

Imunidade intestinal mediada pelo GALT (Tecido Linfoide Associado ao Intestino) nas doenças inflamatórias intestinais

Mediated intestinal immunity by GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue) in inflammatory bowel disease

Inmunidad intestinal mediada por GALT (Tejido Linfoide Asociado al Intestino) en la enfermedad inflamatoria intestinal

Recebido: 22/11/2024 | Revisado: 05/12/2024 | Aceitado: 06/12/2024 | Publicado: 09/12/2024

Márcia Cristina Andrioli Bertoldi

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-4577-9711>

Centro Universitário UniOpet, Brasil

E-mail: marciacristinaandrioli@gmail.com

Patrick dos Santos da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6437-3757>

Centro Universitário UniOpet, Brasil

E-mail: Patrick.santos.silv@gmail.com

Sergio Ricardo De Brito Bello

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5435-1357>

Centro Universitário UniOpet, Brasil

E-mail: sergioricardo_b@yahoo.com.br

Camila Tedeschi Pazello

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9325-6643>

Centro Universitário UniOpet, Brasil

E-mail: camilapazello@opet.com.br

Raquel Simone Maccarini Zarpellon

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4256-4763>

Centro Universitário UniOpet, Brasil

E-mail: raquelzarpellon@gmail.com.br

Amanda Caroline Venturelli

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-0195-4468>

Centro Universitário UniOpet, Brasil

E-mail: amandaventurelli@yahoo.com.br

Roxane Wirschum Silva

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-3750-3238>

Centro Universitário UniOpet, Brasil

E-mail: roxanewsilva@hotmail.com

Resumo

O tecido linfóide associado ao intestino (GALT, do inglês gut-associated lymphoid tissue) apresenta um papel fundamental no processo de reconhecimento de patógenos, comunicação e ativação do sistema imunológico. Sua resposta depende do estado inflamatório vivenciado pelo indivíduo e ainda pela colonização microbiana intestinal; a qual pode influenciar condições de homeostase ou ainda contribuir para processos de tolerância e memória imunológica. Contudo, o papel do GALT nas doenças inflamatórias intestinais (DII) ainda não está completamente compreendido. As DII acometem o trato gastrointestinal, promovendo descontrole do sistema imunológico, o qual passa a atacar células do próprio tecido promovendo danos teciduais. Nesse sentido, a presente revisão narrativa apresenta como objetivo principal compreender o papel do GALT na DII; identificando o papel da microbiota dentro desse cenário. Para tanto, foram selecionados 35 artigos científicos, publicados em língua portuguesa e inglesa, no período de 2020 a 2024 nas bases de dados *Scholar*, *Scielo*, *Pubmed* e *Scencedirect*. O estado inflamatório gerado pela microbiota patogênica, pode hiperestimular o GALT, potencializando o surgimento ou ainda a intensificação das doenças inflamatórias intestinais. Nesse sentido, a utilização de prebióticos, probióticos, simbióticos e pós bióticos pode modular a microbiota intestinal, promovendo um ambiente menos pró inflamatório.

Palavras-chave: GALT; Intestino; Microbiota.

Abstract

Gut-associated lymphoid tissue (GALT) plays a fundamental role in the process of pathogen recognition, communication and activation of the immune system. Its response depends on the inflammatory state experienced by

the individual and also on intestinal microbial colonization, which can influence homeostasis conditions or even contribute to tolerance and immunological memory processes. However, the role of GALT in inflammatory bowel diseases (IBD) is not yet completely understood. IBD affects the gastrointestinal tract, promoting lack of control of the immune system, which starts attacking cells in the tissue itself, promoting tissue damage. In this sense, the main objective of this narrative review is to understand the role of GALT in IBD; identifying the role of the microbiota within this scenario. To this end, 35 scientific articles were selected, published in Portuguese and English, in the period from 2020 to 2024, in the Scholar, Scielo, Pubmed and Sciencedirect databases. The inflammatory state generated by the pathogenic microbiota can hyperstimulate the GALT, enhancing the emergence or even intensification of intestinal inflammatory diseases. In this sense, the use of prebiotics, probiotics, synbiotics and postbiotics can modulate the intestinal microbiota, promoting a less probiotic environment. inflammatory.

Keywords: GALT; Intestine; Microbiota.

Resumen

El tejido linfóide asociado al intestino (GALT) juega un papel fundamental en el proceso de reconocimiento, comunicación y activación del sistema inmunológico de patógenos. Su respuesta depende del estado inflamatorio que experimenta el individuo y también de la colonización microbiana intestinal; lo que puede influir en las condiciones de homeostasis o incluso contribuir a los procesos de tolerancia y memoria inmunológica. Sin embargo, aún no se comprende completamente el papel de GALT en las enfermedades inflamatorias intestinales (EII). La EII afecta el tracto gastrointestinal, provocando que el sistema inmunológico pierda el control, el cual comienza a atacar las propias células del tejido, promoviendo el daño tisular. En este sentido, el objetivo principal de esta revisión narrativa es comprender el papel de GALT en la EII; identificando el papel de la microbiota en este escenario. Para ello, se seleccionaron 35 artículos científicos, publicados en portugués e inglés, entre 2020 y 2024 en las bases de datos Scholar, Scielo, Pubmed y Sciencedirect. El estado inflamatorio generado por la microbiota patógena puede hiperestimular el GALT, potenciando la aparición o incluso la intensificación de enfermedades inflamatorias intestinales. En este sentido, el uso de prebióticos, probióticos, simbióticos y postbióticos puede modular la microbiota intestinal promoviendo un ambiente menos proinflamatorio.

Palabras clave: GALT; Intestino; Microbiota.

1. Introdução

A mucosa intestinal é o local onde são encontrados o maior número de células do sistema imunológico, onde há uma grande quantidade de tecido linfóide associado ao intestino (GALT, do inglês *gut-associated lymphoid tissue*) que apresenta um papel fundamental no processo de reconhecimento de patógenos, comunicação e ativação do sistema imunológico (França et al. 2021).

O GALT é composto pelas placas de Peyer, linfócitos intraepiteliais e folículos linfóides que são responsáveis pelo reconhecimento de antígenos presentes no lúmen intestinal, bem como pela liberação de mediadores químicos e anticorpos que atuam na regulação das respostas imunológicas (Bemark et al. 2024). A resposta imunológica do GALT depende da colonização microbiana intestinal, que estimula a homeostase e contribui para processos de tolerância e memória imunológica (Wang et al. 2023).

O GALT apresenta funções conflitantes uma vez que deve ser tolerante a microrganismos presentes no lúmen; impedir a indução da exacerbação da resposta imunológica; controlar seu crescimento excessivo e impedir a translocação bacteriana do lúmen para a mucosa com possível disseminação sistêmica (Moretti et al. 2023).

Contudo, o papel do GALT nas doenças inflamatórias intestinais ainda não está completamente compreendido. As doenças inflamatórias intestinais são um conjunto de inflamações crônicas que acometem o trato gastrointestinal, causando descontrole do sistema imunológico, que ataca as células intestinais causando danos teciduais. As duas principais doenças inflamatórias intestinais conhecidas são: doença de Crohn e Colite ulcerativa. Apesar da semelhança clínica, elas se distinguem por afetarem diferentes locais do trato gastrointestinal (Popov et al. 2021).

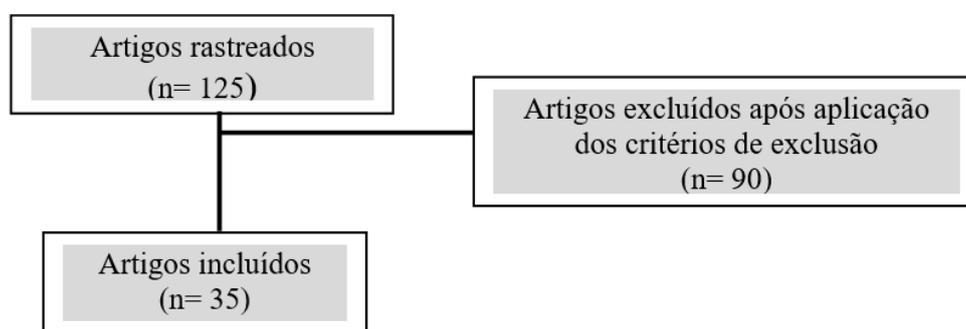
A interação entre a microbiota intestinal e as células imunológicas intestinais tem se mostrado importante na gênese ou ainda no desenvolvimento das D.I.I. Nesse cenário, a microbiota gera antígenos que são reconhecidos por células imunológicas e anticorpos, desencadeando diferentes desdobramentos. Por outro lado, os autoanticorpos atacam a membrana intestinal exacerbando a inflamação (Banaszak et al. 2024). Sendo assim, a presente revisão bibliográfica tem como objetivo

principal compreender o comportamento do GALT na doença inflamatória intestinal, identificando a influência da microbiota dentro desse contexto.

2. Metodologia

A presente revisão narrativa (Marconi, 2015; Lakatos, 2015) foi estruturada a partir da pré-seleção de 125 artigos científicos publicados em língua inglesa e portuguesa, nas bases de dados: Scholar, Scielo, Pubmed, Sciencedirect, de 2020 a 2024. Os descritores em Ciências da Saúde (DeCS) utilizados foram: GALT, intestino e microbiota. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, dos 125 artigos encontrados, 35 foram utilizados na elaboração dessa revisão. O fluxograma que sintetiza a seleção dos artigos científicos encontra-se apresentado abaixo (Figura 1):

Figura 1 – Fluxograma do processo de busca e seleção dos artigos.



Fonte: Elaborado pelos autores (2024).

Para a seleção dos artigos científicos foram considerados como critérios de inclusão: relevância científica, temática relacionada aos descritores e atualização. Já os critérios de exclusão adotados foram: artigos sem aprofundamento esperado, desatualizados e/ou ainda com metodologias imprecisas. A revisão narrativa tem como escopo principal mapear o conhecimento produzido em determinada área, sem critério sistemático para a busca. A seleção dos estudos e a interpretação das informações podem estar sujeitas a subjetividade dos autores (Soares et al. 2023).

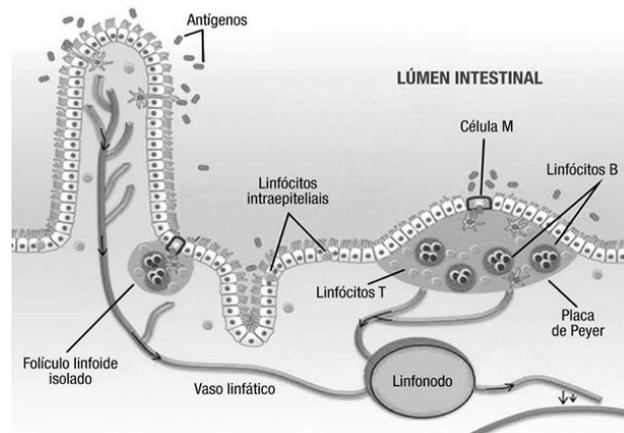
3. Resultados e Discussão

3.1 Tecido Linfoide Associado ao Intestino (GALT)

O intestino humano apresenta vilosidades cuja função é aumentar o processo de absorção de nutrientes, nessas vilosidades existem células individuais, os enterócitos, que possuem microvilosidades que permitem uma absorção mais efetiva de tudo que passa pelo intestino (Quaglio et al. 2023).

O tecido linfoide associado ao intestino, conhecido como GALT (*Gut-Associated Lymphoid Tissue*), é um componente vital do sistema imunológico intestinal. Este tecido é dividido em dois tipos principais: o tecido linfóide denso, que consiste em folicúlos linfoides isolados, e o tecido linfóide organizado, composto pelas Placas de Peyer e pelas células M (Figura 1). Cada um desses componentes desempenha um papel crucial na detecção e resposta a antígenos que passam pelo trato gastrointestinal, contribuindo para a defesa imunológica e manutenção da homeostase intestinal (Stoeva et al. 2021).

Figura 1 - Tecido linfoide associado ao intestino (GALT).



Fonte: magistralbr.caldic.com

Os folículos linfoides isolados, estão dispersos ao longo do intestino e atuam como centros de monitoramento imunológico. Esses folículos contêm linfócitos B e T, que são ativados na presença de antígenos, iniciando uma resposta imunológica local. A estrutura densa desses folículos permite uma rápida detecção e resposta a patógenos, prevenindo a disseminação de infecções e contribuindo para a proteção geral do organismo (Mörbe et al. 2021).

As placas de Peyer, que compõem parte do tecido linfóide organizado, são aglomerados de folículos linfóides localizados principalmente no íleo, a parte final do intestino delgado. Essas placas são especializadas na amostragem de antígenos presentes no lúmen intestinal. As células B nas placas de Peyer produzem anticorpos específicos que são liberados no intestino, neutralizando patógenos e prevenindo infecções. Além disso, as placas de Peyer são locais de geração de células de memória imunológica, essenciais para a resposta rápida em exposições futuras ao mesmo patógeno (Aggarwal et al. 2022).

As células M (microfold) presentes nas placas de Peyer, desempenham um papel crucial na apresentação de antígenos; são células diferenciadas do epitélio intestinal que apresentam micropregas em sua superfície com a finalidade de capturar antígenos do lúmen intestinal e, por endocitose, os transportam para os linfócitos T e B situados nas placas de Peyer. Esse processo é essencial para a ativação dos linfócitos e a subsequente produção de anticorpos. As células dendríticas, também encontradas no GALT, têm uma função semelhante na apresentação de antígenos, mas utilizam mecanismos diferentes para a captura e processamento desses antígenos, proporcionando uma camada adicional de vigilância imunológica (Sauls et al. 2022).

As células de Paneth e as células caliciformes desempenham papéis cruciais na imunidade inata do intestino delgado. As células de Paneth, localizadas nas criptas intestinais, secretam peptídeos antimicrobianos, como defensinas e lisozimas, que protegem as células-tronco intestinais e regulam a microbiota. Por sua vez, as células caliciformes, espalhadas pelo epitélio e glândulas intestinais, produzem mucinas que formam uma camada protetora no epitélio, impedindo o contato direto com microrganismos (Didriksen et al. 2024).

A interação coordenada entre folículos linfóides, placas de Peyer, células M e células Dendríticas assegura uma resposta imunológica eficaz e adaptativa no trato gastrointestinal (Didriksen et al. 2024).

3.2 Interação entre a microbiota intestinal e o GALT

A microbiota humana é formada por microrganismos como bactérias, fungos, vírus e protozoários os quais podem residir em diferentes partes do organismo, evoluindo junto ao hospedeiro, mantendo sua estabilidade e diversidade ao longo de

sua existência (Adamczac et al. 2024). A colonização da microbiota tem início na vida intrauterina, sofrendo influências ao longo do desenvolvimento do indivíduo. A microbiota materna tem impacto no desenvolvimento do sistema imunológico do feto através da exposição inicial a microrganismos via placenta, líquido amniótico, sangue do cordão umbilical e membranas fetais (Singh et al. 2023).

Contudo, ainda existem muitos debates acerca da colonização bacteriana da placenta e do líquido amniótico. Cada vez surgem mais evidências demonstrando que o ambiente intrauterino antes considerado estéril, recebe um pequeno número de bactérias que pode ser translocado pela placenta, sugerindo a possibilidade de impacto na saúde materno-fetal e desenvolvimento do sistema imunológico através de alterações na microbiota intrauterina. No entanto, os mecanismos dessa interação ainda não foram totalmente elucidados (Lu et al. 2024).

Outrossim, durante o nascimento, o tipo de parto pode influenciar na composição da microbiota do bebê. No parto vaginal, o bebê entra em contato com a microbiota vaginal da mãe adquirindo microrganismos que colonizam seu intestino, favorecendo assim o desenvolvimento do sistema imunológico. Além disso, a administração de antibióticos durante o trabalho de parto pode afetar a microbiota intestinal do bebê, reduzindo o número de bacteroides. Já no parto cesárea os bebês ficam mais expostos ao ambiente hospitalar, resultando numa composição de microrganismos diferente em comparação com a dos bebês nascidos via parto vaginal (Singh et al. 2023).

Após o nascimento, a lactação proporciona o desenvolvimento de outros microrganismos benéficos como bifidobactérias e lactobacilos. O leite materno, antes considerado estéril, apresenta uma diversidade de microrganismos e bactérias que irá influenciar na microbiota intestinal do lactente. Bactérias presentes no leite materno são translocadas do intestino da mãe para as glândulas mamárias, através de um processo conhecido como translocação bacteriana enteromamária (Singh et al. 2023).

Outras evidências que reforçam a hipótese de translocação enteromamária é a presença de bactérias anaeróbias no leite como *Blautia*, *Clostridium*, *Roseburia*, *Veillonella*; essas bactérias são incapazes de se originar em condições aeróbias, na pele ou cavidade oral, reforçando a idéia de que a microbiota do leite tem origem intestinal (Power et al. 2024). Outra via que modula o microbioma do leite materno refere-se à colonização retrógrada, onde as bactérias presentes na pele da auréola e da cavidade oral do bebê são transferidas para os ductos mamários através da amamentação (Power et al. 2024).

Bebês alimentados com fórmula infantil desenvolvem uma microbiota diferente, com menor diversidade de bactérias benéficas, especialmente as bifidobactérias, que possuem papel fundamental na imuno modulação. Ademais, bebês alimentados com leite materno desenvolvem a imunidade inata precocemente enquanto bebês alimentados com fórmula infantil desenvolvem inicialmente a imunidade adquirida tendo o desenvolvimento da imunidade inata de maneira mais lentificada (Vandenplas et al. 2020).

Fatores ambientais como o estilo de vida, perfil dietético, uso de antibióticos e hábitos de higiene também impactam de maneira importante na composição da microbiota (Vandenplas et al. 2020). Da mesma forma, fatores genéticos também influenciam na composição da microbiota intestinal uma vez que indivíduos mais propensos a doenças intestinais possuem uma quantidade reduzida de microrganismos benéficos em comparação com indivíduos sem essa influência. A interação dessa diversidade de fatores confere uma população bacteriana específica para cada indivíduo, que está em constante transformação e adaptação ao longo da vida (Adamczac et al. 2024).

A composição da microbiota também sofre alterações de natureza hormonal, imunológica e metabólica ao logo da vida. Essas alterações não se limitam apenas ao intestino, elas podem se estender pela pele, cavidade oral e trato urogenital. Há diferentes tipos de microbiota, e cada uma é classificada de acordo com o local onde residem (Zheng et al. 2020). Assim sendo, existem peculiaridades ou ainda diferenças entre as microbiotas oral, microbiota cutânea, microbiota do trato respiratório, microbiota vaginal e do trato urinário (Zheng et al. 2020).

A microbiota oral é composta por uma ampla variedade de microrganismos, incluindo bactérias, fungos e vírus, que colonizam a cavidade oral, dentição, gengiva, língua e saliva. Estes microrganismos desempenham um papel fundamental na manutenção da saúde bucal e sistêmica, contribuindo para a prevenção de doenças como cáries, doenças periodontais e infecções sistêmicas (Aggarwal et al. 2023). Já a pele, abriga uma microbiota diversificada, incluindo predominantemente bactérias dos gêneros *Staphylococcus* e *Corynebacterium*, além de fungos e vírus. Esta microbiota atua como uma linha de defesa primária, colaborando com as barreiras físicas e o sistema imunológico para prevenir a colonização por patógenos e modulando a resposta imune local (Kamel et al. 2023). O trato respiratório também é colonizado, especialmente nas vias aéreas superiores, como nariz e garganta. O mesmo é composto por bactérias dos gêneros *Streptococcus* e *Haemophilus*. Essa microbiota desempenha um papel crucial na defesa contra patógenos respiratórios, auxiliando na prevenção de infecções como faringites e pneumonias (Kamel et al. 2023).

A microbiota vaginal é essencial para a proteção contra infecções urogenitais, como vaginose bacteriana e candidíase. A mesma é dominada por bactérias do gênero *Lactobacillus*, que produzem ácido lático e mantêm o pH vaginal em níveis ácidos (entre 3,8 e 4,5) (Laniewski et al. 2023). A microbiota urinária, embora menos densamente povoada, é composta por microrganismos que habitam a uretra e, em menor extensão, a bexiga, incluindo bactérias dos gêneros *Lactobacillus* e *Corynebacterium*. Ela contribui para a manutenção da saúde do trato urinário, prevenindo infecções urinárias ao criar um ambiente inóspito para patógenos (Laniewski et al. 2023).

E por último, a microbiota intestinal é a mais diversificada e densamente povoada do corpo humano, composta por trilhões de microrganismos, incluindo bactérias, vírus, fungos e arqueas. Predominam bactérias dos filos Firmicutes e Bacteroidetes, com funções essenciais para a digestão, síntese de vitaminas, e principalmente, na modulação do sistema imunológico, em particular, no desenvolvimento e manutenção do GALT (tecido linfóide associado ao intestino). A microbiota intestinal é fundamental para a homeostase imunológica, desempenhando um papel relevante na regulação das respostas imunes locais e sistêmicas, além de proteger contra a colonização por patógenos (Gebrayel et al. 2022).

Contudo, ainda assim, o indivíduo pode estar exposto ao quadro disbiótico. A disbiose é caracterizada por alterações na quantidade, diversidade e função da população microbiana apresentando prevalência de microrganismos patogênicos e oportunistas e redução de espécies benéficas. Essa disfunção leva ao aumento da permeabilidade intestinal e consequente inflamação e modulação negativa do sistema imunológico (Dridriksen et al. 2024).

As causas da disbiose intestinal são variadas, como dieta rica em açúcares e gorduras saturadas; consumo de alimentos ultraprocessados; baixa ingestão de fibras; fatores ambientais como estresse e sedentarismo que podem alterar a motilidade e a permeabilidade intestinal; uso precoce e indiscriminado de antibióticos e anti-inflamatórios que causam danos a mucosa intestinal influenciando negativamente a microbiota; fatores genéticos como a predisposição a doenças metabólicas e do trato gastrointestinal (Zheng et al. 2020).

A oferta de carboidratos não digeríveis como fibras solúveis, insolúveis, amido resistente, frutooligosacarídeos, galactooligosacarídeos e polióis, promove a fermentação de bactérias anaeróbias gerando ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) através de diferentes vias metabólicas (Dridriksen et al. 2024).

Os AGCC são produzidos pela fermentação de fibras alimentares provenientes da dieta pela microbiota intestinal. Esses AGCC desempenham um papel importante na modulação do sistema imunológico, especialmente na expansão das células T reguladoras (Tregs). As células Tregs são um tipo de célula imunológica que ajuda a controlar a resposta imune, prevenindo reações exacerbadas que podem levar a inflamação ou doenças autoimunes. Em ambiente inflamatório, as Tregs são particularmente importantes pois ajudam a estabilizar o sistema imunológico (Dridriksen et al. 2024).

Os AGCC estimulam a proliferação dessas Tregs, tornando-as mais abundantes e funcionais. Assim, ao promover a expansão das Tregs, os AGCC ajudam a prevenir o descontrole da inflamação, mantendo o equilíbrio imunológico e protegendo o corpo contra danos causados por respostas inflamatórias desreguladas (Bemark et al. 2024).

Em contrapartida, a baixa produção de AGCC facilita a disbiose favorecendo a maior produção de citocinas pró inflamatórias que favorecerão a inflamação crônica no intestino (Zhang et al. 2023). Os AGCC mais abundantes no intestino são acetato, propionato e o butirato; os quais participam ativamente da regulação de inúmeros processos biológicos como metabolismo, imunidade e função intestinal (Facchin et al. 2024).

O acetato é produzido principalmente por bactérias anaeróbias que digerem as fibras da dieta presentes no colón. As bactérias *Akkermansia muciniphila* e *Bacteroides spp.* através da fermentação, produzem o ácido acético, que se converte em acetato pelo acetil-CoA durante a glicólise e depois em butirato por uma enzima específica. O produto dessa fermentação é absorvido pelas células epiteliais intestinais e transportado para o sangue sendo metabolizado pelo fígado, coração, cérebro e músculos. O acetato atua na homeostase metabólica, evitando a disfunção mitocondrial e o estresse oxidativo, sendo benéfico no controle do peso corporal e sensibilidade a insulina (Zhang et al. 2023).

O Propionato tem sido associado a diminuição da lipogênese e dos níveis séricos de colesterol. Estudos demonstram que assim como o butirato, o propionato atua inibindo a proliferação de células tumorais no cólon. Além disso, o propionato é capaz de ampliar a diferenciação de células T em células T efectoras como as T helper, auxiliando essas células na produção de IL-10 anti-inflamatória. Tal processo mantém a homeostase do ambiente intestinal, prevenindo a disbiose e a inflamação crônica (Zhang et al. 2023).

Já o Butirato é um exemplo de AGCC que é essencial na manutenção da integridade da barreira intestinal. Sua redução favorece a permeabilidade intestinal o que possibilita a translocação bacteriana e consequente resposta inflamatória. O Butirato regula a produção de células Treg que são fundamentais para manter a tolerância imunológica e prevenir respostas autoimunes e inflamatórias exageradas (Dong et al. 2023).

A baixa produção de AGCC contribui significativamente para a disbiose intestinal ao afetar negativamente a população bacteriana comensal, aumentando a inflamação, alterando o pH intestinal, comprometendo a função imunológica e reduzindo a energia disponível para as células intestinais. Promover a ingestão de fibras alimentares que favorecem a produção de AGCC é crucial para manter a homeostase intestinal e prevenir a disbiose (Aggarwal et al. 2023).

O GALT e a microbiota intestinal possuem uma relação simbiótica que atua na promoção e manutenção da homeostase do intestino e do sistema imunológico. A interação constante entre eles é primordial na proteção contra agentes agressores, manutenção da tolerância imunológica e regulação do microbiota intestinal (Facchin et al. 2024).

A homeostase do microambiente intestinal favorece o desenvolvimento e a maturação do sistema imunológico, promovendo o desenvolvimento das estruturas linfoides bem como a produção de células imunológicas, como os linfócitos T e B (Bemark et al. 2024). O GALT em interação com a microbiota promove o equilíbrio microbiano sendo capaz de detectar patógenos, fazendo reconhecimento dos mesmos através de células especializadas; esse mecanismo de tolerância imunológica contribui na prevenção de respostas exacerbadas contra antígenos próprios, evitando assim, o desenvolvimento de doenças autoimunes e de caráter inflamatório (Facchin et al. 2024).

Mudanças evidentes na microbiota intestinal resultam na diminuição da diversidade de espécies bacterianas comensais como *Bacteroides* e *Firmicutes* e proliferação de proteobactérias. O enfraquecimento da barreira intestinal pode permitir a translocação desses patógenos para o tecido linfóide e circulação sistêmica, ocasionando respostas imunológicas inadequadas, demonstrando que a microbiota intestinal tem papel relevante na patogênese de doenças inflamatórias intestinais (Wang et al. 2023).

3.3 Interação entre o GALT e a microbiota na DII

A doença inflamatória intestinal (DII) é caracterizada por um distúrbio autoimune e crônico do trato gastrointestinal cuja etiologia ainda não foi completamente indentificada devido a sua complexidade e a ampla variedade de sintomas, envolvendo fatores ambientais e genéticos (Diez-Martin et al. 2024).

As DII são representadas pela Doença de Crohn e a Colite Ulcerativa. A doença de Crohn pode afetar qualquer parte do sistema gastrointestinal enquanto que a Colite ulcerativa afeta principalmente a mucosa do cólon. Ambas apresentam subtipos; os subtipos da Colite Ulcerativa são baseados na área afetada. Já a Doença de Crohn é classificada de acordo com o fenótipo, que compreende as diferentes características da inflamação, estruturantes ou penetrantes (Yan et al. 2020).

A doença de Chron é uma condição inflamatória crônica que pode ocorrer em qualquer parte do trato gastrointestinal, afetando diversas camadas da parede intestinal. Pode afetar desde a boca até o ânus, mas afeta com mais frequência o intestino delgado, especialmente a porção final, o íleo, e o início do intestino grosso. As lesões são intercaladas, com áreas saudáveis e áreas inflamadas. A doença de Crohn pode ainda promover complicações graves como fístulas e abscessos (Popov et al. 2021).

Os principais sintomas associados são: diarreia crônica (geralmente sem sangue); dor abdominal normalmente associada a inflamação e obstrução intestinal, perda de peso e desnutrição devido a má absorção de nutrientes, febre, fadiga, fístulas que são canais anormais que podem se formar entre diferentes partes do intestino ou entre o intestino e outros órgãos, estenoses, que causam obstrução intestinal, abscessos e formação de úlceras profundas (Banaszak et al. 2024).

A doença de Crohn também pode apresentar manifestações extra intestinais, como articulares (artrite), dermatológicas (eritema nodoso), óticas (uveíte) e hepáticas (colangite esclerosante) (Diez-Martin et al. 2024). Contudo, o maior impacto da doença de Crohn ocorre na qualidade de vida do indivíduo. Por se tratar de uma doença crônica, pode afetar o bem-estar físico e emocional do mesmo (Yan et al. 2020). Portadores da doença de Chron apresentam risco aumentado de desenvolvimento de câncer colorretal, especialmente aqueles com acometimento extenso do cólon (Banaszak et al. 2024).

Outrossim, a Colite ulcerativa é uma doença associada a inflamação crônica e ulceração no intestino grosso, especificamente na camada mucosa do cólon e do reto. A doença tem início no reto, progredindo em direção ao cólon. Existem diferentes tipos de colite ulcerativa, sendo classificada de acordo com a extensão da inflamação (Popov et al. 2021). Os principais sintomas da colite ulcerativa são diarreia sanguinolenta, devido a inflamação e ulceração da mucosa, dor abdominal e cólicas localizadas na parte inferior do abdome, urgência para evacuar e sensação de evacuação incompleta, perda de peso, fadiga e febre que ocorre nos casos mais graves (Diez-Martin et al. 2024).

As complicações da doença envolvem uma condição grave denominada Megacolon tóxico, onde o cólon se dilata significativamente e perde a sua função motora, podendo ter risco de perfuração e possível óbito (Banaszak et al. 2024).

Indivíduos portadores de Colite Ulcerativa apresentam risco aumentado de câncer colorretal, principalmente aqueles que apresentam a doença há muitos anos com quadro de intensa inflamação. Assim como na doença de Crohn, a Colite Ulcerativa também pode causar problemas extra intestinais como artrite, uveíte, eritema e doenças hepáticas (Diez-Martin et al. 2024).

A Colite Ulcerativa impacta na qualidade de vida do indivíduo devido aos sintomas persistentes de diarreia e dor abdominal. Esses pacientes necessitam de cuidados médicos ininterruptos, especialmente durante surtos onde a urgência em evacuar e evacuações frequentes comprometem a absorção de nutrientes, além de causar constrangimento, afetando a convivência social (Popov et al. 2021).

Em indivíduos com a DII, há uma evidente alteração no equilíbrio entre microrganismos comensais e patogênicos. Esse cenário influencia na homeostase do sistema imunológico e possível susceptibilidade do indivíduo a inflamações induzidas por patógenos (Dridriksen et al. 2024). Assim, a relação entre a disbiose e a doença inflamatória intestinal tem sido

demonstrada. A prevalência de bactérias comensais patogênicas nesses distúrbios não é o único fator que define a disbiose, mas também vírus, parasitas e fungos que estão presentes no intestino do hospedeiro (Banaszak et.al, 2024).

Alterações no microbioma, como a disbiose, levam ao desequilíbrio de células T reguladoras influenciando o desenvolvimento da DII (Yao,et al. 2021). Acredita-se que a intensidade na ativação do receptor de células T(TCR) é capaz de promover respostas diferentes. Um sinal forte e inflamatório tende a favorecer a geração de Th17. Contudo, um sinal mais modulador favorece o recrutamento de Tregs; células especializadas que ajudam a controlar uma resposta imunológica mais exacerbada. Existem ainda sinais costimuladores que podem influenciar a diferenciação de células Th17 e Treg. E por fim, citocinas presentes no ambiente intestinal como a IL-6 e a IL-23, por exemplo, favorecem a diferenciação de células Th17; enquanto a presença de TGF- β (Fator de Crescimento Transformador Beta) em combinação com a IL-2 favorece a diferenciação de Tregs (Yan et al. 2020).

As células Th17 são um subtipo de células T auxiliares que produzem citocinas pró-inflamatórias, especialmente a interleucina-17 (IL-17). Elas possuem um papel importante na defesa contra patógenos extracelulares. No entanto, quando ativadas de forma inadequada ou exacerbada, essas células podem promover uma inflamação intestinal fora de controle que irá facilitar o surgimento da DII. As células T reguladoras (Tregs) suprimem as respostas imunes exacerbadas, prevenindo a inflamação e danos ao tecido. Essas células produzem citocinas anti-inflamatórias, como a IL-10 e o TGF-beta, que inibem a proliferação de células efectoras pró-inflamatórias como as Th17 (Yao et al. 2021).

Além disso, o aumento da quantidade de bactérias Gram-negativas no intestino agrava esse quadro. Essas bactérias têm LPS em sua membrana externa, o que pode estimular a resposta pró-inflamatória. Em indivíduos portadores de DII, foi observada uma alteração na expressão de vários receptores do tipo Toll (TLRs), que são proteínas responsáveis por reconhecer moléculas microbianas, como o LPS, e ativar respostas imunes. Essas alterações nos TLRs contribuem para um desequilíbrio do sistema imunológico, favorecendo a inflamação crônica do intestino e agravamento da doença (Banaszak et al. 2024).

A utilização de probióticos como base profilática tem demonstrado inúmeros benefícios a saúde de indivíduos portadores de câncer e doenças inflamatórias intestinais. Essa abordagem terapêutica se concentra em restaurar o equilíbrio natural entre o microambiente intestinal e o sistema imunológico do hospedeiro na mucosa intestinal, suprimindo assim o surgimento ou a progressão da inflamação intestinal (Facchin et al. 2024).

Os probióticos são microrganismos vivos como bactérias e leveduras que produzem AGCC. Os mais comuns encontrados no microambiente intestinal são: *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. Cepas probióticas como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* demonstraram eficácia na inibição do crescimento de patógenos através da liberação de mediadores anti-inflamatórios como peróxido láctico, peróxido de hidrogênio, ácido acético e bacteriocinas, além da ativação de resposta imunológica, fortalecimento da barreira intestinal e controle de proliferação de células T (Roy et al. 2023).

Os prebióticos compreendem as fibras dietéticas que, quando fermentadas pela microbiota intestinal, produzem compostos que servem de substrato para as bactérias probióticas. As mais conhecidas são oligofrutose, inulina, galactooligosacarídeos, lactulose, amido resistente. Esses componentes não digeríveis exercem efeito anti-inflamatório e modulam a resposta imunológica através da regulação da expressão de citocinas ligadas ao fator de necrose tumoral e aumento dos níveis de interleucina-10 (Facchin et al. 2024).

Os Pós bióticos são microrganismos não vivos e seus componentes produzidos pelo metabolismo probiótico, como células microbianas inativadas, proteínas funcionais, fragmentos de parede celular, peptídeos, AGCC, vitaminas, bacteriocinas, poliaminas dentre outros metabólitos bioativos. A composição exata dos pós bióticos depende da cepa probiótica utilizada e dos substratos disponíveis (Popov et al. 2021).

Os pós bióticos possuem mecanismos de ação semelhante aos pré e probióticos, sendo capazes de modular a microbiota intestinal impedindo o crescimento de patógenos e ampliando a ação de bactérias benéficas através do aumento da integridade da barreira intestinal e melhora da resposta imunológica (Lin et al. 2021).

Os pós bióticos não sofrem replicação no intestino pois não são microrganismos vivos, mas sim produtos metabólicos ou componentes inativos liberados pelas bactérias benéficas. Como são substâncias não vivas, como enzimas, ácidos graxos ou proteínas, eles não possuem capacidade de se multiplicar ou crescer no intestino, diferentemente dos probióticos, que são microrganismos vivos capazes de se reproduzir. Em virtude disso, os pós bióticos são considerados uma alternativa mais segura em relação aos probióticos para indivíduos imunocomprometidos, portadores de DII e outras doenças graves e de caráter inflamatório (Jing et al. 2023).

Pacientes portadores de DII são dependentes de fármacos que muitas vezes podem causar efeitos colaterais e distúrbios no sistema gastrointestinal. A terapia probiótica pode aliviar sintomas e auxiliar no tratamento da DII, produzindo pós bióticos que atuarão na remoção de metabólitos nocivos, auxiliando na homeostase intestinal e fortalecimento do sistema imunológico. Pode ser uma medida preventiva de saúde, evitando a cronicidade da DII e, quando na presença da doença, pode reduzir a necessidade de uso contínuo de antibióticos para controle dos sintomas (Jing et al. 2023).

Estudos clínicos e evidências cada vez mais mostram que probióticos, prebióticos e pós-bióticos podem ajudar na prevenção e tratamento de diversas doenças. No entanto, como esses produtos são considerados suplementos e não medicamentos, seu uso é limitado na prática médica, restringindo seu papel nos tratamentos convencionais (Popov et al. 2021).

4. Conclusão

O tecido linfóide associado ao intestino (GALT, do inglês *gut-associated lymphoid tissue*) apresenta um papel fundamental no processo de reconhecimento de patógenos, comunicação e ativação do sistema imunológico. Entretanto, a função do GALT nas doenças inflamatórias intestinais ainda não foi totalmente esclarecida. Acredita-se que o aspecto qualitativo da microbiota e outros fatores intervenientes podem determinar respostas exacerbadas do GALT, potencializando o surgimento das doenças inflamatórias intestinais ou ainda o agravamento do quadro do paciente diagnosticado com essa enfermidade. Assim sendo, a utilização de prebióticos, probióticos, simbióticos e pós bióticos pode reduzir o estresse inflamatório intestinal, minimizando a sinalização inflamatória sobre o GALT e determinando menores riscos para o desenvolvimento de DII.

Referências

- Active caldic. (2021). Imunidade e intestino: você conhece a relação? *Magistralcaldic.com.br*. 2021 <https://magistralbr.caldic.com/blog/imunidade-e-intestino-voce-conhece-a-relacao>. Acesso em 24/08/24.
- Adamczak, A. M., Werblińska, A., Jamka, M., & Walkowiak, J. (2024). Maternal-Foetal/Infant Interactions-Gut Microbiota and Immune Health. *Biomedicines*. 2024 Feb 22; 12(3), 490. doi: 10.3390/biomedicines12030490. PMID: 38540103; PMCID: PMC10967760.
- Aggarwal, N, Kitano, S, Puah, G. R. Y, Kittelmann, S, Hwang, I. Y, & Chang, M. W. (2022). Microbiome and Human Health: Current Understanding, Engineering, and Enabling Technologies. *Chem Rev*. 2023 Jan 11;123(1), 31-72. doi: 10.1021/acs.chemrev.2c00431. Epub 2022 Nov 1. PMID: 36317983; PMCID: PMC9837825.
- Bemark, M. et al. (2021). Gut- associated lymphoid tissue: a microbiota-driven hub of B cell. *Trends in Immunology*, Volume 45, Issue 3, 211 – 22. 1Department of Translational Medicine–Human Immunology, Lund University, J Waldenströms gata 35, Malmö, Sweden 2Department of Clinical Immunology and Transfusion Medicine, Sahlgrenska University Hospital, Region Västra Götaland, Gothenburg, Sweden 3Peter Gorer Department of Immunobiology, King’s College London, Guy’s Hospital Campus, St Thomas’ Street, London SE1 9RT, UK 4<https://www.kcl.ac.uk/research/spencer-group>. <https://doi.org/10.1016/j.it.2024.01.006>.
- Didriksen, B. J., Eshleman, E. M. & Alenghat, T. (2024). Epithelial regulation of microbiota-immune cell dynamics. *Mucosal Immunology* (2024) 17, 303–313; Published: March 08, 2024. <https://doi.org/10.1016/j.mucimm.2024.02.008>.
- Chulick, J. B. G., Martinussi, G. O. G., Freita, D. M., Guarana, L. D. Xavier, M. E. D., & Guimareaes, A. C. C. M.. (2023). A influência do microbioma intestinal na saúde humana. Uma revisão da literatura. *Brazilian Journal of Health*. Curitiba(4), 16308-16322, jul/ago, 2023.

- Diez-Martin, E, Hernandez-Suarez, L, Muñoz-Villafranca, C, Martin-Souto, L, Astigarraga, E, Ramirez-Garcia, A, & Barreda-Gómez, G. (2024). Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Analysis of Molecular Bases, Predictive Biomarkers, Diagnostic Methods, and Therapeutic Options. *Int J Mol Sci.* 2024 Jun 27; 25(13), 7062. doi: 10.3390/ijms25137062. PMID: 39000169; PMCID: PMC11241012.
- Dong, Y, Zhang, K, Wei, J, Ding, Y, Wang, X, Hou, H, Wu, J, Liu, T, Wang, B, & Cao, H. (2023). Gut microbiota-derived short-chain fatty acids regulate gastrointestinal tumor immunity: a novel therapeutic strategy? *Front Immunol.* 2023 Apr 14; 14, 1158200. doi: 10.3389/fimmu.2023.1158200. PMID: 37122756; PMCID: PMC10140337.
- Facchin, S.; Bertin, L.; Bonazzi, E.; Lorenzon, G.; De Barba, C.; Barberio, B.; Zingone, F.; Maniero, D.; Scarpa, M.; Ruffolo, C.; et al. (2024). Short-Chain Fatty Acids and Human Health: From Metabolic Pathways to Current Therapeutic Implications. *Life* 2024,14,559. <https://doi.org/10.3390/life14050559>.
- Franca, Greik M., Cruz, G. S. Morais, R. P., Dias, A. K. C. Araujo, M. E. S., Moreira, L. M., & Soares, A. L. F. (2021). O efeito imunomodulador das microbiota intestinal, as consequencias de seu desequilibrio e a profilaxia probiótica.Revista iberto-Americana de Humanidades, Ciencia e Educacao – REASE. São Paulo, 7(9), set.2021.
- Gebraye, I P, Nicco, C, Al Khodor, S, Bilinski, J, Caselli, E, Comelli, E. M, Egert, M, Giaroni, C, Karpinski, T. M, Loniewski, I, Mulak, A, Reygner, J, Samczuk, P, Serino, M, Sikora, M, Terranegra, A, Ufnal, M, Villeger, R, Pichon, C, Konturek, P. & Edeas, M. (2022). Microbiota medicine: towards clinical revolution. *J Transl Med.* 2022 Mar 7; 20(1), 111. doi: 10.1186/s12967-022-03296-9. PMID: 35255932; PMCID: PMC8900094.
- Iaolin, W, Qianjin, L, Sujie, J, & Ming Z. (2023). immune microenvironment and autoimmunity, *International Immunopharmacology*, Volume 124, Part A, 2023,110842, ISSN1567-5769, <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110842>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567576923011670>).
- Ji, J, Jin, W, Liu, SJ, Jiao, Z, & Li, X. (2020). Probiotics, prebiotics, and postbiotics in health and disease. *MedComm* (2020). 2023 Nov 4; 4(6), e420. doi: 10.1002/mco2.420. PMID: 37929014; PMCID: PMC10625129.
- Laniewski, P, Ilhan, ZE, & Herbst-Kralovetz, MM. (2020). The microbiome and gynaecological cancer development, prevention and therapy. *Nat Rev Urol.* 2020 Apr; 17(4), 232-250. doi: 10.1038/s41585-020-0286-z. Epub 2020 Feb 18. PMID: 32071434; PMCID: PMC9977514.
- Lin, S, Mukherjee, S, Li, J, Hou, W, Pan, C, & Liu, J. (2021). Mucosal immunity-mediated modulation of the gut microbiome by oral delivery of probiotics into Peyer's patches. *Sci Adv.* 2021 May 12;7(20): eabf0677. doi: 10.1126/sciadv.abf0677. Erratum in: *Sci Adv.* 2022 Feb 11;8(6): eabo0538. doi: 10.1126/sciadv.abo0538. PMID: 33980483; PMCID: PMC8115924.
- Lu, X, Shi, Z, Jiang, L, & Zhang, S. (2024). Maternal gut microbiota in the health of mothers and offspring: from the perspective of immunology. *Front Immunol.* 2024 Mar 13; 15, 1362784. doi: 10.3389/fimmu.2024.1362784. PMID: 38545107; PMCID: PMC10965710.
- Marconi, M. A. & Lakatos, E. M. (2015). Metodologia científica: ciência e conhecimento científico, métodos científicos, teoria, hipóteses e variáveis, metodologia jurídica. In: *Metodologia científica: ciência e conhecimento científico, métodos científicos, teoria, hipóteses e variáveis, metodologia jurídica.* 2015. p. 314-314.
- Mörbe, UM, Jørgensen, PB, Fenton, TM, von Burg, N, Riis, LB, Spencer, J, & Agace, WW. (2021). Human gut-associated lymphoid tissues (GALT): diversity, structure, and function. *Mucosal Immunol.* 2021 Jul; 14(4), 793-802. doi: 10.1038/s41385-021-00389-4. Epub 2021 Mar 22. PMID: 33753873.
- Moretti, Sonia. Schietroma, Ivan. Sberna, Giuseppe. Maggiorella, Maria Teresa, Sernicola,Leonardo. .. act, & Borsetti,Alessandra. (2023). HIV-1- Host Interaction in Gut – Associated Lymphoid Tissue (GALT): Effects on Local Environment and Comorbidities.2023
- Moretti, S, Schietroma, I, Sberna, G, Maggiorella, MT, Sernicola, L, Farcomeni, S, Giovanetti, M, Ciccozzi, M, & Borsetti, A. (2023). HIV-1-Host Interaction in Gut-Associated Lymphoid Tissue (GALT): Effects on Local Environment and Comorbidities. *Int J Mol Sci.* 2023 Jul 30; 24(15), 12193. doi: 10.3390/ijms241512193. PMID: 37569570; PMCID: PMC10418605.
- Popov, J, Caputi, V, Nandeesh, N, Rodriguez, DA, & Pai, N. (2021). Microbiota-Immune Interactions in Ulcerative Colitis and Colitis Associated Cancer and Emerging Microbiota-Based Therapies. *Int J Mol Sci.* 2021 Oct 21; 22(21), 11365. doi: 10.3390/ijms222111365. PMID: 34768795; PMCID: PMC8584103.
- Power, ML, Muletz-Wolz, CR, & Bornbusch, SL. (2024). Microbiome: Mammalian milk microbiomes: sources of diversity, potential functions, and future research directions. *Reprod Fertil.* 2024 Apr 12; 5(2), e230056. doi: 10.1530/RAF-23-0056. PMID: 38513351; PMCID: PMC11046322.
- Quaglio, AEV, Grillo, TG, De Oliveira, ECS, Di Stasi, LC, & Sasaki, LY. (2022). Gut microbiota, inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2022 Aug 14; 28(30), 4053-4060. doi: 10.3748/wjg.v28.i30.4053. PMID: 36157114; PMCID: PMC9403435.
- Roy, S, & Dhaneshwar, S. (2023). Role of prebiotics, probiotics, and synbiotics in management of inflammatory bowel disease: Current perspectives. *World J Gastroenterol.* 2023 Apr 14;29(14):2078-2100. doi: 10.3748/wjg.v29.i14.2078. Erratum in: *World J Gastroenterol.* 2023 Sep 21; 29(35), 5178-5179. doi: 10.3748/wjg.v29.i35.5178. PMID: 37122604; PMCID: PMC10130969.
- Shakhpazyan, N, Mikhaleva, L, Bedzhanyan, A, Gioeva, Z, Sadykhov, N, Mikhalev, A, Atiakshin, D, Buchwalow, I, Tiemann, M, & Orekhov, A. (2023). Cellular and Molecular Mechanisms of the Tumor Stroma in Colorectal Cancer: Insights into Disease Progression and Therapeutic Targets. *Biomedicines.* 2023 Aug 23; 11(9), 2361. doi: 10.3390/biomedicines11092361. PMID: 37760801; PMCID: PMC10525158.
- Singh, P, Al Mohannadi, N, Murugesan, S, Almarzooqi, F, Kabeer, BSA, Marr, AK, Kino, T, Brummaier, T, Terranegra, A, McGready, R, Nosten, F, Chaussabel, D, & Al Khodor, S. (2023). Unveiling the dynamics of the breast milk microbiome: impact of lactation stage and gestational age. *J Transl Med.* 2023 Nov 6;21(1), 784. doi: 10.1186/s12967-023-04656-9. PMID: 37932773; PMCID: PMC10629158.
- Stoeva, M. K., Garcia-So, J., Justice, N., Myers, J., Tyagi, S., Nemchek, M., ... & Eid, J. (2021). Butyrate-producing human gut symbiont, *Clostridium butyricum*, and its role in health and disease. *GUT MICROBES* 2021, 13(1), e1907272 (28pages) <https://doi.org/10.1080/19490976.2021>
- Vandenplas, Y, Carnielli, VP, Ksiazyk, J, Luna, MS, Migacheva, N, Mosselmans, JM, Picaud, JC, Possner, M, Singhal, A, & Wabitsch, M. (2020). Factors affecting early-life intestinal microbiota development. *Nutrition.* 2020 Oct; 78, 110812. doi: 10.1016/j.nut.2020.110812. Epub 2020 Mar 25. PMID: 32464473.

Yan, J. B, Luo, M. M, Chen, Z. Y, & He, B. H. (2020). The Function and Role of the Th17/Treg Cell Balance in Inflammatory Bowel Disease. *J Immunol Res.* 2020 Dec 15; 2020:8813558. doi: 10.1155/2020/.

Yao, Q, Li, H, Fan, L, Zhang, Y, Zhao, S, Zheng, N, & Wang, J. (2021). Dietary Regulation of the Crosstalk between Gut Microbiome and Immune Response in Inflammatory Bowel Disease. *Foods.* 2021 Feb 8; 10(2), 368. doi: 10.3390/foods10020368. PMID: 33567698; PMCID: PMC7915342.

Yutong, W, Qiaolin, Wang, Sujie, J, Qianjin, L, & Ming, Z. (2024). Gut-tropic T cells and extra-intestinal autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews* ,2024, 103544,ISSN1568-9972,https://doi.org/10.1016/j.autrev.2024.103544.

Zakerska-Banaszak, O, Zuraszek-Szymanska, J, Eder, P, Ladziak, K, Slomski, R, & Skrzypczak-Zielinska, M. (2024). The Role of Host Genetics and Intestinal Microbiota and Metabolome as a New Insight into IBD Pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2024 Sep 4; 25(17), 9589. doi: 10.3390/ijms25179589. PMID: 39273536; PMCID: PMC11394875.

Zhang, D, Jian, Y. P, Zhang, Y. N, Li, Y, Gu, L. T, Sun, H. H, Liu, M. D, Zhou, H. L, Wang, Y. S, & Xu, Z. X. (2023). Short-chain fatty acids in diseases. *Cell Commun Signal.* 2023 Aug 18; 21(1), 212. doi: 10.1186/s12964-023-01219-9. PMID: 37596634; PMCID: PMC10436623.

Zheng, D, Liwinski, T, & Elinav, E. (2020). Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Res.* 2020 Jun;30(6), 492-506. doi: 10.1038/s41422-020-0332-7. Epub 2020 May 20. PMID: 32433595; PMCID: PMC7264227.