáticas bloqueando a resposta autoimune ou restabelecendo a tolerância imunológica no pâncreas, colaborando para o tratamento do DM1 (DAIFOTIS AG, et al., 2013; ATIKINSON MA, et al., 2014; GAGLIA J e KISSLER S, 2019).

Principais tipos de imunoterapias empregadas no tratamento de doenças autoimunes

Terapia com células T-CAR

A imunoterapia com o uso de células T-CAR (acrônimo em inglês para *receptor de antígeno quimérico*) se caracteriza como uma terapia celular onde são utilizadas células T com receptores antigênicos quiméricos (CAR), que utilizam os mecanismos do receptor da Célula T (TCR), capazes de redirecionar o combate a alguma célula-alvo pelos linfócitos (DAVILA ML, et al., 2013).

Sabe-se que a terapia com as células T-CAR proporciona gatilhos imunológicos capazes de promover a destruição da célula-alvo. Essa característica permite um ataque específico e direto a uma determinada célula. Dessa forma é muito utilizada, atualmente, como terapia para destruir células tumorais por apresentar alta seletividade, alto potencial e baixa toxicidade (GIACOMINI GM, 2012).

Além disso, estudos indicam que a terapia com as células T-CAR ainda pode ser utilizada como forma de combater ou ainda prevenir doenças autoimunes, como a DM1 (ZHANG L, et al., 2019), já que a metodologia das T-CAR se baseia no princípio da modificação da resposta imunológica natural para combater uma doença (GIACOMINI GM, 2012).

A partir desse processo, o CAR é capaz de atuar como um TCR específico, reconhecendo antígenos de superfície presentes nas células-alvo. Todo o processo de manipulação dos CAR é feito *in vitro*, sendo expresso, posteriormente, na superfície de linfócitos T CD8+ autólogos. Esse reconhecimento ativa a cascata de ataque celular e a redireciona contra a célula-alvo, de forma exclusiva, garantindo, assim, grande especificidade no tratamento independentemente da restrição do Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC) (KALOS M, et al., 2011).

O processo de manipulação dos CAR se dá a partir da criação de moléculas dos antígenos, que correspondem a receptores híbridos formados por diferentes sítios que são responsáveis por funções específicas no tratamento. Esses sítios correspondem a um domínio extracelular, um transmembranar e outro citoplasmático (DAVILA ML, et al., 2012). O extracelular é responsável pela especificidade do tratamento, por ter como função o reconhecimento do antígeno-alvo, enquanto o intracelular tem como função receber sinais de ativação, o que o torna um domínio de sinalização ou ativação do ataque (KALOS M, et al., 2011). A existência desses antígenos garante ao linfócito um sistema de sinalização necessário para a reprogramação do ataque citolítico (DAVILA ML, et al., 2012).

O desenvolvimento dos CAR se dá a partir de manipulação *in vitro*. Os esplenócitos são responsáveis pela produção dos componentes, sendo que eles precisam ser previamente imunizados contra o antígeno-alvo. Desses componentes são isoladas as regiões do mRNA, responsável por codificar as proteínas que serão utilizadas para a produção das moléculas. Além disso, o domínio extracelular do CAR é obtido a partir do desenvolvimento de um hibridoma, sendo que dele são isoladas as regiões que codificam o fragmento de anticorpo contra a célula-alvo (KALOS M, et al., 2011).

Após o desenvolvimento desses componentes moleculares, há a incorporação deles a fatores virais, como os lentivírus, que promovem a transferência genética, permitindo, assim, que o RNA seja transcrito na forma de DNA, pela atividade da transcriptase reversa, sendo integrado ao genoma da célula hospedeira de maneira estável, permitindo que os efeitos permaneçam a longo prazo (LUKASHEV AN e ZAMYATNIN AA, 2016).

Terapia com células T reguladoras

As células T reguladoras se caracterizam como um pequeno subgrupo de Linfócitos T CD4+ capazes de restringir a ativação excessiva do sistema imunológico, na tentativa de manter a homeostase do sistema imune (FERREIRA LM, et al., 2019).

As terapias que utilizam células T reguladoras (Tregs) visam restaurar a tolerância imunológica em doenças autoimunes e autoinflamatórias, assim como para induzir imunossupressão. Além disso, podem ser utilizadas como uma estratégia para induzir tolerância a células e tecidos alogênicos após o transplante de células-tronco hematopoiéticas e órgãos sólidos. Atualmente o principal empecilho para este tipo de

terapêutica é a dificuldade em produzir as células Treg *in vitro*, assim como selecionar e recrutar pacientes (FERREIRA LM, et al., 2019).

O principal objetivo da terapia com as Tregs é induzir ou restabelecer a tolerância imunológica, isso se dá a partir da ação supressora das Tregs, sendo essa ação influenciada por fatores como o estado de ativação celular, a presença de citocinas no microambiente, o reconhecimento de antígenos e a afinidade dos receptores de células T (TCRs) pelos antígenos reconhecidos (FERREIRA LM, et al., 2019).

A sinalização contínua de TCR é necessária para a função repressiva das células Treg, já que são extremamente sensíveis à ativação pelo antígeno reconhecido (LEVINE AG, et al., 2014). No entanto, o impacto da afinidade do TCR na supressão mediada por Tregs não é completamente compreendido. As Tregs que expressam TCRs de alta afinidade a um antígeno têm uma função supressora mais forte quando comparadas às que expressam TCRs com baixa afinidade (SPROUSE ML, et al., 2018; YEH WI, et al., 2017), por outro lado as Tregs que expressam TCRs de variadas afinidades têm uma função supressora semelhante, demonstrando que esta variação da afinidade dos TCRs das Tregs pelos antígenos ainda não é bem compreendida (PLESA G, et al., 2012).

A obtenção de Tregs tem como base selecionar a fonte da qual essas células serão isoladas, assim como quais os métodos de purificação e expansão serão utilizados, além dos critérios de especificação do produto e os critérios de liberação. A principal fonte humana de Tregs é o sangue periférico, sendo ele a fonte mais acessível e às vezes a única para aplicações autólogas. No entanto sabe-se que o sangue do cordão umbilical também é uma fonte, embora utilizada com menor frequência (FERREIRA LM, et al., 2019).

As Tregs podem ser utilizadas como imunoterapia para o tratamento de doenças autoimunes, como o DM1 (FERREIRA LM, et al., 2019). Alguns estudos obtidos de experimento em modelo animal de camundongo diabético não obeso (do inglês *non-obese diabetic* - NOD) demonstraram que uma única infusão de células Tregs específicas de ilhotas pancreáticas *ex vivo* preveniu a autoimunidade e restaurou a autotolerância sustentada em camundongos com início recente de diabetes. No entanto, graças à desvantagem de sobrevivência em ilhotas cronicamente inflamadas, as Tregs falham em controlar a destruição das ilhotas, sendo assim, o seu uso tardiamente não surte efeito (TANG Q, et al., 2008).

Em um ensaio clínico testando as Tregs policlonais como terapia para o DM1, demonstrou que as crianças estudadas apresentaram níveis mais altos de peptídeo C e uma menor necessidade de administração de insulina, quando comparadas às crianças que receberam o placebo (MAREK-TRZONKOWSKA N, et al., 2012). O desenvolvimento das células Tregs como forma terapêutica se dá a partir da engenharia genética e o seu mecanismo de produção é semelhante ao anteriormente explicado no desenvolvimento das células T-CAR (FERREIRA LM, et al., 2019).

Terapia com anticorpos monoclonais

Os anticorpos monoclonais se caracterizam como proteínas produzidas *in vitro* a partir da estimulação antigênica de um clone de linfócito B. Estas moléculas são empregadas na neutralização de citocinas pró-inflamatórias e no bloqueio da ativação e depleção de diferentes tipos de leucócitos, atuando, terapeuticamente, no controle de processos inflamatórios e na regulação de respostas imunes mediadas por linfócitos T e B (MEI HE, et al., 2012).

Alterações no complexo TCR dos linfócitos T podem levar ao desenvolvimento do diabetes. Esse complexo é responsável pela estimulação das células T específicas. Dessa forma, anticorpos monoclonais contra este receptor (CD3) podem bloquear ou ainda modular o processo imunológico, evitando, assim, o estabelecimento da condição hiperglicemiante (MÂNCIO RD, et al., 2013). O mecanismo de ação dos anticorpos anti-CD3 não é completamente compreendido, mas sabe-se que após a infusão do anticorpo anti-CD3, há uma eliminação do infiltrado imunológico de linfócitos T das ilhotas e ainda apoptose de células T ativadas, assim como imunomodulação antigênica do complexo receptor de células T (CHATENOUD L, et al., 1994). O Teplizumabe e o Otelixumabe são anticorpos monoclonais anti-CD3 humanizados que foram alterados para reduzir significativamente a ligação com receptores para região Fc de anticorpo, encontrado na superfície de linfócitos

B, e a sua ligação a proteínas do sistema complemento. Estudos têm indicado que o uso do Teplizumabe permite manter a resposta do Peptídeo C em 60% dos pacientes tratados contra 8% dos controles ($p < 0,03$), após uma refeição mista. Semelhante a isso, o Otelixizumabe permite preservar a função das células beta, além de diminuir a necessidade de insulina até 48 meses após o tratamento. O efeito adverso mais comum, principalmente pelo uso de Otelixizumabe, foi a reativação do vírus Epstein-Barr (SHERRY N, et al., 2011).

Um estudo publicado em 2011 Sherry N, et al. (2011) demonstrou que o Teplizumabe promoveu um maior controle sobre a secreção de peptídeo C, assim como o uso de insulina, a partir de um controle glicêmico. No entanto, como abordado anteriormente, os resultados positivos foram mais expressivos em subgrupos selecionados e pré-especificados de pacientes que começam a ser tratados logo após o diagnóstico, evidenciando, dessa forma, que quanto mais precoce for o tratamento, maior a chance de possível reversão da DM1 (SHERRY N, et al., 2011). Resultados encontrados em outros estudos (HAGOPIAN W, et al., 2013; HEROLD K, et al., 2019).

Terapia com células-tronco hematopoiéticas

Desde 1996 a terapia com o uso de Células-Tronco Hematopoiéticas (CTH) autólogas vem sendo utilizadas no tratamento de doenças autoimunes, incluindo a DM1 (ANDRADE L, et al., 2012). Acredita-se que o transplante de CTH, associado à imunossupressão em altas doses, é capaz de impedir a destruição total das células beta-pancreáticas, permitindo uma resposta clínica positiva e prolongada, no entanto esse resultado está diretamente associado ao estado de saúde do paciente (VOLTARELLI J, et al., 2004).

Em outro estudo de Voltarelli, realizado em 2007, foi evidenciado que o uso de imunossupressores, como a ciclofosfamida, seguido do transplante de CTH, apresentou uma toxicidade aceitável e demonstrou ser eficaz no tratamento dos recém diagnosticados com DM1, já que não foi possível verificar um comprometimento na atividade das células pancreáticas produtoras de insulina (VOLTARELLI J, et al., 2007). No entanto, em 2009, Voltarelli verificou que, embora o processo autoimune evidenciado nas células beta pancreáticas tenha cessado após imunossupressão associada ao TCTH, não foi possível reverter o quadro de hiperglicemia dos pacientes (VOLTARELLI J, et al., 2009).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Evidenciou-se que as diferentes imunoterapias apresentam resultados promissores e positivos no tratamento do DM1 colaborando para um melhor controle glicêmico, observado a partir de um maior controle da perda de peptídeo C e conseqüente menor administração insulínica. Por outro lado, tornou-se evidente a necessidade de mais estudos voltados para esta temática dada a escassez de publicações. Além disso, observou-se a necessidade de estudos que abordem os mecanismos de ação e efeitos a longo prazo das imunoterapias nos portadores de DM1, já que é um tema extremamente recente.

REFERÊNCIAS

1. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*, 2019; 40: S11-S24.
2. ANDRADE L, et al. Terapia com células-tronco em Diabetes Mellitus. *R. Ci. Med. Biol.*, 2012; 11: 79-85.
3. ATIKINSON MA, et al. Tipo 1 diabetes. *Lancet*, 2014; 383: 69-82.
4. CARRERAS E, et al. *The EBMT Handbook Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. Springer Open, 2019.
5. CHATENOUD L, et al. Anti-CD3 antibody induces long-term remission of overt autoimmunity in non-obese diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci*, 1994; 91: 123-7.
6. DABELEA D, et al. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *JAMA - J Am Med Assoc*, 2014; 311: 1778-86.
7. DAIFOTIS AG, et al. Anti-CD3 clinical trials in type 1 diabetes mellitus. *Clin. Immunol*, 2013; 149: 268-278.
8. DAVILA ML, et al. CD19 CAR-targeted T cells induce long-term remission and B Cell Aplasia in an immunocompetent mouse model of B cell acute lymphoblastic leukemia. *PLoS One*, 2013; 8: e61338.

9. DAVILA ML, et al. How do CARs work? Early insights from recent clinical studies targeting CD19. *Oncoimmunology*, 2012; 1: 1577-83.
10. FERREIRA LM, et al. Next-generation regulatory T cell therapy. *Nat Rev Drug Discov*, 2019; 18: 749-769.
11. FRUMENTO D, et al. Immunotherapy for type 1 diabetes. *J Endocrinol Invest*, 2017; 40: 803-14.
12. GAGLIA J, KISSLER S. Anti-CD3 antibody for the prevention of type 1 diabetes - a story of perseverance. *Biochemistry*, 2019; 58: 4107-4111.
13. GIACOMINI GM. Técnicas e perspectivas em imunoterapia do câncer. *Saúde e Pesq*, 2012; 5: 567-78.
14. HAGOPIAN W, et al. Teplizumab preserves C-peptide in recent-onset type 1 diabetes: two-year results from the randomized, placebo-controlled Protégé trial. *Diabetes*, 2013; 62: 3901-3908.
15. HEROLD KC, et al. An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*, 2019; 381: 603-613.
16. KALOS M, et al. T cells with chimeric antigen receptors have potent antitumor effects and can establish memory in patients with advanced leukemia. *Sci Transl Med*, 2011; 3: 95ra73.
17. LEVINE AG, et al. Continuous requirement for the TCR in regulatory T cell function. *Nat. Immunol*, 2014; 15: 1070-1078.
18. LUKAVESH AN, ZAMYATNIN AA. Viral vectors for gene therapy: current state and clinical perspectives. *Biochemistry Biokhimiia*, 2016; 81:700-8.
19. MÂNCIO RD, et al. Uso de imunomodulação no controle do diabetes: novas perspectivas para o tratamento dos danos causados por esta doença. *Revista Multidisciplinar da Saúde*, 2013; 5: 1-10.
20. MAREK-TRZONKOWSKA N, et al. Administration of CD4+CD25highCD127-regulatory T cells preserves beta-cell function in type 1 diabetes in children. *Diabetes Care*, 2012; 35: 1817-1820.
21. MEI HE, et al. Rationale of anti-CD19 immunotherapy: an option to target autoreactive plasma cells in autoimmunity. *Arthritis Research & Therapy*, 2012; 14: 1-16.
22. MESPLES A, et al. Early immunotherapy using autologous adult stem cells reversed the effect of anti-pancreatic islets in recently diagnosed type 1 diabetes mellitus: preliminary results. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 2013; 19: 852-857.
23. OROZCO B, ALVES LS. Diferenças do autocuidado entre pacientes com diabetes mellitus tipo 1 e 2. *Psicologia, Saúde e Doenças*, 2017; 18: 234-247.
24. PILGER C, ABREU AS. Diabetes mellitus na infância: repercussões no cotidiano da criança e de as famílias. *Cogitare Enfermagem*, 2007; 12: 494-501.
25. PLESA G, et al. TCR affinity and specificity requirements for human regulatory T-cell function. *Blood*, 2012; 119: 3420-3430.
26. RIGBY MR, et al. Alefacept provides sustained clinical and immunological effects in new-onset type 1 diabetes patients. *J Clin Invest*, 2015; 125: 3285-96.
27. RODACKI M, et al. A secreção residual do peptídeo C faz a diferença no tratamento do diabetes melitos tipo 1?. *Arquivos de Endocrinologia e Metabologia*, 2008; 52: 322-333.
28. SHERRY N, et al. Teplizumab for treatment of type 1 diabetes (Protégé study): 1-year results from a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2011; 378: 487-97.
29. SOUSA AA, et al. Diabetes Mellito tipo 1 autoimune: aspectos imunológicos. *Univ Ciências da Saúde*, 2016; 14(1): 53-65.
30. SPROUSE ML, et al. Cutting edge: low-affinity TCRs support regulatory T cell function in autoimmunity. *J. Immunol*, 2018; 200: 909-914.
31. TANG Q, et al. Central role of defective interleukin-2 production in the triggering of islet autoimmune destruction. *Immunity*, 2008; 28: 687-697.
32. VAN BELLE TL, et al. Type 1 diabetes: etiology, immunology and therapeutic strategies. *Physiological Reviews*, 2011; 91: 79-118.
33. VOLTARELLI JC, et al. Autologous Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Newly Diagnosed Type 1 Diabetes Mellitus. *JAMA*, 2007; 14: 1568-1576.
34. VOLTARELLI JC, et al. Terapia celular no diabetes mellitus. *Rev. Bras. Hem. Hemoter*, 2009; 31: 149-1
35. VOLTARELLI JC. Transplante de células-tronco hematopoiéticas no diabetes melito do tipo I. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter*, 2004; 26: 43-45.
36. WITT AR, et al. Marcadores imunológicos da diabetes mellitus do tipo 1 – revisão. *Revista Conhecimento Online*, 2011; 2: 30-44.
37. YE H WI, et al. Avidity and bystander suppressive capacity of human regulatory T cells expressing de novo autoreactive T-cell receptors in type 1 diabetes. *Front. Immunol*, 2017; 8: 1313.
38. ZHANG L, et al. Chimeric antigen receptor (CAR) T cells targeting a pathogenic MHC class II: peptide complex modulate the progression of autoimmune diabetes. *J Autoimmun*, 2019; 96: 50-58.