

Artigo científico

Impacto da microbiota intestinal na regulação imunológica: mecanismos de interação e consequências da disbiose

Impact of the intestinal microbiota on immune regulation: mechanisms of interaction and consequences of dysbiosis

Impacto de la microbiota intestinal en la regulación inmunitaria: mecanismos de interacción y consecuencias de la disbiosis

Adjane Pereira Jacó¹ e Adriana Pereira Jacó²

¹Médica formada pelo Centro Universitário Santa Maria, Cajazeiras, Paraíba. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7213-7434>. E-mail: adj.medic@gmail.com;

²Graduada em Medicina pela Faculdade Estácio de Juazeiro do Norte, Juazeiro do Norte, Ceará. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4202-4249>. E-mail: adrianapereirajaco8@gmail.com.

Resumo - A microbiota intestinal humana, composta por trilhões de microrganismos, desempenha um papel crucial na homeostase corporal e na saúde do hospedeiro. A barreira intestinal, formada por junções celulares e o microbioma, é vital para manter a integridade do intestino e prevenir doenças. O desequilíbrio na microbiota pode afetar não apenas a saúde intestinal, mas também a resposta imunológica e o desenvolvimento de doenças autoimunes e inflamatórias. O objetivo deste estudo é analisar como a composição e a diversidade da microbiota intestinal influenciam a regulação do sistema imunológico e a saúde do hospedeiro, explorando os mecanismos pelos quais um microbioma equilibrado promove uma função imunológica saudável e como a disbiose pode contribuir para condições inflamatórias e doenças autoimunes. Foi realizada uma revisão bibliográfica qualitativa descritiva, com pesquisa sistemática em bases de dados acadêmicas como PubMed, Scopus e Google Scholar. Utilizaram-se descritores como "microbiota intestinal", "regulação imunológica" e "disbiose". O estudo incluiu artigos originais e gratuitos publicados em português ou inglês, excluindo trabalhos incompletos ou repetidos. A pesquisa foi conduzida em setembro de 2024, fornecendo uma visão atualizada sobre a interação entre microbiota intestinal e sistema imunológico. O corpo humano abriga uma vasta microbiota intestinal, composta por uma variedade de microrganismos que desempenham papéis cruciais na saúde e na doença. A diversidade microbiana no intestino é influenciada por fatores como dieta, estilo de vida e idade, com a dieta sendo um dos principais moduladores. A interação entre micróbios intestinais e o sistema imunológico é complexa e envolve receptores de reconhecimento de padrões (PRRs) que ativam respostas imunes. A disbiose, ou desequilíbrio microbiano, pode levar a condições inflamatórias e autoimunes. Estudos mostram que a microbiota adquirida ao nascimento e as modificações ao longo da vida impactam a resposta imunológica. Intervenções visando restaurar o equilíbrio da microbiota intestinal têm potencial para melhorar a saúde e prevenir doenças relacionadas ao sistema imunológico.

Palavras-Chave: Microbiota Intestinal; Regulação Imunológica; Disbiose; Resposta Imune.

Abstract – The human gut microbiota, composed of trillions of microorganisms, plays a crucial role in body homeostasis and host health. The intestinal barrier, formed by cell junctions and the microbiome, is vital for maintaining gut integrity and preventing disease. Imbalance in the microbiota can affect not only gut health, but also the immune response and the development of autoimmune and inflammatory diseases. The aim of this study is to analyze how the composition and diversity of the gut microbiota influence the regulation of the immune system and host health, exploring the mechanisms by which a balanced microbiome promotes healthy immune function and how dysbiosis can contribute to inflammatory conditions and autoimmune diseases. A qualitative descriptive literature review was performed, with systematic research in academic databases such as PubMed, Scopus and Google Scholar. Descriptors such as "gut microbiota", "immune regulation" and "dysbiosis" were used. The study included original and free articles published in Portuguese or English, excluding incomplete or duplicated works. The research was conducted in September 2024, providing an updated view on the interaction between gut microbiota and the immune system. The human body harbors a vast gut microbiota, composed of a variety of microorganisms that play crucial roles in health and disease. Microbial diversity in the gut is influenced by factors such as diet, lifestyle and age, with diet being one of the main modulators. The interaction between gut microbes and the immune system is complex and involves pattern recognition receptors (PRRs) that activate immune responses. Dysbiosis, or microbial imbalance, can lead to inflammatory and autoimmune conditions. Studies show that the microbiota acquired at birth and modifications throughout life impact the immune response. Interventions aimed at restoring the balance of the gut microbiota have the potential to improve health and prevent diseases related to the immune system.

Key words: Gut Microbiota; Immune Regulation; Dysbiosis; Immune Response.

Resumen - La microbiota intestinal humana, formada por billones de microorganismos, desempeña un papel crucial en la homeostasis corporal y la salud del huésped. La barrera intestinal, formada por uniones celulares y la microbiota, es vital para mantener la integridad del intestino y prevenir enfermedades. Un desequilibrio en la microbiota puede afectar no sólo a la salud intestinal, sino también a la respuesta inmunitaria y al desarrollo de enfermedades autoinmunes e inflamatorias.



El objetivo de este estudio es analizar cómo la composición y la diversidad de la microbiota intestinal influyen en la regulación del sistema inmunitario y la salud del huésped, explorando los mecanismos por los que un microbioma equilibrado promueve una función inmunitaria saludable y cómo la disbiosis puede contribuir a afecciones inflamatorias y enfermedades autoinmunes. Se llevó a cabo una revisión bibliográfica cualitativa descriptiva, con una búsqueda sistemática en bases de datos académicas como PubMed, Scopus y Google Scholar. Se utilizaron descriptores como «microbiota intestinal», «regulación inmunitaria» y «disbiosis». El estudio incluyó artículos originales y libres publicados en portugués o inglés, excluyendo trabajos incompletos o repetidos. La investigación se realizó en septiembre de 2024, proporcionando una visión actualizada de la interacción entre la microbiota intestinal y el sistema inmunitario. El cuerpo humano alberga una vasta microbiota intestinal, compuesta por una variedad de microorganismos que desempeñan papeles cruciales en la salud y la enfermedad. En la diversidad microbiana del intestino influyen factores como la dieta, el estilo de vida y la edad, siendo la dieta uno de los principales moduladores. La interacción entre los microbios intestinales y el sistema inmunitario es compleja y en ella intervienen receptores de reconocimiento de patrones (PRR) que activan las respuestas inmunitarias. La disbiosis, o desequilibrio microbiano, puede provocar afecciones inflamatorias y autoinmunes. Los estudios demuestran que la microbiota adquirida al nacer y las modificaciones a lo largo de la vida influyen en la respuesta inmunitaria. Las intervenciones dirigidas a restablecer el equilibrio de la microbiota intestinal tienen el potencial de mejorar la salud y prevenir enfermedades relacionadas con el sistema inmunitario.

Palabras-clave: Microbiota intestinal; Regulación inmunitaria; Disbiosis; Respuesta inmunitaria.

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

A microbiota intestinal humana carrega cerca de 150 vezes mais genes em comparação com todo o genoma humano. É amplamente aceito que aproximadamente cem trilhões de micróbios vivem dentro e dentro do corpo humano, tendo um papel fundamental em vários processos biológicos, incluindo saúde e doença (Wang et al., 2017). Eles são os mediadores primários da homeostase corporal, impactando várias atividades fisiológicas, como metabolismo, homeostase de barreira, inflamação e hematopoiese por meio de ações intestinais e extraintestinais (Ahlawat; Sharma, 2021).

O intestino é a interface mais estendida entre o corpo interno e o ambiente externo. A manutenção de uma barreira intestinal estável é crucial para evitar que substâncias luminiais e patógenos entrem no ambiente interno. A homeostase intestinal, que é o estado saudável e equilibrado do intestino, é determinada pelo epitélio intestinal, o microbioma intestinal e o sistema imunológico do hospedeiro. Esta unidade funcional depende estritamente da integridade do epitélio intestinal, apoiado por proteínas junccionais, como junções estreitas (TJs), desmossomos e junções aderentes, que formam uma barreira física e conectam células epiteliais adjacentes, juntamente com a lâmina própria (Yu et al., 2022).

A barreira intestinal é um sistema dinâmico influenciado pela composição do microbioma intestinal e pela atividade das conexões intercelulares, regulado por hormônios, componentes dietéticos, mediadores inflamatórios e sistema nervoso entérico (SNE). O SNE também é chamado de “segundo cérebro”, pois pode regular a secreção e a motilidade intestinal independentemente do próprio cérebro (Yu et al., 2022).

A microbiota intestinal foi recentemente classificada como um “órgão vital” devido à sua conexão ou eixo multidirecional e comunicacional com outros órgãos por meio de vias neurais, endócrinas, humorais, imunológicas e metabólicas. Qualquer mudança na comunidade microbiana não só causa problemas relacionados ao intestino, mas também influencia outras

doenças relacionadas aos órgãos, embora o mecanismo de interação real entre o intestino e os órgãos ainda não tenha sido totalmente compreendido (Ahlawat; Sharma, 2021).

A função da microbiota e seus metabólitos na modulação das respostas imunes locais e sistêmicas tem impulsionado pesquisas sobre os efeitos do sistema imunológico no câncer e a resposta terapêutica aos inibidores de ponto de verificação imunológicos (Fehervari, 2021; He et al., 2021; Stower, 2021). A ampla variabilidade da microbiota intestinal entre indivíduos adultos é uma razão adicional para considerar o microbioma intestinal como uma fonte potencial de variabilidade fenotípica na progressão do câncer e nos resultados do tratamento com inibidores de ponto de verificação imunológicos (Mallott et al., 2021).

Nesse sentido, objetiva-se analisar como a composição e a diversidade da microbiota intestinal influenciam a regulação do sistema imunológico e afetam a saúde do hospedeiro. O estudo explora os mecanismos pelos quais uma microbiota equilibrada contribui para uma função imunológica saudável e como a disbiose intestinal pode aumentar a suscetibilidade a doenças autoimunes e outras condições inflamatórias. A pesquisa inclui dados de seres humanos e, ocasionalmente, camundongos, focando em adultos para entender os efeitos da diversidade microbiana na saúde.

A justificativa para o estudo sobre o impacto da microbiota intestinal na regulação imunológica reside na crescente evidência de que a composição e a diversidade microbiana desempenham papéis cruciais na saúde do hospedeiro. A microbiota intestinal influencia profundamente a modulação do sistema imunológico, afetando desde a resposta inflamatória até a suscetibilidade a doenças autoimunes. Entender como um equilíbrio saudável de microrganismos contribui para a função imunológica ideal, bem como como a disbiose pode prejudicar essa função e promover condições inflamatórias, é essencial para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas. Essa compreensão pode levar a abordagens inovadoras para prevenir e tratar doenças relacionadas à imunidade, refletindo a importância de investigar a relação entre a microbiota intestinal e a saúde imunológica.



A metodologia deste estudo consistiu em uma revisão bibliográfica qualitativa descritiva, com o objetivo de reunir e analisar informações relevantes sobre o impacto da microbiota intestinal na regulação imunológica e as consequências da disbiose para a saúde do hospedeiro. A pesquisa foi realizada por meio de uma busca sistemática em bases de dados acadêmicas, incluindo PubMed, Scopus e Google Scholar, utilizando descritores como "microbiota intestinal", "regulação imunológica" e "disbiose".

Essa abordagem permitiu a coleta de artigos e estudos recentes que fornecessem uma visão abrangente e atualizada sobre a interação entre a microbiota intestinal e o sistema imunológico. O estudo foi conduzido em setembro de 2024, com critérios de inclusão para artigos originais e gratuitos, publicados em português ou inglês, e que ofereçam dados relevantes sobre a diversidade microbiana e suas implicações na saúde imunológica. Foram excluídos trabalhos incompletos, repetidos ou que não atendam aos critérios estabelecidos.

2 RESULTADO E DISCUSSÕES

O corpo humano é colonizado por uma diversidade de bactérias, vírus, arqueas e eucariotos unicelulares. Os micróbios habitam todas as superfícies do corpo humano, mas um número significativo de micróbios vive no trato gastrointestinal/intestino. O intestino humano possui aproximadamente mais de mil espécies microbianas que formam uma comunidade ecológica complexa chamada microbiota intestinal (Lagier et al., 2016).

A interação entre o hospedeiro e os micróbios desempenha um papel fundamental tanto na saúde quanto na doença. A diversidade da microbiota intestinal depende muito de vários fatores do hospedeiro, incluindo dieta, estilo de vida humano, idade e fatores ambientais. No entanto, a dieta é atualmente considerada um dos principais fatores (modificadores) na modulação da microbiota intestinal (Simões; Maganinho; Fodmap, 2022). A microbiota humana tem potencial promissor para alterar o apetite, aumentar a colheita de nutrientes e exercer energia de vários componentes alimentares. Os micróbios também têm um papel fundamental no metabolismo xenobiótico. No metabolismo xenobiótico, vários micróbios intestinais alteram as estruturas químicas de vários componentes da dieta, medicamentos, poluentes e muitos pesticidas (Nakov; Velikova, 2020).

O equilíbrio complexo entre a imunidade do hospedeiro e a microbiota intestinal é estabelecido quando os microrganismos comensais interagem com as células epiteliais intestinais (IEC). A resposta imune começa com o reconhecimento de padrões moleculares associados a micróbios (MAMPs) por receptores de reconhecimento de padrões (PRRs), localizados em IECs ou DCs, que podem então recrutar células B e T ativadas. Os PRRs, que podem incluir receptores Toll-like (TLRs) e receptores do tipo domínio de oligomerização de ligação a nucleotídeos (NOD), quando ativados por MAMPs, induzem a produção de peptídeos antimicrobianos, como a proteína III-gama derivada de ilhotas em regeneração (RegIII γ) e mediadores imunológicos como IL-18, IL-33, IL-25 e fator de

crescimento tumoral- β (TGF- β) que, consequentemente, promove o desenvolvimento de macrófagos tolerogênicos (produtores de altos níveis de IL-10) e DCs, que estimulam a diferenciação de Tregs (Maranduba et al., 2015; Thaiss et al., 2016).

No caso específico dos TLRs, eles podem ser ativados por uma ampla variedade de antígenos microbianos (incluindo LPS, peptidoglicano e flagelina) e desencadear uma cascata de sinalização que resulta na ativação do fator de transcrição NF- κ B, que regula a expressão de citocinas, quimiocinas e outros mediadores imunológicos. Um exemplo conhecido do papel dos TLRs na eubiose intestinal (microbiota intestinal equilibrada) é o modelo de polissacarídeo A (PSA) de *Bacteroides fragilis*. O PSA pode ser detectado pelo heterodímero TLR2/TLR1 em colaboração com Dectina (uma lectina PRR do tipo C), promovendo a ativação de genes anti-inflamatórios. Além disso, a Dectina-1 pode controlar a imunidade intestinal alterando o padrão da microbiota, levando à diferenciação de Treg (Al-Rashidi, 2022).

Ademais, os PRRs também podem contribuir para a eliminação de microrganismos patogênicos, por meio da ativação da proteína 4 contendo o domínio CARD da família NLR formadora de inflamosoma (NLRC4), que desencadeia o desprendimento das células epiteliais infectadas quando detectadas como infectadas por um patógeno (Thaiss et al., 2016).

Considerando o mecanismo de reconhecimento da microbiota e a importância da microbiota no início da vida na preparação do sistema imunológico, é importante destacar um estudo de Wampach et al. (2018) no qual avaliou o potencial imunoestimulatório da microbiota materna transferida para bebês nascidos por parto vaginal ou cesárea. Este estudo relatou que o LPS fecal isolado 3 dias após neonatos de parto vaginal induziu níveis mais altos de citocinas em DCs derivadas de monócitos, em comparação com o LPS fecal de neonatos de parto cesárea.

Como o LPS é reconhecido pelo TLR-4 nas membranas das células epiteliais intestinais e estimula componentes do sistema imunológico, esses resultados sugerem que distúrbios na microbiota inicial herdada pelo modo de parto podem impactar a estimulação do sistema imunológico e, portanto, a resposta imunológica do bebê (Jašarević; Bale, 2019). Além disso, um estudo recente em camundongos observou que filhotes nascidos por parto vaginal adquiriram tolerância imunológica por meio da ativação espontânea das células epiteliais intestinais e adquiriram resistência ao LPS logo após o parto, enquanto filhotes nascidos por cesárea e camundongos deficientes em TLR4 não o fizeram (Lotz et al., 2006).

A disbiose intestinal refere-se a um desequilíbrio na composição da microbiota intestinal, com predominância de microrganismos potencialmente prejudiciais em detrimento dos benéficos. Esse desequilíbrio pode impactar negativamente a saúde do hospedeiro, afetando a função da barreira mucosa e desencadeando respostas inflamatórias. Como resultado, os animais hospedeiros podem ser predispostos a uma série de condições inflamatórias e metabólicas, incluindo doença inflamatória intestinal, doença celíaca, alergia alimentar, obesidade e doenças



autoimunes. (Levy et al., 2017).

A diversidade e a abundância da microbiota intestinal foram estabelecidas como determinantes vitais da saúde do hospedeiro, e mudanças na diversidade foram identificadas com uma variedade de doenças em humanos. Ainda não se sabe se a microbiota contribui diretamente para a etiologia de todas as doenças associadas. No entanto, muitos estudos mostraram que as bactérias intestinais estão diretamente envolvidas no início e na progressão de doenças específicas por meio de uma rede complexa que liga o metabolismo e os sistemas imunológicos do hospedeiro (Yang et al., 2005; Huang; Czech, 2007; Jie et al., 2017).

Portanto, a composição e a diversidade da microbiota intestinal têm um impacto profundo na regulação do sistema imunológico e na suscetibilidade a doenças autoimunes, sugerindo que intervenções na microbiota podem oferecer novas abordagens para o tratamento e a prevenção dessas condições.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em conclusão, a análise da influência da microbiota intestinal na regulação do sistema imunológico revelou insights significativos sobre a interconexão entre microbioma e saúde do hospedeiro. Os resultados indicam que a microbiota intestinal, composta por uma vasta diversidade de microrganismos, desempenha um papel crucial na modulação da resposta imunológica. Um equilíbrio adequado entre microrganismos comensais e células do sistema imunológico é fundamental para manter a homeostase e prevenir doenças inflamatórias e autoimunes. A diversidade microbiana é um fator determinante, e a disbiose, caracterizada por um desequilíbrio na composição microbiana, está associada a uma maior suscetibilidade a várias condições patológicas.

Os dados demonstram que a microbiota intestinal interage estreitamente com as células epiteliais intestinais e o sistema imunológico através de receptores de reconhecimento de padrões (PRRs), como TLRs e NODs. Essas interações desencadeiam a produção de mediadores imunológicos que promovem a tolerância e a defesa adequada contra patógenos. Estudos indicam que a presença de microrganismos benéficos e a ativação de respostas anti-inflamatórias são cruciais para a saúde imunológica. Por outro lado, a presença de microrganismos patogênicos e a ativação inadequada de respostas inflamatórias podem levar a condições de disbiose e à predisposição a doenças inflamatórias e autoimunes.

A análise da influência da microbiota intestinal em diferentes contextos, como o modo de parto e a dieta, destaca a importância da microbiota inicial e suas implicações para o desenvolvimento imunológico. Estudos com camundongos e humanos mostram que a microbiota adquirida ao nascimento e as modificações ao longo da vida podem impactar significativamente a resposta imunológica. Essas descobertas reforçam a necessidade de considerar a microbiota intestinal em estratégias de prevenção e tratamento de doenças relacionadas ao sistema imunológico.

Em suma, as intervenções que visam restaurar o equilíbrio da microbiota intestinal podem oferecer novas

oportunidades para melhorar a saúde do hospedeiro e prevenir doenças autoimunes e inflamatórias. A compreensão aprofundada dos mecanismos envolvidos e a aplicação de terapias baseadas na modulação da microbiota representam um avanço promissor na medicina personalizada e na abordagem das condições inflamatórias e autoimunes. A continuidade da pesquisa nesta área é essencial para desenvolver estratégias eficazes e direcionadas para a promoção da saúde intestinal e imunológica.

REFERÊNCIAS

AHLAWAT, S.; ASHA; SHARMA, K. K. Gut–organ axis: a microbial outreach and networking. **Letters in applied microbiology**, v. 72, n. 6, p. 636-668, 2021.

AL-RASHIDI, H. E. Gut microbiota and immunity relevance in eubiosis and dysbiosis. **Saudi Journal of Biological Sciences**, v. 29, n. 3, p. 1628-1643, 2022.

FEHERVARI, Z. Microbiota shape tumor immunity. **Nature Immunology**, v. 22, n. 12, p. 1469-1469, 2021.

HE, Y. et al. Gut microbial metabolites facilitate anticancer therapy efficacy by modulating cytotoxic CD8+ T cell immunity. **Cell metabolism**, v. 33, n. 5, p. 988-1000. e7, 2021.

HUANG, S.; CZECH, M. P. The GLUT4 glucose transporter. **Cell metabolism**, v. 5, n. 4, p. 237-252, 2007.

JAŠAREVIĆ, E.; BALE, T. L. Prenatal and postnatal contributions of the maternal microbiome on offspring programming. **Frontiers in Neuroendocrinology**, v. 55, p. 100797, 2019.

JIE, Z. et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. **Nature communications**, v. 8, n. 1, p. 845, 2017.

LAGIER, J. et al. Current and past strategies for bacterial culture in clinical microbiology. **Clinical microbiology reviews**, v. 28, n. 1, p. 208-236, 2015.

LEVY, M. et al. Dysbiosis and the immune system. **Nature Reviews Immunology**, v. 17, n. 4, p. 219-232, 2017.

LOTZ, M. et al. Postnatal acquisition of endotoxin tolerance in intestinal epithelial cells. **The Journal of Experimental Medicine**, v. 203, n. 4, p. 973-984, 2006.

MALLOTT, E. K.; AMATO, Katherine R. Host specificity of the gut microbiome. **Nature Reviews Microbiology**, v. 19, n. 10, p. 639-653, 2021.

MARANDUBA, C. M. D. C. et al. Intestinal microbiota as modulators of the immune system and neuroimmune system: impact on the host health and homeostasis. **Journal**



of **Immunology Research**, v. 2015, p. 931574, 2015.

NAKOV, R.; VELIKOVA, T. Chemical metabolism of xenobiotics by gut microbiota. **Current Drug Metabolism**, v. 21, n. 4, p. 260-269, 2020.

SIMÕES, D. C.; MAGANINHO, M.; FODMAP, AS Sousa. inflammatory bowel disease and gut microbiota: Updated overview on the current evidence., 2022, 61. **DOI: <https://doi.org/10.1007/s00394-021-02755-1>**, p. 1187-1198.

STOWER, H. Microbiome transplant–induced response to immunotherapy. **Nature medicine**, v. 27, n. 1, p. 21-21, 2021.

THAISS, C. A.; ZMORA, N.; LEVY, M.; ELINAV, E. The microbiome and innate immunity. **Nature**, v. 535, n. 7610, p. 65-74, 2016.

WANG, B. et al. The human microbiota in health and disease. **Engineering**, v. 3, n. 1, p. 71-82, 2017.

YANG, Q. et al. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. **Nature**, v. 436, n. 7049, p. 356-362, 2005.

YU, S. et al. Leaky gut in IBD: Intestinal barrier–gut microbiota interaction. **Journal of microbiology and biotechnology**, v. 32, n. 7, p. 825, 2022.

