



استراتژی‌های درمانی برای تعدیل میکروبیوم دستگاه گوارش در بیماری مولتیپل اسکلروزیس

دکتر فهیمه صفایی نژاد

فارماکولوژیست

محیطی مانند عفونت ویروس EBV، کمبود ویتامین D (افزایش شیوع با فاصله از استوا)، سیگار کشیدن، چاقی، استرس و سایر عوامل ناشناخته دخیل در بیماری هستند. یکی از این عوامل ناشناخته می‌تواند میکروبیوم دستگاه گوارش باشد. سیستم عصبی روده مدت‌ها است که به‌عنوان مغز دوم شناخته می‌شود. اخیراً، محور روده-مغز را به‌عنوان یک سیستم ارتباطی دو جهته از CNS به روده و بالعکس می‌شناسند. این ارتباط توسط اتصالات عصبی، سیگنال‌های عصبی غدد درون‌ریز، سیگنال‌های

مولتیپل اسکلروزیس (MS) یک بیماری خودایمنی مزمن التهابی سیستم عصبی مرکزی است. این بیماری منجر به تشکیل ضایعات التهابی در CNS می‌شود که در آن غلاف‌های میلین شکسته شده و آکسون‌های دمیلینه شده آسیب می‌بینند. این امر منجر به علائم عصبی مانند اختلال در عملکرد حرکتی، حساسیت، تعادل، بینایی و هم‌چنین خستگی، افسردگی و تغییرات شناختی می‌شود. این بیماری علل پیچیده‌ای دارد که عوامل ژنتیکی و محیطی در آن نقش به‌سزایی دارند (۱). عوامل

هومورال عمومی و سیگنال‌های ایمنی انجام می‌شود (۲). میکروارگانیزم‌های موجود در دستگاه گوارش انسان (GIT) در شرایط پایدار همزیست بوده و به هموستاز انسان کمک می‌کنند. همچنین میکروبیوم نقش اساسی در عملکرد پاسخ‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی میزبان دارند. فعل و انفعالات پیچیده در محور روده- مغز ممکن است به پاتوفیزیولوژی اختلالات عصبی، اختلالات خودایمنی و مولتیپل اسکلروزیس مرتبط باشند (۱).

اکنون به خوبی دریافته‌اند که تغییرات پاتولوژیک در میکروبیوم روده‌ای می‌تواند بر التهاب در CNS تأثیر بگذارد. در بیماران مبتلا به MS، مشخص شده که ترکیب میکروبیوم آن‌ها نسبتاً متفاوت از ترکیب افراد سالم است. مهم‌تر از همه، تنوع میکروبیوم نیز کاهش پیدا کرده است. تاکنون مدل تجربی آنسفالومیلیت اتوایمیون (EAE) برای نشان دادن دخالت میکروبیوم در توسعه بیماری MS استفاده شده است (۳). در اوایل سال ۱۹۹۶، یک مطالعه پیش‌نیاز در مورد تعاملات فعال بین میکروبیوم روده و CNS، یعنی افزایش نفوذپذیری روده، منتشر شد (۴). این وضعیت به ماکرومولکول‌ها، سموم، فلور طبیعی و باکتری‌های بیماری‌زا اجازه می‌دهد تا از طریق اپی‌تلیوم روده وارد جریان خون شوند که می‌توان آن را نوعی نشانگر زیستی اختلالات ناشی از سیستم ایمنی موضعی و سیستمیک در نظر گرفت. در سال ۲۰۱۴، این افزایش نفوذپذیری روده حتی قبل از شروع

علائم در EAE نشان داده شد (۵). تخریب سد روده‌ای (میکروبیوم، لایه موسین، ترشحات گوارشی، انتروسیته‌ها، سلول‌های ایمنی، سد عروقی روده و سد کبدی) در مطالعات انسانی سندروم متابولیک، چاقی، بیماری التهابی روده، دیابت، لوپوس اریتماتوز سیستمیک و MS مشاهده شده است (۱). در نهایت، می‌توان نتیجه گرفت که دو پیامد احتمالی می‌تواند به اختلال عملکرد محور روده- مغز در MS و EAE اشاره کند:

۱. یک محیط روده‌ای پیش‌التهابی و روده «نشستی» ناشی از کاهش تنوع و عملکرد میکروبیوم روده (دیس بیوز) می‌تواند منجر به تغییر ارتباط با CNS شود. در نتیجه، فیبرهای آوران کولینرژیک به التهاب CNS و پاتوژنز بیماری کمک می‌کنند.
۲. التهاب عصبی موثر بر انتقال کولینرژیک و ابران می‌تواند منجر به التهاب روده با پیشرفت بیماری شود (۶).

استراتژی‌های درمانی

به دلیل این‌که شواهد کافی برای نقش تغییرات میکروبیوم در پاتوفیزیولوژی بیماری‌های خودایمنی از جمله MS وجود دارند، می‌توان از آن‌ها به‌عنوان یک هدف درمانی بالقوه یاد کرد. خواص تعدیل‌کننده ایمنی هر دوی آنتی‌بیوتیک‌ها و پروبیوتیک‌ها و اثرات مفید احتمالی آن‌ها بر بیماری‌های خودایمنی هم در مدل حیوانی EAE و هم در MS مورد مطالعه قرار گرفته است.

آنتی‌بیوتیک‌ها

مشاهده شده که ترکیبی از آنتی‌بیوتیک‌های وسیع الطیف، پیشرفت EAE را مختل و مرحله پیشرونده آن را تغییر می‌دهد (۷). در یک کارآزمایی بالینی انسانی، درمان با مینوسیکلین سبب کاهش تغییر در حجم ضایعات و عدم وجود ضایعات تقویت‌کننده جدید در شش ماه از درمان شد. با این حال، این اثر بیش از ۲۴ ماه ادامه نداشت.

پروبیوتیک‌ها

برخی از مطالعات اثر مثبت پروبیوتیک‌ها را گزارش می‌کنند. پروبیوتیک‌ها ممکن است در تنظیم هموستاز میکروبی روده، حفظ عملکرد سد معده و روده، تداخل با توانایی پاتوژن‌ها برای کلونیزه شدن و حتی تعدیل پاسخ‌های ایمنی موضعی و سیستمیک نقش داشته باشند. تجویز پروبیوتیک‌ها با کاهش قابل توجهی در خطر مرگومیر همراه است. علاوه بر این، اثرات امیدوارکننده پروبیوتیک‌ها در پیشگیری و مدیریت EAE گزارش شده است (کاهش بروز، تاخیر در شروع علائم و علائم خفیف‌تر). بیشترین نتایج امیدوارکننده هنگام استفاده از باکتری انتروکوک به دست آمد (۸). نتایج یک آزمایش در بیماران مبتلا به MS عودکننده و بهبود یافته، نشان داد که بهبودی در ناتوانی، افسردگی و سلامت عمومی در بیمارانی که از پروبیوتیک‌ها استفاده می‌کردند، دیده شده است. مطالعه دیگر بیانگر تأثیر پروبیوتیک‌ها بر ترکیب میکروبیوم و تغییر به سمت سیتوکین‌های ضدالتهابی در خون در طول هفته‌های درمان با پروبیوتیک‌ها بود (۹).

انگل‌ها

بین توزیع جغرافیایی بیماری‌های خودایمنی و عفونت‌های کرمی همبستگی منفی وجود دارد. مطابق با فرضیه اصلی بهداشتی که در سال ۱۹۸۹ ارایه شد، کرم‌ها ممکن است تنظیم‌کننده‌های محیطی مهمی برای القای تحمل در برابر خودایمنی باشند. کرم‌ها التهاب را به نفع خود تنظیم می‌کنند، از جمله پاسخ‌های قوی با سوگیری Th2 و همچنین القای بسیاری از سلول‌های تنظیم‌کننده مانند ماکروفاژها، سلول‌های سرکوب‌کننده مشتق از میلوئید، سلول‌های تنظیم‌کننده T (Tregs) و تنظیم‌کننده B (Bregs) (۱۰). این فرضیه وجود دارد که کرم‌ها ممکن است توانایی بالقوه‌ای برای کاهش بیماری‌های التهابی داشته باشند، که در مدل EAE با استفاده از چند نوع عفونت کرمی مورد مطالعه قرار گرفته و نشان داده شد که همه این عفونت‌ها EAE را در ارتباط با پاسخ Th2 که در $\text{TNF-}\alpha$ ، $\text{IFN-}\gamma$ و IL-17 پایین است، تعدیل می‌کنند.

در بیماران MS، مشاهده شده که کاهش خودایمنی ثانویه به عفونت‌های انگلی رخ می‌دهد (عودهای کمتر و خفیف‌تر) که با القای سلول‌های T تنظیمی که سیتوکین‌های سرکوب‌کننده مانند IL-10 و $\text{TGF-}\beta$ ترشح می‌کنند، توضیح داده شده است (۱۱). با این حال، استفاده از انگل‌های زنده بهینه نیست، زیرا پیش‌بینی می‌شود انطباق بیماران به‌طور کلی ضعیف باشد و این امر عمدتاً به دلیل نگرش‌های منفی مرتبط

مطالعه نشان داد که پس از درمان FMT برای یبوست، سه بیمار مبتلا به MS که روی صندلی چرخدار بودند، چنان بهبود چشم‌گیری در علائم عصبی خود داشتند که توانایی راه رفتن بدون کمک را دوباره به دست آوردند. در مطالعات حیوانی، FMT منجر به افزایش میکروبیوم روده شد (۱۳، ۱). یک مطالعه دقیق شامل متازنومیکس در یک بیمار مبتلا به MS پس از FMT، بهبود ترکیب میکروبیوم روده، بهبود راه رفتن و عدم عود در طول یک سال پیگیری را نشان داد. بازسازی میکروبیوم روده به‌عنوان یک رویکرد نوآورانه برای درمان MS پیشنهاد شده، اما نیاز به مطالعات و آزمایشات کنترل شده بیشتری می‌باشد.

با مفهوم آلوده شدن به پاتوژن‌های زنده است. همچنین ممکن است عوارض جانبی غیرمنتظره‌ای نیز رخ دهد. یک جایگزین مطمئن‌تر برای عفونت زنده، شناسایی و استفاده از مولکول‌های تعدیل‌کننده ایمنی خاص تولید شده توسط انگل‌های کرمی است (۱۲). به علاوه، این امکان را به ما می‌دهد تا مکانیسم عمل را بهتر درک کنیم.

پیوند میکروبیوم مدفوع (FMT)

گزارش‌های موردی از اثرات معجزه‌آسای FMT در بیماران MS را می‌توان یافت. به نظر می‌رسد پیوند میکروبیوم مدفوعی به دلیل توانایی آن در بازگرداندن تنوع میکروبیوم روده، می‌تواند یک درمان موثر باشد. یک

زیر نویس:

1. Fecal Microbiota Transplantation

منابع:

1. Preiningerova JL, Jiraskova Zakostelska Z, Srinivasan A, Ticha V. Multiple Sclerosis and Microbiome. *Biomolecules* 2022 ;12 (3): 433.
2. Boziki MK, Kesidou E, Theotokis P. Microbiome in multiple sclerosis: Where are we, what we know and do not know. *Brain Sci* 2020 ;10 (4): 234.
3. Berer K, Mues M, Koutrolos M. Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination. *Nature* 2011 ;479 (7374):538 - 541.
4. Yacyshyn B, Meddings J, Sadowski D. Multiple sclerosis patients have peripheral blood CD45RO+ B cells and increased intestinal permeability. *Digest Dis Sci* 1996 ;41 (12):2493 - 2498.
5. Nouri M, Bredberg A, Weström B, Lavasani S. Intestinal barrier dysfunction develops at the onset of experimental autoimmune encephalomyelitis, and can be induced by adoptive transfer of auto-reactive T cells. *PLoS One* 2014 ;9 (9): e106335.

6. Parodi B. Kerlero de Rosbo N. The Gut-Brain Axis in Multiple Sclerosis. Is Its Dysfunction a Pathological Trigger or a Consequence of the Disease? *Front Immunol* 2021;12: 3911.
7. Colpitts SL. Kasper EJ. Keever A. Lijenberg C. A bidirectional association between the gut microbiota and CNS disease in a biphasic murine model of multiple sclerosis. *Gut Microb* 2017 ;8 (6):561 - 573.
8. Mirashrafi S. Hejazi Taghanaki SZ. Sarlak F. Moravejolahkami AR. Effect of probiotics supplementation on disease progression, depression, general health, and anthropometric measurements in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Int J Clin Pract* 2021 ;75 (1): e14724.
9. Tankou SK. Regev K. Healy BC. Cox LM. Investigation of probiotics in multiple sclerosis. *Multi Scler J* 2018 ;24 (1):58 - 63.
10. Peón AN. Ledesma-Soto Y. Olguín JE. Bautista-Donis M. Scitutto E. Terrazas LI. Helminth products potently modulate experimental autoimmune encephalomyelitis by downregulating neuroinflammation and promoting a suppressive microenvironment. *Mediators Inflamm* 2017.
11. Correale J. Farez M. Association between parasite infection and immune responses in multiple sclerosis. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurol Assoc Child Neurol Soc* 2007 ;61 (2):97 - 108.
12. Dixit A. Tanaka A. Greer JM. Donnelly S. Novel therapeutics for multiple sclerosis designed by parasitic worms. *Int J Mol Sci* 2017 ;18 (10): 2141.
13. Vendrik KE. Ooijevaar RE. De Jong PR. Fecal microbiota transplantation in neurological disorders. *Front cell Infect Microbiol* 2020;10 :98.

