

Resumo

As doenças intestinais inflamatórias, como a doença de Cronh e a colite ulcerativa (UC), são doenças complexas e de etiologia desconhecida. Essas doenças são resultado de um desequilíbrio entre a microbiota intestinal, a integridade e função das células epiteliais e no sistema imune. A UC é uma doença inflamatória crônica, com manifestações de inflamação aguda e intensa. A resposta desencadeada pelas células da imunidade inata e pelos receptores do tipo Toll (TLR) é fundamental para o desenvolvimento e curso da UC. Diversos estudos sugerem um importante papel dos ácidos graxos de cadeia curta na evolução da fisiopatologia da UC, especialmente o butirato. Este é produzido fisiologicamente pela fermentação bacteriana de fibras no intestino, e a ele são atribuídos efeitos anti-inflamatórios em células da imunidade inata e adaptativa. Deste modo, o estudo de compostos que são eficientes no tratamento da UC, menos tóxicos, e com potencial efeito anti-inflamatório, constituem uma importante ferramenta para o tratamento das doenças inflamatórias intestinais. O objetivo deste trabalho foi avaliar o efeito deletério da administração oral de butirato de sódio na UC induzida por sulfato de sódio dextrano (DSS) em camundongos selvagens C57BL/6 e TLR4 nocaute. Na primeira parte do nosso estudo, realizada nos animais C57BL/6, demonstramos que o tratamento com butirato de sódio via oral foi capaz de minimizar os efeitos da administração de DSS na mucosa colônica, como demonstrados pelas análises morfológicas, clínicas, dosagem de mieloperoxidase (MPO) e peroxidase de eosinófilo (EPO). Além disso, observamos também que o tratamento com butirato por via oral reduziu a frequência de monócitos circulantes, manteve os linfócitos T CD4+ dos linfonodos mesentéricos e a densidade de expressão das integrinas de células dendríticas (DCs) de origem mielóide no baço em níveis semelhante aos controles. Na segunda parte do nosso estudo, realizada em animais TLR4^{-/-}, demonstramos que o tratamento com butirato de sódio via oral não foi capaz de promover as melhoras clínicas e morfométricas encontradas nos selvagens. No entanto o butirato foi capaz de manter em níveis semelhantes aos controles a densidade de expressão de monócitos CD11b+ e eosinófilos CD11b+CD11c+ no sangue periférico. Outro efeito observado foi a redução de linfócitos T CD8+ no sangue periférico e macrófagos CD11b+CD11c+, indicando que o butirato administrado via oral promove a diferenciação fenotípica em células da imunidade inata e adquirida em diferentes órgãos relacionados ao sistema imune, mesmo que o tratamento nessa linhagem não tenha sido eficaz como nos animais C57BL/6. Concluímos que por diferentes ações, tanto na proteção da mucosa intestinal, quanto pela modulação de células da imunidade inata, especialmente neutrófilos e eosinófilos, possivelmente por um mecanismo dependente da sinalização via TLR4, o butirato administrado via oral representa um agente terapêutico promissor para o tratamento de UC.

Palavras-chaves: Doenças inflamatórias intestinais, colite ulcerativa, ácidos graxos de cadeia curta, butirato, imunidade inata, TLR 4 e imunorregulação.