



Terapia genética no tratamento do diabetes mellitus tipo 1

Gene therapy in the treatment of type 1 diabetes mellitus

Terapia génica en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1

Carlos Eduardo Mendes da Silva¹, Maria Clara Balica Santos¹, Hellen Cristina Matos Moreira¹, Isabella Cavalcante Varão¹, Lisandra Nunes da Silva¹, Talita Buttarelo Mucari¹.

RESUMO

Objetivo: Reconhecer modelos, aplicações e genes alvos da terapia gênica no manejo do Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1). **Métodos:** Revisão integrativa de literatura, feita por meio das bases de dados Pubmed e Medline, através da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram utilizados descritores relacionados ao Diabetes Mellitus Tipo 1, à Terapia Genética e às Células Beta Pancreáticas, além dos operadores booleanos: AND e/ou OR. Identificaram-se 1080 artigos, dos quais 17 foram selecionados para a análise conclusiva, de acordo com os critérios de elegibilidade. **Resultados:** Destaca-se uma ampla variedade de abordagens terapêuticas para o tratamento do Diabetes do Tipo 1 por meio da Terapia de Genes. Estas incluem intervenções em proteínas ligadas à etiopatologia do DM1, uso de vetores virais, manipulação de fatores de transcrição em células beta pancreáticas, modulação imunológica e gerenciamento da transdiferenciação celular para alcance da normoglicemia. **Considerações finais:** A aplicação da terapia gênica no DM1 mostra promissoras perspectivas de intervenção, possibilitando a reversão da condição e melhor controle dos níveis glicêmicos. Entretanto, há ainda limitações quanto aos efeitos a longo prazo e à necessidade de maior apoio financeiro para as pesquisas em seres humanos.

Palavras-chave: Diabetes do tipo 1, Terapia gênica, Células beta pancreáticas.

ABSTRACT

Objective: Recognize models, applications and target genes of gene therapy in the management of Type 1 Diabetes Mellitus (DM1). **Methods:** Integrative literature review, carried out using the Pubmed and Medline databases, through the Virtual Health Library (VHL). Descriptors related to Type 1 Diabetes Mellitus, Gene Therapy and Pancreatic Beta Cells were used, in addition to Boolean operators: AND and/or OR. 1080 articles were identified, of which 17 were selected for conclusive analysis, according to the eligibility criteria. **Results:** A wide variety of therapeutic approaches for the treatment of Type 1 Diabetes through Gene Therapy are highlighted. These include interventions on proteins linked to the etiopathology of DM1, use of viral vectors, manipulation of transcription factors in pancreatic beta cells, immunological modulation and management of cellular transdifferentiation to achieve normoglycemia. **Final considerations:** The application of gene therapy in DM1 shows promising perspectives for intervention, enabling the reversal of the condition and better control of glycemic levels. However, there are still limitations regarding the long-term effects and the need for greater financial support for research on human beings.

Keywords: Type 1 diabetes, Genetic therapy, Insulin-secreting cells.

¹ Universidade Federal do Tocantins (UFT), Palmas - TO.

RESUMEN

Objetivo: Reconocer modelos, aplicaciones y genes diana de la terapia génica en el manejo de la Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1). **Métodos:** Revisión integrativa de la literatura, realizada utilizando las bases de datos Pubmed y Medline, a través de la Biblioteca Virtual en Salud (BVS). Se utilizaron descriptores relacionados con Diabetes Mellitus tipo 1, Terapia Génica y Células Beta Pancreáticas, además de los operadores booleanos: Y y/o O. Se identificaron 1080 artículos, de los cuales 17 fueron seleccionados para análisis concluyente, según los criterios de elegibilidad. **Resultados:** Se destacan una amplia variedad de enfoques terapéuticos para el tratamiento de la Diabetes Tipo 1 mediante Terapia Génica. Estos incluyen intervenciones sobre proteínas vinculadas a la etiopatología de la DM1, uso de vectores virales, manipulación de factores de transcripción en células beta pancreáticas, modulación inmunológica y manejo de la transdiferenciación celular para lograr la normoglicemia. **Consideraciones finales:** La aplicación de la terapia génica en la DM1 muestra perspectivas prometedoras de intervención, permitiendo la reversión de la enfermedad y un mejor control de los niveles glucémicos. Sin embargo, todavía existen limitaciones en cuanto a los efectos a largo plazo y la necesidad de un mayor apoyo financiero para la investigación en humanos.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 1, Terapia genética, Células secretoras de insulina.

INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1) é uma doença autoimunológica caracterizada pelo acometimento das células beta pancreáticas e que atualmente necessita de tratamento permanente com inclusão de dietas, atividades físicas e, especialmente, utilização da insulina com o intuito de tornar o metabolismo glicêmico semelhante ao normal. Crianças e jovens são os principais afetados na população, estimativas indicam que a cada ano exista cerca de 150 mil novos diagnósticos. Ansiedade e humor depressivo são elevados de maneira significativa em pessoas com DM1 e as consequências disso, a curto e longo prazo, afetam memória, aprendizagem, sistema imunológico, suscetibilidade ao desenvolvimento de hipertensão, entre outros (CHING WL, et al., 2023; GARDNER D, et al., 2023).

Com os avanços da ciência, as consequências citadas e o aumento na quantidade de pessoas acometidas por essa doença nos últimos anos, ocorreram estímulos para a busca por novas formas de tratamento, além da insulinoterapia. Destacam-se as pesquisas relacionadas à terapia genética, que consiste na superexpressão gênica e proteica, utilização de células-tronco, transplante de ilhotas pancreáticas, precursores imunológicos e entrega de genes com intuito de reverter, prevenir ou tratar o diabetes estabelecido (PILSNIAK A e OTTO-BUCZKOWSKA E, 2023).

A terapia gênica é considerada alternativa para tratar enfermidades, nas quais procedimentos já adotados não se mostram eficazes ou não existem, sendo pesquisada no contexto de doenças cardiovasculares, infecciosas e no câncer. Dentre as estratégias relacionadas à entrega dos genes para as células alvo, a utilização de vetores virais e não virais tem sido amplamente realizada. Um vetor ideal tem o intuito de entregar os genes de maneira segura e sem desencadear resposta imune no hospedeiro, além de promover a cura da doença. (OLIVEIRA BA, et al., 2018; MAHONEY ALG, et al., 2022). Diante das possibilidades com a utilização da genética para tratar várias doenças, este trabalho teve o objetivo de identificar modelos, aplicações e genes alvos da terapia genética no tratamento do DM1.

MÉTODOS

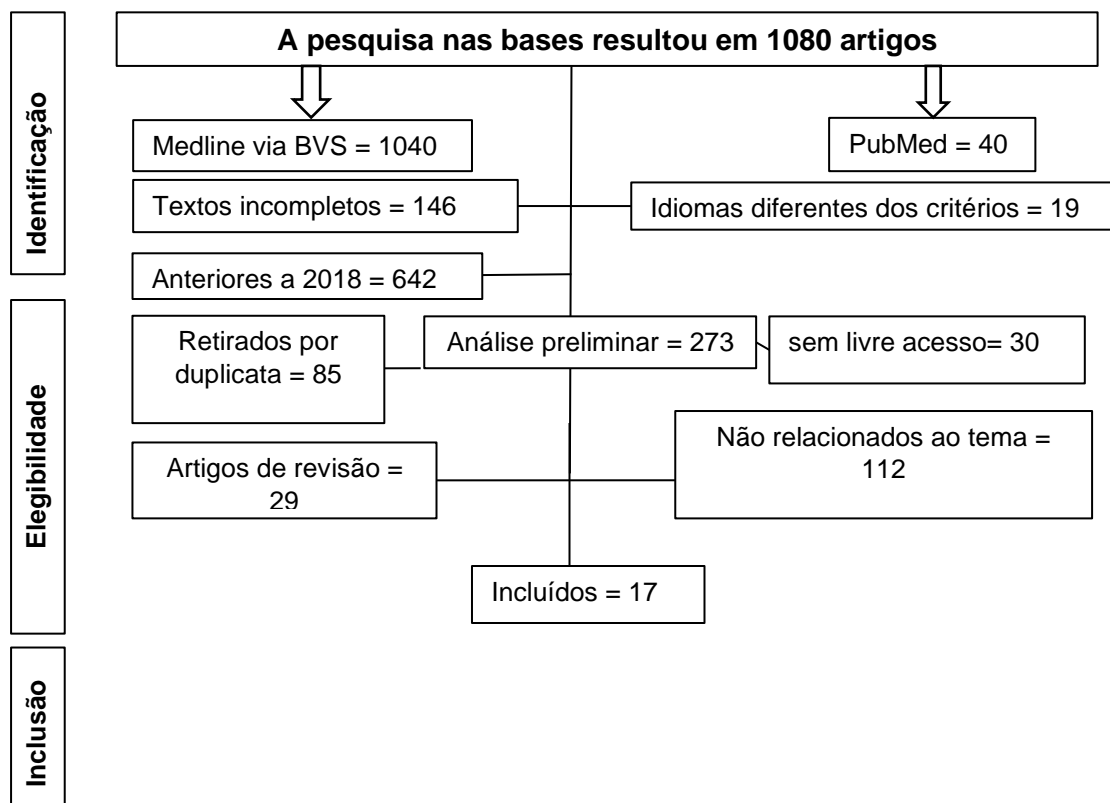
Trata-se de revisão integrativa de literatura que aborda a terapia genética no tratamento do DM1 e que teve como questão orientadora: “Como a terapia gênica pode ser utilizada no tratamento do Diabetes Mellitus Tipo 1?”. A busca dos artigos foi realizada através das bases de dados PubMed e Medline via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram utilizadas os seguintes descritores (palavras e sinônimos) para a pesquisa que resultou na equação com operadores booleanos combinados (AND e/ou OR): 1) em português - (“Diabetes Mellitus Tipo 1” OR “Diabetes Autoimune” OR “Diabetes Mellitus 1 Dependente de Insulina”) AND (“Terapia Genética” OR “Terapia Gênica” OR “Terapia de Genes”) AND (“Células Secretoras de Insulina” OR

“Células beta Pancreáticas” OR “Células Pancreáticas beta”); 2) em inglês - (“Diabetes Mellitus, Type 1” OR “Autoimmune Diabetes” OR “Diabetes Mellitus, Insulin-Dependent, 1”) AND (“Genetic Therapy”) AND (“Insulin-Secreting Cells” OR “B Cells, Pancreatic” OR “Insulin Secreting Cells”); 3) e em espanhol - (“Diabetes Mellitus Tipo 1” OR “Diabetes Autoimmune” OR “Diabetes Mellitus 1 Insulindependiente”) AND (“Terapia Genética”) AND (“Células Secretoras de Insulina” OR “Células beta del Páncreas” OR “Células beta Pancreáticas”). As palavras e sinônimos empregados estão contidos nos descritores em ciências da saúde DeCS/MeSH.

Incluíram-se textos disponíveis na íntegra, publicados em bases internacionais e nacionais, e com tema relacionado ao uso da terapia genética no tratamento do DM1 em seres humanos e/ou animais de laboratório. Os critérios de exclusão foram artigos publicados anteriormente a 2018, sem livre acesso, com idiomas diferentes do inglês, português, espanhol e revisões de literatura. Os textos duplicados entre as bases de dados foram retirados de apenas uma delas, de forma a permitir que houvesse a leitura somente naquela em que se mantiveram os estudos, conforme detalhado no fluxograma (**Figura 1**).

Com os critérios, selecionaram-se artigos para a leitura preliminar que foi feita aos pares independentemente, baseando-se no título, resumo, tipo de artigo e disponibilidade do texto. Caso houvesse dúvida quanto à inclusão ou não do trabalho, um terceiro revisor foi indicado para leitura e conclusão. A pesquisa nas bases de dados resultou em 1080 artigos, dos quais 1040 eram pertencentes à Medline via BVS e 40 à PubMed. Após aplicação dos critérios de elegibilidade foram incluídos 17 textos, como descrito na (**Figura 1**).

Figura 1 – Fluxograma com os critérios utilizados para seleção dos artigos analisados.



Fonte: Silva CEM, et al., 2024.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O **Quadro 1** apresenta o resumo dos principais achados dos artigos analisados na presente pesquisa, além de autores, títulos dos periódicos e anos de publicação. A análise dos artigos científicos contidos no **Quadro 1** possibilita compreender a variação nas formas de abordagens terapêuticas associada a aplicações genéticas no tratamento do Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1).

Quadro 1 – Identificação dos artigos analisados e síntese dos principais resultados observados.

N	Autor	Periódicos/ Ano	Principais Achados
1	Aslamy A, et al.	Diabetes/2018	Demonstraram que a superexpressão gênica da proteína Doc2b protege as células beta das ilhotas pancreáticas de estímulos apoptóticos e confere melhora na homeostase dos níveis séricos glicêmicos em todo o corpo.
2	Xiao X, et al.	HHS Author Manuscripts/2019	Verificaram que a infusão de vírus adeno-associados transportando cassetes de expressão Pdx1 e Mafa, através do ducto pancreático, em células alfa e células beta funcionais de camungongos diabéticos induzidos por toxina de células beta e em ratos autoimunes não obesos diabéticos, reduziu a taxa de glicose dessas cobaias.
3	Eizirik DL, et al.	Diabetes/2021	Constataram que apenas a proteção de células β não é suficiente. É necessário a associação com terapias que visem reduzir o ataque imunológico. O impacto de mediadores inflamatórios no splicing de células β , indica que a modulação de splicing mediada por oligonucleotídeos antisense (ASO) poderia ser uma abordagem terapêutica tratável na DM1.
4	Xie L, et al.	Diabetes/ 2023	Averiguaram a eficiência de um interruptor de análogo de insulina de cadeia simples (SIA) ativado por glicose (GAIS), que foi construído com o objetivo de detectar os pulsos de secreção de SIA, fazendo uma contraposição à hiperglicemia. Para a criação do interruptor foi utilizado um domínio de agregação condicional formado pela sequência de clivagem de furina, codificada pelo plasmídeo que foi administrado por via intramuscular. Os experimentos foram feitos in vitro e in vivo.
5	Graves LP, et al.	Viruses/2018	Apresentaram como vetores de baculovírus, vetores BacMan, proporcionam uma alternativa segura em relação aos adenovírus e retrovírus no controle da DM1. O BacMan utilizado possui uma mutação frameshift dentro de fp25 e a incorporação de uma proteína G do vírus da estomatite vesicular, resultando em vírus com maior potencial infeccioso de células, aumentando a eficácia de transdução e a produção de EGFP e BCL2 em células β de rim humano, ilhotas pancreáticas e de doadores cadavéricos humanos.
6	Russo F, et al.	American Diabetes Association/2021	Mostraram que o uso do vetor lentiviral para transferência do gene InsB9-23 e a expressão combinada de mAb bloqueador anti-PDL1, gerando bloqueio da via coestimulatória de PDL1, favorece o mecanismo de tolerância a antígenos contra as células β pancreáticas. Essa combinação reverte o diabetes e previne a autoimunidade pós transplante de células pancreáticas, ao evitar a destruição de células β pancreáticas, processo que caracteriza o DM1.
7	Erendor F, et al.	Molecular Therapy/2021	Utilizaram o vetor LentiINS para expressão de cDNA e codificação de pró insulina, a fim de induzir a expressão dos genes de insulina em células β pancreáticas. É uma alternativa mais eficaz ao uso recorrente de insulina e responde de forma adequada a momentos de hiperglicemia. Associou-se o vetor lentiviral antiinflamatório (LentiVIP) ao aumento mais expressivo dos níveis séricos da glicose e supressão da inflamação gerada pela patologia.
8	Wang Y, et al.	Molecular Therapy/2018	Trabalharam com a utilização de células do fígado e dos ductos pancreáticos, por meio de codificação dos fatores de transcrição Pdx1, Neurog3 e Mafa. A combinação dessa com outras terapias tem potencial para tratamento em pacientes com DM1.

9	Wang P, et al.	Scientific Reports/2020	Realizaram a regulação do miR-216a, através de uma abordagem teranóstica, para modificar sua expressão ao usar nanodroga baseada em ressonância magnética, como uma nova estratégia para estimular a reprodução das células beta e proteger/substituir as células beta danificadas, contribuindo para o tratamento do diabetes.
10	Celis MF, et al.	PNAS/2022	Afirmaram que os PAHSAs induzem a expressão de reguladores negativos da p53, como a Mdm2, e potencializam vias protetoras, como o metabolismo da glutatona e o reparo do DNA. Assim, possuem o potencial terapêutico de modular a senescência para prevenir e reverter o diabetes.
11	Parajuli KR, et al.	Cell Transplantation/2020	Demonstraram que a entrega do gene Pax4 por um vetor adenoviral, Ad5.Pax4, melhorou a função das células β de ilhotas de camundongos e de humanos, promovendo a sobrevivência das ilhotas e a transdiferenciação das células α em β . Exploraram os benefícios terapêuticos da entrega do gene Pax4 no contexto do transplante de ilhotas ao utilizar modelos de camundongos T1D.
12	Schuster C, et al.	European Journal of Immunology/2018	Identificaram que as células reguladoras T periféricas (pTregs), geradas a partir do Foxp3 CNS1, desempenham um importante papel na prevenção da autoimunidade contra as células beta pancreáticas no DM1.
13	Brachène AC, et al.	Diabetes, Obesity and Metabolism/2020	Observaram que inibidores da tirosina quinase 2 (TYK2) inibem a via de sinalização IFN em células beta humanas, a qual é importante na fisiopatologia de DM1, com diminuição de efeitos pró-inflamatórios e pró-apoptóticos sem sensibilizar as células à infecção viral.
14	Bathina S e DAS U	International Journal of Molecular Science / 2021	Constatarem que a supressão de citocinas pró-inflamatórias, a regulação da expressão de genes pancreáticos (como COX-1/COX-2/PPAR- γ / Bcl2/Pdx) e de proteínas sinalizadoras de insulina (Gsk-3 β /Foxo1), através da ação do RVD1, pode reduzir a gravidade do quadro diabético.
15	Itoh A, et al.	Frontiers in immunology/2019	Verificaram que o CD137 solúvel (sCD137), derivado do gene de splicing alternado de Tnfsfr9, demonstra eficácia no tratamento do DM1 agudo (DT1) em camundongos não obesos diabéticos. Observaram que pacientes humanos com DM1 apresentam níveis diminuídos de sCD137 sérico em comparação com controles da mesma idade, corroborando com os achados similares em camundongos.
16	Oh E, et al.	Diabetes/2021	Apontaram que o gene STX4 codifica a proteína Sintaxina 4 (STX4), e que situa-se na membrana plasmática de células beta no pâncreas. Participa na preservação da massa dessas células e regula a secreção de insulina. O enriquecimento com essa proteína previne o diabetes autoimune
17	Skovsø S, et al.	Endocrinology/2022	Indicaram que a perda de alelos Ins1 protege camundongos não obesos diabéticos (NOD) do desenvolvimento de diabetes e o alelo Cre DNA recombinase pode ter efeitos protetores adicionais.

Fonte: Silva CEM, et al., 2024.

Dentre elas podem ser citadas: identificação e intervenção em proteínas relacionadas à etiopatologia do DM1, utilização de vetores virais para transporte de genes, inibição ou superexpressão de fatores de transcrição em células beta pancreáticas tanto in vivo, quanto ex vivo, modulação imunológica para enfrentamento da resposta inflamatória do paciente frente à doença e manejo da transdiferenciação de células alfa pancreáticas em beta para alcance da normoglicemia; todas pontuadas como principais achados durante a discussão dos trabalhos. Aslamy A, et al. (2018) descreveram que a proteína Doc2b é expressa ubiquamente na membrana plasmática de adipócitos, células beta do pâncreas e musculares, através da

expressão do gene Doc2b. O trabalho utilizou o modelo baseado em camundongos transgênicos duplamente específicos para células beta induzidos por doxiciclina (β Doc2b-dTg).

Ao observar o grupo controle dos camundongos, os autores sugeriram que o enriquecimento proteico de Doc2b foi capaz de melhorar a homeostase dos níveis glicêmicos séricos por todo o corpo dos animais e proteger as células beta no pâncreas de estímulos apoptóticos. Semelhantemente, para Oh E, et al. (2021), o enriquecimento da membrana plasmática das células secretoras de insulina com a proteína Sintaxina 4 (STX4), codificada pelo gene STX4, é capaz de preservar a função dessas células e aumentar a abundância de linfócitos Treg, que são importantes na prevenção do surgimento de diabetes autoimune. Isso mostra que os genes Doc2b e STX4 com as respectivas proteínas codificadas são potenciais alvos na terapia genética para o tratamento e prevenção do DM1, porém, mais pesquisas para definir se o STX4 é capaz de reverter o diabetes estabelecido são necessárias.

Em uma nova perspectiva terapêutica, Russo F, et al. (2021) utilizaram o vetor lentiviral LV.InsB para indução da expressão da cadeia B da insulina 9-23 (gene InsB9-23) em combinação com um anticorpo monoclonal anti-CD3. Evidenciaram a possibilidade de interromper a destruição de células β pancreáticas, o que torna essa alternativa promissora não só sobre o ponto de vista de contenção da DM1, mas também como possibilidade para maior viabilidade de transplantes de células β pancreáticas, visto que em grande parte dos casos o insucesso da técnica é devido à destruição celular pela autoimunidade. A utilização de vetores virais também foi feita por Parajuli KR, et al. (2020), que demonstraram a eficácia terapêutica do fator de transcrição PX4 ao ser transportado em adenovírus específicos, Ad5.PX4, promovendo melhora na função de células beta pancreáticas tanto nos experimentos em cobaias, quanto nos transplantes de ilhotas pancreáticas tratadas. Utilizaram camundongos com o objetivo de testar a eficácia das ilhotas transplantadas com o adenovírus em questão.

Os experimentos foram realizados entre as células de humanos e camundongos e dos animais entre si, através da veia porta e da veia renal. Os resultados do trabalho demonstraram que a entrega do gene PX4 pode ser considerada uma alternativa no tratamento da hiperglicemia em pacientes com DM1, pela capacidade do vírus utilizado ter promovido a transformação de células alfa em beta durante a realização dos experimentos nos transplantes de ilhotas pancreáticas. No estudo feito por Wang Y, et al. (2018) e Xiao X, et al. (2019), os autores utilizaram modelo baseado na reprogramação de células hepáticas e dos ductos pancreáticos, por meio de vetor adenoviral que realizava a codificação dos fatores de transcrição Pdx1, Neurog3 e Mafa. O intuito era compreender a utilidade potencial disso na terapia gênica com células beta e verificaram que ao comparar as células dos ductos pancreáticos às do fígado, as primeiras revelaram resposta de ativação mais completa e rápida.

As hepáticas apresentaram resultados piores, uma vez que não atingiram estabilidade durante o processo de reprogramação genética. Foram utilizados ratos obesos não diabéticos e camundongos diabéticos induzidos por toxina de células beta. Durante a pesquisa foi possível demonstrar a ocorrência da conversão das células em ilhotas do pâncreas e, que somado à combinação com a terapia imunológica, tem potencial no tratamento futuro de pacientes portadores de DM1. A alteração de células beta pancreáticas para a produção de insulina é um método bastante utilizado no tratamento de DM1, no entanto pode-se encontrar impasses para sua concretização como a necessidade de biossegurança. Pesquisas foram realizadas com interruptor de análogo de insulina de cadeia simples (SIA), ativado por glicose (GAIS), que funciona ao receber pulsos de insulina em resposta à hiperglicemia do indivíduo. No sistema utilizado, existe um plasmídeo que fica armazenado no retículo endoplasmático, administrado por via intramuscular, que se liga à proteína GRP78, que ao detectar a hiperglicemia, faz o seu controle e libera o SIA na corrente sanguínea.

Os resultados evidenciaram que o GAIS foi capaz de detectar a glicemia a longo prazo, a hemoglobina glicada, os níveis de tolerância à glicose e também o estresse oxidativo celular dos pacientes com DM1. A segurança dessa alternativa de tratamento foi demonstrada com testes in vivo e ex vivo (Xie L, et al., 2023). A rejeição imunológica e a redução no quadro inflamatório dos indivíduos acometidos também são outros obstáculos a serem superados nas estratégias de tratamento do DM1 com terapia genética. Melhores resultados, em comparação aos métodos utilizados anteriormente, foram alcançados com a construção de

um novo baculovírus (BacMan), que contém uma mutação frameshift dentro da fp25, a qual é alternativa promissora em relação aos demais vírus já utilizados nesse tipo de terapia, como os adeno e retrovírus.

O BacMan foi associado a uma proteína G do vírus da estomatite vesicular, o que permitiu o aumento da produção de EGFP e BCL2 nas células beta de rim e ilhotas pancreáticas humanas (GRAVES LP, et al., 2018). Erendor F, et al. (2021) utilizaram vetores LentilNS e LentiVIP para programar a expressão de pró-insulina e induzir a expressão da insulina nas células beta do pâncreas, além de reduzir o processo inflamatório gerado pelo DM1. Estes vetores foram selecionados devido à eficácia apresentada como no caso de LentilNS, que foi capaz de transportar um promotor de insulina que conduz a sequência do gene da pró-insulina, gerando a expressão desse hormônio de maneira específica nas células β pancreáticas. Isso evidencia a abordagem terapêutica mais direcionada e eficaz.

Uma observação notável durante o estudo supracitado, foi a necessidade de combinar a pesquisa com uma vertente gênica adicional, que pudesse atuar na redução do quadro inflamatório associado ao DM1. A abordagem dual, focada tanto na produção de insulina quanto na mitigação da resposta inflamatória, revelou-se essencial para otimizar as respostas insulínicas. Isso sugere que a redução do estado inflamatório pode desempenhar um papel crucial no aprimoramento da eficácia terapêutica, uma vez que a inflamação crônica é uma característica intrínseca ao DM1. Esta abordagem integrada não apenas visa o controle eficaz do DM1, mas também se apresenta como uma alternativa promissora em comparação ao uso exógeno de insulina. Este último demonstra limitações na obtenção das respostas terapêuticas desejadas, ao considerar a necessidade de administrações múltiplas de diferentes tipos de insulina, cujos efeitos nem sempre são direcionados ao pâncreas (ERENDOR F, et al., 2021).

Essa estratégia de supressão da resposta inflamatória gerada pela doença também foi demonstrada em Bathina S e Das U (2021), na qual buscou-se a supressão de citocinas pró-inflamatórias. Relatam a utilização de RVD1, um metabólito antiinflamatório derivado do ácido docosahexaenóico (DHA), para a diminuição da produção de citocinas pró-inflamatórias, assim como restauração da expressão dos genes COX-1/COX-2/PPAR- γ pancreáticos e Bcl2/Pdx. Isso levou à proliferação de células β pancreáticas ao passo que a supressão da resposta inflamatória foi capaz de melhorar o quadro glicêmico como um todo. O estudo conduzido por Brachène AC, et al. (2020) propõe uma abordagem centrada na modulação do gene TYK2. Investigaram dois inibidores de TYK2 avaliados em células EndoC-milE1 produtoras de insulina humana e ilhotas humanas, e observaram que esses compostos impediram a expressão gênica induzida por interferon (IFN) de maneira dose-dependente, que protegeu as células contra a apoptose induzida por esse fator.

Importante destacar que esses inibidores não comprometeram a função celular ou a sobrevivência após infecção viral. A pesquisa fornece evidências promissoras de que os inibidores de TYK2 podem atenuar os efeitos deletérios do IFN nas células beta pancreáticas e isso resulta em potencial terapêutico para o DM1. Esses achados representam uma contribuição significativa para o entendimento das vias inflamatórias associadas ao diabetes e oferecem uma nova perspectiva terapêutica, indicando a possível utilização de compostos com ação inibitória sobre o TYK2 em futuros ensaios clínicos para a prevenção e tratamento da doença. Eizirik DL, et al. (2021) direcionaram seu estudo a vias que modulam as respostas das células beta a autoimunidade, com foco em terapias de proteção celular em DM1. Orientam que as terapias protetoras dessas células devem ser combinadas com redução do ataque imunológico. Os principais mecanismos de proteção às células secretoras de insulina pancreáticas são os inibidores de JAK que previnem os efeitos deletérios do IFN alfa sobre as células beta humanas, diminuindo a expressão de HLA classe 1, CXCL10, IFN alfa e revertem o diabetes em camundongos.

Ainda correlacionado a imunologia, Schuster C, et al. (2018) buscaram analisar a presença e função das células reguladoras T (Tregs), especialmente aquelas originadas na periferia (pTregs), no contexto do diabetes tipo 1 em camundongos. Realizaram uma avaliação da distribuição de pTregs em diversos órgãos e verificaram a presença tanto no linfonodo pancreático (pLN) quanto no próprio pâncreas. Com uma abordagem genética para deletar o intensificador Foxp3 CNS1, fundamental para a diferenciação de pTregs, observou-se uma redução na frequência dessas células em vários órgãos, inclusive o pâncreas. A ausência de CNS1 resultou em um aumento significativo do risco de desenvolvimento de diabetes autoimune em

camundongos, indicando papel crucial das pTregs na prevenção da autoimunidade pancreática associada à doença. Esses resultados ressaltam a possibilidade de uma abordagem terapêutica direcionada às pTregs como uma estratégia promissora para o tratamento do DM1, visto a importância dessas células no controle da autoimunidade no contexto pancreático.

O tratamento com CD137 solúvel (sCD137), conduzido por Itoh A, et al. (2019), demonstrou melhorar significativamente a diabetes recente, em camundongos NOD, com potencial terapêutico para abordar a doença autoimune aguda. Experimentos com animais e glicemia inicial entre 200 e 300 mg/dl tratados com sCD137 demonstraram atraso na progressão para diabetes em estágio terminal, sendo que alguns ratos não progrediram para a doença em fase final. Os animais tratados com sCD137 apresentaram uma diminuição significativa na pontuação de insulite, com preservação de células beta produtoras de insulina e aumento de ilhotas positivas para insulina. Esses resultados destacam a eficácia do sCD137 no tratamento da diabetes autoimune. Os achados de Skovsø S, et al. (2022) apontaram redução na incidência de diabetes em camundongos fêmeas sem um ou dois alelos do gene *Ins1*. Os animais expressam dois genes de insulina não alélicos, sendo: *Ins 1* nas células beta pancreáticas e *Ins 2* nas células beta de tecidos como timo e cérebro.

A redução da dosagem do gene *Ins1* diminuiu o limiar necessário para o início do diabetes, provavelmente devido a remoção da fonte de autoantígenos primários e supressão da insulite. Identificou-se também que a expressão de *Cre* tem efeitos protetores adicionais em camundongos. Em uma outra perspectiva, Celis MF, et al. (2022) propuseram o estudo de novos tratamentos para a senescência celular na prevenção de DM1 e suas comorbidades, visto que a senescência nas células beta pancreáticas é um dos principais contribuintes para o desenvolvimento do diabetes. Constataram que os lipídeos endógenos ácido palmítico com ácidos hidroxiestereoisoméricos (PAHSAs) previnem e revertem a senescência das células beta em camundongos diabéticos autoimunes, células beta clonais e ilhotas pancreáticas humanas expostas a estressores metabólicos. Os mecanismos de ação dos PAHSAs são: indução da expressão de reguladores negativos da p53, como a *Mdm2*; potencialização de vias protetoras, como o metabolismo da glutatona e o reparo do DNA.

Assim, os PAHSAs possuem potencial terapêutico de modular a senescência para prevenir e reverter o diabetes. Wang P, et al. (2020) exploraram a expressão anormal de miRNA-216a nas ilhotas pancreáticas durante o desenvolvimento do diabetes tipo 1. O uso de nanodrogas teranósticas, constituídas por nanopartículas de óxido de ferro conjugadas a mimetizadores miR-216a, permitiu a modulação seletiva desse miRNA em um modelo murino diabético. A validação do miR-216a como um componente crucial na proliferação de células beta foi respaldada por estudos *in vitro* e *in vivo*, demonstrando seu potencial terapêutico para a doença. Avaliações de toxicidade garantiram a segurança das nanodrogas; e a eficaz entrega, monitorada por ressonância magnética, ofereceu uma compreensão detalhada de sua distribuição *in vivo*.

A comparação com pesquisas anteriores, apesar de algumas discrepâncias, fortaleceu as conclusões, especialmente acerca da regulação ascendente do miR-216a em camundongos pré-diabéticos. A identificação do gene *PTEN* como alvo direto da regulação negativa pelo miR-216a trouxe valiosos insights moleculares com relação crucial no controle da proliferação das células beta pancreáticas. Apesar de limitações, como a necessidade de monitoramento prolongado e modelos mais representativos, este estudo se destaca pela inovação na entrega seletiva de miRNAs, apresentando uma plataforma promissora para estratégias terapêuticas futuras no campo emergente da terapia de RNA para o diabetes tipo 1 (WANG P, et al., 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A utilização de terapias genéticas para o tratamento do diabetes mellitus tipo 1 apresenta uma perspectiva promissora, demonstrada por meio de diversos modelos de intervenção. A superexpressão gênica para inibir estímulos apoptóticos, a infusão de genes por meio de vírus adeno-associados e a supressão de moduladores negativos e processos autoimunológicos emergem como estratégias cruciais. Além disso, a modificação de células T reguladoras, o uso de interruptores análogos de insulina e a codificação da pró-insulina ampliam o

espectro terapêutico. Essas intervenções, somadas a outras abordagens ao longo do trabalho, se aplicam através da possibilidade da reversão do diabetes mellitus tipo 1, ao permitir o controle mais eficaz dos níveis glicêmicos e, conseqüentemente, melhora na qualidade de vida dos indivíduos acometidos, além da redução das injeções recorrentes de insulina e dietas extremamente restritivas. Tudo isto é impulsionado pelos avanços na identificação e direcionamento de genes-alvo como Pdx1, Mafa, gene InsB9-23, Neurog3, p53, Mdm2, Pax4, Foxp3 CNS1, COX-1, COX-2, PPAR- γ , Bcl2, STX4 e TYK2. Muitos aspectos ainda precisam ser melhor elucidados, como os impactos e efeitos colaterais dessas terapêuticas a longo prazo, além disso mais incentivos financeiros são necessários para possibilitar a evolução em pesquisas que envolvam os seres humanos.

REFERÊNCIAS

1. ASLAM Y A, et al. Doc2b Protects β -Cells Against Inflammatory Damage and Enhances Function. *Diabetes*, 2018; 67(7): 1332-1344.
2. BATHINA S, DAS UN. Resolvin D1 Decreases Severity of Streptozotocin-Induced Type 1 Diabetes Mellitus by Enhancing BDNF Levels, Reducing Oxidative Stress, and Suppressing Inflammation. *Int J Mol Sci*, 2021; 22(4): 1516.
3. BRACHÈNE AC, et al. Preclinical evaluation of tyrosine kinase 2 inhibitors for human beta-cell protection in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 2020; 22(10): 1827-1836.
4. CELIS MF, et al. PAHSAs reduce cellular senescence and protect pancreatic beta cells from metabolic stress through regulation of Mdm2/p53. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022; 119(47): 2206923119.
5. CHING WL, et al. Behavioural and Emotional Problems in Malaysian Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus: A Cross-sectional Study in a Single Centre. *J ASEAN Fed Endocr Soc*, 2023; 38(2): 13-19.
6. EIZIRIK DL, et al. From Pancreatic β -Cell Gene Networks to Novel Therapies for Type 1 Diabetes. *Diabetes*, 2021; 70(9): 1915-1925.
7. ERENDOR F, et al. Lentivirus Mediated Pancreatic Beta-Cell-Specific Insulin Gene Therapy for STZ-Induced Diabetes. *Mol Ther*, 2021; 29(1): 149-161.
8. GARDNER D, et al. Relationship between CGM-derived nocturnal hypoglycemia and subjective sleep quality in people with type 1 diabetes. *Sci Rep*, 2023; 13(1): 20887.
9. GRAVES LP, et al. Improved Baculovirus Vectors for Transduction and Gene Expression in Human Pancreatic Islet Cells. *Viruses*, 2018; 10(10): 574.
10. ITOH A, et al. Soluble CD137 Ameliorates Acute Type 1 Diabetes by Inducing T Cell Anergy. *Front Immunol*, 2019; 10: 2566.
11. MAHONEY ALG, et al. Pancreatic Transdifferentiation Using β -Cell Transcription Factors for Type 1 Diabetes Treatment. *Cells*, 2022; 11(14): 2145.
12. OH E, et al. Syntaxin 4 Enrichment in β -Cells Prevents Conversion to Autoimmune Diabetes in Non-Obese Diabetic (NOD) Mice. *Diabetes*, 2021; 70(12): 2837-2849.
13. OLIVEIRA BA, et al. Vetores virais para uso em terapia gênica. *Rev Pan-Amaz Saude*, 2018; 9(2): 2176-6223.
14. PARAJULI KR, et al. Pax4 Gene Delivery Improves Islet Transplantation Efficacy by Promoting β Cell Survival and α -to- β Cell Transdifferentiation. *Cell Transplant*. 2020; 29: 963689720958655.
15. PILSNIAK A e OTTO-BUCZKOWSKA E. Type 1 diabetes - What's new in prevention and therapeutic strategies? *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.*, 2023; 29(3): 196-201.
16. RUSSO F, et al. InsB9-23 Gene Transfer to Hepatocyte-Based Combined Therapy Abrogates Recurrence of Type 1 Diabetes After Islet Transplantation. *Diabetes*, 2021; 70(1): 171-181.
17. SCHUSTER C, et al. Peripherally induced regulatory T cells contribute to the control of autoimmune diabetes in the NOD mouse model. *Eur J Immunol*, 2018; 48(7): 1211-1216.
18. SKOV S, et al. β -Cell Cre Expression and Reduced Ins1 Gene Dosage Protect Mice From Type 1 Diabetes. *Endocrinology*, 2022; 163(11): 1945-7170.
19. WANG P, et al. miR-216a-targeting theranostic nanoparticles promote proliferation of insulin-secreting cells in type 1 diabetes animal model. *Sci Rep*, 2020; 10(1): 5302.
20. WANG Y, et al. Long-Term Correction of Diabetes in Mice by In Vivo Reprogramming of Pancreatic Ducts. *Mol Ther*, 2018; 26(5): 1327-1342.
21. XIAO X, et al. Endogenous Reprogramming of Alpha Cells into Beta Cells, Induced by Viral Gene Therapy, Reverses Autoimmune Diabetes. *Cell Stem Cell*, 2018; 22(1): 78-904.
22. XIE L, et al. Glucose-Activated Switch Regulating Insulin Analog Secretion Enables Long-term Precise Glucose Control in Mice With Type 1 Diabetes. *Diabetes*, 2023; 72(6): 703-714.