UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS - RIO CLARO

CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

ADRIANA DE SOUZA MARQUES

MECANISMOS PELOS QUAIS A INFECÇÃO POR *SCHISTOSOMA mansoni* INIBE O DIABETES MELLITUS TIPO 1 EM CAMUNDONGOS DIABÉTICOS NÃO OBESOS : UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Rio Claro - SP
2025

ADRIANA DE SOUZA MARQUES

Mecanismos pelos quais a infecção por *Schistosoma mansoni* inibe o diabetes mellitus tipo 1 em camundongos diabéticos não obesos: Uma Revisão Bibliográfica

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto de Biociências – Câmpus de Rio Claro, da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", para obtenção do grau de Bacharela em Ciências Biológicas.

Orientador(a): Claudio José Von Zuben

Coorientador(a): Heloiza Ferreira Alves do Prado

Rio Claro - SP
2025

M357m

Marques, Adriana de Souza

Mecanismos pelos quais a infecção por Schistosoma mansoni inibe o diabetes mellitus tipo 1 em camundongos diabéticos não obesos: Uma Revisão Bibliográfica / Adriana de Souza Marques. -- Rio Claro, 2025

49 p. : il., tabs.

Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado - Ciências Biológicas) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Biociências, Rio Claro

Orientador: Claudio José Von Zuben

Coorientadora: Heloiza Ferreira Alves do Prado

1. Schistosoma mansoni. 2. Diabetes mellitus tipo 1. 3. Mecanismos Imunológicos. 4. Infecção Parasitária. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Dados fornecidos pelo autor(a).

ADRIANA DE SOUZA MARQUES

Mecanismos pelos quais a infecção por *Schistosoma mansoni* inibe o diabetes mellitus tipo 1 em camundongos diabéticos não obesos: Uma Revisão Bibliográfica

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto de Biociências, Câmpus de Rio Claro, da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, para obtenção do grau de Bacharela em Ciências Biológicas.

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Claudio José Von Zuben

Prof. Dr. Diogo Tiago da Silva

Prof. Dr. Vanessa Bellini Bardella

Aprovado em: 05 de junho de 2025

gov.br Documento assinado digitalmente
ADRIANA DE SOUZA MARQUES
Data: 15/07/2025 09:53:50-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Assinatura do discente

gov.br Documento assinado digitalmente
CLAUDIO JOSE VON ZUBEN
Data: 14/07/2025 14:50:57-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Assinatura do(a) orientador(a)

Assinatura do(a) coorientador(a)

gov.br Documento assinado digitalmente
HELOIZA FERREIRA ALVES DO PRADO
Data: 15/07/2025 09:39:30-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Dedico este trabalho a todos os pesquisadores e profissionais da saúde que, incansavelmente, dedicam suas vidas ao estudo das doenças parasitorias e metabólicas, buscando novas formas de prevenção, tratamento e cura e pacientes que enfrentam diariamente os desafios do diabetes, e a esperança de que a ciência possa lhes proporcionar uma vida com mais qualidade.

E por fim, à ciência, que ilumina caminhos e transforma conhecimento em inspiração.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, aos meus pais, Antonio e Andrea, principalmente a minha mãe que nunca me deixou desistir, mesmo nas maiores dificuldades, obrigada por todo amor, apoio incondicional e pelos valores que me ensinaram. Sem vocês, nada disso seria possível.

Aos meus orientadores, Zuben e Heloiza pela paciência, dedicação e por todo o conhecimento compartilhado ao longo desta jornada. Suas orientações foram essenciais para a construção deste trabalho. E também ao Diogo e Vanessa por terem aceitado participar da minha banca.

À Universidade Estadual Paulista (UNESP), por ter sido o ambiente onde pude crescer pessoal, acadêmica e profissionalmente, na qual levo no meu coração o resto de minha vida.

Aos meus amigos de infância Ana, Rayssa e Gabriel, que sempre estiveram ao meu lado, mesmo nos momentos mais difíceis, e as amigas que fiz na faculdade, Jacque, Julia, Leila e Nastya que tornaram essa caminhada mais leve, divertida e inesquecível, sentirei muita falta de vocês. E também a Jemni que trabalha comigo que sempre me motivou a continuar. Obrigado por cada conversa, apoio e risada.

A todos vocês, minha eterna gratidão.

RESUMO

A infecção pelo parasito *Schistosoma mansoni* é conhecida como esquistossomose, uma doença parasitária que atinge vários países e causa diversos danos ao organismo hospedeiro. No entanto, nas últimas décadas, pesquisas realizadas com camundongos não obesos e diabéticos tipo 1 (NOD) infectados com *S. mansoni* revelaram que esse parasito pode modular o sistema imunológico, mediando uma resposta imunológica TH1 contra antígenos das células beta pancreáticas. Estudos mostraram que, nos modelos de infecção por *S. mansoni*, a produção de ovos está associada à transição de uma resposta TH1 para TH2. Essa predominância da resposta TH2 em camundongos infectados demonstrou influenciar a reação do organismo a outros agentes infecciosos ou antígenos, desempenhando um papel importante na prevenção de doenças autoimunes, como o diabetes mellitus tipo 1. Este projeto é uma revisão sistemática bibliográfica sobre os mecanismos do sistema imune pelos quais a infecção por *S. mansoni* pode atenuar a progressão do diabetes tipo 1 em ratos não obesos (NOD), um modelo experimental amplamente utilizado para estudar a doença. Portanto, será determinado se a infecção por S.mansoni poderia influenciar na incidência espontânea de diabetes mellitus insulino-dependente (IDDM) nesses camundongos. Além disso, as respostas imunológicas desencadeadas pela infecção geram um ambiente anti-inflamatório, favorecendo a regulação de células T e a supressão de autoimunidade. Assim, pretende-se compreender alguns dos mecanismos de resposta imune do sistema hospedeiro parasitóide, bem como as possíveis aplicações terapêuticas para o diabetes, trazendo novas perspectivas para o tratamento de doenças autoimunes. A revisão sistemática da literatura foi conduzida nas bases de dados PubMed, SciELO e Google Scholar, utilizando artigos publicados nos últimos 30 (trinta) anos. Os principais resultados indicam que a infecção por *S. mansoni* modula a resposta imune, com transição de TH1 para TH2, e que antígenos dos ovos do parasito podem atenuar a progressão do diabetes tipo 1 em camundongos NOD.

Palavras-chave: *Schistosoma mansoni*; diabetes tipo 1; camundongos NOD; sistema imunológico.

ABSTRACT

Infection by the parasite *Schistosoma mansoni* is known as schistosomiasis, a parasitic disease that affects several countries and causes various damages to the host organism. However, in recent decades, research conducted on non-obese diabetic (NOD) mice infected with *S. mansoni* has revealed that this parasite can modulate the immune system by mediating a TH1 immune response against pancreatic beta-cell antigens. Studies have shown that in *S. mansoni* infection models, egg production is associated with a shift from a TH1 to a TH2 response. This predominance of the TH2 response in infected mice has been shown to influence the organism's reaction to other infectious agents or antigens, playing an important role in preventing autoimmune diseases such as type 1 diabetes mellitus. This project is a systematic literature review on the immune system mechanisms by which*S. mansoni* infection may attenuate the progression of type 1 diabetes in non-obese diabetic (NOD) mice, an experimental model widely used to study the disease. Therefore, the aim is to determine whether *S. mansoni* infection could influence the spontaneous incidence of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) in these mice. Additionally, the immune responses triggered by the infection create an anti-inflammatory environment that promotes T cell regulation and suppresses autoimmunity. Thus, the objective is to understand some of the immune response mechanisms of the parasitized host system, as well as the potential therapeutic applications for diabetes, bringing new perspectives for the treatment of autoimmune diseases. The systematic literature review was conducted using the PubMed, SciELO, and Google Scholar databases, selecting articles published in the last 30 years. The main results indicate that *S. mansoni* infection modulates the immune response, with a transition from TH1 to TH2, and that parasite egg antigens may attenuate the progression of type 1 diabetes in NOD mice.

Keywords: *Schistosoma mansoni*; type 1 diabetes; NOD mice; immune system.

Title in english: Mechanisms by Which *Schistosoma mansoni* Infection Inhibits Type 1 Diabetes Mellitus in Non-Obese Diabetic Mice: A Literature Review

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –O efeito da infecção por *S. mansoni* na incidência espontânea de IDDM em camundongos NOD……19
Figura 2 – Infiltração pancreática em camundongos NOD e o desenvolvimento de granulomas em resposta à infecção por *S. mansoni*…….. 20
Figura 3 – Incidência espontânea de autoanticorpos anti-insulina em camundongos NOD…… 22
Figura 4 – O efeito da injeção de ovos de *S. mansoni* na incidência espontânea de IDDM em camundongos NOD…… 24
Figura 5 – Transferência adotiva de esplenócitos NOD para receptores NOD.scid ……..25
Figura 6 – Ensaio de polarização de células T ingênuas estimuladas com antígenos de S. mansoni…… 26
Figura 7 – Marcadores imunológicos medidos em grupos infectados e não infectados ……28

LISTA DE ABREVIATURAS

AAMs – Macrófagos Alternativamente Ativados (*Alternatively Activated Macrophages*)

APC – Célula Apresentadora de Antígeno (*Antigen-Presenting Cell*)

BMDC – Célula Dendrítica Derivada de Medula Óssea (*Bone Marrow-Derived Dendritic Cell*)

CAMs – Macrófagos Classicamente Ativados (*Classically Activated Macrophages*)

CD4+ = linfócito T auxiliar (helper)

CD8+ = linfócito T citotóxico

CD25^{-} – Subpopulação de linfócitos T sem expressão do receptor α da interleucina-2

CD44^{-} – Subpopulação de linfócitos T sem expressão do antígeno de adesão CD44

CD80 – Molécula coestimuladora expressa em células apresentadoras de antígeno

CD86 – Molécula coestimuladora expressa em células apresentadoras de antígeno

CLR – Receptor de Lectina tipo C (*C-type Lectin Receptor*)

DC – Célula Dendrítica (*Dendritic Cell*)

DC-SIGN – Receptor de Adesão Intercelular 3 Específico de Células Dendríticas (*Dendritic Cell-Specific Intercellular adhesion molecule-3-Grabbing Non-integrin*)

DEC-205 – Receptor de endocitose presente em células dendríticas

DM1 – Diabetes Mellitus Tipo 1

ELISA – Ensaio de imunoabsorção enzimática (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*)

FOXP3 – *Forkhead Box P3*

Foxp3+ – Fator de Transcrição *Forkhead Box P3* Positivo

GM-CSF – Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos-Macrófagos (*Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor*)

IDDM – Diabetes Mellitus Insulino-Dependente (*Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*)

IFN-γ – Interferon Gama (*Interferon Gamma*)

IgM – Imunoglobulina M

IgG – Imunoglobulina G

IgA – Imunoglobulina A

IgG2a – Imunoglobulina G, subtipo 2a

IgG2b – Imunoglobulina G, subtipo 2b

IL – Interleucina

IL-2 – Interleucina 2

IL-3 – Interleucina 3

IL-4 – Interleucina 4

IL-10 – Interleucina 10

IL-12 – Interleucina 12

KOH – Hidróxido de Potássio (*Potassium Hydroxide*)

LPS – Lipopolissacarídeo

MΦ – Macrófago (*Macrophage*)

MACS – Separação celular por afinidade magnética (*Magnetic-Activated Cell Sorting*)

MHC – Complexo Principal de Histocompatibilidade (*Major Histocompatibility Complex*)

MR – Receptor de manose (*Mannose Receptor*)

NOD – Camundongos Não Obesos e Diabéticos (*Non-Obese Diabetic*)

NOD.scid – Camundongo diabético não obeso com imunodeficiência combinada severa

PBS – Solução Salina Tamponada com Fosfato (*Phosphate-Buffered Saline*)

PSCs – Pancreatic Stellate Cells (Células Estelares Pancreáticas)

PTX3 – *Pentraxina 3*

S. mansoni – *Schistosoma mansoni*

SEA – Antígeno Solúvel do Ovo (*Soluble Egg Antigen*)

SW – Swiss Webster (cepa de camundongos utilizada em modelos murinos)

T2DM – Diabetes Mellitus Tipo 2 (*Type 2 Diabetes Mellitus*)

TGF-β – Fator de Crescimento Transformador Beta (*Transforming Growth Factor Beta*)

TH1 – Resposta Imune do Tipo T Helper 1

TH2 – Resposta Imune do Tipo T Helper 2

TLR – Receptor do Tipo Toll (*Toll-Like Receptor*)

TNF-β – Fator de Necrose Tumoral Beta (*Tumor Necrosis Factor Beta*)

Treg – Célula T Reguladora (*Regulatory T Cell*)

UNESP – Universidade Estadual Paulista

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO..... 11
2 OBJETIVO..... 14
3 MATERIAIS E MÉTODOS..... 15
4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA..... 16
4. 1 Metodologia..... 16
4.2 Regulação Imunológica por Células Treg..... 16
4. 3 Modelos Animais e Indução de Doenças Metabólicas..... 17
4.4 - Resultados..... 18
4.5 - Principais resultados das pesquisas com camundongos NOD infectados por S. mansoni..... 18
4. 6 A influência da infecção por S. mansoni no desenvolvimento espontâneo de autoanticorpos contra insulina em camundongos NOD..... 21
4. 7 Antígenos dos ovos previnem IDDM em camundongos NOD..... 23
4.8 Treg..... 24
4.9 Parâmetros Imunológicos..... 27
5 Discussão..... 30
5. 1 Efeito da Esquistossomose na Suscetibilidade a Infecções e no Desenvolvimento do Diabetes Tipo 1..... 30
5. 2 Impactos Morfofuncionais no Pâncreas e Modulação Imunológica em Situação de Comorbidade..... 33
6 CONCLUSÃO..... 35
REFERÊNCIAS..... 37

1 INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 1 (DMA1) é uma doença crônica autoimune do sistema endócrino, que está presente em diversos países há décadas, caracterizado pela hiperglicemia, resultante da destruição das células beta pancreáticas que são responsáveis pela secreção de insulina, que causa a deficiência absoluta da produção desse hormônio, levando a cetoacidose, ou seja, nível de açúcar muito alto no sangue, e a baixa insulina. Provocando, assim, alterações de lipídios e proteínas do organismo que, a longo prazo, acarretará danos aos órgãos e tecidos do indivíduo (Martins et al., 2016).

No processo histopatológico do DM1A, o infiltrado inflamatório nas ilhotas é composto de linfócitos CD4+, CD8+ e macrófagos, com predominância de CD8+. Há uma correlação entre insulite, existência de células β e hiperexpressão de moléculas MHC classe I. A destruição na ilhota é seletiva para as células β, as quais não estão completamente destruídas ao diagnóstico, sendo possível encontrar ilhotas com células β normais junto a ilhotas sem nenhuma célula β. Os linfócitos T só são detectáveis nas ilhotas com células β, indicando um processo altamente específico contra as células produtoras de insulina (Bandeira et al., 2015).

A infecção pelo trematódeo *Schistosoma mansoni*, conhecida pela doença esquistossomose, também intitulada "barriga d'água" ou "xistose", é uma parasitose que possui uma ampla distribuição geográfica, e é um grande patógeno de herbívoros. Além disso, tem como principal hospedeiro vertebrado os humanos (Ferreira, 2020). Os vermes adultos de *S. mansoni*, machos e fêmeas, vivem nas veias do sistema porta hepático do hospedeiro humano, onde se acasalam e produzem ovos fertilizados. Esses ovos são eliminados no ambiente por meio das fezes ou urina, ou ficam retidos nos tecidos, causando inflamação antes de morrerem. Quando os ovos chegam à água doce, eles eclodem e liberam miracídios, que infectam caramujos, do gênero *Biomphalaria*, adequados. Dentro dos caramujos, o parasito passa por estágios de replicação assexuada (esporocistos), gerando milhares de cercárias, que são liberadas na água como forma infecciosa para humanos. Esse processo dentro do caramujo leva de 4 a 6 semanas (Ferreira, 2020; Gryseels, 2006).

As cercárias liberadas penetram na pele do hospedeiro mamífero, onde se transformam em esquistossômulos, que levam de 5 a 7 semanas para amadurecer e começar a produzir ovos. Esse período em que o parasito está presente, mas sem liberação de cercárias ou ovos, é chamado de fase pré-patente. As cercárias permanecem infecciosas na água por 1 a 3 dias, mas consomem suas reservas de energia em poucas horas (Gryseels, 2006; Lawson et al., 1980).

A lesão histopatológica característica da forma crônica da esquistossomose é o granuloma, que se desenvolve ao redor dos ovos no fígado e no espaço perivascular da parede intestinal, levando posteriormente à fibrose periportal (Andrade, 2009). O miracídio necessita de cerca de 10 dias para amadurecer dentro do ovo, permanecendo viável por mais 20 dias. Durante esse período, os ovos liberam antígenos que estimulam uma resposta celular intensa, conhecidos como soluble egg antigens (SEA). Esses antígenos desencadeiam uma resposta de células T CD4+, inicialmente do tipo TH1, mas que rapidamente evolui para um padrão predominante de TH2 (Carson et al., 2018; Ferreira, 2020).

A intensidade da resposta granulomatosa e a subsequente fibrose são reguladas por mecanismos imunológicos ainda pouco compreendidos, com a interleucina (IL)-10 desempenhando um papel central nesse processo (Caldas et al., 2008; Colley; Secor, 2014). Durante a infecção por *S. mansoni*, ocorre inicialmente uma resposta imunológica do tipo TH1, provocada pelos vermes larvais, que é seguida por uma resposta do tipo TH2, induzida pelos ovos do parasito. Nesse processo, há uma diminuição na produção das citocinas IL-2 e IFN-γ e um aumento em IL-4, IL-5 e IL-10 (Grzych et al., 1992; Vella; Pearce, 1992).

Essa hipótese foi testada usando camundongos NOD (não obesos e diabéticos), um excelente modelo animal para a diabetes mellitus dependente de insulina (IDDM) humana (Makino et al., 1980). O desenvolvimento de IDDM nesses camundongos mostrou ser dependente das células T CD4+ e CD8+ (Bendelac et al., 1987; Miller et al., 1988; Varey et al., 1991; Hutchings et al., 1992), com a população de células T CD4+ apresentando características de resposta TH1 (Healy et al., 1995; Katz et al., 1995). Durante uma infecção normal por *S. mansoni*, a transição da resposta TH1 para TH2 ocorre cerca de 5 semanas após a infecção. Nos camundongos NOD, o processo de inflamação nas células beta pancreáticas (insulite) começa aos 5 semanas de idade, inicialmente ao redor das ilhotas

pancreáticas e depois se estendendo para dentro das ilhotas conforme a doença progride (Cooke et al., 1999).

Esta revisão de literatura explorará como a infecção por *S. mansoni* modula a resposta imune, com foco na transição entre as respostas Th1 e Th2, e como essa modulação influencia o desenvolvimento do diabetes tipo 1 em camundongos NOD. A compreensão desses mecanismos pode revelar novas abordagens terapêuticas para doenças autoimunes.

2 OBJETIVO

Avaliar a influência da infecção pelo parasito *Schistosoma mansoni* no desenvolvimento espontâneo de diabetes mellitus tipo 1 em fêmeas de camundongos NOD, observando as alterações imunológicas associadas à transição da resposta imune do tipo TH1 para TH2, durante o período de infecção entre 5 e 7 semanas de idade por meio da literatura. Esse trabalho buscará entender como essa interação pode modificar a progressão da insulite e a destruição das células beta pancreáticas, contribuindo para o conhecimento das relações entre infecções parasitárias e doenças autoimunes, de acordo com experimentos já realizados e publicados.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão de literatura sistemática dos últimos 30 (trinta) anos, a estratégia de busca incluiu os seguintes termos nas bases de dados PubMed, SciELO e Google Scholar: (*Schistosoma mansoni* AND diabetes tipo 1 AND camundongos NOD AND sistema imunológico). Não houve restrição quanto ao tipo de estudo incluído na revisão.

4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4. 1 Metodologia

Os camundongos NOD foram mantidos em condições apropriadas de alojamento e divididos em dois grupos experimentais: um grupo permaneceu em ambiente convencional, enquanto o outro foi exposto à infecção por Schistosoma mansoni através da exposição percutânea a 30 cercárias. A evolução da infecção foi monitorada por meio da detecção de ovos do parasito nas fezes e posteriormente confirmado por digestão hepática utilizando KOH (hidróxido de potássio) (Doenhoff et al., 1978; Dunne et al., 1991; Cooke et al., 1999).

Além disso, ovos de *S. mansoni* obtidos de fígados infectados foram utilizados para injeções intraperitoneais em camundongos NOD fêmeas com idade entre 4 e 5 semanas, seguindo protocolos previamente estabelecidos (Boros; Warren, 1970; Boctor et al., 1979). Nos experimentos, os camundongos receberam semanalmente 10.000 ovos, distribuídos de forma alternada entre vivos e congelados, enquanto o grupo controle foi tratado exclusivamente com PBS estéril, conforme descrito por Cooke et al. (1999).

A resposta imunológica foi analisada por meio de ensaios imunoenzimáticos para detecção de anticorpos anti-insulina. As placas foram previamente revestidas com insulina bovina, e os anticorpos secundários utilizados incluíram IgM, IgG e IgA anti-camundongo conjugados com fosfatase alcalina. Os resultados foram expressos em densidade óptica a 410 nm, utilizando-se o soro de camundongos não NOD como referência (Cooke et al., 1999).

Após o término do experimento, os pâncreas dos camundongos foram removidos, fixados em formalina, incluídos em parafina e submetidos à análise histológica com coloração de hematoxilina e eosina, para avaliar possíveis alterações pancreáticas (Cooke et al., 1999).

4.2 Regulação Imunológica por Células Treg

A introdução de ovos intravenosos por vermes fêmeas provoca uma alteração na resposta imunológica do hospedeiro para um perfil TH2, um fenômeno ligado à indução de células dendríticas (DC) com propriedades supressoras e à ativação alternativa de macrófagos (MΦ) (Reys, 2007). Apesar de pesquisas in vitro terem demonstrado que as DC condicionadas por parasitos mantêm um fenótipo imaturo e

estimulam uma resposta TH2 in vivo (MacDonald, 2002), a maior parte dos estudos não foi capaz de identificar alterações fenotípicas evidentes nas DC. Contudo, evidências indicam que a exposição a antígenos solúveis de ovos de *S. mansoni* diminui a habilidade das células dendríticas (DC) de *S. mansoni* de secretar mediadores inflamatórios em resposta à estimulação de receptores Toll-like (TLR) (Zaccone et al., 2003; Troitten et al., 2004; Van Liempt, 2007; Pearce et al., 2006; Zaccone 2009).

As células T reguladoras (Treg) Foxp3+ expressam uma função crucial na modulação da resposta imune a infecções por helmintos (Baumgart et al., 2006; Taylor et al., 2006; McKee; Pearce, 2004; Layland et al., 2007) e na prevenção de doenças autoimunes (Sakaguchi, 2004). O envolvimento das Treg na fase de deposição de ovos da infecção por *S. mansoni* é essencial para a supressão da patologia TH1, permitindo, ao mesmo tempo, uma resposta TH2 equilibrada (Taylor et al., 2006; McKee; Pearce, 2004; Layland et al., 2007). No entanto, ainda não se entende corretamente a conexão entre os efeitos do SEA nas DC e a funcionalidade das Treg ainda não foi totalmente elucidada (Zaccone et al., 2009).

Em estudos com o modelo murino de diabetes autoimune tipo 1, utilizando camundongos NOD, observou-se que tanto a infecção ativa por *Schistosoma mansoni* quanto a exposição ao antígeno solúvel de ovos (SEA) proporcionam uma proteção prolongada contra o desenvolvimento da doença (Zaccone et al., 2003). Essa proteção está relacionada ao aumento da frequência e da ativação de células T reguladoras Foxp3+ (Treg), que inibem a progressão do diabetes nesses animais (Brode et al., 2006; Peng et al., 2004). A indução dessas Treg Foxp3+ depende, em grande medida, da apresentação de antígenos por células dendríticas imaturas em um microambiente rico em citocinas como IL-10, IL-2 e TGF-β, o que favorece sua expansão e ativação, modulando a resposta imune do hospedeiro (Granucci, 2003).

4. 3 Modelos Animais e Indução de Doenças Metabólicas

Foram utilizados (200) duzentos camundongos machos, livres de parasitos e com idades entre 4 e 5 semanas, foram adquiridos do Instituto de Pesquisa Theodor Bilharz, no Egito. Os animais, com peso variável entre 20 e 25 g, foram mantidos em gaiolas com temperatura controlada (22 ± 2 °C), umidade relativa de 55% ± 10% e ciclo de luz de 12 horas. Todos os procedimentos seguiram as normas estabelecidas

para o uso ético de animais em pesquisa experimental (Hulstijn et al., 2011; Amer et al., 2023).

A infecção parasitoria foi provocada pela exposição dos camundongos a cercárias de *S. mansoni*, adquiridas de caracóis *Biomphalaria alexandrina* infectados, que foram fornecidos pela Unidade Biológica do Instituto de Pesquisa Theodore-Bilharz (Peters; Warren, 1970; Amer et al. , 2023).

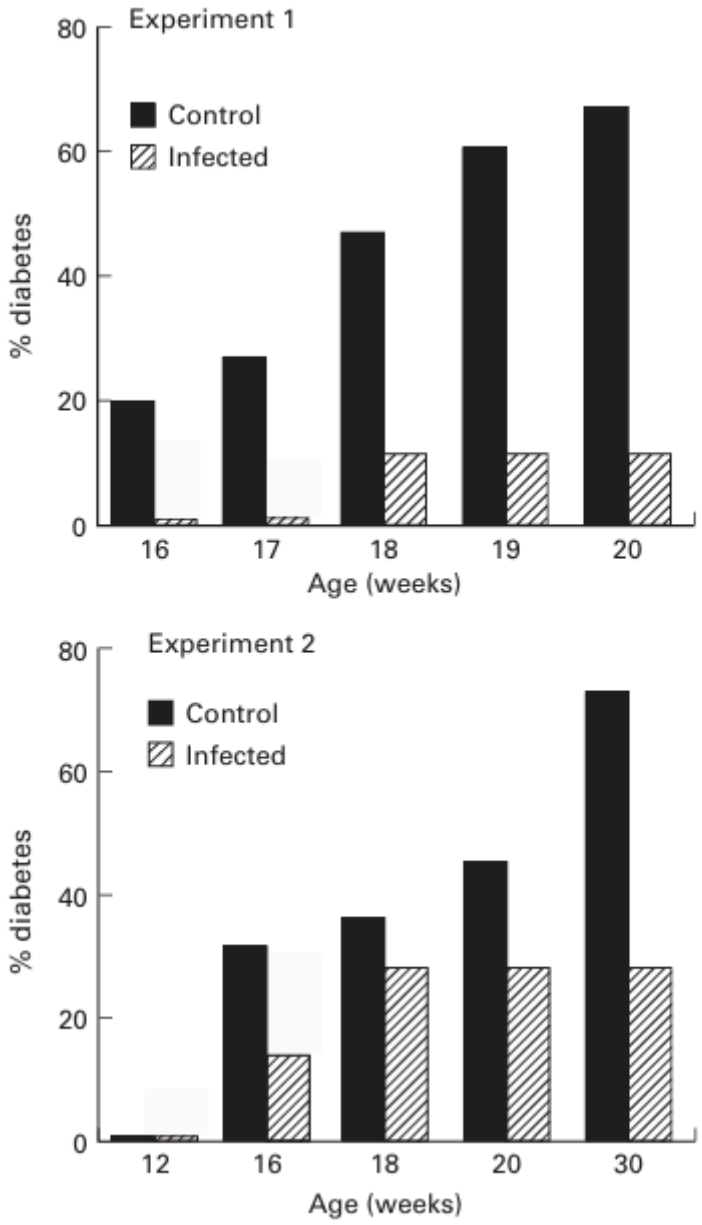
4.4 - Resultados

4.5 - Principais resultados das pesquisas com camundongos NOD infectados por *S. mansoni*

Foram realizados dois experimentos independentes, no primeiro experimento, 16 camundongos fêmeas NOD, com idades entre 6 e 7 semanas, foram submetidos à inoculação intraperitoneal de 50 cercárias. Já no segundo experimento, 20 camundongos fêmeas, com idades entre 5 e 6 semanas, foram infectados por via percutânea com 30 cercárias. A eficácia da infecção foi avaliada por meio da detecção de ovos de *S. mansoni* nas fezes. Contudo, no primeiro experimento, alguns animais não apresentaram sinais de infecção, evidenciado pela ausência de ovos nas fezes e, posteriormente, pela análise histológica hepática. Esses indivíduos foram, portanto, excluídos da análise final (Cooke et al., 1999).

Em ambos os experimentos, foi observado que a infecção por *S. mansoni* reduziu significativamente a incidência espontânea de IDDM (P = 0,024 e P = 0,012 para os Experimentos 1 e 2, respectivamente) (Figura 1) (Cooke et al., 1999).

Figura 1. O efeito da infecção por *S. mansoni* na incidência espontânea de IDDM em camundongos NOD.

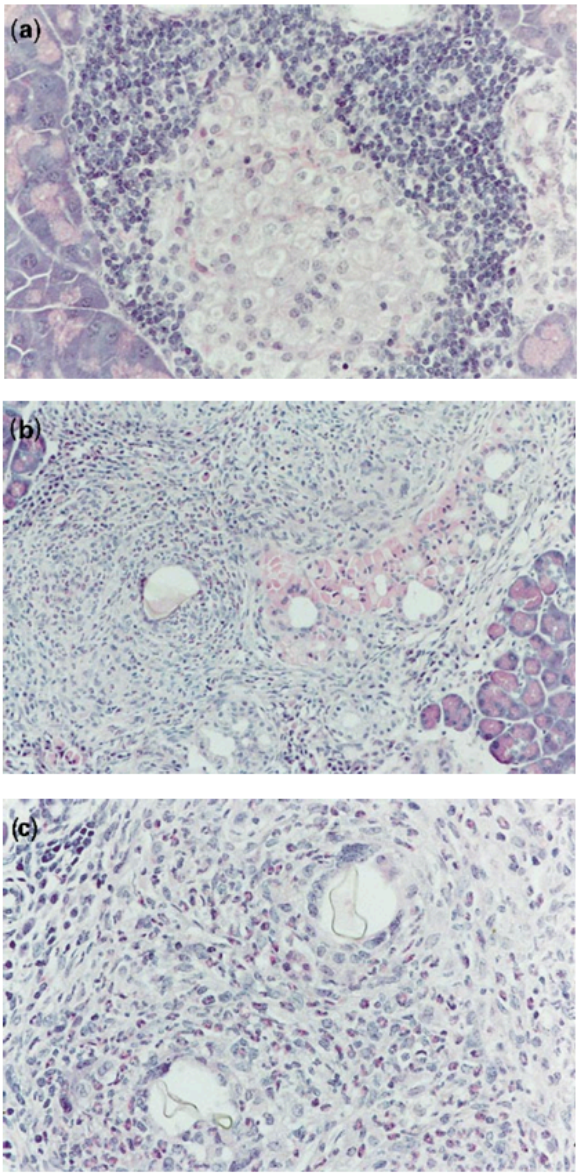


Autor: Cooke et al., 1999

Os camundongos NOD começam a desenvolver espontaneamente um infiltrado mononuclear no pâncreas a partir das quatro semanas de idade. Inicialmente, essa infiltração se concentra ao redor das ilhotas pancreáticas (peri-ilhota). No entanto, por volta das dez semanas de idade, especialmente nas

fêmeas, o infiltrado passa a se tornar intra-ilhota, resultando na destruição das células beta e no desenvolvimento de Diabetes Tipo 1 (IDDM). Considerando que as fêmeas deste estudo foram inoculadas em um momento em que o infiltrado peri-ilhota já havia se estabelecido, surgiu o interesse em investigar se esse infiltrado tinha se dissipado. Nos camundongos que receberam proteção, os infiltrados peri-ilhota permaneceram claramente visíveis (Figura 2) (Cooke et al., 1999).

Figura 2- Infiltração pancreática em camundongos NOD e o desenvolvimento de granulomas em resposta à infecção por *S. mansoni.*



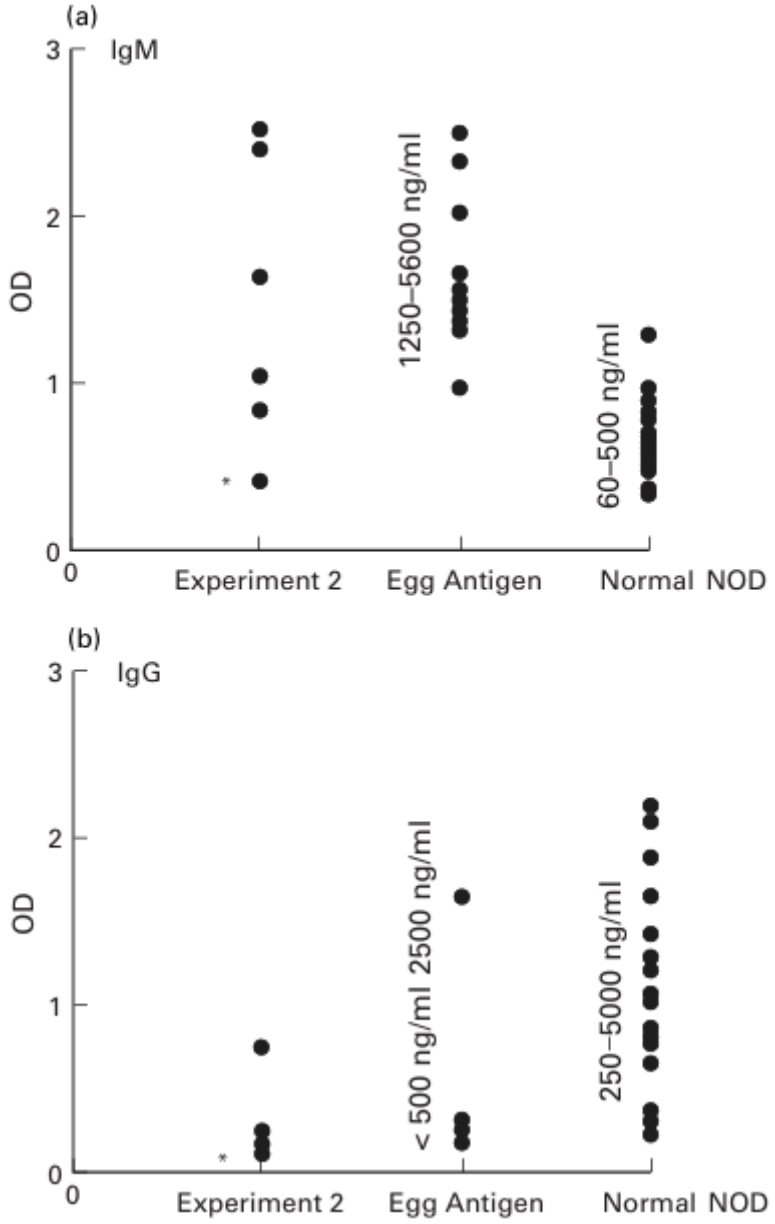
Autor: Cooke et al., 1999

4. 6 A influência da infecção por *S. mansoni* no desenvolvimento espontâneo de autoanticorpos contra insulina em camundongos NOD

Os autoanticorpos contra a insulina surgem de forma espontânea tanto em camundongos NOD quanto em humanos pré-diabéticos. Investigações anteriores mostraram que, nos camundongos NOD, a transição dos autoanticorpos da classe IgM para IgG está relacionada à predisposição para o desenvolvimento de Diabetes Melito Tipo 1 (IDDM). Em contrapartida, linhagens transgênicas que são protegidas contra o IDDM conseguem preservar os autoanticorpos IgM indefinidamente (Hutchings et al. , 1997; Cooke et al. , 1999).

As Figuras 3a e 3b ilustram o perfil normal dos autoanticorpos IgM e IgG, respectivamente, em camundongos NOD com 5 meses de idade. Foram analisadas amostras de soro de camundongos infectados com *S. mansoni* para verificar a presença de autoanticorpos contra insulina e determinar a classe desses anticorpos. Os resultados mostraram que os camundongos infectados exibiam predominantemente autoanticorpos do isotipo IgM (Figura 3) (Cooke et al. , 1999).

Figura 3: Incidência espontânea de autoanticorpos anti-insulina em camundongos NOD



Autor: Cooke et al., 1999

A infecção por S. *mansoni* bloqueou a mudança de classe dos anticorpos anti-insulina, um processo que geralmente acontece na maioria dos camundongos NOD à medida que avançam para a fase clínica do diabetes. A ausência da resposta do tipo IgG indica que a principal causa pode estar na deficiência de ativação das células T responsáveis pela troca de classe, e não necessariamente no desencadeamento de uma resposta TH2 (Cooke et al., 1999).

4. 7 Antígenos dos ovos previnem IDDM em camundongos NOD

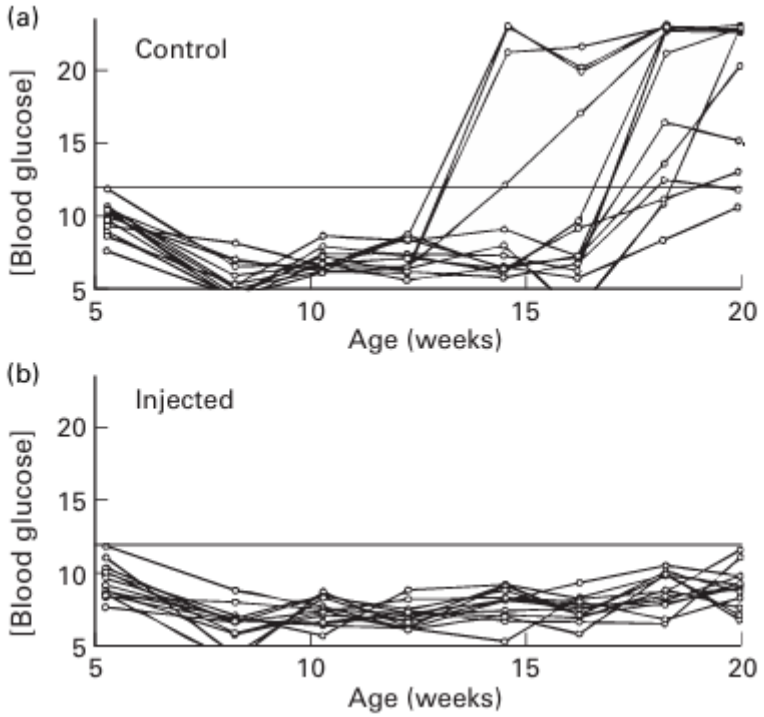
A infecção por *S. mansoni* está ligada a uma resposta nas células TH1 inicialmente, que é seguida por uma intensa resposta TH2, causada pelos antígenos dos ovos do parasito. Geralmente, a produção dos ovos começa aproximadamente cinco semanas após a infecção inicial (Cooke et al. , 1999).

Como as camundongas NOD utilizadas nos experimentos foram infectadas a partir da quinta semana de vida, é razoável supor que até a décima semana de idade, elas não tinham entrado em contato com os antígenos dos ovos. Nesse ponto, é provável que algumas delas já estivessem começando a desenvolver diabetes (Cooke et al. , 1999).

Para separar a infecção da exposição aos antígenos dos ovos e além disso, para apresentar os antígenos em uma fase anterior, injetamos ovos de *S. mansoni* em camundongos NOD com cinco semanas e monitoramos como isso afetava o avanço para IDDM. A quantidade de ovos administrados foi a mesma que seria encontrada em uma infecção natural, de acordo com os padrões observados nos experimentos (Figura 1 e Figura 2) (Cooke et al. , 1999).

A Figura 4 ilustra que o aparecimento de IDDM foi totalmente bloqueado. Ademais, a resposta habitual de IgG à insulina foi também reduzida nos camundongos NOD que receberam injeções de ovos de *S. mansoni* (Figura 4).

Figura 4: O efeito da injeção de ovos de *S. mansoni* na incidência espontânea de IDDM em camundongos NOD



Autor: Cooke et al., 1999

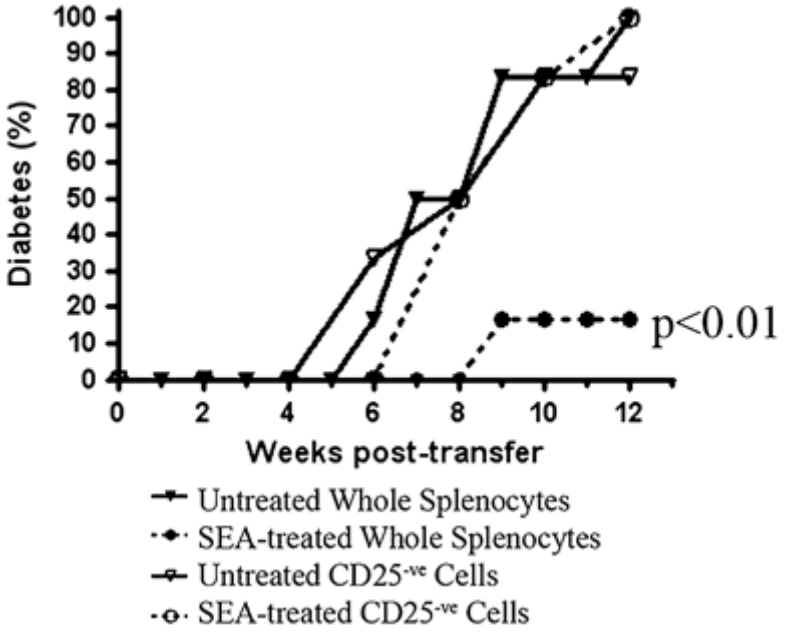
4.8 Treg

Para explorar a função das células T regulatórias (Treg) na proteção contra diabetes provocado por antígenos de *S. mansoni*, realizamos experimentos de transferência de células adotivas. Usamos a técnica de remoção de células T CD25+ por meio de classificação de fluxo em esplenócitos de camundongos NOD que receberam tratamento com SEA, os quais recuperaram a capacidade de transmitir diabetes para os receptores NOD. scid (Figura 5) (Zaccone et al. , 2003)

Entretanto, a remoção de células T CD25+ dos esplenócitos tratados com SWA não recuperou essa capacidade. Em um segundo teste, foi transferida células CD4+ CD25− purificadas, que foram isoladas usando MACS da Miltenyi, e encontramos resultados que foram compatíveis com os experimentos de remoção por classificação de fluxo (células CD4+ CD25− não tratadas transmitiram diabetes em 100% dos casos, enquanto células CD4+ CD25− de camundongos tratados com SEA transmitiram em 75%. Esses dados indicam que existem mecanismos

diferentes de proteção entre SEA e SWA, ressaltando um possível papel das Treg na prevenção do diabetes em camundongos NOD tratados com SEA, mas não com SWA (Zaccone et al. , 2009).

Figura 5: Transferência adotiva de esplenócitos NOD para receptores NOD.scid



Autor: Zaccone et al., 2003

Em pesquisas com células T CD4+ CD44− CD25− de camundongos NOD ingênuos como alvos e células dendríticas da medula óssea (BMDC) atuando como células apresentadoras de antígeno (APCs), verificou-se que o SEA promoveu a formação de Treg Foxp3+ (Figura 6A) (Zaccone et al. , 2003).

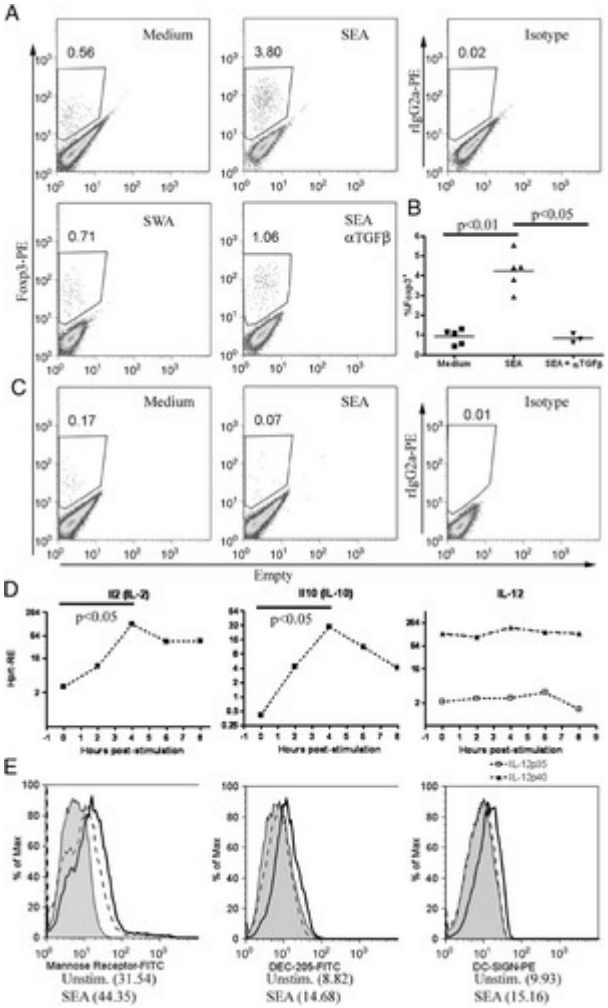
Esta atuação foi dependente de TGF-β, já que sua neutralização diminuiu a expressão de Foxp3 (Figura 6B). Por outro lado, o SWA não causou aumento na expressão de Foxp3 (Figura 6A). Os resultados foram consistentes em vários testes, mostrando que o SEA induz células T Foxp3+ em camundongos NOD. Em contraste, células de C57BL/6 cultivadas nas mesmas condições não apresentaram células T Foxp3+ (Figura 6C) (Zaccone et al. , 2003).

Não foi observado um aumento na produção de TGF-β por BMDC NOD expostas ao SEA, mas identificamos uma regulação positiva na expressão de IL-10 e IL-2 em resposta ao SEA (Figura 6D). Adicionalmente, a expressão de marcadores

de superfície como MR, DEC-205 e DC-SIGN aumentou em BMDC tratadas com SEA (Figura 6E), sugerindo que esses receptores desempenham um papel na endocitose de SEA por DC humanas (Zaccone et al. , 2009).

Pesquisas anteriores indicaram que o SEA não impacta a expressão de CD80, CD86 e MHC classe II em BMDC, (Zaccone et al. , 2003; Pearce et al., 2006) mas diferenças na liberação de citocinas foram notadas quando BMDC foram coestimuladas com SEA e LPS (Zaccone et al. , 2003).

Figura 6: Ensaio de polarização de células T ingênuas estimuladas com antígenos de *S. mansoni*



Autor: Zaccone et al., 2003

O *Schistosoma mansoni* possui um gene que codifica uma proteína semelhante à citocina transformadora do crescimento beta (TGF-β), e os impactos

observados podem estar ligados à sua presença no antígeno solúvel do ovo (Antígeno Solúvel do Ovo – SEA). Entretanto, a presença de TGF-β no SEA não foi confirmada por testes ELISA ou através de dois bioensaios diferentes. Além do mais, embora a indução de colágeno mediada por TGF-β seja um evento conhecido da esquistossomose (Verrecchia, 2007), neste estudo, o SEA não resultou em um aumento na expressão dos colágenos I e III em fibroblastos humanos, o que sugere que o TGF-β ativo do parasito pode não estar presente (Zaccone et al. , 2009).

Pesquisas anteriores feitas em laboratório sugerem que o SEA não modifica a expressão dos marcadores de superfície CD80, CD86 e MHC classe II em células dendríticas que vêm da medula óssea (Células Dendríticas Derivadas da Medula Óssea – BMDC) (Zaccone et al. , 2003; Pearce et al. , 2006). Contudo, diferenças funcionais foram notadas na liberação de citocinas quando as BMDC foram cultivadas com SEA em conjunto com lipopolissacarídeo (LPS) (Zaccone et al. , 2003).

Para aprofundar essa análise, foi examinado um conjunto mais vasto de marcadores de superfície em BMDC e descobrimos que a estimulação em laboratório com SEA causou um aumento pequeno, mas constante, na expressão dos receptores do tipo lectina C (Receptores de Lectinas Tipo C – CLR) (Zaccone et al. , 2009).

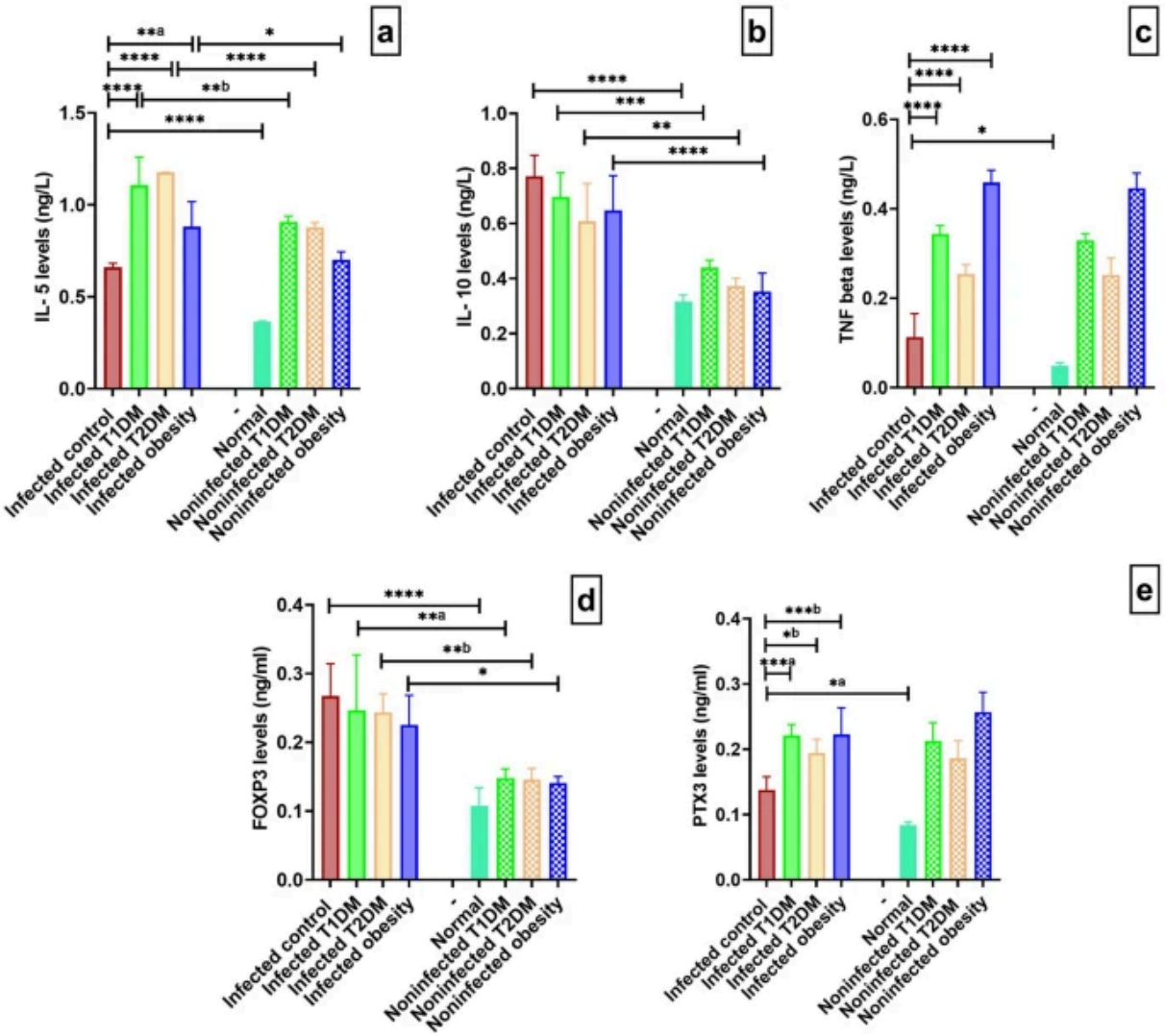
Foi perceptível um aumento na expressão de receptores como o receptor de manose (Receptor de Manose – MR), DEC-205 e DC-SIGN em BMDC que foram expostas ao SEA (Figura 6E). Pesquisas mostraram que células dendríticas humanas reconhecem e internalizam o SEA, pelo menos em parte, interagindo com MR e DC-SIGN (Van Liempt et al. , 2007). De acordo com estudos anteriores, não encontramos mudanças na expressão dos marcadores CD80, CD86, MHC classe II ou CD40 após a exposição ao SEA (Zaccone et al. , 2009).

4.9 Parâmetros Imunológicos

A análise dos níveis de interleucina-5 (IL-5) mostrou um aumento considerável no grupo controle infectado em comparação ao grupo controle normal (negativo). Ao fazer a comparação entre os grupos de diabetes mellitus tipo 1 (DM1), diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e obesidade com o grupo controle infectado, foi notado um aumento significativo em todos os três modelos. Ademais, dentro de cada modelo

patológico (DM1, DM2 e obesidade), os grupos infectados mostraram níveis de IL-5 que eram significativamente mais altos do que os grupos respectivos que não estavam infectados (Figura 7) (Amer et al. , 2023).

Figura 7: Marcadores imunológicos medidos em grupos infectados e não infectados



Autor: Amer et al., 2023

Medição de marcadores imunológicos nos grupos infectados e não infectados:

(a) níveis de interleucina-5 (IL-5) (ng/L);

(b) níveis de interleucina-10 (IL-10) (ng/L);

(c) níveis de fator de necrose tumoral beta (TNF-β) (ng/L);

(d) níveis de forkhead box P3 (FOXP3) (ng/ml);

(e) níveis de pentraxina 3 (PTX3) (ng/ml).

Significância estatística: P < 0,05 (*); P < 0,01 (*); **P < 0,001 (***); *P* < 0,0001 (****). (n = 5 por grupo). (Amer et al. , 2023).

Os níveis de interleucina-10 (IL-10) mostraram um aumento significativo no grupo controle infectado quando comparado ao grupo controle normal. Entretanto, não se encontraram diferenças estatisticamente relevantes entre os grupos infectados (DM1, DM2 e obesidade) em relação ao grupo controle infectado (P > 0,05). Por outro lado, em cada modelo experimental, os grupos infectados exibiram níveis de IL-10 que foram significativamente mais altos que os grupos não infectados correspondentes (Figura 7b) (Amer et al. , 2023).

A análise dos níveis de fator de necrose tumoral beta (TNF-β) indicou um aumento significativo no grupo controle infectado em comparação ao grupo controle normal. Além disso, os grupos infectados de DM1, DM2 e obesidade tiveram níveis de TNF-β que foram significativamente mais altos que os do grupo controle infectado (Figura 7c). No entanto, em cada modelo (DM1, DM2 e obesidade), não se notaram diferenças estatísticas significativas entre os grupos infectados e seus respectivos controles não infectados (P > 0,05) (Amer et al. , 2023).

Quanto à expressão de FOXP3, os níveis foram significativamente maiores no grupo controle infectado em comparação ao grupo controle normal. No entanto, não se encontraram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos infectados (DM1, DM2 e obesidade) e o grupo controle infectado (P > 0,05). Dentro de cada modelo experimental, foi observado um aumento significativo dos níveis de FOXP3 nos grupos infectados em comparação aos grupos não infectados correspondentes (Figura 7d). (Amer et al. , 2023).

Por último, os níveis de pentraxina 3 (PTX3) foram significativamente mais altos no grupo controle infectado em relação ao grupo controle normal. Além disso, os grupos infectados de DM1, DM2 e obesidade apresentaram níveis de PTX3 que foram significativamente mais elevados quando comparados ao grupo controle infectado (Figura 7e). Todavia, na análise dos modelos experimentais, não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos infectados e seus respectivos grupos não infectados (P > 0,05) (Amer et al. , 2023).

5 Discussão

5. 1 Efeito da Esquistossomose na Suscetibilidade a Infecções e no Desenvolvimento do Diabetes Tipo 1

A esquistossomose foi investigada pelo seu possível papel na redução da suscetibilidade a infecções que dependem de uma resposta imune TH1 protetora. No começo, a resposta imune ao *Schistosoma mansoni* é caracterizada por um perfil TH1 contra antígenos larvais, que posteriormente é substituído por uma resposta TH2 direcionada aos antígenos dos ovos (Grzych et al., 1992).

A interação prolongada com esses antígenos desencadeia a produção de IL-4, IL-5 e IL-10 e a redução a produção de IFN-γ (Vella; Pearce, 1992). Estudos demonstraram que a infecção pelo *S. mansoni* pode desviar a resposta imune, reduzindo a resposta TH1 frente a outros desafios imunológicos (Actor et al., 1993, 1994; Curry et al., 1995; Cooke et al., 1999)

O desenvolvimento do diabetes tipo 1 (DM1) em camundongos NOD (Non-Obese Diabetic) tem sido relacionado a uma resposta imune do tipo TH1, como evidenciado por experimentos de transferência da doença por clones TH1, mas não por clones TH2 (Healey et al., 1995; Katz et al., 1995). Citocinas como IL-12 aceleram a progressão da doença, enquanto IL-4 e IL-10 exercem efeito inibitório (Rapaport et al., 1993; Pennline et al., 1995; Tremblay et al., 1995).

Em camundongos NOD e em humanos, o DM1 é resultado da ação combinada de múltiplos genes e da influência de elementos ambientais (Wicker et al., 1995). Embora certos microrganismos possam precipitar o DM1 por mimetismo antigênico ou tropismo por células β pancreáticas (Szopa et al., 1993; Atkinson; MacLaren, 1994; Pennline et al., 1995; Wicker et al., 1995), infecções também podem exercer efeito protetor.

Um exemplo são os camundongos NOD criados em ambiente livre de patógenos que apresentam maior incidência da doença (Ohsugi; Kurosawa, 1994), e a infecção experimental com micobactérias inibe a ocorrência do DM1 nesses camundongos (Harada et al., 1990).

A manifestação desse efeito não exige a exposição a micobactérias vivas, uma vez que micobactérias inativadas também são capazes de modificar a incidência do DM1, possivelmente por alterar o perfil da resposta imune de TH1 para

TH2 (Sadelain et al., 1990; Yagi et al., 1991; Baxter et al., 1994; Shehadeh et al., 1994; Cooke et al., 1999).

As evidências sugerem que infecções por parasitos, além das bactérias, exercem influência sobre o desenvolvimento do DM1. O efeito protetor da infecção pelo *S. mansoni* pode ser explicado pela indução de um perfil de resposta TH2. Um pesquisa demonstrou que a administração oral de insulina em camundongos NOD induziu linfócitos T com perfil TH2, efeito que foi potencializado pela administração concomitante do antígeno solúvel do ovo de *S. mansoni* (SEA) (Maron et al., 1998).

Pesquisas anteriores apontaram que a tolerância oral à insulina tem potencial para atrasar o surgimento do DM1 em camundongos NOD. No entanto, os impactos do SEA sozinho ou associado à insulina sobre essa condição não foram explorados (Maron et al., 1998). Embora a resposta TH2 aos antígenos do ovo pudesse facilitar a mudança de isotipo dos autoanticorpos anti-insulina, os camundongos NOD pré-diabéticos não infectados já apresentam predominantemente autoanticorpos IgG1, com pouca contribuição de IgG2a e IgG2b (Hutchings et al., 1997).

Em camundongos infectados, a ausência de autoanticorpos do tipo IgG indica que a troca de classe de IgM para IgG requer a ativação de células T no contexto do processo diabetogênico, o qual foi suprimido pela infecção helmíntica (Cooke et al., 1999).

Um efeito similar da infecção por *S. mansoni* foi identificado na resposta imune à mioglobina de cachalote, em que a infecção não favoreceu a produção de IgG1, mas suprimiu a geração de todos os isótipos de anticorpos (Actor et al., 1994). Assim, embora o antígeno do ovo favoreça uma resposta TH2, outros mecanismos podem estar envolvidos na proteção contra o DM1 (Cooke et al., 1999).

Pesquisas relataram que os progenitores mieloides da medula óssea de camundongos NOD exibem respostas comprometidas a citocinas envolvidas no crescimento e diferenciação celular, como a IL-3 e o fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos. (GM-CSF) e IL-5 (Langmuir et al., 1993). Considerando que a IL-5 é essencial para a diferenciação de eosinófilos e é induzida por antígenos do ovo de *S. mansoni*, essa deficiência poderia afetar a resposta TH2. Porém, a presença de granulomas intensamente infiltrados por eosinófilos no fígado e no pâncreas dos camundongos infectados sugere que a sinalização periférica mediada por IL-5 não está prejudicada. A presença de granulomas no pâncreas poderia promover um microambiente local com predominância TH2. Contudo, camundongos

que permaneceram protegidos do DM1 após a injeção intraperitoneal de ovos isolados não desenvolveram granulomas pancreáticos, indicando que essas estruturas não são indispensáveis para a prevenção da doença (Cooke et al., 1999)

A constatação do aumento na expressão de IL-2 e IL-10 mediada pelo antígeno solúvel do ovo de *Schistosoma mansoni* (SEA) em células dendríticas derivadas de medula óssea (BMDC) sugere um possível mecanismo de suporte ao desenvolvimento de células T reguladoras (Treg) in vitro. As células Treg Foxp3+ apresentam uma dependência excepcional de IL-2 para sua manutenção e função (Fontenot et al., 2005).

A ausência de produção de TGF-β pelas BMDC indica que os efeitos diretos do SEA sobre as células T desempenham um papel central, destacando a importância da interação entre células apresentadoras de antígeno (APC) condicionadas pelo SEA e as células T. É possível que essa sinergia entre as APC de camundongos NOD e a resposta das células T ao SEA seja essencial para a indução da expressão de Foxp3. Dado esse contexto e considerando o efeito antiproliferativo direto do SEA em células T isoladas, investigamos mais detalhadamente seu impacto sobre células T purificadas. Os resultados demonstraram um aumento na expressão de TGF-β e da integrina β8, um ativador de TGF-β, em células T CD4+, sugerindo uma maior capacidade de ativação do TGF-β no ponto de contato da sinapse imunológica (Wipff; Hinz, 2008).

A interleucina-5 (IL-5) é uma citocina fundamental para promover a diferenciação, manutenção e longevidade dos eosinófilos no sangue e nos tecidos, atuando na inibição da apoptose e na indução de sua ativação funcional. (Ramirez, 2018). Estudos demonstram que camundongos knockout para IL-5, quando infectados com Schistosoma mansoni, apresentam granulomas completamente desprovidos de eosinófilos, menores e com menor fibrose em comparação com animais selvagens (Remain, 2006; Amer et al., 2023).

Foi constatado níveis elevados de IL-5 em todos os grupos com comorbidades, quando comparados ao grupo controle. O antígeno solúvel do ovo de *S. mansoni* demonstrou potencial na prevenção do diabetes em camundongos NOD, promovendo respostas imunológicas do tipo TH2 e Treg (Ei-Wakil, 2002; Amer et al., 2023).

Distúrbios metabólicos estão associados a respostas inflamatórias mediadas por células TH1, células TH17 e macrófagos classicamente ativados (CAMs).

Todavia, a infecção por Schistosoma em camundongos com diabetes tipo 2 (T2DM) induz um deslocamento do equilíbrio imunológico para um perfil anti-inflamatório, favorecendo a ativação de células TH2, células Treg e macrófagos alternativamente ativados (AAMs), conforme relatado por Tang et al. (Tang et al., 2018; Amer et al., 2023).

5. 2 Impactos Morfofuncionais no Pâncreas e Modulação Imunológica em Situação de Comorbidade

A relação entre esquistossomose e diabetes tipo 1 (DM1) pode resultar em modificações relevantes na estrutura do pâncreas, afetando tanto sua parte endócrina quanto exócrina. Em um estudo com camundongos (SW), constatou-se que a infecção pelo *Schistosoma mansoni* em sua fase aguda induz a formação de granulomas e o acúmulo de colágeno no pâncreas, o que pode contribuir para um aumento na massa desse órgão (Goes et al., 2025). Esse resultado contrasta com as informações geralmente encontradas na literatura sobre DM1 isoladamente, onde é comum observar uma diminuição da massa pancreática (Amiri et al., 2018; Mohapatra et al., 2016).

Posteriormente, pesquisas demonstraram que tanto o grupo apenas diabético quanto o grupo com comorbidade (diabetes + infecção) apresentaram redução no número e na área dos islotes pancreáticos, reforçando a característica da destruição das células β nas fases iniciais da doença (Alexandre-Heymann et al., 2019; Seiron et al., 2019; Goes et al., 2025). A infecção por *S. mansoni* aparentemente não impediu esse dano, porém, modificou o perfil inflamatório local, aumentando o infiltrado inflamatório no tecido pancreático, o que pode estar relacionado à resposta imune mista (TH1/TH2) desencadeada pelo parasito (Rutitzky et al., 2001; Goes et al., 2025).

Na resposta imune induzida pela esquistossomose, inicialmente há um predomínio de citocinas pró-inflamatórias, que subsequente são trocadas por uma resposta regulatória do tipo TH2, a qual pode ter um papel protetor contra doenças autoimunes como o DM1, especialmente pela produção de IL-10 (El-Gebaly et al., 2019). No entanto, em relação à comorbidade, o estado inflamatório crônico do diabetes pode comprometer essa resposta regulatória, exacerbando o dano tecidual (Glaubitz et al., 2022).

Um aspecto importante a ser destacado, é a presença de granulomas e fibrose pancreática, que ocorrem até mesmo na fase aguda da infecção, afetando significativamente o funcionamento da porção exócrina do pâncreas. A esquistossomose parece provocar a ativação das células estelares pancreáticas (PSCs), relacionada à remodelação do tecido, um fenômeno que também foi observado em modelos de diabetes mellitus tipo 1 (Hrabák et al. , 2021; Murtaugh; Keefe, 2015; Goes et al. , 2025). Essas alterações estruturais, como a rarefação acinar e a obstrução dos ductos pancreáticos devido a infiltrados inflamatórios, podem prejudicar a secreção de enzimas digestivas (Battaglia; Atkinson, 2015).

Embora os estudos revisados demonstrem consistentemente que a infecção por *S. mansoni* atenua a progressão do diabetes em camundongos NOD, é importante notar que alguns estudos apresentam limitações metodológicas, como o tamanho amostral reduzido ou a falta de um grupo controle adequado. Além disso, a generalização desses resultados para humanos deve ser feita com cautela, uma vez que os modelos animais nem sempre reproduzem fielmente a complexidade das doenças humanas.

6 CONCLUSÃO

A presente revisão da literatura teve como objetivo avaliar a influência da infecção pelo parasito Schistosoma mansoni no desenvolvimento do diabetes mellitus tipo 1, analisando os mecanismos imunológicos envolvidos. Com base nos estudos analisados, observou-se que as infecções por helmintos parasitários demonstram um potencial notável na modulação do sistema imunológico, influenciando não apenas a suscetibilidade a agentes infecciosos, mas também a expressão de doenças autoimunes, como o diabetes mellitus tipo 1 (DM1).

Neste contexto, estudos publicados mostram que a infecção por *Schistosoma mansoni* induziu uma reprogramação significativa da resposta imune, promovendo um desvio para os perfis TH2 e Treg, evidenciado pelo aumento dos níveis de IL-5, IL-10 e FOXP3. Ainda que tanto a esquistossomose quanto a obesidade estejam associadas à inflamação sistêmica, a coexistência dessas condições não gerou um agravamento adicional, sugerindo uma possível ação reguladora da infecção parasitária.

Além disso, foi observado um impacto fisiológico marcante da infecção por *S. mansoni* nos parâmetros metabólicos dos modelos experimentais. Em camundongos NOD a infecção levou a uma melhora expressiva no perfil lipídico e nos níveis de glicose sanguínea, indicando um efeito direto e positivo da infecção sobre a função pancreática e a sensibilidade à insulina. Isso reforça o potencial terapêutico da imunomodulação helmíntica no contexto da resistência insulínica e do metabolismo da glicose.

Por fim, os antígenos solúveis do ovo do *S. mansoni* (SEA) mostraram-se altamente eficazes na indução de células T $CD4^+$ $CD25^+$ $Foxp3^+$. A remoção dessas células anulou completamente a proteção contra o diabetes induzida por SEA, evidenciando o papel essencial dessas células T reguladoras na prevenção da doença.

As pesquisas realizadas, em suma, destacam não apenas o potencial do SEA como agente imunomodulador, mas também, pela primeira vez, a importância crítica de sua interação direta com células T para mediar efeitos protetores. Esses resultados promissores abrem caminho para o desenvolvimento de novas terapias para o diabetes tipo 1, possivelmente através da utilização de antígenos helmínticos ou de moléculas derivadas desses antígenos para modular a resposta imune e

proteger contra a destruição das células beta pancreáticas. No entanto, mais pesquisas são necessárias para elucidar completamente os mecanismos envolvidos e para avaliar a segurança e eficácia dessas abordagens em humanos.

REFERÊNCIAS

ABDULLA, M.-H. et al. *Schistosomiasis mansoni*: novel chemotherapy using a cysteine protease inhibitor. **PLoS Medicine**, v. 4, e14, 2007.

ACTOR, J. K. et al. Helminth infection results in decreased virus specific CD8+ cytotoxic T cells and TH1 cytokine responses as well as delayed virus clearance. **Proceedings of the National Academy of Sciences USA,** v. 90, p. 948–952, 1993.

ACTOR, J. K. et al. Susceptibility of mice infected with *Schistosoma mansoni* to recombinant vaccinia virus – association of viral persistence with granuloma formation. **European Journal of Immunology**, v. 24, p. 3050–3056, 1994.

ALEXANDRE-HEYMANN, L. et al. Pancreatic islet immune cell infiltration and β-cell alterations in NOD mice. **Diabetes & Metabolism**, v. 45, n. 4, p. 326–334, 2019. https://doi.org/10.1016/j.diabet.2018.11.006.

AMER, A. S. et al. The interaction of *Schistosoma mansoni* infection with diabetes mellitus and obesity in mice. **Scientific Reports**, v. 13, p. 9417, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41598-023-36112-5. Acesso em: [coloque a data de acesso].

AMIRI, M. M. et al. Reduced pancreas volume and exocrine pancreatic function in patients with recently diagnosed type 1 diabetes. **Pancreatology**, v. 18, n. 6, p. 583–588, 2018. https://doi.org/10.1016/j.pan.2018.06.010.

ANDERSSON, J. et al. CD4+FoxP3+ regulatory T cells confer infectious tolerance in a TGF-beta-dependent manner. **Journal of Experimental Medicine**, v. 205, p. 1975–1981, 2008.

ANDRADE, Z. A. Schistosomiasis and liver fibrosis. **Parasite Immunology**, v. 31, p. 656-663, 2009.

ATKINSON, M. A.; MACLAREN, N. K. The pathogenesis of insulin dependent diabetes mellitus. **New England Journal of Medicine**, v. 331, p. 1428–1436, 1994.

BANDEIRA, Francisco; MANCINI, Marcio; GRAF, Hans. **Endocrinologia e Diabetes.** 3. ed. Rio de Janeiro: MedBook Editora, 2015. E-book. p. 814. ISBN 9786557830369. Disponível em:

https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9786557830369/. Acesso em: 22 out. 2024.

BATTAGLIA, M.; ATKINSON, M. A. The pancreas in type 1 diabetes: Mechanisms of disease and therapeutic possibilities. **Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity**, v. 22, n. 4, p. 287–292, 2015. https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000179.

BAUMGART, M.; TOMPKINS, F.; LENG, J.; HESSE, M. Naturally occurring CD4+Foxp3+ regulatory T cells are an essential, IL-10-independent part of the immunoregulatory network in *Schistosoma mansoni* egg-induced inflammation. **Journal of Immunology**, v. 176, p. 5374–5387, 2006.

BAXTER, A. G. et al. Mycobacteria precipitate an SLE-like syndrome in diabetes-prone NOD mice. **Immunology**, v. 83, p. 227–231, 1994.

BENDELAC, A. et al. Syngeneic transfer of autoimmune diabetes from diabetic NOD mice to healthy neonates. **Journal of Experimental Medicine**, v. 166, p. 823–832, 1987.

BICKLE, Q.; HELMBY, H. Lack of galectin-3 involvement in murine intestinal nematode and schistosome infection. **Parasite Immunology**, v. 29, p. 93–100, 2007.

BREUILH, L. et al. Galectin-3 modulates immune and inflammatory responses during helminthic infection: impact of galectin-3 deficiency on the functions of dendritic cells. **Infection and Immunity**, v. 75, p. 5148–5157, 2007.

BOCTOR, F. N.; NASH, T. E.; CHEEVER, A. W**.** Isolation of a polysaccharide antigen from *Schistosoma mansoni* eggs. **Journal of Immunology**, Baltimore, v. 122, n. 1, p. 39–43, 1979. Disponível em: https://journals.aai.org/jimmunol/article/122/1/39/43367/Isolation-of-a-Polysaccharide-Antigen-from. Acesso em: 7 abr. 2025.

BOROS, D. L.; WARREN, K. S. Delayed hypersensitivity-type granuloma formation and dermal reaction induced and elicited by a soluble factor isolated from *Schistosoma mansoni* eggs. **Journal of Experimental Medicine**, New York, v. 132,

n. 3, p. 488–507, 1970. DOI: https://doi.org/10.1084/jem.132.3.488. Acesso em: 7 abr. 2025.

BRODE, S.; RAINE, T.; Zaccone P.; Cooke, A. Cyclophosphamide-induced type-1 diabetes in the NOD mouse is associated with a reduction of CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells. **Journal of Immunology**, v. 177, p. 6603–6612, 2006.

CALDAS, I. R. et al. Human schistosomiasis mansoni: Immune responses during acute and chronic phases of the infection. **Acta Tropica**, v. 108, p. 109-117, 2008.

CARSON, J. P. et al. Schistosome-induced fibrotic disease: The role of hepatic stellate cells. **Trends in Parasitology**, v. 34, p. 524-540, 2018.

COLLEY, D. G.; SECOR, W. E. Immunology of human schistosomiasis. **Parasite Immunology**, v. 36, p. 347-357, 2014.

COOKE, A. et al. Infection with *Schistosoma mansoni* prevents insulin dependent diabetes mellitus in non-obese diabetic mice. **Parasite Immunology**, v. 21, p. 169-176, 1999. Disponível em: https://doi.org/10.1046/j.1365-3024.1999.00213.x.

CURRY, A. J. et al. Evidence that cytokine-mediated immune interactions induced by *Schistosoma mansoni* alter disease outcome in mice concurrently infected with *Trichuris muris*. ***Journal of Experimental Medicine***, v. 181, n. 2, p. 769–774, 1995. Disponível em: https://doi.org/10.1084/jem.181.2.769. Acesso em: 8 abr. 2025.

DOENHOFF, M. J. et al. Evidence for an immune-dependent action of praziquantel on schistosomiasis mansoni in mice. ***Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*****,** v. 81, n. 6, p. 947–951, 1987. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0035920387903609. Acesso em: 8 abr. 2025.

DUNNE, D. W.; JONES, F. M.; DOENHOFF, M. J**.** The purification, characterization, serological activity and hepatotoxic properties of two cationic glycoproteins (α1 and ω1) from Schistosoma mansoni eggs. ***Parasitology*****,** v. 103, n. 2, p. 225–236, 1991. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/001448949290218Y. Acesso em: 8 abr. 2025.

DUVALL, R. H.; DSWITT, W. An improved perfusion technique for recovering adult schistosomes from laboratory animals. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 16, p. 483–486, 1967.

EL-GEBALY, H. A. et al. Schistosoma mansoni infection modulates type 1 diabetes in mice via enhancing regulatory immune responses. **Immunobiology**, v. 224, n. 3, p. 386–394, 2019. https://doi.org/10.1016/j.imbio.2019.03.001.

EL-WAKIL, H. S. et al. Effect of Schistosoma mansoni egg deposition on multiple low doses streptozotocin induced insulin dependent diabetes. **J. Egypt. Soc. Parasitol.**, v. 32, p. 987–1002, 2002.

FERREIRA, M. U. **Parasitologia Contemporânea**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2020. E-book. p. 234. ISBN 9788527737166. Disponível em: https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788527737166/. Acesso em: 21 out. 2024.

FONTENOT, J. D. et al. A function for interleukin 2 in Foxp3-expressing regulatory T cells. **Nature Immunology**, v. 6, p. 1142–1151, 2005.

GLAUBITZ, J. et al. Diabetes mellitus and the immune system: The double-edged sword of chronic inflammation. **Clinical and Experimental Immunology,** v. 207, n. 2, p. 165–179, 2022. https://doi.org/10.1093/cei/uxab135.

GOES, L. L. et al. Impact of *Schistosoma mansoni* acute infection on pancreatic structure in a diabetic mouse model. **Parasite Immunology**, [in press], 2025.

GRANUCCI, F.; ZANONI, I.; FEAU, S.; RICCIARDI-CASTAGNOLI, P. Dendritic cell regulation of immune responses: a new role for interleukin 2 at the intersection of innate and adaptive immunity. **EMBO Journal**, v. 22, p. 2546–2551, 2003.

GRYSEELS, B. et al. Human schistosomiasis. **The Lancet**, v. 368, n. 9541, p. 1106-1118, 2006. Disponível em: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69440-3. Acesso em: 17 out. 2024.

GRYZCH, J. M. et al. Egg deposition is the major stimulus for production of TH2 cytokines in murine *Schistosoma mansoni*. **Journal of Immunology**, v. 146, p. 1322–1327, 1992.

HARADA, M.; KISHIMOTO, Y.; MAKINO, S. Prevention of diabetes and insulitis in NOD mice by a single BCG vaccination. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 8, p. 85–89, 1990.

HEALEY, D. et al. In vivo activity and in vitro specificity of CD4+ TH1 and TH2 cells derived from the spleens of diabetic NOD mice. **Journal of Clinical Investigation**, v. 95, p. 2979–2985, 1995.

HRABÁK, A. et al. Pancreatic stellate cells and their role in fibrosis and inflammation in diabetes. **Frontiers in Endocrinology,** v. 12, 2021. https://doi.org/10.3389/fendo.2021.670673.

HUTCHINGS, P. et al. The development of insulin-dependent diabetes mellitus in non-obese diabetic mice: the role of CD4+ and CD8+ cells. **Biochemical Society Transactions**, v. 19, p. 187–191, 1991.

HUTCHINGS, P. et al. The use of a non-depleting anti-CD4 monoclonal antibody to re-establish tolerance to β-cells in NOD mice. **European Journal of Immunology**, v. 22, p. 1913–1918, 1992.

HUTCHINGS, P. et al. Effect of MHC transgene expression on spontaneous insulin autoantibody class switch in non-obese diabetic mice. **Diabetes**, v. 46, p. 779–784, 1997.

HULSTIJN, M. et al. Parasitological and morphological study of *Schistosoma mansoni* and diabetes mellitus in mice. **Experimental Parasitology**, v. 129, p. 42–47, 2011.

KANE, C. M. et al. Helminth antigens modulate TLR-initiated dendritic cell activation. **Journal of Immunology**, v. 173, p. 7454–7461, 2004.

KATZ, J.; BENOIST, C.; MATHIS, D. T helper cell subsets in insulin-dependent diabetes. **Science**, v. 268, p. 1185–1188, 1995.

KULLBERG, M. C. et al. Infection with *Schistosoma mansoni* alters TH1/TH2 cytokine responses to a non-parasite antigen. **Journal of Immunology**, v. 148, p. 3264–3270, 1992.

LAWSON, J. R.; AVILSON, R. A. The survival of the cercariae of *Schistosoma mansoni* in relation to water temperature and glycogen utilization. **Parasitology**, v. 81, n. 2, p. 337-348, 1980.

LANGMUIR, P. B. et al. Bone marrow abnormalities in the non-obese diabetic mouse. **International Immunology**, v. 5, p. 169–177, 1993.

LAYLAND, L. E.; RAD, R.; WAGNER, H.; DA COSTA, C. U. Immunopathology in schistosomiasis is controlled by antigen-specific regulatory T cells primed in the presence of TLR2. **European Journal of Immunology**, v. 37, p. 2174–2184, 2007.

LUO, J. et al. Nongenetic mouse models of non–insulin-dependent diabetes mellitus. **Metabolism**, v. 47, p. 663–668, 1998.

MACDONALD, A. S.; STRAW, A. D.; DALTON, N. M.; PEARCE, E. J. Vanguard: induction of TH2 response by dendritic cells: a role for CD40. **Journal of Immunology**, v. 168, p. 537–540, 2002.

MAKINO, S**.** et al. *Breeding of a non-obese, diabetic strain of mice*. **Jikken Dōbutsu. Experimental Animals**, v. 29, n. 1, p. 1–13, 1980.

MARON, R. et al. Oral administration of schistosome egg antigens and insulin B-chain generates and enhances TH2-type responses in NOD. **Clinical Immunology and Immunopathology**, v. 87, p. 85–92, 1998.

MARTINS, M. de A. et al. **Clínica Médica, Volume 5: Doenças Endócrinas e Metabólicas, Doenças Osteometabólicas; Doenças Reumatológicas. 2. ed**. Barueri: Manole, 2016. E-book. p. 303. ISBN 9788520447758. Disponível em: https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788520447758/. Acesso em: 17 out. 2024.

MCKEE, A. S.; PEARCE, E. J. CD25+CD4+ cells contribute to TH2 polarization during helminth infection by suppressing TH1 response development. **Journal of Immunology**, v. 173, p. 1224–1231, 2004.

MILLER, B. J. et al. Both the Lyt2+ and L3T4+ T cell subsets are required for the transfer of autoimmune diabetes from nonobese diabetic mice. **Journal of Immunology**, v. 140, p. 52–58, 1988.

MOHAPATRA, S. et al. Exocrine pancreas atrophy in newly diagnosed type 1 diabetes: MRI and histopathology study. **American Journal of Roentgenology,** v. 206, n. 1, p. 129–135, 2016. https://doi.org/10.2214/AJR.15.146

MURTAUGH, L. C.; KEEFE, M. D. Pancreatic regeneration: Lessons from development. *Developmental Cell*, v. 32, n. 6, p. 537–547, 2015. https://doi.org/10.1016/j.devcel.2015.02.013.

NEVES, R. H. et al. Light and confocal microscopic observations of adult *Schistosoma mansoni* from mice fed on a high-fat diet. **Journal of Helminthology**, v. 81, p. 361–368, 2007.

OHSUGI, T.; KUROSAWA, T. Increased incidence of diabetes mellitus in specific pathogen-eliminated offspring produced by embryo transfer in NOD mice with low incidence of the disease. **Laboratory Animal Science**, v. 44, p. 386–388, 1994.

PARTRIDGE, E. A. et al. Regulation of cytokine receptors by Golgi N-glycan processing and endocytosis. **Science**, v. 306, p. 120–124, 2004.

PEARCE, E. J.; KANE, C. M.; SUN, J. Regulation of dendritic cell function by pathogen-derived molecules plays a key role in determining the outcome of the adaptive immune response. **Allergy**, v. 90, p. 82–90, 2006.

PETERS, P. A.; WARREN, K. S. A rapid method of infecting mice and other laboratory animals with *Schistosoma mansoni*: subcutaneous injection. **Journal of Parasitology**, v. 55, p. 558, 1969.

PENNLINE, K. J.; ROQUE-GAFFNEY, E.; MONAHAN, M. Recombinant human IL-10 prevents the onset of diabetes in the nonobese diabetic mouse. **Clinical Immunology and Immunopathology**, v. 71, p. 169–175, 1995.

PENG, Y.; LAOUAR, Y.; LI, M. O.; GREEN, E. A.; FLAVELL, R. A. TGF-beta regulates in vivo expansion of Foxp3-expressing CD4+CD25+ regulatory T cells responsible for protection against diabetes. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 101, p. 4572–4577, 2004.

RAMIREZ, G. A. et al. Eosinophils from physiology to disease: A comprehensive review. **Biomed. Res. Int.**, v. 2018, p. 1–28, 2018.

RAPAPORT, M. J. et al. Interleukin 4 reverses T cell proliferative unresponsiveness and prevents the onset of diabetes in nonobese diabetic mice. **Journal of Experimental Medicine**, v. 178, p. 87–97, 1993.

REIMAN, R. M. et al. Interleukin-5 (IL-5) augments the progression of liver fibrosis by regulating IL-13 activity. **Infect. Immun.**, v. 74, p. 1471–1479, 2006.

REYES, J. L.; TERRAZAS, L. I. The divergent roles of alternatively activated macrophages in helminthic infections. **Parasite Immunology**, v. 29, p. 609–619, 2007.

RUTITZKY, L. I. et al. Immunopathogenesis of schistosomiasis: Role of cytokines and chemokines. **Microbes and Infection**, v. 3, n. 13, p. 1041–1050, 2001. https://doi.org/10.1016/S1286-4579(01)01459-5.

SADELAIN, M. W. J. et al. Prevention of Type 1 diabetes in NOD mice by adjuvant immunotherapy. **Diabetes**, v. 39, p. 583–589, 1990.

SAKAGUCHI, S**.** Naturally arising CD4+ regulatory T cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses. ***Annual Review of Immunology*****,** v. 22, p. 531–562, 2004. DOI: https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.21.120601.141122.

SECOR, W. E.; SUNDSTROM, J. B. Below the belt: New insights into potential complications of HIV-1/schistosome coinfections. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 20, p. 519-523, 2007.

SEIRON, P. et al. Pancreatic islet inflammation and β-cell function in early type 1 diabetes. **Clinical Immunology,** v. 198, p. 47–53, 2019. https://doi.org/10.1016/j.clim.2018.11.008.

SHEHADEH, N. et al. Effect of adjuvant therapy on development of diabetes in mouse and man. **Lancet**, v. 343, p. 706–707, 1994.

SZOPA, T. M. et al. Diabetes mellitus due to viruses – some recent developments. **Diabetologia**, v. 36, p. 687–695, 1993.

TANG, C.-L. et al. Schistosoma infection and Schistosoma-derived products modulate the immune responses associated with protection against type 2 diabetes. **Front. Immunol.**, v. 8, p. 1990, 2018.

TAYLOR, J. J.; MOHRS, M.; PEARCE, E. J. Regulatory T cell responses develop in parallel to Th responses and control the magnitude and phenotype of the Th effector population. **Journal of Immunology**, v. 176, p. 5839–5847, 2006.

TRAVIS, M. A. et al. Loss of integrin alpha(v)beta8 on dendritic cells causes autoimmunity and colitis in mice. **Nature**, v. 449, p. 361–365, 2007.

TREMBLAY, S. et al. Interleukin 12 administration induces T helper Type 1 cells and accelerates autoimmune diabetes in NOD mice. **Journal of Experimental Medicine**, v. 181, p. 817–821, 1995.

VAN DEN BERG, T. K. et al. LacdiNAc-glycans constitute a parasite pattern for galectin-3-mediated immune recognition. **Journal of Immunology**, v. 173, p. 1902–1907, 2004.

VAN LIEMPT, I. *Navigating Borders:* **Inside Perspectives on the Process of Human Smuggling into the Netherlands**. Amsterdam: Amsterdam University Press, 2007.

VAREY, A.-M. et al. The development of insulin-dependent diabetes mellitus in non-obese diabetic mice: the role of CD4+ and CD8+ cells. **Biochemical Society Transactions**, v. 19, p. 187–191, 1991.

VELLA, A. T.; PEARCE, E. J. CD4+ TH2 response induced by *Schistosoma mansoni* eggs develops rapidly through an early, transient, Th0-like stage. **Journal of Immunology**, v. 148, p. 2283–2390, 1992.

VERRECCHIA, F.; MAUVIEL, A. Transforming growth factor-beta and fibrosis. **World Journal of Gastroenterology**, v. 13, p. 3056–3062, 2007.

WARREN, K. S.; DOMINGO, E. O**.** Granuloma formation around *Schistosoma mansoni*, *S. haematobium*, and *S. japonicum* eggs: size and rate of development, cellular composition, cross-sensitivity, and rate of egg destruction. ***American Journal of Tropical Medicine and Hygiene***, v. 19, n. 2, p. 292–304, mar. 1970.

WICKER, L. S.; TODD, J. A.; PETERSON, L. B. Genetic control of autoimmune diabetes in the NOD mouse. **Annual Review of Immunology**, v. 13, p. 179–200, 1995.

WIPFF, P. J.; HINZ, B. Integrins and the activation of latent transforming growth factor beta1 – an intimate relationship. **European Journal of Cell Biology**, v. 87, p. 601–616, 2008.

YAGI, H. et al. Possible mechanism of the preventive effect of BCG against diabetes mellitus in NOD mouse. **Cellular Immunology**, v. 138, p. 142–149, 1991.

ZACCONE P. *et al. Schistosoma mansoni* antigens modulate the activity of the innate immune response and prevent onset of type 1 diabetes. **European Journal of Immunology**, v. 33, n. 5, p. 1439-1449, 2003.

ZACCONE P. et al. *Schistosoma mansoni* egg antigens induce Treg that participate in diabetes prevention in NOD mice. **European Journal of Immunology**, v. 39, n. 4, p. 1098–1107, 2009.