

O PAPEL DE VARIANTES GENÉTICAS DO HOSPEDEIRO HUMANO NA MODULAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

FERNANDO DIOGENES TEIXEIRA MEYER¹; THAIS MARTINS-SILVA²;
LUCIANA TOVO-RODRIGUES³

¹Universidade Federal de Pelotas, Graduação em Farmácia – fdtmeyer@gmail.com

²Programa de Pós-graduação em Epidemiologia – UFPel – thaismartins88@hotmail.com

³Programa de Pós-graduação em Epidemiologia – UFPel – luciana.tovo@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

A microbiota intestinal é constituída por uma complexa comunidade de microorganismos, incluindo bactérias, arqueas, vírus e protozoários. Alterações nesse ecossistema podem impactar diretamente a saúde do organismo do hospedeiro (WANG, 2016). Considerando hospedeiros humanos, *Proteobacteria* e *Actinobacteria* são os filos bacterianos mais frequentemente encontrados no intestino de indivíduos jovens, principalmente neonatais, tendo suas frequências reduzidas ao longo do ciclo vital, enquanto que os filos *Firmicutes* e *Bacteroidetes* são filos dominantes em indivíduos adultos (BÄCKHED, 2011). Em um estudo realizado por ECKBURG et al. (2005), foram identificados 395 espécies diferentes de bactérias no microbioma intestinal humano, sendo 65 dessas pertencentes ao filo *Bacteroidetes*. Sabe-se que a diversidade de espécies da microbiota do indivíduo se estabelece nos primeiros anos de vida, sendo amplamente modificada posteriormente por fatores como idade, estilo de vida, higiene, doenças, medicações, posição geográfica, clima e dieta (GOODRICH, 2016; WANG, 2016). Embora a composição da microbiota intestinal apresente influência ambiental, alguns estudos sugerem que diferenças interpessoais na genética humana possa explicar as diferenças entre a composição da microbiota entre indivíduos. Polimorfismos de nucleotídeo único (do inglês "single nucleotide polymorphism", SNP) relacionados com a abundância de certas famílias bacterianas no microbioma intestinal foram observados (TURPIN et al., 2016; GOODRICH et al., 2016). Até o momento, a contribuição dos aspectos genéticos do hospedeiro para a modulação da microbiota intestinal humana é pouco conhecida. Este trabalho visa realizar uma revisão sistemática com objetivo de investigar a associação entre variantes genéticas humanas (do hospedeiro) e microbiota intestinal. Busca-se, dessa maneira, melhor compreender potenciais mecanismos biológicos que possam estar envolvidos na referida modulação.

2. METODOLOGIA

Foi realizada uma busca sistemática da literatura nas bases de dados *Web of Science* e *PubMed* (abril de 2019). Os descritores utilizados na busca em ambas bases de dados foram: ((((((genetics) OR genetic association studies) OR genet*)) AND (((microbiota) OR gastrointestinal microbiome) OR microbiome))) AND human. Resumos de congressos; cartas de opinião; artigos de revisão; estudos *in silico* e *in vitro*; estudos de expressão e de metilação de DNA; relatos de casos clínicos; estudos que tratavam da microbiota de outros órgãos e/ou de outras espécies foram excluídos. Os dados referentes aos objetivos; número amostral;

delineamento utilizado; método de coleta; extração de DNA; sequenciamento; genotipagem; unidades taxonômicas identificadas; desfecho utilizado; SNPs associados e suas medidas de associação; as conclusões; e as limitações de cada estudo foram examinados e extraídos, anotando-se os dados encontrados. A busca de artigos foi feita em pares, primeiramente por títulos, seguida por leituras de resumos e, por fim, pela leitura do artigo na íntegra. Os casos discordantes foram resolvidos por um terceiro avaliador.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Aplicando os critérios de busca mencionados, 12094 artigos únicos foram identificados. Após a leitura dos títulos, 1996 artigos foram selecionados para leitura de resumo. Destes, 45 artigos foram selecionados para leitura na íntegra. Depois da leitura na íntegra, 8 artigos foram elegíveis para esta revisão sistemática. Dos 37 artigos excluídos, 24 foram excluídos por não explorarem a associação entre microbioma e genética do hospedeiro; 10 por serem artigos de revisão; 2 serem cartas de opinião e 1 por se tratar de um capítulo de livro. Entre os artigos elegíveis, os tamanhos amostrais variaram de 127 a 1561 indivíduos, sendo a maior parte dos indivíduos incluídos composta por mulheres adultas. Quatro estudos ocorreram no continente Europeu, sendo dois no Reino Unido, um na Alemanha e um na Holanda. Um foi realizado em Israel, um na Coreia e um nos Estados Unidos. Um dos estudos englobou amostras do consórcio “Genetic Environmental Microbial (GEM) Project”, que contempla amostras de 107 locais distintos.

Dois artigos que utilizaram gêmeos monozigóticos e dizigóticos (LIM et al., 2017; GOODRICH et al., 2016), cinco realizaram estudo transversal (TURPIN et al., 2016; ROTHSCCHILD et al., 2018; WANG et al., 2016; DAVENPORT et al., 2015; BONDER et al., 2016) e um utilizou amostras de gêmeos em um delineamento longitudinal (GOODRICH et al., 2014). Todos os estudos coletaram amostras de fezes dos participantes. Após a extração do DNA dessas amostras, a identificação dos grupos taxonômicos presentes nas amostras se deu por meio do sequenciamento do gene RNA ribossomal 16S. Os filos *Actinobacteria*, *Bacteroidetes* e *Firmicutes* foram os filos bacterianos mais presentes nas amostras. O filo *Proteobacteria* foi identificado em dois estudos. Para se quantificar a riqueza de espécies presentes na microbiota intestinal, dois artigos utilizaram alfa diversidade, quatro utilizaram beta diversidade e dois utilizaram ambas medidas.

Sete artigos observaram associação entre genética e algum parâmetro de desfecho mencionado. GOODRICH et al. (2014) apresentaram resultados indicando uma maior semelhança na microbiota entre gêmeos monozigóticos do que entre gêmeos dizigóticos, sugerindo que a genética do hospedeiro possa ter um papel importante na modulação da microbiota intestinal. LIM et al. (2017), por meio de um estudo de associação genômica ampla (do inglês “Genome-Wide Association Study”, GWAS) observaram associação entre o SNP rs651821 (próximos ao gene *APOA5*, relacionado à síndromes metabólicas e triglicerídeos séricos elevados) e beta diversidade, fornecendo evidências adicionais a respeito da relação entre microbiota e síndromes metabólicas. TURPIN et al. (2016), em um estudo GWAS observaram que os SNPs rs1394174, no gene *CNTN6*, rs59846192, no gene *DMRTBB1*, rs28473221, no gene *SALL3*, e rs62171178,

próximo ao gene *UBR3*, estão relacionados com a abundância de determinados gêneros bacterianos; GOODRICH et al. (2016), em um estudo de gene candidato e GWAS mostraram que genes relacionados ao metabolismo (genes *CD36*, *OR6A2* e *ALDH1L1*), ao sistema imune (genes *SMB53* e *RAB3GAP1*) e à dieta (gene *LCT*) são fatores chave para a constituição da microbiota, indicando um conjunto de SNPs (rs1182182, no gene *GNA12*; rs1506977, no gene *OR6A2*; rs1360741, no gene *CD36*; rs2276731, no gene *ALDH1L1*; rs6730157, no gene *RAB3GAP1*; e rs2164210, no gene *LCT*) associados com beta diversidade. WANG et al. (2016), em um GWAS, encontraram variantes no gene *VDR* (codificante de um fator de transcrição nuclear que, heterodimerizado com o receptor X retinóide, exerce uma gama de funções fisiológicas como o metabolismo de ácidos biliares secundários e ácidos graxos, essenciais para o metabolismo tanto da microbiota como do hospedeiro) encontrando 42 SNPs que estão relacionados com a beta diversidade da microbiota intestinal. DAVENPORT et al. (2015), em um GWAS, observaram que o SNP rs4894707, no gene *PLD1* foi associados a abundância do gênero bacteriano *Akkermansia*, levantando hipóteses de vínculo desse polimorfismo com obesidade, devido a proximidade deste SNP a outro SNP relacionado a elevado IMC. BONDER et al. (2016), em um estudo de gene-candidato, mostraram que o SNP rs4988235, localizado no gene *LCT* e relacionado com a intolerância à lactose devido a uma deficiência na produção de lactase, está associado a abundância do gênero *Bifidobacterium* na microbiota. Por fim, ROTHSCILD et al. (2018) não observaram associação entre genética e microbiota intestinal.

4. CONCLUSÕES

Os resultados preliminares desta revisão sistemática sugerem que a genética do hospedeiro possa ter um papel importante na manutenção da diversidade do microbioma intestinal humano. Genes relacionados às rotas biológicas de produção de lactase, vitamina D, ácidos graxos, ácidos biliares e triglicerídeos séricos são importantes para a manutenção da microbiota intestinal. Entretanto, fatores ambientais também são reconhecidamente importantes para a manutenção da diversidade da microbiota. Considerando a importância da composição da microbiota para a saúde, a melhor compreensão da relação entre genética humana e microbiota pode fornecer importante informação para o entendimento de etiologia de doenças, bem como o desenvolvimento de fármacos mais efetivos. Pesquisas sobre o tema ainda são necessárias para ampliar o entendimento desses mecanismos,

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BÄCKHED, Frederik. Programming of Host Metabolism by the Gut Microbiota. **Focus**, [S. l.], 11 ago. 2011.

ECKBURG, Paul B. Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora. *Science*, [S. l.], 10 jun. 2005. DOI 10.1126/science.1110591. Disponível em: <https://science.sciencemag.org/content/308/5728/1635.long>. Acesso em: 10 set. 2019.

GOODRICH, Julia K. Genetic Determinants of the Gut Microbiome in UK Twins. **CellPress**, [S. l.], 11 maio 2016.

WANG, Jun. Genome-wide association analysis identifies variation in vitamin D receptor and other host factors influencing the gut microbiota. **Nature genetics**, online, ano 2016, v. 48, n. 11, 10 out. 2016.

GOODRICH, Julia K. Human Genetics Shape the Gut Microbiome. **CellPress**, [S. l.], 6 novembro 2014.

TURPIN, Williams. Association of host genome with intestinal microbial composition in a large healthy cohort. *Nature genetics*, [S. l.], ano 2016, v. 48, n. 11, 3 nov. 2016.

FRAUNE, Sebastian. Why bacteria matter in animal development and evolution. **WILEY Periodicals**, online, v. 32, 2010.

DAVENPORT, Emily R. Genome-Wide Association Studies of the Human Gut Microbiota. **PLOS one**, online, 3 nov. 2015.

LIM, Mi Young. The effect of heritability and host genetics on the gut microbiota and metabolic syndrome. *Gut microbiota, BSG*, ano 2016, 6 abr. 2016. Disponível em: <https://gut.bmj.com/content/66/6/1031>. Acesso em: 6 set. 2019.

ROTHSCHILD, Daphna. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota. *Nature*, [S. l.], 18 fev. 2018. DOI <https://doi.org/10.1038/nature25973>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature25973#article-info>. Acesso em: 10 set. 2019.

BONDER, Marc Jan. The effect of host genetics on the gut microbiome. *Nature*, [S. l.], 3 out. 2016. DOI <https://doi.org/10.1038/ng.3663>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/ng.3663#article-info>. Acesso em: 10 set. 2019.