

UNIVERSIDADE DE SANTO AMARO

Curso de Nutrição

Renata Alves Silva

**O IMPACTO DA MICROBIOTA INTESTINAL NAS DOENÇAS
AUTOIMUNES**

**São Paulo
2024**

Renata Alves Silva

**O IMPACTO DA MICROBIOTA INTESTINAL NAS DOENÇAS
AUTOIMUNES**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Nutrição da Universidade de Santo
Amaro como requisito parcial para a obtenção do
título Bacharel em Nutrição.

Orientadora: Profa. Dra. Juliana Tieko Kato

**São Paulo
2024**

S578i

Silva, Renata Alves

O impacto da microbiota intestinal nas doenças autoimunes / Renata Alves Silva. - 2024.

31 p. : il., color.

Orientador: Profª. Dra. Juliana Tiekko Kato.

TCC Graduação. (Curso Superior em Nutrição) - Universidade Santo Amaro, 2024.

Bibliografia incluída.

1. Eixo cérebro-intestino. 2. Microbiota intestinal. 3. Doenças autoimunes. I. Kato, Juliana Tiekko. II. Universidade Santo Amaro. III. Título.

CDD 616.34

CURSO DE NUTRIÇÃO
AValiação DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO PELO ORIENTADOR

Aluno: _____ RA: _____

Orientador: _____

CRITÉRIOS	PONTOS OBTIDOS
Quanto aos aspectos formais	
Redação conforme normas de apresentação de trabalho científico (0,5)	
Domínio das habilidades que envolvem a escrita (linguagem, clareza e objetividade) (1,0)	
Utilização de terminologia científica profissional (0,5)	
Quanto ao conteúdo do projeto/TCC	
Relevância da temática abordada (0,5)	
Planejamento metodológico (coerência entre a problematização, temáticas abordadas, procedimentos metodológicos e bibliografias) (1,0)	
Domínio de conhecimentos científicos (1,0)	
Fontes bibliográficas atualizadas (0,5)	
Quanto às orientações	
Interesse do aluno em aprofundar conhecimentos relativos à temática do TCC (1,0)	
Assiduidade e pontualidade (1,0)	
Entrega dos materiais no prazo combinado (1,0)	
Nota Final	

Assinatura do Orientador: _____

**CURSO DE NUTRIÇÃO
BANCA EXAMINADORA DO TCC
AVALIAÇÃO ORAL**

Avaliador 1: _____

APRESENTAÇÃO DIDÁTICA	PONTOS OBTIDOS
A. Introdução	
1. A introdução é clara e oferece uma visão geral do trabalho (ideias principais, objetivos e relevância do assunto) (0,2)	
B. Desenvolvimento – habilidades técnicas	
2. Domínio do assunto (0,2)	
3. Fala dirigindo-se a todos com sequência lógica (0,2)	
4. Fala de forma fluente – dicção clara (0,2)	
5. Apresenta postura corporal natural, movimentando-se de forma descontraída sem ser displicente (0,2)	
8. Cita autores (0,2)	
9. Conduz a apresentação sem perda de tempo (0,2)	
C. Recursos audiovisuais	
10. Utilização adequada do banner (0,2)	
D. Conclusão	
11. Capacidade de sintetizar (fazer o fechamento do assunto) (0,2)	
12. Capacidade de debater (0,2)	
Nota Final	

Assinatura do avaliador 1: _____

**CURSO DE NUTRIÇÃO
BANCA EXAMINADORA DO TCC
AVALIAÇÃO ORAL**

Avaliador 2: _____

APRESENTAÇÃO DIDÁTICA	PONTOS OBTIDOS
A. Introdução	
1. A introdução é clara e oferece uma visão geral do trabalho (ideias principais, objetivos e relevância do assunto) (0,2)	
B. Desenvolvimento – habilidades técnicas	
2. Domínio do assunto (0,2)	
3. Fala dirigindo-se a todos com sequência lógica (0,2)	
4. Fala de forma fluente – dicção clara (0,2)	
5. Apresenta postura corporal natural, movimentando-se de forma descontraída sem ser displicente (0,2)	
8. Cita autores (0,2)	
9. Conduz a apresentação sem perda de tempo (0,2)	
C. Recursos audiovisuais	
10. Utilização adequada do banner (0,2)	
D. Conclusão	
11. Capacidade de sintetizar (fazer o fechamento do assunto) (0,2)	
12. Capacidade de debater (0,2)	
Nota Final	

Assinatura do avaliador 2: _____

AGRADECIMENTOS

Aos amigos e familiares que sempre me apoiaram nessa caminhada, com muita paciência e incentivo diário.

Aos professores que passaram pela minha jornada acadêmica, sempre trazendo muito conhecimento, compartilhando suas experiências e contribuindo para que um dia eu possa ser uma excelente profissional.

Aos colegas de classe que dividiram comigo suas experiências, seus medos e suas expectativas.

Um agradecimento especial ao meu noivo que esteve todos os dias ao meu lado, motivando-me, incentivando-me, ouvindo pacientemente as minhas experiências diárias, minhas angústias, minhas conquistas e meus planos para o futuro, e fazendo de tudo para que essa minha caminhada se tornasse mais leve.

Outro agradecimento especial à minha professora, supervisora de estágio e orientadora deste TCC, Profa. Dra. Juliana Tiekko Kato, que me acolheu com tanto carinho e esteve sempre presente, orientando, aconselhando, ensinando e colocando luz às minhas dúvidas, para que eu pudesse concluir esse curso da melhor forma possível.

RESUMO

Nas últimas décadas, muitos estudos têm sido conduzidos acerca da microbiota intestinal (MI), levando em conta o fato de que as bactérias que habitam o intestino humano exercem influência nas inúmeras funções do organismo, em especial no sistema imunológico. O presente estudo visa avaliar de qual maneira a modulação da MI pode influenciar no tratamento e sintomas clínicos de pacientes com doença autoimune. Trata-se de uma revisão narrativa da literatura abrangendo estudos publicados entre 2000 e 2024. A seleção dos estudos considerou publicações que abordam MI e doenças autoimunes, utilizando critérios de inclusão e exclusão específicos. Os resultados indicaram que existe uma forte relação entre os produtos obtidos da fermentação de nutrientes pelas bactérias intestinais, os seus metabólitos e efeitos em células do sistema imunológico, tais como linfócitos B e T. Esses efeitos podem exercer um papel de controle das células imunológicas, evitando uma sinalização exacerbada dos sintomas das doenças autoimunes. O desequilíbrio bacteriano intestinal está associado a processos inflamatórios exacerbados, que contribuem para o desenvolvimento e a progressão de doenças autoimunes, como diabetes mellitus tipo 1, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide e síndrome de Sjögren. A modulação da MI, especialmente por meio da suplementação de ácidos graxos de cadeia curta, mostrou-se promissora na redução de marcadores inflamatórios e na melhoria dos sintomas clínicos em modelos experimentais e estudos clínicos. Contudo, apesar dos achados serem promissores, mais pesquisas são necessárias para entender como a modulação MI pode ter aplicabilidade clínica como tratamento para doenças autoimunes, especialmente quanto à padronização de estratégias e à personalização das intervenções. A interação dos metabólitos com o sistema imunológico ainda é pouco compreendida e deve considerar fatores individuais nos estudos futuros.

Palavras-chave: Eixo Cérebro-intestino. Microbiota Intestinal. Doenças Autoimunes.

ABSTRACT

In recent decades, many studies have been conducted on the gut microbiota, taking into account the fact that the bacteria that inhabit the human gut have an influence on numerous functions in the body, especially the immune system. The aim of this study is to evaluate how modulation of the gut microbiota can influence the treatment and clinical symptoms of patients with autoimmune diseases. This is a narrative literature review of studies published between 2000 and 2024. The selection of studies included publications that addressed gut microbiota and autoimmune diseases using specific inclusion and exclusion criteria. The results indicated that there is a strong relationship between the products derived from the fermentation of nutrients by intestinal bacteria, their metabolites, and effects on immune system cells such as B and T lymphocytes. These effects may play a role in controlling immune cells and preventing exacerbated signaling of autoimmune disease symptoms. Intestinal dysbiosis is associated with exacerbated inflammatory processes that contribute to the development and progression of autoimmune diseases such as type 1 diabetes mellitus, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and Sjögren's syndrome. Modulation of gut microbiota, particularly through supplementation with short-chain fatty acids, has shown promising in reducing inflammatory markers and improving clinical symptoms in experimental models and clinical trials. However, while the results are promising, more research is needed to understand how gut microbiota modulation may have clinical applicability as a treatment for autoimmune diseases, particularly in terms of standardizing strategies and personalizing interventions. The interaction of metabolites with the immune system is still poorly understood and individual factors should be considered in future studies.

Keywords: Brain-gut axis. Intestinal microbiota. Autoimmune diseases.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGCC	Ácidos graxos de cadeia curta
ALC	Ácido linoleico conjugado
AR	Artrite reumatoide
BFS	Bactérias filamentosas segmentadas
DII	Doença inflamatória intestinal
DM1	Diabetes Mellitus tipo 1
LES	Lúpus eritematoso sistêmico
MI	Microbiota intestinal
OMS	Organização Mundial da Saúde
SNC	Sistema nervoso central
TH	Tireoidite de Hashimoto
TNF	Fator de necrose tumoral

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVOS	16
2.1 Objetivo Geral	16
2.2 Objetivos Específicos	16
3 METODOLOGIA	16
3.1 Tipo de Estudo	16
3.2 Procedimentos Metodológicos	16
3.2.1 Definição dos Critérios de Inclusão e Exclusão	16
3.2.2 Estratégia de Busca	17
3.2.3 Seleção dos Estudos	17
3.2.4 Discussão dos Resultados	17
4 DESENVOLVIMENTO	18
4.1 Identificação das Vias Bioquímicas e Metabólicas das Doenças Autoimunes	18
4.2 Etiologia e o Tratamento das Doenças Autoimunes	19
4.2.1 Diabetes Mellitus Tipo 1	19
4.2.2 Lúpus Eritematoso Sistêmico	20
4.2.3 Artrite Reumatoide	21
4.2.4 Síndrome de Sjögren	21
4.3 Relacionar a microbiota intestinal e as doenças autoimunes	22
4.4 Avaliação da modulação da microbiota intestinal no tratamento das doenças autoimunes	24
5 CONCLUSÃO	27
REFERÊNCIAS	28

1 INTRODUÇÃO

A expressão “eixo intestino-microbiota-cérebro” refere-se à complexa rede de interações entre diversos sistemas biológicos, possibilitando a comunicação bidirecional entre as bactérias intestinais, o intestino *per se* e o cérebro. Nos últimos anos, tem crescido o interesse científico em explorar esse eixo, especialmente no que diz respeito aos efeitos dos metabólitos produzidos pela microbiota intestinal (MI) sobre outros órgãos e tecidos do corpo humano, com destaque para o sistema imunológico.¹ (Figura 1).

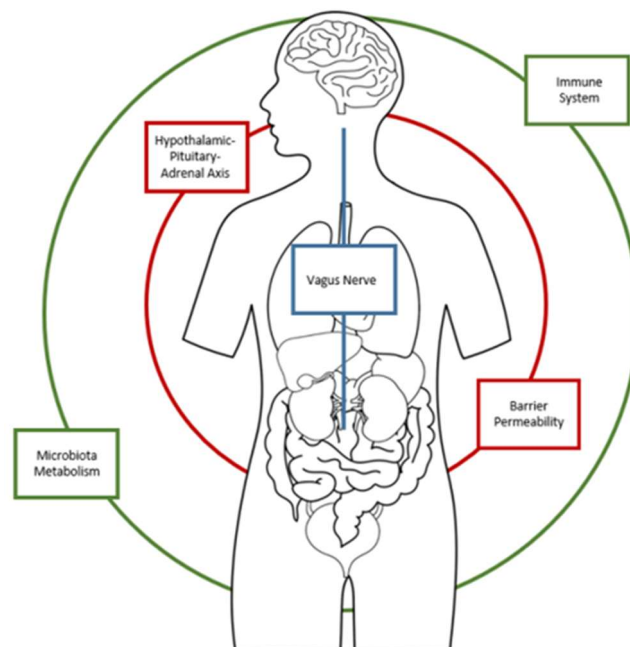


Figura 1 - O eixo intestino-microbiota-cérebro.
Fonte: MARANO et al., 2023.

Já se sabe que os intestinos, delgado e grosso, estão intimamente associados ao sistema nervoso, possuindo, inclusive, o seu próprio sistema nervoso chamado de “entérico”. A partir desses dados, iniciaram-se estudos para avaliar a atuação da MI, tanto a nível local quanto sistêmico, e quais os impactos que os metabólitos produzidos por essa população microbiana podem causar no organismo do hospedeiro, sobretudo nas células do sistema imunológico.²

A literatura da última década traz evidências de que alguns desses metabólitos, como por exemplo os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), atuam diretamente na regulação contínua de células imunológicas. Parece ser uma via de mão dupla, onde

a MI irá moldar e dar forma à composição do sistema imunológico, enquanto as células imunológicas parecem estatuir o rol de microrganismos que residem no intestino.³

O sistema imunológico é um grande complexo de células, tecidos e órgãos que desempenham papéis importantes na saúde do indivíduo. Um desses papéis é atuar como uma barreira protetora ou como um combatente na defesa contra invasores e corpos estranhos que tentam se estabelecer no organismo.⁴ A quantidade e distribuição das células imunológicas existentes no corpo influenciam diretamente a fragilidade ou a resistência geral da saúde, determinando a capacidade de resposta do organismo a diferentes ameaças.⁵

Quando há uma falha ou uma resposta excessiva do sistema imunológico, essas células de defesa podem atacar indevidamente as células, tecidos ou órgãos saudáveis do próprio organismo, confundindo-os com patógenos. Esse ataque equivocado pode resultar em danos locais e sistêmicos e, conseqüentemente, desencadear inflamações que resultarão em prejuízos para a saúde do indivíduo.⁶ A esse quadro, damos o nome de “doenças autoimunes”. Normalmente, o sistema imunológico protege o organismo contra infecções e doenças, mas no caso das doenças autoimunes, essa defesa natural se volta contra o próprio corpo.⁷

De acordo com dados obtidos de estudos epidemiológicos dos últimos 20 anos, cerca de 7,6% a 9,4% da população mundial é acometida por uma ou mais doenças autoimunes.^{8,9} Dentre as doenças autoimunes mais comuns, podemos citar artrite reumatoide, doença inflamatória intestinal (DII), esclerose múltipla, diabetes mellitus tipo 1 (DM1), asma e psoríase.¹⁰

A predisposição para desenvolver doenças autoimunes pode ser multifatorial, incluindo questões como genética, disfunções hormonais, sedentarismo, estilo de vida, idade, uso de fármacos e alimentação.^{11,12} Esses fatores podem ser classificados em três categorias: fatores extrínsecos (influenciados pelo estilo de vida), fatores intrínsecos (inerentes à pessoa) e fatores ambientais (variáveis ao longo da vida e que se modulam a depender do ambiente habitado).¹³ (Figura 2)

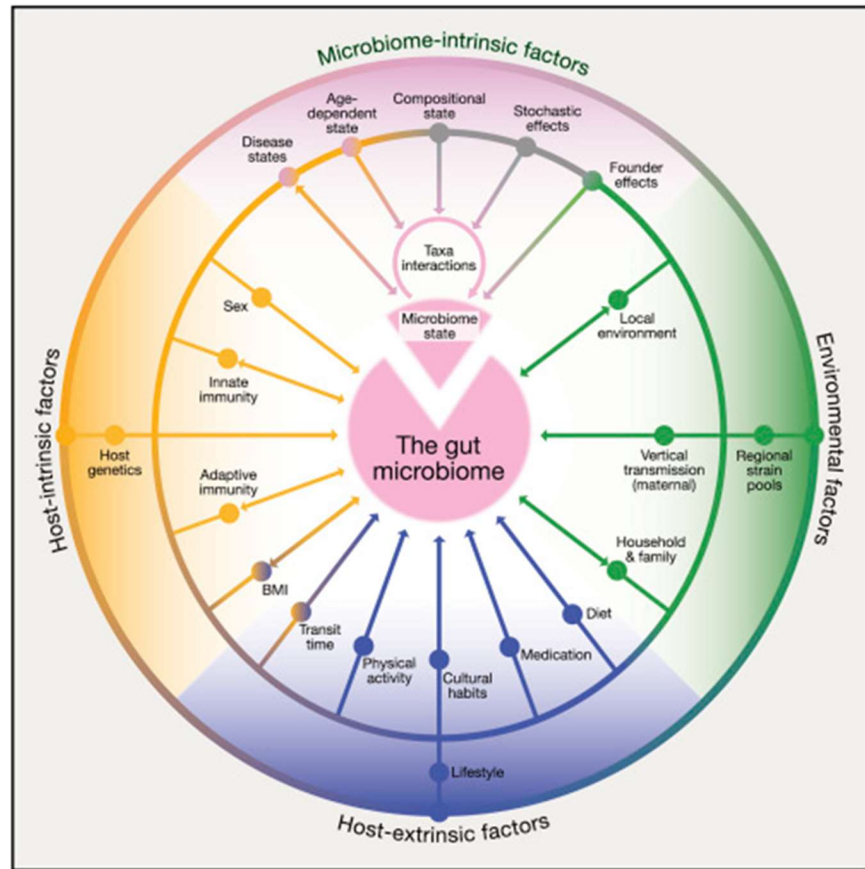


Figura 2 – Os diversos fatores que estão associados à composição da microbiota intestinal. Fonte: SCHMIDT, 2018.

Um dos componentes mais relevantes entre os fatores extrínsecos é a dieta. Quando olhamos para esse ponto, devemos lembrar que os hábitos alimentares desempenham um papel central sobre quais tipos de microrganismos irão habitar o intestino, a chamada “microbiota intestinal”.¹⁴

Entende-se por MI todos os microrganismos vivos que habitam o intestino, sendo composto por bactérias, vírus, fungos e outros microrganismos, e desempenham funções específicas dentro do corpo humano. Novos estudos investigam os impactos das diferentes composições da MI sobre as doenças autoimunes.¹⁵ Um dos principais papéis da MI é justamente o auxílio ao sistema imunológico, exercendo uma função protetora.¹⁶

Alguns desses microrganismos ou produtos do seu metabolismo podem ter relação direta com os processos inflamatórios crônicos (Tabela 1). Por isso, destaca-se a importância de se estudar a MI como sendo uma poderosa ferramenta no controle das doenças autoimunes, partindo da hipótese que seria possível modular essa

população de microrganismos e, conseqüentemente, seus efeitos desejáveis no controle da inflamação sistêmica.¹⁷

Tabela 1. As características e funções dos principais metabólitos derivados da microbiota intestinal							
Grupos de metabólitos microbianos	Representantes de metabólitos		Receptores	Funções			
	Metabólitos	Exemplares					
Prozido por bactérias intestinais a partir de componentes da dieta	SCFAs	Acetato	GPR41 GPR43 GPR109a	Células T	Regulação da diferenciação de células T CD4+ e produção de citocinas		
		Propionato				Células B	Regulação da ativação celular e produção de anticorpos
		Butirato					
Prozido pelo hospedeiro e modificado pela microbiota intestinal	Catabólitos microbianos de triptofano	Indóis	PXR AhR	Células T	Indução de células Treg, mas inibição do desenvolvimento de Th17		
		IPA IAA					
		TMAO	TMAO	TAARs PERK	Macrófagos	Indução da polarização M1	
Prozido pelo hospedeiro e modificado pela microbiota intestinal	Ácidos biliares secundários	DCA	FXR PXR VDR CAR TGR5	Células T	Indução da diferenciação de Treg e desenvolvimento de células Treg RORγ+, mas supressão da diferenciação de Th17		
		LCA				Macrófagos	Regulação do acúmulo de células NKT hepáticas
Sintetizado de novo pela microbiota intestinal	BCAAs	Leucina	Desconhecido	Células T	Manutenção de células Treg		
		Isoleucina					
	Poliaminas	Espermina	NMDA CaR	Células T	Supressão da produção de IFN-γ		
		Espermidina Putrescina				Células dendríticas	Modulação da ativação celular e fenótipos
Vitaminas bacterianas	Ascorbato 6-FP 5-OP-RU	MR1	Células T	Supressão de células T efetoras CD4+	Regulação da ativação de células MAIT		

BCAAs aminoácidos de cadeia ramificada, CaR receptor de detecção de cálcio, CAR receptor constitutivo de androstano, DCA desoxicolato, FXR receptor farnesóide X, GPR Receptor acoplado à proteína G, IPA ácido indolpropionico, IAA ácido indolacético, LCA ácido litocólico, MR1 Molécula 1 relacionada ao MHC, NMDA Receptores de N-metil-D-aspartato, PERK proteína quinase R-like retículo endoplasmático quinase, PXR receptor pregnano X, SCFAs ácidos graxos de cadeia curta, TAARs receptores associados a traços de amina, TGR5 Receptor 1 de ácido biliar acoplado à proteína G, TMAO trimetilamina-N-óxido, 6-FP 6-formilpterina, VDR receptor de vitamina D, 5-OP-RU 5-(2-oxopropilidenoamino)-6-D-ribitilaminouracil.

Fonte: YANG, 2021. Traduzida pela autora.

Esta revisão tem como objetivo estudar e analisar os recentes estudos feitos sobre o tema e que correlacionam a composição da MI em pacientes com doença autoimune, e estabelecer se existe a real possibilidade de se modular a MI por meio da dietoterapia e de que forma isso poderia ser feito, com foco na melhora tanto dos marcadores biológicos quanto nos sintomas clínicos para pacientes portadores de doença autoimune.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar como a modulação da microbiota intestinal pode ser utilizada no tratamento e nos sintomas de doenças autoimunes.

2.2 Objetivos Específicos

- Identificar as vias bioquímicas e metabólicas das doenças autoimunes.
- Descrever a etiologia e o tratamentos das doenças autoimunes.
- Relacionar a microbiota intestinal e as doenças autoimunes.
- Avaliar a modulação da microbiota intestinal no tratamento das doenças autoimunes.

3 METODOLOGIA

3.1 Tipo de Estudo

O presente estudo trata-se de uma revisão narrativa da literatura, que teve como propósito sintetizar e analisar criticamente os estudos publicados sobre o impacto da microbiota intestinal nas doenças autoimunes.

3.2 Procedimentos Metodológicos

3.2.1 Definição dos Critérios de Inclusão e Exclusão

- **Critérios de Inclusão:**
 - Estudos publicados nos últimos 24 anos (2000-2024).
 - Estudos que abordem microbiota intestinal e doenças autoimunes.
 - Publicações em português, inglês e espanhol.

- **Crêterios de Exclusão:**

- Estudos com popula o alvo diferente do escolhido (pessoas sem doença autoimune).

3.2.2 Estratégia de Busca

As buscas foram realizadas nas seguintes bases de dados: PubMed, Scielo, LILACS, Google Acad mico e órgãos governamentais. Os descritores foram escolhidos após uma análise preliminar da literatura e consulta ao DeCS (Descritores em Ciências da Saúde). Assim, foram utilizados para busca os descritores: “*gastrointestinal microbiome*”, “*autoimmune diseases*”, “*axis brain-gut-microbiome*” e suas combina es (utilizando os operadores booleanos (AND, OR e/ou NOT) em português, inglês e espanhol.

3.2.3 Sele o dos Estudos

A sele o dos estudos foi realizada em três etapas:

1. Identifica o de conteúdo literário por meio de palavras-chaves pré-estabelecidas.
2. Sele o das publica es da etapa anterior por meio de leitura do título e resumo.
3. Leitura dos artigos científicos que encaixaram nessas etapas constituíram a revisão de literatura deste estudo.

3.2.4 Discussão dos resultados

A discussão dos resultados será realizada de forma narrativa conectando os resultados encontrados na literatura com os objetivos deste trabalho. Serão discutidas as vias bioquímicas e metabólicas das doenças autoimunes, a etiologia e o tratamento das doenças autoimunes, a rela o entre microbiota intestinal e as doenças autoimunes e, por fim, a possível modula o da microbiota intestinal no tratamento das doenças autoimunes.

4 DESENVOLVIMENTO

4.1 Identificação das vias bioquímicas e metabólicas das doenças autoimunes

Na análise das vias bioquímicas e metabólicas envolvidas nas doenças autoimunes, é essencial entender o papel dos linfócitos B e T no sistema imunológico e as consequências de sua disfunção. Os linfócitos B, responsáveis pela produção de anticorpos, passam por uma maturação inicial independente de antígenos na medula óssea. Problemas no desenvolvimento dessas células podem levar a imunodeficiências de gravidade variável. A cascata de ações inicia-se pela resposta inflamatória que tem papel crucial no recrutamento de citocinas e anticorpos, para a eliminação de corpos estranhos. No entanto, uma resposta inflamatória desregulada pode resultar em inflamação crônica, lesão tecidual e disfunção orgânica, contribuindo para hipersensibilidade, imunodeficiência e autoimunidade.¹⁸

A inflamação pode ser benéfica ao eliminar agentes patogênicos, mas também pode causar danos quando mal controlada. Desequilíbrios no sistema imunológico podem ser causados por fatores genéticos, infecções, neoplasias ou exposição a gatilhos ambientais. Quando de origem genética, essas condições são denominadas imunodeficiências primárias, em contraste com a imunossupressão secundária, que pode ser causada por medicamentos, infecções por HIV ou doenças sistêmicas, como lúpus e diabetes.¹⁹

As imunodeficiências primárias são tradicionalmente classificadas de acordo com o componente da resposta imunológica afetado: imunidade humoral, celular, complemento ou função fagocitária. Defeitos nos linfócitos T, que coordenam as respostas imunológicas, predispõem o indivíduo a infecções graves e crônicas, além de aumentar o risco de doenças autoimunes, como artrite reumatoide e lúpus eritematoso. A natureza do defeito imunológico específico influencia o tipo de infecção que o hospedeiro enfrentará.²⁰

As anormalidades fisiopatológicas subjacentes à imunodeficiência primária incluem defeitos no desenvolvimento celular, na regulação, proliferação, diferenciação e respostas anormais a citocinas. O estudo de defeitos congênitos tem ajudado a compreender a fisiologia imune normal, e avanços no conhecimento molecular das

imunodeficiências primárias mostram que diferentes defeitos moleculares podem gerar fenótipos clínicos semelhantes.²¹

4.2 Etiologia e o tratamento das doenças autoimunes

A etiologia das doenças autoimunes é complexa, pois os fatores desencadeantes muitas vezes vêm de longa data e tornam-se difíceis de identificar no momento do diagnóstico, com base nas características da doença. Muitas vezes, a evolução da doença é decorrente da própria ação da resposta autoimune, que induz uma fase de aumento da própria lesão. Embora as circunstâncias que desencadeiam as doenças autoimunes crônicas sejam raras, uma vez que a doença se instala, os sintomas aparecem com frequência. Essa condição indica que o sistema imunológico tem uma alta capacidade de recordar (“memória”) os antígenos já encontrados anteriormente e de apresentar uma resposta mais intensa a eles em situações de reexposição, ainda que nas vezes posteriores o antígeno esteja em menor concentração.²²

A seguir será abordado brevemente as seguintes doenças autoimunes: diabetes mellitus tipo 1 (DM1), lúpus eritematoso sistêmico (LES), artrite reumatoide (AR) e síndrome de sjögren.

4.2.1 Diabetes Mellitus Tipo 1

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o diabetes mellitus é uma doença crônica caracterizada pelo aumento dos níveis de glicose no sangue. O hormônio responsável por transportar a glicose do sangue para dentro das células é a insulina. No DM1, há uma destruição autoimune das células β das ilhotas de Langerhans, responsáveis pela produção de insulina, levando à deficiência parcial/total desse hormônio e à elevação persistente dos níveis de glicose no sangue.^{23,24}

O tratamento para DM1 é a insulino terapia, onde o indivíduo passa a receber de forma exógena a insulina necessária para controlar os níveis de glicose no sangue. O objetivo da insulino terapia em indivíduos portadores de DM1 é mimetizar a secreção endógena que ocorreria normalmente em indivíduos sem diabetes. Normalmente,

recomenda-se diversas aplicações diárias por meio de injeções subcutâneas ou por bomba de infusão, onde há um fluxo contínuo da oferta da insulina.^{25,26}

Paralelamente, recomenda-se ao indivíduo portador de DM1 manter um estilo de vida saudável e uma alimentação equilibrada, com restrição do consumo de açúcar refinado, a fim de evitar o agravamento da doença e possíveis comorbidades.

4.2.2 Lúpus Eritematoso Sistêmico

O LES é uma doença autoimune reumática sistêmica caracterizada por inflamação crônica e danos a múltiplos órgãos. Sua principal característica é a resposta imune adaptativa anômala, direcionada contra os próprios tecidos do corpo, levando a manifestações clínicas que ocorrem de forma episódica, com períodos de exacerbação e remissão.²⁷

O LES é uma condição complexa e multifatorial, associada à interação entre predisposição genética e fatores ambientais. Mais de 20 loci genéticos estão implicados na doença, e as deficiências nos componentes da via clássica do complemento são os maiores fatores de risco significativos. Esses componentes são necessários para a remoção eficiente e não inflamatória de células mortas por macrófagos. Em indivíduos com essas deficiências, o comprometimento dessa eliminação pode resultar em inflamação e favorecer o desenvolvimento do LES. No entanto, os mecanismos pelos quais fatores ambientais, como infecções virais ou medicamentos, desencadeiam o LES ainda não estão completamente esclarecidos.²⁷

O tratamento para LES é personalizado e depende da gravidade da doença, das áreas do corpo afetadas e da presença de complicações. Os principais objetivos do tratamento são reduzir a inflamação, controlar os sintomas, prevenir surtos e minimizar danos a órgãos. Além da terapia medicamentosa, pacientes com LES são frequentemente recomendados a adotar medidas para manter um estilo de vida saudável, como evitar exposição ao sol, controlar o estresse, manter uma dieta equilibrada e aderir ao tratamento médico de forma rigorosa. O tratamento deve ser adaptado regularmente, conforme a evolução da doença e a resposta do paciente.²⁷

4.2.3 Artrite Reumatoide

A AR é uma doença inflamatória crônica e autoimune, caracterizada por inflamação persistente e simétrica das articulações periféricas, principalmente na sinóvia articular. Sua causa exata é desconhecida, mas envolve uma complexa interação de fatores genéticos e ambientais. A ativação anormal de células B e T, bem como da imunidade inata desempenha um papel central na patogênese da AR. Embora a infecção tenha sido postulada como um gatilho, ainda não foi comprovada de maneira satisfatória.²⁸

O tratamento precoce e intensivo da AR é essencial para retardar ou prevenir a progressão da erosão articular. Medicamentos imunomoduladores, como o metotrexato, são amplamente usados. Acredita-se que sua eficácia seja decorrente do aumento da liberação de adenosina, um mediador anti-inflamatório.²⁸

Além do metotrexato, terapias biológicas, como os inibidores do fator de necrose tumoral (TNF) como por exemplo o etanercepte, infliximabe e adalimumabe, têm sido eficazes no tratamento da AR. No entanto, esses tratamentos são caros e podem aumentar o risco de infecções e outras condições autoimunes. Apesar de sua eficácia, alguns pacientes não respondem adequadamente ao bloqueio do TNF.²⁸

Outros agentes biológicos, como rituximabe (que ataca células B) e CTLA4-Ig (que interfere na coestimulação imunológica), também mostraram benefícios. A combinação de diferentes agentes com mecanismos complementares parece ser uma abordagem promissora para o controle da AR.²⁹

4.2.4 Síndrome de Sjögren

A síndrome de Sjögren é uma doença reumática autoimune progressiva, em que as glândulas exócrinas são os principais alvos, levando ao ressecamento severo dos olhos (xerofthalmia) e da boca (xerostomia), também conhecida como ceratoconjuntivite seca. Histologicamente, essa síndrome se caracteriza por um infiltrado inflamatório nas glândulas lacrimais e salivares, além de hipergamaglobulinemia e altos níveis de autoanticorpos.³⁰

Embora alguns vírus, como o citomegalovírus, tenham sido implicados na origem da doença, ainda faltam evidências conclusivas. O tratamento atual é focado no alívio dos sintomas, utilizando lágrimas artificiais para os olhos e estratégias para

estimular o fluxo salivar, como goma de mascar e pastilhas. Até o momento, não existe um tratamento imunossupressor eficaz, sugerindo que os mecanismos centrais da doença ainda não foram identificados. Nos casos graves, com complicações como vasculite e mononeurite múltipla, é necessária imunossupressão sistêmica.³⁰

4.3 Relacionar a microbiota intestinal e as doenças autoimunes

Um estudo randomizado mendeliano de duas amostras, realizado em 2022, buscou estabelecer uma associação causal entre a MI e as doenças autoimunes. Esse estudo analisou dados de estudos de associação genômica disponibilizados publicamente, obtendo um conjunto de estatísticas de uma meta-análise multiétnica em larga escala, que incluiu 18.340 indivíduos de 24 coortes.³¹

Combinando os resultados da descoberta e os estágios de replicação, foi identificada uma associação causal com o gênero bacteriano *Bifidobacterium*. Uma maior abundância relativa deste gênero foi associada a um maior risco de DM1 (95%) e doença celíaca (95%). Esses achados sugerem uma relação causal entre o gênero *Bifidobacterium* no desenvolvimento do DM1 e da doença celíaca, oferecendo novos insights sobre o mecanismo de desenvolvimento de doenças autoimunes mediado pela MI.³¹

Outro estudo conduzido por Cayres et al. (2021), investigou a presença de algumas bactérias específicas em amostras de fezes de pacientes com tireoidite de hashimoto (TH) e correlacionou esses dados com hábitos alimentares, dados clínicos e concentrações sistêmicas de citocinas e zonulina. Os resultados mostraram um aumento significativo nas espécies do gênero *Bacteroides* e uma diminuição de *Bifidobacterium* em amostras de pacientes com TH. Além disso, as espécies do gênero *Lactobacillus* foram encontradas em maior abundância em pacientes que não faziam reposição de hormônio tireoidiano, em comparação com aqueles que faziam tratamento com levotiroxina. Em relação aos hábitos alimentares, os resultados mostraram que existem diferenças significativas ($p < 0.05$) no consumo de vegetais, frutas, proteínas de origem animal, laticínios, gorduras saturadas e carboidratos entre pacientes com TH e grupo controle, e uma correlação inversa entre o consumo de proteína de origem animal e o gênero *Bacteroides*.³²

Há ainda muitas outras evidências de que alterações na MI estão relacionadas com o desenvolvimento e/ou a evolução de doenças autoimunes.^{33,34} Essas alterações costumam ser caracterizadas por um desequilíbrio nas famílias de bactérias presentes no lúmen intestinal, popularmente chamado de “disbiose”. Durante a disbiose, observa-se uma redução da diversidade microbiana e interações desreguladas entre células do sistema imunológico e os microrganismos. Algumas bactérias específicas, como a *Bacteroides fragilis*, promovem a diferenciação de células T reguladoras e a secreção de citocinas anti-inflamatórias, enquanto as bactérias filamentosas segmentadas (BFS) favorecem a diferenciação de células T auxiliares tipo 17 (Th17) e a secreção de citocinas pró-inflamatórias que atuam ativamente na cascata metabólica de diversas doenças autoimunes.³⁵ A figura 4 ilustra o lúmen intestinal e a interação entre microrganismos colonizadores e células imunológicas, resultando na produção de citocinas anti e pró-inflamatórias.³⁶

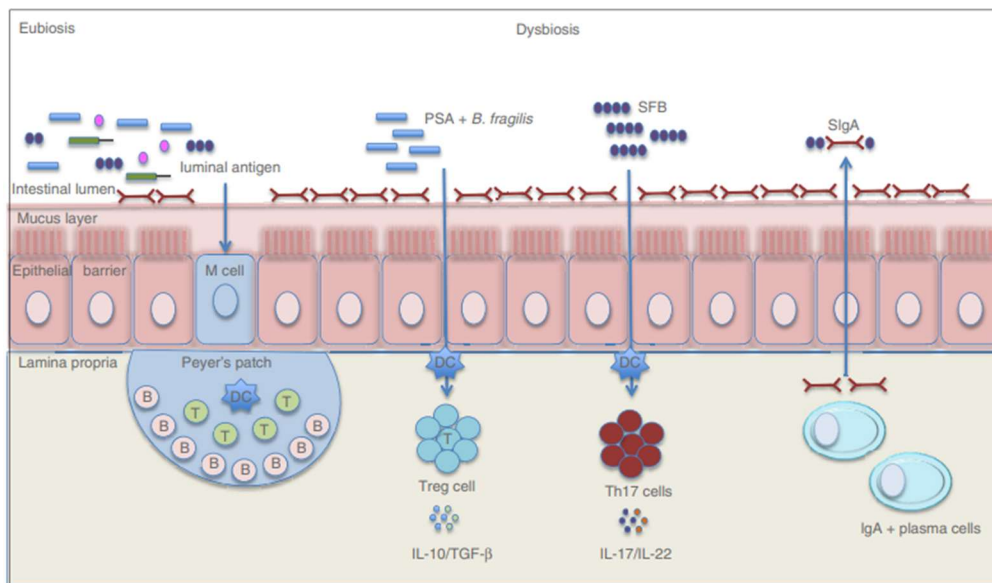


Figura 4 - Representação esquemática da interação entre a microbiota intestinal e o sistema imunológico. Em um cenário saudável, onde há uma eubiose, existe uma diversidade de microrganismos e homeostase imunológica na mucosa intestinal. Os microrganismos comensais instruem as células dendríticas a induzir a diferenciação celular secretora de IgA e, por sua vez, a IgA regula a composição da microbiota intestinal.
Fonte: OLIVEIRA, 2017.

Estudos experimentais em roedores também exploraram o potencial da suplementação de ácido linoleico conjugado (ALC) para modular a progressão da esclerose múltipla em um modelo de autoimunidade do sistema nervoso central (SNC). Os resultados indicaram que a suplementação contínua com ALC desde o início da doença resultou em uma melhora significativa no curso da doença em ratos que receberam ração enriquecida com ALC ao longo de 100 dias, comparados aos

que receberam ração controle. Ratos com encefalomielite óptico-espinhal dupla transgênica que receberam ALC apresentaram um atraso significativo no início da doença, com um início médio no 30º dia em comparação ao 24º dia nos ratos controle. Esses achados sugerem que a suplementação dietética contínua com ALC melhora o curso da doença de autoimunidade do SNC e inibe as respostas de células T CD4 e células pró-inflamatórias periféricas e específicas do SNC.³⁷

4.4 Avaliação da modulação da microbiota intestinal no tratamento das doenças autoimunes

Há anos, muitos pesquisadores e estudiosos buscam entender melhor a relação entre o microbioma intestinal e seu hospedeiro. Considerando que a composição da MI é influenciada por múltiplos fatores e pode sofrer variações ao longo da vida, surgem questionamentos sobre a possibilidade de modulá-la para promover saúde e longevidade. Entre as principais questões, destacam-se: (i) a modulação deve ser feita desde o início da vida para ter seus efeitos desejados ou se ela pode ter início a qualquer idade?; (ii) O processo deve ser contínuo ou por apenas um determinado período de tempo?; (iii) Quanto tempo seria necessário para consolidar seus efeitos?; (iv) É possível consolidá-la ou essa modulação deve ser contínua?; (v) Se a modulação for feita antes do possível aparecimento de uma doença autoimune, isso garantiria que o indivíduo não desenvolvesse a doença, ainda que tivesse uma pré-disposição genética? e; (vi) Se a modulação for feita depois da descoberta da doença autoimune, o indivíduo teria os mesmos resultados positivos?

Para tentar responder algumas dessas questões, buscou-se na literatura estudos e revisões sobre o tema e alguns dos achados mais interessantes serão comentados a seguir.

Sabe-se que a MI exerce funções de defesa nos processos inflamatórios, atuando diretamente na produção de células TH17 e IgA, essenciais na resposta imune. A microbiota também participa da resposta a doenças autoimunes por meio da produção de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-17A (IL-17A), IL-17F e IL-22. Indiretamente, contribui para a imunidade por competição por nutrientes, dificultando a colonização por patógenos e favorecendo a produção de muco na parede intestinal, o que impede a adesão patogênica. Assim, a microbiota aumenta a imunidade inata e promove a imunidade adaptativa³⁸ (Figura 3).

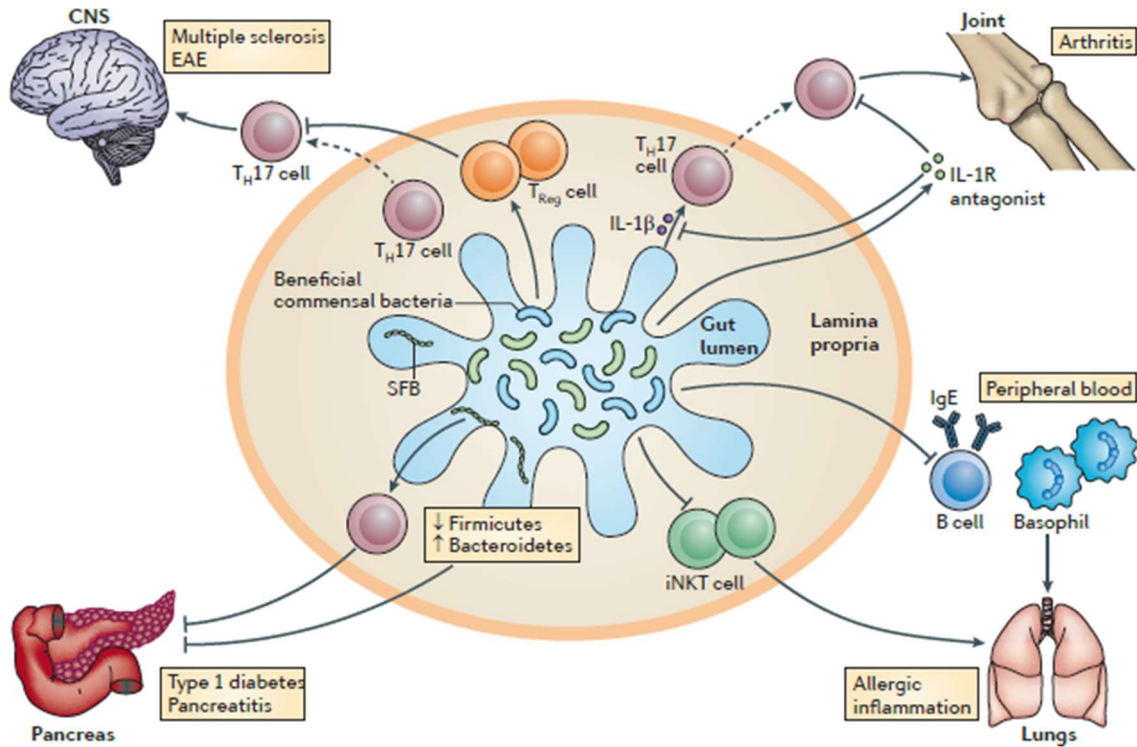


Figura 3 - Microbiota intestinal afeta doenças autoimunes extra intestinais.
Fonte: KAMADA, 2013.

Luu et al. (2019), identificaram que os AGCCs apresentam efeitos imunomoduladores, embora seus mecanismos de ação ainda não sejam totalmente compreendidos. O pentanoato, um AGCC abundante, mostrou-se capaz de regular intensamente o imunometabolismo, estimulando a produção de IL-10 em linfócitos por meio de uma alteração no metabolismo celular que favorece a oxidação de glicose. Em modelos experimentais de esclerose múltipla e colite em roedores, observou-se que células B reguladoras estimuladas pelo pentanoato protegeram contra a doença autoimune. Esse AGCC também inibe a atividade de enzimas como a histona desacetilase em células T CD4+, reduzindo a produção de citocinas pró-inflamatórias como a IL-17A. Além disso, em roedores livres de germes com BFS, o pentanoato impediu a geração de células TH17 no intestino delgado e aliviou a inflamação causada por BFS no sistema nervoso central. Esses achados indicam que o pentanoato derivado de AGCC pode ter efeitos terapêuticos significativos em doenças autoimunes e inflamatórias.³⁹

Outro estudo semelhante, conduzido por Sanchez et al. (2020), também demonstrou que o butirato e o propionato, produtos provenientes da fermentação de fibras vindas da dieta, podem influenciar a diferenciação ou funções de macrófagos,

células T e células dendríticas. Em doses baixas, esses AGCCs influenciam diretamente as funções intrínsecas das células B com o intuito de aumentar moderadamente a comutação do DNA da classe das imunoglobulinas (mecanismo biológico que muda a produção de imunoglobulina de uma célula B de um tipo para outro), ao mesmo tempo que diminuem em maior quantidade (acima do que seria uma dose fisiológica) a expressão da enzima AID (citidina desaminase induzida por ativação) e Blimp1 (repressor transcricional que atua no controle da diferenciação terminal de células secretoras de anticorpos), a comutação do DNA da classe das imunoglobulinas, a hipermutação somática e a diferenciação de células plasmáticas. Assim, esses AGCCs deixam de lado seu papel de substrato energético e passam a ter um papel sistêmico atuante, prejudicando as respostas de anticorpos dependentes e independentes de células T intestinais e sistêmicas. Para além disso, sua repercussão epigenética nas células B se alonga ao impedimento da produção de autoanticorpos e autoimunidade em modelos de lúpus em roedores.⁴⁰

Em um estudo de 2019, um grupo de brasileiros estudou o efeito do butirato na inflamação pulmonar. Os achados desse estudo revelaram que o butirato é mais eficaz do que o propionato no estímulo da expressão de FOXP3 (um fator de transcrição cuja função é suprimir genes relacionados a processos inflamatórios) e na inibição de IL-9. Observou-se ainda que o propionato tem impacto negativo na diferenciação *in vitro* de células T que expressam IL-13. Além disso, o tratamento com butirato diminuiu a inflamação pulmonar e a produção de muco, resultando numa menor expressão de células Th9 e eosinófilos infiltrados no pulmão. Considerando o aumento nas evidências de que os metabólitos providos da microbiota auxiliam na modulação de doenças inflamatórias como asma, colite e artrite, esse estudo buscou avaliar se os AGCC butirato e propionato poderiam impactar na diferenciação de células Th9, principais atuantes no processo de inflamação. Os resultados mostraram que o butirato adicionado à cultura no dia 0 mudou significativamente a diferenciação celular, de uma expressão de IL-9 para uma expressão de células T de FOXP3, enquanto o propionato mostrou menor eficácia em promover essa mesma alteração.⁴¹

Por fim, em 2020, um grupo de pesquisadores conduziu um estudo com roedores para analisar a possível modulação da homeostase das células T relacionadas ao receptor órfão gama (ROR γ) presentes no intestino através de metabólitos microbianos de ácidos biliares. Os resultados sugerem que esses ácidos

biliares podem influenciar a função das células T ROR γ por meio do receptor de vitamina D, que é solubilizado por ácidos biliares. A desregulação dos ácidos biliares intestinais está associada à patogênese de doenças inflamatórias intestinais e câncer colorretal. O papel do receptor de vitamina D na modulação das células T ROR γ e na suscetibilidade à colite levanta a hipótese de que variantes genéticas do receptor de vitamina D poderiam afetar a resposta imunológica intestinal, aumentando a predisposição a doenças inflamatórias. Em termos mecânicos, o receptor nuclear de vitamina D pode atuar na homeostase de células T reguladoras ao integrar sinais provenientes dos ácidos biliares e de fatores de transcrição. Compreender os mecanismos moleculares que regulam as células T ROR γ por meio dessa interação entre ácidos biliares, o hospedeiro e sua microbiota será essencial para o desenvolvimento de tratamentos direcionados a distúrbios gastrointestinais inflamatórios, como a doença de Crohn.⁴²

5 CONCLUSÃO

O presente estudo evidenciou que a MI exerce uma influência no desenvolvimento e manejo das doenças autoimunes, uma vez que a composição da MI interfere no sistema imunológico. O desequilíbrio bacteriano intestinal está associado a processos inflamatórios e aos sintomas clínicos. A modulação da MI, especialmente por intervenções dietéticas, apresenta um potencial alvo terapêutico, uma vez que a dieta exerce grande influência na diversidade e funcionalidade da MI. Contudo, apesar dos achados serem promissores, mais pesquisas são necessárias para entender como a modulação da MI pode ter aplicabilidade clínica como tratamento para doenças autoimunes, especialmente quanto à padronização de estratégias e à personalização das intervenções. A interação dos metabólitos com o sistema imunológico ainda é pouco compreendida e deve considerar fatores individuais nos estudos futuros.

REFERÊNCIAS

- (1) Marano G, Mazza M, Lisci FM, Ciliberto M, Traversi G, Kotzalidis GD, et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis: Psychoneuroimmunological Insights. *Nutrients*. 2023 Mar 20;15(6):1496.
- (2) Yang W, Cong Y. Gut microbiota-derived metabolites in the regulation of host immune responses and immune-related inflammatory diseases. *Cell Mol Immunol*. 2021 Apr;18(4):866-877.
- (3) Virili C, Stramazzo I, Centanni M. Gut microbiome and thyroid autoimmunity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2021 May;35(3):101506.
- (4) HAMMER, Gary D; MCPHEE, Stephen J. **Fisiopatologia da doença**. 7ª edição. Porto Alegre. Grupo AMG. 2015.
- (5) Sender R, Weiss Y, Navon Y, Milo I, Azulay N, Keren L, et al. The total mass, number, and distribution of immune cells in the human body. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2023 Oct 31;120(44):e2308511120.
- (6) Pisetsky DS. Pathogenesis of autoimmune disease. *Nat Rev Nephrol*. 2023 Aug;19(8):509-524.
- (7) FERREIRA, A. W. **Diagnóstico Laboratorial das Principais Doenças Infecciosas e Autoimunes**. 3ª edição. Rio de Janeiro. Grupo GEN. 2013.
- (8) Gutierrez-Arcelus M, Rich SS, Raychaudhuri S. Autoimmune diseases - connecting risk alleles with molecular traits of the immune system. *Nat Rev Genet*. 2016 Mar;17(3):160-74.
- (9) Cooper GS, Bynum ML, Somers EC. Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases: improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases. *J Autoimmun*. 2009 Nov-Dec;33(3-4):197-207.
- (10) Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Vos, Theo et al. *The Lancet*, Volume 396, Issue 10258, 1204 - 1222. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30925-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30925-9/fulltext). Acesso em: 14/07/2024.
- (11) Davidson A, Diamond B. Autoimmune diseases. *N Engl J Med*. 2001 Aug 2;345(5):340-50.
- (12) Farh KK, Marson A, Zhu J, Kleinewietfeld M, Housley WJ, Beik S, et al. Genetic and epigenetic fine mapping of causal autoimmune disease variants. *Nature*. 2015 Feb 19;518(7539):337-43.
- (13) Schmidt TSB, Raes J, Bork P. The Human Gut Microbiome: From Association to Modulation. *Cell*. 2018 Mar 8;172(6):1198-1215.

- (14) CORREA SILVA, S.; PALMEIRA, P. **Nutrição e imunologia: da saúde à doença**. 1ª Edição. Santana de Parnaíba. Editora Manole. 2023.
- (15) Yang W, Cong Y. Gut microbiota-derived metabolites in the regulation of host immune responses and immune-related inflammatory diseases. *Cell Mol Immunol*. 2021 Apr;18(4):866-877.
- (16) Zoetendal EG, Rajilic-Stojanovic M, de Vos WM. High-throughput diversity and functionality analysis of the gastrointestinal tract microbiota. *Gut*. 2008 Nov;57(11):1605-15.
- (17) Zhang YJ, Li S, Gan RY, Zhou T, Xu DP, Li HB. Impacts of gut bacteria on human health and diseases. *Int J Mol Sci*. 2015 Apr 2;16(4):7493-519.
- (18) ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Imunologia celular e molecular**. 9ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019.
- (19) HAMMER, Gary D.; MCPHEE, Stephen J. *Fisiopatologia da doença*. Porto Alegre: AMGH, 2015. *E-book*. ISBN 9788580555288. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788580555288/>. Acesso em: 05/10/2024.
- (20) Parvaneh N, Casanova JL, Notarangelo LD, Conley ME. Primary immunodeficiencies: a rapidly evolving story. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Feb;131(2):314-23.
- (21) Alam U. Immunity: The Immune Response to Infectious and Inflammatory Disease. *Yale J Biol Med*. 2007 Sep;80(3):137. Epub 2008 Feb. PMID: PMC2248290.
- (22) Takakubo Y, Kontinen YT. Immune-regulatory mechanisms in systemic autoimmune and rheumatic diseases. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:941346.
- (23) Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2020 Aug 30;21(17):6275.
- (24) Leslie RD, Evans-Molina C, Freund-Brown J, Buzzetti R, Dabelea D, Gillespie KM, et al. Adult-Onset Type 1 Diabetes: Current Understanding and Challenges. *Diabetes Care*. 2021 Nov;44(11):2449-2456.
- (25) *Classificação do Diabetes*. Sociedade Brasileira de Diabetes. Disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br/classificacao-do-diabetes/>. Acesso em: 22/07/2024.
- (26) American Diabetes Association; *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. *Diabetes Care* 1 January 2014; 37 (Supplement_1): S81–S90. <https://doi.org/10.2337/dc14-S081>.

- (27) Hedrich CM, Tsokos GC. Epigenetic mechanisms in systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases. *Trends Mol Med*. 2011 Dec;17(12):714-24.
- (28) Choy E. Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Jul;51(Suppl 5):v3–11. [PMID: 22718924].
- (29) Cooles FA, Isaacs JD. Pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2011 May;23(3):233-40.
- (30) Voulgarelis M, Tzioufas AG. Pathogenetic mechanisms in the initiation and perpetuation of Sjögren's syndrome. *Nat Rev Rheumatol*. 2010 Sep;6(9):529-37.
- (31) Xu Q, Ni JJ, Han BX, Yan SS, Wei XT, Feng GJ, et al. Causal Relationship Between Gut Microbiota and Autoimmune Diseases: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Front Immunol*. 2022 Jan 24;12:746998.
- (32) Cayres LCF, de Salis LVV, Rodrigues GSP, Lengert AVH, Biondi APC, Sargentini LDB, et al. Detection of Alterations in the Gut Microbiota and Intestinal Permeability in Patients With Hashimoto Thyroiditis. *Front Immunol*. 2021 Mar 5;12:579140.
- (33) Köhling HL, Plummer SF, Marchesi JR, Davidge KS, Ludgate M. The microbiota and autoimmunity: Their role in thyroid autoimmune diseases. *Clin Immunol*. 2017 Oct;183:63-74.
- (34) De Luca F, Shoenfeld Y. The microbiome in autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol*. 2019 Jan;195(1):74-85.
- (35) Doré J, Blottière H. The influence of diet on the gut microbiota and its consequences for health. *Curr Opin Biotechnol*. 2015 Apr;32:195-199.
- (36) de Oliveira GLV, Leite AZ, Higuchi BS, Gonzaga MI, Mariano VS. Intestinal dysbiosis and probiotic applications in autoimmune diseases. *Immunology*. 2017 Sep;152(1):1-12.
- (37) Fleck AK, Hucke S, Teipel F, Eschborn M, Janoschka C, Liebmann M, et al. Dietary conjugated linoleic acid links reduced intestinal inflammation to amelioration of CNS autoimmunity. *Brain*. 2021 May 7;144(4):1152-1166.
- (38) Kamada N, Seo SU, Chen GY, Núñez G. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nat Rev Immunol*. 2013 May;13(5):321-35.
- (39) Luu M, Pautz S, Kohl V, Singh R, Romero R, Lucas S, et al. The short-chain fatty acid pentanoate suppresses autoimmunity by modulating the metabolic-epigenetic crosstalk in lymphocytes. *Nat Commun*. 2019 Feb 15;10(1):760.
- (40) Sanchez HN, Moroney JB, Gan H, Shen T, Im JL, Li T, et al. B cell-intrinsic epigenetic modulation of antibody responses by dietary fiber-derived short-chain fatty acids. *Nat Commun*. 2020 Jan 2;11(1):60.

(41) Vieira RS, Castoldi A, Basso PJ, Hiyane MI, Câmara NOS, Almeida RR. Butyrate Attenuates Lung Inflammation by Negatively Modulating Th9 Cells. *Front Immunol.* 2019 Jan 29;10:67.

(42) Song X, Sun X, Oh SF, Wu M, Zhang Y, Zheng W, et al. Microbial bile acid metabolites modulate gut ROR γ^+ regulatory T cell homeostasis. *Nature.* 2020 Jan;577(7790):410-415.