



دانشگاه آزاد اسلامی واحد جهرم

درس:

سمینار

عنوان:

پروویوتیک‌ها و کاربرد آنها

دانشجوی کارشناسی ارشد:

سیده صفا سعادت

استاد مربوطه:

آقای دکتر فرشید کفیل‌زاده

نیمسال دوم تحصیلی، تیر ماه ۱۴۰۵

چکیده

پروبیوتیک‌ها به عنوان میکروارگانیسم‌های زنده غیربیماری‌زا تعریف می‌شوند که در صورت مصرف به مقدار کافی، مزایای سلامتی را برای میزبان به همراه دارند. این موجودات میکروسکوپی که عمدتاً متعلق به جنس‌های لاکتوباسیلوس و بیفیدوباکتریوم هستند، نقش محوری در تعدیل میکروبیوتای روده، تقویت سد مخاطی روده، تعدیل سیستم ایمنی و سنتز انتقال‌دهنده‌های عصبی ایفا می‌کنند. پژوهش‌های گسترده در دو دهه اخیر نشان داده است که پروبیوتیک‌ها می‌توانند به عنوان درمان کمکی در طیف وسیعی از بیماری‌ها از جمله اختلالات گوارشی، هیپرکلسترولمی، فشار خون بالا، سرطان و بیماری‌های متابولیک مورد استفاده قرار گیرند. با وجود پیشرفت‌های قابل توجه در شناسایی مکانیسم‌های مولکولی پروبیوتیک‌ها، هنوز شکاف‌های تحقیقاتی عمده‌ای در زمینه استانداردسازی سویه‌ها، تعیین دوز بهینه، شناسایی تفاوت‌های پاسخ‌دهی وابسته به میزبان و اثربخشی طولانی‌مدت وجود دارد. این مقاله مروری جامع بر مکانیسم‌های عمل پروبیوتیک‌ها، کاربردهای بالینی آن‌ها در بیماری‌های مختلف، چالش‌های موجود و چشم‌اندازهای آینده در زمینه پزشکی شخصی‌سازی شده ارائه می‌دهد. همچنین با بررسی نظام‌مند مطالعات بالینی و متاآنالیز معتبر، شکاف‌های تحقیقاتی موجود شناسایی و راهکارهای عملی برای رفع آن‌ها پیشنهاد شده است.

کلمات کلیدی: پروبیوتیک، لاکتوباسیلوس، بیفیدوباکتریوم، تعدیل ایمنی، بیماری‌های التهابی روده، مکانیسم‌های عمل

فصل اول:

مقدمه و چارچوب پژوهش

۱-۱- مقدمه

دستگاه گوارش انسان با میزبانی از تریلیون‌ها میکروارگانیسم، پرجمعیت‌ترین جایگاه تشریحی در بدن انسان به شمار می‌رود و نقش حیاتی در توسعه سیستم ایمنی، متابولیسم، رشد شناختی و فیزیولوژی میزبان ایفا می‌کند [۱]. این اکوسیستم پیچیده که از باکتری‌ها، ویروس‌ها، قارچ‌ها و آرکی‌ها تشکیل شده است، در مجموع به عنوان میکروبیوتای روده شناخته می‌شود و وزن آن در یک فرد بالغ به حدود ۱ تا ۲ کیلوگرم می‌رسد [۲].

ساختار میکروبیوتای روده در طول زندگی، به ویژه در دوران نوزادی و کودکی، دستخوش تغییرات مداوم شده و در بزرگسالی به نسبتی تثبیت می‌شود، هرچند که عوامل محیطی همواره بر آن تأثیر می‌گذارند [۳]. عوامل متعددی از جمله روش زایمان (سزارین در مقابل زایمان طبیعی)، ژنتیک میزبان، روش تغذیه (شیر مادر در مقابل شیر خشک)، میکروبیوتای مادری، مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها، رژیم غذایی، استرس و سبک زندگی می‌توانند بر ساختار و ترکیب میکروبیوتای روده تأثیر بگذارند [۴].

دیس‌بیوزیس یا اختلال در میکروبیوتای روده که با کاهش تنوع میکروبی و تغییر نسبت گونه‌های مفید به فرصت‌طلب مشخص می‌شود، با توسعه طیف وسیعی از بیماری‌های مزمن از جمله اختلالات گوارشی مانند بیماری التهابی روده و سندرم روده تحریک‌پذیر، ناهنجاری‌های عصبی-تکاملی مانند اوتیسم و اختلالات خلقی، بیماری‌های متابولیک مانند چاقی و دیابت نوع دوم، و آلرژی‌ها و بیماری‌های خودایمن ارتباط مستقیم دارد [۵].

در این میان، پروبیوتیک‌ها به عنوان یکی از مؤثرترین ابزارهای تعدیل‌کننده میکروبیوتا، توجه گسترده جامعه علمی را به خود جلب کرده‌اند. اصطلاح "پروبیوتیک" نخستین بار توسط ورنر کولات در سال ۱۹۵۳ معرفی شد که از کلمه لاتین "pro" و کلمه یونانی "βιο" به معنای «برای زندگی» مشتق شده است و او این واژه را برای توصیف موادی به کار برد که توسط یک میکروارگانیسم تولید شده و برای رشد میکروارگانیسم دیگر مفید هستند [۶]. این تعریف بعدها توسط لیلی و استیلول در سال ۱۹۶۵ به روزرسانی شده و آنها پروبیوتیک‌ها را به عنوان موادی تعریف کردند که توسط میکروارگانیسم‌ها تولید شده و رشد سایر میکروارگانیسم‌ها را تحریک می‌کنند [۷]. نقطه عطف بعدی در سال ۱۹۸۹ روی داد زمانی که روی فولر تعریف جدیدی ارائه داد و پروبیوتیک‌ها را به عنوان مکمل‌های غذایی میکروبی زنده تعریف کرد که از طریق بهبود تعادل میکروبی روده، بر میزبان خود تأثیر مفید می‌گذارند [۸].

در نهایت، سازمان غذا و کشاورزی ملل متحد^۱ (FAO) و سازمان بهداشت جهانی^۲ در سال ۲۰۰۱ تعریف جامع‌تری ارائه دادند و پروبیوتیک‌ها را به عنوان «میکروارگانسیم‌های زنده‌ای که در صورت مصرف به مقدار کافی، مزایای سلامتی را برای میزبان به ارمغان می‌آورند» توصیف کردند [۹]. این تعریف بعدها توسط گروه علمی بین‌المللی پروبیوتیک‌ها و پری‌بیوتیک‌ها^۳ در سال ۲۰۱۴ به‌روزرسانی شد و بر ضرورت زنده بودن میکروارگانسیم‌ها، وجود دوز مؤثر و تعریف دقیق سویه‌ها تأکید بیشتری گردید [۱۰].

پروبیوتیک‌ها در اشکال مختلف از جمله مکمل‌های دارویی (کپسول، پودر و قطره)، فرآورده‌های لبنی تخمیری (ماست، کفیر و پنیرهای پروبیوتیک)، نوشیدنی‌های تخمیری (کمبوجا و نوشیدنی‌های سویا) و محصولات غذایی غنی‌شده (غلات، شکلات و آبمیوه‌ها) به عنوان برجسته‌ترین ماده در عصر غذاهای فراسودمند^۴ ظهور کرده‌اند [۱۱]. باکتری‌های متعلق به جنس‌های پدیوکوکوس، لاکتوکوکوس، انتروکوکوس، استرپتوکوکوس، پروپیونی‌باکتریوم و باسیلوس نیز به عنوان گونه‌های پروبیوتیک بالقوه مورد مطالعه قرار گرفته‌اند، اما جنس‌های لاکتوباسیلوس (با بیش از ۲۰۰ گونه شناسایی شده) و بیفیدوباکتریوم (با بیش از ۵۰ گونه) همچنان بیشترین سهم را در تحقیقات و کاربردهای بالینی به خود اختصاص داده‌اند [۱۲].

لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس، لاکتوباسیلوس کازی، لاکتوباسیلوس رامنوسوس، بیفیدوباکتریوم بیفیدوم و بیفیدوباکتریوم لانگوم از جمله سویه‌هایی هستند که بیشترین مستندات علمی را در زمینه اثربخشی بالینی دارند و به عنوان سویه‌های مرجع در بسیاری از کارآزمایی‌های بالینی به کار رفته‌اند [۱۳].

مکانسیم‌های عمل پروبیوتیک‌ها بسیار متنوع و چندوجهی است و شامل چهار حوزه اصلی می‌شود: نخست، رقابت با پاتوژن‌ها برای اتصال به گیرنده‌های مخاطی و جلوگیری از کلونیزاسیون آنها؛ دوم، تولید مواد ضدباکتریایی مانند باکتریوسین‌ها، اسید لاکتیک، اسید استیک و پراکسید هیدروژن که محیط سمی برای پاتوژن‌ها ایجاد می‌کنند؛ سوم، تقویت یکپارچگی سد مخاطی روده از طریق افزایش بیان پروتئین‌های اتصال محکم^۵ مانند اکلودین، کلاودین و زونولا اکلودن-۱^۶ و تحریک سلول‌های جامی به تولید موکین؛ و چهارم، تعدیل پاسخ‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی از طریق تعامل با گیرنده‌های شبه تال^۷ و تنظیم تولید سایتوکین‌ها [۱۴].

¹ Food and Agriculture Organization (FAO)

² World Health Organisation (WHO)

³ ISAPP

⁴ Functional Foods

⁵ Tight Junctions

⁶ ZO-1

⁷ TLRs

تحقیقات مولکولی نشان داده است که پروبیوتیک‌ها از طریق گیرنده‌های شناسایی الگو^۱ بر روی سلول‌های اپیتلیال و سلول‌های دندریتیک، مسیرهای پیام‌رسانی مانند NF-Kb و MAPK را تعدیل کرده و در نتیجه باعث افزایش تولید سایتوکین‌های ضدالتهابی مانند اینترلوکین-۱۰^۲ و فاکتور رشد تبدیل‌شونده-بتا^۳ و کاهش تولید سایتوکین‌های پیش‌التهابی مانند فاکتور نکروز تومور-آلفا^۴ و اینترلوکین-۶^۵ می‌شوند [۱۵]. این تعاملات ایمنولوژیک همچنین به القای سلول‌های T تنظیمی^۶ و افزایش تولید ایمونوگلوبولین A ترشحی^۷ منجر می‌شود که هر دو نقش کلیدی در حفظ هومئوستاز ایمنی مخاطی دارند [۱۶].

علاوه بر اثرات موضعی در دستگاه گوارش، پروبیوتیک‌ها می‌توانند از طریق محور میکروبیوتا-روده-مغز بر عملکرد سیستم عصبی مرکزی تأثیر بگذارند و این محور ارتباط دوطرفه بین دستگاه گوارش و مغز را از طریق مسیرهای عصبی (عصب واگ)، اندوکراین (هورمون‌های انتروآندوکراین مانند سروتونین و پپتید شبه گلوکاگون-۱)، ایمنی (سایتوکین‌ها و سلول‌های ایمنی فعال شده) و متابولیکی (متابولیت‌های میکروبی مانند اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه) برقرار می‌سازد [۱۷].

پژوهش‌های نوین نشان داده‌اند که برخی سویه‌های پروبیوتیک قادر به تولید مستقیم انتقال‌دهنده‌های عصبی مانند سروتونین (که بیش از ۹۰ درصد آن در روده تولید می‌شود)، دوپامین، گابا (اسید گاما-آمینوبوتیریک) و نوراپی نفرین هستند که می‌توانند بر خلق و خو، رفتارهای مرتبط با استرس، اضطراب و حتی عملکرد شناختی تأثیر بگذارند [۱۸].

۱-۲- بیان مسئله

با وجود انبوهی از شواهد مثبت در مورد اثرات مفید پروبیوتیک‌ها در مدل‌های حیوانی و مطالعات مشاهده‌ای، ترجمه این یافته‌ها به کاربردهای بالینی استاندارد و قابل اعتماد در انسان با چالش‌های اساسی و بنیادینی مواجه است [۱۹].

¹ PRRs

² IL-10

³ TGF- β

⁴ TNF- α

⁵ IL-6

⁶ Treg

⁷ sIgA

یکی از مهم‌ترین و چالش‌برانگیزترین مسائل، تنوع زیاد و گاه متناقض در پاسخ‌های بالینی افراد مختلف به یک سویه پروبیوتیک خاص است، به گونه‌ای که در برخی کارآزمایی‌های بالینی، پروبیوتیک اثربخشی قابل توجهی نشان می‌دهد، در حالی که در سایر مطالعات با جمعیت‌های مشابه، همان سویه فاقد هرگونه اثر بالینی معنی‌دار است [۲۰]. این تناقض‌ها عمدتاً ناشی از تفاوت‌های ژنتیکی در سیستم ایمنی میزبان، ترکیب پایه و منحصربه‌فرد میکروبیوتای هر فرد (که به عنوان "امضای میکروبی" شناخته می‌شود)، وضعیت ایمنی پایه، رژیم غذایی روزانه، سن، جنس، میزان فعالیت بدنی و حتی ساعت بیولوژیکی میزبان می‌باشد [۲۱].

با وجود شناسایی این عوامل مؤثر، در حال حاضر هیچ ابزار پیش‌بینی‌کننده بالینی معتبر و قابل تکرار برای تعیین اینکه کدام بیمار به کدام سویه پروبیوتیک با چه دوزی و برای چه مدت زمانی پاسخ می‌دهد، در دسترس نیست و پزشکان عملاً پروبیوتیک‌ها را به صورت تجربی و بر اساس رویکرد «یک-فرمول-مناسب-برای-همه» تجویز می‌کنند که این امر نه تنها باعث اتلاف منابع و کاهش اثربخشی درمان‌ها می‌شود، بلکه می‌تواند منجر به نتایج منفی و حتی عوارض جانبی ناخواسته در برخی بیماران شود [۲۲].

مسئله اساسی دوم، عدم وجود استانداردسازی یکپارچه در سطح بین‌المللی برای تولید، نگهداری، دوز مصرفی و ارزیابی کیفی سویه‌های پروبیوتیک است [۲۳]. بسیاری از محصولات پروبیوتیک موجود در بازار، ادعاهای سلامتی بخشی غیرمستند دارند و در فرآیند تولید، بسته‌بندی و نگهداری، تعداد باکتری‌های زنده و فعال به شدت کاهش پیدا می‌کند، به گونه‌ای که دوز نهایی رسیده به بیمار ممکن است کسری از دوز مؤثر تعیین‌شده در مطالعات بالینی باشد [۲۴].

همچنین، بقای پروبیوتیک‌ها در طول عبور از محیط اسیدی معده و نمک‌های صفراوی روده کوچک، یک چالش تکنولوژیک جدی است و بسیاری از سویه‌ها بدون اینکه به محل هدف خود یعنی روده بزرگ برسند، از بین می‌روند که این امر نیازمند توسعه روش‌های نوین ریزپوشانی و محافظت فیزیکی از پروبیوتیک‌ها است [۲۵].

مسئله سوم، مربوط به دوره‌های پیگیری کوتاه (معمولاً ۴ تا ۱۲ هفته) در اکثر کارآزمایی‌های بالینی است که اطلاعات کافی در مورد اثربخشی طولانی‌مدت (بیش از ۶ ماه تا چند سال) و ایمنی مصرف مداوم پروبیوتیک‌ها، به ویژه در جمعیت‌های آسیب‌پذیر مانند سالمندان، نوزادان نارس، بیماران با نقص سیستم ایمنی، بیماران پیوندی و مبتلایان به بیماری‌های مزمن شدید، در اختیار جامعه پزشکی قرار نمی‌دهد [۲۶].

موارد نادر اما جدی باکتری‌می و سپسیس ناشی از سویه‌های پروبیوتیک در افراد با سیستم ایمنی ضعیف گزارش شده است و این موضوع ضرورت پژوهش‌های طولانی‌مدت و نظام‌مند ایمنی‌سنجی را دوچندان می‌کند [۲۷]. علاوه بر این، بیشتر یافته‌های امیدوارکننده در زمینه سرطان و ایمونوتراپی عمدتاً در سطح پیش‌بالینی و مدل‌های حیوانی باقی مانده است و فاصله زیادی با ترجمه بالینی دارد [۲۸].

مسئله چهارم، فقدان یک چارچوب تحلیلی جامع و یکپارچه است که بتواند مکانیسم‌های مولکولی پیچیده و تعاملات چندلایه پروبیوتیک‌ها با میکروبیوتای بومی، سیستم ایمنی، متابولیسم میزبان و سیستم عصبی را به طور هم‌زمان مدل‌سازی کند و این خلأ باعث شده است که بسیاری از مطالعات، صرفاً به بررسی تک‌بعدی و خطی اثرات پروبیوتیک‌ها بپردازند و از درک شبکه‌های پیچیده تنظیمی بازمانند [۲۹].

با توجه به مراتب فوق، مسئله اصلی این پژوهش آن است که با نگاهی جامع و نظام‌مند به ادبیات علمی موجود، ضمن شناسایی دقیق شکاف‌های تحقیقاتی در حوزه پروبیوتیک‌ها و میکروب‌ها، یک چارچوب مفهومی و عملیاتی برای رفع این شکاف‌ها از طریق رویکرد پزشکی شخصی‌سازی شده مبتنی بر داده‌های چند-امیکس و الگوریتم‌های یادگیری ماشین ارائه نماید تا زمینه برای طراحی کارآزمایی‌های بالینی تطبیقی و هدفمند فراهم گردد.

۱-۳- اهداف پژوهش

هدف اصلی این پژوهش، ارائه یک چارچوب تحلیلی-مروری جامع و نظام‌مند برای تدوین راهبردهای بالینی شخصی‌سازی شده در زمینه تجویز پروبیوتیک‌ها بر اساس پروفایل میکروبیوتا، ژنوتیپ و وضعیت ایمنی-متابولیک میزبان است تا از این طریق، اثربخشی درمان‌های پروبیوتیکی افزایش یافته و تنوع پاسخ‌های بالینی کاهش یابد.

در راستای این هدف اصلی، اهداف فرعی متعددی دنبال می‌شوند. اولین هدف فرعی، بررسی و تبیین جامع مکانیسم‌های مولکولی و سلولی پروبیوتیک‌ها در چهار حوزه رقابت با پاتوژن‌ها، تقویت سد مخاطی، تعدیل ایمنی و تأثیر بر محور مغز-روده با تأکید بر مسیرهای پیام‌رسانی و شبکه‌های تنظیم‌کننده ژنی است.

دومین هدف فرعی، تحلیل نظام‌مند و انتقادی ۱۵ مطالعه بالینی و متاآنالیز معتبر و غیرتکراری در زمینه کاربردهای مختلف پروبیوتیک‌ها در بیماری‌های گوارشی، متابولیک، قلبی-عروقی، روانپزشکی، خودایمن، پوستی، دهانی، آلرژیک، ورزشی، کلیوی و انکولوژی است تا نقاط قوت و ضعف هر رویکرد شناسایی شده است.

سومین هدف فرعی، شناسایی و اولویت‌بندی شکاف‌های تحقیقاتی موجود در حوزه پروبیوتیک‌ها با تأکید بر هفت حوزه کلیدی شامل استانداردسازی سویه‌ها و دوز، شناسایی تفاوت‌های پاسخ‌دهی وابسته به میزبان، اثربخشی طولانی‌مدت و ایمنی، مکانیسم‌های مولکولی دقیق، ترجمه یافته‌های پیش‌بالینی به بالین، تعامل با داروها و رژیم غذایی، و کاربردهای بالینی خاص است.

چهارمین هدف فرعی، ارائه راهکارهای عملی و مبتنی بر شواهد برای رفع هر یک از شکاف‌های شناسایی شده با استفاده از رویکرد پزشکی شخصی‌سازی شده مبتنی بر میکروبیوتا، توسعه سویه‌های مهندسی شده ژنتیکی، استفاده از روش‌های ریزپوشانی پیشرفته، طراحی کارآزمایی‌های تطبیقی با دوره پیگیری طولانی مدت، و بهره‌گیری از هوش مصنوعی و یادگیری ماشین برای یکپارچه‌سازی داده‌های چند-امیکس. پنجمین هدف فرعی، ترسیم چشم‌انداز آینده پژوهشی در حوزه پروبیوتیک‌ها و ارائه پیشنهادات مشخص برای سیاست‌گذاری علمی، تدوین دستورالعمل‌های بین المللی و تنظیم مقررات نظارتی در زمینه تولید و تجویز پروبیوتیک‌ها است.

۱-۴- فرضیه‌های پژوهش

بر اساس مرور دقیق ادبیات و تحلیل نظام‌مند مطالعات پیشین، فرضیه اصلی این پژوهش آن است که اثرگذاری بالینی پروبیوتیک‌ها اساساً وابسته به ترکیب پایه و پروفایل عملکردی میکروبیوتای میزبان، پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی مرتبط با گیرنده‌های ایمنی و مسیرهای التهابی، و شاخص‌های متابولیک پایه است، به گونه‌ای که پاسخ‌دهی به یک سویه مشخص در دو فرد با میکروبیوتای متفاوت، به طور معنی‌داری متفاوت خواهد بود و این تفاوت را می‌توان با استفاده از نشانگرهای زیستی پیش‌بینی‌کننده اندازه‌گیری و مدل‌سازی کرد. در راستای این فرضیه اصلی، فرضیه‌های فرعی متعددی مطرح می‌شوند. فرضیه فرعی اول آن است که پروبیوتیک‌ها از طریق مهار مسیر سیگنال‌دهی NF- κ B و افزایش بیان ژن‌های مرتبط با اتصالات محکم (مانند *TJPI* و *OCLN*)، به طور معنی‌داری نفوذپذیری روده را کاهش داده و سطح سرمی لیپوپلی‌ساکارید و نشانگرهای التهابی سیستمیک مانند *TNF- α* و *IL-6* را کاهش می‌دهند.

فرضیه فرعی دوم آن است که سویه‌های متعلق به جنس بیفیدوباکتریوم، به دلیل توانایی بالاتر در تخمیر فیبرهای غذایی و تولید اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه به ویژه بوتیرات، در مقایسه با سویه‌های لاکتوباسیلوس، اثربخشی بیشتری در بهبود حساسیت به انسولین و کاهش شاخص‌های سندرم متابولیک دارند. فرضیه سوم آن است که مصرف هم‌زمان پروبیوتیک‌های تولیدکننده گابا و سروتونین (مانند لاکتوباسیلوس رامنوسوس و لاکتوباسیلوس هلوتیکوس) با تعدیل محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال و کاهش سطح کورتیزول، می‌تواند به بهبود معنی‌دار بالینی در علائم اختلالات اضطرابی و افسردگی خفیف تا متوسط منجر شود، اما این اثرات در جمعیت‌های با میکروبیوتای غنی از گونه‌های تولیدکننده گابا، کمتر مشهود است که نشان‌دهنده اثر وابسته به زمینه و نیاز به پیش‌بینی شخصی‌سازی شده است.

فرضیه چهارم آن است که روشهای ریزپوشانی با استفاده از پلی ساکاریدهای مقاوم (مانند آلژینات و کیتوزان) می تواند بقای پروبیوتیک ها را در محیط اسیدی معده تا بیش از ۱۰۰۰ برابر افزایش داده و دوز مؤثر رسیده به روده بزرگ را به طور قابل توجهی بهبود بخشد. فرضیه فرعی پنجم آن است که استفاده از الگوریتم های یادگیری ماشین بر روی داده های توالی یابی ۱۶ S rRNA و متابولومیکس سرم، می تواند با دقت بالای ۸۰ درصد، پاسخ دهی افراد به پروبیوتیک های خاص را پیش بینی نماید و این دقت در صورتی که داده های ژنوتیپی (SNP های مرتبط با TLR ها و سایتوکین ها) نیز به مدل اضافه شوند، به بیش از ۸۵ درصد افزایش خواهد یافت.

۱-۵- سوالات پژوهش

۱-۵-۱- سوال اصلی

بر اساس فرضیات و اهداف مطرح شده، این پژوهش در پی پاسخگویی به سوالات زیر است. سوال اصلی پژوهش آن است که با توجه به تنوع گسترده در پاسخ های بالینی به پروبیوتیک ها، چگونه می توان یک چارچوب عملیاتی و مبتنی بر شواهد برای شخصی سازی تجویز پروبیوتیک ها بر اساس پروفایل میکروبیوتا، ژنتیک و ایمنی-متابولیک میزبان تدوین نمود تا اثربخشی درمانی به حداکثر و عوارض جانبی و پاسخ های غیرمؤثر به حداقل ممکن برسد؟

۱-۵-۲- سوالات فرعی

در راستای پاسخ به این سوال اصلی، سوالات فرعی متعددی مطرح می شوند.

(۱) سوال فرعی اول آن است که مهم ترین مکانیسم های مولکولی شناخته شده پروبیوتیک ها در سطوح مختلف (رقابت میکروبی، سد اپیتلیال، ایمنی مخاطی و سیستمیک، و محور عصبی-اندوکرین) کدامند و چگونه این مکانیسم ها با یکدیگر تعامل شبکه ای دارند؟

(۲) کدام یک از سویه های پروبیوتیک در کارآزمایی های بالینی با کیفیت بالا، بیشترین شواهد اثربخشی را در بیماری های خاص (مانند کولیت اولسراتیو، سندرم روده تحریک پذیر، دیابت نوع دوم، افسردگی، آرتریت روماتوئید و سرطان) داشته اند و چه عواملی باعث تناقض در نتایج مطالعات مختلف شده است؟

(۳) سوال فرعی سوم آن است که شکاف‌های تحقیقاتی اصلی در حوزه پروبیوتیک‌ها بر اساس مرور نظام مند ادبیات کدامند و اولویت‌بندی این شکاف‌ها بر اساس معیارهای تأثیر بالینی، قابلیت اجرا و نیاز فوری جامعه چگونه صورت می‌گیرد؟

(۴) راهکارهای عملی و مشخص برای رفع هر یک از شکاف‌های شناسایی شده شامل چه اقداماتی در حوزه‌های استانداردسازی، طراحی کارآزمایی، روش‌های تولید، پایش ایمنی، مدل‌سازی داده‌ها و سیاست‌گذاری علمی می‌شود و کدام یک از این راهکارها بیشترین نسبت سود به هزینه را دارند؟

(۵) نقش فناوری‌های نوین مانند توالی‌یابی نسل بعدی^۱، متابولومیکس، پروتئومیکس، ریزپوشانی با نانومواد، مهندسی ژنتیک با سیستم *CRISPR-Cas9*، و یادگیری ماشین^۲، الگوریتم یادگیری عمیق^۳ در تحقق پزشکی شخصی سازی شده مبتنی بر میکروبیوتا چیست و چگونه می‌توان این فناوری‌ها را در یک چرخه پژوهش بالینی-آزمایشگاهی یکپارچه ادغام کرد؟

(۶) چشم‌انداز توسعه نسل جدید پروبیوتیک‌ها^۴ و پست‌بیوتیک‌ها^۵ در افق ده ساله چگونه ترسیم می‌شود و چه موانع نظارتی، قانونی و اخلاقی بر سر راه توسعه و تجاری‌سازی آنها وجود دارد که نیازمند تدوین چارچوب‌های جدید است؟

¹ NGS

² Machine Learning (ML)

³ Deep Learning (DL)

⁴ Next-Generation Probiotics

⁵ Postbiotics

فصل دوم:

مرور ادبیات و بررسی نظام‌مند مطالعات بالینی

۲-۱- مطالعات پیشین

پژوهش در زمینه پروبیوتیک‌ها و میکروبیوتای روده در دو دهه اخیر با رشد تصاعدی مواجه بوده است و هزاران مقاله علمی در این حوزه به چاپ رسیده است [۲۶]. با این حال، تنوع زیاد در سویه‌های مورد مطالعه، جمعیت‌های هدف، روش‌های مداخله و پیامدهای سنجیده شده، جمع‌بندی یافته‌ها را با چالش جدی مواجه ساخته است [۲۷]. در این بخش، با رویکردی نظام‌مند و انتقادی، ۱۵ مطالعه کلیدی در زمینه کاربردهای بالینی پروبیوتیک‌ها در جدول ۱-۲ که در ادامه آورد شده است مورد بررسی قرار می‌گیرند. این مطالعات بر اساس معیارهای طراحی کارآزمایی بالینی تصادفی شده و کنترل شده با دارونما یا متاآنالیزهای با کیفیت بالا انتخاب شده‌اند و طیف وسیعی از بیماری‌ها از جمله اختلالات گوارشی، بیماری‌های متابولیک، اختلالات روانپزشکی، بیماری‌های قلبی-عروقی، بیماری‌های کبدی، بیماری‌های کلیوی، بیماری‌های خودایمن، بیماری‌های پوستی، سلامت دهان و دندان، عملکرد ورزشی، آلرژی، آسم و سلامت واژن را پوشش می‌دهند [۲۸].

جدول ۱-۲: بررسی نظام‌مند ۱۵ مطالعه بالینی معتبر در حوزه کاربرد پروبیوتیک‌ها

شماره منبع	عنوان مطالعه	سال انتشار	نوع مطالعه	جمعیت هدف	سویه‌های پروبیوتیک	پیامدهای اصلی	مزایا	معایب
[۱]	Probiotics: mechanism of action, health benefits and their application in food industries	۲۰۲۳	مرور جامع	مرور ادبیات	لاکتوباسیلوس و بیفیدوباکتریوم (بررسی کلی جنس‌ها)	مُرور مکانیسم‌های رقابت با پاتوژن‌ها، بهبود سد مخاطی، تعدیل ایمنی و سنتز انتقال‌دهنده‌های عصبی	پوشش جامع مکانیسم‌های مولکولی؛ کاربرد صنعتی؛ غذایی؛ بررسی قابلیت بقا در شرایط فرآوری	عدم ارائه داده‌های کمی بالینی؛ عدم بررسی تفاوت‌های پاسخ‌دهی وابسته به میزبان
[۲]	Probiotics: friend or foe to the human immune system	۲۰۲۳	مرور نظام‌مند	مرور ادبیات	مجموعه‌ای از سویه‌های مختلف متعلق به جنس‌های	بررسی اثرات تعدیل‌کنندگی ایمنی و چالش‌های رویکرد	تأکید بر نقش میکروبیوتای منحصربه‌فرد	عدم قطعیت در مورد تعامل سویه‌ها با

شمار ه منبع	عنوان مطالعه	سال انتشا ر	نوع مطالع ه	جمعیت هدف	سویه های پروبیوتیک	پیامدهای اصلی	مزایا	معایب
					لاکتوباسیلو س و بیفیدوباکتری وم	یک فرمول- مناسب-برای- همه	رد هر فرد؛ بررسی هر دو جنبه مفید و مضر	میکروبیوت ای میزبان
[۳]	Effect of Probiotics on Psychiatric Symptoms and CNS Functions	۲۰۲۲	متآن الیز (۵۴) مطالع (ه)	جمعیت عمومی و بیماران روانپزشکی	سویه های متنوعی از جمله لاکتوباسیلو س هلو تیکوس، لاکتوباسیلو س رامنوسوس و بیفیدوباکتریو م لانگوم	بهبود خفیف افسردگی MD=-) 0.37 و پریشانی روانپزشکی MD=-) 0.33	حجم نمونه بزرگ؛ بررسی کمی اثرات	عدم وضوح در مورد نویدبخشی نسل آینده پروبیوتیکها
[۴]	Probiotics as a Tool for Regulating Molecular Mechanisms in Depression	۲۰۲۳	متآن الیز (۲۰) مطالع (ه)	بیماران افسرده	ترکیبی از سویه های لاکتوباسیلو س و بیفیدوباکتریو م	افزایش معنی دار BDNF (SMD=0.3)؛ کاهش CRP (SMD=-0.47) در بیماران با بیماری های همراه جسمی	بررسی مکانیسم های مولکولی؛ تحلیل نشانگرهای التهابی	عدم نتیجه گیری قطعی در جمعیت سالم
[۵]	Probiotic supplementation in active ulcerative colitis patients	۲۰۲۲	RCT (۳۰) بیمار)	بیماران کولیت اولسراتیو خفیف تا متوسط	۹ سویه لاکتوباسیلو س + ۵ سویه بیفیدوباکتریو م (مجموعاً ۱۴ سویه با	القای بهبودی (کاهش PMS)؛ کاهش CRP؛ افزایش IL-10 و هموگلوبین	طراحی کارآزمایی بالینی دوسوکور کنترل شده با دارونما	حجم نمونه کوچک (۲۴) بیمار کامل کننده)

شمار ه منبع	عنوان مطالعه	سال انتشا ر	نوع مطالع ه	جمعیت هدف	سویه‌های پروبیوتیک	پیامدهای اصلی	مزایا	معایب
					دوز $10^3 \times 1$			
[۶]	Effect of Probiotic and Synbiotic on Metabolic Syndrome	۲۰۲۳	RCT (۱۸۰ نفر)	افراد دارای اضافه وزن شکمی	لاکتوباسیلوس فرمنتوم (سویه‌های اختصاصی <i>K7-Lb1</i> و <i>K8-Lb1</i> و <i>K11-Lb3</i>)	کاهش چربی بدن (۰٫۶۱- کیلوگرم)؛ کاهش وزن، BMI، دور کمر و چربی احشایی	حجم نمونه مناسب؛ بررسی سین بیوتیک	دوره مداخله ۳ ماهه؛ عدم پیگیری طولانی مدت
[۷]	Probiotic and synbiotic supplementat ion on lipid parameters	۲۰۲۲	متاآن الیز (۴۰) RCT ، ۲۷۹۵ (نفر)	بیماران با ریسک فاکتوره ای قلبی- عروقی	سویه‌های متنوعی از جمله لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس، لاکتوباسیلوس س کازی و بیفیدوباکتریوم م بیفیدوم	کاهش تری گلیسیرید (۱۲٫۲۶- mg/dL)؛ کاهش کلسترول تام (۸٫۴۳- mg/dL)؛ کاهش LDL-C (۵٫۰۸- mg/dL)؛ افزایش HDL-C (۱٫۱۴+ mg/dL)	تعداد بالای کارآزمایی‌های وارد شده	هتروژنیته بالا برای کلسترول تام و HDL-C
[۸]	Gut microbiome as adjuvant therapy for immunothera py response in lung cancer	۲۰۲۳	مرور	بیماران NSCLC تحت درمان با ICI	آکرمانسیا موکینیفیلا، بیفیدوباکتریوم م و کنسرسیوم متشکل از ۱۱ گونه باکتریایی	افزایش پاسخ به ایمونوتراپی؛ کاهش عوارض جانبی مرتبط با سیستم ایمنی	رویکرد نوین در انکولوژی	عمدتاً preclinic al؛ نیاز به تأیید در کارآزمایی‌های بالینی بزرگ‌تر

شمار ه منبع	عنوان مطالعه	سال انتشا ر	نوع مطالع ه	جمعیت هدف	سویه‌های پروبیوتیک	پیامدهای اصلی	مزایا	معایب
[۹]	Probiotics and synbiotics in chronic constipation in adults	۲۰۲۲	متاآنالیز	بزرگسالان با یبوست مزمن	سویه‌های مختلف از جمله بیفیدوباکتریو م لانگوم و لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس	بهبود پاسخ به درمان، دفعات اجابت مزاج و علائم یکپارچه یبوست	بررسی کیفیت زندگی	خوش‌بینی محتاطانه؛ عدم قطعیت در مورد سویه بهینه
[۱۰]	Efficacy of probiotics in IBS (ROME IV criteria)	۲۰۲۳	متاآنالیز (۵۲ RCT ، ۶۲۸۹ بیمار)	بیماران IBS با معیار ROME IV	مجموعه‌ای از سویه‌های مختلف از جمله لاکتوباسیلوس پلانتاروم و بیفیدوباکتریو م بروه	افزایش نرخ پاسخ کلی ($RR=1.64$)، کاهش درد شکم ($RR=1.69$)	تعداد بالای کارآزمایی‌ها؛ استفاده از معیارهای تشخیصی به روز	عدم بررسی سویه‌های منفرد به صورت مجزا
[۱۱]	Early use of probiotics for antibiotic-associated diarrhea in elderly	۲۰۲۲	متاآنالیز	سالمندان (۶۵+ سال) دریافت‌کننده آنتی‌بیوتیک	سویه‌های متنوعی از جمله ساکارومایس س بولاردی و لاکتوباسیلوس رامنوسوس GG	کاهش شیوع AAD در صورت مصرف در ۴۸ ساعت اول آنتی‌بیوتیک	جمعیت هدف خاص (سالمندان)	حذف دو مطالعه بزرگ به دلیل فاصله زمانی
[۱۲]	Microbiome-targeted therapies in NAFLD	۲۰۲۳	متاآنالیز	بیماران NAFLD	ترکیبی از پروبیوتیک‌ها (شامل لاکتوباسیلوس و بیفیدوباکتریو	بهبود معنی‌دار در پیامدهای مرتبط با کبد	رویکرد ترکیبی	هتروژنیته در مطالعات

شمار ه منبع	عنوان مطالعه	سال انتشا ر	نوع مطالع ه	جمعیت هدف	سویه‌های پروبیوتیک	پیامدهای اصلی	مزایا	معایب
					م، پری‌بیوتیکه ا و سین‌بیوتیکه ا			
[۱۳]	Biotic supplements in chronic kidney disease	۲۰۲۲	متاآنالیز	بیماران CKD (مرحله ۳-۴ تا ESRD)	ترکیبی از پروبیوتیک‌ها (شامل لاکتوباسیلوس و بیفیدوباکتریو م)، پری‌بیوتیکه ا و سین‌بیوتیکه ا	بهبود کراتینین، استرس اکسیداتیو (مالون‌دی‌آلدئید، ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام)، التهاب ($IL-6$) و سموم اورمیک (p-cresol sulfate)	بررسی نشانگرهای متعدد	عدم بررسی پیامدهای بالینی سخت
[۱۴]	Microecological regulators in rheumatoid arthritis	۲۰۲۳	متاآنالیز	بیماران RA	سویه‌های متنوعی از لاکتوباسیلوس و بیفیدوباکتریو م	کاهش فعالیت بیماری ($DAS28$)؛ کاهش CRP و $TNF-\alpha$ ؛ افزایش $IL-10$	بررسی سایتوکین‌های التهابی	هتروژنیته بالا در جمعیت و ترکیب مکمل‌ها
[۱۵]	Probiotics in adult atopic dermatitis	۲۰۲۲	متاآنالیز (۶ RCT ، ۲۴۱ بیمار)	بزرگسالان با AD	سویه‌های مختلف با تأکید بر مخلوط بهینه شامل لاکتوباسیلوس سالیاریوس ($LS01$) و بیفیدوباکتریو	بهبود SCORAD و کیفیت زندگی	بررسی کیفیت زندگی	تعداد محدود کارآزمایی‌ها

شمار ه منبع	عنوان مطالعه	سال انتشا ر	نوع مطالع ه	جمعیت هدف	سویه‌های پروبیوتیک	پیامدهای اصلی	مزایا	معایب
					م بروه (BR03)			

بررسی جدول فوق نشان می‌دهد که رویکردهای رایج در پژوهش‌های پروبیوتیک عمدتاً به سه دسته کلی تقسیم می‌شوند که عبارتند از: کارآزمایی‌های بالینی تصادفی شده با حجم نمونه کوچک تا متوسط، متاآنالیزهای با حجم نمونه بالا اما با هتروژنیتی قابل توجه، و مرورهای روایی که جامعیت مفهومی دارند اما فاقد تحلیل کمی هستند [۱۶]. هر یک از این رویکردها دارای مزایا و معایب مشخصی هستند. کارآزمایی‌های بالینی تصادفی شده با کنترل دارونما، استاندارد طلایی پژوهش‌های بالینی محسوب می‌شوند و امکان نتیجه‌گیری درباره علیت را فراهم می‌آورند، اما اغلب از حجم نمونه کوچک، دوره پیگیری کوتاه و عدم تنوع در جمعیت‌های مورد مطالعه رنج می‌برند [۱۷]. متاآنالیزها با تجمیع داده‌های چندین مطالعه، قدرت آماری بالایی را فراهم می‌آورند، اما هتروژنیتی بالای مطالعات وارد شده از نظر سویه‌های پروبیوتیک، دوز مصرفی، جمعیت هدف و روش‌های سنجش پیامدها، تفسیر نتایج را با چالش جدی مواجه می‌سازد [۱۸].

مرورهای روایی اگرچه تصویر کلی و جامعی از وضعیت دانش ارائه می‌دهند، اما فاقد توانایی ارائه تخمین‌های کمی از اندازه اثر هستند و ممکن است دچار سوگیری انتخابی شوند [۱۹]. با توجه به نقاط ضعف شناسایی شده در رویکردهای موجود، روش پیشنهادی این مقاله برای پژوهش‌های آینده، طراحی کارآزمایی‌های بالینی تطبیقی^۱ با حجم نمونه کافی و دوره پیگیری طولانی‌مدت (حداقل ۱۲ ماه) است که در آن، پاسخ‌دهی به پروبیوتیک بر اساس پروفایل میکروبیوتای پایه، ژنوتیپ میزبان و نشانگرهای ایمنی و التهابی اولیه، به صورت پیش‌بینی شده و طبقه‌بندی شده مورد تحلیل قرار گیرد [۲۰].

این رویکرد که می‌توان آن را «پزشکی شخصی‌سازی شده مبتنی بر میکروبیوتا» نامید، امکان شناسایی زیرگروه‌های پاسخ‌دهنده و غیرپاسخ‌دهنده را فراهم می‌آورد و از اتلاف منابع در جمعیت‌هایی که احتمال پاسخ‌دهی پایینی دارند، جلوگیری می‌نماید [۲۱]. همچنین، استفاده از روش‌های یادگیری ماشین برای یکپارچه‌سازی داده‌های چند-امیکس (میکروبیوم، متابولوم، ایمونوم و ژنوم) می‌تواند به شناسایی الگوهای پیچیده پاسخ‌دهی کمک شایانی نماید [۲۲].

¹ Adaptive Trial Design

این روش پیشنهادی اگرچه از نظر اجرایی پیچیده‌تر و هزینه‌برتر از رویکردهای سنتی است، اما مزایای قابل توجهی از جمله افزایش دقت در تجویز پروبیوتیک، کاهش تنوع نتایج و تسهیل ترجمه یافته‌ها به عمل بالینی را به همراه خواهد داشت [۲۳].

فصل سوم:

مکانیسم‌های مولکولی و سلولی پروبیوتیک‌ها

۳-۱- رقابت با پاتوژن‌ها و تولید ترکیبات ضد باکتریایی

پروبیوتیک‌ها از طریق طیف گسترده‌ای از مکانیسم‌های مولکولی و سلولی بر فیزیولوژی میزبان تأثیر می‌گذارند که در چهار دسته اصلی قابل طبقه‌بندی هستند: رقابت با پاتوژن‌ها برای جایگاه‌های اتصال، بهبود یکپارچگی سد مخاطی روده، تعدیل سیستم ایمنی و سنتز انتقال‌دهنده‌های عصبی [۲۴]. این مکانیسم‌ها به صورت هم‌افزا و نه مستقل از یکدیگر عمل می‌کنند و شبکه پیچیده‌ای از تعاملات میزبان-میکروب را شکل می‌دهند که در نهایت به مزایای سلامتی مشاهده‌شده منجر می‌شود [۲۵].

یکی از قدیمی‌ترین و شناخته‌شده‌ترین مکانیسم‌های عمل پروبیوتیک‌ها، توانایی آن‌ها در رقابت با میکروارگانیسم‌های بیماری‌زا برای اتصال به گیرنده‌های موجود بر روی سلول‌های اپیتلیال مخاط روده است [۲۶]. پروبیوتیک‌ها با اشغال این جایگاه‌های اتصال، از کلونیزاسیون پاتوژن‌ها جلوگیری می‌کنند و به این ترتیب، یک سد فیزیکی در برابر تهاجم میکروبی ایجاد می‌نمایند [۲۷].

علاوه بر این، بسیاری از سویه‌های پروبیوتیک قادر به تولید ترکیبات ضدباکتریایی مانند باکتریوسین‌ها، اسید لاکتیک، اسید استیک و پراکسید هیدروژن هستند که محیطی نامساعد برای رشد پاتوژن‌ها فراهم می‌آورند [۲۸]. باکتریوسین‌ها که پپتیدهای ضدباکتریایی با طیف اثر نسبتاً اختصاصی هستند، از طریق ایجاد حفره در غشای سلولی باکتری‌های هدف یا مهار سنتز دیواره سلولی، باعث مرگ میکروارگانیسم‌های بیماری‌زا می‌شوند [۲۹].

۳-۲- تقویت سد مخاطی روده

سد مخاطی روده که از یک لایه اپیتلیال با اتصالات محکم بین سلولی، یک لایه مخاطی ضخیم و سیستم ایمنی مخاطی تشکیل شده است، نقش حیاتی در جلوگیری از نفوذ میکروارگانیسم‌ها و آنتی‌ژن‌های غذایی به جریان خون ایفا می‌کند [۳۰]. پروبیوتیک‌ها از چندین مسیر بر استحکام این سد تأثیر می‌گذارند. اولاً، آن‌ها با تحریک سلول‌های جامی به تولید موکین، لایه مخاطی را ضخیم‌تر و مقاوم‌تر می‌سازند [۳۱]. ثانیاً، پروبیوتیک‌ها بیان پروتئین‌های اتصال محکم مانند اکلودین، کلاودین و زونولا اکلودن-۱ را افزایش می‌دهند که باعث کاهش نفوذپذیری پاراسلولی روده می‌شود [۳۲].

۳-۳- تعدیل سیستم ایمنی

پروبیوتیک‌ها از طریق تعامل با گیرنده‌های شناسایی الگو بر روی سلول‌های اپیتلیال روده و سلول‌های ایمنی مانند سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها، پاسخ‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی را به صورت ظریف تنظیم می‌کنند [۳۳]. مهم‌ترین این گیرنده‌ها، گیرنده‌های شبه تال هستند که اجزای ساختاری میکروب‌ها مانند لیپوپلی‌ساکارید، اسید لیپوتیکوئیک و پپتیدوگلیکان را شناسایی می‌نمایند [۳۴]. فعال‌سازی این گیرنده‌ها توسط پروبیوتیک‌ها منجر به آبخار پیام‌رسانی درون‌سلولی از جمله مسیرهای NF- κ B و MAPK می‌شود که در نهایت به تنظیم رونویسی ژن‌های مرتبط با پاسخ التهابی و ضدالتهابی منجر می‌گردد [۳۵].

فصل چهارم:

کاربردهای بالینی پروبیوتیک‌ها در بیماری‌های مختلف

۴-۱- بیماری‌های گوارشی

شواهد علمی گسترده‌ای نشان می‌دهد که پروبیوتیک‌ها می‌توانند به عنوان درمان کمکی یا گاه درمان اصلی در طیف وسیعی از بیماری‌ها مورد استفاده قرار گیرند. در این بخش، کاربردهای بالینی پروبیوتیک‌ها در دسته‌های اصلی بیماری‌ها به تفصیل مورد بررسی قرار می‌گیرد.

بیماری‌های گوارشی اولین و گسترده‌ترین حوزه کاربرد بالینی پروبیوتیک‌ها بوده‌اند. در بیماری التهابی روده که شامل کولیت اولسراتیو و بیماری کرون می‌شود، پروبیوتیک‌ها با تعدیل پاسخ‌های ایمنی مخاطی، کاهش نفوذپذیری روده و افزایش تولید سایتوکین‌های ضدالتهابی مانند *IL-10*، به کاهش فعالیت بیماری و القای بهبودی کمک می‌کنند. مطالعه بالینی تصادفی‌شده دوسوکور کنترل‌شده با دارونما بر روی ۳۰ بیمار مبتلا به کولیت اولسراتیو خفیف تا متوسط نشان داد که مصرف کپسول پروبیوتیک حاوی ۹ سویه لاکتوباسیلوس و ۵ سویه بیفیدوباکتریوم با دوز $10^3 \times 10$ ، به طور معنی‌داری باعث القای بهبودی بالینی گردید و با کاهش قابل توجه *CRP* و افزایش هموگلوبین، هماتوکریت و *IL-10* همراه بود [۵].

در سندرم روده تحریک‌پذیر، متاآنالیز ۵۲ کارآزمایی بالینی شامل ۶۲۸۹ بیمار نشان داد که پروبیوتیک‌ها به طور معنی‌داری نرخ پاسخ کلی ($RR=1.64$)، نرخ تسکین ذهنی ($RR=1.50$) و نرخ تسکین درد شکم ($RR=1.69$) را افزایش می‌دهند [۱۰]. در یبوست مزمن نیز شواهد نشان می‌دهد که برخی پروبیوتیک‌ها می‌توانند دفعات اجابت مزاج و علائم یکپارچه یبوست را بهبود بخشند [۹]. در اسهال مرتبط با آنتی‌بیوتیک به ویژه در جمعیت سالمندان، متاآنالیزها نشان داده‌اند که مصرف زودهنگام پروبیوتیک‌ها (در ۴۸ ساعت اول شروع آنتی‌بیوتیک) می‌تواند شیوع اسهال مرتبط با آنتی‌بیوتیک را کاهش دهد و برخی محققان توصیه کرده‌اند که سالمندان به طور معمول هنگام دریافت آنتی‌بیوتیک، پروبیوتیک دریافت نمایند [۱۱].

۴-۲- بیماری‌های متابولیک و قلبی-عروقی

پروبیوتیک‌ها با تعدیل متابولیسم میزبان از چندین مسیر بر بیماری‌های متابولیک و قلبی-عروقی تأثیر می‌گذارند. اولین مسیر، تولید اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه مانند بوتیرات، پروپیونات و استات از طریق تخمیر فیبرهای غذایی توسط پروبیوتیک‌ها است که این متابولیت‌ها با فعال‌سازی گیرنده‌های *G-protein coupled* مانند *GPR41* و *GPR43*، ترشح پپتید شبه گلوکاگون-۱ و پپتید *YY* را تحریک کرده و در نتیجه احساس سیری افزایش یافته و دریافت کالری کاهش پیدا میکند.

کارآزمایی بالینی بر روی ۱۸۰ فرد دارای اضافه وزن شکمی نشان داده که مصرف ۳ ماهه مخلوط پروبیوتیک حاوی لاکتوباسیلوس فرمنتوم (سویه‌های *K7-Lb1*، *K8-Lb1* و *K11-Lb3*) منجر به کاهش معنادار چربی بدن (۰٫۶۱- کیلوگرم در مقایسه با افزایش ۰٫۱۳+ کیلوگرم در گروه دارونما)، کاهش وزن، کاهش *BMI*، کاهش دور کمر و کاهش بافت چربی احشایی شده است [۶].

در زمینه پروفایل لیپیدی، متآنالیز ۴۰ کارآزمایی بالینی شامل ۲۷۹۵ شرکت‌کننده نشان داده است که مکمل‌های پروبیوتیک و سین‌بیوتیک به طور معنی‌داری تری‌گلیسیرید (۱۲٫۲۶- mg/dL)، کلسترول تام (۸٫۴۳- mg/dL)، LDL-C (۵٫۰۸- mg/dL) را کاهش و HDL-C (۱٫۱۴+ mg/dL) را افزایش می‌دهند [۷]. در بیماری کبد چرب غیرالکلی، متآنالیزها نشان داده‌اند که درمان‌های هدفمند میکروبیوم از جمله پروبیوتیک‌ها، پری‌بیوتیک‌ها و سین‌بیوتیک‌ها با بهبودهای معنی‌داری در پیامدهای مرتبط با کبد همراه هستند و اثرات تنظیمی خوبی بر عملکرد کبد، استئاتوز، سطح گلوکز خون، سطح انسولین و پروفایل لیپیدی در بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی دارند [۱۲].

۴-۳- بیماری‌های کلیوی

در بیماری مزمن کلیه، تجمع سموم اورمیک مانند سولفات *p*-کرزول و ایندوکسیل سولفات که عمدتاً از متابولیسم میکروبی مشتق می‌شوند، نقش مهمی در پیشرفت بیماری و عوارض قلبی-عروقی ایفا می‌کنند. پروبیوتیک‌ها با تعدیل ترکیب میکروبیوتای روده و کاهش تولید این سموم، می‌توانند به عنوان یک استراتژی درمانی کمکی در بیماری مزمن کلیه مطرح شوند.

متاآنالیز کارآزمایی‌های تصادفی‌شده نشان داده است که مکمل‌های بیوتیک (پروبیوتیک، پری‌بیوتیک و سین‌بیوتیک) در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیه منجر به بهبود معنی‌دار در نشانگرهای کراتینین، استرس اکسیداتیو (مالون‌دی‌آلدئید و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام)، التهاب (اینترلوکین-۶) و سموم اورمیک (سولفات p-کرزول) می‌شوند [۱۳].

۴-۴- بیماری‌های خودایمن و التهابی

در بیماری‌های خودایمن مانند آرتریت روماتوئید، دیس‌بیوزیس روده به عنوان یکی از عوامل محیطی مؤثر در شروع و تشدید بیماری مطرح شده است. پروبیوتیک‌ها با تعدیل پاسخ‌های ایمنی $Th1/Th17$ و افزایش سلول‌های T تنظیمی، می‌توانند فعالیت بیماری را کاهش دهند. متاآنالیز مطالعات تصادفی سازی شده نشان داده است که مصرف پروبیوتیک‌ها به طور معنی‌داری نمره فعالیت بیماری ۲۸ مفصل ($DAS28$) را بهبود می‌بخشد و سطوح CRP و $TNF-\alpha$ را کاهش و $IL-10$ را افزایش می‌دهد [۱۴].

۴-۵- بیماری‌های پوستی

در درماتیت آتوپیک که یک بیماری التهابی مزمن پوست با زمینه ژنتیکی و ایمونولوژیک پیچیده است، شواهد فزاینده‌ای نقش دیس‌بیوزیس روده را در پاتوژنز بیماری مطرح می‌سازند. متاآنالیز ۶ کارآزمایی تصادفی‌شده شامل ۲۴۱ بیمار بالغ مبتلا به درماتیت آتوپیک نشان داد که مکمل‌های پروبیوتیک به طور معنی‌داری شدت بیماری (بر اساس نمره SCORAD) و کیفیت زندگی بیماران را بهبود می‌بخشد [۱۵].

فصل پنجم:

کاربردهای بالینی پروبیوتیک‌ها در بیماری‌های مختلف

۵-۱- شکاف در استانداردسازی سویه‌ها و دوز مصرفی

علیرغم پیشرفت‌های چشمگیر در درک مکانیسم‌های عمل و کاربردهای بالینی پروبیوتیک‌ها، شکاف‌های تحقیقاتی عمده‌ای همچنان وجود دارد که مانع از ترجمه کامل این دانش به عمل بالینی می‌شود. شناسایی نظام‌مند این شکاف‌ها و ارائه راهکارهای عملی برای رفع آن‌ها، از اهداف اصلی این پژوهش است. یکی از مهم‌ترین چالش‌ها در حوزه پروبیوتیک‌ها، عدم وجود استانداردهای یکسان برای انتخاب سویه‌ها، تعیین دوز مؤثر و روش‌های تولید است. بسیاری از مطالعات بالینی از سویه‌های مختلف با دوزهای متفاوت استفاده کرده‌اند که مقایسه نتایج را با دشواری مواجه می‌سازد. راهکار پیشنهادی برای رفع این شکاف، تدوین دستورالعمل‌های بین‌المللی برای استانداردسازی سویه‌ها، تعیین دوزهای مؤثر بر اساس شواهد بالینی، و توسعه روش‌های ریزپوشانی برای افزایش بقای پروبیوتیک‌ها در دستگاه گوارش است [۲۳].

۵-۲- شکاف در شناسایی تفاوت‌های پاسخ‌دهی وابسته به میزبان

یکی از دلایل اصلی نتایج متناقض در مطالعات بالینی پروبیوتیک‌ها، تنوع زیاد در پاسخ‌های افراد مختلف به یک سویه خاص است. این تنوع ناشی از تفاوت‌های ژنتیکی، ترکیب پایه میکروبیوتا، وضعیت ایمنی، رژیم غذایی، سن، جنس و سبک زندگی میزبان می‌باشد. راهکار پیشنهادی، طراحی کارآزمایی‌های بالینی تطبیقی با رویکرد پزشکی شخصی سازی شده است که در آن، پاسخ‌دهی به پروبیوتیک بر اساس پروفایل میکروبیوتای پایه، ژنوتیپ میزبان و نشانگرهای ایمنی و التهابی اولیه، به صورت پیش‌بینی شده و طبقه‌بندی شده مورد تحلیل قرار گیرد [۲۰].

۵-۳- شکاف در اثربخشی طولانی مدت و ایمنی

اکثر مطالعات بالینی پروبیوتیک‌ها دارای دوره پیگیری کوتاه (معمولاً ۴ تا ۱۲ هفته) هستند و اطلاعات کمی در مورد اثربخشی و ایمنی طولانی مدت (بیش از ۶ ماه تا چند سال) مصرف پروبیوتیک‌ها در دسترس است. راهکار پیشنهادی، طراحی مطالعات کوهورت آینده‌نگر با دوره پیگیری حداقل ۱۲ ماه و ثبت نظام‌مند عوارض جانبی، به ویژه در جمعیت‌های آسیب‌پذیر مانند سالمندان، بیماران با نقص ایمنی و نوزادان نارس است.

۵-۴- شکاف در مکانیسم‌های مولکولی دقیق

اگرچه مکانیسم‌های کلی اثر پروبیوتیک‌ها تا حد زیادی شناسایی شده است، اما جزئیات مولکولی دقیق تعامل پروبیوتیک‌ها با گیرنده‌های میزبان، مسیرهای پیام‌رسانی درون‌سلولی و تغییرات اپی‌ژنتیک ناشی از آن‌ها، هنوز به طور کامل روشن نشده است. راهکار پیشنهادی، استفاده از رویکردهای سیستم‌بیولوژی و متابولومیکس برای شناسایی مسیرهای مولکولی کلیدی و توسعه سویه‌های مهندسی‌شده ژنتیکی با تولید هدفمند متابولیت‌های خاص است.

۵-۵- شکاف در ترجمه یافته‌های پیش‌بالینی به بالین

بسیاری از یافته‌های امیدوارکننده در مدل‌های حیوانی، هنگام انتقال به کارآزمایی‌های بالینی انسانی، نتایج متناقض یا ضعیف‌تری نشان داده‌اند. راهکار پیشنهادی، توسعه مدل‌های حیوانی با میکروبیوتای انسانی و استفاده از اندام‌های روی-تراشه برای شبیه‌سازی دقیق تر محیط روده انسان است.

۵-۶- شکاف در تعامل با داروها و رژیم غذایی

پروبیوتیک‌ها به تنهایی مصرف نمی‌شوند و تعامل آن‌ها با داروهای متداول (به ویژه آنتی‌بیوتیک‌ها، داروهای سرکوب‌کننده اسید معده و داروهای ایمنونوساپرسیو) و رژیم غذایی، می‌تواند بر اثربخشی آن‌ها تأثیر بگذارد. راهکار پیشنهادی، طراحی مطالعاتی که به طور خاص به بررسی تداخلات دارویی-پروبیوتیکی و اثرات هم‌افزای رژیم غذایی و پروبیوتیک‌ها بپردازند، ضروری است.

۵-۷- شکاف در کاربردهای بالینی خاص

برخی از حوزه‌های کاربرد بالینی پروبیوتیک‌ها مانند نقش آن‌ها در بیماری‌های نورودژنراتیو (آلزایمر، پارکینسون)، بیماری‌های خودایمن سیستمیک (لوپوس، مولتیپل اسکلروزیس) و پیوند اعضا، هنوز در مراحل اولیه پژوهش قرار دارند. راهکار پیشنهادی، افزایش سرمایه‌گذاری در پژوهش‌های بنیادی و بالینی در این حوزه‌های نوظهور با طراحی کارآزمایی‌های بالینی دقیق و با توان آماری کافی است.

فصل ششم:

نتیجه‌گیری و چشم‌اندازهای آینده

۶-۱- جمع‌بندی و پیشنهاداتی برای مطالعات آتی

پژوهش در زمینه پروبیوتیک‌ها و میکروبیوتا در آستانه تحولی بزرگ قرار دارد که ناشی از هم‌گرایی پیشرفت‌های فناوریانه در زمینه ژنومیکس، متابولومیکس، پروتئومیکس و بیوانفورماتیک است. چشم‌اندازهای آینده در این حوزه را می‌توان در چند محور اصلی ترسیم نمود. اولین محور، توسعه نسل جدید پروبیوتیک‌ها است که با استفاده از مهندسی ژنتیک و زیست‌شناسی مصنوعی، سویه‌هایی با قابلیت‌های هدفمند مانند تولید داروهای زیستی در محل، اتصال به گیرنده‌های خاص میزبان و تولید متابولیت‌های درمانی طراحی می‌شوند. دومین محور، پزشکی شخصی‌سازی‌شده مبتنی بر میکروبیوتا است که در آن، تجویز پروبیوتیک بر اساس پروفایل میکروبیوم، ژنوم و ایمنوم هر فرد انجام می‌شود و از رویکرد یک-فرمول-مناسب-برای-همه فاصله گرفته می‌شود. سومین محور، کاربرد پروبیوتیک‌ها به عنوان سامانه‌های تحویل دارو است که در آن، پروبیوتیک‌های مهندسی‌شده به عنوان حامل‌های زنده برای رساندن داروها به مکان‌های خاص در دستگاه گوارش استفاده می‌شوند. چهارمین محور، توسعه پست‌بیوتیک‌ها و پاراپروبیوتیک‌ها است که مزایای پروبیوتیک‌ها را بدون نیاز به زنده بودن میکروارگانیسم‌ها فراهم می‌آورند و برای جمعیت‌های با نقص ایمنی ایمن‌تر هستند.

در نهایت، این مقاله مروری جامع نشان داد که پروبیوتیک‌ها با مکانیسم‌های چندوجهی خود شامل رقابت با پاتوژن‌ها، تقویت سد مخاطی، تعدیل ایمنی و سنتز انتقال‌دهنده‌های عصبی، پتانسیل بالینی قابل توجهی در طیف وسیعی از بیماری‌ها از اختلالات گوارشی و متابولیک تا بیماری‌های روانپزشکی، خودایمن، پوستی، دهانی، آلرژیک، تنفسی، واژینال و حتی انکولوژی دارند. شواهد قوی از متاآنالیزهای متعدد نشان می‌دهد که پروبیوتیک‌ها می‌توانند به عنوان درمان کمکی مؤثر در بیماری‌هایی مانند سندرم روده تحریک‌پذیر، کولیت اولسراتیو، هیپرلیپیدمی، چاقی، بیماری کبد چرب غیرالکلی، بیماری مزمن کلیه، آرتریت روماتوئید، درماتیت آتوپیک، واژینوز باکتریال و همچنین در کاهش عوارض آنتی‌بیوتیک‌ها و بهبود عملکرد ورزشی مورد استفاده قرار گیرند.

¹ Next-Generation Probiotics

² Drug Delivery Systems

منابع و مأخذ

- [1] Munir, A., et al. (2022). Probiotics: mechanism of action, health benefits and their application in food industries. *Frontiers in Microbiology*, 14, 1216674.
- [2] Hasan, N., et al. (2023). Probiotics: friend or foe to the human immune system. *Bulletin of the National Research Centre*, 47, 126.
- [3] Zare, H., et al. (2022). Effect of Probiotics on Psychiatric Symptoms and Central Nervous System Functions in Human Health and Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 14(3), 621.
- [4] Sajadi, S., et al. (2023). Probiotics as a Tool for Regulating Molecular Mechanisms in Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(4), 3081.
- [5] Clinical Nutrition ESPEN (2022). Probiotic supplementation induces remission and changes in the immunoglobulins and inflammatory response in active ulcerative colitis patients. *Clinical Nutrition ESPEN*, 51, 83-91.
- [6] Nutrients Editorial (2023). Effect of a Probiotic and a Synbiotic on Body Fat Mass, Body Weight and Traits of Metabolic Syndrome in Individuals with Abdominal Overweight. *Nutrients*, 15(13), 3039.
- [7] Ghorbani, Z., Kazemi, A., Bartolomaeus, T.U.P., et al. (2022). The effect of probiotic and synbiotic supplementation on lipid parameters among patients with cardiometabolic risk factors: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Cardiovascular Research*, 18(4), 933-956.
- [8] Current Oncology (2023). The Gut Microbiome from a Biomarker to a Novel Therapeutic Strategy for Immunotherapy Response in Patients with Lung Cancer. *Current Oncology*, 30(11), 9406-9427.
- [9] van der Schoot, A., et al. (2022). Probiotics and synbiotics in chronic constipation in adults: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Nutrition*, 41(10).
- [10] Clinical Nutrition (2023). Efficacy and safety of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials using ROME IV criteria. *Clinical Nutrition*, 42(5), 800-809.

- [11] Zhang, L., et al. (2022). Early use of probiotics might prevent antibiotic-associated diarrhea in elderly (>65 years): a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatrics*, 22, 562.
- [12] PubMed (2023). Use of probiotics, prebiotics, and synbiotics in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. PubMed.
- [13] Journal of Renal Nutrition (2022). Biotic Supplements in Patients With Chronic Kidney Disease: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Renal Nutrition*, 32(1), 10-21.
- [14] Nutrients (2023). Effects of Microecological Regulators on Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Nutrients*, 15(5).
- [15] Journal of Health, Population and Nutrition (2022). The role of probiotics in the treatment of adult atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Health, Population and Nutrition*, 41, 37.
- [16] Higgins, J.P.T., et al. (2019). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wiley-Blackwell.
- [17] Schulz, K.F., Altman, D.G., Moher, D. (2010). CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*, 340, c332.
- [18] Page, M.J., et al. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, n71.
- [19] Gopalakrishnan, S., Ganeshkumar, P. (2013). Systematic reviews and meta-analysis: understanding the best evidence in primary healthcare. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 2(1), 9-14.
- [20] Berry, D.A. (2015). Adaptive clinical trials: the promise and the caution. *Journal of Clinical Oncology*, 33(7), 769-773.
- [21] Zmora, N., et al. (2018). Personalized gut mucosal colonization resistance to empiric probiotics is associated with unique host and microbiome features. *Cell*, 174(6), 1388-1405.
- [22] Pasolli, E., et al. (2016). Machine learning meta-analysis of large metagenomic datasets: tools and biological insights. *PLoS Computational Biology*, 12(7), e1004977.
- [23] Kailasapathy, K., Chin, J. (2000). Survival and therapeutic potential of probiotic organisms with reference to *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium* spp. *Immunology and Cell Biology*, 78(1), 80-88.
- [24] Oelschlaeger, T.A. (2010). Mechanisms of probiotic actions – A review. *International Journal of Medical Microbiology*, 300(1), 57-62.

- [25] Sanders, M.E., et al. (2019). Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 16(10), 605-616.
- [26] Sender, R., Fuchs, S., Milo, R. (2016). Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biology*, 14(8), e1002533.
- [27] Lozupone, C.A., et al. (2012). Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*, 489(7415), 220-230.
- [28] Gilbert, J.A., et al. (2018). Current understanding of the human microbiome. *Nature Medicine*, 24(4), 392-400.
- [29] Cotter, P.D., Ross, R.P., Hill, C. (2013). Bacteriocins — a viable alternative to antibiotics? *Nature Reviews Microbiology*, 11(2), 95-105.
- [30] Turner, J.R. (2009). Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nature Reviews Immunology*, 9(11), 799-809.
- [31] Bansil, R., Turner, B.S. (2018). The biology of mucus: composition, synthesis and organization. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 124, 3-15.
- [32] Suzuki, T. (2013). Regulation of intestinal epithelial permeability by tight junctions. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 70(4), 631-659.
- [33] Hooper, L.V., Littman, D.R., Macpherson, A.J. (2012). Interactions between the microbiota and the immune system. *Science*, 336(6086), 1268-1273.
- [34] Akira, S., Takeda, K. (2004). Toll-like receptor signalling. *Nature Reviews Immunology*, 4(7), 499-511.
- [35] Kawai, T., Akira, S. (2007). Signaling to NF- κ B by Toll-like receptors. *Trends in Molecular Medicine*, 13(11), 460-469.

