[1]*Centro Universitário Nossa Senhora do Patrocínio, Itu SP, Brasil, (amandaalvesbenfica2006@gmail.com)*
[2]*Centro Universitário Nossa Senhora do Patrocínio, Itu SP, Brasil*

Resumo: A proteína MDA5 exerce papel importante na imunidade antiviral e pode participar do desenvolvimento do diabetes mellitus tipo 1 (DM1). Esta revisão reuniu estudos disponíveis no PubMed e SciELO acerca da relação entre MDA5 e autoimunidade pancreática. Os estudos indicam que a ativação dessa proteína intensifica processos inflamatórios e favorece danos às células β pancreáticas, contribuindo para a progressão do DM1.
Palavras-chave: MDA5; IFIH1; diabetes mellitus tipo 1; autoimunidade; células betas pancreáticas

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune crônica caracterizada pela destruição seletiva das células β pancreáticas produtoras de insulina, resultando em hiperglicemia dependente de insulinoterapia. A interação entre predisposição genética e fatores ambientais, especialmente infecções virais, tem sido amplamente relacionada ao desencadeamento e progressão da doença.

Nesse contexto, a proteína *melanoma differentiation-associated protein 5* (MDA5), codificada pelo gene IFIH1, destaca-se como um sensor citosólico chave por atuar no reconhecimento de RNA viral dupla fita, desencadeando respostas inflamatórias mediadas por interferons tipo I (IFN-α/β) e outras citocinas pró-inflamatórias. Polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) no gene *IFIH1* têm sido associados a alterações na função e expressão da MDA5, influenciando diretamente a susceptibilidade ao DM1 e a intensidade da resposta antiviral.

A compreensão dos mecanismos moleculares que ligam a ativação da MDA5 à destruição das células β é fundamental para elucidar a patogênese do DM1 e identificar potenciais alvos terapêuticos. (Looney et al., 2015; Lincez et al., 2015).

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura realizada por meio de busca nas bases de dados PubMed e SciELO. Foram selecionados artigos originais, revisões sistemáticas e meta-análises publicados entre 2015 e 2024, utilizando descritores como *"IFIH1", "MDA5", "type 1 diabetes", "enterovirus"* e *"antiviral innate immunity"*. Os critérios de inclusão abrangeram estudos em humanos e modelos experimentais *in vitro* e *in vivo* que investigassem a relação entre a via de sinalização da MDA5 e a autoimunidade pancreática. A extração dos dados priorizou evidências sobre associações genéticas, mecanismos inflamatórios e implicações clínicas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os estudos analisados demonstram que a ativação excessiva e sustentada da MDA5 promove aumento significativo da produção de interferons tipo I e citocinas pró-inflamatórias, como IL-1β, TNF-α e CXCL10, contribuindo para o recrutamento de células imunes ao microambiente pancretático e para a destruição das células β (Figura 1).

Além disso, polimorfismos no gene *IFIH1*, com destaque para os SNPs rs1990760 (A946T), rs3747517 (H843R) e rs2111485, foram associados tanto à susceptibilidade quanto à proteção contra o DM1, sugerindo um efeito diferencial dependente do contexto genético e da exposição viral. Evidências também relacionam infecções por enterovírus, especialmente *coxsackievirus B* (CVB), à ativação direta da MDA5 em ilhotas pancreáticas humanas, levando ao desencadeamento da autoimunidade e à expressão alterada de moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) classe I nas células β. (Sadler, 2018; Mellado et al., 2021).

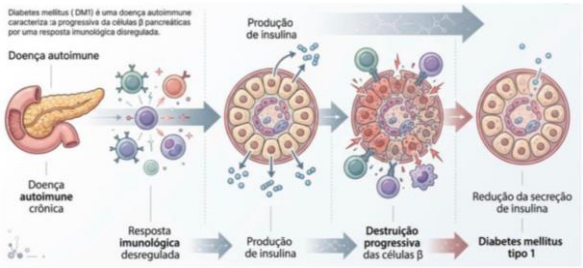

Figura 1. Representação esquemática da fisiopatologia da Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1). Fonte: Imagem criada com inteligência artificial.

CONCLUSÃO

A proteína MDA5 possui importante participação na resposta autoimune do DM1, principalmente por mediar mecanismos inflamatórios associados à resposta antiviral e à amplificação da sinalização por interferons tipo I. A caracterização dos polimorfismos do gene *IFIH1* e de seus efeitos funcionais abre perspectivas para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas e preventivas voltadas ao controle da autoimunidade pancreática, incluindo moduladores da via MDA5 e vacinas antivirais direcionadas a enterovírus. Estudos futuros são necessários para validar biomarcadores preditivos baseados no perfil genético-imune e para explorar intervenções precoces em populações de risco.

AGRADECIMENTOS

Ao Centro Universitário Nossa Senhora do Patrocínio (CEUNSP), campus Itu.

REFERÊNCIAS

LOONEY, B. M. et al. Effects of type 1 diabetes-associated IFIH1 polymorphisms on MDA5 function and expression. Current Diabetes Reports, New York, v. 15, n. 11, p. 96, 2015.

BLUM, S. I.; TSE, H. M. Innate viral sensor MDA5 and coxsackievirus interplay in type 1 diabetes development. Microorganisms, Basel, v. 8, n. 7, p. 993, 2020.

SADLER, A. J. The role of MDA5 in the development of autoimmune disease. Journal of Leukocyte Biology, Bethesda, v. 103, n. 2, p. 185-192, 2018.

NAVARRA, G. et al. Increased expression of viral sensor MDA5 in pancreatic islets and in hormone-negative endocrine cells in recent onset type 1 diabetic donors. Journal of Clinical Medicine, Basel, v. 11, n. 7, p. 1881, 2022.

KATO, H.; TAKAHASI, K.; FUGIYAMA, T. et al. Length-dependent recognition of double-stranded RNA by MDA5. *Nature*, London, v. 460, n. 7255, p. 93–97, 2009. DOI: 10.1038/nature08129.

LINCZ, L. F.; ADCOCK, I. M.; COOK, A. D. et al. IFIH1 variants and susceptibility to type 1 diabetes. *Human Molecular Genetics*, Oxford, v. 24, n. 10, p. 2734–2743, 2015. DOI: 10.1093/hmg/ddv034.

VAN RUIJVEN, M. M.; WESSELING, P. M.; VAN LEEUWEN, E. M. et al. Type I interferons in type 1 diabetes: a double-edged sword. *Diabetologia*, Berlin, v. 62, n. 10, p. 1690–1701, 2019. DOI: 10.1007/s00125-019-4950-5.

BLOMHOFF, H. K.; HANSEN, T.; RONNING, S. B. Enterovirus infection and type 1 diabetes: mechanisms of viral-induced autoimmunity. *Journal of Autoimmunity*, London, v. 72, p. 1–9, 2016. DOI: 10.1016/j.jaut.2016.05.004.