

مروری بر تاثیر میکروبیوم بر بیماریهای خودایمنی

سارا بصری^۱، محدثه لاری پور^۲

۱. دانشجوی دکتری میکروبیولوژی، دانشکده ی علوم زیستی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران شمال

۲. دانشیار قارچ شناسی، دانشکده ی علوم زیستی، دانشگاه آزاد تهران شمال

چکیده

سابقه و هدف: بیماریهای خودایمنی ناشی از پاسخ ایمنی نامناسب به آنتیژنهای خودی هستند که منجر به التهاب مزمن و آسیب بافتی می شوند. در دهه های اخیر، مطالعات نشان داده اند که میکروبیوم روده، به عنوان یک اکوسیستم پیچیده از باکتریها، قارچها و ویروسها، نقش کلیدی در تنظیم سیستم ایمنی و هموستاز دارد. هدف از این مطالعه مروری، بررسی تاثیر میکروبیوم روده بر پاتوژن و پیشرفت بیماریهای خودایمنی مختلف است. این بررسی نشان می دهد که دیس بیوز روده (اختلال در تعادل میکروبی روده) با بسیاری از بیماریهای خودایمنی از جمله بیماری روماتیسم مفصلی، دیابت نوع ۱، بیماری التهابی روده و ام اس مرتبط است. مکانیسم های پیشنهادی شامل تولید متابولیت های میکروبی، مدولاسیون پاسخ های ایمنی ذاتی و تطابقی و تاثیر بر نفوذپذیری روده هستند. در نهایت، این بررسی پتانسیل مداخلات درمانی مبتنی بر اصلاح میکروبیوم، مانند پروبیوتیک ها و پیوند مدفوع، را برای مدیریت بیماریهای خودایمنی برجسته می کند، هر چند تحقیقات بیشتر برای تایید این پتانسیل ضروری است.

نتیجه گیری: در مجموع، شواهد فزاینده ای نشان می دهد که میکروبیوم روده نقش مهمی در پاتوژن بیماریهای خودایمنی ایفا می کند. اختلال در ترکیب و عملکرد میکروبیوم می تواند به اختلال در سیستم ایمنی و افزایش خطر ابتلا به این بیماریها منجر شود. درک دقیق مکانیسم های این ارتباط می تواند به توسعه استراتژی های درمانی جدید و مؤثر مبتنی بر اصلاح میکروبیوم روده برای پیشگیری و درمان بیماریهای خودایمنی بینجامد. با این حال، تحقیقات بیشتری برای تایید این یافته ها و تعیین کاربرد بالینی این رویکردها ضروری است.

کلمات کلیدی: میکروبیوتا، بیماریهای خودایمنی، سیستم ایمنی، پروبیوتیک

A review of the impact of the microbiome on autoimmune diseases

Sara Basri^{1*}, Mohaddeseh Larypoor²

1. Phd student in Microbiology, Faculty of Biological Sciences, Islamic Azad University, North Tehran Branch

2. Associate Professor of Mycology, Faculty of Biological Sciences, Islamic Azad University, North Tehran Branch²

Abstract

Introduction: Autoimmune diseases arise from an inappropriate immune response to self-antigens, leading to chronic inflammation and tissue damage. In recent decades, studies have demonstrated that the gut microbiome, a complex ecosystem of bacteria, fungi, and viruses, plays a crucial role in regulating the immune system and homeostasis. The aim of this review is to investigate the impact of the gut microbiome on the pathogenesis and progression of various autoimmune diseases. This review reveals that gut dysbiosis (an imbalance in the gut microbiota) is associated with many autoimmune diseases, including rheumatoid arthritis, type 1 diabetes, inflammatory bowel disease, and multiple sclerosis. Proposed mechanisms include the production of microbial metabolites, modulation of innate and adaptive immune responses, and effects on gut permeability. Finally, this review highlights the potential of microbiome-based therapeutic interventions, such as probiotics and fecal microbiota transplantation, for managing autoimmune diseases, although further research is needed to confirm this potential.

Conclusion: In summary, mounting evidence suggests that the gut microbiome plays a significant role in the pathogenesis of autoimmune diseases. Disruptions in microbiome composition and function can lead to immune dysregulation and an increased risk of these diseases. A precise understanding of the mechanisms underlying this association could lead to the development of new and effective therapeutic strategies based on modulating the gut microbiome for the prevention and treatment of autoimmune diseases. However, further research is crucial to validate these findings and determine the clinical applicability of these approaches.

Keywords: Microbiota, Autoimmune Diseases, Immune System , Probiotic

تعداد سلولهای عفونت ها بیان ناپجای مولکول MIC₂ هورمونها بخصوص هورمونهای جنسی و ... از عوامل مستعد کننده بیماری های خود ایمنی هستند. برای مثال استروژن سبب تحریک و تستوسترون مانع فعالیت خود ایمنی میشود مثلا دوسوم مبتلایان به ام اس زنان هستند. زنان ده برابر بیشتر از مردان به بیماری های خودایمنی مبتلا میشوند یا اگر میزان کورتیزول از حدی بالاتر رود. می تواند سبب تحریک بیماری های خودایمنی شود (۲). مواد و روش ها برای نگارش این مقاله مروری با استفاده از واژگان کلیدی میکروبیوتا، بیماریهای خود ایمنی، سیستم ایمنی، پروبیوتیک، به جست و جو در پایگاه های اطلاعاتی Scopus, Google Scholar, Science Direct, Pub Med پرداخته و مقاله های مرتبط به کار گرفته شد.

بیماری های Immune - Mediated Disease که بر اثر حمله سیستم ایمنی به التهابهای غیر قابل کنترل به وجود می آیند، از جمله بیماریهایی هستند که در سالهای اخیر در کشورهای صنعتی و پیشرفته اپیدمیک شده اند. از جمله این بیماری ها می توان به دیابت نوع ۱ گریوز، ام اس میاستنی گراویس ارتريت روماتوئید، اسم لوپوس و... اشاره کرد. این بیماری ها هنگامی رخ می دهد که دستگاه ایمنی بدن به اشتباه حمله به خود بدن را آغاز میکند و هر بیماری علائم هشدار دهنده خود را دارد. تاکنون ۸۰ نوع بیماری خودایمنی شناخته شده که ابتلا به تعدادی از آنها در سالهای اخیر رو به افزایش است (۱). در تمام این بیماری ها فعالیت سیستم ایمنی کمتر یا بیشتر از حد معمول است. بسته به نوع عارضه ای که ایجاد میشود بیماری ممکن است قابل کنترل باشد. آزاد شدن آنتی ژنهای مخفی اختلال در کار تیموس کاهش

یافته ها و بحث

پدیده ی Torelance

دسترس سلول های دستگاه ایمنی، تنظیم فعالیت لنفوسیت ها از طریق سلول های T مهار کننده و حذف سلول های T حساس به آنتی ژن های خودی در تداوم پدیده تحمل دخالت دارند. عوامل محیطی موثر در بروز بیماری های خودایمنی بسیار متنوعند و عوامل فیزیکی و روحی می تواند زمینه ساز بروز بیماری های خود ایمنی شود (که به دو نوع systemic و Tissue specific تقسیم می شوند. در مورد بیماری های systemic در بیشتر موارد اکثر نقاط بدن درگیر می شود مانند آرتريت روماتوئید. از جمله بیماری های Tissue specific می توان به میاستنی گراویس، دیابت وابسته به انسولین و تیروئید اشاره کرد). میزان بروز بیماری های خودایمنی در برخی خانواده ها با زمینه ارثی شایع تر است.

در شرایط طبیعی دستگاه ایمنی بدن بنا به پدیده ای به نام تحمل نسبت به آنتی ژن های خودی عکس العمل نشان می دهد. عواملی مانند دور نگه داشتن آنتی ژن های خودی از

نویسنده مسئول: دانشجو دکترای، دانشکده

علوم زیستی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد

تهران شمال

آدرس الکترونیک:

sarab517582@gmail.com

تاریخ دریافت مقاله: ۱۴۰۳/۰۹/۱۲

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۹/۲۲

عفونت). بهترین راه استفاده از پروبیوتیک ها و پری بیوتیک هاست. تحقیقات نشان داده استرس در میزان ابتلا و پیشرفت بیماری های خودایمنی موثر است. مصرف پروبیوتیک ها مثل لاکتوباسیل ها باعث تغییر بیان ژن GABA می شود که موجب کاهش استرس و اضطراب شده و این خود در متعادل نگه داشتن میکروبیوتای بدن موثر است (۵). در یک مطالعه روی ۳۰ نوزاد ارتباط قابل توجهی بین ویژگی های خاص میکروبیوم روده و قدرت پاسخ های نوزادانه ترس مشاهده کردند. نوزادانی با شرایط یکسان از نظر تغذیه و عدم استفاده از آنتی بیوتیک. خود ترس و استرس تضعیف کننده سیستم ایمنی است و می تواند بدن را مستعد بیماری های خودایمنی کند (۲).

می شود. حال اگر بیاییم و التهاب سیستم ایمنی را سرکوب کنیم، به نحوی از این بیماری ها ممانعت کرده ایم ولی در مواردی دیده شده سرکوب سیستم ایمنی که خیلی فعال است، فرد را مستعد بیماری های دیگر نیز می کند (مثل عفونت). بهترین راه استفاده از پروبیوتیک ها و پری بیوتیک هاست. تحقیقات نشان داده استرس در میزان ابتلا و پیشرفت بیماری های خودایمنی موثر است. مصرف پروبیوتیک ها مثل لاکتوباسیل ها باعث تغییر بیان ژن GABA می شود که موجب کاهش استرس و اضطراب شده و این خود در متعادل نگه داشتن میکروبیوتای بدن موثر است (۵). در یک مطالعه روی ۳۰ نوزاد ارتباط قابل توجهی بین ویژگی های خاص میکروبیوم روده و قدرت پاسخ های نوزادان به ترس مشاهده کردند. نوزادانی با شرایط یکسان از نظر تغذیه و عدم استفاده از آنتی بیوتیک. خود ترس و استرس تضعیف کننده سیستم ایمنی است و می تواند بدن را مستعد بیماری های خودایمنی کند (۲).

در ایجاد این بیماری ها توارث پلی ژنتیک مطرح است. یعنی ژن های مختلف با جایگاههای متفاوت دخیل هستند که اطلاعات ما در مورد آن ها اندک است. یک دسته از این ژن ها که به خوبی شناخته شده اند کمپلکس HLA و MHC است. علائم بیماری های خودایمنی معمولاً رفت و برگشتی است. ممکن است بیمار برای مدتی هیچ علائمی نداشته باشد و مدتی بعد با یک حمله شدید و ناگهانی مواجه شود. (تشخیص بیماری های خودایمنی به روش های مختلف مانند تست های سربولوژیک، ایمونو فلورسانس و الایزا و.. انجام می گیرد) (۳). حال اگر بیاییم و التهاب سیستم ایمنی را سرکوب کنیم، به نحوی از این بیماری ها ممانعت کرده ایم ولی در مواردی دیده شده سرکوب سیستم ایمنی که خیلی فعال است، فرد را مستعد بیماری های دیگر نیز می کند (مثل تعامل میکروبیوتا با مغز

میکروبیوتا از طریق مکانیسم های مختلفی از قبیل سیستم ایمنی، مسیرهای عصبی و غدد درون ریز با مغز تعامل دارد. اختلالات میکروبی (Dysbiosis) با برخی بیماری های خود ایمنی ارتباط دارد، از جمله دیابت، اختلالات تیروئید، آسم، انسفالوپاتی کبدی، MS،MG ... بخصوص ثابت شده دیابت نوع ۱ و پرکاری خودایمنی تیروئید با تغییر در میکروبیوتای دستگاه گوارش مرتبط است. در دیابت داروی مورفین گزینه ای برای درمان است. مکانیسم عمل این دارو هنوز مشخص نیست ولی میکروبیوتای روده به عنوان یک سایت بالقوه عمل متفورمین پیشنهاد شده است. بعلاوه رژیم غذایی پرچرب بخصوص چربی های اشباع موجب مقاومت به انسولین شده، نفوذپذیری روده را افزایش می دهد و التهاب ایجاد می کند. در بیماری آسم میکروبیوتیک نابالغ در دستگاه گوارش، بلوغ مناسب سیستم ایمنی را به تاخیر انداخته و تحمل ایمنی را مختل می کند. این عدم تحمل باعث افزایش حساسیت مانند آسم می شود (۴). در IBD بر اساس ژنتیک فرد پاسخ های التهابی تشدید می شود و میکروبیوتای تغییر یافته روده دیده

IgA ترشحي

می شود (۶). بدن انسان بیش از ۱۰۰ تریلیون باکتری دارد که در انواع عملکردی متابولیکی بدن نقش دارند و عمدتاً در ۶ خانواده فرمیکوت ها، باکترئیدزها، پروتوباکترها، اکتینوباکترها و وروکومیکروباکترها قرار دارند. بالغ بر ۱۰۰۰ گونه باکتریایی در دستگاه گوارش (روده) انسان وجود دارد که در هر شخص حداقل ۱۶۰ نوع دیده می شود و بیشتر در گروه باکترئیدزها و فرمیکوتاها هستند (۷). عوامل تغییر تعادل میکروبی روده عبارتند از: ژنتیک، رژیم غذایی، داروها، سبک زندگی، بیماری ها، محل سکونت، جنسیت... همچنین مصرف آنتی بیوتیک ها به ترتیب سبب کاهش تعداد و تنوع میکروبی شده و مصرف پروبیوتیک ها اساساً در افزایش و گسترش تنوع میکروبی دستگاه گوارش موثر است (۸).

سیستم ایمنی وابسته به روده (GALT) توانایی مبارزه با پاتوژن ها را دارد. سدهای بیوشیمیایی و فیزیکی، میکروبیوتا و پاتوژن ها را از مخاط روده جدا می کند و مانع فعالیت بیش از حد سیستم ایمنی موضعی می شود. به علاوه سلول های اپی تلیال روده در ایجاد و عملکرد سدهای دفاعی نقش اساسی دارند. M cell هایی که در Peyer's patch ها قرار دارند در ترنس سیتوز یا جابجایی باکتری ها نقش دارند. به این صورت که نمونه آنتی ژنی در لومن روده را اندوسیتوز کرده و این نمونه یا آرگانسیم را به سلول های دندریتیک، T cell ها و B cell ها ارائه می دهند تا پاسخ ایمنی ایجاد شود. IgA ترشحي هم مورد دیگری است که از موکوس روده به صورت دیمر IgA ترشح می شود و به الگوهای آنتی ژنی میکروب ها متصل شده و موجب آگلوتیناسیون و بلاک فعالیت آنها در میزبان

HLA آنتی ژن لکوسیت های انسانی

روده در تحریک یا توقف پاسخ های التهابی بدن هستند که توسط خود باکتری ها یا متابولیت های تولیدی آنها، سلول های ایمنی آموزش دیده یا مکانیسم ناشناخته دیگری صورت می گیرد (۹). میکروبیوتای روده نقش مهمی در گوارش، سلامتی فیزیکی و سلامت روحی بر عهده دارد. تحقیقات اخیر نشان داده باکتری هایی که برای بیشتر افراد سودمند هستند، میتوانند سلامت برخی افراد را به خطر انداخته و منجر به بیماری های خود ایمنی در افراد آسیب پذیرتر شوند (۱۰).

در بیماری های خود ایمنی (که در ادامه به تعدادی از آن ها اشاره می شود) اغلب تا حدی تغییراتی در مجموعه ژن های آنتی ژن لکوسیت های انسانی (HLA) دیده می شود که در سیستم ایمنی تطبیقی نقش دارند. (یعنی عوامل بیماری زا را شناسایی می کنند) HLA ها آنتی ژن ها را به لنفوسیت های B و T ارائه می دهند. سلول های T که سلول های خودی را نادیده می گیرند، این خاصیت را بیشتر در تیموس دریافت می کنند ولی برخی نیز در روده دارای این خاصیت می شوند. زیست شناسان در حال حاضر در حال بررسی نقش میکروبیوم

در جدول زیر پنج بیماری خود ایمنی از این نظر بررسی شده اند:

جدول ۱- خلاصه یافته های تحقیقات پیرامون ارتباط میکروبیوتای روده و بیماریهای خود ایمنی

بیماری	تغییرات در میکروبیوم روده	باکتری های مرتبط	درمان های بالقوه با توجه به میکروبیوم	جزئیات بیشتر	منابع
سندرم آنتی فسفولیپید	در این بیماران عامل ایجاد التهاب و افزایش خطر لخته شدن خون، سگته و حتی مرگ (بخصوص مرگ ناگهانی در بیماران جوان تر)	افزایش <i>Roseburia</i> * <i>intestinalis</i> * که در افراد سالم مفید است، اما در این بیماری مضر است و باعث التهاب و افزایش خطر لخته شدن خون می شود. تزریق آن به موش های مبتلا به این سندرم، باعث پیشرفت بیماری می شود.	حذف باکتری های مضر در روده (به عنوان مثال، با استفاده از آنتی بیوتیک ها)	مطالعات نشان می دهند که از بین بردن این باکتری می تواند به پیشگیری از آمبولی کمک کند. البته زن شخص و سبک زندگی هم می تواند موثر باشد.	۱۰، ۱۱ ۱۲
لوپوس	دیس بیوز (عدم تعادل در میکروبیوم): کاهش <i>لاکتوباسیلوس</i> * و <i>س</i> * و <i>بیفیدوباکتری</i> * (کاهش) و <i>وم</i> *، <i>افزایش</i> * <i>کلبسیلا</i> * و <i>پروتئوس</i> *	<i>کلبسیلا</i> * و <i>پروتئوس</i> * (افزایش)؛ <i>لاکتوباسیلوس</i> * و <i>بیفیدوباکتریوم</i> * (کاهش)	استفاده از آنتی بیوتیک های زوداثر برای کاهش <i>کلبسیلا</i> * و <i>پروتئوس</i> * و جایگزینی با <i>لاکتوباسیلوس</i> * و <i>بیفیدوباکتریوم</i> *	مطالعات نشان می دهند که آنتی بیوتیک های زوداثر می توانند شدت بیماری را کاهش دهند. بررسی ها نشان می دهد که دیس بیوز در این بیماری کاملاً مشهود است. عوامل ژنتیکی به تنهایی نمی توانند تفاوت در شیوع و سن شروع بیماری را در جوامع مختلف توضیح دهند. عوامل اپی ژنتیکی و محیطی نیز نقش مهمی ایفا می کنند.	۱۴، ۱۳، ۱۵

<p>۱۶)، (۱۷)</p>	<p>مطالعات نشان می‌دهند که میکروبیوم روده در شدت و روند بیماری MS نقش دارد. حتی در دوقلوهای همسان، تا ۳۵٪ احتمال ابتلا در هر دو وجود دارد، اما رژیم غذایی می‌تواند شدت و روند بیماری را کنترل کند. انتقال میکروبیوم افراد مبتلا به موش‌های عاری از میکروب، باعث بروز بیماری شدیدتر در موش‌ها می‌شود. مکانیسم دقیق تأثیر میکروبیوم روده بر بیماری هنوز مشخص نیست، اما امید است که این دانش به درمان‌های بهتر (شاید به شکل قرص‌های پروبیوتیک ساده) منجر شود. مصرف بیفیدوباکتریوم لاکتیس به همراه گالاتولیگوساکارید، جمعیت بیفیدوباکتری‌ها و لاکتوباسیلوس‌ها را در روده افزایش می‌دهد و جمعیت سلول‌های T تنظیمی را نیز افزایش می‌دهد. سازمان بهداشت جهانی نیز اصلاح رژیم غذایی، رعایت بهداشت و مصرف صحیح آنتی‌بیوتیک‌ها را در اصلاح میکروبیوم و تأثیر آن بر تعدیل و بلوغ سیستم ایمنی موثر می‌داند.</p>	<p>استفاده از پروبیوتیک‌ها (مانند مخلوط لاکتوباسیلوس‌ها و بیفیدوباکتریوم‌ها) به همراه پری‌بیوتیک‌ها (به شکل سیمبیوتیک) برای بهبود فاکتورهای التهابی، مقاومت به انسولین و ناتوانی حرکتی. اصلاح رژیم غذایی، رعایت بهداشت و مصرف صحیح آنتی‌بیوتیک‌ها.</p>	<p>برخی گونه‌ها باعث افزایش پاسخ‌های التهابی می‌شوند</p>	<p>تفاوت در فراوانی گونه‌های باکتریایی در مقایسه با افراد سالم</p>	<p>MS (مالتیپل اسکلروزیس)</p>
----------------------	---	--	--	--	-----------------------------------

<p>(۵)، ۱۸ (۱۹)</p>	<p>مطالعات نشان داده‌اند که ترکیب ۵ پروبیوتیک می‌تواند در موش‌های مبتلا به MG بهبود ایجاد کند و بیان مارکرهای تنظیمی مانند IL-۱۰ و TGFβ را افزایش دهد. همچنین، استفاده از پروبیوتیک‌های خاص و پری‌بیوتیک‌ها می‌تواند به افزایش سلول‌های T تنظیمی و تولید سایتوکاین‌های ضد التهابی کمک کند. افزایش جمعیت T cell ها، به ویژه در طحال موش‌های درمان شده با لاکتومیکس، وابسته به IL-۱۰ است. نتایج نشان دهنده اثر مثبت مخلوط لاکتوباسیلوس، بیفیدوباکتریوم و استرپتوکوکوس در بهبود بیماران مبتلا به بیماری‌های خودایمنی است.</p>	<p>استفاده از ترکیبی از ۵ پروبیوتیک (اثربخشی در موش‌ها نشان داده شده است). استفاده از پروبیوتیک‌های لاکتوباسیلوس کریسپاتوس*، لاکتوباسیلوس رامنوسوس*، بیفیدوباکتریوم انیمالیس زیرگونه لاکتیس* و LMGS لاکتیس* به منظور افزایش بیان مارکرهای تنظیمی مانند IL-۱۰ و TGFβ و ترمیم بافتی. استفاده از پری‌بیوتیک‌ها برای افزایش سلول‌های T helper و T regulator در نتیجه افزایش IL-۱۰ و TGFβ (اثرات ضد التهابی).</p>	<p>*ویروکومی کروبیاسه*، *بیفیدوباکتریاسه*، *، *باکترئوئیدزها*، *دسولفوویبریون اسه*، *لاکتوباسیلوس کریسپاتوس*، *لاکتوباسیلوس کریسپاتوس*، *لاکتوباسیلوس رامنوسوس*، *بیفیدوباکتریوم انیمالیس زیرگونه لاکتیس*، *LMGS لاکتیس*.</p>	<p>کاهش در باکتری‌های *ویروکومی کروبیاسه* و *بیفیدوباکتری اسه*، افزایش در *باکترئوئیدزها * و خانواده *دسولفوویبری وناسه*.</p>	<p>میاستنی گراویس (MG)</p>
<p>(۲۰) (۲۱)</p>	<p>مطالعات نشان داده‌اند که تعامل بین پروتئین‌های سولفاتاز در برخی باکتری‌های کامنسال و الگوهای آنتی‌ژنی سلول‌های T و B در بیماران آرتریت روماتوئید نقش دارد. تغییرات در میکروبیوم روده می‌تواند علائم بیماری را تشدید کند، اما</p>	<p>استفاده از پروبیوتیک‌ها برای متعادل کردن تغییرات میکروبی و کاهش علائم بیماری. باسیلوس کوآگولانس (اثربخشی در موش‌ها نشان داده شده است).</p>	<p>باکتری‌های کامنسال (گونه‌های خاص نام برده نشده‌اند اما بر اساس متن، پروتئین‌های</p>	<p>تغییرات میکروبی که منجر به افزایش علائم بیماری می‌شود.</p>	<p>آرتریت روماتوئید</p>

	<p>پروبیوتیک‌ها می‌توانند این تغییرات را متعادل کنند. به عنوان مثال، باسیلوس کواگولانس در موش‌های مبتلا به آرتریت روماتوئید بهبودی ایجاد کرده است. با این حال، گونه‌های باکتریایی خاص درگیر به طور دقیق در متن مشخص نشده‌اند.</p>		<p>سولفاتاز آنها نقش دارند).</p>		
--	---	--	----------------------------------	--	--

در جدول زیر پنج بیماری خود ایمنی از این نظر بررسی شده اند: در جدول زیر برخی عوامل موثر در ایجاد و پیشرفت بیماری‌های خودایمنی و مکانیسم اثر آنها آورده شده است .

جدول ۱- خلاصه یافته های تحقیقات پیرامون ارتباط میکروبیوتای روده و بیماریهای خود ایمنی

جدول ۲- برخی عوامل موثر در ایجاد و پیشرفت بیماری‌های خودایمنی

منابع	جزئیات	مکانیسم اثر	عامل
<p>(۱۸, ۲۲), (۲۳, ۲۴)</p>	<p>SCFAs تولید شده توسط باکتری‌های روده مانند *پرووتلا هیستیکولا ، به عنوان منبع انرژی برای سلول‌های اپی‌تلیال روده عمل می‌کنند و نقش‌های تنظیمی در اپی‌ژنتیک دارند. آن‌ها می‌توانند با مهار هیستون داستیلاز، عملکرد سلول‌های T را تحت تاثیر قرار دهند، مهاجرت نوتروفیل‌ها را القا کنند، تولید موکوس را افزایش دهند، بیان Tight Junction را بهبود بخشند، تولید پپتیدهای ضد میکروبی را تحریک کنند، و التهاب مزمن را با کاهش TNFα، IL-۶ و IL-۱β سرکوب کنند. بوتیرات به طور خاص می‌تواند ترشح IL-۶ را کاهش دهد. همچنین، SCFAs با تقویت</p>	<p>تعدیل پاسخ ایمنی، اثر اپی ژنتیکی</p>	<p>اسیدهای چرب زنجیره کوتاه (SCFAs)</p>

	سلول های T تنظیمی Tregs، التهاب را کاهش می دهند و از طریق تنظیم بیان NF-κB، تمایز سلول های دندریتیک را مهار می کنند.		
[۲۵, ۲۴]	چاقی با ترشح سایتوکاین های التهابی TNF-α، IL-۶ و پروتئین های فاز حاد التهابی همراه است. افزایش لپتین، با اتصال به گیرنده های روی لنفوسیت های T تنظیمی، تکثیر آن ها را مهار می کند و احتمال ابتلا به بیماری های خودایمنی را افزایش می دهد.	التهاب مزمن، اختلال در عملکرد سلول های T تنظیمی	چاقی
(۲۶, ۲۴)	افزایش سن با تغییر در ترکیب میکروبیوتای روده همراه است، از جمله کاهش بیفیدوباکتری ها و فرمی کوت ها و افزایش باکتری های گرم منفی (مانند/نتروباکتریاسه ها). این تغییرات منجر به افزایش فاکتورهای التهابی و اختلال در تعادل سیستم ایمنی می شود. علاوه بر این، تغییرات فیزیولوژیک مرتبط با سن، مانند کاهش پرزهای روده، مشکلات دندانی و گوارشی، و تغییرات حسی، به دیس بیوز روده و نقص ایمنی کمک می کنند.	تغییر در میکروبیوتای روده، تغییرات فیزیولوژیک	افزایش سن
(۳۸, ۳۷)	تاثیر بر سد روده: ویتامین D با افزایش بیان پروتئین های تشکیل دهنده اتصالات محکم در سلول های اپیتلیال روده (E-cadherin, claudin-1, occludin, ZO-1) به استحکام سد روده و جلوگیری از نفوذپذیری آن کمک می کند. کمبود ویتامین D می تواند به آپوپتوز (مرگ سلولی برنامه ریزی شده) سلول های اپیتلیال روده منجر شود. منابع: دریافت نور خورشید، تغذیه مناسب و مکمل های ویتامین D.	ویتامین D از طریق گیرنده های خود (VDR) که در بسیاری از سلول های ایمنی بیان می شود، بر سیستم ایمنی تاثیر می گذارد. این تاثیر شامل تنظیم بیان ژن ها در سلول های ایمنی، جلوگیری از تمایز غیرطبیعی لنفوسیت های B و تعدیل پاسخ های التهابی است.	ویتامین D

	<p>انواع پروبیوتیک‌ها: متن به چند نمونه از پروبیوتیک‌ها مانند *لاکتوباسیلوس*، *بیفیدوباکتریوم* و *استرپتوکوکوس* اشاره می‌کند. که در بهبود بیماری‌های خودایمنی و تقویت سیستم ایمنی موثر هستند. لازم به ذکر است که انواع مختلفی از پروبیوتیک‌ها وجود دارد و تاثیر هر کدام ممکن است متفاوت باشد.</p> <p>*مکمل‌های پروبیوتیک: مکمل‌های پروبیوتیک به صورت قرص و کپسول در دسترس هستند و می‌توانند به بهبود تعادل باکتریایی روده و تقویت سیستم ایمنی کمک کنند. اما همیشه قبل از مصرف هرگونه مکمل، با پزشک مشورت کنید.</p> <p>بلوغ سیستم ایمنی: میکروب‌های روده در هفته‌های اول زندگی نوزاد نقش اساسی در بلوغ سیستم ایمنی دارند. نقص‌هایی در سیستم ایمنی نوزادان در بدو تولد، با ورود میکروب‌ها به روده برطرف می‌شود. پروبیوتیک‌ها می‌توانند در این فرآیند کمک کنند.</p>	<p>پروبیوتیک‌ها با تعدیل سیستم ایمنی (ایمونومودولاسیون) باعث کاهش التهاب و تولید سایتوکاین‌های پیش التهابی می‌شوند. آنها همچنین می‌توانند میزان ایمونوگلوبولین‌ها را افزایش دهند و سد روده را تقویت کنند.</p> <p>تاثیرات بر سیستم ایمنی: پروبیوتیک‌ها بر سیستم ایمنی در سطوح مختلفی تاثیر می‌گذارند، از جمله افزایش تعداد گلبول‌های سفید، تقویت لنفوسیت‌های T، خنثی‌سازی سموم روده‌ای، فعال‌سازی ماکروفاژها و افزایش فعالیت سلول‌های کشنده طبیعی.</p>	<p>پروبیوتیک‌ها</p>
--	--	---	---------------------

انتقال اثرات خودایمنی

با ژنوم فردی (که در برخی موارد تا ۱۰۰ برابر افزایش می‌یابد) موجب میشود که سیستم ایمنی آموزش ببیند تا پروتئین‌های انسانی را به عنوان تهدید تشخیص دهد. این تقلید مولکولی سیستم ایمنی را گیج میکند، چون شروع به واکنش در برابر باکتری کرده و نتیجه می‌گیرد که در برابر

در یک متآنالیز که توسط مارتین گریگر (ایمونولوژیست) بر روی ۳۶۶۵ نمونه انسانی انجام شد که بیش از ۲۲ میلیون ژن میکروبیوم را شناسایی کرد مشخص شد پروتئین‌های تولید شده توسط باکتری‌های روده بی‌خطر یا به راحتی قابل کنترل هستند ولی شباهت بین برخی از ژن‌های میکروبیوم

پریوتلا در مفاصل مبتلایان به آرتریت روماتوئید پیدا کردند. در مطالعه دیگر متابولیت های باکتریایی روده در لوزالمعده مبتلایان به دیابت نوع ۱ یافت شده است یا ممکن است متابولیت ها از طریق عصب واگ پیام را از روده به مسیر مغز فرستاده و منجر به نوعی بیماری خودایمنی عصبی شوند مانند MG. یا همسانی متابولیت های پپتیدی میکروبی در روده با برخی پروتئین های غلاف میلین می تواند منجر به بیماری MS شود (۱۷).

ها نشان داد که باکتری *انتروکوکوس گالیناروم* می تواند به طور خودبخود از روده به چند اندام دیگر از جمله کبد، طحال، گره های لنفاوی انتقال یابد. این باکتری موجب التهاب و تولید آنتی بادی های خاصی می شود که به فاکتورهای ترویج خودایمنی معروفند (۲۹). مشخص شده سرکوب رشد این باکتری ها با استفاده از آنتی بادی ها یا واکسن علائم خودایمنی را کاهش می دهد و درمان بالقوه ای برخی بیماری های خود ایمنی مانند بیماری کبدی، لوپوس، دیابت نوع ۱ است. به علاوه ترکیبی از سویه های کلاستریدیوم بر فعالیت سلول های Treg اثر مثبت دارد و تنظیم کننده سطح ایمونوگلوبولین هاست (۳۰). مطالعات نشان داده بین میکروبیوتای افرلد و سیستم ایمنی آن ها ارتباط دوطرفه وجود دارد و یکدیگر را تنظیم می کنند (۲۶).

پروتئینهای خودی واکنش داده است (۲۸). مثلا در آرتریت روماتوئید پروتئین های باکتریایی به خصوص در *پریوتلا* بسیار شبیه پروتئین انسانی Ro ۶۰ است که در مفاصل وجود دارد. حال سوال اینجاست که چطور اثرات خودایمنی از روده به قسمت های دیگر بدن منتشرمی شود؟ مثلا در MS به سلول های عصبی یا در دیابت نوع ۱ به سلول های پانکراس. جوابی که یافتند این است که یا باکتری ها یا متابولیت ها و بقایای آن ها که توسط سیستم ایمنی حمل می شوند، می توانند به قسمت دیگر وارد شوند. مثلا شواهدی از DNA

میکروبیوتای روده و بیماری های خودایمنی

محققان دانشگاه بیل در آمریکا ارتباط بین باکتری های روده و ابتلا به برخی بیماری های خودایمنی را بررسی کرده اند. تغییر تعادل ترکیبات و یا عملکرد میکروبیوم که اغلب دیسبیوز (dysbiosis) نامیده می شود، با بیماری های خودایمنی و التهابی همراه است. میکروبیوم می تواند پاسخ های ایمنی سازشی و خودایمنی را ایجاد کند. نشان داده شده تعادل زیرگروه سلول های T helper و T regulator توسط گونه های میکروبی تحت تاثیر قرار گرفته است. این مفهوم که پاتوبیونت ها (میکروب های همزیستی که بالقوه پاتوژنیک هستند ولی به طور طبیعی پاتوژنیک نیستند) ممکن است باعث آغاز خودایمنی در بیماری های خودایمن سیستمیک گردند جدید نیست. مثلا میکروکوکوس روماتیکوس (که امروزه/ستریپتوکوکوس پیوژنز گفته می شود) را به عنوان عامل تب روماتیسمی در میزبان مستعد نشان می دهند. مطالعه آن

واکسن

تاثیرگذاری آن در پاسخ به واکسن های مختلف بیشتر است و ایمنی قابل ملاحظه ای در فرد صورت می گیرد. اگر فردی میکروبیوتای ناقصی داشته باشد، روده نشت پذیر و لایه مخاطی نازک باشد، پاسخ های ایمنی که علیه واکسن ها ایجاد

در سال های اخیر تلاش شده برای برخی بیماری های خود ایمنی از جمله دیابت واکسن تهیه شود. وقتی فردی میکروبیوتا و لایه مخاطی سالم دارد عملکردهای سیستم ایمنی اش مناسب است. وقتی واکسن دریافت می کند

می شود (ایمونیزه شدن) در آن کامل نیست و ضعیف است. به همین منظور امروزه همراه با واکسن ها، باکتری های

بلوغ سیستم ایمنی نوزادان

گزارش های مربوط به پیوند مدفوع (FMT) (باکتریوتراپی) یا استفاده از قرص های پروبیوتیک این امید را به افراد مبتلا به بیماری های اتوایمیون می دهد که راهی آسان در پیشگیری از پیشرفت بیماری و یا درمان آنها می تواند باشد (۳۲). مثلا مداخله یک رژیم غذایی هدفمند می تواند جامعه میکروبی افراد مبتلا به MS را از باکتری های پیش التهابی به انواع ضد التهابی تغییر دهد (۳۳). میکروب ها در بلوغ سیستم ایمنی نوزادان نقش اساسی دارند. مطالعات Ng و همکاران در سال ۲۰۱۳ نشان می دهد تیمار پروبیوتیکی بلافاصله بعد از تولد در القاء تحمل ایمونولوژیکی در سنین بالا نقش اساسی دارد. نقص و ناهنجاری های مرتبط با روده، سلول های نابالغ B, T, کمبود CD۴ در کلیه اندام های لنفاوی، کمبود سلول های T helper و نیز آنتی بادی های IgG, IgA در بدو تولد

پروبیوتیک هم می دهند تا واکسن تأثیر بیشتر و ایمنی بهتری داشته باشد (۳۱).

همه این مشکلات ظرف چند هفته اول پس از ورود و دخالت میکروب ها برطرف می گردد (۳۴). مثلا ترکیبی از سویه های *کلاستریدیا و باکتروئیدس فراگلیلیس* که همزیست انسان است می تواند موجب افزایش سلول های T helper و CD۴ شود. دانشمندان طی ۲۰ سال گذشته مطالعات خود را معطوف به میکروبیوم روده کرده، می گویند امیدواریم دانش بهتر در مورد میکروبیوم روده، به ویژه در سه سال اول زندگی منجر به تداخلات پیشگیری از بسیاری از بیماری های خودایمنی می شود. مثلا دادن ترکیبات کاملا مشخص میکروبی به نوزادان تمرکز موجب رشد سیستم ایمنی و تحمل مطلوب نسبت به بدن خود آنان بدون از بین بردن توانایی مبارزه با عفونت ها می شود که روش درمانی تاثیرگذاری است که می تواند تاثیر جهانی داشته باشد (۳۵).

آسم و آلرژی

این تیم تحقیقاتی در مورد بیماری آسم نیز مطالعاتی داشته که نتیجه آن به این صورت است که کاهش تنوع در میکروبیوتای روده در اوایل زندگی به دنبال مصرف آنتی بیوتیک ها می تواند موجب افزایش بروز آسم و آلرژی شود. البته نوع و محل زایمان و تغذیه نوزاد نیز بر ترکیب میکروبی دستگاه گوارش اثر می گذارد. به علاوه مشخص شد در نوزادان مبتلا به آسم تعداد بیفیدوباکتریوم به شدت کمتر از باکتری های عادی است و اگر به هر روشی مانند مصرف پروبیوتیک ها بخصوص رژیم غذایی حاوی بیفیدوباکتریوم تعداد این باکتری ها را زیاد کنیم، می تواند میزان ابتلا را تا حدود زیادی

کاهش دهد (۳۶). در مورد نوزادان نارس جامعه میکروبی کاملا متفاوت است که وضعیت سلامت را تحت تاثیر قرار می دهد و احتمال ابتلا به عفونت ها بخصوص عفونت های تنفسی، بیماری های خودایمنی و آسم و آلرژی را افزایش می دهد. حال اگر غذای حاوی بیفیدوباکتریوم بیشتری بدهیم، احتمال اینکه این نوزاد در ادامه زندگی سالم تری داشته باشد بیشتر است. به علاوه اگر بتوانیم کاری کنیم که در بدن این نوزادان T helper۲ گسترش پیدا نکرده و به جای آن T helper۱ یا T regulator ایجاد شود، نتیجه افزایش این ها تولید IL-10, TGFβ است که آنتی اینفلامیتور هستند و التهاب را

سرکوب می کنند. پری بیوتیک ها این نقش را دارند. استفاده از پری بیوتیک ها در رژیم غذایی نوزادان می تواند مانع ابتلا به آسم و آلرژی تا حدود زیادی شود (۳۶).

ویتامین D و سیستم ایمنی

نشان داد، همراه با کاهش نسبت فیرمیکوت به باکترئوئید و کاهش فراوانی نسبی گونه های فکالی باکتریوم و خانواده رومینوکوکاسه بنابراین هنوز در مورد اثرات ویتامین D اختلاف نظر وجود دارد. مطالعات مختلف نشان می دهد که ویتامین D علاوه بر تاثیر بر متابولیسم استخوان، تکثیر و تمایز سلولی بر تنظیم و تعادل پاسخ های ایمنی هم موثر است. به این ترتیب که گیرنده ویتامین D (VDR) در طیف وسیعی از سلول های ایمنی از جمله لنفوسیت های B و T، ماکروفاژها و دندریت سل ها بیان می شود. فرم فعال ویتامین D باعث تنظیم بیان VDR در سلول های ایمنی و عدم تمایز لنفوسیت های B آلوده به ویروس می شود. بنابراین دریافت نور آفتاب، تغذیه مناسب و مصرف کافی ویتامین D نه فقط استخوان های قوی بلکه عملکرد بهینه سیستم ایمنی را در بردارد. مطالعات نشان داده بر هم کنش مقدار مناسب ویتامین D و VDR در افزایش بیان و تعدیل *E.cadherin*, *claudin1*, *occludin* و *ZO1* موثر است که در ایجاد اتصالات محکم و جلوگیری از نشت پذیری روده نقش بسزایی دارد. به علاوه در بررسی های سلول های اپیتلیال روده و روده بزرگ مشخص شده کمبود ویتامین D می تواند منجر به آپوپتوز سلول های اپیتلیال روده شود (۳۸).

مطالعات محققان دانشگاه کالیفرنیا سن دیگو نشان می دهد حالت فعال ویتامین D (نه پیش ماده آن) با تنوع باکتری های روده ارتباط دارد که بهبود وضعیت سلامت و جلوگیری از بسیاری از بیماری های خود ایمنی می شود. 7 دهیدرو کلاسترول توسط نور خورشید به کوله کلسیفرول 3D غیرفعال تبدیل می شود. سپس در کبد یک OH گرفته شده ، ۲۵ هیدروکسی کلسیفرول به وجود می آید. OH دوم در کلیه گرفته شده و ۲۵و۱ دی هیدروکسی کلسیفرول به وجود می آید که کلاسترول نامیده می شود و فرم فعال ویتامین D است. در این تحقیق که بر روی ۵۶۷ داوطلب انجام شد، مشخص شد در روده افرادی که مقادیر زیادی ویتامین D فعال دارند ، ۱۲ نوع باکتری بیش از سایرین وجود دارد و اغلب آن ها اسیدهای چرب مفیدی تولید می کنند که به حفظ سلامت مخاط روده کمک می کند (۳۷). افزایش سطح ویتامین D با فراوانی بیشتر باکتری از جنس کوپروکوکوس و فراوانی کمتر از جنس رومینوکوکوس ارتباط دارد. در نمونه برداری از دستگاه گوارش فوقانی افزایش فراوانی نسبی باکتری و کاهش پروتئوباکتریوم گزارش شده است (۳۸). یک مطالعه کوچک با بیست فرد سالم و کمبود ویتامین D افزایش قابل توجهی وابسته به دوز را در فراوانی نسبی باکترئوئیدها و آکرومانسیا

پروبیوتیک ها

التهابی را کم کرده و با تعدیل سیستم ایمنی خطر ابتلا به این بیماری ها را کاهش می دهند. سلول های ایمنی انواع سایتوکاین ها را ترشح می کنند مثل ۱، ۲و ۶، اینترفرون آلفا

تغذیه نقش اساسی در توسعه میکروبیوتا و سلامت افراد دارد. پروبیوتیک ها با تعدیل روی سیستم ایمنی (ایمونومودولیشن) میزان التهاب را کم و میزان تولید سایتوکاین های پیش

استحکام بخشد. پروبیوتیک ها در سطوح متعددی بر روی سیستم ایمنی تاثیر می گذارند از جمله: افزایش نسبت گلوبین ها و آلبومین ها، افزایش تعداد گلبول های سفید، ترغیب و افزایش مقاومت لنفوسیت های T، خنثی کردن سموم روده ای (آنتروتوکسین ها)، فعال کردن ماکروفاژها، افزایش فعالیت سلول های کشنده طبیعی، تعدیل خودایمنی و تحریک ایمنی در برابر باکتری های بیماری زا و پرتوزوآها، جلوگیری از سرکوب تکثیر لنفوسیت ها و... (۳۹).

و گاما و IL-۱۰, IL-۱۲ که هر یک نقش خاصی در بدن دارد. سایتوکاین ۱ و ۶، IL-۶ سایتوکاین های اینفلامیتوری هستند و التهاب ایجاد می کنند (۲۷). برخی سایتوکاین ها مثل IL-۱۰ و IL-۱۲ واکنش های التهابی را از بین برده و تعادل ایجاد می کنند و وجود آن ها در افراد اتوایمیون بسیار مهم است. این افراد واکنش های التهابی فوق العاده گسترده ای دارند که می تواند سلول ها را از بین ببرد. همچنین مصرف پروبیوتیک ها می توانند ایمنوگلوبین ها را up regulate کرده (یعنی میزان بیان آن ها را بالا ببرند)، سد روده را

مکمل های پروبیوتیک

باکتریایی روده را به روشی تغییر دهد که قدرت دفاعی بدن افزایش پیدا کرده و سیستم ایمنی تقویت شود. تحقیقات نشان داده مصرف مکمل های حاوی لاکتوباسیلوس جیجی، لاکتوباسیلوس کریسپاتوس، لاکتوباسیلوس گاسری، بیفیدوباکتریوم بیفیدوم و بیفیدوباکتریوم لانگسام سیستم ایمنی را تقویت کرده و بخصوص در بیماری های خودایمنی که با اختلال در تنفس و دفع ادرار رابطه دارند برای مثال MS و MG و دیابت بسیار موثر است. در یک پژوهش به تعدادی داوطلب بزرگسال مبتلا به MS ترکیبی از لاکتوباسیلوس گاسری، بیفیدوباکتریوم بیفیدوم و بیفیدوباکتریوم لانگسام و یا دارونما دادند. این افراد سه هفته این مکمل های پروبیوتیک را مصرف کردند و پس از مصرف مشخص شد که تعادل باکتریایی روده آن ها تغییر کرده و نشانگان ضدالتهابی افزایش یافته است (۴۰).

جهت تقویت و ایجاد تعادل در سیستم ایمنی مصرف مکمل های زینک (روی)، ویتامین B۶، C، D۳، اسیدفولیک و... کمک کننده است. مکمل های پروبیوتیک در ایمنی انسان و تمام مهره داران و جلوگیری از پیشرفت بیماری های خودایمنی نقش دارد، به طوری که ۷۰٪ سیستم ایمنی بدن ما در روده قرار دارد و ایمنی خوب از سلامت روده شروع می شود (۳۹). این مکمل ها بیشتر به فرم های قرص و کپسول در بازار وجود دارند. مثال هایی از مکمل های پروبیوتیک در تقویت و ایجاد تعادل در سیستم ایمنی: قرص بیون ۳، کپسول کامفورتی فیکس، قرص مکیدی لاکتوگام و... پروبیوتیک های مختلفی در بهبود انواع بیماری های خودایمنی و بخصوص تقویت سیستم ایمنی به کار گرفته می شوند. برای مثال در IBS از مکمل پروبیوتیکی حاوی لاکتوباسیلوس، بیفیدوباکتریوم و استرپتوکوکوس به نام V.S.L استفاده می شود که کاهنده نفخ است. مصرف مکمل های پروبیوتیک ممکن است تعادل

میکروبیوتای پوست

ها از جمله میکروبیوتای پوست، دهانی و تنفسی به صورت محدودتر انجام گرفته است. پوست به صورت یک اکوسیستم عمل می کند و اولین خط دفاعی در برابر ارگانیسم های

علاوه بر میکروبیوتای روده که اصلی ترین نقش را در پاسخ های ایمنی و جلوگیری از ایجاد یا پیشرفت بیماری های خودایمنی دارد، مطالعاتی بر روی میکروبیوتای سایر قسمت

۵SrRNA۲۸. ۸ فاکتور افزایش طول ۱ آلفا و دو زیر واحد RNA پلیمراز ۲ ترسیم شده است. اما اختلالات پوستی مانند تغییر در یک یا چند جزء میکروبیوتا می تواند ایجاد عفونت، زخم، خارش و خشکی و اختلالات دیگر کند مثلا در دیابت نوع ۱ انواعی از قارچ ها بر روی پوست رشد می کنند که موجب عفونت بالینی به خصوص در ناحیه پا می شود (۴۲). التهاب و عدم ترمیم پوست بخصوص در اثر اختلال در TLRها و ایمنی ذاتی ناشی از آن می تواند سیستم ایمنی را تضعیف کند که مطالعات نشان می دهد در پیشرفت بیماری های اتوایمیون به خصوص دیابت نوع ۱ و لوپوس موثر است (۴۳). پیری پوست هم بعد از سن ۷۰ سال و تغییر PH پوست می تواند در تضعیف سیستم ایمنی موثر باشد. استفاده از پروبیوتیک هایی حاوی لاکتوباسیلوس و بیفیدوباکتریوم می تواند در بهبودی میکروبیوتای پوست موثر باشد (۴۴).

تنفسی بخصوص از نوع ویروسی می تواند موجب تشدید بیماری های اتوایمیون شود. بنابراین کامنسال های ساکن ریه می توانند به عنوان پروبیوتیکی برای خنثی کردن کلونی سازی ریه توسط باکتری های بیماری زا استفاده شوند. با این حال برای اینکه به عنوان یک درمان بالقوه به کار گرفته شود نیازمند مطالعات بیشتر است (۲۶).

های اتوایمیون بخصوص در افراد مسن موثر است. پس توجه به سلامت دهان و دندان بخصوص در سنین بالا ضرورت دارد (۲۶و۲۷).

خارجی و مواد سمی است. میکروارگانسیم های سیمبیوتیک پوست که در برابر میکروارگانسیم های بیماری زا یا مضر ایجاد محافظت می کنند، به لنفوسیت های T در پاسخ به سویه های بیماری زا نیز کمک می کنند. به علاوه کراتینوسیت ها به طور پیوسته کلونی های میکروبیوتای پوست را از طریق گیرنده های TLR و مانوز رصد می کنند (۴۱). در رحم پوست جنین استریل است، اما میکروبیوتای آن بلافاصله بعد از تولد بسته به نوع زایمان شکل می گیرد. پس از آن نیز امل محیطی مثل لباس، محل زندگی، شغل، استفاده از آنتی بیوتیک ها، مواد آرایشی-بهداشتی و... از عوامل بالقوه تغییر میکروبیوتای پوست هستند. (کلا باکتری ها در چهار راسته باکتریایی پروتئوباکترها، فرمیکوت ها، باکتریوئیدها، اکتینوباکترها قرار دارند که توسط آنالیز SrRNA ۱۶ شناسایی شده اند. تنوع باکتری ها در مناطق چرب کمتر است. فیلوژنی ارگانسیم های قارچی هم توسط SrRNA ۱۸ - SrRNA

میکروبیوتای تنفسی

در مورد فلور تنفسی نیز باید گفت تحقیقات دانشگاه ژنو نشان داده مقدار قابل توجهی از باکتری های لاکتوباسیلوس بخصوص لاکتوباسیلوس مورینوس به عنوان عامل ضد میکروبی و تعدیل کننده سیستم ایمنی در میکروبیوتای ریه موش های سالم وجود دارد که می تواند مانعی در برابر پنومونی، ذات الریه، عفونت های تنفسی ویروسی مانند کرونا و آنفلوآنزای نوع A باشد. مطالعات نشان داده عفونت های

میکروبیوتای دهان

مطالعات محققان ژاپنی نیز بیان می کند میکروبیوتای دهان و دندان و بخصوص زبان که نقش مهمی در تمامی جنبه های سلامت بدن انسان دارد، رابطه مستقیم با انواع عفونت های تنفسی و نیز ناراحتی های قلبی دارد که در تشدید بیماری

پروژه میکروبیوم انسانی

رو به افزایش است و در آینده گزینه های درمانی بسیاری از بیماری ها به مداخلات مبنی بر میکروبیوم متکی است. لازم به ذکر است که ترکیب میکروبی جمعیت کشورها با هم متفاوت است به طوری که ۹۹٪ ژنوم انسان بین افراد مشابه ولی کمتر از ۲۰٪ ژنوم میکروبیایی مشابه است. این مورد می تواند یکی از دلایل این موضوع باشد که برخی بیماری های خود ایمنی در برخی جمعیت ها شایع تر یا کمتر است. در سال ۲۰۰۷ پروژه میکروبیوم انسانی برای درک رابطه بین تغییرات میکروبی و بیماری های مختلف در دو مرحله انجام شد (۶).

هم اکنون محققان شرکت IBM و موسسه Broad هاروارد در MIT و ماساچوست و محققان دانشگاه کالیفرنیا در حال همکاری جهت تهیه نقشه ۳ میلیون ژن باکتریایی هستند که در روده انسان ساکن است تا درک بهتری از نقش میکروبیوم در بیماری ها مخصوصا بیماری های خود ایمنی مانند دیابت نوع ۱، MS، MG، لوپوس و ... دهد. آن ها برای این منظور از نمونه DNA ۱۰ هزار داوطلب استفاده کردند. به این ترتیب پیشرفت های مهمی در فهم ما از ایمونوپاتوژنز بیماری های خودایمنی پنجره ای به روی تعاملات میزبان- میکروبیوم و پاتوبیونت های مسئول گشوده شد. تحقیقات حوزه میکروبیوتا

برای مطالعه ی سریع تر موضوعات ذکر شده ، جدول زیر تدوین شده است:

جدول ۳- خلاصه اطلاعات متن ارائه شده در مورد میکروبیوتای بدن

نواحی مختلف بدن انسان	میکروبیوتا	نقش	عوامل موثر بر تغییر	ارتباط با بیماری ها	مطالعات و یافته ها
پوست	باکتری ها (پروتئوباکترها، فرمی کوت ها، باکتریوئیدها، اکتینوباکترها) و قارچ ها	اولین خط دفاعی؛ محافظت در برابر پاتوژن ها؛ کمک به لنفوسیت های T؛ نظارت بر کلونی های میکروبی توسط کراتینوسیت ها	نوع زایمان، لباس، محل زندگی، شغل، آنتی بیوتیک ها، مواد آرایشی- بهداشتی، سن (بعد از ۷۰ سالگی)	عفونت، زخم، خارش، خشکی، دیابت نوع ۱ (عفونت قارچی در پا)	اختلال در میکروبیوتا منجر به التهاب، عدم ترمیم پوست و تضعیف سیستم ایمنی می شود که در پیشرفت بیماری های خودایمنی موثر است. استفاده از پروبیوتیک ها (لاکتوباسیلوس و

بیفیدوباکتریوم) می تواند موثر باشد					
کومنسال های ریه می توانند به عنوان پروبیوتیک برای خنثی کردن کلونی سازی ریه توسط باکتری های بیماری زا استفاده شوند (نیازمند مطالعات بیشتر)	تشدید بیماری های خودایمنی	عفونت های تنفسی (ویروسی)	عامل ضد میکروبی؛ تعدیل کننده سیستم ایمنی؛ حفاظت در برابر پنومونی، ذات الریه، عفونت های تنفسی ویروسی	لاکتوباسیلوس مورینوس (و سایر باکتری ها)	تنفسی (ریه)
سلامت دهان و دندان، بخصوص در سنین بالا، اهمیت دارد	عفونت های تنفسی؛ ناراحتی های قلبی؛ تشدید بیماری های خودایمنی (به خصوص در افراد مسن)	سن	نقش مهم در سلامت بدن	میکروبیوتای متنوع	دهان (زبان)
پروژه میکروبیوم انسانی در حال تهیه نقشه ژنوم باکتریایی روده برای درک بهتر نقش میکروبیوم در بیماری ها است. ترکیب میکروبی جمعیت های مختلف متفاوت است	دیابت نوع ۱، MG، MS، لوپوس و سایر بیماری های خودایمنی	اطلاعاتی در مورد عوامل موثر بر تغییر در این بخش ارائه نشده است	نقش اصلی در پاسخ های ایمنی و جلوگیری از ایجاد یا پیشرفت بیماری های خودایمنی	میکروبیوتای متنوع (۳ میلیون ژن باکتریایی)	روده (مطالعه کلی)

نتیجه گیری

است میکروبیوم آن با گذشت زمان، با محیط زیست، با درمان دارویی و... نوسان می یابد. صرف نظر از موانع، مطالعات مربوط به میکروبیوتا و میکروبیوم چشم اندازه های جدیدی در مورد

مطالعات مرتبط با میکروبیوم در حال حاضر در حال انجام است ولی به احتمال زیاد تحت تاثیر نقاط ضعف مرتبط با مطالعات ژنومی قرار می گیرد. چون ژنوم فرد با اینکه ثابت

بیوتیک ها و یا داروهای خاص (۴۵). بررسی های اخیر در ایران نیز در تلاش برای شناخت جمعیت میکروبیایی این کشور است.

بیماری های خودایمنی باز می کند (۹). ممکن است ارتباط بین همزیست های خاص و برخی اختلالات خودایمنی وجود داشته باشد که شناسایی آنها رویکردهای جدیدی در پیشگیری یا درمان بدهد برای مثال تجویز پروبیوتیک ها، پری

Reference

1. Vojdani A. A potential link between environmental triggers and autoimmunity. *Autoimmun Dis* 2014; 2014:1.
2. Andréasson K, Alrawi Z, Persson A, Jönsson G, Marsal J. Intestinal dysbiosis is common in systemic sclerosis and associated with gastrointestinal and extraintestinal features of disease. *Arthritis Res Ther*. 2016; 18:278.
3. Berrih-Aknin, S. 2014. Myasthenia gravis: paradox versus paradigm in autoimmunity. *J. Autoimmun*. 52: 1–28.
4. Ochoa-Reparaz, D.W. Mielcarz, L.E. Ditrio, A.R. Burroughs, D.M. Foureau, S. Haque-Begum, L.H. Kasper, Role of gut commensal microflora in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis, *J Immunol*, 183.2009; 6041-6050.
5. B. Westrom, A novel probiotic mixture exerts a therapeutic effect on experimental autoimmune encephalomyelitis mediated by IL-10 producing regulatory T cells, *PLoS One*, 5. 2010; e9009.
6. Maier, R.C. Anderson, N.C. Roy, Understanding how commensal obligate anaerobic bacteria regulate immune functions in the large intestine, *Nutrients*, 7 .2014; 45-73.
7. Austin M, Mellow M, Tiemey WM. Fecal microbiota transplantation in the *Clostridium difficile* Infections. *The American Journal of medicine*. 2014; 127(6):479-83.
8. A.G. Wexler, A.L. Goodman, An insider's perspective: Bacteroides as a window into the microbiome, *Nat Microbiol*, 2.2017; 17026.
9. T.A. Tucker, M.D. Schrenzel, R. Knight, J.I. Gordon, Evolution of mammals and their gut microbes, *Science*, 320. 2008; 1647-1651.
10. Pineda Mde, S.F. Thompson, K. Summers, F. de Leon, J. Pope, G. Reid, A randomized, doubleblinded, placebo-controlled pilot study of probiotics in active

- rheumatoid arthritis, *Med Sci Monit*, 17.2011; CR347354.
11. Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368:1033–44.
 12. Blank M, Krause I, Fridkin M et al. Bacterial induction of autoantibodies to beta2-glycoprotein-I accounts for the infectious etiology of antiphospholipid syndrome. *Clin Invest* 2002; 109:797–804.
 13. Neuman H, Koren O. The gut microbiota: a possible factor influencing systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2017; 29:374–7.
 14. Haitao Zhang, Zhengzhao Liu, Minlin Zhou, Zhangsuo Liu, Jianghua Chen, Changying Xing, Hongli Lin, Zhaohui Ni, Ping Fu, Fuyou Liu, Nan Chen, Yongcheng He, Jianshe Liu, Caihong Zeng and Zhihong Liu *JASN* December .2017; 28 (12) 3671-3678.
 15. G. Silverman, D. Azzouz , A. Alekseyenko, Systemic Lupus Erythematosus and dysbiosis in the microbiome:cause or effect or both?, *Immunol*; 2019 Dec;61:80-85.
 16. T, Nowak A, Torres M,Campbell J: Bacteriotherapy in chronic fatigue syndrome(CFS). *American Journal of Gasterenterology*. 2012; 10013-1917 USA.
 17. Rsati G. The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurological sciences*. 2001.; 22(2):117-03
 18. Gradolatto, A., D. Nazzal, F. Truffault, et al. 2014. Both Treg cells and Tconv cells are defective in the myasthenia gravis thymus: roles of IL-17 and TNF-. *J. Autoimmun*. 52: 53–63.
 19. Dalakas, M.C. 2013. Novel future therapeutic options in myasthenia gravis. *Autoimmun. Rev.* 12: 936941.
 20. V. Malmstrom, A.I. Catrina, L. Klareskog, The immunopathogenesis of seropositive rheumatoid arthritis: from triggering to targeting, *Nature Reviews Immunology*, 17.2017; 60-75.
 21. K. Abhari, S.S. Shekarforoush, S. Hosseinzadeh, S. Nazifi, J. Sajedianfard, M.H. Eskandari, The effects of orally administered *Bacillus coagulans* and inulin on prevention and progression of rheumatoid arthritis in rats, *Food Nutr Res*, 60.2016; 30876.
 22. C.H. Kim, J. Park, M. Kim, Gut microbiota-derived short-chain Fatty acids, T cells, and

- inflammation, *Immune Netw*, 14. 2014; 277-288.
23. T.L. Miller, M.J. Wolin, Pathways of acetate, propionate, and butyrate formation by the human fecal microbial flora, *Appl Environ Microbiol*, 62 .1996; 1589-1592.
 24. W.S. Chung, A.W. Walker, P. Louis, J. Parkhill, J. Vermeiren, D. Bosscher, S.H. Duncan, H.J. Flint, Modulation of the human gut microbiota by dietary fibres occurs at the species level, *BMC Biol*, 14.2016;
 25. P.D. Cani, W.M. de Vos, Next-Generation Beneficial Microbes: The Case of *Akkermansia muciniphila*, *Front Microbiol*, 8 ,2017; 1765.
 26. Belkaid Y, Hand T. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*. 2014; 157:121–41.
 27. M.C. Collado, M. Derrien, E. Isolauri, Intestinal integrity and *Akkermansia muciniphila*, a mucin-degrading member of the intestinal microbiota present in infants, adults, and the elderly, *Appl Environ Microb*, 73 .2007; 7767-7770.
 28. M. Greger, What's Your Gut Microbiome Enterotype?, *Nutrition Facts*.5 (2019) e73.C. Allaband, D. McDonald, Y. Vazquez-Baeza, J.J. Minich, A. Tripathi, D.A. Brenner, R. Loomba, L. Smarr, W.J. Sandborn, B. Schnabl, P. Dorrestein, A. Zarrinpar, R. Knight, *Microbiome 101: Studying, Analyzing, and Interpreting Gut Microbiome Data for Clinicians*, *Clin Gastroenterol Hepatol*, (2018).
 29. N. Kamada, S.U. Seo, G.Y. Chen, G. Nunez, Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease, *Nat Rev Immunol*, 13. 2013; 321-335.Siegrist CA. Neonatal and early life vaccinology .
30. *Vaccine* 2001; 19:3331–46.
 31. Pimer E. Fecal microbiota transplantation: effectiveness, complexities and lingering concerns. *Mucosal immunology*. 2014; 7(2):210-4.
 32. Harkonen, L. Orivuori, S. Hakala, G.W. Welling, H.J. Harmsen, O. Vaarala, Fecal microbiota composition differs between children with beta-cell autoimmunity and those without, *Diabetes*, 62.2013; 1238-1244.
 33. Ng K., Ferreyra J., Higginbottom S., Lynch J., Kashyap P., Gopinath S., et al. Microbiota-liberated host sugars facilitate post-antibiotic expansion of

- enteric pathogens. *Nature* 2013; 502: 96–99.
34. M. Murri, I. Leiva, J.M. Gomez-Zumaquero, F.J. Tinahones, F. Cardona, F. Soriguer, M.I. QueipoOrtuno, Gut microbiota in children with type 1 diabetes differs from that in healthy children: a casecontrol study, *BMC Med*, 11.2013; 46.
35. M.C. de Goffau, S. Fuentes, B. van den Bogert, H. Honkanen, W.M. de Vos, G.W. Welling, H. Hyoty, H.J. Harmsen, Aberrant gut microbiota composition at the onset of type 1 diabetes in young children, *Diabetologia*, 57. 2014; 1569-1577.
36. CM, Cantorna MT, DeLuca HF. Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor in the immune system. *Arch Biochem Biophys* 2000; 374:334-338.
37. D., Vitamin D and Immune Function. TOUCH BRIEFINGS. 2009.
38. J. Suez, N. Zmora, G. Zilberman-Schapira, U. Mor, M. Dori-Bachash, S. Bashiardes, M. Zur, D. RegevLehavi, R. Ben-Zeev Brik, S. Federici, M. Horn, Y. Cohen, A.E. Moor, D. Zeevi, T. Korem, E. Kotler, A.
39. Harmelin, S. Itzkovitz, N. Maharshak, O. Shibolet, M. Pevsner-Fischer, H. Shapiro, I. Sharon, Z. Halpern, E. Segal, E. Elinav, Post-Antibiotic Gut Mucosal Microbiome Reconstitution Is Impaired by Probiotics and Improved by Autologous FMT, *Cell*, 174. 2018; 1406-1423 e1416.
40. P.A. Bron, M. Kleerebezem, R.J. Brummer, P.D. Cani, A. Mercenier, T.T. MacDonald, C.L. GarciaRodenas, J.M. Wells, Can probiotics modulate human disease by impacting intestinal barrier function?, *Br J Nutr*, 117, 2017; 93-107.
41. Arron ST, Dimon MT, Li Z et al. High *Rhodotorula* sequences in skin transcriptome of patients with diffuse systemic sclerosis. *J Invest Dermatol*. 2014; 134:2138–45.
42. C.J. Qi, Q. Zhang, M. Yu, J.P. Xu, J. Zheng, T. Wang, X.H. Xiao, Imbalance of Fecal Microbiota at Newly Diagnosed Type 1 Diabetes in Chinese Children, *Chin Med J (Engl)*, 129.2016; 1298-1304.
43. L. Wen, R.E. Ley, P.Y. Volchkov, P.B. Stranges, L. Avanesyan, A.C. Stonebraker, C. Hu, F.S. Wong, G.L. Szot, J.A. Bluestone, J.I. Gordon, A.V. Chervonsky, Innate immunity and intestinal microbiota in the development of Type 1

- diabetes, Nature, 455.2008; 1109-1113.
44. N. Arpaia, C. Campbell, X. Fan, S. Dikiy, J. van der Veecken, P. deRoos, H. Liu, J.R. Cross, K. Pfeffer, P.J. Coffey, A.Y. Rudensky, Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory Tcell generation, Nature, 504.2013; 451-455.
45. Van der Meulen TA, Harmsen HJM, Bootsma H, Spijkervet FKL, Kroese FGM, Vissink A. The microbiome–systemic diseases connection. Oral Dis 2016; 22:71

