

# RELAÇÃO ENTRE O MICROBIOMA INTESTINAL E O SISTEMA ABO: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Data de aceite: 21/12/2023

### Isabela Maria do Nascimento

Discente do curso de Genética Médica e Biologia Molecular do Instituto de Ensino em Saúde e Especialização, Goiânia (GO)

### Benedito Rodrigues da Silva Neto

Coordenador Genética Médica e Biologia Molecular do Instituto de Ensino em Saúde e Especialização, Especialista em Aconselhamento Genético, Mestre em Biologia Molecular, Doutor em Medicina Tropical e Saúde Pública. Goiânia (GO)

**RESUMO:** O microbioma intestinal está envolvido em várias funções metabólicas, sendo influenciado por fatores genéticos, ambientais e dietéticos. Variações em sua composição podem ser benéficas para o hospedeiro ou causar doenças inflamatórias e metabólicas. A tipagem sanguínea (sistema ABO) e o *status* secretor são conhecidos como determinantes para várias doenças, muitas das quais também estão associadas à composição do microbioma no intestino, podendo ocorrer uma relação entre bactérias intestinais e grupo sanguíneo. O objetivo deste artigo foi desenvolver uma revisão de literatura sobre a influência das associações entre

o sistema ABO e as bactérias do intestino na composição do microbioma. Estudos em diferentes populações da Europa e dos Estados Unidos (EUA) demonstram uma estreita relação entre a composição do microbioma com o grupo ABO e seu *status* secretor. Populações com o tipo sanguíneo A e secretores de antígenos demonstraram possuir uma grande variedade de bactérias em seu microbioma, mostrando uma associação de bactérias com os genes ABO e FUT2. Também foi observado abundâncias de gêneros que auxiliam na melhora de doenças intestinais como o *Bifidobacterium* e do gênero *Bacteroides*, que entretanto podem provocar síndrome do intestino irritável, dependendo do tipo de associação com o gene FUT2. Populações europeias possuem variações consideráveis no microbioma que podem afetar a saúde dos indivíduos. Dessa forma, torna-se necessário compreender a relação entre a variação na composição do microbioma intestinal e o grupo ABO, podendo assim, melhorar as terapias para manutenção da saúde.

**PALAVRAS-CHAVE:** microbioma intestinal, ABO, populações, fatores genéticos.

## RELATIONSHIP BETWEEN THE GUT MICROBIOME AND THE ABO SYSTEM: A BIBLIOGRAPHICAL REVIEW

**ABSTRACT:** The gut microbiome is involved in several metabolic functions, being influenced by genetic, environmental and dietary factors. Variations in its composition can be beneficial to the host or cause inflammatory and metabolic diseases. ABO antigen and secretory status are known to be determinants for several diseases, many of which are also associated with the composition of the gut microbiome, and a relationship between gut bacteria and blood group may occur. The objective of this article was to develop a literature review on the influence of associations between the ABO system and gut bacteria on the microbiome composition. Studies in different populations in Europe and the United States (USA) demonstrate a close relationship between the composition of the microbiome with the ABO group and its secretory status. Populations with blood type A and antigen-secretors have been shown to have a wide variety of bacteria in their microbiome, showing an association of bacteria with the ABO and FUT2 genes. It was also observed abundance of genera that help to improve intestinal diseases such as Bifidobacterium and the Bacteroides genus, which can cause irritable bowel syndrome, depending on the type of association with the FUT2 gene. European populations have considerable variations in the microbiome that can affect the health of individuals. Thus, it is necessary to understand the relationship between the variation in the composition of the gut microbiome and the ABO group, thus being able to improve therapies for health maintenance.

**KEYWORDS:** gut microbiome, ABO, populations, genetic factors.

### INTRODUÇÃO

O trato gastrointestinal (TGI) é composto por uma diversidade ampla de microrganismos que modifica-se com a dieta, uso de antibióticos, fatores genéticos e ambientais (SMITS et al., 2017; AYRES et al., 2012). A composição da microbiota intestinal é importante para a saúde do indivíduo, pois, tanto a resposta imune local, quanto a sistêmica, apresentam-se comprometidas em sua ausência (MASLOWSKI & MAKAY, 2011; CANESSO et al., 2014).

Evidências apontam para uma associação entre grupos sanguíneos e doenças infecciosas. Anticorpos contra a N-acetilgalactosamina (grupo sanguíneo A) e D-galactose (grupo sanguíneo B) surgem nos primeiros meses de vida, pela presença de bactérias que expressam estes antígenos na flora do TGI (FROSALI et al, 2015). Os anticorpos mais reativos são contra glicanos produzidos pela família de glicosiltransferase 6 (GT6), do sistema sanguíneo ABH, e o antígeno Galactosil-Ia1-3Galactose (Gala1-3Gal). O antígeno A (N-acetilgalactosamina) é produzido pela  $\alpha$ -3-N-acetil-D-galactosaminiltransferase, o antígeno B (D-galactose) pela  $\alpha$ -3-D-galactosiltransferase e o antígeno Gala1-3Gal pela  $\alpha$ -1,3-galactosiltransferase (TURCOT- DUBOIS et al., 2008). O antígeno H (L-fucose) é a molécula precursora da  $\alpha$ -3-N-Acetilgalactosaminiltransferase e da  $\alpha$ -3-Galactosiltransferase, que sintetizam os antígenos A e B, respectivamente.

O antígeno H é sintetizado pela 2- $\alpha$ -Fucosiltransferase (FUT1) que fixa uma fucose

à galactose presente na cadeia de carboidrato de tipo 2 encontrada em lipoproteínas na membrana dos eritrócitos. Um segundo tipo de fucosiltransferase, a 2- $\alpha$ -L-Fucosiltransferase (FUT2) fixa fucose à galactose em lipoproteínas na membrana de outros tecidos e órgãos (fenótipo secretor) (ACHERMANN et al., 2005; COOLING et al., 2005).

A especificidade dos anticorpos anti-Gala1-3Gal encontrados em seres humanos depende do grupo sanguíneo ABO, que se situa no lócus do cromossomo 9q34.1-q34.2. Os níveis de expressão dos antígenos do sistema ABO são influenciados por diferentes fatores incluindo as mutações nos genes A e B, a disponibilidade de oligossacarídeos precursores, de cofatores e a ordem com que as enzimas glicosiltransferases do grupo A (GTA) e glicosiltransferases do grupo B (GTB) se encontram nos compartimentos do aparelho de Golgi (CAI et al., 2013; HOSSEINI-MAAF et al., 2005).

A microbiota intestinal emergiu como um importante modulador e indicador da saúde humana e de diversas patologias (SCHIMIDT & RAES, 2018). Os táxons microbianos, a funcionalidade e os estados metabólicos ligam a microbiota aos resultados da saúde (FRAGIADAKIS et al., 2019). Dessa forma, torna-se necessário elucidar a relação entre a composição do microbioma e dos grupos sanguíneos.

Microbioma é a comunidade de microrganismos e metabólitos, que colonizam o organismo. No TGI, trilhões de espécies microbianas interagem de forma simbiótica, sendo o cólon, o local de maior concentração bacteriana. A microbiota intestinal está relacionada com importantes funções no hospedeiro, tais como, redução das respostas inflamatórias, modulação do sistema imune, influenciando na absorção de eletrólitos, na produção de vitaminas, na geração de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) como fonte de energia para os colonócitos e interferindo no metabolismo energético (ICAZA –CHAVEZ, 2013).

A microbiota do TGI contém cerca de 30 gêneros e mais de 1000 espécies de bactérias (SCHOLTENS et al., 2012), sendo que aproximadamente 97% são anaeróbias e 3% são anaeróbias facultativas. Os filos *Firmicutes* e *Bacteroidetes* são os principais componentes da microbiota humana (PRAKASH, 2011; CARDOSO, 2015). Dados de sequenciamento, de quatro nacionalidades demonstraram que os gêneros *Bacteroides*, *Prevotella* e *Ruminococcus* desempenhavam função de núcleo principal em todas as amostras, independente do continente (ARUMAGAN et al., 2011).

As bactérias imunomodulatórias produzem compostos, que modulam processos homeostáticos do hospedeiro como o desenvolvimento, diferenciação ou função efetora de células imunológicas e epiteliais (IVANOV; HONDA, 2012). Um dos exemplos mais notórios de microrganismos imunomodulatórios são as bactérias fibrolíticas como *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia* e *Oridobacter* (SHEEHAN; SHANAHAN, 2017; MORGAN et al., 2012). A microbiota intestinal de indivíduos saudáveis é composta por quatro filos principais: *Firmicutes*, *Bacteroides*, *Proteobacteria* e *Actinobacteria* (SHEEHAN; SHANAHAN, 2017).

A composição da microbiota intestinal impacta o estado nutricional, o metabolismo dos carboidratos e proteínas, a síntese de vitaminas, a biotransformação de ácidos biliares

conjugados, na degradação do oxalato, bem como na modulação do sistema imune (NABHANI & EBERL, 2020; VISCONTI, et al., 2019). Alterações quantitativas e qualitativas, bem como a desregulação das atividades metabólicas da microbiota intestinal podem resultar em disbioses (DENIPOTE, 2010).

## METODOLOGIA

O estudo caracteriza-se como uma revisão bibliográfica sistemática da literatura, realizada por meio de buscas em plataformas científicas como, SciELO (<http://scielo.org>) e *PubMed-NCBI* (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>). Foram selecionados estudos que abordaram sobre as possíveis correlações do microbioma com o sistema ABO. Para a busca, foram utilizadas as palavras-chave: microbioma intestinal, ABO, populações, fatores genéticos, ambientais, dietéticos e tipagem sanguínea.

## DESENVOLVIMENTO

As bactérias intestinais desempenham um papel importante na degradação e utilização de glicoproteínas, inibição da proliferação de patógenos (WACKLIN, et al., 2011), regulação da produção de citocinas (CARDOSO, 2015) e metabolização de antígenos do sangue, como o comensal *Faecalibacterium lactaris*, capaz de digerir antígenos do sangue (QIN, et al., 2022).

Em coortes alemãs (RUHLEMANN et al., 2021; QIN, et al 2022), holandesas e finlandesas foram reportadas associações entre o microbioma e o sistema ABO, que possui mais de 380 alelos, com cerca de 900 polimorfismos (de MATTOS, 2013), que codificam glicosiltransferases (GTs) (PATNAIK et al.; 2012). Dois polimorfismos de substituições de aminoácidos causados por alteração de único nucleotídeo (SNPs) independentes no locus ABO foram associados à abundância de *Faecalibacterium e Bacteroides* (RUHLEMANN et al., 2021), que podem apresentar diferenças expressas na mucosa intestinal (QIN et al.; 2022).

Estudos prévios demonstram que a expressão dos antígenos do grupo ABO e de seu *status* secretor podem influenciar na composição do microbioma intestinal (WACKLIN, et al, 2011) (Tabela 1).

Autor, ano, local	n - amostra	Etnia	Método	n (Loci)	Principais achados
Davenport et al., 2016, Reino Unido	1503	Branca	16S rRNA	ABO	ABO e status secretor não estão associados com a composição da microbiota fecal.
Lopera-Maya et al., 2022; Holanda	7738	Branca	Metagenômica	ABO	A via metabólica que representa a degradação bacteriana da lactose e galactose foi associada ao locus AB
Gampa et al., 2017, EUA	33	Hispânicos; Negra; Branca	16S rRNA	ABO	Secretores do grupo sanguíneo A são filogeneticamente mais diversos
Qin et al., 2022; Finlândia	5.959	Branca	Testes de associação do genoma	ABO	Foi observado aumento dos níveis de <i>Bifidobacterium</i> em pessoas geneticamente intolerantes à lactose
Rahfeld et al., 2019, Asia	1	Asiática	Metagenômica	ABO	Conversão de hemácias A+ em O+ através de galactosamina
Rühlemann, et al., 2021, Alemanha	8.956	Branca	16S rRNA	ABO	Variantes em FUT2 e BACH2 foram associados à doença inflamatória intestinal
Mäkivuokko et al., 2012, Finlândia	64	Branca	PCR-DGGE e qPCR	ABO	Portadores do antígeno B diferiu dos grupos sanguíneos A e O
Wacklin et al., 2011, Finlândia	71	Branca	PCR-DGGE	ABO e Lewis	O grupo sanguíneo Lewis negativo teve menor diversidade de bactérias
Turpin et al., 2018, Canadá	1190	Branca	16S rRNA	ABO	FUT2 e status secretor não estão associados com a composição da microbiota fecal

Abreviaturas: BACH2: BTB Domain And CNC Homolog 2; FUT2: 2- $\alpha$ -L-Fucosiltransferase

Tabela 1. Estudos sobre microbioma e sistema ABO

Entre as bactérias comensais, as do gênero *Bifidobacterium* representam cerca de 10% da microbiota humana (LORDELLO, 2021) e são responsáveis por inibir a proliferação de bactérias patogênicas (ALCÂNTARA, et al 2020). Sua diversidade e composição é associada ao *status secretor*, determinado pelo gene *FUT2*. Em indivíduos norte-americanos (brancos e negros com idade entre 45 e 72 anos) foi demonstrado que, tanto o *status secretor*, quanto a expressão do antígeno do grupo sanguíneo ABO alteram a composição

da microbiota em A-secretores (GAMPA et al 2017). Maior diversidade das espécies *Eubacterium rectale*, *Clostridium coccooides* e *Clostridium leptum* foram identificadas em finlandeses, portadores do antígeno B (MAKIVUOKKO, et al., 2012). Estas discrepâncias podem estar relacionadas à *estrutura química dos antígenos* dos grupos sanguíneos (GAMPA et al 2017; WACLIN, et al, 2011).

Em indivíduos europeus com tipos sanguíneos A e O, foi verificada maior frequência dos gêneros *Bifidobacterium* e *Collinsella*, que participam da degradação da lactose (QIN, et al., 2022; LOPERA, et al, 2022). Os erros inatos do metabolismo constituem um conjunto heterogêneo de desordens genéticas, herdadas ou oriundas de mutações espontâneas em genes como, *BACH2* e *FUT2* (JEANMONOD & JEANMONOD, 2019), que são associados com doenças intestinais (RUHLEMANN, et al., 2021).

Além do status secretor influenciar a composição do microbioma, fatores ambientais, como idade e dieta podem interferir na abundância de bactérias intestinais em algumas populações (DAVENPORT, et al., 2016). Porém, no Reino Unido (média de 61 anos) e no Canadá (média de 20 anos), a variação no microbioma não apresentou relação com os genes ABO e FUT2 (DAVENPORT, et al., 2016; TURPIN, et al., 2018). A idade da população, os hábitos alimentares e a metodologia utilizada podem ter contribuído para que não fossem identificadas associações entre microbiota e genes *ABO* e *FUT2*, todavia, a composição microbiana dominante foi consistente com a descrita na literatura (TURPIN, et al., 2018).

Um importante esforço com o intuito de produzir de forma enzimática sangue sintético do tipo O impulsionou o rastreamento de uma grande diversidade de enzimas ativas de carboidratos (CAZymes), envolvidas na montagem, modificação ou quebra de carboidratos, revelando afinidades de substrato entre antígenos sanguíneos e diversas bactérias (RAHFELD et al., 2019). Foi verificado que o anaeróbio *Flavonifractor plautii* possui um par de enzimas (GH109  $\alpha$ -N-acetilgalactosaminidases e GH110  $\alpha$ -galactosidases), que trabalham em conjunto para converter o antígeno A em H do sangue tipo O, através de um intermediário galactosamina (RAHFELD et al., 2019), tornando-as promissoras para o uso em bancos de sangue.

## CONCLUSÕES

A composição do microbioma intestinal varia entre os indivíduos e está associada com a manutenção da função intestinal normal e homeostase imunológica. O constante dinamismo do microbioma intestinal pode ser influenciado por diversos fatores, como a dieta, o estilo de vida, a idade e a exposição a fatores ambientais, provocando benefícios para o hospedeiro ou doenças como, distúrbios gastrointestinais, síndrome metabólica e outras condições.

Polimorfismos nos genes ABO e FUT2 associados a bactérias intestinais podem

influenciar na composição do microbioma em diversas populações. Nos artigos selecionados pode ser observado diferenças nas abundâncias de alguns gêneros bacterianos em indivíduos secretores e não secretores. Em indivíduos europeus ocorreu predominância da família *Lachnospiraceae* em indivíduos do grupo A e secretor e do gênero *Bacterioides* em indivíduos de outros grupos sanguíneos, causando doença inflamatória intestinal. Já o gênero *Bifidobacterium* pode ser encontrado em todas as populações estudadas e devido a suas características benéficas para o organismo, são utilizadas como probióticos no tratamento de doenças inflamatórias intestinais.

Conclui-se que a composição do microbioma intestinal varia consideravelmente entre os indivíduos, e está correlacionada com a saúde. Portanto, entender a variação na composição do microbioma intestinal e sua relação com o sistema ABO pode auxiliar as terapias para manutenção da saúde e controle de diversas patologias.

## REFERÊNCIAS

- ACHERMANN, F. J.; JULMY, F.; GILLIVER, L. G.; CARREL, T. P.; NYDEGGER, U. E. Soluble type A substance in fresh-frozen plasma as a function of ABO and Secretor genotypes and Lewis phenotype. *Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis*. v. 32, n.3, p.255–62, jun. 2005.
- ALCANTÁRA, A. C. F.; VERCOZA, E. N. M.; CAMPOS, T. A. Revisão sistemática: O desequilíbrio da microbiota intestinal e sua influência na obesidade. *Revista Eletrônica Estácio Recife*. vol. 6. n.1 2020.
- ARUMAGAN et al., Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011
- AYRES, J. S.; TRINIDAD, N. J.; VANCE, R. E. Lethal inflammasome activation by a multidrug-resistant pathobiont upon antibiotic disruption of the microbiota. *Nat Med*. v. 18, n. 5, p.799–806, may. 2012.
- CAI, X.; JIN, S.; LIU, X.; FAN, L.; LU, Q.; WANG, J. et al. Molecular genetic analysis of ABO blood group variations reveals 29 novel ABO subgroup alleles. *Transfusion*. v. 3, n.11, Suppl 2, p.2910–2916. nov. 2013,
- CANESSO, M. C.C.; VIEIRA, A. T.; CASTRO, T. B. R.; SCHIRMER, B. G. A.; CISALPINO, D.; MARTINS, F. S. et al. Skin wound healing is accelerated and scarless in the absence of commensal microbiota. *J Immunol*. v. 193, n.10, p. 5171–80, nov, 2014.
- CARDOSO, V. M. O Microbioma Humano. 2015. 71p. Dissertação (Mestrado) – Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade Fernando Pessoa, Portugal, 2015.
- COOLING, L.L.W.; KELLY, K.; BARTON, J.; HWANG, D.; KOERNER, T.A.W.; OLSON, J. D. Determinants of ABH expression on human blood platelets. *Blood*. v. 105, n. 8, p.3356–64, apr. 2005.
- DAVENPORT, E. R.; GOODRICH, J. K.; BELL, J. T. et al. ABO antigen and secretor statuses are not associated with gut microbiota composition in 1,500 twins. *BMC Genomics*. v.17, n. 941, 14p. 2016.
- DE MATOS, L. C. Genetic diversity of the human blood group systems. *Rev Bras Hematol Hemoter*. v.6, p.383–384. 2013.

DENIPOTE, F. G.; TRINDADE, E. B. S. M.; BURINI, R. C. Probióticos e prebióticos na atenção primária ao câncer de cólon. *Arq Gastroenterol.* v. 47, no.1, 2010.

FRAGIADAKIS, G. K.; SMITS, S. A.; SONNENBURG, E.D.; VAN T. W.; REID, G.; KNIGHT, R.; MANJURANO, A.; CHANGALUCHA, J.; DOMINGUEZ-BELLO, M.G.; LEACH, J.; SONNENBURG, J. L. Links between environment, diet, and the hunter-gatherer microbiome. *Gut Microbes.* v.10, n. 2, p. 216-227. 2019. doi: 10.1080/19490976.2018.1494103.

FROSALI, S.; PAGLIARI, D.; GAMBASSI, G.; LANDOLFI, R.; PANDOLFI, F.; CIANCI, R. How the Intricate Interaction among Toll-Like Receptors, Microbiota, and Intestinal Immunity Can Influence Gastrointestinal Pathology. *J Immunol Res.* 2015. doi: 10.1155/2015/489821.

GAMPA, A.; ENGEN, P. A.; SHOBAR, R.; MUTLU, E. A. Relationships between gastrointestinal microbiota and blood group antigens. *Physiol Genomics.* v.49, n.9, p.473-483. 2017.

HOSSEINI-MAAF, B.; IRSHAID, N.M.; HELLBERG, A.; WAGNER, T.; LEVENE, C.; HUSTINX, H. et al. New and unusual O alleles at the ABO locus are implicated in unexpected blood group phenotypes. *Transfusion.* v.45, n.1, p.70–81. jan. 2005.

ICAZA-CHAVÉZ, M. E. Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. *Revista de gastroenterología de México.* 2013; 78 (4): 240-248.

IVANOV, I.I.; HONDA, K. Intestinal commensal microbes as immune modulators. *Cell Host Microbe.* v.12, n. 4, p. 496-508. oct. 2012. doi: 10.1016/j.chom.2012.09.009.

JEANMONOD, R. and JEANMONOD, D. Inborn Errors Of Metabolism. *StatPearls.* 2019

LOPERA-MAYA, E. A.; KURILSHIKOV, A.; VAN DER GRAAF, A.; HU, S.; ANDREU- SÁNCHEZ, S.; CHEN, L. et al. Effect of host genetics on the gut microbiome in 7,738 participants of the Dutch Microbiome Project. *Nat Genet.* v. 54, n. 2, p.143–151. fev. 2022.

LORDELLO, M. C. Identificação da relação entre o transtorno de espectro de autismo (TEA) e a microbiota intestinal alterada e como o transplante fecal pode ser utilizado como forma de tratamento da doença. 2021. 42f. (Conclusão de Curso em Farmácia) Universidade de São Paulo – São Paulo. 2021. Disponível em: <https://repositorio.usp.br/directbitstream/fae52cff-8ab7-4b82-90d0-2d377ff088ad/3070558.pdf>. Acesso em 02 ago. 2021.

MAKIVUOKKO, H.; LAHTINEN, S.J.; WACLIN, P. et al. Association between the ABO blood group and the human intestinal microbiota composition. *BMC Microbiol.* v.6, 12p. 2012.

MASLOWSKI, K.M.; MACKAY, C. R. Diet, gut microbiota and immune responses. *Nat Immunol.* v. 12, n. 1, p. 5–9. jan. 2011.

MORGAN, X. C.; TICKLE, T. L.; SOKOL, H.; GEVERS, D.; DEVANEY, K.L.; WARD, D. V.; REYES, J. A.; SHAH, S. A.; LELEIKO, N.; SNAPPER, S. B.; BOUSYAROS, A.; KORZENIK, J.; SANDS, B. E.; XAVIER, R.J.; HUTTENHOWER, C. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome Biol.* v. 13, n.9, R79, apr. 2012.

NABHANI, Z. A.; EBERL, G. Imprinting of the immune system by the microbiota early in life. *Mucosal Immunol.* v.13, n.2p.183-189. 2020.

PATNAIK, S. K.; HELMBERG, W.; BLUMENFELD, O. O. BGMUT: NCBI dbRBC database of allelic variations of genes encoding antigens of blood group systems. *Nucleic Acids Res.* n.40 Database issue:D1023-9. jan. 2012.

PRAKASH, S. Gut Microbiota: next frontier in understanding human health and development of biotherapeutics. *Biologics: Targets and Therapy*, n.5, pp. 71 – 86, 2011

QIN, Y.; HAVULINNA, A. S.; JOUSILAHTI, P.; RITCHIE, S. C.; TOKOLYI, A. et al. Combined effects of host genetics and diet on human gut microbiota and incident disease in a single population cohort. *Nat Genet.* v. 54, n. 2, p134–142. fev. 2022

RAHFELD, P.; SIM, L.; MOON, H. et al. An enzymatic pathway in the human gut microbiome that converts A to universal O type blood. *Nat Microbiol.* v. 4, p.1475–1485, 2019.

RUHLEMANN, M. C.; HERMES, B. M.; BANG, C.; DOMS, S.; MOITINHO-SILVA, L.; THINGHOLM, L. B. et al. Genome-wide association study in 8,956 German individuals identifies influence of ABO histo-blood groups on gut microbiome. *Nat Genet.* v. 53, n.2, p.147–155. fev. 2021.

SCHMIDT, T. B. S.; RAES, J.; BORK, P.; The Human Gut Microbiome: From Association to Modulation. *Cell.* v. 172, n. 6, p. 1198–215. mar. 2018.

SCHOLTENS, P. A., OOZEER, R., MARTIN, R., AMOR, K. B., KNOL, J. The early settlers: intestinal microbiology in early life. *Annu. Rev. Food Sci. Technol.* n. 3, p.425–447, 2012.

SHEEHAN, D.; SHANAHAN, F. The Gut Microbiota in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Clin North Am.* v. 46, n.1, p. 143-154, mar.2017.

TURCOT-DUBOIS, A. L.; LE MOULLAC-VAIDYE, B2.; DESPIAU, S. ROUBINET, F.; BOVIN, N.; LE PENDU, J.; BLANCHER, A. Long-term evolution of the CAZY glycosyltransferase 6 (ABO) gene Family from fishes to mammals – a birth-and-death evolution model. *Glycobiology*, v.17, p. 516-528, 2007.

TURPIN, W.; BEDRANI, L.; ESPIN-GARCIA, O.; XU, W.; SILVERBERG, M.S.; SMITH, M.I.; GUTTMAN, D.S.; GRIFFITHS, A.; MOAYYEDI, P.; PANACCIONE, R.; HUYNH, H.; STEINHART, H.; AUMAIS, G.; SHESTOPALOFF, K.; DIELEMAN, L.A.; TURNER, D.; VISCONTI, A.; LE ROY, C.I.; ROSA, F. . Interplay between the human gut microbiome and host metabolism. *Nat Commun*, v.10, p.4505. 2019.

WACLIN, P.; MAKIVUOKKO, H.; ALAKULPPI, N. et al. Secretor genotype (FUT2 gene) is strongly associated with the composition of Bifidobacteria in the human intestine. *PLoS One.* v.6, n.5,e20113. 2011.