



## Imunoterapia na diabetes tipo 1: Desenvolvimentos recentes e potencial terapêutico

Hugo de Sousa Leal Neto <sup>1</sup>, Ana Clara Gonçalves de Oliveira <sup>2</sup>, Lucas Jandir Demozzi Da Silva Rossini <sup>3</sup>, Rhaira Fernanda Ayoub Casalvara <sup>4</sup>, Kaylany Labonde <sup>2</sup>, Sarah Andrade Rizzato <sup>4</sup>, Carolina Gregório De Lima <sup>2</sup>, Gabriely Garcia Galvão <sup>5</sup>, Livia Enumo Raposo <sup>2</sup>, Adriano Brito Leite <sup>6</sup>.



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n2p2591-2603>

Artigo publicado em 28 de Fevereiro de 2025

### ARTIGO DE REVISÃO

#### RESUMO

A diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune mediada por linfócitos T, caracterizada pela destruição progressiva das células beta pancreáticas, levando à deficiência absoluta de insulina. O tratamento convencional baseia-se na administração exógena desse hormônio, sem, no entanto, interferir nos mecanismos imunopatogênicos subjacentes. A imunoterapia tem emergido como uma alternativa promissora, visando modular a resposta imune e preservar a função residual das células beta. Diversas estratégias vêm sendo investigadas, incluindo anticorpos monoclonais, vacinas imunorreguladoras, terapia celular e pequenas moléculas imunomoduladoras. Ensaios clínicos demonstram que essas abordagens podem retardar a progressão da DM1 e reduzir a dependência de insulina exógena, embora desafios como a heterogeneidade da resposta imunológica, a durabilidade dos efeitos terapêuticos e os riscos de imunossupressão ainda precisem ser superados. O desenvolvimento de biomarcadores preditivos e a personalização das intervenções terapêuticas são aspectos fundamentais para maximizar a eficácia e a segurança dessas estratégias. O avanço das pesquisas translacionais e clínicas poderá viabilizar a imunoterapia como uma alternativa viável para modificar o curso da DM1, promovendo um tratamento mais eficiente e menos invasivo para os pacientes.

**Palavras-chave:** Diabetes Mellitus Tipo 1, imunoterapia, autoimunidade.



# Immunotherapy in type 1 diabetes: recent developments and therapeutic potential

## ABSTRACT

Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is a T cell-mediated autoimmune disease characterized by the progressive destruction of pancreatic beta cells, leading to absolute insulin deficiency. Conventional treatment relies on exogenous insulin administration, which does not address the underlying immunopathogenic mechanisms. Immunotherapy has emerged as a promising alternative, aiming to modulate the immune response and preserve residual beta cell function. Several strategies are under investigation, including monoclonal antibodies, immunoregulatory vaccines, cell therapy, and small-molecule immunomodulators. Clinical trials have demonstrated that these approaches can slow T1DM progression and reduce exogenous insulin dependence, although challenges such as immune response heterogeneity, the durability of therapeutic effects, and the risks associated with immunosuppression still need to be addressed. The development of predictive biomarkers and the personalization of therapeutic interventions are key aspects for optimizing efficacy and safety. Advances in translational and clinical research may enable immunotherapy to become a viable alternative for modifying the course of T1DM, providing a more efficient and less invasive treatment for patients.

**Keywords:** Type 1 Diabetes Mellitus, immunotherapy, autoimmunity.

**Instituição afiliada** – 1 Facid Devry, 2 Universidade Paranaense, 3 Centro universitário de Pato Branco, 4 Centro Universitário Integrado, 5 Centro Universitário Ingá, 6 Faculdades Integradas Brasil Amazônia.

**Autor correspondente:** Hugo de Sousa Leal Neto, [hugs.90@gmail.com](mailto:hugs.90@gmail.com)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)





## INTRODUÇÃO

A Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune crônica que afeta milhões de pessoas em todo o mundo, sendo mais comum entre crianças e adultos jovens. Diferente da diabetes tipo 2, associada a fatores de estilo de vida, a DM1 resulta da destruição imunomediada das células beta pancreáticas, responsáveis pela produção de insulina. Essa destruição progressiva leva à incapacidade do organismo de produzir insulina, resultando em hiperglicemia e na necessidade de reposição contínua desse hormônio para controle glicêmico (Frommer; Kahaly, 2020).

O tratamento atual baseia-se principalmente na administração de insulina exógena e no monitoramento rigoroso da glicemia. Embora esses métodos controlem os sintomas, não impedem nem revertem o processo autoimune subjacente. Com isso, pacientes com DM1 apresentam maior risco de complicações a longo prazo, como doenças cardiovasculares, neuropatia, nefropatia e retinopatia. O manejo da doença também impõe um impacto emocional significativo, exigindo monitoramento constante, ajustes frequentes na dosagem de insulina e a incerteza relacionada a episódios de hipoglicemia (Tatovic; Narendran; Dayan, 2023).

Nas últimas décadas, houve avanços na compreensão dos mecanismos imunológicos da DM1. A doença resulta de uma interação entre predisposição genética e fatores ambientais, culminando em uma resposta autoimune contra as células beta. Esse processo envolve a ativação de células T autorreativas, especialmente células T citotóxicas (CD8+) e auxiliares (CD4+), além da falha na tolerância imunológica a autoantígenos, como insulina e glutamato descarboxilase (GAD). Outros componentes do sistema imunológico, como células B e células apresentadoras de antígenos (dendríticas e macrófagos), também desempenham papéis relevantes na patogênese da DM1 (Addissouky *et al.*, 2024).

Com base nesses avanços, a imunoterapia surge como uma abordagem promissora para modificar o curso da doença. Diferente da insulina exógena, que apenas controla os sintomas, as terapias imunológicas buscam atuar na causa subjacente, preservando células beta funcionais, retardando a destruição autoimune e, em alguns casos, restaurando a produção endógena de insulina.



Nos últimos anos, diversas estratégias imunoterapêuticas têm sido investigadas, incluindo imunossuppressores seletivos, vacinas baseadas em autoantígenos, terapias celulares e inibidores de checkpoints imunológicos (Rathod, 2022).

Diante da natureza crônica e debilitante da DM1, novas terapias imunológicas têm grande relevância. Este artigo de revisão examina os avanços recentes na imunoterapia para DM1, abordando suas principais estratégias, mecanismos subjacentes e potencial terapêutico. Também são discutidos os desafios na implementação dessas abordagens, incluindo a variabilidade da resposta imunológica entre pacientes, questões de segurança e limitações dos ensaios clínicos.

## **METODOLOGIA**

A presente revisão narrativa foi conduzida com o objetivo de compilar e analisar criticamente os desenvolvimentos recentes na imunoterapia para o tratamento da Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1), com foco em artigos publicados nas últimas duas décadas. A metodologia adotada incluiu a identificação de estudos relevantes por meio de buscas sistemáticas em bases de dados científicas, como PubMed, Scielo e Web of Science. Foram utilizadas combinações de palavras-chave relacionadas ao tema, incluindo “imunoterapia”, “diabetes tipo 1”, “autoimunidade”, “células beta” e “terapia celular”, de modo a abranger diferentes abordagens terapêuticas e suas aplicações no contexto da DM1. A busca foi limitada a artigos publicados nos últimos cinco anos, em um esforço para incluir as pesquisas mais atuais e abrangentes da literatura internacional.

A seleção dos artigos seguiu critérios de inclusão bem definidos. Foram incluídos estudos clínicos e pré-clínicos que investigassem intervenções imunoterapêuticas voltadas para a modulação da resposta autoimune ou para a preservação das células beta pancreáticas, e artigos de revisão e meta-análises que fornecessem uma visão mais ampla sobre o estado da arte na área. Os artigos que não apresentavam evidências robustas ou que focavam em intervenções não imunológicas para a DM1, como o uso de insulina exógena ou tratamentos convencionais para controle glicêmico, foram excluídos desta revisão.



Os artigos selecionados foram analisados quanto ao desenho dos estudos, tamanho amostral, duração dos ensaios, mecanismos imunológicos investigados e resultados clínicos observados. Foi dada ênfase especial aos estudos que apresentavam dados sobre a preservação da função das células beta, a modulação de células T autorreativas, o impacto sobre biomarcadores inflamatórios e a segurança a longo prazo das intervenções. A análise dos dados foi realizada de maneira qualitativa, com o objetivo de identificar padrões comuns entre os estudos, bem como divergências ou lacunas no conhecimento atual sobre a imunoterapia para a DM1.

## RESULTADOS

### MECANISMOS IMUNOLÓGICOS NA DM1

A diabetes mellitus tipo 1 (DM1) resulta de um processo autoimune progressivo que culmina na destruição das células beta pancreáticas, responsáveis pela produção de insulina. Esse fenômeno é impulsionado por uma resposta imunológica desregulada, na qual fatores genéticos e ambientais interagem para desencadear a autoimunidade contra as ilhotas de Langerhans. Diferentes componentes do sistema imune, incluindo células T autorreativas, células B produtoras de autoanticorpos, células apresentadoras de antígeno (APCs) e mediadores inflamatórios, desempenham papéis centrais na patogênese da doença (Ding *et al.*, 2023).

A predisposição genética para DM1 está amplamente associada a polimorfismos no complexo principal de histocompatibilidade (MHC), especialmente nos genes HLA de classe II, como HLA-DR3, HLA-DR4 e os haplótipos DQ8 e DQ2. Essas variantes conferem maior suscetibilidade ao desenvolvimento da autoimunidade ao facilitarem a apresentação de autoantígenos das células beta para linfócitos T naive no contexto das APCs. No entanto, a predisposição genética isoladamente não determina o desenvolvimento da doença, uma vez que fatores ambientais desempenham papel determinante na ativação da resposta imune patológica. Infecções virais, alterações na microbiota intestinal, exposição precoce a determinados alimentos e deficiências em micronutrientes podem atuar como gatilhos para a ativação da resposta autoimune (Mcgrail *et al.*, 2025).



O início do ataque imunológico ocorre quando células dendríticas e macrófagos residentes no pâncreas capturam e processam autoantígenos derivados das células beta em apoptose. Esses autoantígenos incluem insulina, descarboxilase do ácido glutâmico (GAD65), IA-2 e ZnT8. Após a internalização, as APCs migram para os linfonodos pancreáticos, onde apresentam esses antígenos a linfócitos T naive, promovendo sua ativação e diferenciação em subtipos efetores (Metroid *et al.*, 2024).

A resposta imune adaptativa na DM1 é dominada pela ação de linfócitos T CD8+ citotóxicos, que reconhecem autoantígenos das células beta apresentados por moléculas de MHC de classe I e desencadeiam lise celular mediada por perforina e granzima. Paralelamente, linfócitos T CD4+ do subtipo Th1 secretam citocinas pró-inflamatórias, como interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) e interleucina-2 (IL-2), intensificando a resposta autoimune. A interleucina-21 (IL-21) também desempenha papel relevante na patogênese da doença ao amplificar a ativação de células B autorreativas e a produção de autoanticorpos, que, embora não sejam diretamente citotóxicos, contribuem para o recrutamento e amplificação da resposta inflamatória (Li *et al.*, 2020).

A falha na regulação da resposta imunológica é um fator determinante na progressão da DM1. Em indivíduos saudáveis, células T reguladoras (Tregs), caracterizadas pela expressão do fator de transcrição FOXP3, exercem controle sobre células T efectoras autorreativas, prevenindo a autoimunidade. No contexto da DM1, a frequência e a funcionalidade dessas células encontram-se comprometidas, o que favorece a expansão descontrolada da resposta imune patogênica. Adicionalmente, há evidências de que células natural killer (NK) e células do sistema imunológico inato contribuem para a inflamação pancreática ao secretarem mediadores como fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e interleucina-1 beta (IL-1 $\beta$ ), agravando a disfunção e destruição das células beta (Bettini; Bettini, 2021).

A destruição das células beta não ocorre de maneira abrupta, mas segue um curso progressivo, frequentemente assintomático nos estágios iniciais. A fase sintomática manifesta-se quando aproximadamente 80% das células beta foram destruídas, levando a uma deficiência crítica na produção de insulina e à necessidade de terapia exógena. Estratégias terapêuticas que buscam restaurar a tolerância imunológica, bloquear vias inflamatórias específicas ou suprimir



seletivamente linfócitos T autorreativos estão em desenvolvimento com o intuito de interferir nesse processo patológico e oferecer novas perspectivas para o tratamento da DM1 (Mughal *et al.*, 2021).

### **ABORDAGENS DE IMUNOTERAPIA**

A imunoterapia tem se firmado como uma abordagem promissora no manejo da diabetes mellitus tipo 1 (DM1), interferindo nos mecanismos patogênicos da doença e preservando a função residual das células beta pancreáticas. Diferentes estratégias terapêuticas foram desenvolvidas para modular seletivamente a resposta imune sem comprometer a competência imunológica do organismo. Essas abordagens podem ser classificadas em três categorias principais: bloqueio da ativação de linfócitos autorreativos, restauração da tolerância imunológica e regeneração das células beta (Nigam *et al.*, 2022).

A escolha da intervenção depende do estágio da doença e da resposta individual do paciente. Em indivíduos com risco elevado para DM1, a imunomodulação precoce pode retardar a progressão para a fase sintomática. Em pacientes recém-diagnosticados, preservar a secreção residual de insulina contribui para um melhor controle metabólico e menor incidência de complicações a longo prazo (Yue *et al.*, 2024).

O bloqueio seletivo da ativação linfocitária tem sido amplamente estudado, com anticorpos monoclonais direcionados a moléculas envolvidas na ativação e diferenciação de linfócitos T e B. O teplizumabe, um anticorpo monoclonal anti-CD3, modula a resposta imunológica, induz células T reguladoras e reduz a inflamação contra as células beta. Ensaios clínicos indicam que pode retardar a progressão para DM1 em indivíduos com autoanticorpos positivos e preservar a produção endógena de insulina em recém-diagnosticados (Thakkar *et al.*, 2023).

Outra abordagem envolve o rituximabe, um anticorpo monoclonal anti-CD20 que reduz a população de células B, afetando a apresentação de antígenos e a produção de autoanticorpos. Ensaios clínicos mostraram que essa estratégia pode retardar a destruição pancreática, embora seus efeitos não sejam duradouros. O abatacepte, um inibidor da coestimulação de células T, bloqueia a interação entre CD80/CD86 e CD28, prevenindo a ativação de



linfócitos autorreativos. Estudos indicam que essa abordagem pode preservar a função beta-pancreática ao reduzir a resposta inflamatória mediada por células T (Declue. *et al.*, 2024).

A indução de tolerância imunológica por meio de vacinas terapêuticas é uma estratégia inovadora para modificar a resposta imune na DM1. Diferentes métodos estão sendo estudados para apresentar autoantígenos de maneira controlada, promovendo a expansão de células T reguladoras e suprimindo a reatividade patogênica contra as células beta. A administração de insulina por vias alternativas, como oral, intranasal e intradérmica, tem sido investigada para induzir tolerância periférica (Chang *et al.*, 2020).

Outra estratégia envolve o uso de peptídeos imunomoduladores derivados de autoantígenos das células beta, como GAD65 (descarboxilase do ácido glutâmico), pró-insulina e IA-2. Ensaio com vacinas contendo GAD65 indicam que essa abordagem pode induzir uma resposta imunorreguladora em estágios iniciais da DM1, embora os efeitos sejam variáveis (Ding *et al.*, 2023).

A modulação imunológica com células imunorreguladoras tem mostrado potencial no tratamento da DM1. A infusão de células T reguladoras (Tregs) expandidas *ex vivo* tem sido investigada para restaurar a homeostase imunológica e reduzir a progressão da autoimunidade pancreática. Estudos clínicos iniciais indicam que a administração de Tregs autólogas é segura e pode preservar a função residual das células beta, especialmente quando combinada com outras intervenções imunomoduladoras (Mao *et al.*, 2020)

O uso de células-tronco mesenquimais (CTMs), com propriedades imunomoduladoras, pode reduzir a inflamação nas ilhotas pancreáticas. Ensaio clínicos sugerem benefícios na modulação da resposta imune e preservação da função das células beta, embora sejam necessários estudos adicionais (Madani *et al.*, 2022).

Pequenas moléculas capazes de interferir na sinalização inflamatória também são investigadas. Os inibidores da via JAK-STAT, como o tofacitinibe, apresentam potencial para modular a ativação de células T e reduzir a inflamação autoimune. Compostos como metformina e ácido nicotínico também estão sendo avaliados por seus efeitos na modulação imunológica e proteção das células beta contra estresse oxidativo (Zaeifi; Azarnia, 2024).



## DESAFIOS E PERSPECTIVAS FUTURAS

A imunoterapia na diabetes mellitus tipo 1 (DM1) tem avançado nos últimos anos, trazendo alternativas promissoras para modificar a progressão da doença e preservar a função residual das células beta pancreáticas. No entanto, sua implementação clínica ainda enfrenta desafios substanciais, como a heterogeneidade da resposta imunológica entre os pacientes e a necessidade de maior compreensão sobre os efeitos a longo prazo das intervenções imunomoduladoras. O desenvolvimento de terapias eficazes exige superar obstáculos técnicos, científicos e regulatórios, além de buscar estratégias que maximizem a segurança e a eficácia dos tratamentos (Addissouky *et al.*, 2024).

A variabilidade na progressão da DM1 representa um dos principais desafios para a imunoterapia. Embora a patogênese da doença envolva mecanismos imunológicos comuns, fatores genéticos, ambientais e imunológicos influenciam a resposta individual às intervenções terapêuticas. O desenvolvimento de biomarcadores preditivos é essencial para personalizar o tratamento, permitindo a identificação de pacientes com maior probabilidade de responder a determinadas abordagens. Assinaturas imunológicas específicas podem possibilitar a estratificação dos pacientes conforme sua predisposição à autoimunidade, estágio da doença e funcionalidade residual das células beta, favorecendo intervenções mais precisas e eficazes (Metroid *et al.*, 2024).

A segurança das terapias imunomoduladoras é uma preocupação relevante. A supressão seletiva da resposta imune autorreativa deve ocorrer sem comprometer a imunovigilância contra infecções e neoplasias. Alguns agentes, como anticorpos monoclonais e pequenas moléculas imunomoduladoras, podem afetar amplamente os mecanismos imunológicos, aumentando o risco de infecções oportunistas. O desenvolvimento de estratégias mais específicas, que atuem sobre alvos imunológicos precisos sem comprometer a homeostase do sistema imune, é um dos desafios da pesquisa na área (Frommer; Kahaly, 2020).

A durabilidade dos efeitos terapêuticos também exige investigação. Algumas intervenções, como anticorpos monoclonais e vacinas imunorreguladoras, demonstram potencial para retardar a progressão da DM1, mas nem sempre proporcionam efeitos permanentes. A necessidade de múltiplas administrações e a possível perda de eficácia ao longo do tempo são



limitações a serem superadas. Ensaios clínicos avaliam combinações de abordagens terapêuticas para potencializar a resposta imunológica e prolongar a preservação da função pancreática (Yue *et al.*, 2024).

A complexidade do sistema imune e a variabilidade na resposta terapêutica sugerem que uma abordagem multifatorial pode ser necessária para controlar a autoimunidade na DM1. A combinação de imunoterapias, como anticorpos monoclonais, vacinas imunorreguladoras e terapia celular, tem sido explorada para promover efeitos mais duradouros (Declue. *et al.*, 2024).

Avanços na engenharia de células T reguladoras (Tregs) e na terapia com células-tronco mesenquimais oferecem novas perspectivas para restaurar a tolerância imunológica. Ensaios clínicos investigam protocolos com células geneticamente modificadas para aumentar sua estabilidade e funcionalidade no microambiente inflamatório do pâncreas (Tatovic; Narendran; Dayan, 2023).

O uso de inteligência artificial e aprendizado de máquina pode otimizar intervenções personalizadas, identificando padrões de resposta terapêutica. Superar barreiras regulatórias e logísticas será fundamental para a implementação clínica dessas terapias, tornando-as mais acessíveis e eficazes no manejo da DM1 (Mcgrail *et al.*, 2025).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A imunoterapia representa um dos campos mais promissores para o tratamento da diabetes mellitus tipo 1 (DM1), oferecendo a possibilidade de modificar o curso natural da doença por meio da modulação seletiva da resposta imunológica. Os avanços recentes na imunoterapia para DM1 demonstram que diferentes abordagens, incluindo anticorpos monoclonais, vacinas imunorreguladoras, terapia celular e pequenas moléculas imunomoduladoras, possuem potencial para interferir na progressão da doença. Algumas dessas estratégias podem retardar a perda da função das células beta, permitindo um melhor controle metabólico e reduzindo a necessidade de terapia exógena com insulina.

A personalização do tratamento desponta como um dos desafios fundamentais para a implementação da imunoterapia na prática clínica. A identificação de biomarcadores que permitam prever a resposta terapêutica e a definição de perfis imunológicos específicos pode contribuir para a seleção mais



precisa dos pacientes que se beneficiarão dessas abordagens. A integração de informações genômicas e imunológicas no planejamento terapêutico pode resultar em abordagens mais direcionadas e eficazes, otimizando os resultados clínicos e reduzindo o risco de efeitos adversos.

Embora os avanços tenham sido significativos, a imunoterapia para DM1 ainda se encontra em um estágio de transição entre a pesquisa experimental e a aplicação clínica em larga escala. A validação da segurança e eficácia dessas terapias exige ensaios clínicos de longo prazo e a superação de desafios regulatórios e logísticos. A evolução contínua das pesquisas na área da imunoterapia para DM1 reforça a perspectiva de que, no futuro, o tratamento da doença não será apenas baseado na reposição exógena de insulina, mas na modulação ativa da resposta imunológica para restaurar a tolerância autoimune e preservar a função pancreática. O aprofundamento dos estudos e o aprimoramento das estratégias terapêuticas podem transformar o paradigma do manejo da DM1, oferecendo novas possibilidades para o controle da doença e melhor qualidade de vida para os pacientes.

## REFERÊNCIAS

ADISSOUKY, Tamer A. et al. Type 1 diabetes mellitus: retrospect and prospect. **Bulletin of the National Research Centre**, v. 48, n. 1, p. 42, 2024.

BETTINI, Maria; BETTINI, Matthew L. Function, failure, and the future potential of Tregs in type 1 diabetes. **Diabetes**, v. 70, n. 6, p. 1211-1219, 2021.

CHANG, Yu-Chen et al. Therapeutic effects of BCG vaccination on type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of Diabetes Research**, v. 2020, n. 1, p. 8954125, 2020.

DECLUE, Cory E. et al. Rituximab Therapy for Insulin Allergy in Type-1 Diabetes Mellitus. **AACE Clinical Case Reports**, 2024.

DING, Jia-Tong et al. Mechanisms and therapeutic strategies of immune checkpoint molecules and regulators in type 1 diabetes. **Frontiers in Endocrinology**, v. 13, p. 1090842, 2023.

FROMMER, Lara; KAHALY, George J. Type 1 diabetes and associated autoimmune diseases. **World journal of diabetes**, v. 11, n. 11, p. 527, 2020.

LI, Xia et al. PD-1 and PD-L1 expression in peripheral CD4/CD8+ T cells is restored in the partial remission phase in type 1 diabetes. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 105, n. 6, p. 1947-1956, 2020.



MADANI, Sedigheh *et al.* Investigating the safety and efficacy of hematopoietic and mesenchymal stem cell transplantation for treatment of T1DM: a systematic review and meta-analysis. **Systematic Reviews**, v. 11, n. 1, p. 82, 2022.

MAO, Rui-Feng *et al.* Type 1 diabetes mellitus and its oral tolerance therapy. **World Journal of Diabetes**, v. 11, n. 10, p. 400, 2020.

MCGRAIL, Carolyn *et al.* Genetic discovery and risk prediction for type 1 diabetes in individuals without high-risk HLA-DR3/DR4 haplotypes. **Diabetes Care**, v. 48, n. 2, p. 202-211, 2025.

METROID, Ashjan S. *et al.* The role of GaD65, ZNTS, IA-2, and IAA as predictive biomarkers for type 1 diabetes mellitus in children. **Egyptian Pharmaceutical Journal**, v. 23, n. 2, p. 290-298, 2024.

MUGHAL, Muhammad Adnan Sabir *et al.* Helminth protection against type-1 diabetes: An insight into immunomodulatory effect of helminth-induced infection. **Molecular Biology Reports**, v. 48, n. 9, p. 6581-6588, 2021.

RATHOD, Sanjay. Novel insights into the immunotherapy-based treatment strategy for autoimmune type 1 diabetes. **Diabetology**, v. 3, n. 1, p. 79-96, 2022.

TATOVIC, Danijela; NARENDRAN, Parth; DAYAN, Colin M. A perspective on treating type 1 diabetes mellitus before insulin is needed. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 19, n. 6, p. 361-370, 2023.

THAKKAR, Simran *et al.* Teplizumab in type 1 diabetes mellitus: an updated review. **TouchREVIEWS in endocrinology**, v. 19, n. 2, p. 22, 2023.

ZAEIFI, Davood; AZARNIA, Mahnaz. Network Cluster Analysis of PPI and Phenotype Ontology for Type 1 Diabetes Mellitus. **Iranian Journal of Biotechnology**, v. 22, n. 1, p. e3502, 2024.

YUE, Mengmeng *et al.* The role of islet autoantigen-specific T cells in the onset and treatment of type 1 diabetes mellitus. **Frontiers in Immunology**, v. 15, p. 1462384, 2024.