

O Intestino e a Esclerose Múltipla: Disbiose como gatilho ou reflexo autoimune?

*The Gut and Multiple Sclerosis: Dysbiosis as a trigger or
autoimmune reflex?*

*El Intestino y la Esclerosis Múltiple: ¿Disbiosis como gatillo
o un reflejo de la autoinmunidad?*

Mariana de Oliveira Trintinalha¹, Erick Guerra², Débora Marques
Herzog¹, André Luiz Fagundes Avila dos Santos², Luciane Filla³,
Anelise Daiane Carpine³

1.Médica Neurologista pelo Hospital Universitário Cajuru (PUCPR). Curitiba-PR, Brasil.

2.Acadêmicos de Medicina da PUCPR. Curitiba-PR, Brasil.

3.Neurologistas do Hospital Universitário Cajuru (PUCPR). Curitiba-PR, Brasil.

Resumo

Introdução. A Esclerose Múltipla (EM) é a principal doença desmielinizante e a segunda causa de incapacidade em adultos jovens de países desenvolvidos. É uma doença neurodegenerativa imunomediada, apresenta sintomatologia diversa e o diagnóstico é estabelecido a partir da clínica, exames de imagem, análise de líquido e exclusão de outras causas. A etiologia da doença permanece incerta, mas diversos fatores podem estar envolvidos, sendo um deles a desregulação do microbioma intestinal. **Objetivo.** Esta revisão visa buscar estudos em plataforma científica para esclarecimento da relação intestino - Esclerose Múltipla. **Método.** Para esta revisão sistemática, foram utilizados os descritores "Gastrointestinal Microbiome" e "Multiple Sclerosis" na database do MEDLINE/PUBMED, sendo encontrados 13 artigos para então aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, sendo 11 estudos incluídos na revisão. **Resultados.** Metabólitos microbianos, como ácidos graxos de cadeia curta e metabólitos do triptofano suprimem a autoimunidade, aumentando células T reguladoras e aumentando o metabolismo de células imunes. Ademais, foi evidenciado que a microbiota atua modulando o tecido linfóide associado a mucosa (GALT), de modo que a composição do microbioma afeta esse tecido e influencia em uma resposta autoimune. **Conclusão.** os estudos sugerem papéis significativos entre o microbioma e imunidade intestinal no desenvolvimento de doenças autoimunes, tais como EM. O conhecimento ainda é limitado a respeito dos efeitos da composição bacteriana intestinal associada à doença.

Unitermos. Esclerose Múltipla; Microbioma; Disbiose; Autoimunidade

Abstract

Introduction. Multiple Sclerosis (MS) is the primary demyelinating disease and the second leading cause of disability in young adults in developed countries. It is an immune-mediated neurodegenerative disease characterized by diverse symptoms, and its diagnosis is established through clinical presentation, imaging studies, cerebrospinal fluid analysis, and exclusion of other causes. The etiology of the disease remains uncertain, but several factors may be involved, including dysregulation of the intestinal microbiome. **Objective.** This review aims to gather studies from scientific platforms to elucidate the gut-MS relationship. **Method.** For this systematic review, the descriptors "Gastrointestinal Microbiome" and "Multiple Sclerosis" were used in the MEDLINE/PUBMED database, resulting in 13 articles, from which inclusion and exclusion criteria were applied, with 11 studies included in the review. **Results.** Microbial metabolites such as short-chain fatty acids and tryptophan metabolites suppress autoimmunity by increasing regulatory T cells and influencing immune cell metabolism. Furthermore, it was evidenced that the microbiota modulates mucosa-associated lymphoid tissue (GALT), thereby affecting tissue composition and influencing autoimmune responses. **Conclusion.** Studies

suggest significant roles of the microbiome and intestinal immunity in the development of autoimmune diseases such as MS. However, knowledge regarding the effects of intestinal bacterial composition associated with the disease remains limited.

Keywords. Multiple Sclerosis; Microbiome; Dysbiosis; Autoimmunity

RESUMEN

Introducción. La Esclerosis Múltiple (EM) es la principal enfermedad desmielinizante y la segunda causa de incapacidad en adultos jóvenes de países desarrollados. Es una enfermedad neurodegenerativa mediada por el sistema inmunológico, presenta una sintomatología diversa y el diagnóstico se establece a partir de la clínica, exámenes de imagen, análisis de líquido cefalorraquídeo y exclusión de otras causas. La etiología de la enfermedad sigue siendo incierta, pero diversos factores pueden estar involucrados, siendo uno de ellos la desregulación del microbioma intestinal. **Objetivo.** Esta revisión tiene como objetivo buscar estudios en plataformas científicas para esclarecer la relación intestino-EM. **Método.** Para esta revisión sistemática, se utilizaron los descriptores "Microbioma Gastrointestinal" y "Esclerosis Múltiple" en la base de datos MEDLINE/PUBMED, lo que resultó en 13 artículos, de los cuales se aplicaron criterios de inclusión y exclusión, incluyendo 11 estudios en la revisión. **Resultados.** Los metabolitos microbianos, como los ácidos grasos de cadena corta y los metabolitos del triptófano, suprimen la autoinmunidad, aumentando las células T reguladoras y aumentando el metabolismo de las células inmunes. Además, se evidenció que la microbiota modula el tejido linfoide asociado a la mucosa (GALT), afectando su composición e influenciando las respuestas autoinmunes. **Conclusión.** Los estudios sugieren roles significativos del microbioma y la inmunidad intestinal en el desarrollo de enfermedades autoinmunes como la EM. El conocimiento aún es limitado respecto a los efectos de la composición bacteriana intestinal asociada a la enfermedad.

Palabras clave: Esclerosis Múltiple; Microbioma; Disbiosis; Autoinmunidad

Trabalho realizado na Pontifícia Universidade Católica do Paraná. Curitiba-PR, Brasil.

Conflito de interesse: não

Recebido em: 15/07/2024

Aceito em: 28/11/2024

Endereço para correspondência: André LFA dos Santos. Rua Santa Cruz 103. Curitiba-PR, Brasil. CEP 13024-100. Email: santos.andre0624@gmail.com

INTRODUÇÃO

As doenças desmielinizantes, tais como a Esclerose Múltipla (EM), a Neuromielite Óptica (NMOSD) e a doença do anticorpo contra a glicoproteína de oligodendrócitos (MOGAD) cursam com uma gama de sintomas clínicos que abrangem déficits visuais, piramidais, sensoriais, autonômicos e cerebelares. Estas condições afetam predominantemente indivíduos jovens e podem levar a incapacidades significativas - sendo a EM classificada como a segunda principal causa de incapacidade em adultos jovens em países desenvolvidos e a doença desmielinizante mais incidente na população mundial^{1,2}.

A EM é uma doença neurodegenerativa imunomediada que ataca o sistema nervoso central através da desmielinização inflamatória, causando perda axonal progressiva, cumulativa e irreversível. A doença acomete aproximadamente 2.5 milhões de pessoas no mundo, com incidência ascendente. Tipicamente, a EM se manifesta em adultos jovens, mais frequentemente mulheres, com uma média de idade de início entre 20 e 30 anos, podendo resultar em incapacidade física, comprometimento cognitivo e importante redução da qualidade de vida de modo cumulativo, diminuindo a expectativa de vida do portador em relação à população geral¹⁻³. O diagnóstico é estabelecido pelos Critérios McDonald de 2017, composto por um conjunto de sinais e sintomas, alterações na ressonância magnética (RNM), exames laboratoriais séricos e análise líquórica, incluindo bandas oligoclonais⁴.

A fisiopatologia da esclerose múltipla, assim como as demais doenças imunológicas, depende da comunicação entre as células imunes e o sistema nervoso central, esse mecanismo de comunicação permite a regulação mútua e a coordenação de respostas complexas do hospedeiro. Os neurônios podem expressar receptores para Toll-like (TLRs) e citocinas inflamatórias, como a interleucina 1-beta (IL-1 β), os quais sensibilizam alguns neurônios durante processos inflamatórios; enquanto as células imunológicas expressam receptores para neurotransmissores. Outro ponto crucial na fisiopatologia das doenças imunológicas se deve ao fato que um organismo saudável não apresenta células imune no

SNC, visto que tal função é realizada pelas micróglia nos tecidos, macrófagos meníngeos e macrófagos perivasculares. Já em pacientes com patologia imune, ocorre permeabilidade da barreira hematoencefálica permitindo a entrada das células imunológicas no SNC, levando à progressão da doença⁴.

O microbioma intestinal vem sendo estudado como provável fator influenciador desse processo de desregulação do sistema imunológico, pois influencia na ativação neuronal e desenvolvimento imunológico pela interação de células imunológicas e neurônios. A descrição do sistema neuroimune entérico enfatiza o papel no fornecimento de defesas inatas e respostas de memória contra certos patógenos. Acredita-se que o microbioma intestinal influencie as células imunológicas periféricas e o sistema nervoso central, além do desenvolvimento cerebral e na progressão da doença⁴.

A etiologia da EM permanece incerta. Estudos evidenciam uma correlação significativa entre os mecanismos genéticos e ambientais na influência sobre a susceptibilidade à doença. É sabido que, além da presença de genes que aumentam a suscetibilidade, diversos fatores ambientais bem definidos, incluindo a exposição à luz ultravioleta B (UVB), infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV), insuficiência sérica de vitamina D3, obesidade, tabagismo, estresse e dieta podem aumentar tal susceptibilidade. Todos esses mecanismos contribuem com a ativação de células imunorreativas deficientes, que influenciam no processo

inflamatório no sistema nervoso central ao atravessarem a barreira hematoencefálica⁴.

Nesse contexto, a análise da influência do microbioma intestinal e do eixo cérebro-intestino na fisiopatologia da Esclerose Múltipla emerge. Estudos revelaram a influência do microbioma intestinal nos processos de liberação de metabólitos na circulação, estimulação vagal e estímulo a células imunocompetentes, fatores esses que alteram a integridade da barreira hematoencefálica e desequilibram os componentes pró- e anti-inflamatórios da resposta imune. Além de sua relação com a instauração do processo patológico, cabe ressaltar a importância do microbioma intestinal na perspectiva de tratamentos modificadores de doença, em virtude da mesma interação com os mecanismos imunológicos causadores de danos. Assim, o presente estudo de revisão tem como objetivo sistematizar as evidências já produzidas, analisar e elencar as teorias de correlação entre a Esclerose Múltipla e o microbioma intestinal.

MÉTODO

Para a realização do estudo foi utilizado o método de Revisão Integrativa da Literatura entre agosto e dezembro de 2023. Os descritores utilizados foram: "Gastrointestinal Microbiome" e "Multiple Sclerosis". A base de dados consultada foi a *National Library of Medicine National Institutes of Health* dos EUA (MEDLINE/PUBMED). Foram incluídos artigos científicos publicados no período entre 2019 e 2023 nos idiomas inglês, português e espanhol, o pool de

análise sendo composto por artigos de coorte, estudos transversais e metanálises em pacientes humanos portadores de EM. Como critérios de exclusão definiu-se: artigos que não se relacionavam com o tema EM e microbioma intestinal ou que tangenciam o tema para discutir sobre outros tópicos da doença, revisões sistemáticas, livros, protocolos, teses, dissertações e publicações em congressos e estudos publicados em outros idiomas não selecionados. Na busca realizada na base de dados PUBMED foram encontrados 13 artigos. Após a leitura na íntegra dos estudos e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão 11 artigos foram selecionados para compor a amostra desta revisão integrativa da literatura conforme demonstra o fluxograma na Figura 1.

Figura 1: Fluxograma de seleção dos artigos encontrados na base de dados.



RESULTADOS E DISCUSSÃO

A compreensão de que o microbioma intestinal influencia no desenvolvimento e funcionamento do sistema imunológico, além da concepção prévia de contribuir com a digestão de nutrientes e absorção de vitaminas, estabeleceu o interesse no estudo da correlação desse tecido com as doenças imunomediadas. A atividade dos microrganismos do intestino humano, através da liberação de metabólitos e de estímulo vagal, é capaz de modular a maturação de células imunocompetentes, células da glia e neurônios e influenciar na permeabilidade da barreira hematoencefálica a substâncias pró e anti-inflamatórias. Sob a óptica da Esclerose Múltipla ainda há dúvidas se o desbalanço do microbioma intestinal age como um dos fatores desencadeantes da resposta autoimune ou se os mecanismos inflamatórios da doença são os causadores da disbiose ou, ainda, se há um efeito concomitante entre fatores da doença e da disbiose que perpetuam o curso da doença⁵.

A microbiota intestinal também apresenta importante influência da dieta e das terapias modificadoras da doença (DMTs), visto que há evidências de que a composição da comunidade microbiana intestinal pode ser afetada, resultando diretamente no prognóstico da EM. O que impacta diretamente nas vias biológicas e metabólicas⁶⁻⁸.

Metabólitos microbianos e componentes endógenos da microbiota intestinal, como ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs) e metabólitos de triptofano, estão presentes na

circulação e afetam a imunidade periférica. Por sua vez, os SCFAs, produzidos pela fermentação de fibras dietéticas no cólon, mostraram suprimir a autoimunidade por meio de efeitos imunomoduladores, incluindo o aumento das células T reguladoras (Tregs) e a modulação do metabolismo das células imunes⁷.

O triptofano e seus metabólitos também desempenham um papel na modulação imunológica do SNC, protegendo-o contra o aumento da permeabilidade intestinal e reduzindo as consequências para o SNC. Além disso, os componentes bacterianos, como o polissacarídeo-A (PSA) e o lipopolissacarídeo (LPS), foram investigados por seus efeitos na autoimunidade do SNC com o PSA promovendo a expansão das células Treg e o LPS potencialmente contribuindo para a perda da tolerância imune periférica e neurodegeneração no SNC⁶.

Dentre as inúmeras bactérias existem algumas patogênicas e outras comensais que precisam estar em simbiose⁹. As comensais reduzem o crescimento das patogênicas e qualquer desbalanço nesse sistema pode ser prejudicial. Como dito inicialmente, o intestino apresenta inúmeras funções, dentre as quais, servir como um tecido de barreira e ação imunológica pela presença do tecido linfoide associado a mucosa (GALT). Esta última é importante na relação entre doenças autoimunes do sistema nervoso central (SNC) e a desregulação intestinal⁹.

O GALT é composto por uma variedade de células, incluindo células T, células B, macrófagos e células

dendríticas. Células T com funções pró-inflamatórias, como os linfócitos T Helper (Th1, Th2 e Th17), desempenham um papel crucial no controle de micróbios patogênicos. Esses linfócitos têm a capacidade de atrair e ativar células do sistema imune inato. Desse modo, a composição do microbioma intestinal pode influenciar na ativação de mecanismos pró ou anti-inflamatórios através do GALT, desempenhando papel fundamental na regulação inflamatória^{5,4}.

Diversas pesquisas identificaram um aumento comum de determinadas cepas bacterianas em portadores de EM, sobretudo *Streptococcus* e *Akkermansia*, e uma redução significativa de outras, como *Faecalibacterium*, *Bacteroides*, *Roseburia* e *Prevotella*. Há indícios de composições distintas da microbiota intestinal entre os diferentes tipos de Esclerose Múltipla^{4,5,8,10,11}.

O tipo progressivo primário (EMPP) mostrou uma elevação nos níveis de *Enterobacteriaceae* e *Clostridium* g24 FCEY e redução de *Agathobaculum* e *Blautia*. O tipo recorrente-remitente (EMRR) foi associado a uma diminuição na quantidade de *Faecalibacterium prausnitzii*, *Clostridium*, *Roseburia* e *Eubacterium rectale* e aumento na quantidade de *Pseudomonas*, *Acinetobacter* e *Streptococcus*. Já o tipo progressivo secundário (EMSP) apresentou um aumento relativo de cepas de *Clostridium* e *Streptococcus*. Cabe ressaltar a associação da disbiose com características próprias do paciente, como gênero, idade, comorbidades, dieta, uso prévio de antibioticoterapia, tratamentos

modificadores de doença e fitoterápicos, como probióticos^{4,5,11}.

Devido a relação intestino e cérebro as terapias também devem ser alvo de estudo, podendo contemplar o microbioma. Foram demonstradas algumas possibilidades, dentre as quais suplementação de probióticos¹². A terapia com microrganismos vivos pode modular a flora intestinal e assim gerar uma integridade da barreira intestinal, além da ativação de células imunorreguladoras de forma mais significativa que as inflamatórias. Nessa mesma revisão os autores citam a eficácia na administração oral diária de *Lactobacillus* em pacientes com EM, tanto na prevenção quanto na melhora da doença estabelecida. No entanto, ainda não existe uma ampla quantidade de estudos em humanos com suplementação de probióticos para este fim. Neste mesmo estudo os autores citam o transplante de microbiota em camundongos reduzindo a ativação da microglia e astrócitos, além do combate da desmielinização e perda axonal¹².

A dieta também pode influenciar na microbiota intestinal, como uma dieta rica em fibras que pode aumentar a produção de SCFA¹². A microbiota intestinal e os metabólitos fermentativos, como os SCFAs, têm recebido maior atenção em relação ao desenvolvimento e curso da doença da EM.

Para fins de estudo, o principal modelo animal, em camundongos, que associa a microbiota e barreira intestinal

na Esclerose Múltipla, é a Encefalomielite Autoimune Experimental (EAE).

Foi demonstrado que os ácidos graxos de cadeia curta melhoram o curso da doença na EAE, mas não foram identificados estudos que abordem especificamente o papel dos SCFAs em pacientes humanos com EM, embora algumas investigações demonstraram que a microbiota desses pacientes apresenta baixa quantidade de bactérias produtoras de SCFA.

Foi relatado que uma microbiota intestinal aberrante em pacientes com EM é diferente em comparação com controles saudáveis, embora com pouca consistência nos táxons bacterianos. Mais investigações são necessárias para elucidar o envolvimento da microbiota intestinal e dos seus metabólitos, incluindo os potenciais efeitos benéficos dos SCFA no desenvolvimento e evolução da EM, bem como do uso de transplante fecal ou cloreto de sódio como opção terapêutica na doença^{10,13,14}.

A Tabela 1 abaixo sumariza os achados de cada um dos artigos analisados nesta revisão.

Tabela 1: Relação de achados de cada um dos artigos analisados na presente revisão.

AUTORIA	ANO	ACHADO
Amini <i>et al.</i> ⁵	2020	Discussão acerca das bactérias que compõem o microbioma das pessoas portadoras ou não de EM. Resultados experimentais mostram que a alteração dos GALTs e das vias metabólicas induzidas por microorganismos intestinais afeta a gravidade da desmielinização inflamatória no SNC.
Miyake <i>et al.</i> ⁹	2019	Manter o equilíbrio correto de certas cepas bacterianas no microbiota intestinal parece ser crucial para a homeostase entre células T patogênicas, como as células Th1 e Th17, e células regulatórias. A reconstituição da microbiota e o uso de probióticos, podem ser uma maneira eficaz de tratar ou prevenir doenças associadas à disbiose. Além disso, metabólitos derivados de microorganismos direcionados poderiam ser um método terapêutico para modular a doença.
Ghezzi <i>et al.</i> ¹²	2021	Pequenos ensaios clínicos e pré-clínicos em pessoas com esclerose múltipla nos quais a composição da microbiota intestinal foi manipulada por meio do uso de antibióticos, transplante de microbiota fecal e suplementos probióticos, têm mostrado resultados promissores na prevenção da inflamação do SNC. No entanto, os resultados nem sempre são consistentes, e ensaios grandes controlados e randomizados são necessários.
Melbye <i>et al.</i> ¹³	2019	Uma microbiota intestinal aberrante em pacientes com esclerose múltipla (EM) foi relatada como sendo diferencialmente abundante em comparação com controles saudáveis, embora com pouca consistência nas taxas bacterianas. Investigações adicionais são necessárias para elucidar o envolvimento da microbiota intestinal e seus metabólitos, incluindo os potenciais efeitos benéficos dos ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) no desenvolvimento e na progressão da EM.
Wing <i>et al.</i> ¹⁴	2019	Pacientes com esclerose múltipla apresentam disbiose em comparação com indivíduos saudáveis. Mudanças na dieta, incluindo misturas probióticas ou regimes cetogênicos, provaram alterar o microbioma em indivíduos com EM para um perfil semelhante ao de controles saudáveis.
Yadav <i>et al.</i> ⁶	2023	Uma dieta rica em lipídeos está altamente associada à disbiose intestinal mediada por inflamação e permeabilidade intestinal, enquanto uma dieta rica em fibras/ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) pode promover o desenvolvimento de Tregs Foxp3 e a melhoria da função da barreira intestinal, o que, subsequentemente, suprime a autoimunidade do SNC em modelos animais portadores de EM.
Couloume <i>et al.</i> ⁷	2021	Novas tecnologias que permitem a caracterização precisam do sistema imunológico possibilitaram a geração de uma grande quantidade de dados complexos, para os quais a análise robusta multidimensional continua sendo um desafio importante. As perspectivas para tais avanços residem na compreensão da fisiopatologia da doença, mas também na identificação de biomarcadores e alvos terapêuticos.
Toghi <i>et al.</i> ⁸	2019	Com base nas associações observadas entre a menor frequência de bifidobactérias no intestino e alguns fatores de risco para a esclerose múltipla (EM), pode-se deduzir um papel protetor das bifidobactérias na EM. Além disso, alguns estudos in vitro demonstraram efeitos anti-inflamatórios de algumas cepas de bifidobactérias. Além disso, um estudo piloto avaliou o efeito de um coquetel probiótico em pacientes com EM e em indivíduos saudáveis.
Haase <i>et al.</i> ¹⁰	2019	Foi constatado que o consumo excessivo de sal aumenta a diferenciação de células Th17, induzindo um fenótipo altamente patogênico que agrava a neuroinflamação. Além disso, uma dieta rica em sódio afeta a microbiota intestinal, juntamente com o aumento de células Th17 intestinais, ligando assim os efeitos prejudiciais do consumo excessivo de sal ao GALT. Os primeiros estudos em humanos revelaram uma associação entre o aumento da atividade da doença EM e o consumo elevado de sódio.
Kujawa <i>et al.</i> ⁴	2023	Haja vista a correlação de MS com a disbiose, o artigo sugere um conjunto de intervenções farmacológicas, dietéticas e outras direcionadas ao microbioma intestinal e, portanto, destinadas a ter efeitos benéficos no curso e na atividade da EM.
Sato <i>et al.</i> ¹¹	2019	Até agora, nenhum estudo demonstrou relação à mudança específica da microbiota intestinal na esclerose múltipla progressiva, ou conseguiu prever o prognóstico de um paciente a partir da amostra fecal do paciente, ou conseguiu prever a resposta ou não ao tratamento. É necessário estabelecer estratégias eficazes para modular a microbiota intestinal, o que pode incluir probióticos, prebióticos, simbióticos, antibióticos e transplante de microbiota fecal. Importante ressaltar que essas intervenções precisam ser especificamente adaptadas para cada paciente.

CONCLUSÃO

Evidências emergentes sugerem papéis significativos para os microbiomas e imunidade intestinal no desenvolvimento de doenças autoimunes, tais como EM. O conhecimento ainda é limitado a respeito dos efeitos funcionais da composição bacteriana intestinal associada ao desenvolvimento e progressão da EM. A dieta e terapias modificadoras da doença (DMTs) podem ter efeitos benéficos sobre a EM, alterando o microbioma intestinal para um fenótipo anti-inflamatório, regulando as células imunológicas e melhorando a função da barreira intestinal. Estudos futuros deverão explorar esses efeitos e suas ações, o que poderá auxiliar no desenvolvimento de estratégias terapêuticas. Na balança entre gatilho e reflexo da resposta autoimune, no momento, o microbioma intestinal parece estar pesando para o lado do gatilho para desenvolvimento da EM.

REFERÊNCIAS

- 1.Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. Eur J Neurol 2018;26:27-40. <https://doi.org/10.1111/ene.13819>
- 2.McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD. Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. JAMA 2021;325:765-79. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.26858>
- 3.Shahi SK, Freedman SN, Mangalam AK. Gut microbiome in multiple sclerosis: the players involved and the roles they play. Gut Microbes 2017;8:607-15. <https://doi.org/10.1080/19490976.2017.1349041>
- 4.Kujawa D, Laczanski L, Budrewicz S, Pokryszko-Dragan A, Podbielska M. Targeting gut microbiota: new therapeutic opportunities in multiple sclerosis. Gut Microbes 2023;15:2274126. <https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2274126>
- 5.Amini ME, Shomali N, Bakhshi A, Rezaei S, Hemmatzadeh M, Hosseinzadeh R, et al. Gut microbiome and multiple sclerosis: New insights and perspective. Int Immunopharmacol 2020;88:107024. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107024>

- 6.Yadav SK, Ito K, Dhib-Jalbut S. Interaction of the Gut Microbiome and Immunity in Multiple Sclerosis: Impact of Diet and Immune Therapy. *Int J Mol Sci* 2023;24:14756. <https://doi.org/10.3390/ijms241914756>
- 7.Couloume L, Michel L. New concepts on immunology of Multiple Sclerosis. *Presse Med* 2021;50:104072. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2021.104072>
- 8.Toghi M, Bitarafan S, Kasmaei HD, Ghafouri-Fard S. Bifidobacteria: A probable missing puzzle piece in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2019;36:101378. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.101378>
- 9.Miyake S, Yamamura T. Gut environmental factors and multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2019;329:20-3. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2018.07.015>
- 10.Haase S, Wilck N, Kleinewietfeld M, Müller DN, Linker RA. Sodium chloride triggers Th17 mediated autoimmunity. *J Neuroimmunol* 2019;329:9-13. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2018.06.016>
- 11.Sato W, Yamamura T. Multiple sclerosis: Possibility of a gut environment-induced disease. *Neurochem Inter* 2019;130:104475. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2019.104475>
- 12.Ghezzi L, Cantoni C, Pinget GV, Zhou Y, Piccio L. Targeting the gut to treat multiple sclerosis. *J Clin Invest* 2021;131:e143774. <https://doi.org/10.1172/JCI143774>
- 13.Melbye P, Olsson A, Hansen TH, Søndergaard HB, Bang Oturai A. Short-chain fatty acids and gut microbiota in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scan* 2019;139:208-19. <https://doi.org/10.1111/ane.13045>
- 14.Wing AC, Kremenutzky M. Multiple sclerosis and faecal microbiome transplantation: are you going to eat that? *Beneficial Microb* 2019;10:27-32. <https://doi.org/10.3920/BM2018.0029>