



## **Beta-glucanos: uma ferramenta essencial para a modulação do sistema imunológico das aves**

*Autora: Kelen Zavarize*

### **Introdução**

Recentemente uma preocupação importante para a saúde das aves são as infecções bacterianas e parasitárias, que estão relacionadas a perda de produtividade. Além disso, algumas bactérias de origem alimentar, podem afetar a saúde humana. Para a redução dos impactos negativos das infecções sobre o desempenho das aves, tem-se usado de forma subterapêutica os antibióticos, no entanto, há evidências crescentes de que essa exposição de longo prazo e inespecífica leva à resistência bacteriana, com impactos significativos na eficácia futura dessas drogas (Aarestrup, 2005).

Nos últimos anos vem ocorrendo a redução ou mesmo a retirada de vários antibióticos da caixa de ferramentas de combate dos produtores de aves. Com a redução do uso de antimicrobianos, surgem estratégias alternativas de manejo e sanidade, além de ter aumentado o interesse em aditivos para rações, que possam estimular o sistema imunológico das aves.

Portanto, é crescente o uso de aditivos com ação moduladora contra patógenos, cuja adição na dieta melhora a saúde intestinal, e conseqüentemente o desempenho de aves.

### **Sistema Imune das aves**

O sistema imune das aves é caracterizado por uma grande diversidade na sua composição e funcionamento, tendo como base a precocidade na formação e maturação dos órgãos linfóides envolvidos (Caron, 2008; Morgulis, 2002). É semelhante ao dos mamíferos e pode ser dividido em dois tipos diferentes: inato e adaptativo.

A imunidade inata é o sistema mais básico que as aves usam para combater antígenos, responde rapidamente contra a entrada de patógenos, de maneira inespecífica impedindo a invasão de organismos estranhos e sua replicação, porém, esse mecanismo primário de defesa pode não ser eficiente.

A imunidade adaptativa é o sistema mais avançado utilizado quando o sistema imunológico inato falha em proteger contra patógenos, funciona de maneira mais lenta e possui mecanismos de defesa específicos, tanto humorais como celulares, responsáveis pelo combate do organismo invasor através da ação dos linfócitos e preparando o hospedeiro para um futuro contato com o mesmo agente (Tizard, 1998).

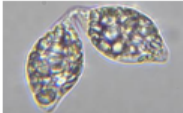
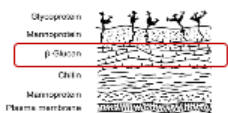
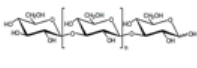
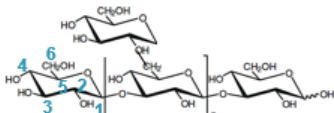
Uma vez que as aves não possuem nódulos linfáticos encapsulados, elas têm extensas redes de tecidos linfóides associados à mucosa (MALT) e os tecidos linfóides associados ao intestino (GALT), que revestem o trato intestinal e são importantes para o funcionamento normal do sistema imunológico (Schwartz et al., 2021). O GALT contém as tonsilas cecais, placas de Peyer, a bursa de Fabricius e o divertículo de Meckel. Essas estruturas são bem definidas antes da incubação; entretanto, mais maturação ocorre conforme os antígenos são introduzidos nas estruturas (Kajiwara et al., 2003). A tonsila cecal é o maior tecido do GALT e abriga os linfócitos T e B. Por conter os dois tipos, desempenha um papel vital na produção de anticorpos e nas

respostas imunológicas mediadas por células. O divertículo de Meckel, localizado no intestino delgado, contém centros germinativos, onde as células B maduras proliferam e se diferenciam em células plasmáticas, produzindo diferentes classes de anticorpos (Lillehoj et al., 1996).

## Beta-glucanos

Os beta-glucanos são polissacarídeos de ocorrência natural encontrados como elementos estruturais importantes da parede celular ou como forma de armazenamento de energia em bactérias, fungos filamentosos, leveduras, algas e plantas, sendo ausentes em tecidos de vertebrados e invertebrados (Stier, 2014). A estrutura dos beta-glucanos varia entre as diferentes fontes e considera as variações em seu papel fisiológico, conforme mostrado na Tabela 1.

**Tabela 1.** Diferentes fontes e estruturas dos beta-glucanos.

	Alga	Levedura
Diferentes formas		
Percentual de beta-glucano	Padrão (> 50%)	Variável (5% - 30%)
Forma		
Biodisponibilidade	Ativo em algas secas	Extração necessária

Documento interno: SPRE-19-17399

De maneira geral, os beta-glucanos exibem um esqueleto principal uniformemente construído por ligações  $\beta(1,3)$  com cadeias laterais de D-glicose ligadas por ramificações  $\beta(1,4)$  ou  $\beta(1,6)$  de vários comprimentos (Stier, 2014). O beta-glucano obtido a partir de bactérias e algas apresenta uma estrutura linear, enquanto o extraído de leveduras, cogumelos, aveia e cevada apresenta estrutura ramificada. Essas formas lineares têm gerado interesse de pesquisa, devido à sua alta biodisponibilidade e facilidade de produção em comparação com os beta-glucanos ramificados.

Os beta-glucanos dos cereais apresentam ramificações laterais do tipo  $\beta-1,4$  e, aparentemente, não exibem efeitos imunomodulatórios (Bohn; Bemiller, 1995). Como há ampla variação na estrutura dos beta-glucanos com base em sua origem, sua eficácia na modulação do sistema imunológico pode variar (Eccles, 2005).

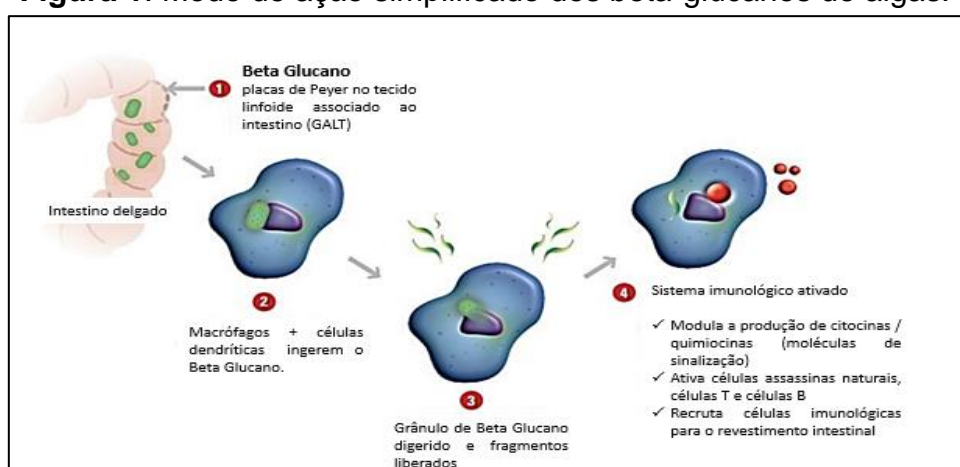
## Beta-glucanos e sistema imunológico

Existe um crescente interesse em aditivos que possam estimular o sistema imunológico das aves. As pesquisas demonstram que os beta-glucanos podem desempenhar papel importante na estimulação do sistema imunológico (Chae et al., 2006), recebendo cada vez mais atenção, como alternativas potenciais ao uso de antibióticos, devido à sua capacidade imunomoduladora sem afetar negativamente o desempenho das aves (Cox et al., 2010b), pois estimula respostas imunológicas específicas e não específicas (Rajapakse et al., 2010).

Devido à sua capacidade de estimular o sistema imunológico, os beta-glucanos pertencem a um grupo de compostos fisiologicamente ativos denominados modificadores da

resposta biológica (Cox et al., 2010a). Os beta-glucanos, como beta-glucanos de algas, não fazem parte das células das aves, e quando suplementados, chegam ao intestino delgado e passam através das placas de Peyer no tecido linfóide associado ao intestino (GALT). Suas células imunes (fagócitos) reconhecem as moléculas de beta-glucano como padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs), por meio de um conjunto específico de receptores, chamados receptores de reconhecimento de patógenos (PRRs). Os PRRs, como os receptores Toll like (TLRs) e a Dectina-1 presentes na superfície dos fagócitos, incluindo macrófagos, heterófilos, células dendríticas e células natural killer, facilitam principalmente a ativação do sistema imunológico inato, através de uma cascata de vias de sinalização, resultando em fagocitose intensificada de patógenos estranhos (Figura 1). (Soltanian et al., 2009; Lowry et al., 2005) .

**Figura 1.** Modo de ação simplificado dos beta-glucanos de algas.



Documento interno:TL-20-18414

Além disso, os beta-glucanos têm demonstrado capacidade de aumentar a secreção de várias citocinas e ter efeitos antitumorais, antibacterianos e antivirais (Brown et al., 2005). Estudos demonstram aumento significativo nos títulos de anticorpos específicos para a Doença de Newcastle (ND) e Bronquite Infecciosa (IBV) em aves suplementadas com beta-glucano (An et al., 2008; Guo et al., 2003). Ocorre aumento no tamanho dos órgãos linfóides primários e secundários com a suplementação de beta-glucano na dieta, fornecendo mais evidências de sua capacidade imunomoduladora (Moon, et al., 2016). Como resultado, o beta-glucano pode melhorar a resistência às infecções, pois aumenta a imunidade não específica (que protege os animais da infecção), melhorando o mecanismo de defesa do hospedeiro e a taxa de crescimento, e assim, reduzindo a mortalidade (Eccles, R. 2005).

A administração de beta-glucanos demonstrou melhorar a saúde intestinal das aves em geral ou daquelas que sofrem de infecção por bactérias patológicas (Shao et al., 2016). Os beta-glucanos demonstraram aumentar o fluxo de novos imunócitos para os vários órgãos linfóides, regulando positivamente a função dos macrófagos e proporcionando um agente imunomodulador antiinflamatório eficaz (Jacob et al., 2017).

Os beta-glucanos também agem como prebióticos, descritos como carboidratos que não são digeríveis pela maioria dos animais monogástricos e estimulam o crescimento de bactérias comensais no trato intestinal, contribuindo assim para a saúde intestinal e o bem-estar geral das aves (Gibson e Roberfroid, 1995).

Isso é particularmente importante porque um intestino mais saudável não só ajuda a reduzir os efeitos de doenças entéricas, mas também aumenta o desempenho das aves, devido ao aumento da utilização da ração e, por fim, melhor conversão alimentar (Kabir et al., 2004; Tian et al., 2016) .

Assim, os beta-glucanos podem ser uma das ferramentas alternativas ao uso de antibióticos na alimentação de aves.

### ***O beta-glucano mais benéficos para aves***

Antes de incorporar os beta-glucanos na dieta das aves é necessário entender a função e a eficácia de cada tipo, e sua ação no sistema imunológico. Existe uma ampla variação estrutural nas propriedades funcionais, que está diretamente relacionada à sua origem, podendo influenciar na sua eficácia (Vetvicka et al., 2007).

Diversos trabalhos demonstram as ações dos beta-glucanos de parede celular de levedura e fungos no desempenho de frangos de corte, atuando como imunomodulador (Rathgeber et al., 2008; Morais et al., 2009). No entanto, este efeito depende da estrutura molecular (imersa nos outros componentes da parede celular), que deve ser liberada intacta para que tenha ação no organismo das aves. Logo, as técnicas de extração são importantes, mas atualmente são trabalhosas e resultam em grande variabilidade nos produtos finais (Chae, et al., 2006). Conforme demonstrado na tabela 2 existem diferenças no conteúdo de beta-glucanos dependendo da sua origem (Kaur et. al., 2019).

**Tabela 2.** conteúdo de beta-glucanos dependendo da sua origem

Fonte	Conteúdo (%)
Aveia(Cereal)	4.5–5.5
Cevada (Cereal)	4.5
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (Levedura)	5–7
<i>Euglena</i> (Alga)	90
<i>Sparassis crispa</i> (Fungo)	43.6
<i>Inonotus obliquus</i> (Fungo)	3.1
<i>Coriolus versicolor</i> (Cogumelo)	46.5

Os beta-glucanos de cereais, como aveia e cevada, são insuficientes como reguladores imunológicos, pois não são reconhecidos como PAMP pelo sistema imunológico (Adams et al., 2008). As pesquisas demonstram que pintinhos alimentados com beta-glucanos de cevada resultam em baixo desempenho, devido ao aumento da viscosidade intestinal (Pieniazek et al., 2016), pois afeta adversamente a digestão, absorção e composição do microbioma, alterando a morfologia intestinal, diminuindo a produção de enzimas endógenas e aumentando a suscetibilidade a doenças (Jacob et al., 2014).

As numerosas inconsistências de resultados com a parede celular de fungos e leveduras abrem o caminho para a avaliar a eficácia de fontes alternativas de beta-glucanos na obtenção de resultados consistentes. Recentemente, outra fonte de beta-glucanos que tem ganhando cada vez atenção é o paramylon, um beta-glucano da microalga *Euglena gracilis*. Em contraste com a levedura, esta alga tem alta concentração de ligações beta-(1,3)-glicosídicas e não contém cadeias laterais de beta-1,6, que são típicos de produtos de beta-glucano de levedura (Kaur et al., 2020), além disso, a alga beta-(1,3)-glucano possui alto peso molecular (maior que 500 kDa) com alta atividade biológica (Daniells, 2016). Portanto, este beta-(1,3)-glucano linear de alto peso molecular, quando cultivado em condições ideais, acumula mais de 90% da massa celular e não requer nenhum método de extração tecnificado, como o de beta-glucano de levedura.

Da mesma forma, a estrutura linear e o tamanho de partícula do beta-(1,3)-glucano de algas interagem diretamente com as células do sistema imunológico (Ott, et al., 2019). Outro

fator importante é a maior biodisponibilidade e facilidade na produção de beta-glucano de algas quando comparados aos ramificados.

### **Considerações finais**

Podemos concluir que os beta-glucanos podem ser uma ferramenta eficiente para os produtores que tentam reduzir ou eliminar o uso de antibióticos na dieta de aves. Pois podem atuar como uma solução dietética segura para avicultores contra patógenos entéricos, aumentando a ação de modulação imunológica.

No entanto, a origem do qual o composto foi isolado e a variação estrutural podem influenciar no modo de ação e sua eficácia. Embora o beta-glucano de levedura tenha alguma ação de modulação imunológica, apresenta deficiências em termos de baixa biodisponibilidade, baixo reconhecimento pelo sistema imunológico e uma faixa de dosagem mais ampla.

Com o maior conhecimento sobre a eficácia do beta-glucano na modulação da imunidade, o beta glucano da alga tem resultados altamente promissores. Pode acumular altas concentrações de beta-(1,3)beta-glucano, oferecendo a função de modulação imunológica a um custo mais econômico.

### **Referências**

1. Aarestrup, F. M. 2005. Veterinary drug usage and antimicrobial resistance in bacteria of animal origin. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 96:271–281.
2. CARON, L. F. O sistema imune das aves e a resposta às vacinações. In: CURSO DE SANIDADE AVÍCOLA, Jaguariúna, SP. Anais... Jaguariúna: 2008.
3. MORGULIS, M. S. Imunologia Aplicada. In: MACARI, M.; FURLAN, R.L.; GONZÁLEZ, E. Fisiologia Aviária Aplicada a Frangos de Corte. Jaboticabal: FUNEP/UNESP, 231-245. 2002.
4. TIZARD, I.R. Imunologia Veterinária. 3 ed. São Paulo, Roca, 1998.
5. Schwartz, B.; Vetricka, V. Review:  $\beta$ -glucans as Effective Antibiotic Alternatives in Poultry. *Molecules* 2021, 26, 3560. <https://doi.org/10.3390/molecules26123560>
6. Kajiwara, E.; Shigeta, A.; Horiuchi, H.; Matsuda, H.; Furusawa, S. Development of Peyer's patch and cecal tonsil in gut-associated lymphoid tissues in the chicken embryo. *J. Vet. Med. Sci.* 2003, 65, 607–614.
7. Lillehoj, H.S.; Trout, J.M. Avian gut-associated lymphoid tissues and intestinal immune responses to *Eimeria* parasites. *Clin. Microbiol. Rev.* 1996, 9, 349–360.
8. Stier H, Ebbeskotte V, Gruenwald J. Immune-modulatory effects of dietary Yeast Beta-1,3/1,6-D-glucan. *Nutr J.* 2014 Apr 28;13:38. doi: 10.1186/1475-2891-13-38. PMID: 24774968; PMCID: PMC4012169.
9. Bohn, John A., James N. BeMiller, (1→3)- $\beta$ -d-Glucans as biological response modifiers: a review of structure-functional activity relationships, *Carbohydrate Polymers*, Volume 28, Issue 1, 1995, Pages 3-14, ISSN 0144-8617, [https://doi.org/10.1016/0144-8617\(95\)00076-3](https://doi.org/10.1016/0144-8617(95)00076-3).

10. Eccles, R. 2005. Understanding the symptoms of the common cold and influenza. *Lancet Infect. Dis.* 5:718–725.
11. Chae, B.J.; Lohakare, J.D.; Moon, W.K.; Lee, S.L.; Park, Y.H.; Hahn, T.W. Effects of supplementation of beta<sub>1</sub>-glucan on the growth performance and immunity in broilers. *Res. Vet. Sci.* 2006, 80, 291–298.
12. Cox, C. M., L. H. Sumners, S. Kim, A. P. McElroy, M. R. Bedford, and R. A. Dalloul. 2010b. Immune responses to dietary betaglucan in broiler chicks during an *Eimeria* challenge. *Poult. Sci.* 89:2597–2607.
13. Cox, C. M. and Dalloul, R. A. 2010a. Beta-glucans as immunomodulators in poultry: use and potential applications. *Avian Biology Research*, 3(4): 171-178.
14. Rajapakse, J.R.; Buddhika, M.D.; Nagataki, M.; Nomura, H.; Watanabe, Y.; Ikeue, Y.; Agatsuma, T. Effect of Sophy beta<sub>1</sub>-glucan on immunity and growth performance in broiler chicken. *J. Vet. Med. Sci.* 2010, 72, 1629–1632.
15. Soltanian, S., Stuyven, E., Cox, E., Sorgeloos, P. and Bossier, P. 2009. Beta-glucans as immunostimulant in vertebrates and invertebrates. *Critical reviews in microbiology*, 35(2): 109-138.
16. Lowry, V. K., Farnell, M. B., Ferro, P. J., Swaggerty, C. L., Bahl, A. and Kogut, M. H. 2005. Purified β-glucan as an abiotic feed additive up-regulates the innate immune response in immature chickens against *Salmonella enterica* serovar Enteritidis. *International journal of food microbiology*, 98(3): 309-318.
17. Brown, G. D. and Gordon, S. 2005. Immune recognition of fungal β-glucans. *Cellular microbiology*, 7(4): 471-479.
18. An, B. K., Cho, B. L., You, S. J., Paik, H. D., Chang, H. I., Kim, S. W., Yun, C. W. and Kang, C. W. 2008. Growth performance and antibody response of broiler chicks fed yeast derived β-glucan and single-strain probiotics. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, 21(7): 1027-1032.
19. Guo, Y., Ali, R. A. and Qureshi, M. A. 2003. The influence of β-glucan on immune responses in broiler chicks. *Immunopharmacology and immunotoxicology*, 25(3): 461-472.
20. Moon, S. H., Lee, I., Feng, X., Lee, H. Y., Kim, J. and Ahn, D. U. 2016. Effect of dietary beta-glucan on the performance of broilers and the quality of broiler breast meat. *Asian-Australasian journal of animal sciences*, 29(3): 384-389.
21. Shao, Y.; Wang, Z.; Tian, X.; Guo, Y.; Zhang, H. Yeast beta<sub>1</sub>-d-glucans induced antimicrobial peptide expressions against *Salmonella* infection in broiler chickens. *Int. J. Biol. Macromol.* 2016, 85, 573–584.
22. Jacob, J.; Pescatore, A.J. Glucans and the Poultry Immune System. *Am. J. Immunol.* 2017, 13, 45–49.



23. Jacob, J. P. and Pescatore, A. J. 2014. Barley  $\beta$ -glucan in poultry diets. *Annals of translational medicine*, 2(2): 1-7.
24. Gibson, G. R., and M. B. Roberfroid. 1995. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J. Nutr.* 125:1401–1412.
25. Kabir, S. M. L., M. M. Rahman, M. B. Rahman, M. M. Rahman, and S. U. Ahmed. 2004. The dynamics of probiotics on growth performance and immune response in broilers. *Int. J. Poult. Sci.* 3:361–364.
26. Tian, X., S. Yujing, W. Zhong, and G. Yuming. 2016. Effects of dietary yeast  $\beta$ -glucans supplementation on growth performance, gut morphology, intestinal *Clostridium perfringens* population and immune response of broiler chickens challenged with necrotic enteritis. *Anim. Feed Sci. Technol.* 215:144–155
27. Kaur, Ramandeep & Sharma, Minaxi & Ji, Dawei & Xu, Emma & Agyei, Dominic. (2019). Structural Features, Modification, and Functionalities of Beta-Glucan. *Fibers*. 8. 1. 10.3390/fib8010001.
28. Adams, E. L., Rice, P. J., Graves, B., Ensley, H. E., Yu, H., Brown, G. D., Gordon, S., Monteiro, M. A., Papp-Szabo, E., Lowman, D. W. and Power, T. D. 2008. Differential high-affinity interaction of dectin-1 with natural or synthetic glucans is dependent upon primary structure and is influenced by polymer chain length and side-chain branching. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 325(1): 115-123.
29. Pieniazek, J., Williams, M. P., Latham, R., Walters, H., Wickersham, T. A., Levine, R., Lebrun, J., Caldwell, D. and Lee, J. T. 2016. Evaluation of an Algal Beta-1, 3-Glucan on Broiler growth performance and immune response. *Int. J. Poult. Sci*, 15:201-210.
30. Daniells, S. 2016. Beta-glucan from algae: 'It's a simpler, more bioavailable, and better priced product'. <https://www.foodnavigator-usa.com/Article/2016/08/31/Beta-glucan-from-algae-It-s-a-simpler-more-bioavailable-and-better-priced-product>.
31. Ott, C. P., Omara, I. I., Persia, M. E. and Dalloul, R. A. 2018. The impact of  $\beta$ -glucans on performance and response of broiler chickens during a coccidiosis challenge. *Poultry science*, 97(8): 2713-2721.
32. Documento interno: TL-20-18414
33. Documento interno: SPRE-19-17399