

MARCOS ANTÔNIO FERREIRA CAETANO

Estudo dos receptores de ácidos graxos de cadeia curta nos neurônios entéricos de camundongos submetidos à colite ulcerativa experimental

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biologia de Sistemas, do Instituto de Ciências Biomédicas, da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

São Paulo
2022

MARCOS ANTÔNIO FERREIRA CAETANO

**Estudo dos receptores de ácidos graxos de cadeia curta nos neurônios
entéricos de camundongos submetidos à colite ulcerativa experimental**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biologia de Sistemas, do Instituto de Ciências Biomédicas, da Universidade de São Paulo, para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Biologia Morfofuncional

Orientadora: Profa. Dra. Patricia Castelucci

Versão Original

São Paulo
2022

RESUMO

CAETANO, M. A. F. **Estudo dos receptores de ácidos graxos de cadeia curta nos neurônios entéricos de camundongos submetidos à colite ulcerativa experimental**. 2022. Dissertação (Mestrado em Biologia de Sistemas) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022.

O sistema nervoso entérico é afetado pelas doenças inflamatórias intestinais. Em condições fisiológicas, a microbiota intestinal fermenta as fibras alimentares e produz os ácidos graxos de cadeia curta, como o Butirato, que se liga a receptores acoplados à proteína G, como o receptor GPR41, e contribui para a manutenção da saúde intestinal. Diante disso, este trabalho tem por objetivo estudar o receptor GPR41 nos neurônios mioentéricos e analisar o efeito do Butirato em camundongos submetidos à colite ulcerativa. Para isto, foi injetado, intrarretal, o ácido 2, 4, 6 trinitrobenzeno sulfônico (TNBS) em camundongos C57BL/6 (Grupo TNBS). O grupo Sham recebeu o etanol (veículo). Um grupo de animais foram tratados com 100mg/kg de Butirato de Sódio (grupo BUT), via gavagem, e os grupos TNBS e Sham receberam salina. Os animais foram eutanasiados 7 dias após a injeção de TNBS ou veículo. Foram analisadas: a) a colocalização dos receptores GPR41 com neurônios imunorreativos (ir) à óxido nítrico sintase neuronal (nNOS) e colina acetiltransferase (ChAT), e com células gliais entéricas imunorreativas à proteína fibrilar glial ácida (GFAP-ir); b) o número de neurônios por gânglio receptor GPR41-ir, nNOS-ir, ChAT-ir e o número de glias por gânglio GFAP-ir; c) a área dos neurônios nNOS-ir e ChAT-ir; d) Fluorescência celular total corrigida (CTFC) dos neurônios GPR41-ir, nNOS-ir, ChAT-ir e glias entéricas GFAP-ir; e) morfologia do colo distal por histologia. As análises qualitativas demonstraram colocalização do receptor GPR41 com neurônios nNOS-ir e ChAT-ir. Não houve colocalização do receptor GPR41 com glias GFAP-ir. Os resultados quantitativos demonstraram perdas de neurônios nNOS-ir, ChAT-ir e receptor GPR41-ir no grupo TNBS, comparado ao grupo Sham, e uma proteção dos neurônios no grupo BUT. O número de glias GFAP-ir aumentou no grupo TNBS. A colite afetou a área dos neurônios nNOS-ir, que tiveram aumento de área no grupo TNBS, e dos neurônios ChAT-ir, que tiveram redução de área no grupo TNBS. No grupo BUT, houve um retorno das áreas destes neurônios. No grupo TNBS observou-se alterações morfológicas, que foram atenuadas no grupo BUT. Concluiu-se que a colite ulcerativa afetou os neurônios e glias entéricas, os neurônios entéricos colocalizaram com o receptor GPR41 e que o tratamento com Butirato foi capaz de atenuar os danos causados pela colite ulcerativa experimental.

Palavras-Chave: Sistema nervoso entérico. Butirato. Doenças inflamatórias intestinais. Receptor GPR41.

ABSTRACT

CAETANO, M. A. F. **Study of short-chain fatty acid receptors in enteric neurons of mice submitted to experimental ulcerative colitis**. 2022. Dissertation (Master's thesis in Life Systems Biology) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022.

The enteric nervous system is affected by inflammatory bowel diseases. Under physiological conditions, the gut microbiota ferments dietary fiber and produces short-chain fatty acids, such as butyrate, which binds to G protein-coupled receptors, such as the GPR41 receptor, and contributes to the maintenance of gut health. Therefore, this work aims to study the GPR41 receptor in myenteric neurons and analyze the effect of Butyrate in mice submitted to ulcerative colitis. For this, 2,4,6 trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS) was injected intrarectally into C57BL/6 mice (TNBS Group). The Sham group received ethanol (vehicle). A group of animals were treated with Sodium Butyrate 100mg/kg (BUT group), via gavage, and the TNBS and Sham groups received saline. Animals were euthanized 7 days after injection of TNBS or vehicle. The following were analyzed: a) colocalization of GPR41 receptors with neurons immunoreactive (ir) to neuronal nitric oxide synthase (nNOS) and choline acetyltransferase (ChAT), and with enteric glia cell immunoreactive to glial fibrillary acidic protein (GFAP-ir); b) the number of neurons per ganglion receptor GPR41-ir, nNOS-ir and ChAT-ir; the number of glia per ganglion GFAP-ir; c) the area of nNOS-ir and ChAT-ir neurons; d) Corrected total cell fluorescence (CTCF) of GPR41-ir, nNOS-ir, ChAT-ir neurons and GFAP-ir enteric glial; e) the morphology of the distal colon by histology technique. Qualitative analyzes demonstrated colocalization of the GPR41 receptor with nNOS-ir and ChAT-ir neurons. There was no colocalization of the GPR41 receptor with GFAP-ir glia. The quantitative results showed losses of nNOS-ir, ChAT-ir and receptor GPR41-ir neurons in the TNBS group, compared to Sham, and a recovery of these same neurons in the BUT group. The number of GFAP-ir glia increased in the TNBS group. Colitis differentially affected the area of nNOS-ir neurons, which had increased area in the TNBS group, and ChAT-ir neurons, which had reduced area in the TNBS group. In the BUT group, there was a return of the areas of these neurons. Morphological changes were identified in the TNBS group and were attenuated in the BUT group. It was concluded that: experimental ulcerative colitis affected enteric neurons; enteric neurons have GPR41 receptors; butyrate treatment was able to attenuate the damage caused by experimental ulcerative colitis.

Keywords: Enteric nervous system. Butyrate. Inflammatory bowel diseases, GPR41 receptor.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Sistema Nervoso Entérico

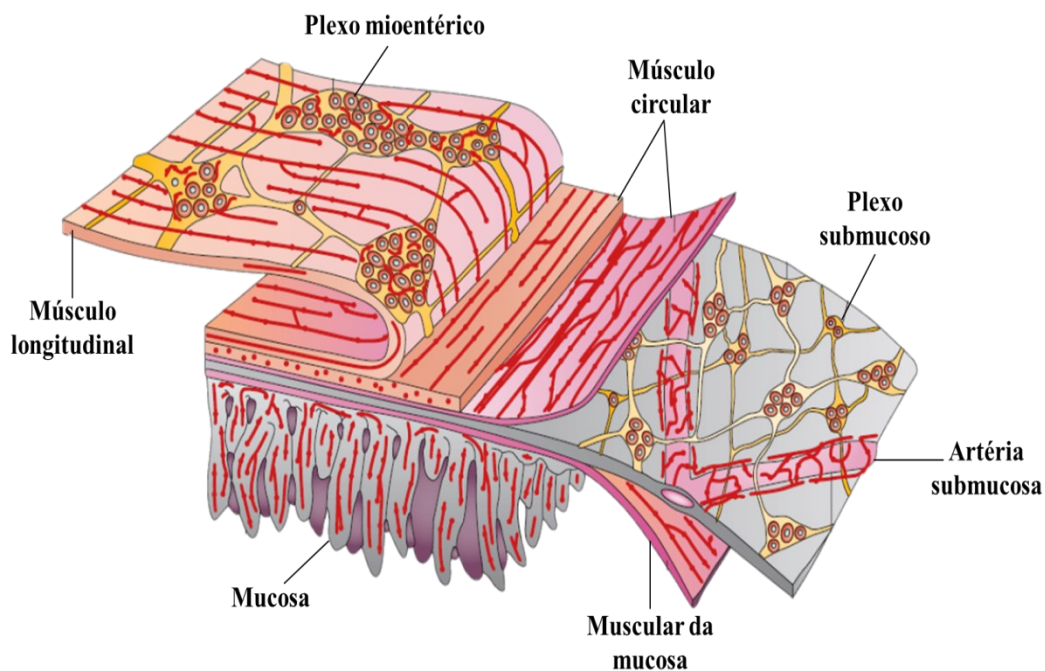
O trato gastrointestinal (TGI) possui um extenso sistema nervoso intrínseco denominado sistema nervoso entérico (SNE), que é constituído por redes interconectadas de neurônios, seus axônios e células gliais entéricas (FURNESS, 2006). O SNE consegue, ainda que isoladamente do sistema nervoso central (SNC), controlar diversas funções (FURNESS et al., 1995) como a motilidade intestinal, regulação do fluxo sanguíneo e de fluidos na mucosa, secreção de substâncias digestivas e hormônios intestinais e promover a comunicação com o sistema imune (FURNESS, 2012, 2006).

O SNE possui dois plexos: o mioentérico (plexo de Auerbach) e o submucoso (plexo de Meissner) (FURNESS, 2000, 2006). O plexo mioentérico situa-se, ao longo do esôfago e ânus, entre a camada muscular longitudinal externa e a camada muscular circular. Ele é constituído por uma rede contínua de fibras nervosas e gânglios que são responsáveis principalmente pela motilidade intestinal (FURNESS, 2000, 2006). O plexo submucoso situa-se entre a camada muscular circular e a camada muscular da mucosa dos intestinos delgado e grosso. As fibras nervosas do plexo submucoso são mais finas, suas malhas e os gânglios são menores quando comparados ao plexo mioentérico e sua função está relacionada ao controle de secreções intestinais e do fluxo sanguíneo da mucosa (Figura 1) (FURNESS, 2006).

Os neurônios do plexo mioentérico são classificados de acordo com sua morfologia, características fisiológicas, imuno-histoquímicas, seus neurotransmissores, estruturas por eles inervadas e as conexões que recebem (Figura 2) (FURNESS, 2000, 2006). Os neurônios são divididos em: neurônios motores, interneurônios e neurônios aferentes primários intrínsecos (IPANs), também conhecidos como neurônios aferentes sensoriais intrínsecos (BROOKES, 2001; FURNESS, 2000).

Os neurônios motores podem ser divididos em cinco grupos: neurônios motores excitatórios, neurônios motores inibitórios, neurônios secretomotores/vasodilatadores, neurônios motores que não são vasodilatadores e neurônios motores que inervam células entero-endócrinas (BROOKES; STEELE; COSTA, 1991; FURNESS, 2000). Os neurônios motores excitatórios e inibitórios da musculatura intestinal encontram-se no plexo mioentérico e são responsáveis pelo controle da motilidade intestinal (KUNZE; FURNESS, 1999). Os outros tipos de neurônios motores encontram-se no plexo submucoso e são responsáveis por regular a absorção, secreção de cloreto e fluxo sanguíneo na mucosa (FURNESS, 2000, 2006).

Figura 1- Representação Morfológica do Sistema Nervoso Entérico.

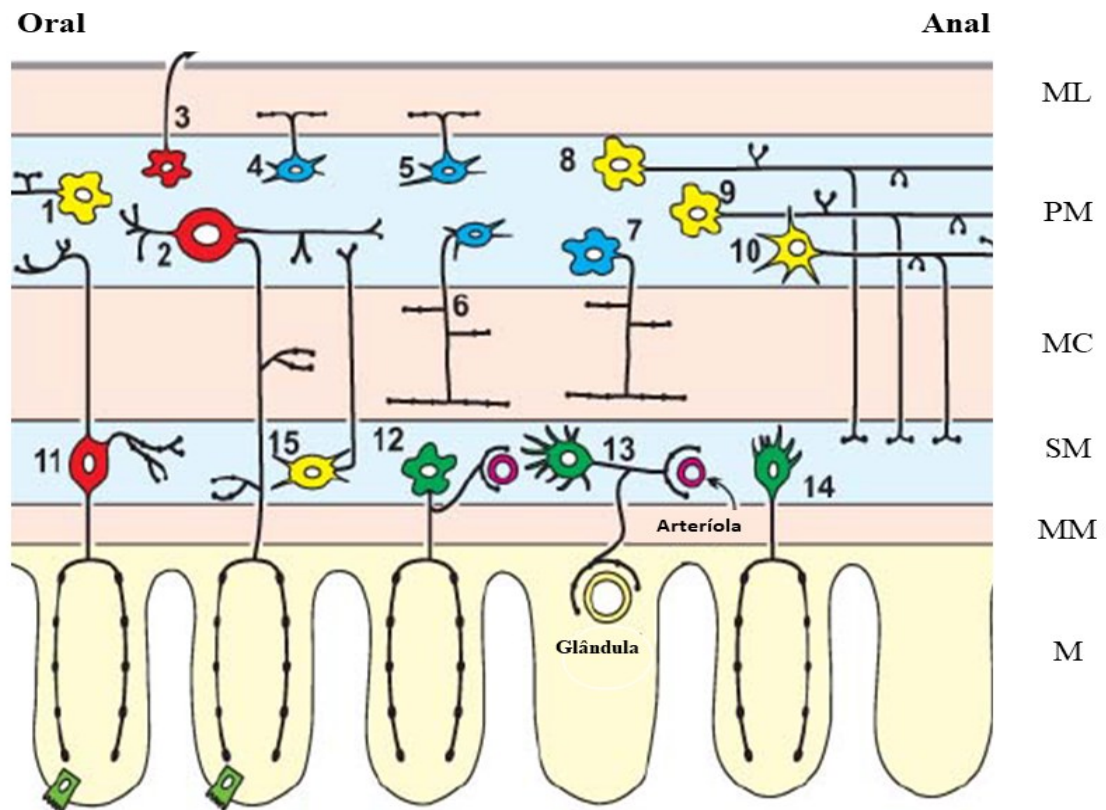


Fonte: Adaptado de Furness (2012).

Legenda: O Sistema Nervoso Entérico (SNE) é composto por redes interconectadas de neurônios e suas fibras nervosas e estão dispostos em dois plexos: o plexo submucoso e o plexo mioentérico. O plexo submucoso está localizado entre a camada submucosa, entre a muscular da mucosa e a camada de músculo circular, e está relacionado ao controle do fluxo sanguíneo e fluídos através da mucosa. O plexo mioentérico, por sua vez, localiza-se entre a camada de músculo circular e a camada de músculo longitudinal e é responsável pela inervação muscular e controle da motilidade intestinal.

Os neurônios motores excitatórios estão presentes em todo o intestino e estimulam a motilidade intestinal (FURNESS, 2000; GALLIGAN; FURNESS; COSTA, 1986). Por meio do uso de antagonistas muscarínicos, descobriu-se que esses neurônios possuem um componente predominantemente muscarínico (BORODY et al., 1985). No entanto, possuem uma atividade refratária aos antagonistas muscarínicos decorrentes da liberação de taquicininas (HOLZER; HOLZER-PETSCHKE, 1997). Conseqüentemente, os neurônios excitatórios são imunorreativos à enzima colina acetiltransferase (ChAT) e às enzimas produtoras de taquicininas (BROOKES; STEELE; COSTA, 1991; LIPPI et al., 1998). Os neurônios motores inibitórios, por sua vez, promovem o relaxamento do músculo liso do TGI por meio da secreção de óxido nítrico (NO) e, são imunorreativos à enzima óxido nítrico sintase neuronal (nNOS), embora o NO não seja o único transmissor dos neurônios motores inibitórios (YOUNG; FURNESS; POVEY, 1995).

Figura 2 - Tipos de neurônios entéricos presentes no intestino delgado de cobaias e redes de conexões estabelecidas.



Fonte: Adaptado de Furness (2006).

Legenda: (1) Interneurônio ascendente; (2) Neurônio Aferente Primário Intrínseco (IPAN); (3) Neurônio intestino-fugal; (4)- Neurônio motor excitatório da camada longitudinal; (5) Neurônio motor inibitório da camada longitudinal; (6)- Neurônio motor excitatório da camada circular; (7) Neurônio motor inibitório da camada circular; (8) Interneurônio descendente (reflexo local); (9) Interneurônio descendente (reflexo secretomotor); (10) Interneurônio descendente (CMM); (11) IPAN submucoso; (12) Neurônio secretomotor/vasodilatador não colinérgico; (13) Neurônio secretomotor/vasodilatador colinérgico; (14) Neurônio secretomotor colinérgico não vasodilatador; (15) Neurônio uni-axonal que projeta para o plexo mioentérico. ML – Músculo longitudinal; PM – Plexo mioentérico; MC – Músculo circular; SM – Submucosa; MM – Muscular da mucosa; M- mucosa.

Os neurônios secretomotores/vasodilatadores, presentes no plexo submucoso, estão relacionados a um circuito reflexo local, são responsáveis por regular o equilíbrio hidroeletrólítico e podem ser classificados como neurônios colinérgicos (FURNESS; COSTA; KEAST, 1984), que utilizam ChAT como neurotransmissor primário, e neurônios não colinérgicos, que utilizam o peptídeo intestinal vasoativo (VIP) ou outro peptídeo associado como neurotransmissor primário (BANKS et al., 2005; FURNESS, 2000).

Os interneurônios podem ser classificados, de acordo com suas projeções, em ascendentes e descendentes. Interneurônios ascendentes possuem projeções em direção oral, são colinérgicos e estão relacionados aos movimentos de propulsão. Os interneurônios descendentes possuem projeções em direção anal, e podem ser de três tipos a depender do código químico e da espécie. O primeiro tipo está relacionado à motilidade reflexa local e apresenta ChAT, nNOS e VIP como código químico (BROOKES, 2001); o segundo está relacionado à condução de impulsos mioelétricos no intestino delgado e é imunorreativo à ChAT e à Somatostatina (SOM) (PORTBURY et al., 1995) e o terceiro tipo é imunorreativo à ChAT e à 5-Hidroxitriptamina (5-HT) (MONRO; BERTRAND; BORNSTEIN, 2002) e está relacionado aos reflexos secretomotores (FURNESS, 2000, 2006; POMPOLO; FURNESS, 1998).

Os IPANs são neurônios sensoriais imunorreativos à ChAT, Calbindina (Calb) e Calretinina (Calr) e estão presentes nos plexos mioentérico e submucoso (FURNESS et al., 2004). São considerados neurônios com morfologia Dogiel tipo II devido à uma classificação proposta por Aleksander S. Dogiel para designar neurônios com corpos celulares grandes e ovóides, de superfície lisa, núcleo excêntrico, que apresentam processos celulares longos, originando-se diretamente do corpo celular ou de um único processo (DOGIEL, 1899 apud FURNESS, 2006), e que promovem longas ramificações dentro dos próprios gânglios entéricos (BORNSTEIN et al., 1991; FURNESS et al., 2004). Os IPANs possuem seus axônios projetados para a mucosa (SONG; BROOKES; COSTA, 1994) e diferem-se dos neurônios motores e interneurônios por suas propriedades fisiológicas (FURNESS, 2000; FURNESS et al., 2004).

As células gliais entéricas encontram-se nos gânglios mioentéricos e submucoso do TGI ocupando áreas adjacentes ao corpo celular neuronal e axônios (FURNESS, 2006). Sua principal função é de dar suporte aos neurônios, mas também estão envolvidas na comunicação do sistema nervoso com o sistema imune, motilidade intestinal, neurotransmissão, regulação da barreira intestinal e nos processos inflamatórios (FURNESS, 2012; SAVIDGE et al., 2007). Essas células são imunorreativas à proteína fibrilar glial ácida (GFAP) (JESSEN; MIRSKY, 1980) e à proteína S100 β , que está relacionada ao controle dos níveis intracelulares de Ca²⁺ e auxilia na homeostase neuronal (FERRI et al., 1982; NISHIYAMA et al., 2002). Trabalhos têm demonstrado que a glia entérica sofre alterações com a colite ulcerativa experimental (DA SILVA et al., 2015) e com a isquemia e reperfusão intestinal (MENDES et al., 2015, 2019).

1.2 Doenças Inflamatórias Intestinais

As doenças inflamatórias intestinais (DIIs) compreendem a Doença de Crohn (DC) e a Retocolite Ulcerativa (RCU), que são doenças recidivantes caracterizadas por um quadro inflamatório no TGI (SAIRENJI; COLLINS; EVANS, 2017). A DC e RCU constituem problemas de saúde pública, geram estigmas sociais, prejudicam consideravelmente a qualidade de vida dos pacientes, acarretam em despesas elevadas aos serviços de saúde e podem evoluir para complicações como câncer e até mesmo a morte (MALIK, 2015).

O número global de pessoas com DIIs tem aumentado a cada ano. Entre 1990 e 2017, o número de casos de DIIs aumentou de 3,7 milhões para mais de 6,8 milhões, com maior prevalência em mulheres (57%) do que em homens (43%) (GBD, 2020). Curiosamente, países com alto índice sócio demográfico apresentaram maiores taxas de prevalência padronizada por idade, comparado aos países de baixo índice, destacando-se a Europa Ocidental e a América do Norte com as maiores taxas de mortalidade padronizadas por idade em 2017 (GBD, 2020).

Indivíduos de qualquer idade podem ser acometidos pelas DIIs, embora estas doenças possuam um pico de início entre 15 e 30 anos de idade (RUBIN et al., 2019). Os sintomas destas doenças são caracterizados por diarreia, sangramento nas fezes, dores abdominais, urgência de evacuação, perda de peso e até mesmo manifestações extra intestinais como dores articulares (FUMERY et al., 2018). Indivíduos com DII, por vezes apresentam quadros de depressão e ansiedade associados a estas doenças, pois se veem em condições debilitantes, com qualidade de vida e a interação social prejudicadas (BARBERIO et al., 2021).

Embora muitas vezes desafiador, o diagnóstico das DIIs é feito através da clínica do paciente, associada à exames de endoscopia, colonoscopia, exames de imagem, laboratoriais e biópsia das áreas afetadas e, embora possuam sintomas parecidos, a DC e a RCU apresentam diferenças fisiopatológicas (KAISTHA; LEVINE, 2014). A DC pode acometer, normalmente de forma descontínua, qualquer segmento do TGI, com maiores chances de desenvolvimento de fístulas e, microscopicamente, achados como inflamação nas camadas musculares do TGI, ulcerações profundas na mucosa e granulomas inflamatórios estão presentes (WILKINS; JARVIS; PATEL, 2011; XAVIER; PODOLSKY, 2007). Na RCU, o segmento do TGI afetado é limitado ao colo, de forma normalmente contínua, de início no reto podendo-se estender para o colo em distâncias variáveis (FUMERY et al., 2018). Os achados microscópicos da RCU incluem redução do número de células caliciformes, inflamação superficial, presença de úlceras e abscessos limitados à mucosa (GRAHAM; XAVIER, 2020; SARTOR, 2006; XAVIER; PODOLSKY, 2007).

Embora a patogênese das DIIs ainda permaneça incerta, muitos estudos apontam que a desregulação do sistema imune e da microbiota intestinal, juntamente com fatores genéticos possam estar relacionadas ao desenvolvimento destas doenças (ABRAHAM; CHO, 2009; MANICHANH et al., 2012; STANGE; SCHROEDER, 2019). Neste sentido, regiões gênicas que modulam a resposta imune microbiana e a interação hospedeiro-microbiota são chaves importantes para o entendimento das DIIs (HU et al., 2019; MANGAN et al., 2006). Maus hábitos alimentares e o uso de antibióticos também são fatores relacionados ao desenvolvimento destas doenças (ECKBURG; RELMAN, 2007; LOBIONDA et al., 2019).

O tratamento para as DIIs tem por objetivo normalizar o trânsito intestinal, reduzir desconfortos abdominais, diarreia, sangramento nas fezes, promover uma recuperação histológica da mucosa e evitar recidivas (COLOMBEL et al., 2011; TAYLOR; GIBSON, 2017). Para isto, são utilizados medicamentos anti-inflamatórios, analgésicos, imunossupressores, anticorpos monoclonais e, em casos mais graves, cirurgias com remoção e das áreas afetadas (HAZEL; O'CONNOR, 2020; MAGRO et al., 2020; ORDÁS; FEAGAN; SANDBORN, 2011; SHEN et al., 2020).

Ainda que leve, um quadro de DIIs promove uma perda da função da barreira intestinal e uma série de alterações na musculatura lisa, nos neurônios e terminações nervosas do SNE, assim como nos padrões de motilidade e secreção do intestino (FURNESS, 2012). Estas alterações podem persistir mesmo após a resolução da inflamação no intestino (LAKHAN; KIRCHGESSNER, 2010).

Diante desta problemática, muitos estudos com modelos experimentais demonstraram que a inflamação intestinal provoca alterações no número e tamanho dos gânglios, glias e neurônios entéricos. Alterações como degeneração, necrose e apoptose neuronal também foram observadas (DA SILVA et al., 2015, 2017; EVANGELINELLIS et al., 2022; LAKHAN; KIRCHGESSNER, 2010; LINDEN et al., 2005; MAKOWSKA, 2019). Além de mudanças morfológicas, a colite também promove mudanças na expressão de neurotransmissores e de seus receptores, alterando conseqüentemente o código químico dos neurônios (DE FONTGALLAND et al., 2014; LINDEN, 2012).

Neste contexto, há uma busca contínua da comunidade médica/científica por tratamentos, além dos convencionais, para as DIIs. Considerando-se a capacidade da microbiota intestinal de se comunicar com o intestino e até mesmo com demais tecidos e órgãos do organismo (DALILE et al., 2019), temáticas como a modulação da microbiota intestinal, produtos metabólicos microbianos, assim como o uso de prebióticos e probióticos têm sido

pauta de muitos estudos (AKUTKO; STAWARSKI, 2021; TAN et al., 2020; ZHANG et al., 2021).

1.3 Ácidos Graxos de Cadeia Curta

O TGI é populado por diversos tipos de bactérias, fungos, vírus e outros microrganismos (MILANI et al., 2017) que constituem a microbiota intestinal e, em condições fisiológicas, estes microrganismos estão em simbiose com o organismo (ROOKS; GARRETT, 2016). A microbiota intestinal corresponde a cerca de 70% de toda microbiota humana (HO; CHAN; LI, 2015) e abriga mais de 1000 espécies bacterianas no intestino humano (QIN et al., 2010), com cerca de 10^{11} a 10^{12} células bacterianas por grama de conteúdo colônico (DAVE et al., 2012).

Dentre os microrganismos da microbiota intestinal, as bactérias são os mais abundantes, tendo os filos bacterianos *Firmicutes* e *Bacteroidetes* maior prevalência, embora existam diferenças entre os indivíduos e entre diferentes regiões do TGI (JANDHYALA et al., 2015; LOUIS; FLINT, 2009). Fungos, vírus, helmintos e outros microrganismos simbióticos, embora estejam em menores quantidades no TGI quando comparados às bactérias, também contribuem para a homeostase intestinal (BRÜSSOW; CANCHAYA; HARDT, 2004; RAMANAN et al., 2016; REYES et al., 2013; ZUO; NG, 2018).

Sabe-se que a microbiota intestinal oferece uma série de benefícios ao hospedeiro como o fortalecimento da integridade e modulação da barreira intestinal (REUNANEN et al., 2015; TAKIISHI; FENERO; CÂMARA, 2017), proteção contra patógenos através da produção de substâncias antimicrobianas e competição por nutrientes (BAÜMLER; SPERANDIO, 2016; KOMMINENI et al., 2015; ROOKS; GARRETT, 2016), regulação do sistema imune (CORRÊA-OLIVEIRA et al., 2016), captação de energia, fermentação de carboidratos complexos, síntese de vitaminas, estímulo da secreção de hormônios intestinais e muco (JOHANSSON et al., 2015; LEBLANC et al., 2013).

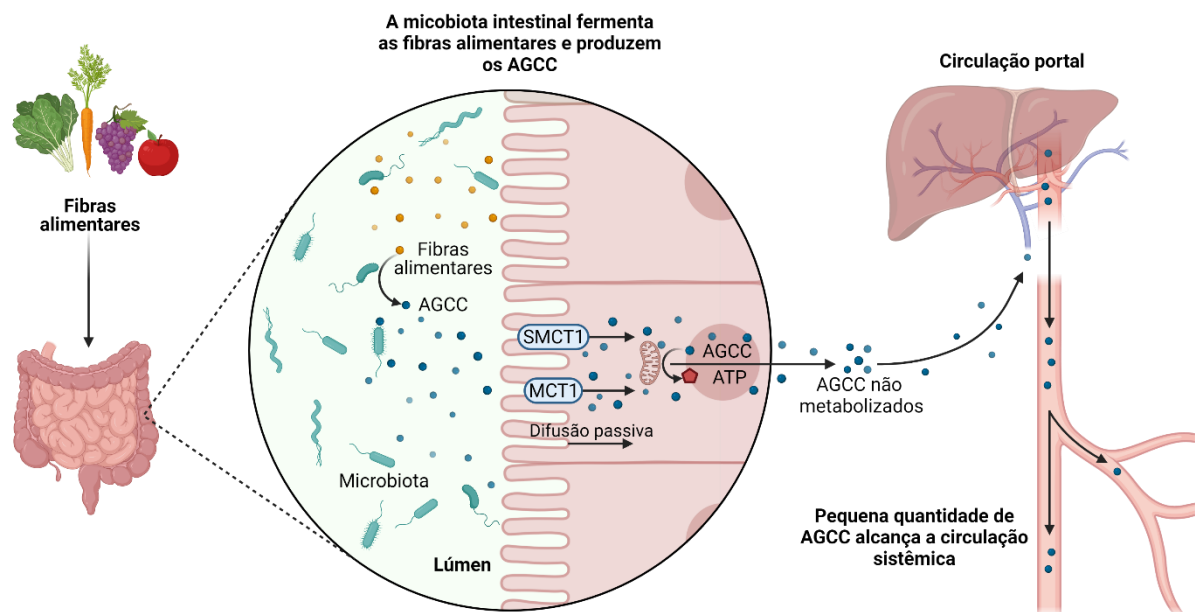
Muitos dos benefícios associados à microbiota intestinal, se devem a seus produtos metabólicos, que são capazes de interagir com o hospedeiro e promover respostas fisiológicas relacionadas a diversas funções. Os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) são metabólitos produzidos por bactérias da microbiota intestinal através da fermentação das fibras alimentares (DALILE et al., 2019; MILLER; WOLIN, 1996). Acetato, propionato e Butirato são AGCC mais abundantes produzidos e possuem um papel benéfico para o intestino (MACFARLANE; MACFARLANE, 2003).

Após produzidos, a maior parte dos AGCC é absorvida pelos colonócitos, principalmente através de transporte ativo pelos transportadores de monocarboxilato 1 (MCT1), transportadores de monocarboxilado sódio-dependente (SMCT1) e difusão passiva (GANAPATHY et al., 2008; HALESTRAP; MEREDITH, 2004; MARTIN et al., 2006; PIERRE; PELLERIN, 2005; SEPPONEN et al., 2007). Após absorvidos, os AGCC são convertidos em ATP, utilizado como fonte energética por estas células (SCHÖNFELD; WOJTCZAK, 2016). O restante dos AGCC não metabolizados, passam pela membrana basolateral e alcançam a circulação portal, servindo de fonte de energia pelos hepatócitos e na síntese de colesterol (BLOEMEN et al., 2009; BOETS et al., 2017). Apenas uma pequena quantidade de AGCC não utilizada pelo fígado atinge, de fato, a circulação sistêmica (BOETS et al., 2015) (Figura 3).

Os AGCC também podem se ligar a receptores de ácidos graxos livres acoplados à proteína G (BROWN et al., 2003) presentes no TGI, SNC e em diversos órgãos e tecidos como coração, rins, baço, pâncreas e tecido adiposo (MASLOWSKI et al., 2009; PRIORI et al., 2015). Os principais receptores de AGCC estudados são o GPR43 e o GPR41, também conhecidos como FFAR2 e FFAR3, respectivamente (DALILE et al., 2019). Estes receptores possuem diferentes afinidades para os diferentes tipos de AGCC e, quando ativados, promovem cascatas de sinalização intracelulares mediadas pela Proteína G (BOLOGNINI et al., 2016; KIMURA et al., 2020).

O GPR43 é expresso principalmente no epitélio colônico, por células L enteroendócrinas, e células do sistema imune (KARAKI et al., 2006; MASLOWSKI et al., 2009). O GPR41 é expresso no colo, rins, vasos sanguíneos, sistema nervoso periférico, e também no SNE (NØHR et al., 2015; PLUZNICK, 2014; TAZOE et al., 2009). No TGI, estes receptores são capazes de induzir a liberação de 5-HT pelas células enterocromafins e promover a secreção de peptídeos como o peptídeo semelhante à glucagon-1 (GLP-1) e o peptídeo YY (PYY), além de alterar as propriedades eletrofisiológicas e os padrões de motilidade do intestino (FUKUMOTO et al., 2003; HAMODEH et al., 2004; KAJI et al., 2018). Além disso, a ativação dos receptores GPR41 e GPR43 aumentam a expressão de proteínas como a mucina e proteínas de junção intercelular, contribuindo para a manutenção da barreira intestinal, proteção contra patógenos e inflamação (LEWIS et al., 2010; PELASEYED et al., 2014; PENG et al., 2009).

Figura 3 - Produção e metabolismo de ácidos graxos de cadeia curta.



Fonte: Adaptado de “Metabolism of SCFAs”, de BioRender.com (2022).

Legenda: Os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) são produzidos pela microbiota intestinal a partir da fermentação de fibras alimentares. Os AGCC são absorvidos pelos colonócitos principalmente através do transportador de monocarboxilato 1 (MCT1), transportador de monocarboxilato dependente de sódio 1 (SMCT1) e difusão passiva. Em níveis intracelulares, os AGCC são metabolizados e convertidos em ATP que servirá como fonte de energia para essas células. Os AGCC não metabolizados atravessam a membrana basolateral e atingem a circulação portal. No fígado, os AGCC são usados na síntese de colesterol e glicose. Apenas uma pequena quantidade de AGCC não utilizados pelo fígado atinge a circulação sistêmica. Adaptado de “Metabolism of SCFAs”, de BioRender.com (2022). Recuperado de <https://app.biorender.com/biorender-templates>.

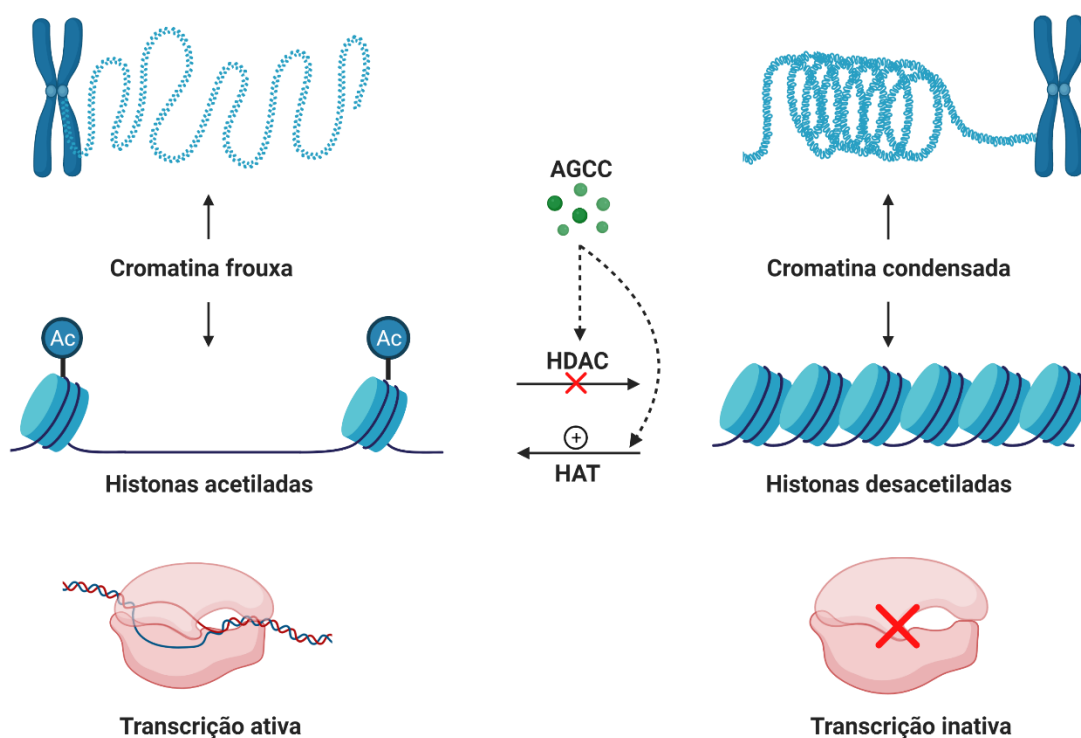
Dentre os AGCC capazes de ativar os receptores GPR41, destaca-se o Butirato devido às suas pronunciadas características anti-inflamatórias, antioxidantes e neuromodulatórias (DALILE et al., 2019; HAMER et al., 2008; VENEGAS et al., 2019). A nível de sistema imune, o tratamento com Butirato promove uma redução de citocinas pró-inflamatórias como IL-8, IL-6, IL-12 e TNF- α e um aumento da produção de citocinas anti-inflamatórias como IL-10 (CORRÊA-OLIVEIRA et al., 2016), reduzindo a ativação de macrófagos, o recrutamento de células inflamatórias e consequentemente a resposta inflamatória no intestino (CHANG et al., 2014; LEE et al., 2017).

Alguns dos efeitos dos AGCC na saúde intestinal estão relacionados com a inibição das enzimas histonas desacetilases. As histonas são proteínas que estão em contato direto com o DNA e são importantes para a organização das duplas fitas. Quando as histonas estão acetiladas,

isto é, com grupamentos acetil, existe uma repulsão entre estas proteínas, fazendo com que a cromatina fique frouxa e as duplas fitas fiquem mais expostas e, portanto, a transcrição gênica está ativa (CAMPOS; REINBERG, 2009; DALILE et al., 2019; MARMORSTEIN; TRIEVEL, 2009). Por outro lado, quando as histonas estão desacetiladas, sem grupamentos acetil, estas proteínas ficam muito próximas umas das outras, fazendo com que a cromatina fique condensada e as duplas fitas de DNA enoveladas, silenciando a transcrição gênica. As enzimas histonas acetilases promovem a acetilação das histonas enquanto as enzimas histonas desacetilases removem grupamentos acetil destas proteínas (GREER; SHI, 2012; MARMORSTEIN; TRIEVEL, 2009). Neste contexto, os AGCC, principalmente o Butirato, inibem as histonas desacetilases e aumentam a atividade das enzimas histonas acetilases (DAVIE, 2003; HAMER et al., 2008; KAZEMI SEFAT et al., 2019; MARKS et al., 2004) (Figura 4).

Nas DIIs, a composição e a diversidade de microrganismos produtores de AGCCs são alteradas, ocasionando em um desequilíbrio da microbiota intestinal, caracterizado por disbiose intestinal (PISANI et al., 2022; SANTANA et al., 2022). Em pacientes com DIIs ocorre uma redução de microrganismos produtores de AGCC, principalmente de Butirato, como *Faecalibacterium prausnitzii* (KOSTIC; XAVIER; GEVERS, 2014), bem como uma redução dos níveis fecais de Acetato, Propionato e Butirato destes pacientes e, conseqüentemente, os efeitos benéficos decorrentes dos AGCC são reduzidos (IMHANN et al., 2018; MARCHESI et al., 2007).

Figura 4 - Mecanismos de modificações das histonas e seus impactos na transcrição gênica.



Fonte: BioRender.com (2022).

Legenda: Histonas são proteínas que desempenham um papel importante na organização da dupla fita de DNA. Quando as histonas contêm grupos acetil (Ac), elas se tornam acetiladas e há uma repulsão entre esses grupos, fazendo com que as se afastem umas das outras, fazendo com que a cromatina fique frouxa e mais acessível, ativando a transcrição. Quando as histonas estão desacetiladas, sem grupos Ac, o DNA fica enovelado, o que torna a cromatina mais condensada e promove o silenciamento gênico. As histonas desacetilases (HDAC) são enzimas que removem grupos Ac das histonas tornando-as desacetiladas. Por sua vez, as histonas acetilases (HAT) são enzimas que inserem grupos Ac nas histonas tornando-as acetiladas. Ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), principalmente Butirato, inibem HDAC e aumentam a atividade HAT, alterando a transcrição gênica e a expressão de proteínas. Criado com BioRender.com.

Estudos relataram que o Butirato também possui efeitos no SNE (LEONEL; ALVAREZ-LEITE, 2012) e é capaz de provocar aumento da atividade colinérgica, redução da atividade nitrérgica, aumento da motilidade intestinal e da resposta contrátil induzida por estímulo elétrico (SORET et al., 2010). Além disso, a presença do receptor GPR41 foi identificada no plexo mioentérico (KAJI et al., 2018). A presença destes receptores também foi observada no plexo submucoso, indicando que os AGCC também podem estar envolvidos no equilíbrio hidroeletrólítico dos enterócitos (NØHR et al., 2015).

Sabe-se que o SNE é capaz de responder a estímulos por meio dos AGCC produzidos pelas bactérias e que há a presença de receptor GPR41 (KAJI et al., 2018). Isto sugere que este

AGCC possa ter um potencial terapêutico no tratamento de doenças intestinais como a colite ulcerativa (CANANI et al., 2011). Entretanto, não se sabe em quais tipos de neurônios entéricos o receptor GPR41 se encontra (HERTATI et al., 2020) e quais são os efeitos deste receptor e dos AGCC nos neurônios entéricos frente à inflamação intestinal (OBATA; PACHNIS, 2016). Neste contexto, justifica-se a necessidade de estudos com a finalidade de elucidar melhor a interação dos AGCC e seus receptores com o SNE frente às DIIs.

2 CONCLUSÕES

- A)** A indução da colite ulcerativa experimental por meio da injeção do TNBS foi realizada com êxito, uma vez que os animais apresentaram manifestações clínicas, macroscópicas e microscópicas características da doença.
- B)** Houve colocalização do Receptor GPR41 com neurônios nNOS-ir e ChAT-ir. Entretanto, aparentemente não houve colocalização do Receptor GPR41 com glias GFAP-ir.
- C)** Os neurônios entéricos foram afetados pela colite ulcerativa experimental, ocasionando na redução do número de neurônios nNOS-ir, ChAT-ir e GPR41-ir. Com relação às glias GFAP-ir houve um aumento do número de glias GFAP-ir. Com o tratamento com o Butirato, houve uma proteção dos neurônios entéricos nNOS-ir, ChAT-ir e GPR41-ir.
- D)** A colite ulcerativa experimental promoveu um aumento da área total e citoplasmática de neurônios nNOS-ir, mas não alterou a área nuclear destes neurônios. Além disso, a injeção de TNBS ocasionou uma redução da área total e citoplasmática de neurônios ChAT-ir, mas não alterou a área nuclear destes neurônios. Com o tratamento com o Butirato, houve uma atenuação das alterações de área dos neurônios entéricos nNOS-ir e ChAT-ir.
- E)** A colite ulcerativa experimental acarretou alterações morfológicas na mucosa, submucosa, redução de células caliciformes, fibras colágenas, vasos sanguíneos e gânglios mioentéricos.
- F)** No grupo TNBS, houve uma redução da CTCF nos neurônios GPR41-ir, nNOS-ir, ChAT-ir e um aumento nas glias GFAP-ir, comparados ao grupo Sham. O tratamento com Butirato acarretou em uma CTCF semelhante ao grupo Sham.
- G)** O tratamento com o Butirato foi capaz de atenuar os efeitos clínicos, assim como a redução de neurônios, alterações de área e alterações morfológicas nos animais com colite ulcerativa experimental.

H) Os resultados encontrados com o tratamento com o Butirato são promissores, sugerindo-se que este AGCC possa ser uma ferramenta terapêutica para as Doenças Inflamatórias Intestinais.

REFERÊNCIAS*

- BANKS, M. R.; FARTHING, M. J.; ROBBERECHT, P.; BURLEIGH, D. E. Antisecretory actions of a novel vasoactive intestinal polypeptide (VIP) antagonist in human and rat small intestine. **British Journal of Pharmacology**, v. 144, n. 7, p. 994–1001, 2005.
- BAÜMLER, A. J.; SPERANDIO, V. Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut. **Nature**, v. 535, n. 7610, p. 85-93, 2016.
- BELL, C. J.; GALL, D. G.; WALLACE, J. L. Disruption of colonic electrolyte transport in experimental colitis. **American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 268, n. 4 31-4, 1995.
- BLOEMEN, J. G.; VENEMA, K.; VAN DE POLL, M. C.; DAMINK, S. W. O.; BUURMAN, W. A.; DEJONG, C. H. Short chain fatty acids exchange across the gut and liver in humans measured at surgery. **Clinical Nutrition**, v. 28, n. 6, p. 657–661, 2009.
- BOETS, E.; GOMAND, S. V.; DEROOVER, L.; PRESTON, T.; VERMEULEN, K.; DE PRETER, V.; HAMER, H. M.; VAN DEN MOOTER, G.; DE VUYST, L.; COURTIN, C. M.; ANNAERT, P.; DELCOUR, J. A.; VERBEKE, K. A. Systemic availability and metabolism of colonic-derived short-chain fatty acids in healthy subjects: a stable isotope study. **Journal of Physiology**, v. 595, n. 2, p. 541–555, 2017.
- BOETS, E.; DEROOVER, L.; HOUBEN, E.; VERMEULEN, K.; GOMAND, S. V.; DELCOUR, J. A.; VERBEKE, K. A. Quantification of in vivo colonic short chain fatty acid production from inulin. **Nutrients**, v. 7, n. 11, p. 8916–8929, 2015.
- BOLOGNINI, D.; TOBIN, A. B.; MILLIGAN, G.; MOSS, C. E. The pharmacology and function of receptors for short-chain fatty acids. **Molecular Pharmacology**, v. 89, n. 3, p. 388–398, 2016.
- BORNSTEIN, J. C.; HENDRIKS, R.; FURNESS, J. B.; TRUSSELL, D. C. Ramifications of the axons of AH-neurons injected with the intracellular marker biocytin in the myenteric plexus of the guinea pig small intestine. **The Journal of Comparative Neurology**, v. 314, n. 3, p. 437–451, 1991.
- BORODY, T. J.; QUIGLEY, E. M. M.; PHILLIPS, S. F.; WIENBECK, M.; TUCKER, R. L.; HADDAD, A.; ZINSMEISTER, A. R. Effects of morphine and atropine on motility and transit in the human ileum. **Gastroenterology**, v. 89, n. 3, p. 562–570, 1985.
- BROOKES, S. J. H.; STEELE, P. A.; COSTA, M. Identification and immunohistochemistry of cholinergic and non-cholinergic circular muscle motor neurons in the guinea-pig small intestine. **Neuroscience**, v. 42, n. 3, p. 863–878, 1991.
- BROOKES, S. J. H. Classes of enteric nerve cells in the guinea-pig small intestine. **Anatomical Record**, v. 262, n. 1, p. 58–70, 2001.
- BROWN, A. J.; GOLDSHOWRTHY, S. M.; BARNES, A. A.; EILERT, M. M.; TCHEANG,
- *De acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT NBR 6023)

- L.; DANIELS, D.; MUIR, A. I.; WIGGLESWORTH, M. J.; KINGHORN, I.; FRASER, N. J... The orphan G protein-coupled receptors GPR41 and GPR43 are activated by propionate and other short chain carboxylic acids. **Journal of Biological Chemistry**, v. 278, n. 13, p. 11312–11319, 2003.
- BRÜSSOW, H.; CANCHAYA, C.; HARDT, W.-D. Phages and the Evolution of Bacterial Pathogens: from Genomic Rearrangements to Lysogenic Conversion. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, v. 68, n. 3, p. 560–602, 2004.
- CAETANO, M. A. F.; CASTELUCCI, P. Role of short chain fatty acids in gut health and possible therapeutic approaches in inflammatory bowel diseases. **World Journal of Clinical Cases**, v. 10, n. 28, p. 9985–10003, 2022.
- CAMPOS, E. I.; REINBERG, D. Histones: Annotating chromatin. **Annual Review of Genetics**, v. 43, p. 559–599, 2009.
- CANANI, R. B.; DI COSTANZO, M.; LEONE, L.; PEDATA, M.; MELI, R.; CALIGNANO, A. Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases. **World Journal of Gastroenterology**, v. 17, n. 12, p. 1519–1528, 2011.
- CARRETTA, M. D.; QUIROGA, J.; LOPEZ, R.; HIDALGO, M. A.; BURGOS, R. A. Participation of Short-Chain Fatty Acids and Their Receptors in Gut Inflammation and Colon Cancer. **Frontiers in Physiology**, v. 12, n. April, p. 1–13, 2021.
- CHANG, P. V.; HAO, L.; OFFERMANN, S.; MEDZHITOV, R. The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 111, n. 6, p. 2247–2252, 2014.
- CHEN, G.; RAN, X.; LI, B.; LI, Y.; HE, D.; HUANG, B.; FU, S.; LIU, J.; WANG, W. Sodium Butyrate Inhibits Inflammation and Maintains Epithelium Barrier Integrity in a TNBS-induced Inflammatory Bowel Disease Mice Model. **EBioMedicine**, v. 30, p. 317–325, 2018.
- COOPER, H. S.; MURTHY, S. N.; SHAH, R. S.; SEDERGRAN, D. J. Clinicopathologic study of dextran sulfate sodium experimental murine colitis. **Laboratory Investigation**, v. 69, n. 2, p. 238–250, 1993.
- CORRÊA-OLIVEIRA, R.; FACHI, J. L.; VIEIRA, A.; SATO, F. T.; VINOLO, M. A. R. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids. **Clinical and Translational Immunology**, v. 5, n. 4, p. 1–8, 2016.
- DA SILVA, M. V.; MAROSTI, A. R.; MENDES, C. E.; PALOMBIT, K.; CASTELUCCI, P. Differential effects of experimental ulcerative colitis on P2X7 receptor expression in enteric neurons. **Histochemistry and Cell Biology**, v. 143, n. 2, p. 171–184, 2015.
- DA SILVA, M. V.; MAROSTI, A. R.; MENDES, C. E.; PALOMBIT, K.; CASTELUCCI, P. Submucosal neurons and enteric glial cells expressing the P2X7 receptor in rat experimental colitis. **Acta Histochemica**, v. 119, n. 5, p. 481–494, 2017.
- DALILE, B.; VAN OUDENHOVE, L.; VERVLIET, B.; VERBEKE, K. The role of short-chain

fatty acids in microbiota–gut–brain communication. **Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology**, v. 16, n. 8, p. 461–478, 2019.

DAVE, M.; HIGGINS, P. D.; MIDDHA, S.; RIOUX, K. P. The human gut microbiome: Current knowledge, challenges, and future directions. **Translational Research**, v. 160, n. 4, p. 246–257, 2012.

DAVIE, J. R. Nutritional Proteomics in Cancer Prevention Inhibition of Histone Deacetylase Activity. **J. Nutr**, v. 133, p. 2485–2493, 2003.

DE FONTGALLAND, D.; BROOKES, S. J.; GIBBINS, I.; SIA, T. C.; WATTCHOW, D. A. The neurochemical changes in the innervation of human colonic mesenteric and submucosal blood vessels in Ulcerative colitis and Crohn's disease. **Neurogastroenterology & Motility**, v. 26, n. 5, p. 731–744, 2014.

DONG, Z.; SAIKUMAR, P.; WEINBERG, J. M.; VENKATACHALAM, M. A. Calcium in cell injury and death. **Annual Review of Pathology**, v. 1, p. 405–434, 2006.

zi

ERDOGAN, B.; ISIKSOY, S.; DUNDAR, E.; PASAOGLU, O.; BAL, C. The effects of sodium phosphate and polyethylene glycol-electrolyte bowel preparation solutions on 2, 4, 6-trinitrobenzenesulfonic acid-induced colitis in the rat. **Experimental and Toxicologic Pathology**, v. 55, n. 2-3, p. 213-220, 2003.

EVANGELINELLIS, M. M.; SOUZA, R. F.; MENDES, C. E.; CASTELUCCI, P. Effects of a P2X7 receptor antagonist on myenteric neurons in the distal colon of an experimental rat model of ulcerative colitis. **Histochemistry and Cell Biology**, v. 157, n. 1, p. 65–81, 2022.

FABIA, R.; AR'RAJAB, A.; JOHANSSON, M. L.; WILLEN, R.; ANDERSSON, R.; MOLIN, G.; BENGMARK, S. The effect of exogenous administration of lactobacillus reuteri r2LC and oat fiber on acetic acid-induced colitis in the rat. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v. 28, n. 2, p. 155–162, 1993.

FACCHIN, S.; VITULO, N.; CALGARO, M.; BUDA, A.; ROMUALDI, C.; POHL, D.; PERINI B.; LORENZON G.; MARINELLI C.; D'INCÀ R.; STURNIOLO G. C.; SAVARINO, E. V. Microbiota changes induced by microencapsulated sodium butyrate in patients with inflammatory bowel disease. **Neurogastroenterology & Motility**, v. 32, n. 10, p. e13914, 2020.

FERRI, G. L.; PROBERT, L.; COCCHIA, D.; MICHETTI, F.; MARANGOS, P. J.; POLAK, J. M. Evidence for the presence of S-100 protein in the glial component of the human enteric nervous system. **Nature**, v. 297, n. 5865, p. 409–410, 1982.

FUKUMOTO, S.; TATEWAKI, M.; YAMADA, T.; FUJIMIYA, M.; MANTYH, C.; VOSS, M.; EUBANKS, S.; HARRIS, M.; PAPPAS, T. N.; TAKAHASHI, T. Short-chain fatty acids stimulate colonic transit via intraluminal 5-HT release in rats. **American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology**, v. 284, n. 5 53-5, 2003.

FUMERY, M.; SINGH, S.; DULAI, P. S.; GOWER-ROUSSEAU, C.; PEYRIN-BIROULET, L.; SANDBORN, W. J. Natural History of Adult Ulcerative Colitis in Population-based Cohorts: A Systematic Review. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 16, n. 3, p.

343-356, 2018.

FURNESS, J. B. Types of neurons in the enteric nervous system. **Journal of the Autonomic Nervous System**, v. 81, n. 1–3, p. 87–96, 2000.

FURNESS, J. B.; COSTA, M.; KEAST, J. R. Choline acetyltransferase- and peptide immunoreactivity of submucous neurons in the small intestine of the guinea-pig. **Cell and Tissue Research**, v. 237, n. 2, p. 329–336, 1984.

FURNESS, J. B.; JOHNSON, P. J.; POMPOLO, S.; BORNSTEIN, J. C. Evidence that enteric motility reflexes can be initiated through entirely intrinsic mechanisms in the guinea-pig small intestine. **Neurogastroenterology & Motility**, v. 7, n. 2, p. 89–96, 1995.

FURNESS, J. B. The enteric nervous system and neurogastroenterology. **Nature reviews Gastroenterology & hepatology**, v. 9, n. 5, p. 286-294, 2012.

FURNESS, J. B.; JONES, C.; NURGALI, K.; CLERC, N. Intrinsic primary afferent neurons and nerve circuits within the intestine. **Progress in Neurobiology**, v. 72, n. 2, p. 143-164, 2004.

FURNESS, J. B. **The enteric nervous system**. 1. ed. Malden, Massachusetts, USA: Blackwell Publishing Ltd, 2006.

GALLIGAN, J. J.; FURNESS, J. B.; COSTA, M. Effects of cholinergic blockade, adrenergic blockade and sympathetic denervation on gastrointestinal myoelectric activity in guinea pig. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 238, n. 3, 1986.

GANAPATHY, V.; THANGARAJU, M.; GOPAL, E.; MARTIN, P. M.; ITAGAKI, S.; MIYAUCHI, S.; PRASAD, P. D. Sodium-coupled monocarboxylate transporters in normal tissues and in cancer. **AAPS Journal**, v. 10, n. 1, p. 193–199, 2008.

GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **The Lancet: Gastroenterology & Hepatology**, v. 5, n. 1, p. 17-30, 2020.

GREER, E. L.; SHI, Y. Histone methylation: A dynamic mark in health, disease and inheritance. **Nature Reviews Genetics**, v. 13, n. 5, p. 343–357, 2012.

HALESTRAP, A. P.; MEREDITH, D. The SLC16 gene family - From monocarboxylate transporters (MCTs) to aromatic amino acid transporters and beyond. **Pflugers Archiv European Journal of Physiology**, v. 447, n. 5, p. 619–628, 2004.

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

HAMODEH, S. A.; REHN, M.; HASCHKE, G.; DIENER, M. Mechanism of butyrate-induced hyperpolarization of cultured rat myenteric neurones. **Neurogastroenterology and Motility**, v. 16, n. 5, p. 597–604, 2004.

HERTATI, A.; HAYASHI, S.; OGATA, H.; MIYATA, K.; KATO, R.; YAMAMOTO, T;

KADOWAKI, M. Morphological elucidation of short-chain fatty acid receptor GPR41-positive enteric sensory neurons in the colon of mice with dextran sulfate sodium-induced colitis. **Heliyon**, v. 6, n. 12, p. e05647, 2020.

HO, J. T. K.; CHAN, G. C. F.; LI, J. C. B. Systemic effects of gut microbiota and its relationship with disease and modulation. **BMC Immunology**, v. 16, n. 1, p. 1–6, 2015.

HOFFMANN, M.; SCHWETASSEK, U.; SEYDEL, A.; WEBER, K.; FALK, W.; HAUSCHILDT, S.; LEHMANN, J. A refined and translationally relevant model of chronic DSS colitis in BALB/c mice. **Laboratory Animals**, v. 52, n. 3, p. 240–252, 2018.

HOLZER, P.; HOLZER-PETSCHKE, U.. Tachykinins in the gut. Part I. Expression, release and motor function. **Pharmacology & therapeutics**, v. 73, n. 3, p. 173-217, 1997.

IMHANN, F.; VILA, A. V.; BONDER, M. J.; FU, J.; GEVERS, D.; VISSCHEDIJK, M. C.; SPEKHORST L. M.;...WEERSMA, R. K. Interplay of host genetics and gut microbiota underlying the onset and clinical presentation of inflammatory bowel disease. **Gut**, v. 67, n. 1, p. 108–119, 2018.

JANDHYALA, S. M.;TALUKDAR, R.;. SUBRAMANYAM, C.; VUYURU, H.; SASIKALA, M.; REDDY, D. N. Role of the normal gut microbiota. **World Journal of Gastroenterology**, v. 21, n. 29, p. 8836–8847, 2015.

JESSEN, K. R.; MIRSKY, R. Glial cells in the enteric nervous system contain glial fibrillary acidic protein. **Nature**, v. 286, n. 5774, p. 736–737, 1980.

JOHANSSON, M. E. V.; JAKOBSSON, H. E.; HOLMEN-LARSSON, J.; SCHUTTE, A.; ERMUND, A.; RODRIGUEZ-PINEIRO, A. M.; ARIKE, L.; WISING, C.; SVENSSON, F.; BACKHED, F.; HANSSON, G. C. Normalization of host intestinal mucus layers requires long-term microbial colonization. **Cell Host and Microbe**, v. 18, n. 5, p. 582–592, 2015.

KAJI, I.; IWANAGA, T.;, WATANABE, M.; GUTH, P. H.; ENGEL, E.; KAUNITZ, J. D.; AKIBA, Y. SCFA transport in rat duodenum. **American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 308, n. 3, p. G188–G197, 2015.

KAJI, I.; AKIBA, Y.; FURUYAMA, T.; ADELSON, D. W.; IWAMOTO, K.; WATANABE, M.; KUWAHARA, A.; KAUNITZ, J. D. Free fatty acid receptor 3 activation suppresses neurogenic motility in rat proximal colon. **Neurogastroenterology & Motility**, v. 30, n. 1, p. e13157, 2018.

KARAKI, S. I.; MITSUI, R.; HAYASHI, H.; KATO, I.; SUGIYA, H.; IWANAGA, T.; FURNESS, J. B.; KUWAHARA, A. Short-chain fatty acid receptor, GPR43, is expressed by enteroendocrine cells and mucosal mast cells in rat intestine. **Cell and Tissue Research**, v. 324, n. 3, p. 353–360, 2006.

KAZEMI SEFAT, N. A.; MOHAMMADI, M. M.; HADJATI, J.; TALEBI, S.; AJAMI, M.; DANESHVAR, H. Sodium Butyrate as a Histone Deacetylase Inhibitor Affects Toll-Like Receptor 4 Expression in Colorectal Cancer Cell Lines. **Immunological Investigations**, v. 48, n. 7, p. 759–769, 2019.

KIMURA, I.; ICHIMURA, A.; OHUE-KITANO, R.; IGARASHI, M. Free fatty acid receptors in health and disease. **Physiological Reviews**, v. 100, n. 1, p. 171–210, 2020.

KOMMINENI, S.; BRETL, D. J.; LAM, V.; CHAKRABORTY, R.; HAYWARD, M.; SIMPSON, P.; CAO, Y.; BOUSOUNIS, P.; KISTICH, C. J.; SALZMAN, N. H. Bacteriocin production augments niche competition by enterococci in the mammalian gastrointestinal tract. **Nature**, v. 526, n. 7575, p. 719–722, 2015.

KOSTIC, A. D.; XAVIER, R. J.; GEVERS, D. The microbiome in inflammatory bowel disease: Current status and the future ahead. **Gastroenterology**, v. 146, n. 6, p. 1489–1499, 2014.

KUNZE, W. A. A.; FURNESS, J. B. THE ENTERIC NERVOUS SYSTEM AND REGULATION OF INTESTINAL MOTILITY. **Annual Review of Physiology**, v. 61, n. 1, p. 117–142, 1999.

LAKHAN, S. E.; KIRCHGESSNER, A. Neuroinflammation in inflammatory bowel disease. **Journal of neuroinflammation**, v. 7, n. 1, p. 1-12, 2010.

LE POUL, E.; LOISON, C.; STRUYF, S.; SPRINGAEL, J. Y.; LANNOY, V.; DOCOBECQ, M.; BREZILLON, S.; DUPRIEZ, V.; VASSART, G.; DAMME, J. V.; PARMENTIER M.; DETHEUX, M. Functional characterization of human receptors for short chain fatty acids and their role in polymorphonuclear cell activation. **Journal of Biological Chemistry**, v. 278, n. 28, p. 25481–25489, 2003.

LEBLANC, J. G.; MILANI, C.; DE GIORI, G. S.; SESMA, F.; VAN SINDEREN, D.; VENTURA, M. Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. **Current Opinion in Biotechnology**, v. 24, n. 2, p. 160-168, 2013.

LEE, C.; KIM, B. G.; KIM, J. H.; CHUN, J.; IM, J. P.; KIM, J. S. Sodium butyrate inhibits the NF-kappa B signaling pathway and histone deacetylation, and attenuates experimental colitis in an IL-10 independent manner. **International Immunopharmacology**, v. 51, p. 47–56, 2017.

LEONEL, Alda J.; ALVAREZ-LEITE, Jacqueline I. Butyrate: implications for intestinal function. **Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care**, v. 15, n. 5, p. 474-479, 2012.

LEWIS, K.; LUTGENDORFF, F.; PHAN, V.; SÖDERHOLM, J. D.; SHERMAN, P. M.; MCKAY, D. M. Enhanced translocation of bacteria across metabolically stressed epithelia is reduced by butyrate†. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 16, n. 7, p. 1138–1148, 2010.

LINDEN, D. R.; COUVRETTE, J. M.; CIOLINO, A.; MCQUOID, C.; BLASZYK, H.; SHARKEY, K. A.; MAWE, G. M. Indiscriminate loss of myenteric neurones in the TNBS-inflamed guinea-pig distal colon. **Neurogastroenterology and Motility**, v. 17, n. 5, p. 751–760, 2005.

LINDEN, D. R. Colitis is associated with a loss of intestinofugal neurons. **American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 303, n. 10, p. G1096, 15 nov. 2012.

LIPPI, A.; SANTICIOLI, P.; CRISCUOLI, M.; MAGGI, C. A. Depolarization evoked co-release of tachykinins from enteric nerves in the guinea-pig proximal colon. **Naunyn-**

Schmiedeberg's Archives of Pharmacology, v. 357, n. 3, p. 245–251, 1998.

LOUIS, P.; FLINT, H. J. Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine. **FEMS Microbiology Letters**, v. 294, n. 1, p. 1–8, 2009.

MACFARLANE, S.; MACFARLANE, G. T. Regulation of short-chain fatty acid production. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 62, n. 1, p. 67–72, 2003.

MACHADO, F. A. **Papel do receptor P2X7 nos neurônios entéricos e nas células gliais entéricas na colite ulcerativa experimental**. 2019. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.

MAGALHÃES, H. I. R.; CASTELUCCI, P. Enteric nervous system and inflammatory bowel diseases: Correlated impacts and therapeutic approaches through the P2X7 receptor. **World Journal of Gastroenterology**, v. 27, n. 46, p. 7909–7924, 2021.

MAKOWSKA, K. Changes in The Expression of Somatostatin (SOM) In Nerve Fibers of Gastrointestinal Mucosa in Dogs with Inflammatory Bowel Disease (IBD). **Med. Case Rep**, v. 5, n. 1, p. 90, 2019.

MALIK, T. A. Inflammatory bowel disease: historical perspective, epidemiology, and risk factors. **Surgical Clinics**, v. 95, n. 6, p. 1105-1122, 2015.

MARCHESI, J. R.; HOLMES, E.; KHAN, F.; KOCHHAR, S.; SCANLAN, P.; SHANAHAN, F.; WILSON, I. D.; WANG, Y. Rapid and noninvasive metabonomic characterization of inflammatory bowel disease. **Journal of Proteome Research**, v. 6, n. 2, p. 546–551, 2007.

MARKS, P. A.; RICHON, V. M.; MILLER, T.; KELLY, W. K. Histone deacetylase inhibitors. **Advances in Cancer Research**, v. 91, p. 137–168, 2004.

MARMORSTEIN, R.; TRIEVEL, R. C. Histone modifying enzymes: Structures, mechanisms, and specificities. **Biochimica et Biophysica Acta - Gene Regulatory Mechanisms**, v. 1789, n. 1, p. 58–68, 2009.

MARTIN, P. M.; GOPAL, E.; ANANTH, S.; ZHUANG, L.; ITAGAKI, S.; PRASAD, B. M.; SMITH, S. B.; PRASAD, P. D.; GANAPATHY, V. Identity of SMCT1 (SLC5A8) as a neuron-specific Na⁺-coupled transporter for active uptake of L-lactate and ketone bodies in the brain. **Journal of Neurochemistry**, v. 98, n. 1, p. 279–288, 2006.

MASLOWSKI, K. M.; VIEIRA, A. T.; NG, A.; KRANICH, J.; SIERRO, F.; YU, D.; SCHILTER, H. C.; ROLPH, M. S.; MACKAY, F.; ARTIR, D et al. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. **Nature**, v. 461, n. 7268, p. 1282–1286, 29 out. 2009.

MENDES, C. E.; PALOMBIT, K.; VIEIRA, C.; SILVA, I.; CORREIA-DE-SÁ, P.; CASTELUCCI, P. The Effect of Ischemia and Reperfusion on Enteric Glial Cells and Contractile Activity in the Ileum. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 60, n. 9, p. 2677–2689, 2015.

MENDES, C. E.; PALOMBIT, K.; TAVARES-DE-LIMA, W.; CASTELUCCI, P. Enteric glial cells immunoreactive for P2X7 receptor are affected in the ileum following ischemia and reperfusion. **Acta Histochemica**, v. 121, n. 6, p. 665–679, 2019.

MIAO, W.; WY, X.; WANG, K.; WANG, W., WANG, Y., LI, Z.; LIU, J.; LI, L.; PENG, L. Sodium butyrate promotes reassembly of tight junctions in Caco-2 monolayers involving inhibition of MLCK/MLC2 pathway and phosphorylation of PKC β 2. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 17, n. 10, p. 1–12, 2016.

MILANI, C.; DURANTI, S.; BOTTACINI, F.; CASEY, F.; TURRONI, F.; MAHONY, J.; BELZER, C.; PALACIO, S. D.; MONTES, S. A.; MANCABELLI, L, et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, v. 81, n. 4, 2017.

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

MONRO, R. L.; BERTRAND, P. P.; BORNSTEIN, J. C. ATP and 5-HT are the principal neurotransmitters in the descending excitatory reflex pathway of the guinea-pig ileum. **Neurogastroenterology and Motility**, v. 14, n. 3, p. 255–264, 2002.

NIELSEN, D. S. G.; JENSEN, B. B.; THEIL, P. K., NIELSEN; T. S.; KNUDSEN, K. E. B.; PURUP, S. Effect of butyrate and fermentation products on epithelial integrity in a mucus-secreting human colon cell line. **Journal of Functional Foods**, v. 40, n. October 2017, p. 9–17, 2018.

NISHIYAMA, H.; KNÖPFEL, T.; ENDO, S.; ITOHARA, S. Glial protein S100B modulates long-term neuronal synaptic plasticity. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 99, n. 6, p. 4037–4042, 2002.

NØHR, M. K.; EGEROD, K. L.; CHRISTIANSEN, S. H.; GILLE, A.; OFFERMANN, S.; SCHWARTZ, T. W.; MØLLER, M. Expression of the short chain fatty acid receptor GPR41/FFAR3 in autonomic and somatic sensory ganglia. **Neuroscience**, v. 290, p. 126–137, 2015.

NOOH, H. Z.; NOUR-ELDIEN, N. M. The dual anti-inflammatory and antioxidant activities of natural honey promote cell proliferation and neural regeneration in a rat model of colitis. **Acta Histochemica**, v. 118, n. 6, p. 588–595, 2016.

OBATA, Y.; PACHNIS, V. The effect of microbiota and the immune system on the development and organization of the enteric nervous system. **Gastroenterology**, v. 151, n. 5, p. 836-844, 2016.

PELASEYED, T.; BERGSTROM, J. H.; GUSTAFSSON, J. K.; ERMUND, A.; BIRCHENOUGH, G. M. H.; SCHUTTE, A.; VAN DER POST, S.; SVENSSON, F.; RODRIGUEZ-PINEIRO, A. M. et al. The mucus and mucins of the goblet cells and enterocytes provide the first defense line of the gastrointestinal tract and interact with the immune system. **Immunological reviews**, v. 260, n. 1, p. 8-20, 2014.

PENG, L.; LI, Z. R.; GREEN, R. S.; HOLZMAN, I. R.; LIN, J. Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly via activation of AMP-activated protein kinase in Caco-2 cell monolayers. **Journal of Nutrition**, v. 139, n. 9, p. 1619–1625, 2009.

PIERRE, K.; PELLERIN, L. Monocarboxylate transporters in the central nervous system: Distribution, regulation and function. **Journal of Neurochemistry**, v. 94, n. 1, p. 1–14, 2005.

PISANI, A.; RAUSCH, P.; BANG, C.; ELLUL, S.; TABONE, T.; CORDINA, M.; ZAHRA, G. Dysbiosis in the Gut Microbiota in Patients with Inflammatory. **Microbiology Spectrum**, v. 10, n. 3, 2022.

PLUZNICK, J. A novel SCFA receptor, the microbiota, and blood pressure regulation. **Gut Microbes**, v. 5, n. 2, p. 202–207, 20 mar. 2014.

POMPOLO, S.; FURNESS, J. B. Quantitative analysis of inputs to somatostatin-immunoreactive descending interneurons in the myenteric plexus of the guinea-pig small intestine. **Cell and Tissue Research**, v. 294, n. 2, p. 219–226, 1998.

PORTBURY, A. L.; POMPOLO, S.; FURNESS, J. B.; STEBBING, M. J.; KUNZE, W. A.; BORNSTEIN, J. C.; HUGHES, S. Cholinergic, somatostatin-immunoreactive interneurons in the guinea pig intestine: Morphology, ultrastructure, connections and projections. **Journal of Anatomy**, v. 187, n. 2, p. 303–321, 1995.

PRIORI, D.; COLOMBO, M.; CLAVENZANI, P.; JANSMAN, A. J.; LALLÈS, J. P.; TREVISI, P.; BOSI, P. The olfactory receptor OR51E1 is present along the gastrointestinal tract of pigs, co-localizes with enteroendocrine cells and is modulated by intestinal microbiota. **PLoS ONE**, v. 10, n. 6, p. 1–17, 2015.

QIN, J.; LI, R.; RAES, J.; ARUMUGAM, M.; BURGDORF, K. S.; MANICHANH, C.; NIELSEN, T.; PONS, N.; LEVENEZ, F.; YAMADA, T. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. **Nature**, v. 464, n. 7285, p. 59–65, 2010.

RAMANAN, D.; BOWCUTT, R.; LEE, S. C.; TANG, M. S.; KURTZ, Z. D.; DING, Y.; HONDA, K.; GAUSE, W. C.; BLASER, M. J.; BONNEAU, R. A. et al. Helminth infection promotes colonization resistance via type 2 immunity. **Science**, v. 352, n. 6285, p. 608–612, 2016.

REUNANEN, J.; KAINULAINEN, V.; HUUSKONEN, L.; OTTMAN, N.; BELZER, C.; HUHTINEN, H.; DE VOS W. M.; SATOKARI, R. Akkermansia muciniphila adheres to enterocytes and strengthens the integrity of the epithelial cell layer. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 81, n. 11, p. 3655–3662, 2015.

REYES, A.; WU, M.; MCNULTY, N. P.; ROHWER, F. L.; GORDON, J. I. Gnotobiotic mouse model of phage-bacterial host dynamics in the human gut. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 110, n. 50, p. 20236–20241, 2013.

RIVERA, L. R.; POOLE, D. P.; FURNESS, J. B. The involvement of nitric oxide synthase neurons in enteric neuropathies. **Neurogastroenterology and Motility**, v. 23, n. 11, p. 980–988, 2011.

ROOKS, M. G.; GARRETT, W. S. Gut microbiota, metabolites and host immunity. **Nature**

reviews immunology, v. 16, n. 6, p. 341-352, 2016.

SAIRENJI, T.; COLLINS, K. L.; EVANS, D. V. An update on inflammatory bowel disease. **Primary Care: Clinics in Office Practice**, v. 44, n. 4, p. 673-692, 2017.

SANTANA, P. T.; ROSAS, S. L. B.; RIBEIRO, B. E.; MARINHO, Y.; DE SOUZA, H. S. P. Dysbiosis in Inflammatory Bowel Disease: Pathogenic Role and Potential Therapeutic Targets. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 7, 2022.

SAVIDGE, T. C.; NEWMAN, P.; POTHOUKAKIS, C.; RUHL, A.; NEUNLIST, M.; BOURREILLE, A.; HURST, R.; SOFRONIEW, M. V. Enteric Glia Regulate Intestinal Barrier Function and Inflammation Via Release of S-Nitrosoglutathione. **Gastroenterology**, v. 132, n. 4, p. 1344–1358, 2007.

SCHÖNFELD, P.; WOJTCZAK, L. Short- and medium-chain fatty acids in energy metabolism: The cellular perspective. **Journal of Lipid Research**, v. 57, n. 6, p. 943–954, 2016.

SEPPONEN, K.; RUUSUNEN, M.; PAKKANEN, J. A.; POSO, A. R. Expression of CD147 and monocarboxylate transporters MCT1, MCT2 and MCT4 in porcine small intestine and colon. **Veterinary Journal**, v. 174, n. 1, p. 122–128, 2007.

SEYEDIAN, S. S.; NOKHOSTIN, F.; MALAMIR, M. D. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. **Journal of medicine and life**, v. 12, n. 2, p. 113–122, 2019.

SILVA, J. P. B.; NAVEGANTES-LIMA, K. C.; OLIVEIRA, A. L. B.; RODRIGUES, D. V. S.; GASPAR, S. L. F.; MONTEIRO, V. V. S.; MOURA, D. P.; MONTEIRO, M. C. Protective Mechanisms of Butyrate on Inflammatory Bowel Disease. **Current Pharmaceutical Design**, v. 24, n. 35, p. 4154–4166, 2018.

SIMEOLI, R.; MATTACE RASO, G.; PIROZZI, C.; LAMA, A.; SANTORO, A.; RUSSO, R.; MONTERO-MELENDEZ T.; CANANI R. B.; CALIGNANO A.; PERRETTI M.; MELI R. An orally administered butyrate-releasing derivative reduces neutrophil recruitment and inflammation in dextran sulphate sodium-induced murine colitis. **British journal of pharmacology**, v. 174, n. 11, p. 1484-1496, 2017.

SONG, Z. M.; BROOKES, S. J. H.; COSTA, M. All calbindin-immunoreactive myenteric neurons project to the mucosa of the guinea-pig small intestine. **Neuroscience Letters**, v. 180, n. 2, p. 219–222, 1994.

SORET, R.; CHEVALIER, J.; DE COPPET, P.; POUPEAU, G.; DERKINDEREN, P.; SEGAIN, J. P.; NEUNLIST, M. Short-Chain Fatty Acids Regulate the Enteric Neurons and Control Gastrointestinal Motility in Rats. **Gastroenterology**, v. 138, n. 5, 2010

SOUZA, R. F. **Estudo do efeito do anti-TNF α nos neurônios entéricos e células gliais entéricas de camundongos na colite ulcerativa experimental**. 2021. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

STAVELY, R.; ABALO, R.; NURGALI, K. Targeting Enteric Neurons and Plexitis for the

Management of Inflammatory Bowel Disease. **Current Drug Targets**, v. 21, n. 14, p. 1428–1439, 2020.

TAKIISHI, T.; FENERO, C. I. M.; CÂMARA, N. O. S. Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses throughout life. **Tissue Barriers**, v. 5, n. 4, p. 1–12, 2017.

TAZOE, H.; OTOMO, Y.; KARAKI, S. I.; KATO, I.; FUKAMI, Y.; TERASAKI, M.; KUWAHARA, A. Expression of short-chain fatty acid receptor GPR41 in the human colon. **Biomedical Research**, v. 30, n. 3, p. 149–156, 2009.

TEDELIND, S.; WESTBERG, F.; KJERRULF, M.; VIDAL, A. Anti-inflammatory properties of the short-chain fatty acids acetate and propionate: A study with relevance to inflammatory bowel disease. **World Journal of Gastroenterology**, v. 13, n. 20, p. 2826–2832, 2007.

VAN DER SLUIS, M.; DE KONING, B. A.; DE BRUIJN, A. C.; VELCICH, A.; MEIJERINK, J. P.; VAN GOUDOEVER, J. B.; BÜLLER H. A.; DEKKER J.; SEUNINGEN I. V.; RENES I. B.; EINERHAND, A. W. Muc2-Deficient Mice Spontaneously Develop Colitis, Indicating That MUC2 Is Critical for Colonic Protection. **Gastroenterology**, v. 131, n. 1, p. 117–129, 2006.

VANDEN BERGHE, P.; TACK, J.; ANDRIOLI, A.; MISSIAEN, L.; JANSSENS, J. Receptor-induced Ca²⁺ signaling in cultured myenteric neurons. **American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 278, n. 6 41-6, p. 905–914, 2000.

VENEGAS, D. P.; DE LA FUENTE, M. K.; LANDSKRON, G.; GONZÁLEZ, M. J.; QUERA, R.; DIJKSTRA, G.; HARMSSEN, H. J. M.; FABER, K. N.; HERMOSO, M. A. Short chain fatty acids (SCFAs)-mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases. **Frontiers in Immunology**, v. 10, p. 277, 2019.

VON BOYEN, G. B. T.; STEINJAMP, M.; REINSHAGEN, M.; SCHAFER, K. H.; ADLER, G.; KIRSCH, J. Proinflammatory cytokines increase glial fibrillary acidic protein expression in enteric glia. **Gut**, v. 53, n. 2, p. 222–228, 2004.

VON BOYEN, G. B. T.; SCHULTE, N.; PFLUGER, C.; SPANIOL, U.; HARTMANN, C.; STEINKAMP, M. Distribution of enteric glia and GDNF during gut inflammation. **BMC Gastroenterology**, v. 11, p. 2–8, 2011.

YAKOVLEV, A.; FADEN, A. I. Mechanisms of Neural Cell Death: Implications for Development of Neuroprotective Treatment Strategies. **NeuroRx**, v. 1, n. 1, p. 5–16, 2004.

YOUNG, H. M.; FURNESS, J. B.; POVEY, J. M. Analysis of connections between nitric oxide synthase neurons in the myenteric plexus of the guinea-pig small intestine. **Journal of Neurocytology**, v. 24, n. 4, p. 257–263, 1995.

ZHANG, M.; ZHOU, Q.; DORFMAN, R. G.; HUANG, X.; FAN, T.; ZHANG, H.; ZHANG, J.; YU, C. Butyrate inhibits interleukin-17 and generates Tregs to ameliorate colorectal colitis in rats. **BMC Gastroenterology**, v. 16, n. 1, p. 84, 2016.

ZHENG, L.; KELLY, C. J.; BATTISTA, K. D.; SCHAEFER, R.; LANIS, J. M.; ALEXEEV, E. E.; WANG, R. X.; ONYIAH, J. C.; KOMINSKY, D. J.; COLGAN, S. P. Microbial-Derived

Butyrate Promotes Epithelial Barrier Function through IL-10 Receptor–Dependent Repression of Claudin-2. **The Journal of Immunology**, v. 199, n. 8, p. 2976–2984, 2017.

ZUO, T.; NG, S. C. The Gut Microbiota in the Pathogenesis and Therapeutics of Inflammatory bowel disease. **Frontiers in Microbiology**, v. 9, n. SEP, p. 1–13, 2018.