

**Modulação da microbiota intestinal no tratamento de doenças neurológicas**

**Modulation of gut microbiota in the treatment of neurological disorders**

Morgana do Canto Pesenti<sup>1</sup>, Marina Lummertz Magenis<sup>2</sup>, Tamires Pavei Macan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Curso de Pós-Graduação em Saúde Mental, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, SC, Brasil.

<sup>2</sup>Acadêmica da Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, SC, Brasil.

**Microbiota intestinal e doenças neurológicas**

**Endereço para correspondência:**

Tamires Pavei Macan

Curso de Pós-graduação em Saúde Mental, Universidade do Extremo Sul Catarinense

Av. Universitária, 1105, Universitário, Criciúma, SC, Brasil.

CEP: 88806-000

Telefone: (48) 34312626

E-mail: tamiresmacan@gmail.com

### **Resumo**

Alterações na microbiota intestinal têm sido associadas às doenças neurológicas relacionadas ao estresse, principalmente depressão, ansiedade, déficit de atenção e síndrome do intestino irritável. Nesse sentido, acredita-se que a modulação da microbiota intestinal possa regular diversos mecanismos envolvidos nestas alterações neurológicas. Sendo assim, o objetivo deste estudo foi investigar a influência da microbiota intestinal no desenvolvimento cerebral e, como a modulação nutricional poderia influenciar no tratamento de doenças neurológicas. Para isto, realizou-se uma revisão bibliográfica exploratória de artigos científicos indexados nas bases de dados científicos SciELO e PubMed. Os achados na literatura científica sugerem uma relação bidirecional no eixo cérebro-intestino. Além disso, o tratamento com probióticos, vitaminas do complexo B e vitamina D estão relacionados com a homeostasia imunológica intestinal e melhora nos sintomas das doenças neurológicas.

**Palavras-chave:** microbiota intestinal, cérebro, intestino, nutrição.

### **Abstract**

Changes in gut microbiota have been associated with stress-related neurological diseases, particularly depression, anxiety, attention deficit, and irritable bowel syndrome. The modulation of the gut microbiota could be an ally to modulate several mechanisms involved in these neurological disorders. The aim of this study was to investigate the influence of gut microbiota on brain development and how nutritional modulation could impact the treatment of neurological diseases. For this, an exploratory bibliographic review of scientific articles indexed in the SciELO and PubMed scientific databases was carried out. The findings suggest a bidirectional relationship in the gut-brain axis. In addition, the use of probiotics, vitamin D and B complex group are associated with intestinal immune homeostasis and improvement of neurological diseases symptoms.

**Keywords:** intestinal microbiota, brain, gut, nutrition.

### **INTRODUÇÃO**

A microbiota intestinal tem revelado papel de grande importância na regulação de diversos mecanismos, e sua composição está diretamente relacionada à fatores protetivos ou de riscos para desenvolvimento de diversas patologias. Essa estreita relação não é diferente com o sistema nervoso central (SNC). Estudos recentes sugerem que os caminhos de comunicação entre microbiota intestinal e SNC, podem ser endócrinos, neurais e imunes, refletindo diretamente nas funções e comportamento do mesmo<sup>1</sup>.

Os achados na literatura científica indicam uma relação bidirecional entre a microbiota intestinal e o cérebro, isto é, um sofre influência do outro. Essas vias incluem o nervo vago, eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), citocinas produzidas pelo sistema imunológico, metabolismo do triptofano e neurotransmissores, e produção de ácidos graxos de cadeia curta<sup>2</sup>.

Os micro-organismos colonizadores do intestino influenciam diretamente os mecanismos neuronais envolvidos no comportamento de ansiedade e controle motor<sup>3</sup>, bem como no desenvolvimento cerebral, interação social, funcionamento cognitivo e gestão do estresse. De acordo com Dinan<sup>2</sup>, estas observações sugerem novos desafios que requerem técnicas preventivas e de tratamento para doenças que afetam o SNC.

Dessa forma, se faz necessário investigar os achados científicos sobre a comunicação e a relação entre o intestino e o cérebro. A partir disto, será possível desenvolver estratégias terapêuticas eficazes para os distúrbios que acometem o desenvolvimento neurológico, através da modulação da microbiota intestinal, por meio da nutrição. Portanto, objetivo deste estudo foi investigar a influência da microbiota intestinal no desenvolvimento cerebral e, como a modulação nutricional desses micro-organismos colonizadores poderia influenciar no tratamento de doenças neurológicas.

### **METODOLOGIA**

Este estudo constitui-se de uma revisão bibliográfica exploratória, na qual foi realizado um levantamento de artigos científicos, nacionais e internacionais sobre o tema proposto, indexados nas bases de dados científicas SciELO [<http://www.scielo.org>] e PubMed [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>]. A busca incluiu artigos escritos nas línguas inglesa, portuguesa e espanhola, sem restrição de data de publicação, relacionados a microbiota intestinal e doenças neurológicas. Os dados encontrados na literatura referentes a modulação nutricional da microbiota intestinal e as doenças neurológicas são referidos ao longo do desenvolvimento deste trabalho.

### **DESENVOLVIMENTO**

#### **MICROBIOTA INTESTINAL**

O biosistema bacteriano residente no trato gastrointestinal dos mamíferos é conhecido como microbiota intestinal, o qual desempenha um papel fundamental na homeostase do organismo humano<sup>4</sup>. Refere-se à uma comunidade de micro-organismos bastante diversificada, cuja composição tem início no nascimento, quando o bebê tem contato primeiramente com a microbiota da mãe, e seguidamente com a dos alimentos e do ambiente externo<sup>5</sup>. Diversos fatores influenciam na qualidade desse biosistema bacteriano, como por exemplo, a forma de nascimento do indivíduo – se parto normal ou cesariana – e também, a ocorrência de aleitamento materno exclusivo ou alimentação a base fórmulas infantis nos primeiros meses de vida<sup>6</sup>.

Existem micro-organismos hospedeiros no corpo humano distribuídos em diversos órgãos, como pele, genitais e trato respiratório, os quais variam em número e espécie, ainda que a maior variedade encontra-se no trato gastrointestinal, a qual aumenta consideravelmente do estômago ao cólon<sup>7</sup>. Estudos demonstram que essas alterações ocorrem devido a diferenciação referente à anatomia e fisiologia de cada tecido, resultando em um ambiente químico favorável à diferentes tipos de

bactérias, sendo o intestino grosso o órgão que abriga maior número de micro-organismos<sup>8</sup>.

Estudos recentes têm revelado que alterações na composição da microbiota do intestino influenciam na fisiologia humana e contribuem para o surgimento de doenças que vão desde inflamação até obesidade<sup>1</sup>, principalmente no desenvolvimento do sistema imunológico, já que o tecido linfóide associado à mucosa intestinal (GALT) quando bem desenvolvido, permite que o indivíduo esteja mais resistente à patologias<sup>9</sup>.

Acredita-se que a microbiota intestinal exerça influência na sinalização intercelular neuroendócrina e na comunicação entre o sistema nervoso entérico (SNE) e o SNC, conjunto conhecido como eixo cérebro-intestino. As doenças neurológicas acometem estes dois sistemas e podem provocar alterações em nível cerebral, medular e nervos periféricos<sup>10</sup>.

### **EIXO CÉREBRO – INTESTINO: VIAS DE COMUNICAÇÃO**

Nos últimos anos, tornou-se cada vez mais evidente que os processos neurobiológicos podem ser modificados através da comunicação bidirecional que ocorre ao longo do eixo cérebro-intestino. A microbiota desempenha um papel fundamental nesta comunicação em diferentes vias, tanto em condições fisiológicas quanto patológicas<sup>11</sup>.

O sistema digestório possui uma inervação intrínseca mediada pelo SNE e SNC. Essa inervação ocorre através de circuitos neurais que constituem o SNE, que são responsáveis pelo comportamento motor do trato gastrointestinal e por conduzir informações para o SNC por meio de neurônios extrínsecos<sup>12,13</sup>. Segundo Mayer et al<sup>14</sup>, o cérebro possui comunicação com o trato gastrointestinal através de diversos caminhos paralelos, incluindo o Sistema Nervoso Autônomo (SNA), o eixo HPA, o eixo simpático-adrenal e vias monoaminérgicas descendentes. O hipotálamo e a amígdala são duas estruturas subcorticais chaves para essa conexão.

Acredita-se que as bactérias, os vírus e os fungos presentes no intestino possuem grande impacto no eixo cérebro-intestino. Por influenciar nos SNE e SNC, uma boa composição intestinal desses micro-organismos é fundamental para a

manutenção da saúde humana<sup>15</sup>. Uma interação dinâmica entre o eixo cérebro-intestino é importante para a homeostasia hormonal, metabólica e imunológica<sup>3</sup>.

Existe uma possível correlação entre o desequilíbrio gastrointestinal e a disfunção no SNC, provocando doenças inflamatórias intestinais e perturbações no comportamento alimentar (anorexia e/ou obesidade), autismo, ansiedade e depressão (Figura 1)<sup>16</sup>. Foster e Neufeld<sup>17</sup> sugerem que o tratamento da colonização na microbiota intestinal forneceria prevenção e tratamento para doenças neurológicas, incluindo ansiedade, depressão e o transtorno de estresse pós-traumático (TSPT).

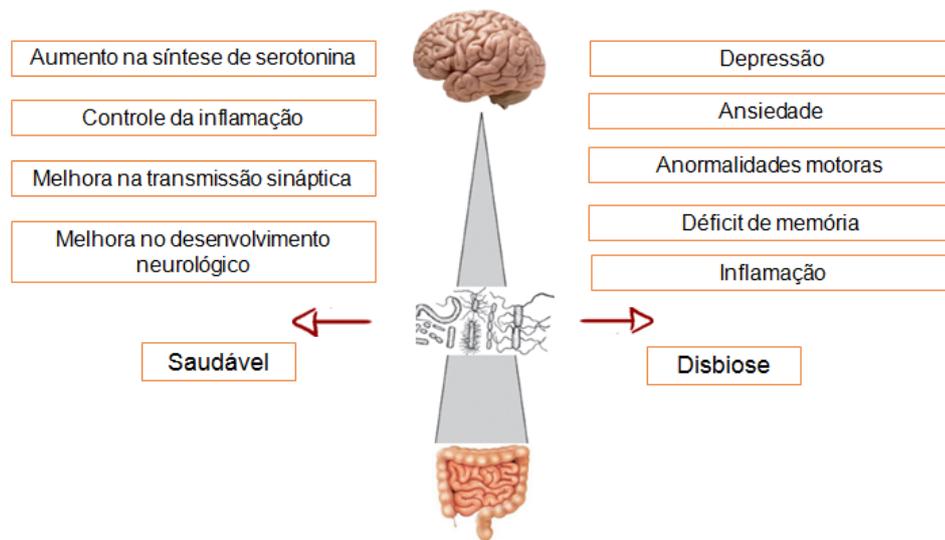


Figura 1. Representação do eixo do intestino-cérebro e microbiota em distúrbios de humor.

Fonte: Adaptado Rios et al<sup>18</sup>.

Dados experimentais e clínicos recentes acreditam na hipótese de que o desequilíbrio na microbiota intestinal no início da vida possa provocar efeitos imunológicos e fisiológicos duradouros que tornam os indivíduos mais suscetíveis ao desenvolvimento de TSPT após algum trauma. O TSPT, por exemplo, vem sendo associado a respostas inflamatórias ao estresse. Acredita-se que o desequilíbrio do sistema imunológico possa provocar alterações no eixo HPA e que isso possa refletir na exposição anterior ao trauma, principalmente no início da vida<sup>19</sup>.

## **MODULAÇÃO NUTRICIONAL NAS DOENÇAS NEUROLÓGICAS**

Alterações na microbiota intestinal têm sido associadas a distúrbios relacionados ao estresse, principalmente depressão, ansiedade, déficit de atenção e síndrome do intestino irritável<sup>20</sup>. A fim de minimizar os possíveis efeitos ocasionados pelo desequilíbrio da microbiota intestinal, algumas estratégias nutricionais vêm sendo estudadas no tratamento de doenças neurológicas. Rios et al<sup>18</sup> avaliaram o uso de probióticos na modulação intestinal como adjuvante no tratamento do transtorno depressivo maior e no transtorno bipolar, e observaram uma melhora no sistema imunológico, que provoca um efeito neuroprotetor.

A modulação da microbiota intestinal com alguns probióticos têm se mostrado eficaz no tratamento de depressão e ansiedade. Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), alimentos que possuem em sua composição componentes com comprovada ação biológica benéfica à saúde humana, podem alegar propriedades funcionais. Os probióticos são micro-organismos que contribuem para o equilíbrio da flora intestinal, logo podem estar associados a melhora dos sintomas gerados nas doenças neurológicas. Como alimentos desses micro-organismos existem os prébióticos, que são ingredientes nutricionais não digeríveis, que beneficiam o hospedeiro estimulando o crescimento e atividade das bactérias benéficas ao colón<sup>21</sup>.

Os probióticos estão presentes em alimentos, como por exemplo no iogurte, e também estão disponíveis na forma de suplementos dietéticos. O mecanismo de ação dos probióticos é exercido por um dos três meios: modulação do conteúdo da microbiota intestinal, manutenção da integridade da barreira intestinal e, prevenção da translocação bacteriana e modulação da resposta imune<sup>22</sup>.

Segundo Savignac et al<sup>23</sup>, a administração crônica de prebióticos em ratos, melhora os níveis de neurotrofinas, como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF). Além disso, acredita-se que o uso de bifidobactérias estaria associado ao aumento de BDNF no hipocampo<sup>24,25</sup>. Sabe-se que os transtornos do humor possuem um déficit na produção e atividade de neurotrofinas, especialmente o BDNF<sup>26,27</sup>. Dessa forma, acredita-se que intervenções capazes de aumentar BDNF podem ser potencialmente úteis para as alterações neurológicas.

Liang e colaboradores<sup>28</sup> sugerem que o uso de *Lactobacillus helveticus* e *Bifidobacterium longum* esteja associado ao alívio do sentimento de angústia, depressão, raiva e ansiedade. Corroborando com estes dados, Isolauri et al<sup>29</sup> decreveram que o uso de *Lactobacillus casei* auxilia na melhora do humor e sintomas de ansiedade. Ainda, Van Hemert et al<sup>30</sup> demonstraram que o uso de *Lactobacillus plantarum* diminui os sintomas da depressão.

Nesse sentido, evidências científicas relatam uma melhora nas respostas imunes humorais com o uso de probióticos, garantindo a integridade da barreira intestinal<sup>29</sup>. Ait-Belgnaoui e colegas<sup>31</sup> relataram que a pré-exposição com probióticos atenua o eixo HPA e as atividades do SNA em resposta a um estresse crônico. Dessa forma, acredita-se que os probióticos podem evitar o estresse hipocampal e alterações na neurogênese, prevenindo a alteração de genes envolvidos na plasticidade sináptica.

Como o microbioma pode influenciar no funcionamento do eixo HPA e no sistema imunológico, acredita-se que o uso desde infância, seja interessante para prevenção das possíveis alterações no funcionamento cerebral. Sabe-se que a cepa *Bifidobacterium infantis*, um probiótico predominante no intestino de crianças, atua como neuroprotetor, garantindo a integridade neuronal<sup>32</sup>. Bravo et al<sup>33</sup> relataram que certas espécies de bactérias (principalmente *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*) possuem efeito ansiolítico, como as cepas de *B. longum*, *B. infantis*, *L. helveticus* ou *L. rhamnosus*. Assim, o conceito emergente de um eixo microbiota-intestino-cérebro sugere que a modulação da microbiota intestinal pode ser uma estratégia atrativa para o tratamento adjuvante de doenças do SNC<sup>1</sup>.

Além do uso de probióticos, acredita-se que a ingestão de vitaminas possa melhorar a inflamação ocasionada pela disbiose intestinal e possivelmente melhorar os sintomas cerebrais. A vitamina D, por exemplo, medeia a imunidade inata e adquirida. A forma ativa da vitamina D, a 1,25-dihidroxitamina D, inibe a maturação de células dendríticas e sua produção de IL-12 e, simultaneamente, promove a produção de IL-10. Além disso, as células T respondem diretamente à 1,25-dihidroxitamina D para sua diferenciação preferencial em células Treg. Dessa forma, como componente da imunidade inata, a 1,25-dihidroxitamina D promove a produção de peptídeos antimicrobianos por macrófagos e células de Paneth<sup>34</sup>.

Níveis adequados de ácido fólico (vitamina B9) e vitamina B6 auxiliam na resposta imune intestinal. Sabe-se que a vitamina B9, por exemplo, é necessária para a sobrevivência das células T e manutenção subsequente da homeostase imunológica intestinal. Sendo assim, uma ingestão insuficiente de vitamina B9 está envolvida com apoptose e aumento de inflamação intestinal<sup>35</sup>.

Nesse sentido, acredita-se que uma dieta rica em vitaminas e probióticos mostra ser uma alternativa eficaz para pacientes que possuem doenças neurológicas. Sabe-se que um quadro inflamatório crônico, maus hábitos alimentares, maus hábitos de higiene e fatores genéticos podem estar envolvidos no aparecimento de estresse, depressão, ansiedade e autismo. Dessa forma, acredita-se que o controle alimentar e a modulação intestinal sejam essenciais para tratar a inflamação e a disbiose intestinal<sup>36</sup>.

### **CONCLUSÃO**

Os achados na literatura científica evidenciaram a relação bidirecional no eixo cérebro-intestino e isso pode estar relacionado com os sintomas e aparecimento de doenças neurológicas, principalmente depressão e ansiedade. Nesse sentido, a modulação intestinal pode ser uma aliada ao tratamento de tais doenças. O uso de probióticos, vitaminas do complexo B e vitamina D estão relacionadas com a homeostasia imunológica intestinal e melhora nos sintomas de doenças neurológicas.



**REFERÊNCIAS**

1. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13(10):701-12.
2. Cryan JF, Dinan TG. Gut microbiota: Microbiota and neuroimmune signalling- Metchnikoff to microglia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(9):494-6.
3. Heijtz, RD, Wang S, Anuar F, Qian Y, Bjorkholm B, Samuelsson A. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci*. 2011;108:3047-52.
4. Barbosa FHF, Martins FS, Barbosa LPJL, Nicoli JR. Microbiota indígena do trato gastrointestinal. *Rev Bio Cien Terr*. 2015;10(1).
5. Nogueira BL. Probióticos para o tratamento de doenças neurológicas: Uma Revisão. Programa De Pós-Graduação Em Microbiologia Aplicada. [Monografias de Especialização]. [Belo Horizonte]: Universidade Federal de Minas Gerais; 2015. 33p.
6. Slyepchenko A, Maes M, Jacka FN, Köhler CA, Barichello T, McIntyre RS, Berk M, Grande I, Foster JA, Vieta E, Carvalho AF. Gut Microbiota, Bacterial Translocation, and Interactions with Diet: Pathophysiological Links between Major Depressive Disorder and Non-Communicable Medical Comorbidities. *Psychother Psychosom*. 2017;86(1):31-46.
7. Harris K, Kassis A, Major G, Chou CJ. Is the Gut Microbiota a New Factor Contributing to Obesity and Its Metabolic Disorders? *J Obes*. 2012:879151.
8. Beserra BTS. Avaliação da microbiota intestinal e sua relação com parâmetros metabólicos em mulheres com obesidade mórbida. [Dissertação]. [Florianópolis]: Universidade Federal de Santa Catarina; 2014. 109 p.
9. Gonçalves MAP. Microbiota – implicações na imunidade e no metabolismo. [Dissertação]. [Porto]: Universidade Fernando Pessoa; 2014. 41 p.
10. Doré J, Simrén M, Buttle L, Guarner F. Hot topics in gut microbiota. *UEG Journal*. 2013(1):311-8.
11. Felice VD, Quigley EM, Sullivan AM, O'Keefe GW, O'Mahony SM. Microbiota-gut brain signalling in Parkinson's disease: Implications for non motor symptoms. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;27:1-8.

12. Costa M, Brookes SJH. The enteric nervous system. *Am J Gastroenterol.* 1994; 89:125-37.
13. Furness JB, Kunze WA, Clerc N. Nutrient tasting and signaling mechanisms in the gut. II. The intestine as a sensory organ: neural, endocrine, and immune responses. *Am J Physiol.* 1999; 277(5):922-28.
14. Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci.* 2011;12(8):453-66.
15. Forsythe P, Sudo N, Dinan T, Taylor V, Bienenstock, J. Mood and gut feelings. *Brain Behav Immun.* 2010;24(1):9-16.
16. Cryan JF, O'Mahony SM. The microbiome-gut-brain axis: from bowel to behavior. *Neurogastroenterol Motil.* 2011;23:187-92.
17. Foster J, Neufeld KM. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci.* 2013;36(5):305-12.
18. Rios AC, Maurya PK, Pedrini M, Zeni-Graiff M, Asevedo E, Mansur RB, Wieck A, Grassi-Oliveira R, McIntyre RS, Hayashi MAF, Brietzke E. Microbiota abnormalities and the therapeutic potential of probiotics in the treatment of mood disorders. *Rev Neurosci.* 2017;28(7):739-49.
19. Leclercq S, Forsythe P, Bienenstock J. Posttraumatic Stress Disorder: Does the Gut Microbiome Hold the Key? *Can J Psychiatry.* 2016;61(4):204-13.
20. Felice VD, O'Mahony SM. The microbiome and disorders of the central nervous system. *Pharmacol Biochem Behav.* 2017;160:1-13.
21. ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Alimentos com alegações de propriedades funcionais e ou de saúde [<http://portal.anvisa.gov.br/alimentos/alegacoes>]. Brasília/DF; 2013 [acesso em 30 jan 2018].
22. Teitelbaum JE, Walker WA. Nutritional impact of pre- and probiotics as protective gastrointestinal organisms. *Annu Rev Nutr.* 2002;22:107-38.
23. Savnac HM, Corona G, Mills H, Chen L, Spencer JPE, Tzortzis G, Burnet, PW. Prebiotic feeding elevates central brain derived neurotrophic factor, N-methyl-d-aspartate receptor subunits and D-serine. *Neurochem Int.* 2013;63(8): 756-64.
24. Bercik P, Denou E, Collins J, Jackson W, Lu J, Jury J, Deng Y, Blennerhasset P, Macri J, McCoy KD. The intestinal microbiota affect central levels of brain-

- derived neurotropic factor and behavior in mice. *Gastroenterology*. 2011;141(2):599-609.
25. O'Sullivan E, Barrett E, Grenham S, Fitzgerald P, Stanton C, Ross RP, Quigley EM, Cryan JF, Dinan TG. BDNF expression in the hippocampus of maternally separated rats: does *Bifidobacterium breve* 6330 alter BDNF levels? *Benef Microbes*. 2011;2(3):199-207.
  26. Fernandes BS, Gama CS, Ceresér KM, Yatham LN, Fries GR, Colpo G, Lucena D, Kunz M, Gomes FA, Kapczinski F. Brain-derived neurotrophic factor as a state-marker of mood episodes in bipolar disorders: a systematic review and meta-regression analysis. *J Psychiatr Res*. 2011;45(8):995-1004.
  27. Polyakova M, Schroeter ML, Elzinga BM, Holiga S, Schoenknecht P, Kloet ER, Molendijk ML. Brain-derived neurotrophic factor and antidepressive effect of electroconvulsive therapy: systematic review and metaanalyses of the preclinical and clinical literature. *PLoS One*. 2015;10(11):e0141564.
  28. Liang S, Wang T, Hu X, Luo, J, Li W, Wu X, Duan Y, Jin, F. Administration of *Lactobacillus helveticus* NS8 improves behavioral, cognitive, and biochemical aberrations caused by chronic restraint stress. *Neuroscience*. 2015;310:561-77.
  29. Isolauri E, Majamaa IF, Arvola T, Rantala I, Virtanen E, Arvilommi H. *Lactobacillus casei* strain GG reverses increased intestinal permeability induced by cow milk in suckling rats. *Gastroenterology*. 1993;105(6):1643-50.
  30. Van Hemert S, Meijerink M, Molenaar D, Bron PA, De Vos P, Kleerebezem, M, Wells JM, Marco ML. Identification of *Lactobacillus plantarum* genes modulating the cytokine response of human peripheral blood mononuclear cells. *BMC Microbiol*. 2010;10:293.
  31. Ait-Belgnaoui A, Durand H, Cartier C, Chaumaz G, Eutamene H, Ferrier L, Houdeau E, Fioramonti J, Bueno L, Theodorou, V. Prevention of gut leakiness by a probiotic treatment leads to attenuated HPA response to an acute psychological stress in rats. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37(11):1885-95.
  32. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu XN, Kubo C, Koga Y. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol*. 2004;558(1):263-75.

33. Bravo JA, Julio-Pieper M, Forsythe P, Kunze W, Dinan TG, Bienenstock J, Cryan JF. Communication between gastrointestinal bacteria and the nervous system. *Curr Opin Pharmacol*. 2012;12(6):667-72.
34. Kunisawa J, Kiyono H. Vitamin-Mediated Regulation of Intestinal Immunity. *Front Immunol*. 2013;4:189.
35. Troen AM, Mitchell B, Sorensen B, Wener MH, Johnston A, Wood B, Selhub J, McTiernan A, Yasui Y, Oral E, Potter JD, Ulrich CM. Unmetabolized folic acid in plasma is associated with reduced natural killer cell cytotoxicity among postmenopausal women. *J Nutr*. 2006;136(1):189-94.
36. [Levy M](#), [Kolodziejczyk AA](#), [Thaiss CA](#), [Elinav E](#). Dysbiosis and the immune system. [Nat Rev Immunol](#). 2017;17(4):219-32.