

الميكروبيوم البشري وتطور الأمراض

إيفين محمود ميهوب*

(تاريخ الإيداع ٨/١٠ / 2023 - تاريخ النشر ٥ / 10 / 2023)

□ ملخص □

في الدراسة البحثية الحالية يتم تسليط الضوء على دور الميكروبيوم البشري في تطور الأمراض من خلال العديد من الدراسات، واعتماداً على الأعضاء المختلفة في الجسم، يختلف تكوين الميكروبيوم من موقع إلى آخر وتعد جراثيم الأمعاء هي الأكثر أهمية في الحفاظ على الصحة ، إذ يؤدي ميكروبيوم الأمعاء وظائف عديدة، مثل تخمير الطعام، والحماية من مسببات الأمراض، وتحفيز الاستجابة المناعية، وإنتاج الفيتامينات. يمكن أن يؤدي الإضطراب أو الخلل في التوازن الحيوي الجرثومي إلى خلل في وظائف الجسم وحدوث الأمراض، ونوجز في الدراسة الحالية أهمية الميكروبيوم البشري من الناحية الطبية، ودور تغيرات تركيب الميكروبيوم في مواضع الاستعمار المختلفة في تطور المرض. إذ أكدت الأدلة المتزايدة ارتباط الميكروبيوم بتطور الأمراض القلبية الوعائية والسرطان وأمراض الجهاز التنفسي ومرض السكري ومرض التهاب الأمعاء واضطرابات الدماغ، وأمراض الكلى المزمنة وأمراض الكبد. كلمات مفتاحية: الميكروبيوم البشري، تطور الأمراض، أمراض .

*قائم بالأعمال في قسم علم الخلية والجنين والنسج - كلية الطب البشري - جامعة طرطوس - سوريا

The human microbiome and disease development

Evin Mahmoud Maihoub*

(Received 10/8/2023. Accepted 5/10/2023)

□ABSTRACT □

In the current research study we explain the role of the human microbiome in the development of diseases through many studies, and depending on the different organs in the body, the microbiome includes group of microorganisms such as (bacteria, yeasts, and viruses), which are found in organs of the human body (mouth, intestines, skin, lung, vagina, ...).

The composition of the microbiome varies according to body system, and the gut microbiome is the most important in maintaining health. The gut microbiome performs many functions, such as fermenting food, protecting against pathogens, stimulating the immune response, and producing vitamins.

Microbial imbalance can lead to disruption in body functions and diseases, and the role of changes in the composition of the microbiome in various body systems in the development of disease, as increasing evidence confirms the association of the microbiome with the development of cardiovascular diseases, cancer, respiratory diseases, diabetes, and inflammatory bowel disease, brain disorders, chronic kidney disease, and liver disease.

Keywords: human microbiome, disease development, diseases

*Charge d'affaires . Department of Cytology and Histology - Faculty of Medicine. Tartous University

أولاً: المقدمة:

يمثل الميكروبيوم البشري المجموعة الكاملة من الكائنات الحية الدقيقة التي تعيش على البشر (سطح الجسم) أوفي داخلهم، وبشكل أكثر تحديداً، مجموعة الجينومات الميكروبية التي تساهم في الصورة الجينية الأوسع، أو ميتا جينوم الإنسان، تمثل الجينومات التي تشكل الميكروبيوم البشري مجموعة متنوعة بشكل ملحوظ من الكائنات الحية الدقيقة التي تشمل البكتيريا والعنائق (كائنات بدائية وحيدة الخلية) والفطريات وحتى بعض الكائنات الأولية والفيروسات غير الحية. تعد البكتيريا إلى حد بعيد أكثر أعضاء الميكروبيوم البشري عدداً، ويقدر عدد البكتيريا وحدها بما يتراوح بين ٧٥ تريليون و ٢٠٠ تريليون كائن حي دقيق، بينما يتكون جسم الإنسان بأكمله من حوالي ٥٠ تريليون إلى ١٠٠ تريليون خلية جسدية، وتشير الوفرة الميكروبية الهائلة إلى أن جسم الإنسان هو في الواقع "كائن فوق عضوي، وهو عبارة عن مجموعة من الخلايا والجينات البشرية والميكروبية، وبالتالي مزيج من السمات البشرية والميكروبية. وجد أن عدداً كبيراً من الكائنات الحية الدقيقة، بما في ذلك الجراثيم والخمائر والفيروسات، تتعايش في مواقع مختلفة من جسم الإنسان (الأمعاء والمهبل والجلد والرئة وتجويف الفم). يختلف تكوين الميكروبيوم من موقع إلى آخر، وتعد جراثيم الأمعاء هي الأكثر أهمية في الحفاظ على الصحة، إذ يؤدي ميكروبيوم الأمعاء وظائف عديدة، مثل تخمير الطعام، والحماية من مسببات الأمراض، وتخفيف الاستجابات المناعية والأليضية، وإنتاج بعض الفيتامينات والأحماض الأمينية [1]. والتخلص من المواد التي من المحتمل أن تكون سامة أو ضارة (بما في ذلك المواد المسرطنة) وتثبيت فاعلية بعض العقاقير.

بشكل عام، يتكون ميكروبيوم الأمعاء من عدة فصائل جرثومية، تضم العصوانيات

Bacteroidetes,

والشعيات *Actinobacteria* والبروتيوياكتيريا *Proteobacteria*، والمغزليات *Fusobacteria*، و

Verrucomicrobia. وتكون *Firmicutes* و *Bacteroidetes* هي الأنواع الرئيسية، وأكثر الفطريات المدروسة هي المبيضات *Candida* وال *Saccharomyces*، الملاسيزية، والكلاوسوبوريوم، وبالإضافة إلى البكتيريا والفطريات يحتوي الميكروبيوم المعوي أيضاً على فيروسات، وعائيات (ملتهمات البكتيريا) وعنائق [2]. يرتبط التوازن الميكروبي المعوي ارتباطاً وثيقاً بأمراض الإنسان وصحته. بالمقارنة مع مناطق أخرى من الجسم، يحتوي الجهاز الهضمي البشري (GI) *gastrointestinal* على مجتمع ميكروبي وفير يجمع حوالي ١٠٠ تريليون من الكائنات الحية الدقيقة، وكشفت دراسات مستفيضة عن العلاقة المهمة بين الكائنات الحية الدقيقة في الأمعاء والعمليات البيولوجية البشرية الأساسية، وعمل سبيل المثال أظهرت التطورات الحالية أن الميكروبيوم البشري يرتبط بشكل وثيق في استخلاص المغذيات، والتمثيل الغذائي، والمناعة [3]، يمكن لهذه البكتيريا أن تتواصل مع الدماغ عبر شئ يسمى محور الميكروبيوتا - الأمعاء - الدماغ، والذي يصف تفاعلاً ثنائي الاتجاه بين الدماغ والأمعاء.

حيث تستطيع القناة الهضمية إرسال رسائل إلى الدماغ على شكل مواد كيميائية (تسمى الناقلات العصبية) تنتقل على طول الأعصاب وعبر مجرى الدم لتصل إلى الدماغ حيث يكون لها تأثيرات مختلفة، يتم إنتاج هذه الناقلات العصبية بواسطة البكتيريا التي تعيش داخل الأمعاء.

يعد تجويف الفم موطناً مهماً، يمكن أن تستعمره الكائنات الحية الدقيقة. تختلف بيئة تجويف الفم عن بيئة القناة الهضمية، إذ يحتوي على سطح صلب للأسنان وسطح ظهاري من الغشاء المخاطي. يوجد ما يقرب من ٥٠ نوعاً (١٠٠٠ نوع فرعي) من الكائنات الحية الدقيقة في الميكروبيوم الفموي، ونظراً للتعرض المستمر لللعاب، اكتسبت الجراثيم الفموية ميزة الالتصاق الشديد، مما يضمن استعمارها ومقاومتها لقوى تدفق السوائل [4].

يضم الميكروبيوم الفموي على مجتمعات متعددة الميكروبات، لها تفاعلات معقدة مع النظام الغذائي للمضيف ومناعته. تتأثر مقاومة الاستعمار في الجراثيم الفموية ليس فقط بعدم وجود علاج واحد للتدخل العلاجي، ولكن أيضاً بسبب وجود مرحلة سائلة يمكن أن تعطل الجزيئات النشطة بيولوجياً. كما أن عدد المواقع الفموية المختلفة التي يمكن أن يحدث فيها المرض وسوء الاحتفاظ بالتطبيق الموضوعي للعلاجات هي أيضاً عقبات أمام علاج أمراض الفم التي تسببها مسببات الأمراض. تمارس مسببات الأمراض عن طريق الفم القدرة على تحفيز الاستجابة المناعية مثل الاستجابات المعززة للالتهابات، وتؤثر التغييرات في الجهاز المناعي للمضيف أيضاً على المجتمع الميكروبي الفموي، فمثلاً، يحدث التهاب اللثة، وهو مرض شائع بين البشر، بسبب الاستجابات الالتهابية المناعية حيث يتم تجنيد العدلات في أنسجة اللثة [5].

يمكن تقسيم تجويف الفم إلى موائل جرثومية متعددة، تشمل اللعاب واللسان وأسطح الأسنان واللثة والغشاء المخاطي الشدق والحنك واللويحة تحت اللثة/ فوق اللثة، والتي قد تظهر التغييرات الجوهريّة والسريعة في التركيب والنشاط، تحت تأثير عوامل عديدة، مثل تغييرات قيم الرقم الهيدروجيني PH، والطفرة الجينية، والتفاعلات بين البكتيريا، وبشكل عام تكون الجراثيم المتينة (الثابتة) Firmicut، والبروتوبياكتيريا Proteobacteria، والعصوانيات Bacteroidete، والشعيات Actinobacteria، والمغزليات Fusobacteria هي الجراثيم الرئيسية الموجودة في ميكروبيوم الفم [6].

على الرغم من أن رئة الإنسان السليمة كانت تعتبر عقيمة لفترة طويلة، فقد أظهرت العديد من الدراسات أن الكائنات الحية الدقيقة موجودة أيضاً بأنسجة الرئة. يتم تحديد تكوين الكائنات الحية الدقيقة في الرئة بشكل أساسي من خلال ثلاثة عوامل: (١) الهجرة الميكروبية، (٢) القضاء على الكائنات الحية الدقيقة (٣) معدلات تكاثر الكائنات الحية الدقيقة [7]. يكون ميكروبيوم الرئة ديناميكياً نسبياً، نتيجة طرح الميكروبات والقضاء عليها ملتصقة عن طريق القشع، أو السعال، أو طرح المخاط، وتنتمي غالبية الميكروبات في الرئتين إلى Bacteroidetes و Firmicutes و Proteobacteria و Actinobacteria، ويكون الميكروبيوم الرئوي هو المسؤول عن حالة التحمل المناعي التي تحمي العائل من الاستجابة الالتهابية غير المرغوب فيها [8]. وتوسط وظيفته عن طريق التفاعل بين البكتيريا المتعايشة وخلايا المناعة الرئوية. نظراً للدور المهم الذي يلعبه ميكروبيوم الرئة في الحفاظ على التوازن الميكروبي في الرئة، وبالتالي فإن تكوين ميكروبيوم الرئة مفيد في مراقبة الظروف الصحية للرئة [9].

جلد الإنسان، مثل الأمعاء، مستعمر أيضاً من قبل مجتمع كثيف من الأحياء الدقيقة المتنوعة للغاية، وتم اكتشاف الكائنات الحية الدقيقة في الجلد، التي تتكون من بدائيات النوى (البكتيريا والعناق) وحقيقيات النوى (الفطريات وبيض الطفيليات)، وعلى غرار ميكروبيوم الأمعاء، يشارك ميكروبيوم الجلد في تطوير جهاز المناعة الفطري، فمثلاً تنتج العنقودية البشرية S.epidermidis أحماض دهنية تمنع

حدوث التهاب الجلد الناجم عن الإصابة، تشمل الآليات المحتملة تثبيط إطلاق السيبتوكين والاستجابات المناعية المستندة إلى (TLR2) toll-like receptor [10] وباعتبار الجلد أكبر عضو في جسم الإنسان، فإنه يستعمر بشكل كثيف من قبل مجتمعات الميكروبيوم، ويُعتقد أن الجلد السليم مع الميكروبات المتوازنة يساهم في مقاومة الاستعمار ضد العدوى المسببة للأمراض. يرتبط خلل توازن الميكروبيوم الجلدي ارتباطاً وثيقاً بالعديد من الأمراض الجلدية الشائعة، مثل حب الشباب، وهي حالة جلدية التهابية مزمنة تتوسطها البريونية العدية *Propionibacterium acnes* [11].

يلعب الميكروبيوم المهبل دوراً بالغ الأهمية في حماية العائل من غزو مسببات الأمراض عبر مقاومة الاستعمار الجرثومي، وتم الكشف أيضاً عن أن الجراثيم المهبالية تحرك الاستجابة المناعية الفطرية، وعلى وجه التحديد يحفز الميكروبيوم المهبل مستقبلات تمييز الأنماط (PRRs) pattern recognition receptors في وعلى الخلايا الظهارية المبطنة للمهبل والجهاز التناسلي العلوي، ويهيئ مسارات إشارات السيبتوكين [13].

يعد التهاب المهبل البكتيري (*Bacteria vaginosis* (BV)، أحد أكثر أنواع الخلل الناتج عن تغير توازن الميكروبيوم المهبل شيوعاً، بسبب إزاحة *Lactobacillus spp*. تم العثور على الجراثيم المسببة لالتهاب المهبل البكتيري، مثل الغاردنريلا المهبلية *G. vaginalis* و *P. Bivia* نتيجة تثبيط الاستجابة الالتهابية للمضيف في ظاهرة المهبل [14]. وللميكروبيوم المهبل دور في مقاومة استعمار الميكروبات الغازية المسببة للأمراض، وهو أمر مهم للوقاية من العدوى المنقولة جنسياً والتهابات المسالك البولية وداء المبيضات المهبلية [15].

ثانياً: أهمية الدراسة البحثية

في الدراسة البحثية الحالية، نركز بشكل أساسي على دور الميكروبيوم في صحة الإنسان والأمراض التي يتسبب بها. والأساليب السريرية التي تستخدم الكائنات الحية الدقيقة لعلاج الأمراض، مثل تعديل الكائنات الحية الدقيقة، وزرع الميكروبيوم المعوي.

ثالثاً: المناقشة

أ- (الميكروبيوم وتطور الأمراض):

الميكروبيوم عبارة عن أنظمة معقدة، تتكون من تريليونات من الكائنات الحية الدقيقة. تركز معظم الأبحاث المتعلقة بالميكروبات على العلاقة بين التغيرات التركيبية للميكروبات وحالات المرض المختلفة. عند التعرض لتغيرات خارجية يمكن أن يتأثر توازن مجتمع الكائنات الحية الدقيقة، مما يؤدي إلى خلل في وظائف الجسم والأمراض أكدت الأدلة المتزايدة ارتباط الميكروبيوم بتطور الأمراض القلبية الوعائية، والسرطان، وأمراض الجهاز التنفسي، ومرض السكري، ومرض التهاب الأمعاء، واضطرابات الدماغ، وأمراض الكلى المزمنة، وأمراض الكبد.

تعد الأمراض القلبية الوعائية Cardiovascular diseases، السبب الرئيسي للمراضة والوفيات في جميع أنحاء العالم، وتلعب الكائنات الحية الدقيقة دوراً في الحفاظ على صحة القلب والأوعية الدموية، لكن عدم تنظيمها وتوازنها قد يساهم في الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية، إذ تؤثر على أيض المضيف والأمراض القلبية الوعائية من خلال مسارات متعددة للكائنات الحية [15]

١ - الميكروبيوم وأمراض السرطان

يتميز مرض السرطان Cancer بالانتشار السريع للخلايا غير الطبيعية التي تنمو بشكل لا يمكن السيطرة عليه، والذي يمكن أن يحدث في جميع مناطق الجسم تقريباً، ويُعد حالياً سبباً رئيسياً للوفيات في جميع أنحاء العالم، حيث تسبب في أكثر من ١٠ ملايين حالة وفاة في عام ٢٠٢٠، وعلى الرغم من أن التسرطن

عملية متعددة العوامل، فقد ثبت جيداً أن التبغ والبكتيريا والفيروسات والسمنة والكحول والإشعاع هي عوامل الخطر الرئيسية للسرطان، وأظهرت الدراسات الحديثة أن الميكروبيوم يلعب دوراً مهماً في التسرطن بشكل رئيسي من خلال: (١) التأثير على تكاثر الخلايا المضيفة والموت، (٢) تغيير جهاز المناعة و (٣) التأثير على أيض الجسم [16]. في مرضى السرطان، انخفضت مستويات *S.Mitis* و *N.elongate* بشكل ملحوظ، بينما ارتفع مستوى *G.adiacens* مقارنة مع الأشخاص الأصحاء، وتم الكشف أن من عندهم مستويات عالية من أعداد البورفيرينية اللثوية *P. gingivalis* لديهم خطر مضاعف للإصابة بسرطان البنكرياس، مقارنة مع أولئك الذين لديهم مستويات منخفضة من هذه الأعداد [17]، وتبين ارتباط وجود *P. gingivalis* بارتفاع خطر الإصابة بسرطان البنكرياس، بينما ارتبط وجود المغزليات *Fusobacteria* بانخفاض المخاطر [18]. وأن وفرة *T.forsythia* و *P. gingivalis* و *F. nucleatum* تكون أعلى وبشكل ملحوظ في أنسجة سرطان المريء مقارنة مع الأنسجة الطبيعية. وأن المغزلية المنواة *F. Nucleatum* من مسببات أمراض اللثة، وتمت دراستها على نطاق واسع في سرطان القولون والمستقيم (CRC) من خلال مقارنة السرطان والأنسجة الطبيعية المجاورة، حيث تم العثور على وفرة *F. nucleatum* في أنسجة الورم وهذا ما يعزز تطور CRC عن طريق زيادة تضاعف الورم وتجنيد الخلايا النخاعية المتسللة إلى الورم بشكل انتقائي [19]. لقد تم تمييز الجراثيم الرئيسية التي تساهم في (CRC)، وهي *E. Faecalis* و *E. Coli* و *B. Fragilis* و *S. bovis* و *F. nucleatum* و *H. pylori* [20] هذه الجراثيم قادرة على إنتاج ذيفانات جينية مثل كوليباكتين *colibactin*، وذيفان العصوانية الهشة *B. fragilis toxin*، وذيفان التيفوئيد *typhoid toxin*، التي تسبب تلف الحمض النووي للمضيف [21] كان استعمار المغزلية *F.Nucleatum* أعلى بشكل ملحوظ في عينات الغشاء المخاطي والبراز لمرضى (CRC) مقارنة بالشواهد الصحية، وبذلك يمكن أن تغزو *F. nucleatum* خلايا الورم (CRC)، وتسهم في تكوين الأورام.

ونظراً لأن العديد من البكتيريا تشترك في آليات مماثلة مسببة للسرطان، فإن *P. Gingivalis*، الجرثومة المحورية في ميكروبيوم الأسنان، يمكن أن تكون مثالاً للإمراضية، يعد سرطان الخلايا الحشرقية الفموي (OSCC) *Oral squamous cell carcinoma* من أكثر أنواع السرطانات شيوعاً في منطقة الرأس والرقبة، وثبت أن وجود البورفيرينية اللثوية يزيد من خطر الإصابة بـ (OSCC) عن طريق خلل في سلامة الأنسجة والاستجابة المناعية للمضيف، حيث يمكن أن ترتبط البورفيرينية *P. Gingivalis* بمستقبل *TLR4*، والذي بدوره ينشط مسار *NF-B* ويزيد من تحفيز مسار إشارات *JAK1 / STAT3*، مما يؤدي إلى تثبيط موت الخلايا المبرمج. [22] ينصب تركيز الميكروبيوم التنفسي بشكل كبير باتجاه سرطان الرئة. وفي الأفراد الأصحاء يمكن أن يشمل ميكروبيوم الرئة مجموع من الجراثيم الأساسية مثل، الزوائف *Pseudomonas*، المكورات العقدية *Streptococcus*، البريوفيتيلا *Prevotella*، المغزليات *Fusobacterium*، المستدميات *Haemophilus*، الفيلونيل *Veillonella*

البورفيروموناس *Porphyromonas*، وتكون مستويات الشعيات *Actinomyces*، والفيونيللا *Veillonella*، والمكورات العقدية *Streptococcus*، والميغاسفيرا *Megasphaera*، والمتفطرات *Mycobacterium* أكثر وفرة في مرض سرطان الرئة مقارنة بالأفراد الأصحاء، على عكس المجموعة الشاهدة، التي تكون مستويات المكورات العقدية فيها عالية [23].

٢- الميكروبيوم ومرض السكري

يشير داء السكري (*Diabetes mellitus*(DM) إلى مجموعة من الأمراض التي تؤثر على تنظيم الجلوكوز، ويصنف مرض السكري على أنه داء السكري من النوع ١ (T1DM)، ومرض السكري من النوع ٢ (T2DM)، وسكري الحمل (GDM). يحدث T1DM بسبب استجابة المناعة الذاتية ضد خلايا البنكرياس، بينما يتميز T2DM بأنه عدم قدرة الجسم على إنتاج الأنسولين أو استخدامه بشكل صحيح. ويُعد GDM أحد أكثر مضاعفات الحمل انتشاراً، ويرتبط بزيادة خطر الإصابة باضطرابات التمثيل الغذائي لدى الأم والجنين.

تمت دراسة العلاقة بين الميكروبيوم وDM على نطاق واسع والعلاقة بين خلل التوازن الميكروبي وظهور DM وإثباتها جيداً في T1DM، واكتشف أن تركيبة الميكروبيوم الفموي والمعوي مميزة في مرضى T1DM في دراسات متعددة، حيث تم عزل جراثيم الـ *Christensenella* و *Bifidobacteria* من عينات البراز [24]، وارتبطت العقديات الفموية *Oral Streptococcus* بشكل إيجابي مع T1DM، بينما ارتبطت العقدية البرازية عكسياً مع T1DM. بالإضافة إلى ذلك، قد يُظهر مرضى T1DM مستويات منخفضة من البكتيريا المنتجة للزبدة في الأمعاء (*butyrate*) التي تنتج الزبدات التي تسهم في صحة القولون، وتعد عوامل رئيسية في تقليل الالتهاب المزمن والحفاظ على التوازن المعوي. تم تعزيز هذه النتائج من خلال دراسات الحالات والشواهد الأخرى، التي أظهرت أن مستويات بكتيريا *R. Faecis*

و *F. Prausnitzii* و *Intestinimonas* كانت أقل بشكل ملحوظ في مرضى T1DM مقارنة بالشواهد الصحية [25]. وتم ربط الميكروبيوم المعوي بتطور مرض T2DM، إذ يتغير تكوين ميكروبيوم الأمعاء في مرضى T2DM حيث تبين وفرة الـ *Firmicutes* وانخفاض الـ *Clostridia* بشكل ملحوظ في مرضى T2DM مقارنة مع مجموعة الشاهد. وكذلك فإن نسب *Bacteroidetes* إلى *Firmicutes* والـ *Bacteroides-Prevotella* إلى *E. rectal-Coccoides* ارتبطت بشكل إيجابي مع مستوى السكر في الدم [26]. تساهم الآليات الجزيئية الأساسية للميكروبيوم المعوي في T2DM بتعديل الالتهاب وبنفاذية الأمعاء واستقلاب الجلوكوز. وقد تلعب الجراثيم الفموية أيضاً دوراً في T2DM. إذ يمكن أن ينتقل ميكروبيوم الفم إلى القناة الهضمية، مما يؤدي إلى تغيير تركيبة الميكروبيوم المعوي بين مرضى T2DM بالمقارنة مع الشواهد الصحية [27] خلال فترة الحمل، يخضع تكوين الميكروبيوم المعوي لتغيرات جوهرية، قد تفسر تطور GDM، فمثلاً تم تحديد ارتباط إيجابي بين الأنسولين و *Collinsella*، متعدد الببتيد المعدي المعوي و *Coprococcus*، الأديوكين مع *Ruminococcaceae* و *Lachnospiraceae*، وظهر تغير جراثيم الأمعاء خلال الفترة من الثلث الأول إلى الثالث من الحمل، مع زيادة التنوع وانخفاض التعداد [28].

٣- الميكروبيوم وأمراض الجهاز التنفسي

تشمل أمراض الجهاز التنفسي التي تصيب الرئتين وأجزاء أخرى من الجهاز التنفسي، الأمراض المزمنة (الربو ومرض الانسداد الرئوي المزمن) (*chronic obstructive pulmonary disease*(COPD)، والتليف الرئوي)، والالتهاب الرئوي، وبيّنت دراسات مستفيضة أنها مرتبطة بميكروبيوم في الفم والرئة والأمعاء.

يعد مرض الانسداد الرئوي المزمن والربو من أمراض الجهاز التنفسي المزمنة التي يتم تشخيصها بشكل متكرر، وتشير البيانات المتراكمة إلى أن ميكروبيوم الرئة يشارك بنشاط في تطور أمراض الجهاز التنفسي المزمنة. تم العثور على تركيب ميكروبيوم الرئة متميز بين المرضى والأفراد الأصحاء، وحددت الدراسات أن مرضى الربو لديهم حمولة وتنوع بكتيري أعلى وزيادة في وفرة البروتيوبيكتيريا Proteobacteria، وانخفاض في وفرة العصوانيات Bacteroidetes والـ Firmicutes [29] وحددت دراسات أخرى وفرة متغيرة لجراثيم

Moraxella و Lactobacillus و Haemophilus أثناء تفاعل مرض الانسداد الرئوي المزمن [30]. وجدت الدراسات الحديثة أيضاً وجود علاقة محتملة بين التليف الرئوي والعدوى الفيروسية والبكتيرية، وذكرت تجربة سريرية أن تطور التليف الرئوي مرتبط بأنواع محددة من المكورات العنقودية و Staphylococcus M والعقدية Streptococcus [31] وانخفاض وفرة Veillonella و Faecalibacterium و Lachnospira بشكل ملحوظ لدى الأطفال المعرضين لخطر الإصابة بالربو.

يفترض أن الميكروبيوم الفموي قد تساهم في الإصابة بأمراض الجهاز التنفسي المزمنة، إذ يؤدي انتقال الجراثيم عن طريق الفم إلى الرئة لتغير الميكروبيوم الرئوي و حدوث التهاب. ترتبط زيادة جراثيم Veillonella و Prevotella في عينات غسل القصبات الهوائية بالتهاب تحت سريري، يتميز بزيادة العدلات والليمفاويات [32]. تعد المسالك الهوائية العلوية، المصدر الرئيسي للجراثيم التي تصل إلى المسالك الهوائية السفلية، وأظهرت دراسة [33] أن الحد من تنوع الجراثيم الأنفية يزيد من قابلية الإصابة بالتهاب الرئوي. ترتبط ثلاثة أنواع جرثومية وخاصة، العصيات اللبنية Lactobacilli، والروثيا Rothia، والمكورات العقدية Streptococcus بشكل كبير مع التهاب الرئوي. وعند المواليد ارتبط الاستعمار الجرثومي للمسالك الهوائية بجراثيم المكورات الرئوية S. pneumoniae، والمستدمية النزلية H. Influenza، والموراكسيلا النزلية M. Catarrhalis بزيادة خطر الإصابة بالتهاب الرئوي والتهاب القصبيات [34].

٤ - الميكروبيوم والالتهابات المعوية

أظهرت الدراسات أن الميكروبيوم المعوي يرتبط ارتباطاً وثيقاً بتطور الالتهابات المعوية، ويؤدي خلل التوازن الميكروبي المعوي لحدوث الالتهابات المعوية، نتيجة تأثير التهاب على الحواجز المعوية. فتظهر الالتهابات المزمنة، والتي ترتبط بتطور أمراض أخرى متعددة مثل السرطان والسكري وأمراض القلب. إذ يمكن أن تتفاعل الكائنات الحية الدقيقة مع الحاجز المعوي وتؤدي إلى التهاب الأمعاء، فقد تبين اكتشاف الغزو الجرثومي لمخاطية الأمعاء في مرضى التهاب الأمعاء أكثر من الشواهد [35]. وتم الإبلاغ عن زيادة وفرة الإشريكية القولونية الملتصقة الغازية adherent-invasive E. coli بشكل كبير في مرضى Crohn's disease (CD)، مما يشير إلى أن الجراثيم المسببة للأمراض قد تؤثر على نفاذية الأمعاء، وتكوين الميكروبيوم المعوي، وفي النهاية تحفز التهاب الأمعاء [36].

٥ - الميكروبيوم والاضطرابات العصبية

تسبب الاضطرابات العصبية والنفسية والتكسبية العصبية في الدماغ وفيات كبيرة، وأظهرت الأبحاث المكثفة على مر السنين دور التنوع الميكروبي في اضطرابات الدماغ من خلال تعديل العوامل

المرتبطة بتطور هذه الاضطرابات، فقد تبين أن الاكتئاب مسؤول عن زيادة المخاطر النسبية للوفاة، وتحديداً حوالي ١,٨٦ مرة أكثر من المرضى غير المكتئبين [37]. يخمن تورط جراثيم الأمعاء في التأثير على الاضطرابات العصبية من خلال نفاذية الأمعاء، والتسبب بالإجهاد الناجم عن الأمعاء الذي له دور حيوي إلى جانب ميكروبيوم الأمعاء المعطل وعوامل أخرى مختلفة، في حالات الاكتئاب والقلق والاضطرابات النفسية الأخرى. وقد ظهر أن عينات البراز المأخوذة من المرضى الذين يعانون من اضطراب اكتئابي كبير سجلت زيادة في العصوانيات Bacteroidetes والبروتوبكتيريا Protobacteria، والشعيات Actinobacteria، عند مقارنتها مع عينات البراز المأخوذة من عناصر الشواهد الصحية [38]. تؤكد مجموعة أدلة متراكمة من دراسات مختلفة على أهمية الميكروبيوم المعوي في تطور الاضطرابات العصبية المختلفة مثل مرض الزهايمر Alzheimer's disease (AD) والسكتة الدماغية الوعائية (CVS) cerebrovascular stroke ومرض باركنسون (Parkinson's disease (PD) والفصام [39] schizophrenia. السيرتونين وهو هرمون يعمل في الدماغ لإحداث مزاج إيجابي وسعيد يتم إنتاج هذا الهرمون عن طريق بكتيريا الأمعاء وفي الواقع حوالي ٩٠ % من السيرتونين في الجسم تصنعه هذه البكتيريا [40].

٦- الميكروبيوم وأمراض الكبد

تظل أمراض الكبد أحد الأسباب الرئيسية للمراضة والوفيات في جميع أنحاء العالم. مرض الكبد الدهني غير الناجم عن شرب الكحوليات/التهاب الكبد الدهني غير الناجم عن شرب الكحول، ومرض الكبد الكحولي، هي أكثر أمراض الكبد المزمنة شيوعاً، وتؤدي غالباً إلى تليف الكبد والسرطان، والتهاب وتلف خلايا الكبد الذي يتميز بتليف الأنسجة وتحول بنية الكبد الطبيعية إلى عقيدات غير طبيعية. وقد اقترحت الدراسات الحديثة الأدوار التي يلعبها الميكروبيوم المعوي والتسبب بأمراض الكبد المزمنة [41]. قد تساهم جراثيم الميكروبيوم المعوي في أمراض الكبد نتيجة إيصال مسببات الأمراض أو المستقلبات إلى الكبد عبر الوريد البابي، وذكرت دراسة [42] أن المرضى الذين يعانون من التهاب الكبد غيرالكحولي nonalcoholic steatohepatitis (NASH) لديهم مستوى أقل من العصوانيات Bacteroidetes مقارنة بالشواهد الصحية، بينما يتغير تركيب الميكروبيوم المعوي لمرضى الكبد الدهني غيرالكحولي Nonalcoholic fatty liver disease نحو الزيادة في وفرة العصيات اللبنة Lactobacillus وأنواع من Firmicutes.

ب - الميكروبيوم ومعالجة الأمراض

نظراً لأن فلورا الأمعاء البشرية تشارك في مجموعة واسعة من الوظائف الفسيولوجية، فمن المتوقع أن يؤدي تعديلها إلى منع الأمراض المقابلة أو علاجها. ولاتزال التجارب السريرية مستمرة للتحقيق في هذا الاحتمال، وتركز غالبية التجارب السريرية على فعالية زرع جراثيم البراز fecal microbiota transplantation (FMT) [43] لمعالجة أمراض مختلفة، حيث أن FMT هي عملية يتم فيها زرع براز متبرع سليم في متلقي لاستعادة توازن البكتيريا في أمعائه. تم إجراء تجارب FMT من المرضى الأصحاء إلى أولئك الذين يعانون من أعراض الاكتئاب والقلق والعكس صحيح، في كل حالة أبلغ المرضى عن انخفاض في الأعراض بعد تلقي الزرع وأبلغ المرضى الأصحاء عن زيادة في الأعراض، وقد أظهرت تجارب معالجة عدوى المطثية الصعبة C.Difficile والسرطان، والتهابات الأمعاء (IBD) Inflammatory bowel disease معدل استجابة كبير مقارنة بالعلاج الوهمي. وبالمثل، أعطى البروبيوتيك عند استخدامه كعلاج مساعد في مرضى السرطان نتيجة مثلى. وتعرف البروبيوتيك بأنها " كائنات دقيقة حية والتي عند إعطائها بكميات كافية تمنح فائدة صحية للمضيف. يعتبر النظام الغذائي المنظم الرئيسي قصير الأجل وطويل الأجل بالميكروبيوم المعوي، إلى جانب

عادات نمط الحياة الصحية أحدثت التدخلات السريرية التي تستهدف ميكروبيوم الأمعاء، وتناقش FMT، والتفاعلات الدوائية في البيئات السريرية [44].

تعد البروبيوتيك والبريبايوتك Probiotics and prebiotics أكثر الموضوعات شيوعاً في أبحاث تعديل الميكروبيوم. وغالباً ما تستخدم كمكمل غذائي للتدخل السريري عن طريق الفم، وتعتبر الاختلافات في شكل الجرعة والمضيف من العوامل الرئيسية التي تؤثر على فعالية البروبيوتيك والبريبايوتك. يقترح إعطاء البروبيوتيك لاستعادة توازن الميكروبيوم والمحافظة على توازن الميكروبيوم المعوي عن طريق استعمار الأنسجة المضيفة ومنع استعمار الجراثيم المسببة للأمراض [45].

تمت إعادة تعريف البريبايوتك مؤخراً على أنها "ركيزة يتم استخدامها بشكل انتقائي من قبل الكائنات الحية الدقيقة المضيفة التي تمنح فائدة صحية" في عام 2017. تم استخدام البريبايوتك في الأصل لدراسة التأثير المحفز للبروبيوتيك، وأكثر أنواع البريبايوتك شهرة هي (الإنولين inulin، وفركتو قليل السكريد) fructo-oligosaccharides (FOS)، واللاكتولوز lactulose، وجلاكتو قليل السكريد galacto-oligosaccharides (GOS). يستخدم البريبايوتك أساساً لتعديل ذراري البيفيدوباكتريا Bifidobacterium والعصيات اللبنية Lactobacillus، التي تنتج حمض اللبن والخلات، وتسهم في الحفاظ على صحة المضيف عن طريق تخمير البريبايوتك [46]. وقد أكدت الدراسات أن تناول البريبايوتك يمكن أن يحفز الإثراء الانتقائي للبروبيوتيك في الأمعاء، وبالتالي ينظم الاستجابة المناعية ويمنع مسببات الأمراض [47].

كشفت دراسة [48] أن transglucosidase الذي يولد البريبايوتك، يمكن أن يقلل من ارتفاع مستويات السكر في الدم لدى المرضى الذين يعانون من T2DM، ويمنع زيادة الوزن، وبما أن البروبيوتيك والبريبايوتك رخيصة وسهلة التعامل، تستخدم في رعاية مرضى الزهايمر غالباً، والمكملات طويلة الأمد بالحليب المخضب بالبكتيريا Bifidobacteria و Lactobacillus fermentum تحسن التعلم والذاكرة لدى مرضى الزهايمر [49] وفي علاج CRC، يمكن أن تكون بعض أنواع الميكروبيوم مفيدة كعامل علاجي مساعد مثل البروبيوتيك متعدد الجينات ومتعدد الأنواع، بما في ذلك B. و B. breve. L. Sacidophilu و B. longum و Infantis [50].

رابعاً : الخلاصة:

الميكروبيوم البشري هو مساهم أساسي في صحة الإنسان لأنه يشارك في العمليات الفيزيولوجية الحيوية ويوجه تطور المضيف، وقد ارتبطت الاضطرابات في مجموعات الميكروبات بمجموعة متنوعة من الأمراض مما يجعل الميكروبيوم هدفاً تشخيصياً وعلاجياً قابلاً للتطبيق، كما ويشكل الميكروبيوم البشري بيئة ديناميكية حية تتغير الوفرة النسبية للأنواع فيه يومياً وأسبوعياً وشهرياً اعتماداً على النظام الغذائي والأدوية وممارسة الرياضة ومجموعة من التعرضات البيئية الأخرى. لا يزال العلماء في المراحل المبكرة من فهم الدور الواسع للميكروبيوم في الصحة ومدى المشكلات التي يمكن أن تحدث عند انقطاع التفاعلات الطبيعية بين الميكروبيوم وصاحبه .

المراجع :

1. Hillman, E. T., Lu, H., Yao, T. & Nakatsu, C. H. *Microbial ecology along the gastrointestinal tract*. *Microbes Environ.* 32, 300–313 (2017).

2. Laterza, L. et al. *The gut microbiota and immune system relationship in human graft-versus-host disease*. Mediterranean J. Hematol. Infect. Dis. 8, 2016025 (2016).
3. Bouskra, D. et al. *Lymphoid tissue genesis induced by commensals through NOD1 regulates intestinal homeostasis*. Nature 456, 507–510 (2008).
4. Sobel, N. *Is there a protective role for vaginal flora?* Curr. Infect. Dis. Rep. 1, 379–383 (1999).
5. Fredricks, D. N., Fiedler, T. L. &Marrazzo, J. M. *Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis*. N. Engl. J. Med. 353, 1899–1911 (2005).
6. Lamont, R. J., Koo, H. &Hajishengallis, G. *The oral microbiota: dynamic communities and host interactions*. Nat. Rev. Microbiol. 16, 745–759 (2018).
7. Marsh, P. D. *Are dental diseases examples of ecological catastrophes?* Microbiology 149, 279–294 (2003).
8. Auchtung, T. A. et al. *Investigating colonization of the healthy adult gastrointestinal tract by fungi*. mSphere. 3, e00092–18 (2018).
9. ickson, R. P., Martinez, F. J. &Huffnagle, G. B. *The role of the microbiome in exacerbations of chronic lung diseases*. Lancet 384, 691–702 (2014).
10. Barcik, W., Boutin, R. C. T., Sokolowska, M. & Finlay, B. B. *The role of lung and gut microbiota in the pathology of asthma*. Immunity 52, 241–255 (2020).
11. Soroosh, P. et al. *Lung-resident tissue macrophages generate Foxp3+ regulatory T cells and promote airway tolerance*. J. Exp. Med. 210, 775–788 (2013).
12. Lai, Y. et al. *Commensal bacteria regulate Toll-like receptor 3-dependent inflammation after skin injury*. Nat. Med. 15, 1377–1382 (2009).
13. Aiyar, A. et al. *Influence of the tryptophan-indole-IFN γ axis on human genital Chlamydia trachomatis infection: role of vaginal co-infections*. Front. Cell. Infect. Microbiol. 4, 72 (2014).
14. Gilbert, N. M. et al. *Gardnerellavaginalis and prevotellabivia trigger distinct and overlapping phenotypes in a mouse model of bacterial vaginosis*. J. Infect. Dis. 220, 1099–1108 (2019).
15. Sanchez-Rodriguez, E. et al. *The gut microbiota and its implication in the development of atherosclerosis and related cardiovascular diseases*. Nutrients. 12, 605 (2020).
16. Golemis, E. A. et al. *Molecular mechanisms of the preventable causes of cancer in the United States*. Genes Dev. 32, 868–902 (2018).
17. Michaud, D. S. et al. *Plasma antibodies to oral bacteria and risk of pancreatic cancer in a large European prospective cohort study*. Gut 62, 1764–1770 (2013).
18. Fan, X. et al. *Human oral microbiome and prospective risk for pancreatic cancer: a population-based nested case-control study*. Gut 67, 120–127 (2018).
19. Kostic, A. D. et al. *Fusobacteriumnucleatum potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment*. Cell Host Microbe 14, 207–215 (2013).
20. Dai, Z. et al. *The role of microbiota in the development of colorectal cancer*. Int. J. Cancer 145, 2032–2041 (2019).
21. Kostic, A. D. et al. *Genomic analysis identifies association of Fusobacterium with colorectal carcinoma*. Genome Res. 22, 292–298 (2012).
22. Cao, W. et al. *Homoharringtonine induces apoptosis and inhibits STAT3 via IL-6/JAK1/STAT3 signal pathway in Gefitinib-resistant lung cancer cells*. Sci. Rep. 5, 8477 (2015).
23. Gomes, S. et al. *Profiling of lung microbiota discloses differences in adenocarcinoma and squamous cell carcinoma*. Sci. Rep. 9, 12838 (2019).

24. Peters, B. A. et al. *The microbiome in lung cancer tissue and recurrence-free survival. Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 28, 731–740 (2019).
25. de Groot, P. F. et al. *Distinct fecal and oral microbiota composition in human type 1 diabetes, an observational study. PLOS One.* 12, e0188475 (2017).
26. Mariño, E. et al. *Gut microbial metabolites limit the frequency of autoimmune T cells and protect against type 1 diabetes. Nat. Immunol.* 18, 552–562 (2017).
27. Larsen, N. et al. *Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. PLOS One.* 5, e9085 (2010).
28. Xiao, E. et al. *Diabetes enhances IL-17 expression and alter the oral microbiome to increase its pathogenicity. Cell Host Microbe* 22, 120–128.e124 (2017).
29. Gomez-Arango, L. F. et al. *Connections between the gut microbiome and metabolic hormones in early pregnancy in overweight and obese women. Diabetes* 65, 2214–2223 (2016).
30. Hilty, M. et al. *Disordered microbial communities in asthmatic airways. PLoS One* 5, e8578 (2010).
31. Millares, L. et al. *Bronchial microbiome of severe COPD patients colonised by Pseudomonas aeruginosa. Eur. J. Clin. Microbiol Infect. Dis.* 33, 1101–1111 (2014).
32. Han, M. K. et al. *Lung microbiome and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of the COMET study. Lancet Respir. Med.* 2, 548–556 (2014).
33. Segal, L. N. et al. *Enrichment of lung microbiome with supraglottic taxa is associated with increased pulmonary inflammation. Microbiome* 1, 19 (2013).
34. de SteenhuijsenPiters, W. A. et al. *Dysbiosis of upper respiratory tract microbiota in elderly pneumonia patients. ISME J.* 10, 97–108 (2016).
35. Vissing, N. H., Chawes, B. L. & Bisgaard, H. *Increased risk of pneumonia and bronchiolitis after bacterial colonization of the airways as neonates. Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 188, 1246–1252 (2013).
36. Kleessen, B., Kroesen, A. J., Buhr, H. J. & Blaut, M. *Mucosal and invading bacteria in patients with inflammatory bowel disease compared with controls. Scand. J. Gastroenterol.* 37, 1034–1041 (2002).
37. Ahmed, I. et al. *Microbiome, metabolome and inflammatory bowel disease. Microorganisms.* 4, 20 (2016).
38. Walker, E. R., McGee, R. E. & Druss, B. G. *Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. JAMA Psychiatry* 72, 334–341 (2015).
39. Jiang, H. et al. *Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. Brain, Behav. Immun.* 48, 186–194 (2015).
40. Sherwin, E., Rea, K., Dinan, T. G. & Cryan, J. F. *A gut (microbiome) feeling about the brain. Curr. Opin. Gastroenterol.* 32, 96–102 (2016).
41. Li, L. et al. *Periodontitis exacerbates and promotes the progression of chronic kidney disease through oral flora, cytokines, and oxidative stress. Front. Microbiol.* 12, 656372 (2021).
42. Brůha, R. et al. *Alcoholic liver disease. Prague Med. Rep.* 110, 181–190 (2009).
43. Mouzaki, M. et al. *Intestinal microbiota in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology* 58, 120–127 (2013).

44. Quigley, E. M. M. &Gajula, P. *Recent advances in modulating the microbiome.* F1000Research. 9, 46 (2020).
45. Miller, L. E., Zimmermann, A. K. &Ouwehand, A. C. *Contemporary meta-analysis of short-term probiotic consumption on gastrointestinal transit.* World J. Gastroenterol.
46. Adamberg, S. et al. *Survival and synergistic growth of mixed cultures of bifidobacteria and lactobacilli combined with prebiotic oligosaccharides in a gastrointestinal tract simulator.* Microb. Ecol. Health Dis. 25, 3402 (2014).
47. Maier, T. V. et al. *Impact of dietary resistant starch on the human gut microbiome, metaproteome, and metabolome.* mBio. 8, e01343–17 (2017).
48. Sasaki, M. et al. *Transglucosidase improves the gut microbiota profile of type 2 diabetes mellitus patients: a randomized double-blind, placebo-controlled study.* BMC Gastroenterol. 13, 81 (2013).
49. Bonfili, L. et al. *Microbiota modulation as preventative and therapeutic approach in Alzheimer's disease.* FEBS J. 288, 2836–2855 (2021).
50. Kahouli, I. et al. *Design and validation of an orally administrated active L. fermentum-L. acidophilus probiotic formulation using colorectal cancer Apc Min/+ mouse model.* Appl. Microbiol. Biotechnol. 101, 1999–2019 (2017).