

تاثیر میکروبیوم بر بیماری‌های رفتاری و عصبی و چشم اندازهای آینده در درمان این بیماری‌ها

راضیه علی اصغری وشاره^۱، الهه مشتاقی^۲، اعظم علی اصغری وشاره^{۳*}

۱. گروه روانشناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد زاهدان، زاهدان، ایران
 ۲. گروه پرستاری، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، دانشگاه آزاد اسلامی واحد زاهدان، زاهدان، ایران
 ۳. گروه میکروبیولوژی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه الزهرا (س)، تهران، ایران
 ۴. مرکز تحقیقات میکروبیولوژی کاربردی و بیوتکنولوژی میکروبی، دانشگاه الزهرا (س)، تهران، ایران
- E-mail: a.aliasghary@alzahra.ac.ir

چکیده

میکروبیوم روده به کل جمعیت میکروارگانیسم‌های پروکاریوت و یوکاریوت اطلاق می‌شود که در روده مستقر هستند. مطالعات اخیر ارتباطات شگفت انگیز و مهمی را بین میکروبیوم یک فرد با رفتار اجتماعی و سایر اختلالات و بیماری‌های عصبی مانند استرس، افسردگی، پرخاشگری و سایر اختلالات روانی نشان می‌دهند. تاثیر دوگانه رفتار بر ترکیب میکروبیوم و همچنین تاثیر میکروبیوم‌ها بر رفتار میزبان موضوع جدید و مورد علاقه دانشمندان در سال‌های اخیر است. میکروبیوم روده از طریق مسیرهای عصبی و نورواندوکرین با میزبان تعامل دارد. این مسیرها اجزای محور مغز - روده - میکروبیوم هستند و شواهد بالینی نشان می‌دهد که میکروبیوم می‌تواند این سیستم ارتباطی دو طرفه را برای تعدیل رشد، عملکرد و رفتار مغز به کار گیرد. این بررسی، با هدف مطالعات جدید انجام گرفته در مورد تاثیر میکروبیوم بر رفتار و بیماری‌های عصبی انجام شد. برای گردآوری اطلاعات، از پایگاه‌های اطلاعاتی معتبر مانند Scopus، Science direct و Web of science استفاده گردید. با تکمیل مطالعات در این زمینه و تایید نقش میکروبیوم در بیماری‌های عصبی رویکرد درمان این بیماری‌ها تغییر خواهد کرد و می‌تواند زمینه را برای بررسی مواد غذایی و دارویی جدید موثر بر میکروبیوم، تاثیر پروبیوتیک، پری بیوتیک و پست بیوتیک بر میکروبیوم و یا درمان با پیوند میکروبیوم افراد سالم به بیمار برای درمان اختلالات و بیماری‌های عصبی و روانی را فراهم کند.

کلمات کلیدی: میکروبیوم، پرخاشگری، افسردگی، رفتار اجتماعی

۱. مقدمه

میکروارگانیسم‌ها در سراسر بدن انسان، بیشتر در سطوح داخلی و خارجی، از جمله دستگاه گوارش، پوست، مخاط دهان، بزاق و ملتحمه یافت شده‌اند. بر اساس تخمین‌های انجام شده، محتوای باکتریایی روده بزرگ حداقل دو مرتبه از سایر اندام‌های بدن انسان بیشتر است (۱). میکروبیوم، متشکل از جوامعی از باکتری‌ها، ویروس‌ها، قارچ‌ها و سایر میکروارگانیسم‌هایی است که به طور متقابل در بدن جانوران زندگی می‌کنند. میکروبیوم به‌عنوان یک جزء ضروری از فیزیولوژی طبیعی شناخته می‌شوند و نقش مهمی در سلامت و بیماری دارند (۲). میکروبیوم روده به ۱۰۰ تریلیون میکروارگانیسم همزیست مشاهده شده در دستگاه گوارش اشاره دارد. میکروبیوم روده پس از تولد شروع به رشد می‌کند و در طول زندگی فرد تغییر پیدا می‌کند (۳). میکروبیوم روده یک اکوسیستم متنوع با طیف متنوعی از موجودات و ساختار ژنومی پیچیده است. تخمین زده می‌شود که باکتری‌های داخل روده در انسان بالغ، بیش از ۱ کیلوگرم وزن داشته باشند و میکروب‌های درون آن نه تنها پتیدهای ضد

میکروبی بلکه اسیدهای چرب زنجیره کوتاه، ویتامین‌ها و به طور شگفت‌انگیزی بسیاری از انتقال دهنده های عصبی رایج موجود در مغز را تولید می‌کنند (۴).

میکروبیوم روده از طریق سیستم عصبی مرکزی، غدد درون ریز و سیستم ایمنی با مغز ارتباط برقرار می‌کند (۵). مطالعات انجام شده نشان داده‌اند میکروبیوم روده می‌تواند رفتار میزبان را به شیوه‌ای بسیار قدرتمند از طریق محور روده-مغز تعدیل کند (۶). مطالعات متعدد روی محور مغز و روده نشان می‌دهد سیستم ایمنی یک مسیر ارتباطی اصلی بین میکروب های روده و مغز است که ممکن است در آسیب شناسی روانی مرتبط با استرس نقش مهمی ایفا کند، در نتیجه می‌تواند به عنوان یک هدف بالقوه مفید برای رشد داروهای روانگردان جدید فراهم کند (۴). استرس در زندگی می‌تواند تأثیر مداومی بر محتوای میکروبی روده داشته باشد و عملکرد سیستم ایمنی را برای همیشه تغییر دهد (۴).

در این بررسی با مروری بر مطالعات جدید انجام شده در مورد اثرات میکروبیوم بر سلامت روان و بیماری‌های اعصاب و تاثیر رفتار بر میکروبیوم با استفاده از مقالات موجود در پایگاه‌های معتبر مانند Scopus، Google Scholar و Web of science پرداخته شده است.

۲. نقش میکروبیوم در رفتار اجتماعی

زیست‌شناسان مدت‌هاست، اثرات رفتار اجتماعی میزبان بر انتقال انگل‌ها و پاتوژن‌ها را بیان کرده‌اند. میکروارگانیسم‌ها به دلیل تماس با منابع محیطی مشترک، یا شباهت‌های رفتاری، می‌توانند نقاط اکولوژیکی مشابهی را در جوامع میکروبی به‌ویژه از طریق مصرف رژیم‌های غذایی مشابه ایجاد کنند. میکروارگانیسم‌ها نشانه‌های شیمیایی ایجاد می‌کنند که حیوانات در ارتباطات اجتماعی از آنها استفاده می‌کنند. در حالی که تعاملات اجتماعی می‌تواند ترکیب و عملکرد میکروبیوم را تغییر دهد، میکروارگانیسم‌ها نیز می‌توانند بر رفتار اجتماعی میزبان تأثیر بگذارند. یکی از راه‌های اصلی ایجاد این اثرات از طریق سیگنال‌های شیمیایی است: شواهد قابل توجهی نشان می‌دهد که برخی از جانوران، باکتری‌های تولید کننده بو را در غدد بویایی خود مخصوصاً برای استفاده در ارتباطات اجتماعی پرورش می‌دهند. از آنجایی که جوامع باکتریایی مرتبط با جانوران را می‌توان بر اساس تماس‌های اجتماعی، روابط خانوادگی، ژنوتیپ‌ها و محیط‌ها شکل داد، جوامع باکتریایی این توانایی را دارند که اطلاعات قابل توجهی را در مورد میزبان خود برقرار کنند. از آنجایی که به نظر می‌رسد میکروارگانیسم‌های مرتبط با میزبان هم این روابط را شکل می‌دهند و هم به آنها وابسته هستند، به طور فزاینده‌ای روشن می‌شود که آنها نیز ممکن است نقش کلیدی در پیامدهای سلامت و رفتار اجتماعی داشته باشند (7).

مطالعات بنیادی اثرات مثبت میکروبیوم را بر رفتار و فیزیولوژی عصبی نشان داده‌اند که الهام‌بخش تحقیقات بیشتر در مورد محور میکروبیوم-روده-مغز است. اگرچه چندین فنوتیپ عصبی در پاسخ به کاهش میکروبی، مداخلات گنوتوبیوتیک و سایر عوامل استرس‌زای مرتبط با میکروبیوم مشخص شده‌اند، سوالات اصلی در مورد اینکه چگونه تغییرات میکروبیوم باعث تعدیل رفتار میزبان می‌شود، بی‌پاسخ مانده است. نکته مهم این است که میکروب‌ها چگونه با سیستم عصبی ارتباط برقرار می‌کنند و کدام گونه میکروبی پاسخ میزبان خاصی را ایجاد می‌کند؟ چگونه مسیرهای مختلف سیگنال دهی روده-مغزی- نورواندوکرین، عصبی ایمنی، عصبی تحت تأثیر قرار می‌گیرند و کدامیک بیشتر مرتبط هستند؟ تا چه اندازه تأثیرات میکروبی بر رفتار میزبان به تغییرات همزمان در تغذیه، ایمنی و متابولیسم، در میان سایر فرآیندهای فیزیولوژیکی بستگی دارد؟ علاوه بر این، اثرات

میکروبی بر هر یک از رفتارها چگونه تحت تأثیر است؟ به عنوان مثال، آیا تغییرات اولیه در پاسخ‌های استرس باعث ناهنجاری در رفتار اجتماعی یا حافظه می‌شود و چگونه ممکن است تغییرات در ادراک حسی به آن کمک کند؟ در نهایت، درک ما از ارتباط میکروبیوم روده و مغز چگونه توسعه درمان‌های جدید را برای درمان اختلالات رفتاری و فیزیولوژیکی عصبی شکل می‌دهد؟ تحقیقات آینده برای ادغام فعل و انفعالات میکروبی مختلف در سراسر سیستم‌های بدن به منظور درک اینکه چگونه آنها بطور جمعی رفتار میزبان را تغییر می‌دهند مورد نیاز است (2).

۳. تأثیر میکروبیوم بر افسردگی

افسردگی یک حالت پیش التهابی است که با وجود مارکرهای زیستی التهابی مانند افزایش اینترلوکین $IL-6$ ، $TNF\alpha$ ، پروتئین فاز حاد و پروتئین واکنشی C مرتبط است. مارکرهای زیستی مشابه افزایش التهاب، در حالت‌های اضطرابی دیده شده است که به عنوان یک نتیجه از استرس ایجاد می‌شوند. علاوه بر این، محلی که در آن این مولکول‌های پیش التهابی در افسردگی تولید می‌شوند، مشخص نیست. با اختلال در عملکرد سد روده باعث افزایش نفوذپذیری روده، و در نتیجه انتقال باکتری‌های روده در سراسر دیواره روده و به بافت لنفوئید مزانتریک می‌شود. حدس زده می‌شود که در معرض قرار گرفتن سلول‌های ایمنی مخاطی با باکتری‌ها می‌تواند پاسخ ایمنی را فعال کند و منجر به آزادسازی سایتوکاین‌های التهابی با تحریک عصب واگ و نورون‌های آوران نخاعی شود. بعلاوه، افزایش نفوذپذیری روده، می‌تواند باعث افزایش جابه‌جایی محصولات متابولیک یا مواد عصبی فعال تولید شده توسط باکتری‌ها شود و سبب تغییر در فعالیت مرکزی گردد. $FPR1$ و $FPR2$ در نوتروفیل‌ها بیان می‌شوند و بسیاری از لیگاندهای فعال کننده و بازدارنده از نظر ساختاری متنوع را متصل می‌کنند (۴).

در مطالعه‌ای با پیوند میکروبیوم مدفوع از بیماران افسرده به موش‌های فاقد میکروبیوم نشان داده شد ویژگی‌های رفتاری و فیزیولوژیکی مشخصه افسردگی در حیوانات دریافت‌کننده، از جمله رفتارهای اضطراب‌مانند و همچنین تغییراتی در متابولیسم تریپتوفان می‌تواند ایجاد شود. این نشان می‌دهد که میکروبیوم روده ممکن است در ایجاد ویژگی‌های افسردگی نقش داشته باشد و یک هدف در درمان و پیشگیری از این اختلال باشد (۸).

هنوز درک کاملی از سیستم‌های ارتباطی پیچیده بین باکتری‌های روده، ایمنی و رفتار وجود ندارد، اما مشخص شده است که باکتری‌های خاصی در روده انسان نقش اساسی در رشد سیستم ایمنی دارند و توانایی تولید مولکول‌هایی را دارند که می‌تواند بر فیزیولوژی و رفتار مغز تأثیر بگذارد (۴).

۴. تأثیر میکروبیوم بر پرخاشگری

پرخاشگری به عنوان "رفتاری با هدف آسیب رساندن به دیگران از نظر جسمی یا روانی" تعریف می‌شود. پرخاشگری در انسان یک مشکل رفتاری پیچیده است که شامل عوامل محیطی، عوامل خانوادگی، مصرف و سوء مصرف مواد و ژنتیک است. تحقیقات در جرم‌شناسی، زیست‌شناسی اجتماعی و سایر رشته‌های مرتبط، ارتباط بین تغذیه و رفتار پرخاشگرانه را ایجاد کرده است. علاوه بر مطالعات مشاهده‌ای، شواهد نشان داده‌اند که رژیم غذایی مانند مکمل‌های غذایی همچون ویتامین‌ها، اسیدهای چرب امگا ۳ و اسید فولیک بر پرخاشگری موثر هستند. با این حال، مکانیسم دقیق پیوند رژیم غذایی-پرخاشگری به خوبی درک نشده است. پیشنهاد شده است که میکروبیوم روده، با محور میکروبیوم-روده-مغز به عنوان مکانیسم میانجی بین رژیم غذایی و رفتار عمل می‌کند و نقش مهمی در این فرآیند ایفا می‌کند. مطالعات مختلفی روی حیوان و انسان، اثرات

مداخلات غذایی بر پرخاشگری، نتایج پیوند میکروبیوم بر پیامدهای اجتماعی-عاطفی و رفتاری، تاثیر میکروبیوم بر پرخاشگری انجام شده است. برای گسترش بیشتر تحقیقات در این زمینه، استفاده از مداخلات غذایی غیرتهاجمی و کم‌هزینه برای کمک به ایجاد تأثیر میکروبیوم روده بر رفتار پرخاشگرانه، می‌تواند ایجاد شود (۵).

۵. نقش میکروبیوم بر استرس و اضطراب

دوره‌های افسردگی و اضطراب معمولاً به دنبال استرس ایجاد می‌شود، اما همه افرادی که استرس را تجربه می‌کنند دچار اختلال خلقی نمی‌شوند. افرادی که توانایی تجربه استرس، بدون اثر عاطفی منفی هستند، انعطاف پذیر در نظر گرفته می‌شوند (۹).

میکروبیوم روده یک عامل زیستی است که به عنوان یک عامل تأثیرگذار بر استرس معرفی شده است. محور روده-مغز ارتباط دو طرفه بین روده و سیستم عصبی مرکزی است که نقش مهمی در حفظ هموستاز عصبی، هورمونی و ایمنی ایفا می‌کند. مطالعات نشان می‌دهد که میکروبیوم روده می‌تواند بر علائم افسردگی و اضطراب تأثیر بگذارد همچنین استرس می‌تواند میکروبیوم روده را تغییر دهد و اثرات استرس اولیه زندگی بر میکروبیوم ممکن است تا بزرگسالی ادامه پیدا کند (۹).

میکروبیوم نسبت به اثرات استرس واکنش نشان می‌دهد تا جایی که اکنون پذیرفته شده است که پاسخ استرس صرفاً حوزه عملکرد مغز نیست، بلکه ناشی از هم‌افزایی مکانیسم‌هایی است که محور روده-مغز را تشکیل می‌دهند. در واقع، قرار گرفتن در معرض استرس اغلب با تغییرات در میکروبیوم همراه است (۱۰).

۶. میکروبیوم و اسکیزوفرنی

اسکیزوفرنی یک اختلال روانپزشکی ناتوان‌کننده است که منجر به عوارض جسمی و اجتماعی می‌شود (۱۱). اسکیزوفرنی یکی از ۱۵ علت اصلی ناتوانی در سراسر جهان در سال ۲۰۱۶ بوده است (۱).

علیرغم اهمیت آن، علت اسکیزوفرنی به خوبی شناخته نشده است. علاوه بر این، درمان‌های اصلی آن قادر به بررسی تمام جنبه‌های این اختلال نیستند و با عوارض جانبی قابل توجهی همراه هستند. اخیراً، گرایش به مطالعه رابطه بین میکروبیوم روده و سلامت روان، از جمله در اسکیزوفرنی، افزایش یافته است. به طور کلی، اطلاعات موجود که تغییرات میکروبیوم را در اسکیزوفرنی نشان می‌دهد بسیار متناقض و برای نتیجه‌گیری کافی نیست که آیا تغییرات میکروبیوم با افزایش خطر ابتلا به این اختلال مرتبط است یا صرفاً نتیجه عوامل خارجی یا درمان است (۱۱). یک مطالعه اپیدمیولوژیک نشان داده است که عفونت میکروبی قبل از تولد در مراحل اولیه بارداری، خطر ابتلا به اسکیزوفرنی و سایر اختلالات طیف اسکیزوفرنی را ۱۰ تا ۲۰ برابر در فرزندان افزایش داده است (۱۲). علیرغم برخی از نتایج مثبت، مبنی بر مصرف مکمل‌های پروپری بیوتیک، شواهد غیرقطعی نیز برای اثربخشی آنها در اسکیزوفرنی وجود دارد. بنابراین، تحقیقات بیشتر و آزمایشات بالینی بیشتری برای آزمایش دستکاری میکروبیوم روده برای بهبود درمان این اختلال مورد نیاز است (۱۱).

با توجه به محدودیت‌های موجود در فقدان مدل حیوانی اسکیزوفرنی، که می‌تواند تمام پیچیدگی‌های بیماری را پوشش دهد، تعیین مکانیسمی که میکروبیوم روده می‌تواند به توسعه اسکیزوفرنی کمک کند، دشوار است. یک مطالعه نشان داده است که بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی بدون دارو و دارو دارای شاخص تنوع میکروبیوم آلفا کاهش یافته هستند و متوجه تغییرات ترکیب

میکروبی روده در مقایسه با افراد سالم شده‌اند. برخی از گونه‌های باکتریایی منحصر به فرد مانند *Veillonellaceae* و *Lachnospiraceae* با شدت اسکیزوفرنی مرتبط بودند. میکروبیوم روده می‌تواند فرآیندهای ایمنی را تعدیل کند، بنابراین انتظار می‌رود که محور میکروبیوم-روده-مغز با استفاده از دستگاه‌های ایمونولوژیک روی اسکیزوفرنی اثر بگذارد (۱).

۷. نتیجه‌گیری

با گسترش مطالعات در مورد ارتباط متقابل میکروبیوم و انواع رفتار و اختلالات عصبی و مشخص شدن دقیق مکانیسم‌های آن، می‌توان رویکرد متفاوتی در درمان این بیماری‌های روانی پیچیده اتخاذ نمود. با مشخص شدن اینکه میکروبیوم در تعدیل بسیاری از فرآیندها در طول توسعه عصبی، از جمله نوروزن، میلین، تشکیل دندریت و توسعه سد خونی مغز کمک می‌کند و در عملکرد شناختی، تعامل اجتماعی، فعالیت حرکتی و مدیریت استرس نقش دارد، می‌توان به درمان‌های مبتنی بر تغییر میکروبیوم با روش‌های ایمن و بدون اثرات جانبی برای اختلالات رفتاری و روانی امیدوارتر بود.

منابع

۱. Golofast B, Vales K. The connection between microbiome and schizophrenia. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2020;108:712-31.
۲. Vuong HE, Yano JM, Fung TC, Hsiao EY. The microbiome and host behavior. *Annual review of neuroscience*. 2017;40(1):21-49.
۳. Weiner A, Turjeman S, Koren O. Gut microbes and host behavior: the forgotten members of the gut-microbiome. *Neuropharmacology*. 2023;227:109453.
۴. Dinan TG, Cryan JF. Microbes, immunity, and behavior: psychoneuroimmunology meets the microbiome. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42(1):178-92.
۵. Tcherni-Buzzeo M. Dietary interventions, the gut microbiome, and aggressive behavior: Review of research evidence and potential next steps. *Aggressive behavior*. 2023;49(1):15-32.
۶. Cheng L, Wu H, Chen Z, Hao H, Zheng X. Gut microbiome at the crossroad of genetic variants and behavior disorders. *Gut Microbes*. 2023;15(1):2201156.
۷. Archie EA, Tung J. Social behavior and the microbiome. *Current opinion in behavioral sciences*. 2015;6:28-34.
۸. Kelly JR, Borre Y, O'Brien C, Patterson E, El Aidy S, Deane J, et al. Transferring the blues: depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *Journal of psychiatric research*. 2016;82:109-18.

۹. Bear T, Dalziel J, Coad J, Roy N, Butts C, Gopal P .The microbiome-gut-brain axis and resilience to developing anxiety or depression under stress. Microorganisms. 2021;9(4):723.
۱۰. Bastiaanssen TF, Gururajan A, van de Wouw M, Moloney GM, Ritz NL, Long-Smith CM, et al. Volatility as a concept to understand the impact of stress on the microbiome. Psychoneuroendocrinology. 2021;124:105047.
۱۱. Szeligowski T, Yun AL, Lennox BR, Burnet PW. The gut microbiome and schizophrenia: the current state of the field and clinical applications. Frontiers in psychiatry. ۱۱:۱۰۶;۲۰۲۰.
۱۲. Babulas V, Factor-Litvak P, Goetz R, Schaefer CA, Brown AS. Prenatal exposure to maternal genital and reproductive infections and adult schizophrenia. American Journal of Psychiatry. 2006;163(5):927-9.