



## **O MECANISMO DE AÇÃO DOS LINFÓCITOS T REGULADORES NO SISTEMA IMUNOLÓGICO DE DIABÉTICOS TIPO 1**

### **THE MECHANISM OF ACTION OF REGULATORY T LYMPHOCYTES IN THE IMMUNE SYSTEM OF TYPE 1 DIABETIC PATIENTS**

*Milena Araujo Pinto<sup>1</sup>  
Mariana Rodrigues Davanso<sup>2</sup>*

#### **Resumo**

Os linfócitos T reguladores (Tregs) são uma subpopulação de linfócitos TCD4+ e possuem o fator de transcrição Foxp3 que os diferencia dos demais e designa sua função, eles são fundamentais para manter o equilíbrio imunológico, através de seus mecanismos supressores. Este artigo objetiva compreender a atuação dos Tregs e como seu mau funcionamento está correlacionado com a diabetes tipo 1, foi realizado por meio de uma revisão de literatura em sites de pesquisa como Google Acadêmico e SciELO, com artigos datados dos últimos dez anos em inglês, espanhol e português e utilizou palavras-chave: linfócitos T reguladores, diabetes tipo 1, Foxp3 e sistema imunológico, sendo excluídos quaisquer artigos anteriores ao ano de 2015. A diabetes tipo 1 é uma doença de caráter autoimune caracterizada pela destruição exponencial de células beta do pâncreas o que ocasiona numa deficiência na produção de insulina, hormônio responsável por controlar os níveis glicêmicos no sangue. Os sintomas incluem poliúria, polidipsia e polifagia, também conhecidas como a tríade da Diabetes tipo 1, perda de peso, fadiga, fraqueza, visão turva, entre outros. A doença exige tratamento diário com aplicação de insulina exógena visando normalizar a glicemia e evitar a sintomatologia, já que ainda não há cura. Pesquisas mostram que em pacientes diabéticos tipo 1 há uma diminuição na expressão de linfócitos TCD4+CD25+Foxp3, que regulam e mantêm a homeostase da resposta imunológica e apesar dessa redução não ser responsável pelo ataque ao próprio organismo, ela faz com que o quadro da doença se agrave, assim como de outras doenças autoimunes.

**Palavras-chave:** Linfócitos T. Diabetes. Resposta imune. Foxp3.

#### **Abstract**

Regulatory T lymphocytes (Tregs) are a subpopulation of CD4+ T lymphocytes and possess the Foxp3 transcription factor which differentiates them from other cells and defines their function, they are fundamental for maintaining immune balance through their suppressive mechanisms. This article aims to understand the role of Tregs and how their malfunction is correlated with type 1 diabetes, it was done through a literature review on research websites, such as Google Scholar and SciELO with articles dated from the last ten years in English, Spanish and Portuguese and used the keywords: regulatory T lymphocytes, type 1 diabetes, Foxp3 and immune system, being excluded any articles published before 2015. Type 1 diabetes is an autoimmune disease characterized by the exponential destruction of beta cells in the pancreas, resulting in a deficiency in the production of insulin, the hormone responsible for controlling blood glucose levels. Symptoms include polyuria, polydipsia and polyphagia, also known as the triad of type 1 diabetes, weight loss, fatigue, weakness, blurred vision, among others. The disease requires daily treatment with exogenous insulin injections to normalize

1 Acadêmica do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR). Endereço para correspondência: araujo.milena2812@gmail.com

2 Docente do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR). Endereço para correspondência: mariana.davanso@utp.br



blood glucose levels and prevent symptoms, since there is no cure yet. Research show that in patients with type 1 diabetes there is a decrease in the expression of CD4+CD25+Foxp3+ T lymphocytes, which regulate and maintain the homeostasis of the immune response, although this reduction is not responsible for attacking the body itself, it causes the disease to worsen, as well as other immune diseases.

*Keywords:* T lymphocyte. Diabetes. Immune response. Foxp3.

## 1 Introdução

Os linfócitos T reguladores são responsáveis por manter a homeostase da resposta imune, suprimindo a ativação e a proliferação de células imunológicas, a fim de evitar uma reação exagerada desse tipo celular e acarretar numa doença autoimune, como a diabetes tipo 1. Entender como os linfócitos T reguladores funcionam, agrega na compreensão do seu mecanismo de ação e numa possível cura, evolução em tratamentos e melhora na qualidade de vida de diabéticos tipo 1. A doença é caracterizada por uma destruição progressiva das células beta do pâncreas e consequente diminuição dos níveis de insulina, hormônio necessário para o equilíbrio glicêmico.

O objetivo deste artigo é compreender a atuação do linfócito T regulador no organismo e como seu mau funcionamento influencia diretamente na diabetes tipo 1.

## 2 Metodologia

Este trabalho é uma revisão de literatura realizada de fevereiro de 2025 a dezembro de 2025 e as bases de dados consultadas para o desenvolvimento do presente estudo será realizada na busca de artigos nos seguintes sites de pesquisa: Google Scholar, SciELO, LILACS e CAPES, limitadas aos anos de 2015 a 2025, em inglês, espanhol e português, com palavras-chave como linfócitos T reguladores, diabetes tipo 1, Foxp3 e sistema imunológico, sendo excluídos quaisquer artigos publicados antes de 2015.

## 3 Discussão

Há muito tempo é sabido que a humanidade coexiste com diversos microrganismos, como bactérias, vírus e fungos, entretanto nem sempre que expostos a eles os seres humanos adoecem, isso porque existe uma barreira de defesa do corpo que impede a ação antigênica desses micróbios, conhecida como sistema imunológico.

Frente a agentes patogênicos, o sistema imunológico responde de duas formas que ocorrem simultaneamente. Há a resposta imune inata, que é a primeira linha de defesa do corpo, é inespecífica e está presente desde o nascimento e há a resposta imune adaptativa ou adquirida, que é somente ativada quando entra em contato com um antígeno, apresenta especificidade e é caracterizada por criar memória imunológica contra o patógeno invasor, sendo os linfócitos, o principal grupo de células responsável por esse tipo de resposta (Ferreira et al., 2021).



Os linfócitos são responsáveis pela resposta imune adaptativa e podem ser divididos em B e T. Os primeiros se diferenciam em plasmócitos e formam anticorpos, responsáveis pela memória imunológica, também reconhecem antígenos, neutralizam a infectividade dos patógenos e opsonizam microrganismos para serem eliminados por células fagocíticas, já os segundos, promovem a destruição de invasores dentro de fagócitos e induzem a morte de células infectadas (Ferreira et al., 2021).

As células apresentadoras de antígenos (APCs) têm importante papel na resposta imune adquirida, transportando os antígenos invasores até os órgãos linfoides, e os expondo aos linfócitos T naive, chamados assim por ainda não terem respondido a nenhum antígeno. Os linfócitos T então podem se diferenciar em T auxiliares (TCD4+) e T citotóxicos (TCD8+). Os primeiros reconhecem antígenos a partir do complexo maior de histocompatibilidade (MHC) de classe II e são responsáveis por ampliar a resposta imune induzindo a diferenciação e proliferação de linfócitos T, já os TCD8+ reconhecem antígenos pelo MHC de classe I, são citotóxicos e destroem células infectadas e células estranhas ao organismo através de processos apoptóticos. Os linfócitos TCD4+ ainda possuem subpopulações como Th1, Th2 e T reguladores (Treg) (Ferreira et al., 2021; Souza et al., 2019).

### 3.1 Linfócitos T reguladores

Os linfócitos T regulatórios são uma subpopulação de células TCD4+ caracterizados pela expressão extracelular de CD4, também chamada de CD25 e pelo fator de transcrição forkhead box protein 3 (Foxp3), sendo o último, até o momento, o melhor marcador fenotípico da função da célula Treg (Rincón, 2017).

Essa subpopulação é responsável por manter a homeostase do sistema imunológico, evitando respostas exageradas e suas funções incluem a produção de citocinas anti-inflamatórias, competição com células T efetoras pelos estímulos de APCs, interação com células dendríticas para indução de moléculas inibitórias de células T, encerramento da resposta imune após o fim da infecção e indução e manutenção da tolerância imunológica a fim de evitar uma resposta imune exagerada (Bergamini, 2019; Lima, 2020; Souza et al., 2019).

Existem três tipos de linfócitos T reguladores, que são nomeados de acordo com o seu local de diferenciação, os Tregs tímicos (tTregs), também chamados de naturais, os Tregs periféricos (pTregs) e os induzidos in vitro (iTregs). Os naturais se desenvolvem no timo, expressam constitutivamente e em níveis elevados CD25 e Foxp3, têm papel crucial na tolerância natural a antígenos próprios e na prevenção de doenças autoimunes, medeiam seus efeitos supressores de forma dependente de contato com células e após sua diferenciação migram para órgãos linfocitários funcionais e maduros (Freire et al., 2018).

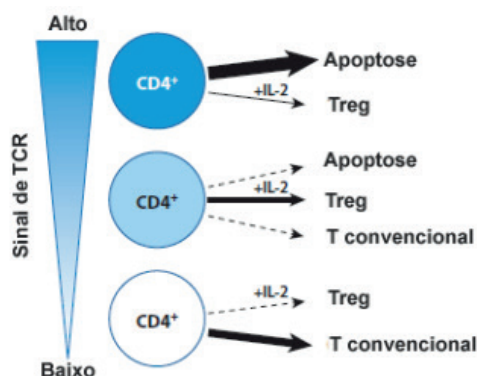
O receptor de antígeno do linfócito T (TCR) é responsável pela indução de Foxp3 e define o destino do tímocito CD4+. A ativação do TCR é induzida, no timo, através da interação entre tímocitos imaturos e o MHC mais o antígeno próprio na superfície de APCs. Depois de ativado, o



TCR emite variados sinais determinados pela afinidade do TCR com o complexo MHC+antígeno e a emissão, aliada a duração dos sinais, determina o destino do timócito. A maioria dos timócitos que recebe sinais com alta avides sofre apoptose ou diferencia-se em tTreg, os que recebem sinais intermediários tem maior probabilidade de se diferenciarem em tTreg, mas podem também, com menor probabilidade, diferenciar-se em linfócitos T convencionais ou sofrer apoptose e os timócitos que recebem sinais com baixa avides, se diferenciam majoritariamente em linfócitos T convencionais (Cabral et al., 2017).

Já os Tregs periféricos são originados na região periférica, em resposta a antígenos não próprios, a partir de células T virgens, necessitando da ativação do TCR na presença de IL-2 e TGF- $\beta$ , que juntos induzem e fazem a regulação positiva de Foxp3 e conseqüentemente a ação supressora das pTregs. A seguir é possível observar na figura a diferenciação de Tregs naturais (Lima, 2020; Rincón, 2017).

Figura 1 – Diferenciação de linfócitos reguladores naturais



Fonte: Cabral et al, 2017 p. 38

Por fim, os iTregs são gerados in vitro, necessitando também da presença de IL-2 e TGF- $\beta$ , todavia essas células perdem tanto a expressão de Foxp3 quanto a atividade supressora na ausência de TGF- $\beta$ . Os Tregs tímicos e periféricos expressam de forma estável a linha de transcrição Foxp3, enquanto os Tregs induzíveis expressam de forma instável (Lima, 2020).

Os mecanismos moleculares através dos quais as células regulatórias agem são a secreção de citocinas supressoras, como a IL-10, TGF- $\beta$  e IL-35, a expressão de moléculas de superfície celular como LAG-3 (do inglês, Lymphocyte-activation gene 3) e CTLA-4 (do inglês, Cytotoxic T Lymphocyte-Associated protein 4) associado a modulação de APCs, a citólise mediada por granzima-B e perforinas e distúrbios metabólicos (Cabral et al., 2017).

Os principais elementos na interação entre células por meio de citocinas inibitórias são o TGF- $\beta$ , a IL-10 e a IL-35, todos possuem função imunomoduladora, regulando a geração de citocinas inflamatórias pelas APCs, como TNF- $\alpha$ , IL-2 e IFN- $\gamma$ . Além de inibir respostas imunológicas através da supressão da ativação de neutrófilos e macrófagos e prevenir a maturação e ativação



de células dendríticas (DCs), o TGF- $\beta$  também estimula a expressão do fator de transcrição Foxp3, responsável junto com outros fatores pela diferenciação de linfócitos TCD4+ para a linhagem de fenótipo regulador. Acredita-se que a IL-35 aja no controle de células T efetoras e na indução de Foxp3, acarretando numa expansão de células regulatórias. Já a IL-10 atua inibindo a função de APCs, inibindo sua maturação e ativação, juntamente com o TGF-beta (Rodrigues, 2019).

O segundo mecanismo é dependente do contato de células TCD4+CD25+Foxp3+ com APCs e necessita de moléculas de superfície como o CTLA-4, a LAG-3 e o imunoreceptor de células T com domínios Ig e ITIM, TIGIT. O CTLA-4 é uma proteína expressa constitutivamente na superfície de Tregs e possui ação inibitória que atua de duas formas distintas, de forma direta, através de uma ligação com alta afinidade ao receptor de membrana CD80 expresso em DCs, induzindo sinais inibidores que modulam negativamente a expressão dessas moléculas coestimuladoras, gerando anergia de células T devido à ausência de segundo sinal. Além do mais, outra capacidade de CTLA-4 é a expressão deIDO (indoleamina 2,3-dioxigenase) nas DCs, aumentando a degradação de triptofano, privando Tefs deste aminoácido (Cabral, 2022).

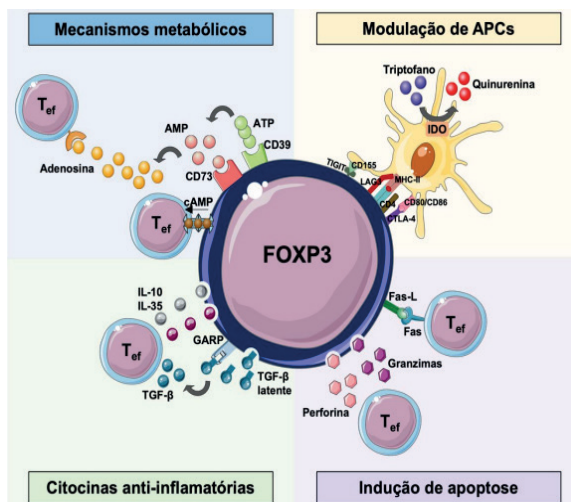
A LAG-3 é uma cadeia polipeptídica expressa em linfócitos T helper, T citotóxicos, T reguladores e T natural killer, exibe elevada afinidade por moléculas de MHC classe II e pode inibir a capacidade coestimuladora de DCs prejudicando seu poder de ativação de células T efetoras. Já o imunoreceptor de células T com domínios Ig e ITIM, se liga ao receptor CD155 na superfície de DCs, induzindo a produção de citocinas anti-inflamatórias, como IL-10 e TGF- $\beta$  e consequentemente suprimindo a ativação de linfócitos T (Rodrigues, 2019).

São basicamente dois mecanismos de ação que caracterizam os distúrbios metabólicos, o grande consumo de IL-2 por Tregs, o que induz a apoptose de Tefs devido à privação de interleucina no ambiente, já que esta é um fator de crescimento de células T e a supressão mediada por adenosina que resulta na inibição de células T efetoras. As ectoenzimas CD39 e CD73 também são naturalmente expressas em Tregs e juntas são responsáveis por gerar e liberar nucleosídeos de adenosina. CD39 retira trifosfato de adenosina (ATP) do meio extracelular e o hidrolisa em monofosfato de adenosina (AMP), que é desfosforilado em adenosina pelo CD73. A ativação de receptores de adenosina nas APCs e linfócitos T modula negativamente a produção de citocinas pró-inflamatórias por estas células. Os linfócitos T reguladores produzem expressivos níveis de monofosfato cíclico de adenosina intracelular e podem transferi-lo para células T efetoras, aumentando seu conteúdo e suprimindo a síntese e proliferação de IL-2. Abaixo há a imagem caracterizando os mecanismos moleculares descritos até o momento (Cabral, 2022).

O último mecanismo molecular é a citólise, que requer moléculas citolíticas, como a granzima-B, as perforinas e Fas ligante, essas que, contribuem na indução da apoptose de células efetoras. A granzima-B é uma protease que pode atuar clivando proteínas pró apoptóticas, ativar a via mitocondrial de apoptose via citocromo C, entre outras atuações. Outrossim, notou-se que Tregs deficientes de granzima-B expressam função supressora reduzida in vitro (Rodrigues, 2019).



Figura 2 – Mecanismos moleculares das células T reguladoras



Fonte: Cabral, 2022 p.38

### 3.2 FOXP3

Fatores transcricionais são proteínas que têm como função regular a transcrição gênica e, por consequência, a expressão de moléculas e proteínas. O fator transcricional Foxp3, exerce função em regiões reguladoras específicas dentro do DNA, aumentando ou suprimindo a transcrição de genes específicos. A expressão desse fator nas células T aumenta a transcrição de genes anti-inflamatórios específicos, como os das proteínas de membrana CD25, CTLA-4 e da IL-10, ou diminui a transcrição de genes pró-inflamatórios, como IL-2, IL-4 e IFN- $\gamma$  na resposta imunológica. Mutações neste gene causam desregulação do sistema imune, sendo ele o principal responsável pela diferenciação e função das células T reguladoras (Rocha et al., 2017).

Camundongos Scurfy são reconhecidos por possuírem uma mutação recessiva letal no gene Foxp3, acarretando numa desregulação do sistema imunitário e gerando autoimunidade, seguida de uma ativação e proliferação de linfócitos T efetores devido à perda da funcionalidade dos Tregs. Uma demonstração da importância do Foxp3 no desenvolvimento das Tregs veio a partir da transdução, ou seja, introdução de material genético utilizando vírus modificados como vetores, de células virgens com vetores retrovirais expressando Foxp3 e pôde-se notar que as células passaram a exibir um fenótipo e funções imunossupressoras, similares as Tregs, mostrando assim que a expressão do fator de transcrição (Foxp3) era fundamental para a diferenciação dessa subpopulação de TCD4+ (Rincón, 2017).

Outra investigação foi feita a fim de determinar a relevância de Foxp3 na formação de Tregs. Em 2007, Lin e colaboradores geraram um camundongo transgênico chamado de Dereg (DEpletion of REGulatory cell), codificando a proteína de Foxp3 não funcional fundida à proteína fluorescente verde (GFP). As células CD4+GFP+ expressaram moléculas de superfície



características de linfócitos reguladores como CD25 e CLTA-4, contudo de forma inferior as Tregs. As células fundidas com GFP não apresentavam função supressora, demonstrando que Foxp3 é necessário para a funcionalidade efetiva dos linfócitos reguladores e que também amplifica a expressão de moléculas de superfície. Agregado a isso, células transfectadas com Foxp3- não funcional, produziram citocinas características de Th1 e Th2, mostrando que esse fator de transcrição inibe genes associados a outras subpopulações de T helper (Cabral et al., 2017). Tais experiências comprovaram a imprescindibilidade do fator de transcrição Foxp3 na formação e desenvolvimento de linfócitos T reguladores, já que o gene amplifica moléculas necessárias para o fenótipo regulador e a função supressora (Cabral, 2022).

Metilação do DNA, fatores transcricionais e modificações pós traducionais são exemplos de mecanismos de regulação gênica, a qual é responsável pela expressão de Foxp3. A metilação é o processo pelo qual um grupo metil é adicionado ao carbono 5' do anel de citosina, sendo ele responsável por alterar a carga da fita de DNA, promovendo o empacotamento do material genético em volta das histonas. Ademais, o grupo metil impede a interação dos fatores de transcrição no promotor do gene, inibindo assim a transcrição gênica nas citocinas das regiões CpG metiladas, regiões essas, que são sítios no DNA onde há citosina ligada a uma guanina por um fosfato. Em contrapartida, a ausência de metilação está associada a expressão gênica, já que remove o bloqueio ao sítio de ligação da região. O promotor do gene Foxp3 têm regiões CpG desmetiladas em linfócitos T regulatórios e metiladas em células naive e linfócitos T CD4+ convencionais. Sendo assim, o acesso de fatores de transcrição ao promotor do gene, em resposta a ativação de TCR, IL-2 e TGF- $\beta$  é maior nas Tregs devido a desmetilação (Rocha et al., 2017).

Já as modificações pós traducionais tem ligação com a acetilação das histonas, que aumenta a sua carga negativa e por consequência enfraquece a ligação delas com o DNA, que também é negativo, resultando assim numa abertura da cromatina e na transcrição gênica (Rocha et al., 2017).

### 3.3 Diabetes Tipo 1

A Diabetes Mellitus do tipo 1 (DM1) é uma doença endócrina autoimune caracterizada pela destruição progressiva de células beta nas ilhotas pancreáticas, produtoras de insulina, devido ao aparecimento de autoanticorpos e a infiltração de células inflamatórias, especialmente os linfócitos T autorreativos, culminando numa perda da secreção de insulina e consequente desequilíbrio metabólico grave. As manifestações clínicas surgem após cerca de 80% das células beta pancreáticas serem destruídas e a prevalência da doença é maior em crianças e adolescentes, sendo responsável por 5 a 10% dos casos de diabetes no mundo (Flora; Gameiro, 2016; Okido et al., 2017).

A dinâmica fisiopatológica que desencadeia a DM1 é profunda e complexa, não sendo completamente esclarecida. Acredita-se que a doença tenha início a partir de lesões nas células



beta, o que leva a exposição de autoantígenos para o reconhecimento por células dendríticas e macrófagos. Essas células apresentadoras de antígenos ativam os linfócitos T, gerando uma infiltração leucocitária no pâncreas. Nesse processo são liberadas citocinas pró-inflamatórias que levam a destruição das células beta pancreáticas (Da Silva; De Araujo Junior; De Souza, 2022).

Os fatores para diagnosticar a DM1 são feitos inicialmente através dos níveis glicêmicos sanguíneos, conjuntamente com a sintomatologia típica da doença, como poliúria, polidipsia, perda de peso sem causa aparente, náuseas, irritabilidade, fadiga, fome excessiva, dentre outros. A presença de autoanticorpos associados a destruição de células beta pancreáticas pode confirmar o diagnóstico se ainda houver alguma dúvida (Müller et al., 2024).

A insulina é um hormônio responsável por regular o nível glicêmico sanguíneo mantendo a homeostase e evitando a hiperglicemia. Já que pacientes diabéticos tipo 1 não produzem o hormônio endógeno, é necessário a administração exógena vitalícia de insulina. O foco do tratamento é prevenir ou retardar o surgimento de complicações crônicas e consiste numa série de etapas, que incluem a insulinoterapia, a realização diária da glicemia capilar a fim de monitorar e controlar o nível glicêmico, adaptações no estilo de vida, como hábitos alimentares adequados e a prática regular de atividades físicas (Sales-Peres et al., 2016).

A DM1A apresenta ainda patogenia complexa e multifatorial, com mecanismos que envolvem a susceptibilidade imunogenética influenciada principalmente por alelos relacionados ao complexo principal de histocompatibilidade (HLA), a interação com fatores ambientais, que podem servir como gatilho para o desenvolvimento da doença, como as infecções, e a presença de linfócitos T autorreativos e de autoanticorpos contra componentes da ilhota (Camilo et al., 2020; De Sousa; Albernaz; Rocha Sobrinho; 2016).

O principal determinante genético associado à susceptibilidade para o diabetes mellitus do tipo 1 autoimune está em genes do complexo principal de histocompatibilidade. Os haplotipos de HLA classe II, HLA-DR4-DQ8 e HLA-DR3-DQ2, são os que conferem maior risco de desenvolver a doença e por isso são também os mais associados ao aparecimento de anticorpos anti células beta. Cerca de 90% dos indivíduos com DM1 apresentam um desses haplotipos e a presença de ambos ocorre em 30 a 40% de portadores da doença. Em contrapartida, os haplotipos DRB1\*15:- 01-DQA1\*0102-DQB1\*0602, conferem proteção e raramente são encontrados em pacientes com diabetes tipo 1 (Camilo et al., 2020).

Os fatores ambientais que mais implicam na DM1 são as infecções virais, a introdução precoce de alguns tipos de alimentos na dieta, a exposição a toxinas, como pesticidas e nitratos, e a deficiência de vitamina D. Os vírus têm sido considerados gatilhos ambientais para a DM1A em indivíduos geneticamente suscetíveis. Os mais associados ao desenvolvimento da patologia são os coxsackie B, citomegalovírus, rubéola e os retrovírus, entretanto há outros agentes etiológicos que ajudam na progressão da doença. Estudos in vitro têm demonstrado que os vírus coxsackie B infectam preferencialmente as células beta em relação às células alfa,



sendo correlacionados com a autoimunidade e ao desaparecimento seletivo de células beta, semelhante ao que acontece em diabéticos tipo 1 (Santos, 2018).

Já o vírus da rubéola é capaz de infectar células beta pancreáticas, induzindo alterações metabólicas celulares e lesões, podendo até levar a sua destruição e a liberação de autoantígenos. Após a exposição viral, os patógenos podem ativar e intensificar a ação dos linfócitos TCD8+ através da apresentação de antígenos pancreáticos via moléculas do MHC de classe I, o que pode sugerir o envolvimento no desencadeamento da autoimunidade contra ilhotas pancreáticas, fazendo com que a diabetes tipo 1 seja desenvolvida (De Sousa; Albernaz; Rocha Sobrinho, 2016).

Outro mecanismo pelo qual a resposta imune pode ser induzida pelos vírus é o do mimetismo molecular, o qual se baseia na semelhança estrutural entre antígenos pancreáticos e antígenos virais, fazendo com que haja uma resposta imunitária cruzada que ataque estruturas próprias, ocasionando na destruição celular. Por exemplo, existe uma homologia notável no sequenciamento de aminoácidos da proteína P2-C do vírus coxsackie e da descarboxilase de ácido glutâmico (GAD65) das células beta pancreáticas (De Sousa; Albernaz; Rocha Sobrinho, 2016).

Já referente a fatores dietéticos, a adição de cereais, glúten e leite de vaca de forma precoce na alimentação estão correlacionadas com a evolução da diabetes tipo 1. Em estudos realizados, foi observada a associação da introdução de leite de vaca na dieta infantil e do risco aumentado para a doença. Estudos experimentais demonstraram que uma parte particular da albumina contida no leite de vaca, chamada de ABBOS, se parecia significativamente com a proteína p69 encontrada na superfície de células beta pancreáticas, explicando a ocorrência de reação cruzada (Da Silva; De Araujo Junior; De Souza, 2022).

Os marcadores humorais mais frequentes da agressão imune são os anticorpos anti insulina (IAA), os anticorpos anti ilhotas de Langerhans citoplasmático (ICA), os anticorpos anti enzima descarboxilase do ácido glutâmico 65 (anti-GAD65), os anticorpos anti-tirosina fosfatase (anti-IA2) e os anticorpos anti proteína transportadora de zinco 8 (anti-ZnT8) (Ramalho; Nortadas, 2021).

### 3.4 Linfócitos Tregs na DM1A

A tolerância imunológica é um processo desencadeado por moléculas do sistema imunológico, que atuam distinguindo antígenos próprios e não próprios, evitando assim que o organismo ataque a si próprio. Os responsáveis por manter a autotolerância são os Tregs, que são capazes de restringir a ativação excessiva da resposta imune, objetivando manter a homeostase do sistema imunológico. Frequentemente a diminuição ou desregulação no mecanismo de ação dessas células está associado ao desenvolvimento de patologias autoimunes, como é o caso da DM1 (Da Silva; De Araujo Junior; De Souza, 2022).



A Diabetes Mellitus do tipo 1 é uma doença autoimune órgão-específica, onde as células beta pancreáticas, responsáveis pela produção de insulina, são destruídas por uma resposta mediada majoritariamente por linfócitos TCD8+, acarretando numa diminuição progressiva de insulina e conseqüentemente em quadros de hiperglicemia (Camilo et al., 2020).

A participação das células Tregs na patogenia da DM1 é notória, sendo que a progressão da doença é controlada por elas. A teoria mais aceita sobre o papel dessas células no desenvolvimento da diabetes tipo 1 é que haveria uma diminuição tanto da quantidade quanto da função dessas células em diabéticos do tipo autoimune. Estudos feitos com camundongos com disfunção das células CD4+CD25+Foxp3+ demonstraram que os roedores desenvolviam diabetes tipo 1 precocemente. Um outro estudo realizado, agora com pessoas portadoras de DM1, evidenciou que houve uma redução na quantidade de linfócitos T reguladores e na expressão de Foxp3, essencial para o fenótipo supressor das Tregs, quando comparado ao grupo controle (Rosa, 2023).

As Tregs podem ser utilizadas como imunoterapia para distúrbios autoimunes, como a diabetes mellitus do tipo 1. Alguns estudos realizados com camundongos NOD (camundongos diabéticos não-obesos) demonstraram que uma única infusão de células T reguladoras específicas de ilhotas pancreáticas ex vivo preveniu a autoimunidade e restaurou a tolerância imunológica em camundongos com diagnóstico recente (Rosa, 2023).

Um outro ensaio clínico foi feito a fim de testar as células TCD4+ CD25+ Foxp3+ como terapia para a doença e nele pôde-se observar que as crianças que participaram da pesquisa apresentaram níveis mais elevados de peptídeo C e uma menor necessidade da administração de insulina quando comparado ao grupo de crianças que recebeu placebo. A problemática da imunoterapia com Tregs é garantir a ação dessas células especificamente no pâncreas, uma vez que essas células são injetadas na corrente sanguínea e atingem níveis sistêmicos, possibilitando sua ação em outros órgãos e tecidos (Rosa, 2023).

## Conclusão

O corpo humano compreende quando reagir ou não contra um antígeno, seja ele próprio ou estranho, devido à ação dos linfócitos T reguladores, esses que, possuem um papel crucial no sistema imunológico, agindo na supressão da resposta imunológica e interrompendo a atividade de células pró-inflamatórias através de diversos mecanismos, impedindo assim, que o organismo ataque seus próprios tecidos. Quaisquer distúrbios no mecanismo de ação dessa subpopulação resultaria em conseqüências fisiológicas e potencialmente agravaria doenças autoimunes.

## Referências

BERGAMINI, Mariana Lobo. Análise da concentração de células dendríticas, linfócitos T reguladores e mastócitos em lesões periapicais crônicas. 2019. Dissertação (Mestrado em Patologia Oral e Maxilofacial e



Pacientes Especiais) - Faculdade de Odontologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019. <https://doi.org/10.11606/D.23.2019.tde-07082019-093645>

CABRAL, Natasha. Caracterização de linfócitos T reguladores FOXP3+ de sangue e de pele de pacientes com hanseníase. 2022. 133f. Tese (Doutorado em Biologia Parasitária) - Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, 2022. <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/61082>

CABRAL, Natasha et al. Regulação da resposta imune por linfócitos T reguladores Foxp3+ de sangue e de pele de pacientes com hanseníase. 2017. 99 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) - Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2017. <http://www.bdtd.uerj.br/handle/1/8796>

CAMILO, Daniela Franchi Pereira da Silva et al. Remissão parcial do diabetes tipo 1 em crianças e adolescentes brasileiros: associação com haplótipo HLA de classe II, síntese de autoanticorpos e fenótipo imunológico. 2020. <https://repositorio.unicamp.br/Busca/Download?codigoArquivo=486490>

DA SILVA, Larissa Flaviany; DE ARAÚJO JUNIOR, Aldevan Junior; DE SOUZA, Moises Thiago Freitas. Polimorfismos no gene CTLA4 associados a Diabetes mellitus tipo 1. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 7, p. e9111729676-e9111729676, 2022. DOI: 10.33448/rsd-v11i7.29676.

DE SOUSA, Aucirlei Almeida; ALBERNAZ, Alessandro Caetano; ROCHA SOBRINHO, Hermínio Mauricio. Diabetes Mellito tipo 1 autoimune: aspectos imunológicos. *Universitas: Ciências da Saúde*, v. 14, n. 1, p. 53-65, 2016. <https://doi.org/10.5102/ucs.v14i1.3406>

FERREIRA, J. O. S.; et al. Dificuldades enfrentadas por crianças e adolescentes após o diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1: uma revisão de literatura / Difficulties faced by children and adolescents after diagnosis of Diabetes Mellitus type 1: an integrative review. *Brazilian Journal of Health Review*, [S. l.], v. 4, n. 1, p. 744–754, 2021. DOI: 10.34119/bjhrv4n1-064. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/22873>. Acesso em: 1 jun. 2025.

FLORA, Marília Costa; GAMEIRO, Manuel Gonçalves Henriques. Autocuidado dos adolescentes com diabetes mellitus tipo 1: conhecimento acerca da doença. *Revista de Enfermagem Referência*, v. 4, n. 8, p. 17-26, 2016. <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=388245618003>

FREIRE, Letícia Castro et al. A relação dos Linfócitos T reguladores na cicatrização: revisão da literatura. *COORTE-Revista Científica do Hospital Santa Rosa*, n. 08, 2018. DOI: 10.52908/coorte.v0i08.100.

LIMA, Amanda Dias da Rocha. Efeito do dimetil fumarato na encefalomielite experimental autoimune: ativação de linfócitos T reguladores na mucosa intestinal?. 2020. 1 recurso online (70 p.) Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Biologia, Campinas, SP. Disponível em: <https://hdl.handle.net/20.500.12733/1638854>. Acesso em: 28 mai. 2025.

MÜLLER, Vanessa Martini et al. Diabetes tipo 1 e suas principais complicações. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, v. 24, n. 1, p. e14646-e14646, 2024. <https://doi.org/10.25248/reas.e14646.2024>

OKIDO, Aline Cristiane Cavicchioli et al. As demandas de cuidado das crianças com Diabetes Mellitus tipo 1. *Escola Anna Nery*, v. 21, n. 2, p. e20170034, 2017. <https://doi.org/10.5935/1414-8145.20170034>

RAMALHO, S.; NORTADAS, R. Anticorpos na diabetes mellitus tipo 1. *Revista Portuguesa de Diabetes*, v. 16, n. 2, p. 73-79, 2021. [http://www.revportdiabetes.com/wp-content/uploads/2021/07/RPD\\_Junho\\_2021\\_ARTIGO-DE-REVISAO\\_73-79.pdf](http://www.revportdiabetes.com/wp-content/uploads/2021/07/RPD_Junho_2021_ARTIGO-DE-REVISAO_73-79.pdf)

RINCÓN, Andrea Johanna Manrique. Estratégias para a inativação de células T regulatórias por silenciamento gênico transcricional de Foxp3 para potencializar a imunidade antitumoral. 2017. 1 recurso online (172 p.) Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Campinas, SP. Disponível em: 20.500.12733/1636084. <https://doi.org/10.47749/T/UNICAMP.2017.1088040>

ROCHA, Luiz Paulo Carvalho et al. Avaliação da metilação e transcrição do gene foxp3 na periodontite crônica. 2017. <http://hdl.handle.net/1843/31603>



RODRIGUES, Beatriz Teixeira. A importância das células T reguladoras no controle da autoimunidade. 2019. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Faculdade de Ciências da Educação e Saúde, Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2019. <https://repositorio.uniceub.br/jspui/handle/prefix/13664>

ROSA, Sofia de Araújo Martins Rosa. Imunoterapias aplicadas a diabetes mellitus tipo 1: uma revisão da literatura. 2023. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Biomedicina) - Faculdade de Ciências da Educação e Saúde, Centro Universitário de Brasília, 2023. <https://repositorio.uniceub.br/jspui/handle/prefix/17025>

SALES-PERES, Sílvia Helena de Carvalho et al. Estilo de vida em pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 1: uma revisão sistemática. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 21, p. 1197-1206, 2016. <https://doi.org/10.1590/1413-81232015214.20242015>

SANTOS, Aritania Sousa. Expressão de microRNAs circulantes relacionados ao diabetes tipo 1 autoimune. 2018. Tese (Doutorado em Endocrinologia) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018. doi:10.11606/T.5.2018.tde-14082018-124100. Acesso em: 2025-05-31.

SOUZA, Leonardo Calil Vicente Franco de et al. Cetoacidose diabética como apresentação inicial de diabetes tipo 1 em crianças e adolescentes: estudo epidemiológico no sul do Brasil. *Revista Paulista de Pediatria*, v. 38, p. e2018204, 2019. <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2020/38/2018204>