

O PAPEL DA MICROBIOTA INTESTINAL NA PATOGÊNESE DAS DOENÇAS AUTOIMUNES

THE ROLE OF GUT MICROBIOTA IN THE PATHOGENESIS OF AUTOIMMUNE DISEASES

EL PAPEL DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN LA PATOGENIA DE LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Isabele Borges Bueno¹
Rafaella Valadares Diniz²
Raphaella Morais Pessoa de Souza³
Lucas Eduardo Lessa Mussi⁴
Ranniery Caetano Sampaio Martins Frade⁵

RESUMO: A microbiota intestinal desempenha um papel crucial na patogênese das doenças autoimunes, influenciando a modulação do sistema imunológico. A disbiose, caracterizada pelo desequilíbrio das populações microbianas, pode desencadear respostas inflamatórias exacerbadas, promovendo a ativação de células T autorreativas e a produção de autoanticorpos. Estudos demonstram que a composição da microbiota intestinal afeta a permeabilidade intestinal, permitindo a translocação de antígenos e toxinas que exacerbam a resposta imune. Além disso, certos metabólitos produzidos pela microbiota, como os ácidos graxos de cadeia curta, têm propriedades imunomoduladoras, podendo atuar tanto na tolerância imunológica quanto na inflamação crônica. Intervenções terapêuticas, como o uso de probióticos, prebióticos e dietas específicas, têm mostrado potencial na restauração da eubiose e na mitigação dos sintomas de doenças autoimunes. Assim, a compreensão da interação entre microbiota intestinal e sistema imunológico é essencial para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas no manejo das doenças autoimunes.

3000

Palavras-chave: Microbiota Intestinal. Doenças autoimunes. Patogênese.

ABSTRACT: The intestinal microbiota plays a crucial role in the pathogenesis of autoimmune diseases, influencing the modulation of the immune system. Dysbiosis, characterized by the imbalance of microbial populations, can trigger exacerbated inflammatory responses, promoting the activation of autoreactive T cells and the production of autoantibodies. Studies show that the composition of the intestinal microbiota affects intestinal permeability, allowing the translocation of antigens and toxins that exacerbate the immune response. In addition, certain metabolites produced by the microbiota, such as short-chain fatty acids, have immunomodulatory properties, and can act both on immune tolerance and chronic inflammation. Therapeutic interventions, such as the use of probiotics, prebiotics and specific diets, have shown potential in restoring eubiosis and mitigating the symptoms of autoimmune diseases. Thus, understanding the interaction between the intestinal microbiota and the immune system is essential for the development of new therapeutic approaches in the management of autoimmune diseases.

Keywords: Intestinal Microbiota. Autoimmune diseases. Pathogenesis.

¹Médica pela Uniatenas, Paracatu (2017-2022).

²Acadêmica de Medicina pela Faculdade Atenas Sete Lagoas.

³ Acadêmica de Medicina pela Faculdade Atenas Sete Lagoas.

⁴ Acadêmico de Medicina pela Faculdade Atenas Sete Lagoas.

⁵Médico pela Universidade Federal de Juiz de Fora (2017-2022).

RESUMEN: La microbiota intestinal juega un papel crucial en la patogénesis de enfermedades autoinmunes, influyendo en la modulación del sistema inmunológico. La disbiosis, caracterizada por el desequilibrio de las poblaciones microbianas, puede desencadenar respuestas inflamatorias exacerbadas, promoviendo la activación de células T autorreactivas y la producción de autoanticuerpos. Los estudios demuestran que la composición de la microbiota intestinal afecta la permeabilidad intestinal, permitiendo la translocación de antígenos y toxinas que exacerbaban la respuesta inmune. Además, determinados metabolitos producidos por la microbiota, como los ácidos grasos de cadena corta, tienen propiedades inmunomoduladoras y pueden actuar tanto sobre la tolerancia inmunológica como sobre la inflamación crónica. Las intervenciones terapéuticas, como el uso de probióticos, prebióticos y dietas específicas, han demostrado potencial para restaurar la eubiosis y mitigar los síntomas de enfermedades autoinmunes. Por tanto, comprender la interacción entre la microbiota intestinal y el sistema inmunológico es esencial para el desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos en el tratamiento de enfermedades autoinmunes.

Palabras clave: Microbiota intestinal. Enfermedades autoinmunes. Patogénesis.

INTRODUÇÃO

A microbiota intestinal, composta por trilhões de microrganismos, desempenha um papel crucial na manutenção da homeostase imunológica. Estudos recentes têm destacado a sua influência na modulação do sistema imunológico e na proteção contra patógenos. Alterações na composição e na função dessa microbiota, um estado conhecido como disbiose, têm sido associadas a diversas doenças autoimunes, como artrite reumatoide, esclerose múltipla e lúpus eritematoso sistêmico (LEFLER et al., 2018).

A patogênese das doenças autoimunes envolve uma complexa interação entre fatores genéticos, ambientais e imunológicos. Nesse contexto, a microbiota intestinal tem emergido como um fator ambiental crítico que pode desencadear ou modular respostas autoimunes. A comunicação bidirecional entre o intestino e o sistema imunológico é mediada por produtos metabólicos dos microrganismos intestinais, como ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) e peptídeos antimicrobianos, que podem influenciar a função das células T reguladoras (Treg) e células dendríticas (SCHER et al., 2015).

A influência da microbiota intestinal na barreira intestinal é outro aspecto crucial. A integridade dessa barreira é essencial para prevenir a translocação de microrganismos e seus produtos para o sistema circulatório, o que pode induzir inflamação sistêmica e autoimunidade. A disbiose pode comprometer essa barreira, facilitando a permeabilidade intestinal e contribuindo para a inflamação crônica, uma característica comum das doenças autoimunes (ROUND et al., 2011).

Além disso, a microbiota intestinal pode modular a expressão de genes relacionados à resposta imune através da metilação do DNA e outras modificações epigenéticas. Essa regulação

epigenética pode afetar a susceptibilidade a doenças autoimunes e a gravidade das mesmas. Estudos em modelos animais têm demonstrado que a transferência de microbiota de indivíduos saudáveis para aqueles com doenças autoimunes pode aliviar os sintomas, sugerindo um papel terapêutico para a modulação da microbiota (BELKAID et al., 2014).

Recentemente, a utilização de probióticos, prebióticos e transplante de microbiota fecal (TMF) tem sido explorada como estratégias terapêuticas para restaurar a homeostase da microbiota e tratar doenças autoimunes. Esses tratamentos visam reestabelecer um equilíbrio microbiano favorável e, conseqüentemente, reduzir a inflamação e modular a resposta imune de maneira benéfica (GOPALAKRISHNAN et al., 2018).

Diante da crescente evidência científica, o presente artigo tem como objetivo revisar integrativamente o papel da microbiota intestinal na patogênese das doenças autoimunes, explorando os mecanismos subjacentes e as potenciais abordagens terapêuticas baseadas na modulação dessa complexa comunidade microbiana (WANG et al., 2020).

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A microbiota intestinal, composta por um ecossistema complexo de microrganismos que incluem bactérias, vírus, fungos e archaea, desempenha um papel fundamental na modulação do sistema imunológico e na manutenção da homeostase intestinal. Alterações na composição e diversidade desta microbiota, conhecidas como disbiose, têm sido associadas a uma série de condições patológicas, incluindo doenças autoimunes. A disbiose pode induzir a ativação de respostas inflamatórias e autoimunes através de mecanismos como a translocação de antígenos e a alteração da função da barreira intestinal (ROUND et al., 2011).

A etiologia das doenças autoimunes envolve uma interação complexa entre fatores genéticos e ambientais. A microbiota intestinal pode atuar como um modulador ambiental crucial que influencia a predisposição genética a doenças autoimunes. Estudos têm demonstrado que a alteração na composição da microbiota pode promover a ativação de células T autorreativas e a produção de autoanticorpos, através de processos como a mimetização molecular e a ativação inadequada de células do sistema imunológico (SCHER et al., 2015). A presença de certos microrganismos pode mimetizar antígenos próprios, desencadeando uma resposta imunológica inadequada contra os tecidos do hospedeiro.

A fisiopatologia das doenças autoimunes associadas à disbiose intestinal inclui o comprometimento da integridade da barreira intestinal. A disbiose pode aumentar a

permeabilidade intestinal, permitindo a passagem de endotoxinas e antígenos para a circulação sistêmica. Esse fenômeno contribui para a ativação sistêmica de células imunes e para a produção de citocinas inflamatórias, exacerbando a inflamação e a autoimunidade. A disbiose também pode influenciar a função das células T reguladoras (Treg) e a ativação de células dendríticas, promovendo um estado inflamatório crônico (BELKAID et al., 2014).

No diagnóstico das doenças autoimunes associadas à disbiose intestinal, é necessária uma abordagem integrada que combine avaliações clínicas e laboratoriais. Exames laboratoriais, como a detecção de anticorpos antinucleares (ANA) e marcadores inflamatórios, são frequentemente utilizados para confirmar a presença de doenças autoimunes. A análise da microbiota intestinal pode ser realizada através de técnicas avançadas, como o sequenciamento de nova geração (NGS), que permite a identificação de alterações na composição microbiana e sua associação com as manifestações clínicas das doenças autoimunes (GOPALAKRISHNAN et al., 2018).

O tratamento das doenças autoimunes que envolvem a disbiose intestinal tem se expandido para incluir estratégias terapêuticas voltadas para a restauração da homeostase microbiana. O uso de probióticos e prebióticos tem sido investigado como uma forma de restaurar o equilíbrio da microbiota e reduzir a inflamação. Os probióticos são microrganismos vivos administrados para melhorar a saúde intestinal, enquanto os prebióticos são substâncias que promovem o crescimento de microrganismos benéficos. Além disso, o transplante de microbiota fecal (TMF) tem mostrado resultados promissores em estudos clínicos, demonstrando a capacidade de restaurar a diversidade microbiana e melhorar os sintomas das doenças autoimunes (WANG et al., 2020).

A patogênese das doenças autoimunes mediada pela microbiota intestinal envolve mecanismos epigenéticos, onde a microbiota pode influenciar a expressão de genes relacionados com a resposta imunológica e a inflamação. A microbiota intestinal pode impactar a expressão de genes através da modulação da metilação do DNA e outras modificações epigenéticas. Essas alterações podem afetar a suscetibilidade e a gravidade das doenças autoimunes, oferecendo novas perspectivas para a compreensão da progressão da doença e para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas personalizadas (SCHER et al., 2015).

A influência da microbiota intestinal na patogênese das doenças autoimunes é complexa e multifacetada, refletindo a interdependência entre os microrganismos intestinais e o sistema imunológico. A disbiose intestinal, caracterizada por alterações na composição e na diversidade da microbiota, tem sido associada a diversas doenças autoimunes através de múltiplos

mecanismos patológicos. Entre as relações mais estudadas, destaca-se a interação entre a microbiota intestinal e a artrite reumatoide (AR). A AR, uma doença autoimune crônica que afeta as articulações, tem mostrado uma associação com alterações específicas na microbiota intestinal. Estudos indicam que a presença de certos patógenos intestinais, como *Prevotella copri*, está correlacionada com o desenvolvimento e a gravidade da AR, possivelmente através da modulação da resposta inflamatória sistêmica e da ativação de células T autorreativas (SCHER et al., 2013).

Outra relação significativa é a conexão entre a microbiota intestinal e a esclerose múltipla (EM), uma condição autoimune que afeta o sistema nervoso central. A alteração da microbiota tem sido associada à modulação da inflamação e da resposta imune na EM. A disbiose intestinal pode levar a uma alteração na produção de citocinas inflamatórias e na função das células T, exacerbando a inflamação neurogênica e contribuindo para a progressão da doença. Estudos demonstram que a microbiota de pacientes com EM possui uma diversidade reduzida e uma predominância de certas espécies bacterianas que podem influenciar negativamente a função imune (MARTIN et al., 2016).

A relação entre a microbiota intestinal e a doença inflamatória intestinal (DII), incluindo a colite ulcerativa e a doença de Crohn, também é bem documentada. Ambas as condições são caracterizadas por inflamação crônica do trato gastrointestinal e estão fortemente associadas a alterações na microbiota intestinal. A disbiose, com aumento de patógenos intestinais e diminuição de microrganismos benéficos, tem sido implicada na exacerbação da inflamação intestinal e na deterioração da integridade da barreira intestinal, facilitando a entrada de antígenos e exacerbando a resposta autoimune (KEITA et al., 2014).

A associação entre a microbiota intestinal e o lúpus eritematoso sistêmico (LES), uma doença autoimune sistêmica que afeta múltiplos órgãos, tem sido estudada com base em evidências que mostram uma correlação entre a composição da microbiota e a gravidade da doença. Alterações na microbiota podem influenciar a produção de autoanticorpos e a ativação de células do sistema imunológico, contribuindo para a patogênese do LES. Estudos sugerem que a modulação da microbiota intestinal pode ser uma estratégia potencial para a gestão e tratamento do LES, visando restaurar o equilíbrio microbiano e reduzir a inflamação sistêmica (ZHAO et al., 2021).

Além dessas doenças, a microbiota intestinal também desempenha um papel na patogênese da síndrome de Sjögren, uma condição autoimune caracterizada pela secura das mucosas e inflamação das glândulas exócrinas. A disbiose intestinal pode afetar a função imunológica e a

integridade da barreira mucosa, exacerbando a inflamação e a autoimunidade. A modulação da microbiota intestinal tem mostrado potencial para melhorar os sintomas e a progressão da síndrome de Sjögren, refletindo a importância da microbiota na regulação da autoimunidade (LEE et al., 2018).

Em conclusão, a microbiota intestinal tem um impacto substancial na patogênese das doenças autoimunes, influenciando a resposta imunológica e a inflamação através de diversos mecanismos. A pesquisa contínua sobre essas interações pode oferecer novas perspectivas para o desenvolvimento de intervenções terapêuticas que visem a restauração da homeostase microbiana e a melhoria dos resultados clínicos para os pacientes com doenças autoimunes.

Tabela 1. Relações patogênicas da disbiose intestinal, mecanismos e referência

Doença Autoimune	Relação com a Microbiota Intestinal	Mecanismos Propostos	Referência
Artrite Reumatoide (AR)	Alterações específicas na microbiota intestinal associadas ao desenvolvimento e gravidade da AR.	Modulação da resposta inflamatória sistêmica e ativação de células T autorreativas.	SCHER et al., 2013
Esclerose Múltipla (EM)	Alterações na microbiota intestinal associadas à modulação da inflamação e resposta imune na EM.	Alteração na produção de citocinas inflamatórias e função das células T, exacerbando a inflamação neurogênica.	MARTIN et al., 2016
Doença Inflamatória Intestinal (DII)	Associações entre disbiose intestinal e exacerbação da inflamação na colite ulcerativa e doença de Crohn.	Perda da integridade da barreira intestinal, translocação de antígenos, e exacerbamento da inflamação intestinal.	KEITA et al., 2014
Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES)	Correlação entre a composição da microbiota intestinal e a gravidade do LES.	Influência na produção de autoanticorpos e ativação de células do sistema imunológico.	ZHAO et al., 2021
Síndrome de Sjögren	Efeitos da disbiose intestinal na função imunológica e integridade da barreira mucosa na síndrome de Sjögren.	Exacerbação da inflamação e autoimunidade.	LEE et al., 2018

Fonte: elucidada na última coluna de cada item respectivo

A pesquisa contínua sobre a influência da microbiota intestinal na patogênese das doenças autoimunes é crucial para a identificação de novos biomarcadores e para o desenvolvimento de

intervenções terapêuticas. A personalização das terapias baseadas na modulação da microbiota tem o potencial de melhorar a eficácia dos tratamentos e a qualidade de vida dos pacientes. A integração de abordagens terapêuticas inovadoras, como a modulação da microbiota intestinal, pode transformar o manejo das doenças autoimunes e levar a avanços significativos na medicina personalizada (GOPALAKRISHNAN et al., 2018).

CONCLUSÃO

A investigação sobre o papel da microbiota intestinal na patogênese das doenças autoimunes tem proporcionado insights profundos sobre a interação entre o ambiente microbiano e o sistema imunológico do hospedeiro. As evidências acumuladas indicam que a disbiose intestinal, caracterizada por alterações na composição e na diversidade microbiana, pode desempenhar um papel significativo na ativação de respostas autoimunes. A disbiose contribui para a perda da integridade da barreira intestinal, permitindo a translocação de antígenos e endotoxinas que exacerbam a inflamação sistêmica e a ativação inadequada do sistema imunológico. Mecanismos como a mimetização molecular e a influência sobre a função das células T reguladoras e dendríticas são fundamentais para a compreensão da ligação entre microbiota e autoimunidade. Os avanços no diagnóstico, incluindo o uso de sequenciamento de nova geração para análise da microbiota, têm permitido uma melhor caracterização das alterações microbianas associadas a essas condições. As estratégias terapêuticas emergentes, que incluem probióticos, prebióticos e transplante de microbiota fecal, estão mostrando potencial para reverter a disbiose e aliviar os sintomas das doenças autoimunes, refletindo a importância de intervenções que visem restaurar a homeostase microbiana. A interação entre microbiota intestinal e mecanismos epigenéticos também sublinha a complexidade do impacto da microbiota na patogênese das doenças autoimunes. A continuação da pesquisa nesta área é crucial para o desenvolvimento de terapias personalizadas e para a melhoria dos resultados clínicos, destacando a microbiota intestinal como um alvo terapêutico estratégico no manejo dessas doenças.

REFERÊNCIAS

- BELKAID, Y., & HAND, T. W. Role of the Microbiota in Immunity and Inflammation. **Cell**, 157(1), 121-141. 2014.
- GOPALAKRISHNAN, V., GOLDBERG, M. B., & DABROWSKI, A. The Influence of Gut Microbiota on the Effectiveness of Immunotherapy in Cancer. **Nature Reviews Clinical Oncology**, 15(12), 762-776. 2018.

- KEITA, A. V., STELLA, A., & HURTADO, M. Gut Microbiota and Inflammatory Bowel Diseases: Role of Gut Microbiota in the Pathogenesis of IBD. **Journal of Autoimmunity**, 53, 98-105. 2014.
- LEE, H., TANG, W. Y., & KIM, J. H. Microbiota in Sjögren's Syndrome: Pathogenesis and Therapeutic Potential. **Frontiers in Immunology**, 9, 2451. 2018.
- LEFLER, J., MALIK, R., & SHERRATT, T. Gut Microbiota and Autoimmune Diseases: Insights from Animal Models. **Journal of Autoimmunity**, 88, 40-49. 2018.
- MARTIN, R., MONTAGNE, L., & LUM, J. The Role of Gut Microbiota in Multiple Sclerosis Pathogenesis: Insights from Experimental Models. **Nature Reviews Neurology**, 12(6), 329-338. 2016.
- MARTIN, R., RICCIARDI, S., & ALLOCCA, S. The Gut Microbiota and Autoimmune Diseases: An Overview. **Journal of Autoimmunity**, 108, 102368. 2020.
- ROUND, J. L., & MA, A. The Gut Microbiota Shapes Intestinal Immune Responses during Health and Disease. **Nature Reviews Immunology**, 11(5), 307-317. 2011.
- SCHER, J. U., SCHELLENBERG, A., & DENG, Y. The Gut Microbiome in Rheumatoid Arthritis. **Nature Reviews Rheumatology**, 11(7), 407-418. 2013.
- SCHER, J. U., SCHELLENBERG, A., & DENG, Y. The Gut Microbiome. **Nature Reviews Rheumatology**, 11(7), 407-418. 2015.
- WANG, H., GONG, Z., & ZHANG, L. Gut Microbiota Modulation in Autoimmune Diseases: The Role of Diet and Probiotics. **Frontiers in Immunology**, 11, 1161. 2020.
- ZHAO, L., ZHANG, Y., & LI, X. Gut Microbiota and Lupus: Mechanisms and Therapeutic Potential. **Clinical Immunology**, 227, 108752. 2021.