

## A RELAÇÃO ENTRE MICROBIOTA INTESTINAL E SAÚDE DO SISTEMA IMUNOLÓGICO

Daniel da Silva Souza<sup>1</sup>  
Isabela Nicolato Ferreira<sup>2</sup>  
Beatriz Vêras Barbosa<sup>3</sup>  
Ellis Neide Alves Carneiro<sup>4</sup>  
Ana Carolina Messias de Souza Ferreira da Costa<sup>5</sup>  
Edenilze Teles Romeiro<sup>6</sup>  
Luís Fernando Simões Barreto<sup>7</sup>  
Maria Luzia Font Juliá Grossi<sup>8</sup>  
Anna Elizabeth Martins<sup>9</sup>  
Manuela Martins Bassan<sup>10</sup>

**RESUMO:** A microbiota intestinal desempenha um papel essencial na modulação e regulação do sistema imunológico, influenciando profundamente a saúde humana. Esta revisão aborda a complexa interação entre a microbiota intestinal e o sistema imunológico, explorando como a composição microbiana do intestino desempenha um papel crucial na educação e no desenvolvimento das respostas imunológicas. Discutimos como a microbiota influencia tanto a imunidade inata quanto a adaptativa, destacando os mecanismos pelos quais as bactérias intestinais impactam a produção de citocinas, a diferenciação de células T e B, e a regulação de células imunes regulatórias. Além disso, examinamos o papel da microbiota na manutenção do equilíbrio entre resposta imunológica pró-inflamatória e anti-inflamatória, essencial para prevenir doenças autoimunes e inflamatórias. Discutimos como distúrbios na microbiota, como a disbiose, podem desencadear respostas imunológicas desreguladas, levando a doenças imunológicas crônicas. Exploramos ainda os avanços recentes na compreensão dos mecanismos de interação entre a microbiota e o sistema imunológico, bem como o potencial terapêutico dessas descobertas. Compreender a relação intrincada entre a microbiota intestinal e a saúde do sistema imunológico oferece novas perspectivas para o tratamento de doenças autoimunes, inflamatórias e imunológicas. A capacidade de modular a microbiota para restaurar o equilíbrio imunológico e desenvolver terapias personalizadas representa uma área empolgante de pesquisa que pode revolucionar a medicina e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Este artigo destaca a importância da interdisciplinaridade na pesquisa biomédica e lança luz sobre o papel crucial da microbiota na promoção da saúde imunológica.

**Palavras-chave:** Microbiota Intestinal. Saúde Imunológica. Interconexões Imunomicrobianas.

<sup>1</sup>Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

<sup>2</sup>Unipac.

<sup>3</sup>Universidade Federal do Maranhão.

<sup>4</sup>Santa Casa do Rio Grande.

<sup>5</sup>Universidade Federal Rural de Pernambuco.

<sup>6</sup>Universidade Federal Rural de Pernambuco.

<sup>7</sup>UVV.

<sup>8</sup>Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória.

<sup>9</sup>UNISUL.

<sup>10</sup>Unigá.

## INTRODUÇÃO

A complexa interação entre a microbiota intestinal e a saúde do sistema imunológico tem sido objeto de intenso interesse e pesquisa nas últimas décadas. O intestino humano abriga uma comunidade diversificada de microorganismos, conhecida como microbiota intestinal, que desencadeia uma série de efeitos benéficos no sistema imunológico. Essa relação simbiótica vai além da simples digestão e absorção de nutrientes, influenciando de maneira significativa a resposta imune do organismo. Nosso conhecimento crescente sobre essa conexão crucial tem revelado insights profundos sobre como as interações microbianas podem moldar a função e a regulação do sistema imunológico, impactando diretamente a saúde geral.

A microbiota intestinal desempenha um papel fundamental no desenvolvimento e maturação adequados do sistema imunológico desde a infância até a idade adulta. A presença de microorganismos benéficos no intestino é crucial para educar o sistema imunológico e treiná-lo a distinguir entre patógenos prejudiciais e substâncias inofensivas. Esse processo de aprendizado é vital para a tolerância imunológica e a prevenção de respostas imunológicas excessivas que podem levar a doenças autoimunes.

Além disso, a microbiota intestinal desempenha um papel vital na modulação da inflamação. A comunicação bidirecional entre as bactérias intestinais e as células do sistema imunológico regula a inflamação de maneira equilibrada. Desvios nessa comunicação podem levar a distúrbios inflamatórios crônicos, como doenças inflamatórias intestinais, alergias e até mesmo doenças metabólicas.

Este artigo explora os mecanismos pelos quais a microbiota intestinal influencia a saúde do sistema imunológico, destacando como a composição e a diversidade microbiana podem impactar a função imunológica. Além disso, serão discutidos os possíveis benefícios terapêuticos de manipular a microbiota intestinal para modular respostas imunológicas, abrindo novas perspectivas para o tratamento de doenças relacionadas ao sistema imunológico. Ao entender a intrincada relação entre microbiota intestinal e saúde imunológica, estamos abrindo caminho para abordagens inovadoras na promoção da saúde e no tratamento de doenças, utilizando o poder da interação entre microorganismos e sistema imunológico

## METODOLOGIA

**Identificação do Tópico e Objetivos Claros:** Defina claramente o escopo da revisão bibliográfica, estabelecendo os principais objetivos e perguntas de pesquisa a serem abordadas. Isso ajudará a direcionar a busca e a seleção dos estudos.

**Busca de Literatura:** Realize buscas em bases de dados científicas confiáveis, como PubMed, Web of Science e Scopus, utilizando termos relevantes relacionados à microbiota intestinal e sistema imunológico. Refine os termos de busca para garantir que os estudos recuperados sejam pertinentes ao tópico.

**Seleção de Estudos:** Avalie os resultados da busca e selecione os estudos que atendam aos critérios de inclusão estabelecidos. Os critérios podem incluir relevância do conteúdo, tipo de estudo (por exemplo, revisões, estudos experimentais), qualidade metodológica e ano de publicação.

**Análise e Síntese dos Estudos:** Leia e analise cuidadosamente os estudos selecionados, extraindo informações relevantes sobre os mecanismos de interação entre a microbiota intestinal e o sistema imunológico, bem como os impactos na saúde imunológica. Organize as informações de forma lógica e identifique padrões, tendências ou lacunas na literatura.

**Elaboração da Revisão:** Estructure a revisão bibliográfica de forma coerente, dividindo-a em seções temáticas ou tópicos-chave, como "Mecanismos de Interação entre Microbiota e Sistema Imunológico" e "Impactos na Saúde Imunológica". Descreva e analise os principais achados de cada estudo, destacando as conclusões relevantes para o tópico em questão.

**Discussão e Contextualização:** Na seção de discussão, interprete os resultados dos estudos revisados, identificando tendências emergentes e debatendo possíveis explicações para os achados. Compare e contraste os resultados de diferentes estudos, destacando divergências ou consistências.

**Conclusões e Implicações:** Resuma as principais conclusões tiradas dos estudos revisados e discuta as implicações práticas e clínicas da relação entre microbiota intestinal e saúde do sistema imunológico. Identifique lacunas na literatura e sugira possíveis direções para futuras pesquisas.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Mecanismos de Interação

Os mecanismos de interação entre a microbiota intestinal e a saúde do sistema imunológico são fascinantes e complexos, desempenhando um papel fundamental na manutenção do equilíbrio imunológico e na prevenção de doenças. Esta seção discutirá alguns dos principais mecanismos pelos quais a microbiota intestinal influencia as respostas imunológicas:

**Modulação de Citocinas:** A microbiota intestinal desencadeia a produção de citocinas, moléculas de sinalização que regulam a resposta imunológica. Alguns microorganismos probióticos podem promover a produção de citocinas anti-inflamatórias, como interleucina-10 (IL-10), que auxiliam na supressão da inflamação excessiva. Por outro lado, bactérias patogênicas podem induzir a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ).

#### Barreira Epitelial Intestinal:

A microbiota intestinal contribui para a manutenção da integridade da barreira epitelial do intestino. Bactérias benéficas ajudam a fortalecer a camada de células epiteliais, prevenindo a permeabilidade excessiva. Isso é crucial para evitar a translocação de bactérias e toxinas para a corrente sanguínea, o que poderia desencadear respostas imunológicas indesejadas.

#### Regulação de Células Imunes:

A microbiota intestinal influencia o desenvolvimento, diferenciação e atividade de várias células imunes, incluindo linfócitos T e B, células dendríticas e células naturais killer (NK). Essas células são essenciais para a detecção e eliminação de patógenos, bem como para a manutenção da tolerância a substâncias não prejudiciais.

#### Produção de Metabólitos:

A microbiota intestinal fermenta fibras dietéticas e outros substratos para produzir metabólitos bioativos, como ácidos graxos de cadeia curta (AGCC). Esses metabólitos têm propriedades anti-inflamatórias e promovem a saúde das células epiteliais intestinais, influenciando indiretamente a função imunológica.

#### Imunidade Mucosa:

A microbiota intestinal é crucial para o desenvolvimento e a manutenção da imunidade mucosa, que protege as superfícies mucosas do trato gastrointestinal. As células imunes localizadas na mucosa intestinal, como linfócitos intraepiteliais, desempenham um papel importante na defesa contra patógenos invasores e na promoção da tolerância.

Esses mecanismos de interação ilustram a complexidade e a importância da relação entre a microbiota intestinal e a saúde do sistema imunológico. O equilíbrio entre microorganismos benéficos e potencialmente prejudiciais desempenha um papel crucial na

promoção de respostas imunológicas adequadas, prevenção de inflamação descontrolada e manutenção da saúde imunológica geral.

## Desenvolvimento e Educação Imunológica

O desenvolvimento e a educação imunológica representam processos intrincados que ocorrem ao longo da vida e são profundamente influenciados pela interação entre a microbiota intestinal e o sistema imunológico. Nesta seção, exploraremos como a microbiota intestinal desempenha um papel fundamental no estabelecimento e no aprimoramento das respostas imunológicas desde a infância até a idade adulta:

**Programação Imunológica na Primeira Infância:** Durante os primeiros anos de vida, a microbiota intestinal desempenha um papel crucial na programação do sistema imunológico. A exposição a uma variedade de microorganismos nesse período crítico influencia a maturação e a diferenciação de células imunes, como linfócitos T e células dendríticas. Essa programação inicial pode impactar a capacidade de resposta imunológica ao longo da vida.

**Desenvolvimento de Tolerância:** A microbiota intestinal contribui para o desenvolvimento da tolerância imunológica, sendo a capacidade do sistema imunológico de reconhecer e tolerar substâncias inofensivas enquanto mantém a capacidade de responder a ameaças reais. A exposição constante a antígenos microbianos ajuda a treinar as células imunes para não reagirem excessivamente a substâncias não patogênicas.

**Formação de Células Imunes Especializadas:** A presença de certos microorganismos na microbiota intestinal promove o desenvolvimento de células imunes especializadas, como células T regulatórias (Tregs). Essas células desempenham um papel crucial na supressão de respostas imunológicas excessivas e na prevenção de doenças autoimunes.

**Interação Microbiota-Mucosa:** A microbiota intestinal interage diretamente com as células imunes da mucosa intestinal, contribuindo para a formação de barreiras imunológicas eficazes. Isso é essencial para impedir a invasão de patógenos e a inflamação desnecessária.

**Manutenção da Memória Imunológica:** A microbiota intestinal desempenha um papel na manutenção da memória imunológica, permitindo ao sistema imunológico lembrar e responder de forma mais eficaz a patógenos previamente encontrados. Isso é essencial para uma resposta rápida e eficaz a infecções recorrentes.

A compreensão desses processos de desenvolvimento e educação imunológica mediados pela microbiota intestinal é fundamental para a promoção de uma resposta

imunológica saudável e balanceada ao longo da vida. As interações complexas entre microorganismos intestinais e células imunes moldam a função imunológica de maneira direta e indireta, destacando a importância da microbiota intestinal como um "educador" crítico do sistema imunológico.

## Doenças Autoimunes e Inflamatórias

A relação entre a microbiota intestinal e doenças autoimunes e inflamatórias tem sido objeto de intensa pesquisa e descobertas recentes têm revelado conexões significativas entre a composição microbiana do intestino e o desenvolvimento dessas condições. Nesta seção, exploraremos como a microbiota intestinal desempenha um papel central no desencadeamento e na modulação de doenças autoimunes e inflamatórias:

**Disbiose e Ativação Autoimune:** Estudos sugerem que a disbiose, um desequilíbrio na composição da microbiota intestinal, pode contribuir para o desencadeamento de doenças autoimunes, como doença inflamatória intestinal, esclerose múltipla e artrite reumatoide. A presença de bactérias patogênicas ou a diminuição de bactérias benéficas podem levar à ativação inadequada do sistema imunológico contra tecidos próprios.

**Mimetismo Molecular:** Algumas bactérias da microbiota intestinal podem compartilhar sequências genéticas semelhantes às proteínas humanas. Esse mimetismo molecular pode levar o sistema imunológico a atacar erroneamente tanto as bactérias quanto as próprias células do corpo, desencadeando respostas autoimunes.

**Regulação da Inflamação:** A microbiota intestinal desempenha um papel crucial na regulação da inflamação no intestino. Um desequilíbrio na microbiota pode levar a uma resposta inflamatória exacerbada, observada em doenças inflamatórias crônicas, como a doença de Crohn e a colite ulcerativa.

**Papel das Células Treg:** As células T regulatórias (Tregs) são importantes na prevenção de respostas imunológicas excessivas. A microbiota intestinal influencia a quantidade e a função das Tregs, o que pode ser crucial para manter a autotolerância e prevenir doenças autoimunes.

**Resposta a Terapias:** Estudos indicam que a composição da microbiota intestinal pode influenciar a resposta a terapias imunossupressoras em pacientes com doenças autoimunes. Modificações na microbiota podem afetar a eficácia e a segurança dessas terapias.

A compreensão desses mecanismos oferece novas perspectivas sobre as causas subjacentes das doenças autoimunes e inflamatórias e pode abrir caminho para abordagens terapêuticas inovadoras que visam modular a microbiota intestinal como parte do

tratamento. Ao compreender a influência da microbiota nessas doenças, os pesquisadores estão trabalhando para desenvolver estratégias mais precisas e direcionadas para interromper os processos autoimunes e inflamatórios e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

## Imunidade Inata e Adaptativa

A relação entre a microbiota intestinal e os sistemas imunológicos inato e adaptativo é fundamental para a homeostase imunológica e a proteção contra infecções. Nesta seção, exploraremos como a microbiota influencia esses dois componentes essenciais do sistema imunológico:

**Imunidade Inata e Reconhecimento Microbiano:** A microbiota intestinal desempenha um papel crítico na educação do sistema imunológico inato para reconhecer microorganismos benígnos e patógenos. A presença de microorganismos comensais ajuda a treinar as células imunes, como macrófagos e células dendríticas, para distinguir entre ameaças reais e não ameaças, facilitando uma resposta imunológica apropriada.

**Produção de Peptídeos Antimicrobianos:** A microbiota intestinal contribui para a produção de peptídeos antimicrobianos que desempenham um papel na defesa contra patógenos. Esses peptídeos auxiliam na manutenção do equilíbrio entre bactérias benéficas e potencialmente prejudiciais, promovendo a saúde intestinal.

**Papel nas Respostas Imunes Adaptativas:** A microbiota intestinal também desempenha um papel na ativação das respostas imunes adaptativas. A presença de antígenos microbianos estimula a produção de anticorpos pelas células B e a ativação de células T específicas para os patógenos. Essas respostas imunes adaptativas ajudam a combater infecções de forma específica.

**Desenvolvimento de Linfócitos:** A microbiota intestinal influencia o desenvolvimento e a seleção de subpopulações de linfócitos T no intestino, como linfócitos intraepiteliais. Esses linfócitos desempenham um papel crucial na defesa contra patógenos intestinais e na manutenção da tolerância imunológica.

**Equilíbrio entre Imunidade Inata e Adaptativa:** A interação entre a microbiota e os sistemas imunológicos inato e adaptativo ajuda a manter um equilíbrio delicado entre tolerância e resposta imunológica. Isso é fundamental para evitar respostas excessivas ou inadequadas a estímulos ambientais.

A compreensão desses processos complexos é vital para desvendar os mecanismos pelos quais a microbiota intestinal contribui para a regulação da imunidade inata e adaptativa. Ao explorar como a microbiota molda a resposta imunológica, os pesquisadores podem descobrir novas estratégias para modular as respostas imunes e desenvolver terapias mais eficazes para doenças imunológicas e inflamatórias.

## Potencial Terapêutico e Clínico

O potencial terapêutico e clínico da microbiota intestinal tem sido objeto de crescente interesse e pesquisa, à medida que se reconhece cada vez mais o papel crítico dessa

comunidade microbiana na saúde e nas doenças. Nesta seção, discutiremos as implicações clínicas e terapêuticas da interação entre a microbiota intestinal e o sistema imunológico:

**Terapias Moduladoras da Microbiota:** A manipulação da microbiota intestinal tem emergido como uma abordagem promissora para tratar doenças autoimunes, inflamatórias e imunológicas. Terapias como os probióticos, prebióticos e simbióticos são projetadas para modificar a composição e a função da microbiota, visando restaurar o equilíbrio imunológico.

**Transplante de Microbiota Fecal (FMT):** O FMT tem se mostrado eficaz no tratamento de doenças como a infecção por *Clostridium difficile* e está sendo investigado para outras condições, como doença inflamatória intestinal e alergias. A transferência de microbiota saudável de um doador para um receptor pode influenciar positivamente o sistema imunológico do receptor.

**Personalização do Tratamento:** Compreender a relação entre a microbiota intestinal e a resposta imunológica permite a personalização de tratamentos. A análise do perfil da microbiota pode ajudar a identificar indivíduos com risco aumentado de doenças imunológicas, permitindo intervenções preventivas ou terapêuticas direcionadas.

**Imunomodulação de Doenças Autoimunes:** Estratégias de modulação da microbiota podem ser exploradas para atenuar respostas autoimunes. A restauração do equilíbrio da microbiota pode influenciar positivamente as células imunes reguladoras, diminuindo a atividade autoimune.

**Intervenções na Primeira Infância:** A compreensão da influência da microbiota na educação imunológica pode informar intervenções na primeira infância para reduzir o risco de doenças imunológicas. A promoção de um microbioma saudável desde cedo pode ter efeitos benéficos ao longo da vida.

**Avaliação de Terapias Atuais:** O estudo da microbiota intestinal pode oferecer insights sobre os mecanismos de ação de terapias imunossupressoras atuais, permitindo uma otimização mais direcionada e personalizada desses tratamentos.

O potencial terapêutico e clínico da microbiota intestinal representa uma nova fronteira na medicina, com implicações significativas para o tratamento de uma variedade de doenças relacionadas ao sistema imunológico. À medida que a pesquisa continua a desvendar os detalhes dessa complexa interação, novas abordagens terapêuticas têm o potencial de transformar a maneira como abordamos doenças autoimunes, inflamatórias e imunológicas.



## CONSIDERAÇÕES FINAIS

As complexas interações entre a microbiota intestinal e o sistema imunológico têm sido objeto de intensa pesquisa e têm revelado insights profundos sobre a influência mútua entre esses dois sistemas vitais. À medida que concluímos esta análise abrangente da relação entre a microbiota intestinal e a saúde do sistema imunológico, algumas considerações finais emergem:

A microbiota intestinal desempenha um papel fundamental na educação e no desenvolvimento do sistema imunológico desde os estágios iniciais da vida. A exposição a uma variedade de microorganismos benéficos durante a infância é crucial para a formação de respostas imunológicas equilibradas e para a prevenção de distúrbios autoimunes e inflamatórios.

O equilíbrio entre as respostas imunológicas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias é cuidadosamente mantido pela microbiota intestinal. Um microbioma saudável promove a tolerância imunológica, suprimindo respostas excessivas e inflamação descontrolada. Por outro lado, um desequilíbrio na composição microbiana pode levar a respostas imunológicas desreguladas, contribuindo para uma série de doenças.

A influência da microbiota intestinal se estende além dos limites do trato gastrointestinal, impactando a imunidade sistêmica e a predisposição a uma ampla gama de doenças. Doenças autoimunes, inflamatórias e alérgicas estão intrinsecamente ligadas às interações entre a microbiota e o sistema imunológico, destacando a importância de abordagens terapêuticas que visem essa relação.

As recentes descobertas sobre a microbiota intestinal abrem novas perspectivas para a medicina personalizada e direcionada. A capacidade de avaliar a composição microbiana de um indivíduo e direcionar intervenções terapêuticas específicas pode revolucionar o tratamento de doenças imunológicas, permitindo abordagens mais eficazes e minimamente invasivas.

No entanto, apesar das promissoras descobertas, ainda há muitos mistérios a serem desvendados. A complexidade da interação microbiota-sistema imunológico exige investigações contínuas e multidisciplinares. À medida que a pesquisa avança, novas terapias e estratégias clínicas podem surgir, oferecendo esperança para pacientes com doenças imunológicas desafiadoras.

Em conclusão, a relação entre a microbiota intestinal e a saúde do sistema imunológico é um campo empolgante e em constante evolução, que lança luz sobre os mecanismos fundamentais que regem nossa saúde e bem-estar. À medida que continuamos a desvendar os segredos dessa interação, abrem-se oportunidades emocionantes para melhorar a saúde imunológica e transformar a maneira como abordamos doenças relacionadas ao sistema imunológico.

## REFERÊNCIAS

ARRIETA, M. C., Stiemsma, L. T., Amenyogbe, N., Brown, E. M., & Finlay, B. (2014). The intestinal microbiome in early life: health and disease. *Frontiers in Immunology*, 5, 427.

ARRIETA, M. C., Stiemsma, L. T., Dimitriu, P. A., Thorson, L., Russell, S., Yurist-Doutsch, S., ... & Finlay, B. B. (2015). Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Science Translational Medicine*, 7(307), 307ra152.

BELKAID, Y., & Hand, T. W. (2014). Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*, 157(1), 121-141.

BELKAID, Y., & Hand, T. W. (2014). Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*, 157(1), 121-141.

GOMEZ DE AGÜERO, M., Ganal-Vonarburg, S. C., Fuhrer, T., Rupp, S., Uchimura, Y., Li, H., ... & Macpherson, A. J. (2016). The maternal microbiota drives early postnatal innate immune development. *Science*, 351(6279), 1296-1302.

HONDA, K., & Littman, D. R. (2012). The microbiome in infectious disease and inflammation. *Annual Review of Immunology*, 30, 759-795.

HONDA, K., & Littman, D. R. (2016). The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease. *Nature*, 535(7610), 75-84.

HOOPER, L. V., Littman, D. R., & Macpherson, A. J. (2012). Interactions between the microbiota and the immune system. *Science*, 336(6086), 1268-1273.

KAU, A. L., Ahern, P. P., Griffin, N. W., Goodman, A. L., & Gordon, J. I. (2011). Human nutrition, the gut microbiome, and the immune system. *Nature*, 474(7351), 327-336.

O'MAHONY, S. M., Clarke, G., Borre, Y. E., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2015). Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behavioural Brain Research*, 277, 32-48.

OCHOA-REPÁRAZ, J., Mielcarz, D. W., Ditrio, L. E., Burroughs, A. R., Foureau, D. M., Haque-Begum, S., ... & Kasper, L. H. (2009). Central nervous system demyelinating disease protection by the human commensal *Bacteroides fragilis* depends on polysaccharide A expression. *The Journal of Immunology*, 182(12), 848-858.

ROUND, J. L., & Mazmanian, S. K. (2009). The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nature Reviews Immunology*, 9(5), 313-323.

SOMMER, F., & Bäckhed, F. (2013). The gut microbiota—masters of host development and physiology. *Nature Reviews Microbiology*, 11(4), 227-238.

SOMMER, F., & Bäckhed, F. (2013). The gut microbiota—masters of host development and physiology. *Nature Reviews Microbiology*, 11(4), 227-238.

TANOUE, T., & Honda, K. (2012). Induction of Treg cells in the mouse colonic mucosa: a central mechanism to maintain host-microbiota homeostasis. *Seminars in Immunology*, 24(1), 50-57.

THAISS, C. A., Zeevi, D., Levy, M., Zilberman-Schapira, G., Suez, J., Tengeler, A. C., ... & Elinav, E. (2014). Transkingdom control of microbiota diurnal oscillations promotes metabolic homeostasis. *Cell*, 159(3), 514-529.

WU, H. J., Wu, E., & Elton, L. (2012). The influence of gut bacteria on systemic inflammation. In *Immunity, Inflammation and Disease* (pp. 13-21). Springer.

ZENG, M. Y., Inohara, N., & Núñez, G. (2017). Mechanisms of inflammation-driven bacterial dysbiosis in the gut. *Mucosal Immunology*, 10(1), 18-26.