

# **A nutrição regula a imunidade inata na saúde e na doença**

Samuel Philip Nobs, Niv Zmora and Eran Elinav

## **Resumo**

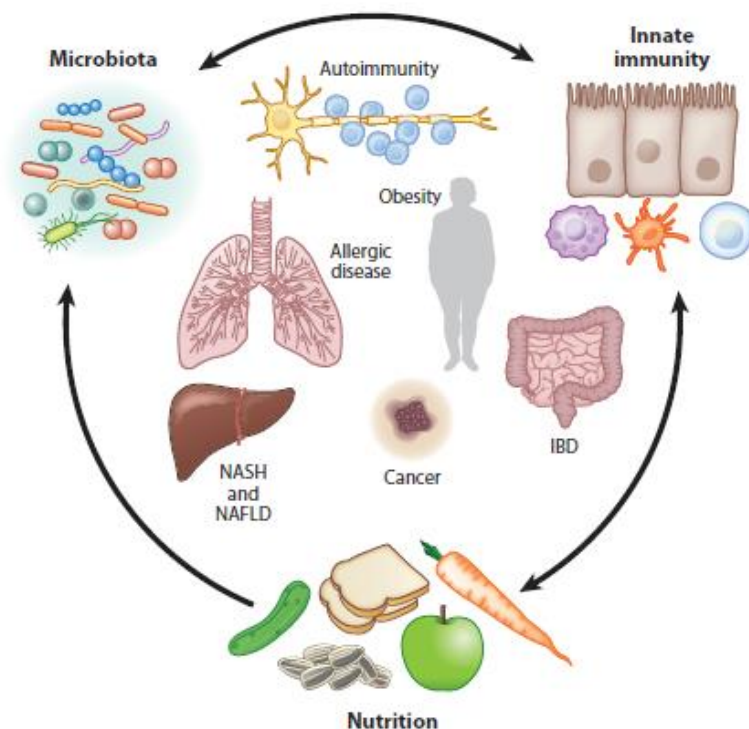
O teor e a quantidade dos nutrientes são considerados reguladores-chave da saúde humana e de uma variedade de doenças e envolvem interações complexas com o sistema imune da mucosa intestinal. Em particular, o sistema imune inato está a emergir como um importante centro de sinalização que modula a resposta aos sinais nutricionais, em parte através da sinalização produzida pela microbiota intestinal. Nesta revisão, elucidamos as provas emergentes de que as interações entre a imunidade inata e a dieta afetam a saúde e as doenças metabólicas humanas, incluindo doenças cardiometabólicas, doenças alérgicas, doenças autoimunes, infecções e câncer. Além disso, discutimos os potenciais efeitos moduladores da microbiota intestinal nas interações entre o sistema imune e a nutrição na saúde e na doença. Finalmente, identificamos as principais questões-chave e os desafios para compreender de forma abrangente a intersecção entre a nutrição e a imunidade inata e o modo como potenciais terapêuticos nutricionais, imunológicas e microbianas podem ser desenvolvidas de forma promissora.

## **Palavras-chave**

nutrição, imunidade inata, microbiota, microbioma

## **1. INTRODUÇÃO**

A nutrição tem um impacto profundo na saúde humana, uma vez que o conteúdo, a natureza e o momento do consumo de nutrientes específicos estão relacionados com a saúde metabólica e imunológica e com o desenvolvimento de doenças humanas importantes, incluindo a síndrome metabólica, a autoimunidade e o câncer. Os mecanismos inflamatórios que compõem a imunidade inata são fortemente influenciados pela nutrição, e esta interação, quando perturbada, pode afetar profundamente o desenvolvimento de doenças. Nesta revisão, discutimos a forma como o sistema imune, a nutrição e outros centros de sinalização, como a microbiota, interagem a nível molecular para orquestrar a homeostase metabólica e imunológica, e como as interações alteradas entre a nutrição e o sistema imune contribuem para o desenvolvimento e progressão da doença (Figura 1).



**Figura 1.** A interação entre a nutrição, o microbioma e a imunidade inata regula muitas doenças multifatoriais, incluindo doenças autoimunes, cânceres, doenças alérgicas e obesidade. Abreviaturas: IBD, doença inflamatória intestinal; NAFLD, doença hepática gordurosa não alcoólica; NASH, esteato-hepatite não alcoólica.

## 2. IMUNIDADE E DOENÇAS METABÓLICAS

Os distúrbios metabólicos resultantes da desnutrição, ou de excessos, deficiências ou desequilíbrios nos alimentos ou nutrientes específicos, têm vindo a aumentar continuamente em termos de prevalência global e atingiram proporções epidêmicas. Estima-se que mais de 1,9 mil milhões de adultos tenham excesso de peso ou seja são obesos, enquanto 462 milhões estão abaixo do peso (216). Estas aberrações dão origem a uma série de doenças não transmissíveis e constituem a principal causa de morbilidade e mortalidade a nível mundial. É importante notar que tanto a imunidade inata e o metabolismo são cruciais para a sobrevivência e desenvolveram-se de forma interdependente ao longo da evolução. Um grande número de investigações efetuadas na última década demonstrou que os nutrientes atuam no sistema imune inato do hospedeiro para promover ou inibir a inflamação, controlando assim a homeostase energética e inflamação, e orquestrando a saúde e as doenças metabólicas.

A intersecção entre a dieta e a imunidade inata ocorre na barreira da mucosa intestinal, nos fatores do hospedeiro segregados localmente, células imunes e não imunes residentes no intestino e tecidos metabolicamente ativos extra intestinais, entre outros níveis, que são abordados na secção 2.1.3. Além disso, uma microbiota intestinal tem sido considerada como mediadora imuno-metabólica. A microbiota intestinal é composta por mais de trilhões de microrganismos que ocupam o trato gastrointestinal e que têm a capacidade de aumentar ou diminuir a extração de energia dos nutrientes ou alterar a

sinalização metabólica e a inflamação. Por exemplo, os macros e micronutrientes da dieta alteram a estrutura (121) e a função dos leucócitos (28), e a ativação leucócitos exerce alterações metabólicas a nível celular (designadas por imunometabolismo; no entanto, estes tópicos estão para além do âmbito deste artigo e são descritos em outras publicações (103, 175).

## 2.1. Síndrome metabólica

A síndrome metabólica (também designada por doença cardiometabólica) compreende um grupo de doenças estreitamente relacionadas, incluindo a obesidade, a intolerância à glicose que culmina em diabetes mellitus na idade adulta, a hipercolesterolemia, a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e a hipertensão,

Estas doenças ocorrem frequentemente em conjunto, são consideradas fatores de risco umas das outras e estão associadas a conjuntos semelhantes de fatores genéticos e fatores de risco ambientais. Coletivamente, reconhece-se cada vez mais que a síndrome metabólica e processos imunes em desequilíbrio contribuem para o seu desenvolvimento de doenças cardiovasculares, neurodegenerativas e neoplásicas. De acordo com a **teoria do gene parcimonioso**, a perpetuação dos genes associados à obesidade e à resistência à insulina conferiu uma vantagem de sobrevivência nos tempos pré-históricos, quando o armazenamento de energia e a acumulação de gordura eram essenciais durante períodos de fome prolongada. Muitos destes genes são expressos por células imunes e estão relacionados com a inflamação, uma vez que o aumento dos níveis de glicose no sangue fornece energia ao sistema imune para combater infecções e fatores de estresse importantes (100). Por exemplo, a IkappaB kinase beta (IKK- $\beta$ ), um mediador-chave das respostas inflamatórias através da ativação do fator nuclear kappa (NF- $\kappa$ B), é também um fator de resistência à insulina (1).

Nos tempos modernos, contudo, uma inflamação crônica de baixa intensidade (denominada inflamação metabólica) derivada de dietas industrializadas, habitualmente consumidas pelas sociedades é inadequada e resulta frequentemente no desenvolvimento da síndrome metabólica ou para os seus componentes patológicos.

As dietas ocidentais caracterizadas pela ingestão de produtos ricos em gordura e açúcar, geralmente alimentos processados e de baixa quantidade de fibras e o seu impacto na imunidade inata e no metabolismo será discutido nas Secções 2.3 e 3-5 (Figura 2).

**2.1.1. Monossacarídeos.** Níveis elevados de glicose no sangue (hiperglicemia) desencadeiam a glicosilação não enzimática de proteínas e lipídios, criando produtos finais glicosilados avançados (AGEs). Estes compostos ativam o receptor de reconhecimento de padrões RAGE (receptor para produtos finais glicosilados avançados), que ativa o NF- $\kappa$ B e as quinases de estresse e induz a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS). Estas últimas estimulam a proteína 3 que contém os domínios NACHT, LRR e PYD (NLRP3) para produzir interleucina 1 beta (IL-1 $\beta$ ) e citocinas pró-inflamatórias (38). Além disso, a hiperglicemia induzida por vários mecanismos provocou uma ruptura da barreira intestinal, alterando a integridade das junções estreitas e aderentes e reprogramando a expressão gênica de células epiteliais intestinais (181).

A alimentação com frutose também aumentou a permeabilidade duodenal em ratos, o que, por sua vez, promoveu a translocação de componentes bacterianos intestinais, levando a níveis mais elevados de expressão de vários receptores do tipo Toll (TLRs), indução de vias pró-inflamatórias e aumento do número de macrófagos no fígado (203).

**2.1.2. Ácidos graxos.** O efeito dos ácidos graxos no sistema imune inato varia em função da base da sua estrutura molecular. Os ácidos graxos saturados (SFA), que se encontram habitualmente em produtos de gordura animal, como os produtos lácteos integrais e as carnes gordas provocam inflamação e resistência à insulina, em consonância com a sua elevada abundância na fração lipídica A do lipopolissacarídeo (LPS).

Por outro lado, os ácidos graxos insaturados, presentes nos óleos de oliva e vegetais, nos frutos secos e nos abacates, possuem propriedades anti-inflamatórias, que são metabolicamente benéficas (102). Níveis elevados de ácidos graxos saturados induziram a inflamação e reduziram a sensibilidade à insulina em roedores (69, 145).

Os mecanismos propostos que ligam os ácidos graxos à ativação do sistema imune inato são múltiplos. Esses ácidos graxos saturados ativam respostas pró-inflamatórias nos macrófagos através de TLR2, TLR4 e cjun-N-terminal kinase (JNK) (132, 161). Por conseguinte, os ratos deficientes em TLR4 foram protegidos contra a resistência à insulina mediada por uma dieta rica em ácidos graxos saturados (HFD) (159, 165). Do mesmo modo, os ratos que possuíam uma deleção de JNK específica para macrófagos e alimentados com uma dieta rica em ácidos graxos saturados exibiram uma maior sensibilidade à insulina, redução da infiltração de macrófagos nos tecidos e supressão da polarização de macrófagos pró-inflamatórios M1 (66). Embora não esteja totalmente elucidado, a evidência aponta para um mecanismo indireto pelo qual os ácidos graxos saturados (SFAs) ativam TLR4 (98, 161), incluindo a ligação de ácidos graxos saturados (SFAs) a um correceptor TLR (164), ativando TLR4 através da regulação da dimerização do receptor (215), ou estimulando a libertação de sinais inflamatórios não infecciosos.

(...) os ácidos graxos saturados (SFAs) podem promover a libertação de citocinas pró-inflamatórias e a resistência à insulina através da ativação do inflamassoma NLRP3 (211), que pode ser parcialmente mediada pelo aumento dos níveis de ceramida intracelular (197). Como tal, os ratos deficientes em NLRP3 foram protegidos contra a obesidade induzida pela dieta rica em ácido graxo saturado (HFD) (176). Por outro lado, a ativação do NLRP1 demonstrou ser metabolicamente benéfica, uma vez que os ratos deficientes em NLRP1 apresentavam uma obesidade exacerbada e características da síndrome metabólica (126). Além disso, um estudo recente sugeriu que uma dieta ocidental caracterizada por um elevado teor de gordura poderia ativar a reprogramação epigenética nas células mielóides, o que melhorou as respostas imunes aos TLRs e não se inverteu após a mudança para uma alimentação normal, indicando que os ácidos graxos podem induzir a memória imune inata (25).

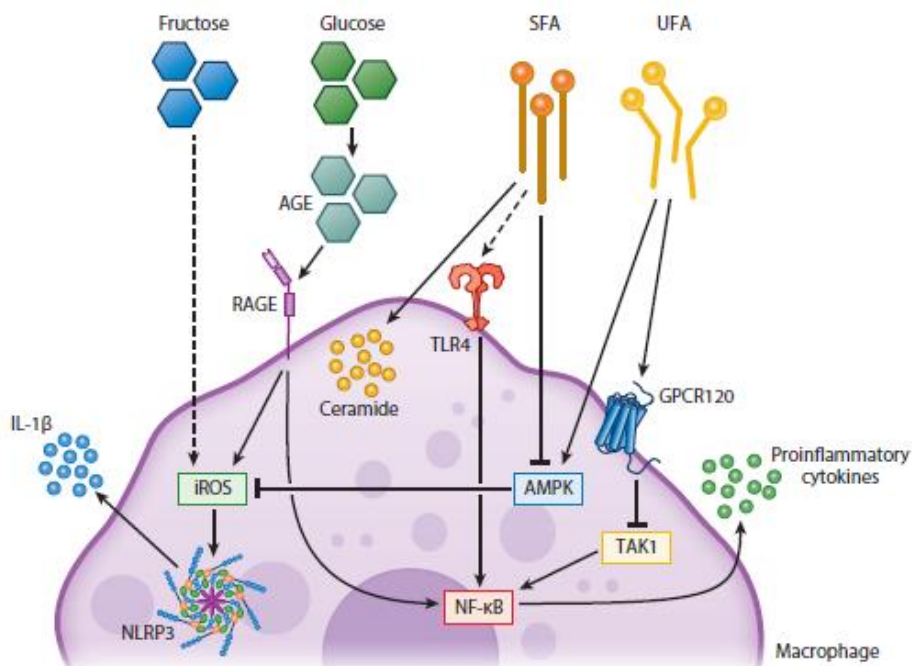
Ao contrário dos ácidos graxos saturados (AGS), os ácidos graxos insaturados atenuam a inflamação. A substituição de ácidos graxos saturados (SFAs) por ácidos graxos monoinsaturados em ratos alimentados com HFD melhorou a sensibilidade à insulina através da inibição da ativação do inflamassoma NLRP3 (53).

Os ácidos graxos polinsaturados ómega 3 (PUFAs) diminuem a quimiotaxia dos macrófagos e deslocam os macrófagos para um estado de polarização anti-inflamatória estimulando o receptor 120 acoplado à proteína G (GPCR120), que subsequentemente resulta na inativação da quinase 1 ativada pelo fator de crescimento transformador beta (TAK1) e inibição da IKK- $\beta$ /NF- $\kappa$ B e das vias de sinalização JNK/proteína ativadora 1 (AP1) (138).

Além disso, os ácidos graxos ómega-3 inibiram a ativação do inflamassoma NLRP3 e atenuaram resistência à insulina induzida pela dieta rica em ácidos graxos saturados (HFD), esteatose hepática e hipertrofia dos adipócitos (222), e os seus metabólitos, protectinas e resolvinas, apresentaram ações anti-inflamatórias *in vitro* (6).

Assim sendo, ratos alimentados com uma dieta hiperlipídica suplementada com ácidos graxos ômega 3 mostraram uma diminuição da inflamação, uma sensibilidade à insulina e uma melhor tolerância à glicose (138).

Da mesma forma, os seres humanos que consomem ácidos graxos ômega 3 apresentaram uma melhoria em alguns marcadores inflamatórios e metabólicos (172, 186). De notar que, como as quantidades de ácidos graxos ômega 3 necessárias para exercer propriedades anti-inflamatórias podem ser excessivamente elevadas, uma abordagem alternativa seria a utilização de agonistas do GPCR120 que são metabolicamente eficazes em ratos (139).



**Figura 2.** Os monossacáridos e os ácidos graxos podem atuar diretamente sobre os macrófagos e modular duas vias principais, a via de sinalização TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B e a via de sinalização F- $\kappa$ B, conduzindo assim à inflamação metabólica e à resistência à insulina. A frutose e os AGEs aumentam a iNOS intracelular, que, por sua vez, ativa o inflamassoma NLRP3, desencadeando a secreção de IL-1 $\beta$ . A glicose também induz o NF- $\kappa$ B, que promove a produção de citocinas pró-inflamatórias. Os ácidos graxos saturados (SFAs) ativam indiretamente o TLR4 e o inflamassoma NLRP3 para promover a inflamação e são metabolizados em ceramida, que potencializa os efeitos pró-inflamatórios acima referidos. Os UFAs opõem-se a estas ações, inibindo o inflamassoma NLRP3 e a via NF- $\kappa$ B, exercendo assim um efeito anti-inflamatório e melhorando a inflamação metabólica. Abreviaturas: AGE, produto final glicado avançado; AMPK, proteína ativada por adenosina monofosfato; GPCR120, receptor 120 acoplado à proteína G; IL, interleucina; iNOS, óxido nítrico sintase induzida; iROS, espécies reativas de oxigênio induzidas; MyD88, resposta primária à diferenciação mieloide 88; NF- $\kappa$ B, fator nuclear kappa-light-chain-enhancer das células B ativadas; NLRP3, proteína 3 contendo domínios NACHT, LRR e PYD; RAGE, receptor para produto final glicado avançado; SFA, ácido graxo saturado; TAK1, quinase 1 ativada pelo fator de crescimento transformador beta; TLR4, receptor Toll-like 4; UFA, ácido graxo insaturado.

### 2.1.3. Envolvimento dos órgãos

O consumo de uma dieta rica em ácidos graxos saturados (HFD) provoca alterações estruturais e funcionais das células imunes inatas e dos seus mediadores em vários órgãos metabólicos (Figura 3). Embora a maioria dos estudos descreva as alterações induzidas pela dieta em conjunto com a obesidade e, por conseguinte, não consiga distinguir de forma fiável os efeitos da dieta à adiposidade, alguns estudos conseguiram com sucesso testar isoladamente os efeitos de uma dieta rica em ácido graxo saturado (HFD) como o único contribuinte para a modulação da imunidade inata. Por exemplo, endotoxemia de



baixa intensidade é ativada pouco depois de uma refeição rica em gordura ser consumida e não requer obesidade como pré-requisito (46).

**2.1.3.1. Tecido adiposo.** Os macrófagos desempenham um papel importante na inflamação do tecido adiposo induzida pela dieta.

A obesidade induzida por dieta rica em ácidos graxos saturados (HFD) em ratos foi associada ao recrutamento de macrófagos para o tecido adiposo e ativou uma mudança fenotípica para a polarização de macrófagos M1, aumentando assim a regulação positiva de genes pró-inflamatórios, tais como os que codificam o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e induzem a óxido nítrico sintase (iNOS), resultando em resistência à insulina (71, 109, 151, 209, 220).

Também foram documentadas alterações estruturais semelhantes no tecido adiposo subcutâneo humano (209).

O acúmulo de macrófagos no tecido adiposo sob uma dieta rica em ácidos graxos saturados (HFD) envolve maior concentração de substâncias quimiotáticas, como o ligante de quimiocina 2 (CCL2), uma vez que os ratos sem CCL2 ou sem receptor de quimiocina 2 (CCR2) mostraram um recrutamento reduzido de macrófagos para o tecido adiposo branco epididimal (110), embora outros estudos não tenham conseguido reproduzir este resultado (75, 84). Outros quimiotáticos sugeridos para mediar a resistência à insulina em ratos com obesidade induzida por uma dieta rica em ácidos graxos saturados (HFD) incluem o leucotrieno B4 (106), galectina-3 (105) e semaforina 3E (166). Da mesma forma, a expressão de netrina-1, um quimiotático expresso pelo tecido adiposo de humanos e ratos com obesidade, foi induzida em macrófagos *in vitro* pelo SFA palmitato (154).

As células linfoides inatas (ILCs) são classificadas em três grupos principais (tipos 1-3) com base nos seus fatores de transcrição expressos, marcadores de superfície celular e repertório de citocinas. As populações de ILC1 no tecido adiposo do rato aumentam pouco depois do início da dieta rica em ácidos graxos saturados (HFD), mesmo antes do aumento de peso (9).

Estas células, por sua vez, produzem interferon gama (IFN- $\gamma$ ) para impulsionar a polarização pró-inflamatória dos macrófagos pró-inflamatórios, conduzindo assim à resistência à insulina (143). No entanto, quando a obesidade se desenvolve, a alimentação prolongada com dieta rica em ácidos graxos saturados (HFD) (12 semanas a 8 meses) está associada a uma diminuição das proporções das populações de ILC1 populações. Da mesma forma, os humanos com obesidade apresentam uma frequência mais baixa de ILC1 no seu tecido adiposo (9). No entanto, a frequência de ILC2s no tecido adiposo branco diminuiu em humanos com obesidade e em ratos que consomem uma dieta rica em ácidos graxos saturados (HFD).

A manutenção de ILC2s no tecido adiposo em ratos foi dependente da interleucina 33 (IL-33), e este eixo promoveu a formação de adipócitos através da produção de peptídeos de metionina-encefalina (13). O impacto das ILC2s no metabolismo varia de acordo com a sua localização anatômica, uma vez que as ILC2 no intestino delgado promovem a obesidade (160).

As células natural killer (NK) também aumentam em abundância no tecido adiposo de humanos com obesidade (141) e em ratos alimentados com dieta rica em ácidos graxos saturados (HFD) (212), um processo que depende da IL-6 e do transdutor e ativador de sinal de transcrição 3 (Stat3) (183). As células NK produzem IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ , que promovem a inflamação, e de fato sua deleção em camundongos alimentados com dieta rica em ácidos graxos saturados (HFD) levou à diminuição do acúmulo de macrófagos

pró-inflamatórios no tecido adiposo epididimal e normalização da glicose na tolerância à insulina (101, 142).

Outras populações de células imunes inatas que se infiltram no tecido adiposo e estão associadas imunometabolismo incluem os mastócitos, que aumentam em ratos alimentados com dieta rica em ácidos graxos saturados (HFD) (107) e os humanos com obesidade ou diabetes mellitus tipo 2 (T2DM) (37, 107). Os neutrófilos acumulam-se no tecido adiposo intra-abdominal em ratos no início da alimentação HFD.

Por outro lado, os eosinófilos do tecido adiposo sustentam os macrófagos M2 alternativamente ativados numa via mediada por IL-4/IL-13, e os ratos sem eosinófilos desenvolvem aumento da gordura corporal, tolerância à glicose diminuída e resistência à insulina quando alimentados com uma dieta rica em ácidos graxos saturados (HFD) (217). As células T natural killer invariantes (NKT) também estão negativamente correlacionadas com o grau de obesidade em humanos e ratos (76, 112). São susceptíveis de diminuir no tecido adiposo em resposta à alimentação rica em dieta rica em ácidos graxos saturados e aumentam quando essa dieta é interrompida (111), embora outras observações mostrem evidências contraditórias (218).

### 2.1.3.2. Fígado.

Uma dieta ocidental rica em gordura e açúcar induz uma assinatura inflamatória única durante a progressão da doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD), como recentemente demonstrado (95). Estes mecanismos inflamatórios envolvem interações complexas entre células imunes e não imunes, que conduz à esteato-hepatite não alcoólica (NASH) e à fibrose mediada por células estreladas (210). Especificamente, a obesidade induzida por dieta rica em ácidos graxos saturados (HFD) em ratos conduz à polarização das células de Kupffer, macrófagos especializados localizados no fígado, sem aumentar o seu número (204), e a acumulação de monócitos circulantes derivados da medula óssea para o fígado, denominados macrófagos hepáticos recrutados (RHMs). Estas células segregam mediadores pró-inflamatórios, como as citocinas TNF- $\alpha$  e IL-6, e contribuem para o desenvolvimento da NAFLD (123, 137). A transição da doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD) para a esteatohepatite não alcoólica (NASH) em ratos alimentados com uma dieta rica em gorduras e colesterol dependeu da ativação do TLR4 nas células de Kupffer (223).

Os neutrófilos infiltram-se no fígado de ratos alimentados com dieta rica em ácidos graxos saturados (HFD) e segregam elastase de neutrófilos, que exerce efeitos pró-inflamatórios parácrinos, incluindo a polarização de macrófagos e um perfil de expressão de genes pró-inflamatórios mediado por TLR4 e um perfil de expressão de genes pró-inflamatórios mediado por TLR4 que contribui para a resistência hepática e adiposa à insulina (178).

### 2.1.3.3. Músculo.

Os ratos alimentados com dieta rica em ácidos graxos saturados (HFD), bem como os humanos com obesidade ou intolerância à glicose, apresentam um acúmulo de macrófagos no músculo esquelético em comparação com os seus homólogos magros (52, 198). Este processo foi provado ser dependente de CCL2 em ratos (52, 148) e resultou na produção de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- $\alpha$  e a IL-1 $\beta$ , levando subsequentemente à diminuição da sinalização da insulina e metabolismo da glicose no músculo (148).

#### 2.1.3.4. Pâncreas.

Estudos *in vitro* mostraram que a estimulação das ilhotas beta pela glicose conduzia à apoptose das células beta através da regulação positiva do recetor Fas (114).

Além disso, a glicose e o palmitato desencadearam libertação de citocinas e quimiocinas destas células, o que também ocorreu *in vivo* em ratos alimentados com dieta rica em ácidos graxos saturados (HFD) (43, 74). A resposta das ilhotas beta ao palmitato foi dependente da resposta primária 88 (MyD88) do TLR4/ diferenciação mieloide e resultou na produção de IL-1 $\beta$  e subsequente ativação de NF- $\kappa$ B (42, 74). O estresse metabólico agudo, como a hiperglicemia induzida por estreptozocina aumentou a produção de IL-33 pelas células mesenquimatosas nas ilhotas beta, que por sua vez ativou as ILC2 das ilhotas para segregar IL-13 e o fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos e estimulou os macrófagos e as células dendríticas (CD) a produzir ácido retinoico e, por fim, resultou na secreção de insulina. Todo este eixo foi suprimido na presença de obesidade, o que dificulta a produção de insulina e poderia explicar a intolerância à glicose nos estados obesos (30). As citocinas segregadas, nomeadamente a IL-8, induziram a migração de macrófagos e neutrófilos para as ilhotas. De fato, os humanos com T2DM mostraram um aumento do número de macrófagos associados às ilhotas pancreáticas, uma observação replicada em ratos alimentados com dieta rica em ácidos graxos saturados (HFD) (43).

#### 2.1.3.5. Arteriosclerose

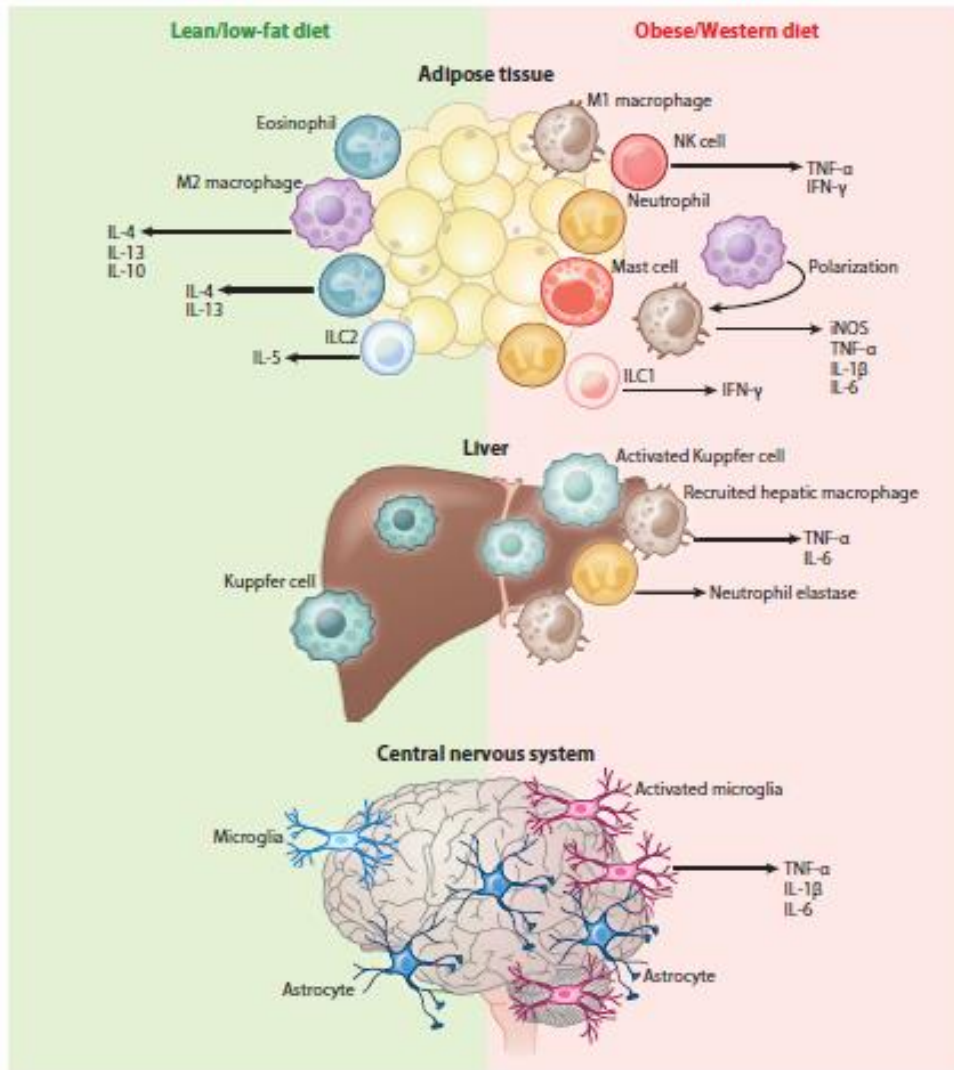
Os ratos com uma mutação genética que os torna susceptíveis à aterosclerose e que eram deficientes em MyD88 estavam protegidos do desenvolvimento de placas ateroscleróticas, em comparação com os ratos portadores de MyD88, quando alimentados com uma dieta rica em gordura e colesterol. Concluindo, MyD88 é uma proteína adaptadora a jusante do cluster de diferenciação 14 (CD14)/TLR4 que foi fundamental para o recrutamento de macrófagos para a parede arterial e a expressão de quimiocinas (8).

#### 2.1.3.6. Sistema nervoso central.

A inflamação hipotalâmica, bem como a inflamação em outras estruturas cerebrais, tem um papel central na patogênese da obesidade (64). Estudos *in vitro* mostraram que ácidos graxos saturados (SFAs) podem ativar a micróglia, as células imunes residentes do sistema nervoso central (SNC) e provocar a secreção de citocinas pró-inflamatórias (195). Este processo controla a hiperfagia, o aumento de peso e resistência à leptina e depende da via de sinalização TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B, remanescente da ativação de macrófagos por ácidos graxos saturados (SFAs) no tecido adiposo (ver Secção 2.1.2) (86, 194, 208).

(...) Experiências *in vivo* com alimentação de curto prazo com dieta rica em ácidos graxos saturados (HFD) levaram a neuroinflamação em roedores, manifestando-se em glicose reativa e marcadores de lesão neuronal, mesmo antes do início da obesidade (182).





**Figura 3.** Alterações da imunidade inata em órgãos-alvo induzidas pela dieta ocidental (rica em ácido graxo insaturado) e pela obesidade. As dietas ricas em gorduras saturadas e açúcar provocam alterações histológicas em vários órgãos, incluindo órgãos metabólicos como o tecido adiposo, fígado e músculo, mas também em estruturas do sistema nervoso central. Estas alterações incluem o recrutamento de células imunes inatas derivadas da medula óssea e a polarização de células imunes residentes para o seu estado ativado, resultando num fenótipo pró-inflamatório composto. Abreviaturas: IFN- $\gamma$ , interferon gamma; IL, interleucina; ILC, célula linfóide inata; iNOS, óxido nítrico sintase induzido; NK, natural killer; RHM, macrófago hepático recrutado; TNF- $\alpha$ , fator de necrose tumoral alfa.

## 2.2. Restrição calórica e fome

No outro extremo do espectro das doenças metabólicas, as condições associadas à restrição calórica ou deficiências na ingestão alimentar e as suas consequências metabólicas também envolvem a modulação da resposta imune inata.

Durante a fome, a resposta imune é desregulada, preservando o fornecimento de energia para as funções essenciais dos órgãos para permitir a sobrevivência do organismo. Entre os muitos tipos de desnutrição, a enteropatia ambiental é uma doença crítica que afeta as crianças que vivem em zonas com más condições de saneamento e higiene deficientes e caracteriza-se por uma inflamação intestinal crônica não totalmente remediável pela nutrição.

Um modelo de rato recentemente desenvolvido para a enteropatia ambiental mostrou que tanto a dieta como a microbiota são necessários para o desenvolvimento da doença. Os ratos alimentados com uma dieta desnutrida suplementada com uma mistura de *Bacteroidales* e *Escherichia coli* mostraram função de barreira intestinal e invasão do microbiota in vivo, e aumento da secreção de IL-6 e da proteína quimiotática para monócitos 1 (MCP-1) em seções de cultura do jejuno. Os ratos desnutridos eram mais propensos a uma infecção exacerbada por *Salmonella typhimurium* em relação ao grupo controle (14). Além disso, a fome resultou numa regulação negativa da enzima fosfatase alcalina intestinal, o que levou a uma quebra da barreira intestinal. A alimentação enteral, especificamente com butirato, manteve a atividade desta enzima (60).

O sistema imune inato pode ser alterado no caso de deficiências específicas de micronutrientes; por exemplo, a privação de vitamina A resulta numa reprogramação imunitária, que inclui uma redução na frequência de ILC3s e das suas citocinas derivadas, predisposição para infecções bacterianas e expansão de ILC2s na lâmina própria do intestino delgado (173). Desnutrição proteica prejudicada levou à formação de granulomas e a expressão de iNOS, IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$  nos pulmões de ratos infectados com *Mycobacterium tuberculosis*, o que levou à morte acelerada (22).

Ao contrário da restrição calórica descontrolada, que resulta frequentemente em disfunções orgânicas devastadoras resultante de deficiências de micronutrientes e macronutrientes, a restrição calórica controlada promove a longevidade numa variedade de organismos. Em *Caenorhabditis elegans*, este processo foi mediado pela modulação da sinalização da proteína quinase ativada por mitogénio p38, uma via conservada da imunidade inata (219).

Nos ratos, a restrição calórica desencadeou alterações na composição e na função da microbiota, manifestando-se como uma diminuição do teor de LPS. Isto resultou num aumento da infiltração de eosinófilos no tecido adiposo, sinalização de citocinas do tipo 2 e polarização de macrófagos M2, levando assim ao escurecimento do tecido adiposo branco e, subsequentemente, a um menor ganho de peso e melhor homeostase da glicose, que era transferível por transplante de microbiota fecal (48, 49). Os ratos com deficiência de TLR4 eram resistentes a estas alterações metabólicas favoráveis (48). Além disso, a restrição calórica levou a uma redução na expressão de transcritos associados ao NLRP3 nos tecidos adiposos visceral e subcutâneo em humanos submetidos a uma intervenção de estilo de vida intensivo durante um ano (197).

Do mesmo modo, a fome aumenta a produção de beta-hidroxibutirato. Este corpo cetônico suprimiu a ativação do inflamassoma NLRP3 e reduziu a produção de citocinas pró-inflamatórias em monócitos humanos in vitro. In vivo, os ratos com mutações de ganho de função que tornam o inflamassoma NLRP3 constitutivamente ativo, imitando assim as doenças mediadas pelo inflamassoma NLRP3 mostraram uma ativação atenuada do inflamassoma e uma produção de citocinas pró-inflamatórias quando alimentados com uma dieta cetogênica (225). Do mesmo modo, a dieta cetogênica e o beta-hidroxibutirato

conferiram neuroproteção num mecanismo dependente de GPCR109A num modelo de rato para AVC, possivelmente modulando a função dos monócitos e macrófagos que se infiltram no cérebro isquêmico (152).

### 2.3. Papel da microbiota

A microbiota intestinal encontra os nutrientes consumidos pelo hospedeiro e interage estreitamente com as células imunes inata, sendo um importante elo entre o hospedeiro e a dieta. As interações entre o microbiota e os nutrientes são bidirecionais, uma vez que as bactérias decompõem diferencialmente os alimentos em metabólitos com base no seu repertório genético e nos estímulos ambientais e os hábitos alimentares exercem forças evolutivas sobre a microbiota, moldando assim a sua composição. Do mesmo modo, a microbiota, as suas estruturas de superfície e os fatores segregados conduzem a sinais inflamatórios ou tolerogênicos nas células imunes do hospedeiro para regular a ecologia microbiana intestinal, e as mesmas respostas imunes podem também modular o metabolismo do hospedeiro. Assim, muitos sensores da imunidade inata, como os TLRs e os inflamassomas, e as suas respostas, que são principalmente contra microrganismos invasores e padrões moleculares associados a agentes patogênicos (PAMPs), desempenham um papel considerável na inflamação metabólica, e os polimorfismos genéticos nestes sensores podem predispor a um risco alterado de alterações metabólicas (81). A contribuição do microbiota como mediador na interação dieta-hospedeiro é demonstrada de forma mais evidente em animais tratados com antibióticos ou animais tratados com antibióticos ou isentos de germes, que estão protegidos contra a obesidade induzida pela dieta ocidental e distúrbios metabólicos (4, 18). Neste artigo, apresentamos os princípios básicos das interações dieta-microbiota-imunidade inata e destacamos exemplos proeminentes desta correlação.

A constituição da microbiota intestinal é substancialmente afetada pelas escolhas dietéticas e pelo estado metabólico (187). Um consórcio de microbiota obtido de um hospedeiro com obesidade possui uma maior capacidade de obter energia da dieta, em comparação com um consórcio obtido de um hospedeiro magro, e esta característica era transmissível entre hospedeiros através do transplante de microbiota fecal (191). Outros mecanismos adicionais através dos quais a microbiota pode induzir a obesidade e os distúrbios metabólicos são a sinalização metabólica e a inflamação. Por conseguinte, uma dieta que altera a conformação da microbiota para aumentar o seu teor de LPS o que geraria uma inflamação crônica de baixa intensidade (endotoxemia metabólica), promovendo a resistência à insulina. De fato, o tratamento de ratos alimentados com dieta rica em ácidos graxos saturados (HFD) com antibióticos de amplo espectro reduziu a ativação do TLR4, melhorou a sinalização da insulina e inibiu a infiltração de macrófagos no fígado e no tecido adiposo (19). Do mesmo modo, os ratos sem agentes patogênicos específicos alimentados com banha de porco rica em ácidos graxos saturados (SFAs) apresentaram aumento da inflamação do tecido adiposo e redução da sensibilidade à insulina, enquanto que os ratos sem germes e os ratos deficientes na molécula adaptadora de TLR MyD88 alimentados com a mesma dieta estavam protegidos deste fenótipo metabólico alterado (16). Além disso, os ratos alimentados com dieta rica em ácidos graxos saturados (HFD) apresentaram níveis aumentados de ativadores circulantes do domínio de oligomerização de ligação de nucleótidos 1 (NOD1), um sensor de peptidoglicano bacteriano. A deleção de NOD1 em células hematopoiéticas reduziu a polarização pró-inflamatória de macrófagos no tecido adiposo e anulou a resistência à insulina (23).

Do mesmo modo, os ratos com deleções genéticas de outros receptores de reconhecimento de padrões, como o TLR5 (201) e NLRP12 (190), apresentaram

alterações na microbiota intestinal, resultando em características exacerbadas da síndrome metabólica após a alimentação com dieta rica em ácidos graxos saturados (HFD). Outras deleções genéticas, como a do NLRP3 (176), foram protetoras contra as síndromes metabólicas induzidas pela HFD. Estes fenótipos metabólicos alterados podem ser transferidos para ratos de tipo selvagem por transplante de microbiota fecal.

A barreira da mucosa intestinal é a interface onde ocorre a maioria das interações entre o hospedeiro e a microbiota intestinal. Uma intrincada rede recíproca de sinais entre o hospedeiro e os seus comensais residentes assegura que o tônus inflamatório é adequado para inibir a invasão sistêmica por microrganismos, mas suficientemente tolerante para evitar uma resposta inflamatória avassaladora, que é prejudicial para o hospedeiro. Este equilíbrio é conseguido através da amostragem de antígenos microbianos pelo sistema imunitário inato pelo sistema imune inato, levando à secreção de muco, proteínas antimicrobianas e imunoglobulina A. Uma quebra da barreira intestinal, que ocorre no consumo de dieta rica em ácidos graxos saturados (HFD), pode levar à translocação de bactérias ou compostos derivados de bactérias, resultando em endotoxemia metabólica (185). Um exemplo das interações hospedeiro-microbiota afetadas por nutrientes dietéticos ou derivados da microbiota é a ativação do inflamassoma NLRP6 pela taurina e a sua supressão pela histamina e pela espermina, que controla a secreção de peptídeos antimicrobianos e predispõe à disbiose e à inflamação (104).

A microbiota metaboliza os nutrientes consumidos pelo hospedeiro numa infinidade de compostos bioativos, alguns dos quais modulam vias de sinalização fundamentais no intestino e nos órgãos metabólicos e regulam a homeostase metabólica do hospedeiro. A fibra fermentável é metabolizada pela microbiota em ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs), que ativam os GPCRs, inibem as histonas desacetilases e servem como substratos energéticos (115). Os ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs) afetam o metabolismo do hospedeiro através de vários mecanismos, regulam o gasto de energia e a função mitocondrial (57) e estimulam os sinais hormonais que afetam o comportamento de procura de alimentos (21). É importante salientar que os ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs) derivados da fibra promovem a produção e secreção de muco, melhorando assim a integridade da barreira intestinal e diminuindo a permeabilidade intestinal e endotoxemia, o que evitou o aumento excessivo de peso, atenuou a inflamação de baixo grau e melhorou o metabolismo da glicose (88). Para além disso, os ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs) sustentam um crescimento microbiano saudável, que estimulou a produção de IL-22 possivelmente por ILC3s, promovendo assim a proliferação de enterócitos e a expressão de genes antimicrobianos e a prevenção da invasão da microbiota, que, por sua vez, protege contra a síndrome metabólica induzida pela DHF (234). Os receptores de ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs) estão presentes nas células imunes, e a ativação do GPCR43 por ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs) em macrófagos M2 do tecido adiposo, mas não nos macrófagos M1, induziu a expressão local de TNF- $\alpha$ , que pode ser necessária para uma remodelação adequada do tecido adiposo e a sua função metabólica benéfica (128). É necessária mais investigação para elucidar todo o potencial dos ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs) como mediadores diretos na inflamação metabólica.

Além disso, a carnitina, um nutriente abundante na carne vermelha, é metabolizada pela microbiota intestinal em trimetilamina e depois em N-óxido de trimetilamina (TMAO) no fígado. O TMAO, por sua vez, regula positivamente múltiplos receptores de necrófagos e promove a aterosclerose (87, 207).

Os metabólitos do triptofano derivados da microbiota, a triptamina e o indole-3-acetato, atenuam respostas pró-inflamatórias nos macrófagos e nos hepatócitos (96). Finalmente, não só os nutrientes, mas aditivos alimentares podem modular a imunidade inata através

do microbiota, uma vez que os emulsionantes alimentares alteraram a composição do microbioma para promover a endotoxemia metabólica, a adiposidade e a intolerância à glicose em ratos (24).

Em conclusão, estudar as numerosas interações entre os nutrientes, a microbiota intestinal e o sistema imune do hospedeiro pode ser um desafio difícil de compreender; no entanto, a identificação dos circuitos que são passíveis de manipulação pode abrir caminho para a exploração de novas modalidades terapêuticas para combater a síndrome metabólica. A obtenção destes conhecimentos no domínio da investigação da microbiota exigirá o desenvolvimento de novas tecnologias e a colaboração de uma equipe multidisciplinar composta por microbiologistas, analistas de dados, programadores de algoritmos e pessoal médico. para combater a síndrome metabólica.

#### 2.4. Outras implicações clínicas

O combate à inflamação metabólica com agentes anti-inflamatórios tem-se revelado eficaz *in vivo*. Assim, os salicilatos aliviaram a hiperglicemia, a hiperinsulinemia e a dislipidemia em roedores geneticamente obesos, melhorando a sinalização da insulina (226), o tratamento com um anti-salicilato neutralizante anti-ligante Notch Delta-like 4 de rato aumentou o desenvolvimento de aterosclerose, resistência à insulina e acumulação de gordura em ratos que consomem uma dieta rica em gordura e colesterol (56); e o tratamento com um anticorpo monoclonal contra a IL-1 $\beta$  reduziu os eventos cardiovasculares em humanos (155).

A investigação futura deve incluir intervenções dietéticas para obter efeitos anti-inflamatórios semelhantes para estimular o metabolismo do hospedeiro. Uma abordagem alternativa seria direcionar a microbiota intestinal, quer através da administração de prebióticos ou probióticos ou através do transplante de microbiota fecal de um dador saudável, para exercer um efeito imunomodulador no hospedeiro; no entanto, a transposição para a prática clínica das recentes descobertas sobre a interação entre a dieta, a imunidade inata e a microbiota ainda merecem um estudo mais aprofundado. Nas Secções 3, 4 e 6, destacamos exemplos de interações entre a dieta e a imunidade inata que afetam a patogênese de várias doenças multifatoriais importantes.

### 3. DOENÇA ALÉRGICA

Há cada vez mais provas de que a nutrição pode influenciar o desenvolvimento de diferentes alergias, incluindo a alergia alimentar, o eczema e a asma (130). Embora muitos mecanismos moleculares ainda não tenham sido descobertos, há indicações de que os fatores ambientais, incluindo a nutrição da mãe grávida, bem como a dos bebês humanos, têm um impacto profundo no desenvolvimento da alergia e exacerbam a inflamação alérgica. Nas duas secções seguintes, discutimos o que se sabe sobre a intersecção entre a nutrição, a imunidade inata e a doença alérgica para a asma e a alergia alimentar.

[Para ler mais sobre doenças alérgicas, acesse o artigo original.](#)

### 4. DOENÇA AUTO-IMUNE/AUTO-INFLAMATÓRIA

O aumento das doenças autoimune nas últimas décadas tem sido atribuído a mudanças no estilo de vida, incluindo o consumo de uma dieta ocidental (118). A compreensão das interações subjacentes entre a nutrição e a imunidade inata e a forma como promovem a autoimunidade está em investigação. Nas secções que se seguem, discutimos os conhecimentos atuais sobre a interação entre a alimentação e várias doenças autoimune importantes.

[Para ler mais sobre doenças autoimunes, acesse o artigo original.](#)



## 5. INFECÇÃO

A interação entre a dieta e a suscetibilidade à infecção emergiu recentemente como um importante tópico de investigação, uma vez que a nutrição modula a imunidade aos agentes patogênicos tanto no ambiente intestinal local como sistemicamente em outras superfícies mucosas. Um aspecto fundamental da resistência aos agentes patogênicos que é controlado pela nutrição é a integridade da barreira. Os indivíduos obesos são mais susceptíveis à infecção intestinal, e recentemente alguns estudos demonstraram que isso não se deveu a perturbações metabólicas ou a alterações da microbiota induzidas pela dieta, mas sim a níveis elevados de glicose (181). A hiperglicemia prejudica diretamente a integridade da barreira intestinal, promovendo assim a disseminação sistêmica de agentes patogênicos e uma doença mais grave (181). A disponibilidade de glicose parece regular de forma diferente as infecções bacterianas e virais; é prejudicial durante a sepse bacteriana, mas benéfica durante a pneumonia grave mediada pelo vírus da gripe (205). Este fato sugere que as dietas afetam significativamente os níveis de glicose também afetarão profundamente a suscetibilidade à infecção. Para além dos defeitos da barreira mediados pela glicose, a dieta rica em ácidos graxos saturados (HFD) parece levar a alterações no compartimento das células epiteliais intestinais, com um aumento das células caliciformes (99). Em conjunto, estes efeitos traduzem-se num aumento da suscetibilidade à infecção por agentes patogênicos bacterianos, incluindo *Listeria monocytogenes* (99), *Citrobacter rodentium* (181), e *Salmonella typhimurium* (153). Para além da infecção intestinal, a hiperglicemia tem efeitos prejudiciais numa série de outros contextos de doenças infecciosas, incluindo a infecção bacteriana de patas com *Staphylococcus aureus* (50), infecção com *Borrelia burgdorferi* (233), e infecção com o vírus da gripe (91). A obesidade induzida por dieta rica em ácidos graxos saturados (HFD) foi associada com respostas imunes sistêmicas inatas e adaptativas contra o agente patogênico, incluindo redução da depuração bacteriana mediada por neutrófilos, redução da produção de citocinas por macrófagos, e níveis reduzidos de anticorpos de classe seletiva (50, 91, 233).

Embora os mecanismos moleculares subjacentes sejam ainda pouco claros, uma potencial explicação adicional para os efeitos mediados pela DHL é o fato de as dietas ricas em gordura serem frequentemente muito pobres em fibras. De fato, as dietas pobres em fibras estão altamente associadas à infecção bacteriana disseminada (...) A microbiota começa a degradar a barreira do muco intestinal para substituir a fibra como fonte de alimento (35). Para além dos seus efeitos diretos na integridade da barreira intestinal, as dietas ricas em fibras promovem diretamente as respostas imunes benéficas para o hospedeiro contra infecções virais, particularmente contra o vírus da gripe (188).

Os ácidos graxos derivados da fibra limitam a imunopatologia pulmonar mediada por neutrófilos enquanto promovem respostas antivirais de células T CD8+ (188). Os ácidos graxos derivados da dieta também foram importantes para a proteção mediada por ILC2 contra a infecção por helmintos (213). A própria infecção por helmintos protegeu os ratos da obesidade induzida pela dieta, que estava associada a alterações na microbiota intestinal (167), sugerindo que as respostas imunitárias do tipo 2 induzidas pelo parasita e dependentes de ácidos graxos podem ultrapassar alguns dos efeitos sistêmicos das dietas obesogênicas.

Para além dos principais componentes da dieta, os micronutrientes têm efeitos profundos na imunidade inata e na suscetibilidade às infecções. Os níveis de cloreto de sódio podem promover diretamente a resistência à infecção viral, promovendo a produção de interferon do tipo I pelas células imunes inatas (230).

O manganês, outro componente do sal, pode promover a endocardite bacteriana, facilitando diretamente a evasão bacteriana da morte de células imunes mediada por oxigênio reativo (78). Um módulo chave de sinalização do hospedeiro que regula a resposta imune inata à dieta é o receptor de aril-hidrocarbonetos (AHR). Os ligantes do AHR regulam diretamente a resistência à infecção entérica, promovendo as respostas ILC3 e Th17 (162), bem como promovendo a integridade da barreira intestinal (120).

## 6. CÂNCER

Está agora bem estabelecido que o regime alimentar afeta profundamente o risco de desenvolver câncer e que as diferenças na dieta explicam parcialmente as diferenças na prevalência de tipos específicos de câncer em diferentes regiões geográficas (12).

Este efeito é particularmente forte no caso do câncer do cólon, para o qual populações geneticamente semelhantes podem ter taxas de câncer muito diferentes, com biomarcadores de câncer dependentes da quantidade de gordura e fibra consumida (140). Além disso, a inflamação é vista como uma força motriz da carcinogênese (67). Assim, justifica-se fortemente a investigação dos mecanismos moleculares subjacentes às interações entre a dieta, a imunidade inata e o desenvolvimento do câncer. Nas três seções seguintes, exemplificamos as influências da dieta no câncer colorretal, no câncer do fígado e na leucemia e as respostas inflamatórias associadas à sua patogênese. Um número crescente de influências dietéticas adicionais na relação entre nutrição e respostas imunes no câncer têm sido sugeridas, mas estão fora do âmbito desta revisão.

### 6.1. Câncer colorretal

A taxa de câncer colorretal está significativamente associada ao consumo de carnes vermelhas e processadas (231), e os mecanismos moleculares subjacentes têm sido estudados anos recentes. Em ratos, há fortes indícios de que esta relação depende provavelmente da imunidade inata, uma vez que uma dieta protetora do câncer pobre em proteínas depende da presença de células apresentadoras de antígenos e de uma resposta antitumoral subsequente das células T CD8<sup>+</sup> (158). Os autores mostraram que a interação entre as células T e as CD é essencial para o efeito protetor (158). Além disso, uma dieta pobre em proteínas estimulou a produção de IFN- $\gamma$  pelas próprias células tumorais, o que promoveu ainda mais a imunovigilância e, por conseguinte, a prevenção do câncer (158). Este conceito de vigilância imunitária inata está a emergir como um elemento-chave na prevenção da carcinogênese.

Nas células estaminais intestinais, a resposta à IL-22 é essencial para manter a integridade genômica e induzir a apoptose (63). A produção de IL-22 pelas ILC3 é fortemente regulada pelos ligantes AHR e as dietas pobres nestes metabolitos predispõem, assim, ao desenvolvimento do carcinoma do cólon. Este processo também depende provavelmente da capacidade da microbiota para produzir ligantes AHR, e as dietas pobres nestes metabolitos predispõem ao desenvolvimento de carcinoma do cólon no contexto de estresse genotóxico (63).

Este processo também depende provavelmente da capacidade da microbiota para produzir ligantes AHR, sendo necessário mais trabalho para delinear as interações hospedeiro-microbioma na manutenção da integridade das células estaminais intestinais.

### 6.2. Câncer do fígado

A obesidade aumenta o risco de carcinoma hepatocelular (CHC) nos seres humanos (116), e estes resultados podem ser refletidos em ratos, nos quais a dieta rica em ácidos graxos

saturados (HFD) promoveu o desenvolvimento de câncer do fígado (146). Mecanicamente, este processo dependia da secreção de IL-6 e TNF (146), bem como do fator estimulador de colônias de granulócitos, que induz o recrutamento de células supressoras derivadas de mieloides (177) e, assim, gera o ambiente imunossupressor necessário para o desenvolvimento do tumor. Por outro lado, uma dieta rica em inulina, uma fibra solúvel, foi benéfica para a síndrome metabólica, mas não para o carcinoma hepatocelular (CHC) (169). A dieta contendo inulina induziu uma inflamação hepática profunda, promovendo a morte dos hepatócitos e a subsequente acumulação de neutrófilos (169). Este fato, por sua vez, promoveu o CHC numa TLR-4- e NLRC4-independente (169). Embora os mecanismos imunes inatos subjacentes regulados pela inulina permaneçam pouco claros, este processo dependia estritamente das bactérias fermentadoras, que produzem ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs) e, assim, promovem o carcinoma hepatocelular (CHC) (169).

### **6.3. Leucemia**

Embora o papel da nutrição no desenvolvimento de leucemias ainda seja pouco claro, o ácido all-trans (ATRA) tem sido uma terapia chave para a leucemia promielocítica durante várias décadas (32).

Mecanicamente, induz a diferenciação das células leucêmicas, inibindo assim a proliferação de células cancerosas (32). O ATRA também inibe a inflamação num modelo de aterosclerose em ratos, sugerindo que regula diretamente a imunidade inata (232). De fato, há cada vez mais provas que o ATRA induz o recrutamento de células NK (171), regula as ILCs (15), e controla a função dos macrófagos (200). Para além disso, há provas de que a morte mediada por células T CD8+ também é regulada pelo ATRA (224), o que provavelmente se deve em parte ao aumento da imunidade inata anticancerígena. Assim, o ATRA é um excelente exemplo de um metabolito derivado de vitaminas que tem grande relevância terapêutica devido à sua modulação da imunidade inata.

**Para ler o artigo na íntegra ou visualizar as 234 referências citadas, acesse o artigo original.  
Tradução para fins educacionais.**

Nobs SP, Zmora N, Elinav E. **Nutrition Regulates Innate Immunity in Health and Disease.** *Annu Rev Nutr.* 2020 Sep 23;40:189-219. doi: 10.1146/annurev-nutr-120919-094440. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32520640.