

# Diabetes Mellitus tipo 1 ... que passos para a cura?

Catarina Limbert<sup>1</sup>

A Diabetes Mellitus é uma doença de elevada e crescente incidência com um grande impacto socioeconómico <sup>(1)</sup>. As terapêuticas actualmente disponíveis, destinadas à normalização da glicémia, se bem que razoavelmente eficazes e largamente utilizadas, são exclusivamente sintomáticas. Surge pois a necessidade de actuar no *primum movens* da doença, com uma finalidade curativa.

Tudo indica, pelas experiências dos últimos 10 anos que será possível, num futuro não muito longínquo alcançar a cura da diabetes tipo 1 (DT1). Esta irá depender de estratégias baseadas em **terapias celulares** seja de transplante de células ou regeneração celular do pâncreas bem como de **tratamentos imunomoduladores**, fundamentais para o controlo da autoimunidade.

**O transplante de ilhéus pancreáticos humanos** demonstrou que a insulino- independência prolongada com normalização da glicémia pode ser alcançada em doentes com DT1. No entanto, esta forma de terapêutica celular apresenta grandes limitações devidas à escassez de órgãos de dadores, à necessidade de imunossupressão crónica nestes doentes, para além de que o tempo de sobrevivência do enxerto é apenas de 3 anos <sup>(2)</sup>.

Assim, fontes alternativas de células produtoras de insulina têm sido intensamente investigadas nos últimos anos. Estudos de diferenciação de **células estaminais embrionárias e células estaminais adultas** de origem pancreática ou extra-pancreática, em tipos celulares semelhantes às células beta do ilhéu de Langerhans mostraram-se bastante encorajadores <sup>(3)</sup>. Técnicas recentes de reprogramação celular in vitro permitiram já gerar, a partir de células somáticas, células pluripotentes (**IPS**) <sup>(4)</sup>. Estas podem ser induzidas em células diferenciadas de múltiplos tecidos, incluindo células insulínicas <sup>(5)</sup>.

Contudo, as células geradas até à data, carecem ainda de características importantes das células  $\beta$  maduras, nomeadamente a secreção adequada de insulina em resposta ao estímulo da glicose. Além do mais, muitas destas células reprogramadas podem conduzir ao aparecimento de tumores quando transplantadas em ratinhos diabéticos <sup>(3)</sup>.

**A regeneração de células do pâncreas** endócrino na DT1, tornou-se num desafio. A descoberta de inúmeros factores e biomoléculas com efeito trófico na massa de células beta constitui

um grande avanço científico. São exemplos a nicotinamida, betacelulina, a gastrina, a exendina e outros agonistas dos receptores da glucagon-like-peptide 1 (GLP-1) podendo, alguns deles, vir a ser associado ao tratamento da diabetes tipo1<sup>(6)</sup>.

Não devemos no entanto esquecer que a Diabetes tipo 1 é, acima de tudo, uma doença imunológica. As mais recentes correntes de investigação, defendem que a causa primária da destruição da célula beta, está na perda da tolerância imunológica. Esta traduz-se num desequilíbrio entre populações de células T reguladoras e células T citotóxicas, associado à libertação inapropriada de citocinas pro-inflamatórias e anti-inflamatórias cujo papel na manutenção do balanço imunológico é fundamental <sup>(7)</sup>.

Inúmeros estudos em modelos animais de DT1, bem como ensaios clínicos utilizando terapêuticas com Ac anti CD20, anti CD3, anti IL1, em doentes diabéticos estão actualmente em curso <sup>(8)</sup>.

Não restam dúvidas, de que a implementação real e eficaz de novas terapias para o tratamento da Diabetes, bem como de outras doenças degenerativas, dependerá dos esforços conjuntos da investigação básica e de uma nova área médica, translacional, a **Medicina Regenerativa**.

---

Nascer e Crescer 2011; 20(3): S186-S187

---

## BIBLIOGRAFIA

1. Ma RC, Chan JC. Diabetes: incidence of childhood type 1 diabetes: a worrying trend. *Nat Rev Endocrinol*. 2009; 5(10):529-30.
2. Shapiro AM, Ricordi C, Hering BJ, et al. (2006). International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation. *N Engl J Med* 355:1318-30.
3. Limbert C, Path G, Jakob F and Seufert J. (2008). Beta-cell replacement and regeneration: Strategies of cell-based therapy for type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 79:389-399. Epub 2007 Sep 2012
4. Park IH, Arora N, Huo H, Maherali N, Ahfeldt T, Shimamura A, Lensch MW, Cowan C, Hochedlinger K, Daley GQ. Disease-specific induced pluripotent stem cells. *Cell*. 2008 Sep 5;134(5):877-86. Epub 2008 Aug 7.

<sup>1</sup> Unid. Endocrinologia e Diabetes Infantil, Hospital Dona Estefânia

5. Maehr R, S Chen, M Snitow, T Ludwig, L Yagasaki, R Goland, RL Leibel and DA Melton. (2009). Generation of pluripotent stem cells from patients with type 1 diabetes. Proc Natl Acad Sci U S A 106:15768-3.
6. Banerjee M, Kaniitkar M, Bhonde RR. Approaches towards endogenous pancreatic regeneration. Rev Diabet Stud. 2005 Fall; 2(3):165-76. Epub 2005 Nov 10.
7. Bluestone JA, Herold K, Eisenbarth G. Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. Nature. 2010. 29;464(7293):1293-300. Review.
8. Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, Vølund A, Ehses JA, Seifert B, Mandrup-Poulsen T, Donath MY. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2007 Apr 12;356(15):1517-26.