

Terá a microbiota desempenhado um papel na evolução do sistema imune adaptativo?

Yun Kyung Lee and Sarkis K. Mazmanian

Science. 2010. 330: 1768–1773.

Resumo

Embora os microrganismos tenham sido vistos classicamente como agentes patogênicos, atualmente, está bem estabelecido que a maioria das interações entre bactérias e hospedeiros são simbióticas. Durante o desenvolvimento e até à idade adulta, as bactérias intestinais moldam os tecidos, as células e o perfil molecular do nosso sistema imune gastrointestinal. Esta parceria, forjada ao longo de muitos milênios de coevolução, baseia-se numa troca molecular envolvendo sinais bacterianos que são reconhecidos por receptores do hospedeiro para mediar resultados benéficos, tanto para os microrganismos como para os seres humanos. Exploramos a forma como aspectos específicos do sistema imune adaptativo são influenciados pelas bactérias comensais intestinais. Compreender os mecanismos moleculares que medeiam a simbiose entre as bactérias comensais e os seres humanos pode redefinir a forma como vemos a evolução da imunidade adaptativa e, conseqüentemente, a forma como abordamos o tratamento de numerosas desordens imunológicas.

Nós não estamos (felizmente) sozinhos: nos seres humanos residem numerosas comunidades microbianas que incluem centenas de espécies bacterianas...o sistema imune evoluiu para eliminar microrganismos infecciosos, sabemos atualmente que quase todas as superfícies expostas do nosso corpo estão repletas de microrganismos simbióticos (**Fig. 1**). Estas comunidades polimicrobianas contribuem profundamente para a arquitetura e função dos tecidos que habitam e, por conseguinte, desempenham um papel importante no equilíbrio entre saúde e doença. A noção de que os microrganismos comensais afetam criticamente o desenvolvimento dos tecidos e das células em humanos pode ser racionalizada quando este processo é visto de uma perspectiva evolutiva.

As bactérias povoaram a Terra há cerca de 2 mil milhões de anos antes dos primeiros sinais de vida eucariótica, e ocupam quase todos os nichos terrestres e aquáticos no nosso planeta. As mitocôndrias e os cloroplastos das células eucarióticas são descendentes de bactérias, o que sugere que as bactérias podem ter tido um papel ativo na evolução dos organismos superiores. À medida que os metazoários multicelulares evoluíram para planos corporais mais complexos, as bactérias adquiriram a capacidade de habitar novos nichos anatômicos. Os animais representam um ecossistema estável e rico em nutrientes para os microrganismos prosperarem; por conseguinte, a saúde do hospedeiro é fundamental para a microbiota.

Por sua vez, o hospedeiro se beneficia de uma microbiota comensal diversificada que ajuda a digerir hidratos de carbono complexos e a fornecer nutrientes essenciais aos mamíferos.

Os simbioses não são os únicos microrganismos porque partilham padrões moleculares semelhantes que são reconhecidos pelo sistema imune inato (como o lipopolissacarídeo - LPS, o peptidoglicano, as lipoproteínas e a flagelina).

A discriminação entre microrganismos específicos pode ser uma característica do sistema imune adaptativo, que pode reconhecer sequências moleculares específicas e montar tanto respostas pró como respostas anti-inflamatórias, dependendo da natureza do antígeno. Em particular, as células T CD4+ são bastante plásticas e diferenciam-se em numerosos subgrupos após o desenvolvimento no timo e, por conseguinte, são capazes de detectar sinais ambientais da microbiota. Como a imunidade adaptativa evoluiu nos vertebrados superiores, a capacidade deste de reconhecer e responder aos microrganismos específicos pode ter sido impulsionada por forças evolutivas fornecidas pela própria microbiota, resultando em funções imunitárias para além da simples eliminação de microrganismos patogênicos (o que, em teoria, também ajuda a microbiota a melhorar a saúde do hospedeiro).

Evidências recentes mostram que a microbiota comensal "programa" muitos aspectos da diferenciação das células T, aumentando assim as instruções de desenvolvimento do genoma do hospedeiro para gerar a função completa do sistema imune adaptativo.

Neste artigo, revemos conceitos derivados da gnotobiologia (grego para "vida conhecida") para desvendar como as bactérias comensais promovem o desenvolvimento e a função da imunidade adaptativa. Em particular, exploramos como os subconjuntos de células T helper CD4+ no sistema imune gastrointestinal e sistêmico são moldados (talvez até controlados) pela nossa microbiota e teorizamos como e por que as bactérias intestinais evoluíram para influenciar tão profundamente o bem-estar imunológico. Compreender a coevolução humana com a nossa microbiota pode levar a uma redefinição filosófica e conceitual do mundo microbiano e pode produzir avanços clínicos para o tratamento da autoimunidade e das doenças inflamatórias, aproveitando as propriedades imunomoduladoras das bactérias comensais humanas.

Como a microbiota normal molda o desenvolvimento e a função imune do hospedeiro?

Embora os microrganismos residam em vários locais anatômicos, incluindo a pele, a vagina e a boca, o trato gastrointestinal inferior dos mamíferos abriga a maior densidade e diversidade de microrganismos comensais. Estes incluem bactérias, *archaea*, fungos, vírus, protozoários e (em alguns casos) helmintos multicelulares; no entanto, as bactérias predominam e atingem 100 trilhões de células microbianas no cólon. Esforços recentes para sequenciar os genomas bacterianos da microbiota (conhecido como microbioma) começaram a revelar a sua identidade genética (1) e sugerem que o nosso microbioma contém mais de 150 vezes mais genes não redundantes do que o genoma humano (2). Durante décadas, técnicas microbiológicas de cultura de bactérias em laboratório identificaram apenas microrganismos cultiváveis, que representam uma minoria das espécies microbianas do intestino. A microbiota humana contém provavelmente 1000 a 1150 espécies bacterianas (distribuídas entre todas as pessoas amostradas), cada pessoa tem cerca de 160 espécies bacterianas (2). Este fato sugere que o microbioma de um indivíduo é relativamente distinto em composição e é adaptável a alterações ambientais e/ou genética do hospedeiro.

Os animais sem germes (nascidos e criados na ausência de todos os microrganismos) fornecem informações importantes sobre a forma como a microbiota afeta o sistema imune do hospedeiro. O desenvolvimento do tecido linfóide associado ao intestino linfóide associado ao

intestino (GALT), a primeira linha de defesa da mucosa intestinal, é defeituoso em ratos sem germes. Os ratos sem germes apresentam placas de Peyer menores, gânglios linfáticos mesentéricos e lâmina própria do intestino delgado menos desenvolvidos e com menor quantidade de células em comparação com os animais com uma microbiota desenvolvida (3-7). Para além dos defeitos de desenvolvimento na formação de tecidos, o perfil celular e molecular do sistema imune intestinal está também comprometido na ausência de bactérias simbióticas. Em ratos sem germes, as células epiteliais intestinais (IECs), que revestem o intestino e formam uma barreira física entre o conteúdo luminal e o sistema imune, apresentam uma expressão reduzida de receptores do tipo Toll (TLRs) e do complexo de histocompatibilidade classe II do complexo principal de histocompatibilidade (MHC II) (8, 9), que estão envolvidas na detecção de agentes patogênicos e na apresentação de antígenos, respetivamente. Intercalado entre as células epiteliais está uma população especializada de células T conhecida como linfócitos intraepiteliais (IELs). Os IELs de ratos sem germes são reduzidos em número e a sua citotoxicidade é comprometida (10, 11). A colonização microbiana expande subconjuntos específicos de células T $\gamma\delta$ (gd) intestinais (12). Os ratos sem germes também têm um número reduzido de células T CD4+ na lâmina própria (13). O desenvolvimento de folículos linfoides isolados, que são estruturas intestinais especializadas constituídas majoritariamente por células dendríticas e agregados de células B, também depende da microbiota (14). Por conseguinte, múltiplas populações múltiplas de células imunes intestinais necessitam da microbiota para o seu desenvolvimento e função.

A ausência de uma microbiota também leva a vários defeitos extra intestinais, incluindo a redução do número de células T CD4+ no baço e níveis reduzidos de anticorpos sistêmicos, o que sugere que a microbiota é capaz de moldar a imunidade sistêmica (15-17). Para além do desenvolvimento, a microbiota também influencia aspectos funcionais da imunidade intestinal e sistêmica, incluindo a eliminação de agentes patogênicos. Os ratos sem germes são mais susceptíveis a agentes infecciosos como *Shigella flexneri*, *Bacillus anthracis* e *Leishmania* (18).

O peptidoglicano da microbiota aumenta a citotoxicidade dos neutrófilos após infecções sistêmicas por *Streptococcus pneumoniae* e *Staphylococcus aureus* (19). Durante o desafio com *Listeria monocytogenes*, os ratos sem germes apresentaram infecções bacterianas no fígado, baço e cavidade peritoneal (20). Além disso, o tráfico de linfócitos T para a cavidade peritoneal em resposta à infeção por *Listeria* é prejudicada em ratos sem germes (20). As contribuições da microbiota para o desenvolvimento e função do sistema imune parecem ser fundamentais. Um sistema imune mais robusto, equipado com um arsenal diversificado de células e moléculas, é mais capaz de combater patógenos microbianos e, por fim, proporciona uma residência mais saudável para as bactérias comensais. Esta visão implica que os mecanismos do hospedeiro e a microbiota podem ter evoluído para colaborar contra agentes infecciosos. De facto, vários relatórios mostram uma relação antagônica entre os agentes patogênicos e a microbiota. Por exemplo, *Salmonella* desencadeia a inflamação intestinal, o que reduz o número e a diversidade da microbiota – um processo que promove a infeção bacteriana (21).

A depleção da microbiota diminui as respostas imunes intestinais que ajudam a controlar a infeção entérica por *Citrobacter rodentium* e *Campylobacter jejuni* (22). Dado o papel da microbiota na função do sistema imune, as capacidades imunomoduladoras da microbiota podem oferecer novos caminhos para o desenvolvimento de terapias antimicrobianas para doenças infecciosas.

Como a microbiota fornece sinais para instruir a diferenciação das células T reguladoras periféricas?

Embora muitos tipos de células sejam influenciados pela microbiota, concentramo-nos aqui no papel emergente da microbiota na diferenciação de células T CD4⁺ efetoras. Após o desenvolvimento de linhagens no timo, as células T CD4⁺ naïve (inativas ou que nunca se encontraram com o antígeno) entram na periferia, onde sentem sinais ambientais que instruem a sua maturação e função. Durante uma infecção, os sinais microbianos e do hospedeiro fornecem pistas para as células T CD4⁺ naïve induzirem a sua diferenciação em vários subgrupos pró e anti-inflamatórios. Por exemplo, a infecção por agentes patogênicos intracelulares conduz ao desenvolvimento de células T helper 1 (TH1), enquanto os agentes patogênicos extracelulares induzem a diferenciação dos subgrupos TH2 e TH17 (23). Estas células pró-inflamatórias coordenam muitos aspectos da resposta imune inata e adaptativa para eliminar os invasores microbianos.

As células T CD4⁺ também podem adotar um fenótipo anti-inflamatório. As células T reguladoras (Tregs) controlam a ativação indesejada do sistema imune e atenuam a inflamação após uma infecção microbiana. A expressão do fator de transcrição específico das células Treg, Foxp3 (forkhead box P3) induz fenótipos e funções reguladoras nas células T CD4⁺ (24).

As células T Foxp3⁺ desenvolvem-se no timo logo após o nascimento, e a deleção ou depleção de células T Foxp3⁺ leva a uma doença linfoproliferativa grave em múltiplos órgãos e autoimunidade (24).

Para além das células T CD4⁺Foxp3⁺ derivadas do timo (Tregs "naturais"), vários subconjuntos (Tregs) podem ser gerados no intestino a partir de células T naïve (Tregs "induzíveis"), algumas das quais produzem a citocina anti-inflamatória interleucina-10 (IL-10) (25-28). Além disso, bactérias intestinais podem estar criticamente envolvidas na diferenciação de alguns subconjuntos de Tregs intestinais (29-31). Por conseguinte, várias bactérias comensais (por exemplo, *Bifidobacteria infantis*, *Faecalibacterium prausnitzii*) têm demonstrado induzir Foxp3⁺ Tregs e a produção de IL-10 no intestino (32, 33).

Os membros do género *Bacteroides* são proeminentes no trato gastrointestinal dos mamíferos e são também potentes estimuladores do sistema imune da mucosa dos mamíferos (34). O microrganismo intestinal *Bacteroides fragilis* surgiu como um sistema modelo para o estudo da simbiose imune-bacteriana. Durante a colonização de ratos com *B. fragilis*, a molécula bacteriana polissacarídeo A (PSA) dirige o desenvolvimento celular e físico do sistema do imune (16). Para além disso, a *B. fragilis* é capaz de prevenir a patologia intestinal em dois modelos independentes de colite experimental de uma forma dependente do PSA (35). Ademais, em modelos de colite experimental em ratos, o tratamento oral de ratos com PSA purificado protege contra a perda de peso, diminui a expressão de citocinas pró-inflamatórias no intestino e inibe a infiltração de linfócitos que está associada à doença (35). Os efeitos protetores do PSA foram provavelmente mediados pela produção de IL-10 pelas células T CD4⁺, porque os linfócitos T CD4⁺ dos nódulos linfáticos mesentéricos de ratos tratados com PSA produziram quantidades elevadas de IL-10. As células T CD4⁺ deficientes em IL-10 aboliram os efeitos protetores do PSA, em modelos de colite. Estes estudos identificam o PSA como uma molécula microbiana potencial e benéfica que suprime a patologia no hospedeiro (colite) provocada pela inflamação.

Não se chegou a um consenso sobre se as células Treg Foxp3⁺, nos tecidos intestinais de ratos sem germes, são defeituosas (36-40); no entanto, a produção de IL-10 é reduzida no GALT de

animais isentos de germes (13, 36, 41). As células Foxp3⁺ Treg Foxp3⁺ no cólon de ratos sem germes apresentam expressão reduzida de IL-10, e a monoclonização com bactérias produtoras de PSA (mas não com *B. fragilis* deficientes em PSA) restaura a expressão de IL-10 (42). O PSA aumenta a expressão de Foxp3 nas células Treg e a colonização de animais sem germes com *B. fragilis* aumenta a atividade supressora das Tregs in vitro de uma forma dependente do PSA (42). Em conclusão, o PSA protege e cura os animais da colite experimental através da indução de células Treg Foxp3⁺ e da produção de IL-10 (42).

Recentemente, foi demonstrado que um conjunto definido de cepas de *Clostridium* induzem Tregs Foxp3⁺ que produzem IL-10 no cólon e protegem os animais da colite (43). Estes resultados implicam que a diferenciação ótima das células Treg Foxp3⁺ no cólon requer sinais da microbiota e do genoma do hospedeiro. Também sugerem que bactérias comensais específicas podem ter evoluído para promover a diferenciação das células Treg no intestino para gerar ativamente a tolerância da mucosa. Se validados na doença humana, estes resultados podem desenvolver as terapias probióticas para a colite, baseadas na indução de Tregs por microrganismos.

Como a microbiota instrui a diferenciação das células T Helper?

Embora tenha sido demonstrado que a microbiota afeta o equilíbrio TH1-TH2 nos compartimentos imunitários sistêmicos (44), os estudos ainda não observaram os efeitos microbianos simbióticos nas células TH1 ou TH2, nas superfícies da mucosa. Em contraste, o desenvolvimento de células TH17 no intestino é especificamente afetado por bactérias comensais (45). Os ratos sem germes são deficientes na produção de IL-17 de células T CD4⁺ (a citocina de referência das células TH17) da lâmina própria do intestino delgado (39). Apenas um pequeno defeito foi observado para as células T $\gamma\delta$ (gd), o que sugere que a falta de células TH17 não se deveu a uma deficiência global na ativação imunitária e que as características específicas da resposta imune são sensíveis à microbiota. Um mecanismo de diferenciação das células intestinais TH17 pode ser a produção de adenosina 5'-trifosfato (ATP) na lâmina própria por bactérias comensais, o que leva à produção de citocinas indutoras de TH17 por células residentes da lâmina própria (46). Os animais sem germes apresentam uma redução nas quantidades de ATP fecal, e o tratamento de ratos com um análogo de ATP não hidrolisável aumentou o número de células TH17 intestinais (46).

Nem todas as espécies bacterianas da microbiota são semelhantes na sua capacidade de promover respostas não patogênicas das células T durante a colonização normal de animais. Dos numerosos filótipos bacterianos que constituem a microbiota normal dos ratos, apenas as bactérias filamentosas segmentadas (SFBs) têm demonstraram dirigir o desenvolvimento das células T auxiliares intestinais.

Um papel para as SFBs foi identificado através da reconstituição da microbiota intestinal de ratos sem germes com vários subconjuntos de consórcios bacterianos e medição da produção de citocinas, nos tecidos da mucosa intestinal (41). Bactérias Filamentosas Segmentadas (SFBs), que são conhecidas por aderirem firmemente à mucosa intestinal (e às placas de Peyer do íleo), induziram o desenvolvimento de células T helper na lâmina própria e em agregados celulares das Placas de Peyer. Esta atividade foi muito reduzida mesmo quando grupos muito complexos de bactérias foram testados com a ausência de SFBs.

Em alguns estudos, SFBs foram capazes de restaurar a população de TH17 em ratos sem germes ou deficientes em TH17 (47). A análise da expressão dos genes mostrou que SFBs induzem um

espectro de respostas imunes intestinais, incluindo a produção de citocinas e quimiocinas, peptídeos antimicrobianos e amiloide sérico A (SAA), que in vitro demonstraram a capacidade de ativar a diferenciação de células TH17 (47). A colonização por SFB protegeu os animais da infecção intestinal com *C. rodentium*, um agente bacteriano patogênico dos animais que provoca uma inflamação intestinal aguda semelhante à causada por *Escherichia coli* enteropatogênica em humanos (47).

Assim, os SFBs comensais induzem uma resposta inflamatória tônica (ou controlada) no intestino através do desenvolvimento de células TH17 que não causa patologia e é protetora contra a infecção com bactérias patogênicas. Estes novos estudos baseiam-se em investigações efetuadas há várias décadas, que mostraram que os SFBs promovem o desenvolvimento do centro germinal, respostas de imunoglobulina A da mucosa e o recrutamento de linfócitos intra-epiteliais (48-50). Coletivamente, parece que apenas um determinado particular de bactérias da microbiota intestinal influencia diretamente as respostas imunitárias TH17, durante a colonização.

As doenças humanas não infecciosas são influenciadas pela Microbiota?

Numerosas doenças autoimunes resultam da desregulação do sistema imunitário adaptativo. A incidência de doenças autoimunes como a esclerose múltipla (EM), diabetes tipo 1 (T1D) e artrite reumatoide (AR) estão a aumentar rapidamente nas sociedades ocidentais, o que sugere alterações nos fatores ambientais que regulam o sistema imune adaptativo. Como reconhecimento do potencial imunomodulador das bactérias comensais, nós e outros pesquisadores propusemos que mudanças no estilo de vida causaram uma alteração fundamental na nossa associação com o mundo microbiano (51, 52). Dietas alteradas, uso generalizado de antibióticos, e outros fatores sociais nos países desenvolvidos podem resultar numa mudança não natural na composição da comunidade de uma microbiota "saudável", levando a uma microbiota alterada conhecida como disbiose. Se a disbiose causa alguma doença humana ainda não está comprovado...; no entanto, as provas em ratos sugerem que a disbiose pode afetar a autoimunidade alterando o equilíbrio entre membros toleragênicos e inflamatórios da microbiota (**Fig. 2**).

O polissacarídeo A (PSA) de *B. fragilis*, anteriormente demonstrado para tratar a colite experimental no intestino, também é capaz de prevenir e curar a encefalomielite autoimune experimental (EAE), em um modelo animal de esclerose múltipla (53). O tratamento oral de animais com PSA reduziu o desenvolvimento de células TH17 e aumentou o número de células Treg no sistema nervoso central (SNC).

Além disso, os animais sem germes apresentam um número reduzido de células TH17 no baço e na espinal medula, e não desenvolvem AR ou EAE (inflamação nas articulações e no SNC, respectivamente) (54, 55). As respostas inflamatórias tanto na AR como na EAE são promovidas pelas células TH17 e evitadas pelas Tregs, o que sugere que os efeitos das bactérias intestinais no sistema imune adaptativo provavelmente se estendem para além do trato gastrointestinal para influenciar doenças autoimunes que aparentemente não são relacionadas com infecções microbianas.

A razão pela qual apenas bactérias comensais específicas induzem a diferenciação de células TH17 ainda não é claro. As respostas TH17 são críticas nas superfícies das mucosas para controlar infecções por agentes patogênicos extracelulares. A produção de IL-17 recruta

neutrófilos para o local da infecção e induz a expressão de peptídeos antimicrobianos e outros mediadores da imunidade. (...) SFBs induzem a diferenciação de células TH17 e medeiam um estado de "inflamação controlada" que prepara o sistema gastrointestinal para agir sobre um agente patogênico invasor. Os SFBs não são patogênicos e colonizam os animais como simbioses, e, portanto, a indução de TH17 pode levar a respostas imunes mais intensas que protegem contra agentes infecciosos agudos (como o *C. rodentium*). Para além deste resultado benéfico, parece que a colonização por SFB também leva a efeitos adversos. As células TH1 e TH17 do sistema imune adaptativo promovem a autoimunidade. Como resultado, os micróbios que estimulam o desenvolvimento de células T helper podem (inadvertidamente) também aumentar a reatividade imunitária inerente do hospedeiro, podendo potencialmente levar a patologias destrutivas para o hospedeiro mediadas pelo sistema imune adaptativo. Esta noção é apoiada pelo papel dos SFBs na promoção da AR e EAE durante modelos animais induzidos, ambos envolvendo inflamação promovida pelas células TH17 (54, 55).

O aumento da AR e EAE por SFBs estabelece que a microbiota pode influenciar negativamente a doença autoimune fora do intestino. Os SFBs podem colonizar animais saudáveis sem causar doenças; no entanto, quando o hospedeiro está imunocomprometido ou sob condições inflamatórias, os SFBs podem ser prejudiciais.

Propõe-se que certos micróbios, como os SFBs, que podem coexistir pacificamente com um hospedeiro saudável, mas que ainda mantêm um potencial patogênico (56) ...esses microrganismos comensais induzem ao desenvolvimento de camadas de defesa da mucosa enquanto promove o efeito secundário indesejado de algumas doenças autoimunes. A importância dos microrganismos indutores de células TH17 (como os SFB) em modelos animais de autoimunidade ainda não foi estabelecida; existem algumas ressalvas, tais como o fato de os animais desprovidos de SFBs podem desenvolver doenças autoimunes. Além disso, ainda não foi determinado como a microbiota pode contribuir para a autoimunidade humana. A colonização de animais por SFBs, no entanto, fornece um modelo para testar conceitos que ligam bactérias intestinais específicas e doenças imunitárias não intestinais. A identificação de moléculas bacterianas necessárias para que as SFBs para induzir respostas de células TH17 pode revelar por que razão este micro-organismo específico é capaz de promover o desenvolvimento de células T pró-inflamatórias (...)

As doenças autoimunes, como a esclerose múltipla, o T1D e a RA estão associadas a um espectro de polimorfismos genéticos, como demonstrado por estudos recentes de associação do genoma. Dado que as taxas de concordância para a doença entre gêmeos monozigóticos é de 20 a 40% em média, os fatores ambientais são cruciais para a manifestação dos sintomas (57).

Prevedemos que a autoimunidade possa resultar da combinação de um genoma humano alterado e de um microbioma alterado (**Fig. 2**). Os doentes com autoimunidade têm provavelmente um perfil genético que os predispõe à auto reatividade e, em alguns, certas bactérias intestinais podem promover a doença ativando o sistema imune adaptativo. Os potenciais tratamentos futuros para a autoimunidade podem incluir o tratamento da disbiose, porque enquanto o genoma humano é estático e intransigente à manipulação, o microbioma é conceivelmente mais suscetível a alterações terapêuticas. Compreender os mecanismos moleculares da forma como os micróbios simbióticos afetam as reações imunes aos antígenos próprios pode fornecer informações sobre as causas e potenciais curas para as doenças autoimunes.

Conclusão: Existem evidências de que da relação da microbiota no desenvolvimento de doenças auto-imunes, assim, há perspectivas de se utilizar a microbiota para induzir tolerância através das células Treg, proporcionando novos tratamentos para a autoimunidade, corrigindo os desequilíbrios imunológicos encontrados no sistema imune adaptativo. Finalmente, pelo fato de albergarmos 10 vezes mais células bacterianas do que células humanas, explorações sobre a forma como o microbiota pode ter influenciado a evolução da imunidade adaptativa podem redefinir a forma como vemos o nosso "eu microbiano".

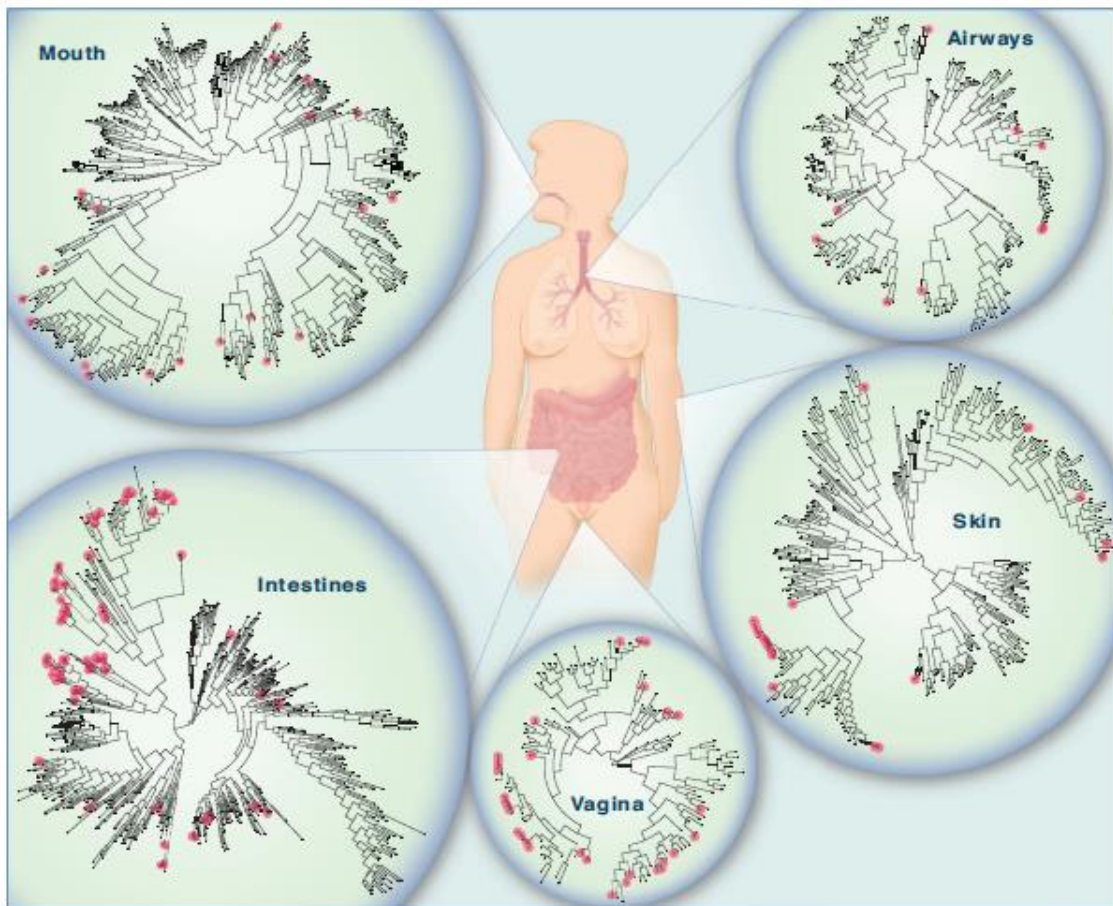


Fig. 1. O microbioma de várias localizações anatômicas do corpo humano. Numerosas espécies bacterianas colonizam a cavidade bucal, as vias respiratórias superiores, a pele, a mucosa vaginal e o trato intestinal dos seres humanos. As árvores filogenéticas mostram a especiação de clados bacterianos a partir de antepassados comuns em cada local anatômico. Embora as comunidades em diferentes regiões do corpo compartilhem semelhanças, cada uma delas tem uma "impressão digital" única e específica do local composta por muitos microrganismos distintos. Cada local tem um nível muito elevado de diversidade, como mostram as linhas individuais nos dendrogramas. Os dados são do Projeto Microbioma Humano, do NIH (National Institutes of Health); os círculos representam espécies bacterianas cujas seqüências são conhecidas.

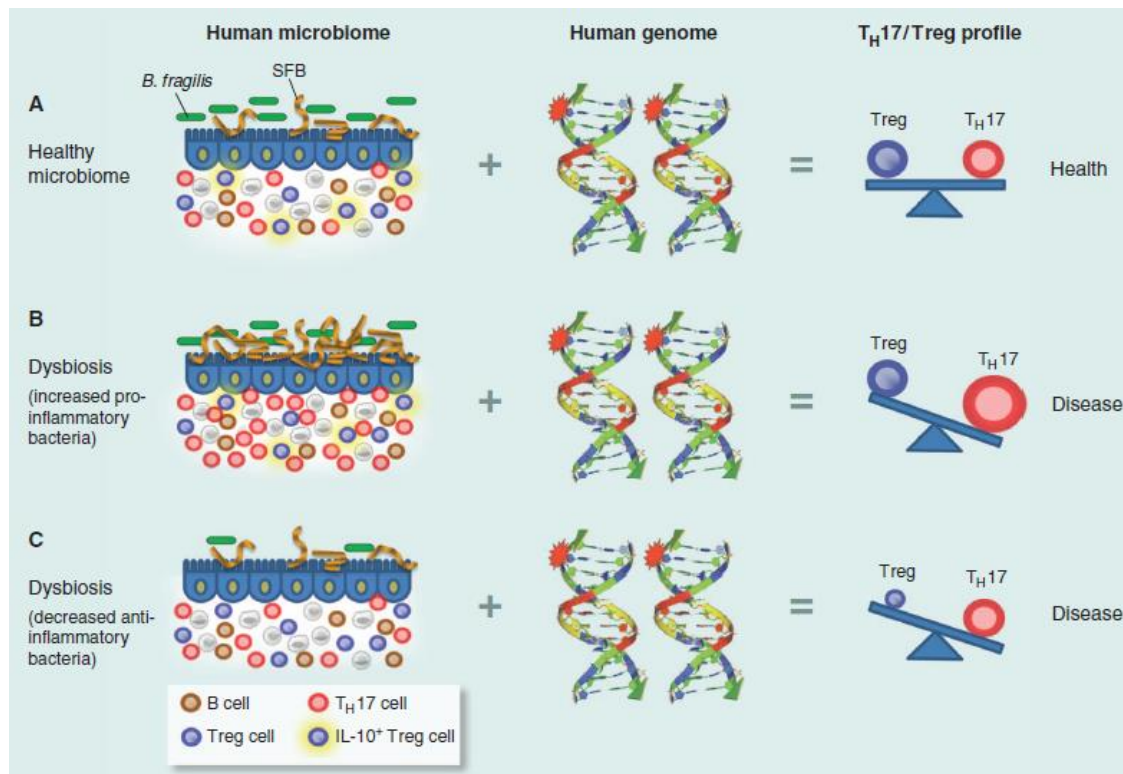


Fig. 2. Como o microbioma e o genoma humano contribuem para a doença inflamatória. Num modelo simplificado, a composição da comunidade do microbioma humano ajuda a moldar o equilíbrio entre as células T reguladoras (Treg) e células T pró-inflamatórias (TH17). As moléculas produzidas por uma determinada rede de microbioma trabalham com as moléculas produzidas pelo genoma humano para determinar este equilíbrio. (A) Num microbioma saudável, existe uma proporção óptima de organismos pró e anti-inflamatórios (aqui representados por SFBs e *B. fragilis*), que fornecem sinais para o sistema imune em desenvolvimento (controlado pelo genoma do hospedeiro), levando a um equilíbrio entre as atividades das células Treg e TH17. Neste contexto, o genoma do hospedeiro pode conter mutações "autoimunes específicas" (representadas pelas estrelas), mas mesmo assim, a doença autoimune não se desenvolve. (B e C) Os genomas de pacientes doentes com esclerose múltipla, diabetes tipo I, artrite reumatoide e doença de Crohn contém um espectro de variantes que estão ligadas à doença, por estudos de associação do genoma [revisado em (63)]. As influências ambientais, no entanto, são fatores de risco em todas estas doenças. A composição alterada da comunidade do microbioma devido ao estilo de vida, conhecido como disbiose, pode representar este componente modificador da doença. Um aumento de microrganismos pró-inflamatórios (por exemplo, SFBs em modelos animais) pode promover o aumento da atividade das células TH17 e, assim, predispor as pessoas geneticamente susceptíveis à autoimunidade mediada por TH17 (B). Alternativamente, uma diminuição ou ausência de microrganismos anti-inflamatórios - por exemplo, *B. fragilis* em modelos animais - pode levar a um subdesenvolvimento dos subconjuntos de células Treg (C). O desequilíbrio entre as células TH17 e as Tregs leva, em última análise, à autoimunidade.

Para ler o artigo na íntegra ou visualizar as 64 referências citadas, [acesse o artigo original](#).

Tradução para fins educacionais.

Lee YK, Mazmanian SK. Has the microbiota played a critical role in the evolution of the adaptive immune system? *Science*. 2010 Dec 24;330(6012):1768-73. doi: 10.1126/science.1195568. PMID: 21205662; PMCID: PMC3159383.