# CAPÍTULO 4

## β-glucanas e seus benefícios para a saúde intestinal

Hâmara Milaneze de Souza, Cecilia Valente Rodrigues Truite, Tieles Carina de Oliveira Delani, Graciette Matioli

https://doi.org/10.4322/mp.978-65-994457-7-4.c4

**Resumo**

As glucanas são polímeros de açúcar que se diferem pelo tipo de ligação glicosídica, comprimento de suas cadeias e grau de ramificação, quando presente. Estrutura e composição influenciam suas funções bioativas. As β-glucanas são amplamente distribuídas na natureza e fazem parte dos constituintes estruturais da parede celular de fungos, algas e cereais. Quando microrganismos produzem e secretam esses polissacarídeos para o meio extracelular dão origem aos exopolissacarídeos. Além de melhorar aspectos sensoriais nas indústrias alimentícias, as β-glucanas possuem uma vasta aplicabilidade para a saúde humana e animal quando consideradas suas propriedades bioativas. Integrando o grupo das fibras alimentares, seus benefícios fisiológicos à saúde são atribuídos, entre outros, ao efeito prebiótico e ação imunomoduladora. O uso de prebióticos proporciona a manutenção da saúde intestinal por meio do desenvolvimento imunológico em níveis local e sistêmico, assim como, a conservação de sua microbiota comensal, que exerce papel fundamental no crescimento e na saúde dos indivíduos. Também é importante na prevenção da colite e constipação, assim como, inibição do câncer, redução do colesterol sérico, diminuição de doenças cardiovasculares, prevenção da obesidade. Desta forma, a presente revisão tem como objetivo caracterizar as β-glucanas e discorrer sobre seu potencial de atuação na saúde intestinal como polímero bioativo de ação prebiótica e imunomoduladora.

**Palavras-chave**: imunomodulador, microbiota intestinal, polissacarídeos, prebiótico, substância bioativa


Flávia Michelon Dalla Nora (Org.) © 2021 Mérida Publishers CC-BY 4.0

## 1. Introdução

O tratogastrointestinal (GI) é um tubo longo e complexo com funções sofisticadas e coordenadas, que levam a digestão de alimentos em produtos passivos de absorção, assim como, a eliminação de resíduos metabólicos e defesa do corpo contra agressões do meio externo (BOURLIOUX, *et al*. 2003; CHENG, *et al*., 2010).Éo maior órgão linfoide do corpo, contendo cerca de 60% das imunoglobulinas totais produzidas e com um número significativamente maior de linfócitos (>$10^6$ linfócitos/g de tecido) quando comparado ao sistema imune circulante (SALMINEN, *et al*., 1998).

Uma vez que o trato GI se abre para o exterior, permite que uma grande variedade microbiana entre em contato e habitemo seu lúmen. Este conjunto de microrganismos chamados coletivamente de microbiota, é formado principalmente por bactérias, mas também estão presentes fungos, vírus e protozoários (TLASKALOVÁ-HOGENOVÁ, *et al*., 2011).

Esta relação entre hospedeiro e microbiota intestinal tornou-se, um tema de extrema importância para a fisiologia e saúde do indivíduo, assim como, a relação de disbiosefrente o desenvolvimento de doenças (RINNINELLA, *et al*., 2019). Desta forma, fica evidente a importância do trato GI como um ambiente crucial na interação antigênica, uma vez que está em constante contato com microrganismos comensais, patogênicos e inúmeras moléculas derivadas de alimentos ingeridos (GONÇALVES, *et al*., 2016). A microbiota intestinal pode exercer funções específicas e benéficas para seu hospedeiro, como aproveitamento de carboidratos complexos, produção metabólitos primários ou atuar na modulação de metabólitos secundários. Como exemplo produção de ácidos graxos voláteis, vitaminas, metabólitos neuroativos e aminoácidos, assim como, regulação do sistema imunológico (FAN; PEDERSEN, 2021). Alterações que promovam a interrupção desta homeostase conduz a um quadro de disbióse que, frequentemente, é associada ao desenvolvimento de doenças, como as síndromes metabólicas, obesidade, diabetes, doença inflamatória intestinal e doenças cardiovasculares (IBAY, *et al*., 2019).

Uma forma de manter e restabelecer o e equilíbrio da microbiota intestinal é por meio do uso de prebióticos, que são substratos seletivos. Estes podem influenciar favoravelmente a microbiota comensal, assim como, o sistema imunológico e, consequentemente, promover efeitos benéficos na

saúde humana e animal (GIBSON, *et al*., 2017). Os prebióticos se destacam entre os alimentos funcionaiscom uma ampla aplicabilidade industrial, que conquistando cada vez mais a aceitação dos consumidores, devido suas características benéficas (GLOBE NEWSWIRE, 2021). É reconhecido pela Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura (FAO) pelos seus efeitos benéficos a saúde por meio de ações multidimensionais (PINHEIRO, *et al*., 2008). Entre as novas fontes prebiótica estudadas as β-glucanas têm se destacado (LAM; CHEUNG, 2013).

As β-glucanas fazem parte dos constituintes estruturais da parede celular de leveduras, fungos e alguns cereais (CAMILLI; TABOURET; QUINTIN, 2018; SILVA, *et al*., 2006). Estes polissacarídeos também podem ser secretados para o meio extracelular, sendo então denominadas exopolissacarídeos (EPS) (GIESE, *et al*., 2008). Integrando o grupo das fibras alimentares, seus benefícios fisiológicos à saúde são atribuídos, entre outros, ao efeito prebiótico e ação imunomoduladora. Proporcionando a manutenção da saúde intestinal por meio da conservação de sua microbiota, assim como, no desenvolvimento imunológico em níveis local e sistêmico (LAM; CHEUNG, 2013). Considerando, que a dieta enriquecida com β-glucanas exerce efeito direto na manutenção da saúde intestinal, esta revisão visa destacar os principais aspectos e característica das β-glucanas e apontar seu potencial bioativo, discutindo seus benefícios prebiótico frente a microbiota e o sistema imunológico da mucosa intestinal.

## 2. Microbiota intestinal

O trato GI pode variar em sua composição conforme a espécie animal, nos seres humanos inclui a boca, o esôfago, estômago, intestino delgado (duodeno, jejuno, íleo) e intestino grosso (ceco, cólon, reto e ânus), bem como, órgãos glandulares acessórios, que compreende as glândulas salivares, o fígado, a vesícula biliar e o pâncreas. As funções primárias do trato GI são digestão, absorção, excreção, motilidade e defesa (CHENG, *et al*., 2010; SILVERTHORN, 2017). A constante interação do trato GI com o meio externo exige que este tenha um sistema imunológico complexo, capaz de identificar e tolerar antígenos dietéticos e a presença da microbiota comensal benéfica. Ao

mesmo tempo deve ser apto a reconhecer e combater antígenos e microrganismos prejudiciais (MANLEY; LEE; ZHANG, 2020).

Existe um importante ecossistema microbiano no trato GI humano, ocorrendo uma relação simbiótica entre os microrganismos e o hospedeiro (SNELSON, *et al*., 2021). Estima-se que a microbiota humana contenha trilhões de células bacterianas, dez vezes mais do que o número de células que constituem o corpo, sendo encontrados no trato GI mais de 100 trilhões com aproximadamente 1000 espécies distintas (TLASKALOVÁ-HOGENOVÁ, *et al*., 2011; NIE; LUO; LIN, 2018). Os filos Firmicutes e Bacteroidetes representam aproximadamente 90% deste consorcio bacteriano, seguido do Actinobacteria (SNELSON, *et al*., 2021).

Em um estudo realizado por Qin *et al*. (2010), sobre sequenciamento metagenômico da microbiota intestinal, foi apontado que os humanos compartilham de uma microbiota comum que foi denominada como “central”, correspondendo aproximadamente a um terço das espécies bacterianas intestinais. Os outros dois terços estão relacionados a uma individualização da microbiota, podendo variar entre os indivíduos. Essa individualidade é influenciada por uma série de fatores, incluindo fatores intrínsecos, como a motilidade intestinal, pH, proteínas antibacterianas e o muco intestinal, assim como, fatores extrínsecos, como medicamentos, atividade física e dieta (QIN *et al*., 2010).

A dieta é um dos principais aspectos que influenciam a microbiota intestinal, uma vez que esses microrganismos obtêm sua energia dos alimentos, particularmente dos polissacarídeos complexos não digeríveis (FAN; PEDERSEN, 2021). Os prebióticos são um exemplo de carboidratos que serão utilizados pela microbiota, que durante o processo de fermentação podem gerar os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), principalmente butirato, acetato e propionato. O butirato é uma fonte de energia primária para os colonócitos e mantém a homeostase intestinal por meio de ações anti-inflamatórias (SNELSON, *et al*., 2021). Outras funções centrais de uma microbiota intestinal saudável incluem a codificação e degradação de glicosaminoglicanos, a síntese de lipopolissacarídeos específicos (LPS) e a biossíntese de alguns aminoácidos essenciais e vitaminas, assim como, a

modulação do sistema imunológico (IBAY, *et al*., 2019; FAN; PEDERSEN, 2021).

Com relação a imunidade do hospedeiro, a microbiota intestinal desempenha um papel importante, tanto no desenvolvimento do sistema imunológico como na sua manutenção. A presença de microrganismos comensais pode ajudar a proteger o hospedeiro de infecções patogênicas por meio de vários mecanismos, entre eles, competição direta entre espécies, mantendo a barreira epitelial saldável e modulando as respostas imunes adaptativas (MANLEY; LEE; ZHANG, 2020). Quando esta microbiota se encontra equilibrada pode promover benefícios a saúde, entretanto, seu desequilíbrio pode resultar efeitos adversos, por meio de seus resultados metabólicos ou potencial para patogenicidade de alguns agentes (Figura 1).

**Figura 1**. Influência da microbiota intestinal na saúde. A coluna central indica as principais funções da microbiota intestinal comensal. O equilíbrio da comunidade e sua produção determina a contribuição para a saúde ou doença (Modificado de FLINT, *et al*., 2012). (AGCC = ácido graxo de cadeia curta).

A doença inflamatória intestinalé um problema de saúde global, e consiste em uma doença crônica do trato GI, que inclui duas formas principais: doença de Crohnecolite ulcerativa (SCHIRMER, *et al*., 2019). A inflamação da

mucosa intestinal é caracterizada por episódios de dor abdominal, diarreia, fezes com sangue, perda de peso e o influxo de neutrófilos e macrófagos que produzem citocinas, enzimas proteolíticas e radicais livres, que resultam em inflamação e ulceração.Embora a etiologia permaneça amplamente desconhecida, pesquisas recentes indicaram que a suscetibilidade genética do indivíduo, ambiente, microbiota intestinal e respostas imunes estão envolvidos e integrados na patogênese da DII(GUAN, 2019).

Desta forma, entende-se quealgunsagentes da microbiota intestinal são capazes de exacerbar a inflamação, como a *Escherichia coli*. Entretanto, os gêneros *Lactobacillus, Bifidobacterium* e *Faecalibacterium* podem atuar na proteção da mucosa intestinal frente a respostas inflamatórias inadequadas que prejudicariam o hospedeiro. Algumas cepas como a *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum* e *Faecalibacterium prausnitzii*, agem inibindo a expressão das principais citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, neutralizando os efeitos da *E. coli* (MANICHANH, *et al*., 2012).

Outro papel importante, exercido pela microbiota intestinal, é a prevenção câncer cólon e reto por meio da produção de ácido graxo de cadeia curta (AGCC), em especial o butirato, e na transformação de fenólicos dietéticos. Por outro lado, compostos promotores do câncer também podem ser sintetizados pela atividade microbiana, e o equilíbrio das ações procarcinogênicas e anticarcinogênicas é altamente dependente da dieta e da ingestão de xenobióticos (FLINT, *et al*., 2012).

## 3. β-glucanas

As glucanas são polímeros de glicose, de ocorrência natural, que podem ser constituídas de centenas ou milhares de unidades monossacarídicas, diferindo-se pelas ligações glicosídicas (α, β) que as unem, pelo comprimento das cadeias polissacarídicas e pelo grau de ramificação, quando presente. As β-glucanas são amplamente encontradas, fazendo parte dos constituintes estruturais da parede celular de leveduras, fungos filamentosos e comestíveis (cogumelos) e alguns cereais (SILVA, *et al*., 2006; CAMILLI; TABOURET; QUINTIN, 2018). Estas também podem ser sintetizadas por microrganismos e secretadas para o meio extracelular, sendo, então, denominadas exopolissacarídeos (EPS) (GIESE, *et al*., 2008). Na Figura 2 estão

representados exemplos de fórmulas estruturais de β-glucanas de origens distintas.

A fonte de obtenção das β-glucanas influencia diretamente suas características morfológicas, como ligações glicosídicas, grau de ramificação, peso molecular e solubilidade (KAUR, *et al*., 2020). As β-glucanas presentes em plantas e cereais encontram-se principalmente nas paredes celulares do endoplasma dos grãos, e compartilham uma estrutura comum formada por uma cadeia de glicosídica com ligações β-(1,3) e β-(1,4). As β-glucanas presente em leveduras e fungos são compostas, principalmente, de ligações β-(1,3) e (1,6) (DU, *et al*., 2019; KAUR, *et al*., 2020). Já, as β-glucanas bacterianas são compostas por moléculas de glicopiranose unidas por ligações β-(1,3), não ramificadas (LAROCHE; MICHAUD, 2007). Os EPS possuem composição semelhante a produtos vegetais ou microbianos, entretanto, apresentam uma maior variedade de combinações estruturais devido à grande diversidade de microrganismos que são produtores destes polissacarídeos (MOSCOVICI, 2015).

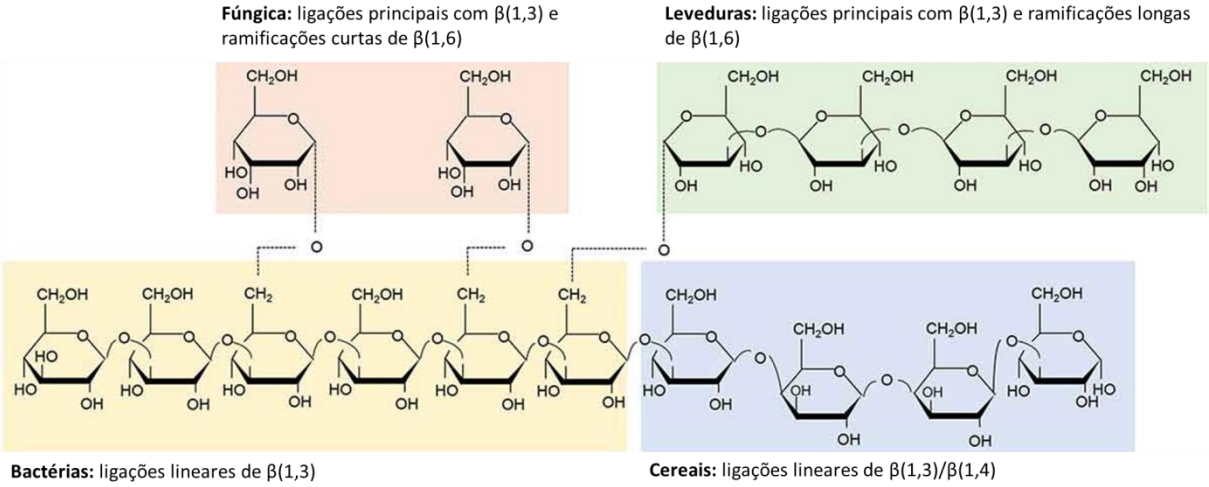


**Figura 2**. β-glucanas e suas estruturas químicas. Exemplos e configurações de β-glucanas derivadas de bactérias, fungos, leveduras e cereais (Modificado de, DE GRAAFF *et al*., 2018).

Entre os EPS, é possível citar a succinoglucana, um heteropolissacarídeo ácido sintetizado por bactérias e compostos por unidades repetidas de octosacarídeos com ligações tipo β. O fragmento de

polissacarídeo consiste em monómeros de glicose ligados a β(1,3), β(1,4) e β(1,6), juntamente com uma pequena proporção de galactose ligada a β-(1,3), em uma proporção molar de 1:7 (ZEVENHUIZEN, 1997; SIMSEK, *et al*., 2009). Ruiz *et al*. (2015), obtiveram resultados promissores ao imobilizarem as células de *Agrobacteriumradiobacter*em esponja vegetal e utilizando como substratos indutores o melaço de cana-de-açúcar e a lactose a 7,5%, obtendo uma produção de 14 g/L e 12 g/L de succinoglucana, respectivamente. A botrisferana, produzida pelo fungo *Botryosphaeriarhodina* (GIESE, *et al*., 2005), é outro EPS microbiano composto de ligações β(1,3) e β(1,6) com aproximadamente 22% de ramificações, as quais são constituídas por resíduos de glucose e gentiobiose.

Entretanto, mesmo quando obtida da mesma origem, as β-glucanas podem diferir significativamente, isso pode ocorrer devido as condições de extração que geralmente afetam a qualidade, quantidade, peso molecular, viscosidades e outras propriedades físico-químicas, tornando fundamental a escolha de uma técnica de extração apropriada (KAUR, *et al*., 2020). Como exemplo, acurdlana é um EPS linear neutro e composto de unidades de glicose repetidas unidas por ligações β(1,3). Esta glucana é insolúvel em água, o que dificulta sua homogeneização ou dispersão em produtos alimentícios (MANGOLIM *et al*., 2017). No entanto, sua estrutura conformacional pode ser alterada frente a técnica de recuperação utilizada, como observada por Mangolim *et al*. (2017) ao estudarem a formação de gel de curdlanaproduzido por *Agrobacterium* sp. IFO 13140 em comparação com a curdlana comercial. Ambas as fontes estudadas se dispersaram facilmente em água quando mantidos na forma de pré-gelificação, aumentando significativamente a facilidade de aplicação da curdlana em matrizes alimentares, quando comparada com a forma seca da curdlana comercial.

### 3.1. Aplicação das β-glucanas

As glucanas podem ser utilizadas em diversos setores comerciais, como na indústria alimentícia, farmacêuticas, químicas e na medicina veterinária (ZHU; DU; XU, 2016). No processamento de alimentosproporcionam, principalmente, melhoria nas características funcionais, como reologia e textura, resultando em um excelente espessante e estabilizador de emulsões,

melhorando as características sensoriais dos produtos. As β-glucanas também desempenha um papel importante na substituição de óleos e gorduras em produtos *light* ou para redução do conteúdo calórico (MANGOLIM *et al*., 2017). Lee e Inglett (2006) substituíram com sucesso diferentes quantidades de gordura (10%, 20% e 30%) em biscoitos com β-glucana de farelo de aveia (20%) cozido. Em produtos cárneos e lácteos a substituição da gordura por β-glucana também tem se mostrado eficaz e pode ajudar a controlar a ingestão de calorias e os consequentes riscos à saúde causados pelo consumo excessivo de gordura (VERMA, *et al*., 2020).

Mesmo com todo seu potencial industrial, algumas β-glucanas podem apresentar baixa solubilidade em águae elevada viscosidade, dificultando o desenvolvimento de testes biológicos. Para melhorar estes aspectos, um dos métodos mais utilizados na despolimerização das β-glucanas é a hidrólise ácida que consiste em uma via de obtenção de oligossacarídeos, contudo, proporciona a produção de maior quantidade de mono-, di- e trissacarídeos, além de produtos colaterais como furfurais (BAUERMEISTER, *et al*., 2010).

Já é reconhecido que oligômeros de maior massa molecular (GP≥4) possuem mais chances de apresentarem propriedade biológicas (SUTHERLAND, 1998). Kaur, *et al*. (2020), em um trabalho de revisão descreveu como várias técnicas de modificação afetam a estrutura, propriedades e aplicações de β-glucanas na indústria de alimentos. Alterações da estrutura e conformação possibilita melhorar suas propriedades biofuncionais, no entanto, cuidados devem ser considerados, uma vez que, essas estratégias podem alterar as propriedades funcionais tanto positivamente quanto negativamente.

As técnicas enzimáticas desempenham um papel relevante na modificação das características funcionais dos polissacarídeos, objetivando principalmente a redução da massa molecular, aumentando a solubilidade em água, e proporcionar maior bioatividade das β-glucanas. Esta metodologia emprega o uso de enzimas específicas com o propósito de promover a despolimerização, a desramificação ou desesterificação (KAUR, *et al*., 2020). Os oligossacarídeos obtidos por hidrólise enzimática têm originado novas pesquisas para viabilizar sua obtenção e elucidar suas propriedades biológicas e funcionais (REMAUD-SIMEON, *et al*. 2000). Bae *et al*. (2009) produziu

hidrolisados de β-glucano de aveia com diferentes pesos moleculares usando hidrólise enzimática com a ajuda de enzimas celulase e examinou suas propriedades físico-químicas, bem como de redução de peso e colesterol *in vivo*. O tratamento com celulase causou redução no peso molecular do β-glucano de aveia de 1450 para 370 kDa. Em um estudo com ratos, eles suplementaram três hidrolisados (1450, 730 e 370 kDa) às dietas com elevado teor de gordura e relataram que os animais que receberam dietas com β-glucanas apresentaram redução significativa do peso corporal.

## 4. Bioatividade das β-glucanas

Existem diversos estudos que relatam as propriedades bioativas das β-glucanas. Nos tópicos a seguir serão discutidas características das β-glucanas como prebióticos e imunomoduladores.

### 4.1. Ação prebiótica das β-glucanas

O mercado global de prebióticos está crescendo rapidamente. Em relatório realizado pela empresa *Quince Market Insights*, o mercado de prebióticos foi avaliado em US$ 8,95 bilhões no ano de 2020 e projetado para alcançar uma taxa de crescimento anual composta de 7% até 2030 (GLOBE NEWSWIRE, 2021). Esta constante expansão é explicada pelo aumento na diversidade de produtos alimentícios aos quais os prebióticos foram adicionados (PINEIRO, *et al*., 2008). Assim como, pela crescente busca dos consumidores pelos seus aspectos bioativos (GLOBE NEWSWIRE, 2021).

Originalmente, o termo prebiótico foi definido como “ingrediente alimentar não digerível que afeta beneficamente o hospedeiro ao estimular seletivamente o crescimento e/ou a atividade de uma ou de um número limitado de bactérias no cólon e, assim, melhora a saúde do hospedeiro” (GIBSON; ROBERFROID, 1995). Diversas atualizações foram propostas frente a constante compreensão da importância da microbiota na saúde do hospedeiro. Em 2016, um painel de especialistas em microbiologia, nutrição e pesquisa clínica foi convocado pela Associação Científica Internacional de Probióticos e Prebióticos (do inglês *International* Scientific*Association for Probioticsand Prebiotics - ISAPP*) para revisar a definição e o escopo dos prebióticos. Sugerindo uma abordagem mais abrangente o consenso atualizou

a definição de prebiótico com “um substrato que é utilizado seletivamente por microrganismos hospedeiros, conferindo um benefício à saúde”. Esta nova definição amplia o conceito de prebióticos para possivelmente incluir substâncias além de carboidratos não digeríveis, aplicações em locais do corpo que não sejam o trato gastrointestinal e categorias além de alimentos. Mas, mantendo a necessidade de mecanismos seletivos mediados pela microbiota (GIBSON, *et al*., 2017). A Figura 3 demonstra algumas das alterações no conceito de prebiótico durante os anos.

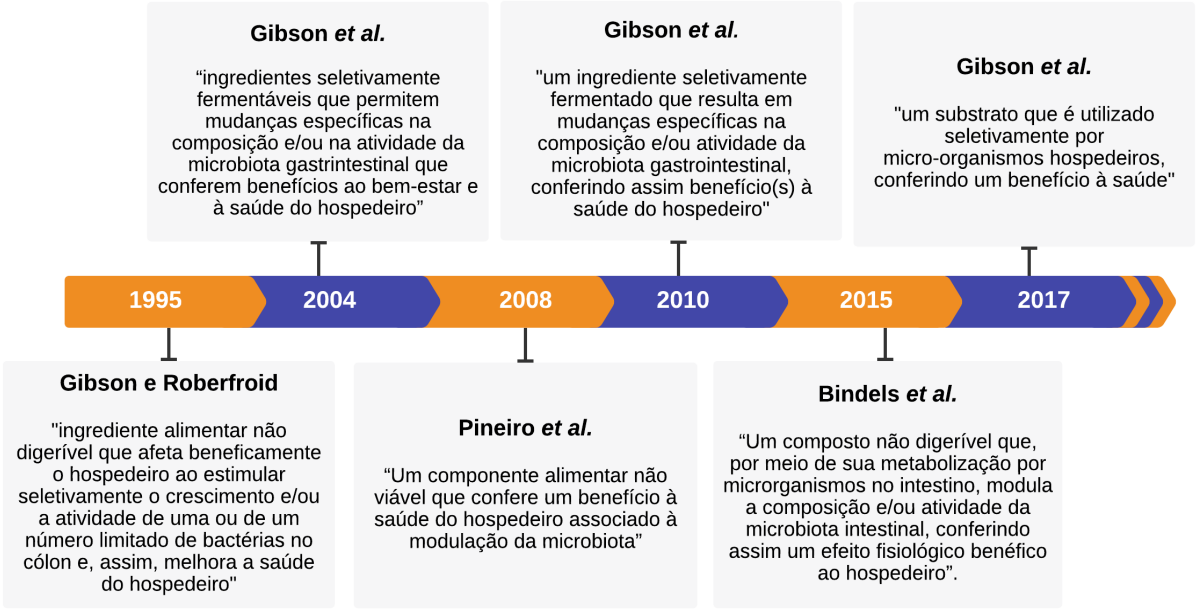


**Figura 3**. Evolução do conceito de prebiótico.

Para um substrato ser considerado prebiótico é essencial que este estimule seletivamente a microbiota do hospedeiro alvo. Se uma substância possui a capacidade de influenciar a composição microbiana por meio de outros mecanismos que não a utilização seletiva, este não atende aos critérios prebióticos. Antibióticos, vitaminas, proteínas, gorduras e probióticos são alguns exemplos dessas substâncias não prebióticas (GIBSON, *et al*., 2017). Portanto, inúmeras substâncias que podem afetar a microbiota intestinal e estas podem ser diferenciadas em prebióticos e não prebióticos, como demonstrado na Figura 4.

Diversos carboidratos fermentáveis são reconhecidos com ação prebiótica, sendo que os mais documentados como tendo benefícios à saúde

são os oligossacarídeos não digeríveis, frutanos (FOS) e galactanos (GOS) (GIBSON, *et al*., 2017). Já as β-glucanas têm demonstrado um grande potencial como nova fonte prebiótica (JAYACHANDRAN, *et al*., 2018; LAM, *et al*., 2020). Os cereais enquadrados como fibras dietéticas são uma fonte de β-glucanas com potencial prebiótico que apresentam uma série de propriedades funcionais, como maior solubilidade, viscosidade e tendência a serem completamente fermentados pela microbiota intestinal. Desta forma, possibilitam efeitos positivos na saúde humana, como prevenção do câncer, atividade anti-inflamatória, proteção da pele, antioxidante, modulação imunológica e redução da glicemia e do colesterol sérico (SHOUKAT; SORRENTINO, 2021)

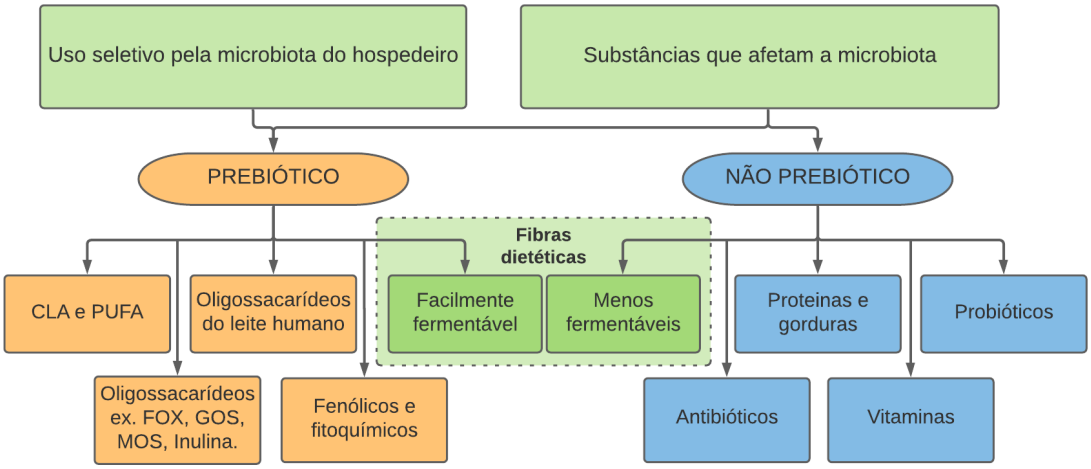


**Figura 4**. Distinção entre substâncias consideradas prebiótico das não prebiótica. O esquema representa tanto os prebióticos já aceitos, mas principalmente auxilia no enquadramento de novos substratos propostos como ação prebiótica. CLA, ácido linoléico conjugado; PUFA, ácido graxo poliinsaturado; FOS, fruto-oligossacarídeos; GOS, galacto-oligossacarídeos; MOS, mananoligossacarídeos (Modificado de GIBSON, *et al*., 2017).

Diversos estudos relatam os efeitos das glucanas de cereais, em especial aveia e cevada, na modulação da microbiota intestinal, atuando seletivamente no crescimento de *Lactobacilli* e *Bifidobactera* (LAROCHE; MICHAUD, 2007; SHOUKAT; SORRENTINO, 2021). Em um estudo *in* vivo realizado por Mitsou e colaboradores (2010) contou com a participação de 52

voluntários saudáveis com idades entre 39-70 anos, que foram aleatoriamente designados para consumir diariamente um bolo contendo 0,75 g de β-glucano de cevada ou um placebo por 30 dias. Foi observado o aumento significativo na contagem de *Bifidobacteria* spp., em especial em indivíduos mais velhos (⩾50 anos de idade). Os autores concluíram que a ingestão diária de um bolo contendo β-glucana de cevada é bem tolerada e demonstrou propriedades bifidogênicas significativas em voluntários saudáveis mais velhos que consumiram suas dietas habituais.

Cogumelos comestíveis como *Pleurotus* sp., *Lentinus edodes*, *Tremella fuciformis* e *Agaricus bisporus* têm demonstrado atividade prebiótica (LAM; CHEUNG, 2013). Seu componente ativo foi correlacionado as β-glucanas de cadeia longa, incluído homo e hetero-glucanos com β (1,3), β (1,4) e β (1,6) ligações glucosídicas (MANZI; PIZZOFERRATO, 2000). Synytsya *et al*. (2009) estudaram o efeito prebiótico das β-glucanas obtidos de duas espécies de *Pleurotus* (*P. ostreatus* e *P. eryngii*) frente a diferentes cepas probióticas de *Lactobacillus* e *Bifidibacterium*, e relataram que a β-glucanas extraído de ambas as espécies de *Pleurotus* exibiram efeito prebiótico em relação as cepas de *Lactobacillus*. As cepas de *Bifidibacterium* apresentaram melhor seletividade frente ao extrato de *P. eryngii*.

Alguns efeitos farmacológicos também são observados de β-glucanas extraídas de cogumelos, incluindo atividades antimicrobianas, antivirais, antitumorais, antialérgicas, imunomoduladoras, anti-inflamatórias, antiaterogênicas, hipoglicêmicas e hepatoprotetora (LINDEQUIST; NIEDERMEYER; JULICH, 2005). O potencial anticancerígeno é atribuído, principalmente, as β-glucanas de cogumelo, apresentando maior potencial quando comparada as de cereais. No câncer de cólon o efeito profilático está correlacionado a produção de butirato, que promove a regeneração das células epiteliais do intestino (ZHANG, *et al*., 2010).

### 4.2. Atividade imunomoduladora das β-glucanas

As β-glucanas não se limitam a exercer interação com a microbiota como prebiótico, mas podem atuar diretamente com as células do hospedeiro e influenciar a função imune por meio de mecanismos alternativos (LOMAX; CALDER, 2008; PENG, *et al*. 2020). Uma substância é considerada

imunomoduladora quando é capaz de interagir com o sistema imunológico, resultando em uma regulação positiva ou negativa de partes específicas da resposta imunológica. Estas moléculas podem ser de cunho natural, sintéticas ou recombinantes (VETVICKA, *et al*., 2019).

A ativação do sistema imunológico por meio das β-glucanas é bastante complexa e depende de muitos fatores que ainda não foram totalmente revelados. Estas exercem efeitos em vários pontos do sistema imunológico, incluído sistema inato e adquirido (HAN, *et al*, 2020). Os componentes individuais que são afetados pela β-glucanas estão resumidos na Figura 5. As células do sistema imune inato, como macrófagos, monócitos, células dendríticas e células *natural killer*, possuem receptores em sua membrana celular que podem reconhecer as glucanas. Os principais receptores são a Dectina-1 e receptor complemento CR3 (CD11b/CD18). As β-glucanas também possuem ação sobre receptores adicionais como Toll 2, manose e necrófagos (VETVICKA, *et al*., 2019).

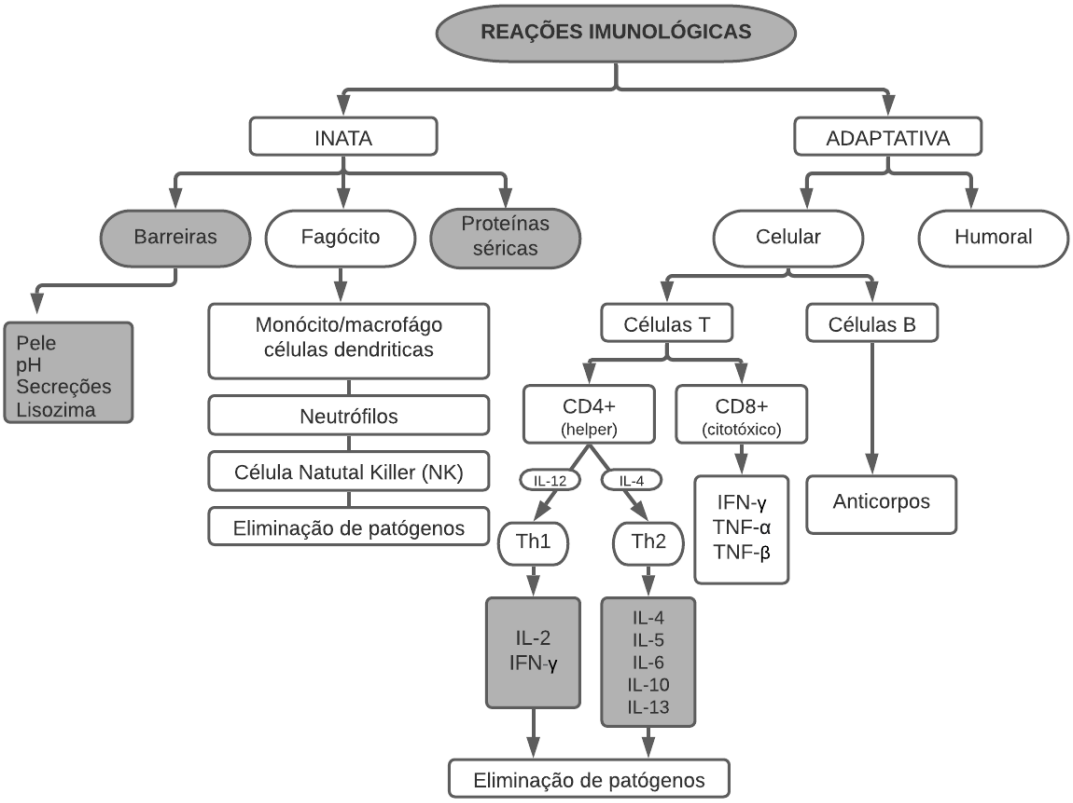


**Figura 5**. Efeito das glucanas em diferentes pontos do sistema imunológico. As reações conhecidas por serem influenciadas pelas glucanas estão representados na cor branca. Reações em que as glucanas não possuem

efeitos confirmados estão representadas na cor cinza (Modificado de VETVICKA, *et al*., 2019).

Após a interação das β-glucanas com o sistema imune adaptativo, vários processos ocorrem, incluindo a ativação direta do receptor e/ou ativação da via celular. Consequentemente, inicia a resposta do sistema imune adaptativo como os linfócitos B e T, secretando diversas citocinas, como interleucinas e fator de necrose tumoral (LEE; KIM, 2014). As células B ativadas por glucanas secretam algumas linfocinas pró-inflamatórias como a IL-8 (VETVICKA, *et al*., 2019). A resposta intensificada a infecções secundárias, promovida pela resposta imune inata, pode ser efetuada, tanto contra microrganismos homólogos quanto heterólogos (HAN, *et al*., 2020). Foi demonstrado que a pré-administração de β-glucanas proporciona memória imunológica inata, protegendo camundongos contra a reinfecção por *Escherichia coli* potencialmente letais (QUINTIN, 2018).

A dose diária sugerida de β-glucanas, para humanos encontra-se na faixa de 100 a 500 mg para estimulação do sistema imunológico, enquanto para uma redução nos níveis de colesterol sérico, a dose diária recomendada é de 3 g (VETVICKA, *et al*., 2019).A fermentação de β-glucanas no cólon pela microbiota intestinal resulta na formação de AGCC, que possuem diversos efeitos benéficos ao hospedeiro, como ação imunomoduladora, mediação da apoptose de células cancerosas no cólon e prevenção da obesidade (NAKASHIMA, *et al*. 2018). O butirato, um AGCC, possui efeito anti-inflamatório por afetar a migração e adesão de células do sistema imunológico e a expressão de citocinas, bem como por inibir processos celulares como proliferação e apoptose. No tratamento do câncer o mecanismo de ação das β-glucanas estão relacionados ao efeito citotóxicos e/ou imunomoduladores (CHAN; CHAN; SZE, 2009).

## 5. Conclusão

As β-glucanas são polissacarídeos de ocorrência natural que ocupam uma posição de destaque entre as substâncias bioativas. Além do benefício no tratamento e prevenção de várias doenças, são comprovados

imunomoduladores naturais que podem influir direta e indiretamente nas diferentes respostas imunológicas, dependendo de sua estrutura molecular, sua origem, e forma de obtenção. Sua ação bioativa é ampla e inclui a capacidade de modulação da microbiota intestinal como um potencial prebiótico. Na modulação da resposta imunológica, exerce efeitos benéficos em quadros como de infecções, artrite, diabetes, baixa imunidade e câncer. Apresentando fontes relativamente baratas para sua obtenção estes biopolimeros não exibem efeitos colaterais negativos consideráveis. No entanto, é comum encontrar resultados controversos sobre suas propriedades, e isso geralmente está relacionado as características das β-glucanas utilizadas durante os estudos, tornando essencial a realização de mais pesquisas sobre os mecanismos de ação das diferentes fontes e estruturas de β-glucanas no organismo humano e animal. Essas investigações poderão proporcionar inovação no setor de alimentos e fármacos, com novas possibilidades de aplicações nutricionais e salutares das β-glucanas.

## 6. Agradecimentos

Os autores agradecem o apoio financeiro da CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) e da Fundação Araucária.

## 7. Referências

BAE, In Young *et al*. Effect of partially hydrolyzed oat β-glucan on the weight gain and lipid profile of mice. **Food Hydrocolloids**, v. 23, n. 7, p. 2016-2021, 2009. https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2009.03.016.

BAUERMEISTER, Anelize *et al*. β-1, 3-Glucanases Fúngicas: produção e aplicações biotecnológicas. **Semina: Ciências Exatas e Tecnológicas**, v. 31, n. 2, p. 75-86, 2010. https://doi.org/10.5433/1679-0375.2010v31n2p75.

BINDELS, Laure B. *et al*. Towards a more comprehensive concept for prebiotics. **Nature reviews Gastroenterology & hepatology**, v. 12, n. 5, p. 303-310, 2015. https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.47.

BOURLIOUX, Pierre *et al*. The intestine and its microflora are partners for the protection of the host: report on the Danone Symposium “The Intelligent

Intestine," held in Paris, June 14, 2002. **The American journal of clinical nutrition**, v. 78, n. 4, p. 675-683, 2003. https://doi.org/10.1093/ajcn/78.4.675.

CAMILLI, Giorgio; TABOURET, Guillaume; QUINTIN, Jessica. The complexity of fungal β-glucan in health and disease: effects on the mononuclear phagocyte system. **Frontiers in immunology**, v. 9, p. 673, 2018. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00673.

CHAN, Godfrey Chi-Fung; CHAN, Wing Keung; SZE, Daniel Man-Yuen. The effects of β-glucan on human immune and cancer cells. **Journal of hematology & oncology**, v. 2, n. 1, p. 1-11, 2009. https://doi.org/10.1186/1756-8722-2-25.

CHENG, Leo K. *et al*. Gastrointestinal system. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine**, v. 2, n. 1, p. 65-79, 2010. https://doi.org/10.1002/wsbm.19.

DE GRAAFF, Priscilla *et al*. Consumption of β-glucans to spice up T cell treatment of tumors: A review. **Expert opinion on biological therapy**, v. 18, n. 10, p. 1023-1040, 2018. https://doi.org/10.1080/14712598.2018.1523392.

DU, Bin *et al*. A concise review on the molecular structure and function relationship of β-glucan. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 16, p. 4032, 2019. https://doi.org/10.3390/ijms20164032.

FAN, Yong; PEDERSEN, Oluf. Gut microbiota in human metabolic health and disease. **Nature Reviews Microbiology**, v. 19, n. 1, p. 55-71, 2021. https://doi.org/10.1038/s41579-020-0433-9.

FLINT, Harry J. *et al*. The role of the gut microbiota in nutrition and health. **Nature reviews gastroenterology & hepatology**, v. 9, n. 10, p. 577-589, 2012. https://doi.org/10.1038/nrgastro.2012.156.

GIBSON, Glenn R. *et al*. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. **Nutrition research reviews**, v. 17, n. 2, p. 259-275, 2004. https://doi.org/10.1079/NRR200479.

GIBSON, Glenn R. *et al*. Dietary prebiotics: current status and new definition. **Food Sci Technol Bull Funct Foods**, v. 7, n. 1, p. 1-19, 2010. https://doi.org/10.1616/1476-2137.15880.

GIBSON, Glenn R. *et al*. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. **Nature reviews Gastroenterology & hepatology**, v. 14, n. 8, p. 491-502, 2017. https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.75.

GIBSON, Glenn R.; ROBERFROID, Marcel B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. **The Journal of nutrition**, v. 125, n. 6, p. 1401-1412, 1995. https://doi.org/10.1093/jn/125.6.1401.

GIESE, Ellen C. *et al*. Botryosphaeran, a new substrate for the production of β-1, 3-glucanases by *Botryosphaeria rhodina* and *Trichoderma harzianum* Rifai. **Process biochemistry**, v. 40, n. 12, p. 3783-3788, 2005. https://doi.org/10.1016/j.procbio.2005.04.004.

GIESE, Ellen C. *et al*. Triple helix conformation of botryosphaeran, a (1→ 3; 1→ 6)-β-D-glucan produced by *Botryosphaeria rhodina* MAMB-05. **Carbohydrate Polymers**, v. 74, n. 4, p. 953-956, 2008. https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2008.04.038.

GLOBE NEWSWIRE. <https://www.globenewswire.com/news-release/2021/05/24/2234520/0/en/Global-Prebiotics-Market-is-Anticipated-to-Grow-at-a-CAGR-of-7-from-2021-to-2030.html> (acessado em 17 de junho 2021).

GONÇALVES, Juliana Lauar *et al*. Bases do sistema imunológico associado à mucosa intestinal. *In:* ORIÁ, Reinaldo Barreto; BRITO, Gerly Anne de Castro. **Sistema Digestório: Integração Básico-Clínica.** São Paulo: Blucher, 2016. p. 369-388. https://doi.org/10.5151/9788580391893.

GUAN, Qingdong. A comprehensive review and update on the pathogenesis of inflammatory bowel disease. **Journal of Immunology Research**, v. 2019, 2019. https://doi.org/10.1155/2019/7247238.

HAN, Biao *et al*. Structure-functional activity relationship of β-glucans from the perspective of immunomodulation: a mini-review. **Frontiers in immunology**, v. 11, p. 658, 2020. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00658.

IBAY, Iara Cassandra V. *et al*. Diet-microbiome interactions and the regulation of the epigenome. *In:* **Nutritional Epigenomics.** Academic Press, 2019. p. 401-407. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816843-1.00024-2.

JAYACHANDRAN, Muthukumaran *et al*. A critical review on the impacts of β-glucans on gut microbiota and human health. **The Journal of nutritional biochemistry**, v. 61, p. 101-110, 2018. https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.06.010.

KAUR, Ramandeep *et al*. Structural features, modification, and functionalities of beta-glucan. **Fibers**, v. 8, n. 1, p. 1, 2020. https://doi.org/10.3390/fib8010001.

LAM, Ka-Lung *et al*. Use of random forest analysis to quantify the importance of the structural characteristics of beta-glucans for prebiotic development. **Food Hydrocolloids**, v. 108, p. 106001, 2020. https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2020.106001.

LAM, Ka-Lung; CHEUNG, Peter Chi-Keung. Non-digestible long chain beta-glucans as novel prebiotics. **Bioactive carbohydrates and dietary fibre**, v. 2, n. 1, p. 45-64, 2013. https://doi.org/10.1016/j.bcdf.2013.09.001.

LEE, Dong Hee; KIM, Ha Won. Innate immunity induced by fungal β-glucans via dectin-1 signaling pathway. **International Journal of Medicinal Mushrooms**, v. 16, n. 1, 2014. https://doi.org/10.1615/IntJMedMushr.v16.i1.10.

LINDEQUIST, Ulrike; NIEDERMEYER, Timo HJ; JÜLICH, Wolf-Dieter. The pharmacological potential of mushrooms. **Evidence-based complementary and alternative medicine**, v. 2, n. 3, p. 285-299, 2005. https://doi.org/10.1093/ecam/neh107.

LOMAX, Amy R.; CALDER, Philip C. Prebiotics, immune function, infection and inflammation: a review of the evidence. **British Journal of nutrition**, v. 101, n. 5, p. 633-658, 2008. https://doi.org/10.1017/S0007114508055608.

MANGOLIM, Camila S. *et al*. Use of FT-IR, FT-Raman and thermal analysis to evaluate the gel formation of curdlan produced by *Agrobacterium* sp. IFO 13140 and determination of its rheological properties with food applicability. **Food chemistry**, v. 232, p. 369-378, 2017. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.04.031.

MANICHANH, Chaysavanh *et al*. The gut microbiota in IBD. **Nature reviews Gastroenterology & hepatology**, v. 9, n. 10, p. 599-608, 2012. https://doi.org/10.1038/nrgastro.2012.152.

MANLEY, Grace CA; LEE, Yuan-Kun; ZHANG, Yongliang. Gut microbiota and immunology of the gastrointestinal tract. In: **Clinical and Basic Neurogastroenterology and Motility**. Academic Press, 2020. p. 63-78. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813037-7.00004-2.

MANZI, Pamela; PIZZOFERRATO, Laura. Beta-glucans in edible mushrooms. **Food chemistry**, v. 68, n. 3, p. 315-318, 2000. https://doi.org/10.1016/S0308-8146(99)00197-1.

MITSOU, Evdokia K. *et al*. Prebiotic potential of barley derived β-glucan at low intake levels: A randomised, double-blinded, placebo-controlled clinical study. **Food Research International**, v. 43, n. 4, p. 1086-1092, 2010. https://doi.org/10.1016/j.foodres.2010.01.020.

MOSCOVICI, Misu. Present and future medical applications of microbial exopolysaccharides. **Frontiers in microbiology**, v. 6, p. 1012, 2015. https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01012.

NIE, Ying; LUO, Feijun; LIN, Qinlu. Dietary nutrition and gut microflora: A promising target for treating diseases. **Trends in Food Science & Technology**, v. 75, p. 72-80, 2018. https://doi.org/10.1016/j.tifs.2018.03.002.

PENG, Mengfei *et al*. Effectiveness of probiotics, prebiotics, and prebiotic-like components in common functional foods. **Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety**, v. 19, n. 4, p. 1908-1933, 2020. https://doi.org/10.1111/1541-4337.12565.

PINEIRO, Maya *et al*. FAO Technical meeting on prebiotics. **Journal of clinical gastroenterology**, v. 42, p. S156-S159, 2008. https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31817f184e.

PINEIRO, Maya *et al*. FAO Technical meeting on prebiotics. **Journal of clinical gastroenterology**, v. 42, p. S156-S159, 2008. https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31817f184e.

QIN, Junjie *et al*. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. **nature**, v. 464, n. 7285, p. 59-65, 2010. https://doi.org/10.1038/nature08821.

QUINTIN, Jessica. Fungal mediated innate immune memory, what have we learned? *In:* **Seminars in cell & developmental biology**. Academic Press, 2019. p. 71-77. https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2018.05.023.

REMAUD-SIMEON, Magali *et al*. Glucansucrases: molecular engineering and oligosaccharide synthesis. **Journal of molecular catalysis B: Enzymatic**, v. 10, n. 1-3, p. 117-128, 2000. https://doi.org/10.1016/S1381-1177(00)00119-3.

RINNINELLA, Emanuele *et al*. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. **Microorganisms**, v. 7, n. 1, p. 14, 2019. https://doi.org/10.3390/microorganisms7010014.

RUIZ, Suelen Pereira *et al*. Biosynthesis of succinoglycan by Agrobacterium radiobacter NBRC 12665 immobilized on loofa sponge and cultivated in sugar cane molasses. Structural and rheological characterization of biopolymer. **Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic**, v. 122, p. 15-28, 2015. https://doi.org/10.1016/j.molcatb.2015.08.016.

SALMINEN, S. *et al*. Functional food science and gastrointestinal physiology and function. **British journal of nutrition**, v. 80, n. S1, p. S147-S171, 1998. https://doi.org/10.1079/BJN19980108.

SCHIRMER, Melanie *et al*. Microbial genes and pathways in inflammatory bowel disease. **Nature Reviews Microbiology**, v. 17, n. 8, p. 497-511, 2019. https://doi.org/10.1038/s41579-019-0213-6.

SHOUKAT, Mahtab; SORRENTINO, Angela. Cereal β-glucan: a promising prebiotic polysaccharide and its impact on the gut health. **International Journal of Food Science & Technology**, v. 56, n. 5, p. 2088-2097, 2021. https://doi.org/10.1111/ijfs.14971.

SILVA, Maria de Lourdes Corradi da *et al*. Caracterização química de glucanas fúngicas e suas aplicações biotecnológicas. **Química Nova**, v. 29, n. 1, p. 85-92, 2006. https://doi.org/10.1590/S0100-40422006000100017.

SILVERTHORN, Dee Unglaub. **Fisiologia humana: uma abordagem integrada.** 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

SIMSEK, Senay *et al*. Chemical and rheological properties of bacterial succinoglycan with distinct structural characteristics. **Carbohydrate Polymers**, v. 76, n. 2, p. 320-324, 2009. https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2008.10.033.

SNELSON, Matthew *et al*. Gut microbiome, prebiotics, intestinal permeability and diabetes complications. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, p. 101507, 2021. https://doi.org/10.1016/j.beem.2021.101507.

SUTHERLAND, Ian W. Novel and established applications of microbial polysaccharides. **Trends in biotechnology**, v. 16, n. 1, p. 41-46, 1998. https://doi.org/10.1016/S0167-7799(97)01139-6.

SYNYTSYA, Andriy *et al*. Glucans from fruit bodies of cultivated mushrooms Pleurotus ostreatus and Pleurotus eryngii: Structure and potential prebiotic activity. **Carbohydrate polymers**, v. 76, n. 4, p. 548-556, 2009. https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2008.11.021.

TLASKALOVÁ-HOGENOVÁ, Helena *et al*. 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. **Cellular & molecular immunology**, v. 8, n. 2, p. 110-120, 2011. https://doi.org/10.1038/cmi.2010.67.

VERMA, Deepak Kumar *et al*. Chemistry and microbial sources of curdlan with potential application and safety regulations as prebiotic in food and health. **Food Research International**, v. 133, p. 109136, 2020. https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109136.

VETVICKA, Vaclav *et al*. Beta glucan: supplement or drug? From laboratory to clinical trials. **Molecules**, v. 24, n. 7, p. 1251, 2019. https://doi.org/10.3390/molecules24071251.

ZEVENHUIZEN, L. P. T. M. Succinoglycan and galactoglucan. **carbohydrate Polymers**, v. 33, n. 2-3, p. 139-144, 1997. https://doi.org/10.1016/S0144-8617(97)00054-4.

ZHANG, Yu, *et al*. Butyrate induces cell apoptosis through activation of JNK MAP kinase pathway in human colon cancer RKO cells. **Chemico-biological interactions**, v. 185, n. 3, p. 174-181, 2010. https://doi.org/10.1016/j.cbi.2010.03.035.

ZHU, Fengmei; DU, Bin; XU, Baojun. A critical review on production and industrial applications of beta-glucans. **Food Hydrocolloids**, v. 52, p. 275-288, 2016. https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2015.07.003.

## Autores

Hâmara Milaneze de Souza[1,*], Cecilia Valente RodriguesTruite[1], Tieles Carina de Oliveira Delani[1], Graciette Matioli[2]

1. Programa de Pós-graduação em Ciências de Alimentos, Universidade Estadual de Maringá, Av. Colombo, 5790, 87020-900, Maringá, Brasil.
2. Departamento de Farmácia, Universidade Estadual de Maringá, Avenida Colombo 5790, Maringá-PR, Brasil.

*Autor para correspondência: hmilaneze@hotmail.com