

محور میکروبیوم-روده-مغز: مروری بر بینش‌های نوین در پاتوفیزیولوژی و درمان هدفمند اختلالات عصبی

محمدرضا شعر بافچی^۱، عاطفه بیات^۲، ضیاءالدین کشاورزپور^۳، فاطمه صفری^۴

مقاله مروری

چکیده

مقدمه: میکروارگانیسم‌ها به عنوان ساکنان دیرینه‌ی کره زمین، نقش محوری در تکامل و عملکرد فیزیولوژیک بدن انسان دارند. در این میان، محور میکروبیوم-روده-مغز به عنوان یک شبکه‌ی ارتباطی پیچیده و دوسویه بین دستگاه گوارش و سیستم عصبی مرکزی شناخته می‌شود که در دو دهه اخیر به کانون توجه تحقیقات بین‌رشته‌ای تبدیل شده است.

روش‌ها: این مطالعه مروری به بررسی ارتباط محور میکروبیوم روده-مغز پرداخته است. با انجام جستجوی جامع در پایگاه‌های داده داخلی و بین‌المللی (۱۳۹۴-۱۴۰۴)، معیارهای ورود شامل: (۱) مطالعات مروری محور میکروبیوم روده-مغز، (۲) پژوهش‌های بالینی تأثیر میکروبیوم بر سیستم عصبی، (۳) مرورهای سیستماتیک مکانیسم‌های بیماری‌زایی، (۴) مطالعات درمان اختلالات عصبی از طریق مداخلات روده-مغز بود. از ۱۴۷ مقاله اولیه، پس از غربالگری ۱۱۲ مقاله واجد شرایط شناسایی شد و نهایتاً ۱۰۰ مقاله در تحلیل نهایی مورد استفاده قرار گرفت.

یافته‌ها: تحلیل داده‌ها نشان داد که اختلال در تعادل میکروبیوم روده (دیس‌بیوز) با طیف وسیعی از اختلالات عصبی-روانی از جمله بیماری‌های آلزایمر، پارکینسون، مالتیل اسکروزیس (MS)، اختلالات طیف اوتیسم و افسردگی ارتباط معناداری دارد. این یافته‌ها نه تنها بر نقش حیاتی میکروبیوم در پاتوفیزیولوژی بیماری‌های عصبی تأکید می‌کنند، بلکه رویکردهای نوینی را در زمینه مداخلات درمانی هدفمند پیشنهاد می‌دهند.

نتیجه‌گیری: این مطالعه مروری نشان داد که تعدیل میکروبیوم روده از طریق توسعه درمان‌های نوین مانند پروبیوتیک‌های نسل جدید، پیوند میکروبیوتا مدفوع (FMT) و مداخلات غذایی هدفمند می‌تواند به عنوان راهبردهای امیدبخش در مدیریت بیماری‌های عصبی مورد توجه قرار گیرد. این مطالعه چارچوبی مفهومی برای تحقیقات آتی در راستای کشف نشانگرهای زیستی میکروبیومی و طراحی پروتکل‌های درمانی فردمحور فراهم آورد.

واژگان کلیدی: محور میکروبیوم-روده-مغز؛ میکروبیوم دستگاه گوارش؛ اختلالات عصبی-تکاملی؛ بیماری‌های التهابی عصبی؛ پروبیوتیک‌ها؛ دیس‌بیوز

ارجاع: شعر بافچی محمدرضا، بیات عاطفه، کشاورزپور ضیاءالدین، صفری فاطمه. محور میکروبیوم-روده-مغز: مروری بر بینش‌های نوین در پاتوفیزیولوژی و درمان هدفمند اختلالات عصبی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۵؛ ۴۴ (۸۵۷): ۵۱۴-۵۲۷.

مقدمه

بیماری‌های سیستم عصبی مرکزی (Central Nervous System (CNSD (Diseases مانند سکته مغزی، آلزایمر، پارکینسون و اختلالات روانی (اضطراب و افسردگی) چالش‌های عمده سلامت جهانی محسوب می‌شوند (۱، ۲). این بیماری‌های چندعاملی تحت تأثیر ترکیبی از عوامل ژنتیکی، محیطی و سبک زندگی قرار دارند (۳). برای مثال، آلزایمر با جهش‌های ژنتیکی و التهاب مزمن، و افسردگی با اختلال در انتقال‌دهنده‌های عصبی و انعطاف‌پذیری مغز مرتبط است

(۴). پارادایم جدید پزشکی، با تمرکز بر محورهای لندام محور مانند محورهای مغز-روده، کبد-روده، و ریه-روده، تحولی در درک و درمان بیماری‌های پیچیده ایجاد کرده است (۵-۸). در این میان، محور میکروبیوم-روده-مغز (Microbiome-gut-brain axis) MGBA به عنوان یک مکانیسم کلیدی در علوم اعصاب مطرح شده است. این محور نشان می‌دهد که میکروبیوم روده از طریق متابولیت‌ها و سیگنال‌های التهابی، عملکرد مغز را تنظیم می‌کند و پتانسیل درمانی قابل توجهی در اختلالات عصبی دارد. این نگرش، گذار از درمان‌های

۱- دانشیار، گروه روانپزشکی، فلوشیپ پزشکی روان‌تنی و سایکوانتولوژی، مرکز تحقیقات علوم رفتاری، بیمارستان خورشید، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دکتری میکروبیولوژی، گروه میکروبیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد فلاورجان، اصفهان، ایران

۳- کارشناسی ارشد بهداشت و ایمنی مواد غذایی، گروه تغذیه، دانشکده بهداشت و تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران

۴- دکتری میکروبیولوژی، گروه میکروبیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد فلاورجان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: فاطمه صفری؛ دکتری میکروبیولوژی، گروه میکروبیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد فلاورجان، اصفهان، ایران

Email: safarisohela16@gmail.com

موردی و مطالعاتی که محور اصلی آن‌ها خارج از چارچوب فوق بود (۳۳ مطالعه). کلیدواژه‌های جستجو شامل عباراتی نظیر «محور میکروبیوم-روده-مغز»، «بیماری‌های عصبی»، «تأثیر میکروبیوم روده بر سیستم عصبی»، «مکانیسم‌های بیماری‌زایی مرتبط با میکروبیوم روده» و «درمان اختلالات عصبی از طریق تنظیم محور روده-مغز» بود.

محور میکروبیوم-روده-مغز (MGBA)

محور MGBA یک سیستم ارتباطی دوطرفه پیچیده است که نخستین بار در دهه ۱۸۴۰ توسط ویلیام مطرح شد. او نشان داد که حالات عاطفی می‌توانند بر سرعت هضم تأثیر بگذارند، که بیانگر ارتباط مغز با عملکرد روده است (۱۵).

در مطالعه‌ای Browning و Travagli گزارش داده‌اند مغز از طریق سیستم عصبی خودکار و محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (Hypothalamic-pituitary-adrenal axis) HPAA بر عملکرد روده تأثیر می‌گذارد و با ترشح هورمون‌هایی مانند نوراپینفرین و کورتیزول، ترکیب میکروبیوم روده را تغییر می‌دهد (۱۵). در مقابل، تغییرات در روده نیز از طریق عصب واگ و سیستم عصبی روده (Enteric nervous system) ENS می‌تواند بر عملکرد مغز تأثیر بگذارد (۵). این ارتباط متقابل که از طریق مسیرهای عصبی، هورمونی و ایمنی صورت می‌گیرد، اساس تعامل پیچیده بین مغز و روده را تشکیل و نشان می‌دهد که چگونه سلامت گوارشی و عملکرد مغز به یکدیگر وابسته هستند (۱۶).

محور MGBA ارتباط حیاتی بین میکروبیوم روده و عملکرد مغز را نشان می‌دهد. میکروارگانیسم‌های روده از طریق تولید متابولیت‌های مهمی مانند اسیدهای چرب کوتاه زنجیر (Short-chain fatty acids) SCFAs و انتقال دهنده‌های عصبی شامل سروتونین، دوپامین و گاما-آمینوبوتیریک اسید (γ-Aminobutyric acid) GABA بر سلامت مغز تأثیر می‌گذارند (۱۷). جالب توجه است که حدود ۹۰ درصد سروتونین بدن در روده تولید می‌شود و اختلال در تولید آن می‌تواند منجر به مشکلات خلقی مانند افسردگی شود (۱۱، ۱۸). از سوی دیگر، میکروبیوم روده همچنین از طریق سیستم ایمنی و عصب واگ با مغز ارتباط برقرار می‌کند، به‌طوری که عدم تعادل در میکروبیوم می‌تواند با ایجاد التهاب، در بروز بیماری‌های عصبی مانند آلزایمر و پارکینسون نقش داشته باشد (۱۹).

نقش میکروبیوم روده در سلامت مغز

ارتباط متقابل میکروبیوم روده با اختلالات حرکتی گوارشی

میکروبیوم روده، نقش مهمی در ارتقای سلامت مغز دارد. در مطالعه‌ای Kraimi و همکاران گزارش داده‌اند که میان ترکیب میکروبیوم روده و اختلالات عملکردی گوارشی مانند درد شکم، نفخ و مشکلات دفع ارتباط مستقیم وجود دارد. این ارتباط از طریق

تک‌بعدی به رویکردهای شبکه‌ای و هدفمند را تسهیل می‌کند (۹). محور MGBA یک سیستم ارتباطی پیچیده و دوطرفه است که میکروبیوم روده، سیستم ایمنی، عصب واگ (جزء اصلی سیستم عصبی پاراسمپاتیک، به‌عنوان یک مسیر ارتباطی دو طرفه حیاتی بین مغز و اندام‌های احشایی عمل می‌کند و اساساً سیگنال‌های مشتق شده از روده، از جمله سیگنال‌های میکروبیوتای روده، را برای تنظیم التهاب سیستمیک، خلق و خو و هموستاز کلی ادغام می‌کند) و سیستم عصبی مرکزی (CNS) را به یکدیگر مرتبط می‌سازد. این شبکه نه تنها در هضم غذا نقش دارد، بلکه بر سیستم ایمنی و تولید متابولیت‌های مهم تأثیر می‌گذارد. اختلال در تعادل میکروبیوم روده (دیسبایوز) با بیماری‌های عصبی مانند آلزایمر، پارکینسون و افسردگی ارتباط مستقیم دارد (۱۰، ۱۱). میکروبیوم روده شامل باکتری‌های مفید (مانند لاکتوباسیلوس و بیفیدوباکتریوم)، ویروس‌ها و قارچ‌هاست که از بدو تولد در بدن ساکن می‌شوند (۱۲). تحقیقات نشان می‌دهند تغییرات در این اکوسیستم می‌تواند به بیماری‌های جدی مانند انسفالوپاتی ناشی از سپسیس (Sepsis-associated encephalopathy) SAE منجر شود (۱۳).

در مدل‌های حیوانی، کاهش باکتری‌های مفید با افزایش التهاب و اختلال عملکرد مغز همراه بوده است (۱۴). این مطالعه به مرور ارتباط بین میکروبیوم روده و سلامت مغز می‌پردازد و عوامل مؤثر بر تغییرات میکروبیوم را تحلیل می‌کند. همچنین راهکارهای عملی برای حفظ تعادل میکروبیوم و پیشگیری از اختلالات عصبی ارائه می‌دهد. درک بهتر این ارتباطات می‌تواند به توسعه درمان‌های نوین برای بیماری‌های عصبی بینجامد.

روش‌ها

این مطالعه‌ی مروری در سال ۱۴۰۴ انجام شد که با جستجوی جامع در پایگاه‌های داده معتبر بین‌المللی (شامل Web of Science، Elsevier، PubMed، Scopus و موتور جستجوی Google Scholar)، متون منتشر شده بین سال‌های ۱۳۹۴ تا ۱۴۰۴ را مورد بررسی قرار داد. معیارهای ورود مطالعات در این بررسی، براساس محوریت موضوعی در پنج گروه اصلی دسته‌بندی شد: ۱) مطالعات مروری در زمینه محور میکروبیوم روده-مغز (۱۴ مطالعه)، ۲) پژوهش‌های بالینی و تجربی که به بررسی تأثیر مستقیم میکروبیوم بر عملکرد یا بیماری‌های سیستم عصبی پرداخته‌اند (۲۳ مطالعه)، ۳) مرورهای سیستماتیک و فراتحلیل‌هایی با تمرکز ویژه بر مکانیسم‌های بیماری‌زایی (۱۳ مطالعه)، ۴) مطالعات مداخله‌ای که به ارزیابی راهبردهای درمانی اختلالات عصبی از طریق تعدیل محور روده-مغز می‌پردازند (۱۷ مطالعه)، و ۵) سایر تحقیقات شامل گزارش‌های

گوارشی، منجر می‌گردد (۲۶). این تغییرات نفوذپذیری روده را افزایش داده، التهاب عصبی را تشدید و ترشح هورمون‌های گوارشی مانند موتیلین را مختل می‌کند. یافته‌ها حاکی از آن است که تنظیم میکروبیوم روده می‌تواند به ترمیم عملکرد سد روده و بهبود علائم گوارشی کمک شایانی کند (۶، ۱۴).

نقش میکروبیوم روده در متابولیسم انتقال‌دهنده‌های عصبی

تنظیم سنتز سروتونین توسط میکروبیوم

سروتونین (5-HT (5-hydroxytryptamine)، یک انتقال‌دهنده‌ی عصبی حیاتی است که عمدتاً در روده تولید می‌شود و میکروبیوم روده نقش اساسی در تنظیم آن دارد (۲۷). باکتری‌های روده مانند *اشریشیا کلای*، *لاکتوباسیلوس* و *بیفیدوباکتریوم* در متابولیسم تریپتوفان (پیش‌ساز سروتونین) مشارکت می‌کنند. برخی گونه‌ها، مانند *لاکتوباسیلوس روتری*، تریپتوفان را به ۵-هیدروکسی‌تریپتوفان تبدیل می‌کنند، در حالی که *لاکتوباسیلوس پلاتاروم* ترشح سروتونین توسط سلول‌های انتروکرومافین روده را تحریک می‌کند (۲۸). گونه‌های دیگری مانند *بیفیدوباکتریوم بروی* و *پدیوکوکوس/سیدلیکتیسی* نیز تولید سروتونین را افزایش می‌دهند (۲۹). مطالعات نشان داده‌اند که موش‌های عاری از میکروبیوم سطح سروتونین پایینی دارند، اما پیوند میکروبیوم این کمبود را جبران می‌کند (۳۰). علاوه بر سنتز، میکروبیوم روده در تجزیه سروتونین نیز نقش دارد؛ به‌عنوان مثال، *اشریشیا کلای* دفع آن را افزایش می‌دهد، در حالی که *کلیستریدیوم سیندس* با تحریک آنزیم MAO-A باعث تجزیه آن می‌شود (۳۱). در افراد مبتلا به اضطراب، اختلال در میکروبیوم روده اغلب با کاهش سطح سروتونین همراه است. خوشبختانه، برخی پروبیوتیک‌ها مانند *لاکتوباسیلوس/رامنوسوس* و *لاکتوباسیلوس/سیدوفیلوس* می‌توانند تولید سروتونین را افزایش و تجزیه آن را کاهش دهند، که نشان‌دهنده‌ی پتانسیل درمانی آن‌ها در اختلالات مرتبط با سروتونین است (۳۲).

تأثیرات میکروبیوم روده بر سد خونی-مغزی

مکانیسم‌های حفاظتی میکروبیوم بر ساختار و عملکرد سد

خونی-مغزی

میکروبیوم روده نقش مهمی در حفظ سلامت و عملکرد سد خونی-مغزی (BBB (Blood-brain barrier) دارد (۳۳). متابولیت‌های باکتریایی مانند SCFAs با تنظیم پروتئین‌های اتصال محکم در سلول‌های اندوتلیال مغز، استحکام BBB را افزایش می‌دهند. علاوه بر این، میکروبیوم روده با تعدیل پاسخ‌های ایمنی و کاهش التهاب، از آسیب به این سد محافظتی جلوگیری می‌کند (۳۴). مطالعات بر روی مدل‌های حیوانی نشان داده که اختلال در میکروبیوم روده می‌تواند نفوذپذیری BBB را افزایش دهد و ورود عوامل التهابی به مغز را تسهیل کند. جالب توجه این‌که، درمان با پروبیوتیک‌ها در

مکانیسم‌های پیچیده‌ای شامل ENS، سد روده و سیستم ایمنی برقرار می‌شود (۲۰). به‌طور خاص، در مطالعه‌ی دیگری توسط Marques de Souza و همکاران گزارش شده است تعامل دوطرفه‌ای بین میکروارگانیسم‌های روده و حرکات دستگاه گوارش وجود دارد که از طریق شبکه‌های عصبی، سلول‌های انتروکرومافین و ماکروفاژهای دیواره روده تنظیم می‌شود (۲۱).

نقش میکروبیوم روده در تنظیم حرکات گوارشی از طریق

سیستم عصبی - روده‌ای

میکروبیوم روده به‌طور قابل توجهی بر رشد و عملکرد ENS تأثیر می‌گذارد. مطالعات نشان می‌دهند میکروبیوم روده بر تکامل پس از تولد ENS اثرگذار است و می‌تواند تعداد نورون‌ها و نسبت زیرگروه‌های نورونی را تغییر دهد (۲۲). در اختلالات گوارشی مانند مگاکولون مادرزادی، تغییرات میکروبیوم با بیان غیرطبیعی ژن‌های کلیدی رشد ENS همراه است (۲۳). همچنین در بیماری‌هایی مانند آشنالازی (یک اختلال نادر حرکتی مری است که به دلیل تخریب نورون‌های مهارکننده در اسفنکتر تحتانی مری ایجاد شده و با شل‌شدن این اسفنکتر در هنگام بلع و عدم پریستالسیس در بدنه مری همراه است)، کاهش باکتری‌های مفید می‌تواند منجر به تخریب نورون‌ها از طریق مسیرهای التهابی شود. از سوی دیگر، متابولیت‌های میکروبی مانند SCFAs از طریق گیرنده‌های خاص، نقش محافظتی در برابر آسیب‌های عصبی دارند (۲۴). سلول‌های گلیال روده (EGCs (Enteric glial cells نیز به‌عنوان بخش مهمی از ENS، نه تنها از نورون‌ها حمایت می‌کنند، بلکه در حفظ سلامت روده و تعادل میکروبیوم نقش دارند. در بیماری پارکینسون، فعال‌سازی غیرطبیعی این سلول‌ها می‌تواند منجر به التهاب عصبی شود، اما خوشبختانه مداخلات درمانی مختلفی برای کنترل این فرآیند وجود دارد (۱۰، ۱۴، ۱۵).

نقش میکروبیوم روده در تنظیم حرکات گوارشی از طریق تأثیر

بر سد مخاطی روده

سلامت سد روده نقش حیاتی در عملکرد طبیعی دستگاه گوارش دارد. مطالعات نشان می‌دهند پروبیوتیک‌ها مانند *لاکتوباسیلوس پاراکازی* با تقویت پروتئین‌های اتصال محکم (کلودین-۱، ZO-۱ و اوکلودین) می‌توانند یکپارچگی سد روده را بهبود بخشیده و نفوذپذیری آن را کاهش دهند (۲۵). در مقابل، عوامل مخربی مانند مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها یا رژیم غذایی ناسالم (پرچرب و پرچند) می‌توانند به لایه مخاطی روده آسیب زده و موجب رشد بیش از حد باکتری‌های مضر شوند. در بیماران دیابتی با گاستروپارزی، افزایش قند خون منجر به اختلال در مسیر سیگنالینگ SCF/c-kit می‌شود که این امر به کاهش تعداد و آسیب ساختاری سلول‌های بینابینی کاخال (ICCs (Interstitial cells of Cajal)، سلول‌های تنظیم‌کننده حرکات

این مدل‌ها توانسته با تنظیم میکروبیوم روده، تولید SCFAs را افزایش دهد، سطح پروتئین‌های اتصال محکم را به حالت طبیعی بازگرداند و التهاب عصبی را کاهش دهد. این یافته‌ها نشان می‌دهند که حفظ تعادل میکروبیوم روده برای عملکرد مطلوب BBB و پیشگیری از بیماری‌های CNS ضروری است (۱۴).

تأثیرات تکاملی میکروبیوم بر سیستم عصبی

نقش کلونیزاسیون اولیه میکروبیوم در رشد عصبی

تشکیل میکروبیوم روده در دوران نوزادی تأثیر عمیقی بر رشد عصبی دارد. نحوه زایمان نقش کلیدی ایفا می‌کند، به طوری که نوزادان متولد شده به روش زایمان طبیعی از میکروبیوم مادر بهره می‌برند، در حالی که نوزادان سزارینی بیشتر در معرض میکروب‌های محیط بیمارستان قرار می‌گیرند (۳۵، ۳۶). در مطالعه‌ای Zhou و همکاران، گزارش داده‌اند پیوند میکروبیوم واژن (Vaginal microbiota transplantation) VMT می‌تواند این اختلاف را کاهش دهد و رشد عصبی را بهبود بخشد (۳۷). نوع تغذیه نیز بسیار مهم است؛ شیر مادر با افزایش باکتری‌های مفید مانند بیفیدوباکتریوم، رشد شناختی را تقویت می‌کند (۳۸، ۳۹). عوامل محیطی مانند محل زندگی، شرایط بهداشتی و رژیم غذایی نیز بر تنوع میکروبیوم و در نتیجه رشد عصبی تأثیر می‌گذارند. برای مثال، مصرف ماهی در کودکان روستایی با تنوع میکروبی بیشتر و عملکرد شناختی بهتر همراه بوده است (۴۰، ۴۱).

مکانیسم‌های جایگزین تأثیر میکروبیوم بر بیماری‌های عصبی

ارتباط میکروبیوم با محور عصبی - غدد درون‌ریز

میکروبیوم روده از طریق تأثیر بر سیستم عصبی - غدد درون‌ریز نقش کلیدی در بیماری‌های عصبی - عضلانی دارد (۴۲). این سیستم که مسئول ترشح کورتیزول و سایر هورمون‌های استرس است، به شدت تحت تأثیر میکروارگانیسم‌های روده قرار دارد (۴۳). در شرایط استرس مزمن، اختلال در تعادل میکروبی روده می‌تواند منجر به عملکرد نادرست محور HPAA و ترشح غیرطبیعی کورتیزول شود. افزایش طولانی مدت سطح کورتیزول باعث آسیب نورونی، اختلال در انتقال‌دهنده‌های عصبی و التهاب عصبی می‌گردد که همگی خطر ابتلا به اختلالات روانی مانند افسردگی و اضطراب را افزایش می‌دهند (۴۴). مطالعات نشان می‌دهند، مداخلات هدفمند برای تنظیم میکروبیوم روده، می‌توانند عملکرد HPAA را نرمال کرده، اثرات مخرب استرس مزمن بر CNS را کاهش دهند و راهکارهای درمانی نوینی برای اختلالات روانی مرتبط ارائه کنند (۴۵).

ترکیبات نورواکتیو با منشأ میکروبی

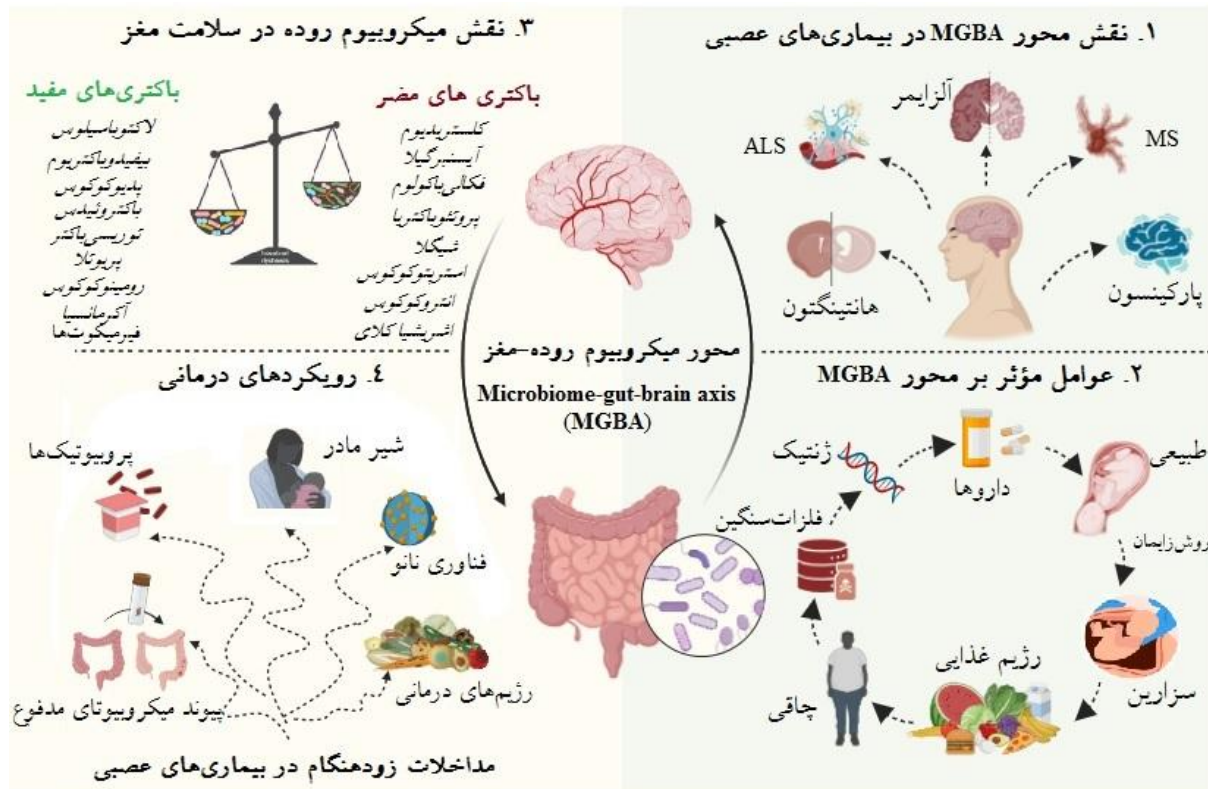
میکروبیوم روده به‌طور مستقیم ترکیبات نورواکتیو مؤثر بر CNS تولید می‌کند، از جمله نوروپپتیدها و آنالوگ‌های انتقال‌دهنده‌های عصبی مانند GABA که توسط گونه‌هایی مانند باکتریوئیدس *تتایومیکرون*،

باکتریوئیدس *یونیفورمیس* و باکتریوئیدس *سالیرسیه* تولید می‌شوند. این ترکیبات از طریق جریان خون یا مسیرهای عصبی به مغز رسیده و فعالیت عصبی را تنظیم می‌کنند (۴۶). میکروبیوم همچنین موادی مانند ایندول-۳-پروپیونیک اسید (IPA (Indole-3-propionic acid) با خواص آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی تولید می‌کند که از نورون‌ها محافظت می‌نماید. تغییرات در سطح این ترکیبات در بیماری‌های عصبی مانند پارکینسون و آلزایمر مشاهده شده، که نشانگر نقش احتمالی آن‌ها در مکانیسم‌های بیماری‌زایی است (۴۷). میکروبیوم روده از طریق مکانیسم‌های متنوعی از جمله تنظیم انتقال‌دهنده‌های عصبی، تعدیل سیستم ایمنی، حفظ سد خونی- مغزی و تأثیر بر رشد عصبی، تأثیر عمیقی بر سلامت و بیماری‌های سیستم عصبی دارد. تحقیقات در این زمینه نه تنها به درک بهتر بیماری‌های عصبی کمک می‌کند، بلکه راه را برای توسعه روش‌های تشخیصی و درمانی جدید مبتنی بر تنظیم میکروبیوم روده هموار می‌سازد (۴۸) (شکل ۱).

نقش محور MGBA در بیماری‌های عصبی

مالتهیل اسکروزیس

مالتهیل اسکروزیس (MS (Multiple Sclerosis، یک بیماری خودایمنی است که در آن سیستم ایمنی به غلاف میلین حمله می‌کند و باعث اختلال در انتقال عصبی می‌شود (۴۹). در مطالعه‌ای Nouri و همکاران گزارش شده است بیماران مبتلا به MS تغییرات مشخصی در میکروبیوم روده از جمله کاهش باکتری‌های مفید مانند بیفیدوباکتریوم و افزایش باکتری‌های مضر دارند. این عدم تعادل میکروبی می‌تواند منجر به فعال‌سازی بیش از حد سلول‌های ایمنی التهابی مانند Th1 و Th17 شود که در پیشرفت بیماری نقش دارند (۵۰). در بیماری MS، سلول‌های ایمنی Th1 و Th17 با ترشح بیش از حد سایتوکین‌های التهابی مانند ایتروفون- γ (IFN- γ) و ایتروکین-17 (IL-17) موجب التهاب عصبی و تخریب میلین می‌شوند. در مطالعه‌ای van den Bosch و همکاران گزارش داده‌اند تغییرات در میکروبیوم روده می‌تواند این التهاب را تشدید کند (۵۱). نکته جالب، شباهت ساختاری بین برخی آنتی‌ژن‌های میکروبی (مانند پروتئین U24 در ویروس هرپس انسانی ۶ (HHV-6)) و پروتئین‌های میلین است که ممکن است منجر به حمله خودایمنی به سیستم عصبی شود (۵۲). تحقیقات بر روی مدل‌های حیوانی نشان داده که تغییرات میکروبیوم روده (مانند افزایش باکتری‌های آلایستیس و فکالی‌باکولوم) با شدت آسیب میلین مرتبط است. همچنین، مداخلاتی مانند قطع عصب واگ می‌تواند با افزایش باکتری‌های مفید مانند لاکتوباسیلوس و توریسسی‌باکتر و کاهش التهاب، از تخریب میلین جلوگیری کند. این یافته‌ها اهمیت محور MGBA را در بیماری MS برجسته کرده و نشان می‌دهند تنظیم میکروبیوم روده می‌تواند یک راهکار درمانی مؤثر باشد (۵۳).



شکل ۱. نقش محور میکروبیوم-روده-مغز (MGBA) در پاتوفیزیولوژی بیماری‌های عصبی، عوامل مداخله‌گر و راهبردهای درمانی نوین.

تغییرات میکروبیوم روده و پیشرفت این بیماری نشان داده‌اند (۵۸). در مدل‌های حیوانی، کاهش باکتری‌های مفید (مانند بیفیدوباکتریوم) و افزایش باکتری‌های مضر (مانند پروتئوباکتیریا) منجر به اختلال در عملکرد روده، کاهش متابولیت‌های محافظتی مانند SCFAs و تشدید مشکلات شناختی شده است (۵۹). جالب اینکه برخی باکتری‌های خاص مانند گونه‌های فکالی باکتریوم پروسنیتزی توانسته‌اند نقص‌های شناختی را در مدل‌های حیوانی بهبود بخشند (۶۰). همچنین، مکمل‌های حاوی SCFAs و ترکیبات مشابه اثرات محافظتی عصبی امیدوارکننده‌ای در مطالعات بالینی نشان داده‌اند. این یافته‌ها نشان می‌دهند که اختلال در میکروبیوم روده از طریق مکانیسم‌های التهابی و تجمع پروتئین‌های غیرطبیعی می‌تواند در پیشرفت آلزایمر نقش داشته باشد، بنابراین تنظیم میکروبیوم روده می‌تواند یک استراتژی درمانی مؤثر برای این بیماری باشد (۴۷).

بیماری پارکینسون

بیماری پارکینسون (Parkinson's Disease, PD)، به‌عنوان دومین اختلال عصبی شایع، با تخریب نورون‌های دوپامینرژیک و تجمع α -سینوکلئین مشخص می‌شود. براساس فرضیه براک، اختلالات گوارشی اولیه ممکن است با تغییر ترکیب میکروبیوم و افزایش سموم روده‌ای، منجر به تجمع α -سینوکلئین در روده شود که

اختلال طیف اوتیسم

اختلال طیف اوتیسم (Autism Spectrum Disorder, ASD)، یک بیماری عصبی-رشدی است که با مشکلات ارتباطی و رفتارهای تکراری همراه می‌باشد (۵۴). اخیراً مطالعات ارتباط واضحی بین تغییرات میکروبیوم روده و اختلال اوتیسم را نشان داده‌اند. در بیماران ASD، کاهش باکتری‌های مفید (مانند بیفیدوباکتریوم و لاکتوباسیلوس) و افزایش باکتری‌های مضر (مانند کلوستریدیوم) مشاهده می‌شود (۵۵). این عدم تعادل میکروبی منجر به کاهش تولید سروتونین و افزایش التهاب می‌گردد که می‌تواند بر عملکرد مغز تأثیر بگذارد. در مطالعه‌ی Iglesias-Vázquez و همکاران گزارش شده است موش‌هایی که میکروبیوم بیماران ASD را دریافت کرده‌اند، رفتارهای مشابه اوتیسم از خود نشان داده‌اند (۵۶). از سوی دیگر، استفاده از پروبیوتیک‌ها توانسته است با تنظیم میکروبیوم روده، بهبود قابل توجهی در علائم رفتاری ایجاد کند. این یافته‌ها نشان می‌دهند که هدف‌گیری میکروبیوم روده می‌تواند یک رویکرد درمانی امیدوارکننده برای ASD باشد (۵۷).

بیماری آلزایمر

بیماری آلزایمر (Alzheimer's Disease, AD)، به‌عنوان شایع‌ترین نوع زوال عقل، با تجمع پلاک‌های آمیلوئید-بتا و پروتئین تائو در مغز مشخص می‌شود. اخیراً مطالعات ارتباط معناداری بین

عوامل مؤثر بر محور MGBA

نقش ژنتیک و اپی ژنتیک

رابطه‌ی بین ژنتیک میزبان و ترکیب میکروبیوم روده از موضوعات مهم و کمتر مطالعه شده در سلامت مغز محسوب می‌شود. ژنتیک میزبان با تأثیر بر تنوع و فراوانی میکروبیوم روده، نقش محوری در تنظیم محور MGBA دارد (۶۹). مطالعات نشان می‌دهند تفاوت‌های ژنتیکی بین افراد با تغییر در محیط روده و بقای میکروارگانیسم‌ها همراه است که این تغییرات از طریق متابولیت‌هایی نظیر SCFA و انتقال‌دهنده‌های عصبی بر ارتباط روده-مغز تأثیر می‌گذارند (۷۰). همچنین، ژنتیک میزبان بر ساختار و عملکرد سیستم‌های انتقال عصبی مؤثر در این ارتباط تأثیرگذار است، به طوری که تغییرات در ژن‌های مرتبط با سروتونین می‌تواند موجب اختلالات خلقی، شناختی و گوارشی از جمله اضطراب، افسردگی و سندرم روده تحریک‌پذیر شوند (۷۱). علاوه بر این، عوامل اپی ژنتیکی با تعدیل عملکرد سلول‌های روده و سیستم ایمنی، نفوذپذیری روده را تغییر داده و از طریق ورود باکتری‌ها و متابولیت‌های آن‌ها به گردش خون، التهاب عصبی ایجاد می‌کنند. این تغییرات اپی ژنتیکی در مغز نیز با تأثیر بر عملکرد نورون‌ها و تشکیل مدارهای عصبی، در بیماری‌زایی اختلالاتی مانند افسردگی و اوتیسم نقش دارند (۷۲).

تأثیر روش زایمان در بدو تولد

افزایش نرخ زایمان سزارین در سال‌های اخیر نگرانی‌هایی درباره تأثیرات آن بر کلونیزاسیون میکروبیوم روده نوزادان ایجاد کرده است (۳۶). نوزادان متولد شده از طریق سزارین فاقد مواجهه اولیه با میکروارگانیسم‌های مفید واژن و روده مادر هستند که منجر به تفاوت‌های قابل توجه در ترکیب میکروبیوم روده می‌شود (۳۹، ۷۳). مطالعات نشان می‌دهند نوزادان سزارینی باکتری‌های مضر مانند *استافیلوکوکوس* و *کوریnebakterium* را بیشتر در روده خود دارند، در حالی که باکتری‌های مفید مانند *بیفیدوباکتریوم* و *لاکتوباسیلوس* با تأخیر و مقدار کمتری در روده آن‌ها ظاهر می‌شوند. این تغییرات میکروبی ممکن است تا مدت‌ها ادامه یابد و پیامدهای مهمی برای سلامت نوزاد داشته باشد (۳۷). این اختلال در کلونیزاسیون میکروبی ممکن است اثرات طولانی‌مدتی بر سلامت نوزاد از جمله تأخیر در تکامل سیستم ایمنی و عصبی داشته باشد. کمبود مواجهه زودهنگام با میکروب‌های مفید می‌تواند منجر به اختلال در تنظیم ایمنی، التهاب مزمن و آسیب به سلول‌های عصبی از طریق مکانیسم‌های عبور از سد خونی-مغزی شود (۷۴). شواهد اپیدمیولوژیک نشان می‌دهد این نوزادان در معرض خطر بالاتری برای ابتلا به بیماری‌های آلرژیک، اختلالات خودایمنی و مشکلات رشد عصبی هستند (۷۵). علاوه بر این، تغییرات میکروبیوم روده ممکن است تولید انتقال‌دهنده‌های

سپس از طریق عصب واگ به مغز منتقل می‌شود (۶۱). در مطالعه‌ای توسط Wallen و همکاران در بیماران پارکینسون کاهش باکتری‌های مفید مانند *پریوتلا* و *رومینوکوکوس* و افزایش باکتری‌های مضر مانند *شیگلا*، *استریتوکوکوس* و *انتروکوکوس* مشاهده شده که این عدم تعادل باعث افزایش نفوذپذیری روده و ورود عوامل التهابی به خون می‌شود (۶۲). از سوی دیگر، برخی متابولیت‌های میکروبی مانند بوتیرات اثرات محافظتی عصبی دارند و در تجزیه α -سینوکلئین و بازسازی میلین نقش دارند. پروبیوتیک‌ها نیز با کاهش التهاب و بهبود عملکرد میتوکندری، می‌توانند گزینه درمانی امیدبخشی برای این بیماری باشند (۶۳).

اسکلروز جانبی آمیوتروفیک

اسکلروز جانبی آمیوتروفیک (Amyotrophic Lateral Sclerosis) ALS، یک بیماری عصبی پیشرونده است که نورون‌های حرکتی را تخریب می‌کند و منجر به ضعف عضلانی و مشکلات تنفسی می‌شود. اخیراً مطالعات گزارش داده‌اند که تغییرات میکروبیوم روده و عوامل محیطی در پیشرفت این بیماری نقش دارند (۶۴). در مطالعه‌ای توسط Chen و همکاران گزارش شده در بیماران ALS، کاهش تنوع میکروبی و تغییر در نسبت باکتری‌ها (مانند افزایش *باکتریودوتا* نسبت به *باسیلوتا*) با پیامدهای بدتر بیماری مرتبط است (۶۵). برخی متابولیت‌های میکروبی مانند نیکوتین آمید و SCFAs در محافظت از نورون‌ها نقش دارند و کاهش سطح آن‌ها با افزایش التهاب و آسیب عصبی همراه است. جالب اینکه، پیوند باکتری‌های مفید مانند *آکرومانسیا موسسینفیل* در مدل‌های حیوانی توانسته است طول عمر را افزایش دهد. این یافته‌ها نشان می‌دهند که اختلال در میکروبیوم روده ممکن است از طریق مکانیسم‌های التهابی در ایجاد و پیشرفت ALS مؤثر باشد و تنظیم میکروبیوم می‌تواند یک راهکار درمانی بالقوه برای این بیماری باشد (۶۶).

بیماری هانتینگتون

بیماری هانتینگتون (Huntington's Disease) HD، یک اختلال عصبی ارثی ناشی از جهش در ژن هانتینگتون است که منجر به تولید پروتئین معیوب و تخریب پیشرونده نورون‌ها می‌شود. علائم شامل حرکات غیرارادی، اختلالات شناختی و مشکلات بلع است که معمولاً در میانسالی ظاهر می‌شوند (۶۷). در مطالعه‌ای Gubert و همکاران گزارش داده‌اند تغییرات در میکروبیوم روده ممکن است در پیشرفت بیماری نقش داشته باشد، به طوری که کاهش تنوع و کمیت میکروبی در نفاقان ژن HD مشاهده شده است. اگرچه مکانیسم دقیق این ارتباط هنوز مشخص نیست، این یافته‌ها میکروبیوم روده را به عنوان یک نشانگر زیستی بالقوه و هدف درمانی برای HD مطرح می‌کنند (۶۸).

مصرف مزمن PPIs با تغییرات میکروبیوم روده و انتقال باکتری‌های دهان به روده همراه بوده و ممکن است در کاهش شناختی سالمندان نقش داشته باشد (۸۴).

ارتباط چاقی با میکروبیوم روده

چاقی به عنوان یک اختلال متابولیک شایع تأثیرات عمیقی بر محور MGBA دارد. در مطالعه‌ای توسط Puljiz و همکاران گزارش شده است ترکیب میکروبیوم روده در افراد چاق به طور معناداری با افراد دارای وزن طبیعی متفاوت است (۸۵). تحقیقات بروی دوقلوهای همسان کاهش قابل توجه باکتری‌های مفید مانند *باکتریوئیدس* و *کولینسلا* را در افراد چاق نشان داده است. این تغییرات میکروبی می‌تواند منجر به التهاب مزمن روده شده و با آسیب به لایه محافظتی روده، نفوذپذیری آن را افزایش دهد (۸۶). مطالعات حیوانی نشان داده که در موش‌های چاق، کاهش پروتئین‌های محافظتی روده موجب ورود سموم باکتریایی به گردش خون می‌شود. این سموم با فعال‌سازی سیستم ایمنی، التهاب سیستمیک ایجاد می‌کنند که نکته حائز اهمیت، توانایی این عوامل التهابی در عبور از سد خونی-مغزی و ایجاد التهاب عصبی است (۸۷).

سایر عوامل تأثیرگذار

عوامل محیطی و سبک زندگی، نقش کلیدی در تعامل بین میکروبیوم روده و مغز دارد. فلزات سنگین مانند سرب، آرسنیک و کادمیوم با تغییر ترکیب میکروبیوم روده، موجب افزایش باکتری‌های مضر (مانند *پروتئوباکتیریا*) و کاهش باکتری‌های مفید (مانند *فیرمیکوتها*) می‌شوند. این تغییرات از طریق مکانیسم‌هایی مانند فعال‌سازی مسیر التهابی TLR4 و اختلال در عملکرد روده و عصبی، منجر به التهاب سیستمیک، آسیب عصبی و اختلالات متابولیک می‌گردند (۸۸). آفت‌کش‌ها (مانند آترازین) نیز تنوع میکروبی را کاهش داده و با افزایش باکتری‌های خاص (مانند *لاکتوباسیلوس* و *ویسلا*)، ممکن است بر عملکرد حرکتی تأثیر بگذارند. از سوی دیگر، عفونت‌هایی مانند *هلیکوباکتر پیلوری* از طریق عصب واگ به مغز منتقل شده و با افزایش پلاک‌های آمیلوئید بتا، در پیشرفت بیماری‌هایی مانند آلزایمر نقش دارند. استرس با تغییر سطح کورتیزول و میکروبیوم روده، خطر اختلالات روانی را افزایش می‌دهد، در حالی که ورزش و خواب از عوامل تعدیل‌کننده مهم هستند (۸۸، ۸۹). ورزش شدید ممکن است با افزایش نفوذپذیری روده و سطح LPS، عملکرد شناختی را مختل کند، اما خواب کافی به حفظ تعادل میکروبی و سلامت عصبی کمک می‌کند (۸۸). علاوه بر عوامل شناخته شده، سایر فاکتورهای کمتر مطالعه شده از جمله تغذیه دوره نوزادی (شیر مادر، در مقابل شیر خشک)، سن و جنس، وضعیت سیستم ایمنی میزبان، مصرف الکل و سیگار، و همچنین مداخلات پزشکی مانند

عصبی مانند سروتونین را مختل کند که می‌تواند بر سیگنال‌دهی عصبی و بیان ژن‌های مهم در تکامل مغز تأثیر بگذارد و منجر به افزایش آسیب‌پذیری عصبی در این جمعیت شود (۳۵).

اهمیت رژیم غذایی

رژیم غذایی به عنوان عامل اصلی در تعیین ترکیب و عملکرد میکروبیوم روده عمل می‌کند. فیبرهای غذایی غیرقابل هضم به عنوان منبع انرژی برای باکتری‌های مفید مانند *بیفیدوباکتریوم* و *لاکتوباسیلوس* عمل می‌کنند که از طریق تخمیر، SCFAs شامل استات، پروپیونات و بوتیرات تولید می‌کنند. این ترکیبات علاوه بر حفظ سلامت سلول‌های روده، از طریق محور MGBA بر فعالیت‌های عصبی تأثیر گذاشته و با تنظیم انتقال‌دهنده‌های عصبی مانند سروتونین منجر به بهبود خلق و عملکردهای شناختی می‌شوند (۷۶). در مقابل، رژیم‌های غنی از قندهای ساده مانند ساکارز و فروکتوز موجب رشد بیش از حد باکتری‌های مضر نظیر *اشریشیا کلای* و *کلوستریدیوم دیفیسیل* شده که می‌تواند منجر به التهاب روده و اختلال در عملکرد سد روده گردد (۷۷). همچنین رژیم‌های پرچرب، به ویژه حاوی چربی‌های اشباع، موجب کاهش تنوع میکروبیوم و افزایش باکتری‌های مولد مواد التهابی می‌شوند که این تغییرات با التهاب عصبی و اختلالات شناختی مرتبط است (۷۸). از سوی دیگر، اسیدهای چرب غیراشباع مانند امگا-۳ با تقویت رشد باکتری‌های مفید، کاهش التهاب و بهبود عملکرد سد روده، اثرات مثبتی بر سلامت گوارشی و عصبی دارند. این ترکیبات همچنین به طور مستقیم بر ساختار و عملکرد نورون‌ها تأثیر گذاشته و موجب بهبود عملکرد شناختی و خلق می‌گردند (۷۹).

اثرات داروها بر میکروبیوم

داروها از جمله عوامل کلیدی مؤثر بر محور MGBA هستند که از طریق مکانیسم‌های پیچیده بر میکروبیوم روده، عملکرد سد روده و متابولیسم انتقال‌دهنده‌های عصبی تأثیر می‌گذارند. آنتی‌بیوتیک‌ها به عنوان داروهای پرستفاده می‌توانند تعادل میکروبیوم روده را مختل کنند (۸۰). مطالعات حیوانی نشان داده‌اند که آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف موجب کاهش باکتری‌های مفید مانند *بیفیدوباکتریوم* و *لاکتوباسیلوس* و افزایش باکتری‌های مقاوم می‌شوند (۸۱). داروهای روانگردان از جمله مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین (SSRIs) که در درمان افسردگی و اضطراب کاربرد دارند (۸۲)، علاوه بر تأثیر بر سطح سروتونین مغز، باعث تغییرات در تنوع و ترکیب میکروبیوم روده می‌شوند. این داروها با افزایش باکتری‌های مفید و کاهش باکتری‌های مضر، ممکن است از طریق محور MGBA اثرات بازخوردی بر عملکردهای عصبی داشته باشند (۸۳). مهارکننده‌های پمپ پروتون (PPIs) نیز با تغییر pH دستگاه گوارش، ترکیب میکروبیوم روده را تحت تأثیر قرار می‌دهند. شواهد نشان می‌دهد

محصولات فرعی تخمیر پروبیوتیک‌ها، علی‌رغم غیرزنده بودن، حاوی ترکیبات مؤثری مانند اسیدهای آلی، ویتامین‌ها و پروتئین‌ها بوده و با مزایایی نظیر ایمنی بالاتر و پایداری بیشتر، پتانسیل درمانی قابل توجهی در بیماری‌های عصبی دارند، هرچند تحقیقات بیشتری برای بهینه‌سازی کاربرد بالینی آن‌ها مورد نیاز است (۸۸).

پیوند میکروبیوتای مدفوع و کاربردهای بالینی آن

پیوند میکروبیوتای مدفوع (Fecal Microbiota Transplantation) FMT، به‌عنوان یک روش درمانی نوین، با انتقال میکروبیوم روده از فرد سالم به بیمار، اثرات امیدوارکننده‌ای در مدیریت بیماری‌های عصبی نشان داده است (۸۸). مطالعات بالینی و حیوانی نشان می‌دهند FMT می‌تواند در بهبود علائم گوارشی بیماران پارکینسون مانند یبوست مؤثر باشد و از طریق تعدیل ترکیب میکروبیوم روده، موجب افزایش باکتری‌های مفید و کاهش باکتری‌های مضر شود. در مدل‌های حیوانی، این روش توانسته است التهاب روده و آسیب به سد خونی-مغزی را کاهش دهد، از فعال شدن بیش از حد میکروگلیا و آستروسیت‌ها جلوگیری کند، و در نهایت منجر به محافظت از نورون‌های دوپامینرژیک و افزایش سطح دوپامین مغز گردد (۹۴، ۹۵). در زمینه‌ی بیماری آلزایمر نیز FMT نشان داد که می‌تواند تجمع پروتئین‌های پاتولوژیک مانند tau و آمیلوئید بتا را کاهش دهد، انعطاف‌پذیری سیناپسی را بهبود بخشد و التهاب عصبی را مهار کند. با وجود نتایج اولیه امیدوارکننده، مطالعات بالینی هنوز به نتیجه‌گیری قطعی در مورد اثربخشی طولانی‌مدت این روش در پارکینسون نرسیده‌اند و پژوهش‌های بیشتری برای ارزیابی جنبه‌های ایمنی و اثرات بلندمدت آن مورد نیاز است. به‌طور کلی، اگرچه FMT پتانسیل درمانی قابل توجهی در بیماری‌های عصبی نشان داده، اما تأیید نهایی کارایی آن مستلزم تحقیقات بیشتر است (۸۸، ۹۶).

مداخلات غذایی و اصلاح رژیم‌های درمانی

رژیم غذایی نقش تعیین‌کننده‌ای در تنظیم تنوع و عملکرد میکروبیوم روده و تأثیرات عصبی آن دارد. پژوهشگران گزارش داده‌اند رژیم‌های غنی از آنتی‌اکسیدان (ماهی، میوه‌ها، سبزیجات، آجیل و توت‌ها) با کاهش استرس اکسیداتیو و التهاب مغزی، پیشرفت بیماری‌های نورودژنراتیو مانند آلزایمر را مهار می‌کنند (۹۷). در مقابل، رژیم‌های غربی سرشار از قند و چربی موجب کاهش باکتری‌های مفید (باکتریوئیدس و فیرمیکوت‌ها)، افزایش نفوذپذیری روده و اختلال عملکرد مغز می‌شوند (۹۸). رژیم مدیترانه‌ای با خواص ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی، تأثیر مثبتی بر متابولیسم میکروبیوم داشته و خطر ابتلا به پارکینسون را کاهش می‌دهد. همچنین مصرف منظم قهوه و غذاهای حاوی فلاونوئیدها با کاهش خطر پارکینسون همراه است، در حالی که محصولات لبنی ممکن است این خطر را افزایش دهند (۹۹).

شیمی درمانی، پرتودرمانی و اقدامات جراحی (نظیر جراحی چاقی و رزکسیون روده) نیز به‌عنوان سایر متغیرهای تعدیل‌کننده بالقوه در محور میکروبیوم-روده-مغز شناسایی شده‌اند (۸۸، ۸۹).

رویکردهای درمانی مبتنی بر تنظیم میکروبیوم

مداخلات زودهنگام در بیماری‌های عصبی

تشکیل میکروبیوم روده در اوایل زندگی، نقش حیاتی در تکامل سیستم ایمنی، عصبی و عملکردهای متابولیک دارد. مداخلات در این دوره حساس (مانند تغذیه با شیر مادر، پروبیوتیک‌ها و پری‌بیوتیک‌ها) می‌تواند ساختار میکروبیوم سالم را شکل دهد و پایه‌ای برای سلامت بلندمدت فرد فراهم کند. شیر مادر با تقویت رشد بیفیدوباکتریوم و مهار باکتری‌های مضر، به تعادل میکروبی و کاهش التهاب کمک می‌کند، که برای رشد عصبی مطلوب ضروری است (۹۰). میکروبیوم روده از طریق محور MGBA بر تولید انتقال‌دهنده‌های عصبی و تشکیل مدارهای عصبی تأثیر می‌گذارد. محققان بر این باورند که مداخلات زودهنگام پروبیوتیکی (مانند تجویز بیفیدوباکتریوم و لاکتوباسیلوس در نوزادان نارس) می‌تواند عملکرد سد روده را بهبود بخشد، التهاب را کاهش دهد و منجر به رشد شناختی، زبانی و حرکتی بهتر شود. این رویکردها در کودکان مبتلا به اختلالات عصبی-تکاملی مانند اوتیسم نیز مؤثر بوده‌اند، جایی‌که تنظیم میکروبیوم از طریق رژیم‌های اصلاح‌شده یا پری‌بیوتیک‌ها می‌تواند به بهبود علائم کمک کند. به‌طور کلی، مداخلات هدفمند در مراحل اولیه زندگی می‌تواند تأثیرات عمیقی بر سلامت عصبی-ایمنی و متابولیک فرد در طول عمر داشته باشد (۹۱).

کاربرد پروبیوتیک‌ها، پری‌بیوتیک‌ها، سین‌بیوتیک‌ها و

پست‌بیوتیک‌ها

پری‌بیوتیک‌ها به‌عنوان مواد غذایی غیرقابل هضم و پروبیوتیک‌ها به‌عنوان میکروارگانیسم‌های زنده، با تعدیل میکروبیوم روده نقش مهمی در پیشگیری و بهبود بیماری‌های عصبی نظیر آلزایمر، پارکینسون، افسردگی و اوتیسم دارند (۹۲). در مطالعه‌ای توسط Zhang و همکاران گزارش شده است ترکیبات پروبیوتیکی چندسویه همراه با پری‌بیوتیک‌هایی ملنند فروکتولالیگوساکارید و گالاتالوالیگوساکارید، با افزایش باکتری‌های مفید نظیر باکتریوئیدس /سیدیفاسینس و فوسائی‌کولا دوری، موجب بهبود عملکرد روده و کاهش التهاب در بیماران پارکینسون می‌شوند (۷۷). سین‌بیوتیک‌ها به‌عنوان ترکیبی از پروبیوتیک‌ها و پری‌بیوتیک‌ها دارای اثرات درمانی قوی‌تری بوده و مطالعات حیوانی نشان داده‌اند که ترکیبات حاوی باسیلوس سوتیلیس، لاکتوباسیلوس /سیدوفیلوس و بیفیدوباکتریوم لانگوم می‌توانند عملکرد حافظه را بهبود بخشیده و التهاب عصبی را در مدل‌های آلزایمر کاهش دهند (۹۳). پست‌بیوتیک‌ها به‌عنوان

فناوری نانو در تنظیم میکروبیوتای روده

نانومواد با ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی منحصر به فرد می‌توانند عملکردی شبیه به پری‌بیوتیک‌ها داشته و محیطی مساعد برای رشد باکتری‌های مفید روده فراهم کنند (۸۸). نمونه بارز این فناوری، داروی خوراکی ZnPB@YCW است که با کپسوله‌سازی نانوزیم‌های حاوی روی (زینک) در پوسته مخمر، مستقیماً روده بزرگ را هدف گرفته و ضمن حذف باکتری‌های مضر مانند /شریشیا کلای، موجب افزایش جمعیت باکتری‌های مفید (فیرمیکوت‌ها و رومینوکوکوس) و کاهش استرس اکسیداتیو و التهاب در مدل‌های حیوانی کولیت شده است (۱۰۰). با این حال، چالش‌های مهمی در مسیر توسعه این فناوری از جمله محدودیت مطالعات به مرحله پیش‌بالینی و نگرانی‌های جدی درباره ایمنی نانومواد وجود دارد. مطالعات گزارش داده‌اند نانوذرات می‌توانند با تجمع در کبد (۳۰-۹۹ درصد) باعث سمیت مزمن شوند و نمونه‌هایی مانند دی‌اکسید تیتانیوم با تغییر ترکیب میکروبیوم (افزایش کلسترییدیوم و کاهش ویلونا) منجر به اختلال عملکرد روده و تغییر متابولیسم لیپیدها گردند. بنابراین علی‌رغم پتانسیل درمانی قابل توجه نانومواد، ارزیابی دقیق ایمنی و مطالعات بالینی گسترده‌تر برای کاربردهای انسانی ضروری به نظر می‌رسد (۸۸، ۱۰۰). شکل ۱ چکیده‌ای گرافیکی از محور MGBA را نشان می‌دهد که شامل نقش این محور در بیماری‌های عصبی، عوامل مؤثر بر آن و رویکردهای درمانی مرتبط با مکانیسم‌های کلیدی مورد بحث در این مطالعه است.

بحث و نتیجه‌گیری

محور میکروبیوم-روده-مغز به‌عنوان یک پارادایم نوین، درک ما از پاتوفیزیولوژی بیماری‌های CNS را متحول ساخته است. شواهد پژوهشی فزاینده‌ای، ارتباطات پیچیده بین این محور و اختلالات عصبی را از طریق سه مکانیسم اصلی تأیید می‌کند: نخست، اختلال در سد روده‌ای منجر به انتقال باکتری‌ها و متابولیت‌های آن‌ها به گردش خون و فعال‌سازی پاسخ ایمنی می‌شود. فاکتورهای التهابی آزاد شده قادر به عبور از سد خونی-مغزی یا انتقال از طریق عصب واگ بوده و التهاب عصبی را القا می‌کنند که در بیماری‌هایی مانند

آلزایمر و پارکینسون با فرآیندهای تخریب عصبی مرتبط است. دوم، میکروبیوم روده در سنتز و تنظیم انتقال‌دهنده‌های عصبی کلیدی از جمله سروتونین و گلبا نقش دارد که تغییرات آن‌ها در بیماری‌زایی اختلالات روان‌پزشکی مانند افسردگی و اضطراب مؤثر است. سوم، تأثیر میکروبیوم بر محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA) منجر به اختلال در تنظیم پاسخ به استرس و تسریع روند بیماری‌های عصبی می‌شود. از نظر درمانی، مداخلات امیدوارکننده‌ای در حال ظهور هستند. پروبیوتیک‌ها و پری‌بیوتیک‌ها با هدف بازسازی اکوسیستم میکروبی روده و تقویت باکتری‌های مفید به‌کار می‌روند. پیوند میکروبیوتای مدفوع (FMT) نیز به‌عنوان راهبردی برای بازبایی میکروبیوتای طبیعی مورد مطالعه قرار گرفته و نتایج مثبتی در مدل‌های حیوانی اختلالات عصبی نشان داده است.

همچنین، مداخلات غذایی شامل رژیم‌های غنی از فیبر و پلی‌فنول‌ها می‌توانند با تعدیل ترکیب میکروبیوم، اثرات مثبتی بر عملکرد CNS داشته باشند. با این وجود، چالش‌های متعددی پیش روی این حوزه وجود دارد. شناسایی دقیق گونه‌های میکروبی و متابولیت‌های کلیدی درگیر در بیماری‌زایی بیماری‌های عصبی، و همچنین فقدان مطالعات بالینی در مقیاس بزرگ برای ارزیابی ایمنی و اثربخشی مداخلات، از موانع اصلی به شمار می‌روند. چشم‌انداز آینده این حوزه، متکی بر بکارگیری رویکردهای چندرشته‌ای و فناوری‌های پیشرفته «اومیک» است. استفاده از متازنومیکس، متابولومیکس و تجزیه و تحلیل‌های شبکه‌ای یکپارچه می‌تواند درک جامعی از مکانیسم‌های تعامل میکروبی فراهم آورد. همچنین، انجام مطالعات بالینی چند مرکزی و طراحی پروتکل‌های درمانی استاندارد، زمینه را برای توسعه راهبردهای درمانی شخصی‌شده و بهبود پیامدهای بالینی در بیماران مبتلا به اختلالات CNS فراهم خواهد کرد. پژوهش‌های آتی می‌بایست به دو حوزه کلیدی یعنی شناسایی دقیق سویه‌های باکتریایی مؤثر و توسعه روش‌های درمانی هدفمند بپردازند که این امر مستلزم همکاری میان‌رشته‌ای بین متخصصان علوم اعصاب، میکروبی‌شناسی پزشکی و ایمونولوژی است.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از نظرات سازنده داوران قدردانی می‌کنند.

References

1. Sharbafchi MR, Rajabi F, Haghshenas A, Motamedi N, Mousavi SZ. Evaluation of depression, anxiety, and stress among unrelated kidney donors [in Persian]. J Isfahan Med Sch 2018; 35(464): 1962-8.
2. Rezaeimehr MR, Zargham M, Jahanabadi Z, Afsar F, Rahnama'i MS, Sharbafchi MR, et al. Association between lower urinary tract symptoms (LUTS) and obsessive-compulsive disorders (OCD) in women: a study based on urodynamic findings and micturition problem. Neurourol Urodyn 2022; 41(1): 357-64.
3. Lei S-Y, Qu Y, Yang Y-Q, Liu J-C, Zhang Y-F, Zhou S-Y, et al. Cellular senescence: A novel therapeutic

- target for central nervous system diseases. *Biomed Pharmacother* 2024; 179: 117311.
4. Lardelli M, Baer L, Hin N, Allen A, Pederson SM, Barthelson K. The use of zebrafish in transcriptome analysis of the early effects of mutations causing early onset familial Alzheimer's disease and other inherited neurodegenerative conditions. *J Alzheimers Dis* 2024; 99(s2): S367-S81.
 5. Caldarelli M, Rio P, Marrone A, Ocarino F, Chiantore M, Candelli M, et al. Gut-Brain Axis: Focus on Sex Differences in Neuroinflammation. *Int J Mol Sci* 2024; 25(10): 5377.
 6. Wang J, Wang X, Zhuo E, Chen B, Chan S. Gut-liver axis in liver disease: From basic science to clinical treatment. *Mol Med Rep* 2024; 31(1): 10.
 7. Li J, Shi B, Ren X, Hu J, Li Y, He S, et al. Lung-intestinal axis, shuangshen granules attenuate lung metastasis by regulating the intestinal microbiota and related metabolites. *Phytomedicine* 2024; 132: 155831.
 8. Yu D, Shen J, Li L, Long Q, Xie S, Zhou M, et al. Investigating the biological significance of the TCM principle "promoting urination to regulate bowel movements" through the influence of the intestinal microbiota and their metabolites on the renal-intestinal axis. *Front Cell Infect Microbiol* 2025; 14: 1523708.
 9. Loh JS, Mak WQ, Tan LKS, Ng CX, Chan HH, Yeow SH, et al. Microbiota-gut-brain axis and its therapeutic applications in neurodegenerative diseases. *Signal Transduct Target Ther* 2024; 9(1): 37.
 10. Liu T, Du D, Zhao R, Xie Q, Dong Z. Gut microbes influence the development of central nervous system disorders through epigenetic inheritance. *Microbiol Res* 2023; 274: 127440.
 11. Sharbafchi MR, Tabatabaieyan S, Haghighatdoost F, Afshar H, Keshteli AH, Feizi A, et al. Personality traits are related to functional dyspepsia in a large sample of Iranian adults. *J Psychosom Re* 2020; 129: 109912.
 12. Arifuzzaman M, Collins N, Guo C-J, Artis D. Nutritional regulation of microbiota-derived metabolites: Implications for immunity and inflammation. *Immunity* 2024; 57(1): 14-27.
 13. Fang H, Wang Y, Deng J, Zhang H, Wu Q, He L, et al. Sepsis-induced gut dysbiosis mediates the susceptibility to sepsis-associated encephalopathy in mice. *mSystems* 2022; 7(3): e01399-21.
 14. Zhang M-L, Li W-X, Wang X-Y, Wu Y-L, Chen X-F, Zhang H, et al. Oxymatrine ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis by rebalancing the homeostasis of gut microbiota and reducing blood-brain barrier disruption. *Front Cell Infect Microbiol* 2023; 12: 1095053.
 15. Browning KN, Travagli RA. Central nervous system control of gastrointestinal motility and secretion and modulation of gastrointestinal functions. *Compr Physiol* 2014; 4(4): 1339-68.
 16. Tiwari S, Paramanik V. Role of probiotics in depression: connecting dots of gut-brain-axis through hypothalamic-pituitary-adrenal axis and tryptophan/kynurenic pathway involving indoleamine-2, 3-dioxygenase. *Mol Neurobiol* 2025; 62(6): 7230-41.
 17. Mi N, Ma L, Li X, Fu J, Bu X, Liu F, et al. Metabolomic analysis of serum short-chain fatty acid concentrations in a mouse of MPTP-induced Parkinson's disease after dietary supplementation with branched-chain amino acids. *Open Med (Wars)* 2023; 18(1): 20230849.
 18. Xiong L, Yao X, Pei J, Wang X, Guo S, Cao M, et al. Do microbial-gut-muscle mediated by SCFAs, microbial-gut-brain axis mediated by insulin simultaneously regulate yak IMF deposition? *Int J Biol Macromol* 2024; 257(Pt 1): 128632.
 19. Cui W, Guo Z, Chen X, Yan R, Ma W, Yang X, et al. Targeting modulation of intestinal flora through oral route by an antimicrobial nucleic acid-loaded exosome-like nanovesicles to improve Parkinson's disease. *Sci Bull (Beijing)* 2024; 69(24): 3925-35.
 20. Kraimi N, Ross T, Pujo J, De Palma G. The gut microbiome in disorders of gut-brain interaction. *Gut Microbes* 2024; 16(1): 2360233.
 21. Marques de Souza PR, Keenan CM, Wallace LE, Habibyan YB, Davoli-Ferreira M, Ohland C, et al. T cells regulate intestinal motility and shape enteric neuronal responses to intestinal microbiota. *Gut Microbes* 2025; 17(1): 2442528.
 22. Ganz J, Ratcliffe EM. Who's talking to whom: microbiome-enteric nervous system interactions in early life. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2023; 324(3): G196-G206.
 23. Zhou B, Feng C, Sun S, Chen X, Zhuansun D, Wang D, et al. Identification of signaling pathways that specify a subset of migrating enteric neural crest cells at the wavefront in mouse embryos. *Dev Cell* 2024; 59(13): 1689-706. e8.
 24. Geng Z-H, Zhu Y, Chen W-F, Fu P-Y, Xu J-Q, Wang T-Y, et al. The role of type II esophageal microbiota in achalasia: Activation of macrophages and degeneration of myenteric neurons. *Microbiol Res* 2023; 276: 127470.
 25. Su Y, Cui Z, Yang X, Jiang Y, Zhang W, Zhang Y, et al. *Lactobacillus paracasei* JY062 and its exopolysaccharide enhance the intestinal barrier through macrophage polarization and Th17/Treg cell balance. *Food Res Int* 2024; 197(Pt 1): 115235.
 26. Zeng H, Jiang Y, Yin Q, Li X, Xiong Y, Li B, et al. Sinisan alleviates stress-induced intestinal dysfunction and depressive-like behaviors in mice with irritable bowel syndrome by enhancing the intestinal barrier and modulating central 5-hydroxytryptamine. *Int J Mol Sci* 2024; 25(19): 10262.
 27. Sanidad KZ, Rager SL, Carrow HC, Ananthanarayanan A, Callaghan R, Hart LR, et al. Gut bacteria-derived serotonin promotes immune tolerance in early life. *Sci Immunol* 2024; 9(93): eadj4775.
 28. Lu Y, Zhang Z, Tong L, Zhou X, Liang X, Yi H, et al. Mechanisms underlying the promotion of 5-hydroxytryptamine secretion in enterochromaffin cells of constipation mice by *Bifidobacterium* and *Lactobacillus*. *Neurogastroenterol Motil* 2021; 33(7): e14082.
 29. Olivo-Martínez Y, Martínez-Ruiz S, Cordero-Alday C, Bosch M, Badia J, Baldoma L. Modulation of serotonin-related genes by extracellular vesicles of the

- probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 in the interleukin-1 β -induced inflammation model of intestinal epithelial cells. *Int J Mol Sci* 2024; 25(10): 5338.
30. Pan M, Qian C, Huo S, Wu Y, Zhao X, Ying Y, et al. Gut-derived lactic acid enhances tryptophan to 5-hydroxytryptamine in regulation of anxiety via *Akkermansia muciniphila*. *Gut Microbes* 2025; 17(1): 2447834.
 31. Ala M. Tryptophan metabolites modulate inflammatory bowel disease and colorectal cancer by affecting immune system. *Int Rev Immunol* 2022; 41(3): 326-45.
 32. Tsai W-H, Yeh W-L, Chou C-H, Wu C-L, Lai C-H, Yeh Y-T, et al. Suppressive effects of *Lactobacillus* on depression through regulating the gut microbiota and metabolites in C57BL/6J mice induced by ampicillin. *Biomedicines* 2023; 11(4): 1068.
 33. Shimizu F, Nakamori M. Blood-Brain barrier disruption in neuroimmunological disease. *Int J Mol Sci* 2024; 25(19): 10625.
 34. Macpherson AJ, Pachnis V, Prinz M. Boundaries and integration between microbiota, the nervous system, and immunity. *Immunity* 2023; 56(8): 1712-26.
 35. Bobba PS, Weber CF, Malhotra A, Bahtiyar MO, Copel J, Taylor SN, et al. Early brain microstructural development among preterm infants requiring caesarean section versus those delivered vaginally. *Sci Rep* 2023; 13(1): 21514.
 36. Bayat A, Safari F, Ghasemi Tehrani H, Doudi M. A review of the role of the female reproductive tract microbiome in reproductive health [in Persian]. *J Isfahan Med Sch* 2025; 43(828): 1027-43.
 37. Zhou L, Qiu W, Wang J, Zhao A, Zhou C, Sun T, et al. Effects of vaginal microbiota transfer on the neurodevelopment and microbiome of cesarean-born infants: a blinded randomized controlled trial. *Cell Host Microbe* 2023; 31(7): 1232-47. e5.
 38. Bayat A, Doudi M, Ahadi AM, Tehrani HG. Isolation and Characterization of *Streptococcus agalactiae* and its Capsular Antigen, Along with *Mycoplasma hominis* and *Listeria monocytogenes*, as Abundant Infections in Women with Abortion in Iran. *Jundishapur J Microbiol.* 2023; 16(10): e141748.
 39. Bayat A, Ghasemi Tehrani H, Doudi M, Ahadi AM. The frequency of *streptococcus agalactiae* in the vaginal secretions of women with abortion at gynecology and infertility medical centers in Isfahan City [in Persian]. *J Isfahan Med Sch* 2024; 41(746): 1074-66.
 40. Guo S, Huang K, Liu R, Sun J, Yin C. Regulation of gut microbiota through breast milk feeding benefits language and cognitive development of preterm toddlers. *Microorganisms* 2023; 11(4): 866.
 41. Wang M, Ma Y, Zeng B, Yang W, Huang C, Tang B. Influence of the gut microbiota, metabolism and environment on neuropsychiatric disorders. *Current Reviews in Clinical and Experimental Pharmacology.* 2024; 20(4): 334-48.
 42. Babak A, Shamsaee S, Sharbafchi MR, Khalilinejad-Motlagh R, Ebrahimi P. The relationship between psychological disorders and diabetes mellitus in middle-aged women, Isfahan, Iran, 2015 to 2016 [in Persian]. *J Isfahan Med Sch* 2019; 37(538): 937-42.
 43. Awe T, Fasawe A, Sawe C, Ogunware A, Jamiu AT, Allen M. The modulatory role of gut microbiota on host behavior: exploring the interaction between the brain-gut axis and the neuroendocrine system. *AIMS Neurosci* 2024; 11(1): 49-62.
 44. Zinkow A, Grodzicki W, Czerwińska M, Dziendzikowska K. Molecular Mechanisms Linking Omega-3 Fatty Acids and the Gut-Brain Axis. *Molecules* 2024; 30(1): 71.
 45. Hao Z, Meng C, Li L, Feng S, Zhu Y, Yang J, et al. Positive mood-related gut microbiota in a long-term closed environment: A multiomics study based on the "Lunar Palace 365" experiment. *Microbiome* 2023; 11(1): 88.
 46. Conn KA, Borsom EM, Cope EK. Implications of microbe-derived γ -aminobutyric acid (GABA) in gut and brain barrier integrity and GABAergic signaling in Alzheimer's disease. *Gut Microbes* 2024; 16(1): 2371950.
 47. Wang T, Kuang W, Chen W, Xu W, Zhang L, Li Y, et al. A phase II randomized trial of sodium oligomannate in Alzheimer's dementia. *Alzheimers Res Ther* 2020; 12(1): 110.
 48. Yılmaz C, Gökmen V. Neuroactive compounds in foods :Occurrence, mechanism and potential health effects. *Food Res Int* 2020; 128: 108744.
 49. Yamout B, Al-Jumah M, Sahraian M, Almalik Y, Al Khaburi J, Shalaby N, et al. Consensus recommendations for diagnosis and treatment of Multiple Sclerosis: 2023 revision of the MENACTRIMS guidelines. *Mult Scler Relat Disord* 2024; 83: 105435.
 50. Nouri M, Bredberg A, Weström B, Lavasani S. Intestinal barrier dysfunction develops at the onset of experimental autoimmune encephalomyelitis, and can be induced by adoptive transfer of auto-reactive T cells. *PloS One* 2014; 9(9): e106335.
 51. van den Bosch AM, Hümmert S, Steyer A, Ruhwedel T, Hamann J, Smolders J, et al. Ultrastructural axon-myelin unit alterations in multiple sclerosis correlate with inflammation. *Ann Neurol* 2023; 93(4): 856-70.
 52. Tejada-Simon MV, Zang YC, Hong J, Rivera VM, Zhang JZ. Cross-reactivity with myelin basic protein and human herpesvirus-6 in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2003; 53(2): 189-97.
 53. Wang X, Eguchi A, Yang Y, Chang L, Wan X, Shan J, et al. Key role of the gut-microbiota-brain axis via the subdiaphragmatic vagus nerve in demyelination of the cuprizone-treated mouse brain. *Neurobiol Dis* 2023; 176: 105951.
 54. Hirota T, King BH. Autism spectrum disorder: a review. *JAMA* 2023; 329(2): 157-68.
 55. Wegiel J, Chadman K, London E, Wisniewski T, Wegiel J. Contribution of the serotonergic system to developmental brain abnormalities in autism spectrum disorder. *Autism Res* 2024; 17(7): 1300-21.
 56. Iglesias-Vázquez L, Van Ginkel Riba G, Arija V, Canals J. Composition of gut microbiota in children with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2020; 12(3): 792.

57. Andreo-Martínez P, Rubio-Aparicio M, Sánchez-Meca J, Veas A, Martínez-González AE. A meta-analysis of gut microbiota in children with autism. *J Autism Dev Disord* 2022; 52(3): 1374-87.
58. Chen Y, Yu Y. Tau and neuroinflammation in Alzheimer's disease: interplay mechanisms and clinical translation. *J Neuroinflammation* 2023; 20(1): 165.
59. Shukla PK, Delotterie DF, Xiao J, Pierre JF, Rao R, McDonald MP, et al. Alterations in the gut-microbial-inflammasome-brain axis in a mouse model of Alzheimer's disease. *Cells* 2021; 10(4): 779.
60. Ueda A, Shinkai S, Shiroma H, Taniguchi Y, Tsuchida S, Kariya T, et al. Identification of *Faecalibacterium prausnitzii* strains for gut microbiome-based intervention in Alzheimer's-type dementia. *Cell Rep Med* 2021; 2(9): 100398.
61. Ochoa-Repáraz J, Ramelow CC, Kasper LH. A gut feeling: the importance of the intestinal microbiota in psychiatric disorders. *Front Immunol* 2020; 11: 510113.
62. Wallen ZD, Demirkan A, Twa G, Cohen G, Dean MN, Standaert DG, et al. Metagenomics of Parkinson's disease implicates the gut microbiome in multiple disease mechanisms. *Nat Commun* 2022; 13(1): 6958.
63. Hanscom M, Loane DJ, Shea-Donohue T. Brain-gut axis dysfunction in the pathogenesis of traumatic brain injury. *J Clin Invest* 2021; 131(12): e143777.
64. Riva N, Domi T, Pozzi L, Lunetta C, Schito P, Spinelli EG, et al. Update on recent advances in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 2024; 271(7): 4693-723.
65. Chen S, Cai X, Lao L, Wang Y, Su H, Sun H. Brain-gut-microbiota axis in amyotrophic lateral sclerosis: A historical overview and future directions. *Aging Dis* 2024; 15(1): 74-95.
66. Niccolai E, Di Gloria L, Trolese MC, Fabbriozio P, Baldi S, Nannini G, et al. Host genetics and gut microbiota influence lipid metabolism and inflammation: potential implications for ALS pathophysiology in SOD1G93A mice. *Acta Neuropathol Commun* 2024; 12(1): 174.
67. Saade J, Mestre TA. Huntington's disease: latest frontiers in therapeutics. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2024; 24(8): 255-64.
68. Gubert C, Choo JM, Love CJ, Kodikara S, Masson BA, Liew JJ, et al. Faecal microbiota transplant ameliorates gut dysbiosis and cognitive deficits in Huntington's disease mice. *Brain Communications* 2022; 4(4): fcac205.
69. Wilde J, Slack E, Foster KR. Host control of the microbiome: mechanisms, evolution, and disease. *Science* 2024; 385(6706): eadi3338.
70. Sugiyama Y, Murayama K. Acute encephalopathy caused by inherited metabolic diseases. *J J Clin Med* 2023; 12(11): 3797.
71. Bousman CA, Stevenson JM, Ramsey LB, Sangkuhl K, Hicks JK, Strawn JR, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2D6, CYP2C19, CYP2B6, SLC6A4, and HTR2A genotypes and serotonin reuptake inhibitor antidepressants. *Clin Pharmacol Ther* 2023; 114(1): 51-68.
72. Mouat JS, LaSalle JM. The promise of DNA methylation in understanding multigenerational factors in autism spectrum disorders. *Front Genet* 2022; 13: 831221.
73. Inchingolo F, Inchingolo AD, Palumbo I, Trilli I, Guglielmo M, Mancini A, et al. The impact of cesarean section delivery on intestinal microbiota: mechanisms, consequences, and perspectives—a systematic review. *Int J Mol Sci* 2024; 25(2): 1055.
74. Lin J, Xu Y, Guo P, Chen Y-J, Zhou J, Xia M, et al. CCL5/CCR5-mediated peripheral inflammation exacerbates blood-brain barrier disruption after intracerebral hemorrhage in mice. *J Transl Med* 2023; 21(1): 196.
75. Moore J, Navarro S, McCarthy K, Rashid RB, Phipps S, Amoako A, et al. State of the art: Intrapartum antibiotics in cesarean section, the infant microbiota and allergic diseases. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2023; 102(7): 811-20.
76. Holmberg SM, Feeney RH, Prasoodanan PK V, Puértolas-Balint F, Singh DK, Wongkuna S, et al. The gut commensal *Blautia* maintains colonic mucus function under low-fiber consumption through secretion of short-chain fatty acids. *Nat Commun* 2024; 15(1): 3502.
77. Zhang S, Wang X, Liu S, Hu C, Meng Y. Phlorizin ameliorates cognitive and behavioral impairments via the microbiota-gut-brain axis in high-fat and high-fructose diet-induced obese male mice. *Brain Behav Immun* 2025; 123: 193-210.
78. Daniel H, Gholami AM, Berry D, Desmarchelier C, Hahne H, Loh G, et al. High-fat diet alters gut microbiota physiology in mice. *ISME J* 2014; 8(2): 295-308.
79. Bascuñán KA, Araya M, Rodríguez JM, Roncoroni L, Elli L, Alvarez JDPL, et al. Interplay of n-3 polyunsaturated fatty acids, intestinal inflammation, and gut microbiota in celiac disease pathogenesis. *Nutrients* 2025; 17(4): 621.
80. Fishbein SR, Mahmud B, Dantas G. Antibiotic perturbations to the gut microbiome. *Nat Rev Microbiol* 2023; 21(12): 772-88.
81. Vicentini FA, Keenan CM, Wallace LE, Woods C, Cavin J-B, Flockton AR, et al. Intestinal microbiota shapes gut physiology and regulates enteric neurons and glia. *Microbiome* 2021; 9(1): 210.
82. Sharbafchi MR, Heydari M. Management of substance use disorder in military services: a comprehensive approach. *Adv Biomed Res* 2017; 6(1): 122.
83. Jiang Y, Qu Y, Shi L, Ou M, Du Z, Zhou Z, et al. The role of gut microbiota and metabolomic pathways in modulating the efficacy of SSRIs for major depressive disorder. *Transl Psychiatry* 2024; 14(1): 493.
84. Kiecka A, Szczepanik M. Proton pump inhibitor-induced gut dysbiosis and immunomodulation: current knowledge and potential restoration by probiotics. *Pharmacol Rep* 2023; 75(4): 791-804.
85. Puljiz Z, Kumric M, Vrdoljak J, Martinovic D, Ticinovic Kurir T, Krnic MO, et al. Obesity, gut microbiota, and metabolome: from pathophysiology to nutritional interventions. *Nutrients* 2023; 15(10): 2236.

86. Yin X-Q, An Y-X, Yu C-G, Ke J, Zhao D, Yu K. The association between fecal short-chain fatty acids, gut microbiota, and visceral fat in monozygotic twin pairs. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2022; 15: 359-68.
87. Cai Y, Deng W, Yang Q, Pan G, Liang Z, Yang X, et al. High-fat diet-induced obesity causes intestinal Th17/Treg imbalance that impairs the intestinal barrier and aggravates anxiety-like behavior in mice. *Int Immunopharmacol* 2024; 130: 111783.
88. Xu J, Lu Y. The microbiota-gut-brain axis and central nervous system diseases: from mechanisms of pathogenesis to therapeutic strategies. *Front Microbiol* 2025; 16: 1583562.
89. Sharbafchi MR, Rajabi F, Sheshboluki F, Ghaderi S, Fayazi M, Mousavi SZ. The effect of educational sessions for couples on quality of life among patients with breast cancer undergoing mastectomy [in Persian]. *J Isfahan Med Sch* 2019; 37(513): 1-8.
90. Ames SR, Lotoski LC, Azad MB. Comparing early life nutritional sources and human milk feeding practices: personalized and dynamic nutrition supports infant gut microbiome development and immune system maturation. *Gut Microbes* 2023; 15(1): 2190305.
91. Baucells BJ, Sebastiani G, Herrero-Aizpurua L, Andreu-Fernández V, Navarro-Tapia E, García-Algar O, et al. Effectiveness of a probiotic combination on the neurodevelopment of the very premature infant. *Sci Rep* 2023; 13(1): 10344.
92. Herrero-Aizpurua L, Andreu-Fernández V, Navarro-Tapia E, García-Algar O, Figueras-Aloy J. Effectiveness of a probiotic combination on the neurodevelopment of the very premature infant. *Sci Rep* 2023; 13(1): 10344.
93. Tong Y, Lu G, Guo J, Liu M, Dai Y, Zhang J, et al. A New Intestinal Supplement Synbiotics Therapeutically Regulates Gut Microbiota and Activates Ppars Pathway to Inhibit Alzheimer's Disease Progression in Mouse Models. *New Microbiol* 2024; 47(1): 68-79.
94. Yadegar A, Bar-Yoseph H, Monaghan TM, Pakpour S, Severino A, Kuijper EJ, et al. Fecal microbiota transplantation: current challenges and future landscapes. *Clin Microbiol Rev* 2024; 37(2): e00060-22.
95. Zhang X, Tang B, Guo J. Parkinson's disease and gut microbiota: from clinical to mechanistic and therapeutic studies. *Transl Neurodegener* 2023; 12(1): 59.
96. Sun J, Xu J, Ling Y, Wang F, Gong T, Yang C, Ye S, Ye K, Wei D, Song Z, Chen D. Fecal microbiota transplantation alleviated Alzheimer's disease-like pathogenesis in APP/PS1 transgenic mice. *Transl Psychiatry* 2019; 9(1): 189.
97. Kunnummal SP, Khan M. Diet-gut microbiome interaction and ferulic acid bioavailability: Implications on neurodegenerative disorders. *Eur J Nutr* 2024; 63(1): 51-66.
98. Chu H, Huang C, Xie F, Guo Q. The associations between fresh vegetable and fruit consumption and plasma and PET biomarkers in preclinical Alzheimer's disease: A cross-sectional and longitudinal study of Chinese population. *J Prev Alzheimers Dis* 2025; 12(5): 100076.
99. Jamar G, Ribeiro DA, Pisani LP. High-fat or high-sugar diets as trigger inflammation in the microbiota-gut-brain axis. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2021; 61(5): 836-54.
100. Chen Z, Han S, Zhou D, Zhou S, Jia G. Effects of oral exposure to titanium dioxide nanoparticles on gut microbiota and gut-associated metabolism in vivo. *Nanoscale* 2019; 11(46): 22398-412.

The Microbiome-Gut-Brain Axis: A Review on Novel Insights into Pathophysiology and Targeted Therapy of Neurological Disorders

Mohammad Reza Sharbafchi¹, Atefeh Bayat², Ziyaaddin Keshavarzpour³, Fatemeh Safari⁴

Review Article

Abstract

Background: Microorganisms, as ancient inhabitants of Earth, play a pivotal role in human evolution and physiological function. Among their various interactions, the gut microbiome-brain axis has emerged as a complex, bidirectional communication network between the gastrointestinal tract and the central nervous system. Over the past two decades, this axis has become a focal point of interdisciplinary research.

Methods: This review study investigated the gut-brain microbiome axis. Through a comprehensive search of national and international databases (2015-2025), the inclusion criteria consisted of: 1) review studies on the gut-brain microbiome axis, 2) clinical research examining the impact of microbiome on the nervous system, 3) systematic reviews of pathogenetic mechanisms, and 4) studies on treating neurological disorders through gut-brain interventions. From an initial pool of 147 articles, 112 met the eligibility criteria after screening, with 100 articles ultimately included in the final analysis.

Findings: The analysis revealed that gut microbial dysbiosis is significantly associated with a broad spectrum of neuropsychiatric disorders, including Alzheimer's disease, Parkinson's disease, multiple sclerosis (MS), autism spectrum disorders, and depression. These findings not only underscore the microbiome's critical role in neuropathophysiology but also propose novel approaches for targeted therapeutic interventions.

Conclusion: This review study demonstrated that modulating the gut microbiome through novel therapeutic approaches, such as next-generation probiotics, fecal microbiota transplantation (FMT), and targeted dietary interventions, can serve as promising strategies for managing neurological disorders. Additionally, the study provides a conceptual framework for future research aimed at discovering microbiome-based biomarkers and designing personalized treatment protocols.

Keywords: Microbiome-gut-brain axis; Gastrointestinal Microbiome; Neurodevelopmental Disorders; Neuroinflammatory Diseases; Probiotics; Dysbiosis

Citation: Sharbafchi MR, Bayat A, Keshavarzpour Z, Safari F. **The Microbiome-Gut-Brain Axis: A Review on Novel Insights into Pathophysiology and Targeted Therapy of Neurological Disorders.** J Isfahan Med Sch 2026; 44(857): 514- 27.

1- Associate Professor, Behavioural Sciences Research Center, Khorshid Hospital, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- PhD in Microbiology, Department of Microbiology, Fal.C., Islamic Azad University, Isfahan, Iran

3- MSc in Food Safety and Hygiene, Department of Nutrition, Faculty of Health & Nutrition, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran

4- PhD in Microbiology, Department of Microbiology, Fal.C., Islamic Azad University, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Fatemeh Safari, PhD in Microbiology, Department of Microbiology, Fal.C., Islamic Azad University, Isfahan, Iran; Email: safarisheila16@gmail.com