

بیماری‌های نوپدید و بازپدید میکروبیوم



Vol 4
Issue 4



دکتر زهرا صادقی
دکتری باکتری شناسی
صاحب امتیاز

دکتر آرش لطافتی
دکتری ویروس شناسی پزشکی
سر دبیر و مدیرمسئول





فاطمه ابول مشدی
دکتری تخصصی شیمی دارویی



آیسا صداقت خواه
دکتری عمومی پزشکی



علیرضا عترتی کوشالی
کارشناسی زیست شناسی سلولی و ملوکولی



سپیده غائبی سدهی
کارشناسی مامایی



بهنام مولوی
کارشناسی زیست شناسی سلولی و ملوکولی



محمد مصطفی برادران نصیری
کارشناسی پیوسته علوم آزمایشگاهی



درین علی پورامینی
کارشناسی زیست شناسی سلولی و ملوکولی



مرجان قاسمی
کارشناسی زیست شناسی سلولی و ملوکولی

هیئت تحریریه

03

مقدمه

05

اختلالات در میکروبیوم

06

تغییرات میکروبیوم و بیماری‌ها

11

تأثیرات میکروبیوم بر توسعه سرطان پانکراس

23

پاپیلوماویروس

32

مقدمه

نشریه "بیماری‌های نوپدید و بازپدید" به‌طور ویژه به بررسی و تحلیل بیماری‌های جدید و عفونت‌های بازپیدی می‌پردازد که در دهه‌های اخیر توجه بسیاری را جلب کرده‌اند. در شماره اخیر این نشریه، تمرکز ویژه‌ای بر تأثیر میکروبیوم بر بیماری‌های عفونی نوپدید و بازپدید و همچنین ارتباط آن‌ها با سرطان‌های مختلف قرار داده شده است. تحقیقات جدید نشان می‌دهند که میکروبیوم، به عنوان مجموعه‌ای از میکروارگانیسم‌ها که در بدن انسان زندگی می‌کنند، نقش بسیار مهمی در سلامت انسان دارد و اختلال در تعادل میکروبیوم می‌تواند منجر به بروز بیماری‌های مختلف، از جمله بیماری‌های عفونی و حتی سرطان‌های مختلف شود.

با توجه به اهمیت میکروبیوم در تکامل و پیشرفت بسیاری از بیماری‌ها، این نشریه به بررسی مکانیسم‌های مولکولی می‌پردازد که از طریق آن‌ها میکروبیوم می‌تواند بر روند بروز یا پیشرفت بیماری‌های عفونی نوپدید و بازپدید تأثیر بگذارد. علاوه بر این، بررسی‌های اخیر نشان داده‌اند که برخی از تغییرات میکروبیوم ممکن است با بروز سرطان‌های مختلف ارتباط داشته باشند.

در این شماره، به تحلیل جدیدترین تحقیقات در این زمینه پرداخته شده و چالش‌ها و فرصت‌های آینده در زمینه تحقیقاتی در ارتباط با میکروبیوم، بیماری‌های عفونی و سرطان‌ها مورد بررسی قرار گرفته است.

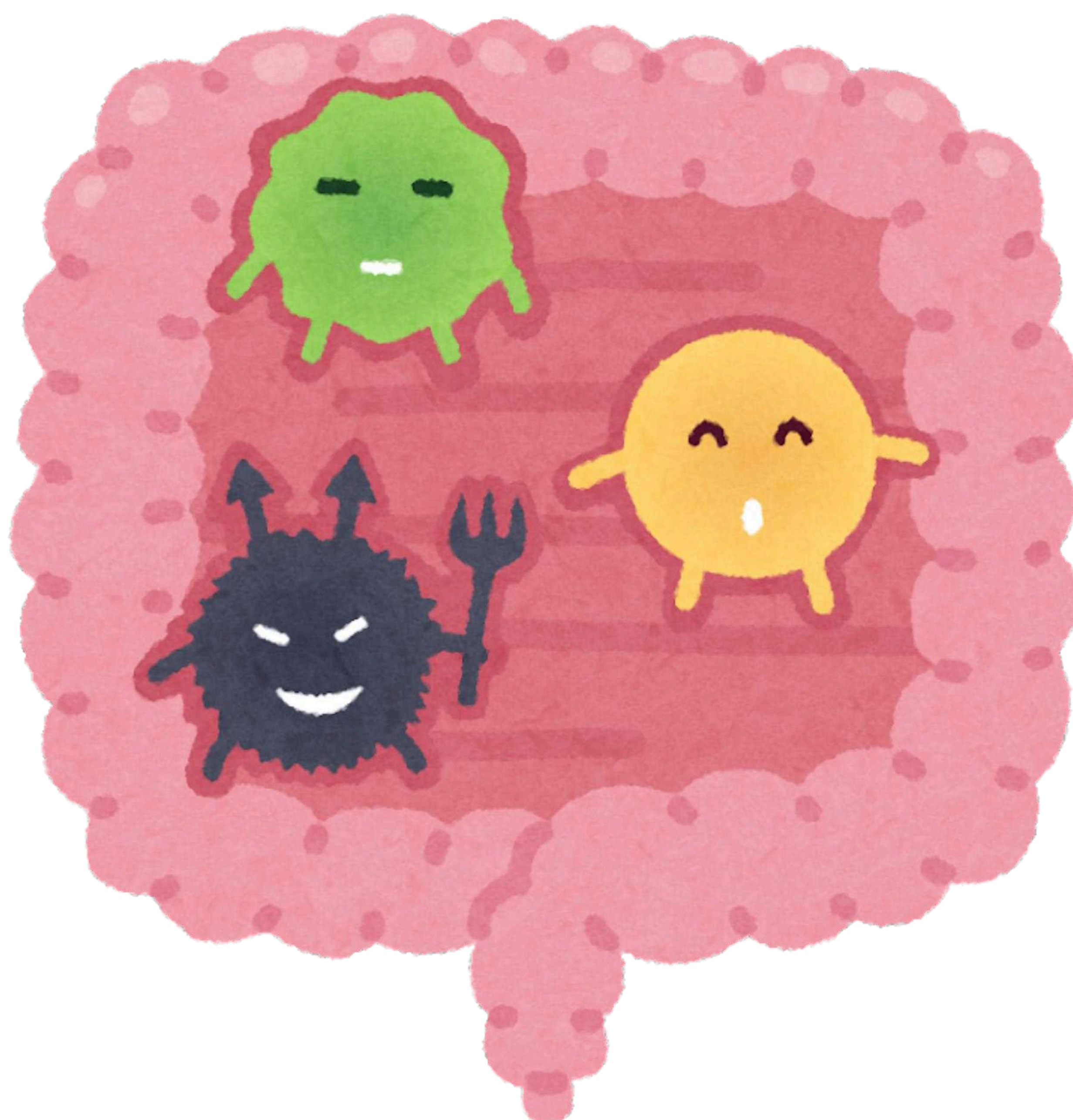
مکانیسم‌های مولکولی تأثیر میکروبیوم بر بیماری‌های عفونی و سرطان‌ها:

تأثیر بر سرطان‌ها	تأثیر بر بیماری‌های عفونی نوپدید و بازپدید	مکانیسم مولکولی
اختلال در تعادل میکروبیوم می‌تواند باعث افزایش التهاب و تسریع روند تومورزایی شود.	میکروبیوم می‌تواند با تنظیم پاسخ‌های ایمنی مانع از بروز التهاب مزمن و افزایش حساسیت به عفونت‌ها شود.	تنظیم پاسخ ایمنی
این متابولیت‌ها می‌توانند نقش محافظتی در برابر سرطان‌ها داشته باشند یا بالعکس باعث رشد تومور شوند.	برخی از متابولیت‌های میکروبی (مانند SCFAs) می‌توانند به تقویت سد ایمنی بدن و پیشگیری از عفونت‌ها کمک کنند.	تولید متابولیت‌های فرعی
این تعاملات میکروبی می‌توانند باعث جهش‌های ژنی و در نتیجه بروز سرطان‌های مختلف شوند.	میکروارگانیسم‌ها می‌توانند از طریق تعامل با ژنوم میزبان باعث تغییرات ژنتیکی و افزایش آسیب به DNA شوند.	اثرات میکروبی بر ژنوم میزبان
میکروبیوم نقش مهمی در اثرات درمان‌های سرطان از جمله شیمی درمانی و ایمن درمانی ایفا می‌کند.	میکروبیوم می‌تواند بر تأثیر داروهای ضد عفونی‌کننده و درمان‌های آنتی‌بیوتیکی تأثیر بگذارد و اثر بخشی درمان‌ها را تغییر دهد.	تداخل با داروها و درمان‌ها

اختلالات در میکروبیوم

تاریخچه میکروبیوم

تحقیقات اخیر به درک میکروبیوم انسانی و چگونگی تأثیر تغییرات در این میکروبیوم بر توسعه بیماری‌ها اختصاص یافته است. میکروبیوم شامل جمعیت بزرگ و ناهمگن از باکتری‌ها است که در یک ارگان یا ناحیه خاص از بدن زندگی می‌کنند و در کمک به بقا میزبان نقش دارند. نواحی مختلفی در بدن وجود دارد که میکروبیوم‌ها در آنجا ساکن هستند، از جمله روده، دهان و پوست. میکروبیوم انسانی به عنوان یک عامل مؤثر در بروز بیماری‌ها از اوایل قرن هفدهم شناسایی شده است. در دهه ۱۸۶۰، پزشک اطفال تئودور اش‌ریش، میکروب روده‌ای اش‌ریشیا کلائی را کشف کرد و مفهوم همزیستی بدن انسان با ارگانیزم‌های میکروبی را متحول ساخت. دکتر هنری تیسیه نخستین کسی بود که بیفیدوباکتریوم را ایزوله کرده و به عنوان پروبیوتیک تجویز کرد. کشف تکنیک‌های کلاسیک میکروبیولوژی مانند رنگ‌آمیزی گرم و تکنیک‌های ایزولاسیون باکتری، راه را برای تحقیقات کنونی در زمینه میکروبیوم انسانی هموار کرده است. میکروبیوم شامل باکتری‌ها، ویروس‌ها، آرکی‌ها و قارچ‌ها است، در حالی که در افراد سالم، تمام این گونه‌ها به صورت همزیستی وجود دارند تا عملکردهای حیاتی مانند متابولیسم را انجام دهند که برای بقای میزبان ضروری است.

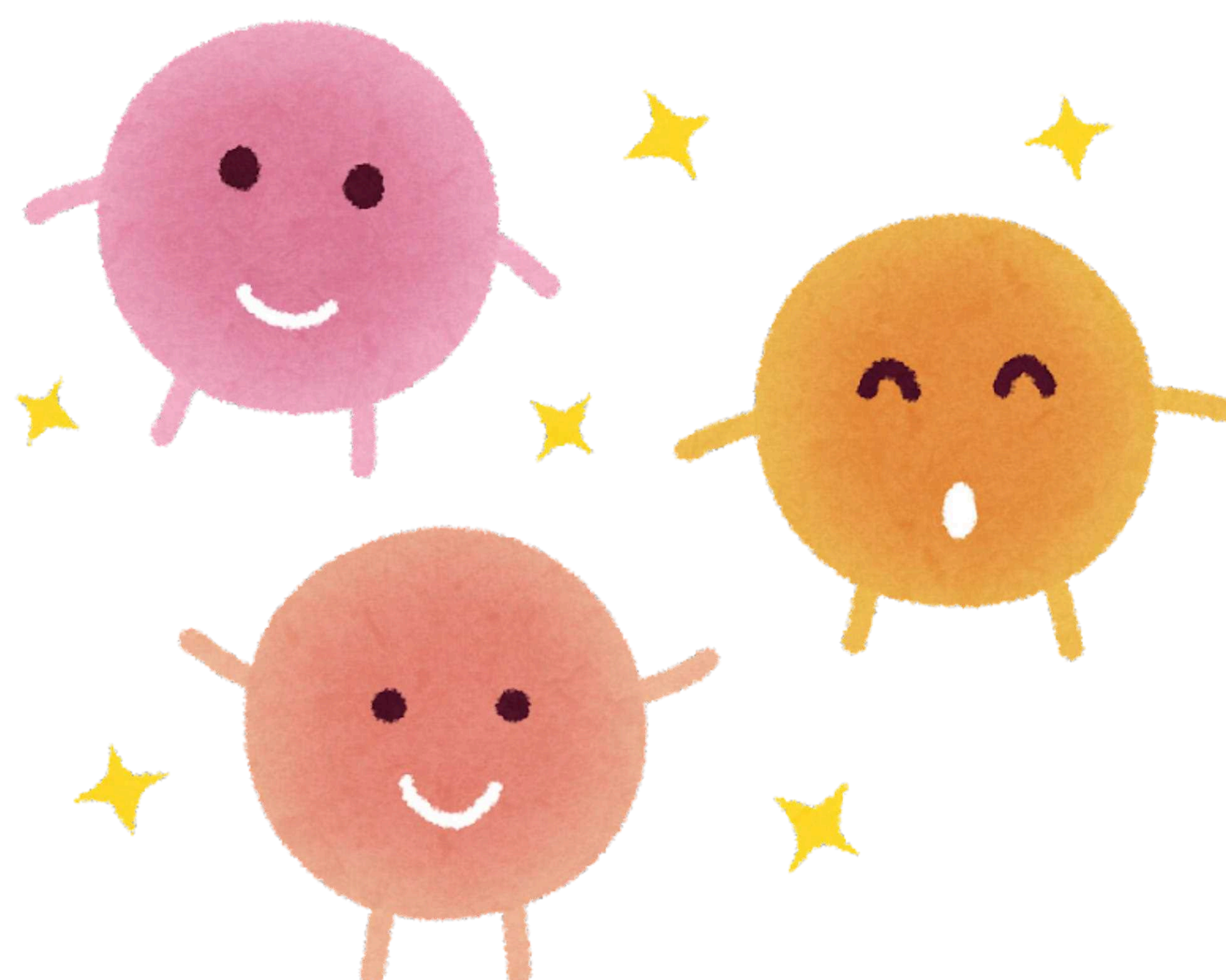


میکروبیوم روده و دهان

میکروبیوم روده در دستگاه گوارش قرار دارد و مسئولیت انجام مجموعه‌ای از عملکردهای فیزیولوژیکی را بر عهده دارد که شامل بهبود هضم و متابولیسم و همچنین کمک به دفاع ایمنی میزبان می‌باشد. میکروبیوم روده از دو شاخه باکتریایی مجزا به نام‌های فیرمیکوت‌ها و باکترئیدت‌ها تشکیل شده است، اما وجود سایر شاخه‌ها مانند پروتئوباکتیریا، آکتینوباکتیریا و موجوداتی مانند مخمر نیز ممکن است مشاهده شود. میکروبیوم حفره دهان شامل بیش از ۷۰۰ گونه باکتریایی به همراه قارچ‌ها، ویروس‌ها و پروتوزوآها است که تنها حدود ۶۰٪ از گونه‌های باکتریایی آن‌ها دسته‌بندی شده‌اند. از آنجا که فرآیند هضم با تجزیه غذا توسط بزاق در حفره دهان آغاز می‌شود، نقش میکروبیوم از همین نقطه شروع می‌شود.

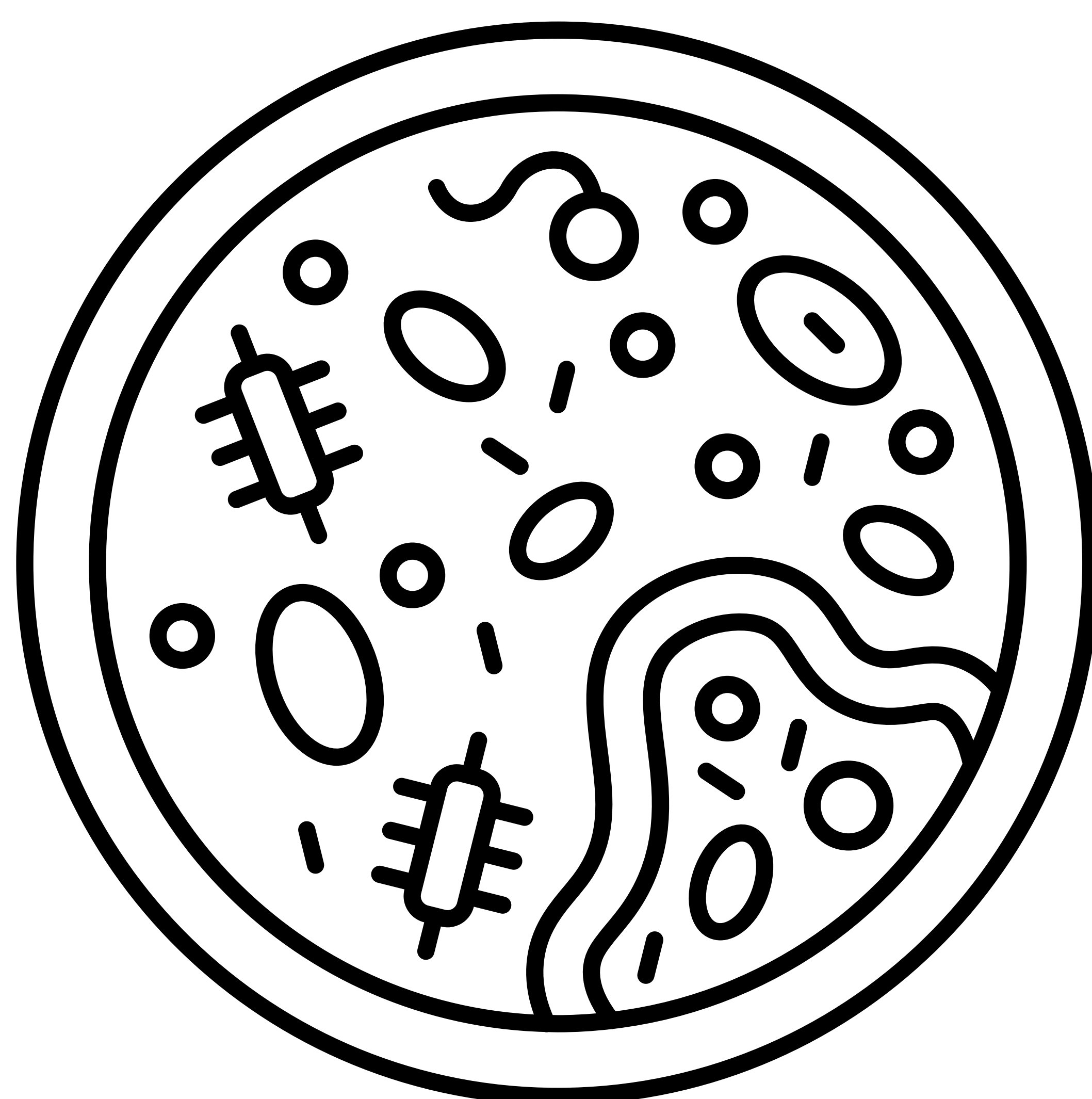
اختلال میکروبی روده به عنوان یک عامل مؤثر در بروز بسیاری از بیماری‌ها از جمله بیماری التهابی روده (IBD)، سرطان پانکراس، چاقی، آلرژی‌ها و اوتیسم شناسایی شده است. این اختلال همچنین با بیماری‌های مزمن مرتبط است. به عنوان مثال، باکتری *Pseudomonas aeruginosa* در حفره‌های دهانی بیماران مبتلا به فیروز کیستیک یافت می‌شود. سلامت و ترکیب میکروبیوم دهانی به طور مستقیم با حفظ سلامت دهان و بدن ارتباط دارد. ارتباط واضحی بین وضعیت نامناسب سلامت دهان (بیماری‌های دندانی و پریودنتال درمان‌نشده)، مراقبت نادرست از دندان و افزایش خطر بروز بیماری‌هایی مانند سرطان، حمله قلبی، سکته مغزی، ذات‌الریه و آرتریت روماتوئید وجود دارد.

طول التهاب حفره دهانی یا پریودنتیت، افزایش سیتوکین‌های پیش‌التهابی و نفوذ سلول‌های T یک رویداد استرس‌زا در بدن است که منجر به بروز این شرایط می‌شود.



علاوه بر این، فرض شده است که باکتری‌ها ممکن است به سلول‌های اندوتلیالی نفوذ کرده و سموم و پروتئازهای دیگری ترشح کنند که این امر به توسعه بیماری کمک می‌کند. در بیماران مبتلا به آنوریسم آئورت، نفوذ گونه‌های مختلف باکتری‌های گرم مثبت مانند استرپتوکوکوس موتانس مشاهده شده است. ارتباط قوی بین ریسک بالای آرتریت روماتوئید و اختلال میکروبی دهان وجود دارد و باکتری‌های موجود در بزاق بیماران RA به عنوان بیومارکرهای بالقوه برای این بیماری مورد بررسی قرار می‌گیرند. همچنین، نابرابری‌های اجتماعی-اقتصادی در میان جمعیت‌های غیرقفقازی وجود دارد که به دلیل مشکلاتی مانند دسترسی به مراقبت یا هزینه‌های درمان، سلامت میکروبی دهان ضعیف‌تری را نشان می‌دهند. علاوه بر این، میکروبیوتای پریدنتیت در افراد مبتلا به HIV مورد ارزیابی قرار گرفت تا درک بهتری از چگونگی تغییر میکروفلور پاتوژنیک در جمعیت‌های خاص بیماران به دست آید.

در ابتدا، مطالعات مربوط به میکروبیوم بر روی باکتری‌های خاص در یک ارگان یا ناحیه خاص از بدن متمرکز بود. تا سال 1995، زمانی که ژنوم کامل یک باکتری به نام *Haemophilus influenzae* توالی‌یابی شد، این حوزه شاهد یک جهش بزرگ در علم میکروبیولوژی بود. پس از توسعه توالی‌یابی نسل دوم و سوم، که به عنوان-Next Generation Sequencing شناخته می‌شود، نمونه‌های مخلوط‌های بیولوژیکی پیچیده که شامل نمونه‌های فراوان و نادر بودند، می‌توانستند با استفاده از توالی‌های 16S rRNA، که توالی‌های نوکلئوتیدی بسیار محافظت‌شده‌ای هستند، ارزیابی شوند و با استفاده از روش‌های محاسباتی جدا شوند. با این حال، این حوزه هنوز فاقد یک روش منسجم برای به‌دست آوردن اطلاعات مفید و بالینی از این مجموعه‌های داده بزرگ به دلیل هزینه‌ها، زمان و سایر ملاحظات عملی است.



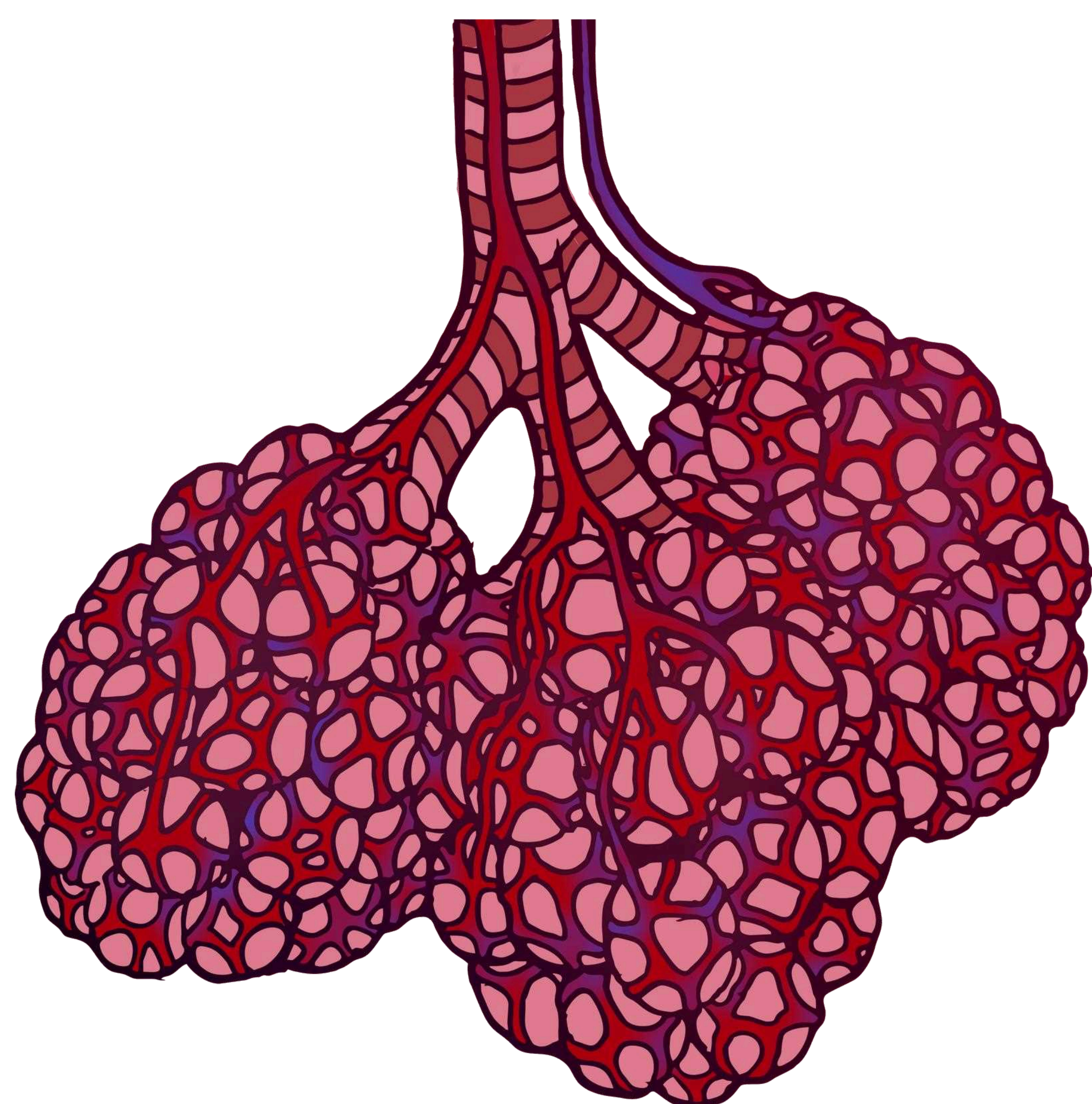
میکروبیوم پوست

پوست بزرگ‌ترین ارگان بدن است و میزبان انواع مختلفی از میکروب‌ها از جمله باکتری‌ها و قارچ‌ها می‌باشد. درک میکروبیوم پوست یک مفهوم پارادوکسیکال است، زیرا پوست از بدن در برابر پاتوژن‌های مهاجم محافظت می‌کند؛ با این حال، خود میزبان میلیون‌ها میکروب است. بسته به وضعیت پوست، چه چرب و چه خشک، ترکیب میکروبیوم متفاوت است. تحقیقات گریس و همکاران نشان داد که نواحی چرب (غدد سباسه) دارای ترکیب بالایی از گونه‌های پروپیونی باکتری و استافیلوکوکوس هستند، در حالی که کورینه‌باکتریوم عمدتاً در نواحی مرطوب مستقر می‌شود و هر دو باکتری‌های β -پروتوباکتρία و فلاوباکتریال‌ها در نواحی پوست خشک وجود دارند. میکروبیوم پوست در طول زندگی تکامل می‌یابد. میکروفلورهای پوست در زمان تولد از طریق کلونیزاسیون اولیه باکتری‌ها بر روی پوست شکل می‌گیرد و در طول تغییرات توسعه‌ای در دوران بلوغ به بزرگسالی، میکروبیوم بیشتر تغییر می‌کند. همچنین مهم است که توجه داشته باشیم که تنوع میکروبیوتا در زنان بیشتر از مردان است که به دلیل هورمون‌های جنسی، پوست نازک‌تر و تعریق کمتر می‌باشد و میکروبیوم پوست ممکن است تنوع بیشتری نسبت به میکروبیوم روده داشته باشد.

از آنجا که پوست به عنوان مانعی برای درون بدن عمل می‌کند، اختلال در میکروبیوم پوست عمدتاً به عفونت‌های سیستمیک و بیماری‌های التهابی پوستی مانند آکنه، پسوریازیس و روزاسه نسبت داده می‌شود. اگرچه این شرایط به شدت بیماری‌های ناشی از میکروبیوم دهان و روده نیستند، اما می‌توان ارتباطی بین بیماری‌های پوستی و سایر بیماری‌های سیستمیک برقرار کرد. پسوریازیس معمولاً به صورت رشد غیرطبیعی پلاک‌ها بر روی پوست مشاهده می‌شود، اما در برخی از بیماران (۷٪ تا ۲۶٪) می‌تواند به آرتریت پسوریاتیک، یک وضعیت خودایمنی دردناک، تبدیل شود که شباهت‌هایی به آرتریت روماتوئید دارد. موارد شدید این بیماری با افزایش خطر ابتلا به پانکراتیت مزمن و توسعه سرطان‌های پانکراس و سایر سرطان‌های گوارشی مرتبط شده است. عفونت با ویروس پاپیلوما‌ی انسانی (HPV)، که می‌تواند باعث ایجاد زگیل بر روی پوست شود، با انواع مختلفی از سرطان‌ها از جمله سرطان گردن رحم، مقعد و دهان مرتبط است. به تازگی، یک سویه از HPV، یعنی HPV-16، در یک کیست نئوپلاستیک موکوسی پانکراس شناسایی شده است که نشان‌دهنده نقش احتمالی آن در کارسینوم‌ز سرطان پانکراس می‌باشد.

میکروبیوم ریه

میکروبیوم ریه شامل انواع مختلفی از موجودات (باکتری‌ها، ویروس‌ها، قارچ‌ها) است که معمولاً از طریق استنشاق هوا در یک محیط خاص به دست می‌آید. بسته به محیط، استنشاق می‌تواند شامل گونه‌های باکتری‌های همزیست (مانند *Streptococcus spp*، *Haemophilus spp*، *Veillonella spp*، *Aspergillus spp* و *Candida spp*) یا باکتری‌های خاص مضر (مانند *Haemophilus influenzae*، *Streptococcus pneumoniae* و *Moraxella catarrhalis*) باشد. ارتباطی بین میکروبیوم ریه و روده پیشنهاد شده است که نیاز به بررسی‌های بیشتری دارد. بر خلاف روده، میکروبیوم ریه به طور مداوم در معرض شرایط متغیر مانند تغییرات دما، pH و فشار قرار دارد و باید به طور مناسب سازگار شود. علاوه بر این، تحقیقات نشان داده‌اند که بیمارانی که مشکلات گوارشی مانند بیماری التهابی روده (IBD) را تجربه می‌کنند، با مشکلات بیشتری در ناهنجاری‌های ریوی و افزایش التهاب مواجه هستند. به تازگی مشخص شده است که بیماران مبتلا به بیماری مزمن انسدادی ریه (COPD) دارای میکروبیوم روده‌ای مختل شده‌ای هستند که شامل افزایش گونه‌های *Streptococcus* و *Lachnospiraceae*، به ویژه باکتری *Streptococcus parasanguinis* B می‌باشد. اگرچه ارتباط آناتومیکی مستقیمی بین این دو عضو وجود ندارد، اما بدن یک سیستم پویا است که به طور مداوم با سیستم‌های مختلف ارگان‌ها ارتباط برقرار می‌کند.



تغییرات میکروبیوم و بیماری‌ها

میکروبیوم انسانی، یک جامعه پیچیده از میکروارگانیسم‌ها که در داخل و روی بدن زندگی می‌کنند، نقش حیاتی در حفظ سلامتی و تأثیرگذاری بر بیماری‌ها ایفا می‌کند. این میکروبیوم عمدتاً از باکتری‌ها، به همراه آرکئا، قارچ‌ها و ویروس‌ها تشکیل شده است و ترکیب آن در میان افراد به طور قابل توجهی متفاوت است و می‌تواند تحت تأثیر عواملی مانند ژنتیک، رژیم غذایی، محیط و انتخاب‌های سبک زندگی قرار گیرد. درک ماهیت پویا میکروبیوم به طور فزاینده‌ای به عنوان یک عامل اساسی در مطالعه بیماری‌های مختلف، از جمله اختلالات خودایمنی، چاقی، دیابت و شرایط سلامت روان، و همچنین نقش در حال ظهور دیسبیوز، عدم تعادل در جوامع میکروبی، در تشدید این مسائل بهداشتی شناخته می‌شود.

تحقیقات نشان داده است که تغییرات میکروبیوم می‌تواند به طور قابل توجهی بر شدت و پیشرفت شرایط مختلف تأثیر بگذارد. به عنوان مثال، تغییرات در میکروبیوتای روده با بیماری‌های التهابی روده (IBD) و سندرم روده تحریک‌پذیر (IBS) مرتبط بوده است، جایی که جمعیت‌های خاص باکتریایی به نظر می‌رسد در توسعه بیماری و نشانه‌ها نقش دارند. علاوه بر این، محور روده-مغز نشان می‌دهد که چگونه تغییرات میکروبی می‌تواند بر سلامت روان تأثیر بگذارد و پیشنهاد می‌کند که دیسبیوز ممکن است به شرایطی مانند اضطراب و افسردگی از طریق تعاملات بیوشیمیایی با سیستم عصبی مرکزی کمک کند.

جدلهایی نیز در زمینه تحقیقات میکروبیوم به وجود می‌آید، به ویژه در مورد پیامدهای مداخلاتی مانند آنتی بیوتیک‌ها و تغییرات رژیم غذایی بر تنوع میکروبی در حالی که آنتی بیوتیک‌ها برای درمان عفونت‌ها حیاتی هستند، اما می‌توانند تعادل ظریف فلور روده را مختل کنند و احتمالاً به دیسبیوز و عوارض بهداشتی مرتبط منجر شوند. علاوه بر این، فرضیه بهداشتی بیان می‌کند که سبک‌های زندگی مدرن، که اغلب منجر به کاهش تماس با محیط‌های میکروبی متنوع می‌شوند، ممکن است به افزایش آلرژی‌ها و بیماری‌های خودایمنی کمک کنند و سوالاتی را درباره چگونگی ترویج مؤثر سلامت میکروبی در جامعه معاصر مطرح کنند. با توجه به این یافته‌ها، اهمیت تحقیقات میکروبیوم، ابتکارات بهداشت عمومی را به منظور ترویج تنوع میکروبی و رسیدگی به نابرابری‌های بهداشتی تحت تأثیر ترکیب میکروبی تشویق کرده است. تحقیقات جاری در مورد تعامل بین میکروبیوم، رژیم غذایی و نتایج بهداشتی، پتانسیل استراتژی‌های درمانی نوآورانه و تدابیر پیشگیرانه را که از مدولاسیون میکروبیوم برای بهبود رفاه کلی و مدیریت بیماری بهره می‌برند، مورد تأکید قرار می‌دهد.

ترکیب میکروبیوم

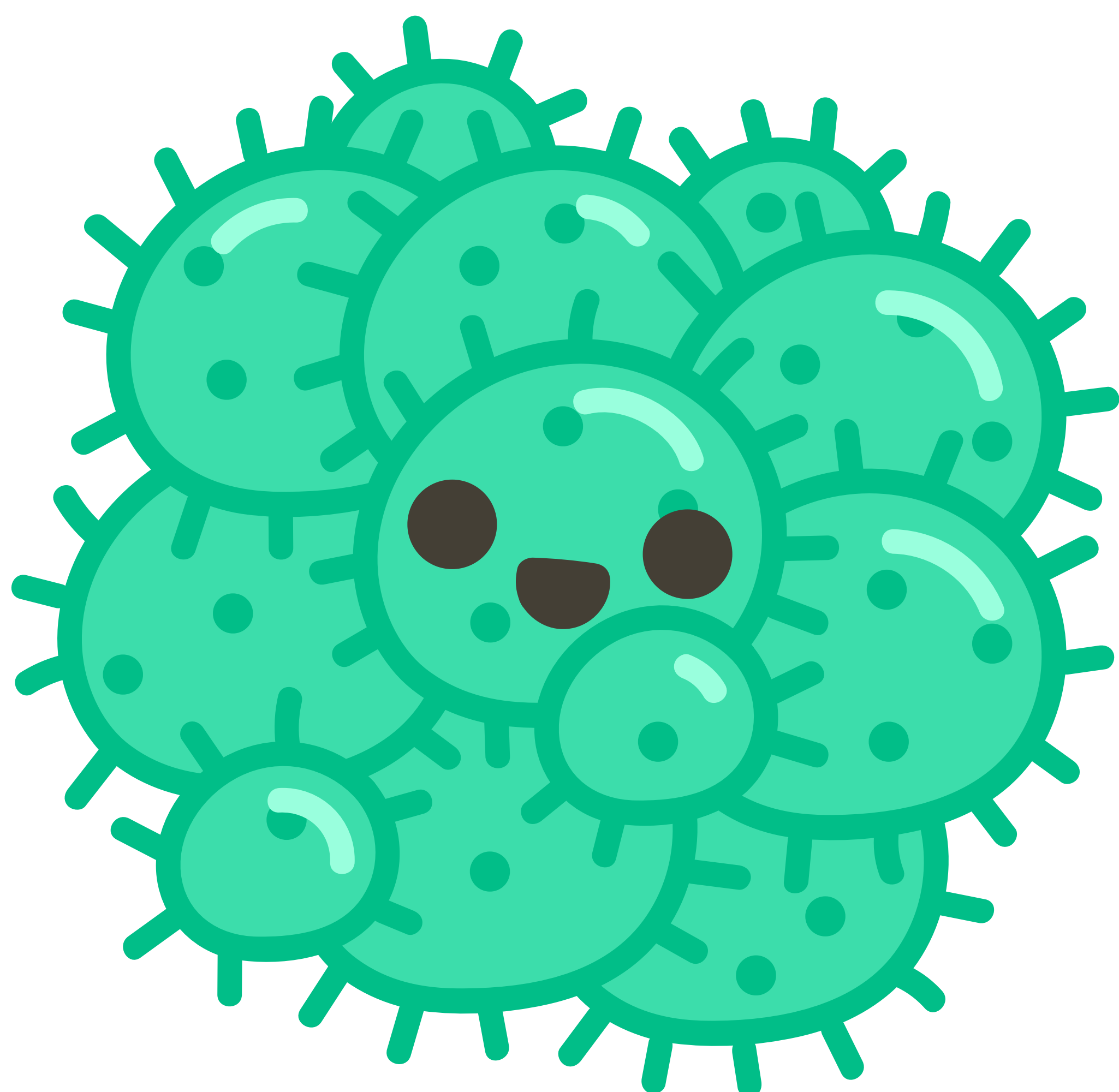
ترکیب میکروبیوم انسانی یک بافت دینامیک و پیچیده است که عمدتاً تحت تأثیر عوامل مختلفی از جمله ژنتیک، رژیم غذایی، محیط و سبک زندگی شکل می‌گیرد. هر فرد یک امضای میکروبی منحصر به فرد دارد که مشابه اثر انگشت است و با گذشت زمان تغییر می‌کند. میکروبیوم شامل مجموعه‌ای متنوع از میکروارگانیسم‌ها، به ویژه باکتری‌ها، به همراه آرکئا، قارچ‌ها و ویروس‌ها است که هر کدام نقش‌های خاصی در حفظ سلامت و هموستاز در میزبان ایفا می‌کنند.

تنوع تاکسونومیک

در سطح شاخه، میکروبیوتای انسانی شامل طیف وسیعی از جنس‌های باکتریایی است، از جمله اما نه محدود به بوتیریکی ماناس، اودوری باکتر، انتروکوک، کلاستریدیوم و آکرمانسیا. به‌ویژه، فراوانی نسبی این جنس‌ها می‌تواند در میان جمعیت‌های مختلف به طور قابل توجهی تغییر کند، مانند افرادی که به بیماری التهابی روده (IBD) و سندرم روده تحریک‌پذیر (IBS) مبتلا هستند و کنترل‌های سالم. به عنوان مثال، تنوع میکروبی در گروه‌های IBD و IBS مشاهده شده است که با تنوع میکروبی افراد سالم متفاوت است و اهمیت جمعیت‌های میکروبی خاص در این بیماری‌ها را نشان می‌دهد.

عوامل تأثیرگذار

قرارگیری در معرض محیط به طور قابل توجهی بر ترکیب میکروبیوم تأثیر می‌گذارد. عواملی مانند شهرنشینی، استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها و روش زایمان می‌توانند منظره میکروبی را تغییر دهند. به عنوان مثال، افرادی که از طریق سزارین متولد می‌شوند معمولاً جوامع میکروبی اولیه متفاوتی نسبت به کسانی که به صورت طبیعی متولد می‌شوند، توسعه می‌دهند که می‌تواند عواقب بهداشتی بلند مدت داشته باشد. علاوه بر این، رژیم غذایی نقش مهمی در تعدیل ترکیب میکروبیوم ایفا می‌کند؛ رژیم غذایی غنی از فیبر به رشد باکتری‌های مفید مانند بیفیدوباکتريا و لاکتوباسیلوس کمک می‌کند، در حالی که رژیم‌های غذایی با چربی و قند بالا ممکن است به کاهش تنوع میکروبی منجر شده و به دیسبیوز، عدم تعادل میکروبی مرتبط با مسائل بهداشتی مختلف، کمک کنند.



پیوندهای ژنتیکی

عوامل ژنتیکی نیز به تنوع مشاهده شده در ترکیب میکروبیوم کمک می‌کنند. مطالعات اخیر ارتباطات سراسری ژنومی، مکان‌های ژنتیکی خاصی را شناسایی کرده‌اند که با IBS مرتبط هستند و نشان‌دهنده ارتباط بالقوه‌ای بین ژنتیک میزبان و پروفایل‌های میکروبی است. این تحقیق پیشنهاد می‌کند که تغییرات در مسیرهای سروتونرژیک، به ویژه در مورد ناقل سروتونین (SERT)، ممکن است نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی IBS ایفا کند، به ویژه در زنان. تعامل بین ژنتیک میزبان و ترکیب میکروبیوم پیچیدگی تأثیرات میکروبی بر سلامت و بیماری را نشان می‌دهد.

مکانیسم‌های تغییرات میکروبیوم

میکروبیوم انسانی یک اکوسیستم پویا است که می‌تواند تحت تأثیر عوامل مختلف به طور قابل توجهی قرار گیرد، که می‌تواند منجر به تغییرات در ترکیب و عملکرد میکروبی شود. این تغییرات می‌توانند پیامدهای عمیقی برای سلامت و بیماری‌های انسانی داشته باشند.

عوامل مؤثر بر ترکیب میکروبیوم

ترکیب میکروبیوم می‌تواند به دلیل چندین عامل خارجی و داخلی نوسان کند، از جمله رژیم غذایی، داروها، مواجهه‌های محیطی و انتخاب‌های سبک زندگی. به عنوان مثال، تغییرات در رژیم غذایی که منجر به افزایش مصرف پروتئین، شکر یا افزودنی‌های غذایی می‌شود، می‌تواند تعادل میکروبی را مختل کند و منجر به دیسبیوز شود. آنتی‌بیوتیک‌ها به طور قابل توجهی بر فلور روده تأثیر می‌گذارند، زیرا می‌توانند باکتری‌های مفید را در کنار باکتری‌های پاتوژن از بین ببرند و باعث تغییر در میکروبیوم شوند.



عوامل دیگر شامل:

عوامل سبک زندگی: مصرف بالای الکل، بهداشت دندان ضعیف و استرس مزمن نیز می‌توانند به عدم تعادل میکروبی کمک کنند.

مواجهه های محیطی: مواجهه با آفت کش ها و سایر مواد شیمیایی می‌تواند جوامع میکروبی را مختل کند و حساسیت میکروبیوم به تغییرات محیطی را نشان دهد.

داروها: داروهای جدید، به ویژه آنتی بیوتیک ها، می‌توانند فلور روده را تغییر دهند و منجر به دیسبیوز شوند.

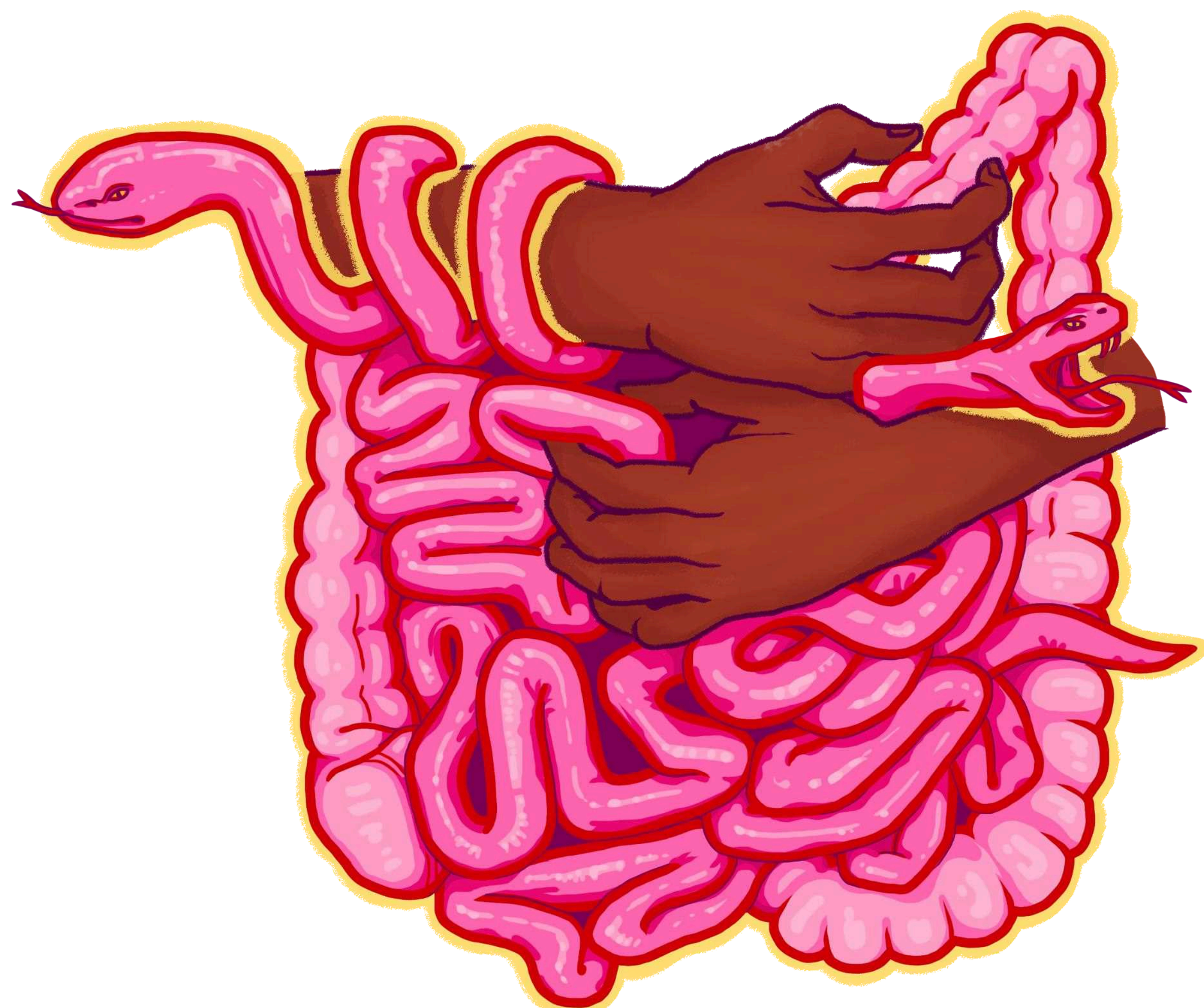
اختلال میکروبی و پیامدهای آن

اختلال میکروبی به عدم تعادل در جامعه میکروبی اشاره دارد که در آن برخی گونه ها بر دیگران تسلط دارند و بر عملکرد جمعی آن ها تأثیر می‌گذارند. این عدم تعادل می‌تواند در بخش های مختلف بدن، از جمله دستگاه گوارش و پوست، رخ دهد. در روده، اختلال میکروبی اغلب با اختلالات گوارشی مانند سندرم روده تحریک پذیر (IBS) و بیماری های التهابی روده (IBD) مرتبط است.

پیامد های اختلال میکروبی قابل توجه است؛ این وضعیت می‌تواند منجر به علائمی از ناراحتی گوارشی خفیف تا شرایط مزمن شدید شود. به عنوان مثال، اختلال میکروبی با افزایش نفوذپذیری روده و فعال سازی سیستم ایمنی مرتبط است که می‌تواند به اختلالات حرکتی گوارشی و درد در بیماران IBS کمک کند.

نقش محور روده-مغز

محور روده-مغز یک مسیر حیاتی دیگر است که از طریق آن تغییرات در میکروبیوم می‌تواند بر سلامت تأثیر بگذارد. این سیستم ارتباط دو طرفه بین میکروبیوتای روده و مغز می‌تواند بر رفاه عاطفی و جسمی تأثیر بگذارد. اختلال میکروبی ممکن است این محور را مختل کند و منجر به تغییراتی در پاسخ به استرس و سلامت عاطفی شود و ممکن است شرایطی مانند اضطراب و افسردگی را تشدید کند.



بیماری های مرتبط با تغییرات میکروبیوم

تغییرات میکروبیوم در طیف وسیعی از بیماری ها دخیل بوده و نقش حیاتی این جوامع میکروبی در سلامت انسان را نشان می دهد. تحقیقات نشان می دهد که تغییرات در ترکیب میکروبیوم می تواند تأثیر قابل توجهی بر شدت و پیشرفت بیماری ها در شرایط مختلف داشته باشد.

بیماری های خودایمنی

میکروبیوم ممکن است در پاتوژنز بیماری های خودایمنی نیز دخیل باشد. به عنوان مثال، مولتیپل اسکلروزیس (MS) به باکتری های خاصی مرتبط شده است که می توانند تغییرات سلولی در خون ایجاد کنند و به طور بالقوه پاسخ های ایمنی مضر را تحریک کنند. به طور مشابه، در بیماران آرتریت روماتوئید (RA) گونه های نادری از باکتری ها در روده های آنها یافت شده است و مطالعات نشان داده اند که معرفی سویه های باکتری سالم موجب بهبود علائم در مدل های RA می شود.

چاقی

مطالعات نشان داده اند که افراد دارای چاقی تمایل به داشتن فراوانی بیشتری از برخی باکتری های روده، به ویژه پروتلا و فیرمیکوت ها، و همچنین آرکئاهای متانزایی دارند. این میکروارگانیسم ها به نظر می رسد که در استخراج انرژی از کربوهیدرات ها کارآمدتر هستند و منجر به افزایش ذخیره چربی در بدن می شوند. علاوه بر این، برخی از باکتری های روده می توانند بر مسیرهای هورمونی که اشتها را تنظیم می کنند تأثیر بگذارند و به طور بالقوه به پرخوری و افزایش وزن کمک کنند.

بیماری التهابی روده (IBD)

IBD که شامل بیماری کرون و کولیت اولسراتیو می باشد، با التهاب مزمن دستگاه گوارش مشخص می شود. تحقیقات نشان می دهد که میکروبیوم بیماران IBD به طور قابل توجهی با میکروبیوم افراد سالم متفاوت است، به طوری که برخی باکتری ها از طریق تعامل با سیستم ایمنی، التهاب را تشدید می کنند. با وجود یک مولفه ژنتیکی شناخته شده، مبدا دقیق IBD همچنان به طور عمده توضیح داده نشده است، که اهمیت مطالعات میکروبیوم را در درک این وضعیت نشان می دهد.

دیابت

دیابت با ناتوانی بدن در پردازش قند خون مشخص می شود. یافته های اخیر نشان می دهند که فیبر غذایی، که باکتری های مفید روده را تغذیه می کند، در افزایش حساسیت به انسولین نقش دارد و به این ترتیب نتایج سلامتی بیماران دیابتی را بهبود می بخشد. این رابطه پتانسیل میکروبیوم را در تنظیم متابولیک و مدیریت بیماری نشان می دهد.

آلرژی ها

تحقیقات نوظهور در زمینه آلرژی ها فرضیه "بهداشت" را معرفی کرده است که پیشنهاد می کند کاهش قرارگیری در معرض میکروب ها در دوران کودکی ممکن است منجر به پاسخ های ایمنی بیش از حد فعال در مواجهه با آلرژن ها در مراحل بعدی زندگی شود. عواملی مانند شهرنشینی و انتخاب های سبک زندگی مدرن نشان داده اند که بر میکروبیوم تأثیر می گذارند و منجر به افزایش حساسیت به بیماری های آلرژیک به دلیل نقص در تحمل ایمنی می شوند.

محور روده- مغز

ارتباط بین میکروبیوم روده و سلامت روان یک حوزه تحقیقاتی فعال است. باکتری های روده ناقل های عصبی تولید می کنند که می توانند بر عملکرد مغز و رفتار تأثیر بگذارند و سلامت روده را به شرایطی مانند اضطراب و افسردگی مرتبط می سازند. مطالعات بر روی موش ها نشان داده است که معرفی باکتری های مفید می تواند علائم مرتبط با این اختلالات سلامت روان را بهبود بخشد و راه را برای درمان های هدفمند میکروبیوم در انسان ها هموار کند.

درمان هدفمند و میکروبیوم

پیشرفت های اخیر در درمان سرطان، به ویژه درمان هدفمند، رابطه پیچیده بین میکروبیوم انسانی و نتایج بیماری را برجسته می کند. درمان هدفمند بر روی نشانگرهای مولکولی خاص مرتبط با رشد و تکثیر سلول های سرطانی تمرکز دارد و اثر بخشی درمان را افزایش می دهد در حالی که عوارض جانبی را در مقایسه با شیمی درمانی سنتی به حداقل می رساند. با این حال، نقش میکروبیوم روده در این زمینه در حال کسب توجه است، زیرا باکتری های روده می توانند به طور قابل توجهی نتایج درمان را از طریق مکانیسم های مختلف، از جمله تغییر متابولیسم دارو، تنظیم پاسخ های ایمنی و تغییر محیط میکروتومور تحت تأثیر قرار دهند.

مطالعات نشان داده اند که تغییرات در ترکیب باکتری های روده ممکن است به عوارض جانبی مرتبط با درمان، مانند اسهال، کمک کند که می تواند کیفیت زندگی بیمار و رعایت درمان را تحت تأثیر قرار دهد. درک این تعاملات برای توسعه درمان های شخصی سازی شده سرطان که ویژگی های تومور و میکروبیوم منحصر به فرد بیمار را در نظر می گیرد، ضروری است.



نقش میکروبیوم روده در آسیب پذیری به بیماری ها

میکروبیوم انسانی، که از مجموعه‌ای متنوع از میکروارگانیسم ها تشکیل شده است، نقش حیاتی در سلامت و بیماری ایفا می‌کند. این اکوسیستم پیچیده که در زمان تولد شکل می‌گیرد و تحت تأثیر عوامل مختلفی مانند نوع زایمان و تجربیات اولیه زندگی قرار دارد، بر آسیب پذیری فرد به بیماری ها، از جمله شرایط خودایمنی و سرطان تأثیر می‌گذارد. ترکیب میکروبیوتا می‌تواند بر پاسخ های التهابی و فرآیند های متابولیکی تأثیر بگذارد و بدین ترتیب بر شدت و پیشرفت بیماری تأثیر بگذارد. تحقیقات در زمینه تکنیک های ژنومی با توان بالا فهم عمیق‌تری از نقش‌های عملکردی جوامع میکروبی مختلف در درون میزبان را ممکن ساخته است. چنین تکنیک‌هایی، از جمله موتاژن ترنسپوزونی و اصول مولکولی کخ، امکان بررسی تعاملات میزبان-میکروبیوم و پیامدهای آن برای نتایج بیماری را فراهم می‌کند. این جهت تحقیقاتی بسیار حیاتی است، زیرا ممکن است استراتژی‌های درمانی جدیدی را که از مدولاسیون میکروبیوم برای افزایش مقاومت به بیماری و اثربخشی درمان استفاده می‌کنند، افشا کند.

الگوهای غذایی و میکروبیوم روده

شواهد نوظهور نشان می‌دهد که الگوهای غذایی به‌طور قابل توجهی بر ترکیب میکروبیوم روده تأثیر می‌گذارند که به نوبه خود بر نتایج سلامتی مختلف، از جمله سلامت قلب و عروق و آسیب‌پذیری در برابر سرطان تأثیر می‌گذارد. رژیم‌های غذایی غنی از مواد غذایی گیاهی نشان داده‌اند که میکروبیوم متنوعی را ترویج می‌دهند و نشانگرهای التهابی مرتبط با بیماری‌های مزمن را کاهش می‌دهند. تعامل بین انتخاب های غذایی و میکروبیوم روده پتانسیل مداخله های غذایی را برای تنظیم ترکیب میکروبیوم نشان می‌دهد و این یک مسیر امیدوارکننده برای پیشگیری و مدیریت بیماری ها فراهم می‌کند.

گنجاندن استراتژی های غذایی که بر مواد غذایی غنی از فیبر و پلی‌فنول تأکید دارند، ممکن است تنوع و کارایی میکروبی را افزایش دهد و به بهبود نتایج سلامتی منجر شود. این بینش‌ها درباره هم افزایی بین رژیم غذایی، میکروبیوم و بیماری ضرورت رویکردهای یکپارچه‌ای را که عوامل تغذیه‌ای، میکروبی و درمانی را در ترویج سلامت و پیشگیری از بیماری در نظر می‌گیرند، برجسته می‌کند.



ابتکارات بهداشت عمومی

ابتکارات بهداشت عمومی مرتبط با تحقیقات میکروبیوم به دنبال رسیدگی به پیچیدگی های سلامت و بیماری هستند که تحت تأثیر جوامع میکروبی موجود در بدن انسان می باشند. این ابتکارات معمولاً بر درک این که چگونه عوامل مختلف، از جمله وضعیت اجتماعی-اقتصادی (SES)، می توانند میکروبیوتا را شکل دهند و به تبع آن بر نابرابری های سلامتی در جمعیت ها تأثیر بگذارند، تمرکز می کنند.

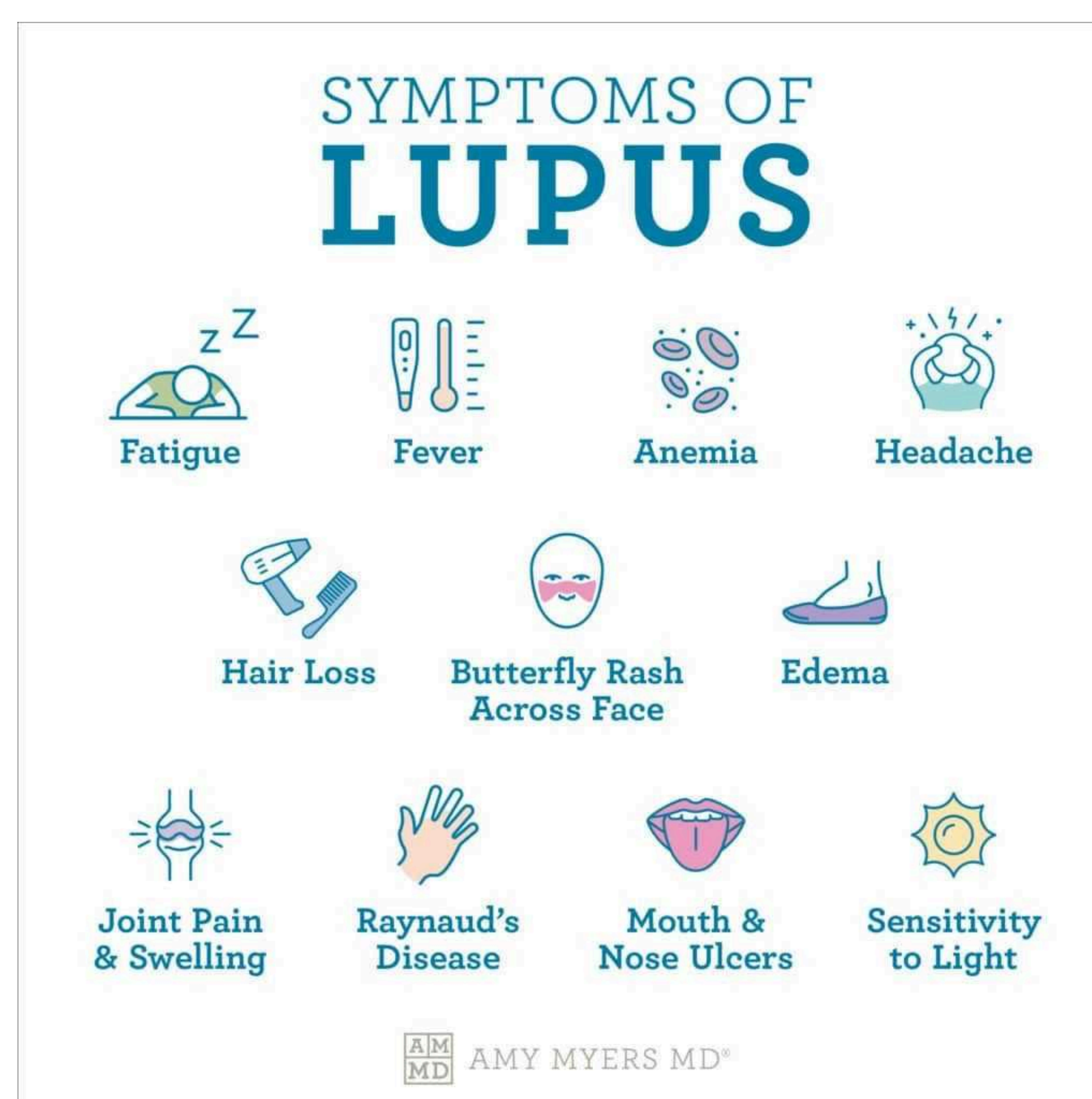
لوپوس اریتماتوز سیستمیک (SLE)

لوپوس اریتماتوز سیستمیک (SLE) یک بیماری خودایمنی سیستمیک است که ناشی از تعامل پیچیده ای از ژن ها، هورمون ها و عوامل محیطی می باشد. با وجود پیشرفت های اخیر در درک اتیوپاترنز این بیماری، به دلیل ماهیت بسیار پیچیده و ناهمگن آن، پاتوژنز SLE هنوز نامشخص باقی مانده است.

به تازگی، ارتباط متقابل بین میکروبیوتای مشترک، متابولیت ها و سیستم ایمنی به نظر می رسد که برای درک ایمن پاتولوژی SLE حیاتی باشد. به ویژه، تنوع محدود میکروبیوتایزوده و نفوذپذیری آسیب دیده دیواره روده در SLE منجر به اختلال در ایمنی می شود.

وجود دیسبیوز و تغییر در میکروارگانیسم های خاص، از جمله غنی سازی شاخه پروتئوباکتريا، در مطالعات متعدد تأیید شده است. جالب است که گزارش شده است که پروتئوباکتريا با التهاب روده مرتبط هستند، که پاسخ التهابی در بیماران SLE را منعکس می کند. بیشترین گونه های بی هوازی این شاخه در SLE، P. copri بود.

علاوه بر این، تحلیل متابولوم در سرم و مدفوع بیماران SLE نشان داد که تمایل بیشتری به توسعه اختلالات پروفایل لیپید دارند. در این زمینه، برخی از اسید های صفراوی به طور قابل توجهی با نمره SLEDAI در یک مدل رگرسیون خطی چندگانه همبسته بودند، که با توجه به شناسایی اخیر اثر تعدیلی این مولکول ها بر ایمنی روده، قابل توجه است.



Type 1 diabetes mellitus

در دیابت نوع 1 (T1DM)، میکروبیوتا به دلیل ارتباط نزدیک آن با التهاب مزمن و پاسخ ایمنی، یک زمینه تحقیقاتی جذاب است. ترکیب میکروبیوتای دهانی و مدفوعی در بیماران T1DM در چندین مطالعه متمایز به نظر می‌رسد. گروت و همکارانش دریافتند که کریستنسلا و بیفیدوباکتريا در نمونه‌های مدفوع غنی شده‌اند. استرپتوکوکوس دهانی ارتباط مثبت با T1DM داشت، در حالی که استرپتوکوکوس مدفوعی با T1DM ارتباط معکوس داشت. علاوه بر این، بیماران T1DM ممکن است سطوح کمتری از باکتری‌های تولیدکننده SCFA بوتیرات را نشان دهند که عوامل کلیدی در کاهش التهاب مزمن و حفظ هموستاز روده هستند. این یافته توسط مطالعات مورد-شاهد دیگری تقویت شد که نشان داد سطوح *R. faecis*، *F. prausnitzii* و *Intestinimonas* در بیماران T1DM به طور قابل توجهی کمتر از کنترل‌های سالم بود. با این حال، نتایج نامتناسبی با باکتری‌های دیگر گزارش شد که نشان می‌دهد تحقیقات بیشتری لازم است. جالب است که واتان و همکارانش داده‌های مطالعه TEDDY را تحلیل کردند و نشان دادند که کودکان سالم ژن‌های بیشتری مرتبط با تخمیر و سنتز SCFAها دارند بدون اینکه ارتباط معناداری با تاکسون‌های خاص داشته باشد. بنابراین، ممکن است عوامل میکروبی مرتبط با T1DM از نظر تاکسونومیکی پراکنده ولی از نظر عملکردی هم‌راستا باشند. تحقیقات در مورد میکروبیوتا در T1DM عمدتاً در مدل‌های حیوانی انجام شده است، بنابراین، مکانیزم‌های پاتوژنتیک نیاز به اعتبارسنجی بیشتری در انسان دارند.

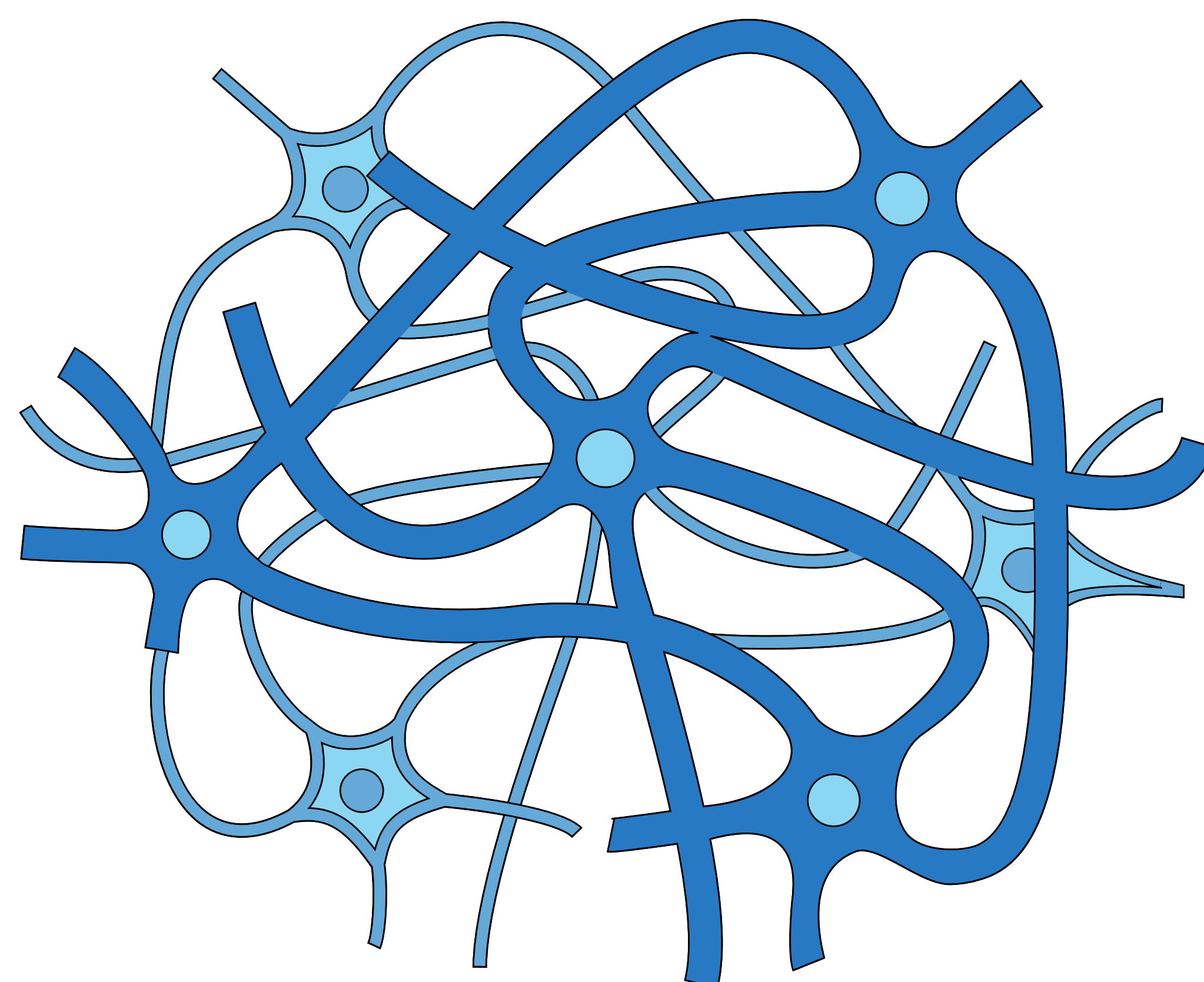
اختلالات نورودژنراتیو

اخيراً، انباشته شدن شواهد از مطالعات مختلف بر اهمیت میکروبیوتای روده در پیشرفت اختلالات عصبی مختلف مانند بیماری آلزایمر (AD)، سکته مغزی عروقی (CVS)، بیماری پارکینسون (PD) و اسکیزوفرنی و غیره تأکید می‌کند. آشکار شده است که اثر آن بر روی عملکرد میکروب‌های روده در تنظیم عملکرد میکروب‌های روده نقش دارد. ترکیب جامعه نیز بسته به نحوه زایمان نوزاد متفاوت است. نوزادان زایمان شده از طریق واژینال با میکروبیوتا از دستگاه تناسلی مادر کلونیزه می‌شوند و در مقایسه با نوزادانی که با سزارین به دنیا می‌آیند دارای هیپوکامپ ناهمگن تر هستند.

در مراحل پیش‌علامتی بیماری پارکینسون، پاتولوژی بدنه‌های لوئی ناشی از آلفا-سینوکلئین در سیستم عصبی محیطی و هسته حرکتی پشتی عصب واگ مشاهده شد. در مجموع ۳۸ نمونه مدفوع انسانی با استفاده از توالی‌یابی ۱۶S rRNA تجزیه و تحلیل شد که تفاوت‌های معناداری در ترکیب باکتری‌ها نشان داد، از جمله کاهش باکتری‌های بلاوتیا، فکالی باکتریوم و رومنوکوکوس و افزایش باکتری‌های اشیریشیا-شیگلا، استرپتوکوک، پروتئوس و انتروکوکوس.

لی و همکاران در یک مطالعه که در چین انجام شد، تنوع معناداری در تاکسون‌های مختلف شناسایی کردند، مانند افزایش در پرووتلا و آکرمانسیا و کاهش فراوانی در گونه‌های لاکتوباسیلوس در بیماران پارکینسون نسبت به کنترل‌های سالم. این گونه‌ها نقش برجسته‌ای در تأثیر بر تعادل هموستاز روده دارند، به عنوان مثال، افزایش تعداد آکرمانسیا به عنوان مسئول افزایش نفوذپذیری روده و تسهیل ورود پاتوژن‌ها نشان داده شده است. افزایش سطح برخی از گونه‌های پرووتلا با سنتز موکین در لایه مخاطی روده و تولید اسیدهای چرب زنجیره کوتاه (SCFAs) مرتبط است که نشان داده‌اند در مدل‌های موش از بیماری پارکینسون، التهاب عصبی را واسطه‌گری می‌کنند. با این حال، مطالعه دیگری کاهش فراوانی پرووتلا را در بیماران پارکینسون نسبت به کنترل‌های سالم گزارش کرده است که نیاز به مطالعات اضافی یا اندازه نمونه بزرگتر برای درک نقش خاص پرووتلا و خانواده آن در پیشرفت بیماری پارکینسون را به همراه دارد. تفاوت‌ها در ژنوتیپ، رژیم غذایی و سبک زندگی زیرمجموعه‌های جمعیت ممکن است دلیل بالقوه‌ای برای این تفاوت در گزارش‌ها باشد.

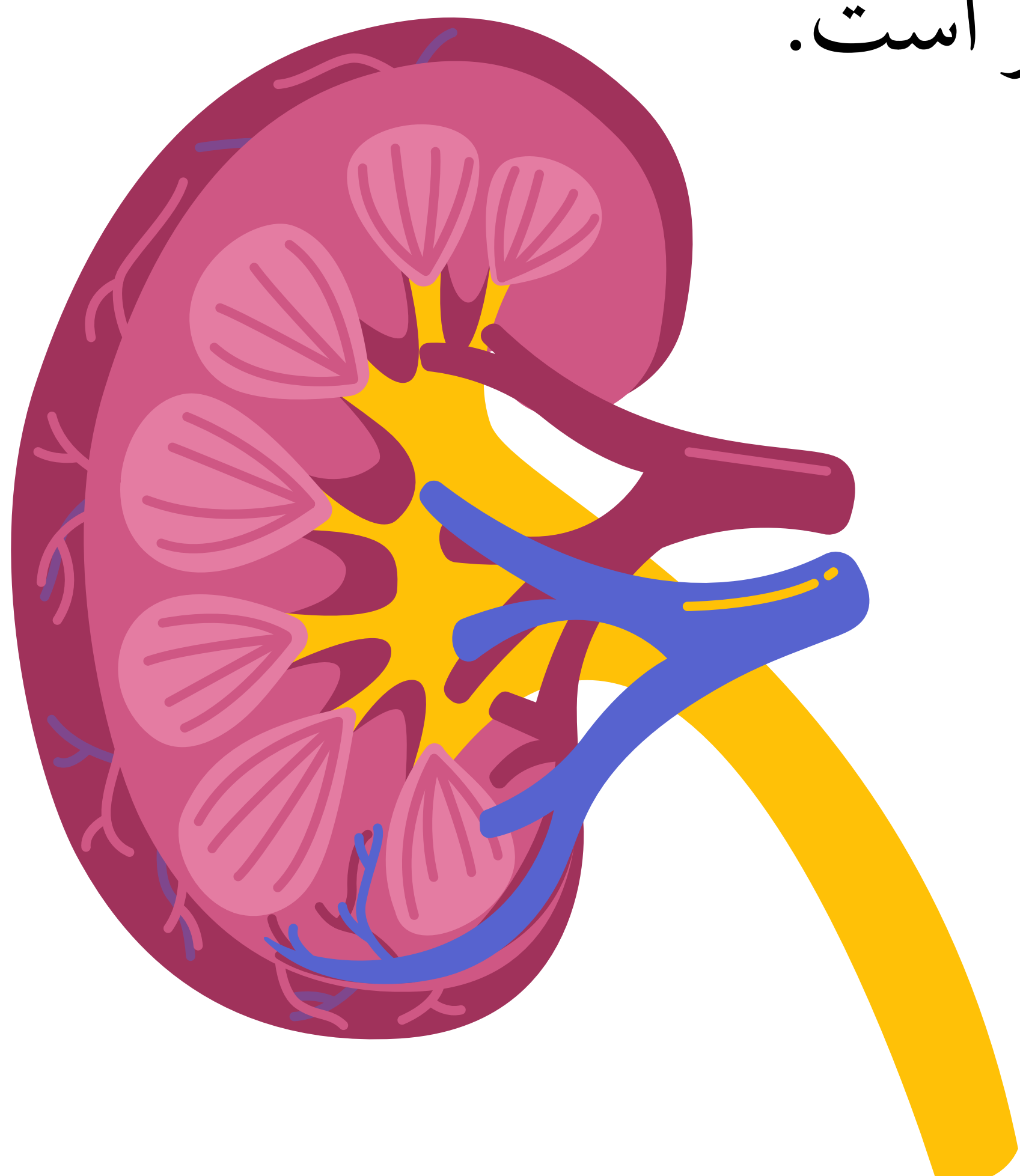
سی‌وی‌اس یک وضعیت عصبی عمده است که با نقص‌های عصبی و اختلال در عملکردهای شناختی همراه است و منجر به ناتوانی و مرگ و میر می‌شود. مدل‌های موش مبتلا به سگته ناشی از انسداد شریان مغزی میانه حاد نشان داده‌اند که تنوع گونه‌ای کاهش یافته و رشد باکتری‌ها در موش‌ها افزایش یافته است، در حالی که پیوند مدفوع میکروبیوتای روده نرمال، دیس‌بیوز ناشی از ضایعات مغزی را نرمال کرده و نتایج سگته را بهبود بخشیده است. مطالعه پیش‌بالینی دیگری که از موش‌ها استفاده کرده، تغییرات قابل توجهی در میکروبیوتای سکوم گزارش کرده است، مانند پریوتلاسه و پیتوکوکاسه، که اولی بخشی اساسی از میکروبیوتا در موش‌ها است، اگرچه عملکرد آن‌ها در انسان‌ها هنوز شناسایی نشده است. علاوه بر این، تجربه استرس قبل از سگته ممکن است باعث افزایش انتقال باکتری‌ها از روده به جریان خون شود و پاسخ‌های ایمنی را تحریک کند. با وجود تعداد مطالعات انجام شده در تقویت ایده دخالت میکروبیوتای روده در هماهنگی عصبی، مطالعات بیشتری برای شناسایی مزایای بالینی هدف‌گذاری میکروبیوتاهای خاص در درمان این شرایط مورد نیاز است.



ارتباط محور روده- کلیه و میکروبیوتای روده

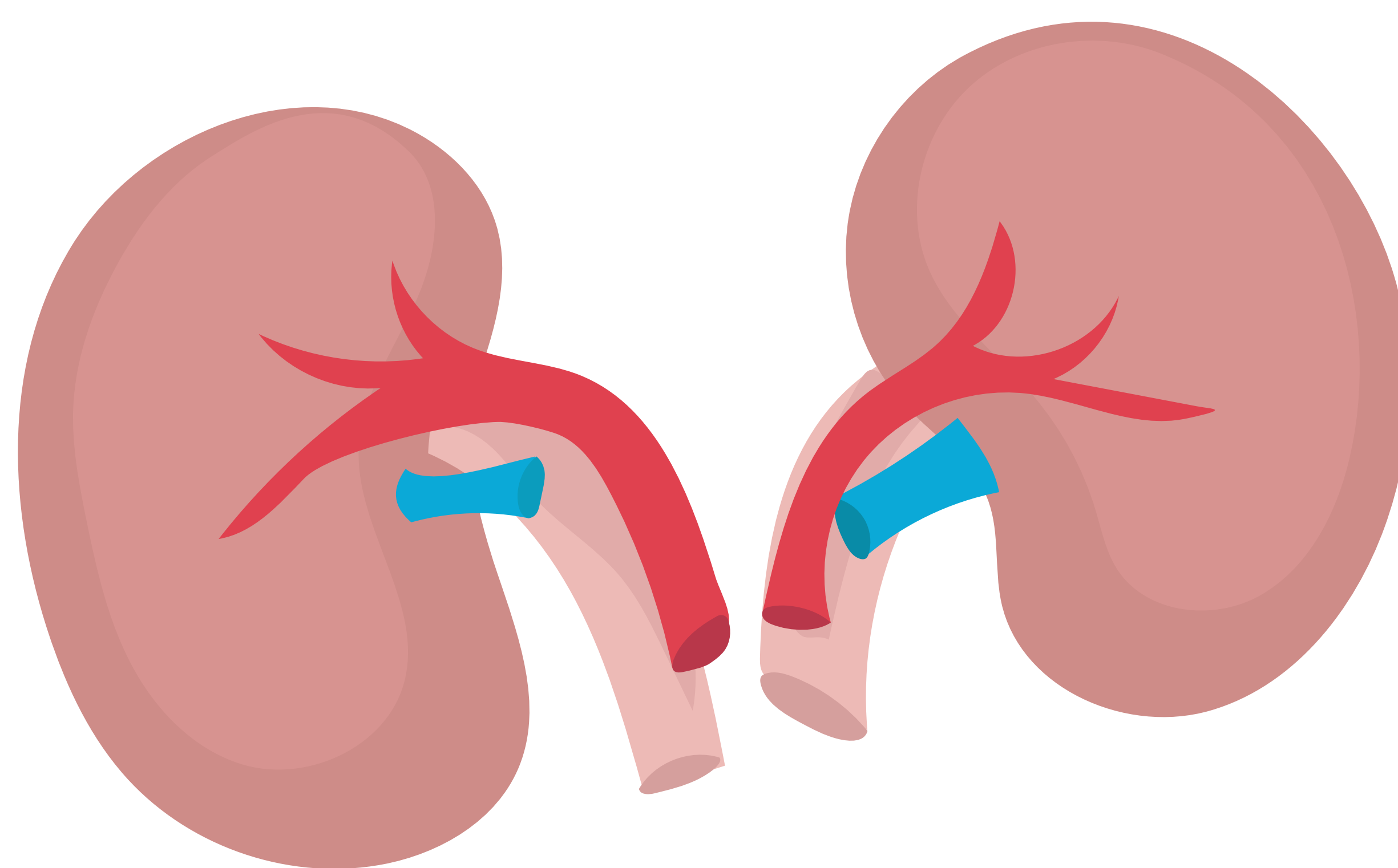
تفاوت‌های اکوسیستم‌های میکروبی به‌طور مداوم برای بررسی نقش آن‌ها در پیشرفت بیماری کلیوی مزمن (CKD) مطالعه شده است. اخیراً میکروبیوتای دهانی به‌طور گسترده‌ای برای نقش آن در میانجی‌گری اختلالات التهابی سیستمیک مزمن مورد بررسی قرار گرفته است. گزارش شده است که شرایطی که بر میکروبیوتای دهانی تأثیر می‌گذارد، مانند پریودنتیت، به‌صورت غیرمستقیم بر بیماری کلیوی مزمن تأثیر می‌گذارد و التهاب سیستمیک را افزایش می‌دهد. مطالعات انسانی مبتنی بر بیومارکرها گزارش داده‌اند که سطوح بالای IgG به‌دلیل وجود گونه‌های پاتوژن پریودنتال مانند *P. gingivalis*، *T. denticola*، *S. noxia*، *A. actinomycetemcomitans* و *V. parvula* به عملکرد ضعیف کلیه مرتبط است. باستوس و همکاران گزارش داده‌اند که فراوانی بالاتر کاندیدا آلبیکنس، *P. gingivalis*، *T. denticola* و *forsythia* با توسعه پریودنتیت مزمن در بیماران CKD مرتبط بوده و بدین‌ترتیب نشان‌دهنده یک رابطه دو طرفه بین تغییرات در میکروبیوتای دهانی و CKD است. یک مطالعه بزرگ 10 ساله با بیماران CKD که از پریودنتیت رنج می‌بردند، افزایش نرخ مرگ و میر از 32% به 41% را در این بیماران نشان داده است. با این حال، داده‌ها برای تأیید قطعی در مورد نقش میکروبیوتای دهانی در پاتوژنز CKD کافی نیست.

آرتریت سلول (GCA) و آرتریت تاکایاسو (TAK) دو نوع اصلی واسکولیت‌های عروق بزرگ (LVV) هستند که عروق آئورت و شاخه‌های اصلی آن را تحت تأثیر قرار می‌دهند [85]. داده‌های جدید نشان‌دهنده وجود تفاوت‌هایی در جامعه میکروبی بیماران LVV به‌طور فزاینده‌ای در حال افزایش است. تا کنون، هیچ پاتوژن خاصی که مختص GCA یا TAK باشد شناسایی نشده است. اخیراً، هافمن و همکارانش میکروبیوم شریان زمانی را در GCA با استفاده از هیبریداسیون فلورسانس در محل (FISH) و توالی‌یابی 16S rRNA بررسی کردند. بزرگ‌ترین فراوانی‌های متفاوت مشاهده شده بین شریان‌های زمانی GCA و غیر-GCA شامل پروتئوباکتρία، بیفیدوباکتریوم، پاراسوتریلا و گرانولیکاتلا است. هیچ تفاوت میکروبیومی بین GCA با بیوپسی مثبت و GCA با بیوپسی منفی یافت نشد. این مطالعه نشان داد که در شریان‌های زمانی بیماران GCA نسبت به کنترل‌ها، فراوانی فیلو فیرمیکوت‌ها بیش از حد و پروتئوباکتρία و آکتینوباکتρία کمتر است.



به ویژه، میکروبیوم بیماران GCA با بیوپسی منفی مشابه میکروبیوم بیماران GCA با بیوپسی مثبت بود که نشان‌دهنده شباهت بالقوه‌ای در جریان‌های زمانی بیماران GCA است که در تغییرات هیستوپاتولوژیک منعکس نمی‌شود. همچنین تنوع میکروبیوم در آنوریسم‌های آئورت توراسیک التهابی بیماران با آرتریت آئورت، از جمله بیماران GCA و آرتریت آئورت بالینی ایزوله (CIA)، نسبت به کنترل‌های سالم (HC) کاهش یافته است. به‌طور خاص، فراوانی بیش از حد جنس‌های فاسکولارکتوباکتریوم و روتیا و خانواده Enterobacteriaceae و کاهش جنس محافظ در برابر التهاب در سطوح مخاطی، مانند Corynebacterium و Prevotella، Acinetobacter، Klebsiella، Staphylococcus در گروه آرتریت در مقایسه با HC توصیف شده است.

1. Li JJ, Zhu M, Kashyap PC, Chia N, Tran NH, McWilliams RR, Bekaii-Saab TS, Ma WW. The role of microbiome in pancreatic cancer. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2021 Sep;40:777–89
2. Sexton RE, Uddin MH, Bannoura S, Khan HY, Mzannar Y, Li Y, Aboukameel A, Al-Hallak MN, Al-Share B, Mohamed A, Nagasaka M. Connecting the human microbiome and pancreatic cancer. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2022 Jun;41(2):317–31
3. Yu ZK, Xie RL, You R, Liu YP, Chen XY, Chen MY, Huang PY. The role of the bacterial microbiome in the treatment of cancer. *BMC cancer*. 2021 Dec;21:1–4
4. Mishra V, Mishra Y. Role of Gut Microbiome in Cancer Treatment. *Indian Journal of Microbiology*. 2024 Sep;64(3):1310–25.



تأثیرات میکروبیوم بر توسعه سرطان پانکراس

التهاب یکی از علل اصلی توسعه سرطان پانکراس، به ویژه PDAC، به شمار می‌آید. التهاب مزمن پانکراس که ناشی از پانکراتیت مزمن است، منجر به آسیب‌های آگزوکرین و اندوکرین می‌شود که این امر به چرخه‌ای از نکروز و فیروز منجر می‌گردد که توسط سلول‌های ستاره‌ای پانکراس (PSCs) میانجی‌گری می‌شود. PSCs سلول‌های آگزوکرین هستند که عمدتاً در آکینی‌ها قرار دارند و در ترمیم بافت و ترشح آنزیم‌های گوارشی نقش دارند. نه تنها سلول‌های موجود در پانکراس به سیگنال‌های التهابی حساس هستند، بلکه تغییرات التهابی نیز میکرو محیط تومور را تحت تأثیر قرار می‌دهند، به ویژه فیروبلاست‌های مرتبط با سرطان.

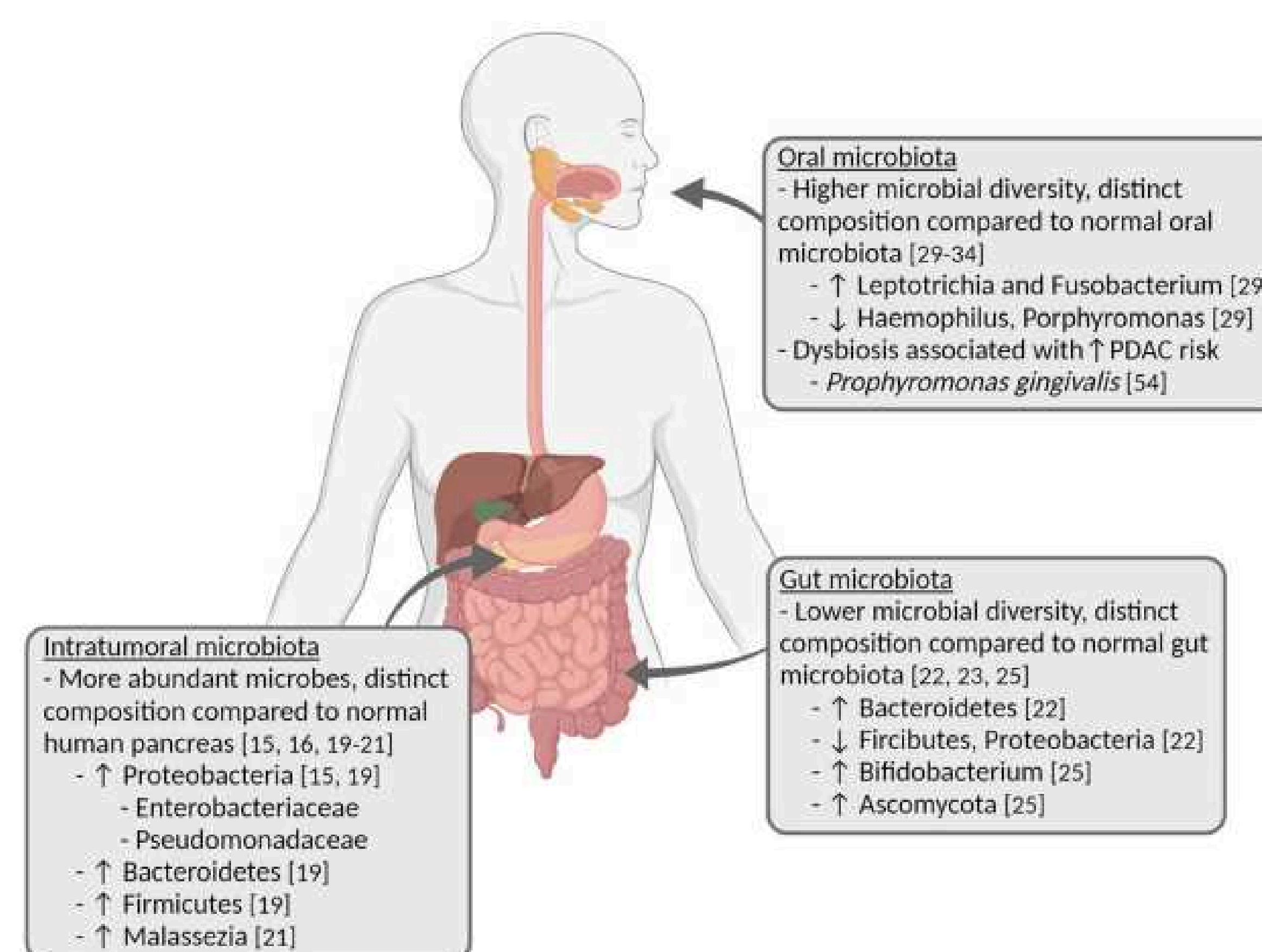
CAFs بخش عمده‌ای از میکرو محیط تومور پانکراس را تشکیل می‌دهند و در ترشح ماتریس خارج سلولی و سایر عوامل التهابی مشارکت دارند. CAFs در واقع PSCs متمایز شده‌ای هستند که به تداوم بیماری و تأثیر بر مقاومت درمانی کمک می‌کنند. این سلول‌ها توانایی ترشح سیگنال‌های التهابی مختلفی مانند اینترلوکین‌ها و سایر عوامل التهابی را دارند.

التهاب می‌تواند تحت تأثیر اختلالات در میکروبیوم روده قرار گیرد. اخیراً مشخص شده است که میکروبیوم سرطان پانکراس باعث سیگنال‌دهی به پاسخ‌های سیستم ایمنی سازگار و ذاتی می‌شود که منجر به سرکوب ایمنی و فرار از سرطان پانکراس می‌گردد. به عنوان مثال، میکروب‌هایی مانند هلیکوباکتریلوری و ویروس هپاتیت B (HBV) در این زمینه مطرح هستند. هلیکوباکتریلوری به عنوان یک کارسینوژن باکتریایی شناخته شده است که توسعه سرطان معده را تشدید می‌کند و شواهدی از وجود آن در بیماران مبتلا به سرطان پانکراس وجود دارد که به شدت مورد بحث است و عمدتاً به یک مکانیزم غیرمستقیم مرتبط با تحریک فرآیندهای التهابی مربوط می‌شود. میکروب‌های باکتریایی می‌توانند از طریق ترشح پروتئین‌های باکتریایی مانند زنجیره‌های لیپوپلی ساکارید (LPS) التهاب را القا کنند که عمدتاً از طریق فعال‌سازی NF- κ B پاسخ‌های ایمنی را تحریک می‌کند. وجود LPS باعث بروز پانکراتیت شدید می‌شود که یک رویداد آغازین برای سرطان پانکراس است و $CD4 + T-$ cell را به ترشح فاکتور نکروز تومور آلفا ($TNF-\alpha$)، اینترلوکین 1 بتا ($IL-1\beta$) و اینترلوکین 8 ($IL-8$) وادار می‌کند.



باکتری‌ها تنها موجودات موجود در میکروبیوم روده نیستند، بلکه ویروس‌ها نیز بخش بزرگی از جمعیت را تشکیل می‌دهند و یک مطالعه اخیر بیش از ۱۰۰,۰۰۰ ویروس را شناسایی کرده است که بسیاری از آن‌ها قبلاً شناسایی یا مطالعه نشده بودند. بسیاری از مطالعات همبستگی را نشان می‌دهند که قرارگیری قبلی در معرض ویروس هپاتیت B (HBV) با توسعه سرطان پانکراس مرتبط است، به دلیل نزدیکی بین پانکراس و کبد. ارتباط عروق خونی و مجاری مشابه این امکان را به HBV می‌دهد که بین این دو ارگان حرکت کند. نشانگر عفونت HBV، آنتی ژن سطحی هپاتیت B، در مایع پانکراس قابل شناسایی است. اگرچه هپاتیت عمدتاً کبد را آلوده می‌کند، اما ارتباط واضحی بین میکروبیوم روده و عفونت HBV وجود دارد که بیماران به طور عمومی با ضایعات مخاطی معده مواجه هستند. در حال حاضر، عفونت‌های هپاتیت تنها عفونت‌های مرتبط با توسعه سرطان پانکراس هستند، اما با توجه به وجود بیش از ۱۰۰,۰۰۰ ویروس در میکروبیوم، نیاز به تحقیقات بیشتری برای شناسایی ارتباط بین این دو وجود دارد.

میکوبیوم، که شامل قارچ‌ها و مخمرها است، نیز به بیماری‌های پانکراس کمک می‌کند. جنس کاندیدا یک جزء قارچی متنوع است که درصد زیادی از میکوبیوم روده را تشکیل می‌دهد. یک گزارش موردی اخیر از یک مرد ۵۶ ساله با نقص ایمنی نشان داد که چندین کیست پانکراس وجود دارد که به عنوان بدخیم در نظر گرفته می‌شدند. پس از بررسی‌های بیشتر، مشخص شد که این کیست‌ها نتیجه عفونت قارچی کاندیدایازیس هستند که شبیه سرطان پانکراس به نظر می‌رسید. شواهد بیشتری نشان می‌دهد که بیماران مبتلا به عفونت کاندیدا که نقص ایمنی دارند، نرخ‌های بالاتری از انواع سرطان‌ها، از جمله سرطان پانکراس، را تجربه می‌کنند.

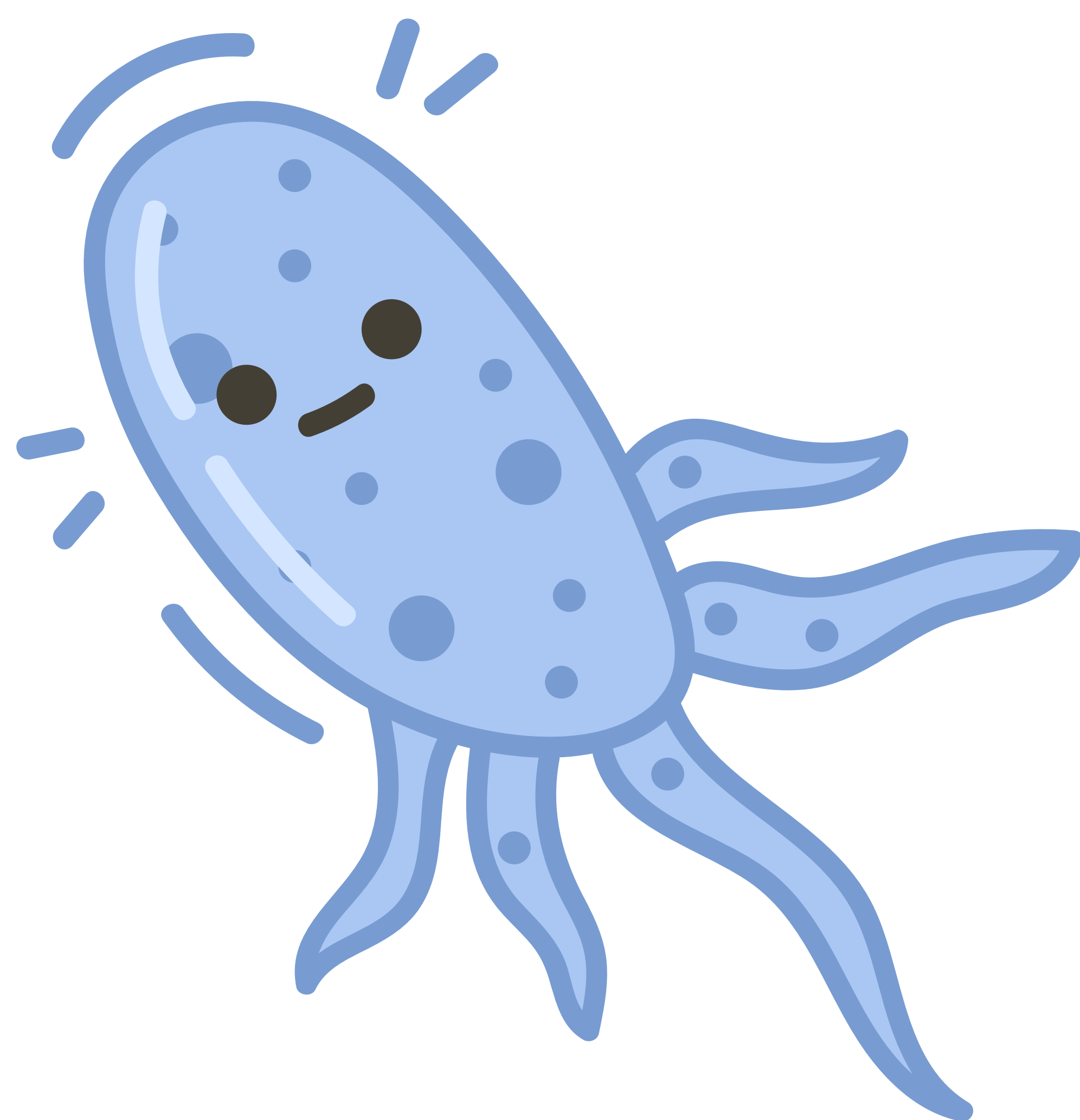


شکل 1 نشان می‌دهد که عدم تعادل میکروبیوم یک عامل کلیدی در ایجاد التهاب، تغییرات متابولیک و پیشرفت سرطان پانکراس است.

بررسی میکروبیوم دهانی در زمینه سرطان پانکراس

میکروبیوم دهانی که در حفره دهان قرار دارد و شامل انواع مختلفی از باکتری‌ها است که در بیماران مبتلا به سرطان پانکراس به طور قابل توجهی تغییر می‌کند. وی و همکارانش در یک تحلیل گذشته‌نگر افزایش باکتری‌های *Streptococcus spp* و *Leptotrichinia spp* را در بیماران مبتلا به سرطان پانکراس گزارش کردند که ممکن است تفاوت‌هایی را بین بزاق افراد سالم و بیماران مبتلا به سرطان پانکراس مشخص کند. این گونه‌ها در بزاق بیماران مبتلا به سرطان پانکراس در آسیا شناسایی شدند. یک مطالعه گذشته‌نگر از بیماران در ایالات متحده نشان داد که وجود باکتری‌های *Porphyromonas gingivitis* و *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* منجر به افزایش نرخ توسعه سرطان پانکراس می‌شود، در حالی که در ارزیابی خاص در جمعیت آمریکایی‌های آفریقایی‌تبار تفاوت معناداری در میکروبیوم‌های دهانی بیماران سالم و مبتلا به سرطان پانکراس مشاهده نشد. با وجود این عدم تفاوت، مشخص شد که زنان آمریکایی آفریقایی‌تبار به دلیل نابرابری‌های اجتماعی-اقتصادی موجود در بسیاری از جوامع خود، در معرض خطر بالاتری برای ابتلا به سرطان پانکراس قرار دارند.

بیماری‌های دهانی، از جمله بیماری پریودنتال، به‌طور قابل توجهی با توسعه سرطان پانکراس در جمعیت سالمندان بالای ۶۵ سال مرتبط شناخته شده‌اند و این ارتباط مستقل از سایر شرایطی مانند دیابت یا پانکراتیت است. بیماری پریودنتال زمانی رخ می‌دهد که بافت‌های پریودنتال به سرعت دچار تخریب شوند که منجر به ایجاد آبسه، عفونت و از دست دادن دندان می‌گردد. بسیاری از باکتری‌های مرتبط با بیماری پریودنتال، باکتری‌های گرم منفی بی‌هوازی هستند، مانند *P. gingivitis* و *T. denticola*. مکانیزم انتقال باکتری‌های دهانی و روده‌ای به پانکراس هنوز در حال بررسی است، اما مشخص شده است که بلعیدن مواد غذایی به‌طور مستقیم از طریق گردش خون پورتال در دستگاه گوارش پایین به پانکراس وارد می‌شود.



بررسی میکروبیوم پوست در زمینه سرطان پانکراس

اگرچه به نظر می‌رسد که میکروبیوم پوست نتواند به توسعه سرطان پانکراس کمک کند، شواهد غیرمستقیم کافی وجود دارد که این دو را به هم مرتبط می‌سازد. پوست معمولاً جمعیت زیادی از باکتری‌های گرم مثبت را داراست، اما توالی‌یابی 16S اخیر نشان داده است که جمعیت کمتری از باکتری‌های گرم منفی، به‌ویژه پروتئوباکتری‌ها، به‌طور خاص وجود دارد. پروتئوباکتری‌ها در بیماران مبتلا به تومورهای PDAC بیشتر از افراد سالم مشاهده شده‌اند. آیکوت و همکارانش دریافتند که تومورهای PDAC غنی از گونه‌های مالا‌سزیا هستند و کاهش قابل توجهی در سایر گونه‌ها مانند کاندیدا و ساکارومایسس وجود دارد. گونه‌های مالا‌سزیا، که یک قارچ تک‌سلولی هستند، به پیشرفت آنکوژنیک از طریق اتصال به لکترین متصل به مانوز (MBL) و فعال‌سازی یک زنجیره مکمل برای فرار از فرآیندهای ایمنی کمک می‌کنند و در بافت‌های سرطانی پانکراس بیش از 3000 برابر بیشتر از بافت‌های پانکراس طبیعی وجود دارند. این گونه قارچ‌ها معمولاً در میکروبیوم پوست، به‌ویژه در پوست سر، یافت می‌شوند و به شوره سر و درماتیت سبورئیک کمک می‌کنند. همچنین گونه‌های پروتئوس نیز در تومورهای سرطان پانکراس به‌طور قابل توجهی افزایش یافته‌اند. گونه‌های پروتئوس در حدود 90 درصد از عفونت‌های پوستی و ادراری وجود دارند، پتانسیل بیماری‌زایی بالایی دارند و با چاقی مرتبط هستند.

بررسی میکروبیوم ریه در زمینه سرطان پانکراس

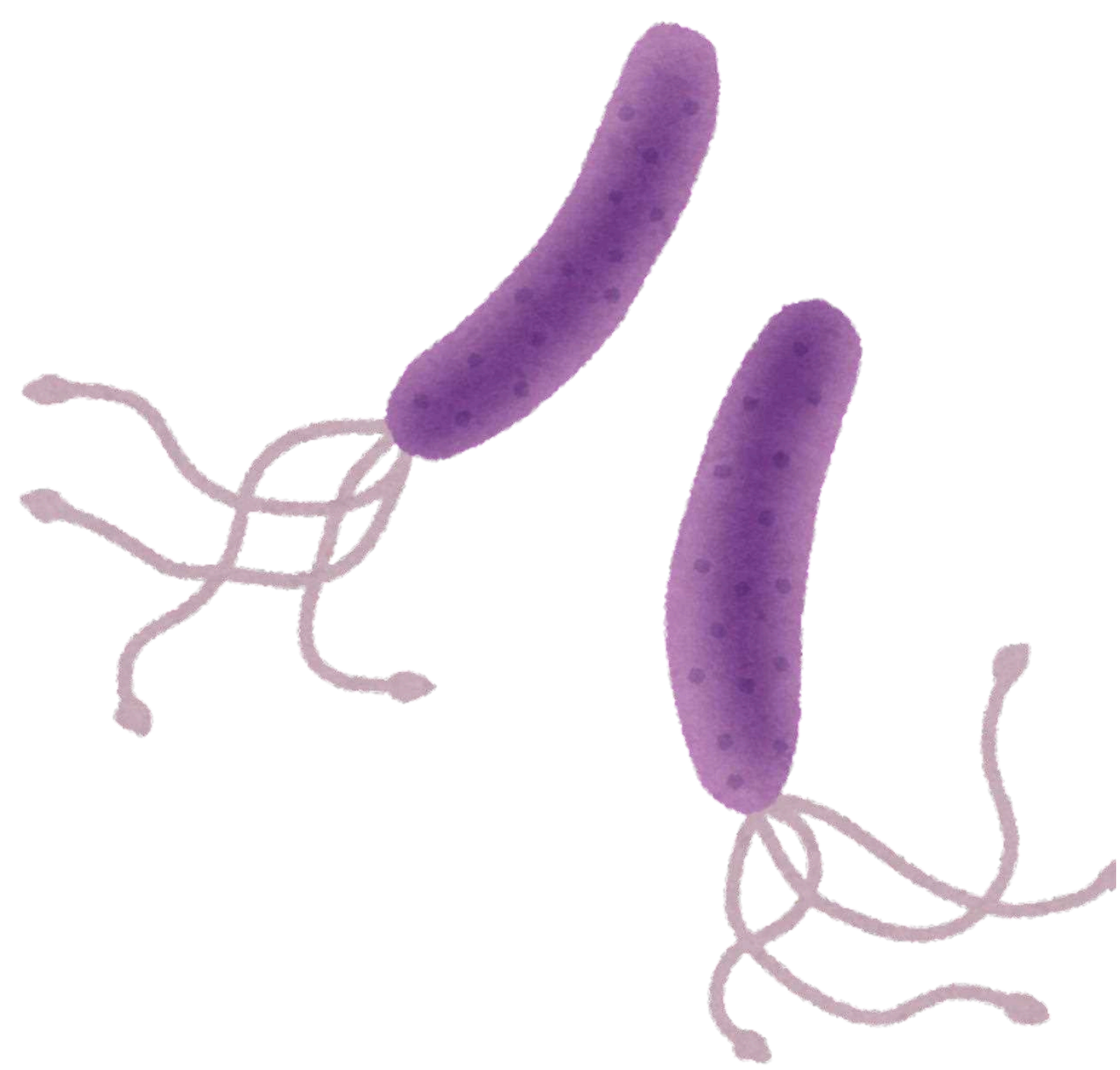
تاکنون هیچ مطالعه‌ای که ارتباط مستقیمی بین میکروبیوم ریه و توسعه سرطان پانکراس را شناسایی کند، انجام نشده است. با این حال، بسیاری از فرآیندهایی که در میکروبیوم ریه رخ می‌دهد، به توسعه سرطان پانکراس کمک می‌کند. به عنوان مثال، فعال‌سازی سیگنال‌دهی اینترلوکین-17 (IL-17) در بیماران مبتلا به آسم و سارکوئیدوز مشاهده شده و با کلونیزاسیون باکتری‌های پاتوژن در ریه‌ها مرتبط است. افزایش بیان IL-17 به پیشرفت متاپلازی آچینار-داکتیل (ADM) و نئوپلازی داخل اپیتلیال پانکراس (PanIN) و همچنین سرطان پانکراس کمک می‌کند، که این امر به دلیل افزایش وضعیت‌های التهابی و فعال‌سازی ژن‌های فیبروز و تولید نیتریک اکسید واکنشی (NO) و گونه‌های اکسیداتیو است. اختلالات در میکروبیوم ریه نه تنها بر توسعه بیماری تأثیر می‌گذارد، بلکه وضعیت عملکرد ریه‌ها به دلیل تروما یا اختلالات میکروبی نیز می‌تواند به توسعه سرطان پانکراس کمک کند. بیماری‌های مختلف ریوی ناشی از کلونیزاسیون باکتریایی یا ویروسی، مانند برونشیت، COVID-19 و یا ذات‌الریه، می‌توانند شرایط هیپوکسی یا هیپوکسمی ایجاد کنند. توسعه سرطان پانکراس معمولاً تحت تأثیر شرایط هیپوکسی قرار دارد، جایی که کمبود عروق، میکرو محیط تومور هیپوکسی را ایجاد می‌کند که مانع نفوذ مناسب داروها می‌شود و منجر به کاهش نرخ پاسخ و بقا می‌شود. به طور خاص، ژن‌های هیپوکسی HIF-1 α نشان داده‌اند که بر توموریزم پانکراس تأثیر می‌گذارند.

اختلال در میکروبیوم روده و تأثیر آن بر اثربخشی درمان‌های سرطان

اختلالات میکروبیوم به انواع مختلفی از بیماری‌های سیستمیک، از جمله کولیت اولسراتیو و بیماری‌های التهابی روده مرتبط شده‌اند. به طور معمول، پانکراس یک مکان ایمنی است که در آن نفوذ ایمنی وجود ندارد، مگر در موارد حاد پانکراتیت یا پانکراتیت خودایمنی. در مورد سرطان پانکراس، این یک وضعیت منحصر به فرد است که در آن اختلالات در میکروبیوم انسانی می‌توانند فرآیندهای ایمنی، مانند التهاب، را تحریک کرده و منجر به توسعه بیماری شوند. در ادامه، شواهدی را ارائه خواهیم داد که این دو رویداد نامطلوب را مرتبط می‌سازد و نشان می‌دهد که چگونه وجود یک میکروبیوم روده نامتعادل می‌تواند اثربخشی درمان‌های بالینی رایج را تغییر دهد.

➤ میکروبیوم روده: اختلالات متابولیک

عدم تعادل در میکروبیوم روده می‌تواند فرآیندهای متابولیکی طبیعی را که با توسعه سرطان مرتبط هستند، تغییر دهد. این تغییرات ممکن است با تکثیر سریع جنس باکتری‌ها نسبت به فرمیکوت‌ها رخ دهد. جنس باکتری‌ها شامل گونه‌های باکتری گرم منفی بزرگ و متنوعی است که به طور معمول در تجزیه کربوهیدرات‌های پیچیده کمک می‌کنند، در حالی که فرمیکوت‌ها باکتری‌های گرم مثبت هستند که در جذب انرژی نقش دارند. نسبت فرمیکوت‌ها به باکتری‌ها (۱۲ به ۲۶۰) به عنوان عاملی در کاهش چاقی و دیابت نوع ۲ در نظر گرفته می‌شود و تغییر در این نسبت می‌تواند به عواقب فیزیولوژیکی منجر شود. تأثیر میکروب‌های مضر روده یا اختلالات میکروبیوم شامل ضخیم شدن لایه مخاطی است که توسط این میکروارگانیسم‌ها ترشح می‌شود، ترشح متابولیت‌های باکتریایی که دفاع‌های میزبان را تضعیف می‌کند و به تداوم این وضعیت کمک می‌کند و همچنین تغییر شکل متابولیت‌های باکتریایی را شامل می‌شود. متابولیت‌های مضر شامل ترشح اسیدهای صفراوی، آمینو اسیدهای پیچیده، تریمتیل‌آمین N-اکسید و مشتقات ایندول است که منجر به اختلالات متابولیکی مانند دیابت نوع ۲ می‌شود. دیابت نوع ۲ یک بیماری متابولیکی شایع است که گاهی با تشخیص سرطان پانکراس همراه است. آمار نشان می‌دهد که حدود ۸۰٪ از بیماران جدید مبتلا به سرطان پانکراس در زمان تشخیص دچار اختلال متابولیکی، چه هیپرگلیسمیو چه دیابت، بوده‌اند و دیابت جدید با خطرات بالاتری از سرطان پانکراس مرتبط است و این خطر در طول پیشرفت بیماری کاهش می‌یابد.



یک مطالعه مورد-شاهد اخیر در ایتالیا نشان داده است که رابطه‌ای بین سندرم متابولیک و توسعه سرطان پانکراس وجود دارد. سندرم متابولیک به عنوان وجود سه وضعیت متابولیکی شامل دیابت، فشار خون بالا، هایپرلیپیدمی و یا چاقی تعریف می‌شود. این مطالعه نشان داد که همبستگی مثبتی بین سندرم متابولیک و خطر سرطان پانکراس وجود دارد.

ترشح متابولیت‌ها از میکروبیوم روده نشان داده است که خطر ابتلا به سرطان پانکراس را افزایش می‌دهد. هوانگ و همکارانش دریافتند که TMAO، یک متابولیت کلاسی از کولین که از میکروبیوم روده ترشح می‌شود، با توسعه سرطان پانکراس ارتباط مثبت دارد. در حالی که گروه‌های دیگر نشان داده‌اند که در پاسخ به دئوکسی کولات (DCA)، بدن سیگنال‌های التهابی مانند سیکلواکسیژناز، COX2 و پروستاگلاندین E2 (PGE2) تولید می‌کند.

باکتری‌های روده می‌توانند در مقاومت به شیمی‌درمانی‌های رایج نقش داشته باشند. به عنوان مثال، اختلالات در روده با افزایش باکتری‌های پاتوژنیک مانند اشریشیا، شیگلا و انتروباکتر، تأثیر قابل توجهی بر کارایی ترکیبات آنتی‌متابولیت مانند ۵-فلوروراسیل (FU-5) داشته‌اند. حساسیت به جمسیتابین، یک عامل شیمی‌درمانی آنتی‌متابولیت که در سرطان پانکراس استفاده می‌شود، می‌تواند تحت تأثیر وجود باکتری‌های درون توموری مانند کلاس گاما پروتوباکتريا، کلبسیلا پنومونیه، تغییر کند. در یک مدل موش، پانبیانکو و همکارانش پیشنهاد کرده‌اند که درمان با جمسیتابین باعث کاهش ترکیب‌های فیرمیکوت‌ها و باکترئیدها و افزایش فیلوم‌های پروتوباکتريا و ورومیکروبی‌ها می‌شود که منجر به افزایش باکتری‌های تولیدکننده التهاب و کاهش متابولیت‌های پورین مانند زانتین می‌گردد. میکروب‌های بی‌فیدوباکتريوم و لاکتوباسیلوس خواص ضدسرطانی را از خود نشان داده‌اند، زیرا قادر به القای آپوپتوز و مهار چرخه سلولی هستند که منجر به مرگ سلول‌های سرطانی می‌شود و شیمی‌درمانی‌های آنتی‌متابولیت مانند متوترکسات نیز پس از درمان، ترکیبی فیدوباکتريوم و لاکتوباسیلوس را کاهش داده‌اند.

اختلالات متابولیک ناشی از تغییرات در میکروبیوم روده به وضوح منجر به فرآیندهای التهابی می‌شود که در توسعه سرطان پانکراس نقش دارند. تحقیقات بیشتری لازم است تا مداخلاتی شناسایی شوند که میکروبیوم روده را به عنوان ابزاری برای درمان این بیماری مورد استفاده قرار دهند.



استفاده از میکروبیوم به عنوان یک روش پیشگیرانه یا درمانی برای سرطان پانکراس پیوند مدفوع یک روش برای درمان میکروبیوم مختل شده است که در آن مدفوع از یک اهداکننده سالم به یک گیرنده منتقل می‌شود. در مورد سرطان پانکراس، مطالعاتی به بررسی مزایای درمانی این روش اختصاص یافته و یک آزمایش بالینی فاز I در حال انجام است. دلیل اصلی استفاده از این نوع درمان به این واقعیت برمی‌گردد که (1) باکتری‌هایی در تومور پانکراس وجود دارند، مانند *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*، *Porphyromonas gingivalis* و (2) *Fusobacterium* افراد سالم نشان داده‌اند که ترکیب گونه‌های باکتریایی در میکروبیوم‌های گوارشی آن‌ها متفاوت است و به نظر می‌رسد که این ترکیب باکتری‌های مضر را سرکوب می‌کند و (3) سرکوب این باکتری‌های مرتبط با سرطان پانکراس می‌تواند منجر به معکوس شدن ویژگی‌های ترویج‌دهنده سرطان مانند فرار از سیستم ایمنی و حساسیت به ایمن درمانی شود و همچنین ویژگی‌های متاستاتیک و تهاجمی را کاهش دهد. اگرچه پیوند مدفوع به عنوان یک استراتژی امیدوارکننده برای درمان سرطان پانکراس به نظر می‌رسد، اما نیاز به کار بیشتری برای شناسایی دقیق پروفایل میکروبیوم یک اهداکننده سالم و همچنین شناسایی و توصیف باکتری‌های نادر موجود در میکروبیوم اهداکننده وجود دارد. گزارشی اخیر نشان داد که یک مرگ ناشی از پیوند مدفوع به دلیل وجود باکتری‌های مقاوم به دارو در نمونه رخ داده است. اگرچه این باکتری‌های مقاوم به دارو به اهداکننده آسیب نرسانده بودند، اما پیوند آن‌ها به یک فرد دارای نقص ایمنی مضر بود. پروبیوتیک‌ها باکتری‌ها و مخمرهایی هستند که در غذاهای تخمیری مانند ماست و پنیر یا به صورت قرص یافت می‌شوند. باکتری‌های زنده موجود در پروبیوتیک‌ها معمولاً به جنس لاکتوباسیلوس تعلق دارند.



گونه‌های لاکتوباسیلوس به عنوان "باکتری‌های خوب" شناخته می‌شوند و به صورت گرم مثبت و بی‌هوازی طبقه‌بندی می‌شوند که کربوهیدرات‌ها را متابولیزه کرده و با باکتری‌های مضرتر در روده رقابت می‌کنند. چن و همکارانش دریافتند که پروبیوتیک لاکتوباسیلوس با جمسیتابین در یک مدل سرطان پانکراس درون‌زادی هم‌افزایی دارد، در حالی که کونی‌شی و همکارانش نشان دادند که آسپرژیلوس اوریزا دارای خواص ضد توموری از طریق تغییر سیگنال‌دهی MAPK/ERK است. همچنین، ترکیب فریکروم، که یک مولکول آهنی است و در پروبیوتیک‌ها یافت می‌شود، تأثیر مهاری بر سرطان پانکراس دارد و در سلول‌های مقاوم به FU-5 مؤثر نشان داده شده است. پروبیوتیک‌ها علاوه بر توانایی خود در افزایش مرگ سلول‌های سرطانی پانکراس، اثر پیشگیرانه‌ای نیز در برابر این نوع سرطان دارند. مطالعات نشان داده‌اند که رژیم غذایی غنی از پروبیوتیک‌ها می‌تواند التهاب را کاهش دهد، که منجر به پانکراتیت می‌شود و در برخی موارد می‌تواند باعث سرطان پانکراس گردد.

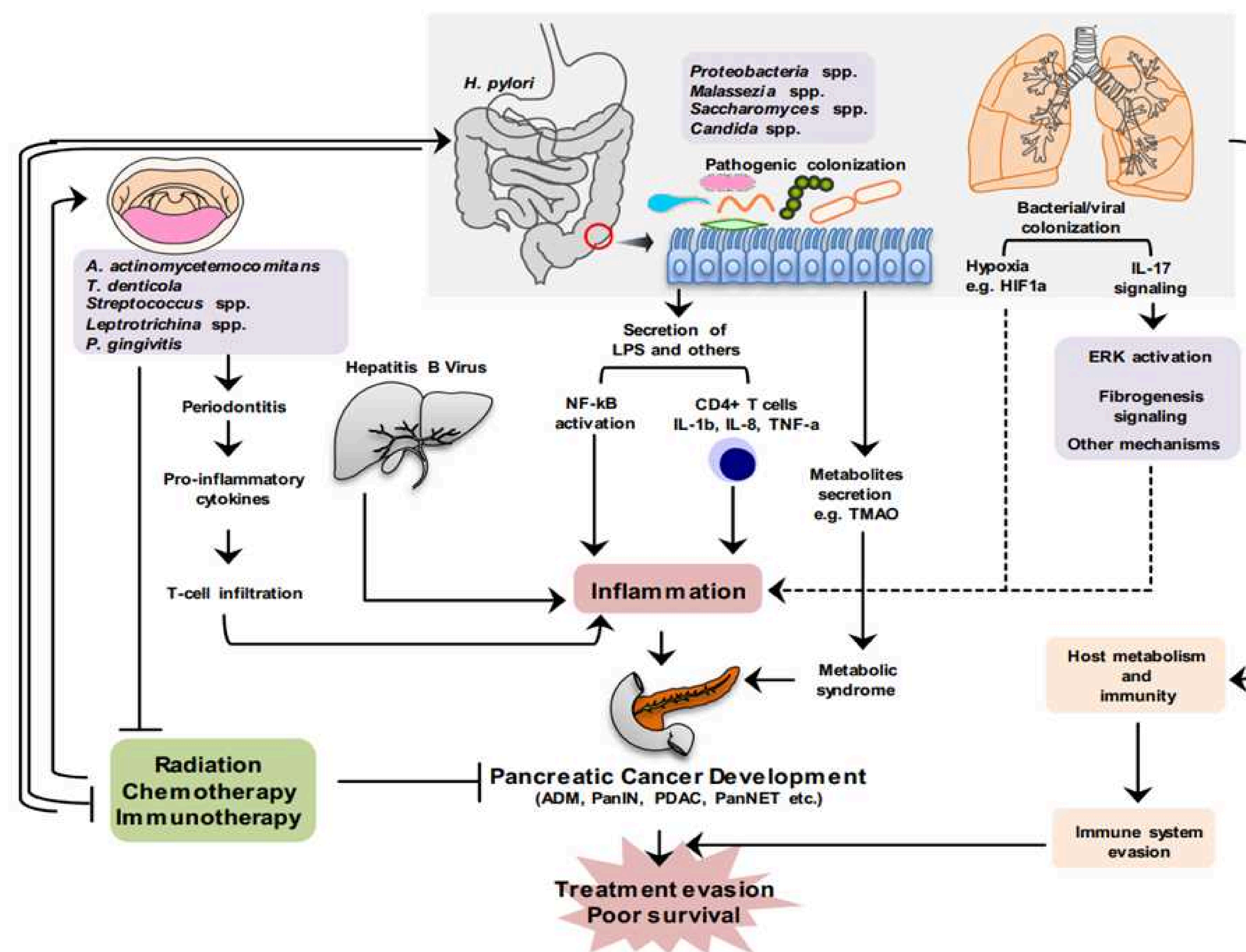


Fig. 1 Overall Scheme of the Human Microbiome in Relation to Pancreatic Cancer

شکل 2 نشان می‌دهد که تنظیم میکروبیوم‌ها می‌تواند به عنوان یک رویکرد نوین برای پیشگیری، تشخیص زودهنگام و افزایش اثربخشی درمان‌ها عمل کند. به عبارت دیگر، درک بهتر از رابطه بین میکروبیوم‌ها و سرطان پانکراس می‌تواند به کشف راهکارهای درمانی نوآورانه منجر شود.

نتیجه‌گیری

سرطان پانکراس یک بیماری بسیار تهاجمی و کشنده است. برخی از مکانیسم‌های پاتوژنیسته شناسایی شده‌اند که شامل ارتباط با شرایط بهداشتی دیگر، مانند دیابت نوع ۲ و پانکراتیت می‌باشد، اما در حال حاضر درک روشنی از چگونگی غربالگری این بیماری در مراحل اولیه برای جلوگیری از پیشرفت و یا توسعه آن وجود ندارد. مطالعاتی است که نشان‌دهنده ارتباط بین میکروبیوم مختل شده انسان و توسعه سرطان پانکراس است، به‌ویژه در ارتباط با نسبت باکتری‌ها به فرمیکوت‌ها. اگرچه روده به عنوان یکی از بهترین مناطق مطالعه شده میکروبیوم شناخته می‌شود، شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد میکروبیوم‌های دیگر (ریه، پوست، حفره دهان) در بدن نیز در توسعه سرطان پانکراس نقش دارند و می‌توانند تأثیرات درمان‌های مورد استفاده برای درمان سرطان را تقویت یا مهار کنند. در سال‌های اخیر، همچنین ارتباطی بین سلامت نامناسب دهان و توسعه سرطان پانکراس به دلیل پاتوژنیسته و تهاجم میکروب‌های خاص دهانی، مانند *P. gingivalis*، مشاهده شده است. درک تأثیرات میکروبیوم روده برای پیشرفت در تحقیقات سرطان پانکراس حیاتی است. علاوه بر این، درک روش‌های استفاده از این دانش به عنوان یک پیشگیری نیز به همان اندازه حیاتی است و گامی به سوی کاهش خطرات مرتبط با سرطان پانکراس است که می‌تواند در زندگی روزمره یافت شود.

1. Li JJ, Zhu M, Kashyap PC, Chia N, Tran NH, McWilliams RR, Bekaii-Saab TS, Ma WW. The role of microbiome in pancreatic cancer. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2021 Sep;40:777-89
2. Sexton RE, Uddin MH, Bannoura S, Khan HY, Mzannar Y, Li Y, Aboukameel A, Al-Hallak MN, Al-Share B, Mohamed A, Nagasaka M. Connecting the human microbiome and pancreatic cancer. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2022 Jun;41(2):317-31
3. Yu ZK, Xie RL, You R, Liu YP, Chen XY, Chen MY, Huang PY. The role of the bacterial microbiome in the treatment of cancer. *BMC cancer*. 2021 Dec;21:1-4
4. Mishra V, Mishra Y. Role of Gut Microbiome in Cancer Treatment. *Indian Journal of Microbiology*. 2024 Sep;64(3):1310-25

پاپیلوما ویروس

1. مقدمه:

ویروس‌های پاپیلوما‌ی انسانی (HPV) گروهی از ویروس‌ها هستند که می‌توانند پوست و غشاهای مخاطی قسمت‌های مختلف بدن، از جمله دهانه رحم، را آلوده کنند. این ویروس یکی از شایع‌ترین عفونت‌های مقاربتی در سراسر جهان است. از میان حدود ۲۰۰ نوع HPV، انواع پرخطر (hrHPV) و کم‌خطر (lrHPV) در ایجاد ضایعات سرطانی شناسایی شده‌اند.

در حال حاضر، ۱۴ نوع HPV پرخطر شامل انواع ۱۶، ۱۸، ۳۱، ۳۳، ۳۵، ۳۹، ۴۵، ۵۱، ۵۲، ۵۶، ۵۸، ۵۹، ۶۶ و ۶۸ به‌طور مستقیم با ایجاد سرطان مرتبط دانسته شده‌اند. عفونت پایدار با این انواع ویروس می‌تواند منجر به سرطان دهانه رحم، مقعد، واژن، آلت تناسلی و گلو شود. HPV-۳۳، HPV-۳۱، HPV-۱۸، HPV-۱۶ و HPV-۵۸ بیشترین شیوع را در سلول‌های سرطانی دهانه رحم دارند و بیش از ۷۰ درصد موارد سرطان دهانه رحم را شامل می‌شوند.

از سوی دیگر، انواع کم‌خطر HPV شامل HPV-۶، HPV-۱۱، HPV-۴۰، HPV-۷۲، HPV-۶۱، HPV-۵۴، HPV-۴۴، HPV-۴۳، HPV-۴۲ و HPV-۸۲ باعث ایجاد ضایعات خوش‌خیم مانند زگیل‌های تناسلی و پاپیلوماتوز عودکننده حنجره می‌شوند. HPV عمدتاً از طریق تماس جنسی منتقل می‌شود و عواملی مانند داشتن شرکای جنسی متعدد، شروع فعالیت جنسی در سن پایین و ضعف سیستم ایمنی خطر ابتلا را افزایش می‌دهند.

بیشتر عفونت‌های HPV بدون علامت و گذرا هستند، اما در برخی موارد، اگر بدن نتواند ویروس را به‌طور طبیعی دفع کند، ممکن است بیماری‌های جدی یا تهدیدکننده حیات مانند سرطان دهانه رحم ایجاد شوند. در اکثر موارد، بدن به‌طور طبیعی این ویروس را از بین می‌برد، اما عفونت پایدار (یعنی عفونتی که بیش از ۲۴ ماه ادامه یابد) می‌تواند طی سال‌های آینده باعث ایجاد سرطان شود.



۲. عفونت HPV و سرطان دهانه رحم

سرطان دهانه رحم یک مشکل مهم بهداشت جهانی محسوب می‌شود و بار بیماری آن به‌ویژه در کشورهای کم‌درآمد و با درآمد متوسط بالا است. سرطان دهانه رحم چهارمین سرطان شایع در زنان در سراسر جهان است. سالانه حدود ۶۰۴,۰۰۰ زن به این بیماری مبتلا می‌شوند که حدود ۶۰ درصد از آن‌ها جان خود را از دست می‌دهند. اوج بروز این بیماری بین ۵۰ تا ۶۰ سالگی است.

ویروس‌های HPV تمایل زیادی به آلوده کردن سلول‌های اپیتلیال مخاطی و پوست دارند. چرخه تکثیر این ویروس‌ها مستلزم حضور پروتئین‌های انکوژنیک ویروسی E6 و E7 است که محیط مناسبی را برای تکثیر DNA ویروس در لایه‌های میانی اپیتلیوم فراهم می‌کنند. در صورت ادغام ژنوم HPV در ژن E2، که تنظیم‌کننده بیان پروتئین‌های E6 و E7 است، کنترل این پروتئین‌ها از بین می‌رود و فعالیت بیش از حد آن‌ها منجر به تغییرات نئوپلاستیک سلولی می‌شود.

این تغییرات شامل اختلال در چرخه سلولی، افزایش تقسیم سلولی، مهار آپوپتوز (مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلولی) و تجمع آسیب‌های ژنتیکی به دلیل ترمیم ناکارآمد DNA است که در نهایت منجر به ایجاد سرطان می‌شود.

برای پیشگیری از سرطان دهانه رحم و عوارض ناشی از آن، انجام آزمایش‌های غربالگری مانند تست پاپ‌اسمیر و آزمایش HPV بسیار ضروری است. همچنین، واکسیناسیون HPV یک اقدام پیشگیرانه بسیار مؤثر در برابر عفونت HPV و بیماری‌های مرتبط با آن، از جمله سرطان دهانه رحم، محسوب می‌شود.

۳. ارتباط بین میکروبیوتای واژن و دهانه رحم با عفونت HPV

تحقیقات نشان داده‌اند که ترکیب میکروبیوتای قسمت‌های مختلف دستگاه تناسلی زنان ممکن است مشابهت‌هایی داشته باشد، اما در عین حال، تفاوت‌هایی نیز در این نواحی مشاهده می‌شود. این تفاوت‌ها از واژن به دهانه رحم، آندومتر، لوله‌های فالوپ و مایع صفاقی تغییر می‌کنند.

میکروبیوتای واژن (VM)، میکروبیوتای دهانه رحم (CM) و میکروبیوتای سرویکوواژینال (CVM) شامل مجموعه‌ای از میکروارگانیسم‌ها از جمله باکتری‌ها، ویروس‌ها و قارچ‌ها هستند که در واژن و دهانه رحم زندگی می‌کنند. عوامل مختلفی مانند تغییرات هورمونی، فعالیت جنسی، رعایت بهداشت و مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها و داروهای ضدبارداری می‌توانند ترکیب این میکروبیوتا را تحت تأثیر قرار دهند.

در بیشتر افراد، میکروبیوتای سرویکوواژینال عمدتاً از گونه‌های لاکتوباسیلوس تشکیل شده است که با تولید اسید لاکتیک به حفظ pH اسیدی محیط واژن کمک کرده و مانع از رشد بیش‌ازحد باکتری‌های بیماری‌زا می‌شوند. گونه‌های رایج لاکتوباسیلوس در این محیط شامل *L. iners*، *L. crispatus*، *L. gasseri*، *L. jensenii*، *L. acidophilus* هستند.

تحقیقات اخیر نشان داده‌اند که کاهش لاکتوباسیلوس و افزایش رشد باکتری‌هایی مانند *Gardnerella vaginalis* ممکن است خطر پایداری HPV و پیشرفت دیسپلازی دهانه رحم را افزایش دهد. همچنین، برخی از باکتری‌ها ممکن است پاسخ ایمنی موضعی به عفونت HPV را تحت تأثیر قرار دهند.

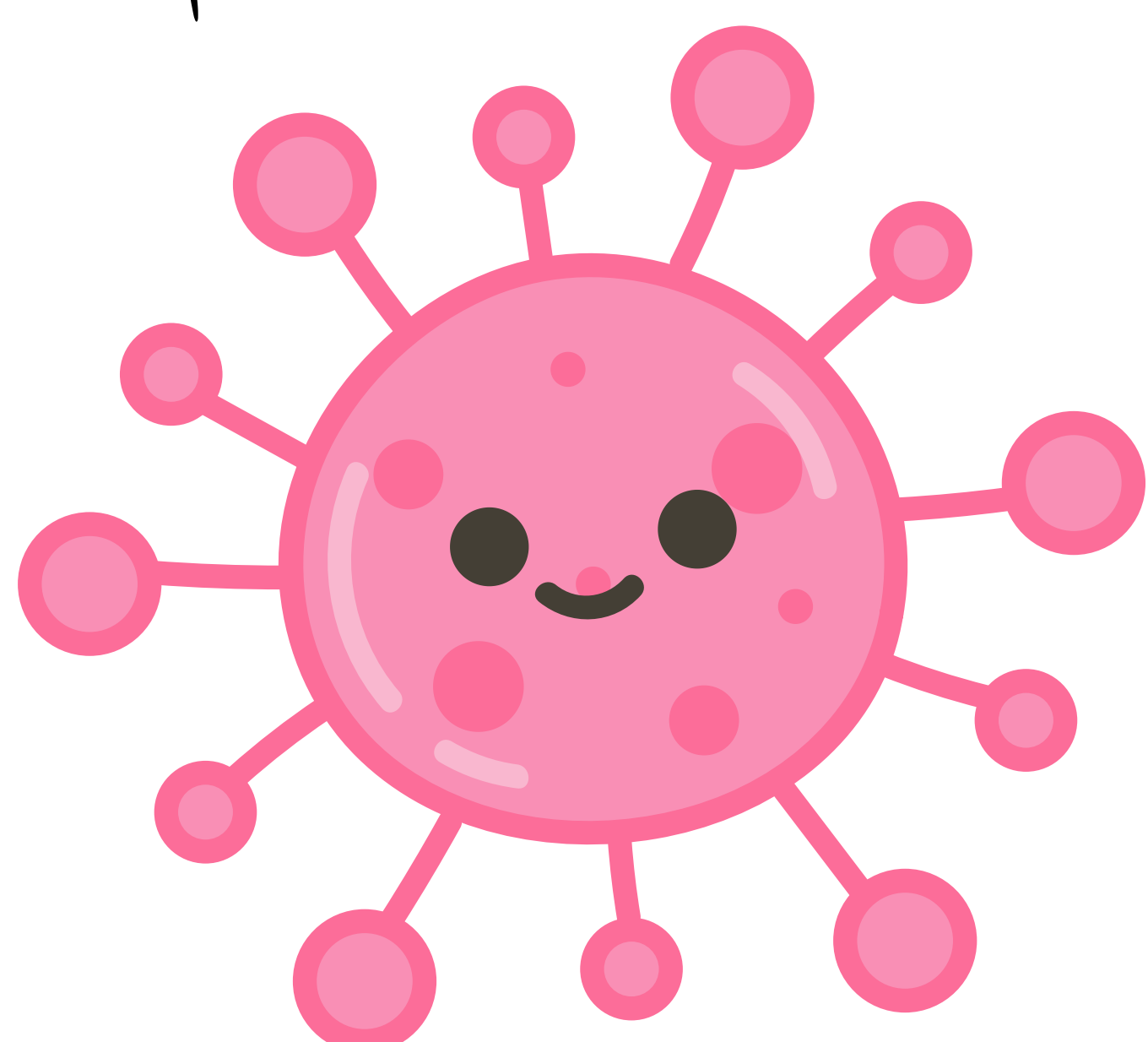
۴. تأثیر میکروبیوتا بر پیشرفت سرطان دهانه رحم: پاسخ‌های ایمنی و چشم‌اندازهای درمانی تحلیل جامع میکروبیوتای دستگاه گوارش (GI) به درک بهتر تأثیر میکروبیوم انسانی بر سلامت کلی بدن کمک کرده است. عملکردهای مرتبط با میکروبیوم روده شامل توسعه سیستم ایمنی، هضم، متابولیسم چربی‌ها، حفظ هموستاز اپیتلیال و تنظیم اعصاب گوارشی است.

در زنان سالم، هم میکروبیوم روده و هم میکروبیوم واژن توسط یک سیستم سد چند لایه محافظت می‌شوند که شامل لایه موکوسی، ترشحات ایمنی و اپیتلیوم سالم با اتصال محکم بین سلول‌ها است. اختلال در این سد می‌تواند منجر به انتقال باکتری‌های بیماری‌زا از طریق اپیتلیوم روده و واژن شده و باعث التهاب مزمن و در نهایت بیماری‌هایی از جمله سرطان شود. برعکس، سرطان‌های دستگاه گوارش و تناسلی می‌توانند باعث التهاب شوند که منجر به دیسبیوز (عدم تعادل میکروبی) شده و یک چرخه معیوب ایجاد کند که ممکن است به پیشرفت بیماری کمک کند.

مطالعه‌ای توسط Wang et al نشان داد که در بیماران مبتلا به سرطان دهانه رحم، تغییرات قابل توجهی در تنوع و ترکیب میکروبیوتای روده مشاهده می‌شود.

در این مطالعه، هفت جنس باکتری شامل *Escherichia-Shigella*، *Roseburia*، *Pseudomonas*، *Lachnoclostridium*، *Lachnospiraceae* UCG-004، *Dorea* و *Succinivibrio* تفاوت‌های معنی‌داری در میزان فراوانی خود بین بیماران مبتلا به سرطان دهانه رحم و گروه‌های کنترل داشتند. علاوه بر این، مشخصه‌هایی از میکروبیوم شناسایی شد که نشان می‌دهد باکتری‌های متعلق به شاخه *Proteobacteria* ممکن است به عنوان یک نشانگر زیستی (بیومارکر) برای سرطان دهانه رحم در نظر گرفته شوند.

همچنین، مطالعه‌ای توسط Sims et al نشان داد که تنوع میکروبی در بیماران مبتلا به سرطان دهانه رحم به طور قابل توجهی بیشتر از افراد سالم است و این ارتباط در زنان مسن‌تر (بالای ۵۰ سال) بارزتر بود. علاوه بر این، باکتری‌هایی مانند *Prevotella*، *Porphyromonas* و *Dialister* در بیماران مبتلا به سرطان دهانه رحم افزایش یافته بودند، در حالی که *Bacteroides*، *Alistipes* و اعضای خانواده *Lachnospiraceae* در زنان سالم بیشتر دیده شدند.



محققان نشان داده‌اند که محیط‌های غنی از Prevotella می‌توانند از طریق گیرنده TLR2 سلول‌های دندریتیک را تحریک کرده و باعث ترشح سایتوکاین‌هایی مانند IL-6، IL-1 β و IL-23 شوند. این امر منجر به تولید IL-17 توسط سلول‌های Th17 شده و در نهایت باعث فعال‌سازی نوتروفیل‌ها می‌شود. چنین تغییراتی در مسیرهای ایمنی ممکن است با خطر بروز سرطان دهانه رحم مرتبط باشد.

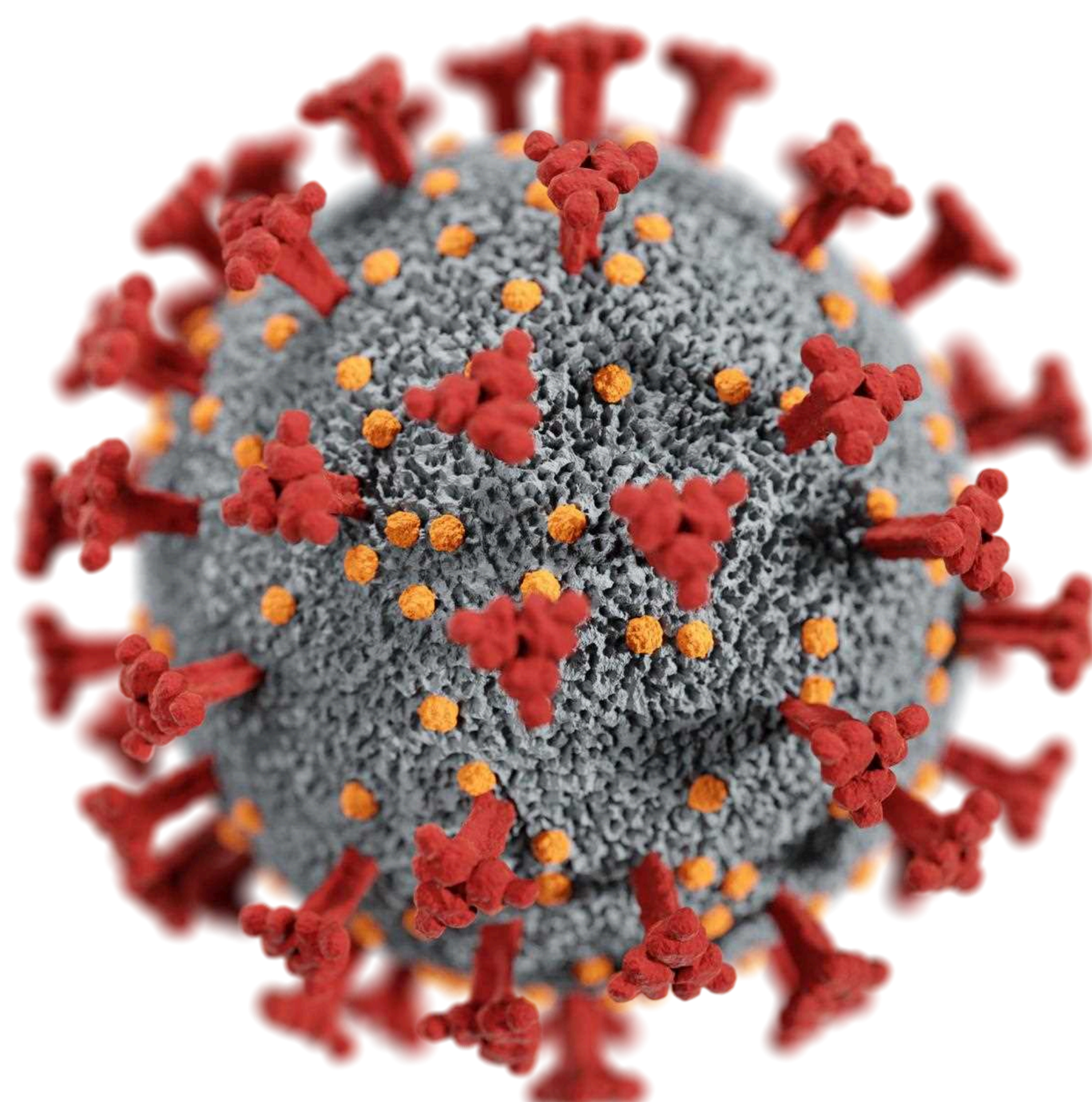
علاوه بر این، یک مطالعه دیگر توسط Sims et al. نشان داد که ترکیب میکروبیوتای روده ممکن است با پاسخ بیماران مبتلا به سرطان دهانه رحم به درمان‌های شیمیایی و پرتودرمانی مرتبط باشد. آن‌ها دریافتند که در بیماران مبتلا به سرطان دهانه رحم که طول عمر بیشتری داشتند، باکتری‌های Enterobacteriaceae، Escherichia-Shigella و Enterobacteriales غالب بودند، درحالی‌که بیماران که بقای کوتاه‌مدت داشتند، دارای غلبه Porphyromonadaceae، Porphyromonas و Dialister بودند.

۵. استفاده از پروبیوتیک‌ها و پری‌بیوتیک‌ها در پیشگیری از سرطان دهانه رحم مرتبط با HPV

در سال‌های اخیر، علاقه زیادی به استفاده از مکمل‌های غذایی مانند پری‌بیوتیک‌ها و پروبیوتیک‌ها برای حفظ سلامت بدن، از جمله سلامت دستگاه تناسلی زنان، ایجاد شده است. مطالعات نشان داده‌اند که مصرف پروبیوتیک‌ها و پری‌بیوتیک‌ها می‌تواند نقش مهمی در کاهش خطر سرطان دهانه رحم ناشی از HPV ایفا کند.

پروبیوتیک‌ها در عملکردهای مختلف سیستم گوارشی نقش دارند، از جمله کمک به هضم و متابولیسم، حمایت از سیستم ایمنی مخاطی، مقابله با عوامل بیماری‌زا و تسهیل ارتباط بین مغز و روده از طریق چسبندگی به دیواره روده. همچنین، پروبیوتیک‌ها باعث تقویت پاسخ‌های ایمنی بدن شده و از تکثیر سلول‌های ایمنی تک‌هسته‌ای جلوگیری می‌کنند.

مطالعات نشان داده‌اند که استفاده از پری‌بیوتیک‌ها و پروبیوتیک‌ها می‌تواند نرخ پاکسازی HPV را افزایش دهد، باعث بهبود ناهنجاری‌های سیتولوژیکی و کولپوسکوپی شود و نتایج هیستولوژیکی را بهبود بخشد. این یافته‌ها نشان می‌دهند که چنین ترکیباتی ممکن است به عنوان یک روش کمکی برای مقابله با ضایعات دهانه رحم مرتبط با HPV مفید باشند.



۶. ارتباط بین متابولیت‌های دهانه رحم و عفونت HPV

جالب است بدانید که نه تنها میکروبیوتای دهانه رحم، بلکه متابولیت‌های موجود در این ناحیه نیز ممکن است پیش‌بینی‌کننده پیشرفت عفونت HPV باشند.

در یک مطالعه، از روش غربالگری سریع متابولیت‌ها با استفاده از طیف‌سنجی جرمی برای تمایز نمونه‌های سلولی دهانه رحم با تغییرات پیش‌سرطانی در مراحل اولیه استفاده شد. این روش توانست به‌طور مؤثر نمونه‌هایی را که HPV آن‌ها پاک شده یا پایدار مانده بود، شناسایی کند.

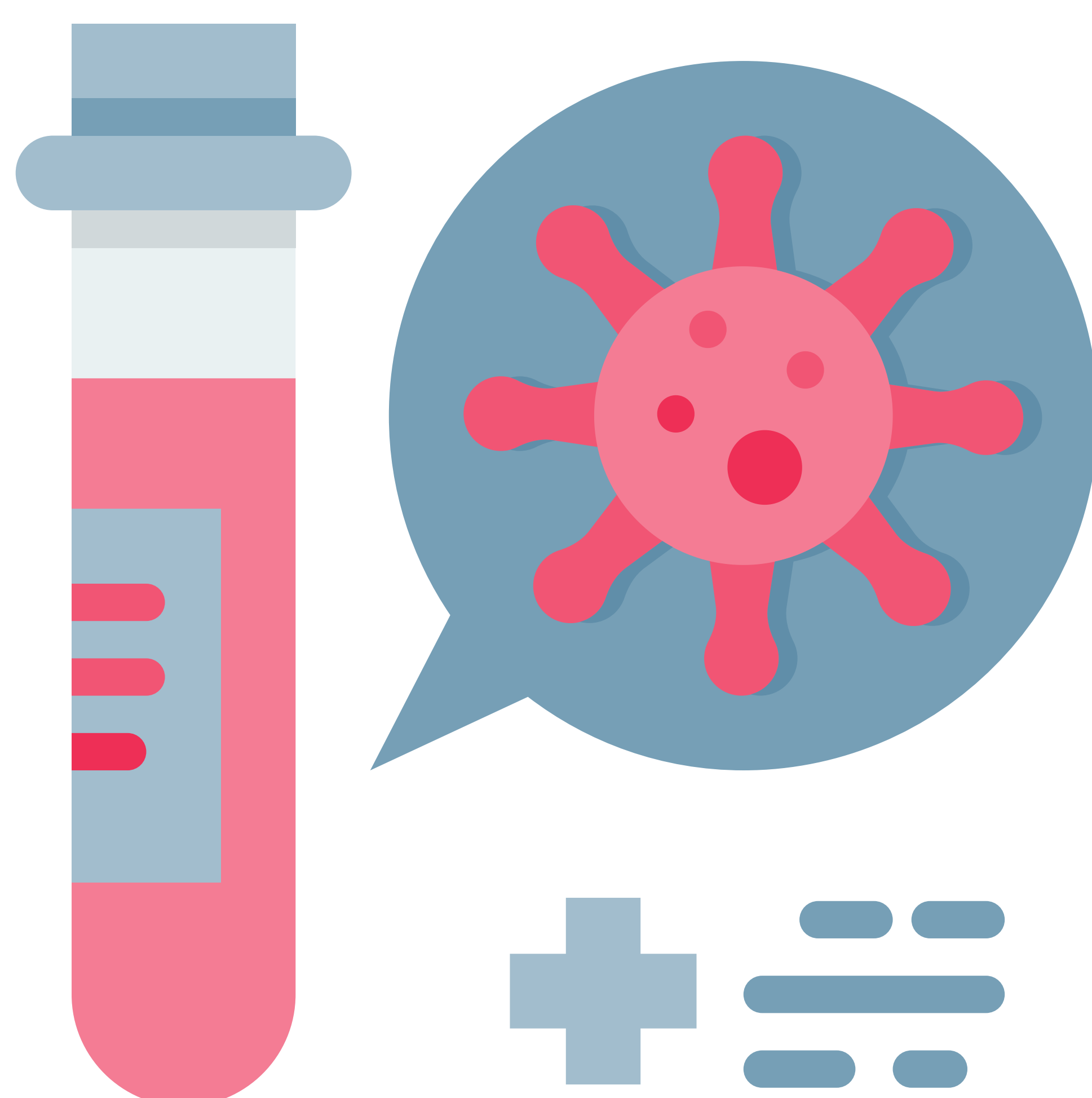
همچنین، مطالعه‌ای توسط Pappa et al. نشان داد که خطوط سلولی مختلف دهانه رحم دارای پروفایل‌های متابولیکی متفاوتی هستند. سلول‌های آلوده به HPV دارای ویژگی‌هایی مشابه اثر واربورگ بودند که نشان‌دهنده متابولیسم تغییر یافته سلولی در سرطان است.

علاوه بر این، مطالعه‌ای توسط Porcari et al. با استفاده از طیف‌سنجی جرمی نشان داد که ترکیبات خاصی مانند سرامیدها و اسفینگوزین در نمونه‌های دارای ضایعات دهانه رحم با درجه بالا (HSIL) وجود دارند. این ترکیبات ممکن است به‌عنوان نشانگرهای زیستی جدید برای تشخیص زودهنگام سرطان دهانه رحم استفاده شوند.

۷. مطالعات مبتنی بر توالی‌یابی نسل جدید (NGS) و نقش میکروبیوم در HPV

فناوری NGS تحول بزرگی در مطالعه میکروبیوم دهانه رحم و واژن ایجاد کرده است. این فناوری امکان بررسی گسترده تنوع میکروبی و تغییرات آن را در طول زمان فراهم کرده و به درک بهتری از تأثیر میکروبیوتا بر سلامت دهانه رحم و عفونت‌های HPV کمک کرده است.

1. Głowienka-Stodolak M, Bagińska-Drabiuk K, Szubert S, Hennig E, Horala A, Dąbrowska M. Human Papillomavirus Infections and the Role Played by Cervical and Cervico-Vaginal Microbiota-Evidence from Next-Generation Sequencing Studies. *Cancers (Basel)* 2024; 16: 399.



با سپاس از توجه شما

