

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS**  
**FACULDADE DE NUTRIÇÃO**  
**CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO**



**ÁCIDOS GRAXOS DE CADEIA CURTA E IMUNIDADE INTESTINAL:  
A REPERCUSSÃO DOS OLIGOSSACARÍDEOS DO LEITE HUMANO  
NA SAÚDE INFANTIL**

**MELLYSSA TENÓRIO NEVES FERREIRA**  
**VICTÓRIA PALMEIRA CELESTINO OLIVEIRA**

**Maceió**

**2021**

**MELLYSSA TENÓRIO NEVES FERREIRA**  
**VICTÓRIA PALMEIRA CELESTINO OLIVEIRA**

**ÁCIDOS GRAXOS DE CADEIA CURTA E IMUNIDADE INTESTINAL:  
A REPERCUSSÃO DOS OLIGOSSACARÍDEOS DO LEITE HUMANO  
NA SAÚDE INFANTIL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à  
Faculdade de Nutrição da Universidade Federal  
de Alagoas como requisito parcial à obtenção  
do grau de Bacharel em Nutrição.

Orientadora: Profa. Dra. Monica Lopes de Assunção  
Faculdade de Nutrição  
Universidade Federal de Alagoas

**Maceió**

**2021**

**Catálogo na fonte**  
**Universidade Federal de Alagoas**  
**Biblioteca Central**  
**Divisão de Tratamento Técnico**

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 – 1767

F383a      Ferreira, Mellyssa Tenório Neves.  
              Ácidos graxos de cadeia curta e imunidade intestinal : a repercussão dos oligossacarídeos do leite humano na saúde infantil / Mellyssa Tenório Neves Ferreira, Victória Palmeira Celestino Oliveira. – 2021.  
              35 f. : il.

Orientadora: Monica Lopes de Assunção.  
Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Nutrição) –  
Universidade Federal de Alagoas. Faculdade de Nutrição. Maceió, 2021.

Bibliografia: f. 31-35.

1. Aleitamento materno. 2. Ácidos orgânicos. 3. Leite humano. I. Oliveira, Victória Palmeira Celestino. II. Título.

CDU: 613.287.1/3

**“Dedicamos este trabalho a Deus e à nossa família, por todo apoio durante toda a nossa vida”.**

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, primeiramente, que com toda sua bondade nos sustentou até aqui e à Nossa Senhora que nos acolheu em toda nossa caminhada.

Aos nossos pais, irmãos, familiares, noivo e namorado, que sempre nos apoiaram e incentivaram, tornando-se fundamentais em todo o processo de formação acadêmica e, de forma mais importante, nos formaram como seres humanos repletos de amor e empatia.

A todo corpo docente e ao administrativo da Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Alagoas, que tanto agregou e contribuiu para nossa formação e que nos guiou durante todo o processo de construção de conhecimento.

À nossa orientadora, Professora Dra. Monica Lopes de Assunção, por ser tão gentil e ter compartilhado conosco tantas experiências e seu amor pela nutrição materno-infantil, que nos inspirou e estimulou a seguir por esse caminho cheio de desafios e também de conquistas.

Por fim, agradecemos uma à outra pelo companheirismo durante toda a graduação, pela cumplicidade e compreensão, que foi essencial para realização deste trabalho, principalmente durante este período atípico.

## RESUMO

FERREIRA, M. T. N.; OLIVEIRA, V. P. C. **Ácidos graxos de cadeia curta e imunidade intestinal: a repercussão dos oligossacarídeos do leite humano na saúde infantil.** 2021. 35f. Trabalho de Conclusão de Curso (Curso de graduação em Nutrição) - Faculdade de Nutrição, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, 2021.

A importância do aleitamento materno já é comprovada por diversos estudos científicos, devido a seus inúmeros benefícios, como o desenvolvimento imunológico e efeito protetor contra inúmeras patologias. O leite materno é nutricionalmente completo e também possui compostos bioativos, como os oligossacarídeos do leite humano (OLHs), carboidratos derivados da combinação de diferentes monossacarídeos: glicose (Glc), galactose (Gal), N-acetilglucosamina (GlcNAc), fucose (Fuc) ou ácido siálico (Neu5Ac), abundantes do leite materno e com concentração e composição variável entre as mulheres. O organismo humano não possui enzimas para a degradação destes oligossacarídeos, sendo de 1 a 3% absorvido pela via paracelular e a grande maioria passando intacto pelo trato gastrointestinal superior e chegando ao intestino grosso, onde serão fermentados pelas bactérias anaeróbicas, como os Bacteroides e Bifidobactérias, presentes na microbiota do ceco e cólon, originando ácidos orgânicos como os ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs) e outros produtos de fermentação. Considerando o exposto objetivou-se revisar sobre a função dos OLHs, sua repercussão na saúde infantil e a atuação dos ácidos graxos de cadeia curta no desenvolvimento da imunidade intestinal. A busca dos artigos ocorreu no período de dezembro de 2020 até fevereiro de 2021 nas seguintes bases de dados: PubMed Central (PMC), Medline, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Cochrane Library, Web of Science, Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Excerpta Medica database (EMBASE), através da estratégia de busca: (“Human milk oligosaccharides” OR HMO OR “Nutritional Fiber” OR Prebiotic) AND (“Bacterial short-chain fatty acid” OR “Short-chain fatty acid” OR SCFA OR Butyrate OR “Propionic acid” OR “Acetic acid”) AND (“Intestinal Barrier” OR “Immunity”) AND (“Gut microbiome” OR Probiotic OR Bifidobacterium OR “Infant microbiota”). Outros artigos foram incluídos na pesquisa através de buscas de referência específicas sobre tópicos de interesse e a partir das referências de artigos lidos anteriormente. Os OLHs possuem ação direta na imunidade intestinal e sistêmica do lactente, o protegendo de patógenos e atuando como prebióticos, moldando o microbioma intestinal do bebê. Da mesma forma, o butirato, acetato e

propionato, considerados os AGCCs mais abundantes no organismo humano, possuem papel fundamental no desenvolvimento da mucosa intestinal, influenciando o funcionamento deste órgão por serem a fonte de energia preferencial para as suas células e contribuir assim para a manutenção da homeostase intestinal. Além disso, seu papel na imunidade intestinal envolve diversos efeitos e mecanismos, dos quais pode-se citar a proteção da barreira intestinal, alteração do pH do intestino, ação antioxidante, anticarcinogênica e anti-inflamatória. Isto garante ao neonato proteção contra enfermidades como a enterocolite necrosante, previne diversas infecções, conferindo às células intestinais a plenitude de suas funções imunológicas e absorptivas, as quais são importantes para o crescimento e desenvolvimento infantil.

**Palavras-chave:** Aleitamento materno. Ácidos orgânicos. Leite humano.

## ABSTRACT

FERREIRA, M. T. N.; OLIVEIRA, V. P. C. **Short-chain fatty acids and intestinal immunity: the impact of human milk oligosaccharides on children's health.** 2021. 35f. Course Conclusion Paper (Undergraduate Course in Nutrition) - Faculdade de Nutrição, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, 2021.

The importance of breastfeeding is already proven by several scientific studies, due to its numerous benefits, such as immune development and protective effect against numerous pathologies. Breast milk is nutritionally complete and also contains bioactive compounds, such as human milk oligosaccharides (HMOs), carbohydrates derived from the combination of different monosaccharides: glucose (Glc), galactose (Gal), N-acetylglucosamine (GlcNAc), fucose (Fuc) or sialic acid (Neu5Ac), abundant in breast milk and with variable concentration and composition among women. The human organism does not have enzymes for the degradation of these oligosaccharides, being 1 to 3% absorbed through the paracellular pathway and the vast majority passing intact through the upper gastrointestinal tract and reaching the large intestine, where they will be fermented by anaerobic bacteria, such as Bacteroids and Bifidobacteria, present in the cecum and colon microbiota, giving rise to organic acids such as short-chain fatty acids (SFCASs) and other fermentation products. Considering the above, the objective was to review the role of EHRs, their impact on child health and the role of short-chain fatty acids in the development of intestinal immunity. The search for the articles took place from December 2020 to February 2021 in the following databases: PubMed Central (PMC), Medline, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Cochrane Library, Web of Science, Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS) and *Excerpta Medica database* (EMBASE), through the search strategy: (“*Human milk oligosaccharides*” OR *HMO* OR “*Nutritional Fiber*” OR *Prebiotic*) AND (“*Bacterial short-chain fatty acid*” OR “*Short-chain fatty acid*” OR *SCFA* OR *Butyrate* OR “*Propionic acid*” OR “*Acetic acid*”) AND (“*Intestinal Barrier*” OR “*Immunity*”) AND (“*Gut microbiome*” OR *Probiotic* OR *Bifidobacterium* OR “*Infant microbiota*”). Other articles were included in the research through specific reference searches on topics of interest and from the references of previously read articles. EHRs have a direct action on the infant's intestinal and systemic immunity, protecting them from pathogens and acting as prebiotics, shaping the baby's intestinal microbiome. Likewise, butyrate, acetate and propionate, considered the most abundant SCFAs in the human

body, have a fundamental role in the development of the intestinal mucosa, influencing the functioning of this organ as they are the preferred source of energy for your cells and thus contribute to the maintenance of intestinal homeostasis. In addition, its role in intestinal immunity involves several effects and mechanisms, of which we can mention the protection of the intestinal barrier, alteration of the intestinal pH, antioxidant, anticarcinogenic and anti-inflammatory action. This guarantees the newborn protection against diseases such as necrotizing enterocolitis, prevents various infections, giving intestinal cells the fullness of their immunological and absorptive functions, which are important for child growth and development.

**Key-words:** Breastfeeding. Organic acids. Human milk.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>12</b>
1.1 PROBLEMATIZAÇÃO .....	12
1.2 PROBLEMA .....	13
1.3 HIPÓTESE .....	13
1.4 JUSTIFICATIVA .....	14
1.5 OBJETIVOS.....	14
<b>1.5.1 Objetivo geral.....</b>	<b>14</b>
<b>1.5.2 Objetivos específicos.....</b>	<b>14</b>
<b>2 MÉTODOS.....</b>	<b>16</b>
2.1 TIPO DE ESTUDO .....	16
2.2 DELINEAMENTO DA PESQUISA.....	16
<b>3 REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>17</b>
3.1 OLIGOSSACARÍDEOS DO LEITE HUMANO .....	17
<b>3.1.1 Estrutura e composição dos OLHs .....</b>	<b>18</b>
<b>3.1.2 OLHs e sua relação com o desenvolvimento imune .....</b>	<b>19</b>
<b>3.1.3 OLHs e interação com as bactérias colonizadoras .....</b>	<b>19</b>
<b>3.1.4 Metabolismo dos OLHs.....</b>	<b>19</b>
<b>3.1.5 OLHs e sua função prebiótica .....</b>	<b>20</b>
3.2 SISTEMA IMUNOLÓGICO DA MUCOSA INTESTINAL .....	21
<b>3.2.1 Tecido Linfóide associado ao intestino (GALT) .....</b>	<b>21</b>
<b>3.2.2 Desenvolvimento do microbioma intestinal .....</b>	<b>22</b>
3.3 ÁCIDOS GRAXOS DE CADEIA CURTA.....	23
<b>3.3.1 Definição, estrutura e formas químicas.....</b>	<b>23</b>
<b>3.3.2 Produção intestinal de AGCC .....</b>	<b>23</b>
<b>3.3.3 Butirato.....</b>	<b>25</b>
<b>3.3.4 Acetato .....</b>	<b>25</b>
<b>3.3.5 Propionato .....</b>	<b>26</b>
3.4 PAPEL DOS ÁCIDOS GRAXOS DE CADEIA CURTA NO DESENVOLVIMENTO DA IMUNIDADE INTESTINAL .....	26
<b>3.4.1 Substrato energético dos colonócitos .....</b>	<b>26</b>
<b>3.4.2 Proteção da barreira intestinal.....</b>	<b>27</b>
<b>3.4.3 Alteração do pH intestinal .....</b>	<b>28</b>
<b>3.4.4 Efeito antioxidante.....</b>	<b>28</b>

<b>3.4.5 Efeito anticarcinogênico.....</b>	<b>29</b>
<b>3.4.6 Efeito anti-inflamatório.....</b>	<b>30</b>
<b>4 CONCLUSÃO.....</b>	<b>30</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>31</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 PROBLEMATIZAÇÃO

A importância do aleitamento materno já é comprovada por diferentes estudos científicos devido a seus inúmeros benefícios, como por exemplo o auxílio no desenvolvimento imunológico e seu efeito protetor contra diversas patologias, dentre elas: diarreia, infecções respiratórias, risco do desenvolvimento de alergias e doenças crônicas não transmissíveis, como diabetes e obesidade. O leite materno (LM) é o alimento ideal para recém-nascidos por ser nutricionalmente completo e possuir compostos bioativos, como os oligossacarídeos do leite humano (OLHs), fornecendo os nutrientes fundamentais para o crescimento e desenvolvimento infantil (BRASIL, 2015; LYONS et al., 2020).

Os OLHs são carboidratos derivados dos seguintes monossacarídeos: glicose (Glc), galactose (Gal), N-acetilglucosamina (GlcNAc), fucose (Fuc) ou ácido siálico (Neu5Ac). Este componente é o terceiro maior constituinte do leite materno, possuindo sua composição variada entre as mulheres, e sua concentração decrescente no decorrer da lactação, sendo maior no colostro (23g/L) e reduzida no leite maduro (7g/L), o que é associado ao seu importante papel no desenvolvimento intestinal do recém-nascido (DAVIS; WANG; DONOVAN, 2017; ZIVKOVIC et al., 2011).

Embora os OLHs exerçam diversas funções, estes são resistentes à hidrólise enzimática, assim como outros oligossacarídeos, a exemplo das fibras. O organismo humano não possui enzimas para a degradação dos oligossacarídeos provenientes do leite materno, sendo apenas uma pequena parte (1-3%) absorvida pela via paracelular. A grande maioria destes OLH, passam intactos pelo trato gastrointestinal superior e chegam ao intestino grosso, onde são fermentados pelas bactérias anaeróbicas presentes na microbiota do ceco e cólon (DAVIS; WANG; DONOVAN, 2017; DEN BESTEN et al., 2013; SMILOWITZ et al., 2014).

Esta fração de carboidrato não digerível do leite materno é suscetível à hidrólise por algumas bactérias intestinais, as quais promovem a conversão em monossacarídeos, por meio do processo de glicólise e da via pentose-fosfato, em ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs) e outros produtos de fermentação. Os AGCCs são ácidos orgânicos constituídos de um a seis carbonos e os mais encontrados no nosso organismo são o ácido butírico, ácido acético e propiônico, geralmente em suas formas desprotonadas: butirato, acetato e propionato, respectivamente (DEN BESTEN et al., 2013; CORRÊA, 2017).

A população bacteriana existente no trato gastrointestinal dos seres humanos exerce uma grande influência para a homeostase do mesmo. Uma microbiota intestinal devidamente diversificada e equilibrada contribui para a prevenção de muitas doenças e distúrbios intestinais, para isto, os AGCCs apresentam um papel fundamental (ŚLIŻEWSKA; MARKOWIAK-KOPEĆ; ŚLIŻEWSKA, 2021; ZUURVELD, 2020). Algumas das funções biológicas conhecidas dos AGCC são: redução do pH do cólon, inibindo desta forma o crescimento de bactérias patogênicas, manutenção da integridade e atividade das células imunes da mucosa intestinal, mediação do metabolismo energético, além de regulação da inflamação, crescimento e desenvolvimento de tumores (LIU et al., 2021).

Diversos fatores são determinantes para o desenvolvimento imunológico do trato gastrointestinal de um recém-nascido, como por exemplo: via de parto, colonização intestinal materna, contato pele a pele com a mãe, ambiente em que está inserido, tipo de alimentação oferecida ao lactente que pode ser LM ou fórmula infantil. A alimentação, por sua vez, possui grande influência, visto que a composição do leite materno é individualizada de acordo com as necessidades infantis e o ambiente em que esta díade está inserida. Entre os componentes em destaque do LM têm-se os OLHs, cuja função sobre a saúde infantil será objeto de estudo desta revisão narrativa mediante a ação dos AGCC, um dos principais produtos de sua hidrólise pela nossa microbiota, sobre o sistema imunológico da mucosa intestinal (LYONS et al., 2020; PALMER et al., 2007; RUHAAK et al., 2014).

## 1.2 PROBLEMA

Os oligossacarídeos do leite humano e os ácidos graxos de cadeia curta, formados a partir de sua fermentação, influenciam no desenvolvimento da imunidade intestinal?

## 1.3 HIPÓTESE

Os oligossacarídeos do leite humano e os ácidos graxos de cadeia curta formados a partir de sua fermentação influenciam no desenvolvimento da imunidade intestinal do neonato através de diferentes mecanismos.

## 1.4 JUSTIFICATIVA

Diversos estudos demonstram a importância dos oligossacarídeos do leite humano para o crescimento saudável dos bebês, suas funções são bem esclarecidas e dentre elas se destaca a atividade prebiótica. Estas substâncias são utilizadas como substrato, por algumas cepas que possuem as enzimas necessárias para este processo, a exemplo das bifidobactérias. Outras bactérias não possuem esta capacidade, pois não apresentam o complexo enzimático necessário, como as enterobactérias.

O leite materno, através de seus oligossacarídeos, atua como prebiótico e modulador intestinal e promove uma seleção natural de bactérias, onde as colônias benéficas se estabelecem melhor devido a sua capacidade de utilizá-los como fonte de carbono. Durante o processo de fermentação dos OLHs são formados os AGCCs, estes possuem diversos efeitos no metabolismo humano, entre eles está o desenvolvimento e fortalecimento do sistema imune intestinal através de diversos mecanismos.

Portanto, a revisão narrativa da literatura sobre este tema se faz pertinente para identificar e consolidar informações sobre o “estado da arte” da discussão a respeito desta temática, permitindo uma atualização teórica para estudantes e profissionais de saúde.

## 1.5 OBJETIVOS

### 1.5.1 Objetivo geral

Revisar sobre a função dos OLHs, sua repercussão na saúde infantil e a atuação dos ácidos graxos de cadeia curta no desenvolvimento da imunidade intestinal.

### 1.5.2 Objetivos específicos

- Revisar a importância dos OLHs na saúde infantil e sua relação com a imunidade intestinal;
- Revisar os possíveis mecanismos pelos quais os AGCCs contribuem para o desenvolvimento da imunidade do intestino, como:
  - Substrato energético dos colonócitos;

- Efeito protetor sobre a barreira intestinal;
- Promotor de alteração do pH intestinal;
- Efeito anti-inflamatório e antioxidante;
- Efeito anti-carcinogênico.

## 2 MÉTODOS

### 2.1 TIPO DE ESTUDO

O presente estudo trata-se de uma revisão narrativa da literatura.

### 2.2 DELINEAMENTO DA PESQUISA

Realizou-se o levantamento bibliográfico nas seguintes bases de dados: *PubMed Central (PMC)*, *Medline*, *Scientific Electronic Library Online (SciELO)*, *Cochrane Library*, *Web of Science*, *Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS)* e *Excerpta Medica database (EMBASE)*, no período de dezembro de 2020 até fevereiro de 2021. A pergunta utilizada para nortear a pesquisa foi: “Os ácidos graxos de cadeia curta formados a partir da fermentação dos oligossacarídeos do leite materno influenciam no desenvolvimento da imunidade intestinal?”.

Para direcionar a seleção dos estudos, foi inserida nas bases de dados eletrônicas a estratégia de busca: (“*Human milk oligosaccharides*” OR *HMO* OR “*Nutritional Fiber*” OR *Prebiotic*) AND (“*Bacterial short-chain fatty acid*” OR “*Short-chain fatty acid*” OR *SCFA* OR *Butyrate* OR “*Propionic acid*” OR “*Acetic acid*”) AND (“*Intestinal Barrier*” OR “*Immunity*”) AND (“*Gut microbiome*” OR *Probiotic* OR *Bifidobacterium* OR “*Infant microbiota*”), por dois pesquisadores. Os descritores foram definidos a partir de palavras-chave de artigos satélites. Não foram utilizados filtros com relação ao ano de publicação e foram utilizados estudos com metodologia experimental *in vitro* e *in vivo*. Buscou-se embasar as pesquisas com autores que discutiram a função dos oligossacarídeos do leite materno e seu metabolismo, assim como estudos que abordaram temas relativos à produção e atividade dos ácidos graxos de cadeia curta.

Durante a busca, os artigos foram analisados de acordo com a pertinência do título, resumo e subsequentemente pelo texto completo. Outros artigos foram incluídos na pesquisa posteriormente através de buscas de referência específicas sobre tópicos de interesse e a partir das referências de artigos lidos anteriormente.

### 3 REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1 OLIGOSSACARÍDEOS DO LEITE HUMANO

A amamentação exclusiva durante os seis primeiros meses de vida promove a saúde e previne doenças, já que o leite materno é composto por uma quantidade balanceada de nutrientes, compostos bioativos e bactérias benéficas que possuem grande importância no desenvolvimento imunológico (LYONS et al., 2020).

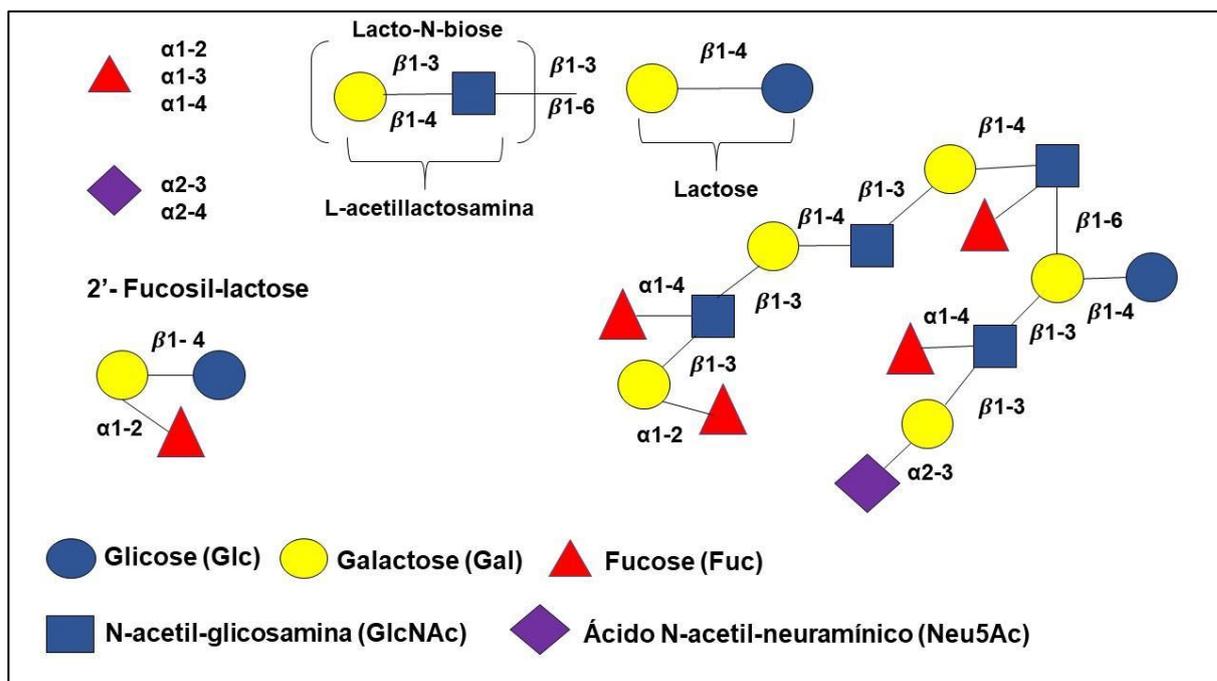
Um dos compostos bioativos em maior concentração são os oligossacarídeos do leite humano (OLH), as quantidades médias variam de 7 g/L a 23g/L no leite maduro e colostro, respectivamente. Estão ligados a inúmeras atividades como: inibição da adesão de patógenos às superfícies epiteliais, atuação na promoção da função de barreira intestinal, modulação da imunidade, além da função prebiótica. Os OLHs podem ser classificados em tipo I quando são alongados na ligação B1-3 ou B1-6 pelo dissacarídeo Gal $\beta$ 1-3GlcNAc ou cadeia tipo 2 quando é alongado pelo Gal $\beta$ 1-4GlcNAc (BOLER et al., 2013; DONOVAN; COMSTOCK, 2016; SMILOWITZ et al., 2014).

O leite de uma mãe de bebê a termo possui aproximadamente de 35% a 50% de seus oligossacarídeos fucosilados, 42% a 55% são neutros não fucosilados e de 12 a 14% são sialilados, esta composição é influenciada pela genética materna. Tal diversidade biológica é maior quando está relacionada às fucosidases (Fuc) transmitidas pelos oligossacarídeos do leite humano (HMO), como: 2-fucosilactose (2-FL), 3-fucosilactose (3FL), lacto-N-fucopentaose I e II (LNFP I e LNFP II), e lactodifucotetraose (LDFT). A genética materna codifica pelo menos três enzimas fucosiltransferases diferentes, que podem ser descritas da seguinte maneira: status Secretor (Se) e grupo sanguíneo Lewis (Le). As mães podem ter quatro perfis diferentes que são: Secretor, Lewis-positivo (Se+Le+); Secretor, Lewis-negativo (Se+Le-); não Secretor, Lewis-positivo (Se-Le+); não secretor, Lewis-negativo (Se-Le-), que irá mudar a composição dos OLHs de acordo com as enzimas que são codificadas. As Fuc podem ser adicionadas através de uma ligação  $\alpha$ 1-2 por ação do gene Se para  $\alpha$ -1,2-fucosiltransferase (FUT2), à uma galactose terminal da cadeia tipo I de OLHs. De outra forma, também pode se ligar através da ação do gene Le para  $\alpha$ -1,3/4 fucosiltransferase (FUT3) à uma N-acetilglicosamina também da cadeia tipo I de OLHs. Devido a isto, ocorrem diversas variações entre a composição do leite materno e o perfil dos OLHs, a depender do status Secretor ou grupo sanguíneo Lewis que irão codificar diferentes enzimas (DONOVAN; COMSTOCK, 2016; SMILOWITZ et al., 2014).

### 3.1.1 Estrutura e composição dos OLHs

Os oligossacarídeos do leite humano são carboidratos complexos presentes em grandes quantidades nesta secreção da glândula mamária, derivados dos monossacarídeos glicose (Glc), galactose (Gal), N-acetilglucosamina (GlcNAc), fucose (Fuc) ou ácido siálico (Neu5Ac). A sua formação no tecido glandular materno acontece a partir da elongação da extremidade redutora, que contém lactose, a qual pode sofrer fucosilação na extremidade Glc na ligação  $\alpha 1-3$  para formar a 3-fucosilactose ou no terminal Gal na ligação  $\alpha 1-2$  para formar 2'-fucosilactose. Da mesma forma, a lactose pode ser sialilada no terminal Gal  $\alpha 2-3$  para formar 3'-sialilactose ou no  $\alpha 2-6$  para gerar 6'-sialilactose. Enzimaticamente, a lactose ainda pode ser alongada com uma ligação  $\beta 1-3$  formando lacto-N-biose ou na ligação  $\beta 1-6$  resultando em N-acetil-lactosamina. A estrutura dos OLHs ainda pode ser modificada através de resíduos Fuc com ligação na  $\alpha 1-2$ ,  $\alpha 1-3$  e/ou  $\alpha 1-4$  ou com resíduos de ácido siálico (ácido N-acetil-neuramínico) ligados em  $\alpha 2-3$  ou  $\alpha 2-6$ . Tais processos descritos na Figura 1 (BODE; JANTSCHER-KRENN, 2012; SMILOWITZ et al., 2014). Com tantas possibilidades de modificações na estrutura dos OLHs, mais de 200 variações já foram identificadas, os mesmos diferem em carga, tamanho e sequência (ZIVKOVIC et al., 2011).

**Figura 1.** Estrutura e composição dos oligossacarídeos do leite humano.



Fonte: Adaptado de Bode e Jantscher-Krenn (2012).

### 3.1.2 OLHs e sua relação com o desenvolvimento imune

Os OLHs apresentam papel fundamental no desenvolvimento imunológico infantil, atuando direta e indiretamente tanto na mucosa intestinal dos bebês como na imunidade sistêmica. Dentre seus mecanismos estão os seguintes: redução da proliferação de células da cripta intestinal, aumento da maturação dos colonócitos e auxílio na função de barreira intestinal. Esta última se dá pela interferência na função das células caliciformes, as quais produzem mucinas responsáveis pela lubrificação do revestimento epitelial do lúmen e que servem como barreira de proteção ao epitélio intestinal (DONOVAN; COMSTOCK, 2016; HAMER et al., 2008).

Os mesmos protegem o organismo das infecções por vírus e bactérias, através da sua ligação a estes patógenos no lúmen intestinal e, de outra forma, devido à sua alta concentração no plasma de bebês amamentados, acredita-se que eles exerçam efeito sistêmico através de ligação às células imunológicas do sangue, como linfócitos, neutrófilos e monócitos por sua semelhança com a estrutura das proteínas responsáveis pela adesão destas células ao endotélio dos vasos (as lectinas, como a selectina), através disso, enviam sinais às células regulando a produção de citocinas. Também promovem a junção de plaquetas e neutrófilos, formando o complexo plaquetas-neutrófilos (DONOVAN; COMSTOCK, 2016).

### 3.1.3 OLHs e interação com as bactérias colonizadoras

Devido ao fato de sua produção nas glândulas mamárias envolver as mesmas glicosiltransferases participantes na produção de glicolipídeos e glicoproteínas, acredita-se que os OLHs apresentam semelhanças estruturais aos glicoconjugados da superfície celular. Tal compatibilidade permite que estes oligossacarídeos atuem como receptores da superfície celular, se ligando a patógenos e impedindo a adesão destes às células do hospedeiro. Alguns estudos demonstram que essa atividade dos OLHs já foi identificada contra os seguintes microorganismos: *Vibrio cholerae*, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Salmonella fyris*, *Escherichia coli* enteropatogênica e o vírus da imunodeficiência humana (HIV) (ZIVKOVIC et al., 2011).

### 3.1.4 Metabolismo dos OLHs

Pouco se conhece sobre a absorção e o metabolismo dos OLHs e, conseqüentemente, a biodisponibilidade destas substâncias nos tecidos-alvo. Alguns fatores demonstraram-se

fundamentais para a determinação do grau de degradação e absorção OLHs em modelos animais, como a idade, a colonização bacteriana, a capacidade das enzimas digestivas e o tempo de exposição. Porém, o nível de contribuição que as bactérias e as enzimas do intestino exercem no metabolismo destas moléculas também ainda não são bem esclarecidos, assim como o grau da absorção para a chegada à circulação (BODE; JANTSCHER-KRENN, 2012).

O que se supõe, segundo Ruhaak et al. (2014), é que devido a estes oligossacarídeos serem encontrados na urina de bebês, serve como uma evidência indireta de absorção no intestino e transporte pela corrente sanguínea para a urina.

### 3.1.5 OLHs e sua função prebiótica

Além de sua atuação na inibição da adesão de patógenos e toxinas às células, os oligossacarídeos do leite humano também moldam a microbiota intestinal. Estes podem contribuir para a formação de uma microbiota benéfica, através de sua utilização como substrato pelas bactérias presentes no intestino consideradas mutualistas, possibilitando o crescimento das mesmas. A partir disto, tais bactérias ligam-se aos receptores da mucosa, onde agem como inibidores da primeira etapa da patogênese, impedindo a adesão de moléculas nocivas à saúde do hospedeiro (BODE; JANTSCHER-KRENN, 2012; YU; CHEN; NEWBURG, 2013).

Assim como outros oligossacarídeos, os presentes no leite materno são resistentes à digestão hidrolítica e por isso são fermentados no intestino grosso por bactérias benéficas, como as Bacteroides e Bifidobactérias, resultando na produção de ácidos graxos de cadeia curta (BOLER et al., 2013; DONOVAN; COMSTOCK, 2016; SMILOWITZ, et al., 2014). Yu, Chen e Newburg (2013), realizaram testes para identificar quais espécies da microbiota humana eram capazes geneticamente de utilizar os oligossacarídeos oriundos da amamentação e percebeu-se que as diferentes bifidobactérias apresentam estratégias catabólicas distintas para digerir os componentes dos OLHs.

Entre as Bifidobactérias, apenas *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium infantis* e *Bifidobacterium bifidum* podem produzir as enzimas sialidases e fucosidases, as quais são capazes de digerir determinados OLHs, já que a maioria deles apresenta ácido siálico e fucose em sua estrutura. Porém, apenas uma das subespécies de Bifidobactérias tem a capacidade de digerir todas as estruturas de OLHs, chamada *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis*, na qual expressa 16 glicosil-hidrolases, incluindo as  $\alpha$ -sialidases,  $\alpha$ -fucosidases,  $\beta$ -galactosidases,  $\beta$ -

hexosaminidases, o que proporciona o que outras bifidobactérias não conseguem realizar: a digestão completa de OLHs dentro do citoplasma bacteriano (RUHAAK et al., 2014).

## 3.2 SISTEMA IMUNOLÓGICO DA MUCOSA INTESTINAL

### 3.2.1 Tecido Linfóide associado ao intestino (GALT)

O tecido linfóide associado ao intestino também reconhecido como GALT, é um órgão linfóide secundário que tem como função processar os antígenos que atingem a mucosa intestinal e disseminar a resposta imune. O intestino possui um sistema imunológico singular, composto por linfonodos, células T efetoras e regulatórias, células B produtoras de IgA, macrófagos, células linfóides inatas, células dendríticas na lâmina própria e células epiteliais, que formam uma barreira protetora para o trato intestinal (JANDHYALA et al., 2015; KUHN; PEDRAZA; DEMORUELLE, 2014).

A primeira linha de proteção se dá pela barreira física formada pelo muco sobreposto às células do epitélio intestinal. O epitélio é formado por diversos tipos celulares, que variam a depender da localização anatômica. Nesta camada existem células secretoras que são responsáveis por produzir e secretar proteoglicanos para gerar muco e por outras células que também auxiliam na defesa contra microorganismos a partir da produção de proteínas antimicrobianas que ficam retidas no muco (GALLO; HOOPER, 2012).

Os linfócitos do intestino são classificados de acordo com a resposta imune gerada por eles, que podem ser: indutivos, que iniciam a resposta imune após a estimulação por um antígeno e os efetores, que completam a resposta. Estes estão localizados principalmente em dois lugares, parte interna das vilosidades na lâmina própria, nomeados linfócitos da lâmina própria (LLP) e entre os enterócitos que são chamados linfócitos intraepiteliais (LIEs). Duas principais populações indutivas são encontradas no intestino: células B1 que residem no peritônio e as B2, que estão localizadas nas placas de Peyer (PP) (PLAZA-DÍAZ; FONTANA, 2018; RUMBO; SCHIFFRIN, 2005).

Os antígenos presentes no lúmen intestinal são captados e transportados para as PP através das células M que estão localizadas entre os enterócitos. Quando chegam a estes conglomerados linfonodulares intestinais, esta substância proteica relaciona-se com as células apresentadoras de antígenos que são encarregadas de levá-los aos linfócitos B e T. Depois de ativados estes linfócitos vão para os linfonodos e migram através do ducto torácico para a

corrente sanguínea, após alguns dias se diferenciam em células efetoras maduras que irão para a lâmina própria ou células de memória que estarão nas placas (RUMBO; SCHIFFRIN, 2005).

As células dendríticas são responsáveis por estabelecer comunicação com os antígenos presentes na luz intestinal, os processam e apresentam sem que seja necessário a atuação das células M. Em conjunto, todos os tipos celulares acima citados participam da regulação da homeostase, inflamação, desenvolvimento da barreira intestinal e controle de processos inflamatórios (RUMBO; SCHIFFRIN, 2005).

### **3.2.2 Desenvolvimento do microbioma intestinal**

Ainda não está completamente elucidado até onde a microbiota materna influencia o desenvolvimento do bebê durante a gestação. A fim de se preparar para essa mudança ambiental completa que ocorre no nascimento, o feto a partir da 16ª semana deglute o líquido amniótico, que por sua vez é detentor de uma grande quantidade de compostos bioativos que ajudam na maturação da defesa imunológica e o prepara para este contato com o meio externo (MILANI et al., 2017; RUMBO; SCHIFFRIN, 2005; WALKER; IYENGAR, 2015).

Anteriormente era sustentada a teoria de que o neonato apresentava intestino estéril, entretanto, existem indícios interessantes em alguns outros estudos, os quais apontam que esta afirmação não é verídica e que esporadicamente pode ocorrer colonização fetal, a partir da transferência simultânea do microbioma materno para o feto durante a gestação (MILANI et al., 2017; WALKER; IYENGAR, 2015). O estudo realizado por Hansen e colaboradores (2015), analisou-se amostras de mecônio obtidas de bebês saudáveis, nascidos de parto vaginal, entre 37-40 semanas de gestação. Foram encontradas em 66% destas a evidência da presença de bactérias. A maioria dos bebês eram colonizados pelos seguintes gêneros: bifidobactérias, enterobactérias, Enterococos e Bacteroides-Prevotella.

Em um estudo realizado por Palmer et al. (2007) foi endossado que a microbiota dos bebês e seu padrão de evolução temporal varia de acordo com cada indivíduo. Ao comparar as fezes de lactentes com o leite materno e esfregaço vaginal das mães, sugere-se que o microbioma que se desenvolve nos estágios iniciais é determinado pelas bactérias que cada bebê é exposto. As fontes de exposição mais comuns relatadas são: microbiota materna vaginal, fecal e da pele, que evidenciam a transmissão vertical de microorganismos.

O desenvolvimento do microbioma intestinal ao decorrer do tempo é modulado por compostos específicos presentes no leite materno que apoiam a colonização seletiva. Ou seja, existem genomas de bactérias intestinais infantis, em particular as bifidobactérias, que são adaptadas para utilizar como fonte de carbono os glicanos deste biofluido. Assim, acabam sendo predominantes no trato gastrointestinal, enquanto outras que não possuem a mesma capacidade adaptativa, como as enterobactérias, estão em menor quantidade. Durante o primeiro ano de vida, a composição do microbioma passa por diversas alterações devido ao desenvolvimento da mucosa intestinal e a introdução de alimentos sólidos após os seis meses, porém o microbioma da criança começa a se assemelhar com o do adulto apenas a partir dos três anos de idade (MILANI et al., 2017; SELA; MILLS, 2010; YU; CHEN; NEWBURG, 2013).

### 3.3 ÁCIDOS GRAXOS DE CADEIA CURTA

#### 3.3.1 Definição, estrutura e formas químicas

Os AGCCs, como o ácido acético, ácido valérico, ácido propiônico, ácido butírico e ácido capróico são ácidos orgânicos constituídos de uma cadeia alifática composta de um a seis carbonos. Muitos deles são produzidos no lúmen intestinal através da fermentação de carboidratos dietéticos não digeridos assim como, em menor quantidade, por proteínas endógenas e alimentares (HAMER et al., 2008; SZCZUKO et al., 2020). Porém os mais encontrados no nosso organismo são o butírico, o acético e o propiônico, geralmente em suas formas desprotonadas: butirato, acetato e propionato, respectivamente (DEN BESTEN et al., 2013).

#### 3.3.2 Produção intestinal de AGCC

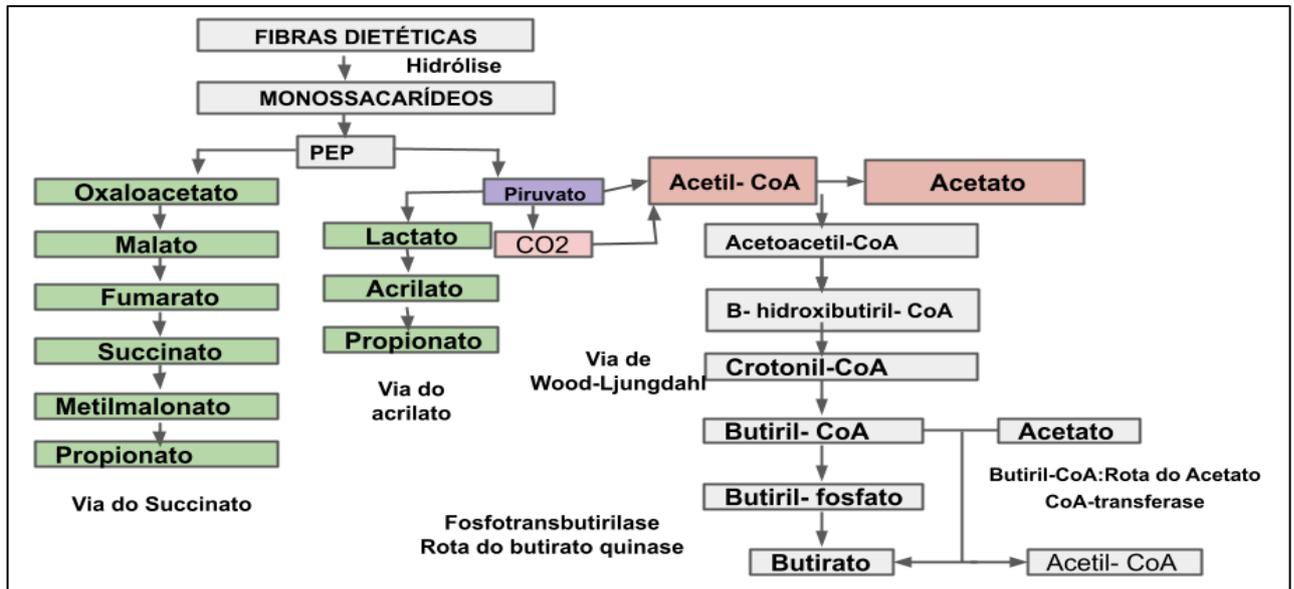
Cada indivíduo possui um microbioma único desde o nascimento, que terá sua composição variada de acordo com diversos fatores, desde o ambiente em que estão inseridos até o tipo de parto. O parto cesáreo está relacionado a uma menor quantidade e diversidade de actinobactérias, bacteroidetes e maior abundância do filo firmicute e as crianças nascidas por esta via de parto são mais colonizadas pelos gêneros *Clostridium* e *Lactobacillus*, quando comparados a bebês nascidos por parto vaginal (RUTAYISIRE et al., 2016). Segundo revisão sistemática realizada por Rutayisire et al. (2016), a abundância de bifidobactérias no microbioma intestinal está associada ao desenvolvimento e maturação do sistema imunológico.

Entre estas funções imunes relacionadas ao microbioma intestinal, tem-se a produção de AGCC, através da hidrólise e fermentação de oligossacarídeos, como os OLHs.

Para esta produção, são principalmente utilizadas a via glicolítica e a via da pentose-fosfato, que realizam a conversão de monossacarídeos em fosfoenolpiruvato (PEP). Subsequentemente o PEP é convertido em produtos de fermentação, como álcoois ou ácidos orgânicos. A partir da enzima gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase (GAPDH) o transportador de elétrons NADH é formado. Primeiramente, o excesso destes transportadores pode ser modificado por meio de três vias anaeróbicas: através da redução de piruvato em lactato ou etanol, oxidando o NADH; os excedentes também podem ser transformados em H<sub>2</sub> molecular, tanto pela rota exergônica via piruvato, com as enzimas ferredoxina hidrogenase (com uma baixa pressão de H<sub>2</sub> no lúmen do intestino grosso) e ferredoxina oxidoreductase, como pela rota endergônica via NADH com as enzimas ferredoxina oxidoreductase e ferredoxina hidrogenase. Como resultado, as bactérias que utilizam H<sub>2</sub> seguem com o processo de fermentação até o esgotamento deste; por fim, a última via é a cadeia de transporte de elétrons anaeróbica primitiva, a mesma se inicia com a carboxilação da PEP e a redução de oxaloacetato em fumarato, em seguida, o fumarato recebe elétrons do NADH através de uma cadeia simples de transferência de elétrons composta pelas enzimas NADH desidrogenase e fumarato redutase. A primeira delas transporta prótons através da membrana celular, o que será utilizado para a síntese de ATP (DEN BESTEN, 2013; KOH et al., 2016; MILLER; WOLIN, 1996).

O succinato, produzido pela fumarato redutase, converte-se em metilmalonato na presença de uma baixa pressão parcial de CO<sub>2</sub>, seguindo com a clivagem em propionato e CO<sub>2</sub>, o qual ainda pode ser carboxilado para gerar oxaloacetato. Grande parte do piruvato é convertido em acetil-CoA, gerando também H<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub>. Um dos AGCC, o acetato, é produzido por meio da hidrólise de acetil-CoA ou de CO<sub>2</sub>, onde este é reduzido a CO e convertido a acetil-CoA por um grupo metil e pela coenzima A. O butirato é formado inicialmente pela condensação de moléculas de acetil-CoA e, posteriormente, uma redução a butiril-CoA. De outro modo, as bactérias utilizadoras de lactato também podem produzir butirato, produzindo acetil-CoA e, em seguida, o próprio lactato. Uma nova via alternativa foi descoberta recentemente, onde a acetato CoA-transferase converte o butiril-CoA em butirato. Já o propionato pode ser formado pela via do acrilato, onde há a redução de lactato à propionato ou através da cadeia transportadora de elétrons que utiliza o fosfoenolpiruvato. Tais processos são abordados na Figura 2 (DEN BESTEN, 2013; RAGSDALE; PIERCE, 2008).

**Figura 2.** Vias de produção de propionato, acetato e butirato.



Fonte: adaptado de LIU et al. (2021).

### 3.3.3 Butirato

O butirato é um dos principais AGCC, composto por quatro carbonos e produzido no trato gastrointestinal inferior, possui sua maior concentração no cólon proximal onde a matéria-prima de preferência para fermentação, que são os oligossacarídeos, está disponível. Apesar de ser o AGCC menos produzido, tem recebido destaque devido a seus efeitos benéficos no metabolismo energético celular e na homeostase intestinal (GUILLOTEAU et al., 2010; LIU et al., 2018).

Em revisão realizada por Hamer et al. (2008), foram reconhecidas e consolidadas diversas e importantes funções biológicas como as seguintes: fonte de energia para as células epiteliais, possui potencial anticarcinogênico e anti-inflamatório, desempenha importante função na manutenção da saciedade, no estresse oxidativo e aumento da função da barreira intestinal.

### 3.3.4 Acetato

O acetato é o AGCC considerado mais abundante e é produzido por grande parte das bactérias entéricas, como *Ruminococcus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Akkermansia muciniphila*, *Streptococcus* spp., *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Clostridium* spp. e *Blautia*

*hydrogenotrophica* (LIU et al., 2021). Não é tão metabolizado no cólon em decorrência de sua rápida absorção, por via paracelular, e transporte para o fígado. Cerca de 70% dele, após absorção, pode participar em algumas vias como a lipogênese, cetogênese, produção de colesterol e síntese de glutamina e glutamato. O acetato não utilizado chega à circulação e segue para alguns tecidos, como músculos, coração, tecido adiposo, rins e glândulas mamárias, onde são rapidamente oxidados (VINOLO, 2010).

O acetato exógeno proveniente da fermentação bacteriana no cólon intestinal se mistura com o acetato endógeno liberado pelos órgãos e tecidos (DEN BESTEN et al., 2013). E, segundo Oliveira (2015), apresenta efeitos moduladores, podendo estimular ou inibir a expressão de citocinas inflamatórias, sendo assim, tal efeito pode ser considerado como pró ou anti-inflamatório.

### **3.3.5 Propionato**

O propionato é produzido por *Megasphaera elsdenii*, *Coprococcus catus*, *Bacteroides* spp., *Phascolarctobacterium succinatutens*, *Dialister* spp. e *Veillonella* spp. Esta síntese pode ocorrer através das vias do succinato ou a partir da via do acrilato com o lactato como precursor (KOH et al., 2016; LIU et al., 2021).

A metabolização do propionato acontece no fígado e por isso sua concentração na circulação periférica é baixa. É consolidado que este AGCC é um substrato gliconeogênico hepático e intestinal. Alguns de seus efeitos metabólicos positivos estão ligados ao aumento da sensibilidade à insulina e consequentemente à tolerância à glicose (KOH et al., 2016).

## **3.4 PAPEL DOS ÁCIDOS GRAXOS DE CADEIA CURTA NO DESENVOLVIMENTO DA IMUNIDADE INTESTINAL**

### **3.4.1 Substrato energético dos colonócitos**

O epitélio intestinal forma uma barreira física e bioquímica contra microorganismos patogênicos e é especializado em manter a função digestiva, Além disto, os colonócitos podem reagir a estímulos microbianos e fortalecer a função de barreira a fim de coordenar respostas imunes adequadas. Para que todas essas funções sejam desempenhadas a contento, os AGCCs

desempenham papel importante como uma das principais fontes de energia para os colonócitos (DEN BESTEN et al., 2013; PETERSON; ARTIS, 2014).

Diversos mecanismos são propostos para a captação de AGCCs através da membrana apical dos colonócitos, como a difusão da forma indissociada ou por transporte ativo da forma dissociada. Outro meio é através da membrana basolateral, porém este mecanismo ainda não está completamente elucidado (HAMER et al., 2008). Cerca de 95% dos AGCCs produzidos são absorvidos rapidamente por estas células. O butirato, por sua vez, é a fonte preferida de energia para os colonócitos, e afeta a proliferação celular, diferenciação e apoptose (DEN BESTEN et al., 2013; VAN IMMERSSEEL et al., 2010).

### **3.4.2 Proteção da barreira intestinal**

O trato gastrointestinal possui uma camada de células epiteliais, que protegem o intestino, a chamada barreira intestinal. As células epiteliais atuam de diferentes formas a fim de garantir a proteção do indivíduo contra patógenos. Para a coexistência do microbioma comensal e das células imunes da mucosa é necessário que se mantenha a segregação entre o hospedeiro e o microorganismo. Por isto, existem nessa camada, células secretoras que produzem proteoglicanos a fim de gerar muco e outros tipos celulares que dão origem a proteínas antimicrobianas, que são retidas no muco e auxiliam na defesa contra microorganismos (GALLO; HOOPER, 2012; KUHN; PEDRAZA; DEMORUELLE, 2014; PETERSON; ARTIS, 2014).

A barreira intestinal possui extrema importância para o desenvolvimento saudável dos neonatos. Um paralelo muito interessante é que a maioria dos bebês que desenvolvem enterocolite necrosante, que é uma patologia multifatorial, são prematuros que possuem uma barreira intestinal imatura, com deficiências nas junções apertadas das células epiteliais chamadas “*tight junctions*”, dificuldade na produção de muco e diminuição das funções das células de Paneth. Entre os fatores causais estão as respostas imunes à alimentação e ao microbioma intestinal (BELLODAS SANCHEZ; KADROFSKE, 2019).

Os AGCCs possuem papel importante na manutenção da integridade da barreira intestinal e um dos mecanismos pelo qual isto acontece é através da regulação positiva dos genes que codificam as proteínas das *tight junctions*, como a claudina-1 e zonula occludens-1. Eles também aumentam a sobrevivência celular a fim de manter a integridade intestinal e

regulam positivamente a expressão de mucina 2, para reforçar a camada de muco e aumentar a proteção contra patógenos. Essa regulação na expressão de proteínas tem como finalidade regular a permeabilidade paracelular e também o transporte de solutos através dos canais entre as células, conferindo assim, maior proteção aos bebês contra enfermidades como a enterocolite necrosante (LIU et al., 2021; MÖRKL et al., 2018).

### **3.4.3 Alteração do pH intestinal**

Durante a produção de acetato é formado  $H_2$ , este é utilizado por bactérias para evitar seu acúmulo e, conseqüentemente, a inibição da oxidação de NADH pelos fermentadores primários. Para a absorção dos AGCCs pela membrana apical e basolateral, mediado pela cadeia de transferência de elétrons, o hospedeiro fornece parte do  $CO_2$  necessário. Tais moléculas se unem, formando  $HCO_3^-$ , o qual é liberado no lúmen intestinal em troca de AGCC. Esta troca pode ser um mecanismo regulador de pH, já que os prótons formados com a produção dos ácidos graxos que estão no lúmen são neutralizados pelo bicarbonato liberado. O pH tende a aumentar do ceco para o reto, conforme a concentração de AGCC reduz do cólon proximal para o distal. A redução do pH do íleo para o ceco em consequência do aumento das concentrações de ácidos graxos de cadeia curta apresenta alguns efeitos, dos quais a alteração da composição da microbiota intestinal e o impedimento do crescimento de algumas bactérias como *Enterobacteriaceae* e *Clostridia*, que são sensíveis ao pH são os mais reconhecidos (DEN BESTEN, 2013).

### **3.4.4 Efeito antioxidante**

Já é conhecido o envolvimento dos AGCCs, especialmente o butirato, na modulação do estresse oxidativo através da regulação da produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e espécies reativas de nitrogênio (ERNs) (HAMER et al., 2008).

Segundo Liu et al. (2021), diversos estudos já apresentam evidências que comprovam tal efeito, o mesmo se dá por meio da regulação de enzimas oxidoreduzases, tais como a glutationa-S-transferase, catalase (CAT), glutationa redutase e peroxidase, superóxido dismutase-2 (SOD2). Além disso, o butirato ativa o fator nuclear eritróide 2 relacionado ao fator 2 (Nrf2). Este é um regulador da resposta imune que codifica várias enzimas antioxidantes e metabólicas.

A partir do controle dos EROs e ERNs, os AGCCs protegem a saúde do hospedeiro, tendo em vista que tais espécies reativas estão envolvidas nos processos de carcinogênese, de inflamação e no dano à barreira intestinal (HAMER et al., 2008).

### **3.4.5 Efeito anticarcinogênico**

O câncer é uma patologia multifatorial e pode estar diretamente ligado a um desequilíbrio da homeostase intestinal. Algumas interleucinas anti-inflamatórias que tem sua produção estimulada pelos AGCCs apresentam papel importante na prevenção desta patologia (MANTOVANI et al., 2019).

Os AGCCs, principalmente o butirato, atuam como anticarcinogênicos através da ativação de receptores acoplados à proteína G (GPCRs), como o GPR109 e da inibição de histonas desacetilases (HDAC). Através desta última, o butirato leva à uma diferenciação das células de carcinoma no cólon humano, regulando positivamente o regulador negativo do ciclo celular p21Waf1/Cip1 e interrupção da primeira etapa do ciclo celular (G1). O butirato exerce um efeito predominantemente inibitório no câncer de cólon, o mesmo pode atuar em diversos mecanismos para promover seu efeito anticarcinogênico, dentre eles, também pode atuar em um mecanismo independente da inibição das histonas, promovendo apoptose das células de câncer de cólon, envolvendo a regulação negativa de Bcl-2 e Bcl-xL e ciclina D1 e a regulação positiva da via do receptor de morte. A sinalização de Wnt/ $\beta$ -catenina é regulada em células colorretais, resultando em apoptose. Podem também agir na regulação da expressão do fator de crescimento vascular endotelial (FCVE) para inibir a angiogênese tumoral e a cadeia de proteínas que leva o sinal de um receptor na superfície para o DNA da célula, esta via é chamada de MAPK/ERK. A regulação de microRNAs, como a inibição da família miR-17-92 e miR-106b, também é relatado como uma das vias de ação (LIU et al., 2021).

Como se sabe, o butirato é a principal fonte de energia das células intestinais. Ainda segundo Davie (2003), sua função de inibição da histona é acentuada pelo fato de que, como as células cancerígenas dependem da glicose como fonte de energia e não dependem do butirato (principal fonte de energia das células intestinais), o mesmo acaba se acumulando no núcleo, funcionando como um inibidor destas proteínas.

### 3.4.6 Efeito anti-inflamatório

O efeito anti-inflamatório dos AGCCs pode acontecer por diversos mecanismos como, por exemplo: supressão da ativação do fator nuclear kappa B (NFkB), que é um fator de transcrição responsável por regular a expressão de genes que codificam citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e enzimas inflamatórias. Também podem regular positivamente o receptor- $\gamma$ , ativado por proliferador de peroxissoma, que é um fator de transcrição ativado por ligante expresso nos colonócitos e acredita-se que sua atividade exerce efeitos anti-inflamatórios (HAMER et al., 2008). Além disto, os AGCCs estimulam a produção de interleucina-10 e podem inibir a produção de citocinas inflamatórias, TNF- $\alpha$ , MCP-1 e IL-6 por meio da ativação de GPR41 em macrófagos (LIU et al., 2021).

Em estudo realizado por Torun et al. (2019), foi visto que o ácido butírico inibe a ligação do antígeno humano R (HuR) ao RNA mensageiro 3'UTR da ciclooxigenase-2 (COX-2), que resulta na em níveis reduzidos de mRNA e proteínas do gene inflamatório. Então, além dos AGCCs reduzirem a expressão de genes inflamatórios por regulação transcricional, é também realizada por regulação pós-transcricional através da inibição de proteínas estabilizadoras de mRNA.

Estes efeitos anti-inflamatórios somados ao fortalecimento da barreira intestinal são importantes para proteger o neonato contra infecções, e evitar danos às células intestinais, auxiliando no pleno funcionamento do processo digestivo e absorptivo (DEN BESTEN et al., 2013; HAMER et al., 2008; PETERSON; ARTIS, 2014).

## 4 CONCLUSÃO

Os OLHs possuem ação direta na imunidade intestinal e sistêmica do lactente, o protegendo de patógenos ao impedir que eles se liguem às células hospedeiras e atuando como prebióticos, moldando o microbioma intestinal do bebê através de uma seleção natural das bactérias mais aptas a utilizá-los como fonte de carbono. É através desta relação de mutualismo com estas bactérias que importantes substâncias são formadas, como os AGCCs, que desempenham funções importantes no desenvolvimento da imunidade intestinal através de diversos mecanismos: podem influenciar o funcionamento do intestino por serem a fonte de energia preferencial para os colonócitos, contribuem para a manutenção da homeostase e barreira intestinal, o que garante ao lactente proteção contra patologias, como a enterocolite necrosante. Além disso, ocasionam a redução do pH do intestino, alterando a microbiota e

podem ser utilizados na prevenção e tratamento contra doenças inflamatórias intestinais, devido ao seu papel anti-inflamatório. Suas ações antioxidantes e anticarcinogênicas protegem as células intestinais e auxiliam a manter suas funções imunológicas e absorptivas que são importantes para o desenvolvimento infantil.

Estes AGCCs são fundamentais no processo de formação da imunidade do intestino, fornecendo suporte para o pleno desenvolvimento da função imunológica e absorptiva do trato gastrointestinal, o qual defende o organismo de microorganismos invasores e medeia respostas imunes, além de ser o responsável pelo processo absorptivo de nutrientes. Entre os mais encontrados no organismo humano, o butirato apresenta maior destaque em comparação ao acetato e o propionato, ainda que seja o menos produzido entre eles e apresenta participação nos diversos mecanismos de ação já consolidados. Porém, apesar de já existir comprovação de muitas das funções descritas ao longo deste estudo, alguns mecanismos de ação destes ácidos orgânicos ainda não estão completamente elucidados, tornando-se necessário a realização de mais estudos que possibilitem o esclarecimento destas lacunas apresentadas.

## REFERÊNCIAS

BELLODAS SANCHEZ, J.; KADROFSKE, M. Necrotizing enterocolitis. **Neurogastroenterology & Motility**, v. 31, n. 3, p. e13569, 2019.

BODE, L.; JANTSCHER-KRENN, E. Structure-function relationship of human milk oligosaccharides. **Advances in Nutrition**, v. 3, n. 3, p. 383S-391S, 2012.

BOLER, B. V.; ROSSONI SERAO, M. C.; FABER, T. A.; CHOW, J.; FAHEY JR, G. C. In vitro fermentation characteristics of non-digestible oligosaccharides selected by infant fecal inoculants. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 61, n. 9, p. 2109-2119, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Saúde da criança: aleitamento materno e alimentação complementar**. Brasília: MS, 2015. 184 p.

CORRÊA, R. O. **Participação dos Ácidos Graxos de Cadeia Curta e seu receptor (FFAR2) na resposta imune em modelo de monoinfecção por *Aggregatibacter actinomycetemcomitans***. Dissertação (mestrado) - Instituto de Biologia, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2017.

DAVIE, J. R. Inhibition of histone deacetylase activity by butyrate. **The Journal of Nutrition**, v. 133, n. 7, p. 2485-2493, 2003.

DAVIS, E. C.; WANG, M.; DONOVAN, S. M. The role of early life nutrition in the establishment of gastrointestinal microbial composition and function. **Gut Microbes**, v. 8, n. 2, p. 143-171, 2017.

DEN BESTEN, G.; VAN EUNEN, K.; GROEN, A. K.; VENEMA, K.; REIJNGOUD, D. J.; BAKKER, B. M. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. **Journal of Lipid Research**, v. 54, n. 9, p. 2325-2340, 2013.

DONOVAN, S. M.; COMSTOCK, S. S. Human milk oligosaccharides influence neonatal mucosal and systemic immunity. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 69, n. 2, p. 41-51, 2016.

GALLO, R. L.; HOOPER, L.V. Epithelial antimicrobial defence of the skin and intestine. **Nature Reviews Immunology**, v. 12, n. 7, p. 503-516, 2012.

GUILLOTEAU, P.; MARTIN L.; EECKHAUT V.; DUCATELLE, R.; ZABIELSKI R.; VAN IMMERSEEL, F. From the gut to the peripheral tissues: the multiple effects of butyrate. **Nutrition research reviews**, v. 23, n. 2, p. 366-384, 2010.

HAMER, H. M.; JONKERS, D.; VENEMA, K.; VANHOUTVIN, S.; TROOST, F. J.; BRUMMER, R. J. Review article: the role of butyrate on colonic function. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 27, n. 2, p. 104-119, 2008.

HANSEN, R.; SCOTT, K. P.; KHAN, S.; MARTIN, J. C.; BERRY, S. H.; STEVENSON, M.; OKAPAPI, A.; MUNRO, M. J.; HOLD, G. L. First-pass meconium samples from healthy term vaginally-delivered neonates: an analysis of the microbiota. **PloS one**, v. 10, n. 7, p. e0133320, 2015.

JANDHYALA, S. M.; TALUKDAR, R.; SUBRAMANYAM,C.; VUYYURU, H.; SASIKALA, M.; REDDY, D. N. Role of the normal gut microbiota. **World journal of gastroenterology**, v. 21, n. 29, p. 8787, 2015.

KOH, A.; DE VADDER, F.; KOVATCHEVA-DATCHARY, P.; BACKHED, F. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. **Cell**, v. 165, n. 6, p. 1332-1345, 2016.

KUHN, K. A.; PEDRAZA, I.; DEMORUELLE, M. K. Mucosal immune responses to microbiota in the development of autoimmune disease. **Rheumatic Disease Clinics**, v. 40, n. 4, p. 711-725, 2014.

LIU, H.; WANG, J.; HE, T.; BECKER, S.; ZHANG, G.; LI, D.; MA, X. Butyrate: a double-edged sword for health?. **Advances in Nutrition**, v. 9, n. 1, p. 21-29, 2018.

LIU, P.; WANG, Y.; YANG, G.; ZHANG, Q.; MENG, L.; XIN, Y.; JIANG, X. The role of Short-chain fatty acids in intestinal barrier function, inflammation, oxidative stress, and colonic carcinogenesis. **Pharmacological Research**, v. 165, p. 105420, 2021.

LYONS, K. E.; RYAN C. A.; DEMPSEY, E. M.; ROSS, R. P.; STATON, C. Breast Milk, a Source of Beneficial Microbes and Associated Benefits for Infant Health. **Nutrients**, v. 12, n. 4, p. 1039, 2020.

MANTOVANI, A.; DINARELLO, C. A., MOLGORA, M.; GARLANDA, C. IL-1 and related cytokines in innate and adaptive immunity in health and disease. **Immunity**, v. 50, n. 4, p. 778, 2019.

MILANI, C.; DURANTI, S.; BOTTACINI, F.; CASEY, E.; TURRONI, F.; MAHONY, J.; BELZER, C.; PALACIO S. D.; MONTES, S.A.; MANCABELLI, L.; LUGLI, G.A.; RODRIGUEZ, J.M.; BODE, L.; DE VOS, W.; GUEIMONDE, M.; MARGOLLES, M.; VAN SINDEREN, D.; VENTURA, M. The first microbial colonizers of the human gut: composition,

activities, and health implications of the infant gut microbiota. **Microbiology and molecular biology reviews**, v. 81, n. 4, p. e00036, 2017.

MILLER, T. L.; WOLIN, M. J. Pathways of acetate, propionate, and butyrate formation by the human fecal microbial flora. **Applied and environmental microbiology**, v. 62, n. 5, p. 1589-1592, 1996.

MÖRKL, S.; LACKNER, S.; MEINITZER, A.; MANGGE, H.; LEHOFER, M.; HALWACHS, B.; GORKIEWICZ, G.; KASHOFER, K.; PAINOLD A.; HOLL A. K.; BENGESSER, S. A.; MULLER, W.; HOLZER P.; HOLASEK, S. J. Gut microbiota, dietary intakes and intestinal permeability reflected by serum zonulin in women. **European journal of nutrition**, v. 57, n. 8, p. 2985-2997, 2018.

OLIVEIRA, D. M. **Efeito do ácido graxo de cadeia curta, acetato, nas células da microglia ativadas por lipopolissacáride (LPS)**. Dissertação (Doutorado em Imunologia) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

PALMER, C.; BIK, E. M.; DIGIULIO, D. B.; RELMAN, D. A.; BROWN, P. O. Development of the human infant intestinal microbiota. **PLoS biol**, v. 5, n. 7, p. e177, 2007.

PETERSON, L. W.; ARTIS, D. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis. **Nature Reviews Immunology**, v. 14, n. 3, p. 141-153, 2014.

PLAZA-DÍAZ, J.; FONTANA, L.; GIL, A. Human milk oligosaccharides and immune system development. **Nutrients**, v. 10, n. 8, p. 1038, 2018.

RAGSDALE, S. W.; PIERCE, E. Acetogenesis and the Wood–Ljungdahl pathway of CO<sub>2</sub> fixation. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics**, v. 1784, n. 12, p. 1873-1898, 2008.

RUHAAK, L. R.; STROBLE, C.; UNDERWOOD, M. A.; LEBRILLA C. B. Detection of milk oligosaccharides in plasma of infants. **Anal Bioanal Chem**, v. 406, n. 24, p. 5775-5784, 2014.

RUMBO, M.; SCHIFFRIN, E. J. Ontogeny of intestinal epithelium immune functions: developmental and environmental regulation. **Cell Mol Life Sci**, v. 62, n. 12, p. 1288-96, 2005

RUTAYISIRE, E.; HUANG, K.; LIU, Y.; TAO, F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. **BMC gastroenterology**, v. 16, n. 1, p. 1-12, 2016.

SELA, D. A.; MILLS, D. A. Nursing our microbiota: molecular linkages between bifidobacteria and milk oligosaccharides. **Trends in microbiology**, v. 18, n. 7, p. 298-307, 2010.

ŚLIŻEWSKA, K.; MARKOWIAK-KOPEĆ, P.; ŚLIŻEWSKA, W. The Role of Probiotics in Cancer Prevention. **Cancers**, v. 13, n. 1, p. 20, 2021.

SMILOWITZ, J. T.; LEBRILLA C. B., MILLS D.A.; GERMAN J. B.; FREEMAN S. L. Breast milk oligosaccharides: structure-function relationships in the neonate. **Annual review of nutrition**, v.34, p. 143-169, 2014.

SZCZUKO, M.; KITKUT, J.; MACIEJEWSKA, D.; KULPA, D.; CELEWICZ, Z.; ZIETEK, M. The Associations of SCFA with Anthropometric Parameters and Carbohydrate Metabolism in Pregnant Women. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 23, p. 9212, 2020.

TORUN, A.; ENAYAT, S.; SHERAJ, I.; TUNÇER, S.; ÜLGEN, D. H.; BANERJEE, S. Butyrate mediated regulation of RNA binding proteins in the post-transcriptional regulation of inflammatory gene expression. **Cellular signalling**, v. 64, p. 109410, 2019.

VAN IMMERSEEL, F.; DUCATELLE, R.; DE VOS, M.; BOON, N.; VAN DE WIELE, T.; VERBEKE, K.; RUTGEERST, P.; SAS, B.; LOUIS, P.; FLINT, H. J. Butyric acid-producing anaerobic bacteria as a novel probiotic treatment approach for inflammatory bowel disease. **Journal of medical microbiology**, v. 59, n. 2, p. 141-143, 2010

VINOLO, M. A. R. **Efeito dos ácidos graxos de cadeia curta sobre neutrófilos**. 2010, 165f. Dissertação (Doutorado em Fisiologia Humana) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

WALKER, W. A.; IYENGAR, R. S. Breast milk, microbiota, and intestinal immune homeostasis. **Pediatric research**, v. 77, n. 1, p. 220-228, 2015.

YU, Z. T.; CHEN, C.; NEWBURG, D. S. Utilization of major fucosylated and sialylated human milk oligosaccharides by isolated human gut microbes. **Glycobiology**, v. 23, n. 11, p. 1281-1292, 2013.

ZIVKOVIC, A. M.; GERMAN, B.; LEBRILLA, C. B.; MILLS, D. A. Human milk glycobioime and its impact on the infant gastrointestinal microbiota. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 108, n.1, p. 4653-4658, 2011.

ZUURVELD, M.; VAN WITZENBURG N. P.; GARSSSEN J.; FOLKERTS, G.; STAHL, B.; VAN'T LAND, B.; WILLEMSSEN, L. E. Immunomodulation by Human Milk Oligosaccharides: The Potential Role in Prevention of Allergic Diseases. **Frontiers in Immunology**, v. 11, 2020.