



The Role of Gut Microbiota in Human Health and Their Influence on Gene Expression

Dawood Hossaini^{1*}

Department of Biology and Microbiology, Faculty of Medical Laboratory Technology, Khatam Al-Nabieen University, Kabul, Afghanistan

Corresponding author: dawoodhossaini75@gmail.com Mobile: 0093705161490

Abstract

The human gut microbiota comprises trillions of microorganisms that exert profound effects on human health and disease. This complex ecosystem includes bacteria, viruses, fungi, and archaea, all of which play essential roles in metabolic processes, immune regulation, and even cancer development. The balance among microbial species—particularly the ratio of *Firmicutes* to *Bacteroidetes*—has been linked to metabolic and inflammatory disorders, as well as carcinogenesis.

Gut microbiota influence host gene expression primarily through the production of metabolites such as short-chain fatty acids (SCFAs). These metabolites can activate cellular signaling pathways and regulate the expression of genes involved in immune response and metabolism. For instance, SCFAs are known to enhance the expression of anti-inflammatory genes, thereby protecting against chronic diseases and cancer.

Microbial dysbiosis, characterized by an imbalance in the composition of gut microbiota, can lead to increased inflammation and the development of various cancers, including colorectal cancer. Certain bacterial species such as *Fusobacterium nucleatum* contribute to tumor progression by creating pro-inflammatory environments and altering the expression of tumor-related genes.

Therefore, investigating the relationship between gut microbiota and human gene expression, especially in the context of cancer, can provide deeper insights into disease mechanisms and help in the development of novel therapeutic strategies. Maintaining microbial balance and understanding its impact on gene regulation are crucial for future advancements in disease prevention and treatment.

Keywords: gut microbiota, health, cancer, gene, dysbiosis.



نقش میکروبیوتای روده در سلامت انسان و تنظیم بیان ژن‌های انسانی

داود حسینی^{*۱}

دیپارتمنت بیولوژی و میکروبیولوژی، دانشکده تکنالوژی طبی، پوهنتون خاتم النبیین (ص)، کابل، افغانستان
نویسنده مسئول: داود حسینی. dawoodhossaini75@gmail.com شماره تماس: ۰۰۹۳۷۰۵۱۶۱۴۹۰

چکیده

بدن انسان میزبان میلیاردها میکروارگانیسم متنوع است که در قالب میکروبیوتا شناخته می‌شوند. این اجتماع پیچیده که عمدتاً در جهاز هاضمه متمرکز است، شامل باکتری‌ها، ویروس‌ها، قارچ‌ها و آرکیاها بوده و با ایفای نقش‌های کلیدی در فرآیندهای متابولیکی، معافیتی و محافظت در برابر پاتوجن‌ها، به عنوان یک عضو حیاتی در سلامت انسان در نظر گرفته می‌شود. در سال‌های اخیر، تحقیقات بسیاری به بررسی ارتباط میان ترکیب میکروبیوتا و بروز امراض مزمن، به‌ویژه سرطان، پرداخته‌اند. یکی از جنبه‌های برجسته در این حوزه، نقش میکروبیوتا در تنظیم بیان ژن‌های انسانی از طریق تولید متابولیت‌های فعال بیولوژیک، به‌ویژه اسیدهای چرب زنجیره کوتاه (SCFAs)، است. این ترکیبات قادرند با اثرگذاری بر مسیرهای سیگنال‌دهی حجروی، بیان ژن‌های دخیل در معافیت، التهاب، و تمایز حجروی را تغییر دهند. در مقابل، اختلال در توازن میکروبی (دیس‌بیوز) ممکن است باعث فعال‌سازی مسیرهای التهابی، مهار ژن‌های ضدتومور و افزایش خطر ابتلا به سرطان‌هایی نظیر سرطان روده بزرگ گردد. برخی باکتری‌ها نظیر *Fusobacterium nucleatum* می‌توانند به‌طور مستقیم با القای تغییرات در بیان ژن‌های میزبان، در رشد و پیشرفت تومورها نقش داشته باشند. از این‌رو، مطالعه واکنش میان میکروبیوتا و ژن‌های انسانی نه تنها در درک بهتر مکانیسم‌های بیماری‌زایی، بلکه در توسعه رویکردهای نوین پیشگیری و تداوی حائز اهمیت است.

واژه‌های کلیدی: میکروبیوتای روده، سلامت بدن، سرطان، ژن، دیس‌بیوز.

۱. مقدمه

بدن انسان میزبان میلیاردها میکروارگانیسم متنوع است که در مجموع به نام میکروبیوتای انسانی شناخته می‌شود. این مجموعه شامل باکتری‌ها، وایروس‌ها، قارچ‌ها و آرکیاها بوده که بیشترین تراکم آن‌ها در جهاز هاضمه، به‌ویژه در روده بزرگ قرار دارد و تحت عنوان فلور نرمال نیز شناخته می‌شود (۱). میکروبیوتای روده‌ای از بیش از هزار گونه باکتری تشکیل شده است که دو شاخه‌ی عمده‌ی آن‌ها Firmicutes و Bacteroidetes می‌باشند، گرچه گونه‌های دیگری چون Actinobacteria، Proteobacteria و Verrucomicrobia نیز در اقلیت مهمی قرار دارند (۲،۳). این میکروارگانیسم‌ها در طول عمر انسان، از تولد تا مرگ، در تعامل مداوم با میزبان خود قرار دارند و تعادل آن‌ها نقش کلیدی در سلامت و بروز اراض ایفا می‌نماید (۴).

باکتری‌های مفید روده که به‌عنوان پروبیوتیک‌ها شناخته می‌شوند، وظایف فیزیولوژیکی مهمی دارند؛ از جمله کمک به هضم و جذب مواد مغذی، تولید ویتامین‌هایی مانند B12 و K، تقویت سیستم معافیتی، محافظت در برابر عوامل بیماری‌زا و تنظیم متابولیسم بدن (۵، ۶). با این حال، همان‌گونه که کاهش تنوع این باکتری‌ها می‌تواند منجر به پیامدهای منفی در سلامت شود، افزایش غیرمتوازن برخی گونه‌ها نیز ممکن است باعث بروز اختلالات التهابی، متابولیکی و امراض مزمن گردد (۷). برای مثال، افزایش نسبت Firmicutes به Bacteroidetes با چاقی و سندروم متابولیک ارتباط مستقیم دارد (۸).

در سال‌های اخیر، تحقیقات جینومی و اپی‌جنتیکی نشان داده است که میکروبیوتای روده نه تنها در عملکردهای فیزیولوژیکی بدن دخالت دارد، بلکه می‌تواند به‌صورت مستقیم یا غیرمستقیم بر بیان ژن‌های انسانی اثر بگذارد. مکانیزم‌های مختلفی برای این اثر مطرح شده‌اند، مانند تولید متابولیت‌هایی چون اسیدهای چرب زنجیره‌کوتاه (SCFAs)، تنظیم مسیرهای سیگنال‌دهی حجروی، و تعامل با گیرنده‌های هسته‌ای نظیر PPAR γ و AhR (۹، ۱۰). به‌عنوان نمونه، اسید بوتیریک که از تخمیر فیبرهای غذایی توسط باکتری‌ها تولید می‌شود، قادر است مستقیماً بر اپی‌جنتیک تأثیر گذاشته، موجب استیل‌اسیون هیستون‌ها و نهی انزیم‌های HDAC شود (۱۱). این تغییرات می‌توانند بیان ژن‌های خاص را در حجرات اپی‌تلیال روده یا حجرات معافیتی افزایش یا کاهش دهند (۵). افزون بر آن، مطالعات نشان داده‌اند که میکروبیوتای روده قادر است بر بیان ژن‌های مرتبط با امراض خودایمنی، سرطان، اختلالات روانی و متابولیکی تأثیر بگذارد (۱۲، ۱۳). برای مثال، نتایج یک مطالعه نشان داده است که برخی اثرات میکروبیوتا ممکن است از طریق تعامل میان ژن‌های انسانی و عناصر جنتیکی باکتریایی نظیر sRNA رخ دهد (۱۴).

با وجود فواید بالقوه‌ی این تعاملات، نباید از پیامدهای منفی آن نیز غفلت کرد. برخی باکتری‌ها ممکن است در شرایط خاص مانند رژیم غذایی ناسالم، استرس مزمن یا استفاده‌ی بی‌رویه از آنتی‌بیوتیک‌ها، الگوهای ناهنجار بیان ژن را فعال کرده

ضروری است. این مطالعه، با هدف بررسی نقش مستند باکتری‌های مفید در سلامت انسان و تنظیم ژن‌ها، می‌تواند گامی مؤثر در مسیر شخصی‌سازی شده و پیشگیری هدفمند از امراض باشد.

۲. روش‌ها

این مطالعه به صورت یک مرور روایتی (Narrative Review) با هدف بررسی نقش باکتری‌های مفید روده در حفظ سلامت انسان و تأثیر آن‌ها بر بیان ژن‌های انسانی طراحی شده است. برای گردآوری اطلاعات علمی مرتبط، جستجوی نظام‌مند و هدفمندی در پایگاه‌های داده بین‌المللی معتبر از جمله PubMed، ScienceDirect، SpringerLink، Nature و Google Scholar صورت گرفت. این جستجو عمدتاً بر مقالات منتشر شده در بازه زمانی سال‌های ۲۰۰۶ تا ۲۰۲۴ متمرکز بود تا به‌روزترین و مرتبط‌ترین شواهد علمی جمع‌آوری شود. جهت اطمینان از جامعیت جستجو، مجموعه‌ای از کلیدواژه‌های تخصصی و ترکیبی به زبان انگلیسی استفاده گردید که شامل اصطلاحاتی مانند "gut microbiota"، "probiotic bacteria"، "human microbiome"، "epigenetics"، "gene expression"، "microbiota and host interaction"، "short-chain fatty acids"، "host gene regulation"، "intestinal flora"، "microbial metabolites"، "immune modulation"، "butyrate" و "LPS" and inflammation می‌باشد. پس از جمع‌آوری مقالات اولیه، فرآیند غربالگری با

و زمینه‌ساز التهاب مزمن یا سرطان گردند (۱۵، ۱۶). همچنین، ترکیباتی مانند لیپوپلی‌ساکاریدها (LPS) که منشأ باکتریایی دارند، قادرند مسیرهای التهابی نظیر NF- κ B را فعال ساخته و بیان ژن‌های التهابی را تشدید کنند (۱۷).

مطالعات متعدد به بررسی نقش میکروبیوتای روده در تنظیم بیان ژن‌ها پرداخته‌اند. برای نمونه، مطالعه Arumugam و همکاران به دسته‌بندی الگوهای مختلف میکروبیوتا و اثر آن بر پاسخ‌های میزبان پرداختند (۳). از سوی دیگر، تحقیق دیگر نشان داده است که تنوع جنتیکی انسان می‌تواند بر ترکیب میکروبیوتا تأثیر گذارد و بالعکس، میکروبیوتا نیز در تنظیم بیان ژن‌های انسانی نقش دارد (۱۴). همچنین مطالعات منتشرشده در *Journal of Medical Biochemistry Investigation* و *Genome Research* به‌طور مشخص مسیرهای اپی‌جنتیکی و متابولیکی ناشی از میکروبیوتا را در تنظیم ترانسکریپتوم حجرات انسانی بررسی کرده‌اند (۱، ۵، ۱۸). در مجموع، تعامل میان میکروبیوتای روده و ژن‌های انسانی یک حوزه‌ی نوظهور و میان‌رشته‌ای در علوم زیستی به‌شمار می‌رود که می‌تواند افق‌های نوینی در تداوی اختلالات مزمن، متابولیکی، روانی و سرطان بگشاید. با وجود پیشرفت‌های قابل‌توجه، بسیاری از مکانیزم‌های دقیق این تعاملات هنوز ناشناخته باقی مانده‌اند. همچنین، برای اطمینان از ایمنی مداخلات درمانی مانند مصرف پروبیوتیک‌ها یا پیوند میکروبیوتا، بررسی دقیق اثرات مثبت و منفی

مطالعه عناوین، چکیده‌ها و در صورت نیاز متن کامل انجام شد تا منابع مرتبط با موضوع مورد بررسی انتخاب و تحلیل گردند. این روش امکان مرور گسترده و تحلیلی بر نتایج موجود را فراهم نموده و زمینه مناسبی برای درک جامع از ارتباطات بین میکروبیوتا و بیان ژن‌های انسانی ایجاد می‌کند.

۳. نتایج و بحث

بدن انسان میزبان میلیاردها باکتری، قارچ و سایر میکروارگانیسم‌ها است که به طور کلی با عنوان میکروبیوتا شناخته می‌شوند و نقش حیاتی در سلامت میزبان ایفا می‌کنند (۱۹). این میکروارگانیسم‌ها با تقویت سیستم معافیت، حفظ و تقویت سد مخاطی روده و تولید متابولیت‌های مفید، از جمله اسیدهای چرب زنجیره کوتاه، به تنظیم عملکردهای فیزیولوژیکی بدن کمک می‌کنند. به همین دلیل، اختلال در ترکیب و تعادل میکروبیوتا با بروز امراض و اختلالات پیچیده‌ای همچون امراض التهابی روده، امراض قلبی-وعایی و سرطان روده بزرگ ارتباط نزدیکی دارد. با این حال، هنوز مشخص نیست که این تغییرات میکروبی علت ایجاد امراض هستند یا به عنوان پیامدهای امراض بروز می‌کنند. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که میکروبیوتا در برخی اختلالات مانند چاقی و دیابت نقش علیتی دارد (۲۰). بنابراین، درک دقیق روابط فیزیولوژیکی و مولکولی میان میکروبیوتا و میزبان انسانی ضروری است تا بتوان علل امراض را بهتر شناسایی و درمان‌های هدفمند با دخالت میکروبیوم طراحی کرد. در ادامه، به بررسی نقش

دو طرفه تعاملات بین میکروبیوتا و جینوم انسانی پرداخته می‌شود.

مطالعات ترکیبی جنتیکی و میکروبی، به‌ویژه تحقیقات جینومی همبستگی نشان داده‌اند که ترکیب میکروبیوتای روده انسان تا حد قابل توجهی تحت تأثیر ژن‌های میزبان قرار دارد. به طور مثال، برخی گونه‌های باکتریایی مانند *Christensenellaceae* و *Methanobrevibacter* وراثتی هستند و با ویژگی‌های فیزیولوژیکی مانند لاغری، متابولیسم لیپید و تنوع میکروبی مرتبط‌اند. همچنین، نقش ژن‌هایی (نظیر *LCT* که با حضور باکتری *Bifidobacteria* ارتباط دارد)، *VDR*، *SLIT3* و *NOD2* در شکل‌دهی میکروبیوم روده و تنظیم مسیرهای ایمنی به‌طور گسترده‌ای مورد توجه قرار گرفته است (۲۱). این نتایج اهمیت تعاملات پیچیده میان ژن‌های میزبان، عوامل محیطی و میکروبیوم را در بروز امراض برجسته می‌سازند و لزوم انجام مطالعات گسترده‌تر و با حجم نمونه بزرگ‌تر برای کشف دقیق‌تر این ارتباطات را نشان می‌دهند.

از سوی دیگر، نقش میکروبیوتای مفید به‌خصوص پروبیوتیک‌ها مانند گونه‌های *Lactobacillus* و *Bifidobacterium* در تقویت سیستم معافیتی بدن بسیار مهم است. این میکروارگانیسم‌ها از طریق تولید متابولیت‌هایی نظیر اسیدهای چرب زنجیره کوتاه، موجب فعال‌سازی حجرات T تنظیمی، افزایش افراز ایمونوگلوبولین A (IgA) در مخاط روده و بهبود عملکرد سد مخاطی می‌شوند؛ تمامی این فرایندها در

۲-۳. محور روده-مغز

محور روده-مغز ارتباطی دوسویه بین میکروبیوتای روده و مغز از طریق مسیرهای عصبی (به ویژه عصب واگ)، معافیتی و هورمونی برقرار می‌کند. باکتری‌های روده با تولید نیوروترانسمیترهایی نظیر GABA و سروتونین، و نیز متابولیت‌هایی چون اسیدهای چرب زنجیره کوتاه، به طور مستقیم بر عملکرد عصبی و روانی تأثیر می‌گذارند (۲۸). این ترکیبات از طریق تنظیم نفوذپذیری سد خونی-مغزی و تعدیل گیرنده‌های GABA در مغز، می‌توانند اضطراب، افسردگی و عملکرد حافظه را تحت تأثیر قرار دهند. به عنوان مثال، SCFAs با کاهش التهاب عصبی و افزایش بیان گیرنده‌های GABA-A، اثرات ضد اضطرابی نشان می‌دهند (۲۹). همچنین، دیس‌بیوز میکروبی می‌تواند تعادل میان GABA و گلوتامات را بر هم زده و از طریق فعال‌سازی محور HPA، منجر به افزایش ترشح کورتیزول و بروز اختلالات خلقی و شناختی گردد (۳۰، ۳۱).

۳-۳. نقش میکروبیوتا در متابولیسم ادویه

میکروبیوتای روده نقش مهمی در تغییر متابولیسم ادویه دارد که این اثر از طریق چندین مکانیزم صورت می‌گیرد. نخست، برخی گونه‌ها مانند *Eggerthella lenta* با انجام تعاملات کاهش‌دهنده می‌توانند دواهای مانند دیگوکسین را به متابولیت‌های غیرفعال تبدیل کنند و بدین ترتیب اثربخشی آن را کاهش دهند (۳۲). دوم، باکتری‌ها از طریق تولید انزایم‌هایی نظیر- β گلوکورونیداز، می‌توانند ادویه مانند ایرینوتکان (SN)

کاهش التهاب و محافظت از میزبان در برابر عوامل بیماری‌زا نقش اساسی دارند. شواهد علمی متعددی نشان داده‌اند که حضور این باکتری‌ها باعث تعادل سیستم معافیتی و کاهش خطر ابتلا به امراض ویروسی و باکتریایی می‌شود (۲۲-۲۴). به عنوان مثال، در مطالعه‌ای منتشر شده در سال ۲۰۲۱، اثبات شد که پروبیوتیک‌ها می‌توانند پاسخ‌های التهابی مضر را کاهش داده و مقاومت ایمنی میزبان را افزایش دهند (۲۲). علاوه بر این، مطالعاتی در سال‌های ۲۰۲۰ و ۲۰۲۲ بر نقش موثر پروبیوتیک‌ها در پیشگیری و درمان بیماری‌های عفونی و تنظیم دقیق‌تر سیستم ایمنی تأکید کرده‌اند (۲۳، ۲۴).

۱-۳. تولید ویتامین‌ها و متابولیت‌های مفید

باکتری‌های روده‌ای توانایی سنتز ویتامین‌های گروه B (B1 تا B12) و همچنین ویتامین K2 را دارند و این ترکیبات را در اختیار میزبان قرار می‌دهند. این ویتامین‌ها در فرآیندهای حیاتی همچون عملکرد انزایم‌ها، سنتز هموگلوبین، رشد حجروی و حفظ سلامت استخوان‌ها و اوعیه نقش اساسی ایفا می‌کنند. گونه‌هایی نظیر *Bacteroides* و *Clostridium* در تولید ویتامین‌های B و K2 مؤثر هستند و پروبیوتیک‌هایی مانند *Lactobacillus fermentum* نیز در سنتز ویتامین‌های B9 و B12 نقش دارند (۲۵). مصرف همزمان پری‌بیوتیک‌ها (مانند فیبرهای رژیمی) و پروبیوتیک‌ها موجب افزایش چشمگیر ظرفیت تولید ویتامین‌های گروه B، به ویژه ویتامین B2 در روده می‌شود (۲۶، ۲۷).

ترکیبات ثانویه‌ای نظیر دئوکسی کولات تبدیل کند که دارای خاصیت سرطان‌زایی بوده و در ایجاد سرطان‌های کبد و کولون نقش دارند (۳۶). در سرطان پانکراس نیز باکتری‌های دهانی از جمله *Porphyromonas gingivalis* با انتقال به بافت پانکراس، موجب القای التهاب مزمن و تغییرات اپی‌جنتیک می‌گردند (۳۷). همچنین شواهدی وجود دارد که نقش میکروبیوم در سرطان‌های پستان و تخمدان را از طریق اختلال در محور معافیتی-هورمونی و تولید متابولیت‌های سرطان‌زا نشان می‌دهد (۳۸). بر این اساس، به‌روشنی می‌توان دریافت که اختلال در توازن میکروبیوتای روده‌ای می‌تواند هم در مراحل آغازین و هم در پیشرفت سرطان مؤثر باشد.

۳-۵. نقش میکروبیوم در پیشگیری، کنترل و درمان سرطان در نقطه‌ی مقابل، یک میکروبیوم متعادل و سالم از طریق حفظ هموستاز معافیتی و متابولیکی، نقش محافظتی در برابر سرطان ایفا می‌کند. باکتری‌های مفیدی چون *Faecalibacterium prausnitzii* و *Bifidobacterium longum* با تولید اسیدهای چرب زنجیره‌کوتاه به‌ویژه بوتیرات، مسیرهای التهابی را نهی نموده و رشد حجرات توموری را محدود می‌کنند (۳۹). بوتیرات با نهی انزایم HDAC و القای آپوپتوز، یکی از متابولیت‌های ضدتوموری کلیدی به‌شمار می‌رود (۴۰). مطالعات کلینیکی اخیر نشان داده‌اند که حضور برخی باکتری‌ها مانند *Akkermansia muciniphila* می‌تواند پاسخ به ایمونوتراپی‌های ضد PD-1 را به‌شکل معناداری افزایش دهد، در حالی که دیس‌بیوز موجب تضعیف اثر

(۳۸) را مجدداً در روده فعال‌سازی کنند که با افزایش سمیت هضمی همراه است (۳۳). علاوه بر این، گونه‌ای مانند *Enterococcus faecalis* با تولید انزایم تیروزین دکربوکسیلاز، جذب لوودوپا را در مریضان پارکینسونی کاهش می‌دهد (۳۲). از سوی دیگر، کاهش تنوع میکروبی با افزایش دفع دواها مانند امپرازول و میدازولام در مدفوع مرتبط بوده و این موضوع می‌تواند نشانه‌ای از کاهش پاک‌سازی دارو از بدن باشد (۳۳). این شواهد حاکی از آن‌اند که میکروبیوتا می‌تواند بر فارماکوکینتیک، اثربخشی و عوارض جانبی داروها تأثیرگذار باشد؛ بنابراین، تحلیل ترکیب میکروبی فرد می‌تواند در تعیین دوزهای دواها به‌صورت شخصی‌سازی‌شده سودمند باشد.

۳-۴. نقش میکروبیوم در افزایش خطر ابتلا به سرطان تغییر در ترکیب و عملکرد میکروبیوتای روده، دیس‌بیوز، می‌تواند از طریق مکانیزم‌های گوناگون در بروز و پیشرفت انواع سرطان نقش‌آفرینی کند. در مورد سرطان کولورکتال، حضور باکتری‌هایی مانند *Fusobacterium nucleatum* از طریق فعال‌سازی مسیرهای التهابی نظیر NF-κB و تضعیف پاسخ‌های معافیتی ضدتوموری، فرایند تومورزایی را تسهیل می‌نماید (۳۴). علاوه بر این، برخی سویه‌های تولیدکننده‌ی توکسین نظیر *Escherichia coli* با ژنوتیپ pks^+ ، قادرند با تولید مالیکول کولیباکتین، آسیب مستقیم به DNA وارد کرده و موجب جهش‌های ژنی شوند (۳۵). افزون بر آن، میکروبیوم نامتعادل می‌تواند اسیدهای صفراوی اولیه را به

میکروبیوم متعادل و سالم با تولید متابولیت‌های مفید نظیر بوتیرات، تقویت سد مخاطی روده، تنظیم پاسخ‌های معافیتی و مهار التهابات مزمن، می‌تواند اثرات محافظتی قابل توجهی علیه سرطان داشته باشد. این شواهد بر اهمیت نقش میکروبیوم در تکوین، پیشگیری و تداوی سرطان تأکید دارند و نشان می‌دهند که مداخلات هدفمند مانند اصلاح رژیم غذایی، مصرف پروبیوتیک‌ها، یا پیوند میکروبیوتا می‌توانند به‌عنوان راهبردهای مکمل و نوین در طب شخصی، به بهبود اثربخشی تداوی‌های ضدسرطان کمک نمایند. در نتیجه، شناخت عمیق‌تر از میکروبیوم و تعامل آن با میزبان، افق‌های جدیدی را در پیشگیری، غربالگری و تداوی فردمحور سرطان ترسیم می‌کند.

این تداوی می‌شود (۴۱). افزون بر آن، انتقال میکروبیوتای مدفوع از مریضان پاسخ‌دهنده به ایمنی‌درمانی به افراد غیرپاسخ‌دهنده مبتلا به ملانوما، توانسته پاسخ معافیتی مؤثری را بازایی نماید (۴۲). این شواهد مؤید آن است که تنظیم و تعدیل ترکیب میکروبیوم می‌تواند به‌عنوان روشی نوین و مکمل در تداوی سرطان به‌کار رود و هم‌افزایی مناسبی با تداوی‌های کلاسیک داشته باشد.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که میکروبیوم انسانی نقش مهمی در سلامت ایفا می‌کند. در شرایط دیس‌بیوز (عدم تعادل میکروبی)، با فعال‌سازی مسیرهای التهابی، تولید ترکیبات سرطان‌زا، آسیب به DNA، و تضعیف عملکرد معافیتی، زمینه برای آغاز و پیشرفت انواع سرطان فراهم می‌شود. در مقابل، یک

1. Kataoka K. The intestinal microbiota and its role in human health and disease. *J Med Invest.* 2016;63(1-2):27-37.
2. Faith JJ, Guruge JL, Charbonneau M, Subramanian S, Seedorf H, Goodman AL, et al. The long-term stability of the human gut microbiota. *Science.* 2013;341(6141):1237439.
3. Weinstock GM. Genomic approaches to studying the human microbiota. *Nature.* 2012;489(7415):250-6.
4. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010;464(7285):59-65.
5. Lozupone CA, Stombaugh J, Gonzalez A, Ackermann G, Wendel D, Vázquez-Baeza Y, et al. Meta-analyses of studies of the human microbiota. *Genome Res.* 2013;23(10):1704-14.
6. So D, Whelan K, Rossi M, Morrison M, Holtmann G, Kelly JT, et al. Dietary fiber intervention on gut microbiota composition in healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2018;107(6):965-83.
7. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 2006;444(7122):1027-31.
8. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature.* 2006;444(7122):1022-3.
9. Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell.* 2016;165(6):1332-45.
10. Thaiss CA, Zmora N, Levy M, Elinav E. The microbiome and innate immunity. *Nature.* 2016;535(7610):65-74.
11. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J.* 2017;474(11):1823-36.
12. Lynch SV, Pedersen O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *N Engl J Med.* 2016.۲۳۶۹-۷۹:(۲۴)۳۷۵;
13. Hamo A, Benyamini A, Shapir I, Khivrich I, Waissman J, Kaasbjerg K, et al. Electron attraction mediated by Coulomb repulsion. *Nature.* 2016;535(7612):395-400.
14. Qin Y, Havulinna AS, Liu Y, Jousilahti P, Ritchie SC, Tokolyi A, et al. Combined effects of host genetics and diet on human gut microbiota and incident disease in a single population cohort. *Nature Genetics.* 2022;54(2):134-42.
15. Bonder MJ, Kurilshikov A, Tigchelaar EF, Mujagic Z, Imhann F, Vila AV, et al. The effect of host genetics on the gut microbiome. *Nature genetics.* 2016;48(11):1407-12.
16. Smillie CS, Sauk J, Gevers D, Friedman J, Sung J, Youngster I, et al. Strain Tracking Reveals the Determinants of Bacterial Engraftment in the Human Gut Following Fecal Microbiota Transplantation. *Cell Host Microbe.* 2018;23(2):229-40.e5.
17. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes.* 2007;56(7):1761-72.
18. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochemical Journal.* 2017;474(11):1823-36.
19. Shreiner AB, Kao JY, Young VB. The gut microbiome in health and in disease. *Current opinion in gastroenterology.* 2015;31(1):69-75.
20. Nichols RG, Davenport ER. The relationship between the gut microbiome and host gene expression: a review. *Human genetics.* 2021;140(5):747-60.
21. Goodrich JK, Davenport ER, Clark AG, Ley RE. The Relationship Between the Human Genome and Microbiome Comes into View.

- Annual Review of Genetics. 2017;51:413-33.
22. Varsha KK, Maheshwari AP, Nampoothiri KM. Accomplishment of probiotics in human health pertaining to immunoregulation and disease control. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2021;44:26-37.
 23. Ashaolu TJ. Immune boosting functional foods and their mechanisms: A critical evaluation of probiotics and prebiotics. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020;130:110625.
 24. Li X, Wang Q, Hu X, Liu W. Current status of probiotics as supplements in the prevention and treatment of infectious diseases. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2022;12:789063.
 25. Jiang Q, Lin L, Xie F, Jin W, Zhu W, Wang M, et al. Metagenomic insights into the microbe-mediated B and K2 vitamin biosynthesis in the gastrointestinal microbiome of ruminants. *Microbiome*. 2022;10(1):109.
 26. Grant ET, Parrish A, Boudaud M, Hunewald O, Hirayama A, Ollert M, et al. Dietary fibers boost gut microbiota-produced B vitamin pool and alter host immune landscape. *Microbiome*. 2024;12(1):179.
 27. Tarracchini C, Lugli GA, Mancabelli L, Sinderen DV, Turroni F, Ventura M, et al. Exploring the vitamin biosynthesis landscape of the human gut microbiota. *mSystems*. 2024;9(10):e00929-24.
 28. Kimse L, Reinis A, Miķelsons-Jansone L, Gintere S, Krūmiņa A. A narrative review of psychobiotics: probiotics that influence the gut-brain axis. *Medicina*. 2024;60(4):601.
 29. Randeni N, Xu B. Critical review of the cross-links between dietary components, the gut microbiome, and depression. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025;26:1144021.
 30. Ferrari S, Mulè S, Parini F, Galla R, Ruga S, Rosso G, et al. The influence of the gut-brain axis on anxiety and depression: A review of the literature on the use of probiotics. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*. 2024.
 31. Beelli D, Lambert JJ, Wan MLY, Monteiro AR, Nutt DJ, Swinny JD. From bugs to brain: unravelling the GABA signalling networks in the brain-gut-microbiome axis. *Brain*. 2025;148(5):1479-506.
 32. Tuteja S, Ferguson JF. Gut microbiome and response to cardiovascular drugs. *Circulation: Genomic and Precision Medicine*. 2019;12(9):e002314.
 33. Jarmusch AK, Vrbanac A, Momper JD, Ma JD, Alhaja M, Liyanage M, et al. Enhanced characterization of drug metabolism and the influence of the intestinal microbiome: a pharmacokinetic, microbiome, and untargeted metabolomics study. *Clinical and Translational Science*. 2020;13(5):972-84.
 34. Kostic AD, Chun E, Robertson L, Glickman JN, Gallini CA, Michaud M, et al. *Fusobacterium nucleatum* potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment. *Cell Host Microbe*. 2013;14(2):207-15.
 35. Arthur JC, Perez-Chanona E, Mühlbauer M, Tomkovich S, Uronis JM, Fan TJ, et al. Intestinal inflammation targets cancer-inducing activity of the microbiota. *Science*. 2012;338(6074):1052-57.
 36. Ridlon JM, Kang DJ, Hylemon PB. Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria. *J Lipid Res*. 2006;47(2):241-59.
 37. Fan X, Alekseyenko AV, Wu J, Peters BA, Jacobs EJ, Gapstur SM, et al. Human oral microbiome and prospective risk for pancreatic cancer: a population-based nested case-control study. *Gut*. 2018;67(1):120-7.
 38. Thu MS, Chotirosniramit K, Nopsopon T, Hirankarn N, Pongpirul K. Human gut, breast, and oral microbiome in breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol*. 2023;13:1144021.
 39. Louis P, Flint HJ. Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environ Microbiol*. 2017;19(1):29-41.

-
40. Donohoe DR, Collins LB, Wali A, Bigler R, Sun W, Bultman SJ. The Warburg effect dictates the mechanism of butyrate-mediated histone acetylation and cell proliferation. *Mol Cell*. 2012;48(4):612-26.
41. Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, Duong CPM, Alou MT, Daillère R, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science*. 2018;359(6371):91-7.
42. Davar D, Dzutsev AK, McCulloch JA, Rodrigues RR, Chauvin JM, Morrison RM, et al. Fecal microbiota transplant overcomes resistance to anti-PD-1 therapy in melanoma patients. *Science*. 2021;371(65۵۹۵-۶۰۲):۲۹