

**CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO**  
**Curso de Biomedicina**

**Giuliana Themudo Lessa Ciongoli**  
**Gustavo Maresi Rodrigues**

**A INFLUÊNCIA DA *AKKERMANSIA MUCINIPHILA* NOS QUADROS DE  
DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS**

**São Paulo**  
**2023**

**Giuliana Themudo Lessa Ciongoli**  
**Gustavo Maresi Rodrigues**

**A INFLUÊNCIA DA *AKKERMANSIA MUCINIPHILA* NOS QUADROS DE  
DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pela Profa. Dra. Dyana Alves Henriques, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

**São Paulo**  
**2023**

**Ficha catalográfica elaborada pelas Bibliotecas São Camilo**

Ciongoli, Giuliana Themudo Lessa

A influência da Akkermansia Muciniphila nos quadros de doenças neurodegenerativas / Giuliana Themudo Lessa Ciongoli, Gustavo Maresi Rodrigues. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2023.

57 p.

Orientação de Dyana Alves Henriques.

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação), Centro Universitário São Camilo, 2023.

1. Akkermansia 2. Doença de Alzheimer 3. Doença de Parkinson 4. Doenças neurodegenerativas 5. Esclerose amiotrófica lateral I. Rodrigues, Gustavo Maresi II. Henriques, Dyana Alves III. Centro Universitário São Camilo IV. Título

CDD: 576

## **DEDICATÓRIA**

Dedicamos esse trabalho as nossas famílias, pais, Marlon e Gustavo, mães, Claudia e Alessandra, irmãos, Éllen e Leonardo, que foram nossa base ao longo de toda nossa graduação e responsáveis por esse momento.

Dedicamos esse trabalho também a nossa Docente Orientadora, Prof.<sup>a</sup> Dra. Dyana Alves Henriques, que nos acompanhou durante toda nossa trajetória contribuindo com seu conhecimento em prol do nosso aprendizado.

“Nenhum ser humano nasce igual a outro. Cada ser que nasce é uma aventura biológica, um risco que a vida assume.”

Valdemar de Oliveira

## RESUMO

As doenças neurodegenerativas são um crescente problema da saúde pública, uma vez que são incuráveis e possuem tratamentos de alto custo. A etiologia da Doença de Parkinson, Esclerose Lateral Amiotrófica e Alzheimer é multifatorial, envolvendo fatores genéticos e ambientais. Sabe-se que a microbiota intestinal é um ecossistema onde habitam mais de 100 trilhões de bactérias, além de outros micro-organismos, e tem-se o conhecimento de que em equilíbrio, o corpo mantém-se saudável. Ela é formada no feto e muda a sua composição ao longo da vida, sendo influenciada pelo tipo de parto, alimentação e uso de antibióticos. O intestino se comunica com o cérebro através de uma via bidirecional, principalmente através do Nervo Vago e, portanto, uma alteração no equilíbrio intestinal, interfere diretamente no SNC. A disbiose pode levar a inúmeras consequências, dentre elas a alteração na permeabilidade intestinal e movimentação de metabólitos e patógenos do intestino até o SNC, impactando negativamente o indivíduo, levando a neuroinflamação e neurodegeneração. Essa pesquisa tem como objetivo analisar a interferência da *Akkermansia muciniphila*, bactéria gram negativa anaeróbia degradadora de mucina que compõem a microbiota, no quadro das doenças citadas anteriormente, possibilitando futuros investimentos em estudos envolvendo probióticos e prebióticos e por consequência uma menor incidência mundial.

**Palavras-chave:** *Akkermansia muciniphila*, Doenças Neurodegenerativas, Doença de Alzheimer, Doença de Parkinson, Esclerose Lateral Amiotrófica

## ABSTRACT

Neurodegenerative diseases are a growing public health problem since they are incurable and have expensive treatments. The etiology of Parkinson's Disease, Amyotrophic Lateral Sclerosis and Alzheimer's is multifactorial, involving both genetic and environmental factors. It is known that the intestinal microbiota is an ecosystem where more than 100 trillion bacteria inhabit, in addition to other micro-organisms, and it is known that in balance, the body remains healthy. It is formed in the fetus and changes its composition throughout life, being influenced by the type of delivery, diet and use of antibiotics. The intestine communicates with the brain through a bidirectional pathway, mainly through the Vagus Nerve and, therefore, an alteration in the intestinal balance directly interferes in the CNS. Dysbiosis can lead to numerous consequences, including changes in intestinal permeability and the movement of metabolites and pathogens from the intestine to the CNS negatively impacting the individual, leading to neuroinflammation and neurodegeneration. This research aims to analyze the interference of *Akkermansia muciniphila*, gram negative anaerobic bacteria that degrade mucin that make up the microbiota, in the context of the diseases mentioned above, allowing future investments in studies involving probiotics and prebiotics and, consequently, a lower worldwide incidence.

**Keywords:** *Akkermansia muciniphila*, Neurodegenerative diseases, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Amyotrophic Lateral Sclerosis

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fatores que constituem a microbiota desde a gestação .....	19
Figura 2 – Comparativo entre cérebro e neurônios saudáveis e afetados pela DA .....	27
Figura 3 – Formação dos agregados de peptídeo A $\beta$ e da proteína tau .....	28
Figura 4 – Mecanismo da <i>A. muciniphila</i> modulando o sistema imune .....	33
Figura 5 – Imagens IHC comparativas do hipocampo de camundongos tratados com AM e PBS .....	35
Figura 6 – Influência das bactérias do trato gastrointestinal na DA .....	36



## LISTA DE SIGLAS

<b>AGCCs</b>	<b>Ácidos Graxos de Cadeia Curta</b>
<b>AmEVs</b>	<b>Vesículas Extracelulares da <i>Akkermansia muciniphila</i></b>
<b>APP</b>	<b>Proteína Percursora Amiloide</b>
<b>ATP</b>	<b>Trifosfato de Adenosina</b>
<b>A<math>\beta</math></b>	<b>Beta-amilóide</b>
<b>BAL</b>	<b>Bactérias do Ácido Lático</b>
<b>CEEs</b>	<b>Células Enteroendócrinas do Intestino</b>
<b>CTL</b>	<b>Linfócitos T Citotóxicos</b>
<b>DA</b>	<b>Doença de Alzheimer</b>
<b>DNs</b>	<b>Doenças Neurodegenerativas</b>
<b>DP</b>	<b>Doença de Parkinson</b>
<b>ELA</b>	<b>Esclerose Lateral amiotrófica</b>
<b>EOAD</b>	<b>Doença de Alzheimer de início Precoce</b>
<b>EROs</b>	<b>Espécies Reativas de Oxigênio</b>
<b>EUA</b>	<b>Estados Unidos da América</b>
<b>HA</b>	<b>Envelhecimento Saudável (Healthy Aging)</b>
<b>HMOs</b>	<b>Oligossacarídeos do Leite Humano</b>
<b>ICIs</b>	<b>Inibidores de Checkpoint Imunológico</b>
<b>IL-12</b>	<b>Interleucina-12</b>
<b>INF<math>\gamma</math></b>	<b>Interferon-<math>\gamma</math></b>
<b>LOAD</b>	<b>Doença de Alzheimer de início Tardio</b>

<b>LPS</b>	<b>lipopolissacarídeos</b>
<b>NAM</b>	<b>Nicotiamida</b>
<b>NHA</b>	<b>Envelhecimento Não Saudável (No Healthy Aging)</b>
<b>NTF</b>	<b>Emaranhados Neurofibrilares</b>
<b>PBS</b>	<b>Salina Tamponada com Fosfato (phosphate-buffered saline)</b>
<b>PCG-1<math>\alpha</math></b>	<b>Co-ativador gama-receptor ativado por proliferador de peroxissoma</b>
<b>PD-1</b>	<b>Proteína de Morte Celular Programada 1</b>
<b>PS1</b>	<b>Alelo mutante (Formador de placas amiloides)</b>
<b>PTS</b>	<b>Domínio Prolina (P) Treonina (T) e Serina (S)</b>
<b>SNC</b>	<b>Sistema Nervoso Central</b>
<b>SNE</b>	<b>Sistema Nervoso Entérico</b>
<b>SO</b>	<b>Estresse Oxidante</b>
<b>SOD1</b>	<b>Superóxido Dismutase-1</b>
<b>SOD1-TG</b>	<b>Camundongos Transgênicos com Superóxido Dismutase - 1</b>
<b>STC-1</b>	<b>A linha celular de tumor de secretina intestinal</b>
<b>TAU</b>	<b>Proteína Tau</b>
<b>TGI</b>	<b>Trato Gastrointestinal</b>
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	<b>Fator de Necrose Tumoral Alfa</b>
<b>Tregs</b>	<b>Células T reguladoras</b>
<b><math>\alpha</math>SYN</b>	<b>Alfa sinucleína</b>

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>12</b>
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>15</b>
2.1 OBJETIVOS GERAIS.....	15
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	15
<b>3 METODOLOGIA</b> .....	<b>16</b>
<b>4 DESENVOLVIMENTO</b> .....	<b>17</b>
4.1 MICROBIOTA INTESTINAL .....	17
4.1.1 Definição .....	17
4.1.2 Composição.....	18
4.1.3 Eixo Cérebro-Intestino .....	19
4.2 <i>AKKERMANSIA MUCINIPHILA</i> .....	21
4.2.1 Características.....	21
4.2.2 Presença na microbiota .....	22
4.3 DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS .....	23
4.3.1 Definição .....	23
4.3.2 Doença de Parkinson .....	24
4.3.3 Doença de Alzheimer .....	26
4.3.4 Esclerose Lateral Amiotrófica .....	28
4.4 A RELAÇÃO ENTRE <i>AKKERMANSIA MUCINIPHILA</i> E AS DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS .....	29
4.4.1 A camada de muco e as mucinas .....	29
4.4.2 Mecanismo da bactéria <i>A. muciniphila</i> .....	31
4.4.3 <i>A. muciniphila</i> e as doenças neurodegenerativas .....	33
4.4.3.1 A relação ente <i>A. muciniphila</i> e a DA .....	34
4.4.3.2 A relação ente <i>A. muciniphila</i> e a DP.....	38
4.4.3.3 A relação ente <i>A. muciniphila</i> e a ELA .....	40
<b>5 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>43</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>45</b>

## 1 INTRODUÇÃO

As doenças neurodegenerativas afetam diversas áreas do cérebro, desencadeando sintomas como tremores, instabilidade postural, disfunção gastrointestinal, paralisia, dormência, fraqueza muscular, redução na sensação de tato e tontura. A incidência mundial dessas doenças em 2020 ultrapassava 55 milhões de pessoas e estima-se que esse valor chegará a mais de 139 milhões, até 2050 (Alzheimer's Disease International, 2021).

Acredita-se que algumas espécies de bactérias constituintes da microbiota intestinal estão envolvidas nos processos fisiopatológicos dessas doenças e, além desse fator, estudos comprovaram uma intensa relação bidimensional entre o cérebro e o intestino, por meio das bactérias que compõem a microbiota e seus metabólitos (MAYER et al., 2021; OSADCHIY et al., 2018).

Um exemplo relatado é a degradação da mucina pela *Akkermansia muciniphila*, a qual, resulta na geração de produtos que auxiliam o desenvolvimento epitelial mediado por células tronco intestinais, o aumento da camada de muco e contribuem para a manutenção da homeostase intestinal (KIM et al., 2021).

Essa bactéria foi isolada, pela primeira vez, em fezes humanas no ano de 2004 (DERRIEN et al., 2004). Até os dias de hoje, permanece como a única espécie conhecida do gênero *Akkermansia*. Estudos recentes demonstraram importante relevância nos quadros de obesidade, intolerância à glicose, resistência à insulina, acúmulo de gordura no fígado e permeabilidade intestinal. (HASANI et al., 2021).

Por apresentar relevância no tratamento de doenças neurodegenerativas, tem sido considerada um potente probiótico (CASANI-CUBEL et al., 2021). Recentemente, essa associação foi comprovada por meio de estudos desenvolvidos em animais, os quais revelaram que os metabólitos microbianos de ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs), promovem ativação da micróglia, estimulada por  $\alpha$ -sinucleína e por disfunção motora, como nos casos de DP (FANG et al., 2021).

O tratamento oral de animais com AGCCs associados ao composto anti-inflamatório minociclina foi capaz de reduzir a produção de TNF $\alpha$ , reduzir agregação de  $\alpha$ -sinucleína e melhorar a função motora (SAMPSON et al., 2016).

Essas relações, entre as espécies bacterianas e os quadros de doenças neurodegenerativas, apresentam resultados satisfatórios, como a descoberta de fatores comprobatórios da relevância da *A. muciniphila* no tratamento de pacientes acometidos por doenças como o Alzheimer (DA), a Doença de Parkinson (DP) e a esclerose lateral amiotrófica (ELA) (CASANI-CUBEL et al., 2021; OU et al., 2020).

A influência dessa bactéria distingue-se para as diferentes patologias, como exemplo, nos casos de ELA, estudos apontaram uma diminuição na abundância da *A. muciniphila* e observaram mitigação na progressão dos quadros em modelos de camundongos com ELA, tratados com essa bactéria (FANG et al., 2021; BLACHER et al., 2019).

Nos casos de Alzheimer, os pesquisadores apontaram que a *A. muciniphila* melhorou os *déficits* cognitivos e reduziu os níveis de A $\beta$ 40-42, proteínas insolúveis formadoras de placas senis, no córtex cerebral de camundongos doentes (FANG et al., 2021).

Além da formação de placas, os pacientes acometidos pela doença, também apresentam emaranhados neuro-fibrilares, resultantes do acúmulo da proteína Tau, e exacerbada taxa de morte neuronal, a qual diversos pesquisadores acreditam estar relacionado a resistência à insulina, recebendo a nomenclatura de “diabetes tipo 3”. (NGUYEN et al., 2020)

Além da DA, a DP também possui íntima relação com a resistência à insulina, portanto, a progressão desses quadros pode ser retardada pelo efeito da bactéria, devido a regulação do impacto negativo, gerado pelos INF $\gamma$  no metabolismo da glicose. Embora as causas que levam uma pessoa a manifestar a DP sejam desconhecidas, a formação de EROs vem se mostrando cruciais no estudo da doença (FANG et al., 2021).

As EROs são moléculas altamente instáveis. Em situações de desequilíbrio entre moléculas oxidantes e antioxidantes, o processo de estresse oxidativo se instala, induzindo a oxidação de biomoléculas e consequente perda de função. A persistência do quadro implica sobre o processo etiológico de enfermidades como diabetes, obesidade e transtornos neurodegenerativos por afetarem o funcionamento celular (SILVA; FREITAS; RODRIGUES, 2019).

Outros estudos também demonstraram que em pacientes acometidos pela DP, a desregulação intestinal é observada anos antes da doença ser detectada, iniciando-se no intestino e espalhando-se para o cérebro por meio do nervo vago. (FAGUNDES; NETO, 2021).

A comunicação da microbiota intestinal e a DP por exemplo, acontece através da  $\alpha$ -sinucleína, proteína que em condições não fisiológicas se encontra agrupada em estruturas diméricas e podem dar origem aos Corpos de Lewy. A presença deste no sistema nervoso entérico levanta a hipótese de que a doença tenha seu início no intestino, e alcance o SNC por meio do nervo vago (SILVA et al., 2021).

Além disso, algumas células enteroendócrinas, presentes no epitélio intestinal, têm apresentado propriedades semelhantes às dos neurônios, incluindo a expressão de citocinas pró-inflamatórias. Essas células, formam um circuito neural entre trato gastrointestinal e sistema nervoso, e por isso mostram-se relevantes no desenvolvimento das doenças em questão (FONSECA et al., 2022).

A associação dessas células, dos metabólitos e da expressão de citocinas pró e anti-inflamatórias com a composição da microbiota intestinal apresentam alta relevância clínica. Devido às recentes descobertas, muitos pesquisadores estão realizando estudos com essas bactérias na expectativa de desenvolver tratamentos futuros, menos invasivos e de maior acessibilidade, proporcionando uma melhora na qualidade de vida dos pacientes que apresentam esses distúrbios fisiopatológicos.

A *A. muciniphila*, representa um grande avanço no auxílio ao tratamento de diversas doenças, principalmente as doenças neurodegenerativas, visto que essas permanecem sem cura e com tratamentos inacessíveis e pouco eficazes a grande parte da população afetada. Com a comprovação dessa relação, será possível realizar o mapeamento dessa bactéria para que possam tratar os pacientes de uma forma mais direcionada, atuando em mecanismos que podem agravar ou auxiliar na melhora dos quadros.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVOS GERAIS

Abordar a influência da bactéria *Akkermansia muciniphila* no tratamento de doenças neurodegenerativas, para o desenvolvimento de probióticos efetivos que auxiliem no tratamento desses quadros.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Destacar a influência da bactéria no desenvolvimento e na progressão dos quadros de doenças neurodegenerativas com ênfase na esclerose lateral amiotrófica, doença de Parkinson e doença de Alzheimer, a partir da relação com o eixo cérebro-intestino, influenciado pela composição da microbiota intestinal do organismo humano, mencionando a degradação de metabólitos, a morte neuronal, e o impacto desses processos nos mecanismos dessas doenças.

Elucidar a importância desses micro-organismos e da relação do eixo cérebro-intestino, que pode auxiliar no desenvolvimento de possíveis tratamentos efetivos e menos invasivos no combate a doenças neurodegenerativas.

### 3 METODOLOGIA

Foi realizado uma revisão bibliográfica utilizando-se artigos, dissertações, teses, livros, revistas e jornais, nas línguas inglesas e portuguesas, extraídos de bases de dados como: PubMed, SciELO, National Library of Medicine, e de periódicos como Elsevier, Nature Medicine, IScience, RBMC. Além de pesquisas bibliográficas na Biblioteca Pe. Inocente Radrizzani. Desses estudos, foram selecionados artigos experimentais realizados em camundongos e em células in vitro.

Os artigos e demais pesquisas acadêmicas foram selecionados a partir dos seguintes descritores: "gut microbiota", "Parkinson's disease", "*Akkermansia muciniphila*", "amyotrophic lateral sclerosis", "Alzheimer's disease", "enteric nervous system", "mucin", "immune system".

A pesquisa reuniu 142 artigos publicados no período de 2004 a 2022, de caráter experimental e revisões bibliográficas. Dos artigos levantados, 31 foram descartados do trabalho em função dos seguintes critérios de exclusão: estudos que não apresentavam relevância ao tema do trabalho e/ou destoavam dos objetivos, estudos que não abordavam a *Akkermansia muciniphila* ou alguma das doenças abordadas ou a microbiota intestinal, e outros que eram irrelevantes a essa revisão. Dessa forma, 111 artigos foram incluídos no trabalho.



## 4 DESENVOLVIMENTO

### 4.1 MICROBIOTA INTESTINAL

#### 4.1.1 Definição

A microbiota intestinal é uma população complexa de microrganismos, os quais colonizam o trato digestivo do organismo humano e de outros animais, mais especificamente o intestino. Dentre esses microrganismos, estão as bactérias, organismos unicelulares procariontes, que estão espalhados por todos os lugares, e compõem grande parte da microbiota de todo o corpo humano, inclusive a intestinal (BARRIO et al., 2022).

Essa relação entre esses micróbios e o hospedeiro, é denominada simbiose, na qual, dois organismos se relacionam e pelo menos um deles é dependente do outro. A simbiose pode ocorrer de três maneiras distintas, classificadas como, comensalismo, mutualismo e parasitismo. Algumas bactérias que compõem a microbiota normal do organismo humano, mantêm uma relação comensal com seus hospedeiros, na qual um dos organismos se beneficia e o outro não é afetado (ÁLVAREZ et al., 2021; TORTORA, 2017).

Apesar de grande parte desses microrganismos manterem essa relação comensal, atualmente muitas bactérias da microbiota normal estão sendo apontadas em relações de mutualismo, onde não apenas um, mas os dois organismos se beneficiam. Essas relações ainda não foram totalmente detalhadas e os mecanismos em sua maioria permanecem desconhecidos (ÁLVAREZ et al., 2021). Porém essa interação vem se desenvolvendo de maneira constante e representando grande importância para a funcionalidade do organismo humano, auxiliando na manutenção da homeostase, no equilíbrio bioquímico, metabólico e imunológico do organismo (KOBLYIAK et al., 2016).

### 4.1.2 Composição

Ao longo do trato gastrointestinal (TGI), além de arqueias, protozoários, fungos e vírus, residem bactérias que, em conjunto, compõem a microbiota intestinal. Esta é formada por uma variedade de microrganismos benéficos, em sua maioria, bactérias anaeróbias dos gêneros *Akkermansia*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium* e *Costridium* (NUNES; BERTOLIN, 2022).

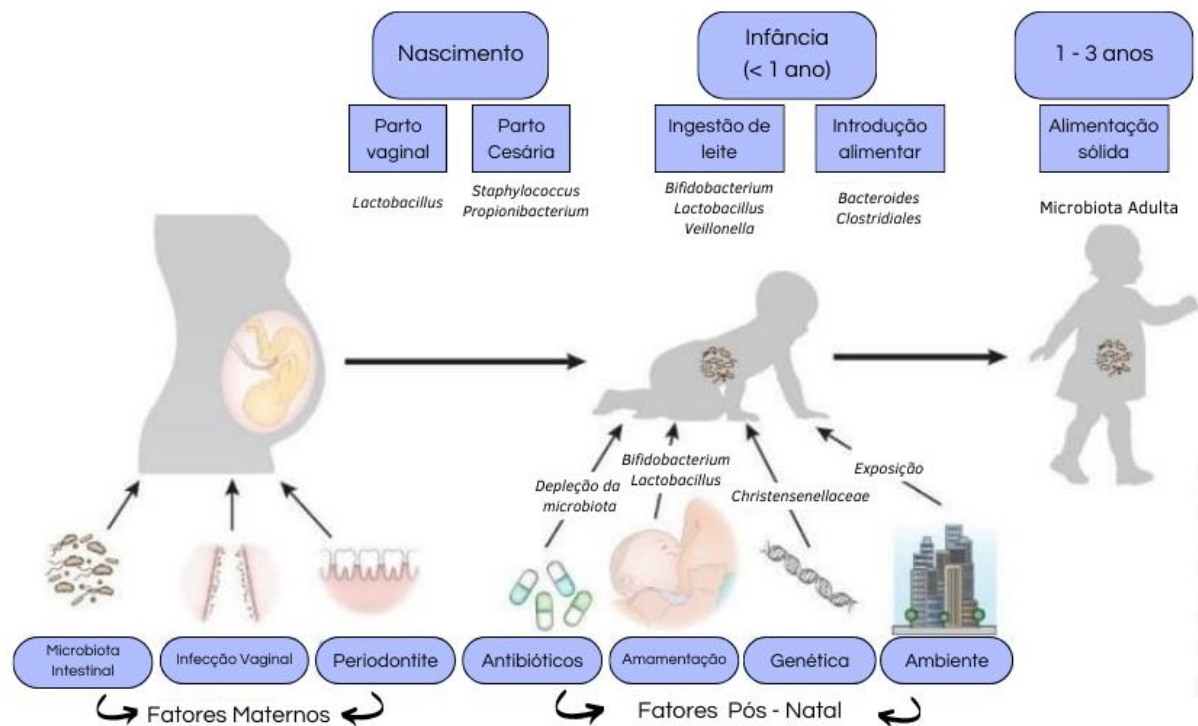
Para que o organismo desempenhe suas funções fisiológicas, as populações devem viver em equilíbrio. Uma disbiose ocasionada por fatores externos ou internos pode levar a infecções por microrganismos patogênicos, doenças cardiovasculares e desordens do SNC (MARTINS, 2022).

Estudos comprovam que o processo de colonização se inicia no período intrauterino, através da placenta, mas a maior exposição aos microrganismos ocorre no parto. No parto vaginal, o recém-nascido tem maior contato com bactérias dos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterias*, pela proximidade com a microbiota fecal, enquanto nascidos por cesárea a colonização ocorre de acordo com as bactérias da pele da mãe (CHONG NETO et al., 2019).

A microbiota, portanto, é formada ao longo da vida. Após o nascimento, no período de lactação, há um domínio por *Bifidobacterium*. A próxima mudança é no desmame, com a introdução de alimentos na dieta do bebê, formando a microbiota do indivíduo adulto, composto pelos filos *Bacteroides* e *Firmicutes*. (CHONG NETO et al., 2019) (Figura 1).

A colonização então, depende de fatores como o parto, a amamentação, a alimentação na primeira infância, características genéticas e o uso de antibióticos. (LEITE et al., 2014). *A. muciniphila* é uma dessas bactérias anaeróbias presentes na microbiota intestinal normal de grande parte da população (GEERLINGS et al., 2018; ZHANG et al., 2019). Essa bactéria é detectada desde a primeira infância, devido sua capacidade de crescimento no leite materno (KOSTOPOULOS et al., 2020).

**Figura 1 – Fatores que constituem a microbiota a partir da gestação**



Fonte: Adaptado de Tamburini et al., 2016

Nota: Representação da formação da microbiota intestinal desde a gestação até a formação da microbiota adulta, indicando os fatores que influenciam essa composição.

### 4.1.3 Eixo Cérebro Intestino

Uma vez formada, a microbiota exerce um importante papel na comunicação do intestino com o SNC, podendo influenciar na capacidade cognitiva, humor e comportamento. Através de metabólitos de triptofano, ácidos graxos de cadeia curta e ácidos biliares secundários a relação é mantida. (MARTINS, 2022).

Embora o sistema nervoso entérico (SNE) seja capaz de regular as funções básicas do TGI, o controle central é feito pelo Nervo Vago, que bidirecionalmente envia informações do SNC para o intestino através de neurônios extrínsecos que se difundem através do Sistema Nervoso Entérico, garantindo a motilidade, secreção, permeabilidade e imunidade. (MARTINS, 2022). Outros sistemas como o imune, neuroendócrino e circulatório também são importantes na comunicação. (SOUZEDO; BIZARRO; PEREIRA, 2020).

A adequada permeabilidade intestinal é essencial para o funcionamento da barreira física do epitélio intestinal. O seu aumento favorece a passagem de microorganismos e metabólitos para corrente sanguínea, como por exemplo o lipopolissacarídeo, que no SNC ativa receptores Toll-like das células da micróglia e desencadeia resposta inflamatória através da liberação de citocinas. Outro exemplo é a liberação de AGCCs, que pode dar origem ao acetato, propionato e butirato, substâncias tóxicas para o SNC (MARESE, et al, 2019).

Além da secreção de metabólitos, a produção de neurotransmissores pelas bactérias do TGI desempenha ações diretas no SNC. Em um quadro de disbiose a comunicação entre cérebro e intestino é feita via resposta inflamatória, onde há um aumento da permeabilidade intestinal e da barreira hematoencefálica pela produção de citocinas, que pelo sistema circulatório atingem o SNC, causando neuroinflamação e neurodegeneração (TABALIPA et al., 2020).

As células enteroendócrinas do TGI são responsáveis por 95% da produção de serotonina do corpo, metabólito do triptofano que desempenha a função de controle do humor. Outro neurotransmissor importante, produzido pelas bactérias do ácido láctico (BAL) é o GABA, que atua como redutor da excitabilidade neuronal. Dopamina e noradrenalina, catecolaminas sintetizadas a partir da tirosina, também apresentam correlação negativa com distúrbios neurológicos como Parkinson e Alzheimer, por serem responsáveis pela função cognitiva (SILVA; VERRUK, 2021).

A micróglia do SNC tem alta capacidade de fagocitose. Em condições como lesões cerebrais, infecções e desequilíbrio homeostático, a célula assume sua conformação ativa e produz fatores pró inflamatórios como citocinas, radicais livres e neurotoxinas, que estimulam a deposição de proteínas no SNC. A ativação desregulada da célula leva a produção de EROs, e provocam neurodegeneração (MACHADO et al., 2020).

Estudos apontam a hipótese de que a microbiota intestinal possa ser responsável pela indução da produção de  $\alpha$ -sinucleína, uma proteína capaz de chegar ao SNC via nervo vago. Essa proteína em excesso tende a se acumular nas regiões cerebrais, sobretudo, na substância negra, principal região afetada pela DP, aumentando a possibilidade desse indivíduo desenvolver a doença (DINAN; CRYAN, 2017).

## 4.2 AKKERMANSIA MUCINIPHILA

### 4.2.1 Características

A *Akkermansia muciniphila* (*A. muciniphila*) é uma bactéria gram-negativa, anaeróbia estrita, imóvel, não formadora de esporos, cuja morfologia apresenta formato oval. Essa bactéria é a única conhecida do gênero *Akkermansia*, pertencente à família *Akkermansiaceae* *Verrucomicrobiae* classe I, e a primeira e única representante do filo *Verrucomicrobia* no intestino humano (ZHANG et al., 2019). Essa bactéria coloniza a camada de muco e órgãos do trato gastrointestinal (TGI) de vertebrados, como ceco, cólon e íleo (GEERLINGS et al., 2018).

Foi isolada pela primeira vez em fezes humanas, mais especificamente no ano de 2004, por pesquisadores do Laboratório de Microbiologia, da Universidade de Wageningen, na Holanda (DERRIEN et al., 2004; ZHANG et al., 2019). Degradadora de mucina, *A. muciniphila*, a utiliza como fonte única de carbono e nitrogênio, devido essa função única e sua abundância em diversas fases da vida, apresentou importante relevância e efetividade para a aplicação em potentes probióticos, classificados como de última geração (CANI; DE VOS, 2017).

Esses fatos foram comprovados através de uma série de estudos que revelaram que *A. muciniphila* regula funções metabólicas e imunológicas. (REUNANEN et al., 2015). Sendo correlacionada ao aumento na infiltração de células imunes em cânceres de pulmão e renais. Um desses estudos apontou o recrutamento de células T para o leito tumoral dependente de IL-12, além do aumento na proporção de células T CD4+ em relação as células T reguladoras (Tregs) (ROUTY et al., 2018).

Outro estudo apontou uma redução na infiltração de macrófagos e linfócitos T citotóxicos (CTL) no cólon, melhorando a colite em camundongos. Além disso, foi observado uma regulação positiva a expressão de TNF- $\alpha$  e a inibição da expressão de PD-1, causando um efeito inibitório no câncer colorretal associado a colite em camundongos (WANG et al., 2020).

Além de todos os fatores positivos, *A. muciniphila* também exerce inibição de outras bactérias patogênicas também degradadoras de mucina através da competição (KIM et al., 2022). Apesar de todas essas descobertas representarem uma importante evolução no estudo de bactérias capazes de auxiliar o organismo humano, os mecanismos específicos da bactéria em relação ao hospedeiro, permanecem em grande parte, desconhecidos.

#### 4.2.2 Presença na microbiota

*A. muciniphila* é um dos simbiossitos presentes na microbiota intestinal normal de grande parte da população. Ela é capaz de colonizar de forma estável o intestino humano logo no primeiro ano de vida. Apesar de ser detectada desde o primeiro mês após o nascimento, apresenta aumento significativo a partir do quarto ao décimo segundo mês, mantendo crescimento constante até a vida adulta (GEERLINGS et al., 2018; ZHANG et al., 2019).

Nos primeiros meses de vida, o leite materno costuma ser a única fonte de nutrientes e glicanos para o lactente, esses glicanos do leite humano são denominados oligossacarídeos do leite humano (HMOs), os quais impactam a composição da microbiota intestinal infantil. A semelhança entre HMOs e glicanos de mucina são a principal explicação do crescimento da *A. muciniphila* no leite materno e da sua presença na composição microbiota intestinal normal de recém-nascidos tão cedo (KOSTOPOULOS et al., 2020). A quantidade de *A. muciniphila* apresenta níveis elevados no intestino de seres humanos saudáveis, compondo aproximadamente 3% da microbiota intestinal (DE VOS, 2017).

Apesar dessa bactéria estar presente durante diferentes fases da vida de grande parte da população, desde os doze primeiros meses de idade, apresentando concentrações na faixa de 2,80–9,50 logs de células por grama de fezes em 90% dos recém-nascidos estudados, em indivíduos idosos observou-se uma queda considerável na concentração dessas células (GEERLINGS et al., 2018).

Essa diminuição na concentração da bactéria associada a idade do indivíduo, pode explicar a influência da abundância de *A. muciniphila* em casos de doenças neurodegenerativas como a doença de Alzheimer (DA), que está associada a faixa etária do indivíduo (BULCK et al., 2019). A concentração da bactéria também apresentou influência em outros distúrbios neurodegenerativos que não apresentam correlação direta com a faixa etária do paciente, como a esclerose lateral amiotrófica (ELA) (FANG et al., 2021).

Em um estudo desenvolvido por pesquisadores da American Aging Association (AGE), observou-se que quando comparadas as microbiotas orais e intestinais de uma coorte com evidências de um envelhecimento saudável (HA) e uma coorte com histórico pregresso de doenças crônicas graves, considerados não saudáveis (NHA), identificou-se uma maior concentração de *A. muciniphila* em indivíduos HA (SINGH et al., 2019).

## 4.3 DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

### 4.3.1 Definição

As doenças neurodegenerativas são um grupo de doenças caracterizadas pela perda progressiva e irreversível de neurônios, essas doenças permanecem sem cura e seus mecanismos não são completamente compreendidos atualmente. Esses distúrbios são amplamente classificados devido aos quadros clínicos que apresentam, envolvendo desde distúrbios piramidais e extrapiramidais, aos distúrbios comportamentais (DUGGER; DICKSON, 2017).

A morte neuronal pode ocorrer através de diversos mecanismos e em diferentes regiões do SNC, classificando os quadros patológicos e suas apresentações. Devido as diferentes regiões afetadas, os quadros clínicos dessas doenças apresentam sinais e sintomas diversos, como tremores, instabilidade postural, disfunção gastrointestinal, paralisia, dormência, fraqueza muscular, redução na sensação de tato e tontura (Alzheimer's Disease International, 2021).

O envelhecimento é comprovadamente o maior fator de risco para diversas doenças neurodegenerativas, como a DA e a DP, devido à alta taxa de incidência desses quadros em idosos. A forma predominante da DA, de início tardio (LOAD), por definição, pode ser considerada como uma doença do envelhecimento, pois somente pacientes com mais de 65 anos de idade podem ser diagnosticados com LOAD. Paralelamente, a doença de Alzheimer de início precoce (EOAD), a qual apresenta-se antes dos 65 anos, ocorre em apenas 5% dos casos (HEAVENER; BRADSHAW, 2022).

As doenças neurodegenerativas amiloidogênicas e diversas outras doenças envolvem o dobramento incorreto e a agregação de proteínas, na DA é observado o acúmulo e a deposição de oligômeros de  $A\beta$  e tau, na DP, de  $\alpha$ -sinucleína, e na ELA, da proteína precursora amiloide transmembrana (APP) e da superóxido dismutase 1 (SOD1). No entanto, o mecanismo que as tornam tóxicas permanece desconhecido (NGUYEN et al., 2021).

#### **4.3.2 Doença de Parkinson**

A primeira descrição da doença foi feita em 1817, por James Parkinson, e até hoje a doença é amplamente estudada pela literatura biomédica, sendo descrita como uma alteração do sistema extrapiramidal que provoca redução de neurônios dopaminérgicos na substância negra (VIEIRA; CHACON, 2015).

Atualmente, o que se sabe é que a doença é causada pela morte de neurônios dopaminérgicos da substância negra compacta do mesencéfalo, associada a presença de inclusões citoplasmáticas formadas pelo acúmulo de proteínas e Corpos de Lewys (PAIXÃO et al., 2013). A alteração neurológica provoca principalmente sintomas motores como tremor em repouso, rigidez de membros, e desequilíbrio (SILVA; CARVALHO, 2019).



A etiologia da doença ainda não é completamente compreendida, porém uma das teorias estudadas, e melhor aceita, é a do Stress Oxidativo (SO), onde há um desequilíbrio significativo entre espécies reativas de oxigênio (EROs) e os níveis de antioxidantes, que resultam em deterioração das células neuronais pelas EROs em excesso, levando a degeneração dos neurônios dopaminérgicos (SILVA,. 2021)

A produção de EROs ocorre em maior escala em células do SNC, por possuírem um maior número de mitocôndrias, local principal de produção de espécies reativas, pelo alto consumo de oxigênio e pela menor capacidade de renovação de neurônios. O processo de envelhecimento está diretamente relacionado com o aumento do stress oxidativo, e encontra-se ainda mais elevado quando associado a doenças neurodegenerativas, incluindo ELA, Doença de Alzheimer e DP (SILVA, 2021).

Os sintomas motores são os sinais cardinais da doença, e manifestam-se quando há neurodegeneração de cerca de 50% dos neurônios dopaminérgicos do mesencéfalo e 80% de perda do conteúdo dopaminérgico estriatal. (PAIXÃO et al., 2013). Em condições de SO a dopamina forma metabólitos reativos por processos enzimáticos e não enzimáticos, contribuindo com o dano oxidativo e acelerando a morte de neurônios dopaminérgicos (SILVA, 2021).

Com a perda de neurônios dopaminérgicos da substância negra há um comprometimento da atividade da alça frontoestriatal, ocasionando disfunção do lobo frontal. As perdas cognitivas que acontecem na doença que comprometem a responsabilidade, déficit de memória operacional e disfunções executivas do indivíduo, podem estar relacionadas a degeneração do lobo frontal (SILVA et al., 2021).

### 4.3.3 Doença de Alzheimer

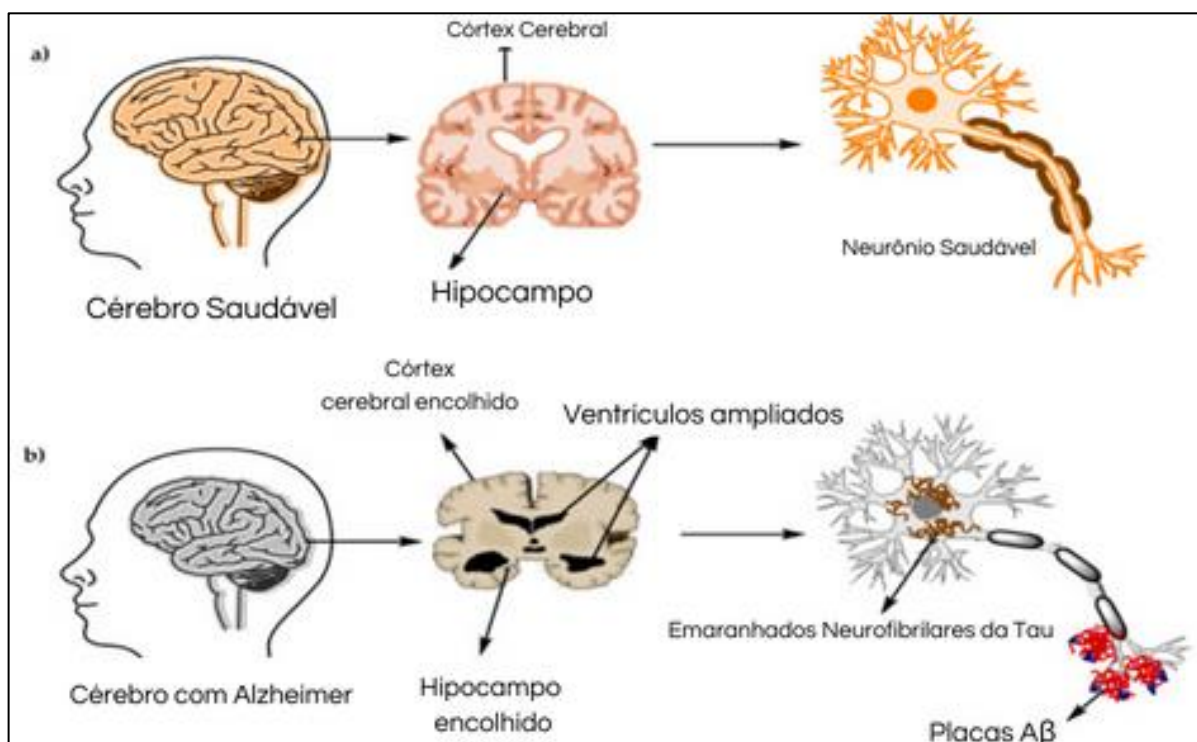
A doença de Alzheimer foi oficialmente descrita pela primeira vez, em 1907, por Aloysius “Alöis” Alzheimer, por meio de um artigo, no qual ele descreveu de forma cuidadosa os sintomas de uma mulher de 51 anos, a paciente Auguste Deter, que estava sob seus cuidados no asilo estadual em Frankfurt, na Alemanha. Porém os estudos relacionados a doenças começaram a aumentar, a partir de 1980, mais de 70 anos depois (BONDI; EDMONDS; SALMON, 2017).

Alöis Alzheimer caracterizou através de sua descrição a primeira definição neuropsicológica da doença de que se tem registros, o que posteriormente levaria a doença a receber o nome dele. Ele descreveu a paciente da seguinte maneira:

Sua memória está seriamente prejudicada. Se objetos são mostrados a ela, ela os nomeia corretamente, mas quase imediatamente depois ela esquece tudo. Ao ler um teste, ela pula linha por linha ou lê soletrando as palavras individualmente ou tornando-as sem sentido por meio de sua pronúncia. Ao escrever, ela repete sílabas separadas muitas vezes, omite outras e rapidamente desmorona completamente. Ao falar, ela usa preenchimentos de lacunas e algumas expressões parafraseadas (“recipiente de leite” em vez de xícara); às vezes é óbvio que ela não pode continuar. Claramente, ela não entende certas questões. Ela não se lembra do uso de alguns objetos. (ALZHEIMER, 1907, p.146-8).

A DA é uma doença neurodegenerativa lentamente progressiva, caracterizada pela presença de placas amiloides extracelulares, devido ao acúmulo do peptídeo beta-amiloide ( $A\beta$ ), e emaranhados neurofibrilares intracelulares (NFTs), formados por agregados da proteína Tau aos microtúbulos (Figura 2) (TREJO-LOPES et al, 2022; BREIJYEH; KARAMAN, 2020).

**Figura 2 – Comparativo entre cérebro e neurônios saudáveis e afetados pela DA**



Fonte: Adaptado de Breijyeh; Karaman, 2020.

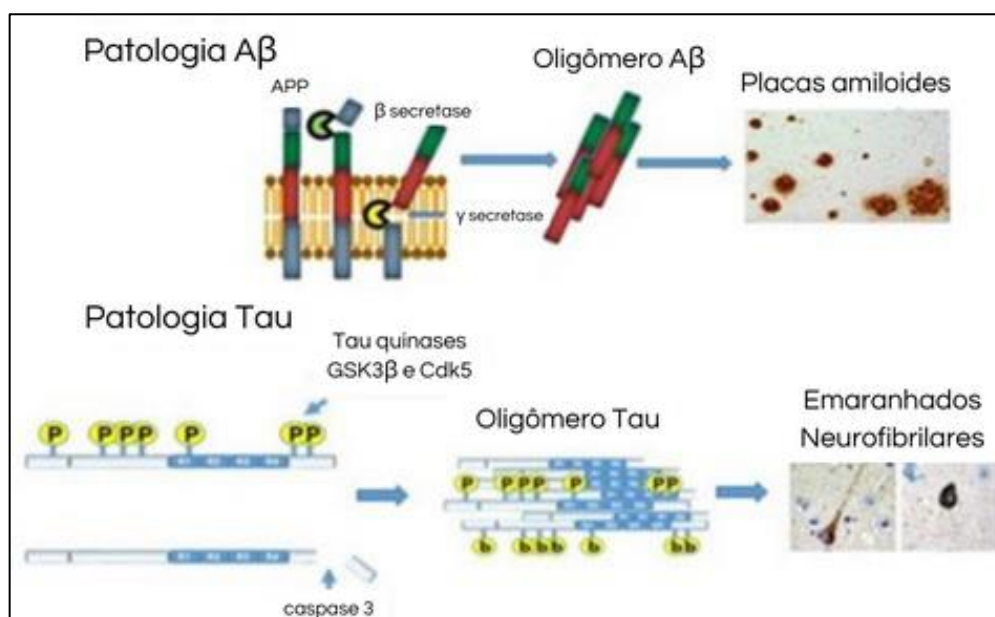
Nota: Ilustração da fisiologia do cérebro e do neurônio (a) saudáveis (b) com a doença de Alzheimer (DA).

NTFs são emaranhados neurofibrilares anormais da proteína tau hiperfosforilada, que se acumulam no citoplasma de axônios e dendritos, ocasionando a perda de microtúbulos do citoesqueleto, estruturas importantes responsáveis pela manutenção celular, e de proteínas associadas a tubulina, importantes no transporte de componentes celulares. Por outro lado, as placas amiloides ou senis, são depósitos extracelulares da proteína beta-amiloide (A), geradas por meio da clivagem proteolítica da proteína precursora amiloide transmembrana (APP) (BREIJYEH; KARAMAN, 2020).

Aβs são proteínas com um importante papel na neurotoxicidade e na função neural, portanto, o acúmulo delas, levando a formação de placas mais densas em regiões como o hipocampo, a amígdala e o córtex cerebral, pode causar a estimulação da micróglia e das respectivas células, podendo desencadear uma inflamação expressiva nessas regiões, e conseqüentemente danos a axônios, dendritos e perda de sinapses, levando a prejuízos cognitivos (CHEN, 2017).

A proteína  $\beta$  amilóide é gerada através da clivagem da proteína precursora amilóide (APP) pela  $\beta$  secretase e  $\gamma$  secretase, formando oligômeros e posteriormente placas senis. A proteína Tau é hiperfosforilada por tau quinases, incluindo GSK3 $\beta$  e cdk5, e se desprende dos microtúbulos formando agregados chamados oligômeros Tau, que são neurotóxicos e podem se transformar em emaranhados neurofibrilares (NTF) (Figura 3) (HAMANO et al., 2021).

**Figura 3 – Formação dos agregados de peptídeo A $\beta$  e da proteína tau**



Fonte: Adaptado de Hamano et al., 2021.

Nota: Formação da proteína A $\beta$ , formadora de placas amiloides, que é gerada a partir da APP, pela ação da  $\beta$  secretase e  $\gamma$  secretase. Os emaranhados neurofibrilares (NTFs) são formados a partir da Tau, hiperfosforilada pelas Tau quinases e troncada pela caspase 3.

#### 4.3.4 Esclerose Lateral Amiotrófica

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa caracterizada pela degeneração de neurônios motores superiores, os quais, projetam-se do córtex para o tronco encefálico e para a medula espinhal, e de neurônios inferiores, os quais, projetam-se do tronco encefálico ou da medula espinhal para o músculo, desencadeando quadros de pacientes com sintomas motores e não motores (HARDIMAN et al., 2017).

Em alguns casos de ELA os pacientes podem apresentar um quadro inicial de insuficiência respiratória, associados ou não a sintomas da ELA espinhal ou bulbar (AUDAG et al., 2019; YUNUSOVA et al., 2019). Embora os sintomas possam variar entre os pacientes, a fraqueza muscular dos membros é característica da doença, quando de início espinhal, porém os pacientes acometidos podem apresentar disartria (dificuldade de fala) e disfagia (dificuldade para deglutir), quando o quadro inicia na região bulbar (HARDIMAN et al., 2017).

A manifestação da ELA pode ocorrer de duas formas distintas, a esporádica, a qual representa cerca de 90% dos casos, e a familiar, que representa por volta de 10% dos casos, em grande parte associados a alterações genéticas (GOIS et al., 2020). Os pacientes diagnosticados com ELA passam a ter um curto período de sobrevida, devido a insuficiência respiratória e a ausência de uma cura, acabam morrendo em menos de 5 anos após o diagnóstico (YUAN et al., 2017; GOIS et al., 2020).

Os mecanismos que desencadeiam a morte celular dos neurônios motores, causando os quadros de ELA, permanecem indefinidos, porém diversas hipóteses e teorias estão sendo estudadas na tentativa de elucidar os mecanismos exatos causadores do quadro. Dentre essas teorias, acredita-se que a ELA possa estar relacionada a hiperexcitabilidade neuronal corticomotora mediada pelo glutamato, e que possa haver uma correlação entre o aumento da autofagia, observado na doença, e a diminuição na captação neuronal do glutamato (Glu) extracelular, e a formação de espécies reativas de oxigênio (EROs) (YUAN et al., 2017).

#### 4.4 A RELAÇÃO ENTRE *AKKERMANSIA MUCINIPHILA* E AS DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

##### 4.4.1 A camada de muco e as mucinas

O muco é uma secreção aderente viscoelástica sintetizada e secretada pelas células caliciformes e mucosas especializadas nos epitélios colunares, que revestem o lúmen de órgãos e glândulas que se comunicam com o ambiente externo. Essa

secreção é composta por: água (90%–95%), eletrólitos, lipídios (1%–2%), proteínas e outros componentes, como as mucinas que garantem a viscoelasticidade da camada, por serem os principais componentes estruturais e funcionais (1%-5%) (BANSIL; TURNER, 2018).

O intestino é um dos órgãos revestidos por essa secreção, responsável pela proteção do endotélio, atuando como lubrificante auxilia na passagem da massa fecal ao longo do trato gastrointestinal, protegendo o epitélio subjacente de tensões mecânicas e químicas (ETIENNE-MESMIN et al., 2019).

No cólon, o muco constitui uma dupla camada, sendo elas a interna, aderida ao epitélio, e a externa, voltada ao lúmen intestinal. A camada interna é impenetrável para as bactérias, e a externa é expandida, tornando-se ideal para algumas bactérias, principalmente pela presença das glicoproteínas mucinas (JOHANSSON; HANSSON, 2016). Bactérias como *A. muciniphila*, estão presentes na camada externa do muco no cólon (DONALDSON; LEE; MAZMANIAN, 2016).

O epitélio do cólon possui condições específicas de oxigênio e nutrientes devido as camadas de muco que o revestem e as concentrações de glicanos presentes, como a mucina, tornando-se um nicho ecológico seletivo para as bactérias degradadoras de mucina, visto que poucas espécies bacterianas conseguem se adaptar e residir na camada de muco, tornando o meio enriquecido em bactérias como *A. muciniphila* (PAONE; CANI, 2020; ETIENNE-MESMIN et al., 2019).

A camada de muco atua como um filtro de exclusão de acordo com o tamanho de compostos, permitindo de forma seletiva o transporte de pequenas moléculas, como gases, íons, nutrientes e proteínas para alcançarem os enterócitos. Essa camada também protege as células da ação das enzimas digestivas (WEIRD; WIELE, 2015).

As mucinas são grandes glicoproteínas, das quais, as sequências de proteínas dos seus domínios são ricas nos aminoácidos prolina (P), treonina (T) e serina (S), recebendo o nome de domínio PTS. Essas sequências geram locais para a ligação covalente de polissacarídeos e são amplamente O-glicosiladas (SICARD et al., 2017).

Esses O-glicanos tornam os domínios de mucina altamente resistentes a degradação por proteases e conferem as moléculas uma alta capacidade de ligação a água (ETIENNE-MESMIN et al., 2019). Essas glicoproteínas podem ser distinguidas funcionalmente em dois tipos principais de mucinas, as transmembranas ou monoméricas e as formadoras de gel (JOHANSSON; HANSSON, 2016; HANSSON, 2020).

As mucinas transmembrana ou monoméricas cobrem as superfícies apicais dos enterócitos e formam o glicocálix, enquanto as mucinas formadoras de gel são secretadas pelas células caliciformes como multímeros, constituindo o “esqueleto” do muco, estruturando a camada, garantindo a viscoelasticidade e a aderência de determinadas espécies de bactérias, e cobrindo as superfícies epiteliais (HANSSON, 2020).

#### **4.4.2 Mecanismo da bactéria *A. muciniphila***

A bactéria *A. muciniphila* é a principal representante da classe de bactérias degradadoras de mucina, e utiliza essas glicoproteínas como fonte única de carbono e nitrogênio (CANI; DE VOS, 2017). Essa bactéria tem a capacidade de se ligar diretamente aos enterócitos, permitindo a colonização, além de estimular a produção de mucinas e aumentar a espessura da camada de muco fortalecendo a integridade epitelial (REUNANEN et al., 2015).

Além desses fatores, elas são responsáveis pela produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs), que são absolvidos no cólon, e servem como fonte de energia para os colonócitos, além de possuir efeitos terapêuticos e anti-inflamatórios em diversos quadros de distúrbios metabólicos (OTTMAN et al., 2017). Os AGCCs são capazes de modular as vias de sinalização, incluindo a inibição de histonas desacetilases e a ativação de receptores acoplados a proteína G (SINGH et al., 2019).

Um estudo referente a DP, demonstrou que as concentrações de AGCCs estavam diminuídas em pacientes que apresentavam a doença, quando comparados a outros pacientes de um grupo controle da mesma idade (UNGER et al., 2016). Os AGCCs são absorvidos por enterócitos e conseguem chegar à corrente sanguínea (SINGH et al., 2019).

A ação e a resistência de algumas moléculas da bactéria foram descobertas recentemente, demonstrando que alguns desses compostos ativos, como Amuc\_1100, que é estável ao calor, são capazes de replicar quase todos os efeitos da *A. muciniphila* viva ou inativar compostos inibidores da bactéria, mesmo após a pasteurização (PLOVIER et al., 2017; OTTMAN et al., 2017).

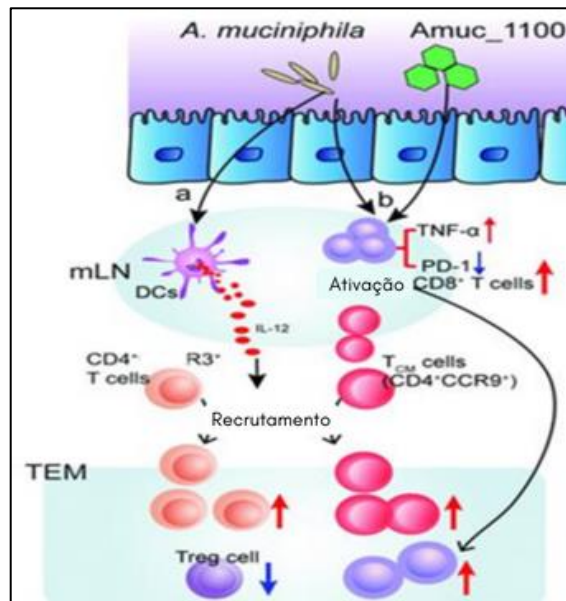
Esses AGCCs podem influenciar em quadros de doenças neurodegenerativas como a DA (HO et al., 2018). Eles podem atuar como substrato no metabolismo energético, fornecendo uma fonte de energia alternativa e contrariando o hipometabolismo cerebral que contribui com a disfunção neuronal na DA (CATTANEO, 2020). Outras evidências sugerem que os AGCCs podem ajudar a modular a maturação e a função da micróglia no cérebro (ZILBERTER; ZILBERTER, 2017).

Além da influência em vias metabólicas, *A. muciniphila* também é capaz de modular respostas imunes, sendo correlacionada com o aumento da infiltração de células imunes em quadros de câncer. Pesquisadores observaram que células T CCR9+ CXCR3+ CD4+ foram recrutadas, de forma dependente de IL-12, para os microambientes tumorais (ROUTY et al., 2018).

*A. muciniphila* (a) aumenta a secreção de IL-12 pelas células dendríticas (DCs) desencadeando o recrutamento de linfócitos T CXCR3+ CD4+ e CCR9+ CD4+, restaurando a eficácia de bloqueio PD-1. (b) Tanto *A. muciniphila* quanto sua proteína de membrana purificada, resistente a pasteurização, Amuc\_1100, ativam células T CD8+ e promovem o recrutamento dessas células (Figura 4) (CHENG et al., 2021).



**Figura 4 – Mecanismo da *A. muciniphila* modulando o sistema imune**



Fonte: Adaptado de Cheng et al., 2021.

Nota: (a) *A. muciniphila* acelera secreção de IL-12 pelas células dendríticas (DCs), recrutando linfócitos T CXCR3<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> e CCR9<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> no microambiente tumoral, bloqueando PD-1 (b) *A. muciniphila* ou Amuc\_1100 ativam CD8<sup>+</sup>, células T nos linfonodos mesentéricos (mLN) promovendo recrutamento delas para o TEM, regulando positivamente TNF-α e negativamente PD-1.

#### 4.4.3 *A. muciniphila* e as doenças neurodegenerativas

Os estudos na área do eixo cérebro-intestino estão progredindo, visto que os níveis críticos e as influências positivas de *A. muciniphila* tem sido sugerido em quadros de distúrbios neuropsiquiátricos, como depressão e ansiedade, e em doenças neurodegenerativas como doença de Alzheimer (AD) e comprometimento cognitivo, esclerose lateral amiotrófica (ALS) e doença de Parkinson (DP) (XU et al., 2023; FANG; LI; HONG, 2021).

A bactéria *A. muciniphila*, além de exercer a função de protetora da camada de muco do epitélio intestinal, também se associa a distúrbios intestinais, como a colite ulcerativa (EARLEY et al., 2019). Outros estudos demonstraram efeitos benéficos em quadros de doenças metabólicas como diabetes (HANNINEN et al., 2018) e a obesidade (HASANI et al., 2021).

Ela pode atuar também como um biomarcador do estado de saúde e um probiótico de últimas gerações (ZHANG et al., 2019). Os efeitos benéficos desses probióticos não se limitam apenas as funções citadas anteriormente e a modulação do sistema imune do hospedeiro (GEELINGS et al., 2018; NAITO et al., 2018; ZHAI et al., 2019; ZHANG et al., 2019). Recentemente foi observado o seu potencial como biomarcador de resposta a inibidores de checkpoint imunológico (ICIs) (ROUTY et al., 2018; DEROSA et al., 2022).

Uma proteína de membrana da *A. muciniphila*, Amuc\_1100, e vesículas extracelulares (AmEVs), foram detectadas em alimentos vivos e pasteurizados, e demonstraram regular o sistema metabólico e a integridade da barreira intestinal por meio da regulação positiva da expressão de proteínas de junção e redução do vazamento de lipopolissacarídeos (LPS), reduzindo de forma ainda mais expressiva quadros de inflamação (YAN et al., 2021). Outros produtos gerados pela bactéria como os ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs), apresentam influência em quadros de DA (HO et al., 2018).

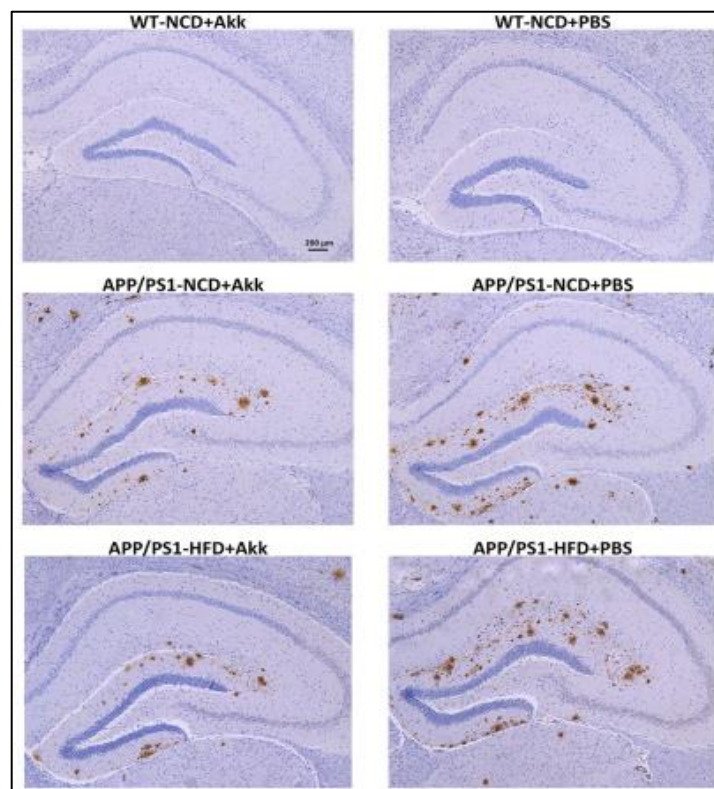
#### **4.4.3.1 A relação entre *A. muciniphila* e a DA**

A doença de Alzheimer, conhecida por acometer principalmente idosos, e por seu sintoma mais característico, a perda de memória, é uma das doenças neurodegenerativas que gera preocupação aos pesquisadores, por acometer grande parcela da sociedade e representar uma crescente exponencial. A DA é caracterizada pelo acúmulo do peptídeo beta-amilóide (A $\beta$ ), e pelos emaranhados neurofibrilares intracelulares (NFTs), que são agregados da proteína Tau (TREJO-LOPES et al., 2022; BREIJYEH; KARAMAN, 2020).

Uma pesquisa recente demonstrou que a intervenção com *A. muciniphila* reduziu os depósitos de placas A $\beta$  (40 e 42) e os níveis desse peptídeo no córtex cerebral de camundongos APP/PS1, transgênicos com DA, devido ao alelo mutante PS1 que acelera a deposição de placas amiloides, sem influências das mudanças na estrutura cerebral. A bactéria também melhorou a homeostase da glicose e restaurou a função da barreira intestinal (OU et al., 2020).

Essa mesma pesquisa analisou a deposição da proteína A $\beta$ , através de métodos imuno-histoquímicos (Figura 5), demonstrando que camundongos APP/PS1 tinham mais placas amiloides A $\beta$  no hipocampo. A área de deposição aumentou em camundongos tratados com PBS, salina tamponada com fosfato, e diminuiu em camundongos tratados com *A. muciniphila* (OU et al., 2020).

**Figura 5 – Imagens IHC comparativas do hipocampo de camundongos tratados com *A. muciniphila* e PBS**



Fonte: Adaptado de Ou et al., 2020

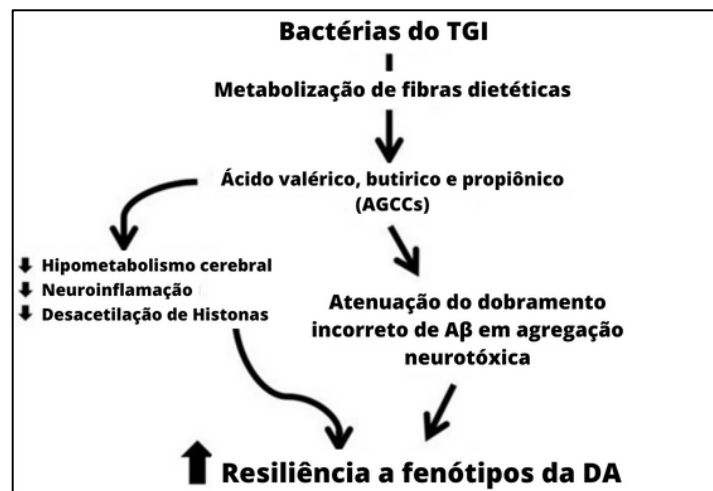
Nota: A esquerda as imagens representam o hipocampo de camundongos tratados com *A. muciniphila*, e a direita com PBS. A esquerda, observamos menor quantidade de placas amiloides.

Os mecanismos exatos de modulação dos quadros de DA através da *A. muciniphila* não são completamente conhecidos, porém algumas hipóteses podem explicar essa influência. Dentre elas, acredita-se que as bactérias intestinais podem proteger o hospedeiro contra DA, convertendo as fibras dietéticas em ácidos graxos de cadeia curta, particularmente ácido valérico, butírico e propiônico, supostamente

capazes de interferir na montagem de A $\beta$ 1-40 e A $\beta$ 1-42 e agregados neurotóxicos (HO et al., 2017).

Algumas evidências comprovam que esses AGCCs podem auxiliar os quadros de DA ao (Figura 6): (1) aliviar o hipometabolismo cerebral, fornecendo substratos alternativos para o metabolismo energético cerebral (ZILBERTER; ZILBERTER, 2017), (2) diminuir a neuroinflamação através da modulação da micróglia (SANCHEZ et al., 2017), e (3) inibir as histonas desacetilases e normalizar a acetilação das histonas no cérebro de pacientes com DA (PLAGG et al., 2015).

**Figura 6 – Influência das bactérias do trato gastrointestinal na DA**



Fonte: Adaptado de HO et al., 2017

Nota: As bactérias do TGI, produzem AGCCs a partir das fibras dietéticas e possuem efeito benéfico ao quadro de DA.

Outros estudos demonstraram que a diabetes e a resistência à insulina também estão associadas à DA e ao comprometimento cognitivo, relação também observada em outros distúrbios neurodegenerativos (TAKEISHI et al., 2021; NGUYEN et al., 2020; MICHAILEDIS et al., 2022). Essa associação surgiu após estudos apontarem uma indicação de que a redução da sensibilidade a insulina ou do fator de crescimento de insulina (IGF-I) nos receptores cerebrais, impacta negativamente a depuração de A $\beta$ . Recentemente, foi descoberto que a insulina pode influenciar na liberação extracelular de A $\beta$  (MESSIER; TEUTENBERG, 2005; BURILLO et al., 2021).

Os artigos mais recentes apontam estudos realizados em 2005 e 2012 (STEEN et al., 2005; RIVERA et al., 2005; DEVI et al., 2012; PANDINI et al., 2012), que demonstraram que além de haver uma ligação entre os baixos níveis de receptores de insulina no cérebro e a deficiência na sinalização de IGF-I, a insulina também influencia no aumento de A $\beta$ 42, acúmulo de placas amiloides, aumento da fosforilação da tau e formação de NTFs, desencadeando até mesmo comprometimento da memória espacial (BURILLO et al., 2021; NGUYEN et al., 2020).

Essa relação entre a insulina e a DA está sendo amplamente investigada pelos cientistas, devido as constatações da existência dessa influência. Estudos recentes correlacionam a DA com um terceiro tipo de diabetes, chamando-a até mesmo como “diabetes cerebral” ou “diabetes tipo 3”, baseado nos indícios que confirmam a relação. Visto que devido a resistência à insulina no cérebro, pode ocorrer uma falha na depuração de A $\beta$ , gerando acúmulo da mesma e conseqüentemente levando a neurodegeneração (NGUYEN et al., 2020; MICHAILEDIS et al., 2022).

Além dessa correlação com a resistência à insulina e a diabetes, diversos outros estudos apontaram influências da microbiota intestinal, principalmente da *A. muciniphila*, nos dos quadros de DA. Um outro estudo realizado por pesquisadores de Winston-Salem, EUA, apontou que uma dieta mediterrânea-cetogênica, associada a *A. muciniphila*, melhorou marcadores de DA em pacientes com comprometimento cognitivo leve (NAGPAL et al., 2019).

Constatou-se através de outro estudo realizado por pesquisadores da China, que a bactéria é capaz de recuperar o comprometimento cognitivo induzido por uma dieta rica em gordura, comprovando a eficácia e o grande potencial de tratamento de terapias probióticas com *A. muciniphila* (YANG et al., 2019; FANG; LI; HONG, 2021).

Esses estudos e descobertas recentes comprovam os diversos benefícios que o tratamento com terapia probiótica pode trazer ao paciente, principalmente quando são probióticos com *A. muciniphila*. Embora os mecanismos específicos da bactéria ainda permaneçam inespecíficos, é fato que ela traz diversos benefícios ao hospedeiro.

#### 4.4.3.2 A relação entre *A. muciniphila* e a DP

A Doença de Parkinson é a segunda doença neurodegenerativa de maior incidência no globo, acometendo cerca de 4 milhões de pessoas no mundo segundo a OMS. Em geral atinge 2 em cada 1000 pessoas, sendo mais prevalente em indivíduos do sexo masculino em faixas etárias acima dos 60 anos (TYSNES; STORSTEIN, 2017).

A etiologia da doença é dividida em DP de origem familiar, que abrange apenas 10% dos casos e é causada por mutações genéticas hereditárias nos genes associados a proteína  $\alpha$ -sinucleína ou nos genes de controle de qualidade mitocondrial Pink1 e Parkin, e DP de origem idiopática, que abrange 90% dos casos e é decorrente de causas multifatoriais (POEWE et al., 2017)..

Independente da origem, a doença é caracterizada pela morte de neurônios dopaminérgicos na substância negra do cérebro e, características como dano mitocondrial, neuroinflamação e aumento na expressão de  $\alpha$ -sinucleína, são comuns em ambas (POEWE et al., 2017).

Em condições fisiológicas a  $\alpha$ -sinucleína atua na diferenciação neuronal, tráfego de vesículas e biossíntese de dopamina. O processo de acúmulo da proteína se inicia quando o monômero sofre alteração conformacional, conferindo-lhe folhas  $\beta$  em sua estrutura e possibilitando a formação de dímeros, trímeros ou oligômeros, que por sua vez dão origem a protofilamentos. A formação de fibrilas amilóides é facilitada e por fim, agregam-se em Corpos de Lewy (CANDELISE et al., 2020).

Diversos fatores podem induzir a agregação da  $\alpha$ Syn na célula. Fatores genéticos como uma mutação pontual Ala53Tre, que promove a troca de uma alanina para uma treonina no aminoácido 53 é o primeiro fator. Outros fatores como alterações geradas pela presença de íons metálicos, baixo pH, espécies reativas de oxigênio também induzem a agregação da proteína (CANDELISE et al., 2020).

Inclusões de  $\alpha$ Syn, um dos principais marcadores da DP, foram observadas em terminações do Sistema Nervoso Entérico e no Nervo Vago antes de aparecerem no cérebro de pacientes que desenvolveram a doença. Além disso, foi observado que a

administração de fibrilas de  $\alpha$ Syn no intestino de animais saudáveis promovem o acúmulo de agregados no cérebro destes (NETO, 2021).

Recentemente foi descoberto que a abundância e a diversidade de gêneros bacterianos encontrados em pacientes controle saudáveis, pacientes com DP no estágio inicial e pacientes com DP em estágio avançado são distintos (GORECKI et al., 2019). Na microbiota intestinal em disbiose de pacientes com DP a *A. muciniphila* é encontrada em maior quantidade, podendo ter relação com a sinucleinopatia (NETO, 2021).

Um estudo elaborado por Amorim Neto e colaboradores foi realizado com a finalidade de investigar se os produtos secretados pela bactéria poderiam iniciar a agregação de  $\alpha$ Syn em CEEs, e se,  $\alpha$ Syn agregada nestas, poderia migrar para as terminações nervosas periféricas do sistema nervoso entérico (NETO, 2021).

Os pesquisadores utilizaram a linhagem de células murinas enteroendócrinas STC-1, devido as suas semelhanças com as células nativas, como a expressão de colecistoquinina, do peptídeo YY e da proteína  $\alpha$ Syn. (CHANDRA et al., 2017; HAND; GIBLIN; GREEN, 2012; MCCARTHY et al., 2015). Essas CEEs de humanos e camundongos, além de, expressarem proteína  $\alpha$ Syn, são capazes de se conectar diretamente aos neurônios entéricos (CHANDRA et al., 2017).

Esse estudo demonstrou que os metabólitos secretados pela bactéria, quando cultivadas na ausência de mucina, induzem uma sobrecarga na sinalização intracelular de cálcio das CEEs, promovendo o aumento das taxas de estresse mitocondrial e gerando EROS. Além disso, observou-se o aumento da expressão de  $\alpha$ Syn, assim como a sua fosforilação e agregação (NETO, 2021).

Foi observado também que quando cultivadas juntas, as CEEs e neurônios, a proteína  $\alpha$ Syn agregada pode ser transferida de um tipo celular para o outro. A conclusão do estudo foi que a disbiose intestinal pode levar o aumento de *A. muciniphila*, que eventualmente podem contribuir para agregação de  $\alpha$ Syn no intestino, podendo migrar para o SNC e influenciar nos quadros de DP (NETO, 2021).

Em um segundo estudo, (HERTEL, J. et al. 2019) foi constatado que a via de transulfuração em pacientes com DP é alterada, resultando em acúmulo de

cystationina e bloqueio de sua conversão em cisteína. Ambos os metabólitos se correlacionam negativamente na doença.

Constatou-se ainda, que o metabolismo do enxofre é alterado nas microbiotas intestinais de pacientes com DP. Também foi observado aumento na produção de sulfeto de hidrogênio, ocasionando em problemas gastrointestinais como constipação e maior absorção de toxinas bacterianas através de uma barreira de muco mais fina, uma vez que essa molécula é pró inflamatória e prejudicial para integridade da camada de muco (HERTEL, J. et al. 2019).

Em suma, nos quadros de DP, a concentração de *A. muciniphila* está aumentada e pode estar relacionada com a gravidade do quadro, visto que estudos apontaram que essa bactéria promove a agregação de  $\alpha$ Syn em CEEs, além de influenciar a via de transulfuração e desempenhar um papel no metabolismo do enxofre.

#### **4.4.3.3 A relação entre *A. muciniphila* e a ELA**

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa muito característica pelo seu principal sintoma, a fraqueza muscular, devido a morte neuronal de neurônios motores superiores e inferiores (HARDIMAN et al., 2017). Esses sintomas e o quadro dos pacientes afetados por essa e outras condições neurodegenerativas, podem ser modulados e influenciados de acordo com a colonização da microbiota intestinal do paciente (SAMPSON et al., 2016; GOTKINE; KVIATCOVSKY; ELINAV, 2020).

A relação entre a ELA e a bactéria *A. muciniphila* começou a ser amplamente estudada quando se observou a possibilidade de modulação do quadro, e diversos estudos trouxeram descobertas importantes para o tratamento da doença. Através de um estudo com camundongos Sod1-Tg, os pesquisadores observaram que houve mitigação na progressão da doença, após o tratamento desses animais com *A. muciniphila*. Eles também observaram uma diminuição na concentração da bactéria



na microbiota de camundongos Sod1-Tg (BLACHER et al., 2019; FANG; LI; HONG, 2021).

Outro estudo que também trabalhou com camundongos Sod1-Tg, analisou diversos comensais que influenciam nos quadros de ELA, dando destaque para a *A. muciniphila*, devido ao seu efeito favorável no fenótipo motor desses camundongos. A principal hipótese apontada pelos pesquisadores sobre o mecanismo de modulação da bactéria, baseia-se no efeito que metabólitos produzidos ou modulados pela *A. muciniphila*, são capazes de acessar o Sistema Nervoso Central (SNC) e exercerem um efeito protetor (GOTKINE; KVIATCOVSKY; ELINAV, 2020).

O principal metabólito citado é a nicotinamida (NAM), que tem sua biossíntese aumentada em camundongos Sod1-Tg tratados com *A. muciniphila*. Esse metabólito apresentou uma diminuição acentuada em pacientes com ELA, quando comparados a um grupo controle saudável. A NAM melhora os sintomas motores e os padrões de expressão gênica na medula de camundongos Sod1-Tg (BLACHER et al., 2019; GOTKINE; KVIATCOVSKY; ELINAV, 2020; CASANI-CUBEL et al., 2021).

O aumento de NAM pode ter efeito benéfico as mitocôndrias, incluindo o aumento da produção de ATP e diminuição de espécies reativas de oxigênio (EROs), além disso, a ativação da NAM pode promover a desacetilação e ativação da superóxido dismutase mitocondrial e desacetilação e regulação positiva de PCG-1 $\alpha$ , regulador da função mitocondrial e fator neuro protetor conhecido, influenciando a prevenção de danos mediados pelas EROs nos neurônios motores (RUBIA et al., 2019).

Observou-se também que pacientes com ELA tem uma diminuição funcional dos principais genes bacterianos envolvidos no metabolismo da NAM, e apresenta também uma diminuição de vários dos genes mapeados para o genoma de *A. muciniphila*, portanto *A. muciniphila* pode ser benéfica em quadros de ELA, possivelmente mediado pelo acúmulo de NAM (GOTKINE; KVIATCOVSKY; ELINAV, 2020; CASANI-CUBEL et al., 2021).

A *A. muciniphila* também recebeu destaque devido sua capacidade de aumentar as relações GABA/Glutamato, os principais neurotransmissores inibitórios e excitatórios, respectivamente, no hipocampo (DOOLING; COSTA-MATTIOLI, 2018).

Nos casos de ELA, algumas evidências demonstram que a excitotoxicidade mediada pelo glutamato pode estar relacionada a patogênese da doença, visto que níveis excessivos desse receptor na fenda sináptica resultam na hiperestimulação de receptores pós-sinápticos, levando a morte neuronal excitotóxica (RAITERI et al., 2005; KARKI et al., 2018; PAJARILLO et al., 2019).

A bactéria também apresentou relevância quando associada a polifenóis. Um estudo apontou a possibilidade de se obter um tratamento mais efetivo quando utilizados combinados de resveratrol com bactérias probióticas, por também terem sido associados ao aumento da *A. muciniphila*. O resveratrol melhora a doença a nível celular, animal e humano, elevando as concentrações de bactérias anti-inflamatórias, dentre elas, *A. muciniphila* se destaca (CASANI-CUBEL et al., 2021).

Essas descobertas representam um importante avanço nas possibilidades de tratamento da ELA, visto que a manutenção em condições livres de microrganismos e o tratamento com antibióticos de amplo espectro, em camundongos Sod1-Tg, demonstraram um aumento dos sintomas motores, e apenas a administração de *A. muciniphila* melhorou os sintomas de ELA e aumentou a sobrevivência (XU et al., 2022).

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Desde a primeira publicação sobre o isolamento da bactéria *A. muciniphila* em fezes humanas, em 2004, essa bactéria vem sendo amplamente estudada, porém os mecanismos específicos dessa bactéria, ainda não são completamente conhecidos. De fato, a composição da microbiota influencia em quadros de doenças neurodegenerativas (DNs) como DA, DP, ELA, e em diversos outros quadros que são agravantes para essas doenças, como a diabetes mellitus e a obesidade. Pesquisas mostraram uma nítida correlação, ainda pouco descrita, entre algumas bactérias e essas doenças. Após o mapeamento de quais dessas bactérias influenciavam positiva e negativamente esses quadros, destacou-se a *A. muciniphila*.

Nos quadros de algumas doenças neurodegenerativas, como DA e ELA, há uma diminuição da *A. muciniphila*, que pode estar relacionada a gravidade do quadro e a eficácia de tratamentos. Pois quando administrados probióticos e dietas associados a essa bactéria, observou-se a mitigação dos quadros dessas doenças.

Nos casos de DA diversos efeitos positivos foram observados como a redução dos depósitos de placas A $\beta$  e dos níveis desse peptídeo no córtex cerebral de camundongos APP/PS1, essa redução apresentou uma melhora no quadro desses camundongos, visto que o principal mecanismo da doença é a agregação dessas placas amiloides, impedindo a propagação adequada de impulsos nervosos. A administração dessa bactéria também aumenta a liberação de AGCCs, diminuindo a neuroinflamação e auxiliando as células nervosas.

Nos casos de DP, a bactéria está aumentada na microbiota intestinal de pacientes afetados, e os produtos produzidos pela *A. muciniphila* podem induzir o processo de injúria mitocondrial em células STC-1, além da superexpressão de  $\alpha$ Syn. Essa bactéria também está relacionada a via de transulfuração e demonstra desempenhar um papel no metabolismo do enxofre, podendo contribuir negativamente no curso da doença. Em casos de ELA, observou-se um aumento de metabólitos, como a NAM, capaz de melhorar os sintomas motores, auxiliando na mitigação do quadro e dos sintomas. Além desse fator, a concentração de *A. muciniphila* também está diminuída em pacientes que apresentam essa condição.

Em suma, podemos inferir que a bactéria *A. muciniphila* é capaz de modular o quadro fisiológico, metabólico e imunológico do hospedeiro de forma positiva em alguns casos. Essa modulação é capaz de mitigar os quadros de diversas doenças e distúrbios como DA, ELA, obesidade, diabetes mellitus, depressão e ansiedade. Porém em quadros de DP, a *A. muciniphila* pode estar associada a gravidade dos quadros, potencializando os efeitos da doença.

Através dessa revisão, sugerimos que deem continuidade aos estudos, dando ênfase nas análises da mitigação dos quadros em diversos modelos experimentais, com a finalidade de elucidar os mecanismos responsáveis pelos diversos efeitos benéficos e, em alguns casos, maléficos, da *A. muciniphila*, apontados nesse estudo.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBOTT, Alison. Scientists bust myth that our bodies have more bacteria than human cells. **Nature**, jun. 2016. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature.2016.19136> . Acesso em: 25 nov. 2023.

ÁLVAREZ, Julia et al. Gut microbes and health. **Gastroenterol Hepatol**, Espanha, v. 44, ed. 7, set. 2021. DOI 10.1016/j.gastrohep.2021.01.009. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2444382421001450>. Acesso em: 30 jun. 2023

ALZHEIMER, Alois et al. Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. **Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und psychisch-gerichtliche Medizin**, Alemanha, v. 64, p. 146-148, nov. 1907. Disponível em: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:%22%C3%9Cber\\_eine\\_eigenartige\\_Erkrankung\\_der\\_Hirnrinde%22\\_\(Alois\\_Alzheimer,\\_1906\).jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:%22%C3%9Cber_eine_eigenartige_Erkrankung_der_Hirnrinde%22_(Alois_Alzheimer,_1906).jpg). Acesso em: 1 jul. 2023.

AUDAG, Nicolas et al. Screening and evaluation tools of dysphagia in adults with neuromuscular diseases: a systematic review. **Ther Adv Chronic Dis**, Bélgica, v. 10, jan. 2019. DOI 10.1177/2040622318821622. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6357297/>. Acesso em: 28 abr. 2023.

BANSIL, Rama; TURNER, Bradley S. The biology of mucus: Composition, synthesis and organization. **Adv Drug Deliv Rev**, EUA, v. 124, p. 3-15, 1 jan. 2018. DOI <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.09.023>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0169409X17302041?via%3Dihub>. Acesso em: 12 jan. 2023.

BARRIO, Carmem; ARIAS-SÁNCHEZ, Samuel; MARTÍN-MONZÓN, Isabel. The gut microbiota-brain axis, psychobiotics and its influence on brain and behaviour: A systematic review. **Psychoneuroendocrinology**, Espanha, v. 137, mar. 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S030645302100514X?via%3Dihub>. Acesso em: 30 jun. 2023.

BLACHER, Eran et al. Microbiome-Modulated Metabolites at the Interface of Host Immunity. **J Immunol**, Israel, v. 198, ed. 2, p. 572-580, jan. 2017. DOI 10.4049/jimmunol.1601247. Disponível em: <https://journals.aai.org/jimmunol/article/198/2/572/106314/Microbiome-Modulated-Metabolites-at-the-Interface>. Acesso em: 02 mar. 2023.

BLACHER, Eran et al. Potential roles of gut microbiome and metabolites in modulating ALS in mice. **Nature**, Israel, v. 572, p. 474-480, ago. 2019. DOI 10.1038/s41586-019-1443-5. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41586-019-1443-5>. Acesso em: 2 jul. 2023.

BONDI, Mark W.; EDMONDS, Emily C.; SALMON, David P. Alzheimer's Disease: Past, Present, and future. **J Int Neuropsychol Soc**, EUA, v. 23, ed. 10, out. 2017. DOI

10.1017/S135561771700100X. Disponível em:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5830188/>. Acesso em: 29 jun. 2023.

BREIJYEH, Zeinab; KARAMAN, Rafik. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. **Molecules**, Palestina, v. 25, ed. 24, dez. 2020. DOI 10.3390/molecules25245789. Disponível em:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7764106/>. Acesso em: 29 jun. 2023.

BULCK, Michiel V. et al. Novel Approaches for the Treatment of Alzheimer's and Parkinson's Disease. **Int J Mol Sci**, Espanha, v. 20, ed. 3, fev. 2019. DOI 10.3390/ijms20030719. Disponível em:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6386829/>. Acesso em: 3 jul. 2023.

BURILLO, Jesús et al. Insulin Resistance and Diabetes Mellitus in Alzheimer's Disease. **Cells**, Espanha, v. 10, n. 1236, ed. 5, maio 2021. DOI 10.3390/cells10051236. Disponível em:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8157600/>. Acesso em: 02 mar. 2023.

BURN, David J.; WENNING, Gregor; HÖGLINGER, Günter. Visão Clínica: Doença de Parkinson, Parkinsonismo, Atrofia de Múltiplos Sistemas e Paralisia Supranuclear Progressiva. **International Parkinson and Movement Disorder Society**. Wisconsin, Jul 2019. Disponível em: <https://www.movementdisorders.org/MDS/About/Movement-Disorder-Overviews/Parkinsons-Disease--Parkinsonism.htm#>. Acesso em: 13 dez. 2022

CANDELISE, Niccolo et al. Effect of the micro-environment on  $\alpha$ -synuclein conversion and implication in seeded conversion assays. **Translational Neurodegeneration**, Alemanha, v. 9, jan. 2020. DOI: 10.1186/s40035-019-0181-9 (2020). Disponível em: Effect of the micro-environment on  $\alpha$ -synuclein conversion and implication in seeded conversion assays (ub.edu). Acesso em: 13 fev. 2023.

CASANI-CUBEL, Julia et al. The Impact of Microbiota on the Pathogenesis of Amyotrophic Lateral Sclerosis and the Possible Benefits of Polyphenols. An Overview. **Metabolites**, Espanha, v. 11, n. 120, ed. 2, fev. 2021. DOI 10.3390/metabo11020120. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7923408/>. Acesso em: 3 jul. 2023.

CHANDRA, R. et al.  $\alpha$ -Synuclein in gut endocrine cells and its implications for Parkinson's disease. **JCI Insight**, v. 2, n. 12, 15 jun. 2017. Disponível em:  $\alpha$ -Sinucleína em células endócrinas intestinais e suas implicações para a doença de Parkinson - PubMed (nih.gov). Acesso em: 03 set. 2023

CHEN, Guo-fang et al. Amyloid beta: structure, biology and structure-based therapeutic development. **Acta Pharmacol Sin**, China, v. 38, ed. 9, set. 2017. DOI 10.1038/aps.2017.28. Disponível em:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5589967/>. Acesso em: 28 jun. 2023.

CHENG, Dong; XIE, Meng-Zhen. A review of a potential and promising probiotic candidate - *Akkermansia muciniphila*. **Journal of Applied Microbiology**, v. 130, ed. 6, p. 1813-1822, jun. 2021. Disponível em: <https://academic.oup.com/jambio/article->

abstract/130/6/1813/6715392?redirectedFrom=fulltext&login=false. Acesso em: 30 jun. 2023

CHENG, Peng et al. Gut Microbiota-Mediated Modulation of Cancer Progression and Therapy Efficacy. **Front Cell Dev Biol**, China, v. 9, n. 626045, set. 2021. DOI 10.3389/fcell.2021.626045. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8455814/>. Acesso em: 15 abr. 2023.

CHONG-NETO, Herberto J. *et al.* A microbiota intestinal e sua interface com o sistema imunológico. **Brazilian Journal of Allergy and Immunology (BJAI)**, v.03, n.4, jan. 2020. Disponível em: (PDF) A microbiota intestinal e sua interface com o sistema imunológico (researchgate.net). Acesso em: 15 abr. 2023.

CRYAN, John F. et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. **Physiol Rev**, Irlanda, v. 99, ed. 4, p. 1877-2013, out. 2019. DOI 10.1152/physrev.00018.2018. Disponível em: [https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.00018.2018?rfr\\_dat=cr\\_pub++0pubmed&url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org](https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.00018.2018?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org). Acesso em: 06 mai. 2023.

DEPOMMIER, Clara et al. Supplementation with *Akkermansia muciniphila* in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study. **Nat Med**, Bélgica, v. 25, ed. 7, jul. 2019. DOI 10.1038/s41591-019-0495-2. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6699990/>. Acesso em: 29 jun 2023.

DERRIEN, Muriel et al. *Akkermansia muciniphila* gen. nov., sp. nov., a human intestinal mucin-degrading bacterium. **Int J Syst Evol Microbiol**, Holanda, v. 54, ed. 5, set. 2004. DOI <https://doi.org/10.1099/ijs.0.02873-0>. Disponível em: <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/ijsem/10.1099/ijs.0.02873-0#tab2>. Acesso em: 29 jun. 2023.

DERRIEN, Muriel; BELZER, Clara; DE VOS, Willem M. *Akkermansia muciniphila* and its role in regulating host functions. **Microbial pathogenesis**, França, v. 106, p. 171-181, mai. 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0882401015301789?via%3Di> hub. Acesso em: 01 jul. 2023

DEVI, Latha et al. Mechanisms Underlying Insulin Deficiency-Induced Acceleration of  $\beta$ -Amyloidosis in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. **PLoS One**, EUA, v. 7, ed. 3, mar. 2012. DOI 10.1371/journal.pone.0032792. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3293895/>. Acesso em: 07 mai. 2023.

DINAN, Timothy G.; CRYAN, John F. The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease. **Rev. Gastroenterology clinics of North America**, Irlanda, v. 46, ed. 1, mar. 2017. DOI: 10.1016/j.gtc.2016.09.007. Disponível em: O Eixo Microbioma-Intestinal-Cérebro na Saúde e na Doença - PubMed (nih.gov). Acesso em: 08 mar. 2023.

DONALDSON, Gregory P.; LEE, Sylvia M.; MAZMANIAN, Sarkis K. Gut biogeography of the bacterial microbiota. **Nat Rev Microbiol**, EUA, v. 14, ed. 1, p. 20-32, out. 2015. DOI 10.1038/nrmicro3552. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4837114/>. Acesso em: 23 fev. 2023.

DOOLING, Sean W.; COSTA-MATTIOLI, Mauro. Gut Bacteria Seize Control of the Brain to Prevent Epilepsy. **Metabolites**, EUA, v. 24, ed. 1, p. 3-5, jul. 2018. DOI 10.1016/j.chom.2018.06.014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6685314/>. Acesso em: 3 jul. 2023.

DOOLING, Sean W.; COSTA-MATTIOLI, Mauro. Gut Bacteria Seize Control of the Brain to Prevent Epilepsy. **Cell Host Microbe**, EUA, v. 24, ed. 1, 11 jul. 2018. DOI 10.1016/j.chom.2018.06.014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6685314/>. Acesso em: 16 mar. 2023.

DUGGER, Brittany N.; DICKSON, Dennis W. Pathology of Neurodegenerative Diseases. **Cold Spring Harb Perspect Biol**, EUA, v. 9, ed. 7, jul. 2017. DOI 10.1101/cshperspect.a028035. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5495060/>. Acesso em: 29 jun. 2023.

ETIENNE-MESMIN, Lucie et al. Experimental models to study intestinal microbes–mucus interactions in health and disease. **FEMS Microbiology Reviews**, França, v. 43, ed. 5, p. 457–489, jun. 2019. DOI <https://doi.org/10.1093/femsre/fuz013>. Disponível em: <https://academic.oup.com/femsre/article/43/5/457/5511270?login=false>. Acesso em: 12 jan. 2023.

FANG, Xin; LI, Fang-Jun; HONG Dao-Jun. Potential Role of *Akkermansia muciniphila* in Parkinson's Disease and Other Neurological/Autoimmune Diseases. **Current Medical Science**, v. 41, ed. 6, p. 1172-1177, dez. 2021. DOI: 10.1007/s11596-021-2464-5. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34893951/>. Acesso em: 19 out. 2022.

FARRIS, Wesley et al. Insulin-degrading enzyme regulates the levels of insulin, amyloid  $\beta$ -protein, and the  $\beta$ -amyloid precursor protein intracellular domain in vivo. **Proc Natl Acad Sci U S A**, EUA, v. 100, ed. 7, p. 4162–4167, abr. 2003. DOI 10.1073/pnas.0230450100. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC153065/>. Acesso em: 02 mar. 2023.

GAUTHIER, Serge et al. WORLD ALZHEIMER REPORT 2021. **Alzheimer's Disease International**, Set 2021. Disponível em: <https://www.alzint.org/u/World-Alzheimer-Report-2021.pdf>. Acesso em: 15 dez 2022.

GEERLINGS, Sharon Y. et al. *Akkermansia muciniphila* in the Human Gastrointestinal Tract: When, Where, and How?. **Microorganisms**, Holanda, v. 6, ed. 3, set. 2018. DOI 10.3390/microorganisms6030075. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6163243/#B13-microorganisms-06-00075>. Acesso em: 29 jun 2023.

GORECKI, Anastazja M. et al. Altered Gut Microbiome in Parkinson's Disease and the Influence of Lipopolysaccharide in a Human  $\alpha$ -Synuclein Over-Expressing Mouse Model. **Frontiers in Neuroscience**, Austrália, v. 13, ago. 2019. DOI: 10.2289/fnins.2019.00839. Disponível em: [Microbioma intestinal alterado na doença de Parkinson e a influência do lipopolissacarídeo em um modelo humano de camundongo com superexpressão de  \$\alpha\$ -sinucleína - PMC \(nih.gov\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6700000/). Acesso em: 21 mar. 2023.



GOUTMAN, Stephen A. et al. Recent advances in the diagnosis and prognosis of ALS. **Lancet Neurol**, EUA, v. 21, ed. 5, maio 2022. DOI 10.1016/S1474-4422(21)00465-8. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9513753/>. Acesso em: 28 abr. 2023.

GUEDES DA PAZ, Erivânia, et al. Doenças neurodegenerativas em adultos e idosos: um estudo epidemiológico descritivo. **Revista Neurociências**, nov. 2021. Disponível em: <https://periodicos.unifesp.br/index.php/neurociencias/article/view/12348/8854>. Acesso em: 25 nov. 2023.

HAMANO, Tadanori et al. Autophagy and Tau Protein. **Int J Mol Sci**, Japão, v. 22, ed. 24, jul. 2021. DOI 10.3390/ijms22147475. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8303176/>. Acesso em: 28 jun. 2023.

HAND, K. V.; GIBLIN, L.; GREEN, B. D. Hormone profiling in a novel enteroendocrine cell line pGIP/neo: STC-1. **Metabolism**, v. 61, n. 12, p. 1683–1686, dez. 2012. Disponível em: Perfil hormonal em uma nova linhagem celular enteroendócrina pGIP/neo: STC-1 - PubMed (nih.gov). Acesso em 03 set. 2023

HANSSON, Gunnar C. Mucins and the Microbiome. **Annu Rev Biochem**, Suécia, v. 89, p. 769–793, abr. 2020. DOI 10.1146/annurev-biochem-011520-105053. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8442341/>. Acesso em: 23 fev. 2023.

HARDIMAN, Orla et al. Amyotrophic lateral sclerosis. **Nat Rev Dis Primers**, Irlanda, v. 3, n. 17071, out. 2017. DOI 10.1038/nrdp.2017.71. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrdp201771#article-info>. Acesso em: 28 jun. 2023.

HASANI, Alka et al. The role of *Akkermansia muciniphila* in obesity, diabetes and atherosclerosis. **J Med Microbiol**, Irã, v. 70, ed. 10, out. 2021. DOI <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001435>. Disponível em: <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jmm/10.1099/jmm.0.001435#tab2>. Acesso em: 06 mai. 2023.

HEAVENER, Kelsey S.; BRADSHAW, Elizabeth M. The aging immune system in Alzheimer's and Parkinson's diseases. **Semin Immunopathol**, EUA, v. 44, ed. 5, maio 2022. DOI 10.1007/s00281-022-00944-6. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9519729/>. Acesso em: 29 jun. 2023.

HERTEL, J. et al. Análises Integradas de Microbioma e Dados Longitudinais de Metaboloma Revelam Interações Microbiana-Hospedeiro no Metabolismo do Enxofre na Doença de Parkinson. **Cell Reports**, v. 27 n. 7, nov 2019. Disponível em: Análises Integradas de Microbioma e Dados Longitudinais de Metaboloma Revelam Interações Microbiana-Hospedeiro no Metabolismo do Enxofre na Doença de Parkinson: Relatórios Celulares (cell.com). Acesso em: 10 jun 2023

HO, Lap et al. Protective roles of intestinal microbiota derived short chain fatty acids in Alzheimer's disease-type beta-amyloid neuropathological mechanisms. **Expert Rev Neurother**, EUA, v. 18, ed. 1, p. 83-90, jan. 2018. DOI 10.1080/14737175.2018.1400909. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5958896/>. Acesso em: 20 fev. 2023.

JOHANSSON, Malin E.V.; HANSSON, Gunnar C. Immunological aspects of intestinal mucus and mucins. **Nat Rev Immunol**, Suécia, v. 16, ed. 10, p. 639–649, ago. 2016. DOI 10.1038/nri.2016.88. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6435297/>. Acesso em: 12 jan. 2023.

KARKI, Pratap et al. Arundic acid increases expression and function of astrocytic glutamate transporter EAAT1 via the ERK, Akt and NF- $\kappa$ B pathways. **Mol Neurobiol**, EUA, v. 55, ed. 6, p. 5031–5046, jun. 2018. DOI 10.1007/s12035-017-0709-x. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5964991/>. Acesso em: 02 mar. 2023.

KIM, Ji-Sun et al. The evolution and competitive strategies of *Akkermansia muciniphila* in gut. **Gut Microbes**, Coreia do Sul, v. 14, n. 2025017, ed. 1, jan. 2022. DOI 10.1080/19490976.2021.2025017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8920140/>. Acesso em: 15 abr. 2023.

KOBYLIAK, Nazarii et al. Probiotics in prevention and treatment of obesity: a critical view. **Nutrition & metabolism**, Itália, v. 13, p. 01-13, fev. 2016. DOI: 10.1186/S12986-016-0067-0. Disponível em: Probióticos na prevenção e tratamento da obesidade: uma visão crítica - PubMed (nih.gov). Acesso em: 19 mai. 2023.

KOSTOPOULOS, Ioannis et al. *Akkermansia muciniphila* uses human milk oligosaccharides to thrive in the early life conditions in vitro. **Sci Rep**, Holanda, v. 10, ed. 1, ago. 2020. DOI 10.1038/s41598-020-71113-8. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7459334/>. Acesso em: 29 jun. 2023.

KVIATCOVSKY, Denise; GOTKINE, Marc; ELINAV, Eran. Amyotrophic lateral sclerosis and intestinal microbiota-toward establishing cause and effect. **Gut Microbes**, Israel, v. 11, ed. 6, p. 1833-1841, nov. 2020. DOI 10.1080/19490976.2020.1767464. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7524331/>. Acesso em: 02 mar. 2023.

LEITE, Luciana et al. Papel da microbiota na manutenção da fisiologia gastrointestinal: uma revisão da literatura. **Boletim informativo Geum**, Brasil, v.5, n.2 pg 54 – 61, jun. 2014. Disponível em: Wayback Machine (archive.org). Acesso em: 04 mai. 2023.

MACHADO, Annelisa P. R.; CARVALHO, Izabella O.; SOBRINHO, Hermínio M. R. Neuroinflamação na doença de Alzheimer. **Revista Brasileira Militar de Ciências (RBMC)**, v. 6, n.14, pg 30-38, Goiás - publicação quadrimestral, fev. 2020. Disponível em: Artigo Neuroinflamação na doença de Alzheimer.pdf (pucgoias.edu.br). Acesso em: 17 fev. 2023.

MARESE, Angélica C. M. et al. Principais mecanismos que correlacionam a microbiota intestinal com a patogênese da depressão. **FAG Journal of Health**, Brasil, v. 1, n. 3, p. 232-239, 2019. DOI: 10.35984/fjh.v1i2.40. Disponível em: <https://fjh.fag.edu.br/index.php/fjh/article/view/40>. Acesso em: 04 jun. 2023.

MARIZZONI, Moira et al. Short-Chain Fatty Acids and Lipopolysaccharide as Mediators Between Gut Dysbiosis and Amyloid Pathology in Alzheimer's Disease. **J Alzheimers Dis**, Itália, v. 78, n. 2, p. 683-697, nov. 2020. DOI 10.3233/JAD-200306. Disponível em: <https://air.unimi.it/handle/2434/815251>. Acesso em: 20 fev. 2023.

MARTIN, Clair; MAYER, Emeran; OSADCHIY, Vadim. The Gut–Brain Axis and the Microbiome: Mechanisms and Clinical Implications. **Clin Gastroenterol Hepatol**, EUA, v. 17, ed. 2, 4 out. 2018. DOI 10.1016/j.cgh.2018.10.002. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6999848/>. Acesso em: 16 mar. 2023.

MARTINS, Letícia D. E. S. Modulação da microbiota intestinal na infância e suas interferências no sistema imunológico. **Research Society and Development**, Brasil, v.11, n.09; p. 01 -10, jul. 2022. Disponível em: (PDF) Modulação da microbiota intestinal na infância e suas interferências no sistema imunológico (researchgate.net). Acesso em: 09 mar. 2023.

MCCARTHY, T. et al. STC-1 Cells. In: **The Impact of Food Bioactives on Health**. Cham: Springer International Publishing, 2015. p. 211–220. Disponível em: Perfil hormonal em uma nova linhagem celular enteroendócrina pGIP/neo: STC-1 - PubMed (nih.gov). Acesso em: 03 set. 2023

MESSIER, Claude; TEUTENBERG, Kevin. The Role of Insulin, Insulin Growth Factor, and Insulin-Degrading Enzyme in Brain Aging and Alzheimer’s Disease. **Neural Plast**, Canadá, v. 12, ed. 4, p. 311–328, 2005. DOI 10.1155/NP.2005.311. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2565470/>. Acesso em: 02 mar. 2023.

MICHAILIDIS, Michalis et al. Alzheimer’s Disease as Type 3 Diabetes: Common Pathophysiological Mechanisms between Alzheimer’s Disease and Type 2 Diabetes. **Int J Mol Sci**, Grécia, v. 23, n. 2687, ed. 5, mar. 2022. DOI 10.3390/ijms23052687. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8910482/>. Acesso em: 02 mar. 2023.

NAGPAL, Ravinder et al. Modified Mediterranean-ketogenic diet modulates gut microbiome and short-chain fatty acids in association with Alzheimer’s disease markers in subjects with mild cognitive impairment. **EBioMedicine**, EUA, v. 47, p. 529–542, set. 2019. DOI 10.1016/j.ebiom.2019.08.032. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6796564/>. Acesso em: 07 mai. 2023.

NANCE, Karina; CHEN, Shelley; OSADCHIY, Vadim. The Gut-Brain Axis. **Annu Rev Med**, EUA, v. 73, 30 jan. 2022. DOI 10.1146/annurev-med-042320-014032. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34669431/>. Acesso em: 16 mar. 2023.

NETO, Dionísio P. A. *Akkermansia muciniphila* induces mitochondrial calcium overload and a-synuclein aggregation in an enteroendocrine cell line. **iScience**, Campinas, v. 25, ed. 3, mar. 2022. DOI: 10.1016/j.isci.2023.103908. Disponível em <https://repositorio.unicamp.br/acervo/detalhe/1236325>. Acesso em: 23 jun. 2023.

NGUYEN, Phuong H. et al. Amyloid Oligomers: A Joint Experimental/Computational Perspective on Alzheimer’s Disease, Parkinson’s Disease, Type II Diabetes, and Amyotrophic Lateral Sclerosis. **Chem Rev**, França, v. 121, ed. 4, p. 2545–2647, fev. 2021. DOI 10.1021/acs.chemrev.0c01122. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8836097/>. Acesso em: 15 abr. 2023.

NGUYEN, Thuy T. et al. Type 3 Diabetes and Its Role Implications in Alzheimer’s Disease. **Int J Mol Sci**, Vietnã, v. 21, n. 3165, ed. 9, maio 2020. DOI 10.3390/ijms21093165. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7246646/#B42-ijms-21-03165>. Acesso em: 02 mar. 2023.

NUNES, Ana J. G.; BERTOLIN, Daniela C. Microbiota intestinal: revisão integrativa da literatura. **Revista Corpus Hippocraticum**, Brasil, v.2, n.1, jan. 2022. Disponível em: MICROBIOTA INTESTINAL: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA | Revista Corpus Hippocraticum (unilago.edu.br). Acesso em: 12 fev. 2023.

OTTMAN, Noora et al. Action and function of *Akkermansia muciniphila* in microbiome ecology, health and disease. **Best Pract Res Clin Gastroenterol**, Suécia, v. 31, ed. 6, p. 3655–3662, dez. 2017. DOI <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2017.10.001>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4421065/>. Acesso em: 23 fev. 2023.

OTTMAN, Noora et al. Pili-like proteins of *Akkermansia muciniphila* modulate host immune responses and gut barrier function. **PLoS One**, Holanda, v. 12, ed. 3, mar. 2017. DOI 10.1371/journal.pone.0173004. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5332112/>. Acesso em: 20 fev. 2023.

OU, Zihao et al. Protective effects of *Akkermansia muciniphila* on cognitive deficits and amyloid pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. **Nutr Diabetes**, China, v. 10, ed. 1, abr. 2020. DOI 10.1038/s41387-020-0115-8. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7176648/>. Acesso em: 06 mai. 2023.

PAIXÃO, Ailma O. et al. Doença de Parkinson: uma desordem neurodegenerativa. **Cadernos de Graduação – Ciências Biológicas e da Saúde**. Aracaju, v. 1, n. 16, p. 57 -65, fev. 2013. Disponível em: Doença de Parkinson: uma desordem neurodegenerativa | Estudioso Semântico (semanticscholar.org). Acesso em: 14 mar. 2023.

PAJARILLO, Edward et al. The role of astrocytic glutamate transporters GLT-1 and GLAST in neurological disorders: potential targets for neurotherapeutics. **Neuropharmacology**, EUA, v. 161, dez. 2019. DOI 10.1016/j.neuropharm.2019.03.002. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6731169/#R93>. Acesso em: 02 mar. 2023.

PANDINI, Giuseppe et al. Insulin has multiple antiamyloidogenic effects on human neuronal cells. **Endocrinology**, Itália, v. 154, ed. 1, p. 375-387, jan. 2013. DOI 10.1210/en.2012-1661. Disponível em: <https://academic.oup.com/endo/article/154/1/375/2423596?login=false>. Acesso em: 07 mai. 2023.

PAONE, Paola; CANI, Patrice D. Mucus barrier, mucins and gut microbiota: the expected slimy partners?. **Gut**, Bélgica, v. 69, ed. 12, p. 2232–2243, set. 2020. DOI 10.1136/gutjnl-2020-322260. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7677487/>. Acesso em: 23 fev. 2023.

PLAGG, Barbara et al. Increased Acetylation of Histone H4 at Lysine 12 (H4K12) in Monocytes of Transgenic Alzheimer's Mice and in Human Patients. **Curr Alzheimer Res**, Austria, v. 12, ed. 8, p. 752-760, set. 2015. DOI

10.2174/1567205012666150710114256. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4589156/>. Acesso em: 2 jul. 2023.

PLOVIER, Hubert et al. A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice. **Nat Med**, Bélgica, v. 23, ed. 1, p. 107-113, jan. 2017. DOI 10.1038/nm.4236. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nm.4236>. Acesso em: 20 fev. 2023.

POEWE, Werner et al. Parkinson disease. **Nature Reviews disease primers**, Áustria, v. 3, n. 17013, mar. 2017. DOI: 10.1038/nrdp.2017.13 (2017). Disponível em: Doença de Parkinson | Nature Reviews Primers da doença. Acesso em: 21 mai. 2023.

RAGHAVAN, Kadalraja et al. Benefits of Gut Microbiota Reconstitution by Beta 1,3-1,6 Glucans in Subjects with Autism Spectrum Disorder and Other Neurodegenerative Diseases. **Journal of Alzheimer's Disease**, Índia, p. 1-12, set. 2022. DOI 10.3233/JAD-220388. Disponível em: <https://content.iospress.com/articles/journal-of-alzheimers-disease/jad220388>. Acesso em: 06 mai. 2023.

RAITERI, Luca et al. Glutamate Release Induced by Activation of Glycine and GABA Transporters in Spinal Cord is Enhanced in a Mouse Model of Amyotrophic Lateral Sclerosis. **NeuroToxicology**, Itália, v. 26, ed. 5, p. 883-892, out. 2005. DOI <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2005.01.015>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0161813X05000458?via%3Dihub>. Acesso em: 02 mar. 2023.

RAO, Yong et al. Gut *Akkermansia muciniphila* ameliorates metabolic dysfunction-associated fatty liver disease by regulating the metabolism of L-aspartate via gut-liver axis. **Gut Microbes**, [s. l.], v. 13, ed. 1, 25 mai 2021. DOI 10.1080/19490976.2021.1927633. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8158032/>. Acesso em: 13 jun. 2023.

REUNANEN, Justus et al. *Akkermansia muciniphila* Adheres to Enterocytes and Strengthens the Integrity of the Epithelial Cell Layer. **Appl Environ Microbiol**, Finlândia, v. 81, ed. 11, p. 3655–3662, mai. 2015. DOI 10.1128/AEM.04050-14. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4421065/>. Acesso em: 23 fev. 2023.

RIVERA, Enrique J. et al. Insulin and insulin-like growth factor expression and function deteriorate with progression of Alzheimer's disease: link to brain reductions in acetylcholine. **J Alzheimers Dis**, EUA, v. 8, p. 247-268, dez. 2005. DOI 10.3233/JAD-2005-8304. Disponível em: <https://content.iospress.com/articles/journal-of-alzheimers-disease/jad00475>. Acesso em: 06 mai. 2023.

RUBIA, José et al. Efficacy and tolerability of EH301 for amyotrophic lateral sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled human pilot study. **Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener**, Espanha, v. 20, ed. 1-2, 22 jan. 2019. DOI <https://doi.org/10.1080/21678421.2018.1536152>. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21678421.2018.1536152?scroll=top&needAccess=true&role=tab>. Acesso em: 18 jan. 2023.

SAMPSON, Timothy R. et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. **Cell**, EUA, v. 167, ed. 6, p.

1469–1480, dez. 2016. DOI 10.1016/j.cell.2016.11.018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5718049/>. Acesso em: 02 mar. 2023.

SANCHEZ, Borja et al. Probiotics, gut microbiota, and their influence on host health and disease. **Mol Nutr Food Res**, Espanha, v. 61, ed. 1, jan. 2017. DOI 10.1002/mnfr.201600240. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mnfr.201600240>. Acesso em: 1 jul. 2023.

SHARON, Gil et al. Human Gut Microbiota from Autism Spectrum Disorder Promote Behavioral Symptoms in Mice. **Cell**, EUA, v. 177, ed. 6, p. 1600–1618, maio 2019. DOI 10.1016/j.cell.2019.05.004. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6993574/>. Acesso em: 02 mar. 2023.

SICARD, Jean-Félix et al. Interactions of Intestinal Bacteria with Components of the Intestinal Mucus. **Front Cell Infect Microbiol**, Canadá, v. 7, set. 2017. DOI 10.3389/fcimb.2017.00387. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5591952/>. Acesso em: 23 fev. 2023.

SILVA, Ana B. G. et al. Doença de Parkinson: revisão de literatura. **Revista Brasileira de Desenvolvimento**, Brasil, v. 7, ed. 4, abr. 2021. DOI: 10.341117/bjdv7n4-581. Disponível em: Doença de Parkinson: revisão de literatura / Parkinson's Disease: revisão de literatura (researchgate.net). Acesso em: 20 mai. 2023.

SILVA, Cássia M.; VERRUCK, Silvani. Eixo intestino cérebro: relação entre consumo de psicobióticos e saúde mental. **Revista on-line do Instituto federal de educação, ciência e tecnologia**. Rio de Janeiro, v.2, n.6, p. 43- 64, ago. 2021. Disponível em: EIXO INTESTINO-CÉREBRO: RELAÇÃO ENTRE CONSUMO DE PSICOBÍÓTICOS E SAÚDE MENTAL | Alimentos: Ciência, Tecnologia e Meio Ambiente (ifrr.edu.br). Acesso em: 13 mar. 2023.

SILVA, Thaianie P.; CARVALHO, Claudia R. A. Parkinson`s Disease: The occupational therapeutic treatment in the perspective of professionals and elderly. **Caderno Brasileiro de Terapia Ocupacional**, São Carlos, v. 27, n. 2, p. 331 – 334, 2019. Disponível em: Sci-Hub | Doença de Parkinson: o tratamento terapêutico ocupacional na perspectiva dos profissionais e dos idosos. Cadernos Brasileiros de Terapia Ocupacional, 27(2), 331–344 | 10.4322/2526-8910.ctoao1229. Acesso em: 20 mai. 2023.

SILVA, Wallison J. M.; FERRARI, Carlos K. B. Metabolismo Mitocondrial, Radicais Livres e Envelhecimento. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, Rio de Janeiro. v.14, ed. 3, mar. 2011. Disponível em: [capitulo4.pmd \(scielo.br\)](https://scielo.br/capitulo4.pmd). Acesso em: 23 abr. 2023.

SINGH, Harinder et al. Gastro-intestinal and oral microbiome signatures associated with healthy aging. **GeroScience**, EUA, v. 41, ed. 6, p. 907–921, dez. 2019. DOI 10.1007/s11357-019-00098-8. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6925087/>. Acesso em: 20 fev. 2023.

SOUZEDO, Flávia B.; BIZARRO, Lisiane; PEREIRA, Ana P. A. O eixo intestino-cérebro e sintomas depressivos: uma revisão sistemática dos ensaios clínicos randomizados com probióticos. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, Brasil, v. 69, ed. 4,

p. 269-276, 2020. DOI: 10.1590/0047-2085000000285. Disponível em: [scielo.br/j/jbpsiq/a/vC7DMqRZtLcK7QmxS6NH3jM/?format=pdf&lang=pt](https://scielo.br/j/jbpsiq/a/vC7DMqRZtLcK7QmxS6NH3jM/?format=pdf&lang=pt). Acesso em 03 abr. 2023.

STEEN, Eric et al. Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease--is this type 3 diabetes?. **J Alzheimers Dis**, EUA, v. 7, ed. 1, p. 63-80, fev. 2005. DOI 10.3233/jad-2005-7107. Disponível em: <https://content.iospress.com/articles/journal-of-alzheimers-disease/jad00400>. Acesso em: 06 mai. 2023.

TABALIPA, Renata et al. O eixo microbiota intestinal - cérebro: O papel da disbiose no desenvolvimento de doenças neurodegenerativas. **Simpósio de Neurociência Clínica e Experimental: Neuroinflamação e Neuroinfecção**, Brasil, v.1, n.1, mar. 2021. Disponível em: O EIXO MICROBIOTA INTESTINAL - CÉREBRO | Simpósio de Neurociência Clínica e Experimental ([uffs.edu.br](https://uffs.edu.br)). Acesso em: 03 jun. 2023.

TAKEISHI, Junpei et al. Alzheimer's Disease and Type 2 Diabetes Mellitus: The Use of MCT Oil and a Ketogenic Diet. **Int J Mol Sci**, Japão, v. 22, n. 12310, ed. 22, nov. 2021. DOI 10.3390/ijms222212310. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8624628/>. Acesso em: 02 mar. 2023.

TAMBURINI, Sabrina et al. The microbiome in early life: implications for health outcomes. **Nature Medicine**, EUA, v. 22, ed. 7, p. 713-722, jul. 2016. DOI 10.1038/nm.4142. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nm.4142>. Acesso em: 1 jul. 2023.

TORTORA, Gerard J.; FUNKE, Berdell; CASE, Christine. **Microbiologia**. Tradução da 12ª edição. Porto Alegre: ArtMed, 2017. *E-book*.

TREJO-LOPEZ, Jorge A.; YACHNIS, Anthony T.; PROKOP, Stefan. Neuropathology of Alzheimer's Disease. **Neurotherapeutics**, EUA, v. 19, ed. 1, jan. 2022. DOI 10.1007/s13311-021-01146-y. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9130398/>. Acesso em: 28 jun. 2023.

TYSNES, Ole-Bjorn; STORSTEIN, Anette. Epidemiology of Parkinson's disease. **Jornal de transmissão Neural – medicina, biologia, psicologia**, Noruega, v. 124, ed. 8, ago. 2017 DOI:10.1007/S00702-017-1686-y. Disponível em: Epidemiology of Parkinson's disease | Semantic Scholar21. Acesso em: 21 mai. 2023.

UMANETS, Oleksandra. A contribuição do processo inflamatório nas doenças neurodegenerativas: eixo cérebro-intestino-microbiota e os TLRs na doença de Parkinson. **Dissertação de Mestrado em Ciências da Saúde – Universidade da Beira Interior**. Covilhã, maio 2019. Disponível em: [https://ubibliorum.ubi.pt/bitstream/10400.6/8918/1/6901\\_14696.pdf](https://ubibliorum.ubi.pt/bitstream/10400.6/8918/1/6901_14696.pdf). Acesso em: 20 out. 2022

UNGER, Marcus M. et al. Short chain fatty acids and gut microbiota differ between patients with Parkinson's disease and age-matched controls. **Parkinsonism Relat Disord**, Alemanha, v. 32, p. 66-72, ago. 2016. DOI 10.1016/j.parkreldis.2016.08.019. Disponível em: [https://www.prd-journal.com/article/S1353-8020\(16\)30323-6/fulltext](https://www.prd-journal.com/article/S1353-8020(16)30323-6/fulltext). Acesso em: 20 fev. 2023.

VOS, Willem M. Microbe Profile: *Akkermansia muciniphila*: a conserved intestinal symbiont that acts as the gatekeeper of our mucosa. **Microbiology (Reading)**, Holanda, v. 163, ed. 5, mai. 2017. DOI <https://doi.org/10.1099/mic.0.000444>. Disponível em: <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/micro/10.1099/mic.0.000444#tab2>. Acesso em: 29 jun 2023.

WANG, Y. et al. Luminal CCK-releasing factor stimulates CCK release from human intestinal endocrine and STC-1 cells. **American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 282, n. 1, p. G16–G22, 1 jan. 200. Disponível em: Fator de liberação luminal de CCK estimula a liberação de CCK de células endócrinas intestinais humanas e STC-1 - PubMed (nih.gov). Acesso em: 03 set. 2023

XU, Ruiling et al. The role of the probiotic *Akkermansia muciniphila* in brain functions: insights underpinning therapeutic potential. **Crit Rev Microbiol**, China, v. 49, ed. 2, p. 151-176, mar. 2023. DOI 10.1080/1040841X.2022.2044286. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/epub/10.1080/1040841X.2022.2044286?needAccess=true&role=button>. Acesso em: 03 jun. 2023.

YANG, Youjun et al. Early-life high-fat diet-induced obesity programs hippocampal development and cognitive functions via regulation of gut commensal *Akkermansia muciniphila*. **Neuropsychopharmacology**, China, v. 44, ed. 12, p. 2054–2064, jun. 2019. DOI 10.1038/s41386-019-0437-1. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6897910/>. Acesso em: 07 mai. 2023.

YUAN, Shu; ZHANG, Zhon-Wei; LI, Zi-Lin. Cell Death-Autophagy Loop and Glutamate-Glutamine Cycle in Amyotrophic Lateral Sclerosis. **Front Mol Neurosci**, China, v. 10, ed. 231, jul. 2017. DOI 10.3389/fnmol.2017.00231. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5519524/>. Acesso em: 15 abr. 2023.

YUNUSOVA, Yana et al. Clinical Measures of Bulbar Dysfunction in ALS. **Front Neurol**, Canadá, v. 10, ed. 106, fev. 2019. DOI 10.3389/fneur.2019.00106. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6389633/>. Acesso em: 28 abr. 2023.

ZANG, Ting. *Akkermansia muciniphila* is a promising probiotic. **Microbial biotechnology**. China, v. 12, ed. 6, p. 1109–1125, abr. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/1751-7915.13410>. Acesso em: 13 dez. 2022

ZHAI, Qixiao et al. A next generation probiotic, *Akkermansia muciniphila*. **Critical reviews in food science and nutrition**, China, v. 59, ed. 19, p. 3227-3236, out. 2018. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10408398.2018.1517725?journalCode=bfsn20>. Acesso em: 13 dez. 2022

ZHANG, Ting et al. *Akkermansia muciniphila* is a promising probiotic. **Microbial biotechnology**, v. 12, ed. 6, p. 1109-1125, abr. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6801136/>. Acesso em: 01 jul. 2023



ZILBERTER, Yuri; ZILBERTER, Misha. The vicious circle of hypometabolism in neurodegenerative diseases: Ways and mechanisms of metabolic correction. **J Neurosci Res**, França, v. 95, ed. 11, p. 2217-2235, nov. 2017. DOI 10.1002/jnr.24064. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jnr.24064>. Acesso em: 20 fev. 2023.

ZOU, Yixuan; CHEN, Tingtao. Engineered *Akkermansia muciniphila*: A promising agent against diseases (Review). **Exp Ther Med**, China, v. 20, ed. 6, dez. 2020. DOI 10.3892/etm.2020.9415. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7668130/>. Acesso em: 06 mai. 2023.