

# Citocinas de resposta Th1 e Th2 e *diabetes mellitus* tipo 1

## Th1 and Th2 response cytokines in type 1 diabetes mellitus

Roberta Nunes<sup>1</sup>

Caio Mauricio Mendes de Cordova<sup>2</sup>

### Resumo

O *diabetes mellitus* tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune crônica, onde as células T autorreativas destroem as células beta pancreáticas levando à dependência de insulina exógena. Para o desenvolvimento do DM1 são necessárias numerosas interações entre as células do sistema imunológico, principalmente mediadas por citocinas de resposta T helper 1 (Th1) e T helper 2 (Th2). O presente estudo teve como objetivo analisar a relação das citocinas de resposta Th1 e Th2 no desenvolvimento do DM1 por meio de uma revisão de literatura, avaliando artigos científicos eletrônicos publicados entre os anos de 2001 e 2016, além de livros de imunologia aplicados à clínica. Diversos estudos na literatura demonstram que o perfil de secreção de citocinas durante o desenvolvimento do DM1 é de padrão Th1 onde temos como principais constituintes a IL-2 e o IFN- $\gamma$ . Já as citocinas de resposta Th2, compostas basicamente pela IL-4, IL-6 e IL-10, são responsáveis por bloquear a evolução do DM1. Através desses dados conclui-se que o entendimento dos aspectos imunológicos constitui a base para detecção e prevenção do DM1, sendo a disponibilidade de citocinas clonadas e purificadas uma nova perspectiva para terapias clínicas específicas para modular a resposta imune.

### Palavras-chave

Citocinas; Th1 e Th2; *Diabetes mellitus* tipo 1

## INTRODUÇÃO

O *diabetes mellitus* tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune órgão específica caracterizada pela destruição das células beta pancreáticas com consequente deficiência de insulina. Compreende um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos que apresentam em comum a hiperglicemia.<sup>(1)</sup>

A hiperglicemia apresenta sintomas como poliúria, polidipsia, perda de peso, polifagia e visão turva ou complicações agudas que podem levar risco à vida, como a cetoacidose diabética e a síndrome hiperosmolar hiperglicêmica não cetótica. Em casos crônicos pode estar associada a dano, disfunção e falência de vários órgãos, especialmente olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos. Na maioria dos casos, essa destruição de células beta é mediada por autoimunidade, caracterizada pelo *diabetes mellitus* tipo 1A. Porém, existem casos em que não há evidência de processo autoimune, com predomínio de outro componente, sendo, portanto, referidos como forma idiopática do DM1, definido como *diabetes mellitus* tipo 1B.<sup>(2)</sup>

A resposta imune a esses distúrbios fica a cargo de um grupo de citocinas que atuam como mediadores da comunicação intercelular, regulando a resposta imunológica por meio da maturação, proliferação, diferenciação, ativação ou inibição de diferentes células do sistema imunológico e de outros sistemas e órgãos do organismo. Apresentam grande importância na patogênese das doenças autoimunes, funcionando como mediadores e marcadores da atividade da doença e, ainda, como alvo para futuras intervenções terapêuticas.<sup>(3)</sup>

Ao se analisarem a importância do DM1, a gravidade das complicações, os impactos sociais e econômicos e os problemas de saúde que afetam a qualidade de vida de seus portadores, verifica-se uma clara necessidade de tratamentos melhorados para esta patologia. As citocinas parecem ter grande relação e importante eficácia terapêutica no DM1. Desse modo, o estudo dessas citocinas tem grande relevância, podendo contribuir para o melhor entendimento dos mecanismos autoimunes associados a esta patogenia, métodos de prevenção, tratamentos e avaliação laboratorial mais eficazes. Portanto, o objetivo des-

<sup>1</sup>Universidade de Blumenau – FURB – Blumenau-SC, Brasil.

<sup>2</sup>Doutor. Professor – Universidade de São Paulo – USP – São Paulo-SP, Brasil.

Instituição: Universidade de Blumenau - FURB – Blumenau-SC, Brasil.

Conflito de interesses: Não há conflito de interesses

Artigo recebido em 12/07/2017

Artigo aprovado em 25/10/2017

DOI: 10.21877/2448-3877.201700596

se trabalho é analisar a relação das citocinas de resposta T helper 1 (Th1) e T helper 2 (Th2) no desenvolvimento do DM1.

## MATERIAL E MÉTODOS

Para elaboração e desenvolvimento desse trabalho, utilizaram-se artigos científicos especializados no assunto publicados entre os anos de 2001 e 2016 em banco de dados nacionais e internacionais, tais como: PubMed, SciELO, Medline, ScienceDirect e bases de teses e dissertações da biblioteca virtual em saúde, além de livros de imunologia aplicados a clínica.

## DIABETES MELLITUS TIPO 1 (DM1)

O DM1 é uma doença autoimune crônica, onde células T autorreativas destroem as células beta pancreáticas levando à dependência de insulina exógena. A etiologia do DM1 é multifatorial, envolvendo fatores imunológicos, genéticos e ambientais, que estão relacionados e atuam no desenvolvimento dessa patologia.<sup>(4,5)</sup>

Inúmeras evidências corroboram a natureza autoimune desta patologia. A presença de marcadores de autoimunidade contra as células beta e a presença de infiltrado mononuclear dentro das ilhotas pancreáticas são as de maior destaque.<sup>(6)</sup>

Os marcadores de autoimunidade são os autoanticorpos anti-ilhota ou antígenos específicos da ilhota e incluem os anticorpos anti-insulina, antidescarboxilase do ácido glutâmico (anti-GAD65), antitirosina-fosfatases (anti-IA2 e IA2B) e antitransportador de zinco (anti-Znt). Esses autoanticorpos podem estar presentes no soro de pacientes diabéticos recém-diagnosticados e de indivíduos que posteriormente irão desenvolver o DM1 vários anos antes das manifestações clínicas da doença.<sup>(1,4)</sup>

Já o processo de destruição das células beta pancreáticas, denominado insulite, ocorre pela agressão imunológica mediada por células T autorreativas, macrófagos e células *natural killer* (NK) sendo, portanto, um processo dependente da imunidade celular. O processo de insulite parece ocorrer com maior intensidade em ilhotas onde existam células beta metabolicamente ativas, ou seja, que secretam insulina. Ao longo do tempo, as células beta vão diminuindo, assim como a intensidade do processo inflamatório. Em alguns casos, o ataque autoimune não é limitado às células beta e expande-se para outros órgãos; sendo assim, portadores de DM1 são propensos a desenvolver outras doenças autoimunes órgão específicas endócrinas e não endócrinas.<sup>(4,7)</sup>

Além do componente autoimune, o risco de desenvolver DM1 é fortemente influenciado pela associação familiar (Quadro I). Aproximadamente 30% a 50% dos gêmeos

os monozigóticos e 3% a 6% dos parentes em primeiro grau de pacientes com DM1 desenvolvem a doença, em comparação com 0,4% dos indivíduos da população geral. Entretanto, a predisposição genética, embora necessária, não é suficiente para o desenvolvimento clínico da doença. Sabe-se que 90% dos indivíduos que desenvolvem DM1 não têm um parente em primeiro grau com diabetes.<sup>(1,3)</sup>

Quadro I - Principais genes ou regiões responsáveis pela susceptibilidade ao DM1

Região	Localização/Cromossomo	Função
IDDM1	HLA -Cromossomo 6p21.3	Apresentação dos antígenos as ilhotas e ativação das células T
IDDM2	Gene da insulina - Cromossomo 11p15	Redução da glicemia
IDDM3	Cromossomo 4	Codificação da Interleucina 2

A concordância de apenas 50% para o DM1 entre gêmeos monozigóticos sugere a atuação de fatores ambientais na etiopatogênese dessa patologia (Quadro II). Componentes como vírus, bactérias, produtos alimentares, fatores antropométricos, neuronais e hormonais podem ser manifestados antes do processo autoimune e contribuir para o surgimento da doença. Desses fatores, os mais estudados são as infecções virais. Hipoteticamente, um vírus pode desencadear ou acelerar o processo autoimune contra a célula beta através da toxicidade direta, formação de um novo antígeno, mimetismo molecular ou interferência com o sistema imune.<sup>(3,8)</sup>

Quadro II - Principais fatores ambientais responsáveis pela susceptibilidade ao DM1

Fator	Mecanismo
Infecções virais	Infecções virais Formação de novo antígeno Mimetismo molecular Interferência no sistema imune
Introdução precoce de leite de vaca	Anticorpos com reação cruzada com proteínas das células beta pancreáticas

Algumas substâncias também podem provocar respostas fisiológicas locais do sistema imune em diferentes condições, consideradas como fatores ambientais casuais. A introdução precoce de leite de vaca, em particular o componente albumina, pode influenciar no início da autoimunidade. A albumina sérica bovina possui uma sequência de aminoácidos semelhante a certas proteínas das células beta pancreáticas, fazendo com que os anticorpos contra esse peptídeo contido no leite de vaca possam apresentar uma resposta imune contra as células beta.<sup>(9)</sup>

## Diagnóstico e tratamento

O diagnóstico do diabetes baseia-se fundamentalmente nas alterações da glicose plasmática de jejum ou após a uma sobrecarga de glicose por via oral (Quadro III).<sup>(1)</sup>

Quadro III - Valores de glicose plasmática em mg/dL para diagnóstico do diabetes mellitus e seus estágios pré-clínicos

Categoria	Jejum (8 horas sem ingestão calórica)	2 h após 75g de glicose	Casual
Glicemia normal	< 100	< 140	
Glicemia em jejum alterada	≥ 100 a < 126		
Tolerância a glicose diminuída		≥ 140 a < 200	
Diabetes mellitus	≥ 126	≥ 200	≥ 200 (com sintomas clássicos)

Fonte: Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2016.

A utilização da hemoglobina glicada (HbA1c) como método de diagnóstico para o DM deve seguir o seguinte critério, HbA1c ≥ 6,5% a ser confirmada em outra coleta (dispensável em caso de sintomas ou glicemia ≥ 200 mg/dL). Entretanto, apesar de muitos autores não considerarem ideal utilizar esse parâmetro como critério de diagnóstico do DM devido às discordâncias entre resultados de glicemia e de HbA1c, a OMS alega que a medida da HbA1c avalia o grau de exposição à glicemia durante o tempo e os valores se mantêm estáveis após a coleta. Recentemente, foi levantada a questão da influência das etnias. Os indivíduos afrodescendentes apresentam níveis mais elevados de HbA1c do que os caucasoides para valores iguais de glicemia em todas as categorias: tolerância normal à glicose, pré-diabetes e DM, levando à discordância de resultados.<sup>(1)</sup>

Existem também exames mais específicos para o diagnóstico, como a avaliação da presença de autoanticorpos nas ilhotas pancreáticas que, nos casos positivos, estão em elevado número. Os autoanticorpos mais comuns detectados em indivíduos diagnosticados com DM1 são: anticorpos anti-ilhotas pancreáticas (anti-ICA), anticorpos anti-insulina (IAA), antidescarboxilase do ácido glutâmico (anti-GAD) e antitirosinafosfatase (IA2).<sup>(10)</sup>

O tratamento clássico do DM1 consiste de aplicações diárias de insulina para o adequado controle glicêmico. Contudo, novos estudos vêm sendo realizados com o intuito de se utilizar a terapia celular para o tratamento do DM1. Várias células progenitoras apresentam grande potencial no processo de regeneração da massa de células beta, incluindo a própria célula beta, o precursor pancreático multipotente, células-tronco hematopoéticas, células-tronco

mesenquimais, células do cordão umbilical, células hepáticas ovais e esplenócitos.<sup>(11)</sup>

## Sistema imune e DM1

A maioria das doenças autoimunes está ligada a um desequilíbrio entre as células autorreativas T efectoras (Teff) e as células T regulatórias (Tregs), sendo a perda da tolerância central e/ou periférica um ponto crítico na gênese da autoimunidade.<sup>(12,13)</sup>

Na tolerância central, as células T autorreativas são destruídas no timo através de vias de apoptose. Porém, esse processo é permeável, e Teffs potencialmente nocivas podem ser geradas. No entanto, elas geralmente não mediam doenças autoimunes, porque, no sistema imunológico normal, CD4 + CD25 + FOXP3 + Treg suprimem estas células Teffs potencialmente prejudiciais. Entretanto, os indivíduos portadores de doenças autoimunes podem apresentar alterações deletérias nas células Tregs, o que pode levar ao desenvolvimento de múltiplas doenças autoimunes, incluindo o DM1.<sup>(3)</sup> Além disso, a maioria dos estudos com modelos de camundongos NOD (*Non obese diabetic*) mostra que, nessa condição, as células T autorreativas são resistentes à apoptose central, o que predispõe ao surgimento da doença autoimune.<sup>(13,14)</sup>

Já a tolerância periférica é exercida através de múltiplos mecanismos. Esses mecanismos envolvem inativação funcional sem morte celular promovida pelas células Tregs. As Tregs suprimem a ativação e as funções efectoras dos linfócitos T autorreativos, caso sejam ativados na periferia.<sup>(2)</sup>

Ainda não se conhecem os mecanismos moleculares e as citocinas que controlam o surgimento deste processo autoimune. Sabe-se que as citocinas participam da homeostase de linfócitos T CD4+, CD8+ e vários outros componentes do sistema imune, podendo, desse modo, intervir com o desenvolvimento da autoimunidade.<sup>(6)</sup>

## CITOCINAS

Para o desenvolvimento do DM1, são necessárias numerosas interações entre as células do sistema imunológico (Quadro IV). Estas ações são controladas por mediadores solúveis, denominadas citocinas. Cada uma destas é secretada por tipos celulares específicos em resposta a uma variedade de estímulos, produzindo efeitos característicos sobre o crescimento, a motilidade, a diferenciação ou função das células-alvo.

Os efeitos das citocinas podem ser sinérgicos ou antagonísticos entre si. Um exemplo deste antagonismo é a dicotomia no padrão de produção de citocinas, Th1 e Th2. Quando os linfócitos T produzem citocinas de padrão Th1, isto é, IL-2 e IFN- $\gamma$ , é induzida uma resposta predominantemente do tipo celular, caracterizada por um infiltrado rico

em neutrófilos polimorfonucleares, linfócitos e macrófagos e pela formação de granulomas. Ao contrário, quando há predomínio de padrão Th2, isto é, IL-4, IL-6 e IL-10, a resposta induzida é preferencialmente humoral, caracterizada por importante indução da síntese de IgE e anticorpos pela célula B.<sup>(6,15)</sup>

Quadro IV - Principais parâmetros imunológicos alterados no desenvolvimento do DM1

Parâmetro	Apresentação
Células Tregs	Níveis de apoptose aumentados no início do DM1
INF- $\gamma$	Aumentado diminui a produção de insulina e pode tornar as ilhotas pancreáticas melhores alvos e as células T mais responsivas
IL-2	Diminuída aumenta a atividade de linfócitos T autorreativos por diminuição da produção de células Tregs
IL-4	Elevada tem efeito protetor no DM1
IL-6	Elevada tem efeito diabetogênico

Antes de a resposta ser desviada para um padrão Th1 ou Th2, os linfócitos passam por uma fase denominada T helper zero (Th0); durante esta fase, dependendo do tipo de interação com a célula apresentadora de antígeno, e do microambiente local, um ou outro padrão irá predominar. É importante ressaltar que os dois padrões distintos, Th1 e Th2, tendem a uma inibição mútua, isto é, quando a resposta é desviada para o tipo Th1, as citocinas produzidas inibem a resposta do tipo Th2 e vice-versa.<sup>(15)</sup>

### Citocinas de resposta Th1

O perfil de secreção de citocinas durante o desenvolvimento do DM1 é de padrão Th1 onde temos como principais constituintes a interleucina 2 (IL-2) e o interferon gama (INF- $\gamma$ ).

O INF- $\gamma$ , também chamado de interferon imune, é sintetizado pelas células imunes, incluindo células T auxiliares, T citotóxicas e células NK quando estimuladas por citocinas. Sua função baseia-se na regulação do sistema imune através da estimulação da expressão de moléculas apresentadoras de antígenos, tanto de classe I quanto classe II; regulação do ciclo celular, crescimento celular e transição da imunidade inata para a adaptativa. Em excesso, essa citocina interfere na sinalização dos adipócitos, ativa ainda mais os macrófagos e impede a ação eficiente da insulina.<sup>(16)</sup>

O INF- $\gamma$  diminui a produção de insulina pelas células beta pancreáticas sem alterar a biossíntese total da proteína ou comprometer a viabilidade celular. Essa citocina atua diretamente no fenótipo e na função das células beta pancreáticas. Em suma, pode tornar as ilhotas pancreáticas melhores alvos e as células T mais responsivas, além de

mediar diminuições características na sensibilidade à glicose, aumentando desse modo o processo insulínico.

A expressão pancreática de INF- $\gamma$  em modelos animais de diabetes autoimune também tem sido relatada. Os camundongos transgênicos que contêm o gene INF- $\gamma$  ligado ao produtor de insulina humana desenvolvem insulite e subsequentemente diabetes autoimune. Alternativamente, a administração de anticorpo anti-INF- $\gamma$  diminui a incidência de diabetes em camundongos diabéticos.<sup>(17)</sup>

A IL-2 possui efeitos sobre uma grande variedade de tipos celulares, mas suas funções mais importantes dizem respeito aos linfócitos T. Ela promove a proliferação e expansão de células T regulatórias. As células Tregs são responsáveis por suprimir a ativação e função dos linfócitos T autorreativos; logo, a diminuição de IL-2 afeta diretamente a produção de células Tregs e, conseqüentemente, os linfócitos T autorreativos.<sup>(6)</sup>

Glicic Milosavljevic et al.<sup>(18)</sup> demonstraram que o nível de apoptose das células Tregs é significativamente aumentado nos seis primeiros meses do diagnóstico do DM1 em humanos, voltando a valores mais baixos após esse período. Com isso, aventam a possibilidade de quantidades diminuídas de células Tregs exercerem papel fundamental na gênese do DM1.

A administração de uma dose baixa de IL-2 no início do DM1 pode impedir e também reverter a doença estabelecida em camundongos NOD. O principal mecanismo é o aumento da atividade das células Tregs no pâncreas.<sup>(19)</sup>

Embora as doses baixas de IL-2 que podem estimular as células Tregs sejam bem toleradas por períodos de tratamento curtos, a segurança da administração de uma dose baixa de longo prazo de IL-2 não é conhecida. Estudos em animais utilizando IL-2 em DM1 não relataram toxicidade. Além disso, demonstraram que camundongos NOD tratados com IL-2 por até 12 meses não mostraram qualquer toxicidade sistêmica nem qualquer efeito nocivo sobre as respostas imunes benéficas à vacinação, à infecção, gravidez e câncer. Outros estudos demonstraram que camundongos NOD jovens pré-diabéticos tratados com uma dose baixa de IL-2 em conjunto com drogas que são favoráveis para células Tregs, tais como rapamicina e glicocorticoides, podem ser protegidos contra o desenvolvimento do DM1.<sup>(20,21)</sup>

### Citocinas de resposta Th2

O perfil de secreção de citocinas com intuito protetor/terapêutico para o DM1 é de padrão Th2, com a secreção predominantemente de interleucina 4 (IL-4), interleucina 6 (IL-6) e interleucina 10 (IL-10).

A IL-4 é produzida principalmente por linfócitos T CD4+ ativados, mas também por células NK, mastócitos, eosí-

nófilos e basófilos. Além de ser a principal citocina de ativação da via Th2, também tem papel importante na sobrevivência e diferenciação de linfócitos T.<sup>(22)</sup>

Essa citocina parece ter um efeito protetor no DM1. A administração de IL-4 foi relatada para prevenir o desenvolvimento do diabetes em camundongos NOD. O tratamento do diabetes induzido por estreptozotocina com anticorpos anti-IFN- $\gamma$  foi associado com o aumento da expressão de RNA mensageiro de IL-4, e a inibição do diabetes autoimune pela administração adjuvante de insulina oral foi associada a um aumento local de IL-4 nas células beta pancreáticas. Acredita-se que a IL-4 protege contra a autoimunidade por inibição da resposta Th1, reduzindo a apresentação de autoantígenos específicos das células beta pancreáticas.<sup>(23)</sup>

A IL-6 é uma citocina de resposta aguda nos processos inflamatórios. Age estimulando células T e B, induzindo proteínas de fase aguda nos hepatócitos. O envolvimento da IL-6 no DM1 é sugerido já que a expressão elevada da IL-6 induz a diferenciação da célula B, a qual pode ser importante no desenvolvimento de doença autoimune, através da produção de anticorpos específicos contra constituintes da célula beta.<sup>(24)</sup>

A IL-6, apesar de ser uma citocina de resposta Th2, também pode estar relacionada com o desenvolvimento do diabetes. Essa citocina atua nas células beta, interferindo na síntese de insulina e atua nas células alfa, impedindo a produção de glucagon. Por essa razão, a IL-6 encontra-se elevada nas situações de hiperglicemia.<sup>(25)</sup>

A IL-10 é um inibidor de macrófagos e células dendríticas ativadas e está, portanto, envolvida no controle das reações da imunidade natural e da imunidade mediada por células. No DM1, pode induzir imunidade humoral contra constituintes das células beta e, em associação às citocinas Th1, exacerbar o DM1.<sup>(3,26)</sup>

Segundo Balsa,<sup>(27)</sup> a exposição das células T autorreativas à IL-10 nas ilhotas pancreáticas durante a fase efetora do diabetes acelera a doença. No entanto, a exposição sistêmica à IL-10 durante a fase pré-diabética inibe a doença. Isso sugere que a IL-10 pancreática e a IL-10 sistêmica podem ter vias distintas de funções imunorreguladoras. A IL-10 sistêmica pode inibir o DM1 através da indução de apoptose das células T autorreativas, devido à sua função imunoestimulatória sobre as células T e B ativadas. Já a IL-10 pancreática pode apenas afetar as células T CD8 que infiltram no início do processo da doença.

## CONCLUSÃO

Até o momento, a única opção terapêutica para as doenças autoimunes tem sido os imunossupressores. Porém, ativar/expandir células do próprio organismo pode alcançar a mesma finalidade sem provocar os efeitos tóxicos e colaterais da imunossupressão. Apesar da promessa das

citocinas como mediadores poderosos de resposta imune, muito ainda deve ser feito para seu uso na prática. É necessário fornecer doses eficazes para atingir as concentrações locais ideais e evitar os efeitos colaterais indesejáveis. Contudo, a promessa das citocinas para a clínica médica é grande e os esforços para desenvolver estratégias seguras e eficazes relacionadas às citocinas tem progredido continuamente. A avaliação laboratorial do padrão de resposta imune, em indivíduos com histórico familiar de DM1 ou não, pode se constituir uma ferramenta de grande importância na determinação do risco de desenvolvimento da doença.

### Abstract

*Type 1 diabetes mellitus (DM1) is a chronic autoimmune disease, where as autoreactive T cells destroy the pancreatic beta cells leading to exogenous insulin dependence. For the development of DM1, interactions between immune system cells, mainly mediated by cytokines of T helper 1 (Th1) and T helper 2 (Th2) are required. The present study aimed to analyze the relationship of Th1 and Th2 response cytokines in the development of DM1, through a review of the literature, evaluating electronic scientific articles published between 2001 and 2016, as well as immunology books applied to the clinic. Several studies in the literature demonstrate that the cytokine secretion profile during the development of DM1 is of the Th1 pattern where we have as main constituent of IL-2 and IFN- $\gamma$ . As Th2 response cytokines, composed mainly of IL-4, IL-6 and IL-10, they are responsible for blocking the progression of DM1. Through conclusive data, it is a point of view for the prevention of DM1. With the availability of cloned and purified cytokines a new perspective for specific clinical therapies to modulate the immune response.*

### Keywords

*Cytokines; Th1 e Th2 cells; Type 1 Diabetes Mellitus*

## REFERÊNCIAS

1. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. Sociedade Brasileira de Diabetes. Grupo Editorial Nacional. São Paulo, 2016. p. 348.
2. Gross JL. Diabetes Mellito: Diagnóstico, Classificação, e Avaliação do Controle Glicêmico. Arq Bras Endocrinol Metab. 2002;46(1):16-26.
3. Voltarelli JC, Donadi EA. Imunologia clínica na prática médica. 4a. ed. São Paulo: Atheneu; 2009.
4. Silva M, Mory D, Davini E. Marcadores Genéticos e Auto-ímmunes do Diabetes Mellito Tipo 1: da teoria para a prática. Arq Bras Endocrinol. Metab. 2008;55(2):166-80.
5. Filippi CM, Vönherrath MG. Viral trigger for type 1 diabetes: pros and cons. Diabetes. 2008;57(11):2863-71.
6. Crisostomo LG. Expressão dos receptores das interleucinas de cadeia gama comum em linfócitos T periféricos de pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 1 com início recente. São Paulo. Tese [Doutorado em Endocrinologia] - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010.
7. Van den Driessche A, Eenkhoorn V, Van Gaal L, De Block C. Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: a clinical review. Neth J Med. 2009;67(11):376-87.
8. Sesterheim P, Saitovitch D, Staub HL. Diabetes mellitus tipo 1: multifatores que conferem suscetibilidade à patogenia auto-imune. Scientia Medica 2007;17(4): 212-7.
9. Vaarala O. The gut immune system and type 1 diabetes. Ann N Y Acad Sci. 2002;958:39-46.
10. Mallone R, Brezar V, Boitard C. T cell recognition of autoantigens in human type 1 diabetes: clinical perspectives. Clin Dev Immunol. 2011;2011:513210.

11. Barajas M, Príncipe RM, Escalada J, Prósper F, Salvador J. New Therapeutic strategies for type 1 diabetes mellitus. *An Sist Sanit Navar*. 2008;31(3):219-34. [Article in Spanish]
12. Rosenzweig M, Churlaud G, Hartemann A, Klatzmann D. Interleukin 2 in the pathogenesis and therapy of type 1 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2014;14(12):553.
13. Mathis D, Benoist C. Back to central tolerance. *Immunity*. 2004;20(5):509-16.
14. Liston A, Lesage S, Gray DH, O'Reilly LA, Strasser A, Fahrner AM, et al. Generalized resistance to thymic deletion in the NOD mouse, a polygenic trait characterized by defective induction of bim. *Immunity*. 2004;21(6):817-30.
15. Parslow TG. *Imunologia médica*. 10a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.
16. Schroder K, Hertzog PJ, Ravasi T, Hume DA. Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions. *J Leukoc Biol*. 2004;75(2):163-89.
17. Ramírez AC, Marin YR Dr. C. Rivero IB. Interferón alfa y diabetes mellitus tipo 1. *Rev Cubana Endocrinol*. 2013;24(2):279-96.
18. Glisic-Milosavljevic S, Waukau J, Jailwala P, Jana S, Khoo HJ, Albertz H, et al. At-risk and recent-onset type 1 diabetic subjects have increased apoptosis in the CD4+CD25+ T-cell fraction. *PLoS One*. 2007;2(1):e146.
19. Grinberg-Bleyer Y, Baeyens A, You S, Elhage R, Fourcade G, Gregoire S, et al. IL-2 reverses established type 1 diabetes in NOD mice by a local effect on pancreatic regulatory T cells. *J Exp Med*. 2010;207(9):1871-78.
20. Goudy KS, Johnson MC, Garland A, Li C, Samulski RJ, Wang B, et al. Inducible adeno-associated virus-mediated IL-2 gene therapy prevents autoimmune diabetes. *J Immunol*. 2011;186(6):3779-86.
21. Shoda LK, Young DL, Ramanujan S, Whiting CC, Atkinson MA, Bluestone JA, et al. A comprehensive review of interventions in the NOD mouse and implications for translation. *Immunity*. 2005;23(2):115-26.
22. Voehringer D, Shinkai K, Locksley RM. Type 2 immunity reflects orchestrated recruitment of cells committed to IL-4 production. *Immunity*. 2004;20(3):267-77.
23. Falcone M, Yeung B, Tucker L, Rodriguez E, Krahl T, Sarvetnick N. IL-4 Triggers autoimmune diabetes by increasing self-antigen presentation within the pancreatic islets. *Clinical Immunology*. 2001;98(2):190-9.
24. Ishihara K, Hirano T. IL-6 in autoimmune disease and chronic inflammatory proliferative disease. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2002;13(4-5):357-68.
25. Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation*. 2002;106(16):2067-72.
26. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Imunologia celular e molecular*. 6a. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2008.
27. Balasa B, La Cava A, Van Gunst K, Mocnik L, Balakrishna D, Nguyen N, et al. A mechanism for IL-10 mediated diabetes in the nonobese diabetic (NOD) mouse: ICAM-1 deficiency blocks accelerated diabetes. *J Immunol*. 2000;165(12):7330-7.

---

Correspondência

**Caio Mauricio Mendes de Cordova**  
Rua São Paulo 2171, Campus 3  
89030-001- Blumenau-SC, Brasil.