



Hipótese da biodiversidade explicando o aumento dos transtornos inflamatórios crônicos – alergia e asma entre eles – em populações urbanizadas?

Biodiversity hypothesis explaining the rise of chronic inflammatory disorders – allergy and asthma among them – in urbanized populations?

Tari Haahtela, MD¹, Leena von Hertzen, PhD¹, Ilkka Hanski, PhD²

RESUMO

Comensais humanos não são mais considerados como espectadores passivos ou passageiros temporários, mas cada vez mais como participantes ativos e essenciais no desenvolvimento e manutenção da função de barreira e da tolerância imunológica. Uma redução súbita na abundância e/ou na diversidade desses micro-organismos, outrora ubíquos, pode ter levado a falhas em regular e restaurar respostas imunes e inflamatórias apropriadas. Evidências indicam que alterações na microbiota nativa se correlacionam com doenças inflamatórias, e sabe-se que inflamação é aspecto fundamental de condições clínicas como asma e doenças alérgicas, doenças autoimunes e muitas formas de câncer. Este artigo de revisão focaliza na nova “hipótese da biodiversidade”, que pode ser considerada como uma extensão da hipótese da higiene e privação microbiana, ou hipótese da microbiota. Segundo a mesma, o crescimento populacional (urbanização) leva à perda da biodiversidade (macrobiota/microbiota pobre), microbiota humana pobre (disbiose), disfunção imune (baixa tolerância), inflamação e, finalmente, à doença clínica.

Descritores: Hipótese da biodiversidade, microbiota, tolerância imunológica, asma, doenças alérgicas, inflamação.

¹ Departamento de Alergia, Hospital Universitário de Helsinque, Finlândia.

² Departamento de Biociências, Universidade de Helsinque, Finlândia.

ABSTRACT

Human commensals are no longer seen as passive bystanders or transient passengers, but rather and increasingly as active and essential participants in the development and maintenance of the barrier function and immunological tolerance. A suddenly reduced abundance or diversity of these microorganisms, previously ubiquitous, may have led to failures in regulating and restoring appropriate immune and inflammatory responses. Evidence indicates that alterations in the indigenous microbiota correlate with inflammatory disease states, and it is well known that inflammation is a cardinal feature of clinical conditions, including asthma and allergic diseases, autoimmune diseases, and many forms of cancer. This review focuses on the novel “biodiversity hypothesis”, which could be regarded as an extension of the hygiene hypothesis and microbial deprivation, or microbiota hypothesis. According to this hypothesis, population growth (urbanization) leads to loss of biodiversity (poor macrobiota/microbiota), poor human microbiota (dysbiosis), immune dysfunction (poor tolerance), inflammation, and finally clinical disease.

Keywords: Biodiversity hypothesis, microbiota, immune tolerance, asthma, allergic diseases, inflammation.

Correspondência para:

Tari Haahtela
E-mail: tari.haahtela@hus.fi
tari.haahtela@haahtela.fi

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Submetido em 11.03.2013,
aceito em 21.03.2013.

INTRODUÇÃO

Aumenta cada vez mais o número de pessoas em todo o mundo que estão vivendo em cidades e tendo pouco contato com a natureza. Isso é significativo para a saúde pública, porque o contato com ambientes naturais ricos em espécies parece estar fortemente relacionado com presença de bactérias protetoras e benéficas nas barreiras humanas (pele, intestino e vias aéreas) e, conseqüentemente, com imunotolerância.

Um percentual progressivamente crescente de populações padece não só de alergias e de asma, mas também de outras doenças inflamatórias crônicas, obviamente como resultado do desalinhamento de mecanismos imunológicos com a adaptação à moderna vida urbana. Os micro-organismos ambientais, outrora ubíquos e abundantes, presentes, por exemplo, na água para beber e no leite, têm papel fundamental para a indução e manutenção dos circuitos imunorregulatórios e da tolerância.

ESTUDO DE ALERGIA EM KARELIA

Na região de Karelia, no nordeste da Finlândia, nós observamos que a biodiversidade ambiental, a microbiota humana e alergia estão inter-relacionadas¹. Nós estudamos 118 adolescentes aleatoriamente selecionados do nordeste da Finlândia. Os participantes foram selecionados com o objetivo de identificar aqueles que eram e os que não eram sensibilizados a um painel de alérgenos comuns. Além disso, foram obtidos *swabs* cutâneos do antebraço de todos os participantes, para identificar a composição da microbiota da pele (quais eram as bactérias que estavam vivendo na pele dos adolescentes). Foi registrado o ambiente em torno das casas dos participantes, inclusive com a identificação de espécies vegetais comuns e raras nos jardins.

Participantes que viviam em fazendas ou nas proximidades de florestas tiveram uma composição bacteriana diferente em suas peles e se revelaram menos sensibilizados a alérgenos, em comparação com os adolescentes que tinham menos contato com o ambiente natural e que estavam vivendo em áreas edificadas ou nas proximidades de lagos e outros cursos d'água.

O estudo sugeriu que o contato com um ambiente natural e biodiversificado contendo *bactérias em abundância* e provavelmente com outros micróbios, pode proteger as pessoas de ficarem sensibilizadas a alérgenos, como parte do desenvolvimento do sistema imune. Em particular, a sensibilidade dos adolescentes a alérgenos pareceu estar ligada à diversidade de plantas em torno da casa. Os arredores dos participantes sadios continham 25% a mais de espécies de plantas de floração nativas incomuns, em comparação com os arredores dos participantes sensibilizados a alérgenos.

Isso ocorreu mesmo depois que foi levado em conta o efeito de possíveis fatores de confusão.

Os adolescentes saudáveis tiveram maior diversidade de um grupo de bactérias, nesse caso gamaproteobactérias, em sua pele, comparados a adolescentes que apresentaram maior sensibilização a alérgenos. Além disso, entre os adolescentes saudáveis, a abundância de certa gamaproteobactéria, *Acinetobacter*, na pele foi positivamente associada com o nível de uma importante molécula sinalizadora anti-inflamatória, interleucina 10, no sangue.

Esses resultados sugerem que uma diversidade genética elevada de gamaproteobactérias na pele está ligada à maior tolerância contra alérgenos. Gamaproteobactérias são encontradas no ambiente, por exemplo, no solo, em superfícies das plantas, em pólen de gramíneas e na poeira, e podem ser mais diversificadas no ambiente natural que no ambiente urbano.

CONCEITOS DE BIODIVERSIDADE

Por definição, biodiversidade é “a variabilidade entre organismos vivos de todas as fontes, incluindo, *inter alia*, ecossistemas terrestres, marinhos e de outros tipos aquáticos e os complexos ecológicos dos quais fazem parte. Isto inclui a diversidade dentro das espécies, entre as espécies e dos ecossistemas²”. Na prática, os elementos-chave da biodiversidade incluem a diversidade genética das populações e espécies; a riqueza das espécies locais e globais; a extensão espacial e o estado dos habitats naturais; e o funcionamento dos ecossistemas que provêem variados serviços essenciais à humanidade.

Embora a Convenção da Diversidade Biológica² esteja primariamente interessada em plantas e animais, biodiversidade também inclui micro-organismos, que são menos visíveis, mas que representam a maior parte da matéria viva em nossa Terra³. Biodiversidade, de acordo com a definição, está relacionada tanto com a microbiota ambiental como com a microbiota comensal.

Nós propusemos que a biodiversidade em nível da macrobiota e microbiota está inter-relacionada, no sentido de que a perda da biodiversidade da macrobiota provavelmente estará associada à perda da biodiversidade da microbiota⁴. Ademais, perda da biodiversidade leva à menor interação entre as microbiotas ambiental e humana. Por sua vez, isso pode levar à disfunção imune e à perda de mecanismos de tolerância em humanos.

A velocidade da perda de biodiversidade não mostra sinais de diminuição, e de forma preocupante, os indicadores que refletem as diversas pressões sobre a biodiversidade continuam a aumentar. Por exemplo, um terço das espécies de animais e vegetais suficientemente

bem conhecidas estão atualmente classificadas como ameaçadas (56.000 espécies).

O QUE SIGNIFICAM ESSES RESULTADOS?

Implicações para a saúde

A perda da biodiversidade tem uma variedade de possíveis consequências adversas para a humanidade. Com efeito, as duas megatendências globais, uma delas no estado da biodiversidade, isto é, biosfera alterada, e a outra na prevalência de doenças inflamatórias das mucosas, podem estar intimamente ligadas.

Humanos evoluíram com os micro-organismos, que não promovem respostas imunes defensivas, mas, ao contrário, induzem circuitos imunorregulatórios. Uma redução súbita na abundância ou na diversidade desses micro-organismos, outrora ubíquos, pode ter levado a falhas em regular e restaurar respostas imunes e inflamatórias apropriadas.

Inflamação é um aspecto fundamental da asma e das doenças alérgicas, doenças autoimunes e de muitas formas de câncer; entretanto, mais recentemente associações menos tangíveis foram ligadas a essas tendências, como incidência aumentada de obesidade e depressão associada a marcadores inflamatórios. Até o momento, o aumento na prevalência de doenças inflamatórias é um fenômeno em grande parte restrito ao mundo desenvolvido, enquanto que tais transtornos ainda são incomuns entre populações das regiões não afluentes, isto é, aquelas regiões que ainda têm estilos de vida não urbanos, mais tradicionais.

Comensais humanos não são mais considerados como espectadores passivos ou passageiros temporários, mas cada vez mais como participantes ativos e essenciais no desenvolvimento e manutenção da função de barreira e da tolerância imunológica. A flora nativa pode não ser formada exclusivamente por bactérias e fungos, mas também por vírus e protozoários microscópicos, embora muito poucos dados são disponíveis sobre essas últimas formas.

Disbiose

Reduzida diversidade e alterações na composição das microbiotas humanas podem ter causado um desequilíbrio dos micróbios “pró-inflamatórios” e “anti-inflamatórios”, isto é, disbiose e aumento da sensibilidade do hospedeiro a condições inflamatórias. Coletivamente, o estilo de vida sedentário em ambientes urbanos afluentes não provê exposição microbiana adequada para o desenvolvimento de uma microbiota “sadia” na pele e mucosa. Uma ilustração indireta desse conceito é a utilização, com sucesso, do transplante da microbiota fecal para restaurar o equilíbrio da microbiota

em infecções graves por *Clostridium difficile* resistentes a todos os outros tratamentos.

Tolerância imune

O conceito de induzir tolerância e homeostase pode tornar-se alvo primordial para as estratégias de prevenção e tratamento para muitas doenças modernas, tais como alergia, asma, autoimunidade, obesidade, alguns tipos de câncer e alguns transtornos mentais e neurológicos nos quais desregulação do sistema imune desempenha papel essencial. Já sabemos que, no tratamento da alergia, indução da tolerância imune aos alérgenos é caracterizada pelo estabelecimento de remissão clínica prolongada. Entretanto, tanto a imunidade adaptativa como a imunidade inata devem ser alvo de intervenções para obter resultados a longo prazo.

CONCLUSÕES

Recentemente, a Comissão Especial sobre Mudanças Climáticas e Biodiversidade da Organização Mundial da Alergia publicou uma declaração de posição da nova hipótese da biodiversidade⁵. Essa hipótese pode ser considerada como uma extensão da hipótese da higiene ou “velhos amigos” e privação microbiana ou hipótese da microbiota. O crescimento populacional (urbanização) leva à perda da biodiversidade (microbiota/microbiota pobre), microbiota humana pobre (disbiose), disfunção imune (baixa tolerância), inflamação e, finalmente, à doença clínica.

REFERÊNCIAS

1. Hanski I, von Hertzen L, Fyhrquist N, Koskinen K, Torppa K, Laatikainen T, et al. Environmental biodiversity, human microbiota, and allergy are interrelated. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012; 109:8334-9.
2. Convention on Biological Diversity 1992. www.biodiv.org/convention/
3. Whitman WB, Coleman DC, Wiebe WJ. Prokaryotes: the unseen majority. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95:6578-83.
4. von Hertzen L, Hanski I, Haahtela T. Biodiversity loss and rising trends of inflammatory diseases: two global megatrends that may be related. *EMBO Reports*. 2011;12:1089-93.
5. Haahtela T, Holgate ST, Pawankar R, Akdis CA, Benjaponpitak S, Caraballo L, et al. and WAO Special Committee on Climate Change and Biodiversity. The biodiversity hypothesis and allergic disease: World Allergy Organization position statement. *World Allergy Organization J*. 2013;6:3.