

Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”

UNIGRANRIO

STHEFANY MAIA CARNEIRO

**IMUNOMODULAÇÃO MEDIADA PELA MICROBIOTA EM DOENÇAS
AUTOIMUNES: ARTRITE REUMATÓIDE E LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO**

RIO DE JANEIRO

2025

Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”
UNIGRANRIO

STHEFANY MAIA CARNEIRO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza
Herdy”, como requisito parcial para a obtenção do
título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Gustavo Guadagnini Perez

RIO DE JANEIRO

2025

STHEFANY MAIA CARNEIRO

**IMUNOMODULAÇÃO MEDIADA PELA MICROBIOTA EM DOENÇAS
AUTOIMUNES: ARTRITE REUMATÓIDE E LÚPUS ERMETATOSO SISTÊMICO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade do Grande Rio "Prof. José de Souza
Herdy", como requisito parcial para a obtenção do
título de Bacharel em Biomedicina

Orientador: Gustavo Guadagnini Perez

Aprovada em:

Barra da Tijuca, ____ de ____ de 2025.

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente

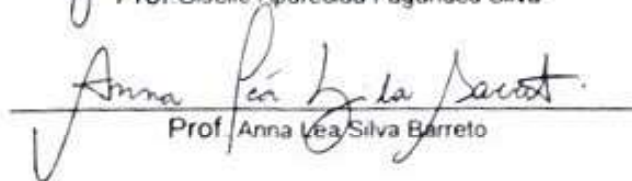


GUSTAVO GUADAGNINI PEREZ
Data: 03/12/2025 13:55:27-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Gustavo Guadagnini Perez



Prof. Giselle Aparecida Fagundes Silva



Prof. Anna Lea Silva Barreto

AGRADECIMENTOS

Aos cuidados divinos, meu sincero agradecimento por iluminar cada passo desta jornada, transformando obstáculos em degraus.

Aos professores, cujo amor pela matéria era tão contagiante quanto um vírus em temporada de gripe, obrigado por infectar todos nós com sua paixão, mesmo quando tentávamos manter a imunidade.

Ao antigo coordenador, Daniel Reinaldo, que em conversas me fez ter coragem de dar um passo à frente e enxergar que temos que ir com medo mesmo. Ao coordenador, Wallace Pacienza, que sempre me ajudou em tudo e me passou segurança de que tudo iria ficar bem.

Ao “filho” por sempre se disponibilizar para qualquer coisa na minha vida e representar uma figura paterna com grande excelência.

À minha avó por todos os suquinhos entregues no portão, suas orações e a sua típica frase “sempre calma, que vai dar tudo certo”.

À minha mãe por sempre preparar as coisas para mim para que eu pudesse ter mais tempo de estudos e sono, por acreditar mais em mim que eu mesma dizendo que eu sou “a menina dos olhos de Deus”. Obrigada por andar pelo sol para que eu pudesse caminhar pela sombra.

Ao meu pai, cuja presença, mesmo ausente fisicamente, continua sendo uma fonte de inspiração em minha vida. Seu exemplo, ensinamentos e amor permanecem vivos em mim e foram fundamentais para que eu chegasse até aqui. Este trabalho é também uma homenagem à sua trajetória e ao impacto que deixou em meu caminho.

Agradeço aos meus sobrinhos e afilhado, por serem as maiores alegrias da minha vida e por me colocarem toda a pressão em ser a tia/dinda próspera, isso é por vocês!

Aos meus amigos, que foram tanto meus terapeutas, quanto meus cúmplices em escapadas que sempre me trouxeram de volta ao foco. Essa amizade é meu porto seguro. Agradeço por sua compreensão durante os tempos de ausência ao longo do ano de TCC. Vocês também fazem parte da minha jornada durante este tempo de minha vida.

À minha mentora, “Faby” minha sincera gratidão por ter me guiado com sabedoria e sensibilidade durante o estágio. Sua dedicação e olhar atento me ensinaram que, além do conhecimento técnico, é essencial cultivar empatia, escuta e respeito no cuidado com os pacientes. Levo comigo os ensinamentos que me fizeram crescer não apenas como profissional, mas como ser humano.

Aos meus amores literários, obrigada por me tirarem do mundo real e manter a minha saúde mental.

Às cientistas que vieram antes de mim deixando a porta aberta para as mulheres na ciência, minha eterna gratidão.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	8
1.1 A Microbiota Intestinal e sua Influência na Imunidade.....	8
1.2 Disbiose como Fator Imunomodulador na Patogênese Autoimune.....	8
1.3 Implicações Imunológicas em LES e AR.....	9
2. METODOLOGIA.....	12
3. RESULTADOS.....	13
3.1 Pacientes com AR apresentam uma microbiota intestinal disbiótica.....	13
3.2. A relação da <i>Collinsella</i> com a AR.....	14
3.3 Translocação bacteriana e ativação do eixo intestino-fígado na autoimunidade sistêmica em LES.....	17
3.4 Impacto molecular da translocação de <i>E. gallinarum</i> em modelos murinos predispostos à autoimunidade.....	18
3.5 Modulação da resposta imune e autoanticorpos por <i>E. gallinarum</i> em modelos murinos e humanos.....	22
3.6 Sinominina reduz a gravidade de AR em ratos CIA de maneira dependente da microbiota intestinal.....	24
3.7 Ação terapêutica da Sinominina é transmitida pela microbiota fecal.....	26
4. DISCUSSÃO.....	28
5. CONCLUSÃO.....	31
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	32

IMUNOMODULAÇÃO MEDIADA PELA MICROBIOTA EM DOENÇAS AUTOIMUNES: ARTRITE REUMATÓIDE E LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Sthefany Maia Carneiro¹

Gustavo Guadagnini Perez 1

RESUMO

Este trabalho é uma revisão de dados que correlacionam a microbiota intestinal às doenças autoimunes, artrite reumatoide (AR) e lúpus eritematoso sistêmico (LES). LES e AR são doenças autoimunes crônicas caracterizadas pela perda da tolerância imunológica e pela ativação exacerbada de respostas inflamatórias. Enquanto o LES apresenta manifestações sistêmicas, envolvendo múltiplos órgãos e tecidos, a AR se concentra principalmente nas articulações, levando à dor, rigidez e destruição progressiva da cartilagem. Em ambas, a produção de autoanticorpos e a expansão de células T e B autorreativas desempenham papel central na patogênese, sendo cada vez mais reconhecido o impacto da microbiota intestinal na modulação da resposta imune e na progressão dessas enfermidades, o que abre novas perspectivas terapêuticas. Foram analisados dados clínicos e experimentais de pacientes com AR que mostraram aumento do filo Actinobacteria e da bactéria *Collinsella aerofaciens* que foram relacionados com a ativação de vias inflamatórias (produção de IL-17 e NFκB) e comprometimento da barreira intestinal, intensificando a inflamação articular. Ademais, o tratamento com o composto SIN demonstrou capacidade de redução da inflamação, produção de autoanticorpos e melhora da estrutura articular. Esses efeitos foram mediados pela microbiota intestinal. No contexto de LES, foi revelado que a translocação de *Enterococcus gallinarum* induz a expressão aumentada de genes de autoanticorpos como ERV gp70 e β2GPI e de citocinas pró-inflamatórias, contribuindo para a expansão de células Th17 e produção de interferon I, marcadores importantes na autoimunidade sistêmica. Conclui-se que a microbiota intestinal atua modulando a resposta imune em AR e LES. A identificação de patobiontes e o uso de compostos bioativos como o SIN podem ser vistos como novas estratégias para melhoria do manejo clínico de doenças autoimunes. O estudo sobre doenças autoimunes exige progressão contínua, pois é fundamental compreender os desequilíbrios do sistema imunológico para proporcionar melhora na qualidade de vida do paciente.

Palavras-chave: Artrite reumatoide. Lúpus eritematoso sistêmico. Barreira intestinal. Microbiota intestinal. Disbiose.

¹ Graduando(a) do curso de Biomedicina na Universidade do Grande Rio – UNIGRANRIO.

ABSTRACT

This work reviews data correlating the gut microbiota with autoimmune diseases, rheumatoid arthritis (RA), and systemic lupus erythematosus (SLE). SLE and RA are chronic autoimmune diseases characterized by the loss of immune tolerance and the exacerbated activation of inflammatory responses. While SLE presents systemic manifestations, involving multiple organs and tissues, RA is primarily focused on the joints, leading to pain, stiffness, and progressive cartilage destruction. In both, the production of autoantibodies and the expansion of autoreactive T and B cells play a central role in pathogenesis, with the impact of the gut microbiota on immune response modulation and disease progression increasingly recognized, opening new therapeutic perspectives. Clinical and experimental data from RA patients were analyzed, showing an increase in the phylum Actinobacteria and the bacterium *Collinsella aerofaciens*, which were associated with the activation of inflammatory pathways (IL-17 and NFkB1) and impairment of the intestinal barrier, thereby intensifying joint inflammation. Additionally, the compound SIN demonstrated a reduction in inflammation, autoantibodies, and improvement in joint structure. The experiment showed that these effects are mediated by the gut microbiota. In the context of SLE, it has been revealed that the translocation of *Enterococcus gallinarum* induces the expression of autoantibodies such as ERV gp70 and β 2GPI, as well as pro-inflammatory cytokines, contributing to the expansion of Th17 cells and type I interferon production, which are important markers in systemic autoimmunity. It is concluded that the gut microbiota acts by modulating the immune response in RA and SLE. The identification of pathobionts and the use of bioactive compounds such as SIN can be seen as new strategies for improving the clinical management of autoimmune diseases. The study of autoimmune diseases requires continuous progress, as it is essential to understand the imbalances of the immune system in order to improve the patient's quality of life.

Keywords: Rheumatoid arthritis. Systemic lupus erythematosus. Intestinal barrier. Gut microbiota. Dysbiosis.

1 INTRODUÇÃO

1.1 A Microbiota Intestinal e sua Influência na Imunidade

O corpo humano é um ecossistema complexo que abriga uma imensa diversidade de microrganismos, incluindo bactérias, vírus, fungos e arqueias, que coexistem em uma relação simbiótica com o hospedeiro. A microbiota intestinal é uma das mais numerosas e diversas do organismo, além de influenciar diretamente em funções fisiológicas, metabólicas e imunológicas (WANG *et al.*, 2024). Estima-se que o intestino humano abriga mais de 100 trilhões de células de microrganismos, cuja composição e equilíbrio dinâmico variam conforme fatores genéticos, dietéticos, ambientais e farmacológicos (ASHIDA *et al.*, 2012).

A estrutura da parede intestinal é composta por quatro camadas de tecido, a mucosa, submucosa, muscular própria e serosa. Sobre essas camadas, especialmente nas vilosidades, habita a microbiota, estabelecendo uma relação simbiótica com o organismo. Essa interação desempenha um papel fundamental no processamento de substâncias, além de contribuir para a absorção de nutrientes e a defesa da mucosa intestinal (JIANG *et al.*, 2016).

Nos últimos anos, o estudo da microbiota intestinal tornou-se um dos campos mais promissores das ciências biológicas, especialmente por seu impacto na modulação do sistema imunológico. A microbiota participa ativamente da maturação do sistema imune, da diferenciação de linfócitos, da produção de citocinas e da manutenção da integridade da barreira intestinal (FRANCA *et al.*, 2021). Em condições de equilíbrio, a microbiota mantém uma relação mutualista com o hospedeiro, promovendo a homeostase imunológica por meio de múltiplos mecanismos. Bactérias comensais como *Bacteroides*, *Lactobacillus*, *Faecalibacterium* e *Bifidobacterium* desempenham papel essencial nesse processo, estimulando células dendríticas e macrófagos na mucosa intestinal a produzirem citocinas anti-inflamatórias, como TGF- β e IL-10, além de metabólitos como o ácido retinoico e a enzima IDO (indoleamina 2,3-dioxigenase), que favorecem um ambiente tolerogênico. Esses fatores promovem a diferenciação de linfócitos T reguladores (Tregs), fundamentais para conter respostas inflamatórias exacerbadas e impedir a ativação de células autorreativas. Esse equilíbrio é crucial para evitar a produção descontrolada de mediadores pró-inflamatórios e, consequentemente, a indução de processos autoimunes. Do ponto de vista clínico, a presença de uma microbiota saudável está associada à redução do risco de doenças inflamatórias e

autoimunes, como artrite reumatoide e lúpus, além de contribuir para respostas mais eficazes a vacinas e terapias imunológicas (JIANG et al., 2016). Adicionalmente, espécies benéficas da microbiota produzem ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), como o butirato, que fortalecem a barreira epitelial e reforçam a tolerância imunológica frente a antígenos alimentares e componentes microbianos. Sua interação com o sistema imunológico é tão profunda que desequilíbrios nesse ecossistema podem desencadear respostas imunes anormais, contribuindo para o surgimento de doenças inflamatórias e autoimunes (LOPETUSO *et al.*, 2013), (LU; LUO, 2024).

Para estudar a filogenia e taxonomia bacteriana, o gene de RNA ribossomal (rRNA) 16S é comumente utilizado como marcador genético. Esse gene essencial permite identificar procariotos, devido às suas regiões altamente conservadas que distinguem-se do rRNA do ribossomo eucariótico, mas também permite identificar espécies bacterianas através de suas regiões hipervariáveis. Portanto, o sequenciamento do gene 16S rRNA tornou-se uma metodologia comum para a identificação e quantificação de táxons bacterianos presentes em uma amostra de microbioma. (BIKEL *et al.*, 2015)

1.2 Disbiose como Fator Imunomodulador na Patogênese Autoimune

Quando há uma alteração na composição ou função da microbiota intestinal, fenômeno conhecido como disbiose, ocorre uma quebra da homeostase. A diminuição da diversidade microbiana, redução de espécies benéficas e proliferação de bactérias potencialmente patogênicas estão associadas ao aumento da permeabilidade intestinal, facilitando a passagem de produtos bacterianos, como lipopolissacarídeos (LPS), para a corrente sanguínea. O resultado é uma ativação sistêmica de receptores Toll-like (TLRs, do inglês *toll-like receptors*), desencadeando a produção de citocinas inflamatórias e células T ativadas por Toll-like. Esse processo pode promover a autoimunidade, mecanismo no qual o sistema imune perde a capacidade de distinguir entre antígenos próprios e estranhos, atacando tecidos do próprio organismo (WANG *et al.*, 2024).

Nos últimos anos, estudos apontam para a associação entre disbiose intestinal e doenças autoimunes, como Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) e Artrite Reumatoide (AR). Ambas compartilham mecanismos imunopatológicos complexos e envolvem desequilíbrios entre linfócitos Th17 (do inglês *T helper 17*) pró-inflamatórios e células T reguladoras (Tregs) imunorreguladoras, além da produção exacerbada de citocinas como IL-6, IL-17 e TNF- α (do

inglês *Tumor Necrosis Factor α* (BELVONCIKOVA; MARONEK; GARDLIK, 2022; MELO *et al.*, 2024). 33

1.3 Implicações Imunológicas em LES e AR

A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença inflamatória autoimune crônica que acomete as articulações, resultando em dor, rigidez, destruição da cartilagem, e, eventualmente, incapacidade funcional. Recentemente, foi demonstrado que pacientes com AR apresentam uma microbiota intestinal profundamente alterada, com redução da diversidade microbiana e aumento de espécies potencialmente patogênicas (YANG *et al.*, 2025). Alterações no perfil microbiano intestinal são usualmente associadas à AR, com destaque para a redução de bactérias comensais e o aumento de microrganismos de linhagem rara, como *Collinsella aerofaciens* e *Eggerthella lenta*. Essas alterações foram correlacionadas com níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, como IL-17 e IL-6, além de maior permeabilidade intestinal e ativação de vias inflamatórias que contribuem para o agravamento da condição articular. Evidências sugerem que esse desequilíbrio microbiano pode favorecer a quebra da tolerância imunológica e a ativação de células autorreativas na mucosa intestinal, com repercussões sistêmicas nas articulações (CHEN *et al.*, 2016).

Evidências adicionais corroboram essa relação. Em estudo realizado com pacientes chineses, identificou-se uma associação significativa entre a presença de *Prevotella copri* e a atividade inflamatória da doença. Essa bactéria, ausente ou rara em indivíduos saudáveis, pode induzir a ativação de células Th17 e a produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-17 e TNF- α), criando um ambiente favorável à inflamação articular. Resultados semelhantes demonstraram, em modelo experimental de artrite, que a colonização intestinal por *Prevotella copri* induz linfócitos T autorreativos e aumenta a expressão de genes inflamatórios no intestino e nas articulações. (MAEDA *et al.*, 2016),

O papel dos metabólitos microbianos também é destacado na fisiopatologia da AR. Alterações nos ácidos biliares secundários produzidos pela microbiota podem afetar diretamente o metabolismo ósseo e a produção de autoanticorpos, especialmente anticorpos contra peptídeos citrulinados (ACPA, do inglês *Anti-Citrullinated Protein Antibodies*). Bactérias capazes de modificar ácidos biliares, como *Bacteroides* e *Clostridium*, influenciam o equilíbrio entre osteoclastos e osteoblastos, promovendo erosão óssea e inflamação

articular. Esses achados indicam que o impacto da microbiota na AR vai além da imunidade local, afetando processos metabólicos sistêmicos (SOUZA et al., 2023).

Do ponto de vista terapêutico, estratégias nutricionais e o uso de probióticos são explorados como formas de restaurar o equilíbrio da microbiota intestinal em pacientes com AR. Evidências indicam que dietas enriquecidas com fibras e polifenóis, bem como a administração de simbióticos (combinação de probióticos e prebióticos), podem exercer efeitos anti-inflamatórios e imunorregulatórios relevantes. Essas abordagens reforçam o papel do eixo microbiota-intestino-articulação na modulação da resposta imune e na progressão da AR (SHAN *et al.*, 2025).

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença autoimune sistêmica caracterizada pela produção de autoanticorpos antinucleares e formação de complexos autoimunes, causando inflamação e dano tecidual difuso. Embora sua etiologia permaneça multifatorial, envolvendo predisposição genética e fatores hormonais e ambientais, estudos apontam um papel significativo da microbiota intestinal na regulação da resposta imune em pacientes lúpicos (KATZ-AGRANOV; ZANDMAN-GODDARD, 2017).

Estudos comparativos entre humanos e modelos murinos evidenciam alterações significativas na microbiota intestinal associadas ao LES, como a redução na razão Firmicutes/Bacteroidetes, acompanhada por aumento de bactérias oportunistas, como *Escherichia* e *Shigella*. Essas modificações foram correlacionadas com níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias e maior permeabilidade intestinal, indicando que a disbiose pode contribuir diretamente para a atividade inflamatória da doença (TOUMI *et al.*, 2022).

Outros estudos reforçam esses resultados, demonstrando que a disbiose lúpica está associada à ativação do receptor Toll-like 7 (TLR7) por RNA bacteriano, induzindo a produção de interferon tipo I (IFN-I), uma das principais citocinas envolvidas na patogênese do lúpus. Além disso, evidências emergentes indicam que o transplante de microbiota fecal (TMF) e o uso de probióticos específicos podem restaurar o equilíbrio microbiano e reduzir a inflamação sistêmica em modelos experimentais, apontando para novas possibilidades terapêuticas (BELVONCIKOVA; MARONEK; GARDLIK, 2022; JIANG *et al.*, 2016; ZHOU *et al.*, 2024).

Este trabalho tem como objetivo explorar os mecanismos de imunomodulação mediados pela microbiota intestinal e sua influência sobre o sistema imunológico nas doenças autoimunes lúpus eritematoso sistêmico (LES) e artrite reumatoide (AR). Para isso, busca-se compreender a composição da microbiota intestinal em modelos experimentais dessas patologias, destacando as alterações imunológicas observadas, incluindo a produção de citocinas inflamatórias e anti-inflamatórias decorrentes da interação entre microrganismos comensais e o hospedeiro. Além disso, será analisado o impacto da microbiota na permeabilidade intestinal e na integridade da barreira epitelial, correlacionando esses efeitos com os processos inflamatórios e autoimunes característicos do LES e da AR. Por fim, será abordado o uso de intervenções experimentais, avaliando o papel na modulação da inflamação e na preservação ou comprometimento da barreira intestinal.

2 METODOLOGIA

Este estudo será conduzido por meio de uma revisão bibliográfica integrativa, com uma busca detalhada em bases de dados científicas reconhecidas, como PubMed, Scielo e Google Scholar. Para garantir a relevância dos materiais selecionados, serão utilizados critérios específicos de inclusão, como a presença de palavras-chave relacionadas ao tema, incluindo microbiota intestinal, disbiose, doenças autoimunes, imunomodulação, lúpus e artrite reumatoide. Além disso, serão considerados apenas artigos publicados entre os anos de 2015 e 2025, escritos em português ou inglês, de forma a abranger um espectro atualizado da literatura científica disponível.

Por outro lado, certos critérios de exclusão serão aplicados para evitar informações irrelevantes ou redundantes. Portanto, serão desconsiderados estudos que não abordam diretamente o tema proposto, trabalhos repetidos que não acrescentem novas perspectivas à análise, bem como artigos de opinião, editoriais, resumos de congresso, cartas e dissertações ou teses que não tenham sido publicadas oficialmente. Com essa abordagem, busca-se garantir a qualidade e precisão dos dados coletados, possibilitando uma investigação mais aprofundada sobre a relação entre a microbiota intestinal e as doenças autoimunes.

3 RESULTADOS

3.1 Pacientes com AR apresentam uma microbiota intestinal disbiótica

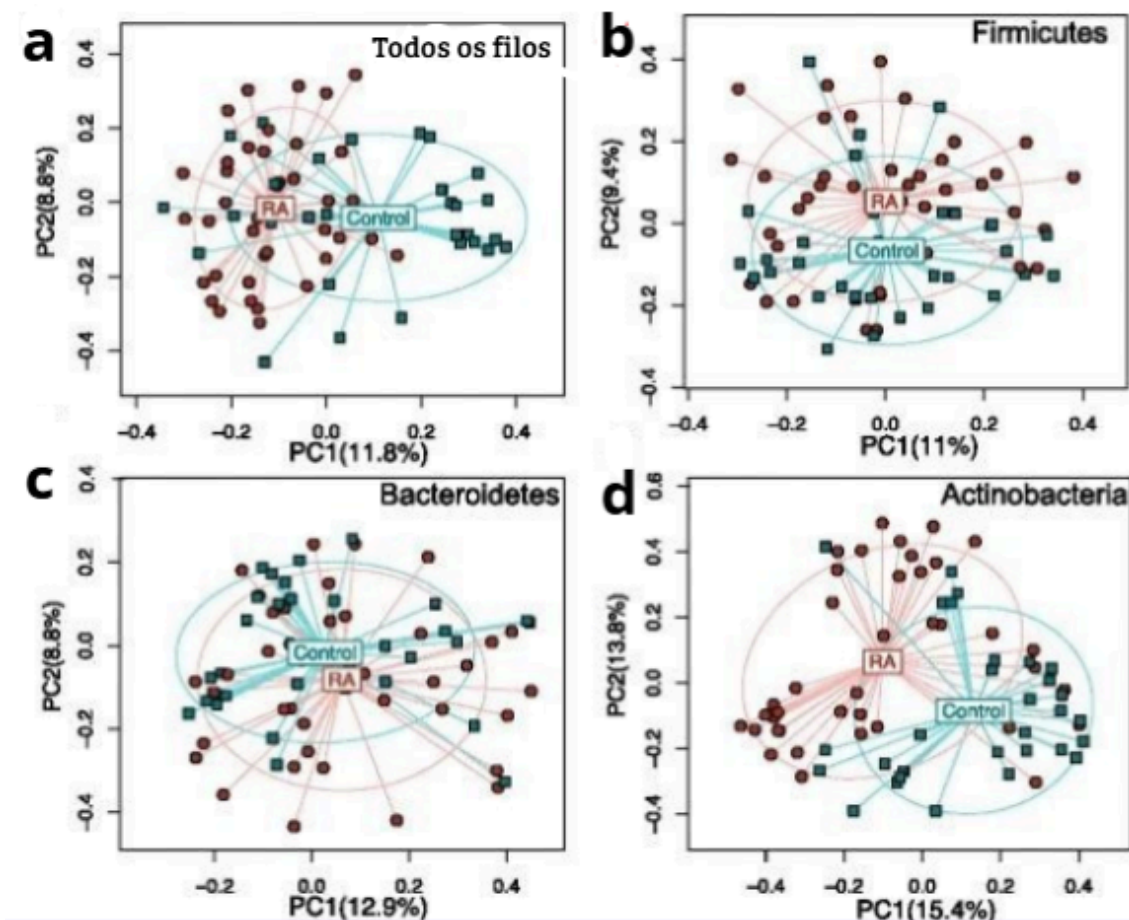
Para investigar se pacientes com AR apresentam disbiose intestinal, foram comparadas sequências de rDNA 16S, uma ferramenta central para a caracterização da microbiota intestinal. As sequências do gene de rDNA 16S foram obtidas a partir de amostras fecais de indivíduos diagnosticados com AR. Para fins comparativos, foram incluídos dois grupos controle: indivíduos saudáveis (HCs) e parentes de primeiro grau dos pacientes, sem histórico de doenças autoimunes (CHEN *et al.*, 2016).

A análise de distância UniFrac, métrica que considera a proporção de ramificações únicas em uma árvore filogenética que são exclusivas de uma amostra em relação a outra, indicou que não houve diferença estatisticamente significativa entre as microbiotas dos parentes de primeiro grau e dos HCs. Diante disso, foram agrupados como um único grupo controle (CHEN *et al.*, 2016).

Uma análise de componente principal (PCA, do inglês *principal component analysis*) foi realizada baseada na distância de Bray-Curtis geral (Fig. 1a) ou filo-específica (Fig. 1b-d) das espécies identificadas para reduzir a dimensionalidade dos dados, que foram então analisados por meio da Análise de Variância Multivariada Permutacional (PERMANOVA), como tentativa de identificar diferenças na estrutura da microbiota. Essa abordagem estatística permite avaliar diferenças significativas na composição microbiana entre grupos experimentais, com base em matrizes de distância. Ao comparar os centróides das distribuições multivariadas, a PERMANOVA identifica variações estruturais na comunidade microbiana. No estudo de Chen, a análise revelou diferenças estatisticamente significativas na estrutura da microbiota intestinal entre os grupos avaliados, com destaque para o filo *Actinobacteria* (Fig.1d). Embora este represente um grupo de baixa abundância, sua variação foi mais notável em comparação aos filos dominantes *Firmicutes* e *Bacteroidetes* (Fig. 1a-d) (CHEN *et al.*, 2016).

Esses dados indicam que as principais alterações na microbiota intestinal associadas à AR envolvem táxons menos prevalentes, mas potencialmente relevantes para a patogênese da doença (CHEN *et al.*, 2016).

Figura 1- A microbiota intestinal dos pacientes com AR difere dos controles.



Fonte: Adaptado (CHEN *et al.*, 2016).

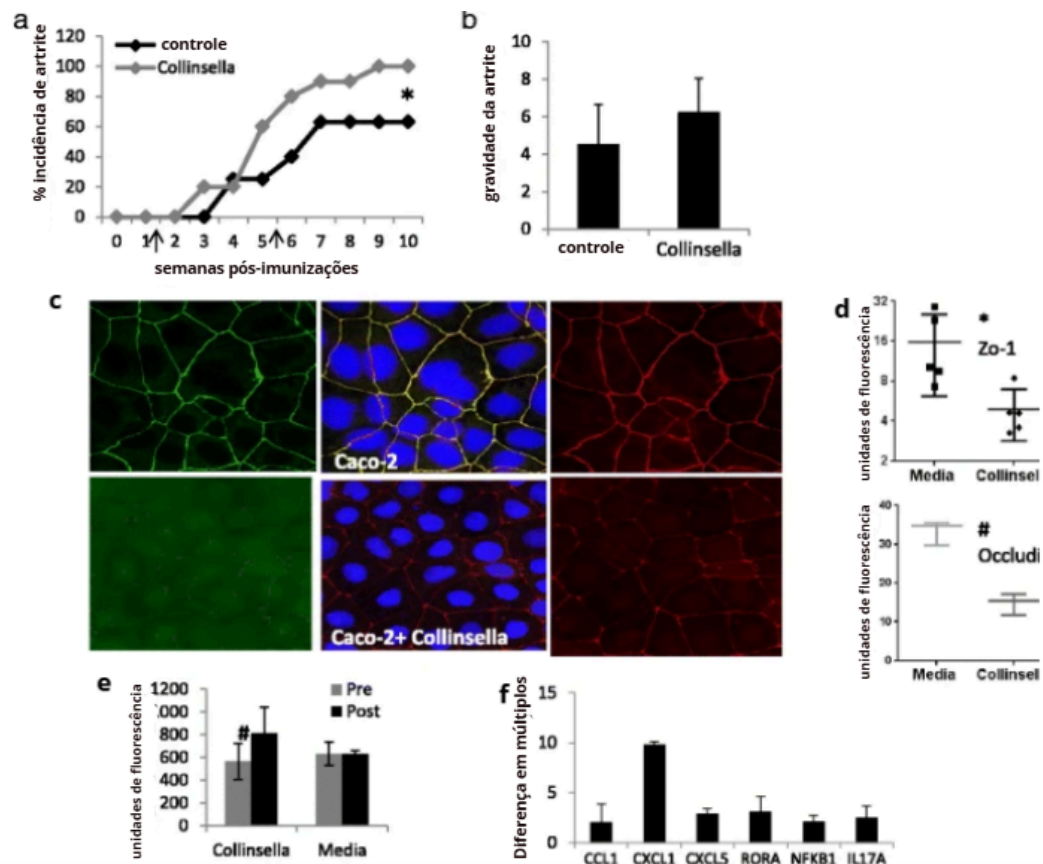
Figura 1 - Análise da diversidade e estrutura da microbiota intestinal em pacientes com AR e controles baseado em PCA. Cada ponto representa a distância de Bray-Curtis calculada geral (a) ou filo-específica (b-d) de uma amostra, sendo os vermelhos pacientes com AR e os azuis os indivíduos controle. As elipses funcionam como elementos gráficos que facilitam a visualização das distinções entre os agrupamentos. A análise revela separação significativa entre os grupos com destaque para maior variação no filo *Actinobacteria* em comparação aos filos dominantes *Firmicutes* e *Bacteroidetes*.

3.2. A relação da *Collinsella* com a AR

Camundongos HLA-DQ8 , são camundongos transgênicos DRB1*0401.AE⁰ e foram desenvolvidos para expressar o alelo humano HLA–DR4, o que os torna suscetíveis à artrite induzida por colágeno. Para induzir a doença, foram imunizados com colágeno e após duas semanas tratados com *Collinsella aerofaciens* (Taneja *et al.* 2007). Os camundongos tratados com *C. aerofaciens* foram comparados com camundongos tratados com meio, para compreender a patogenicidade por *Collinsella*. Camundongos tratados com *C. aerofaciens* apresentaram uma taxa de incidência de artrite superior (100% versus 62,5%, $P = 0,068$); no entanto, o valor de p é maior que 0,05, tornando essa diferença estatisticamente pouco significativa. Além disso, não foram detectadas diferenças significativas na intensidade clínica da doença (Fig. 2a,b).

Para observar a relação da permeabilidade intestinal com a *Collinsella*, foi realizada gavagem com isotiocianato de fluoresceína (FITC, do inglês *Fluorescein Isothiocyanate*)-dextrano em animais tratados com *Collinsella* ou meio por 3 semanas antes e após sua administração (Fig. 2e). A permeabilidade foi quantificada baseado no nível de conteúdo de FITC-dextrano no soro dos animais 3h após a gavagem. Camundongos tratados com *Collinsella* demonstraram aumento na permeabilidade intestinal em comparação à análise anterior à administração, o que não foi observado em animais tratados com meio. Por fim, foi avaliado a capacidade da bactéria *Collinsella* em induzir a expressão de mRNA de citocinas relacionadas à via reguladora Th17 em células CACO-2 ($n = 3$; Fig. 2f). Paralelamente, uma linhagem de células epiteliais intestinais humanas, CACO-2, foi cultivada na presença ou ausência de *Collinsella* (Fig. 2c), usando a *Escherichia coli* como controle. Os resultados foram avaliados por imunofluorescência utilizando anticorpo anti-ZO-1, uma proteína de junção apertada. A quantificação por imunofluorescência revelou menor intensidade de fluorescência de ZO-1 em células cultivadas na presença de *Collinsella* em relação às células cultivadas na presença de *E. coli* (Fig. 2c,d). O cultivo das células com a bactéria *Collinsella* resultou em um aumento superior a duas vezes na expressão de IL-17A, ROR α (receptores órfãos relacionados ao ácido retinoico) e das quimiocinas CXCL1 e CXCL5, em comparação com os controles. Estas moléculas participam na regulação da produção de IL-17. Juntamente foi observado uma elevação na expressão de NF κ B1, o que indica ativação das vias inflamatórias. Esses parâmetros sugerem que a elevação de *Collinsella* pode ocasionar um aumento nas condições pró-inflamatórias (CHEN *et al.*, 2016).

Figura 2- *Collinsella aerofaciens* aumenta a gravidade da artrite.



Fonte: adaptado (CHEN *et al.*, 2016).

Figura 2 - (a) Camundongos tratados com *C. aerofaciens* apresentaram maior incidência de artrite em comparação aos controles. (b) A gravidade clínica da artrite foi monitorada ao longo do tempo. (c) Imunofluorescência de células CACO-2 cultivadas com *C. aerofaciens* marcadas com anticorpo anti-ZO1 e ocludina. (d) quantificação relativa da fluorescência em (c), mostrando redução na expressão das proteínas de junção ZO-1 e ocludina. (e) Após gavagem com FITC-dextran, a fluorescência foi lida em 525 nm após excitação em 490 nm. Em cinza, animais antes do tratamento com *C. aerofaciens* ou meio, em preto após tratamento. (f) aumento na expressão de IL-17A, ROR α , CXCL1 e CXCL5 em células epiteliais expostas à bactéria.

3.3 Translocação bacteriana e ativação do eixo intestino-fígado na autoimunidade sistêmica em LES.

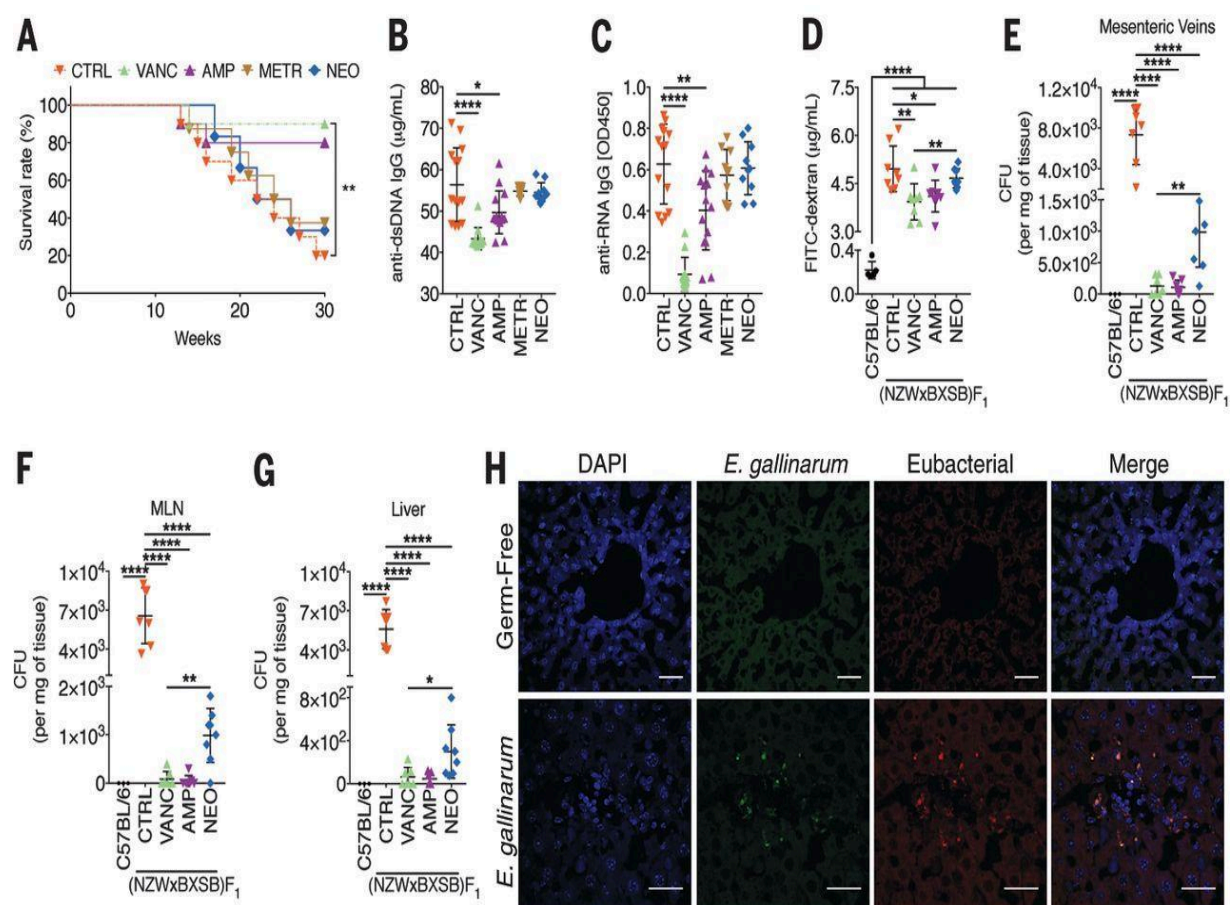
No artigo de Manfredo Vieira, são utilizados camundongos da linhagem (NZW × BXSB) F1, amplamente utilizada em estudos relacionados a doenças autoimunes. Este modelo é resultado de um cruzamento entre as linhagens NZW (New Zealand White) e BXSB. Essa combinação genética favorece a manifestação espontânea de fenótipos autoimunes como produção de autoanticorpos (anti-dsDNA, anti-RNA) (Almizraq, R. J. *et al.* 2022). O autoanticorpo anti-dsDNA, é altamente específico para LES e seus níveis elevados estão relacionados a surtos da doença, principalmente em pacientes com nefrite lúpica. (GRANITO, A. *et al.* 2021)

Para investigar se as respostas imunes poderiam ser amenizadas por estratégias terapêuticas, como tratamento com antibióticos ou vacinação, foi realizada a administração oral dos antibióticos vancomicina ou ampicilina, que agem na parede celular bacteriana. O tratamento resultou em uma diminuição da produção de autoanticorpos anti-dsDNA e anti-RNA, e da mortalidade em camundongos híbridos (NZW × BXSB)F1, o que sugere o envolvimento de patobiontes Gram-positivos na fisiopatologia da doença (Fig. 3a,c). Notou-se também a supressão dos níveis de IgG anti-β2GPI, tal como dos complexos imunes circulantes e hepáticos envolvendo ERV gp70(retrovírus endógeno) e anti-ERV gp70, após tratamento com vancomicina (MANFREDO VIEIRA. *et al.* 2018).

A análise da permeabilidade intestinal por meio da absorção sistêmica de FITC-dextrano alimentado por via oral demonstrou comprometimento severo da função de barreira intestinal nos camundongos (NZW × BXSB)F1 em comparação aos controles C57BL/6 não autoimunes, que demonstraram níveis séricos de FITC-dextrano inferiores (Fig. 3D). Ao atingir 16 semanas de idade, os camundongos foram eutanasiados e suas veias mesentéricas, linfonodos mesentéricos (MLNs, do inglês *mesenteric lymph nodes*) e fígado dissecados. Após realizar cultivo anaeróbico dos tecidos coletados, as espécies presentes foram analisadas por sequenciamento de Sanger do gene de rRNA 16S (Fig. 3e-g). Os animais (NZW × BXSB)F1 apresentaram crescimento da bactéria gram-positiva *Enterococcus gallinarum*, cujos níveis estavam reduzidos em animais tratados com vancomicina ou

ampicilina. Ensaios de imunohistoquímica utilizando uma sonda fluorescente específica para rRNA de *E. gallinarum* revelaram localização no fígado em camundongos C57BL/6 monoclonizados com *E. gallinarum*, enquanto a presença dessa bactéria não foi detectada em camundongos C57BL/6 livres de germes(MANFREDO VIEIRA. *et al.* 2018)

Figura 3- Efeito dos antibióticos na autoimunidade e translocação de *E. gallinarum* para o fígado.



Fonte: (MANFREDO VIEIRA. *et al.* 2018)

Figura 3- (A) Camundongos tratados com diferentes antibióticos (Vancomicina (VANC), ampicilina (AMP), metronidazol (METR), neomicina (NEO) ou água (CTRL) foram monitorados por 30 semanas. (B–C) Níveis séricos de IgG anti-dsDNA (B) e anti-RNA (C) aos 16 dias. (D) Permeabilidade intestinal avaliada por FITC-dextrano em camundongos C57BL/6 sem tratamento ou (NZW x BXSB)_{F1} tratados com antibióticos. (E–G) Crescimento de *E. gallinarum* em veias mesentéricas (E), linfonodos mesentéricos (F) e fígado (G). (H) Detecção de *E. gallinarum* no fígado utilizando sonda fluorescente específica para rRNA de *E. gallinarum* em camundongos C57BL/6 livres de germes ou monoclonizados.

3.4 Impacto molecular da translocação de *E. gallinarum* em modelos murinos predispostos à autoimunidade.

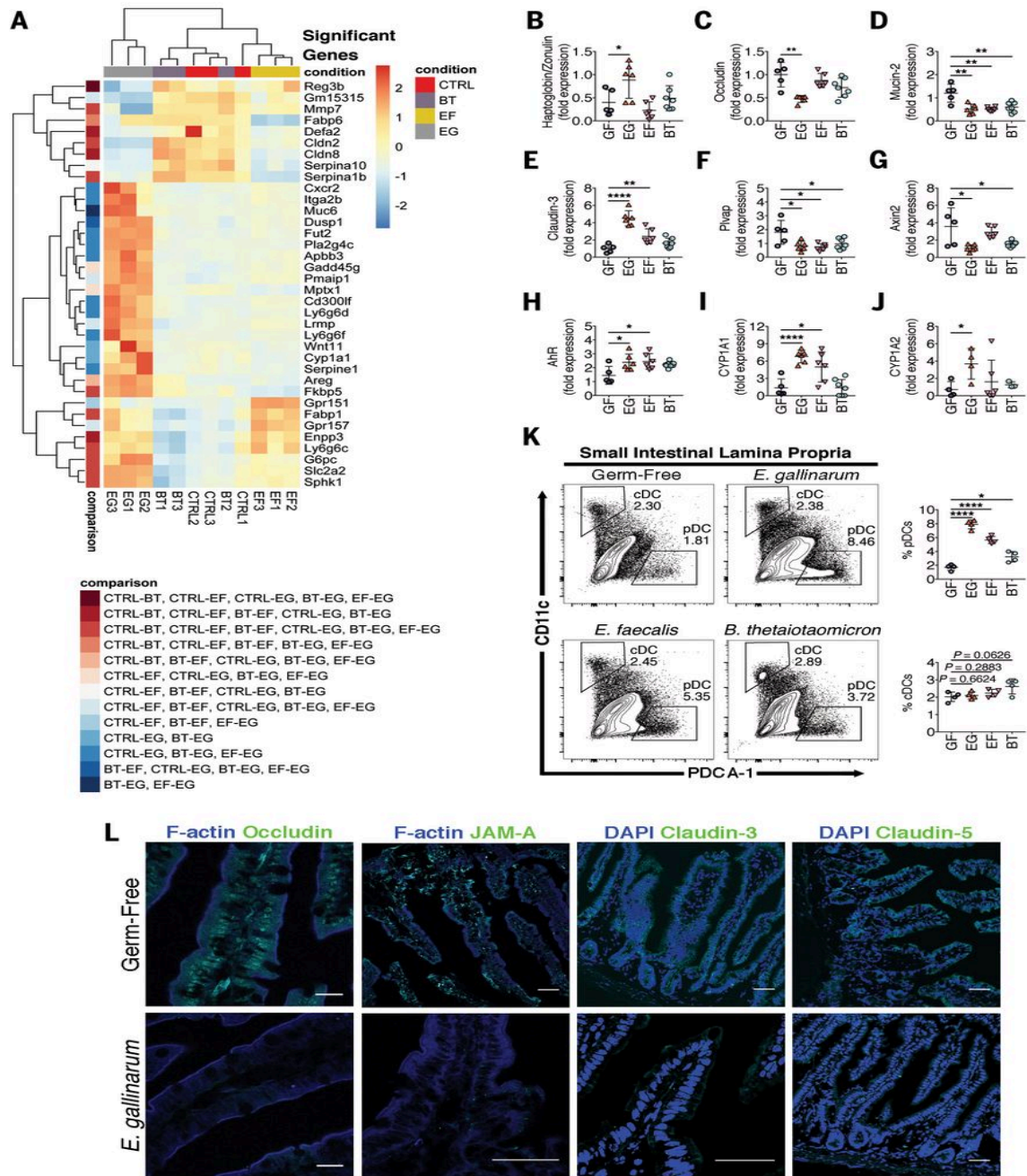
Mediante aplicação da reação em cadeia da polimerase (PCR) específica de rDNA 16S de *E. gallinarum* em amostras de fezes, não foi detectado a presença dessa espécie em humanos ou murinos autoimunes. Entretanto, foi detectada presença de *E. gallinarum* em amostras fecais, no intestino delgado e fígado de camundongos (NZW × BXSB)F1. Para excluir a hipótese de que a colonização por *E. gallinarum* seja dependente do ambiente, os pesquisadores transferiram camundongos recém-desmamados para ambiente com microbiomas diferentes e analisaram a presença de *E. gallinarum* nos fígados de todos os camundongos transferidos (MANFREDO VIEIRA, S. *et al.* 2018).

Os resultados obtidos neste artigo permitem a compreensão que a colonização por *E. gallinarum* desempenha um papel na modulação da resposta imune e na barreira intestinal. A análise da expressão de RNA de camundongos C57BL/6 monocolonizados com essa bactéria revelou que essa bactéria promove uma regulação negativa de moléculas essenciais para a manutenção da barreira do íleo, como oclusina, claudinas, Plvap, Axin2, também reduziu a produção de muco (mucina-2) e a defesa antimicrobiana (Reg3b, Defa2). Os dados foram comparados aos de camundongos monocolonizados por *Enterococcus faecalis* e *Bacteroides thetaiotaomicron* (Fig. 4a-j). Esse padrão sugere que *E. gallinarum* compromete mecanismos de defesa fundamentais, favorecendo a translocação bacteriana para outros órgãos. No entanto, observou-se um aumento na expressão de Cxcr2, AhR / Cyp1a1, Enpp3 que são moléculas relacionadas com a inflamação. Este último é conhecido por ampliar o número de células dendríticas plasmocitóides (pDCs), células estas que são marcadores moleculares de interferon observada em LES, e cuja indução também foi verificada nos animais monocolonizados com *E. gallinarum* (Fig. 4k) (MANFREDO VIEIRA, S. *et al.* 2018). A indução dessas células nos animais monoclonizados com *E. gallinarum* corrobora com a hipótese de que essa bactéria pode funcionar como gatilho para respostas inflamatórias exacerbadas do processo autoimune.

Foi realizado uma análise de microscopia confocal detectada pelo RNA para examinar alterações nas moléculas associadas à integridade da barreira intestinal, linfática e vascular que evidenciou que *E. gallinarum* impacta diretamente integridade dessas barreiras pois foi observado uma perda significativa das proteínas de junção dos camundongos C57BL/6 gnotobióticos monocolonizados com *E. gallinarum*, como ocludina, cingulina e molécula de adesão juncional-A (JAM-A) e β -catenina, com exceção das duas proteínas: zonula

occludens-1 (ZO-1) e VE-caderina (fig.4L). Esse resultado insinua que a essa bactéria compromete os mecanismos estruturais que protegem a impermeabilidade da barreira intestinal. No âmbito das junções estreitas endoteliais linfáticas, as claudinas -3 e -5 mostraram uma expressão diminuída quando comparada com os controles livres de germes, reforçando que *E. gallinarum* não causa apenas fragilidade no epitélio intestinal mas também altera a integridade dos vasos linfáticos o que favorece a translocação bacteriana. (fig.4L). (MANFREDO VIEIRA, S. *et al.* 2018).

Figura 4- Expressão gênica e imunidade intestinal induzida por Enterococcus spp.



Fonte: (MANFREDO VIEIRA, S. *et al.* 2018)

Figura:4 (A) RNA-seq do íleo revela perfis de expressão gênica específicos para cada bactéria. (B–J) análise de PCR quantitativo de transcrição reversa (RT-qPCR) do RNA do íleo conforme descrito em (A) . (K) FACS mostra aumento de células dendríticas plasmocitóides após colonização por *E. gallinarum*. (L) Microscopia confocal evidencia redução de proteínas de junção epitelial em camundongos colonizados por *E. gallinarum*.

3.5 Modulação da resposta imune e autoanticorpos por *E. gallinarum* em modelos murinos e humanos

Os resultados deste artigo demonstram que a colonização hepática por *E. gallinarum* em camundongos (NZW × BXSB)F1 está associada à indução de mecanismos que favorecem a auto imunidade sistêmica. A superexpressão hepática da glicoproteína viral endógena (ERV gp70) que foi observada nos hepatócitos, indica que a presença dessa bactéria estimula a formação de complexos imunes anti-ERV. Além disso, foi descoberto níveis elevados de ERV gp70 e β 2GPI, isolados de hepatócitos derivados de (NZW × BXSB)F, estes que são autoantígenos associados ao LES, reforçando a ideia de que *E. gallinarum* ou o seu RNA atuam como ligante dos receptores TLR7/8 (fig. 5 A e B). Da mesma forma, o RNA da bactéria também induziu a expressão de interferon tipo I e citocinas pró-inflamatórias (fig. 5 C), elementos centrais na amplificação da resposta imune. Para testes controles foi usado a bactéria *E. faecalis* (MANFREDO VIEIRA, S. *et al.* 2018).

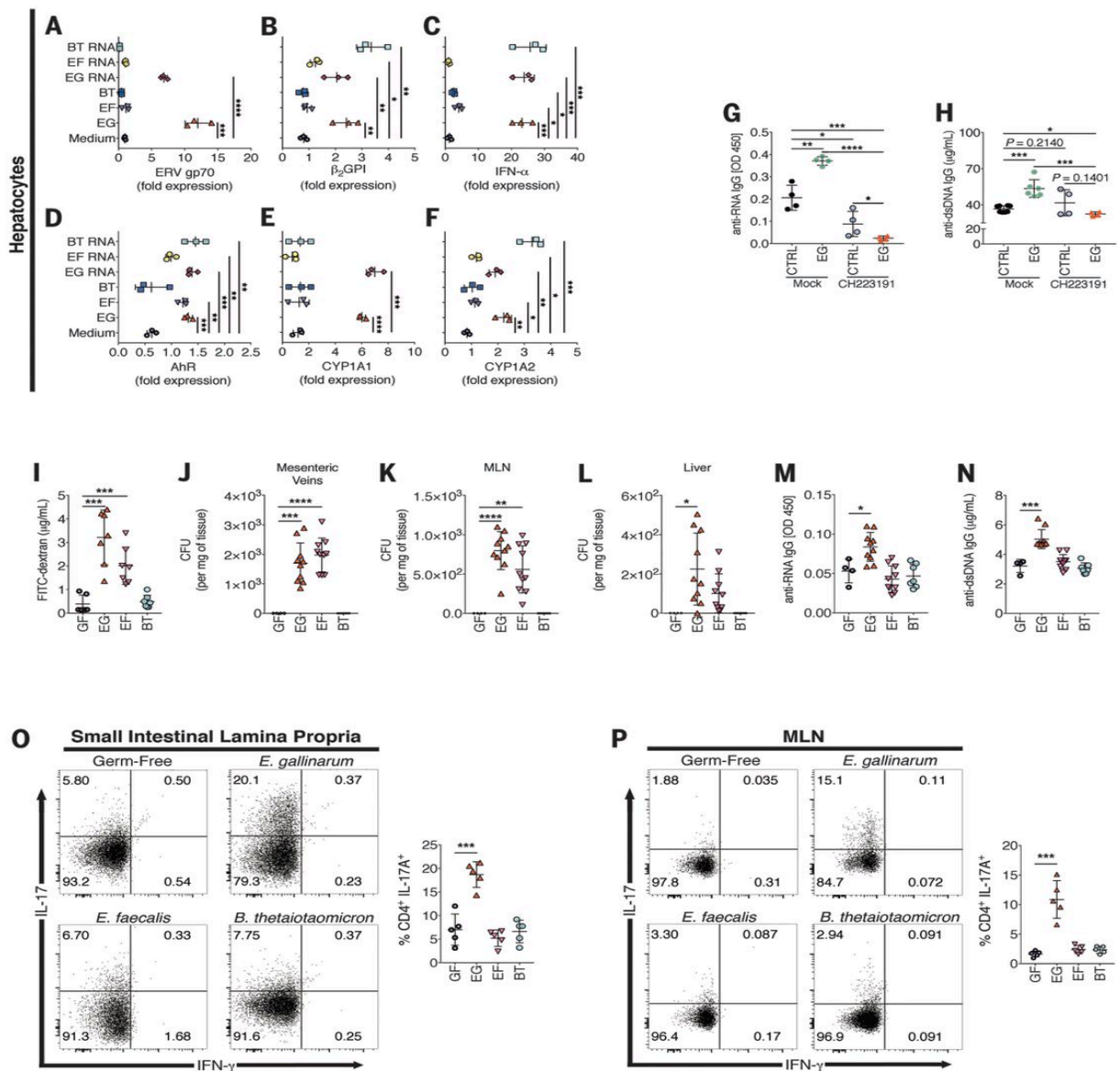
Derivados do triptofanos atuam como ligantes bacterianos para o receptor de hidrocarboneto de arila (AhR), e ativam a via AhR-CYP1A1. Essa ativação está diretamente relacionada com o aumento da resposta antimicrobiana inatas e a propiciar a diferenciação de Th17, cuja expressão também foi significativamente aumentada nos modelos analisados (fig.5 d a f). O tratamento com Vancomicina em camundongos (NZW × BXSB)F1, reduziu a translocação de *E. gallinarum*, a ativação de células Th17/Tfh e os níveis de autoanticorpos. Foram feitos testes em células imunes *in vitro* que confirmaram que este antibiótico não tem influência direta nas células, levando a crer que os efeitos *in vivo* nas células T estão relacionadas com a redução da translocação de *E. gallinarum*, visto que os camundongos tiveram uma diminuição da expressão hepática de ERV gp70 e pela supressão dos complexos imunes anti-ERV. Além disso, a administração de um antagonista seletivo do receptor de AhR foi capaz de neutralizar, *in vivo*, os efeitos imunomodulatórios induzidos por *E.gallinarum* em camundongos (NZW × BXSB)F1, incluindo a expansão de células Th17 e a produção de autoanticorpos (Fig. 5, gH). Esses dados reforçam o envolvimento direto da via de sinalização AhR na patogênese autoimune mediada por *E. gallinarum*. Assim, esses resultados validam a relevância dessa bactéria como potencial gatilho de resposta autoimune, mas também fortalece sobre como a microbiota pode interagir com receptores específicos modulando processos inflamatórios e contribuir para o desenvolvimento de doenças como LES. (MANFREDO VIEIRA, S. *et al.* 2018).

Os achados descritos pelos autores revelam que *E. gallinarum* tem a capacidade de translocar em camundongos (NZW × BXSB)F1, mas não acontece o mesmo nos C57BL/6 mantido em condições livres de patógenos. Essa diferença sugere que a ausência de microbiota concorrente favorece o comprometimento da barreira intestinal, permitindo a translocação da bactéria para o fígado, MLNs. Esse achado reforça a ideia de que *E. gallinarum* exerce um papel singular na indução de respostas autoimunes, já que esses efeitos não foram vistos quando utilizado a monoclonização com outras bactérias. (fig.5 I-N). A mesma bactéria também induziu a diferenciação das células Th17 na lâmina do intestino delgado e nos MLNs de C57BL/6 (Fig. 5, O e P), confirmando os achados antecedentes de que as células Th17 foram reduzidas com o tratamento com vancomicina(MANFREDO VIEIRA, S. *et al.* 2018).

Os autores desenvolveram uma estratégia de imunização intramuscular com *E. gallinarum* inativado por calor com a intenção de atuar de forma seletiva contra esse probiótico, sem afetar outras bactérias comensais como *E. faecalis* ou *B. thetaiotaomicron*. Esta estratégia resultou em uma redução dos níveis de autoanticorpos e aumento de sobrevivência de (NZW × BXSB)F1 e ausência de crescimento de *E. gallinarum* nos órgãos. Esses achados sugerem que usar abordagens terapêuticas direcionadas podem controlar a progressão da autoimunidade, evitando os efeitos adversos das abordagens clínicas convencionais(MANFREDO VIEIRA, S. *et al.* 2018).

Corroborando com esses achados, os testes realizados em hepatócitos humanos estimulando *E. gallinarum* em pacientes com LES e hepatite autoimune (AIH), apresentaram indução de β 2GPI, interferon tipo I e ativação da via AhR/CYP1A1, níveis elevados de anticorpos contra *E. gallinarum* similar com o que foi observado nos modelos murinos(MANFREDO VIEIRA, S. *et al.* 2018). Esses achados evidenciam que a presença de *E. gallinarum* pode ser um fator determinante na ativação de vias imunológicas ligadas à autoimunidade tanto em modelos animais quanto em humanos.

Figura 5- Resposta imunológica a *E. gallinarum* via AhR em C57BL/6 e (NZW × BXSB)F1.



Fonte: (MANFREDO VIEIRA, S. *et al.* 2018)

Figura 5 -(A-F) Hepatócitos de camundongos (NZW $\times$ BXSB)F1 estimulados com lisado ou RNA bacteriano foram avaliados quanto à expressão de ERV gp70, β_2 GPI, IFN- α e AhR 6 horas depois. (G-H) Níveis de IgG anti-RNA e anti-dsDNA no soro de Camundongos (NZW $\times$ BXSB)F1 tratados com antagonista de AhR. (I-L) Camundongos C57BL/6 germ-free monocolonizados foram analisados quanto à integridade da barreira intestinal e translocação bacteriana. (M-N) IgG anti-RNA e anti-dsDNA foram quantificados após monocolonização. (O-P) Frequências de células Th17 e Th1 foram determinadas por FACS no intestino delgado e MLNs.

3.6 Sinomina reduz a gravidade de AR em ratos CIA de maneira dependente da microbiota intestinal

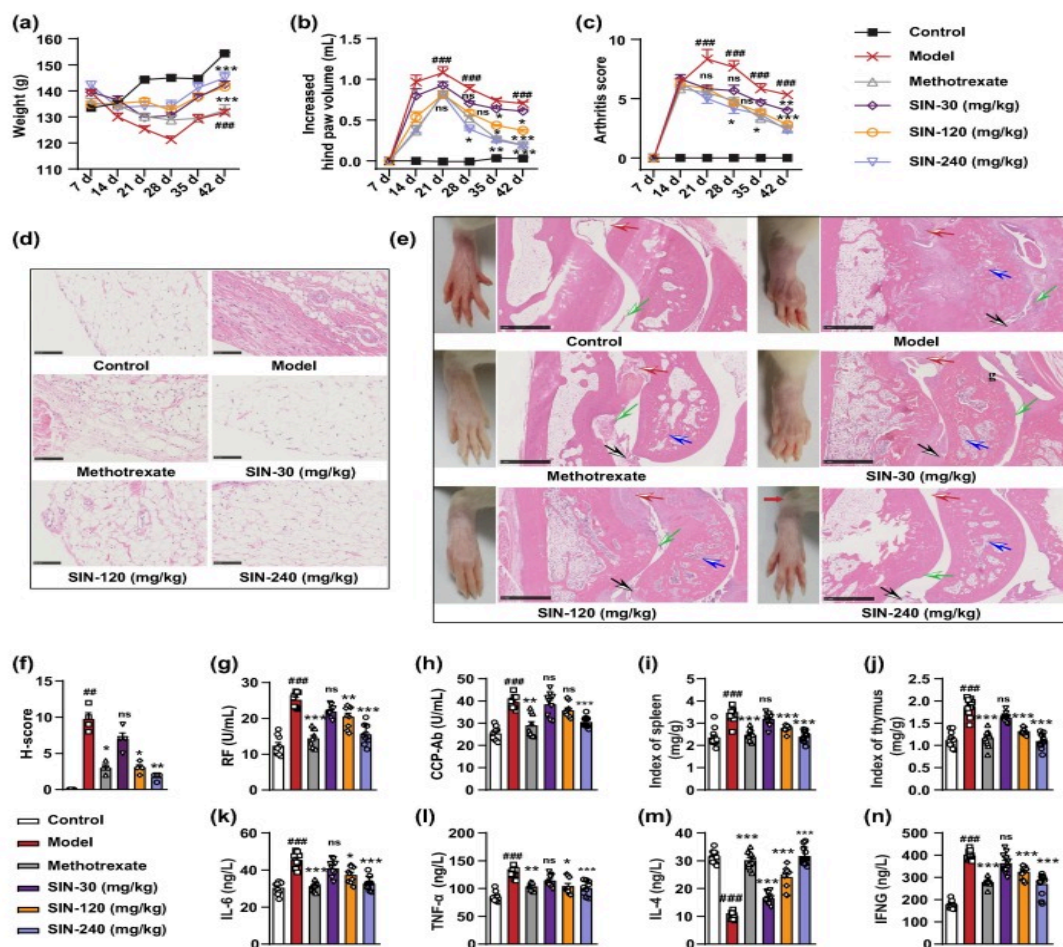
Com o objetivo de estudar os efeitos terapêuticos de sinomina (SIN), medicamento derivado da raiz da planta medicinal *Sinomenium acutum*, na AR, os camundongos CIA

(Artrite Induzida por Colágeno, do inglês *Collagen-Induced Arthritis*) foram tratados com SIN ou metotrexato, sendo avaliados os parâmetros de AR, como perda de peso, edema articular, degradação da cartilagem. Os camundongos tratados com SIN exibiram diminuição na perda de peso (fig.6a), edema articular (fig.6b) e *score* de artrite (fig.6c) quando comparados com camundongos CIA não tratados. A análise histopatológica por coloração com hematoxilina-eosina mostrou que o SIN enfraqueceu a infiltração celular e a sinóvia hiperplásica, preservou a cartilagem, diminuiu a formação de pannus e mostrou uma cavidade articular mais ampla. (fig.6d-f) (JIANG, Zheng-Meng et al, 2023).

Além disso, SIN reduziu níveis séricos de fator reumatoide (FR) e anticorpos anti-peptídeo citrulinado cíclico (CCP-Ab) (Fig. 6g-h). Também foi avaliado o efeito da administração de SIN no timo e baço. Foi observado que houve redução nos seus pesos, bem como nos níveis das citocinas inflamatórias IL-6, TNF- α , IFNG, concomitantemente ao aumento nos níveis de IL-4. (fig. 6I-N).

Esses resultados indicam que SIN foi capaz de reduzir a gravidade de AR em camundongos CIA de maneira dose-dependente. Os efeitos de SIN em dosagem de 240 mg/kg foram comparáveis aos de metotrexato, usado como controle positivo, indicando que SIN possui um ótimo potencial terapêutico. (JIANG, Zheng-Meng et al.2023).

Figura 6: . O SIN diminuiu a gravidade da artrite em ratos CIA.



Fonte: JIANG, Zheng-Meng et al.2023

Figura 6 - Os animais foram divididos em grupos controle, modelo CIA, SIN (30, 120, 240 mg/kg) e metotrexato. Avaliaram-se peso corporal (a), volume da pata (b), *score* clínico (c), histologia articular (d-f), níveis de autoanticorpos (g, h), peso corporal do baço e timo (i, j) e citocinas inflamatórias (k-n).

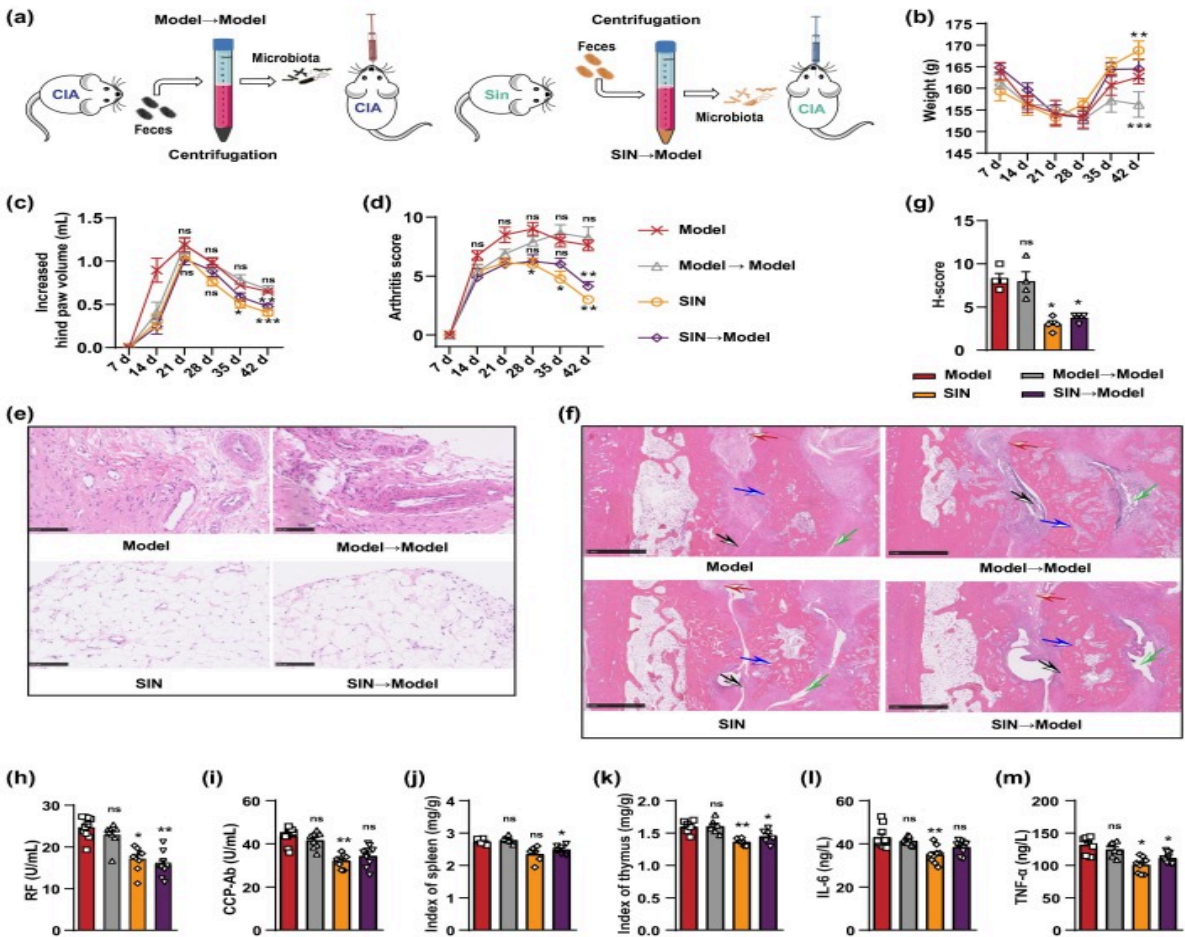
3.7 Ação terapêutica da Sinominina é transmitida pela microbiota fecal

A análise conduzida pelos pesquisadores deste artigo demonstra que os efeitos terapêuticos da SIN estão relacionados com a modulação da microbiota intestinal. O transplante da microbiota de ratos CIA tratados com SIN para ratos também com CIA (fig. 7a) resultou em uma melhora significativa dos sintomas clínicos da doença. (Fig. 7b-d) Como menor edema nas patas, redução nos *scores* da AR, recuperação das lesões na articulação do tornozelo e no tecido sinovial (Fig. 7e-g), além da diminuição de marcadores sorológicos inflamatórios (fig. 7j,k) e redução nos níveis de citocinas pró-inflamatórias (Fig. 7L-M).

Esses achados indicam que a microbiota fecal dos doadores tratados com SIN reproduz os efeitos benéficos vistos no tratamento direto. Em contraste, quando a microbiota

veio de ratos com CIA não tratados, não houve melhora, o que confirma que os efeitos terapêuticos estão ligados especificamente à modulação microbiana induzida pela SIN. Para uma melhor compreensão desses achados, camundongos CIA foram tratados com antibióticos para causar a depleção da microbiota intestinal e os resultados foram comparados com o grupo tratado com SIN sem os antibióticos, o tratamento com antibióticos reduziu significativamente os efeitos encontrados, sugerindo que a microbiota intestinal é um mediador essencial na ação terapêutica de SIN. Assim, o resultado fortalece a discussão sobre o papel da microbiota como mediadora de terapias inovadoras para doenças autoimunes (JIANG, Zheng-Meng et al.2023).

Figura 7: Os efeitos benéficos do SIN nos ratos da CIA foram transferidos pelo FMT.



Fonte: JIANG, Zheng-Meng et al.2023

Figura 7 - Ratos CIA foram divididos em quatro grupos: modelo, SIN (120 mg/kg), modelo→modelo (recebeu microbiota do grupo modelo) e SIN→modelo (recebeu microbiota do grupo SIN). Foram avaliados peso corporal (b), volume da pata (c), *score* clínico (d), histologia articular (e-g), níveis de FR e CCP-Ab (h, i), índices de baço e timo (j, k) e citocinas inflamatórias (l, m).

4 DISCUSSÃO

LES e AR são doenças autoimunes crônicas marcadas por inflamação persistente e falha nos mecanismos de tolerância imune. Achados mostram que a microbiota intestinal exerce papel central na sua progressão, já que a disbiose pode comprometer a barreira intestinal, favorecer a translocação bacteriana e estimular respostas pró-inflamatórias. Alterações como a diminuição de bactérias benéficas e a expansão de patobiontes estão diretamente associadas à ativação de células Th17, produção de citocinas inflamatórias e formação de autoanticorpos, correlacionando o ambiente intestinal com a progressão de doenças autoimunes.

Esta revisão analisou resultados que corroboram com a hipótese de que a AR está relacionada à disbiose intestinal. A disbiose pode ser ocasionada pelo aumento de Actinobacteria, especialmente de táxons raros como *Collinsella*, bem como redução da diversidade microbiana intestinal, demonstrado pela análise multivariada da microbiota intestinal em pacientes com AR comparado a pacientes controle, indicando que a proliferação de microrganismos menos prevalentes pode contribuir com a patogênese da AR (CHEN *et al.*, 2016).

A importância da bactéria *Collinsella aerofaciens* foi demonstrada também em camundongos transgênicos com artrite induzida por colágenos. Quando tratados com essa bactéria, esses animais apresentaram maior incidência e gravidade de AR, redução nos níveis de proteínas de junção e aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias da via IL-17, incluindo IL-17A, ROR α , CXCL1, CXCL5 e NF κ B. O comprometimento da barreira intestinal, juntamente do ambiente inflamatório, propiciam a indução de respostas autoimunes. A disbiose intestinal vista em AR não é apenas uma consequência da doença, atua como um fator modulador da resposta imunológica. O reconhecimento de *Collinsella* como um microrganismo potencialmente patogênico abre perspectivas para novas estratégias

terapêuticas sendo baseadas na modulação da microbiota intestinal, como o uso de probióticos e prebióticos. (CHEN *et al.*, 2016)

Por outro lado, SIN exibiu efeitos terapêuticos significativos em camundongos CIA, como redução de edema articular, menos perda de peso corporal e diminuição dos *scores* de artrite, além de preservar a integridade estrutural das articulações, conforme evidenciado pelas análises histopatológicas quando comparados com metotrexato, medicamento comumente usado para o tratamento de AR. A modulação imunológica observada incluiu a redução dos índices de órgãos imunológicos, baço e timo, diminuição de autoanticorpos (FR e CCP-Ab), citocinas pró-inflamatórias (IL-6, TNF- α , IFN- γ) e aumento de IL-4, sugerindo uma indução de resposta anti-inflamatória (JIANG, Zheng-Meng et al.2023).

Adicionalmente, o uso de antibióticos para causar a depleção da microbiota intestinal e os experimentos de transplante fecal comprovaram que os efeitos benéficos do composto SIN são dependentes da microbiota intestinal, visto que o transplante fecal de animais tratados com SIN para receptores CIA reproduziu os efeitos terapêuticos, enquanto a depleção da microbiota com antibióticos aboliu os benefícios do tratamento. Esses dados apontam que o SIN funciona por meio da modulação da microbiota intestinal, promovendo um ambiente microbiano capaz de influenciar positivamente a resposta imune e a inflamação articular, abrindo novas perspectivas para abordagens integrativas no manejo de doenças autoimunes. (JIANG, Zheng-Meng et al.2023).

Enquanto a SIN demonstrou efeitos significativos na redução da inflamação e na preservação da integridade articular, probióticos e prebióticos surgem como alternativas promissoras por atuarem diretamente na composição e função da microbiota intestinal. Em um estudo *in vivo*, ratos com artrite reumatoide experimental receberam oralmente uma combinação de probióticos *B. coagulans* e inulina prebiótica para avaliar sua possível influência na AR. A análise dos resultados mostrou que esse pré-tratamento inibe significativamente a produção de proteínas inflamatórias séricas como amiloide A e fibrinogênio, além de diminuir o inchaço nas patas em ratos artríticos. O grupo que recebeu o probiótico combinado apresentou uma redução significativa nas citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α , evidenciando o potencial da combinação do uso de probióticos e prebióticos na modulação da resposta inflamatória (Abhari *et al.*, 2016).

No contexto de LES, a presente revisão evidencia o papel do patobionte *Enterococcus gallinarum* na ruptura da barreira intestinal e translocação para órgãos como fígado e MLNs. Esse processo está ligado superexpressão de autoantígenos (ERV gp70 e β 2GPI) e ativação de vias inflamatórias, incluindo TLR7/8 e AhR-CYP1A1, levando a expansão de células Th17 e produção de interferon tipo I. Esses dados sugerem que a *E. gallinarum* pode contribuir diretamente para a ativação de vias inflamatórias e para a quebra da tolerância imunológica. A administração de vancomicina e ampicilina, resultou em uma atenuação significativa das manifestações clínicas, redução da mortalidade e dos níveis de autoanticorpos, sugerindo que *Enterococcus gallinarum* desempenham papel ativo na fisiopatologia da doença. Ademais, a imunização seletiva com *E. gallinarum* inativado por calor demonstrou eficácia na contenção da autoimunidade e aumento na sobrevivência dos camundongos, sem afetar outras espécies bacterianas (MANFREDO VIEIRA, S. *et al.* 2018).

Corroborando com esses achados, outras espécies também são importantes na piora do LES como o *Ruminococcus gnavus* que está frequentemente aumentado em pacientes com LES, produz polissacarídeos que ativam TLR4 e induzem TNF- α , comprometem a barreira intestinal e induzem autoanticorpos anti-DNA. A bactéria *Lactobacillus reuteri* apesar de ser vista como probiótico em outros contextos em LES, ocorre a translocação para o fígado e baço estimulando DCs e aumentando IFN tipo 1 agravando a inflamação sistêmica nos murinos. As duas bactérias reforçam a ideia de que a disbiose intestinal, a expansão de patobiótes é um fator determinante na ativação de respostas autoimunes. (Kume M, *et al.* 2025).

Nos camundongos gnotobióticos, a colonização com *E. gallinarum* demonstrou regulação negativa nas moléculas associadas a barreira intestinal e aumento dos genes pró-inflamatórios Cxcr2, AhR/Cyp1a1 e Enpp3. A ativação da via AhR-CYP1A1, que é estimulada por derivados bacterianos do triptofano, foi associada ao crescimento de células Th17 e à produção de interferon tipo I, que são fatores centrais na evolução do LES. Além disso, a microscopia revelou que as proteínas responsáveis pelas junções entre as células estavam danificadas, o que reforça a ideia de comprometimento da barreira intestinal e vascular facilitando a disseminação do patógeno pelo corpo. Corroborando com os dados feitos nos camundongos, testes realizados em pacientes com LES e hepatite autoimune mostraram indução de β 2GPI, interferon tipo I, ativação da via AhR/CYP1A1 e níveis elevados de anticorpos contra *E. gallinarum*. (MANFREDO VIEIRA, S. *et al.* 2018).

5 CONCLUSÃO

Com esta revisão conclui-se que a associação entre a AR e a disbiose intestinal evidencia alterações na composição microbiana, especialmente o aumento de táxons raros como *Collinsella aerofaciens*. Essas bactérias podem desempenhar papel funcional relevante na patogênese da doença. Em conjunto, os achados destacam a microbiota intestinal como um alvo estratégico no manejo da AR, tanto na prevenção quanto no tratamento. A identificação de microrganismos patogênicos e o uso de compostos bioativos como o SIN abrem caminho para abordagens terapêuticas integrativas, baseadas na restauração da eubiose intestinal e na regulação da imunidade.

No contexto de LES, com o conjunto de dados é possível concluir que a ruptura da barreira intestinal e a translocação de *E. gallinarum* podem atuar como gatilhos para a ativação de respostas autoimunes sistêmicas. A eficácia da vancomicina e da ampicilina em prevenir a translocação bacteriana e reduzir os marcadores autoimunes, destaca o potencial terapêutico da modulação da microbiota intestinal em doenças autoimunes. A capacidade desta bactéria de comprometer barreiras biológicas e ativar vias inflamatórias posiciona a microbiota intestinal como um alvo terapêutico promissor. Abordagens terapêuticas direcionadas contra patobiontes específicos podem representar alternativas promissoras no manejo de doenças autoimunes, evitando os efeitos colaterais das terapias imunossupressoras convencionais.

REFERÊNCIAS

- ABHARI, Khadijeh e outros. Os efeitos da administração oral de *Bacillus coagulans* e da inulina na prevenção e progressão da artrite reumatoide em ratos. **Pesquisa em Alimentos e Nutrição**, v. 60, n. 1, p. 30876, 2016.
- ALMIZRAQ, R. J. et al. (NZW × BXSB) F1 male mice: An unusual, severe and fatal mouse model of lupus erythematosus. **Frontiers in Immunology**, v. 13, 2022.
- ASHIDA, Hiroshi et al. Bacteria and host interactions in the gut epithelial barrier. **Nature chemical biology**, v. 8, n. 1, p. 36-45, 2012.
- BELVONCIKOVA, Paulina; MARONEK, Martin; GARDLIK, Roman. Gut dysbiosis and fecal microbiota transplantation in autoimmune diseases. **International journal of molecular sciences**, v. 23, n. 18, p. 10729, 2022.
- BIKEL, Shirley et al. Combining metagenomics, metatranscriptomics and viromics to explore novel microbial interactions: towards a systems-level understanding of human microbiome. **Computational and structural biotechnology journal**, v. 13, p. 390-401, 2015.
- CHAN, Yee Kwan; ESTAKI, Mehrbod; GIBSON, Deanna L. Clinical consequences of diet-induced dysbiosis. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 63, n. Suppl. 2, p. 28-40, 2013.
- CHEN, Jun et al. An expansion of rare lineage intestinal microbes characterizes rheumatoid arthritis. **Genome medicine**, v. 8, n. 1, p. 43, 2016.
- CHONG-NETO, Herberto J. et al. A microbiota intestinal e sua interface com o sistema imunológico. **Brazilian Journal of Allergy and Immunology**, v. 3, n. 4, p. 406, 2019.
- DA SILVA SOUZA, Daniel et al. A RELAÇÃO ENTRE MICROBIOTA INTESTINAL E SAÚDE DO SISTEMA IMUNOLÓGICO. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 9, n. 7, p. 1173-1183, 2023.
- DE MELO, Mateus Augusto Felix et al. A relação entre Artrite Reumatóide e a microbiota intestinal: Uma revisão de literatura. **Research, Society and Development**, v. 13, n. 4, p. e11913445662-e11913445662, 2024.
- FRANCA, Greik Machado et al. O efeito imunomodulador da microbiota intestinal, as consequências de seu desequilíbrio e a profilaxia probiótica. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 7, n. 9, p. 151-175, 2021.
- GRANITO, Alessandro et al. Diagnostic role of anti-dsDNA antibodies: do not forget autoimmune hepatitis. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 17, n. 4, p. 244-244, 2021.

JIANG, Tony T. et al. Commensal fungi recapitulate the protective benefits of intestinal bacteria. **Cell host & microbe**, v. 22, n. 6, p. 809-816. e4, 2017.

JIANG, Zheng-Meng et al. Sinomenine ameliorates rheumatoid arthritis by modulating tryptophan metabolism and activating aryl hydrocarbon receptor via gut microbiota regulation. **Science bulletin**, v. 68, n. 14, p. 1540-1555, 2023.

KATZ-AGRANOV, Nurit; ZANDMAN-GODDARD, Gisele. The microbiome and systemic lupus erythematosus. **Immunologic research**, v. 65, n. 2, p. 432-437, 2017.

Kume M, Din J, Zegarra-Ruiz DF. Interações Intestinais-Microbêncio Desreguladas no Lúpus Eritematoso Sistêmico: Insights de Pacientes e Modelos de Camundongos. *Microorganismos*. 2025; 13(3):556.

LOPETUSO, Loris R. et al. Commensal Clostridia: leading players in the maintenance of gut homeostasis. **Gut pathogens**, v. 5, n. 1, p. 23, 2013.

Lu, R., & Luo, X. M. (2024). O papel da microbiota intestinal em diferentes modelos murinos de lúpus eritematoso sistêmico. *Auto-imunidade*, 57(1), 2378876.

MAEDA, Yuichi et al. Dysbiosis contributes to arthritis development via activation of autoreactive T cells in the intestine. **Arthritis & rheumatology**, v. 68, n. 11, p. 2646-2661, 2016.

MANFREDO VIEIRA, S. et al. Translocation of a gut pathobiont drives autoimmunity in mice and humans. **Science**, v. 359, n. 6380, p. 1156-1161, 2018.

PILLAI, Shiv; ABBAS, Abul K.; LICHTMAN, Andrew HH. Imunologia celular e molecular. **Tradução ROBAINA, TF**, v. 7, p. 978-85, 2015.

TANEJA, Veena et al. Novos camundongos transgênicos HLA-DR4 humanizados que imitam o viés sexual da artrite reumatóide. **Artrite e Reumatismo**, v. 56, n. 1, p. 69-78, 2007.

TOUMI, Eya et al. Gut microbiota in systemic lupus erythematosus patients and lupus mouse model: a cross species comparative analysis for biomarker discovery. **Frontiers in immunology**, v. 13, p. 943241, 2022.

WANG, Xinyi et al. Emerging role of gut microbiota in autoimmune diseases. **Frontiers in immunology**, v. 15, p. 1365554, 2024.

YANG, Yang e outros. Artrite reumatoide e microbioma intestinal: probióticos como uma possível terapia. **Fronteiras na imunologia**, v. 15, p. 1331486, 2024.