



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA**

**CURSO DE BACHARELADO EM BIOMEDICINA**

**JOSÉ BRUNO CARVALHO DOS SANTOS**

**A RELAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL E DOS  
RECEPTORES TOLL-LIKE NA ATIVAÇÃO DO SISTEMA  
IMUNOLÓGICO NOS ESTADOS DE SAÚDE E DOENÇA: UMA  
REVISÃO DE LITERATURA**

**Parnaíba**

**2022**

JOSÉ BRUNO CARVALHO DOS SANTOS

**A RELAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL E DOS  
RECEPTORES TOLL-LIKE NA ATIVAÇÃO DO SISTEMA  
IMUNOLÓGICO NOS ESTADOS DE SAÚDE E DOENÇA: UMA  
REVISÃO DE LITERATURA**

Monografia apresentada como exigência para obtenção  
do grau de bacharel em Biomedicina pela Universidade  
Federal do Delta do Parnaíba.

Orientador: Dr. Jhones do Nascimento Dias

**PARNAÍBA**

**2022**

FICHA CATALOGRÁFICA  
Universidade Federal do Delta do Parnaíba  
Biblioteca Central Prof. Cândido Athayde

S237r Santos, José Bruno Carvalho dos  
A relação da microbiota intestinal e dos receptores toll-like na ativação do sistema imunológico nos estados de saúde e doença: uma revisão de literatura [recurso eletrônico] / José Bruno Carvalho dos Santos. – 2022

1 Arquivo em PDF.

TCC (Bacharelado em Biomedicina) – Universidade Federal do Delta do Parnaíba, 2022.

Orientação: Prof.º Dr. Jhones do Nascimento Dias.

1. Receptores Toll-like. 2. Microbiota Intestinal. 3. Obesidade. 4. Diabetes. 5. Síndrome Metabólica. I. Título.

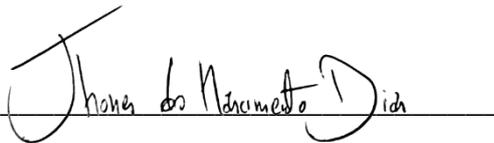
CDD: 571.96

JOSÉ BRUNO CARVALHO DOS SANTOS

**A RELAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL E DOS  
RECEPTORES TOLL-LIKE NA ATIVAÇÃO DO SISTEMA  
IMUNOLÓGICO NOS ESTADOS DE SAÚDE E DOENÇA: UMA  
REVISÃO DE LITERATURA**

Monografia apresentada como exigência para obtenção  
do grau de bacharel em Biomedicina pela Universidade  
Federal do Delta do Parnaíba.

**BANCA EXAMINADORA**



Prof. Dr. Jhones do Nascimento Dias (Presidente)



Prof. Dr. Paulo Henrique de Holanda Veloso Junior (Avaliador)



Prof. Ana Luisa Alves Nogueira Barros (Avaliadora)

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus por ser meu alicerce em todos os momentos da minha vida.

A esta instituição que me acolheu e sempre fez com que me sentisse em casa.

Aos membros desta banca, em especial meu orientador Dr. Jhones do Nascimento Dias por cada correção e conselho.

A toda minha família que sempre me depositaram sua confiança e proporcionaram a condição necessária para que toda minha trajetória nesta universidade pudesse acontecer.

## RESUMO

Tendo em vista que o número de doenças inflamatórias intestinais tem aumentado significativamente no mundo todo e principalmente no ocidente, pesquisa-se sobre a relação existente entre o sistema imunológico, mais precisamente os receptores toll-like, e a microbiota intestinal, a fim de compreender como essa relação é capaz de afetar o estado de saúde do indivíduo. Para tanto, é necessário entender a relação entre parasito e hospedeiro, conceito de microbiota intestinal e principais microrganismos e seus substratos encontrados em nosso intestino, conceito e tipos de receptores toll-like e suas funções e por fim, precisa-se abordar sobre as síndromes metabólicas oriundas de inflamações intestinais como obesidade e diabetes. Realiza-se, então, uma pesquisa de revisão de literatura com artigos científicos atualizados e retirados de bases de dados renomadas como Pubmed e Science Direct. Diante disso, verifica-se que os TLRs são de suma importância para uma resposta imune eficaz, mas por vezes são grandes vilões em doenças inflamatórias intestinais, e a microbiota intestinal por sua vez, desde que em condições de homeostase, é indispensável para a prevenção e controle de vários distúrbios, o que impõe a constatação de que a relação entre microbiota intestinal e receptores toll-like interfere significativamente nos estados de saúde e doença de um indivíduo.

**Palavras-chave:** Receptores toll-like; Microbiota intestinal; Obesidade; Diabetes; Síndrome metabólica.

## ABSTRACT

Considering that the number of inflammatory bowel diseases has increased significantly worldwide and mainly in the West, research is carried out on the relationship between the immune system, more precisely toll-like receptors, and the intestinal microbiota, in order to understand how this relationship is able to affect the individual's health status. Therefore, it is necessary to understand the relationship between parasite and host, the concept of intestinal microbiota and the main microorganisms and their substrates found in our intestine, the concept and types of toll-like receptors and their functions and, finally, it is necessary to address the syndromes metabolic disorders arising from intestinal inflammation such as obesity and diabetes. A literature review is then carried out with updated scientific articles taken from renowned databases such as Pubmed and Science Direct. In view of this, it appears that TLRs are of paramount importance for an effective immune response, but they are sometimes great villains in inflammatory bowel diseases, and the intestinal microbiota in turn, provided that under homeostasis conditions, it is indispensable for prevention. and control of several disorders, which imposes the finding that the relationship between intestinal microbiota and toll-like receptors significantly interferes in the health and disease states of an individual.

**Keywords:** Toll-like receptors; Intestinal microbiota; Obesity; Diabetes; Metabolic syndrome.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Muco impedindo o contato entre bactérias e células epiteliais.....	19
Figura 2 – Receptor de células T.....	27
Figura 3 – Estrutura molecular do LPS.....	38

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Principais células do sistema imune.....	25
Tabela 2 – Principais citocinas e suas funções.....	28
Tabela 3 – Principais TLRs e suas funções.....	31

## LISTA DE SIGLAS

<b>AGCC</b>	Ácidos graxos de cadeia curta
<b>TGI</b>	Trato gastrointestinal
<b>LPS</b>	Lipopolissacarídeo
<b>GALT</b>	Tecido linfóide associado ao intestino
<b>TREG</b>	Célula T reguladora
<b>IL</b>	Interleucina
<b>IEC</b>	Célula epitelial intestinal
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>DC</b>	Célula dendrítica
<b>APC</b>	Célula apresentadora de antígeno
<b>DII</b>	Doença inflamatória intestinal
<b>PRR</b>	Receptor de reconhecimento de padrão
<b>PAMP</b>	Padrão molecular associado a patógenos
<b>TLR</b>	Receptor Toll Like
<b>NK</b>	Célula Natural Killer
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	Interferon gama
<b>TNF</b>	Fator de necrose tumoral
<b>TCR</b>	Receptor de célula T
<b>MHC</b>	Complexo principal de histocompatibilidade
<b>DAMP</b>	Padrão molecular associado a danos
<b>NF-<math>\kappa</math>B</b>	Fator nuclear kappa B
<b>IgA</b>	Imunoglobulina A
<b>AO</b>	Osteoartrite
<b>AVC</b>	Acidente vascular cerebral
<b>DM2</b>	Diabetes mellitus tipo 2
<b>TA</b>	Tecido adiposo
<b>PKC</b>	Proteína quinase C
<b>ROS</b>	Espécies reativas de oxigênio
<b>NLR</b>	Receptor semelhante a NOD

## Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	11
2. JUSTIFICATIVA.....	13
3. MATERIAIS E MÉTODOS .....	14
4. REFERENCIAL TEÓRICO .....	15
4.1 Relação parasito-hospedeiro:.....	15
4.2 Microbiota Intestinal .....	17
4.3 Imunidade inata e adaptativa .....	24
4.4 Receptores Toll-like - TLRs .....	29
4.5 Relação da microbiota com o sistema imune .....	33
4.6 Síndrome Metabólica .....	35
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	40
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS .....	42

## 1. INTRODUÇÃO

A microbiota intestinal corresponde a um grupo de microrganismos que parasitam nosso intestino numa relação simbiótica, mas que em inflamações costumam causar doenças. Os receptores toll-like são os responsáveis por reconhecer padrões moleculares específicos, geralmente associados a patógenos ou danos celulares, e a partir desse ponto iniciar respostas imunológicas, sendo atualmente reconhecidos 10 receptores em humanos. A síndrome metabólica é definida pela OMS como uma condição patológica que resulta em obesidade, resistência à insulina, hipertensão, hiperlipidemia e inflamação sistêmica, e pode derivar de uma dieta incorreta, mutações genéticas e principalmente da microbiota intestinal desregulada. (HUANG e KRAUS, 2015; CZAJA AJ, 2016; YUE LU *et al*, 2018; YUE LU *et al*, 2018; TOOR *et al*, 2019; CANDELLI *et al*, 2021; VEZZA *et al*, 2021).

A Diabetes tipo 2 é caracterizada pela resistência à insulina e está intimamente relacionada com a obesidade. A dieta é capaz de modificar a microbiota, e esta por sua vez, é capaz de modificar os processos de metabolismo energético do corpo humano, isso faz com que problemas como obesidade e hipertensão possam surgir. A inflamação que emerge nos casos de síndromes metabólicas está intimamente ligada ao sistema imune, mas especificamente com o TLR4, um receptor capaz de reconhecer o Lipopolissacarídeo (LPS) de bactérias gram-negativas. A inflamação tem a capacidade de alterar a permeabilidade da barreira intestinal, fazendo com que produtos metabólicos provenientes do intestino alcancem a corrente sanguínea gerando endotoxemias. (ROGERO e CALDER, 2018; QUANTAO MA *et al*, 2019; ZHOU, URSO e JADEJA, 2020; NAOHIDE KURITA *et al*, 2020; MOHAMMAD e THIEMERMANN, 2021; LUCAS MASSIER *et al*, 2021; JINGZE HUANG *et al*, 2021).

Os ácidos graxos de cadeia curta são subprodutos bacterianos com capacidade anti-inflamatória capazes de regular as junções apertadas da mucosa intestinal, sendo divididos principalmente em ácido acético, ácido butírico e ácido propiônico. As principais bactérias produtoras de ácidos graxos

são as dos filos *Bacteroidetes* e *Firmicutes*, e para que sejam produzidos é necessário que existam na dieta fibras alimentares não digeríveis como amido resistente, aveia, trigo, pectina e inulina. (SIVAPRAKASAM, PRASAD E SINGH, 2016; ARA KOH *et al*, 2016; MCNABNEY E HENAGAN, 2017; VENEGAS *et al*, 2019).

Os receptores Toll-like iniciam a imunidade inata, mas também auxiliam a imunidade adaptativa ativando células T. Em doenças inflamatórias intestinais, quase sempre os TLRs 2 e 4 estão aumentados causando sérios problemas, entretanto, quando estão em níveis anormalmente reduzidos permitem que surjam alergias. Já o TLR5, reconhecedor da flagelina bacteriana, tem sido apontado como fator chave na prevenção de colite, ganho de peso e síndrome metabólica, além de induzir a produção de imunoglobulina A. (RAY e DITTEL 2015; FROSALI *et al*, 2015; CABALLERO e PAMER, 2015; TOOR *et al*, 2019; DESPOINA E KIOUSI *et al*, 2019; HONG-LEI SHI *et al*, 2020; ZHIFENG FANG *et al*, 2021; FLEMING, CASTRO-DOPICO e CLATWORTHY, 2022).

Nos últimos anos as pesquisas científicas tem se dedicado bastante a estudar a microbiota intestinal, mas neste trabalho iremos focar na relação que essa microbiota exerce com o sistema imune, principalmente com os receptores toll-like, algo que não tem sido tão bem explorado nos estudos feitos até então. Objetiva-se com isso aprofundar o conhecimento sobre os “as vezes esquecidos” receptores do tipo toll, apontar sua importância na relação com a microbiota do intestino e ampliar o campo de visão acadêmico sobre os possíveis alvos terapêuticos e preventivos contra doenças inflamatórias intestinais.

## 2. JUSTIFICATIVA

A necessidade de se entender a relação que os humanos têm com a própria microbiota intestinal tem feito pesquisadores do mundo todo direcionar seus esforços para esse setor. É inegável dizer que a preocupação com a saúde do intestino tem aumentado muito principalmente devido ao aumento das doenças inflamatórias intestinais oriundas de uma dieta hiper lipídica ocidental.

Outra área de estudo que tem atraído o foco dos pesquisadores é a relação que o sistema imunológico exerce juntamente com a microbiota intestinal. Como é possível nossas células de defesa tolerarem um número de células microbianas no intestino que é 10 vezes maior que o número de células do próprio intestino? Quando e porque essa relação “amistosa” é quebrada? Que atitudes podemos tomar para evitar que essa disbiose ocorra? Que problemas podemos enfrentar após uma inflamação intestinal?

Com o objetivo de responder essas perguntas e conectar cada vez mais a comunidade científica a este tema que o presente trabalho se fez realizar, pois entender que o intestino é o ponto de partida para uma vida saudável nos permitirá prevenir e tratar várias doenças, inclusive síndromes metabólicas, além de fortalecer nosso sistema imunológico.

A dificuldade para fazer com que a população comum, isto é, aqueles que não pertencem a comunidade científica, entendam a importância de uma alimentação saudável impulsionou ainda mais a construção deste trabalho, pois o mesmo retrata os problemas causados por uma dieta desregulada ao mesmo tempo que exalta o benefício de probióticos, ácidos graxos de cadeia curta, alimentação saudável, tudo em prol de uma microbiota saudável.

É de suma importância entender quais são as principais bactérias e subprodutos bacterianos capazes de desestabilizar a saúde do intestino e quais exercem o efeito contrário, quais as principais citocinas envolvidas nesses processos, qual a função de cada célula de defesa no intestino inflamado, como os TLRs promovem tolerância ou inflamação e quais os seus ligantes específicos, quais as principais doenças que podem surgir após uma

inflamação intestinal aguda ou crônica, além das perspectivas futuras para este tema.

### **3. MATERIAIS E MÉTODOS**

Este trabalho é um estudo de revisão sistemática, onde utilizou-se os principais bancos de pesquisas científicas como o Pubmed e Science Direct, usando descritores retirados do DeCS como Gastrointestinal Microbiome, Toll-like receptors, metabolic syndrome e obesity. Após uma leitura resumida dos principais resultados, foram selecionados artigos mais recentes e que se encaixassem na ideia presente neste estudo, restando 115 artigos que foram selecionados para embasar este trabalho.

## 4. REFERENCIAL TEÓRICO

### 4.1 Relação parasito-hospedeiro:

Nos processos de interação entre o patógeno e o hospedeiro existe uma relação de disputa de força, onde o microrganismo usa seus mecanismos de evasão do sistema imune, e o sistema imune por sua vez utiliza suas armas de ataque contra esses parasitas. Os patógenos se valem de fatores de aderência, invasão, antifagocitose, secreção de proteínas e toxinas, capacidade de multiplicação entre outros, e esses fatores são chamados de fatores de virulência. A virulência do microrganismo está ligada à sua capacidade de gerar doença, quanto maior sua virulência, maior sua capacidade de provocar danos ao hospedeiro, isso se comprova quando retiramos algum ou alguns desses fatores, o que geralmente torna o parasita inofensivo. O hospedeiro também tem suas armas como barreiras físicas (pele e camadas mucosas), anticorpos, células do sistema imune, pH, citocinas, fagocitose e a própria microbiota comensal, que disputa nutrientes com esses patógenos. (CASADEVALL e PIROFSKI, 2000; RUNGHEN et al, 2021).

A cápsula bacteriana é a principal maneira utilizada por algumas bactérias (como a *Klebsiella pneumoniae*) para se aderir às células do hospedeiro e principalmente para fugir da fagocitose, além disso, ainda evita a desidratação da bactéria devido a grande quantidade de água presente nela. Algumas bactérias também utilizam pili e fímbrias como formas de aderência. As toxinas produzidas pelos patógenos podem ser exotoxinas (estreptolisinas p.ex.) ou endotoxinas (LPS p.ex.). As principais células do sistema imune inato são os fagócitos, células dendríticas, mastócitos, basófilos, eosinófilos, células natural killer (NK) e células linfoides, mas estas serão exploradas melhor no tópico 4.3, assim como as principais citocinas. (KALSCHEUER et al, 2019; HOLMES et al, 2021).

Para que haja saúde é necessário que se tenha um equilíbrio no índice população microbiana, tanto qualitativamente como quantitativamente, e tanto fatores ambientais como fatores sociais influenciam a composição da microbiota intestinal. Classificamos esse equilíbrio como homeostase, e esta

relação é vital para que se tenha um intestino saudável e com um sistema imunológico estável e eficiente. Quando este equilíbrio entre microrganismo e hospedeiro é quebrado temos o que classificamos como disbiose, o que pode gerar doença. (PRAKASH *et al*, 2019; REITER *et al*, 2019; CRISTOFORI *et al*, 2021).

Um dos grandes problemas causadores de disbiose atualmente é o uso indiscriminado de antibióticos, que demonstraram perturbar o microbioma intestinal fazendo com que bactérias patogênicas se sobressaiam, além deste, outros desafios são drogas quimioterápicas, mudança no padrão alimentar, obesidade, diabetes, problemas epigenéticos, doenças de base, todas com capacidade de gerar disbiose no indivíduo. (JANDHYALA *et al*, 2015; CABALLERO e PAMER, 2015; PRAKASH *et al*, 2019; PRONOVOST e HSIAO, 2019; SUN *et al*, 2021).

Em se tratando especificamente de bactérias intestinais, essa relação de parasito-hospedeiro tem como principal função benéfica a contribuição que essas bactérias exercem no metabolismo e na nutrição humana, principalmente com os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC). Esses comensais também contribuem com a formação de algumas vitaminas essenciais como a vitamina K (muito importante para coagulação), riboflavina (importante no metabolismo em geral), biotina (importante na hidratação e queratinização), cobalamina (importante na produção de glóbulos vermelhos) e outras. (PRAKASH *et al*, 2019; REITER *et al*, 2019; ANASTASIA N VLASOVA *et al*, 2019).

Mas como o hospedeiro consegue tolerar tantos microrganismos em seu trato gastrointestinal (TGI)? Para que isso ocorra o sistema imunológico precisa ser capaz de tolerar bactérias comensais (autotolerância) e combater os patógenos agressivos, se esse equilíbrio for quebrado várias doenças inflamatórias intestinais podem surgir. Uma das responsáveis por equilibrar as respostas imunes do hospedeiro são as células dendríticas tolerogênicas, que são uma população diversificada de leucócitos oriundos de diferentes origens e com funções biológicas distintas. Estas células atuam como células apresentadoras de antígenos (APC), cuja função é induzir respostas anti-inflamatórias ou pró-inflamatórias, dependendo da situação. (TAKENAKA e QUINTANA, 2016; STEIMLE e FRICK, 2016; LUCAS HATSCHER *et al*, 2021).

As células Dendríticas (DC) são essenciais na autotolerância, com estudos mostrando que sua ausência resulta em inflamação e processos autoimunes. A interação entre as DCs e sistema imunológico se dá pelo contato direto com o microrganismo ou com seus produtos metabólicos como os AGCC e LPS. Os AGCC, por exemplo, podem induzir tolerância por meio da ativação de IL-10 (citocina anti-inflamatória), que por sua vez induz a formação de células T reguladoras (Treg). A IL-10 é produzida no intestino por macrófagos, células B e T e também por células epiteliais intestinais (IECs). (CABALLERO e PAMER, 2015; RAY e DITTEL 2015; STEIMLE e FRICK, 2016; TAKENAKA e QUINTANA, 2016; LOPEZ-RAMIREZ e MASSE, 2019).

O intestino possui ainda outra ferramenta muito importante pra as respostas imunológicas que é o GALT (tecido linfoide associado ao intestino), considerado um dos órgãos mais amplos do sistema imune, composto por uma variedade de células pertencentes as respostas inatas e adaptativas. Ao mesmo tempo em que esta ferramenta ajuda a manter a homeostase intestinal, ela se torna muito perigosa, pois existe um grande número de células imunológicas presentes lá, o que pode gerar uma resposta pró-inflamatória gigantesca se este ambiente não for bem controlado. Quando a homeostase é interrompida temos um loop muito difícil de combater, porque a disbiose gera inflamação que por sua vez cria um ambiente favorável a patógenos, esses patógenos e seus metabólitos geram mais inflamação causando um ciclo insistente de inflamação e disbiose. (STEIMLE e FRICK, 2016; TOOR *et al*, 2019; CANDELLI *et al*, 2021; FLEMING, CASTRO-DOPICO e CLATWORTHY, 2022).

## **4.2 Microbiota Intestinal**

A microbiota intestinal corresponde a um grupo de microrganismos que podem ser unicelulares ou em colônias e que coevoluíram juntamente com o nosso sistema imunológico coexistindo com o mesmo, chegando a ter até 100 trilhões de microrganismos só no intestino. Esses microrganismos são capazes de interagir direta ou indiretamente com o nosso sistema imunológico, portanto

entender essa relação nos permite tratar ou prevenir certas doenças. Essas bactérias ajudam a “treinar” o sistema imunológico, além de prevenir inflamações, portanto o contato de microrganismos comensais com receptores do sistema imune pode levar a uma resposta inflamatória controlada, restituição do intestino irritável, e se necessário, a uma resposta imunológica eficaz. (FROSALI *et al*, 2015; PRAKASH *et al*, 2019; TOOR *et al*, 2019; LIU *et al*, 2020; PARLADORE SILVA, BERNARDI E FROZZA, 2020).

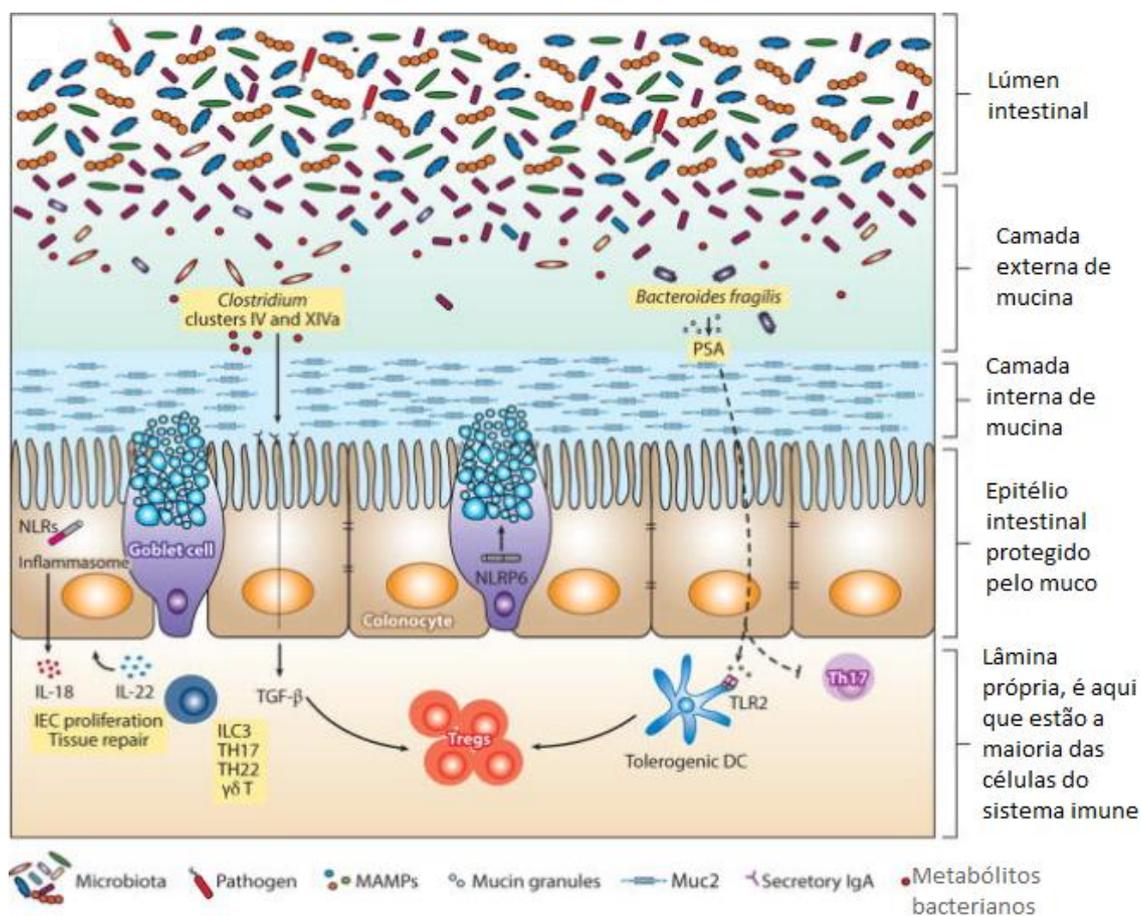
A microbiota intestinal é um dos fatores mais importantes para uma vida saudável, um desequilíbrio neste setor tem sido associado a várias doenças como síndromes metabólicas, obesidade, diabetes e principalmente doenças inflamatórias intestinais (DII). O trato intestinal é o maior órgão digestivo do corpo humano, realizando funções ligadas ao metabolismo, circulação de nutrientes, eletrólitos e água, e ainda impede que substâncias nocivas presentes no lúmen invadam o corpo. (CANDELLI *et al*, 2021; SUN *et al*, 2021; VEZZA *et al*, 2021).

A composição da microbiota muda com a idade, dieta, medicamentos, ingestão de probióticos, predisposição genética, higiene e até o tipo de parto, com estudos mostrando que bebês nascidos de cesariana desenvolvem uma microbiota semelhante à da pele da mãe, e os nascidos de parto normal desenvolvem uma microbiota mais semelhante a microbiota vaginal da mãe, com lactobacilos e bifidobactérias, o que é bom para a regulação intestinal. A verdade é que quanto mais diversificada for essa microbiota, mais saudável o indivíduo tenderá a ser. (CZAJA AJ, 2016; LU *et al*, 2018; CRISTOFORI *et al*, 2021).

Outro grande benefício que a microbiota intestinal saudável nos proporciona é um intestino menos permeável a agentes nocivos devido a estimulação da produção de mucina (os micróbios comensais são capazes de estimular a produção de mucina mediante células caliciformes por uma via dependente de MyD88). O epitélio intestinal que é nossa principal barreira física do intestino contém uma camada de mucina cuja função é evitar o contato de bactérias com os tecidos intestinais mais profundos (conforme mostra a figura 1), esta mucina, proteína altamente glicosilada, é secretada por células caliciformes parcialmente resistentes a tripsina (enzima que catalisa a

degradação de proteínas). (CABALLERO e PAMER, 2015; CZAJA, 2016; LUCAS MASSIER *et al*, 2021; JINGZE HUANG *et al*, 2021).

**Figura 1- Muco impedindo o contato entre bactérias e células epiteliais**



**Figura 1** - muco impedindo contato entre bactérias e células epiteliais, este contato pode ocasionar a ativação de mecanismos do sistema imune, como os TLRs, e iniciar o processo de inflamação. A primeira camada de muco, chamada camada externa, permite o contato de algumas bactérias degradadoras de muco, pois estas bactérias utilizam a mucina como fonte de energia ao mesmo tempo que promovem a revitalização desta primeira camada. Figura modificada de: Caballero S, Pamer EG. Microbiota-mediated inflammation and antimicrobial defense in the intestine. *Annu Rev Immunol*. 2015;33:227-56. doi: 10.1146/annurev-immunol-032713-120238. Epub 2015 Jan 2. PMID: 25581310; PMCID: PMC4540477.

Uma microbiota intestinal desordenada causa aumento de permeabilidade intestinal, isso faz com que haja um aumento de endotoxina no sangue. Um dos grandes causadores de disbiose é a obesidade, uma dieta rica em gordura causa desequilíbrio na microbiota e aumento de permeabilidade, inclusive com danos no tecido do cólon. Por meio desses fatores a obesidade

costuma ocasionar inflamação sistêmica de baixo grau e alterações metabólicas, e estudos feitos tanto em camundongos como em humanos relacionaram esses distúrbios à uma redução de *Bacteroidetes* e aumento de *Firmicutes*. (HUANG e KRAUS, 2015; SUN *et al*, 2021; VEZZA *et al*, 2021).

O contato do sistema imune com bactérias tem sido cada vez mais estudado, acredita-se que baixas taxas de contato microbiano ao longo da vida parecem contribuir para a desregulação da função imunológica, isso é o que os cientistas chamam de hipótese da higiene. Este contato é importante principalmente na infância, pois é a fase de formação e maturação imunológica, quanto mais contato nosso sistema imune tiver com uma grande variedade de microrganismos, maior será sua capacidade de “ligar e desligar” os processos inflamatórios. Quando o organismo inicia o processo de inflamação e não consegue reverter temos um estado crônico permanente de ativação, caracterizado por uma resposta anti-inflamatória inadequada. (FROSALI *et al*, 2015; CRISTOFORI *et al*, 2021; CANDELLI *et al*, 2021).

Um dos tipos de bactérias mais importantes para um bom funcionamento do sistema imune são as gram-positivas *Bifidobacterium*, que podem reduzir os níveis intestinais de LPS (metabólito de bactérias gram-negativas associados a algumas inflamações). Bactérias desse gênero produzem acetato que é capaz de reduzir a suscetibilidade do epitélio. Xiu-li Zhu e colaboradores mostraram em sua meta-análise publicada em 2018 que as bifidobacterias podem reduzir a incidência de enterocolite necrosante em bebês prematuros, também produzem butirato a partir do acetato. Juntamente com as bactérias lácticas, as bifidobactérias estão entre os probióticos mais usados em todo mundo, estas duas aplicadas em conjunto mostraram ser capazes de aumentar os níveis de acetato e propionato em diferentes faixas etárias. Estudos em animais também mostraram que as Bifidobactérias podem acelerar o metabolismo e reduzir a obesidade, porém para resultados mais satisfatórios em humanos ainda carece mais estudos. (HUANG e KRAUS, 2015; XIU-LI ZHU *et al*, 2018; VENEGAS *et al*, 2019; MARKOWIAK-KOPEC e SLIZEWSKA, 2020).

Bactérias pertencentes ao filo *Bacteroidetes* promovem resistência contra infecções por *S. typhimurium* e *C. rodentium*, o *Bacteroidetes fragilis* consegue orquestrar respostas anti-inflamatórias por meio da ligação com

TLR2. O aumento de Proteobactérias e a diminuição de Bacteroidetes e Firmicutes tem sido associados a doenças intestinais, diabetes e outros problemas metabólicos. Entretanto, Firmicutes estão elevados em pacientes obesos, pois existe uma relação entre firmicutes/bacteroidetes, e em indivíduos obesos os Firmicutes aumentam e Bacteroidetes diminuem, porém os estudos ainda são muito contraditórios e inconclusivos. Proteobactérias também estão elevados em indivíduos obesos, camundongos livres de germes desenvolveram obesidade após a administração de Enterobacter, um membro do filo das Proteobactérias. Tanto Bacteroidetes como Firmicutes produzem ácidos graxos de cadeia curta, que são muito importantes para o metabolismo energético do indivíduo, então conclui-se que essas bactérias podem ser boas ou ruins para o indivíduo, o que vai decidir isso é a proporção em que se encontram. (SIMPSON e CAMPBELL, 2015; JANDHYALA *et al*, 2015; FABIEN MAGNE *et al*, 2020).

*Akkermansia muciniphila* é uma espécie bacteriana comensal que em obesidades e diabetes costumam estar reduzida e tem sido considerada como um probiótico promissor para controlar distúrbios metabólicos e gastrointestinais. *A. muciniphila* utiliza mucina como fonte de carbono e nitrogênio e compete com bactérias patogênicas por esta fonte de energia, o que é bom para nosso organismo para impedir que esses patógenos proliferem. *A. muciniphila* é gram negativa e anaeróbica pertencente ao filo *Verrucomicrobia*, ela pode colonizar o intestino humano de recém-nascidos (provavelmente pelo leite materno), se tornar estável a partir do 1º ano de vida até a fase adulta e diminuir gradualmente em idosos. Apesar da *A. muciniphila* ser gram negativa e produzir LPS não há relatos de endotoxemias causadas exclusivamente por elas, além disso, mesmo sendo uma bactéria degradadora de mucina, também não há relatos de que esse comportamento causa alguma doença no indivíduo, até porque essa degradação não atinge a camada interna da mucosa intestinal. Por fim, também há relatos de aumento de IL-10 e IL-4 (citocinas anti-inflamatórias) diretamente proporcionais ao aumento de *A. muciniphila* no intestino. (PLOVIER *et al*, 2017; TING ZHANG *et al*, 2019; IG MACHIONE *et al*, 2019; DEPOMMIER *et al*, 2020;).

Um dos subprodutos bacterianos mais estudado nos últimos anos são os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), essas substâncias são divididas em ácido acético, ácido butírico e ácido propiônico, todos com capacidade de afetar positivamente as junções apertadas dentro da mucosa intestinal, além disso, podem aumentar o número de células Treg, que produzem IL-10 impedindo uma inflamação exacerbada. O butirato, que é a base conjugada do ácido butírico, induz a síntese de mucina na mucosa intestinal, as bactérias que produzem o butirato o fazem através da fermentação de carboidratos (geralmente fibras alimentares), esses carboidratos fermentados geram lactato, que por sua vez é fermentado em butirato pela via acetil-coenzima A. O butirato também é capaz de reduzir os índices de LPS circulantes, diminuir a permeabilidade do intestino e reduzir o estresse oxidativo, e níveis mais elevados de butirato geralmente estão interligados a redução dos níveis de ceramidas, que é um dos principais impulsionadores da fisiopatologia da Esclerose Múltipla. (MINGMING SUN *et al*, 2016; MORRISON e PRESTON, 2016; CZAJA AJ, 2016; ANDERSON, RODRIGUEZ e REITER, 2019; PARLADORE SILVA, BERNARDI E FROZZA, 2020).

Os AGCC tem sido apontados como um ótimo combustível para as células epiteliais do intestino, geralmente esses AGCC estão reduzidos em DIIs. Os filos mais abundantes no intestino responsáveis pela produção de AGCC são os Bacteroidetes e os Firmicutes, onde estes produzem AGCC a partir de fibras alimentares não digeríveis. Os principais substratos que essas bactérias usam para formar ácidos graxos são amido resistente, farelos de aveia ou trigo, celulose, pectina e inulina. O acetato, que é o AGCC mais abundante no intestino, pode ser formado a partir da via acetil-CoA derivado de glicólise, mas também pode ser convertido em butirato. *Bifidobacterium* também estão entre os grandes produtores de AGCC do intestino, elas produzem butirato por meio do acetato e lactato durante a fermentação de carboidratos. O transplante de microbiota fecal de pessoas saudáveis tem sido visto como alvo terapêutico para resolver disbioses intestinais que causam DIIs, além do uso de prebióticos e probióticos contendo essas bactérias comensais. (SIVAPRAKASAM, PRASAD E SINGH, 2016; ARA KOH *et al*, 2016; MCNABNEY E HENAGAN, 2017; VENEGAS *et al*, 2019).

A fibra dietética é o principal componente alimentar produtor de AGCC, os seres humanos não possuem enzimas capazes de quebrar essas fibras, daí a importância dessas bactérias comensais. No intestino, essas fibras não digeríveis são fermentadas por anaeróbicos produzindo os AGCC, e é principalmente através de vegetais que se obtém essas fibras, portanto dietas ocidentais, que são ricas em gorduras e pobres em fibras costumam formar indivíduos mais propensos à uma microbiota desordenada. Os colonócitos (células do cólon) absorvem os AGCC por difusão passiva ou por meio de transportadores utilizando H<sup>+</sup> ou sódio e o que sobra pode atingir a corrente sanguínea podendo chegar até outros órgãos como o fígado. (SIMPSON e CAMPBELL, 2015; LUU e VISEKRUNA, 2019; JIN HE *et al*, 2020).

Outro componente oriundo de bactérias que merece ser citado é o LPS, que é um componente de membranas externas de bactérias gram-negativas e pode interagir com componentes inatos do sistema imunológico. Geralmente o LPS é pró-inflamatório, sendo este um glicolípido composto por antígeno O e um lipídio A, são bastante insensíveis as proteases podendo percorrer longas distâncias a partir do seu local de origem via sangue. O LPS se encontra em grande quantidade nos indivíduos obesos e é capaz de ativar o sistema imune inato através de células como macrófagos e neutrófilos que sintetizam fatores pró-inflamatórios gerando uma dramática inflamação muitas vezes constante e desnecessária, sendo que o LPS tem sido a principal causa de DIIs. A Osteoartrite também tem sido correlacionada à níveis elevados de LPS, assim como a síndrome metabólica e obesidade. Outro problema muito conhecido causado por LPS são as famosas sepses, que ocorrem devido aos danos causados no epitélio, fazendo com que essas moléculas ultrapassem a mucosa intestinal fragilizada chegando até a corrente sanguínea, a isso damos o nome de endotoxemia metabólica. (FROSALI *et al*, 2015; HUANG e KRAUS, 2015; MORRISON e PRESTON, 2016; JIN HE *et al*, 2020; CANDELLI *et al*, 2021; CRISTOFORI *et al*, 2021; VEZZA *et al*, 2021; QI QIN *et al*, 2021).

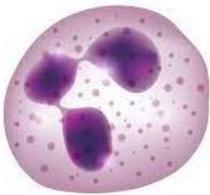
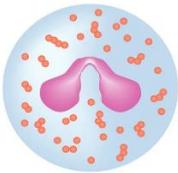
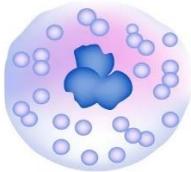
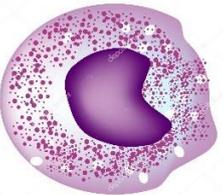
### 4.3 Imunidade inata e adaptativa

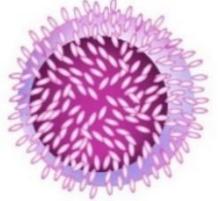
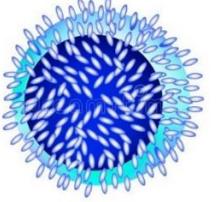
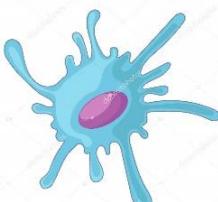
Além das barreiras físicas e químicas contra microrganismos agressores nosso organismo também possui duas linhas fundamentais de defesa, a saber, imunidade inata e adaptativa. A imunidade inata é a arma inicial de defesa do corpo humano e tem a capacidade de reconhecer patógenos participando da homeostase intestinal, é uma resposta rápida que não possui memória imunológica. Já a resposta adaptativa é antígeno-dependente e antígeno-específica, possui memória defensiva que permite uma resposta mais eficaz em contatos futuros com o mesmo microrganismo e seus substratos. (YUE LU *et al*, 2018; MARSHALL *et al*, 2018; MICHELA MIANI *et al*, 2018).

A imunidade inata tem como principais barreiras defensivas a pele e mucosas, temperatura, pH, mediadores químicos, células fagocíticas e células inflamatórias. Para reconhecer patógenos e seus subprodutos a imunidade inata necessita de receptores de reconhecimento de padrões (PRRs), como os TLRs que serão tratados no próximo tópico, e esses padrões podem ser PAMPs (padrões moleculares associados a patógenos), como o LPS e ácido ribonucleico de dupla fita nas infecções virais. Uma característica desse tipo de resposta imunológica é o rápido recrutamento de células imunes para o local da infecção e a produção de citocinas e quimiocinas. (MARSHALL *et al*, 2018; XU, LIU e LI, 2019; MUSTAFÁ, MAHROSH e ARIF, 2021).

As principais células do sistema imune inato são os fagócitos, células dendríticas, mastócitos, basófilos, eosinófilos, células natural killer (NK) e células linfóides, as duas primeiras e as duas últimas merecem atenção especial no presente estudo. Fagócitos são responsáveis por “engolir” micróbios e mata-los usando suas vias bactericidas, os neutrófilos e macrófagos exercem essa função, com os macrófagos podendo ainda servir de célula apresentadora de antígeno (APC). As células dendríticas também fagocitam e funcionam como APCs, elas são leucócitos de diferentes origens de desenvolvimento e previnem uma inflamação descontrolada, são consideradas o principal conector entre resposta inata e adaptativa. Células NK promovem a destruição de células infectadas por vírus e produzem uma citocina muito importante chamada interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) e por muitas vezes

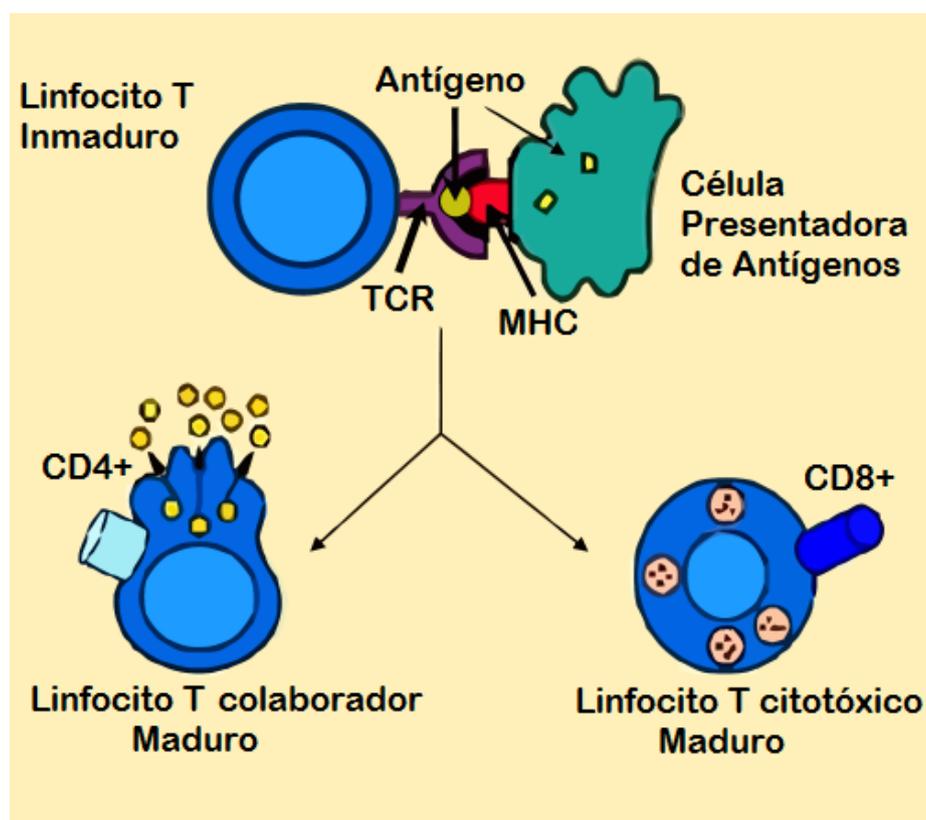
estão implicadas em DII, e células linfóides são produtores de citocinas reguladoras como IL-4, IL-17 e IFN- $\gamma$ . As células linfóides são muito importantes na regulação da imunidade, podendo ser divididas com base nas citocinas produzidas. Células linfóides do grupo 1 são principalmente células Natural Killer, produzem IFN- $\gamma$  e TNF, desregulação nesse grupo está fortemente associado à DII. As do grupo 2 produzem IL-4, IL5, IL-9 e IL-13, já as células linfóides do grupo 3 produzem IL-17 e IL-22. A Tabela 1 apresenta as principais células do sistema imunológico e suas funções. (CABALLERO e PAMER, 2015; STEIMLE e FRICK, 2016; MARSHALL *et al*, 2018; TOOR *et al*, 2019; LIZHE SUN *et al*, 2020; JENTHO e WEIS, 2021).

TABELA 1. PRINCIPAIS CÉLULAS DO SISTEMA IMUNE	
 <p>Fonte: <a href="https://br.depositphotos.com">https://br.depositphotos.com</a></p>	Os <b>neutrófilos</b> respondem aos patógenos de várias maneiras como por meio de fagocitose, liberação de conteúdo granular e vários mediadores inflamatórios como as citocinas.
 <p>Fonte: <a href="https://br.depositphotos.com">https://br.depositphotos.com</a></p>	Os <b>eosinófilos</b> são os responsáveis pelas respostas contra helmintos e doenças alérgicas. Também possuem grânulos em seu citoplasma e representam menos de 5% dos leucócitos circulantes em uma situação normal.
 <p>Fonte: <a href="https://br.depositphotos.com">https://br.depositphotos.com</a></p>	O papel dos <b>basófilos</b> é principalmente nas respostas alérgicas contra parasitas, contém grânulos e quando ativados liberam histamina.
 <p>Fonte: <a href="https://br.depositphotos.com">https://br.depositphotos.com</a></p>	Os <b>macrófagos</b> desempenham um papel importante na fagocitose e eliminação de partículas estranhas no organismo, como células mortas. Pode ser pró ou anti-inflamatória dependendo da situação.

 <p>Fonte: <a href="https://br.depositphotos.com">https://br.depositphotos.com</a></p>	<p>Os <b>monócitos</b> circulam poucas horas no sangue, pois geralmente após 1 ou 2 dias são transformados em macrófagos ou células dendríticas. Funcionam como APCs, realizam fagocitose, reparação tecidual e promovem inflamação através de citocinas.</p>
 <p>Fonte: <a href="https://br.depositphotos.com">https://br.depositphotos.com</a></p>	<p>Os <b>linfócitos B</b> podem se desenvolver em células plasmáticas para produzir anticorpos, além de serem também APCs. Fazem parte da imunidade adaptativa.</p>
 <p>Fonte: <a href="https://pt.dreamstime.com/">https://pt.dreamstime.com/</a></p>	<p>Os <b>linfócitos T</b> podem ser de dois tipos: T auxiliares CD4 (produzem citocinas para estimular outras células a matarem os microrganismos) e T citotóxicas CD8 (matam os microrganismos por interação direta célula-célula).</p>
 <p>Fonte: <a href="https://br.depositphotos.com">https://br.depositphotos.com</a></p>	<p>As <b>células dendríticas</b> são APCs profissionais, podem gerar diferentes respostas imunes. É uma ponte entre sistema imune inato e adaptativo. É extremamente importante para manter a autotolerância.</p>
<p><b>REFERÊNCIAS:</b></p> <p>STONE, PRUSSIN e METCALFE, 2010.</p> <p>STEIMLE e FRICK, 2016.</p> <p>WELLER e SPENCER, 2017.</p> <p>MICHAUDEL e SOKOL, 2020.</p> <p>FASS e VOS, 2020.</p> <p>MAMTIMIN et al, 2022</p>	

A imunidade inata e a imunidade adaptativa estão interligadas, a falha de uma é resultante da falha da outra, na adaptativa temos células T antígenos-específicas ativadas por APCs e células B que podem se diferenciar em plasmócitos e produzir anticorpos. Cada célula T apresenta um receptor de célula T (TCR), esses TCRs servem pra ligar a célula T à um antígeno específico, após essa ligação a célula T pode proliferar e se diferenciar conforme o estímulo recebido. Para que a célula T seja ativada é necessário a participação das APCs, que expressam em suas superfícies um grupo de proteínas denominado Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC). A figura 2 ilustra a ligação de uma APC com um linfócito T imaturo, é possível observar a participação do MHC e do TCR na apresentação do antígeno. (IWASAKI e MEDZHITOV, 2015; MARSHALL *et al*, 2018; SONNENBERG e REPWORTH, 2019; LIZHE SUN *et al*, 2020; FLEMING, CASTRO-DOPICO e CLATWORTHY, 2022).

**Figura 2 – Receptor de células T**



**Figura 2** – Cada célula T apresenta um único tipo de TCR específico, nesta imagem podemos ver uma APC com antígeno englobado interagindo com o TCR de um linfócito T não maduro, que a partir daí pode se diferenciar em T CD4 ou T CD8 dependendo do estímulo recebido. Observar também o MHC na superfície da APC. Figura retirada da Wikipédia

baseado na figura 2 do artigo científico: Marshall JS, Warrington R, Watson W, Kim HL. An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018 Sep 12;14(Suppl 2):49. doi: 10.1186/s13223-018-0278-1. PMID: 30263032; PMCID: PMC6156898.

Os MHCs podem ser divididos em MHC I e MHC II, o primeiro se liga às células T CD8 e estimula essas células T a se diferenciarem em células T citotóxicas e cada célula nucleada do nosso organismo possui MHC I. Já o MHC II é essencial para as respostas imunes dependentes de células T CD4 e estão presentes em APCs, essas CD4 ao entrarem em contato com o complexo antígeno-MHC II estimulam a diferenciação das células T virgens em células T auxiliares. A diferença entre células T CD4 e T CD8 é que a primeira vai estimular linfócitos B e recrutar células fagocitárias (por meio de citocinas), por isso são chamadas de auxiliares, já as CD8 vão matar as células diretamente. A tabela 2 apresenta as principais citocinas envolvidas em processos imunológicos e suas funções. (ROCHE e FURUTA, 2015; KAMILLA K. JENSEN *et al*, 2018; RASOUL MIRZAEI *et al*, 2021).

TABELA 2. PRINCIPAIS CITOCINAS E SUAS FUNÇÕES	
TNF- $\alpha$	Estimula a fase aguda da resposta imune e tem a capacidade de induzir necrose em tumores, é uma das primeiras a ser liberada em resposta a patógenos e é um indutor de febre. Também ajuda a recrutar outras células de defesa para o local da infecção. Em quantidades excessivas pode desempenhar papel fundamental em DIIs.
IFN- $\gamma$	Um dos principais ativadores de macrófagos e mastócitos, aumentam a capacidade do organismo de destruir patógenos e tumores. Faz parte principalmente da imunidade adaptativa.
IL-1	Associada à inflamação e imunidade inata. É dividida em IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ e IL-1Ra. Tem funções semelhantes ao TNF- $\alpha$ , além disso, aumentam a resposta de células T CD4. Contribuem para manter o equilíbrio entre a tolerância imunológica comensal e a resposta à patógenos intestinais.
IL-2	Muito importante no desenvolvimento e homeostase de células Treg.
IL-3	Importante no crescimento e desenvolvimento de mastócitos e basófilos, é uma citocina estimuladora de células progenitoras.
IL-4	Importante em alergias como rinite e asma. É mais encontrada em mastócitos, eosinófilos e basófilos.
IL-6	Geralmente é pró-inflamatória e está envolvida na Doença de Crohn e Artrite Reumatoide. É capaz de promover a diferenciação de células B em células

	plasmáticas e ativar células T citotóxicas.
IL-10	Principal citocina anti-inflamatória, pode ser secretada por muitas células como as Treg, CD8, células dendríticas, macrófagos, granulócitos, mastócitos e até células não imunes como é o caso dos queratinócitos. Esta citocina suprime a expressão de MHC II de macrófagos e inibe a produção de IFN- $\gamma$ , níveis reduzidos de IL-10 favorecem a patologia de DIIs.
IL-12	Estimula a produção de IFN- $\gamma$ e estimula T CD8 e células NK, são muito importantes no combate contra infecções bacterianas e virais. Recentemente alguns estudos tem demonstrado sua importância na imunidade anti-tumoral.
IL-16	É um quimioatraente para células T, eosinófilos, monócitos, células dendríticas e mastócitos.
IL-17	Combate bactérias, vírus e fungos, principalmente nos tecidos da mucosa, está envolvida patologicamente em doenças inflamatórias crônicas e autoimunes.
IL-18	Indutor de IFN- $\gamma$ , juntamente com IL-12 ativa células T e células NK.
IL-22	Importante na manutenção da integridade da barreira mucosa e proteção contra vários patógenos aumentando proteínas antimicrobianas.
IL-23	Indutor de IFN- $\gamma$ e ativador de células T. Pode ter papéis pró ou antitumorais.
IL-27	Sua ausência aumenta a suscetibilidade a infecções bacterianas e parasitárias, além de ser importante na imunidade antitumoral. Esta citocina também apresenta propriedades anti-inflamatórias assim como a IL-10.
IL-33	Funciona como um alarme secretado por células danificadas ou necróticas, responsável por combater infecções, alergias e parasitas, além do reparo tecidual.
IL-35	Produzida por células Treg e células B reguladoras, suprime resposta imune efetoras e por isso é implicada em um papel pró-tumor.
<b>REFERÊNCIAS:</b>	
ARANGO DUQUE e DESCOTEAUX, 2014. CHENG et al, 2019. MANTOVANI et al, 2019 MUKAI et al, 2019. MIRLEKAR e PYLAYEVA-GUPTA, 2021.	

#### 4.4 Receptores Toll-like - TLRs

Os TLRs são receptores de reconhecimento de padrões (PRR) cuja função é detectar padrões moleculares associados à danos (DAMPs) ou padrões moleculares associados à patógenos (PAMPs) como o LPS, lipoproteínas, flagelinas, peptidoglicano, RNA de fita dupla ou simples

associados à vírus, etc. Esses receptores iniciam a imunidade inata, mas também auxiliam a imunidade adaptativa ativando células T, onde as células dendríticas são estimuladas pelos TLRs a apresentar antígenos para as células T e iniciar suas funções, fornecendo essa ponte entre imunidade inata e adaptativa. A maioria dos TLRs são expressos na superfície das células, mas os TLRs 3, 7, 8 e 9 são intracelulares para que possam detectar ácidos nucleicos de patógenos, pois se fossem extracelulares poderiam reagir com ácidos nucleicos humanos. (CHI G WEINDEL *et al*, 2015; CZAJA AJ, 2016; YUE LU *et al*, 2018; FANG *et al*, 2021).

Células B, células Natural Killer, células dendríticas, macrófagos, células epiteliais intestinais (IECs) estão entre as principais células do nosso organismo que contém TLRs. Quase todos os TLRs, exceto o 3, ativam uma via de sinalização dependente do fator de diferenciação mieloide 88 (MyD88), essa proteína ativa o fator nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B) e promove a transcrição de citocinas pró-inflamatórias como TNF e interleucinas. Vários estudos demonstraram a importância da MyD88 em conjunto com TLRs para a homeostase intestinal e controle de distúrbios inflamatórios, como por exemplo: micróbios comensais aumentam a produção de mucina de forma dependente de MyD88; Camundongos deficientes de MyD88 tem dificuldade de combater infecções por *C. difficile* e apresentam maior mortalidade; MyD88 é necessário para produção de peptídeos antimicrobianos; Camundongos deficientes de MyD88 apresentaram colite mais grave que camundongos normais.(RAY e DITTEL, 2015; FROSALI *et al*, 2015; CABALLERO e PAMER, 2015; PLAZA-DÍAZ *et al*, 2017; MINLAN YUAN *et al*, 2021).

A microbiota intestinal modula as respostas de TLRs na mucosa, uma microbiota boa com microrganismos comensais controla a inflamação e fortalece o sistema imunológico contra infecções, já uma microbiota rica em patógenos promove forte inflamação mediada principalmente pelos TLRs. Alterações genéticas nos TLRs podem alterar a composição da microbiota no intestino causando várias DIIs, por exemplo, IECs sem DIIs apresentam níveis altos de TLR3 e 5 e baixos níveis de TLRs 2 e 4, já em DIIs os TLRs 2 e 5 estão inalterados, TLR3 reduzido e TLR4 extremamente aumentado. É importante citar que cada TLR está relacionado ao reconhecimento de um

PAMP específico, são ao menos 10 TLRs conhecidos e suas principais funções estão descritas na tabela abaixo. (RAY e DITTEL, 2015; STEIMLE e FRICK, 2016; FANG *et al*, 2021; ASSUNTA LIBERTI *et al*, 2021).

**TABELA 3 – PRINCIPAIS TLRs E SUAS FUNÇÕES**

TIPO	FUNÇÃO	FONTE
TLR 1	Sempre em associação com TLR2 para reconhecer lipopeptídeos triacilados	YONG WANG <i>et al</i> , 2017 MIAOMIAO ZHANG <i>et al</i> , 2019 RAIELE <i>et al</i> , 2019
TLR 2	Forma heterodímeros com TLR 1 ou 6. TLR2/TLR6 reconhece lipopeptídeos diacilados de gram-positivas e micoplasma. TLR2/TLR1 reconhece lipopeptídeos triacilados de gram-positivas. Promove liberação de IL-10 e IL-13 anti-inflamatórias.	FROSALI <i>et al</i> , 2015 RAY e DITTEL, 2015 CZAJA AJ, 2016 LUCA GUARINO <i>et al</i> , 2016 YUE LU <i>et al</i> , 2018 JING LIU <i>et al</i> , 2020
TLR 3	Reconhece RNA de fita dupla (geralmente vírus) e ativa NF-KB, normalmente localizado nos endossomos. Geralmente produz citocinas pró-inflamatórias como IL-17. É o único TLR que não usa MyD88 para sua ativação.	JUN-HEE LEE <i>et al</i> , 2020 ZHENG, LI e YANG, 2021 YUJUAN CHEN <i>et al</i> , 2021
TLR 4	Reconhece principalmente o LPS bacteriano. Libera IL-12 e IL-23, ambas pró-inflamatórias. Muito relacionado à DIIs como enterocolite necrosante.	HUANG e KRAUS, 2015 FROSALI <i>et al</i> , 2015 RAY e DITTEL, 2015 CZAJA AJ, 2016 YUE LU <i>et al</i> , 2018 VEZZA <i>et al</i> , 2021
TLR 5	Reconhece flagelina bacteriana como as de <i>Salmonella</i> e <i>E. coli</i> . Esse receptor é capaz de induzir células B virgens a se diferenciar em células plasmáticas produtoras de IgA.	FROSALI <i>et al</i> , 2015 RAY e DITTEL, 2015 CABALLERO e PAMER, 2015 YUE LU <i>et al</i> , 2018 JD GUSS <i>et al</i> , 2019

TLR 6	Forma um heterodímero com TLR2, normalmente essa dimerização é ativada pelo ácido lipoteicóico de bactérias gram-positivas. Geralmente essa ligação é pró-inflamatória	SHMUEL-GALIA <i>et al</i> , 2017 MUSTAFÁ, MAHROSH e ARIF, 2021
TLR 7	Expresso em endossomos, responde ao RNA viral de fita simples, geralmente é pró-inflamatória pela produção de IFN- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ e IL-6.	CHI G WEINDEL <i>et al</i> , 2015 SHWETAJAIN <i>et al</i> , 2017 EK GRANTHAM <i>et al</i> , 2021
TLR 8	Detecta RNAs fragmentados de bactérias piogênicas e de vírus de fita simples. Pode produzir TNF e IL-12 pró-inflamatórias. Tem sido considerado importante para identificar <i>Streptococcus</i> do grupo B por monócitos humanos e <i>S. aureus</i> .	BIRGITTA EHRNSTRÖM <i>et al</i> , 2017 SHUHENG HUANG <i>et al</i> , 2018 SIV H. MOEN <i>et al</i> , 2019 SAKANIWA e SHIMIZU, 2020
TLR 9	É intracelular e reconhece DNA CpG bacteriano. Libera IL-6 e IL-12 que são pró-inflamatórias.	FROSALI <i>et al</i> , 2015 CZAJA AJ, 2016 RAABY KRARUP <i>et al</i> , 2017 YUE LU <i>et al</i> , 2018
TLR 10	Acredita-se que o heterodímero TLR2/TLR10 seja capaz de reconhecer o LPS de <i>H. pylori</i> , pois em infecções por esta bactéria o TLR10 encontra-se bastante elevado. Nesses casos há uma grande estimulação de NF-kB.	HIROYUKI NAGASHIMA <i>et al</i> , 2015 TAWEESAK TONGTAWEE <i>et al</i> , 2018

#### 4.5 Relação da microbiota com o sistema imune

A microbiota intestinal juntamente com os seus metabólitos são extremamente importantes para a manutenção da homeostase corpórea, através dos TLRs estes microrganismos podem ser reconhecidos e a partir desse ponto iniciar respostas imunológicas. Sabe-se que perturbações na composição da microbiota são capazes de desregular o sistema imune bem como permitir a proliferação e circulação de patógenos e seus substratos para órgãos distantes como cérebro, rins, pulmão, fígado e corrente sanguínea, gerando endotoxemias. Vários estudos tem demonstrado que a regulação adequada da microbiota no início da vida pode prevenir o desenvolvimento de certas doenças, como asma e outras alergias, sendo que crianças expostas à um ambiente excessivamente limpo estão mais propensas ao desenvolvimento de alergias, já crianças com exposição à ambientes rurais desenvolvem maior imunidade pelo aumento de TLR2 e TLR4, que regulam as células Treg e irão afetar células T auxiliares para um desenvolvimento imunológico saudável. (TOOR *et al*, 2019; DESPOINA E KIOUSI *et al*, 2019; HONG-LEI SHI *et al*, 2020; ZHIFENG FANG *et al*, 2021).

Alguns fatores imunológicos são importantes para controlar a microbiota intestinal, um deles é as células de Paneth, localizadas no intestino estas células secretam moléculas antibacterianas como defensinas lectinas, lisozimas e fosfolipases que regulam o crescimento da microbiota e não deixam que esses comensais se tornem oportunistas. As IgAs secretadas pelas células plasmáticas do sistema imune impedem a invasão de microrganismos através de células epiteliais, deficiência de IgA está fortemente relacionada à DIIs, principalmente colite ulcerativa. O fato é que as IgAs podem ser fornecidas indiretamente pelas células Treg, cuja função é modulada pela interação com os TLRs. O TLR5 tem sido apontado como um dos grandes reguladores neste setor, pois em camundongos deficientes em TLR5 houve desenvolvimento de colite, ganho de peso, síndrome metabólica e expansão de proteobactérias, esta deficiência gerou níveis reduzidos de IgA específicos de flagelina, com consequente invasão de bactérias flageladas nos tecidos subepiteliais. (RAY e DITTEL 2015; FROSALI *et al*, 2015; CABALLERO e PAMER, 2015; LUCA

GUARINO *et al*, 2016; HUAHAI CHEN *et al*, 2017; CHASSAING e GEWIRTZ, 2018; FLEMING, CASTRO-DOPICO e CLATWORTHY, 2022).

Os AGCC são extremamente importantes para a manutenção da imunidade inata, os AGCC são oriundos de algumas bactérias comensais, principalmente *Bacteroidetes* e *Firmicutes*. Os AGCC tem sido associados à propensão anti-inflamatória, principalmente pela redução da atividade de NF- $\kappa$ B e aumento de IL-10, sendo o ácido butírico o AGCC com maior potencial anti-inflamatório. A atividade imunorreguladora dos probióticos está sendo avaliada em vários campos diferentes, por exemplo distúrbios cardíacos, doenças de pele como dermatite e psoríase, saúde óssea contra osteoporose e artrite reumatoide, cicatrização de feridas e mais recentemente sistema nervoso como ansiedade e Alzheimer. Vários estudos têm demonstrado que o TLR2 regula a função da barreira epitelial intestinal e aumenta a formação de junções apertadas, o ácido lipotecóico de espécies simbióticas como lactobacilos se liga ao TLR2 e induz inflamação aguda (mas não crônica) que impede a proliferação de patógenos e regula positivamente a permeabilidade intestinal. Além disso, ligação TLR2 com polissacarídeo A de *B. fragilis* mostrou ser eficiente na redução da colite. (COLEMAN e HALLER, 2018; CAPUTI e GIRON, 2018; LOPEZ-RAMIREZ e MASSE, 2019; DESPOINA E KIOUSI *et al*, 2019; SOBOL C.V, 2019; SUGANYA e SOO KOO, 2020; QI HUI SAM *et al*, 2021).

Embora a expressão de TLR4 seja importante na homeostase intestinal, este receptor tem sido associado à muitas doenças inflamatórias intestinais, e é nesse ponto que iremos focar. O TLR4 é capaz de responder ao LPS bacteriano induzindo resposta inflamatória que geralmente irá proteger o organismo contra o patógeno invasor, mas quando essa resposta gera permeabilidade intestinal temos um quadro de inflamação persistente. Na Doença de Crohn e na colite ulcerativa o TLR4 sempre está aumentado, sendo considerado por muitos pesquisadores um fator de risco para essas doenças, com estudos mostrando que o bloqueio de TLR4 em camundongos diminui a permeabilidade da barreira intestinal reduzindo a inflamação. Além disso, o aumento da sinalização de TLR4 costuma levar a alterações significativas na composição bacteriana do intestino, causando disbioses. Estudos recentes têm

demonstrado que até as funções neurológicas podem ser afetadas se tivermos uma barreira intestinal não íntegra, por exemplo, o aumento da permeabilidade da mucosa pode permitir a translocação de metabólitos derivados de bactérias intestinais para os tecidos mesentéricos causando doenças neurológicas, geralmente os TLRs 2 e 4 estão envolvidos e se encontram nas células micróglia e astrócitos podendo ser ativados principalmente pelo LPS oriundo do intestino. (CÂMARA-LEMARROY *et al*, 2018; SOBOL C.V, 2019; PRONOVOST e HSIAO, 2019; SUGANYA e SOO KOO, 2020; BRUNING *et al*, 2020; JALANKA *et al*, 2021).

#### 4.6 Síndrome Metabólica

Cada vez mais temos evidências concretas de que a endotoxemia está relacionada à várias doenças crônicas como diabetes, obesidade, esteato-hepatite não alcoólica e problemas cardíacos. Obesidade e síndrome metabólica estão associadas à resistência à insulina, microbiota alterada e inflamação persistente, tudo isso em conjunto com uma dieta rica em gordura, com consequente aumento de LPS derivado de bactérias gram-negativas e aumento de permeabilidade intestinal. A Organização Mundial da Saúde (OMS) sugeriu que o grau de disbiose pode controlar a gravidade destas doenças, por exemplo, a obesidade grave aumenta o dano da cartilagem, pacientes com diabetes tipo 2 e síndrome metabólica tem risco aumentado de desenvolver osteoartrite (OA). Em modelos de camundongos a ausência de TLR5 gerou hiperglicemia leve e obesidade leve, mas quando estão livres de germes esses camundongos TLR5 KO não desenvolveram esses sintomas que são pré-requisitos da OA, sugerindo que uma modulação correta da microbiota pode evitar os fatores que podem levar à uma OA. (FROSALI *et al*, 2015; HUANG e KRAUS, 2015; TOOR *et al*, 2019; JD GUSS *et al*, 2019).

A síndrome metabólica é definida pela OMS como uma condição patológica que resulta em obesidade, resistência à insulina, hipertensão, hiperlipidemia e inflamação sistêmica, e pode derivar de uma dieta incorreta, mutações genéticas e principalmente da microbiota intestinal desregulada. O

sistema imunológico está intimamente ligado a este eixo microbiota-síndrome metabólica, pois camundongos deficientes no receptor toll-like 5 desenvolvem os sintomas da síndrome metabólica de maneira espontânea, sem a necessidade de induzir esses distúrbios. Esses problemas vêm acompanhados de citocinas inflamatórias aumentadas como a IL-6, IL-8 e TNF- $\alpha$ , e o LPS circulante juntamente com seu ligante TLR4 sempre estão presentes de maneira exacerbada. (PAREKH, BALART e JOHNSON, 2015; NEEDELL e ZIPRIS, 2016; MOSQUERA *et al*, 2019; VEZZA *et al*, 2021; QI QIN *et al*, 2021).

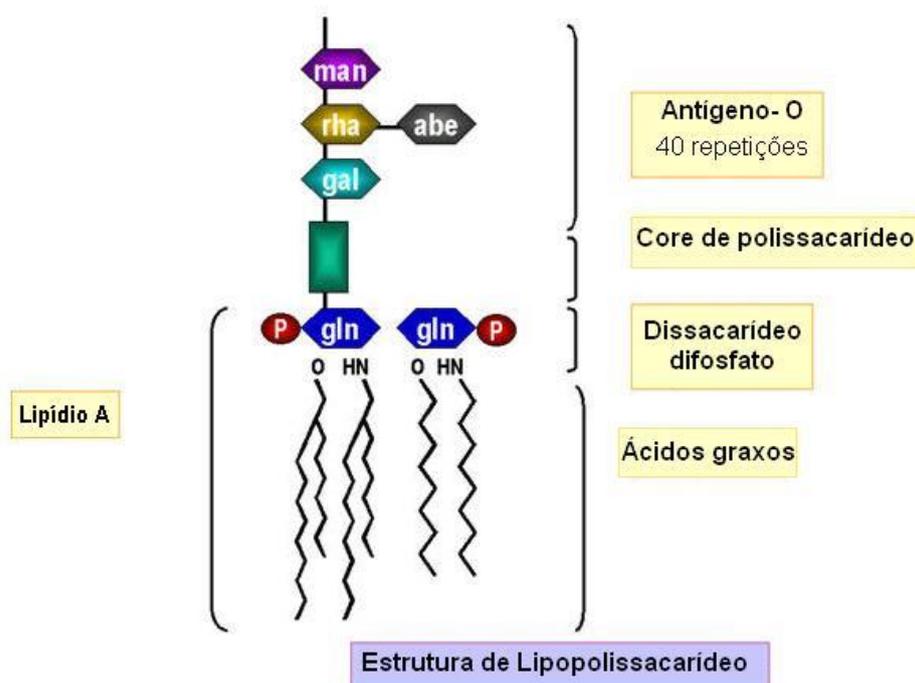
Para falarmos de síndrome metabólica e suas consequências é inevitável falar antes da barreira intestinal, pois é esta quem vai iniciar todo o processo da síndrome metabólica. Vemos que células espalhadas por todo corpo humano possuem TLRs que podem ser ativados a partir de bactérias e seus metabólitos oriundos do intestino que circulam o hospedeiro pela corrente sanguínea. Os níveis de LPS elevados estão sendo associados a um risco aumentado de diabetes tipo 2, a simples administração de LPS induziu resistência à insulina em camundongos, uma alimentação rica em gorduras aumentou os níveis de LPS com consequente resistência à insulina, e todo esse processo foi dependente de TLR4. AGCC e transplante de microbiota fecal saudável estão entre os possíveis alvos terapêuticos futuros pra reverter esse quadro. A inflamação é importante para o desenvolvimento de acidente vascular cerebral (AVC), e cerca de 60% dos pacientes com AVC apresentam diabetes tipo 2, mostrando como as síndromes metabólicas podem se estender para problemas muito mais graves do que se pensava antes. (ROGERO e CALDER, 2018; NAOHIDE KURITA *et al*, 2020; LUCAS MASSIER *et al*, 2021; JINGZE HUANG *et al*, 2021).

A diabetes tipo 2 (DM2) está intimamente relacionada com a obesidade, cerca de 20-30% das pessoas com excesso de peso desenvolvem DM2 e 85% dos pacientes com DM2 apresentam sobrepeso. DM2 é caracterizada pela resistência à insulina, sendo que essa resistência é que está associada com a obesidade. A microbiota intestinal está relacionada com o processo de metabolismo energético, por isso sua participação na DM2 quando em desequilíbrio devido à uma dieta rica em gordura e pobre em fibras. Em comparação com indivíduos normais, a população de bifidobactérias e

firmicutes está reduzida em diabéticos, enquanto bacteroidetes estão aumentados. Curiosamente, paciente obesos tem baixa abundância de bacteroidetes e alta abundância de firmicutes, o que sugere que o correto seja o equilíbrio entre ambos os filos. Geralmente a DM2 começa com a ingestão excessiva de nutrientes que leva à um aumento do tecido adiposo, isso faz com que se desenvolva a resistência à insulina. Como o tecido adiposo não consegue armazenar todo o lipídio, órgãos como fígado e músculo esquelético, começam a absorvê-lo gerando doença hepática não alcoólica e doenças cardiovasculares. (ROGERO e CALDER, 2018; QUANTAO MA *et al*, 2019; DANIELA M TANASE *et al*, 2020; MASSEY e BROWN, 2020; LACTU, STEEN e COVASA, 2021).

A obesidade é talvez o elo mais importante dessa relação microbiota-sistema imune, pois quase tudo que citamos até aqui, desde um desequilíbrio no microbioma intestinal até as síndromes metabólicas, se inicia a partir de uma dieta rica em gorduras e carboidratos, com consequente ganho de peso e inflamação. A obesidade é uma condição multifatorial e poligênica, a inflamação nesses casos é altamente dependente de LPS e TLR4, com estudos em camundongos mostrando que a deleção do gene TLR4 protege contra inflamação e melhora a resistência à insulina induzida por dieta hiperlipídica. Os ácidos graxos saturados são capazes de induzir inflamação através de TLR4, já os ácidos monoinsaturados e poli-insaturados não ativaram esse receptor. O fato é que os ácidos graxos saturados representam um componente essencial do LPS bacteriano de gram-negativas, a porção lipídica A do LPS possui 6 ácidos graxos saturados acoplados por ligações éster ou amida (conforme exemplificado na figura 3), daí a capacidade do LPS de ativar TLR4. O TLR2, quando forma heterodímeros com TLR1 ou TLR6, também pode ativar vias inflamatórias em contato com os ácidos graxos saturados. Outra curiosidade é que camundongos livres de germes que são alimentados com dieta hiperlipídica não desenvolvem obesidade, o que mostra uma grande participação da microbiota no processo de obesidade. Acredita-se que isso se deva a maior absorção de nutrientes na presença de microrganismos no intestino. (SILVA-JUNIOR *et al*, 2017; ROGERO e CALDER, 2018; ZHOU, URSO e JADEJA, 2020; MOHAMMAD e THIEMERMANN, 2021).

**Figura 3 – Estrutura molecular do LPS**



**Figura 3** – Nota-se a estrutura molecular de um LPS, com suas 6 camadas de ácidos graxos saturados ligados a duas moléculas de glicosaminas, além de seu importantíssimo antígeno O. Figura retirada de: [https://www.microbiologybook.org/Portuguese/chapter\\_4\\_bp.htm](https://www.microbiologybook.org/Portuguese/chapter_4_bp.htm).

Proteínas da zona de oclusão (ZO-1) e ocludinas são importantes para manter a junção apertada no intestino, quando há uma inflamação, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  estimulam a via NF- $\kappa$ B que é capaz de diminuir o nível de ZO-1 e isso causa aumento de permeabilidade intestinal. Como citado anteriormente, uma dieta hiperlipídica pode promover uma inflamação de baixo grau, isso vai fazer com que se diminua a permeabilidade intestinal com consequente endotoxemia metabólica mediada pela ligação LPS-TLR4. Com a endotoxemia metabólica estabelecida, todas as consequências anteriores relacionadas a obesidade e inflamação podem surgir como DM2, hipertensão, doenças cardiovasculares, distúrbios no sistema nervoso, entre outros. Em se tratando de microbiota intestinal, na obesidade temos uma redução de bifidobactérias e bacteroidetes e aumento de firmicutes. Probióticos como lactobacilos e bifidobactérias podem ser potentes alvos terapêuticos para reverter a inflamação e disbiose intestinal causados pela obesidade, porém uma alimentação saudável e prática de

exercícios físicos seguem sendo a melhor maneira de prevenir esses distúrbios. (ISABEL RADA et al, 2018; MOHAMMAD e THIEMERMANN, 2021; RIZZI ALVES *et al*, 2021).

As principais células imunes do tecido adiposo (TA) são os macrófagos, e na obesidade eles estão aumentados em número, vale lembrar que os macrófagos são também a principal fonte de citocinas, e a maioria desses macrófagos encontrados no TA de obesos advém de origem externa, isto é, de fora do tecido adiposo. A endotoxemia metabólica é vista como um dos fatores pelo qual os macrófagos migram para o TA, porém nada está confirmado ainda. Os macrófagos podem agir aumentando a produção de citocinas inflamatórias ou prevenindo inflamação por meio de IL-10, na obesidade esses macrófagos costumam atuar induzindo mais inflamação muito provavelmente pela alta concentração de ácidos graxos saturados que como foi relatado são capazes de iniciar respostas inflamatórias via TLR4. (RENOVATO-MARTINS et al, 2020; ZHOU, URSO e JADEJA, 2020; ARTEMNIAK-WOJTOWICZ, KUCHARSKA e PYRZAK, 2021; LUCAS MASSIER *et al*, 2021).

Por mais que o foco deste trabalho seja na atividade dos TLRs é importante dizer que outros fatores contribuem para os processos inflamatórios no TA, como proteína quinase C (PKC), espécies reativas de oxigênio (ROS), receptores semelhantes à NOD (NLRs) e lipocinas. O ácido palmítico (um dos tipos de ácidos graxos saturados) é capaz de ativar a PKC e induzir inflamação pelo aumento de IL-6 e TNF- $\alpha$ , todo esse processo é dependente de TLR4. Já as ROS podem modular a transcrição de citocinas inflamatórias por meio de NF- $\kappa$ B através de respostas mediadas pelo TLR4, o ácido palmítico é capaz de aumentar a produção de ROS demonstrando novamente a ligação dos ácidos graxos saturados nos processos inflamatórios do TA. A participação dos NLRs não está totalmente clara, mas acredita-se que o ácido palmítico aumente a secreção de IL-1 $\beta$  através de NLRs, com ROS e NF- $\kappa$ B intermediando a ativação desta citocina. (RENOVATO-MARTINS et al, 2020; ZHOU, URSO e JADEJA, 2020; ARTEMNIAK-WOJTOWICZ, KUCHARSKA e PYRZAK, 2021;).

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os TLRs são de suma importância para identificar patógenos e seus metabólitos e iniciar uma resposta imune eficaz, e a microbiota intestinal por sua vez, desde que em condições de homeostase, é indispensável para a prevenção e controle de vários distúrbios. O TLR5, por exemplo, é fator chave na prevenção de colite, ganho de peso e síndrome metabólica, e isto só se faz possível após interação com a flagelina bacteriana, que é um produto oriundo de nossa microbiota intestinal, evidenciando assim a importância dessa relação.

Vários estudos recentes tem se dedicado a explorar a eficácia dos AGCC, e neste trabalho não foi diferente, demonstrou-se que os AGCC tem sido associados à propensão anti-inflamatória, principalmente pela redução da atividade de NF- $\kappa$ B e aumento de IL-10. Esses AGCC são produzidos na presença de bactérias comensais, chamadas de probióticos, e tem se mostrado extremamente eficazes na prevenção de distúrbios cardíacos, doenças de pele, saúde óssea, cicatrização de feridas e mais recentemente sistema nervoso.

A relação da microbiota com o TLR4, que de mocinho passa a ser vilão nas DIIs como a Doença de Crohn e a colite ulcerativa, com estudos mostrando que a deficiência de TLR4 em camundongos nocautes diminuiu a permeabilidade da barreira intestinal reduzindo a inflamação. Para que o TLR4 seja ativado, é necessário a interação com o LPS de bactérias intestinais, mais uma vez mostrando o quão importante essa relação é para nossa saúde.

Abordou-se também a importância de se ter um intestino menos permeável possível, e para isso uma microbiota bem modulada e um sistema imunológico eficaz são indispensáveis, principalmente na produção de mucina. Ficou evidente que um intestino permeável pode gerar diabetes, obesidade, esteato-hepatite não alcoólica e problemas cardíacos.

Na DM2 exibiu-se a relação íntima desse distúrbio metabólico com a microbiota intestinal, pois em comparação com indivíduos normais, a população de bifidobactérias e firmicutes está reduzida em diabéticos, enquanto bacteroidetes estão aumentados. Sugere-se então que o correto não

é ter um filo mais abundante que o outro, todavia manter o equilíbrio e uma variedade dos microrganismos que habitam em nosso intestino é o mais ideal.

Já em relação a obesidade, síndrome essa que tem atraído diversas pesquisas científicas nesse campo, foi apresentada a inflamação como sendo altamente dependente de LPS e TLR4, com estudos em camundongos mostrando que a deleção do gene TLR4 protege contra inflamação e melhora a resistência à insulina induzida por dieta hiperlipídica. Já em relação a microbiota, mostrou-se que camundongos livres de germes que são alimentados com dieta hiperlipídica não desenvolvem obesidade, sugerindo-se que isso seja devido a menor absorção de nutrientes na ausência desses microrganismos. Na obesidade temos uma redução de bifidobactérias e bacteroidetes e aumento de firmicutes, sendo os probióticos vistos como potente alvo terapêutico para reduzir a inflamação decorrente desse distúrbio.

A pesquisa partiu da hipótese de que os TLRs exercem alguma relação com nossa microbiota intestinal, e que esta relação pode desencadear uma cascata de reações que podem trazer benefícios ou malefícios ao nosso corpo. Durante o trabalho descobriu-se que os TLRs têm forte ligação com a microbiota, esta interação demonstrou que diversos distúrbios podem surgir quando temos uma microbiota desregulada, um sistema imune fragilizado ou uma dieta desbalanceada, ainda se apontou para os TLRs como possíveis alvos terapêuticos futuros, como alguns estudos com camundongos vem sugerindo.

Com base em tudo que foi abordado, sugere-se que se amplie os estudos envolvendo a relação da microbiota com os TLRs, são necessários mais testes envolvendo os diversos tipos de TLRs, sua relação com os mais variados microrganismos da microbiota humana e mais pesquisas para avaliar com mais clareza o uso de probióticos e a atividade anti-inflamatória produzida pelos AGCC. Espera-se que este trabalho faça florescer na mente dos pesquisadores a necessidade de resolver estas indagações.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1: Lu Y, Li X, Liu S, Zhang Y, Zhang D. Toll-like Receptors and Inflammatory Bowel Disease. **Front Immunol**. 2018 Jan 30;9:72.

2: Cristofori F, Dargenio VN, Dargenio C, Miniello VL, Barone M, Francavilla R. Anti-Inflammatory and Immunomodulatory Effects of Probiotics in Gut Inflammation: A Door to the Body. **Front Immunol**. 2021 Feb 26;12:578386. doi: 10.3389/fimmu.2021.578386. PMID: 33717063; PMCID: PMC7953067.

3: Fang Z, Li L, Zhang H, Zhao J, Lu W, Chen W. Gut Microbiota, Probiotics, and Their Interactions in Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis: A Review. **Front Immunol**. 2021 Jul 14;12:720393.

4: Plaza-Díaz J, Ruiz-Ojeda FJ, Vilchez-Padial LM, Gil A. Evidence of the Anti-Inflammatory Effects of Probiotics and Synbiotics in Intestinal Chronic Diseases. **Nutrients**. 2017 May 28;9(6):555. doi: 10.3390/nu9060555. PMID: 28555037; PMCID: PMC5490534.

5: Anderson G, Rodriguez M, Reiter RJ. Multiple Sclerosis: Melatonin, Orexin, and Ceramide Interact with Platelet Activation Coagulation Factors and Gut-Microbiome-Derived Butyrate in the Circadian Dysregulation of Mitochondria in Glia and Immune Cells. **Int J Mol Sci**. 2019 Nov 5;20(21):5500. doi: 10.3390/ijms20215500. PMID: 31694154; PMCID: PMC6862663.

6: Huang Z, Kraus VB. Does lipopolysaccharide-mediated inflammation have a role in OA? **Nat Rev Rheumatol**. 2016 Feb;12(2):123-9. doi: 10.1038/nrrheum.2015.158. Epub 2015 Dec 10. PMID: 26656661; PMCID: PMC4930555.

7: Czaja AJ. Factoring the intestinal microbiome into the pathogenesis of autoimmune hepatitis. **World J Gastroenterol**. 2016 Nov 14;22(42):9257-9278. doi: 10.3748/wjg.v22.i42.9257. PMID: 27895415; PMCID: PMC5107691.

8: Shi HL, Lan YH, Hu ZC, Yan ZN, Liu ZZ, Kadier X, Ma L, Yu JY, Liu J. Microecology research: a new target for the prevention of asthma. **Chin Med J(Engl)**. 2020 Nov 20;133(22):2712-2720.

9: Toor D, Wsson MK, Kumar P, Karthikeyan G, Kaushik NK, Goel C, Singh S, Kumar A, Prakash H. Dysbiosis Disrupts Gut Immune Homeostasis and

Promotes Gastric Diseases. **Int J Mol Sci.** 2019 May 16;20(10):2432. doi: 10.3390/ijms20102432. PMID: 31100929; PMCID: PMC6567003.

10: Guss JD, Ziemian SN, Luna M, Sandoval TN, Holyoak DT, Guisado GG, Roubert S, Callahan RL, Brito IL, van der Meulen MCH, Goldring SR, Hernandez CJ. The effects of metabolic syndrome, obesity, and the gut microbiome on load-induced osteoarthritis. **Osteoarthritis Cartilage.** 2019 Jan;27(1):129-139. doi: 10.1016/j.joca.2018.07.020. Epub 2018 Sep 18. PMID: 30240938; PMCID: PMC6309743.

11: Frosali S, Pagliari D, Gambassi G, Landolfi R, Pandolfi F, Cianci R. How the Intricate Interaction among Toll-Like Receptors, Microbiota, and Intestinal Immunity Can Influence Gastrointestinal Pathology. **J Immunol Res.** 2015;2015:489821. doi: 10.1155/2015/489821. Epub 2015 May 18. PMID: 26090491; PMCID: PMC4452102.

12: Caballero S, Pamer EG. Microbiota-mediated inflammation and antimicrobial defense in the intestine. **Annu Rev Immunol.** 2015;33:227-56. doi: 10.1146/annurev-immunol-032713-120238. Epub 2015 Jan 2. PMID: 25581310; PMCID: PMC4540477.

13: Guarino MP, Cicala M, Putignani L, Severi C. Gastrointestinal neuromuscular apparatus: An underestimated target of gut microbiota. **World J Gastroenterol.** 2016 Dec 7;22(45):9871-9879. doi: 10.3748/wjg.v22.i45.9871. PMID: 28018095; PMCID: PMC5143755.

14: Candelli M, Franza L, Pignataro G, Ojetti V, Covino M, Piccioni A, Gasbarrini A, Franceschi F. Interaction between Lipopolysaccharide and Gut Microbiota in Inflammatory Bowel Diseases. **Int J Mol Sci.** 2021 Jun 10;22(12):6242. doi: 10.3390/ijms22126242. PMID: 34200555; PMCID: PMC8226948.

15: Steimle A, Frick JS. Molecular Mechanisms of Induction of Tolerant and Tolerogenic Intestinal Dendritic Cells in Mice. **J Immunol Res.** 2016;2016:1958650. doi: 10.1155/2016/1958650. Epub 2016 Feb 11. PMID: 26981546; PMCID: PMC4766351.

16: Mosquera MJ, Kim S, Zhou H, Jing TT, Luna M, Guss JD, Reddy P, Lai K, Leifer CA, Brito IL, Hernandez CJ, Singh A. Immunomodulatory nanogels overcome restricted immunity in a murine model of gut microbiome-mediated metabolic syndrome. **Sci Adv.** 2019 Mar 27;5(3):eaav9788. doi: 10.1126/sciadv.aav9788. PMID: 30944865; PMCID: PMC6436937.

17: Ray A, Dittel BN. Interrelatedness between dysbiosis in the gut microbiota due to immunodeficiency and disease penetrance of colitis. **Immunology**. 2015 Nov;146(3):359-68. doi: 10.1111/imm.12511. Epub 2015 Sep 7. PMID: 26211540; PMCID: PMC4610625.

18: Yuan M, Chen X, Su T, Zhou Y, Sun X. Supplementation of Kiwifruit Polyphenol Extract Attenuates High Fat Diet Induced Intestinal Barrier Damage and Inflammation via Reshaping Gut Microbiome. **Front Nutr**. 2021 Aug 30;8:702157 doi: 10.3389/fnut.2021.702157. PMID: 34527688; PMCID: PMC8435571.

19: Vezza T, Garrido-Mesa J, Diez-Echave P, Hidalgo-García L, Ruiz-Malagón AJ, García F, Sánchez M, Toral M, Romero M, Duarte J, Guillamón E, Baños Arjona A, Moron R, Galvez J, Rodríguez-Nogales A, Rodríguez-Cabezas ME. *Allium*-Derived Compound Propyl Propane Thiosulfonate (PTSO) Attenuates Metabolic Alterations in Mice Fed a High-Fat Diet through Its Anti-Inflammatory and Prebiotic Properties. **Nutrients**. 2021 Jul 28;13(8):2595. doi: 10.3390/nu13082595. PMID: 34444755; PMCID: PMC8400710.

20: Qin Q, Chen Y, Li Y, Wei J, Zhou X, Le F, Hu H, Chen T. Intestinal Microbiota Play an Important Role in the Treatment of Type I Diabetes in Mice With Befa Protein. **Front Cell Infect Microbiol**. 2021 Sep 17;11:719542. doi: 10.3389/fcimb.2021.719542. PMID: 34604109; PMCID: PMC8485065.

21: Sam QH, Ling H, Yew WS, Tan Z, Ravikumar S, Chang MW, Chai LYA. The Divergent Immunomodulatory Effects of Short Chain Fatty Acids and Medium Chain Fatty Acids. **Int J Mol Sci**. 2021 Jun 16;22(12):6453. doi: 10.3390/ijms22126453. PMID: 34208638; PMCID: PMC8234078.

22: Kim JA, Kim SH, Kim IS, Yu DY, Kim GI, Moon YS, Kim SC, Lee SH, Lee SS, Yun CH, Choi IS, Cho KK. Galectin-9 Induced by Dietary Prebiotics Regulates Immunomodulation to Reduce Atopic Dermatitis Symptoms in 1-Chloro-2,4-Dinitrobenzene (DNCB)-Treated NC/Nga Mice. **J Microbiol Biotechnol**. 2020 Sep 28;30(9):1343-1354. doi: 10.4014/jmb.2005.05017. PMID: 32699202.

23: Chen H, Yin Y, Wang Y, Wang X, Xiang C. Host Specificity of Flagellins from Segmented Filamentous Bacteria Affects Their Patterns of Interaction with Mouse Ileal Mucosal Proteins. **Appl Environ Microbiol**. 2017 Aug 31;83(18):e01061-17. doi: 10.1128/AEM.01061-17. PMID: 28687648; PMCID: PMC5583482.

24: Jain S, Ward JM, Shin DM, Wang H, Naghashfar Z, Kovalchuk AL, Morse HC 3rd. Associations of Autoimmunity, Immunodeficiency, Lymphomagenesis, and Gut Microbiota in Mice with Knockins for a Pathogenic Autoantibody. **Am J Pathol.** 2017 Sep;187(9):2020-2033. doi: 10.1016/j.ajpath.2017.05.017. Epub 2017 Jul 17. PMID: 28727987; PMCID: PMC5807958.

25: Krarup AR, Abdel-Mohsen M, Schleimann MH, Vibholm L, Engen PA, Dige A, Wittig B, Schmidt M, Green SJ, Naqib A, Keshavarzian A, Deng X, Olesen R, Petersen AM, Benfield T, Østergaard L, Rasmussen TA, Agnholt J, Nyengaard JR, Landay A, Sogaard OS, Pillai SK, Tolstrup M, Denton PW. The TLR9 agonist MGN1703 triggers a potent type I interferon response in the sigmoid colon. **Mucosal Immunol.** 2018 Mar;11(2):449-461. doi: 10.1038/mi.2017.59. Epub 2017 Aug 2. PMID: 28766555; PMCID: PMC5796873.

26: Chassaing B, Gewirtz AT. Mice harboring pathobiont-free microbiota do not develop intestinal inflammation that normally results from an innate immune deficiency. **PLoS One.** 2018 Apr 4;13(4):e0195310.

27: Miani M, Le Naour J, Waeckel-Enée E, Verma SC, Straube M, Emond P, Ryffel B, van Endert P, Sokol H, Diana J. Gut Microbiota-Stimulated Innate Lymphoid Cells Support  $\beta$ -Defensin 14 Expression in Pancreatic Endocrine Cells, Preventing Autoimmune Diabetes. **Cell Metab.** 2018 Oct 2;28(4):557-572.e6. doi: 10.1016/j.cmet.2018.06.012. Epub 2018 Jul 12. PMID: 30017352.

28: Lopez-Ramirez N, Masse I. Traiter la dermatite atopique par les probiotiques - Induction de cellules dendritiques tolérogènes [Probiotics in the treatment of atopic dermatitis: the induction of tolerogenic dendritic cells]. **Med Sci (Paris).** 2019 Aug-Sep;35(8-9):699-702. French.

29: Zhu XL, Tang XG, Qu F, Zheng Y, Zhang WH, Diao YQ. Bifidobacterium may benefit the prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: A systematic review and meta-analysis. **Int J Surg.** 2019 Jan;61:17-25. doi: 10.1016/j.ijssu.2018.11.026. Epub 2018 Nov 27. PMID: 30500473.

30: Morrison DJ, Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. **Gut Microbes.** 2016 May 3;7(3):189-200. doi: 10.1080/19490976.2015.1134082. Epub 2016 Mar 10. PMID: 26963409; PMCID: PMC4939913.

31: Parada Venegas D, De la Fuente MK, Landskron G, González MJ, Quera R, Dijkstra G, Harmsen HJM, Faber KN, Hermoso MA. Short Chain Fatty Acids

(SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases. **Front Immunol.** 2019 Mar 11;10:277. doi: 10.3389/fimmu.2019.00277. Erratum in: *Front Immunol.* 2019 Jun 28;10:1486. PMID: 30915065; PMCID: PMC6421268.

32: Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. **Cell.** 2016 Jun 2;165(6):1332-1345. doi: 10.1016/j.cell.2016.05.041. PMID: 27259147.

33: Sivaprakasam S, Prasad PD, Singh N. Benefits of short-chain fatty acids and their receptors in inflammation and carcinogenesis. **Pharmacol Ther.** 2016 Aug;164:144-51. doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.04.007. Epub 2016 Apr 23. PMID: 27113407; PMCID: PMC4942363.

34: Silva YP, Bernardi A, Frozza RL. The Role of Short-Chain Fatty Acids From Gut Microbiota in Gut-Brain Communication. **Front Endocrinol (Lausanne).** 2020 Jan 31;11:25. doi: 10.3389/fendo.2020.00025. PMID: 32082260; PMCID: PMC7005631.

35: Sun M, Wu W, Liu Z, Cong Y. Microbiota metabolite short chain fatty acids, GPCR, and inflammatory bowel diseases. **J Gastroenterol.** 2017 Jan;52(1):1-8. doi: 10.1007/s00535-016-1242-9. Epub 2016 Jul 23. PMID: 27448578; PMCID: PMC5215992.

36: McNabney SM, Henagan TM. Short Chain Fatty Acids in the Colon and Peripheral Tissues: A Focus on Butyrate, Colon Cancer, Obesity and Insulin Resistance. **Nutrients.** 2017 Dec 12;9(12):1348. doi: 10.3390/nu9121348. PMID: 29231905; PMCID: PMC5748798.

37: He J, Zhang P, Shen L, Niu L, Tan Y, Chen L, Zhao Y, Bai L, Hao X, Li X, Zhang S, Zhu L. Short-Chain Fatty Acids and Their Association with Signalling Pathways in Inflammation, Glucose and Lipid Metabolism. **Int J Mol Sci.** 2020 Sep 2;21(17):6356. doi: 10.3390/ijms21176356. PMID: 32887215; PMCID: PMC7503625.

38: Agus A, Clément K, Sokol H. Gut microbiota-derived metabolites as central regulators in metabolic disorders. **Gut.** 2021 Jun;70(6):1174-1182. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323071. Epub 2020 Dec 3. PMID: 33272977; PMCID: PMC8108286.

39: Markowiak-Kopec P, Śliżewska K. The Effect of Probiotics on the Production of Short-Chain Fatty Acids by Human Intestinal Microbiome. **Nutrients**. 2020 Apr 16;12(4):1107. doi: 10.3390/nu12041107. PMID: 32316181; PMCID: PMC7230973.

40: Luu M, Visekruna A. Short-chain fatty acids: Bacterial messengers modulating the immunometabolism of T cells. **Eur J Immunol**. 2019 Jun;49(6):842-848. doi: 10.1002/eji.201848009. Epub 2019 May 17. PMID: 31054154.

41: Magne F, Gotteland M, Gauthier L, Zazueta A, Poeso S, Navarrete P, Balamurugan R. The Firmicutes/Bacteroidetes Ratio: A Relevant Marker of Gut Dysbiosis in Obese Patients? **Nutrients**. 2020 May 19;12(5):1474. doi: 10.3390/nu12051474. PMID: 32438689; PMCID: PMC7285218.

42: Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Nageshwar Reddy D. Role of the normal gut microbiota. **World J Gastroenterol**. 2015 Aug 7;21(29):8787-803. doi: 10.3748/wjg.v21.i29.8787. PMID: 26269668; PMCID: PMC4528021.

43: Simpson HL, Campbell BJ. Review article: dietary fibre-microbiota interactions. **Aliment Pharmacol Ther**. 2015 Jul;42(2):158-79. doi: 10.1111/apt.13248. Epub 2015 May 24. PMID: 26011307; PMCID: PMC4949558.

44: Zhang T, Li Q, Cheng L, Buch H, Zhang F. Akkermansia muciniphila is a promising probiotic. **Microb Biotechnol**. 2019 Nov;12(6):1109-1125. doi: 10.1111/1751-7915.13410. Epub 2019 Apr 21. PMID: 31006995; PMCID: PMC6801136.

45: Depommier C, Everard A, Druart C, Plovier H, Van Hul M, Vieira-Silva S, Falony G, Raes J, Maiter D, Delzenne NM, de Barse M, Loumaye A, Hermans MP, Thissen JP, de Vos WM, Cani PD. Supplementation with Akkermansia muciniphila in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study. **Nat Med**. 2019 Jul;25(7):1096-1103. doi: 10.1038/s41591-019-0495-2. Epub 2019 Jul 1. PMID: 31263284; PMCID: PMC6699990.

46: Plovier H, Everard A, Druart C, Depommier C, Van Hul M, Geurts L, Chilloux J, Ottman N, Duparc T, Lichtenstein L, Myridakis A, Delzenne NM, Klievink J, Bhattacharjee A, van der Ark KC, Aalvink S, Martinez LO, Dumas ME, Maiter D, Loumaye A, Hermans MP, Thissen JP, Belzer C, de Vos WM, Cani PD. A purified membrane protein from Akkermansia muciniphila or the

pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice. **Nat Med**. 2017 Jan;23(1):107-113. doi: 10.1038/nm.4236. Epub 2016 Nov 28. PMID: 27892954.

47: Macchione IG, Lopetuso LR, Ianiro G, Napoli M, Gibiino G, Rizzatti G, Petito V, Gasbarrini A, Scaldaferrri F. Akkermansia muciniphila: key player in metabolic and gastrointestinal disorders. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**. 2019 Sep;23(18):8075-8083. doi: 10.26355/eurrev\_201909\_19024. PMID: 31599433.

48: Wang L, Tang L, Feng Y, Zhao S, Han M, Zhang C, Yuan G, Zhu J, Cao S, Wu Q, Li L, Zhang Z. A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurised bacterium blunts colitis associated tumourigenesis by modulation of CD8<sup>+</sup>T cells in mice. **Gut**. 2020 Nov;69(11):1988-1997. doi: 10.1136/gutjnl-2019-320105. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32169907; PMCID: PMC7569398.

49: Marshall JS, Warrington R, Watson W, Kim HL. An introduction to immunology and immunopathology. **Allergy Asthma Clin Immunol**. 2018 Sep 12;14(Suppl 2):49. doi: 10.1186/s13223-018-0278-1. PMID: 30263032; PMCID: PMC6156898.

50: Jentho E, Weis S. DAMPs and Innate Immune Training. **Front Immunol**. 2021 Oct 22;12:699563. doi: 10.3389/fimmu.2021.699563. PMID: 34745089; PMCID: PMC8569823.

51: Sun L, Wang X, Saredy J, Yuan Z, Yang X, Wang H. Innate-adaptive immunity interplay and redox regulation in immune response. **Redox Biol**. 2020 Oct;37:101759. doi: 10.1016/j.redox.2020.101759. Epub 2020 Oct 10. PMID: 33086106; PMCID: PMC7575795.

52: Sonnenberg GF, Hepworth MR. Functional interactions between innate lymphoid cells and adaptive immunity. **Nat Rev Immunol**. 2019 Oct;19(10):599-613. doi: 10.1038/s41577-019-0194-8. Epub 2019 Jul 26. PMID: 31350531; PMCID: PMC6982279.

53: Iwasaki A, Medzhitov R. Control of adaptive immunity by the innate immune system. **Nat Immunol**. 2015 Apr;16(4):343-53. doi: 10.1038/ni.3123. PMID: 25789684; PMCID: PMC4507498.

54: Galani IE, Andreakos E. Impaired innate antiviral defenses in COVID-19: Causes, consequences and therapeutic opportunities. **Semin Immunol**. 2021

Jun;55:101522. doi: 10.1016/j.smim.2021.101522. Epub 2021 Nov 9. PMID: 34815163; PMCID: PMC8576141.

55: Roche PA, Furuta K. The ins and outs of MHC class II-mediated antigen processing and presentation. **Nat Rev Immunol**. 2015 Apr;15(4):203-16. doi: 10.1038/nri3818. Epub 2015 Feb 27. PMID: 25720354; PMCID: PMC6314495.

56: Jensen KK, Andreatta M, Marcatili P, Buus S, Greenbaum JA, Yan Z, Sette A, Peters B, Nielsen M. Improved methods for predicting peptide binding affinity to MHC class II molecules. **Immunology**. 2018 Jul;154(3):394-406. doi: 10.1111/imm.12889. Epub 2018 Feb 6. PMID: 29315598; PMCID: PMC6002223.

57: Zhang M, Wang J, Wang Y, Wu S, Sandford AJ, Luo J, He JQ. Association of the *TLR1* variant rs5743557 with susceptibility to tuberculosis. **J Thorac Dis**. 2019 Feb;11(2):583-594. doi: 10.21037/jtd.2019.01.74. PMID: 30963003; PMCID: PMC6409282.

58: Wang Y, Liu Q, Chen D, Guan J, Ma L, Zhong G, Shu H, Wu X. Chlamydial Lipoproteins Stimulate Toll-Like Receptors 1/2 Mediated Inflammatory Responses through MyD88-Dependent Pathway. **Front Microbiol**. 2017 Jan 26;8:78. doi: 10.3389/fmicb.2017.00078. PMID: 28184217; PMCID: PMC5266682.

59: Raieli S, Trichot C, Korniotis S, Pattarini L, Soumelis V. TLR1/2 orchestrate human plasmacytoid dendritic cell response to gram+ bacteria. **PLoS Biol**. 2019 Apr 24;17(4):e3000209. doi: 10.1371/journal.pbio.3000209. PMID: 31017904; PMCID: PMC6481764.

60: Zheng X, Li S, Yang H. Roles of Toll-Like Receptor 3 in Human Tumors. **Front Immunol**. 2021 Apr 27;12:667454. doi: 10.3389/fimmu.2021.667454. PMID: 33986756; PMCID: PMC8111175.

61: Lee JH, Shim YR, Seo W, Kim MH, Choi WM, Kim HH, Kim YE, Yang K, Ryu T, Jeong JM, Choi HG, Eun HS, Kim SH, Mun H, Yoon JH, Jeong WI. Mitochondrial Double-Stranded RNA in Exosome Promotes Interleukin-17 Production Through Toll-Like Receptor 3 in Alcohol-associated Liver Injury. **Hepatology**. 2020 Aug;72(2):609-625. doi: 10.1002/hep.31041. Epub 2020 May 8. PMID: 31849082; PMCID: PMC7297661.

62: Mustafa G, Mahrosh HS, Arif R. Sequence and Structural Characterization of Toll-Like Receptor 6 from Human and Related Species. **Biomed Res Int.** 2021 Apr 10;2021:5545183. doi: 10.1155/2021/5545183. PMID: 33937394; PMCID: PMC8055411.

63: Shmuel-Galia L, Klug Y, Porat Z, Charni M, Zarmi B, Shai Y. Intramembrane attenuation of the TLR4-TLR6 dimer impairs receptor assembly and reduces microglia-mediated neurodegeneration. **J Biol Chem.** 2017 Aug 11;292(32):13415-13427. doi: 10.1074/jbc.M117.784983. Epub 2017 Jun 27. PMID: 28655763; PMCID: PMC5555200.

64: Grantham EK, Warden AS, McCarthy GS, DaCosta A, Mason S, Blednov Y, Mayfield RD, Harris RA. Role of toll-like receptor 7 (TLR7) in voluntary alcohol consumption. **Brain Behav Immun.** 2020 Oct;89:423-432. doi: 10.1016/j.bbi.2020.07.029. Epub 2020 Jul 26. PMID: 32726684; PMCID: PMC7572874.

65: Weindel CG, Richey LJ, Bolland S, Mehta AJ, Kearney JF, Huber BT. B cell autophagy mediates TLR7-dependent autoimmunity and inflammation. **Autophagy.** 2015;11(7):1010-24. doi: 10.1080/15548627.2015.1052206. PMID: 26120731; PMCID: PMC4590645.

66: Huang S, Mei H, Zhang D, Ren Y, Kevin M, Pan X. The emerging chemical patterns applied in predicting human toll-like receptor 8 agonists. **Medchemcomm.** 2018 Sep 21;9(11):1961-1971. doi: 10.1039/c8md00276b. PMID: 30568763; PMCID: PMC6256730.

67: Moen SH, Ehrnström B, Kojen JF, Yurchenko M, Beckwith KS, Afset JE, Damås JK, Hu Z, Yin H, Espevik T, Stenvik J. Human Toll-like Receptor 8 (TLR8) Is an Important Sensor of Pyogenic Bacteria, and Is Attenuated by Cell Surface TLR Signaling. **Front Immunol.** 2019 May 31;10:1209. doi: 10.3389/fimmu.2019.01209. PMID: 31214180; PMCID: PMC6554558.

68: Ehrnström B, Beckwith KS, Yurchenko M, Moen SH, Kojen JF, Lentini G, Teti G, Damås JK, Espevik T, Stenvik J. Toll-Like Receptor 8 Is a Major Sensor of Group B *Streptococcus* But Not *Escherichia coli* in Human Primary Monocytes and Macrophages. **Front Immunol.** 2017 Oct 3;8:1243. doi: 10.3389/fimmu.2017.01243. PMID: 29042860; PMCID: PMC5632357.

69: Sakaniwa K, Shimizu T. Targeting the innate immune receptor TLR8 using small-molecule agents. **Acta Crystallogr D Struct Biol.** 2020 Jul 1;76(Pt 7):621-629. doi: 10.1107/S2059798320006518. Epub 2020 Jun 17. Erratum in:

Acta Crystallogr D Struct Biol. 2020 Sep 1;76(Pt 9):905-907. PMID: 32627735; PMCID: PMC7336380.

70: Massier L, Blüher M, Kovacs P, Chakaroun RM. Impaired Intestinal Barrier and Tissue Bacteria: Pathomechanisms for Metabolic Diseases. **Front Endocrinol (Lausanne)**. 2021 Mar 9;12:616506.

71: Kurita N, Yamashiro K, Kuroki T, Tanaka R, Urabe T, Ueno Y, Miyamoto N, Takanashi M, Shimura H, Inaba T, Yamashiro Y, Nomoto K, Matsumoto S, Takahashi T, Tsuji H, Asahara T, Hattori N. Metabolic endotoxemia promotes neuroinflammation after focal cerebral ischemia. **J Cereb Blood Flow Metab**. 2020 Dec;40(12):2505-2520. doi: 10.1177/0271678X19899577. Epub 2020 Jan 7. PMID: 31910709; PMCID: PMC7820690.

72: Huang J, Guan B, Lin L, Wang Y. Improvement of intestinal barrier function, gut microbiota, and metabolic endotoxemia in type 2 diabetes rats by curcumin. **Bioengineered**. 2021 Dec;12(2):11947-11958.

73: Rogero MM, Calder PC. Obesity, Inflammation, Toll-Like Receptor 4 and Fatty Acids. **Nutrients**. 2018 Mar 30;10(4):432. doi: 10.3390/nu10040432. PMID: 29601492; PMCID: PMC5946217.

74: Ma Q, Li Y, Li P, Wang M, Wang J, Tang Z, Wang T, Luo L, Wang C, Wang T, Zhao B. Research progress in the relationship between type 2 diabetes mellitus and intestinal flora. **Biomed Pharmacother**. 2019 Sep;117:109138. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109138. Epub 2019 Jun 24. PMID: 31247468.

75: Iatcu CO, Steen A, Covasa M. Gut Microbiota and Complications of Type-2 Diabetes. **Nutrients**. 2021 Dec 30;14(1):166. doi: 10.3390/nu14010166. PMID: 35011044; PMCID: PMC8747253.

76: Tanase DM, Gosav EM, Neculae E, Costea CF, Ciocoiu M, Hurjui LL, Tarniceriu CC, Maranduca MA, Lacatusu CM, Floria M, Serban IL. Role of Gut Microbiota on Onset and Progression of Microvascular Complications of Type 2 Diabetes (T2DM). **Nutrients**. 2020 Dec 2;12(12):3719. doi: 10.3390/nu12123719. PMID: 33276482; PMCID: PMC7760723.

77: Massey W, Brown JM. The Gut Microbial Endocrine Organ in Type 2 Diabetes. **Endocrinology**. 2021 Feb 1;162(2):bqaa235. doi: 10.1210/endocr/bqaa235. PMID: 33373432; PMCID: PMC7806240.

78: Mohammad S, Thiemermann C. Role of Metabolic Endotoxemia in Systemic Inflammation and Potential Interventions. **Front Immunol**. 2021 Jan 11;11:594150. doi: 10.3389/fimmu.2020.594150. PMID: 33505393; PMCID: PMC7829348.

79: Rada I, Deldicque L, Francaux M, Zbinden-Foncea H. Toll like receptor expression induced by exercise in obesity and metabolic syndrome: A systematic review. **Exerc Immunol Rev**. 2018;24:60-71. PMID: 29461969.

80: Alves PHR, Ferron AJT, Costa MR, Hasimoto FK, Gregolin CS, Garcia JL, Campos DHS, Cicogna AC, Mattei L, Moreto F, Bazan SGZ, Francisqueti-Ferron FV, Corrêa CR. Relationship between Innate Immune Response Toll-Like Receptor 4 (TLR-4) and the Pathophysiological Process of Obesity Cardiomyopathy. **Arq Bras Cardiol**. 2021 Jul;117(1):91-99. English, Portuguese. doi: 10.36660/abc.20190788. PMID: 34320076; PMCID: PMC8294729.

81: Artemniak-Wojtowicz D, Kucharska AM, Pyrzak B. Obesity and chronic inflammation crosslinking. **Cent Eur J Immunol**. 2020;45(4):461-468. doi: 10.5114/ceji.2020.103418. Epub 2021 Jan 30. PMID: 33658893; PMCID: PMC7882402.

82: Zhou H, Urso CJ, Jadeja V. Saturated Fatty Acids in Obesity-Associated Inflammation. **J Inflamm Res**. 2020 Jan 6;13:1-14. doi: 10.2147/JIR.S229691. PMID: 32021375; PMCID: PMC6954080.

83: Renovato-Martins M, Moreira-Nunes C, Atella GC, Barja-Fidalgo C, Moraes JA. Obese Adipose Tissue Secretion Induces Inflammation in Preadipocytes: Role of Toll-Like Receptor-4. **Nutrients**. 2020 Sep 16;12(9):2828. doi: 10.3390/nu12092828. PMID: 32947825; PMCID: PMC7551792.

84: Hatscher L, Amon L, Heger L, Dudziak D. Inflammasomes in dendritic cells: Friend or foe? **Immunol Lett**. 2021 Jun;234:16-32. doi: 10.1016/j.imlet.2021.04.002. Epub 2021 Apr 10. PMID: 33848562.

85: Takenaka MC, Quintana FJ. Tolerogenic dendritic cells. **Semin Immunopathol**. 2017 Feb;39(2):113-120. doi: 10.1007/s00281-016-0587-8. Epub 2016 Sep 19. PMID: 27646959; PMCID: PMC5296314.

86: Xu M, Liu PP, Li H. Innate Immune Signaling and Its Role in Metabolic and Cardiovascular Diseases. **Physiol Rev.** 2019 Jan 1;99(1):893-948. doi: 10.1152/physrev.00065.2017. PMID: 30565509.

87: Silva-Junior, Vicente Lopes da et al. Obesity and gut microbiota - what do we know so far?. **MedicalExpress [online].** 2017, v. 4, n. 4 [Accessed 7 May 2022],M170401.Availablefrom:<<https://doi.org/10.5935/MedicalExpress.2017.04.01>>. ISSN 2358-0429. <https://doi.org/10.5935/MedicalExpress.2017.04.01>.

88: Bruning, EE, Coller, JK, Wardill, HR, Bowen, JM. Site-specific contribution of Toll-like receptor 4 to intestinal homeostasis and inflammatory disease. **J Cell Physiol.** 2021; 236: 877– 888.

89: Jalanka J, Lam C, Bennett A, Hartikainen A, Crispie F, Finnegan LA, Cotter PD, Spiller R. Colonic Gene Expression and Fecal Microbiota in Diarrhea-predominant Irritable Bowel Syndrome: Increased Toll-like Receptor 4 but Minimal Inflammation and no Response to Mesalazine. **J Neurogastroenterol Motil** 2021;27:279-291. <https://doi.org/10.5056/jnm20205>

90: Caputi V, Giron MC. Microbiome-Gut-Brain Axis and Toll-Like Receptors in Parkinson's Disease. **International Journal of Molecular Sciences.** 2018; 19(6):1689. <https://doi.org/10.3390/ijms19061689>

91: Suganya K, Koo B-S. Gut–Brain Axis: Role of Gut Microbiota on Neurological Disorders and How Probiotics/Prebiotics Beneficially Modulate Microbial and Immune Pathways to Improve Brain Functions. **International Journal of Molecular Sciences,** 2020; 21(20): 7551. <https://doi.org/10.3390/ijms21207551>

92: Anastasia N Vlasova, Sayaka Takanashi, Ayako Miyazaki, Gireesh Rajashekara, Linda J Saif, How the gut microbiome regulates host immune responses to viral vaccines, **Current Opinion in Virology**, Volume 37, 2019, Pages 16-25, ISSN 1879-6257, <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2019.05.001>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S187962571930015X>)

93: Geoffrey N. Pronovost, Elaine Y. Hsiao, Perinatal Interactions between the Microbiome, Immunity, and Neurodevelopment, **Immunity**, Volume 50, Issue 1, 2019,Pages18-36,ISSN1074-7613.

94: Liberti Assunta, Natarajan Ojas, Atkinson Celine Grace F., Sordino Paolo, Dishaw Larry J. Reflections on the Use of an Invertebrate Chordate Model

System for Studies of Gut Microbial Immune Interactions. **Frontiers in Immunology**, Vol 12, Ano 2021. DOI=10.3389/fimmu.2021.642687

95: Fleming, A. , Castro-Dopico, T. & Clatworthy, M. R. (2022). B cell class switching in intestinal immunity in health and disease. **Scandinavian Journal of Immunology**, 95 (2), e13139. doi: 10.1111/sji.13139.

96: Camara-Lemarrooy CR, Metz L, Meddings JB, Sharkey KA, Wee Yong V. The intestinal barrier in multiple sclerosis: implications for pathophysiology and therapeutics. **Brain**. 1º de July de 2018; 141(7): 1900-1916. doi: 10.1093/brain/awy131. PMID: 29860380; PMCID: PMC6022557.

97: Coleman Olivia I., Haller Dirk. Bacterial Signaling at the Intestinal Epithelial Interface in inflammation and Cancer. **Frontiers in Immunology** VOLUME= 8,2018.URL=https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2017.01927 DOI=10.3389/fimmu.2017.01927 ISSN=1664-3224

98: Parekh, Parth J1; Balart, Luis A1; Johnson, David A2 The Influence of the Gut Microbiome on Obesity, Metabolic Syndrome and Gastrointestinal Disease, **Clinical and Translational Gastroenterology**: June 2015 - Volume 6 - Issue 6 - p e91doi: 10.1038/ctg.2015.16

99: Needell, J.C., Zipris, D. The Role of the Intestinal Microbiome in Type 1 Diabetes Pathogenesis. *Curr Diab Rep* **16**, 89 (2016). [https://doi-org.ez17.periodicos.capes.gov.br/10.1007/s11892-016-0781-z](https://doi.org.ez17.periodicos.capes.gov.br/10.1007/s11892-016-0781-z)

100: Kalscheuer R, Palacios A, Anso I, Cifuentes J, Anguita J, Jacobs WR Jr, Guerin ME, Prados-Rosales R. The *Mycobacterium tuberculosis* capsule: a cell structure with key implications in pathogenesis. **Biochem J**. 2019 Jul 18;476(14):1995-2016. doi: 10.1042/BCJ20190324. PMID: 31320388; PMCID: PMC6698057.

101: Holmes CL, Anderson MT, Mobley HLT, Bachman MA. Pathogenesis of Gram-Negative Bacteremia. **Clin Microbiol Rev**. 2021 Mar 10;34(2):e00234-20. doi: 10.1128/CMR.00234-20. PMID: 33692149; PMCID: PMC8549824.

102: Rogini Runghen, Robert Poulin, Clara Monlleó-Borrull, Cristina Llopis-Belenguer, Network Analysis: Ten Years Shining Light on Host–Parasite Interactions, **Trends in Parasitology**, Volume 37, Issue 5, 2021, Pages 445-455, ISSN 1471-4922, <https://doi.org/10.1016/j.pt.2021.01.005>.

103: Casadevall A, Pirofski LA. Host-pathogen interactions: basic concepts of microbial commensalism, colonization, infection, and disease. **Infect Immun**. 2000 Dec;68(12):6511-8. doi: 10.1128/IAI.68.12.6511-6518.2000. PMID: 11083759; PMCID: PMC97744.

104: Weller PF, Spencer LA. Functions of tissue-resident eosinophils. **Nat Rev Immunol**. 2017 Dec;17(12):746-760. doi: 10.1038/nri.2017.95. Epub 2017 Sep 11. PMID: 28891557; PMCID: PMC5783317.

105: Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. **J Allergy Clin Immunol**. 2010 Feb;125(2 Suppl 2):S73-80. doi: 10.1016/j.jaci.2009.11.017. PMID: 20176269; PMCID: PMC2847274.

106: Michaudel C, Sokol H. The Gut Microbiota at the Service of Immunometabolism. **Cell Metab**. 2020 Oct 6;32(4):514-523. doi: 10.1016/j.cmet.2020.09.004. Epub 2020 Sep 17. PMID: 32946809.

107: Mamtimin M, Pinarci A, Han C, Braun A, Anders HJ, Gudermann T, Mammadova-Bach E. Extracellular DNA Traps: Origin, Function and Implications for Anti-Cancer Therapies. **Front Oncol**. 2022 Apr 27;12:869706. doi: 10.3389/fonc.2022.869706. PMID: 35574410; PMCID: PMC9092261.

108: M.M. Faas, P. de Vos, Mitochondrial function in immune cells in health and disease, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, Volume 1866, Issue 10, 2020, 165845, ISSN 0925-4439, <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165845>.

109: Mukai K, Tsai M, Saito H, Galli SJ. Mast cells as sources of cytokines, chemokines, and growth factors. **Immunol Rev**. 2018 Mar;282(1):121-150. doi: 10.1111/imr.12634. PMID: 29431212; PMCID: PMC5813811.

110: Mirlekar B, Pylayeva-Gupta Y. IL-12 Family Cytokines in Cancer and Immunotherapy. **Cancers (Basel)**. 2021 Jan 6;13(2):167. doi: 10.3390/cancers13020167. PMID: 33418929; PMCID: PMC7825035.

111: Mantovani A, Dinarello CA, Molgora M, Garlanda C. Interleukin-1 and Related Cytokines in the Regulation of Inflammation and Immunity. **Immunity**. 2019 Apr 16;50(4):778-795. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.012. PMID: 30995499; PMCID: PMC7174020.

112: Arango Duque G, Descoteaux A. Macrophage cytokines: involvement in immunity and infectious diseases. **Front Immunol**. 2014 Oct 7;5:491. doi: 10.3389/fimmu.2014.00491. PMID: 25339958; PMCID: PMC4188125.

113: Cheng HY, Ning MX, Chen DK, Ma WT. Interactions Between the Gut Microbiota and the Host Innate Immune Response Against Pathogens. **Front Immunol**. 2019 Mar 29;10:607. doi: 10.3389/fimmu.2019.00607. PMID: 30984184; PMCID: PMC6449424.

114: Nagashima H, Iwatani S, Cruz M, Jiménez Abreu JA, Uchida T, Mahachai V, Vilaichone RK, Graham DY, Yamaoka Y. Toll-like Receptor 10 in *Helicobacter pylori* Infection. **J Infect Dis**. 2015 Nov 15;212(10):1666-76. doi: 10.1093/infdis/jiv270. Epub 2015 May 14. PMID: 25977263; PMCID: PMC4621249.

115: Tongtawee T, Bartpho T, Kaewpitoon S, Kaewpitoon N, Dechsukhum C, Leeanansaksiri W, Loyd RA, Talabnin K, Matrakool L, Panpimanmas S. Genetic polymorphisms in TLR1, TLR2, TLR4, and TLR10 of *Helicobacter pylori*-associated gastritis: a prospective cross-sectional study in Thailand. **Eur J Cancer Prev**. 2018 Mar;27(2):118-123. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000347. PMID: 28368946; PMCID: PMC5802262.