

کاربردهای نانوفناوری در تشخیص و درمان مبتنی بر میکروبیوم

ریحانه علیخانی^۱، یگانه شمسی^۱، مائده جعفری^{۱*}

۱- دبیرستان دخترانه متوسطه دوم فرزندگان قلمچی، ناحیه ۲ اراک، اداره کل آموزش و پرورش استان مرکزی، ایران

jmaedeh124@gmail.com

خلاصه

میکروبیوم انسان به عنوان یک سامانه پویا و چندلایه، نقش اساسی در تنظیم متابولیسم، ایمنی، سیگنالینگ عصبی-غددی و پاسخ‌های درمانی ایفا می‌کند و اختلال در تعادل آن با طیف وسیعی از بیماری‌های عصبی، متابولیک، تولیدمثلی و سرطان‌ها مرتبط است. این مقاله مروری با استفاده از موتورهای جستجو به بررسی مطالعات منتشرشده در بین سال‌های ۲۰۱۶ تا ۲۰۲۵ پرداخته و تعاملات میکروبیوم-میزبان، پیشرفت‌های روش‌شناختی چندآمیگس، و کاربردهای نوظهور میکروبیوم در پزشکی، داروسازی و بیوتکنولوژی را تبیین می‌کند. تمرکز ویژه‌ای بر همگرایی میکروبیوم و نانوفناوری وجود دارد، از جمله نانوحامل‌ها، وزیکول‌های غشای خارجی باکتریایی، نانوحسگرهای تشخیصی، میکروب‌های مهندسی‌شده و پلتفرم‌های واکسن که امکان تشخیص دقیق، دارورسانی هدفمند و درمان‌های شخصی‌سازی‌شده را فراهم می‌کنند. در عین حال، چالش‌های کلیدی نظیر تفکیک علت از همبستگی، ناهمگونی بین‌فردی میکروبیوم، ایمنی زیستی، انتقال افقی ژن و پیچیدگی مسیرهای نظارتی مورد بحث قرار می‌گیرند. در مجموع، این مرور نشان می‌دهد که ادغام رویکردهای سیستم‌زیستی، نانوفناوری و چارچوب‌های نظارتی منسجم می‌تواند مسیر توسعه نسل جدید درمان‌ها و تشخیص‌های مبتنی بر میکروبیوم را هموار سازد و زمینه‌ساز پیشرفت پزشکی دقیق در آینده شود.

کلمات کلیدی: میکروبیوم، نانوفناوری، محصولات زیست‌درمانی زنده، بیماری، پزشکی، دارو

۱. مقدمه

میکروبیوم پستانداران شامل یک جامعه چند گونه‌ای از میکروارگانیسم‌ها (باکتری‌ها، آرکی‌ها، ویروس‌ها، قارچ‌ها و فاژها)، ژنوم‌های جمعی و متابولیت‌آنها در محیط اطرافشان است. این جانداران می‌توانند در نواحی از بدن یک میزبان مانند روده، حفره دهان، واژن و پوست ساکن شوند و تعاملات دو طرفه پیچیده‌ای ایجاد کنند که رشد میزبان، متابولیسم، ایمنی و سیگنالینگ عصبی-غددی را تحت تاثیر می‌دهد. تحقیقات میکروبیوم، ترکیب، ساختار و عملکرد این جوامع و تعاملات آنها با میزبان‌ها و محیط‌ها را مطالعه می‌کند. دوران مدرن علم میکروبیوم با ظهور فناوری‌های توالی‌یابی با توان عملیاتی بالا پدیدار شد که امکان پروفایل‌سازی گسترده ژن‌های میکروبی را بدون اتکا به روش‌های سنتی وابسته به کشت فراهم کرد. یکی از نقاط عطف مهم، پروژه میکروبیوم انسان (HMP) بود که در اواخر دهه ۲۰۰۰ آغاز شد و مجموعه داده‌های بنیادی

و خطوط لوله تحلیلی را برای توصیف میکروبیوم در مکان‌های مختلف بدن انسان تولید کرد [۱]. در طول دهه ۲۰۱۰ و اوایل دهه ۲۰۲۰، این حوزه از فهرست‌بندی میکروبی توصیفی به مولتی-اومیکس عملکردی، شامل متاتنومیکس، متاترنسکرپتومیکس، متاپروتئومیکس و متابولومیکس، برای روشن کردن فعالیت‌های میکروبی و تعاملات بیوشیمیایی مؤثر بر سلامت میزبان، پیشرفت کرد [۲].

دیس‌بیوز (عدم تعادل گونه‌های میکروبی) با طیف وسیعی از بیماری‌ها مرتبط است، اما پیوندهای علی‌الغلب نیاز به اعتبارسنجی دقیق طولی و مکانیسمی دارند. یک رویکرد زیست‌شناسی سیستمی و چند اُمیکس، امکان ادغام گونه‌های میکروبی، متابولیت‌ها، ژنتیک میزبان و عوامل محیطی را برای روشن کردن محورهای مشترک در بیماری‌های عصبی، متابولیک، تولید مثلی و انکولوژیک فراهم می‌کند [۱]. مضامین مکانیسمی شامل اسیدهای چرب زنجیره کوتاه، سیگنالینگ اسیدهای صفراوی، متابولیسم تریپتوفان، یکپارچگی سد مخاطی و تهویه میکروگلیا است که در مجموع بر التهاب سیستمیک، هموستاز انرژی و ارتباط عصبی-ایمنی تأثیر می‌گذارند [۳]. تکنیک‌های کلیدی تحقیق شامل توالی‌یابی ژن ۱۶S rRNA برای پروفایل‌بندی طبقه‌بندی، متاتنومیکس تفنگ ساچمه‌ای برای تفکیک در سطح ژن و رویکردهای چند اُمیکس برای ارزیابی فعالیت میکروبی است [۲]. مدل‌های حیوانی بدون میکروب و گنوتوبیوتیک برای ایجاد علیت و ارزیابی مکانیسم‌های درمانی ضروری هستند. کنسرسیوم‌های میکروبی مصنوعی و مدل‌های روده‌ای آزمایشگاهی مانند پلتفرم‌های روده روی تراشه، زمینه‌های کنترل‌شده‌ای را برای آزمایش مداخلات میکروبیومی، از جمله تحویل میکروبی به کمک نانوحامل‌ها، ارائه می‌دهند [۴]. این مطالعه، ادبیات بین‌المللی در مورد تعاملات میکروبیوم-میزبان در بیماری‌های مختلف و سلامتی، کاربردهای میکروبیوم مبتنی بر فناوری نانو، مزایا و معایب آن و در نهایت چالش‌ها و محدودیت‌های این روش را بررسی می‌کند.

۲. روش کار

اطلاعات این مقاله ی مروری با بررسی مطالعات انجام شده در بازه زمانی ۲۰۱۶ تا ۲۰۲۵ بدست آمد. برای این کار کلیدواژه‌های میکروبیوم، بیماری‌ها، نانو فناوری، پزشکی، دارو سازی، چالش‌ها، مزایا، معایب و معادل‌های انگلیسی آنها در پایگاه‌های اطلاعاتی Pubmed، Google Scholar و Nature جست‌وجو شده و مطالب غیر مرتبط از مطالعه حذف شد. در نهایت از نرم افزار فتوشاپ و سایت bioRender برای رسم شکل‌ها و نمودارها استفاده شد.

۳. نتایج

۱.۳. میکروبیوم و بیماری‌ها

میکروبیوم انسان یک رابط فعال و پویا است که فیزیولوژی میزبان را از طریق متابولیت‌ها، مولکول‌های سیگنالینگ و مدولاسیون ایمنی شکل می‌دهد و آن را به یک هدف منطقی برای مداخله درمانی فراتر از داروهای سنتی تبدیل می‌کند. مرورهای کلیدی، مکانیسم‌های علی و مسیرهای ترجمه را در محورهای متابولیک، ایمنولوژیک و نورواندوکرین ترکیب می‌کنند [۵]. تعاملات میکروبیوم-میزبان از طرق مختلفی بر مکانیسم بیماری‌ها تأثیر دارد. در ادامه این رابطه را در تعدادی از بیماری‌ها بررسی می‌کنیم.

۱. بیماری‌های عصبی

این محور به عنوان یک شبکه ارتباطی دو طرفه عمل می‌کند که سیگنالینگ عصبی، غدد درون ریز و ایمنی را با متابولیت‌های میکروبی به عنوان واسطه‌های محوری عملکرد و رفتار مغز ادغام می‌کند [۶]. میکروبیوم‌ها می‌توانند به وسیله دو مکانیسم اصلی محور روده-مغز و متابولیت‌های میکروبی SCFA با بیماری‌های عصبی در تعامل باشند. به طور کلی محور روده-مغز شامل عصب واگ، محور HPA، سیتوکین‌ها و سیگنالینگ متابولیت‌های میکروبی می‌باشد درحالیکه بوتیرات، پروپیونات، اسیدهای صفراوی، متابولیت‌های تریپتوفان و مدولاسیون گابا از زیرشاخه‌های متابولیت‌های میکروبی SCFA هستند. اختلالات طیف اوتیسم، بیماری پارکینسون، بیماری آلزایمر و بیماری ام‌اس، ارتباطاتی با پیکربندی‌های خاص میکروبیوم و خروجی‌های عملکردی نشان می‌دهند، اگرچه علیت همچنان وابسته به شرایط و اغلب دو طرفه است [۷].

۲. بیماری‌های متابولیکی

بیماری‌های متابولیک از جمله چاقی و دیابت نوع ۲ مربوط به ساختار جامعه میکروبی هستند که بر برداشت انرژی، شرایط التهابی و سیگنالینگ انترواندوکرین تأثیر می‌گذارند. SCFAها و اسیدهای صفراوی ثانویه به عنوان واسطه‌های کلیدی ظاهر می‌شوند. مضامین مکانیسمی در حوزه مغز و اعصاب و متابولیسم شامل SCFAها (بوتیرات، پروپیونات)، سیگنالینگ اسیدهای صفراوی (FXR, TGR5)، متابولیت‌های تریپتوفان، یکپارچگی سد روده و آماده‌سازی میکروگلیال توسط نشانه‌های میکروبی است [۸]. تنوع میکروبی و تغییرات گونه‌ها بر استخراج کالری، چاقی و التهاب سیستمیک تأثیر می‌گذارند. الگوهای غذایی و آنتی‌بیوتیک‌ها این مسیرها را تعدیل می‌کنند [۹]. مسیرهای مکانیکی شامل سیگنالینگ SCFA (مثلاً بوتیرات)، اندوتوکسمی، مدولاسیون گیرنده اسید صفراوی (FXR, TGR5) و تنظیم انترواندوکرین اشتها و انرژی هومورال هستند [۳]. استراتژی‌های درمانی شامل تعدیل رژیم غذایی، پری‌بیوتیک‌ها/پروبیوتیک‌ها/سین‌بیوتیک‌ها، پیوند میکروبیوتای مدفوع (FMT)، کنسرسیون‌های میکروبی هدفمند و متابولیت‌های مشتق از میکروبیوم به عنوان دارودرمانی است. آزمایش‌های بالینی در مراحل اولیه نشان می‌دهد که تعدیل اکولوژی روده می‌تواند بر مسیرهای وزنی و نشانه‌های سندرم متابولیک تأثیر بگذارد [۱۰]. تعدیل رژیم غذایی با الگوهای گیاهی پرفیبر مرتبط با چاقی مطلوب و پروفایل‌های التهابی، ساختار جامعه میکروبی، تولید SCFA و برداشت انرژی میزبان را تغییر می‌دهد [۹]. پری‌بیوتیک‌ها، پروبیوتیک‌ها و سین‌بیوتیک‌ها از طریق مسیرهای GLP-1 و PYY و با تغییر عملکرد سد روده، بر سیگنال‌دهی اشتها و هموستاز انرژی تأثیر می‌گذارند [۳].

FMT و کنسرسیون‌های میکروبی تعریف‌شده، پتانسیل تغییر حالت‌های متابولیک دیس‌بیوتیک را نشان می‌دهند. نگرانی‌های ایمنی و غربالگری اهداکنندگان، به‌ویژه برای نشانه‌های متابولیک، همچنان حیاتی است. متابولیت‌های مشتق‌شده از میکروبیوم، از جمله SCFAها و اسیدهای صفراوی، سیگنال‌دهی میزبان را از طریق گیرنده‌هایی مانند FXR و TGR5 تعدیل می‌کنند و بر مصرف انرژی و حساسیت به انسولین تأثیر می‌گذارند [۵]. مهندسی جوامع میکروبی یا نانوذرات مشتق‌شده از میکروب‌ها برای ارائه درمان‌های متابولیک، یک روش نوظهور است که در مدل‌های پیش‌بالینی و مطالعات اولیه انسانی، مفهوم آن اثبات شده است. چالش‌های کاربردی‌سازی شامل تنوع میکروبیوم بین فردی، ایمنی طولانی‌مدت، مسیرهای نظارتی برای محصولات زیست‌درمانی زنده و ادغام با درمان‌های متابولیک موجود است [۱۱].

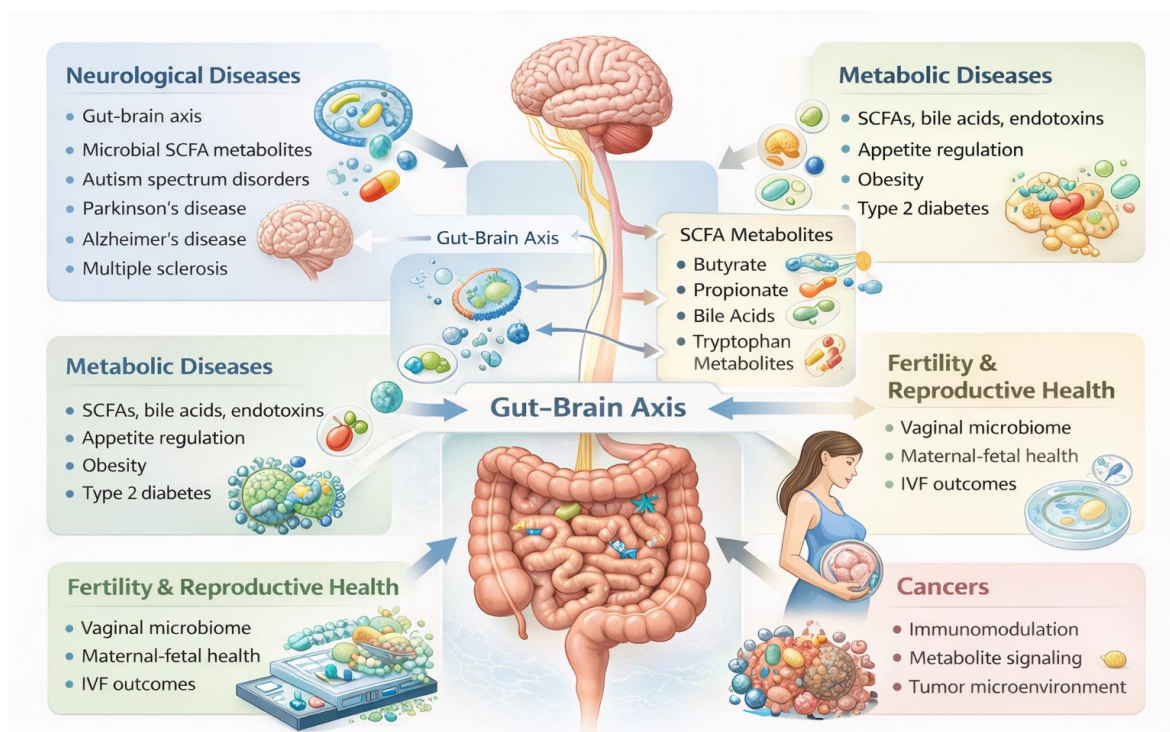
۳. باروری و سلامت باروری

ترکیب میکروبیوم واژن که تحت سلطه گونه‌های لاکتوباسیلوس است بر باروری، خطر عفونت و لانه‌گزینی جنین تأثیر می‌گذارد [۱۲]. میکروبیوم‌های روده و دهان، ایمنی سیستمیک و محیط‌های التهابی را تعدیل می‌کنند که

می‌توانند بر موفقیت تولید مثل و پیامدهای بارداری تأثیر بگذارند. مداخلات غذایی قبل از لقاح و پروبیوتیک‌های هدفمند، نویدبخش بهینه‌سازی محیط‌های مادر-جنین هستند و آزمایش‌های مداوم، ایمنی را در IVF و بارداری ارزیابی می‌کنند [۸]. میکروبیوم‌های واژن تحت سلطه لاکتوباسیلوس با نرخ پایین‌تر زایمان زودرس و ناباروری مرتبط با دیس‌بیوز مرتبط هستند، در حالی که دیس‌بیوز خطرات را افزایش می‌دهد؛ مداخلات با هدف بازیابی ایمن یوبیوز انجام می‌شوند [۱۳]. ملاحظات ایمنی شامل خطرات مربوط به مادر و جنین، مدیریت آنتی‌بیوتیک‌ها و احتمال تغییر میکروبیوم‌ها با گونه‌های خارجی در طول رشد اولیه است [۱۴].

۴. سرطان‌ها

ترکیب میکروبیوم، خطر سرطان‌زایی و ریزمحیط تومور را از طریق تعدیل ایمنی، سیگنال‌دهی متابولیت‌ها و کنترل التهاب شکل می‌دهد [۱۵]. امضاهای میکروبی با پاسخ به مهارکننده‌های ایست بازرسی ایمنی در برخی سرطان‌ها همبستگی دارند؛ تعدیل میکروبیوم می‌تواند پروفایل‌های اثربخشی و سمیت را تغییر دهد [۱۶]. اسیدهای صفراوی، متابولیت‌های تریپتوفان و SCFAها بر ایمنی‌زایی تومور و عملکرد سلول‌های میلوئیدی/لنفوئیدی در محیط تومور تأثیر می‌گذارند [۱۷]. آزمایش‌هایی که به بررسی ادجوانت‌های مشتق شده از میکروبیوم یا زیست‌درمانی‌های زنده برای تقویت درمان سرطان می‌پردازند، در مراحل اولیه هستند و نظارت دقیق بر ایمنی و مقررات آنها اعمال می‌شود [۱۸] (شکل ۱).



شکل ۱ - تعاملات میکروبیوم-میزبان در بیماری‌ها

۲.۳. نقش میکروبیوم‌ها در بیوتکنولوژی، پزشکی و داروسازی

میکروبیوم متابولیسم میزبان، ایمنی، متابولیسم دارو و یکپارچگی سد دفاعی را تعدیل می‌کند و آن را با بیماری‌های مختلف در حوزه گوارش، ایمونولوژی، انکولوژی، مغز و اعصاب و متابولیسم مرتبط می‌سازد [۲]. پروفایل‌های میکروبیوم می‌توانند به عنوان نشانگرهای زیستی تشخیصی و پیش‌بینی‌کننده‌های پاسخ به درمان (به عنوان مثال، پاسخ به ایمونوتراپی سرطان) عمل کنند و رویکردهای پزشکی دقیق را ممکن سازند [۱۹]. در بیوتکنولوژی و داروسازی، میکروبیوم‌ها برای کشف آنزیم، بیوکاتالیز، فرآیندهای تخمیر، کشف محصولات طبیعی و به عنوان پلتفرم‌های دارورسانی زنده یا بیوتراپی مورد استفاده قرار می‌گیرند [۲].

۳.۳. استراتژی‌های درمانی با هدف قرار دادن میکروبیوم

۱.۳.۳. رویکردهای تعدیل مرسوم

مداخلات غذایی، پری‌بیوتیک‌ها (سوبستراهایی که رشد میکروبی مفید را تقویت می‌کنند)، پروبیوتیک‌ها (میکروارگانیسم‌های مفید زنده) و سین‌بیوتیک‌ها (فرمولاسیون‌های ترکیبی پری‌بیوتیک-پروبیوتیک) مدت‌هاست که برای تعدیل اکوسیستم‌های میکروبی و بازیابی تعادل میکروبی مورد استفاده قرار گرفته‌اند [۱۹].

۲.۳.۳. پیوند میکروبیوتای مدفوع

پیوند میکروبیوتای مدفوع (FMT) یعنی همان انتقال مدفوع فراوری شده از اهداکنندگان سالم به بیماران، همچنان موفق‌ترین درمان میکروبیوم از نظر بالینی است و شواهد قوی از استفاده آن برای عفونت مکرر کلسترییدیوئیدس دیفیسیل پس از شکست آنتی‌بیوتیک حمایت می‌کند [۲۰].

۳.۳.۳. محصولات بیوتراپی زنده (LBPs) و کنسرسیوم‌های منطقی

میکروب‌های درمانی یا کنسرسیوم‌های میکروبی برای بازیابی یا تعدیل مستقیم فیزیولوژی میزبان، از جمله عملکردهای متابولیک، ایمنی و سد دفاعی، توسعه یافته‌اند. نمونه‌هایی از این موارد عبارتند از فرمولاسیون‌های مبتنی بر لاکتوباسیلوس یا بیفیدوباکتریوم و کنسرسیوم‌های میکروبی تعریف شده برای شرایط مرتبط با دیس‌بیوز. پیشرفت‌های اخیر شامل فرمولاسیون‌های تعریف‌شده از میکروب‌های زنده (LBPs)، کنسرسیوم‌های باکتریایی گزینش‌شده طراحی‌شده برای انجام عملکردهای اکولوژیکی یا متابولیکی هدفمند و پروبیوتیک‌های مهندسی‌شده با رفتارهای قابل برنامه‌ریزی، مانند حسگری سیگنال بیماری یا ترشح پروتئین درمانی است [۲۱]. مکانیسم‌های عملکرد این میکروب‌های زنده شامل حذف رقابتی پاتوژن‌ها، تعدیل ایمنی مخاطی، تولید متابولیت‌های مفید (SCFAها) و سیگنال‌های مشتق‌شده از اسیدهای صفراوی است [۲۲، ۲۳]. کاربرد محصولات بیوتراپی زنده در عفونت مقاوم به درمان کلسترییدیوم دیفیسیل (لنگرگاه تاریخی برای LBPها)، بیماری التهابی روده، نشانه‌های متابولیک و زنان و زایمان؛ تاییدیه‌ها و آزمایش‌های مرحله آخر بوده و چشم‌اندازی نظارتی را شکل می‌دهند [۲۴].

۴.۳.۳. درمان باکتریوفاز

فازدرمانی با حذف انتخابی باکتری‌های بیماری‌زا و در عین حال حفظ جوامع همزیست، یک رویکرد ضد میکروبی مختص گونه ارائه می‌دهد. این فازها همچنین می‌توانند مهندسی شوند یا با نانوحامل‌ها ترکیب شوند تا رسانش بیولوژیکی بهینه شود [۱۹].

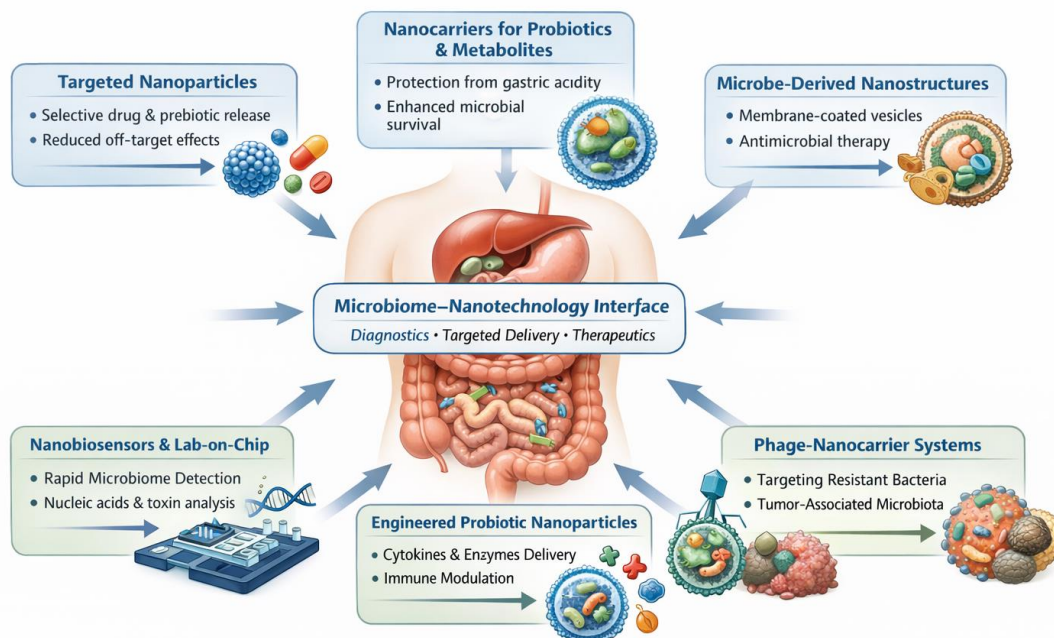
۵.۳.۳. پسابوتیک‌ها و متابولیت‌های میکروبی

مولکول‌های مشتق‌شده از میکروبیوم، از جمله اسیدهای چرب زنجیره کوتاه و متابولیت‌های ثانویه، به طور فزاینده‌ای به عنوان کاندیداهای درمانی عمل می‌کنند و تعدیل هدفمند مسیرهای متابولیکی و ایمنی میزبان را ارائه می‌دهند [۲].

۴.۳. نانوتکنولوژی و میکروبیوم

وزیکول‌ها و متابولیت‌های مشتق شده از میکروبیوم به عنوان نانوپلتفرم‌هایی برای دارورسانی هدفمند و حسگرهای تشخیصی مورد بررسی قرار می‌گیرند. نانوفناوری ابزارهای جدیدی را برای دستکاری میکروبی، تشخیص و دارورسانی درمانی معرفی می‌کند.

- نانوذرات را می‌توان طوری مهندسی کرد که داروها، آنتی‌بیوتیک‌ها یا پری‌بیوتیک‌ها را به صورت انتخابی در دستگاه گوارش آزاد کنند، دقت را بهبود بخشند و اثرات خارج از هدف را کاهش دهند [۲۵].
- نانوحامل‌ها می‌توانند پروبیوتیک‌ها یا متابولیت‌های میکروبی را از شرایط سخت معده محافظت کنند، بقای میکروارگانیسم‌های مهندسی‌شده را افزایش دهند و دارورسانی هدفمند به بخش‌های روده را تضمین کنند [۲۶].
- نانوساختارهای مشتق‌شده از میکروب یا پوشیده‌شده با غشای میکروبی، گرایش میکروبی را با آزادسازی کنترل‌شده در مقیاس نانو ترکیب می‌کنند و سیستم‌های هیبریدی برای درمان ضد میکروبی یا تعدیل‌کننده سیستم ایمنی ایجاد می‌کنند.
- نانوبیوسنسورها و پلتفرم‌های آزمایشگاه روی تراشه میکروفلوئیدیک با تشخیص اسیدهای نوکلئیک میکروبی، سموم، آنتی‌ژن‌ها یا متابولیت‌ها، تشخیص سریع و در محل میکروبیوم را امکان‌پذیر می‌کنند [۲۵].
- پروبیوتیک‌های مهندسی‌شده که در نانوذرات کپسوله شده‌اند، می‌توانند سیتوکین‌ها، آنتی‌بادی‌ها، آنزیم‌های متابولیک یا فاکتورهای ضدالتهابی را در پاسخ به نشانه‌های مولکولی خاص درون میزبان منتقل کنند [۲].
- سیستم‌های مبتنی بر فاژ همراه با نانوحامل‌ها، پایداری را افزایش می‌دهند، زمان گردش را طولانی‌تر می‌کنند و هدف‌گیری پاتوژن‌های باکتریایی مقاوم را بهبود می‌بخشند [۱۹]. نانوذراتی که میکروبیوتای مرتبط با تومور را هدف قرار می‌دهند، برای بهبود اثربخشی شیمی‌درمانی‌ها و ایمونوتراپی‌های سرطان با تعدیل متابولیت‌های میکروبی یا بیوفیلیم‌هایی که بر ریزمحیط‌های تومور تأثیر می‌گذارند، مورد بررسی قرار گرفته‌اند [۲۶] (شکل ۲).



شکل ۲- استراتژی‌های مبتنی بر فناوری نانو برای تشخیص و درمان میکروبیوم

میکروب‌های مهندسی‌شده طوری طراحی می‌شوند که حالت‌های متابولیک میزبان (مثلاً SCFA و پروفایل اسیدهای صفراوی) را حس کنند و با آزاد کردن محموله‌های درمانی، ادغام با سیستم‌های نانوحامل معدنی یا آلی برای دستیابی به داروشناسی دقیق، به آن پاسخ دهند. نانوحامل‌های آگاه از میکروبیوم، از سیگنال‌های مشتق‌شده از میکروب (مثلاً pH، فعالیت آنزیمی، غلظت متابولیت) به عنوان محرک برای بهبود فراهمی زیستی، افزایش هدف‌گیری تومور و کاهش سمیت خارج از هدف استفاده می‌کنند [۲۷].

کاربردهای تشخیصی، حسگرهای زیستی مشتق‌شده از میکروبیوم و امضاهای متابولیت را برای تشخیص وضعیت بیماری با اختصاصیت بالا به کار می‌گیرند و امکان نانوتشخیص‌های نقطه‌ای و نظارت پویا بر پاسخ درمانی را فراهم می‌کنند [۲۰].

ترکیب میکروبیوم و خروجی متابولیت بر متابولیسم دارو، اثربخشی و سمیت آن تأثیر می‌گذارند و دوز و زمان‌بندی شخصی‌سازی‌شده درمان‌ها از جمله آنتی‌بیوتیک‌ها، رژیم‌های ضد سرطان و داروهای متابولیک را هدایت می‌کنند [۳].

۱.۴.۳. مهندسی OMV و تحویل محموله درمانی

وزیکول‌های غشای خارجی باکتریایی (OMV) را می‌توان با siRNA، پروتئین‌ها یا مولکول‌های کوچک بارگذاری کرد و با لیگاند‌های هدف‌گیری تزئین کرد تا به تحویل اختصاصی گیرنده دست یابد و در عین حال از خواص کمکی طبیعی وزیکول‌ها استفاده شود [۲۸]. اصلاح سطح و سفارشی‌سازی محموله OMV‌ها، رفتار شبه‌نانوذره‌ای ماژولار را با قابلیت تجزیه‌پذیری زیستی و پتانسیل تحریک سیستم ایمنی امکان‌پذیر می‌کند و بستری را برای واکسن‌ها و درمان‌های سرطان ارائه می‌دهد [۲۹]. مدل‌های پیش‌بالینی نشان می‌دهند که سیستم‌های مبتنی بر

OMV می‌توانند از موانع مخاطی عبور کرده و محموله‌ها را به بافت‌های انتهایی منتقل کنند و از پتانسیل انتقال برای بیماری‌های نورودژنراتیو و متابولیک پشتیبانی کنند [۳۰].

۲.۴.۳. میکروبیوم‌های مهندسی‌شده به عنوان کارخانه‌های درمانی درجا

رویکردهای زیست‌شناسی مصنوعی، میکروبیوم‌های ساکن روده یا بافت را قادر می‌سازد تا نشانه‌های مرتبط با بیماری را حس کرده و عوامل درمانی را بر اساس تقاضا تولید کنند و با نانوحامل‌ها ادغام شوند تا فارماکوکینتیک را بهینه کنند [۳۱]. ویژگی‌های ایمنی مانند کلیدهای قطع و استراتژی‌های مهار به طور فزاینده‌ای برای کاهش انتشار اکولوژیکی و رفع نگرانی‌های نظارتی برای زیست‌درمانی‌های زنده مورد استفاده در ارتباط با نانو پزشکی در نظر گرفته می‌شوند [۳۲]. میکروبیوم روده نقش مؤثری در اثربخشی ایمونوتراپی سرطان دارد، و گونه‌های میکروبی خاص با بهبود پاسخ درمانی مرتبط هستند [۲]. مدولاسیون میکروبیوم با نانوذرات در اختلالات متابولیک، بیماری‌های کبدی و درمان سرطان تحت بررسی فعال است، اگرچه بیشتر مطالعات هنوز در مرحله پیش‌بالینی هستند [۲۶].

۳.۴.۳. نانو تکنولوژی‌های تشخیصی مبتنی بر میکروبیوم

متابولیت‌های مشتق شده از میکروبیوم و سیگنال‌های مرتبط با وزیکول برای طراحی نانوحسگرهایی که امضاهای خاص بیماری را با حساسیت بالا تشخیص می‌دهند، مهار می‌شوند و امکان تشخیص سریع در محل مراقبت را فراهم می‌کنند. ادغام خوانش‌های مبتنی بر میکروبیوم با حسگرهای زیستی نانومقیاس، نظارت بر پاسخ درمانی در سرطان‌شناسی و بیماری‌های متابولیک را افزایش می‌دهد و از استراتژی‌های درمانی تطبیقی پشتیبانی می‌کند [۳۲]. تشخیص‌های مبتنی بر میکروبیوم پنل‌هایی از نشانگرهای میکروبی و امضاهای متابولیت هستند که طبقه‌بندی و پیش‌بینی بیماری را بهبود می‌بخشند و ادغام با نانو تشخیص‌ها، خوانش‌های سریع و در کنار تخت بیمار را فراهم می‌کند [۸، ۳۳].

۴.۴.۳. مدولاسیون ایمنی و پلتفرم‌های واکسن

واکسن‌های مبتنی بر OMV از ادجوانتی (ادجوانت ماده‌ای است که پاسخ سیستم ایمنی به حضور یک آنتی ژن را افزایش می‌دهد و از آنها معمولاً برای بهبود اثربخشی واکسن استفاده می‌شود) ذاتی و اپی‌توپ‌های قابل تنظیم برای تحریک پاسخ‌های ایمنی هدفمند استفاده می‌کنند و مزایای بالقوه‌ای در ایمونوتراپی سرطان و واکسیناسیون بیماری‌های عفونی دارند [۳۴]. سیستم‌های ادجوانتی آگاه از میکروبیوم، سیگنال‌های آنتی ژن و تعدیل‌کننده ایمنی را در نانوحامل‌ها به طور همزمان ارائه می‌دهند تا آماده‌سازی سلول‌های T و تشکیل حافظه را بهینه کنند [۳۵]. سیستم‌های نانوحامل، آنتی ژن‌ها و سیگنال‌های کمکی را به طور همزمان ارائه می‌دهند یا ریزمحیط ایمنی تومور را از طریق نشانه‌های مشتق شده از میکروبیوم را با هدف افزایش پاسخ‌های واکسن و مسدود کردن نقاط کنترل تعدیل می‌کنند [۳۶].

۵.۳. ادغام مقطعی با بخش‌های قبلی

رویکردهای میکروبیوم مبتنی بر فناوری نانو که در بالا توضیح داده شد، می‌توانند با ایمونوتراپی سرطان و درمان‌های متابولیک که قبلاً مورد بحث قرار گرفتند، تلاقی داشته باشند، زیرا واکسن‌های مبتنی بر

OMV یا نانوحامل‌های حسگر میکروبیوم ممکن است اثربخشی انسداد نقاط بازرسی را تقویت کنند یا متابولیسم سیستمیک را از طریق محورهای سیگنالینگ روده-کبد-مغز تعدیل کنند [۳۷]. ادغام بینش‌های میکروبیومی در پزشکی دقیق نیازمند خطوط لوله استاندارد چند-اومیکس، استنتاج علی قوی و اشتراک‌گذاری داده‌های سازگار برای امکان‌پذیر کردن تکرارپذیری در بین جمعیت‌ها است [۳۸].

۶.۳. علم نظارتی، ایمنی زیستی و ملاحظات اخلاقی

ملاحظات ایمنی زیستی و نظارتی برای نانوداروهای مشتق‌شده از میکروب شامل ظرفیت بیوسنتز، پتانسیل انتقال افقی ژن، ایمنی‌زایی، اثرات زیست‌محیطی خارج از هدف و ایمنی طولانی‌مدت در انسان و محیط زیست است. چارچوب‌های اخلاقی برای رسیدگی به نگرانی‌های مربوط به استفاده دوگانه در حال تکامل هستند [۳۹].

مسیرهای نظارتی و ترجمه‌ای نیازمند هماهنگی در چارچوب‌های ایمنی زیستی، تولید و کارآزمایی بالینی برای محصولات زیست‌درمانی زنده (LBP) و نانوداروهای فعال‌شده با میکروب هستند؛ مشارکت چندجانبه برای رسیدگی به نگرانی‌های اخلاقی و زیست‌محیطی ضروری است [۲۵]. چارچوب‌های ایمنی باید به محصولات زیست‌درمانی زنده، اختلال اکولوژیکی، غربالگری اهداکنندگان و پیگیری طولانی‌مدت برای عواقب ناخواسته بر میکروبیوم‌های میزبان و محیط زیست بپردازند [۵]. مسیرهای نظارتی در حال تکامل هستند تا درمان‌های مبتنی بر میکروبیوم، رابط‌های نانوپزشکی و رژیم‌های ترکیبی را که شامل داروهای بیولوژیکی، مولکول‌های کوچک و دستگاه‌ها می‌شوند، در خود جای دهند [۴۰]. چارچوب‌های ارزیابی برای نانوداروهای مبتنی بر میکروبیوم، نیازمند پروتکل‌های ارزیابی ریسک هماهنگ هستند که به انتقال افقی ژن، بوم‌شناسی میکروبیوم و آزادسازی بالقوه محیطی، با تأکید بر نظارت بر چرخه عمر، می‌پردازند [۲۵]. گفتگوهای نظارتی بین‌المللی بر سازگاری با مسیرهای LBP موجود، تضمین کنترل کیفیت، تکرارپذیری و برچسب‌گذاری واضح برای درمان‌های ترکیبی بیولوژیک-نانوپزشکی تأکید دارند. همچنین برنامه‌ها بر نظارت بر چرخه عمر، پایداری محیطی و استراتژی‌های مهار برای میکروب‌های مهندسی‌شده و نانوداروهای مبتنی بر میکروبیوم تمرکز کرده‌اند [۴۰].

۷.۳. مزایا، معایب و خطرات درمان‌های مبتنی بر میکروبیوم

درمان‌های میکروبیوم توانایی بازیابی تعادل اکولوژیکی، اصلاح نقص‌های عملکردی و هدف قرار دادن مکانیسم‌های بیماری را دارند که داروهای سنتی به دلیل ویژگی محدودشان نمی‌توانند به آنها دسترسی پیدا کنند [۱۹]. امضاها میکروبیوم می‌توانند با پیش‌بینی پاسخ‌های بیمار به درمان‌هایی مانند مسدودکننده‌های ایست بازرسی ایمنی، پزشکی شخصی‌سازی‌شده را بهبود بخشند [۲]. فناوری نانو با افزایش دقت تحویل، بهبود پایداری میکروب‌های درمانی و امکان آزادسازی پایدار ترکیبات فعال، این استراتژی‌ها را تقویت می‌کند [۲۵].

مداخلات میکروبی زنده ممکن است خطرات انتقال پاتوژن، کلونیزاسیون میکروبی کنترل نشده و انتقال افقی ژن را به همراه داشته باشد که نیاز به غربالگری دقیق اهداکنندگان و کنترل کیفیت دارد [۲۰]. علاوه بر این، برخی از نانومواد می‌توانند به طور ناخواسته تنوع میکروبی روده یا مسیرهای متابولیکی را تغییر دهند و نگرانی‌های سم‌شناسی را در مورد قرار گرفتن طولانی مدت در معرض آنها ایجاد کنند [۲۶].

۸.۳. چالش‌ها

یک چالش علمی بزرگ در تشخیص علت از ارتباط نهفته است زیرا بسیاری از تغییرات میکروبیوم، به جای محرک‌های اصلی، همبستگی‌های بیماری هستند. تغییرپذیری بالای میکروبی بین فردی، توسعه درمان‌های میکروبی جهانی را پیچیده می‌کند و حاشیه‌نویسی عملکردی ژنوم‌های میکروبی همچنان ناقص است [۲]. ترجمه بالینی نیازمند استانداردهای دقیق تولید، طراحی کارآزمایی قوی، نقاط پایانی اکولوژیکی معتبر و نظارت طولانی‌مدت بر ایمنی داروهای میکروبی زنده است [۱۹]. نهادهای نظارتی همچنان به اصلاح چارچوب‌های محصولات دارویی مبتنی بر میکروبیوم، با در نظر گرفتن شرایط اهداکنندگان، آزمایش اثربخشی، ایمنی ژنتیکی و تضمین کیفیت ادامه می‌دهند [۴۱].

۴. نتیجه‌گیری

یافته‌های گردآوری‌شده در این مرور نشان می‌دهند که میکروبیوم انسان نه تنها یک عامل همراه، بلکه یک تنظیم‌کننده فعال در سلامت و بیماری است که از طریق شبکه‌ای پیچیده از متابولیت‌ها، سیگنال‌های ایمنی و تعاملات میزبان-میکروب عمل می‌کند. هم‌افزایی میان علم میکروبیوم و نانوفناوری، افق‌های جدیدی را در تشخیص، پیشگیری و درمان بیماری‌ها گشوده است؛ به‌ویژه با ظهور پلتفرم‌هایی مانند وزیکول‌های غشای خارجی، نانوحسگرهای مبتنی بر متابولیت و میکروب‌های مهندسی‌شده که امکان مداخلات هدفمند، پاسخ‌محور و شخصی‌سازی‌شده را فراهم می‌کنند. با این حال، چالش‌های اساسی از جمله تفکیک علت از همبستگی، ناهمگونی بین فردی میکروبیوم، محدودیت‌های تکرارپذیری، و نگرانی‌های ایمنی زیستی و نظارتی همچنان مانع ترجمه گسترده بالینی هستند. بنابراین، پیشرفت آینده این حوزه مستلزم توسعه چارچوب‌های استاندارد چند-اومیکس، مدل‌های پیش‌بینی علی قوی، و همگرایی میان شیمی، زیست‌شناسی سامانه‌ای، مهندسی نانو و علم نظارتی است. در نهایت، درک شیمیایی دقیق از تعاملات میکروبیوم-میزبان می‌تواند پایه‌ای محکم برای نسل بعدی پزشکی دقیق و نانودرمانی‌های مبتنی بر میکروبیوم فراهم آورد، مشروط بر آنکه ملاحظات ایمنی، اخلاقی و زیست‌محیطی به‌طور هم‌زمان مورد توجه قرار گیرند.

۵. قدردانی

بدین‌وسیله از همکاری مدیریت دبیرستان متوسطه دوم دخترانه فرزنانگان قلمچی، سرکار خانم اعظم الوندی و اداره آموزش و پرورش ناحیه ۲ اراک کمال تشکر و قدردانی می‌شود.

۱۲. مراجع

1. *A review of 10 years of human microbiome research activities at the US National Institutes of Health, Fiscal Years 2007-2016*. Microbiome, 2019. 7(1): p. 31.
2. Aggarwal, N., et al., *Microbiome and human health: current understanding, engineering, and enabling technologies*. Chemical reviews, 2022. 123(1): p. 31–72.

3. Park, S.-J., et al., *DNA-PK promotes the mitochondrial, metabolic, and physical decline that occurs during aging*. Cell metabolism, 2017. **25**(5): p. 1135–1146. e7.
4. Mkilima, T., *Engineering artificial microbial consortia for personalized gut microbiome modulation and disease treatment*. Annals of the New York Academy of Sciences, 2025.
5. Debourdeau, A., M. Meszaros, and R. Altwegg, *A surprising case of acute diarrhea in the south of France*. Gastroenterology, 2017. **152**(1): p. e1–e3.
6. Li, K., et al., *A cortical circuit for sexually dimorphic oxytocin-dependent anxiety behaviors*. Cell, 2016. **167**(1): p. 60–72. e11.
7. Tremlett, H., et al., *The gut microbiome in human neurological disease: a review*. Annals of neurology, 2017. **81**(3): p. 369–382.
8. Zhang, H., et al., *TMEM173 drives lethal coagulation in sepsis*. Cell host & microbe, 2020. **27**(4): p. 556–570. e6.
9. Dominguez-Bello, M.G., et al., *Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer*. Nature medicine, 2016. **22**(3): p. 250–253.
10. Ziegler, A., et al., *Primary prevention of beta-cell autoimmunity and type 1 diabetes—The Global Platform for the Prevention of Autoimmune Diabetes (GPPAD) perspectives*. Molecular metabolism, 2016. **5**(4): p. 255–262.
11. Kee, P.H. and D. Danila, *CT imaging of myocardial scar burden with CNA35-conjugated gold nanoparticles*. Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine, 2018. **14**(6): p. 1941–1947.
12. Vitale, S.G., et al., *The role of genital tract microbiome in fertility: a systematic review*. International journal of molecular sciences, 2021. **23**(1): p. 180.
13. Valeriano, V.D., et al., *Vaginal dysbiosis and the potential of vaginal microbiome-directed therapeutics*. Frontiers in Microbiomes, 2024. **3**: p. 1363089.
14. Nguyen, J., et al., *A review of antibiotic safety in pregnancy—2025 update*. Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy, 2025. **45**(4): p. 227–237.
15. Kovács, T., et al., *The microbiome as a component of the tumor microenvironment*. Tumor Microenvironment: Recent Advances, 2020: p. 137–153.
16. Han, T.-S., et al., *Interleukin 1 up-regulates microRNA 135b to promote inflammation-associated gastric carcinogenesis in mice*. Gastroenterology, 2019. **156**(4): p. 1140–1155. e4.
17. Beckman, T., *Engineered Metabolites & Efferocytic Bridge Protein Antigen Fusions for the Modulation of Immune Phenotype & Disease Pathology in Chronic Inflammatory Disease*. 2025.
18. Pribyl, A.L., P. Hugenholtz, and M.A. Cooper, *A decade of advances in human gut microbiome-derived biotherapeutics*. Nature Microbiology, 2025. **10**(2): p. 301–312.
19. Gulliver, E.L., et al., *the future of microbiome-based therapeutics*. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2022. **56**(2): p. 192–208.
20. Yadav, M. and N.S. Chauhan, *Microbiome therapeutics: exploring the present scenario and challenges*. Gastroenterology report, 2022. **10**: p. goab046.

21. Cordaillat-Simmons, M., A. Rouanet, and B. Pot, *Live biotherapeutic products: the importance of a defined regulatory framework*. Experimental & molecular medicine, 2020. **52**(9): p. 1397–1406.
22. Dekkers, K.F., et al., *An online atlas of human plasma metabolite signatures of gut microbiome composition*. Nature communications, 2022. **13**(1): p. 5370.
23. Ducarmon, Q.R., E.J. Kuijper, and B. Olle, *Opportunities and challenges in development of live biotherapeutic products to fight infections*. The Journal of infectious diseases, 2021. **223**(Supplement_3): p. S283–S289.
24. Min, H., et al., *Live Biotherapeutic Products for Metabolic Diseases: Development Strategies, Challenges, and Future Directions*. Journal of Microbiology and Biotechnology, 2025. **35**: p. e2410054.
25. Fuentes-Chust, C., et al., *The microbiome meets nanotechnology: opportunities and challenges in developing new diagnostic devices*. Advanced Materials, 2021. **33**(18): p. 2006104.
26. Li, X., et al., *Interactions of nanomaterials with gut microbiota and their applications in cancer therapy*. Sensors, 2023. **23**(9): p. 4428.
27. Duperron, S., et al., *Microbiome-aware ecotoxicology of organisms: relevance, pitfalls, and challenges*. Frontiers in Public Health, 2020. **8**: p. 407.
28. Abdulkarim, M., P.K. Sharma, and M. Gumbleton, *Self-emulsifying drug delivery system: Mucus permeation and innovative quantification technologies*. Advanced drug delivery reviews, 2019. **142**: p. 62–74.
29. Li, R. and Q. Liu, *Engineered bacterial outer membrane vesicles as multifunctional delivery platforms*. Frontiers in Materials, 2020. **7**: p. 202.
30. Lokerse, W.J., et al., *Development and evaluation of an isolated limb infusion model for investigation of drug delivery kinetics to solid tumors by thermosensitive liposomes and hyperthermia*. Journal of Controlled Release, 2018. **270**: p. 282–289.
31. Gaglione, R., et al., *Cost-effective production of recombinant peptides in Escherichia coli*. New biotechnology, 2019. **51**: p. 39–48.
32. Yadav, A.K., et al., *Nanomaterial-based electrochemical nanodiagnostics for human and gut metabolites diagnostics: recent advances and challenges*. Biosensors, 2022. **12**(9): p. 733.
33. Zheng, J., et al., *Noninvasive, microbiome-based diagnosis of inflammatory bowel disease*. Nature medicine, 2024. **30**(12): p. 3555–3567.
34. Fingerhann, M., et al., *OMV-based vaccine formulations against Shiga toxin producing Escherichia coli strains are both protective in mice and immunogenic in calves*. Human Vaccines & Immunotherapeutics, 2018. **14**(9): p. 2208–2213.
35. Mancini, F., et al., *OMV vaccines and the role of TLR agonists in immune response*. International journal of molecular sciences, 2020. **21**(12): p. 4416.
36. Su, X., et al., *Tissue-Resident Macrophage Membrane-Coated Nanomedicine for Targeted Tumor Therapy*. ACS nano, 2025. **19**(29): p. 26296–26319.
37. Cullin, N., et al., *Microbiome and cancer*. Cancer cell, 2021. **39**(10): p. 1317–1341.
38. Shukla, V., et al., *Targeting the microbiome to improve human health with the approach of personalized medicine: Latest aspects and current updates*. Clinical Nutrition ESPEN, 2024. **63**: p. 813–820.

39. Hajjo, R., D.A. Sabbah, and A.Q. Al Bawab, *Unlocking the potential of the human microbiome for identifying disease diagnostic biomarkers*. *Diagnostics*, 2022. **12**(7): p. 1742.
40. Gulati, K., et al., *Double-edged sword: Therapeutic efficacy versus toxicity evaluations of doped titanium implants*. *Drug Discovery Today*, 2021. **26**(11): p. 2734–2742.
41. Rodriguez, J., et al., *The regulatory framework for microbiome-based therapies: insights into European regulatory developments*. *npj Biofilms and Microbiomes*, 2025. **11**(1): p. 53.