

## PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA DE MICRO-ORGANISMOS PROBIÓTICOS COM ATIVIDADE IMUNOMODULADORA

Gustavo Barbosa Vieira Cruz<sup>1</sup>; Valério Monteiro Neto<sup>2</sup>; Wellyson da Cunha Araújo Firmo<sup>1</sup>; Helmara Diniz Costa<sup>1</sup>; Hermínio Benitez Rabello Mendes<sup>1</sup>; Luana Fontoura Gostinski<sup>1</sup>; Gilvanda Silva Nunes<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal do Maranhão, UFMA, São Luís, MA, Brasil. (ustavofacam@gmail.com)

<sup>2</sup>Universidade Ceuma, CEUMA, São Luís, MA, Brasil.

Rec.: 21.07.2014. Ace.:09.10.2015

### RESUMO

O uso de bactérias probióticas foi recentemente considerado como uma possibilidade para prevenção contra a instalação ou atenuação de processos infecciosos, principalmente empregando as espécies pertencentes aos gêneros *Lactobacillus* que predominam na microbiota gastrointestinal. Tais bactérias têm papel importante na imunomodulação do sistema imune, provavelmente pela ativação de células dendríticas e de células T regulatórias. A presente prospecção tem a finalidade de traçar um panorama a partir de patentes, artigos, teses e dissertações que utilizam como base biotecnológica probióticos *Lactobacillus* com atividade imunomoduladora.

Palavras chave: Probióticos. *Lactobacillus*. Imunomodulação.

### ABSTRACT

The use of probiotic bacteria has recently been considered as a possibility for prevention or attenuation installation of infectious processes, mainly employing the species belonging to the genera *Lactobacillus* predominate in the gastrointestinal microbiota. These bacteria play an important role in immunomodulation of the immune system, probably by activating dendritic cells and regulatory T cells. This survey aims to give an overview from patents, articles, theses and dissertations that use as probiotics *Lactobacillus* based biotechnology with immunomodulatory activity.

Keywords: Probiotic. *Lactobacillus*. Immunomodulation.

Área Tecnológica: Microbiologia; Imunologia.

## INTRODUÇÃO

A microbiota do trato gastrointestinal é um sistema complexo de micro-organismos que apresenta uma grande influência na saúde humana, sendo conhecida por contribuir para a maturação do intestino, nutrição do hospedeiro, resistência a patógenos e manutenção da saúde do hospedeiro (STECHEER; HARDT, 2008). Estudos *in vitro* e *in vivo* têm demonstrado que o ecossistema bacteriano intestinal normal representa uma barreira extremamente efetiva em oposição a micro-organismos patogênicos e oportunistas (FULLER, 1989; EMAMI et al., 2009; TLASKALOVA-HOGENOVA et al., 2011). A compreensão acerca das funções da microbiota intestinal e o uso de alguns micro-organismos para promoção da saúde humana têm apresentado avanços significativos. O emprego desses micro-organismos oferece uma abordagem inovadora para a concepção de medidas terapêuticas e de controle para doenças específicas (RAOULT, 2008).

Esses micro-organismos benéficos ao ser humano têm sido designados de probióticos. Segundo a Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação e a Organização Mundial de Saúde, probióticos são micro-organismos vivos que quando administrados em quantidades adequadas conferem benefícios à saúde do hospedeiro (FAO/WHO, 2001). Os probióticos podem ser utilizados para o tratamento de uma variedade de doenças gastrointestinais, incluindo a doença inflamatória intestinal (DII), síndrome do cólon irritable e diarreia associada ao uso de antibióticos (REID, 1999).

O principal mecanismo de proteção mediado por bactérias probióticas contra infecções é a imunoestimulação não específica do intestino, porém as moléculas e os mecanismos envolvidos nesse processo não estão completamente elucidados (MORELLI, 2002). Probióticos podem ser capazes de modular as defesas dos hospedeiros incluindo a resposta imune inata assim como a adquirida. Esse modo de ação é mais provavelmente mais importante para prevenção e terapia das doenças infecciosas do intestino e também para o tratamento de inflamações crônicas do trato digestivo e partes relacionadas (OELSCHLAEGGER, 2010).

Os mecanismos que direcionam as respostas imunológicas determinadas pelo uso de probióticos têm sido avaliados pela caracterização dos perfis de citocinas, quimiocinas e células do sistema imune que participam deste processo. Com este objetivo, Perdígón et al. (2002), estudaram o efeito da interação de probióticos com o sistema imune do aparelho digestivo de camundongos. Foi observado então, o aumento da produção das citocinas IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$  para todas as cepas utilizadas e, para algumas bactérias, a produção das citocinas IL-10 e IL-4. Kawahara e Otani (2006) avaliaram a expressão de citocinas por esplenócitos de camundongos induzidos por cepas de *Lactobacillus* e todas apresentaram uma indução do aumento da produção de IFN- $\gamma$  e IL-12. Os probióticos apresentam muitas outras funções imunomoduladoras que têm sido extensivamente investigadas (SHIDA; NANNO, 2008). Com isso a elucidação molecular das ações desses micro-organismos ajudará a identificar os verdadeiros probióticos e selecionar os mais apropriados para a prevenção e/ou tratamento de determinada doença. Mesmo assim ainda é um longo caminho a ser percorrido para alcançar essa meta, sendo válidos os esforços para desenvolver mais probióticos na forma de medicamentos (e não apenas como suplementos alimentares) para aumento do arsenal, afim de combater velhas e novas doenças intestinais dentre elas a diarreia, que segundo a Organização Mundial de Saúde é segunda maior causa de morte entre crianças menores de cinco anos de idade (BRYCE et al., 2005).

Neste contexto, os probióticos surgem como uma abordagem terapêutica e de prevenção inovadora, os quais irão promover um aumento da microbiota intestinal benéfica (DASH, 2005). Além disso, esses micro-organismos podem atenuar ou prevenir o processo infeccioso em determinados sítios anatômicos, como o intestino, agindo diretamente sobre o enteropatógeno. Este mecanismo incluiria a competição por receptores no tecido alvo ou através da produção de substâncias com atividade antimicrobianas (OHLAND; MACNAUGHTON, 2010).

Esta prospecção tecnológica tem como objetivo realizar o levantamento de patentes, bem como artigos, teses e dissertações que tenham relação com micro-organismos probióticos *Lactobacillus* que apresentam atividade imunomoduladora.

## ESCOPO

Para o desenvolvimento desta prospecção foram pesquisadas, nos bancos de dados nacional e internacionais, palavras-chave previamente selecionadas, bem como o agrupamento destas: Probiótico, *Lactobacillus* e atividade imunomoduladora.

As bases previamente selecionadas de busca de patentes foram: Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI), *European Patent Office* (EPO) e *World Intellectual Property Organization* (WIPO). Para pesquisa de teses e dissertações foi utilizado o banco de teses da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e, para busca de artigos científicos foram utilizados os bancos de dados: *Web of science*, *Pubmed* e *Sciencedirect*.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para a confecção dos gráficos foram utilizadas as 702 patentes depositadas na *Intellectual Property Organization* (WIPO) por melhor atenderem ao tema proposto da pesquisa (Tabela 1).

**Tabela 1** - Pesquisa de patentes por palavras chave nas bases de dados mais consultadas

Palavras chave	INPI	EPO	WIPO
Probiótico* and <i>Lactobacillus</i> / Probiotic and <i>Lactobacillus</i>	03	1007	837
Imunomodulação* / immunomodulation	11	874	49110
Atividade imunomoduladora*/immunomodulatoryactivity	54	549	36 646
Probiótico* <i>Lactobacillus</i> and atividade imunomoduladora* / <i>Lactobacillus</i> probiotic and immunomodulatory activity	00	02	702

Fonte: Autoria própria, 2015.

Dentre as teses e dissertações depositadas na CAPES, foi observado após truncagem de palavras chave apenas uma tese que atendeu ao agrupamento das palavras Probiótico *Lactobacillus* com atividade imunomoduladora (Tabela 2).

**Tabela 2** - Pesquisa de teses e dissertações por palavras chave

Palavras chave	Dissertações e Teses
Probiótico	122
<i>Lactobacillus</i>	176
Imunomodulação	95
Atividade imunomoduladora	52
Probiótico <i>Lactobacillus</i> e atividade imunomoduladora	01

Fonte: Autoria própria, 2015.

Por se tratar de um tema estreitamente relacionado ao meio acadêmico, já se previa uma predominância do número de artigos relacionados aos Probióticos *Lactobacillus* com atividade imunomoduladora quando comparados aos números de patentes. Apenas na base de artigos *Science direct* foram observados 1260 resultados, conforme apresentado na Tabela 3.

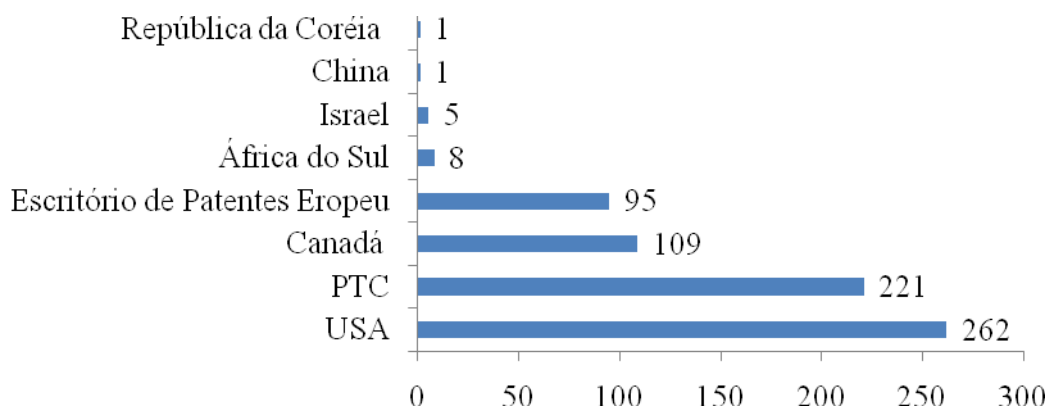
**Tabela 3** - Pesquisa de artigos científicos por palavras chave

Palavras chave	Web ofscience	Pubmed	Sciencedirect
Probiotic and <i>Lactobacillus</i>	7 862	5 470	9 627
Immunomodulation	10 125	246 306	24 910
Immunomodulatoryactivity	8 304	6 284	43 252
Probiotic <i>Lactobacillus</i> and immunomodulatory activity	100	65	1 260

Fonte: Aatoria própria, 2015.

Os Estados Unidos da América são o país que detém o maior número de patentes acerca do tema Probióticos *Lactobacillus* com atividade imunomoduladora. Somente na base WIPO, 262 patentes foram recuperadas (Figura 1).

**Figura 1** - Número de patentes depositadas por país de origem recuperadas na base WIPO



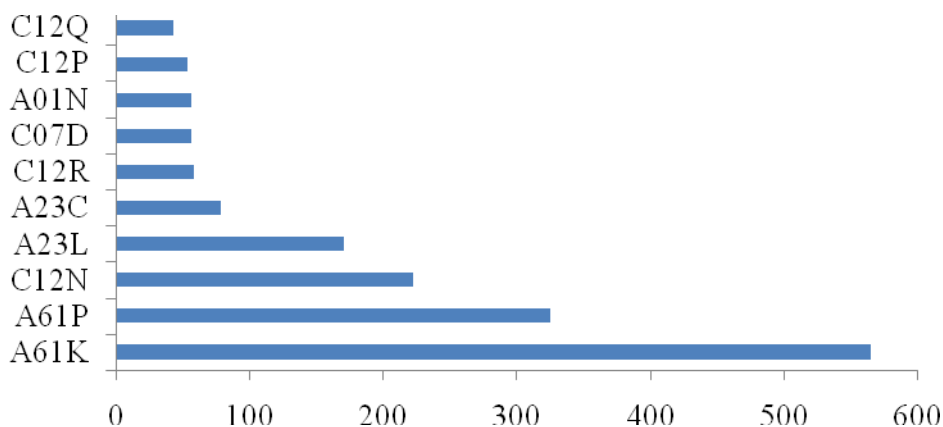
Fonte: Aatoria própria, 2015.

Em relação à Classificação Internacional de Patentes (IPC) para o tema Probióticos *Lactobacillus* com atividade imunomoduladora, predominaram as seções A (necessidades humanas) e C (química; metalurgia). Da subclasse A61K (preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas) foram detectadas 565 patentes, seguida da subclasse A61P (atividade terapêutica específica de compostos químicos ou preparações medicinais) com 325 patentes (Figura 2).

De acordo, com a Figura 3, é possível verificar um decréscimo na quantidade de patentes de produtos probióticos com o passar dos anos. Em 2004, apenas 23 patentes haviam sido depositadas, sendo que o apogeu foi em 2008, com 101 depósitos de patentes e progressivamente caindo para 33 depósitos em 2013 e apenas 18 depósitos foram efetuados até 10 de julho de 2014. Isso pode

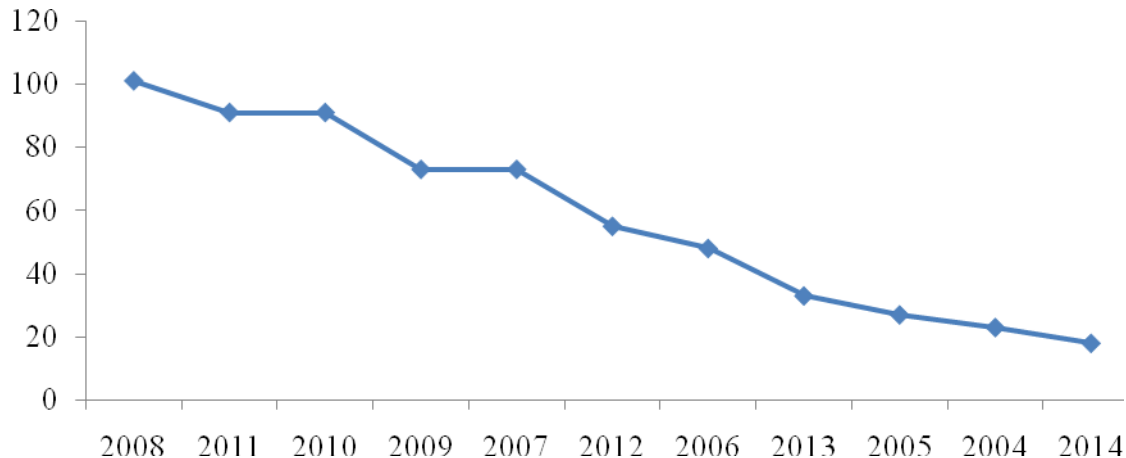
significar uma saturação do tema por esgotamento das possibilidades tecnológicas, ou ainda na atuação restrita quanto a possibilidade de emprego de produtos naturais em busca de probióticos.

**Figura 2** - Classificação das patentes recuperadas de acordo com a classificação internacional de patentes



Fonte: Autoria própria, 2015.

**Figura 3** - Evolução anual da quantidade de depósito de patentes (WIPO)



Fonte: Autoria própria, 2015.

## CONCLUSÃO

A prospecção evidenciou que a maioria das patentes envolvendo o tema principal está depositada na Intellectual Property Organization (WIPO) e os Estados Unidos da América é o país que mais depositou patentes. No Brasil não foi detectado nenhum depósito de patente com este tema. Artigos científicos, seguidos de dissertações e teses abordam de forma expressiva o tema. Ficaram evidentes as oportunidades de inovações nesta área da pesquisa e o potencial da produção acadêmica em gerar patentes que envolvem o tema Probióticos *Lactobacillus* com atividade imunomoduladora.

## PERSPECTIVAS

O investimento em patentes de novas estirpes de Probióticos *Lactobacillus* que apresentem atividade imunomoduladora adequada é de grande interesse, principalmente para o tratamento de determinadas enfermidades que apresentam elevados índices de morbidade, como as infecções intestinais e as desordens imunológicas. A identificação de novas espécies a partir de pesquisas nacionais ajudaria a diminuir os custos, tornando a possibilidade de tratamento com probióticos mais acessíveis às populações mais carentes. Diante da necessidade de novas alternativas ao tratamento dessas doenças, a pesquisa de novos micro-organismos com potencial probiótico pode representar um avanço importante para a elevação do nível de saúde do ser humano e colocar o país na perspectiva mundial do mercado de desenvolvimento de novos bioprodutos.

## REFERÊNCIAS

- BRYCE, J.; BLACK, R.E.; WALKER, N.; BRUTTA, Z.A.; LAWN, J.E.; STEKETEE, R.W. Can the world afford to save the lives of 6 million children each year? **The Lancet**, v. 365, n. 9478, p. 2193-2200, 2005.
- DASH, S.K. **A consumer's guide to probiotics: the complete source book**. Topanga, CA: Freedom Press, 2005, 144p.
- EMAMI, C.N.; PETROSYAN, M.; GIULIANI, S.; WILLIAMS, M.; HUNTER, C.; PRASADARAO, N.V.; FORD, H.R. Role of the host defense system and intestinal microbial flora in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. **Surgical Infections (Larchmt)**, v. 10, n. 5, p. 407-417, 2009.
- FAO/WHO, J. **Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria**. Report,1-4, out.2001.
- FULLER, R. Probiotics in man and animals. **Journal of Applied Bacteriology**, v. 66, n. 5, p. 365-78, 1989.
- KAWAHARA, T.; OTANI, H. Stimulatory effect of lactic acid bacteria from commercially available Nozawana-zuke pickle on cytokine expression by mouse spleen cells. **Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry**, v. 70, n. 2, p. 411-417, 2006.
- MORELLI, L. Probiotics: clinics and/or nutrition. **Digestive and Liver Disease**, v. 34, n. 2, p. S8-11, 2002.
- OELSCHLAEGER, T. A. Mechanisms of probiotic actions – A review. **International Journal of Medical Microbiology**, v. 300, n. 1, p. 57-62, 2010.
- OHLAND, C. L.; MACNAUGHTON, W. K. Probiotic bacteria and intestinal epithelial barrier function. **American Journal Physiology Gastrointest Liver Physiology**, v. 298, n. 6, p. G807-19, mar. 2010.
- PERDIGÓN, G.; MALDONADO GALDEANO, C.; VALDEZ, J.C.; MEDICI, M. Interaction of lactic acid bacteria with the gut immune system. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 56, n. 4, p. S21-6, 2002.
- RAOULT, D. Human microbiome: take-home lesson on growth promoters? **Nature**, v. 454, n. 7205, p. 690-1, 2008.

REID, G. Potential preventive strategies and therapies in urinary tract infection. **World Journal of Urology**, v. 17, n. 6, p. 359-63, 1999.

SHIDA, K.; NANNO, M. Probiotics and immunology: separating the wheat from the chaff. **Trends Immunology**, v. 29, n. 11, p. 565-73, 2008.

STECHER, B.; HARDT, W. D. The role of microbiota in infectious disease. **Trends Microbiology**, v. 16, n. 3, p. 107-14, 2008.

TLASKALOVÁ-HOGENOVÁ, H.; STEPÁNKOVÁ, R.; KOZÁKOVÁ, H.; HUDCOVIC, T.; VANNUCCI, L.; TUCKOVÁ, L.; ROSSMANN, P.; HRNCIR, T.; KVERKA, M.; ZÁKOSTELSKÁ, Z.; KLIMESOVÁ, K.; PRIBYLOVÁ, J.; BARTOVÁ, J.; SANCHEZ, D.; FUNDOVÁ, P.; BOROVSÁ, D.; SRUTKOVÁ, D.; ZÍDEK, Z.; SCHWARZER, M.; DRASTICH, P.; FUNDA, D.P. The role of gut microbiota (commensal bacteria) and the mucosal barrier in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune diseases and cancer: contribution of germ-free and gnotobiotic animal models of human diseases. **Cell Mol Immunology**, v. 8, n. 2, p. 110-20, 2011.