

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO
Curso de Nutrição

Felipe Camargo Olino
Loren Stelen Donan
María Florencia Mutto

**O PAPEL DA AKKERMANSIA MUCINIPHILA SOBRE O BINÔMIO SAÚDE-
DOENÇA: UMA REVISÃO NARRATIVA**

São Paulo
2023

**Felipe Camargo Olino
Loren Stelen Donan
María Florencia Mutto**

**O PAPEL DA AKKERMANSIA MUCINIPHILA SOBRE O BINÔMIO SAÚDE-
DOENÇA: UMA REVISÃO NARRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Nutrição do Centro Universitário São Camilo, orientado pelo Prof. Marcus Vinicius Lucio dos Santos Quaresma, como requisito parcial para obtenção do título de Nutricionista.

**São Paulo
2023**

Ficha catalográfica elaborada pelas Bibliotecas São Camilo

Olino, Felipe Camargo

O papel da Akkermansia Muciniphila sobre o binômio saúde-doença: uma revisão narrativa / Felipe Camargo Olino, Loren Stelen Donan, María Florencia Mutto. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2023.
50 p.

Orientação de Marcus Vinicius Lucio dos Santos Quaresma.


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

1. Akkermansia 2. Microbioma gastrointestinal 3. Processo saúde-doença 4. Suplementos nutricionais I. Donan, Loren Stelen II. Mutto, María Florencia III. Quaresma, Marcus Vinicius Lucio dos Santos IV. Centro Universitário São Camilo V. Título

CDD: 576

**Felipe Camargo Olino
Loren Stelen Donan
María Florencia Mutto**

**O PAPEL DA AKKERMANSIA MUCINIPHILA SOBRE O BINÔMIO SAÚDE-
DOENÇA: UMA REVISÃO NARRATIVA**



Marcus V. L. Santos Quaresma
Nutricionista
CRN3: 41045

Prof. Dr. Marcus Vinicius Lucio dos Santos Quaresma

Prof. Luciano Pedro da Silva Junior

DEDICATÓRIA

À nossa dedicada equipe, pois, através de palavras de apoio diárias, impulsionamo-nos mutuamente, criando um ambiente propício para o sucesso deste projeto. Sem a contribuição inestimável de cada um, nada disso seria alcançado.

Às nossas queridas famílias, cônjuge e amigos, cujo apoio inabalável foi fundamental para alcançarmos esta fase de nossa formação. O carinho, a paciência e a paz que nos trouxeram durante a agitação de cada semestre foram inestimáveis.

Eu Loren Donan, dedico este trabalho de maneira especial à memória de meu amado pai, Luiz Aurélio Donan, com todo meu amor e gratidão.

Eu María Florencia Mutto, dedico este trabalho de maneira especial aos meus avós, Alfredo Rubens Mutto, Sara Elma Acosta, Matilde Leonor Etchart (in memoriam), aos meus pais, Alfredo Raul Guillermo Mutto e Graciela Inês Molli de Mutto, e ao meu irmão, Juan Cruz Mutto, com todo meu amor e gratidão. Sem eles, nada disso teria sido possível.

Eu Felipe Camargo Olino, dedico este trabalho de maneira especial aos meus pais, Alberto Francisco Olino e Idna Camargo Olino, ao meu irmão Diego Camargo Olino e ao Floquinho, com todo meu amor e gratidão.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, gostaríamos de agradecer a Deus, que fez com que nossos objetivos fossem alcançados, durante todos esses anos de estudos, por nos permitir ter saúde e determinação para não desanimar e desistir e assim ultrapassar todos os obstáculos encontrados ao longo do caminho.

À nossa rede de amigos e familiares, estendemos nosso sincero agradecimento pela inestimável contribuição em forma de apoio e compreensão. Nos momentos difíceis, sua presença foi um farol que nos guiou, e sua compreensão diante de nossa ausência durante a busca pela conclusão do curso foi um apoio inestimável.

Ao Prof. Dr. Marcus Vinicius Lucio dos Santos Quaresma, nosso orientador, dedicamos especial reconhecimento pela dedicação e amizade com os quais desempenhou seu papel. Suas correções e ensinamentos não apenas contribuíram para nosso aprimoramento profissional, mas também enriqueceram significativamente nossa jornada acadêmica. Agradecemos pelos conselhos, pela paciência e pela orientação que foram cruciais para nosso desenvolvimento.

A todos os professores do curso de nutrição que, de maneira direta ou indireta, colaboraram para a realização deste trabalho, expressamos nossa gratidão.

Aos colegas de turma, a quem dedicamos um agradecimento especial, por compartilharem conosco descobertas, aprendizado e por fortalecerem nossos laços de amizade ao longo dessa jornada.

Por fim, estendemos nossa gratidão ao Centro Universitário São Camilo, cujo apoio, fornecimento de dados e materiais foram fundamentais para o desenvolvimento da pesquisa. Sua contribuição foi essencial em nosso processo de formação profissional, e ao longo dos anos, aprendemos valiosas lições que moldaram nossa trajetória acadêmica.

RESUMO

Introdução: A *Akkermansia muciniphila* (AKK), do filo Verrucomicrobia, da família Akkermansiaceae, do gênero *Akkermansia*, emergiu como uma bactéria potencialmente benéfica no contexto da microbiota intestinal (MI), desempenhando um papel crucial na regulação do trato gastrointestinal (TGI). **Objetivo:** Revisar a literatura científica acerca do papel da *Akkermansia Muciniphila* sobre o binômio saúde e doença. **Métodos:** Trata-se de uma revisão narrativa, cuja busca foi feita na base de dados MEDLINE (PubMed) por meio dos descritores: “*Akkermansia*”, “Gastrointestinal Microbiome” e “Gut Microbiome”. Os estudos incluídos não tiveram data limite de publicação e foram selecionados apenas estudos no idioma inglês. Foram considerados artigos de revisão, estudos experimentais e estudos clínicos relevantes publicados nos últimos anos. Após a busca inicial nas bases de dados, os títulos e resumos foram examinados para a seleção preliminar. Os artigos selecionados foram lidos na íntegra e informações relevantes extraídas, incluindo detalhes sobre o desenho do estudo, população de estudo, resultados principais e conclusões. **Desenvolvimento:** A abundância da AKK parece diferir entre as doenças. A AKK utiliza, principalmente, mucina como fonte de carbono e nitrogênio. A AKK parece participar da gênese de diversas doenças e, por ser uma bactéria comensal, é fundamental para regulação de processos metabólicos relacionados ao TGI, como a produção de peptídeos antimicrobianos. Ainda, a AKK parece interagir com as células epiteliais intestinais, reduzir a permeabilidade intestinal e, por consequência, evitar a translocação de agentes bacterianos capazes de deflagrar vias inflamatórias locais e periféricas. Por fim, o seu potencial como probiótico terapêutico tem sido amplamente explorado, especialmente devido aos efeitos benéficos que exerce no perfil metabólico do hospedeiro. **Conclusão:** A AKK parece participar de diversas vias relacionadas ao binômio saúde doença; entretanto, diversas evidências derivam de estudos transversais, que não permitem inferência causal. Assim, os seus efeitos por meio da suplementação ainda carecem de melhores confirmações a partir de ensaios clínicos bem delineados em humanos.

Palavras-chave: akkermansia; gastrointestinal microbiome; gut microbiome.

ABSTRACT

Introduction: Akkermansia muciniphila (AKK), belonging to the phylum Verrucomicrobia, family Akkermansiaceae, and genus Akkermansia, has emerged as a potentially beneficial bacterium in the context of the intestinal microbiota (IM), playing a crucial role in the regulation of the gastrointestinal tract (GIT). **Objective:** To review the scientific literature regarding the role of Akkermansia muciniphila in the health and disease dyad. **Methods:** This is a narrative review conducted through a search in the MEDLINE (PubMed) database using the descriptors "Akkermansia," "Gastrointestinal Microbiome," and "Gut Microbiome." The included studies had no publication date limit, and only studies in the English language were selected. Review articles, experimental studies, and relevant clinical studies published in recent years were considered. After the initial database search, titles and abstracts were examined for preliminary selection. Selected articles were read in full, and relevant information was extracted, including study design, study population, main results, and conclusions. **Development:** The abundance of AKK appears to differ among diseases. AKK primarily utilizes mucin as a source of carbon and nitrogen. AKK seems to be involved in the pathogenesis of various diseases and, as a commensal bacterium, is essential for regulating metabolic processes related to the GIT, such as the production of antimicrobial peptides. Furthermore, AKK appears to interact with intestinal epithelial cells, reducing intestinal permeability and consequently preventing the translocation of bacterial agents capable of triggering local and peripheral inflammatory pathways. Finally, its potential as a therapeutic probiotic has been widely explored, especially due to the beneficial effects it exerts on the host's metabolic profile. **Conclusion:** AKK appears to be involved in various pathways related to the health-disease dyad; however, much of the evidence comes from cross-sectional studies, which do not allow causal inference. Thus, the effects of supplementation still lack better confirmation from well-designed clinical trials in humans.

Keywords: akkermansia; gastrointestinal microbiome; gut microbiome.

LISTA DE ABREVIATURAS

AGCC	Ácidos graxos de cadeia curta
AKK	Akkermansia muciniphila
ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
CU	Colite ulcerativa
DC	Doença de crohn
DFA	Doença do fígado alcoólico
DFGNA	Doença do fígado gorduroso não alcoólico
DII	Doença inflamatória intestinal
DM	Diabetes mellitus
DM1	Diabetes mellitus tipo 1
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
DP	Doença de Parkinson
EFSA	European Food Safety Authority
EM	Esclerose múltipla
GIT	Gastrointestinal tract
GLP-1	Peptídeo-1 semelhante ao glucagon
HT	Helicobacter typhlonius
IM	Intestinal microbiota
IMC	Índice de massa corporal
LPS	Lipopolissacarídeos
MI	Microbiota intestinal
SII	Síndrome do intestino irritável
SOP	Síndrome dos ovários policísticos
TGI	Trato gastrintestinal
TMAO	Trimetilamina N-óxido

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. OBJETIVOS	14
2.1 GERAL	14
2.2 ESPECÍFICOS	14
3. MATERIAL E MÉTODOS	15
4. DESENVOLVIMENTO	16
4.1 AKK NO TRATO GASTROINTESTINAL: VARIAÇÕES NA PRESENÇA E ABUNDÂNCIA AO LONGO DA VIDA	16
4.2 AKK AO LONGO DO TRATO GASTROINTESTINAL HUMANO	17
4.3 O PAPEL DA AKK NA DOENÇA	21
4.3.1 Obesidade	21
4.3.2 Diabetes	23
4.3.3 Aterosclerose	25
4.3.4 Doença inflamatória intestinal (DII)	27
4.3.5 Doença do fígado gorduroso não alcoólico e doença do fígado alcoólico	28
4.3.6 Câncer	29
4.4 SUPLEMENTAÇÃO DE AKK	32
4.4.1 Controle do perfil metabólico: As vantagens	32
4.4.2 Avaliando a suplementação: Os possíveis danos	34
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	37
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38

1. INTRODUÇÃO

A MI é uma comunidade complexa de microrganismos que reside no trato gastrointestinal dos seres humanos e outros animais. Essa comunidade inclui uma variedade de bactérias, vírus, fungos e outros microrganismos, que desempenham um papel fundamental na digestão, absorção, metabolismo, desenvolvimento do sistema imunológico e manutenção da saúde geral do hospedeiro (SENDER; FUCHS; MILO, 2016; MARCHESI et al., 2016; DAVID et al., 2014).

De acordo com Marchesi et al. (2016), "a microbiota intestinal é composta por até 100 trilhões de microrganismos, com uma diversidade de espécies muito maior do que a quantidade de células hospedeiras em um indivíduo". Além disso, Sender et al. (2016) destacam que "a microbiota intestinal exerce funções vitais na proteção contra patógenos, síntese de vitaminas e fermentação de compostos não digeríveis pelo hospedeiro". Portanto, a MI parece desempenhar um papel fundamental na saúde e no bem-estar dos seres humanos, e, por isso, o seu equilíbrio é essencial para a manutenção de diversas funções fisiológicas.

Vários fatores podem influenciar a composição e a diversidade da MI, incluindo a dieta, considerada um dos principais fatores que moldam a MI. A introdução de diferentes tipos de alimentos pode levar a mudanças significativas na abundância de certas espécies bacterianas. Por exemplo, a ingestão de fibras dietéticas está associada a um aumento de bactérias produtoras de butirato, um ácido graxo de cadeia curta (AGCC) benéfico à saúde intestinal (DAVID et al., 2014). Além do efeito proveniente da dieta, medicamentos, como os antibióticos, também modificam a MI. Apesar dos antibióticos atuarem com o objetivo de eliminar as bactérias patogênicas, também podem afetar negativamente as bactérias benéficas do intestino. Assim, o uso indiscriminado e excessivo de antibióticos pode reduzir a diversidade e alterar a composição da MI, abrindo espaço para o crescimento excessivo de bactérias resistentes (DETHLEFSEN et al., 2008). Ademais, a idade pode afetar a MI. Bebês têm a sua MI colonizada durante o parto e amamentação, e a MI muda à medida que são introduzidos alimentos sólidos e que interagem com o ambiente (BÄCKHED et al., 2015). Os fatores ambientais, como a exposição a produtos químicos e poluentes, podem ter impactos na composição da MI (VANGAY et al., 2018). Finalmente, o estresse pode afetar a MI de várias maneiras, inclusive por meio da comunicação bidirecional entre o intestino e o cérebro, conhecida como eixo intestino-cérebro. Isso

pode levar a mudanças na composição da MI e na produção de metabólitos (GHAISAS et al., 2016). Esses são apenas alguns exemplos dos fatores que podem modificar a MI. Vale ressaltar que a interação entre esses fatores é complexa e pode variar de pessoa para pessoa, resultando em uma diversidade única em cada indivíduo.

Tendo em vista que a MI tem sido objeto de intenso interesse de pesquisa devido ao seu impacto na saúde humana, tem se compreendido que o papel da MI não é genérico e que, portanto, depende de gêneros ou espécies bacterianas específicas. Dentre os muitos membros dessa comunidade microbiana, a AKK se destacou como um microrganismo potencialmente relevante. Em 2004, Derrien et al. identificaram a bactéria AKK, a primeira bactéria isolada com a capacidade de crescer em um substrato viscoso, como a mucina, e utilizá-la como sua única fonte de energia. AKK é membro de Verrucomicrobia (filó), Verrucomicrobiae (classe), Verrucomicrobiales (ordem), Verrucomicrobiaceae (família), Akkermansia (gênero) e muciniphila (espécie), com um formato oval, classificação Gram-negativa e ausência de formação de esporos (OTTMAN et al., 2016; DERRIEN et al., 2004; ROPOT; KARAMZIN; SERGEYEV, 2020; ZHANG et al., 2019). Inicialmente, a AKK foi classificada como um anaeróbio estrito, mas estudos recentes evidenciaram sua habilidade de tolerar pequenas quantidades de oxigênio, resultando na sua reclassificação como um anaeróbio aerotolerante (REUNANEN et al., 2015). Uma das características distintivas da AKK é sua capacidade de degradar glicoproteínas presentes na mucina intestinal por meio de diversas enzimas, tais como glicosil hidrolases, proteases, sulfatases e sialidase, para convertê-las em fontes de carbono e nitrogênio. Esse processo culmina na produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), incluindo acetato, propionato, 1,2-propanodiol, succinato e sulfato. Graças a essa degradação, a AKK desempenha um papel fundamental na renovação e no aumento da espessura da mucina, fortalecendo, dessa forma, a barreira intestinal e reduzindo a permeabilidade à passagem de produtos microbianos. No que diz respeito aos parâmetros de crescimento, a AKK demonstrou ser viável em temperaturas entre 20 e 40°C, com valores de pH variando de 5,5 a 8,0, atingindo sua temperatura ótima de crescimento a 37°C e pH ótimo de 6,5 (DERRIEN et al., 2004).

A AKK tem ganhado destaque devido ao seu potencial impacto na saúde humana, como a regulação do metabolismo, o fortalecimento da barreira intestinal e a modulação do sistema imunológico (OTTMAN et al., 2017). Além disso, uma relação positiva foi encontrada entre os níveis de AKK e a saúde metabólica (p. ex., menor

sensibilidade à insulina) (HASANI et al., 2021). Pesquisas sugerem que essa bactéria está associada a uma melhor regulação da glicose e do metabolismo lipídico, o que pode ser benéfico na prevenção e no tratamento da obesidade e de doenças relacionadas, como a síndrome metabólica. Segundo Derrien et al. (2017), "altos níveis de AKK estão associados a um menor risco de obesidade e distúrbios metabólicos em indivíduos obesos". Além disso, estudos também sugerem que a AKK pode exercer efeitos anti-inflamatórios, pois está relacionada à melhora da barreira intestinal e da redução da inflamação sistêmica. Cani et al. (2019) afirmaram que "aumentar a abundância de AKK pode favorecer a redução da inflamação sistêmica e, assim, favorecer a prevenção de doenças associadas à obesidade".

No entanto, é importante ressaltar que pesquisas sobre a AKK e suas relações com doenças ainda estão em andamento, e os mecanismos precisos pelos quais essa bactéria influencia a saúde humana estão sendo investigados.

2. OBJETIVOS

2.1 GERAL

Investigar na literatura científica o papel da AKK sobre a saúde humana.

2.2 ESPECÍFICOS

1. Investigar o papel fisiológico normal de AKK na saúde intestinal;
2. Analisar a relação entre AKK e doenças metabólicas, como obesidade, diabetes e aterosclerose;
3. Avaliar o potencial papel de AKK em doenças inflamatórias intestinais;
4. Investigar a possível associação entre AKK e câncer;
5. Verificar o efeito da suplementação probiótica sobre a abundância da AKK e os desdobramentos na saúde humana.

3. MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa cujo intuito é ampliar o conhecimento sobre a AKK, considerada uma bactéria potencialmente benéfica à saúde humana.

A busca foi feita na base de dados MEDLINE (PubMed) por meio dos descritores: “Akkermansia”, “Gastrointestinal Microbiome” e “Gut Microbiome”.

Serão considerados artigos de revisão, estudos experimentais e estudos clínicos relevantes publicados nos últimos anos.

Após a busca inicial nas bases de dados, os títulos e resumos foram examinados para a seleção preliminar. Os artigos selecionados foram lidos na íntegra e informações relevantes extraídas, incluindo detalhes sobre o desenho do estudo, população de estudo, resultados principais e conclusões.

Os estudos incluídos foram analisados quanto a consistência, metodologia robusta e resultados significativos. Foi feita uma síntese narrativa dos achados, destacando as principais constatações sobre a relação entre AKK e doenças metabólicas e inflamatórias. Foram discutidos os possíveis mecanismos subjacentes e as implicações clínicas. Finalmente, serão discutidas as limitações dos estudos incluídos, como possíveis vieses, diferenças metodológicas e lacunas na pesquisa existente.

4. DESENVOLVIMENTO

4.1 AKK NO TRATO GASTROINTESTINAL: VARIAÇÕES NA PRESENÇA E ABUNDÂNCIA AO LONGO DA VIDA

A presença da AKK foi investigada em diferentes estágios da vida por meio de estudos que utilizaram amostras fecais de indivíduos saudáveis (COLLADO et al., 2007; DERRIEN et al., 2008). Essas análises empregaram técnicas como hibridização *in situ* fluorescente e PCR quantitativo para avaliar a abundância das bactérias relacionadas à AKK em grupos etários distintos. Os resultados indicaram um aumento significativo na quantidade de bactérias associadas à AKK desde o início da vida até a fase adulta (COLLADO et al., 2007; DERRIEN et al., 2008). No início da vida, cerca de 16% dos bebês com um mês de idade apresentaram AKK em seus tratos intestinais, com uma concentração variando de 2,05 a 4,36 log células por grama de fezes. Interessantemente, a prevalência de AKK aumentou para 72% aos 6 meses e atingiu 90% aos 12 meses, com concentrações entre 2,50-7,30 e 2,80-9,50 log células por grama de fezes, respectivamente. No entanto, não houve correlação entre a abundância de AKK e o tipo de alimentação na infância (p. ex., amamentação ou fórmula infantil). Estudos anteriores também encontraram a presença de bactérias similares à AKK em bebês de diferentes partes do mundo (GRZESKOWIAK et al., 2012; GRZESKOWIAK et al., 2012; DEWEERTH et al., 2013). Isso sugere que a presença da AKK no intestino infantil pode servir como um indicador da saúde e diversidade da MI (GRZESKOWIAK et al., 2012).

Além disso, estudos exploraram a relação entre a presença de AKK e o envelhecimento saudável. Enquanto adultos jovens abrigaram 5-8,8 log células por grama de fezes de AKK, essa quantidade diminuiu significativamente em pessoas idosas (80-82 anos) (COLLADO et al., 2007). Resultados contrastantes de estudos também mostraram diferenças na presença de AKK entre diferentes faixas etárias (BIAGI et al., 2010). Centenários e semicentenários apresentaram concentrações mais elevadas de AKK, sugerindo um possível papel na saúde imunológica e metabólica em idades avançadas (BIAGI et al., 2016). A abundância de AKK não demonstrou correlação com o gênero (DERRIEN et al., 2008). Tal fato, pode explicar, ao menos em parte, o motivo pelo qual pessoas idosas atingem a idade centenária.

O genoma de AKK (ATCC BAA-835) foi sequenciado e analisado (VAN PASSEL et al., 2011). Essas sequências foram utilizadas para examinar 37 metagenomas do trato gastrointestinal (TGI) de indivíduos de diferentes nacionalidades. A prevalência de AKK nesses metagenomas foi de 30%, com base em uma similaridade de >95% no 16S rRNA. Quando comparadas com o genoma de AKK (similaridade >90%), 62% das bibliotecas metagenômicas continham AKK, semelhante a resultados anteriores de uma coorte finlandesa (COLLADO et al., 2007). A abundância relativa do DNA de AKK nessas bibliotecas variou de <0,01% a quase 4% (VAN PASSEL et al., 2011). Além disso, estudos revelaram diferenças na MI entre as populações de diferentes países (LI et al., 2014).

A diversidade de espécies semelhantes a AKK no intestino humano foi investigada (VAN PASSEL et al., 2011). Sequências de rRNA 16S sugeriram a presença de pelo menos oito espécies diferentes de AKK, embora limitações técnicas possam ter afetado essas conclusões. O parentesco entre essas espécies e suas características metabólicas foram estudados, mas a análise funcional requer genomas completos e estudos mais aprofundados.

Em resumo, a presença e a abundância de AKK variam entre indivíduos e faixas etárias, e fatores como localização geográfica e dieta também desempenham um papel importante nessa variação no TGI humano.

4.2 AKK AO LONGO DO TRATO GASTROINTESTINAL HUMANO

Visando a caracterização abrangente da MI, Mailhe et al. (2018) coletaram amostras em diferentes segmentos do sistema digestivo, incluindo estômago, duodeno, íleo e cólon esquerdo e direito. Para analisar essas amostras, empregaram abordagens de culturômica e metagenômica. No cólon esquerdo, conseguiram cultivar AKK. Em relação à análise metagenômica, identificaram o filo Verrucomicrobia, representado pelo gênero AKK, no duodeno, íleo e cólon direito e esquerdo (MAILHE et al., 2018). Adicionalmente, Ye et al. (2016) detectaram sequências semelhantes a AKK em três das seis amostras de fluido duodenal. Em um estudo exploratório da microbiota duodenal e retal de voluntários saudáveis, sequências de Verrucomicrobia foram encontradas em biópsias duodenais, muco e biópsias retais (LI et al., 2015).

Relativos à presença de sequências de AKK, um estudo revelou sua ocorrência em fluido jejunal, pâncreas e bile, com abundâncias relativas médias de 0,01%, 0,05%

e 0,01%, respectivamente. Esse estudo investigou distúrbios no microbioma de pacientes submetidos a duodenopancreatectomia (ROGERS et al., 2017). Análises baseadas no gene 16S rRNA indicaram a presença de sequências de AKK em biópsias ileocecais de pacientes com colangite esclerosante primária, colite ulcerosa e em controles não inflamatórios. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos (ROSSEN et al., 2015). Por fim, sequências semelhantes a *Verrucomicrobia* ou AKK foram mais frequentemente detectadas no intestino grosso (WANG et al., 2005; MCHARDY et al., 2013).

O TGI desempenha um papel crucial no fornecimento de energia e nutrientes ao corpo humano (ZOETENDAL et al., 2012). Isso é possível graças ao processamento e absorção dos componentes alimentares no intestino delgado, composto por três segmentos distintos: duodeno, jejuno e íleo (SAVAGE, 1977). O tempo necessário para o trânsito pelo intestino delgado varia de 30 minutos a 4,5 horas (HUNG; TSAI; LIN, 2006). Quando o conteúdo gástrico entra no duodeno, ocorre uma neutralização por meio do bicarbonato proveniente do pâncreas, fígado e mucosa duodenal, resultando em flutuações de pH (OVESEN et al., 1986). Pesquisas recentes sobre os perfis de pH indicam que os valores se elevam de 5,9 para 6,3 na porção proximal do duodeno (KOZIOLEK et al., 2015), e mais adiante, nas regiões distais, os valores chegam a pH 7,4-7,8.

As células epiteliais do intestino delgado são revestidas por muco, diferindo em composição da camada mucosa presente no estômago e no cólon (ATUMA et al., 2001). A camada de muco no intestino delgado é mais fina, menos densa e solúvel (ATUMA et al., 2001; JOHANSSON et al., 2008). Embora a espessura do muco seja semelhante no duodeno e no jejuno, o íleo apresenta uma camada mais espessa. Isso influencia na densidade microbiana, que é limitada devido ao trânsito rápido pelo intestino delgado em comparação com o intestino grosso (SAVAGE, 1977). A secreção de enzimas digestivas e bile também cria um ambiente desfavorável para o crescimento microbiano (ZOETENDAL et al., 2012). A concentração bacteriana varia de 10^3 - 10^4 bactérias/mL de conteúdo no duodeno e jejuno para 10^8 bactérias/mL no íleo, onde as bactérias anaeróbicas facultativas são predominantes, competindo por nutrientes (SENDER; FUCHS; MILO, 2016; DONALDSON; LEE; MAZMANIAN, 2016). Acredita-se que os fagócitos no intestino delgado estejam envolvidos na vigilância imunológica da mucosa (MORIKAWA et al., 2016).

Devido às dificuldades na amostragem do intestino delgado, estudos sobre sua microbiota são limitados, especialmente em comparação com a microbiota oral e fecal (ZOETENDAL et al., 2012; SUNDIN et al., 2017). Em grupos obesos e saudáveis, o fluido duodenal apresenta predominância dos filos Firmicutes e Actinobacteria (ANGELAKIS et al., 2015). A mucosa do duodeno é dominada pelo gênero *Streptococcus* e outros gêneros como *Prevotella*, *Veillonella* e *Neisseria* também são detectados (SHANAHAN et al., 2016). No jejuno, Firmicutes, Proteobacteria e Bacteroidetes são dominantes (SUNDIN et al., 2017). A microbiota no íleo é caracterizada por Bacteroidetes, *Clostridium* cluster e Proteobacteria (ZOETENDAL et al., 2012; LI et al., 2012).

A função da microbiota do intestino delgado foi explorada por meio de análises genômicas, destacando seu papel na absorção e metabolismo de carboidratos (ZOETENDAL et al., 2012). Além disso, a microbiota associada à mucosa do íleo parece estar envolvida na degradação de polissacarídeos da parede celular vegetal (PATRASCU et al., 2017). Embora o papel exato de AKK no intestino delgado seja incerto, estudos sugerem sua possível influência na sinalização imunológica e no metabolismo (DERRIEN et al., 2011; PLOVIER et al., 2017). A interação mais próxima entre a comunidade microbiana e as células do hospedeiro na camada de muco do intestino delgado pode contribuir para a saúde imunológica.

O cólon, parte do sistema digestivo responsável pela digestão, é composto por várias seções, incluindo o ceco, cólon ascendente, cólon transversal, cólon descendente, reto e ânus (MACFARLANE; MACFARLANE, 2007). O tempo de passagem no cólon é mais prolongado em comparação ao intestino delgado, variando de 9 a 46 horas em indivíduos saudáveis (média de 28 horas) (MADSEN, 1992). Nos indivíduos saudáveis, ocorre uma diminuição no pH no ceco devido à fermentação bacteriana de carboidratos, resultando na produção dos AGCC. À medida que o conteúdo avança pelo cólon, o pH aumenta, variando de 6,1 a 7,5. O pH da mucosa do cólon acompanha essa tendência (MCDUGALL et al., 1993), embora seja menos ácido do que o pH do lúmen em todas as regiões do cólon.

As células epiteliais do cólon são protegidas por uma camada de muco que também contém proteínas antimicrobianas como a IgA. Essa camada possui duas partes, uma interna aderida às células epiteliais e isenta de bactérias, e outra externa onde os micróbios podem se alojar devido à maior permeabilidade (JOHANSSON et al., 2008). Ambas as camadas são compostas principalmente pela mucina MUC2,

formada por polímeros de trimerização N-terminal e dimerização C-terminal (AMBORT et al., 2012). A expansão da camada de muco ocorre devido a mudanças no pH e nos níveis de cálcio, permitindo que a água se ligue à mucina, formando camadas planas. Proteases endógenas também contribuem para a formação da camada externa menos densa, facilitando a colonização microbiana (JOHANSSON et al., 2008). A degradação das mucinas por bactérias da microbiota do cólon afeta as células hospedeiras, gerando AGCC (JOHANSSON; HANSSON, 2016).

A MI é estudada principalmente por meio de amostras fecais, embora essas não reflitam completamente a composição da microbiota ao longo do trato intestinal. Os principais grupos de microrganismos presentes no trato digestivo humano pertencem a cinco filos distintos. Cerca de 79,4% deles são do filo Firmicutes, incluindo Ruminococcus, Clostridium e Eubacteria, enquanto aproximadamente 16,9% pertencem ao filo Bacteroidetes, que engloba Porphyromonas e Prevotella. Além desses, encontramos filos como Proteobacteria (com uma representação de cerca de 1%), Actinobacteria (com aproximadamente 2,5%, incluindo Bifidobacterium) e Verrucomicrobia (com uma participação de aproximadamente 0,1%) (STEARNS et al., 2011; WANG, M. et al., 2005; ZHANG et al., 2014; LYE; PETERSON; GORDON, 2006). No intestino proximal, as comunidades microbianas dominantes incluem Lactobacillus (do filo Firmicutes), Veillonella (também pertencente ao filo Firmicutes) e Helicobacter (que faz parte do filo Proteobacteria). Já no duodeno, jejuno e íleo, os grupos mais abundantes são Bacilli (Firmicutes), Streptococcaceae (Firmicutes) e Actinomycinae. No cólon, observa-se um aumento na proporção de Lachnospiraceae (Firmicutes) e Bacteroidetes (DIETERICH; SCHINK; ZOPF, 2018).

A MI também está ligada a várias doenças, como doenças inflamatórias intestinais, síndrome do intestino irritável, obesidade e diabetes tipo 2. No entanto, os resultados variam, destacando a complexidade de encontrar marcadores específicos para cada doença.

A microbiota colônica decompõe carboidratos não digeridos no intestino delgado, produzindo AGCC e gases. O butirato, por exemplo, serve como fonte de energia para as células epiteliais, e os AGCC também influenciam a regulação do apetite e fortalecem a imunidade e a barreira intestinal. AKK, encontrada em várias regiões do cólon, desempenha papéis tanto na saúde quanto na doença, incluindo interações sintróficas com outras bactérias produtoras de butirato e sua participação na resposta imune e função de barreira.

Recentemente, a presença de *Verrucomicrobiae* foi identificada em todas as regiões do cólon, sugerindo a existência de subpopulações. A composição da microbiota varia entre indivíduos e desenhos experimentais. Portanto, embora AKK tenha sido associada à saúde e a interações benéficas, sua função ainda está sendo explorada.

Em resumo, o cólon desempenha um papel vital na digestão e na saúde do hospedeiro, com a microbiota exercendo influência significativa na função intestinal e nas interações com o hospedeiro.

4.3 O PAPEL DA AKK NA DOENÇA

4.3.1 Obesidade

Nos últimos anos, temos observado um aumento significativo no interesse pelo papel da MI e suas implicações para a saúde humana, especialmente em relação a distúrbios metabólicos, como obesidade, diabetes tipo 2 (DM2) e aterosclerose. Um dos principais fatores que influenciam o estado da microbiota é, inquestionavelmente, a dieta alimentar (NI et al., 2019).

A alimentação desempenha um papel crucial em vários aspectos da saúde humana. É amplamente reconhecido que padrões dietéticos inadequados, como a dieta ocidental, estão fortemente associados a doenças crônicas, incluindo obesidade, DM2 e doenças cardiovasculares (NI et al., 2019). Os hábitos alimentares a longo prazo desempenham um papel fundamental não apenas na determinação do estado de saúde, mas também na promoção da diversidade e abundância de populações microbianas no trato gastrointestinal, conhecida como eubiose (GENTILE; WEIR, 2018).

A obesidade é um desafio global significativo para a saúde pública em todo o mundo (BLÜHER, 2019). Essa condição está fortemente associada a distúrbios metabólicos, como resistência à insulina e complicações cardiometabólicas, e está ligada a alterações na composição da MI, incluindo a redução da abundância de AKK (PLOVIER et al., 2017; BLÜHER, 2019).

Pesquisas metagenômicas revelaram uma correlação negativa entre a abundância de AKK e o peso corporal em seres humanos (EVERARD et al., 2013; KARLSSON et al., 2012; SANTACRUZ et al., 2010). Análises da MI em fezes

mostraram que crianças obesas e com sobrepeso têm níveis reduzidos de AKK em comparação com crianças magras (KARLSSON et al., 2012). Além disso, estudos usando modelos estatísticos mostraram que a abundância de AKK está negativamente correlacionada com os níveis de glicose em jejum e o índice de massa corporal (IMC), sugerindo um possível papel dessas bactérias no controle da obesidade e do diabetes mellitus (DM) (YASSOUR et al., 2016).

Além disso, experimentos em modelos animais de obesidade, como camundongos alimentados com dietas ricas em gordura ou sacarose, bem como camundongos geneticamente obesos, também demonstraram uma correlação inversa entre a abundância de AKK e diversos marcadores, incluindo adiposidade, peso corporal, inflamação hepática e do tecido adiposo, níveis de glicose no sangue, insulina e triglicerídeos (PARKS et al., 2013; SCHNEEBERGER et al., 2015; SURIANO et al., 2021). Devido a essa correlação inversa, vários estudos experimentais têm explorado o uso de AKK como um potencial probiótico para tratar condições metabólicas (EVERARD et al., 2013; SANTACRUZ et al., 2010; YASSOUR et al., 2016; PARKS et al., 2013).

Outras pesquisas indicam que a AKK pode aderir ao epitélio intestinal e fortalecer a integridade da barreira intestinal, o que pode ser benéfico para indivíduos obesos (REUNANEN et al., 2015). Em modelos murinos, o tratamento com AKK em determinadas concentrações mostrou a capacidade de reduzir o ganho de peso corporal, o acúmulo de tecido adiposo branco e melhorar a função hepática (PLOVIER et al., 2017; DEPOMMIER et al., 2020). A pasteurização do AKK também se mostrou eficaz na redução ou prevenção da esteatose hepática e da adipogênese/lipogênese (CHOI et al., 2021; ASHRAFIAN et al., 2021).

Estudos indicam que a AKK pode aumentar a termogênese, a secreção de GLP1 (peptídeo-1 semelhante ao glucagon) e reduzir a absorção de carboidratos, sugerindo um possível mecanismo de ação na regulação do peso corporal e da glicose (DEPOMMIER et al., 2020; YOON et al., 2021; LEE et al., 2022). Resultados de ensaios clínicos também sugerem que a AKK pode ter benefícios terapêuticos, como a melhora da tolerância à glicose e o aumento de certas populações celulares em tecido adiposo (SHIN et al., 2014).

Além disso, pesquisas recentes têm explorado o potencial terapêutico da AKK em seres humanos com sucesso, com pacientes obesos demonstrando melhorias em vários aspectos clínicos e metabólicos após a suplementação com AKK, incluindo

redução de peso, massa gorda, circunferência do quadril, resistência à insulina e níveis de colesterol plasmático (DEPOMMIER et al., 2019). A abundância de AKK também está relacionada a melhorias nos perfis metabólicos em pacientes obesos e diabéticos (DAO et al., 2016), e a administração de inulina e butirato em pacientes diabéticos com sobrepeso e obesidade levou a melhorias na pressão arterial diastólica e na expressão de marcadores inflamatórios, bem como ao aumento da abundância de AKK (ROSHANRAVAN et al., 2017).

Em resumo, os estudos apontam que a abundância de AKK está inversamente relacionada a condições metabólicas, e a administração ou aumento dessa bactéria pode ter potencial terapêutico na obesidade e condições associadas, como diabetes tipo 2. No entanto, os mecanismos exatos pelos quais o AKK exerce esses efeitos ainda não foram totalmente elucidados.

4.3.2 Diabetes

A DM engloba um conjunto de distúrbios metabólicos caracterizados por hiperglicemia, resistência à insulina, obesidade e inflamação de baixo grau (ZIMMET; ALBERTI; SHAW, 2001). A incidência global da diabetes está crescendo de forma preocupante. Em 2017, a Federação Internacional de Diabetes estimou que havia 451 milhões de indivíduos com diabetes e 374 milhões com tolerância diminuída à glicose em escala mundial (CHO et al., 2018). A menos que medidas drásticas sejam adotadas para reverter essa tendência, é previsto que o número total de pessoas afetadas pela diabetes alcance 693 milhões até 2045 (CHO et al., 2018).

As evidências sobre o impacto da AKK no diabetes são controversas. Um estudo de associação de metagenoma em dois estágios analisando indivíduos com DM2, revelou um aumento na presença de AKK nas fezes em ambas as fases de avaliação (QIN et al., 2012). No entanto, diversos estudos de metagenômica relacionaram a diminuição da abundância de AKK na MI de humanos e camundongos com obesidade, pré-diabetes e diabetes (SCHNEEBERGER et al., 2015; TILG; MOSCHEN, 2014; ZHANG et al., 2013; ZHANG et al., 2021). Um exemplo notável foi um experimento com camundongos submetidos a uma dieta rica em gordura por 16 semanas, que resultou em um aumento da expressão de marcadores de inflamação, hiperinsulinemia, hiperglicemia e níveis mais elevados de leptina no sangue. Essas mudanças metabólicas e inflamatórias foram acompanhadas por uma diminuição na

presença de AKK após apenas três semanas de dieta, ocorrendo antes do desenvolvimento de resistência à insulina e do DM2 (SCHNEEBERGER et al., 2015).

Contudo, a influência da abundância relativa de AKK não parece estar restrita ao início do DM2. O DM2 refratário é caracterizado pela incapacidade do indivíduo de alcançar um controle glicêmico adequado, o que é indicado por níveis de hemoglobina A1c (HbA1c) no sangue menores ou iguais a 8%. Um estudo que analisou amostras de fezes por meio de metagenômica mostrou que pacientes com DM2 refratário tinham uma menor quantidade relativa de AKK em comparação com indivíduos diabéticos que atingiram um controle glicêmico ideal usando metformina ou outros medicamentos hipoglicemiantes (SHIH et al., 2020). Além disso, em um modelo experimental de DM2 induzido em ratos com estreptozotocina, a administração de AKK viável ou pasteurizado atenuou o DM2. Isso foi associado a uma melhora na função hepática, redução de fatores pró-inflamatórios no sangue, glicolipototoxicidade e estresse oxidativo (ZHANG et al., 2018).

É importante notar que tanto o DM2 quanto o diabetes mellitus 1 (DM1) estão associados a alterações na MI, embora os mecanismos subjacentes sejam diferentes. O DM2 envolve resistência dos tecidos periféricos à insulina, enquanto o DM1 é uma doença autoimune caracterizada pela destruição progressiva das células beta produtoras de insulina no pâncreas, causada por um infiltrado de células inflamatórias e a produção de anticorpos autorreativos. Apesar das diferenças na etiologia, ambos os tipos de diabetes estão relacionados à disbiose intestinal (HARBISON et al., 2019; JAMSHIDI et al., 2019; SATO et al., 2014). No caso do DM1, a citocina IFN-gama desempenha um papel significativo no desenvolvimento da doença (DEBRAY-SACHS et al., 1991). Estudos em camundongos mostraram que aqueles que não produziam IFN-gama tinham melhor tolerância à glicose e uma maior quantidade relativa de AKK no intestino em comparação com camundongos normais. Curiosamente, camundongos sem AKK e sem IFN-gama não apresentaram melhora na tolerância à glicose, indicando a possível relação entre o IFN-gama e a redução de AKK (GREER et al., 2016). Além disso, a administração de antibiótico vancomicina a camundongos desde o nascimento até a idade de 28 dias resultou predominantemente na presença de AKK em seu microbioma, o que foi associado a uma menor incidência de DM1. Em camundongos tratados com vancomicina a partir da oitava semana de vida, houve menos inflamação pancreática, reduzindo a destruição das células beta pancreáticas (HANSEN et al., 2012). Da mesma forma, camundongos tratados com antibióticos

mostraram um aumento na abundância de AKK, o que sugeriu um efeito protetor do AKK contra o desenvolvimento de DM1 (COSTA et al., 2016.). Observou-se também que camundongos com baixa incidência de DM1 tinham uma maior quantidade de AKK em seu microbioma, e a administração de AKK à colônia de camundongos com alta incidência de DM1 atrasou o desenvolvimento da doença (HÄNNINEN et al., 2018).

Adicionalmente, a regulação do DM1 e DM2 por meio do AKK parece estar relacionada a modificações locais no intestino, incluindo o aumento de células caliciformes, aumento do número de macrófagos do tipo M2, expressão de peptídeos antimicrobianos no cólon e redução da translocação bacteriana. A restauração da homeostase intestinal mediada pelo AKK foi associada ao aumento na secreção de insulina e ao aumento do número de linfócitos T regulatórios no pâncreas de modelos de camundongos com diabetes (ZHANG et al., 2021; ZHANG et al., 2018; HÄNNINEN et al., 2018). Esses estudos em conjunto esclarecem o papel da MI na regulação de doenças metabólicas e autoimunes, sugerindo que bactérias probióticas, com destaque para a AKK, podem ser exploradas como uma abordagem terapêutica para o tratamento do diabetes.

4.3.3 Aterosclerose

Uma considerável parcela da população adotou uma mudança de uma dieta saudável para uma dieta ocidental, caracterizada por altos níveis de colesterol, gorduras e açúcares. Diversos elementos dessa dieta são conhecidos por promover a inflamação (TILG; MOSCHEN, 2015), e alterações nos padrões alimentares estão associadas a doenças metabólicas e aterogênese (YUSUF et al., 2001). Adicionalmente, as gorduras saturadas presentes na dieta ocidental aumentam a atividade de endotoxinas no plasma em comparação com uma dieta saudável. Essa elevação pode ser atribuída a mudanças na composição da microbiota e/ou ao aumento da translocação de microorganismos através da barreira intestinal (CANI et al., 2007; PENDYALA; WALKER; HOLT, 2012; ERRIDGE et al., 2007).

Estudos em camundongos indicam que a dieta ocidental provoca alterações nos metabólitos circulantes e marcadores inflamatórios, evidenciando um desequilíbrio na homeostase do colesterol e estresse oxidativo. Esses efeitos podem ser parcialmente revertidos ao transferir os camundongos para uma dieta rica em

fibras (LI et al., 2015). Além disso, há uma redução parcial nos níveis circulantes de lipopolissacarídeos (LPS) e no tamanho das lesões aórticas, mediada por mecanismos dependentes de micróbios (LI et al., 2015; GHOSH et al., 2014). Em contraste, camundongos com dieta pobre em colesterol apresentaram aumento no tamanho das lesões aórticas, enquanto camundongos com dieta rica em colesterol não mostraram diferenças significativas (STEPANKOVA et al., 2010). Curiosamente, camundongos livres de germes alimentados com uma dieta ocidental desenvolveram aterosclerose de maneira semelhante aos camundongos criados convencionalmente (WRIGHT et al., 2000).

Numerosos estudos em humanos documentaram uma correlação significativa entre a aterosclerose e componentes específicos da MI. Isso levou à reavaliação da aterosclerose como uma condição associada à MI (JIE et al., 2017; OTT et al., 2006; KOREN et al., 2011; TOYA et al., 2020). Diante dessas evidências, diversos pesquisadores se dedicaram a explorar o papel preciso desempenhado pela AKK nesse contexto.

Em um estudo conduzido por LI et al. (2016), camundongos suscetíveis à aterosclerose, alimentados com uma dieta ocidental, foram tratados com AKK. O tratamento resultou em uma significativa redução nas dimensões das lesões ateroscleróticas na aorta, além de diminuir a inflamação local e sistêmica. Essas mudanças foram associadas a uma acentuada redução na endotoxemia metabólica e permeabilidade intestinal, sugerindo que a AKK pode atenuar as lesões ateroscleróticas ao restaurar a função da barreira intestinal (LI et al., 2016).

Os componentes dietéticos também desempenham um papel no processo aterogênico, como o trimetilamina N-óxido (TMAO), um metabólito pró-aterogênico gerado a partir do metabolismo microbiano da fosfatidilcolina presente em alimentos como carne vermelha, frutos do mar e ovos. Estudos associaram níveis elevados de TMAO a um maior risco de doença cardiovascular, pois este interfere no transporte reverso do colesterol e altera o fenótipo dos macrófagos na parede arterial (KOETH et al., 2014; WANG et al., 2011; KOETH et al., 2013; KOETH et al., 2014; SKAGEN et al., 2016). Contudo, ainda não foi investigado se a AKK está relacionada ao aumento da aterogênese (BENNETT et al., 2013; KOETH et al., 2013).

4.3.4 Doença inflamatória intestinal (DII)

A inflamação intestinal crônica frequentemente resulta em danos na barreira intestinal e em distúrbios na MI, tornando-a sensível a bactérias patogênicas. As doenças inflamatórias intestinais (DIIs), tais como a doença de Crohn (DC) e colite ulcerativa (CU) (BOUMA; STROBER, 2003), a síndrome do intestino irritável (SII) (CLEMENTE et al., 2012), colite (ZHAI et al., 2019), inflamação crônica associada à obesidade e diabetes mellitus (HOSSAIN; KAWAR; EL NAHAS, 2007), osteoartrite (JORDAN et al., 2003) e artrite (STOLL et al., 2014), representam os principais tipos de inflamação crônica gastrointestinal. A MI parece impactar na patogênese, progressão e gravidade das DIIs, bem como na imunidade da mucosa e no metabolismo do hospedeiro (JONES et al., 2019; LEE et al., 2021).

Evidências substanciais indicam que a abundância da bactéria AKK é reduzida em pacientes com DIIs e em modelos animais com colite, enquanto a administração de AKK pode ter efeitos anti-inflamatórios potenciais ativando vias de sinalização relacionadas e células do sistema imunológico (BROWN et al., 2017; ZHANG et al., 2018). A abundância de AKK também diminui em pacientes com DC diagnosticados antes dos 16 anos, mas não há diferença em relação a outros estados da doença, como controles saudáveis, CU, SII e câncer colorretal, sugerindo que AKK pode ser um potencial biomarcador para auxiliar no diagnóstico da DC pediátrica (ZHANG et al., 2018).

Além disso, pacientes com DIIs e camundongos com colite ou câncer colorretal associado à colite apresentam uma redução significativa na abundância de AKK em comparação com grupos controle saudáveis (HABERMAN et al., 2014; ZHANG et al., 2018). Tratamentos com AKK ou a cepa Amuc-1100 demonstraram melhorar a colite em camundongos, reduzindo a infiltração de macrófagos e linfócitos T citotóxicos CD8⁺ (CTLs) no cólon (HABERMAN et al., 2014).

Contudo, apesar de seu potencial terapêutico em certas condições inflamatórias, é importante considerar as especificidades da cepa bacteriana, as condições do hospedeiro e as diferenças entre as cepas de camundongos ao avaliar o uso terapêutico de AKK em condições inflamatórias humanas, incluindo as DIIs e a colite (ZHANG et al., 2018).

4.3.5 Doença do fígado gorduroso não alcoólico e doença do fígado alcoólico

A Doença do Fígado Gorduroso Não Alcoólico (DFGNA) é uma condição em que ocorre o acúmulo de gordura no fígado, sem a influência do álcool, caracterizada por dois estágios distintos: a Esteatose Hepática, que envolve o acúmulo benigno de gordura no órgão, e a Esteato-hepatite Não Alcoólica, que apresenta inflamação, fibrose e potencial para desenvolver cirrose. Em contrapartida, a Doença do Fígado Alcoólico (DFA), causada pelo consumo de álcool, passa por estágios semelhantes, incluindo a Esteatose Hepática Alcoólica, Hepatite Alcoólica e Cirrose Alcoólica, com cicatrização grave.

Um componente crítico na regulação do metabolismo da gordura hepática é a abundância da bactéria AKK, que desempenha um papel significativo na influência da expressão de genes relacionados à síntese de gordura e a vários fatores inflamatórios. No entanto, é importante observar que a abundância de AKK diminui tanto em modelos animais, como camundongos, quanto em pacientes com DFGNA (NISHIYAMA et al., 2020; ÖZKUL et al., 2017). Além disso, AKK atua como um mediador dos efeitos de várias drogas usadas no tratamento da doença (HAN et al., 2021; ZHANG et al., 2022; NISHIYAMA et al., 2020).

Uma descoberta notável é que a presença elevada de AKK no organismo está associada a menores concentrações de aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), colesterol total e triglicerídeos (ZHANG et al., 2022). A AKK atua como um ativador do eixo LKB1-AMPK, aumentando os níveis de ácido L-aspartico no fígado. Este ácido desempenha um papel crucial na promoção da expressão de reguladores do metabolismo energético e complexos mitocondriais no fígado (RAO et al., 2021).

Além disso, pesquisas recentes indicam que a combinação de quercetina, um flavonoide encontrado em diversos alimentos, com AKK demonstrou potencial para melhorar a DFGNA (JUÁREZ-FERNÁNDEZ et al., 2021). A AKK desempenha um papel crucial na mitigação da esteatose hepática, atuando na regulação da oxidação lipídica e do metabolismo dos ácidos biliares (MORRISON et al., 2022). Portanto, a presença de AKK no organismo pode ser relacionada a melhorias no perfil lipídico e à regulação do metabolismo hepático.

No entanto, é importante observar que AKK pasteurizada não apresentou efeito significativo no desenvolvimento de doença hepática gordurosa não alcoólica, apesar

de melhorar a permeabilidade intestinal e reduzir a expansão do tecido adiposo mesentérico (MORRISON et al., 2022).

Em pacientes com esteatose hepática alcoólica, a abundância de AKK é significativamente menor em comparação com indivíduos saudáveis não obesos (GRANDER et al., 2018). Essa redução na abundância de AKK está correlacionada com lesões hepáticas mais graves.

Em um experimento com camundongos alimentados com a dieta Lieber-DeCarli por 15 dias, a administração de AKK demonstrou ser eficaz na melhoria da doença hepática alcoólica, pois, resultou em reduções nos níveis de ALT, Interleucina-1 β e Fator de Necrose Tumoral Alfa, além de reduzir a infiltração de neutrófilos MPO+ que estão relacionados a uma resposta imune a uma infecção ou inflamação localizada em tecidos ou órgãos específicos (GRANDER et al., 2018; GRANDER et al., 2020; NIE et al., 2022).

4.3.6 Câncer

A AKK é amplamente encontrada em indivíduos saudáveis e sua influência na terapia contra o câncer tem sido objeto de estudo. Foi observado que a abundância relativa da AKK é reduzida em modelos de camundongos com carcinoma hepatocelular, no entanto, o tratamento contínuo com AKK restaura a diversidade da MI, reduzindo lesões hepáticas, inflamação e fibrose (SCHNEIDER et al., 2022). Além disso, a erradicação da bactéria *Helicobacter typhlonius* (HT) em camundongos com uso de antibióticos resultou na diminuição do número de tumores intestinais. A adição subsequente de AKK antes do tratamento com antibióticos reduziu ainda mais a incidência de tumores (DINGEMANSE et al., 2015).

Em contraste, a colonização de camundongos mutantes condicionais, específicos para o intestino, com HT ou AKK aumentou o número de tumores intestinais e a espessura da camada de muco intestinal. No entanto, a colonização simultânea com HT e AKK reduziu significativamente o número de tumores intestinais, bem como a espessura da camada de muco e a densidade de células caliciformes em comparação com os camundongos controle (DINGEMANSE et al., 2015). A análise da composição da microbiota revelou uma associação positiva entre AKK e HT com o aumento da carga tumoral, sugerindo que o efeito de supressão tumoral de AKK

depende do microambiente intestinal do hospedeiro e pode interagir com outros micróbios intestinais (DINGEMANSE et al., 2015).

Estudos também indicam que a eficácia de inibidores do ponto de verificação imunológico direcionados ao eixo PD-1/PD-L1 em pacientes com câncer está correlacionada com a abundância intestinal de AKK. Por exemplo, a presença de AKK nas fezes está associada ao benefício clínico dos inibidores do ponto de verificação imunológico em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas ou câncer de rim (ROUTY et al., 2018). Além disso, o transplante de microbiota fecal de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas que responderam positivamente aos inibidores do ponto de verificação imunológico em camundongos livres de germes ou tratados com antibióticos melhorou a eficácia do bloqueio de PD-1, enquanto o transplante de microbiota fecal de pacientes não respondedores não teve o mesmo efeito, correlacionado com a abundância relativa de AKK (ROUTY et al., 2018).

A suplementação oral de AKK após transplante de microbiota fecal com fezes não responsivas restaurou a eficácia do bloqueio de PD-1 de maneira dependente de IL-12, aumentando o recrutamento de linfócitos CCR9+, CXCR3+, CD4+T, em leitos tumorais de camundongos (ROUTY et al., 2018). Além disso, estudos em uma grande coorte de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas tratados com inibidores do ponto de verificação imunológico revelaram que a abundância basal de AKK nas fezes estava associada a taxas de resposta objetiva aumentadas e sobrevida geral, independentemente da expressão de PD-L1, uso de antibióticos e status de desempenho (DEROSA et al., 2022).

A presença de AKK no intestino também está relacionada a uma microbiota mais rica em comensais, incluindo *Eubacterium hallii* e *Bifidobacterium adolescentis*, e a um microambiente tumoral mais inflamado em alguns pacientes (DEROSA et al., 2022). No entanto, o uso de antibióticos em alguns casos coincidiu com uma dominância relativa de AKK acima de 4,8%, acompanhada pelo gênero *Clostridium*, ambos associados à resistência aos inibidores do ponto de verificação imunológico (DEROSA et al., 2022).

Essas descobertas sugerem que a abundância relativa de AKK no intestino e nas fezes pode ser um biomarcador potencial para estratificação de pacientes e contribuir para o tratamento de várias formas de câncer, especialmente aqueles que envolvem o uso de inibidores do ponto de verificação imunológico direcionados ao

eixo PD-1/PD-L1. No entanto, é importante notar que a interação do AKK com outros micróbios específicos e o microambiente intestinal do hospedeiro podem afetar seus efeitos terapêuticos, exigindo cautela em sua aplicação clínica no tratamento do câncer.

Em outras pesquisas, o acetato de abiraterona é um inibidor da biossíntese de andrógenos usado no tratamento do câncer de próstata. Estudos em cultura pura demonstraram que o acetato de abiraterona promove seletivamente o crescimento de AKK (DAISLEY et al., 2020).

No contexto do câncer de ovário, a abundância de AKK é reduzida e está associada à progressão da doença. No entanto, a suplementação de AKK por meio do transplante de MI suprimiu significativamente a progressão do câncer de ovário em camundongos (WANG et al., 2022). Essa suplementação também aumentou a abundância de AKK e resultou no acúmulo de acetato, que, por sua vez, foi associado ao aumento da secreção de IFN- γ por células T CD8⁺ e ao aprimoramento de suas propriedades de eliminação de tumores (WANG et al., 2022).

Em casos de câncer colorretal associado à colite, a abundância de AKK é reduzida, e a suplementação com AKK retardou a tumorigênese ao expandir as células T citotóxicas no cólon e nos linfonodos mesentéricos. Isso resultou na redução de TNF e na regulação negativa de PD-1 (WANG et al., 2020). Pesquisadores também descobriram que a abundância de AKK estava significativamente reduzida em pacientes com câncer colorretal (FAN et al., 2021). O tratamento com AKK suprimiu a tumorigênese colônica em camundongos e o crescimento de tumores implantados em camundongos nus, promovendo o enriquecimento de macrófagos semelhantes a M1 de maneira dependente de NLRP3 (FAN et al., 2021). O TLR2 foi identificado como essencial para a ativação da via NF- κ B/NLRP3 e a resposta de macrófagos do tipo M1 induzida por AKK, com esses macrófagos e a via NLRP3/TLR2 sendo positivamente associados ao AKK em pacientes com câncer colorretal (FAN et al., 2021).

Esses resultados destacam o papel da ativação imune mediada pela AKK no tratamento do câncer, contribuindo para a homeostase intestinal e melhorando o microambiente imunológico. Eles sugerem que a AKK pode ser um alvo terapêutico em cânceres do trato gastrointestinal, incluindo o carcinoma hepatocelular. No entanto, a interação da AKK com micróbios específicos e o microambiente intestinal

do hospedeiro deve ser considerada com cautela ao aplicar essas descobertas no tratamento clínico do câncer.

Em resumo, os estudos atuais apontam o potencial benefício da AKK no tratamento de várias doenças e câncer, por meio da regulação da resposta imune do hospedeiro e do metabolismo, mediada pela remodelação da MI. No entanto, a complexidade das interações entre AKK, outros micróbios intestinais e o ambiente do hospedeiro requer uma abordagem cuidadosa em futuras aplicações clínicas.

4.4 SUPLEMENTAÇÃO DE AKK

4.4.1 Controle do perfil metabólico: As vantagens

Diversas evidências apontam AKK como um agente terapêutico com grande potencial probiótico e uma variedade de aplicações metabólicas (NEEF; SANZ, 2013). De fato, estudos prévios tanto pré-clínicos quanto clínicos destacaram sua eficácia no aprimoramento do estado de saúde de indivíduos que sofrem da síndrome metabólica e obesidade, com efeitos benéficos na sensibilidade à insulina, metabolismo de lipoproteínas e inflamação metabólica hepática (SHEN et al., 2016; ASHRAFIAN et al., 2019; DENG et al., 2020). Os efeitos benéficos da Akkermansia (AKK) estão relacionados à sua capacidade de: (1) Fortalecer a Barreira Intestinal: A AKK aumenta a expressão de proteínas de junções estreitas, também conhecidas como proteínas de aderência. Essas proteínas desempenham um papel fundamental na manutenção da integridade da barreira intestinal. Quando a expressão dessas proteínas é aumentada, a barreira entre as células do revestimento intestinal se torna mais robusta. Isso impede que substâncias indesejadas e toxinas atravessem a parede intestinal e entrem na corrente sanguínea; (2) Aumentar o Número de Células Caliciformes: As células caliciformes são células epiteliais especializadas na secreção de mucina, que forma uma camada protetora de muco no revestimento do intestino. Essa camada de muco age como uma barreira física que protege as células intestinais subjacentes contra danos e impede a invasão de patógenos prejudiciais. O estímulo da AKK resulta em um aumento no número de células caliciformes, levando a uma camada de muco mais espessa e eficaz; (3) Espessar a Camada de Muco: A AKK contribui para o aumento da espessura da camada de muco. Isso fornece uma proteção adicional para as células intestinais, prevenindo a entrada de bactérias

prejudiciais e substâncias tóxicas no corpo. Além disso, uma camada de muco mais espessa pode melhorar a saúde geral do trato digestivo (QU et al., 2023; PAONE; CANI, 2020). Em resumo, os efeitos benéficos da AKK incluem o reforço da barreira intestinal, o estímulo da produção de muco protetor e o aumento da sua espessura. Isso contribui para a saúde intestinal e a prevenção de problemas relacionados à permeabilidade intestinal, o que é particularmente relevante em condições metabólicas, como obesidade e síndrome metabólica, onde a saúde intestinal desempenha um papel crucial.

Recentemente, uma revisão concentrou-se na relação entre a MI e a homeostase intestinal, explorando o envolvimento de AKK no desenvolvimento de distúrbios metabólicos e seu papel na manutenção da saúde intestinal e na regulação metabólica do hospedeiro (MACCHIONE et al., 2019). Além disso, a suplementação com AKK pode induzir efeitos preventivos e terapêuticos contra disfunções metabólicas (YAN; SHENG; LI, 2021; SANTACRUZ et al., 2010; EVERARD et al., 2013).

Em um estudo conduzido por Reunanen et al. (2015) foi avaliado que a AKK pode aderir ao epitélio intestinal, aumentando a integridade da camada de células epiteliais em um ambiente *in vitro*. Isso sugere sua capacidade de aumentar a espessura da camada de muco e reparar uma barreira intestinal danificada.

AKK também desempenha um papel na preservação da integridade da barreira epitelial, estimulando vias anti-inflamatórias (DERRIEN; BELZER; DE VOS, 2017; CANI; DE VOS, 2017; OTTMAN et al., 2017). Isso ocorre devido à fermentação da mucina por AKK, que resulta na produção de AGCC, como o acetato e o propionato (DERRIEN et al., 2004). Esses AGCC melhoram a integridade intestinal e reduzem a endotoxemia (CANI; DE VOS, 2017), que pode ocorrer, por exemplo, em estados de obesidade (LIU et al., 2022). Além disso, AKK atua na regulação imunológica do hospedeiro. Um estudo pré-clínico em camundongos obesos demonstrou que AKK pode melhorar a tolerância à glicose e atenuar a inflamação adiposa, induzindo a expressão do fator de especificação de idade de linha de células T reguladoras, conhecido como Foxp3 (SHIN et al., 2014). As células T reguladoras estão envolvidas na regulação da resposta imunológica a auto-antígenos, alérgenos, microbiota comensal e agentes infecciosos, bem como tumores (RUDENSKY, 2011).

É relevante notar que esses efeitos benéficos não estão restritos apenas à AKK viva, mas também foram observados com a AKK pasteurizada. Em um ensaio clínico

conduzido por Depommier et al., (2019) a ingestão oral de AKK pasteurizada por indivíduos com sobrepeso ou obesidade resultou em melhorias significativas na sensibilidade à insulina, redução dos níveis de insulina e colesterol total plasmático, além de uma leve redução no peso corporal em comparação com o grupo placebo. Além disso, a AKK pasteurizada também reduziu ligeiramente a massa gorda e a circunferência do quadril em comparação com as medidas iniciais.

Em resposta a todas essas evidências, a European Food Safety Authority (EFSA) recentemente concedeu a aprovação para o uso de AKK pasteurizada como um novo alimento, abrindo caminho para sua comercialização como suplemento alimentar.

Em resumo, os estudos mencionados indicam que AKK apresenta um potencial promissor como estratégia probiótica no tratamento de condições metabólicas, como obesidade e diabetes. No entanto, a expansão de seu uso na prática clínica requer análises críticas mais aprofundadas e mais ensaios clínicos para avaliar e confirmar sua segurança e eficácia (NEEF; SANZ, 2013; SHEN et al., 2016; ASHRAFIAN et al., 2019; DENG et al., 2020; MACCHIONE et al., 2019; SANTACRUZ et al., 2010; EVERARD et al., 2013; REUNANEN et al., 2015; CANI; DE VOS, 2017; OTTMAN et al., 2017; LIU et al., 2022; SHIN et al., 2014; RUDENSKY, 2011; DEPOMMIER et al., 2019).

4.4.2 Avaliando a suplementação: Os possíveis danos

Embora os benefícios para o perfil metabólico sejam amplamente reconhecidos, é importante ressaltar que a eficácia da abundância de AKK em promover melhorias metabólicas pode variar em determinados cenários clínicos, como destacado recentemente em um estudo envolvendo pacientes submetidos à cirurgia bariátrica (DAO et al., 2019). Em pacientes com obesidade grave, o aumento da abundância relativa de AKK após a cirurgia bariátrica não demonstrou correlação significativa com melhorias na homeostase da glicose em comparação com o grupo controle. Essa discrepância foi atribuída à gravidade da obesidade e à disbiose da MI.

Além disso, em outras circunstâncias, como a infecção por *Salmonella typhimurium*, a promoção de AKK pode resultar na dominância dessa bactéria na microbiota, comprometendo a MI (GANESH et al., 2013; DINGEMANSE et al., 2015). Também foi observado que a administração de AKK em um modelo de camundongo

com neoplasia intestinal pode influenciar o desenvolvimento do câncer colorretal, aumentando o número e o tamanho dos tumores (WANG et al., 2022).

No contexto da DII onde a integridade da barreira intestinal já está prejudicada, a suplementação com AKK pode não ser apropriada, uma vez que pode levar ao desenvolvimento de colite, como evidenciado em estudos pré-clínicos em modelos de camundongos (SEREGIN et al., 2017). Pacientes com síndrome dos ovários policísticos (SOP) ou endometriose, que também estão em risco aumentado de DII, devem ser avaliados com cuidado ao considerar o uso de AKK no tratamento de suas condições (CHIAFFARINO et al., 2020).

É importante destacar que o enriquecimento excessivo de AKK pode ter implicações negativas na função da barreira intestinal, resultando na liberação de citocinas inflamatórias (DESAI et al., 2016; SEREGIN et al., 2017; KHAN et al., 2020). No entanto, deve-se notar que esses efeitos podem variar dependendo do contexto (SEREGIN et al., 2017; ZHANG et al., 2021), e os estudos em modelos imunocomprometidos não podem ser diretamente extrapolados para seres humanos. Portanto, são necessárias mais pesquisas para esclarecer o papel preciso de AKK, seja na forma viva ou pasteurizada, em relação ao desenvolvimento de colite e câncer colorretal.

O uso indiscriminado de AKK na reconstituição da microbiota após tratamento com antibióticos pode prejudicar ainda mais a barreira intestinal, como evidenciado em um estudo recente (WANG et al., 2022). Após a interrupção do tratamento com antibióticos, a reconstituição da microbiota é um processo lento e incompleto, e o uso de probióticos, incluindo AKK, nessa fase pode não ser benéfico. Portanto, é importante exercer cautela ao utilizar probióticos após o tratamento com antibióticos.

Além disso, em relação a condições neurológicas como a doença de Parkinson (DP) e esclerose múltipla (EM), a elevada abundância de AKK na MI de pacientes tem sido observada em vários estudos (BONNECHÈRE; AMIN; VAN DUIJN, 2022; ZAPAŁA et al., 2021; VARESI et al., 2022; CEKANAVICIUTE et al., 2017; JANGI et al., 2016; BERER et al., 2017; ZHOU et al., 2022). Embora haja especulações sobre o impacto potencial dessa abundância elevada, faltam estudos para confirmar qualquer associação definitiva entre AKK e essas condições neurológicas.

Por último, é crucial considerar o potencial de AKK adquirir genes de resistência antimicrobiana sob pressão seletiva de antibióticos (DE NIES et al., 2022; VAN SCHAİK, 2015; GUO et al., 2017). Como AKK está sendo considerado para uso em

suplementos alimentares e formulações farmacêuticas, a avaliação de sua suscetibilidade a antibióticos é fundamental para garantir a segurança. Estudos adicionais com um número maior de cepas de AKK são necessários para uma avaliação completa da segurança dessa espécie microbiana, dado o ambiente propício à troca de genes no intestino devido à coexistência de várias populações microbianas (VAN SCHAİK, 2015).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Claramente, a AKK tem sido objeto de crescente atenção nos últimos anos, à medida que surgem evidências que apontam para o seu papel crucial na manutenção da homeostase do ecossistema intestinal e muito além. De fato, AKK tem demonstrado promover um impacto benéfico substancial não apenas no trato gastrointestinal, mas também em diversas áreas, incluindo campos metabólicos, cardiovasculares e até mesmo oncológicos, por meio da produção de pequenos metabólitos, modulação da diversidade microbiana e fortalecimento da integridade da barreira intestinal.

Contudo, à medida que exploramos os benefícios proporcionados por AKK, é imperativo conduzir uma avaliação crítica da sua suplementação. Embora haja uma ampla gama de evidências que respaldam os efeitos positivos e comprovados nos perfis metabólicos, surgem questionamentos sobre os seus efeitos clínicos benéficos em alguns cenários. Portanto, é premente a necessidade de realização de estudos adicionais, com o intuito de esclarecer de forma inequívoca as áreas de aplicação e delinear as considerações de segurança relacionadas à utilização de AKK. Dessa forma, podemos evitar o uso inadequado ou não estritamente recomendado desse promissor agente, garantindo uma abordagem baseada em evidências para seu emprego.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMBORT, D. et al. Calcium and pH-dependent packing and release of the gel-forming MUC2 mucin. **Proc. Natl. Acad. Sci.** v. 109, p. 5645–5650, 2012.

ANGELAKIS, E. et al. A Metagenomic Investigation of the Duodenal Microbiota Reveals Links with Obesity. **PLoS ONE**, v. 10, p. e0137784, 2015.

ASHRAFIAN, F. et al. Akkermansia muciniphila-Derived Extracellular Vesicles as a Mucosal Delivery Vector for Amelioration of Obesity in Mice. **Front. Microbiol.** v. 10, p. 2155, 2019.

ASHRAFIAN, F. et al. Extracellular Vesicles and Pasteurized Cells Derived From Akkermansia Muciniphila Protect Against High-Fat Induced Obesity in Mice. **Microb Cell Fact.** v. 20, p. 219, 2021.

ATUMA, C. et al. The adherent gastrointestinal mucus gel layer: Thickness and physical state in vivo. **Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.** v. 280, p. G922–G929, 2001.

BÄCKHED, F. et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. **Cell Host & Microbe**, v. 17, n. 5, p. 690-703, 2015.

BENNETT, B. J. et al. Trimethylamine-N-oxide, a metabolite associated with atherosclerosis, exhibits complex genetic and dietary regulation. **Cell Metab.** v. 17, p. 49–60, 2013.

BERER, K. et al. Gut microbiota from multiple sclerosis patients enables spontaneous autoimmune encephalomyelitis in mice. **Proc. Natl. Acad. Sci.** v. 114, p. 10719–10724, 2017.

BIAGI, E. et al. Gut Microbiota and Extreme Longevity. **Curr. Biol.** v. 26, p. 1480–1485, 2016.

BIAGI, E. et al. Through ageing, and beyond: Gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. **PLoS ONE**, v. 5, p. e10667, 2010.

BLÜHER, M. Obesity: Global epidemiology and pathogenesis. **Nat. Rev. Endocrinol.** v. 15, p. 288–298, 2019.

BONNECHÈRE, B; AMIN, N; VAN DUIJN, C. What Are the Key Gut Microbiota Involved in Neurological Diseases? A Systematic Review. **Int. J. Mol. Sci.** v. 23, p. 13665, 2022.

BOUMA, G; STROBER, W. The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease. **Nat. Rev. Immunol.** v. 3, p. 521–533, 2003.

BROWN, K. et al. Diet-induced dysbiosis of the intestinal microbiota and the effects on immunity and disease. **Nutrients**, v. 9, n. 3, p. 324, 2017.

CANI, P. D. et al. Role of Akkermansia muciniphila in obesity: interactions with lipid metabolism, immune response, and gut systems. **Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care**, v. 22, n. 5, p. 367-373, 2019.

CANI, P. D; DE VOS, W. M. Next-Generation Beneficial Microbes: The Case of Akkermansia muciniphila. **Front. Microbiol.** v. 8, p. 1765, 2017.

CANI, P. D. et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. **Diabetes**, v. 56, p. 1761–1772, 2007.

CEKANAVICIUTE, E. et al. Gut bacteria from multiple sclerosis patients modulate human T cells and exacerbate symptoms in mouse models. **Proc. Natl. Acad. Sci.** v. 114, p. 10713–10718, 2017.

CHIAFFARINO, F. et al. Endometriosis and inflammatory bowel disease: A systematic review of the literature. **Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.** v. 252, p. 246 251, 2020.

CHO, N. H. et al. IDF diabetes atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. **Diabetes Res. Clin. Pract.** v. 138, p. 271–281, 2018.

CHOI, Y. et al. Effects of Live and Pasteurized Forms of Akkermansia From the Human Gut on Obesity and Metabolic Dysregulation. **Microorganisms**, v. 9, p. 2039, 2021.

CLEMENTE, J. C. et al. The impact of the gut microbiota on human health: An integrative view. **Cell**, v. 148, p. 1258–1270, 2012.

COLLADO, M. C. et al. Intestinal integrity and Akkermansia muciniphila, a mucin degrading member of the intestinal microbiota present in infants, adults, and the elderly. **Appl. Environ. Microbiol.** v. 73, p. 7767–70, 2007.

COSTA, F. R. C. et al. Gut Microbiota Translocation to the Pancreatic Lymph Nodes Triggers NOD2 Activation and Contributes to T1D Onset. **J Exp Med.** v. 213, p. 1223–1239, 2016.

DAISLEY, B. A. et al. Abiraterone acetate preferentially enriches for the gut commensal Akkermansia muciniphila in castrate resistant prostate cancer patients. **Nat. Commun.** v. 11, p. 4822, 2020.

DAO, M. C. et al. Akkermansia muciniphila abundance is lower in severe obesity, but its increased level after bariatric surgery is not associated with metabolic health improvement. **Am. J. Physiol. -Endocrinol. Metab.** v. 317, p. E446–E459, 2019.

DAO, M. C. et al. Akkermansia Muciniphila and Improved Metabolic Health During a Dietary Intervention in Obesity: Relationship With Gut Microbiome Richness and Ecology. **Gut**. v. 65, p. 426–436, 2016.

DAVID, L. A. et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. **Nature**, v. 505, n. 7484, p. 559-563, 2014.

DE NIES, L. et al. Evolution of the murine gut resistome following broad-spectrum antibiotic treatment. **Nat. Commun.** v. 13, p. 2296, 2022.

DEBRAY-SACHS, M. et al. Prevention of Diabetes in NOD Mice Treated With Antibody to Murine Ifny. **J Autoimmun.** v. 4, p. 237–248, 1991.

DENG, L. et al. Diverse effects of different Akkermansia muciniphila genotypes on Brown adipose tissue inflammation and whitening in a high-fat-diet murine model. **Microb. Pathog.** v. 147, p. 104353, 2020.

DEPOMMIER, C. et al. Pasteurized Akkermansia Muciniphila Increases Whole-Body Energy Expenditure and Fecal Energy Excretion in Diet-Induced Obese Mice. **Gut Microbes**, v. 11, p. 1231–1245, 2020.

DEPOMMIER, C. et al. Supplementation with Akkermansia muciniphila in overweight and obese human volunteers: A proof-of-concept exploratory study. **Nat. Med.** v. 25, p. 1096–1103, 2019.

DEROSA, L. et al. Intestinal Akkermansia muciniphila predicts clinical response to PD-1 blockade in patients with advanced non-small-cell lung cancer. **Nat. Med.** v. 28, p. 315–324, 2022.

DERRIEN, M. et al. Akkermansia muciniphila and its role in regulating host functions. **Microbial pathogenesis**, v. 106, p. 171-181, 2017.

DERRIEN, M. et al. Akkermansia muciniphila gen. nov., sp. nov., a human intestinal mucin-degrading bacterium. **Int. J. Syst. Evolut. Microbiol.** v. 54, p. 1469–1476, 2004.

DERRIEN, M. et al. Modulation of Mucosal Immune Response, Tolerance, and Proliferation in Mice Colonized by the Mucin-Degrader Akkermansia muciniphila. **Front. Microbiol.** v. 2, p.166, 2011.

DERRIEN, M. et al. The mucin degrader Akkermansia muciniphila is an abundant resident of the human intestinal tract. **Appl. Environ. Microbiol.** v. 74, p. 1646–8, 2008.

DERRIEN, M; BELZER, C; DE VOS, W. M. Akkermansia muciniphila and its role in regulating host functions. **Microb. Pathog.** v. 106, p. 171–181, 2017.

DESAI, M. S. et al. A Dietary Fiber-Deprived Gut Microbiota Degrades the Colonic Mucus Barrier and Enhances Pathogen Susceptibility. **Cell**, v. 167, p. 1339–1353, 2016.

DETHLEFSEN, L. et al. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. **PLoS Biology**, v. 6, n. 11, 2008.

DEWEERTH, C. et al. Intestinal microbiota of infants with colic: Development and specific signatures. **Pediatrics**, 2013.

DIETERICH, W; SCHINK, M; ZOPF, Y. Microbiota in the gastrointestinal tract. **Med. Sci.** v. 6, p. 116, 2018.

DINGEMANSE, C. et al. Akkermansia muciniphila and Helicobacter typhlonius modulate intestinal tumor development in mice. **Carcinogenesis**, v. 36, p. 1388–1396, 2015.

DONALDSON, G. P; LEE, S. M; MAZMANIAN, S. K. Gut biogeography of the bacterial microbiota. **Nat. Rev. Microbiol.** v. 14, p. 20–32, 2016.

ERRIDGE, C. et al. A high-fat meal induces low-grade endotoxemia: evidence of a novel mechanism of postprandial inflammation. **Am. J. Clin. Nutr.** v. 86, p. 1286–1292, 2007.

EVERARD, A. et al. Cross-talk between Akkermansia muciniphila and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. **Proc. Natl. Acad. Sci.** v. 110, p. 9066–9071, 2013.

FAN, L. et al. A. Muciniphila Suppresses Colorectal Tumorigenesis by Inducing TLR2/NLRP3-Mediated M1-Like TAMs. **Cancer Immunol. Res.** v. 9, p. 1111–1124, 2021.

GANESH, B. P. et al. Commensal Akkermansia muciniphila exacerbates gut inflammation in Salmonella Typhimurium-infected gnotobiotic mice. **PLoS ONE**, v. 8, p. e74963, 2013.

GENTILE, C. L; WEIR, T. L. The gut microbiota at the intersection of diet and human health. **Science**, v. 362, p. 776–780, 2018.

GHAISAS, S. et al. Gut microbiome in health and disease: Linking the microbiome-gut-brain axis and environmental factors in the pathogenesis of systemic and neurodegenerative diseases. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 158, p. 52-62, 2016.

GHOSH, S. S. et al. Oral supplementation with non-absorbable antibiotics or curcumin attenuates western diet-induced atherosclerosis and glucose intolerance in LDLR^{-/-} mice-role of intestinal permeability and macrophage activation. **PLoS ONE**, v. 9, p. e108577, 2014.

GRANDER, C. et al. Recovery of ethanol-induced Akkermansia muciniphila depletion ameliorates alcoholic liver disease. **Gut**. v. 67, n. 5, p. 891–901, 2018.

GRANDER, C. et al. The role of gut vascular barrier in experimental alcoholic liver disease and A. muciniphila supplementation. **Gut Microbes**. v. 12, n. 1, 2020.

GREER, R. L. et al. Akkermansia Muciniphila Mediates Negative Effects of Ifny on Glucose Metabolism. **Nat Commun.** v. 7, p. 13329, 2016.

GRZESKOWIAK, L. et al. Distinct gut microbiota in southeastern African and northern European infants. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.** v. 54, p. 812–816, 2012.

GRZESKOWIAK, L. et al. The impact of perinatal probiotic intervention on gut microbiota: Double-blind placebo-controlled trials in Finland and Germany. **Anaerobe**, v. 18, p. 7–13, 2012.

GUO, X. et al. Genome sequencing of 39 *Akkermansia muciniphila* isolates reveals its population structure, genomic and functional diversity, and global distribution in mammalian gut microbiotas. **BMC Genom.** v. 18, p. 800, 2017.

HABERMAN, Y. et al. Pediatric Crohn disease patients exhibit specific ileal transcriptome and microbiome signature. **J. Clin. Investig.** v. 124, p. 3617–3633, 2014.

HABERMAN, Y. et al. Ulcerative colitis mucosal transcriptomes reveal mitochondriopathy and personalized mechanisms underlying disease severity and treatment response. **Nature Communications**, v. 5, p. 5439, 2014.

HAN, R. et al. Si Miao formula attenuates non alcoholic fatty liver disease by modulating hepatic lipid metabolism and gut microbiota. **Phytomedicine.** v. 85, 2021.

HÄNNINEN, A. et al. *Akkermansia muciniphila* induces gut microbiota remodelling and controls islet autoimmunity in NOD mice. **Gut**, v. 67, p. 1445–1453, 2018.

HANSEN, C. H. F. et al. Early life treatment with vancomycin propagates *Akkermansia muciniphila* and reduces diabetes incidence in the NOD mouse. **Diabetologia**, v. 55, p. 2285–2294, 2012.

HARBISON, J. E. et al. Gut Microbiome Dysbiosis and Increased Intestinal Permeability in Children With Islet Autoimmunity and Type 1 Diabetes: A Prospective Cohort Study. **Pediatr Diabetes**, v. 20, n. 5, p. 574–583, 2019.

HASANI, A. et al. The role of *Akkermansia muciniphila* in obesity, diabetes and atherosclerosis. **J Med Microbiol.** v. 70, n. 10, 2021.

HOSSAIN, P; KAWAR, B; EL NAHAS, M. Obesity and diabetes in the developing world-A growing challenge. **N. Engl. J. Med.** v. 356, p. 213–215, 2007.

HUNG, G. U; TSAI, C. C; LIN, W. Y. Development of a new method for small bowel transit study. **Ann. Nucl. Med.** v. 20, p. 387–392, 2006.

JAMSHIDI, P. et al. Is There Any Association Between Gut Microbiota and Type 1 Diabetes? A Systematic Review. **Gut Pathog.** v. 11, p. 49, 2019.

JANGI, S. et al. Alterations of the human gut microbiome in multiple sclerosis. **Nat. Commun.** v. 7, p. 12015, 2016.

JIE, Z. et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. **Nat. Commun.** v. 8, p. 845, 2017.

JOHANSSON, M. E. et al. The inner of the two Muc2 mucin dependent mucus layers in colon is devoid of bacteria. **Proc. Natl. Acad. Sci.** v. 105, p. 15064–15069, 2008.

JOHANSSON, M. E; HANSSON, G. C. Immunological aspects of intestinal mucus and mucins. **Nat. Rev. Immunol.** v. 16, p. 639–649, 2016.

JONES, R. B. et al. The gut microbiome in pediatric inflammatory bowel disease. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 17, n. 3, p. 407-416, 2019.

JORDAN, K. M. et al. EULAR Recommendations 2003: An evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). **Ann. Rheum. Dis.** v. 62, p. 1145–1155, 2003.

JUÁREZ-FERNÁNDEZ, M. et al. The symbiotic combination of Akkermansia muciniphila and quercetin ameliorates early obesity and NAFLD through gut microbiota reshaping and bile acid metabolism modulation. **Antioxidants (Basel)**. v. 10, n. 12, p. 2001, 2021.

KARLSSON, C. L. J. et al. The Microbiota of the Gut in Preschool Children With Normal and Excessive Body Weight. **Obesity**, v. 20, p. 2257–2261, 2012.

KHAN, S. et al. Dietary simple sugars alter microbial ecology in the gut and promote colitis in mice. **Sci. Transl. Med.** v. 12, p. eaay6218, 2020.

KOETH, R. A. et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. **Nat. Med.** v. 19, p. 576–585, 2013.

KOETH, R. A. et al. γ -butyrobetaine is a proatherogenic intermediate in gut microbial metabolism of L-carnitine to TMAO. **Cell Metab.** v. 20, p. 799–812, 2014.

KOREN, O. et al. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. **Proc. Natl. Acad. Sci.** v. 108, p. 4592–4598, 2011.

KOZIOLEK, M. et al. Investigation of pH and Temperature Profiles in the GI Tract of Fasted Human Subjects Using the Intellicap ((R)) System. **J. Pharm. Sci.** v. 104, p. 2855–2863, 2015.

LEE, J. et al. An Integrative Multiomics Approach to Characterize Anti-Adipogenic and Anti-Lipogenic Effects of Akkermansia Muciniphila in Adipocytes. **Biotechnol J.** v. 17, p. 2100397, 2022.

LEE, S. H. et al. Association between the gut microbiota and the clinical course of COVID-19. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 223, n. 4, p. 576-586, 2021.

LEY, R.E; PETERSON, D.A; GORDON, J.I. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. **Cell**, v. 124, p. 837–848, 2006.

LI, E. et al. Inflammatory bowel diseases phenotype, C. difficile and NOD2 genotype are associated with shifts in human ileum associated microbial composition. **PLoS ONE**, v. 7, p. e26284, 2012.

- LI, G. et al. Diversity of duodenal and rectal microbiota in biopsy tissues and luminal contents in healthy volunteers. **J. Microbiol. Biotechnol.** v. 25, p. 1136–45, 2015.
- LI, J. et al. Akkermansia Muciniphila Protects Against Atherosclerosis by Preventing Metabolic Endotoxemia-Induced Inflammation in Apoe^{-/-} Mice. **Circulation**, v. 133, p. 2434–2446, 2016.
- LI, J. et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. **Nat. Biotechnol.** v. 32, p. 834–841, 2014.
- LI, P. et al. Akkermansia muciniphila inhibits inflammation and attenuates systemic metabolic disorders in HFD-induced obese mice. **Frontiers in Microbiology**, v. 7, p.756, 2016.
- LI, D. et al. Metabonomic changes associated with atherosclerosis progression for LDLR^{-/-} mice. **J. Proteome Res.** v. 14, p. 2237–2254, 2015.
- LIU, M. -J. et al. Recent findings in Akkermansia muciniphila regulated metabolism and its role in intestinal diseases. **Clin. Nutr.** v. 41, p. 2333–2344, 2022.
- MACCHIONE, I. G. et al. Akkermansia muciniphila: Key player in metabolic and gastrointestinal disorders. **Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.** v. 23, p. 8075–8083, 2019.
- MACFARLANE, G. T; MACFARLANE, S. Models for intestinal fermentation: Association between food components, delivery systems, bioavailability and functional interactions in the gut. **Curr. Opin. Biotechnol.** v. 18, p. 156–162, 2007.
- MADSEN, J. L. Effects of gender, age, and body mass index on gastrointestinal transit times. **Dig. Dis. Sci.** v. 37, p. 1548–1553, 1992.
- MAILHE, M. et al. Repertoire of the gut microbiota from stomach to colon using culturomics and next-generation sequencing. **BMC Microbiol.** v. 18, p. 157, 2018.
- MARCHESI, J. R. et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. **Gut.** v. 65, n. 2, p. 330-339, 2016.
- MCDUGALL, C. J. et al. Colonic mucosal pH in humans. **Dig. Dis. Sci.** v. 38, p. 542–545, 1993.
- MCHARDY, I. H. et al. Integrative analysis of the microbiome and metabolome of the human intestinal mucosal surface reveals exquisite inter-relationships. **Microbiome**, v. 1, p. 17, 2013.
- MORIKAWA, M. et al. Microbiota of the Small Intestine Is Selectively Engulfed by Phagocytes of the Lamina Propria and Peyer's Patches. **PLoS ONE**, v. 11, p. e0163607, 2016.

MORRISON, M. C. et al. Heat-inactivated *Akkermansia muciniphila* improves gut permeability but does not prevent development of nonalcoholic steatohepatitis in diet-induced obese *Ldlr*^{-/-} Leiden mice. **Int J Mol Sci.** v. 23, n. 4, p. 2325, 2022.

NEEF, A; SANZ, Y. Future for probiotic science in functional food and dietary supplement development. **Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care**, v. 16, p. 679–687, 2013.

NI, Y. et al. Late-night eating-induced physiological dysregulation and circadian misalignment are accompanied by microbial dysbiosis. **Mol. Nutr. Food Res.** v. 63, p. e1900867, 2019.

NIE, W. et al. Stearic acid prevents alcohol-induced liver damage by regulating the gut microbiota. **Food Res Int.** v. 155, 2022.

NISHIYAMA, M. et al. Increase of *Akkermansia muciniphila* by a diet containing Japanese traditional medicine Bofutsushosan in a mouse model of non-alcoholic fatty liver disease. **Nutrients.** v. 12, n. 3, p. 839, 2020.

OTT, S. J. et al. Detection of diverse bacterial signatures in atherosclerotic lesions of patients with coronary heart disease. **Circulation**, v. 113, p. 929–937, 2006.

OTTMAN, N. et al. Action and function of *Akkermansia muciniphila* in microbiome ecology, health and disease. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, v. 31, n. 6, p. 637–642, 2017.

OTTMAN, N. et al. Characterization of Outer Membrane Proteome of *Akkermansia muciniphila* Reveals Sets of Novel Proteins Exposed to the Human Intestine. **Front. Microbiol.** v. 7, p. 1157, 2016.

OTTMAN, N. et al. Genome-Scale Model and Omics Analysis of Metabolic Capacities of *Akkermansia muciniphila* Reveal a Preferential Mucin-Degrading Lifestyle. **Appl. Environ. Microbiol.** v. 83, p. e01014-17, 2017.

OTTMAN, N. et al. Pili-like proteins of *Akkermansia muciniphila* modulate host immune responses and gut barrier function. **PLoS ONE**, v. 12, p. e0173004, 2017.

OVESEN, L. et al. Intraluminal pH in the stomach, duodenum, and proximal jejunum in normal subjects and patients with exocrine pancreatic insufficiency. **Gastroenterology**, v. 90, p. 958–962, 1986.

ÖZKUL, C. et al. Determination of certain bacterial groups in gut microbiota and endotoxin levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis. **Turk J Gastroenterol.** v. 28, n. 5, p. 361–369, 2017.

PAONE, P; CANI, P. D. Mucus barrier, mucins and gut microbiota: the expected slimy partners? **Gut.** v. 69, n. 12, p. 2232–2243, 2020.

PARKS, B. W. et al. Genetic Control of Obesity and Gut Microbiota Composition in Response to High-Fat, High-Sucrose Diet in Mice. **Cell Metab.** v. 17, p. 141–152, 2013.

PATRASCU, O. et al. A fibrolytic potential in the human ileum mucosal microbiota revealed by functional metagenomic. **Sci. Rep.** v. 7, p. 40248, 2017.

PENDYALA, S; WALKER, J. M; HOLT, P. R. A high-fat diet is associated with endotoxemia that originates from the gut. **Gastroenterology**, v. 142, p. 1100–1101, 2012.

PLOVIER, H. et al. A purified membrane protein from Akkermansia muciniphila or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice. **Nat. Med.** v. 23, p. 107–113, 2017.

QIN, J. et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. **Nature**, v. 490, p. 55–60, 2012.

QU, S. et al. Excessive consumption of mucin by over-colonized Akkermansia muciniphila promotes intestinal barrier damage during malignant intestinal environment. **Front Microbiol.** v. 14, p. 1111911, 2023.

RAO, Y. 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.** v. 13, n. 1, p. 1–19, 2021.

REUNANEN, J. et al. Akkermansia muciniphila Adheres to Enterocytes and Strengthens the Integrity of the Epithelial Cell Layer. **Appl. Environ. Microbiol.** v. 81, p. 3655–3662, 2015.

ROGERS, M, B. et al. Disturbances of the perioperative microbiome across multiple body sites in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. **Pancreas**, v. 46, p. 260–7, 2017.

ROPOT, A. V; KARAMZIN, A. M; SERGEYEV, O. V. Cultivation of the Next-Generation Probiotic Akkermansia muciniphila, Methods of Its Safe Delivery to the intestine, and Factors Contributing to Its Growth In Vivo. **Curr. Microbiol.** v. 77, p. 1363-1372, 2020.

ROSHANRAVAN, N. et al. The Effects of Sodium Butyrate and Inulin Supplementation on Angiotensin Signaling Pathway via Promotion of Akkermansia Muciniphila Abundance in Type 2 Diabetes; A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. **J Cardiovasc Thorac Res.** v. 9, p. 183, 2017.

ROSSEN, N, G. et al. The mucosa-associated microbiota of PSC patients is characterized by low diversity and low abundance of uncultured clostridiales II. **J. Crohn's Colitis**, v. 9, p. 342–8, 2015.

ROUTY, B. et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. **Science**, v. 359, p. 91–97, 2018.

- RUDENSKY, A. Y. Regulatory T cells and Foxp3. **Immunol. Rev.** v. 241, p. 260–268, 2011.
- SANTACRUZ, A. et al. Gut microbiota composition is associated with body weight, weight gain and biochemical parameters in pregnant women. **Br. J. Nutr.** v. 104, p. 83–92, 2010.
- SATO, J. et al. Gut Dysbiosis and Detection of “Live Gut Bacteria” in Blood of Japanese Patients With Type 2 Diabetes. **Diabetes Care**, v. 37, p. 2343–2350, 2014.
- SAVAGE, D. C. Microbial ecology of the gastrointestinal tract. **Annu. Rev. Microbiol.** v. 31, p. 107–133, 1977.
- SCHNEEBERGER, M. et al. Akkermansia Muciniphila Inversely Correlates With the Onset of Inflammation, Altered Adipose Tissue Metabolism and Metabolic Disorders During Obesity in Mice. **Sci Rep.** v. 5, p. 16643, 2015.
- SCHNEIDER, K. M. et al. Imbalanced gut microbiota fuels hepatocellular carcinoma development by shaping the hepatic inflammatory microenvironment. **Nat. Commun.** v. 13, p. 3964, 2022.
- SENDER, R. et al. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. **PLoS Biol.** v. 14, n. 8, 2016.
- SENDER, R; FUCHS, S; MILO, R. Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans. **Cell.** v. 164, n. 3, p. 337-40, 2016.
- SENDER, R; FUCHS, S; MILO, R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. **PLoS Biol.** v. 14, p. e1002533, 2016.
- SEREGIN, S. S. et al. NLRP6 Protects Il10 (-/-) Mice from Colitis by Limiting Colonization of Akkermansia muciniphila. **Cell Rep.** v. 19, p. 2174, 2017.
- SHANAHAN, E. R. et al. Characterisation of the gastrointestinal mucosa-associated microbiota: A novel technique to prevent cross-contamination during endoscopic procedures. **Aliment. Pharmacol. Ther.** v. 43, p. 1186–1196, 2016.
- SHEN, J. et al. Low-Density Lipoprotein Receptor Signaling Mediates the Triglyceride-Lowering Action of Akkermansia muciniphila in Genetic-Induced Hyperlipidemia. **Arter. Thromb. Vasc. Biol.** v. 36, p. 1448–1456, 2016.
- SHIH, C-T. et al. Akkermansia Muciniphila is Negatively Correlated With Hemoglobin A1c in Refractory Diabetes. **Microorganisms**, v. 8, p. 1360, 2020.
- SHIN, N. R. et al. An increase in the Akkermansia spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice. **Gut**, v. 63, p. 727–735, 2014.

SKAGEN, K. et al. The carnitine–butyrobetaine– trimethylamine-N-oxide pathway and its association with cardiovascular mortality in patients with carotid atherosclerosis. **Atherosclerosis**, v. 247, p. 64–69, 2016.

STEARNS, J. C. et al. Bacterial biogeography of the human digestive tract. **Sci. Rep.** v. 1, p. 170, 2011.

STEPANKOVA, R. et al. Absence of microbiota (germ-free conditions) accelerates the atherosclerosis in ApoE-deficient mice fed standard low cholesterol diet. **J. Atheroscler. Thromb.** v. 17, p. 796–804, 2010.

STOLL, M. L. et al. Altered microbiota associated with abnormal humoral immune responses to commensal organisms in enthesitis-related arthritis. **Arthritis Res Ther.** v. 16, n. 6, p. 486, 2014.

SUNDIN, O. H. et al. The human jejunum has an endogenous microbiota that differs from those in the oral cavity and colon. **BMC Microbiol.** v. 17, p. 160, 2017.

SURIANO, F. et al. Novel Insights Into the Genetically Obese (Ob/Ob) and Diabetic (Db/Db) Mice: Two Sides of the Same Coin. **Microbiome**, v. 9, p. 147, 2021.

TILG, H; MOSCHEN, A. R. Microbiota and Diabetes: An Evolving Relationship. **Gut**, v. 63, p. 1513–1521, 2014.

TILG, H; MOSCHEN, A. R. Food, immunity, and the microbiome. **Gastroenterology**, v. 148, p. 1107–1119, 2015.

TOYA, T. et al. Coronary artery disease is associated with an altered gut microbiome composition. **PLoS ONE**, v. 15, 2020.

VAN PASSEL, M. W. et al. The genome of *Akkermansia muciniphila*, a dedicated intestinal mucin degrader, and its use in exploring intestinal metagenomes. **PLoS ONE**, v. 6, p. e16876, 2011.

VAN SCHAİK, W. The human gut resistome. **Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.** v. 370, p. 20140087, 2015.

VANGAY, P. et al. US immigration westernizes the human gut microbiome. **Cell**, v. 175, n. 4, p. 962-972, 2018.

VARESI, A. et al. The Interplay between Gut Microbiota and Parkinson's Disease: Implications on Diagnosis and Treatment. **Int. J. Mol. Sci.** v. 23, p. 12289, 2022.

WANG, F. et al. *Akkermansia muciniphila* administration exacerbated the development of colitis-associated colorectal cancer in mice. **J. Cancer**, v. 13, p. 124–133, 2022.

WANG, J. et al. HLA-DR15 Molecules Jointly Shape an Autoreactive T Cell Repertoire in Multiple Sclerosis. **Cell**, v. 183, p. 1264–1281, 2020.

- WANG, K. et al. The negative effect of Akkermansia muciniphila-mediated post-antibiotic reconstitution of the gut microbiota on the development of colitis associated colorectal cancer in mice. **Front. Microbiol.** v. 13, p. 932047, 2022.
- WANG, L. et al. A purified membrane protein from or the pasteurised bacterium blunts colitis associated tumourigenesis by modulation of CD8 T cells in mice. **Gut**, v. 69, p. 1988–1997, 2020.
- WANG, M. et al. Comparison of bacterial diversity along the human intestinal tract by direct cloning and sequencing of 16S rRNA genes. **FEMS Microbiol. Ecol.** v. 54, p. 219–231, 2005.
- WANG, Z. et al. Akkermansia supplementation reverses the tumor-promoting effect of the fecal microbiota transplantation in ovarian cancer. **Cell Rep.** v. 41, 2022.
- WANG, Z. et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. **Nature**, v. 472, p. 57–63, 2011.
- WRIGHT, S. D. et al. Infectious agents are not necessary for murine atherogenesis. **J. Exp. Med.** v. 191, p. 1437–1442, 2000.
- YAN, J; SHENG, L; LI, H. Akkermansia muciniphila: Is it the Holy Grail for ameliorating metabolic diseases? **Gut Microbes**, v. 13, p. 1984104, 2021.
- YASSOUR, M. et al. Sub-Clinical Detection of Gut Microbial Biomarkers of Obesity and Type 2 Diabetes. **Genome Med.** v. 8, p. 17, 2016.
- YE, F. et al. Influence of the biliary system on biliary bacteria revealed by bacterial communities of the human biliary and upper digestive tracts. **PloS One**, v. 11, p. e0150519, 2016.
- YOON, H. S. et al. Akkermansia Muciniphila Secretes a Glucagon-Like Peptide-1-Inducing Protein That Improves Glucose Homeostasis and Ameliorates Metabolic Disease in Mice. **Nat Microbiol.** v. 6, p. 563–573, 2021.
- YUSUF, S. et al. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. **Circulation**, v. 104, p. 2746–2753, 2001.
- ZAPAŁA, B. et al. Differences in the Composition of Gut Microbiota between Patients with Parkinson’s Disease and Healthy Controls: A Cohort Study. **J. Clin. Med.** v. 10, p. 5698, 2021.
- ZHAI, R. et al. Strain-Specific Anti-inflammatory Properties of Two Strains on Chronic Colitis in Mice. **Front. Cell. Infect. Microbiol.** v. 9, p. 239, 2019.
- ZHANG, J. et al. Decreased Abundance of Akkermansia Muciniphila Leads to the Impairment of Insulin Secretion and Glucose Homeostasis in Lean Type 2 Diabetes. **Adv Sci.** v. 8, p. 2100536, 2021.

- ZHANG, L. et al. Akkermansia Muciniphila can Reduce the Damage of Gluco/Lipotoxicity, Oxidative Stress and Inflammation, and Normalize Intestine Microbiota in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. **Pathog Dis.** v. 76, n. 4, p. 1–15, 2018.
- ZHANG, L. et al. MDG, an Ophiopogon japonicus polysaccharide, inhibits nonalcoholic fatty liver disease by regulating the abundance of Akkermansia muciniphila. **Int J Biol Macromol.** v. 196, p. 23-34, 2022.
- ZHANG, T. et al. The bacterium Akkermansia muciniphila: a sentinel for gut health. **Frontiers in Microbiology**, v. 9, p. 3290, 2018.
- ZHANG, T. et al. The potential of Akkermansia muciniphila in inflammatory bowel disease. **Appl. Microbiol. Biotechnol.** v. 105, p. 5785–5794, 2021.
- ZHANG, T. et al. Akkermansia muciniphila is a promising probiotic. **Microb. Biotechnol.** v.12, p. 1109–1125, 2019.
- ZHANG, X. et al. Human Gut Microbiota Changes Reveal the Progression of Glucose Intolerance. **PLoS One**, v. 8, p. e71108, 2013.
- ZHANG, Z. et al. Spatial heterogeneity and co-occurrence patterns of human mucosal-associated intestinal microbiota. **ISME J.** v. 8, p. 881–893, 2014.
- ZHOU, X. et al. Gut microbiome of multiple sclerosis patients and paired household healthy controls reveal associations with disease risk and course. **Cell**, v. 185, p. 3467–3486, 2022.
- ZIMMET, P; ALBERTI, K. G; SHAW, J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. **Nature**, v. 414, p. 782–787, 2001.
- ZOETENDAL, E. G. et al. The human small intestinal microbiota is driven by rapid uptake and conversion of simple carbohydrates. **ISME J.** v. 6, p. 1415–1426, 2012.