

# Polimorfismos no gene CTLA4 associados a Diabetes mellitus tipo 1

## Polymorphism in the CTLA4 gene associated with Diabetes mellitus type 1

## Polimorfismo en el gen CTLA4 asociado a Diabetes mellitus tipo 1

Recebido: 27/04/2022 | Revisado: 04/05/2022 | Aceito: 12/05/2022 | Publicado: 16/05/2022

**Larissa Flavianny da Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6415-3821>

Centro Universitário Unifavip Wyden, Brasil

E-mail: [larissasilva\\_48@hotmail.com](mailto:larissasilva_48@hotmail.com)

**Aldevan Junior de Araújo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9428-5128>

Centro Universitário Unifavip Wyden, Brasil

E-mail: [junioraraujo5692@gmail.com](mailto:junioraraujo5692@gmail.com)

**Moises Thiago de Souza Freitas**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5299-6610>

Centro Universitário Unifavip Wyden, Brasil

E-mail: [moises.freitas@professores.unifavip.edu.br](mailto:moises.freitas@professores.unifavip.edu.br)

### Resumo

A *Diabetes mellitus* (DM) faz parte do grupo das doenças crônicas e multifatoriais, pelo que os fatores exógenos e endógenos são responsáveis pelo desenvolvimento desta patologia. A DM é considerada um problema de saúde pública devido ao elevado número de pessoas afetadas por esta patologia. A DM1 é caracterizada pelo processo auto-imune que provoca a destruição de células pancreáticas  $\beta$ , que produzem insulina, por linfócitos T. O fator genético é um componente que favorece o desenvolvimento da auto-imunidade presente nesta doença. Entretanto, o objetivo deste artigo é descrever vários fatores associados ao desenvolvimento do DM1 com ênfase na condição genética, relatando os principais polimorfismos associados ao aparecimento desta patologia. Trata-se de um referencial teórico desenvolvido através da pesquisa de publicações obtidas nas bases de dados: PubMed, SciELO e NCBI. Foram utilizados os descritores diabetes mellitus, polimorfismos, DM1 e o gene CTLA4. Através da análise do levantamento de todo o material, foi possível demonstrar que para além dos fatores ambientais, o fator genético está também associado ao desenvolvimento do DM1 e vários estudos indicam polimorfismos CTLA4 a esta patologia. Conclui-se que é necessário realizar mais estudos sobre o gene CTLA4, bem como evidencia a necessidade dos portadores com DM exercerem medidas que aumentem a qualidade de vida, a fim de evitar a ocorrência de complicações graves.

**Palavras-chave:** Polimorfismos; Gene CTLA4; *Diabetes mellitus* tipo 1; Ensino em saúde.

### Abstract

*Diabetes mellitus* (DM) is part of the group of chronic and multifactorial diseases, therefore, exogenous and endogenous factors are responsible for the development of this pathology. DM is considered a public health problem due to the high number of people affected by this pathology. DM1 is characterized by the autoimmune process that causes the destruction of pancreatic  $\beta$  cells, which produce insulin, by T lymphocytes. The genetic factor is a component that favors the development of the autoimmunity present in this disease. In the meantime, the objective of this article is to describe several factors associated with the development of DM1 with emphasis on the genetic condition, reporting the main polymorphisms associated with the appearance of this pathology. It is a theoretical referential developed through the search of publications obtained in the databases: PubMed, SciELO and NCBI. The descriptors diabetes mellitus, polymorphisms, DM1 and CTLA4 gene were used. Through the analysis of the survey of all material, it was possible to demonstrate that in addition to environmental factors, the genetic factor is also associated with the development of DM1 and several studies indicate CTLA4 polymorphisms to this pathology. It is concluded that it is necessary to carry out further studies on the CTLA4 gene, as well as highlights the need for DM carriers to exercise measures that increase the quality of life in order to prevent the occurrence of serious complications.

**Keywords:** Polymorphisms; CTLA4 gene; Type 1 *Diabetes mellitus*; Health teaching.

### Resumen

La *Diabetes mellitus* (DM) forma parte del grupo de enfermedades crónicas y multifactoriales, en las que factores exógenos y endógenos son responsables del desarrollo de esta patología. La DM se considera un problema de salud pública debido al elevado número de personas afectadas por esta patología. La DM1 se caracteriza por un proceso autoinmune que provoca la destrucción de las células  $\beta$  pancreáticas, que producen insulina, por parte de los linfocitos T. El factor genético es un componente que favorece el desarrollo de la autoinmunidad presente en esta enfermedad.

Sin embargo, el objetivo de este artículo es describir varios factores asociados al desarrollo de la DM1 con énfasis en la condición genética, informando de los principales polimorfismos asociados a la aparición de esta patología. Se trata de una referencia teórica desarrollada a través de la investigación de publicaciones obtenidas en las bases de datos: PubMed, SciELO y NCBI. Se utilizaron los descriptores diabetes mellitus, polimorfismos, DM1 y el gen CTLA4. A través del análisis de la encuesta de todo el material, fue posible demostrar que además de los factores ambientales, el factor genético también está asociado al desarrollo de la DM1 y varios estudios indican los polimorfismos de CTLA4 a esta patología. Se concluye que es necesario realizar más estudios sobre el gen CTLA4, así como resaltar la necesidad de que los portadores de DM ejerzan medidas que aumenten la calidad de vida para prevenir la aparición de complicaciones graves.

**Palabras clave:** Polimorfismos; Gen CTLA4; *Diabetes mellitus* tipo 1; Enseñanza en salud.

## 1. Introdução

O *Diabetes mellitus* (DM) é uma doença crônica e é caracterizado como um grande problema de saúde pública, atualmente cerca de 3% da população global são portadores dessa patologia (Muzy *et al.*, 2021). A DM é uma doença multifatorial que se destaca pela susceptibilidade genética, fatores ambientais (substâncias toxina e/ou infecções) e fatores imunológicos capazes de provocar a morte celular. Estes fatores citados anteriormente impulsionam a autoimunidade levando assim ao desequilíbrio metabólico característico da DM. A diabetes mellitus tipo 1 (DM1) caracteriza-se pela destruição das células  $\beta$  pancreáticas, ocasionando uma deficiência na produção da insulina (Sousa *et al.*, 2016).

O desenvolvimento da DM1 está associado ao complexo de histocompatibilidade (MHC) humano denominado de complexo HLA (Antígenos Leucocitários Humanos) e isto acontece quase que unicamente em pessoas que expressam as moléculas DR3 e/ou DR4. A predisposição genética não é determinante para causar a doença, sendo necessária a existência de outro fator para que a doença seja desencadeada, uma falha no sistema imunológico do indivíduo também é um fator predisponente para DM1, este defeito irá impedir o pâncreas de exercer sua função normal ocasionando assim esta patologia (Gomes, 2018). Alguns microrganismos e substâncias tóxicas às células  $\beta$  das ilhotas pancreáticas podem ocasionar uma insulite progressiva autoimune, a qual vem ocasionar a morte das células  $\beta$  (Sousa *et al.*, 2016).

Polimorfismos na região do complexo HLA, o qual codifica múltiplos genes envolvidos na função e regulação da resposta imune, são conhecidos por influenciar no desenvolvimento da DM1. Em especial nos genes HLA-DQA1, HLA-DQB1, HLA-DRB1, sendo que a suscetibilidade ao desenvolvimento da doença está associada a determinados haplótipos do HLA (Sesterheim *et al.*, 2007). Embora alguns estudos genéticos revelem a importância do MHC, outros genes já foram correlacionados ao desenvolvimento da DM1 através de estudos de associação. Os genes da insulina (INS) localizado no cromossomo 11p15, do receptor alfa da interleucina 2 (IL-2 $\alpha$ ), da proteína T-linfócito-associada citotóxico 4 (CTLA4) situado no cromossomo 2q33 (Fernandes *et al.*, 2005) e do gene PTPN22 (Protein tyrosina phosphatase non-receptor type 22) que codifica a proteína tirosina fosfatase, expressa primariamente nos tecidos linfoides têm sido ligados ao desenvolvimento da DM1 (Silva *et al.*, 2008).

O gene CTLA4 codifica uma molécula de superfície celular da superfamília das imunoglobulinas, que se expressa em linfócitos T helper (Th) CD4+ e CD8+ ativadas e liga-se às moléculas B7-1 e B7-2 das células apresentadoras de antígenos (APC), inibindo a ativação das células B e T, a proliferação das células T, a produção de citocinas e de imunoglobulinas (Silva *et al.*, 2008). Foram identificados diversos polimorfismos do gene CTLA4 em humanos, associados à DM1, incluindo os polimorfismos na região flanqueadora da extremidade 5' e também na região do promotor.

Este estudo tem como objetivo indicar os principais polimorfismos do gene CTLA4 associados ao desenvolvimento da DM1 através da coleta de informações disponíveis relacionada ao tema proposto neste trabalho em bancos de dados bibliográficos e literatura especializada.

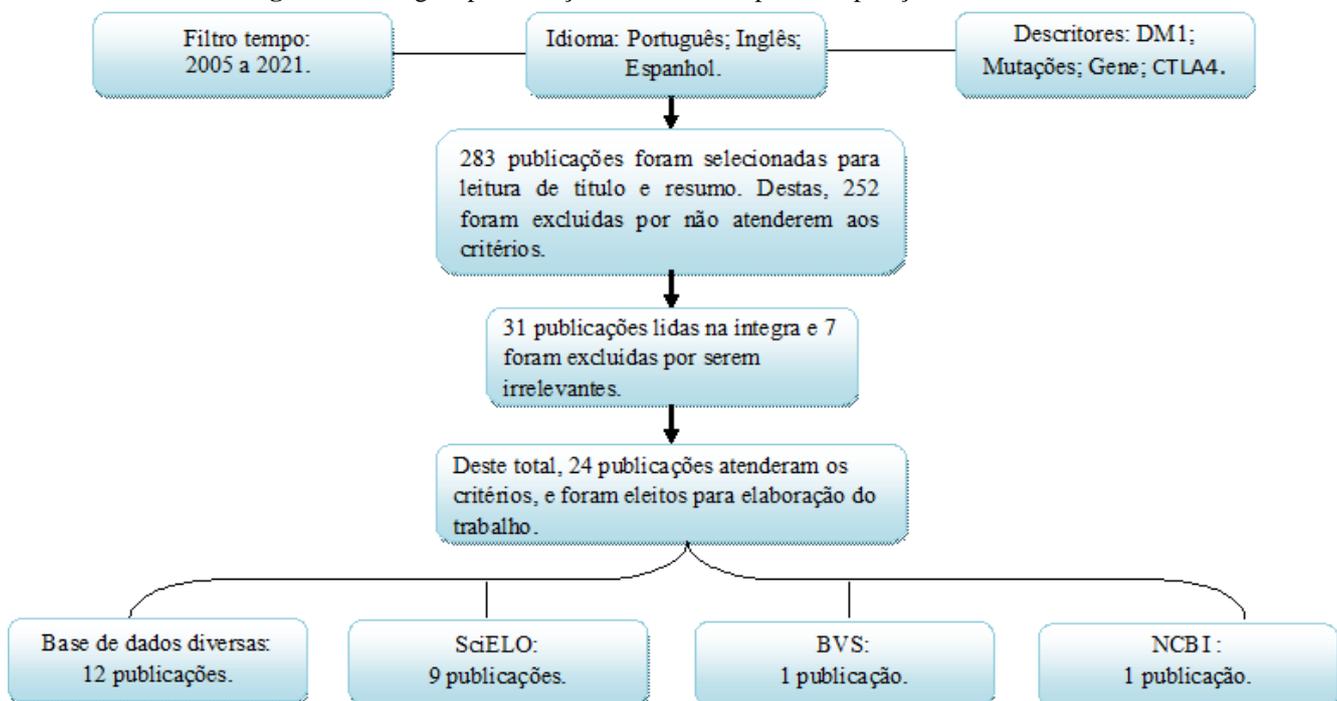
## 2. Metodologia

Este trabalho trata-se de uma revisão narrativa com coleta de dados realizada a partir de fontes secundárias, por meio de levantamento bibliográfico. Essa revisão é fundamentada em dados que tem por objetivo apresentar e pleitear suporte para designar esta revisão (Rother, 2007). O levantamento bibliográfico foi realizado nos bancos do Scientific Electronic Library Online (SciELO), no PubMed e no National Center for Biotechnology Information (NCBI).

Para o levantamento de todo material, foram empregues os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e suas combinações nas línguas portuguesa, espanhola e inglesa: Diabetes Mellitus; Polismorfismos; DM1; Gene CTLA4; Ensino em saúde. A busca de artigos para composição deste trabalho de conclusão de curso foi realizada no período entre 2005 a 2021. Foram usados como critérios de inclusão para este trabalho, artigos na íntegra que retratassem a temática referente à revisão narrativa e artigos publicados e indexados nos referidos bancos de dados, nos idiomas Inglês, Espanhol e Português. Artigos indisponíveis, que fugiram da temática abordada e sem acesso foram descartados.

Os autores deste artigo realizaram uma avaliação minuciosa para seleção dos dados recrutados. Inicialmente, chegou-se a um total de 283 publicações. Posteriormente, após leitura do título e resumo, excluíram-se 252 publicações por não atenderem aos critérios de elegibilidade. Em seguida, 31 publicações foram analisadas na íntegra, das quais, 7 foram excluídas por serem irrelevantes para temática abordada nesse artigo. Em conclusão, totalizou-se 24 estudos que atenderam os critérios de seleção para compor este artigo (Figura 1).

**Figura 1.** Filtragem para seleção dos trabalhos para composição desse trabalho.



Fonte: Elaborada pelos autores.

Como resultado, o *corpus* do existente artigo compõe-se por 24 referências para estudo da temática abordada. Mediante a análise dos artigos elaborou-se a divisão das seções temáticas para a revisão, subdividindo-se em: Diabetes mellitus tipo 1; Fatores genéticos e ambientais associados a diabetes mellitus tipo 1 e Polimorfismos associados ao gene CTLA4 (Tabela 1).

**Tabela 1:** Seções temáticas, autores e ano de publicação recrutada para formulação do presente artigo.

Seções temáticas	Autores	Ano de publicação
<b>Diabetes mellitus tipo 1</b>	Sousa, et al	2016
	Dib	2008
	Figueiredo et al	2021
	Sousa	2019
	Dia nacional do diabetes	2020
	Costa, et al	2011
	Abreu	2019
	Pereira, et al	2017
	Monteiro	2017
	Dib, et al	2008
	Castro	2021
Sales-Peres, et al	2016	
<b>Fatores genéticos e ambientais associados a diabetes mellitus tipo 1</b>	Carvalho	2015
	Sousa, et al	2016
	Alves, et al	2006
	Guyton & Hall	2011
<b>Polimorfismos associados ao gene CTLA4</b>	Sousa	2019
	Pérez, et al	2009
	Angel	2012
	Gonçalves	2007

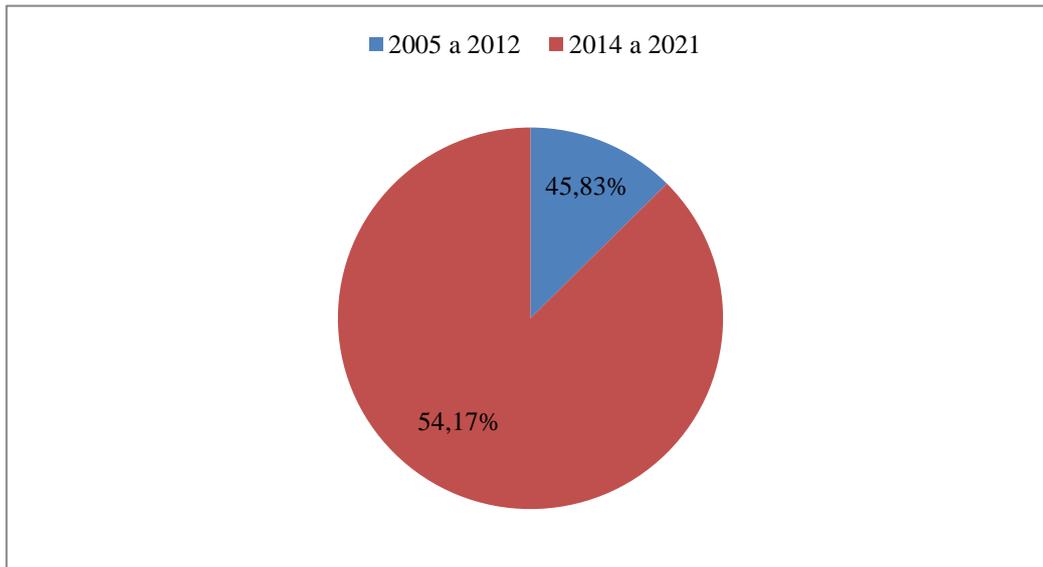
Fonte: Autores.

### 3. Resultados e Discussão

Integrando a idealização deste trabalho foram utilizadas 24 publicações, o maior número sendo de fontes de base de dados diversas 50% (n=12), seguido pelo SciELO 37,5% (n=9), PubMed 4,16% (n=1), BVS 4,16% (n=1) e NCBI 4,16% (n=1). Quanto aos idiomas abordados nos estudos, encontraram-se 83,3% em português (n= 20), 8,35% (n=2) de estudos em inglês e 8,35% em espanhol (n=2).

Para designação da elaboração os estudos foram publicados entre os anos de 2005 e 2021, subdividido em uma frequência que demonstra uma predominância de estudos publicados entre os anos de 2014 a 2021 que compõem o corpus de análise deste artigo. A Figura 2, demonstra uma organização ao longo destes anos.

**Figura 2.** Organização dos estudos em relação aos anos de publicação.



Fonte: Autores.

Os apanhados dessa revisão foram metodizados em três sessões: 1) Diabetes mellitus tipo 1; 2) Fatores genéticos e ambientais associados a diabetes mellitus tipo 1 e 3) Polimorfismos associados ao gene CTLA4.

### ***Diabetes mellitus tipo 1***

O DM1 faz parte do grupo das doenças endócrinas e tem como consequência a destruição seletiva das células produtoras de insulina pela infiltração de linfócitos T auto-reativos. Tem início silencioso e só vai apresentar sinais clínicos quando houver destruição de cerca de 80% das células betas pancreáticas (Sousa; Albernaz; Sobrinho, 2016).

O DM1 é dividido em 4 tipos: Diabetes tipo 1 autoimune (DM1A); Diabetes tipo 1 Idiopático (DM1B); Diabetes tipo 1 Fulminante e Diabetes duplo (LADY). O DM1A é o tipo mais comum entre as DM1, e sua principal característica é a destruição auto-imune que em alguns casos também pode ocorrer juntamente com outras endocrinopatias auto-imunes. O DM1B caracteriza-se por níveis plasmáticos de insulina e de peptídeo-C baixos, diferentemente da DM1A não há presença da auto-imunidade anticélulas-beta pancreáticas, desta forma o diabetes idiopático pode classificar-se por não auto-imune. O Diabetes tipo 1 Fulminante apresenta deficiência primária de insulina, auto-anticorpos anti-ilhotas pancreáticas negativos, a DM1 Fulminante possui uma rápida evolução para apresentarem CAD, os excessivos valores da enzima pancreática sérica caracteriza-se também esta patologia (Dib, 2008).

Quando chamada de LADA, que provem do inglês “Latent Autoimmune Diabetes in Adults”, a autoimunidade contra as células  $\beta$  começa de forma tardia e lenta, e não há dependência de insulina no início da doença, pode se manifestar em indivíduos com idade a partir de 25 anos, entretanto, pode se desenvolver em pessoas de qualquer idade, fazendo-se com que seja confundido com a DM2, aliado a isto, a evolução lenta e o diagnóstico impreciso contribuem para o diagnóstico errôneo. Tudo indica que condicionantes genéticos, imunológicos e metabólicos se aliam a outros fatores, como processos de doenças, e isto faz com que seja induzida a destruição das células  $\beta$  e desta forma o aparecimento da LADA seja facilitada. Para que seja confirmada a LADA, é necessário que o quadro clínico do paciente cumpra alguns critérios, são eles: Idade adulta no início da doença; Aparecimento de autoanticorpos de ilhotas circulantes e a independência de insulina por no mínimo 6 meses seguidos da suspeita da doença, sendo os autoanticorpos das ilhotas o principal critério para a comprovação de LADA (Figueiredo et al., 2021).

O desenvolvimento da DM Provém de fatores ambientais, socioeconômicos e genéticos, sendo assim é considerada como multifatorial, além disto, a diabetes caracteriza-se como uma patologia metabólica pela hiperglicemia, juntamente com desordens em diversos tecidos e/ou órgãos (Sousa, 2019).

O DM é apontado como um grande problema no setor de saúde pública, sendo considerada como a nona doença a ocasionar uma considerável perda na qualidade de vida da população (Muzy *et al.*, 2021). Dados do Atlas do Diabetes da Federação Internacional de Diabetes (IDF), apontam que há prospectiva de em 2030 o número de pessoas diabéticas chegará a 21,5 milhões (Dia nacional do diabetes, 2020).

Atualmente o Brasil destaca-se com aproximadamente 9,2% da população acometida com esta patologia, e seu desencadeamento se dá de forma multifatorial (Muzy *et al.*, 2021). Ainda há uma grande carência na prevenção e controle da doença, tendo em vista a alta prevalência e as séries de complicações que a DM provoca (Costa *et al.*, 2011).

Os fatores para comprovação desta patologia inicialmente são feitos através dos níveis de glicose encontrados no sangue, em conjunto com as características sintomatológicas da doença causada pela hiperglicemia, é comum portadores da DM1 apresentarem: fraqueza, polidipsia, poliúria, fome excessiva e fadiga, dentre outros. A sintomatologia da DM1 relacionada pode estar ligada também a fatores psicopatológicos, onde após obter o diagnóstico da patologia, o indivíduo poderá apresentar o emocional sensibilizado e este fator irá desencadear certa dificuldade relacionada a uma qualidade de vida melhor (Abreu, 2019).

É fundamental a assistência da família e um apoio psicológico, tendo em vista que a maioria dos portadores de DM1 são crianças e adolescentes, o diagnóstico acaba trazendo um impacto emocional na família e na vida do paciente por se tratar de uma doença que requer um gerenciamento durante toda vida, que exige mudanças de hábitos significativas, na fase onde o indivíduo tem uma alimentação e um estilo de vida antagônico ao que a patologia requer para o controle glicêmico (Pereira *et al.*, 2017).

Diversos estudos correlacionam à sintomatologia psicopatológica a patologias crônicas, a DM1 exige muito do emocional do portador o que acaba ocasionando o risco de desenvolvimento de algum transtorno mental. Na literatura, os transtornos psicológicos comumente associados a DM1 está ligada a depressão e ansiedade, problemas futuros com autoestima também foi relacionado a portadores da DM1 (Monteiro, 2017).

Estudos mencionam como são fundamentais as pessoas acometidas por essa doença ter um estilo de vida saudável e um controle intenso da doença para o controle de possíveis complicações mais graves como: distúrbios do pé diabético, neuropatias, retinopatia, cegueira, nefropatia e amputações. A prática de exercício físico, monitorização da glicemia, uma alimentação adequada e entendimento sobre a patologia é fundamental neste processo (Costa *et al.*, 2011).

Na década de 1950 começou as especulações da diabetes tipo I, foi observado que crianças e adolescentes com menos de 20 anos possuíam insulinopenia, tendo em vista pessoas saudáveis o pâncreas desses jovens apresentava uma considerável diminuição da insulina, o que levantou hipótese de alguma alteração nesta glândula (Dib; Tschiedel; Nery, 2008).

A constante elevação da prevalência da DM1 na infância é um fator ainda preocupante, tendo em vista que aproximadamente 1,1 milhão de crianças e adolescentes menores de 20 anos são portadores da diabetes tipo I (Dia nacional do diabetes, 2020). A pandemia desencadeada pelo Sars-CoV-2 teve uma influência negativa no diagnóstico e prevenção de complicações da DM1, tendo em vista que as mudanças na rotina da população fizeram com que a procura pelos serviços de saúde fosse reduzida, e só buscassem esses serviços quando já havia alguma complicação, como por exemplo, a Cetoacidose diabética (CAD). A Covid-19 também foi sugerida como um desencadeador da DM1, pois houve um aumento de casos em comparação aos 5 anos retrocedentes (Castro, 2021).

Além de acometer crianças e adolescentes, a DM1 pode se desenvolver em adultos, sendo nestes, sem sinais e sintomas graves por se desenvolver de forma lenta e se tornam obrigatoriamente insulino dependente. Cerca de 90% dos

indivíduos com DM1 que apresentam destruição das células pancreáticas, quando tem o diagnóstico confirmado, possuem certos anticorpos que funcionam como marcadores imunológicos, são eles os anti-ilhota, anti-insulina e antidecarboxilase do ácido glutâmico, sendo esses marcadores, os quais podem ser utilizados para auxiliar o diagnóstico desta patologia (Sales-Peres *et al.*, 2016).

### **Fatores genéticos e ambientais associados a *Diabetes mellitus* tipo 1**

No desenvolvimento da DM1, a predisposição genética favorece que as células  $\beta$  sejam levadas a ruína, desencadeando a autoimunidade. Desde 1970, os genes que predisõem a DM1 veem sendo pesquisados, estes genes são de difícil identificação, pois por se tratar de uma doença multifatorial, vários eventos estão ligados a patogenia da DM1 (Carvalho, 2015).

Do ponto de vista genético e imunológico, o desenvolvimento da DM1 está associado ao complexo de histocompatibilidade (MHC) humano denominado de complexo HLA (Antígenos Leucocitários Humanos). Os genes presentes neste complexo são responsáveis por cerca de 40% da distribuição da DM1 nos grupos familiares. O HLA confere o maior risco ao desenvolvimento da doença, sendo o genótipo HLA-DR3-DQ A1\*0501-DQ B1\*0201/DR 4-DQ A1\*0301-QB1\*0302 os responsáveis por este risco. Além disto, três loci diferente do citado acima também estão relacionados a DM1, sendo eles o gene da insulina (IDDM2), o antígeno citotóxico 4 de linfócito T (CTLA-4) e o protein tyrosine phosphatasis non-receptor type 22 (PTPN22). Alguns genes foram descritos como promotores de proteção, sendo eles o haplótipo HLA-DR-15-DQA1\*0102-DQB1\*0602 (Sousa; Albernaz; Sobrinho, 2016).

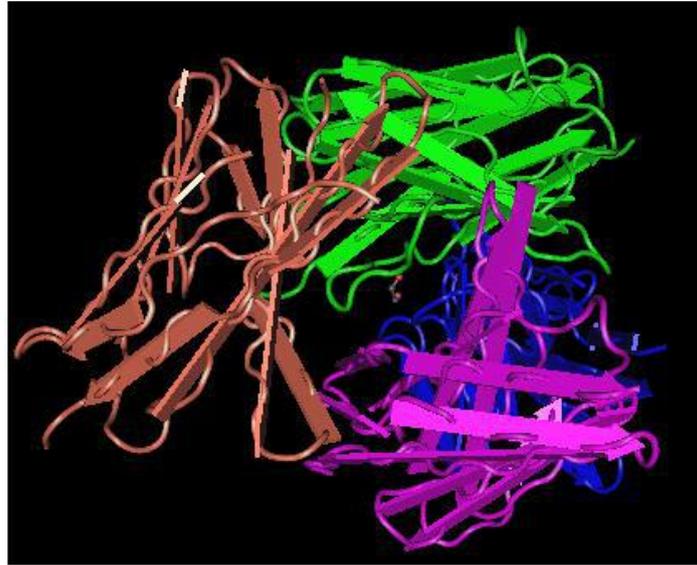
Décadas foram dedicadas a estudos no intuito de entender como se dá o desenvolvimento da DM1, o estudo da genética de populações é imprescindível para esta compreensão, pois com múltiplas populações tendo seu DNA mapeado, além de identificar novos possíveis genes de susceptibilidade, é provável confirmar e fazer a associação dos responsáveis pelo desenvolvimento da doença (Alves *et al.*, 2006). Mesmo com exaustivos estudos, o desenvolvimento da DM1 ainda não foi bem esclarecido, além dos fatores de predisposição genética citados acima, fatores ambientais também podem contribuir para que o paciente desenvolva o diabetes melitus tipo 1 (Guyton & Hall, 2011).

Fatores como infecções virais, nas quais foram destacadas as da Rubéola, citomegalovírus, retrovírus e Cocksackie, deficiência de vitamina D; toxinas como pesticidas; introdução de alguns alimentos precocemente na fase da infância, como cereais, glúten e ingredientes do leite da vaca também foram sugeridos como fatores que podem influenciar no desenvolvimento da DM1. Esses fatores externos, em especial as infecções por vírus e toxinas são tóxicos para as células  $\beta$  pancreáticas causando a morte celular e induzindo a autoantígenos pancreáticos pelo sistema imunológico (SI). Após infectar o ser humano, os vírus podem intensificar a ação dos Linfócitos T CD8+ através da apresentação de antígenos pancreáticos por moléculas do MHC de classe I, isso foi sugerido como base para sobreviver a autoimunidade e podendo desta forma causar o arrasamento das ilhotas pancreáticas e fazendo com que a DM1 seja desenvolvida (Sousa; Albernaz; Sobrinho, 2016).

### **Polimorfismos associados ao gene CTLA4**

A proteína 4 associado a linfócitos T citotóxicos (CTLA-4) (Figura 3), também chamado como IDDM12, constitui-se por quatro éxons dividindo-se em codificação do peptídeo sinal (éxon 1), codificação do domínio extracelular (éxon 2), codificação do domínio transmembranar (éxon 3) e codificação do domínio intracelular (éxon 4) (Sousa, 2019).

**Figura 3.** Proteína 4 associado a linfócitos T citotóxicos (Símbolo do gene: CTLA4)



Fonte: Madej T, Lanczycki CJ, Zhang D, Thiessen PA, Geer RC, Marchler-Bauer A, Bryant SH. " MMDB and VAST+: tracking structural similarities between macromolecular complexes. Nucleic Acids Res. 2014 Jan; 42(Database issue):D297-303.

Polimorfismos no gene CTLA4 situado no cromossomo 2q33, vem sendo correlacionado a predisposição a DM1. Diversos estudos relacionam genes do HLA a DM1, mas pesquisas com o CTLA4 apresentam alguns eventos que podem estar fortemente ligados a esta predisposição. O gene CTLA4 tem como papel a codificação de proteína, esta proteína por sua vez transmite um sinal inibitório às células T, que está associado a uma instabilidade funcional de citocinas, ocasionando o domínio do T helper (Th) 1 sobre Th2. Nesse contexto, estudos mostram que o genótipo GG, leva a uma alta expressão de citocinas que inferem danos às células  $\beta$ , são elas: IL-2, INF $\gamma$  e TNE, os responsáveis pela produção destas citocinas são os linfócitos Th1 e uma redução de citocinas protetoras como a IL-4 e TGF $\beta$ . Estas alterações possivelmente são explicadas pelo alelo G na homozigose, que possivelmente tem influência sobre citocinas específicas e este desequilíbrio entre Th1 e Th2 é danoso para a tolerância imunológica (Pérez et al., 2009).

O mecanismo do CTLA4 se dá através da confluência às moléculas coestimuladoras CD80 e CD86 que são expressas nas moléculas apresentadora de antígeno, funciona como feedback negativo da ativação das células T. Crer-se que essa redução de CTLA4 faz com que a amplificação de células T específicas de células  $\beta$  seja facilitada. O CTLA4 está localizado em nível intracelular, já CD28 é tipicamente expresso nas células T. CD28 irá se unir ao receptor B7-1 e a B7-2 que estão expressos na face das APCs, o processo resultante é a sinalização de CD28 ocorrendo a criação de citocinas, inclusive de IL-2 nas células T, e a continuidade destas células T é determinada pela motivação da molécula anti-apoptótica linfoma de células B-XI (Sousa, 2019).

Inúmeras investigações do gene CTLA4 vem sendo realizadas e vários estudos confirmam a suscetibilidade do polimorfismo A/G na posição 49 do exon 1 (A49G) com a DM1, a substituição da guanina por uma adenina provoca a troca da trinca de treonina por uma alanina (Angel, 2012). É provável que o polimorfismo na região 5' do exon 1 esteja ligado a regulação da expressão do CTLA4, em contrapartida os polimorfismos da região 3' é mais abstrato tendo relação com a conservação do RNAm. A polimorfia na região 5', no exon 1 e na região 3' estão relacionadas também a outras patologias autoimunes (Gonçalves, 2007). A Figura 4 apresenta mutações já encontradas no gene CTLA4 relacionadas a diferentes doenças.

### Posição de cada Exon dentro do cromossomo 2

Exon 1- 4986..5266

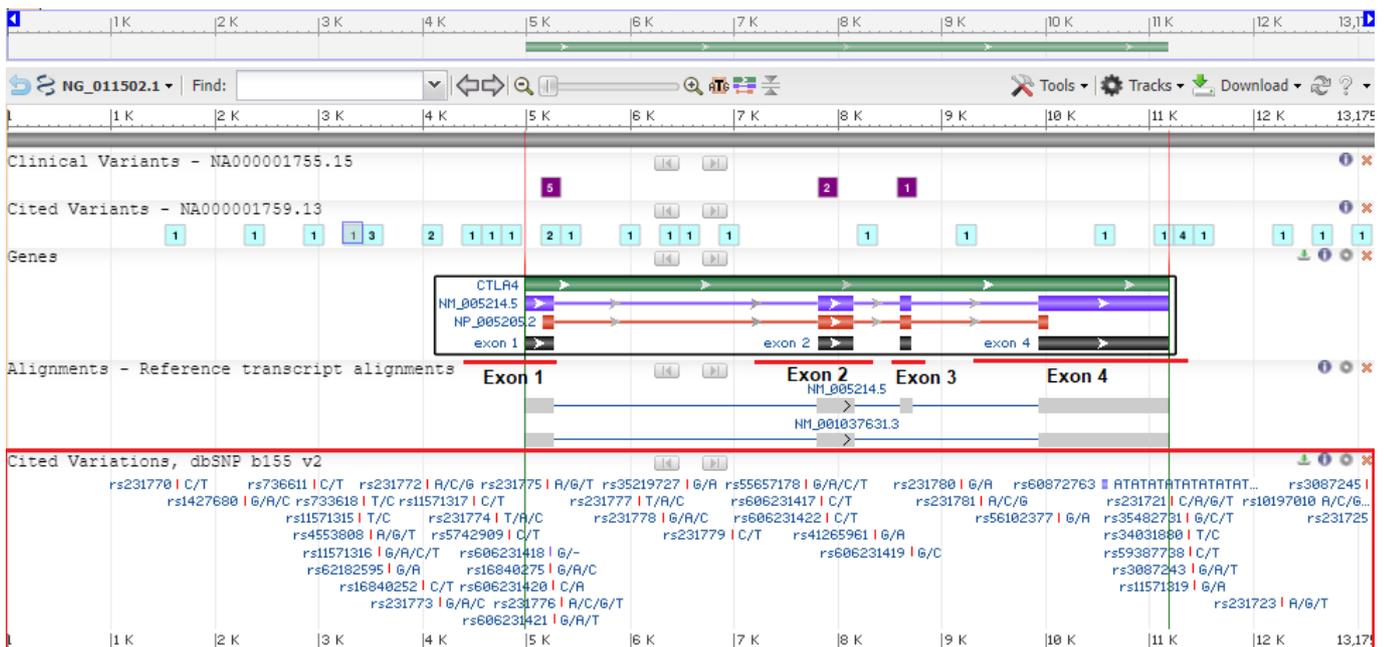
Exon 2- 7801..8148

Exon 3- 8593..8702

Exon 4- 9923..11180

**Figura 4.** Estrutura do gene da Proteína 4 associado a linfócitos T citotóxicos (CTLA4), RefSeqGene (LRG\_1220) no cromossomo 2 da espécie *Homo sapiens*.

Número de acesso desta sequência de DNA no NCBI: NG\_011502.1



Fonte: National Center for Biotechnology Information.

## 4. Considerações Finais

Este trabalho mostrou-se importante visto que a diabetes é uma patologia com estimativas alarmantes para um futuro próximo. A DM1 detém de uma patogênese multifatorial, dispondo do fator genético como um precedente associado ao desenvolvimento desta doença. Nos dados analisados, os polimorfismos no gene CTLA4 estão sendo associados como um dos coeficientes para o desenvolvimento da DM1.

Os resultados apresentados neste estudo sugerem a necessidade da implementação de novas pesquisas ligadas ao gene CTLA4 para a busca de novos polimorfismos associados ao diabetes mellitus. Esses achados demonstram a importância do uso de ferramentas moleculares voltadas para diagnóstico na rede pública de saúde, uma vez que os pacientes com DM1 precisam adotar medidas que induzam uma qualidade de vida melhor, visando impossibilitar que complicações aconteçam e mantenham-se o controle glicêmico.

## Referências

26/6 – Dia nacional do diabetes. (2020, 26 de junho). Biblioteca Virtual em Saúde. <https://bvsm.sau.de.gov.br/26-6-dia-nacional-do-diabetes-4/>

Abreu, C. M. (2019). *Diabetes Mellitus Tipo 1: sinais, sintomas, diagnóstico e repercussão na criança e no adolescente*. Repositório de trabalhos de conclusão de curso. <http://pensaracademico.unifacig.edu.br/index.php/repositorioctc/article/view/1824>

Alves, C., Meyer, I., Vieira, N., P Toralles, M. B., & LeMaire, D. (2006). Distribuição e frequência tipo de alelos e haplótipos HLA em brasileiros com diabetes melito 1. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 50 (3), 436-444. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302006000300005>

- Angel B, Bárbara, C., Ethel, A. O, Miguel, S. P, Francisca, P. A, Carolina, & Pérez B, Francisco. (2012). Diminuição da expressão da caspase 3 e polimorfismo do antígeno-4 do linfócito T citotóxico em pacientes chilenos com diabetes tipo 1. *Revista médica de Chile*, 140 (9), 1109-1115. <https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872012000900002>
- Carvalho, I. S. V. N. de. (2015). *Associação do SNP A49G do gene CTLA4 à diabetes tipo 1 na população madeirense* [Dissertação de mestrado, Escola Superior de Saúde Egas Moniz]. Repositório Comum. <https://comum.rcaap.pt/handle/10400.26/9525>
- Castro, R. E. V. de. (2021, May 2). *Diabetes mellitus tipo 1 em crianças em tempos de Covid-19. Anais do European Academy of Pediatrics Congress*. PubMed. Disponível em: <https://pubmed.com.br/eap-2021-diabetes-mellitus-tipo-1-em-criancas-em-tempos-de-covid-19/>
- Costa, J. d. A., Balga, R. S. M., Alfenas, R. d. C. G., & Cotta, R. M. M. (2011). Promoção da saúde e diabetes: discutindo a adesão e a motivação de indivíduos diabéticos participantes de programas de saúde. *Ciência & Saúde Coletiva*, 16(3), 2001-2009. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232011000300034>
- Dib, S. A. (2008). Heterogeneidade do diabetes melito tipo 1. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 52 (2), 205-218. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302008000200008>
- Fernandes, A. P. M., Pace, A. E., Zanetti, M. L., Foss, M. C., & Donadi, E. A. (2005, November 22). Fatores imunogenéticos associados ao diabetes mellitus do tipo 1. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 13(5), 743-749. <https://doi.org/10.1590/S0104-11692005000500020>
- Figueiredo, B. Q. de, Durante, G., Amorim, G. S., Presot, I. Q., Souza, J. R., Soares, L. de S., Oliveira, N. S. S., Assunção, P. E. P., Porto, S. S., & Medeiros, V. L. O. (2021). Diabetes autoimune latente do adulto (LADA): fisiopatologia, critérios diagnósticos e associação com doenças autoimunes. *Research, Society and Development*, 10(11), e91101119532. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i11.19532>
- Gomes, D. R. (2018). *Terapia de substituição celular na diabetes tipo 1* [Dissertação de mestrado, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa]. Repositório da Universidade de Lisboa. <http://hdl.handle.net/10451/42127>
- Gonçalves, C. P. (2007, December 4). Imunogenética da Diabetes Tipo 1. *Revista Portuguesa de Diabetes*, 2(4), 14-2007. <http://www.revportdiabetes.com/wp-content/uploads/2017/10/RPD-Vol-2-n%C2%BA-4-Dezembro-2007-Artigo-Revis%C3%A3o-p%C3%A1g-14-21.pdf>
- Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2011). *Tratado de Fisiologia Médica* (12th ed.). Elsevier.
- Madej, T., Lanczycki, C. J., Zhang, D., Thiessen, P. A., Geer, R. C., Marchler-Bauer, A., & Bryant, S. (2008). *Proteína 4 associada ao linfócito T citotóxico do Homo sapiens (CTLA4)* [RefSeqGene (LRG\_1220) no cromossomo 2 [Sequência de referência NCBI: NG\_011502.1]. NCBI. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=Reference%20Sequence%3A%20NG\\_011502.1](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=Reference%20Sequence%3A%20NG_011502.1)
- Madej, T., Lanczycki, C. J., Zhang, D., Thiessen, P. A., Geer, R. C., Marchler-Bauer, A., & Bryant, S. H. (2014). MMDB and VAST+: tracking structural similarities between macromolecular complexes. *Nucleic acids research*, 42(Database issue), D297–D303. <https://doi.org/10.1093/nar/gkt1208>
- Monteiro, P. M. F. (2017). *Percepção da Qualidade de Vida e Avaliação de Sintomas Psicopatológicos numa Amostra de Pessoas com Diabetes* [Dissertação de mestrado, Universidade da Beira Interior]. Repositório digital da UBI. <http://hdl.handle.net/10400.6/7989>
- Muzy, J., Campos, M. R., Emmerick, I., Silva, R. S. da, & Schramm, J. M. de A. (2021). Prevalência de diabetes mellitus e suas complicações e caracterização das lacunas na atenção à saúde a partir da triangulação de pesquisas. *Cadernos de Saúde Pública*, 37(5). <https://doi.org/10.1590/0102-311x00076120>
- Pereira, M., Neves, C., Esteves, C., Carqueja, E., Coelho, R., & Carvalho, D. (2017). Qualidade de Vida e Sintomatologia Psicopatológica na Diabetes Mellitus. *Revista Portuguesa de Diabetes*, 12 (3), 99-106. <http://www.revportdiabetes.com/wp-content/uploads/2017/11/RPD-Vol-12-n%C2%BA-3-Setembro-2017-Artigo-Original-p%C3%A1gs-99-106.pdf>
- Pérez B, Francisco, Codner D, Ethel, Ángel B, Bárbara, Balic N, Iván, & Carrasco P, Elena. (2009). +49 Polimorfismo A/G do gene citotóxico de antígeno de células T 4 (CTLA-4) no diabetes tipo 1: Associação com perfil de anticorpos e citocinas. *Revista médica do Chile*, 137(3), 321-328. <https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872009000300001>
- Rother, E. T. (2007). Revisão sistemática X revisão narrativa. *Acta Paulista de Enfermagem*, 20:v-vi.
- Sales-Peres, S. H. d. C., Guedes, M. d. F. S., Sá, L. M., Negrato, C. A., & Lauris, J. R. P. (2016). Estilo de vida em pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 1: uma revisão sistemática. *Ciência & Saúde Coletiva*, 21(4), 1197-1206. <https://doi.org/10.1590/1413-81232015214.20242015>
- Sesterheim, P., Saitovitch, D., & Staub, HL (2007). Diabetes mellitus tipo 1: multifatores que conferem suscetibilidade à patogênese autoimune. *Scientia Medica*, 17 (4), 212-217. [https://www.researchgate.net/publication/277119727\\_Type\\_1\\_diabetes\\_mellitus\\_Multifactors\\_that\\_confer\\_susceptibility\\_to\\_the\\_autoimmune\\_pathogenesis\\_Abstract\\_in\\_English](https://www.researchgate.net/publication/277119727_Type_1_diabetes_mellitus_Multifactors_that_confer_susceptibility_to_the_autoimmune_pathogenesis_Abstract_in_English)
- Silva, M. E. R. d., Mory, D., & Davini, E. (2008). Marcadores genéticos e autoimunes do diabetes melito tipo 1: da teoria para a prática. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 52 (2), 166-180. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302008000200004>
- Sousa, A. A d., Albernaz, AC, & Sobrinho, HMR (2016). DIABETES melito tipo 1 autoimune: aspectos imunológicos. *Universitas: Ciências da Saúde*, 14 (1), 53-65. <https://doi.org/DOI: 10.5102/UCS.V14I1.3406>
- Sousa, M. M. (2019). *Associação de polimorfismo tipofismos no gene do antígeno do tipo citotóxico4 do linfócito (CTLA-4) com o Diabetes mellitus 1 de início na idade adulta* [Dissertação de mestrado, Universidade Federal do Paraná]. Acervo digital da UFPR. <https://acervodigital.ufpr.br/handle/1884/70202>