

# ASSOCIAÇÃO ENTRE MICROBIOTA INTESTINAL E DOENÇAS AUTOIMUNES: UMA ANÁLISE COM ÊNFASE NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Maira Fonseca Reis\*  
João Vítor Paschoalin Nascimento\*  
Lauriane Inauria de Carvalho\*  
Diogo Couto de Carvalho†  
Tauana de Sousa Tironi‡  
Suelen Martins Perobelli§

## RESUMO

A relação entre a microbiota intestinal e doenças com componente autoimune tem sido investigada por diversos grupos. Pesquisas que associam a microbiota à esclerose múltipla (EM) e suas equivalentes murinas têm sido publicadas nos últimos anos. A identificação de polarização de células T em Th1/Th17, gerando resposta pró-inflamatória, foi evidenciada ao longo de publicações prévias. Acredita-se que o mecanismo envolva o reconhecimento de antígenos relacionados às bactérias presentes no intestino de camundongos e humanos. Esses antígenos demonstram mimetismo molecular com sequências da glicoproteína da mielina de oligodendrócito (MOG). Desse modo, neste trabalho, foram avaliados estudos por meio de revisão narrativa que correlacionam a EM e suas equivalentes murinas com a microbiota intestinal e a possibilidade de utilizar a microbiota intestinal como adjuvante ao tratamento da EM. Foram analisados nove artigos, sendo sete ensaios clínicos randomizados e duas revisões sistemáticas por metanálise. Os textos foram selecionados mediante critérios de inclusão e exclusão de estudos encontrados nas bases de dados PubMed, Registro Central de Ensaios Controlados da Cochrane (Central), Scopus e *Web of Science*. A análise dos textos resgatados demonstrou que respostas pró-inflamatórias influenciadas pela microbiota se correlacionam com as formas de apresentação da encefalomielite autoimune experimental (EAE) em camundongos e EM em humanos. A resposta Th17 foi associada à ruptura da barreira hematoencefálica, propiciando o início da doença, ao mesmo tempo em que reduziu a resposta anti-inflamatória com diminuição de interleucina-10. Além disso, encontrou-se que a presença de *Bacteroides fragilis* é relacionada como fator protetor para a EAE em camundongos, gerando um ambiente anti-inflamatório. A relação entre microbiota e doenças autoimunes, incluindo a esclerose múltipla, ainda necessita ser mais bem avaliada em mais pesquisas. Vislumbra-se potencial terapêutico adjuvante através do manejo da microbiota intestinal por meio de antibióticos/probióticos/prebióticos, transplantes fecais ou alterações dietéticas.

**Palavras-chave:** Esclerose múltipla. MS. Microbiota intestinal. Doença autoimune. SNC.

## 1 INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença inflamatória crônica neurodegenerativa imunomediada, que pode ser influenciada por fatores genéticos e ambientais, cursando com desmielinização das células responsáveis pela produção

---

\* Graduando(a) do curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves – UNIPTAN.

† Docente do curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves – UNIPTAN.

‡ Docente do curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves – UNIPTAN.

§ Pesquisadora do Laboratório de Pesquisa sobre o Timo, Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil.

da bainha de mielina nos axônios dos neurônios presentes no sistema nervoso central (SNC). Este dano é atribuído à infiltração de células imunes, incluindo células T, células B e células mieloides no parênquima do SNC<sup>1</sup>. Embora a EM seja classicamente considerada uma doença desmielinizante da substância branca, estudos atuais demonstram que o acometimento cortical e da substância cinzenta está associado à atrofia do córtex neuronal e à pior progressão da doença<sup>2,3</sup>. Essa condição foi identificada, ainda, em fases iniciais da EM<sup>4</sup>.

A EM possui maior prevalência nas mulheres, em uma proporção de 3:1, em uma faixa etária que varia entre os 10 e 50 anos (com maior pico entre os 20-40 anos). Possíveis associações de fatores de risco para a EM são infecções virais, principalmente pelo **Epstein-Barr** (EBV) – atuando por meio de mimetismo molecular, tabagismo (ativo ou passivo) e obesidade na adolescência<sup>1</sup>. A prevalência é alta principalmente em países do hemisfério norte<sup>5</sup> e áreas de menor exposição solar (maior latitude), podendo estar relacionada aos baixos níveis de vitamina D<sup>1,6-9</sup>. No Brasil, estima-se que existam 40.000 casos da doença, uma prevalência média de 5-20 casos por 100.000 habitantes, conforme a última atualização da Federação Internacional de Esclerose Múltipla e Organização Mundial da Saúde, publicadas em 2013<sup>10</sup>.

A forma de apresentação clínica mais comum, responsável por 85 a 90% dos casos da EM, se dá por episódios intermitentes, com disfunções neurológicas com duração de pelo menos 24 horas na ausência de febre, infecção ou encefalopatia, que caracteriza a forma conhecida como EM remitente-recorrente (EMRR)<sup>11</sup>. Com a progressão da doença, os déficits neurológicos e a incapacidade clínica podem se tornar permanentes, levando à forma conhecida como EM secundariamente progressiva (EMSP), que é precedida pela EMRR<sup>12</sup>. Um número menor de pacientes apresenta uma progressão da doença com sintomas iniciais abruptos da EM e não entram em remissão, sendo conhecida como EM primariamente progressiva (EMPP)<sup>13</sup>. A atividade da doença é determinada por recidivas clínicas ou evidências à ressonância magnética, de lesões novas ou em atividade (lesões captantes de contraste, lesões novas, quando comparadas a exames prévios ou inequivocamente aumentadas)<sup>1</sup>.

Há uma forte correlação entre a EM e o sistema de antígenos leucocitários humanos (HLA), sendo o alelo HLA-DRB1 importante nesse cenário<sup>14</sup>. A maioria dos genes associados à EM regula a resposta imune inata ou adaptativa. Acredita-se que

variantes HLA estejam ligadas à especificidade da doença, enquanto as variantes não HLA se relacionam a aspectos complexos da ativação ou tolerância imunológica<sup>13</sup>.

A desregulação imunológica na patologia parece originar-se em células dendríticas (CDs), que atravessam a barreira hematoencefálica e induzem a diferenciação das células T em Th1 e Th17, tornando o ambiente fortemente pró-inflamatório<sup>15</sup>. Além disso, a indução de macrófagos e ativação microglial gera produção de outras citocinas pró-inflamatórias, radicais de oxigênio e óxido nítrico (NO), que causam a desmielinização e perda axonal<sup>16</sup>. Os linfócitos TCD8+ e B de memória no SNC também estão envolvidos na fisiopatologia da doença<sup>17,18</sup>.

Diversas hipóteses têm sido descritas sobre a etiologia da EM, mas é conhecido que as reações patológicas imunomediadas são relacionadas à resposta autoimune dirigida por células TCD4+ com perfil Th1 e Th17<sup>19</sup>. Acredita-se que a exposição dos antígenos da mielina, como proteína básica da mielina (MBP), proteolípídeo (PLP) e sequência da glicoproteína de oligodendrócito (MOG), devido a uma infecção/lesão tecidual no SNC, possa favorecer o reconhecimento de antígenos por células autorreativas<sup>20-22</sup>.

Muitos estudos vêm demonstrando a importância da microbiota intestinal na geração de um ambiente pró ou anti-inflamatório intestinal e relacionando-o ao contexto inflamatório sistêmico. Uma microbiota saudável e diversa contribui para a homeostasia do indivíduo saudável e a disbiose é um importante fator na fisiopatologia de doenças imunomediadas<sup>23,24</sup>. Atualmente, acredita-se que os agentes pertencentes à microbiota intestinal afetam o desenvolvimento ou a atividade de algumas doenças de caráter inflamatório. Esse ambiente pode propiciar o surgimento de doenças autoimunes, inclusive da EM<sup>25</sup>. Há estudos que demonstram a associação da microbiota intestinal com doenças de caráter imunomediado, como, por exemplo, a doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH)<sup>26</sup> e artrite reumatoide<sup>27</sup>. Dessa forma, é possível que a microbiota possa influenciar no desenvolvimento e curso de algumas doenças autoimunes, como a EM.

Descrições mais detalhadas sobre a associação da EM com distúrbios da microbiota intestinal são recentes<sup>28</sup>. Camundongos com ausência de determinados grupos bacterianos na microbiota intestinal são menos propensos à encefalomielite autoimune experimental (EAE) devido à diminuição da polarização das células TCD4+ em Th1, Th17 e linfócitos B autorreativos. A EAE é iniciada pelas células TCD4+, que se infiltram no SNC e induzem a formação de uma resposta imune em cascata,

inclusive por meio de células B produtoras de anticorpos anti-MOG<sup>19</sup>. Na EM já foi demonstrado que existem populações bacterianas gastrointestinais significativamente diferentes em portadores da doença tratados com acetato de glatiramer, em comparação com pessoas que não utilizam essa medicação<sup>13,29</sup>.

A ativação periférica de linfócitos T e B pode ocasionar expansão e proliferação clonal de células pró-inflamatórias, entretanto esse processo é contido efetivamente pelas células Treg em pacientes sem EM. O mesmo não é verdadeiro para os pacientes com EM e que não conseguem conter a proliferação dos linfócitos inflamatórios, propiciando a invasão da barreira hematoencefálica<sup>15,17</sup>. Já foi documentado que os estágios de remissão da EMRR cursam com níveis aumentados de células Treg e, nos estágios de surto da doença, esses níveis se encontram diminuídos, demonstrando a importância desse tipo celular anti-inflamatório no mecanismo de controle da doença<sup>23</sup>.

Por meio da análise dos estudos selecionados, este trabalho encontrou correlação entre a composição da microbiota e a modulação da resposta imunológica, interferindo nas formas de apresentação da EM. Os fenótipos de linfócitos T, gerando respostas Th1/Th17 pró-inflamatórias foram correlacionados com o início e os surtos da doença. Já os linfócitos Tregs foram as formas controladoras da doença e de seus surtos. Dessa forma, pode haver potencial terapêutico adjuvante para o tratamento da EM por meio da regulação dos agentes pertencentes à microbiota.

## 2 DESENVOLVIMENTO

Foram analisados nove artigos, sendo sete ensaios clínicos randomizados e duas revisões sistemáticas, selecionados por meio dos critérios de inclusão e exclusão. Estudos recentes mostraram que alterações na microbiota intestinal se relacionam como fatores de risco para a EM. Gandy *et al.*<sup>23</sup> demonstraram, por meio do estudo das fezes de camundongos, que a microbiota intestinal pode determinar a suscetibilidade à encefalite autoimune experimental (EAE) nas formas crônica progressiva (CP-EAE) e remitente recorrente (RR-EAE), semelhante às formas EMRR ou EMPP no humano. A disbiose foi associada à suscetibilidade à EAE nos roedores. Nos camundongos tratados com antibióticos orais, foi relatada uma diminuição da gravidade da doença, que foi associada com o aumento da tolerância imunológica na

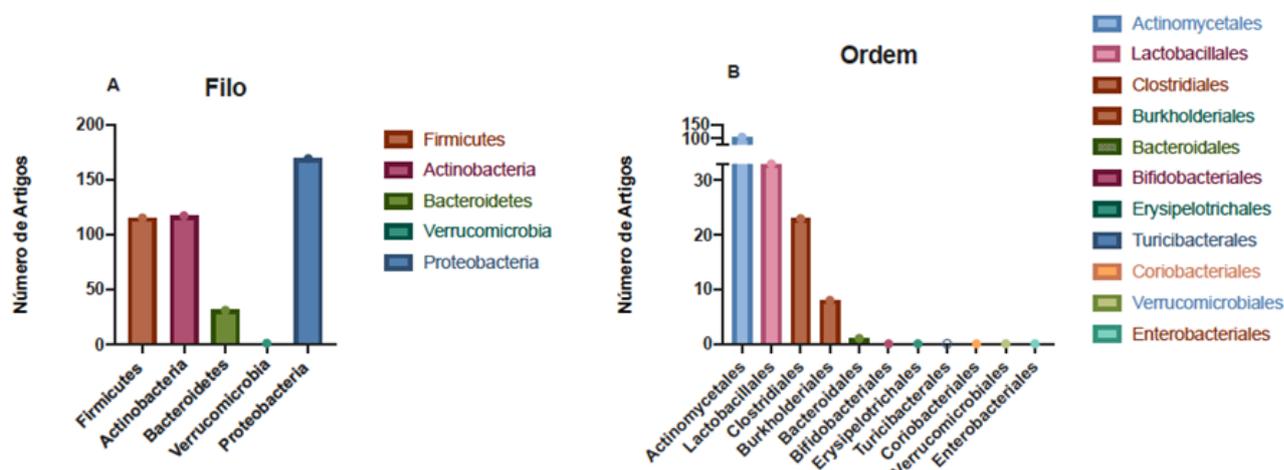
via de diferenciação dos linfócitos TCD4+ em Tregs. Tal estudo suporta a hipótese da existência da regulação exercida pela microbiota sobre formas clínicas de EAE<sup>23</sup>.

No estudo de Lee *et al.*<sup>30</sup> foi observado que camundongos livres de microrganismos pertencentes têm uma menor propensão ao desenvolvimento de EAE, o que pode refletir uma incapacidade em ativar respostas de células T autorreativas pró-inflamatórias. Além disso, houve uma maior proporção de células CD4+ em CD25+ e Foxp3+ Treg nesses camundongos, enquanto camundongos que foram imunizados com peptídeo MOG e expostos a patógenos específicos apresentaram resposta Th1 e Th17, com ambiente mais inflamatório e desenvolvimento de EAE monitorado. Portanto a ausência de EAE ou EAE com sintomas altamente reduzidos em camundongos livres de microrganismos, associada à presença de doença naqueles expostos sugere que a microbiota intestinal esteja envolvida na estimulação de respostas imunes que levam à inflamação do SNC.

Em outro estudo, conduzido por Berer *et al.*<sup>19</sup>, foi observado que camundongos que foram criados sob exposição a patógenos específicos expressavam células T CD4+ com receptores que reconhecem o peptídeo MOG. Eles desenvolveram a EAE com sucessivos surtos da doença com produção de interleucina 17 (IL-17) e diferenciação da resposta em Th17. Além desse achado, foi relatado que camundongos em condições completamente livres de microrganismo permaneceram totalmente protegidos ao longo da vida com déficit acentuado de células Th17. Correlacionou-se que a ativação de células T específicas para MOG no intestino é necessária para o desenvolvimento da EAE nos camundongos, mas não suficiente. Isso porque a produção de anti-MOG também é relatada na doença, e sua produção foi aumentada prontamente em camundongos livres de microrganismos e também após a recolonização da microbiota.

Quanto aos grupos taxonômicos bacterianos, verificou-se, por meio de pesquisa de termos-chave, que a maioria dos trabalhos relacionaram EM com o filo *Proteobacteria*, seguido dos filos *Actinobacteria* e *Firmicutes*, como pode ser visto na Figura 1A. A ordem que se mostrou mais frequente foi a *Actinomycetales* seguida de *Lactobacillales* e *Clostridiales* em ordem decrescente de aparecimento - Figura 1B.

Figura 1 - Representação gráfica do número de artigos relacionando o termo “Esclerose Múltipla” e cada um dos grupos taxonômicos. (A) Filos Bacterianos (B) Ordens Bacterianas



Fonte: próprios autores.

Algumas bactérias, apesar de menos frequentes, como as famílias *Bacteroidaceae*, *Porphyromonadaceae*, *Prevotellaceae* e *Odoribacteraceae*, foram encontradas presentes exclusivamente em camundongos com a forma recorrente remitente da EAE<sup>23</sup>. No estudo de Schepici *et al.*<sup>31</sup>, foi feita uma comparação entre a microbiota de indivíduos com EM e indivíduos saudáveis, sendo que nos doentes foi registrado um aumento dos gêneros *Blautista*, *Dorea* e *Streptococcus thermophilus* (filo *Firmicutis*), *Pedobacteria* e *Flavobacterium* (filo *Bacteroidetes*), *Pseudomonas* e *Mycolpasma* (filo *Proteobacteria*), *Eggerthella lenta* (filo *Actinobacteria*) e *Akkermansia muciniphila* (filo *Verrucomicrobia*). Em contraste, foi registrada uma diminuição dos gêneros *Parabacteroides*, *Bacteroides stercoris*, *Bacteroides coprocola*, *Bacteroides coprophilus* e *Prevotella copri* (filo *Bacteroidetes*). Também registrou-se uma diminuição de algumas famílias pertencentes à ordem dos *Clostridia* (filo *Firmicutis*), dos gêneros *Sutturella* e *Haemophilus* (filo *Proteobacteria*), *Aldercreutzia* e *Collinella* (filo *Actinobacteria*) em pacientes com EM.

O filo *Proteobacteria* foi encontrado nas fezes de camundongos doentes com a forma recorrente remitente da EAE, em abundância, quando comparados aos camundongos doentes com a forma crônica progressiva-EAE. O filo *Bacteroidetes*, com a principal representante sendo a *Bacteroides acidifaciens*, foi evidenciado em todas as formas de EAE e forma recorrente remitente nos camundongos do estudo de Gandy *et al.*<sup>23</sup>, o que levou a acreditar que essa ordem bacteriana pode iniciar surtos da EMRR. O processo inflamatório da microbiota intestinal relacionado à doença está

aumentado em modelos portadores de colite e obesidade induzida por dieta enriquecida em gordura<sup>23,31</sup>.

O filo de bactérias relacionado com a forma crônica progressiva (EMPP) encontrado foi o *Verrucomicrobia*, representado pela *Akkermansia muciniphila*, presente exclusivamente no grupo da doença crônica progressiva da EAE nos camundongos, indicando um ambiente inflamatório crônico<sup>23</sup>. Ademais, todos os filios *Firmicutes* também foram encontrados como biomarcadores exclusivos da forma crônica progressiva da EAE deste estudo. No estudo de Mirza *et al.*<sup>32</sup>, uma revisão sistemática, observou-se que *A. muciniphila* (filo *Verrucomicrobia*) e *Methanobrevibacter* (filo *Euryarchaeota*) encontravam-se em maior abundância nos pacientes portadores de EM, podendo estar relacionados à indução da doença.

Liu *et al.*<sup>33</sup> estudaram a associação da microbiota com o processo e evolução da EAE em camundongos, intimamente relacionada à presença da bactéria *Akkermansia muciniphila*, do filo *Verrucomicrobia*, por sua capacidade de degradar mucina propiciando um ambiente anti-inflamatório. Esta, em especial, foi associada a um efeito protetor por diferenciar as células T CD4+ em Tregs com aumento do Foxp3+ específico para o MOG e células Tregs do baço. O aumento dessa bactéria no pico da EAE foi correlacionado a uma tentativa de regulação para entrar na fase de remissão da doença. Foi relatado neste estudo que micro RNAs sintéticos administrados por via oral podem ser internalizados pelas *A. muciniphila*, potencializando um ambiente mais anti-inflamatório.

Algumas bactérias da família *Clostridiales*, particularmente da família *Lachnospiraceae*, apresentaram diminuição do componente inflamatório, sendo o contrário verdadeiro, ou seja, quando em menores quantidades, o ambiente tornou-se mais inflamatório<sup>23,31</sup>. Ademais, foi relatado que os camundongos EAE que foram tratados profilaticamente ou terapêuticamente com *Bacteroides fragilis* foram capazes de gerar células dendríticas CD103+, que converteram células T CD4+ virgens em células Foxp3+ Treg potentes, com fator protetor para a EM<sup>23</sup>. Além disso, Ochoa-Repáraz *et al.*<sup>34</sup> conduziram um estudo que relatou que o tratamento oral com um antígeno de polissacarídeo purificado derivado de *B. fragilis* foi fator protetor para EAE em camundongos. Essa proteção foi conferida pelo acúmulo significativo de células dendríticas e células Foxp3+ Treg, associado à redução significativa das respostas Th1 e Th17 no SNC.

Outro estudo mostrou que a IL-17 geradora de resposta Th17 foi descrita por Huppert *et al.*<sup>35</sup> como indutora da ruptura da barreira hematoencefálica com consequente inundação do SNC por células reativas autoimunes, contribuindo, assim, na fisiopatologia da EAE. Essa ruptura envolve a formação de espécies reativas de oxigênio por NADPH oxidase e xantina oxidase. Ainda, demonstraram que o inibidor dessa cascata de ativação (o ML-7) evitou a ruptura da barreira hematoencefálica nos camundongos do estudo, corroborando tal conclusão.

Um estudo conduzido por Stephens *et al.*<sup>36</sup> mostrou que uma abordagem de purificação e expansão *in vitro* com reimplantação de células Treg específicas para MBP (proteína básica da mielina) em camundongos foi suficiente para reduzir significativamente a gravidade da doença. Demonstraram, pela primeira vez, no contexto da EAE, a possibilidade de prevenir a recidiva da doença quando esta já está em curso. Já células Treg para antígenos inespecíficos podem não conferir potente proteção contra a doença. Todos esses achados corroboram a necessidade de mais estudos com a finalidade de potencializar a terapêutica da EM em humanos, contribuindo para uma melhor qualidade de vida dos indivíduos portadores da doença.

Os resultados apresentados nos levam a acreditar que a composição da microbiota intestinal interfere na capacidade de modular a resposta imunológica do indivíduo e, conseqüentemente, nas formas de apresentação da EM. É importante relatar que a heterogeneidade na composição da microbiota entre os estudos pode relacionar-se às diferenças na origem de casos e controles e suas características. Ademais, a microbiota é um tema muito complexo dadas essas diferenças individuais possíveis de serem encontradas.

Dois estudos<sup>19,30</sup> concordaram em seus resultados, ao encontrarem que camundongos livres de microrganismos possuíam menor propensão a desenvolver EAE. Esses camundongos obtiveram aumento da resposta anti-inflamatória, por meio de aumento das células T CD4+ polarizadas para CD25+ e Foxp3 Treg, e diminuição em sua resposta celular Th1 e Th17 pró-inflamatória, conferindo proteção contra EAE. Além disso, os camundongos expostos a patógenos específicos e imunizados com o peptídeo sequência da glicoproteína de oligodendrócito (MOG) desenvolveram EAE.

Além disso, dois outros estudos<sup>23,34</sup> realizados em camundongos associaram a *Bacteroides fragilis* (filó *Bacteroidetes*) como fator protetor para EAE, por aumento dos níveis de células polarizadas para Foxp3 Treg e diminuição das respostas Th1 e Th17.

Todos os artigos analisados correlacionaram a resposta imune polarizada para Treg como protetora da EAE em camundongos e EM em humanos.

Em nossa análise quantitativa, vimos que o número de artigos que associam a EM com prebióticos e probióticos ainda se mostra pouco expressivo, mas possui um potencial terapêutico tentador e novas pesquisas são necessárias, a fim de maior investigação sobre o tema.

A análise qualitativa da taxonomia das bactérias mais citadas nos estudos<sup>31,32</sup> nos mostrou que o filo *Bacteroidetes*, com seus representantes – *Prevotella copri*, *Bacteroides stercoris*, *Bacteroides coprocola*, *Bacteroides coprophilus* – se encontrava diminuído em pacientes com EM, comparados com pacientes sem a doença. No estudo de Gandy *et al.*<sup>23</sup>, o filo *Firmicutes*, com o principal representante sendo do gênero *Clostridia*, estava diminuído em camundongos com EAE em consonância com o estudo de Shepici *et al.*<sup>31</sup>, que também observou essa diminuição em humanos com EM.

A maioria dos estudos analisados demonstrou aumento da bactéria *Akkermansia muciniphila*, do filo *Verrucomicrobia*, em pacientes com EM ou camundongos com EAE, sendo que a grande parte dos autores<sup>23,31,32</sup> associou esse aumento a maior propensão à doença e seus surtos. Um único estudo<sup>33</sup> observando especificamente a *A. muciniphila* em camundongos correlacionou a sua capacidade de degradar mucina como efeito protetor por diferenciar as células T CD4+ em Treg específicas para o MOG, criando um ambiente anti-inflamatório. O aumento dessa bactéria no pico da EAE foi correlacionado, nesse estudo, a uma tentativa de regulação para entrar na fase de remissão da doença. A administração via oral de micro RNAs sintéticos descrita nesse ensaio clínico demonstrou que eles podem ser internalizados pelas *A. muciniphila*, o que potencializou um ambiente mais anti-inflamatório.

O estudo de Stephens *et al.*<sup>36</sup> mostrou que a purificação e expansão *in vitro* com reimplantação de células Treg específicas para MBP (*myelin basic proteic*) em camundongos com EAE, reduziu significativamente a gravidade da doença possibilitando, dessa forma, a prevenção das recidivas da EAE. Importante ressaltar que a implantação de células com antígenos pouco específicos pode não conferir potente proteção contra a doença. Outro estudo<sup>23</sup> relatou que camundongos tratados com antibiótico oral tiveram uma diminuição na gravidade da EAE com consequente aumento da tolerância imunológica.

Outro trabalho<sup>35</sup> correlacionou a resposta polarizada para Th17 rica em IL-17 com o aumento da ativação de espécies reativas de oxigênio e consequente ruptura da barreira hematoencefálica e ambiente pró-inflamatório no SNC, contribuindo para a lesão axonal/neuronal em camundongos. Demonstrou também que o inibidor dessa cascata de ativação (o ML-7) evitou a ruptura da barreira hematoencefálica nos camundongos do estudo, corroborando tal conclusão. Outro estudo<sup>15</sup> correlacionou o aumento de células Th17 com a diminuição de IL-10, com consequente diminuição da resposta anti-inflamatória, levando à instabilidade da doença.

Por meio dos estudos analisados podemos inferir que ainda há muito a ser estudado, mas o potencial terapêutico com ênfase na microbiota intestinal e sua regulação por meio de antibióticos/probióticos/prebióticos, transplantes fecais ou dieta é factível e promissor. Com isso, pode-se melhorar a qualidade de vida dos portadores da EM com abordagens complementares de tratamento. A EM é uma doença heterogênea, com vários fenótipos, e mais estudos são necessários para averiguar correlações entre essas alterações nos diversos fenótipos da doença. A possibilidade de tratamento personalizado com biomarcadores e microbiota intestinal analisados individualmente pode integrar uma nova perspectiva de abordagem terapêutica, inclusive para se tentar evitar evolução para forma progressiva da doença para a qual poucos tratamentos atualmente são eficazes<sup>13</sup>.

### **3 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Neste trabalho buscou-se estudar a associação entre a esclerose múltipla (e suas equivalências murinas) e alterações da microbiota intestinal. Diversos estudos têm sido realizados a fim de melhor compreender a relação entre doenças com componente autoimune e disbiose intestinal. Entender a influência da microbiota na EM é promissor, visto que pode haver opções terapêuticas associadas a modificações de flora intestinal, com potencial de melhora na qualidade de vida dos portadores dessa doença.

A regulação/modulação da microbiota pode se tornar potencialmente alvo terapêutico, com possível impacto na progressão da patologia. Além disso, pode atuar

genericamente na prevenção de doenças autoimunes e complementar esquemas de tratamento de custo acessível no futuro. Novos estudos são urgentes na tentativa de consolidar as observações relatadas, com inclusão de mais estudos em humanos, para avanço nesta área promissora de conhecimento.

## REFERÊNCIAS

1. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, Preziosa P, Solari A, Vukusic S, *et al.* Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4(1):43.
2. Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, Brück W, Rauschka H, Bergmann M, *et al.* Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain.* 2005;128(Pt 11):2705-12.
3. Fisniku LK, Chard DT, Jackson JS, Anderson VM, Altmann DR, Miszkiel KA, *et al.* Gray matter atrophy is related to long-term disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2008;64(3):247-54.
4. Lucchinetti CF, Popescu BF, Bunyan RF, Moll NM, Roemer SF, Lassmann H, *et al.* Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2011;365(23):2188-97.
5. Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor BV, *et al.* Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology.* 2014;83(11):1022-4.
6. Simpson S, Blizzard L, Otahal P, Van der Mei I, Taylor B. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82(10):1132-41.
7. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA.* 2006;296(23):2832-8.
8. Lucas RM, Byrne SN, Correale J, Ilschner S, Hart PH. Ultraviolet radiation, vitamin D and multiple sclerosis. *Neurodegener Dis Manag.* 2015;5(5):413-24.
9. Aranow C. Vitamin D and the immune system. *J Investig Med.* 2011;59(6):881-6.
10. Evans C, Beland SG, Kulaga S, Wolfson C, Kingwell E, Marriott J, *et al.* Incidence and prevalence of multiple sclerosis in the Americas: a systematic review. *Neuroepidemiology.* 2013;40(3):195-210.

11. Weinschenker BG. Natural history of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1994;36 Suppl:S6-11.
12. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, *et al.* Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology.* 2014;83(3):278-86.
13. Baecher-Allan C, Kaskow BJ, Weiner HL. Multiple Sclerosis: Mechanisms and Immunotherapy. *Neuron.* 2018;97(4):742-68.
14. Sawcer S, Ban M, Maranian M, Yeo TW, Compston A, Kirby A, *et al.* A high-density screen for linkage in multiple sclerosis. *Am J Hum Genet.* 2005;77(3):454-67.
15. Hu D, Notarbartolo S, Croonenborghs T, Patel B, Cialic R, Yang TH, *et al.* Transcriptional signature of human pro-inflammatory T. *Nat Commun.* 2017;8(1):1600.
16. Trapp BD, Nave KA. Multiple sclerosis: an immune or neurodegenerative disorder? *Annu Rev Neurosci.* 2008;31:247-69.
17. Grigoriadis N, van Pesch V, Group P. A basic overview of multiple sclerosis immunopathology. *Eur J Neurol.* 2015;22 Suppl 2:3-13.
18. Malmeström C, Lycke J, Haghighi S, Andersen O, Carlsson L, Wadenvik H, *et al.* Relapses in multiple sclerosis are associated with increased CD8+ T-cell mediated cytotoxicity in CSF. *J Neuroimmunol.* 2008;196(1-2):159-65.
19. Berer K, Mues M, Koutrolos M, Rasbi ZA, Boziki M, Johner C, *et al.* Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination. *Nature.* 2011;479(7374):538-41.
20. Carvalho A, Sant'anna G, Santos CC, Frugulhetti IP, Leon SA, Quírico-Santos T. [Determination of autoantibody for myelin antigens in the serum of patients HLA-DQB1\*0602 with multiple sclerosis]. *Arq Neuropsiquiatr.* 2003;61(4):968-73.
21. Martin R, Bielekova B, Gran B, McFarland HF. Lessons from studies of antigen-specific T cell responses in Multiple Sclerosis. *J Neural Transm Suppl.* 2000(60):361-73.
22. Dang AK, Jain RW, Craig HC, Kerfoot SM. B cell recognition of myelin oligodendrocyte glycoprotein autoantigen depends on immunization with protein rather than short peptide, while B cell invasion of the CNS in autoimmunity does not. *J Neuroimmunol.* 2015;278:73-84.

23. Gandy KAO, Zhang J, Nagarkatti P, Nagarkatti M. The role of gut microbiota in shaping the relapse-remitting and chronic-progressive forms of multiple sclerosis in mouse models. *Sci Rep*. 2019;9(1):6923.
24. Taur Y, Jenq RR, Perales MA, Littmann ER, Morjaria S, Ling L, *et al*. The effects of intestinal tract bacterial diversity on mortality following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2014;124(7):1174-82.
25. Elson CO, Alexander KL. Host-microbiota interactions in the intestine. *Dig Dis*. 2015;33(2):131-6.
26. Michonneau D, Latis E, Curis E, Dubouchet L, Ramamoorthy S, Ingram B, *et al*. Metabolomics analysis of human acute graft-versus-host disease reveals changes in host and microbiota-derived metabolites. *Nat Commun*. 2019;10(1):5695.
27. Bodkhe R, Balakrishnan B, Taneja V. The role of microbiome in rheumatoid arthritis treatment. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2019;11:1759720X19844632.
28. Kirby TO, Ochoa-Repáraz J. The Gut Microbiome in Multiple Sclerosis: A Potential Therapeutic Avenue. *Med Sci (Basel)*. 2018;6(3).
29. Cantarel BL, Waubant E, Chehoud C, Kuczynski J, DeSantis TZ, Warrington J, *et al*. Gut microbiota in multiple sclerosis: possible influence of immunomodulators. *J Investig Med*. 2015;63(5):729-34.
30. Lee YK, Menezes JS, Umesaki Y, Mazmanian SK. Proinflammatory T-cell responses to gut microbiota promote experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108 Suppl 1:4615-22.
31. Schepici G, Silvestro S, Bramanti P, Mazzon E. The Gut Microbiota in Multiple Sclerosis: An Overview of Clinical Trials. *Cell Transplant*. 2019;28(12):1507-27.
32. Mirza A, Forbes JD, Zhu F, Bernstein CN, Van Domselaar G, Graham M, *et al*. The multiple sclerosis gut microbiota: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;37:101427.
33. Liu S, Rezende RM, Moreira TG, Tankou SK, Cox LM, Wu M, *et al*. Oral Administration of miR-30d from Feces of MS Patients Suppresses MS-like Symptoms in Mice by Expanding *Akkermansia muciniphila*. *Cell Host Microbe*. 2019;26(6):779-94.e8.
34. Ochoa-Repáraz J, Mielcarz DW, Wang Y, Begum-Haque S, Dasgupta S, Kasper DL, *et al*. A polysaccharide from the human commensal *Bacteroides fragilis*

protects against CNS demyelinating disease. *Mucosal Immunol.* 2010;3(5):487-95.

35. Huppert J, Closhen D, Croxford A, White R, Kulig P, Pietrowski E, *et al.* Cellular mechanisms of IL-17-induced blood-brain barrier disruption. *FASEB J.* 2010;24(4):1023-34.
36. Stephens LA, Malpass KH, Anderton SM. Curing CNS autoimmune disease with myelin-reactive Foxp3+ Treg. *Eur J Immunol.* 2009;39(4):1108-17.