تغییرات در ترکیب و عملکرد میکروبیوم روده در بیماری سلیاک

فهیمه سادات غلام‌مصطفایی [۱](M.Sc)، محمد رستمی‌نژاد [۲*](Ph.D)، علیرضا عمادی [۳](M.Sc)، عباس یادگار [۴](Ph.D)، حمید اسدزاده عقدایی [۱](M.D)، محمدرضا زالی [۲](M.D)

۱- مرکز تحقیقات علوم پایه و اپیدمیولوژی بیماری‌های دستگاه گوارش، پژوهشکده بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۲- مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد، پژوهشکده بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۳- معاونت تحقیقات و فناوری، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

۴- مرکز تحقیقات بیماری‌های منتقله از راه آب و غذا، پژوهشکده بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

* نویسنده مسئول، تلفن: ۲۲۴۳۲۵۲۵-۰۲۱ m.rostamii@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۵/۲۶ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۱۰/۱۴

چکیده

تغییرات در ترکیب و عملکرد میکروبیوم روده با برخی از بیماری‌های التهابی مزمن از جمله بیماری سلیاک (CD) همراه است. طی دهه اخیر، چندین روش مستقل از کشت برای شناسایی و تعیین کمی اجزای میکروبیوتای انسان توسعه یافته است. مطالعه میکروبیوتا بر اساس آنالیز اسیدهای نوکلئیک موجود در مدفوع یا سایر نمونه های بیولوژیکی، نیاز به کشت را مرتفع ساخته و هم‌چنین شناسایی میکروب‌های غیر قابل کشت را نیز فراهم می‌کند. شواهد موجود درباره ترکیب میکروبیوم روده و نقش آن به عنوان محرک ایجادکننده بیماری بسیار ناهمگن و گاه متناقض است. علی‌رغم این، شواهد اخیر نشان می‌دهند که میکروبیوتای روده ارتباط نزدیکی با بیماری‌های دستگاه گوارش، از جمله بیماری سلیاک دارد. میکروبیوتای روده نقش کلیدی در عملکرد و تعدیل سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی ایفا می‌کند. مطالعات اخیر کاهش قابل توجهی را در جمعیت باکتری‌های مفید و افزایش جمعیت باکتری‌های بالقوه بیماری‌زا در دستگاه گوارش بیماران مبتلا به بیماری سلیاک در مقایسه با گروه شاهد سالم نشان داده‌اند. لذا، در این مطالعه مروری تلاش شده است تا ارتباط میکروبیوم روده و بیماری سلیاک مورد بحث و بررسی قرار گیرد.

واژه‌های کلیدی: بیماری سلیاک، روده، میکروبیوتا

مقدمه

ارتباط بین بیماری سلیاک و گلوتن در سال ۱۹۵۰ شناسایی شد [۱]، با این وجود هنوز عامل یا عواملی که باعث از بین رفتن تحمل ایمنی بدن به گلوتن در افراد مستعد از نظر ژنتیکی می‌شود ناشناخته باقی مانده است. بیماری سلیاک اغلب در دوران کودکی، با اوج بروز در کودکان کم‌تر از دو سال، شناسایی می‌شود. داده‌های اخیر نشان می‌دهد که بیش‌تر موارد تا پنج سالگی بروز می‌کنند [۲]. شیوع بیماری سلیاک در سراسر جهان بین ۲-۰/۵٪ در جمعیت نرمال است [۳،۴]. با توجه به متغیر بودن تظاهرات بالینی متنوع این بیماری، بسیاری از افراد مبتلا تشخیص داده نمی‌شوند [۵]. داده‌های اپیدمیولوژیک اخیر نشان می‌دهد که بیماری سلیاک در هر سنی با طیف گسترده‌ای از علائم روده‌ای و خارج روده‌ای بروز می‌کند [۶،۷]. شیوع آن، مانند بسیاری از بیماری‌های خود ایمنی که اغلب همراه با سلیاک دیده می‌شود با گذشت زمان در مناطق جغرافیایی که سبک زندگی غربی دارند افزایش یافته است [۸،۹]. ابتدا فرض بر این بود که این عارضه به طور ثانویه وابسته به ورود گلوتن به رژیم غذایی نوزادان می‌باشد [۱۰] اگر چه دو کارآزمایی بزرگ، تصادفی و آینده‌نگر این فرضیه را نقض کردند [۲،۱۱].

یافته‌های اخیر نقش پیش‌زمینه ژنتیکی و مصرف گلوتن در رژیم غذایی برای پیشرفت بیماری سلیاک را زیر سوال برده است. علاوه بر این شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد شروع بیماری سلیاک می‌تواند سال‌ها پس از ورود گلوتن به رژیم غذایی رخ دهد [۶]. شواهد دیگر در تعارض با الگوی قدیمی، عدم وجود ۱۰۰٪ تطابق بیماری سلیاک در بین دوقلوهای مونوزیگوت است [۱۲]. به نظر می‌رسد در حالی که زمینه ژنتیکی (از جمله حضور HLA DQ2 و یا هاپلوتایپ DQ8) و قرار گرفتن در معرض گلوتن در ایجاد بیماری ضروری است، اما جهت توسعه واکنش‌های خودایمنی بیماری سلیاک کافی نیستند. نکته قابل تامل دیگر نفوذپذیری روده به‌عنوان یک اصل اساسی است که در پاتوژنز بیماری سلیاک دخیل است. روده نفوذپذیر ممکن است مراحل اولیه فعال‌سازی ایمنی ذاتی در پی

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-06-10]

[DOI: 10.52547/koomesh.23.3.301]

عبور بیش از حد قطعات گلوتن هضم نشده از لومن روده به لامینا پروپریا را موجب شود [۱۳].

پیشرفت علم از این فرضیه که تغییرات در ترکیب و عملکرد میکروبی روده با تعدادی از بیماری‌های التهابی مزمن از جمله چاقی [۱۴]، دیابت [۱۵]، بیماری التهابی روده [۱۶] و سرطان [۱۷] همراه است، پشتیبانی می‌کند. این فرضیه ممکن است در بیماری سلیاک نیز صادق باشد.

در دهه‌های اخیر، یکی از پیشرفت‌های مهم در زمینه مطالعات میکروبیوم امکان استفاده از روش‌های مستقل از کشت برای تعیین ترکیب میکروبیوم است [۱۸]. پیشرفت تکنولوژی با مطالعه اسیدهای نوکلئیک (DNA و RNA) از نمونه‌های مدفوع یا سایر نمونه‌های بیولوژیکی، شناسایی و میزان میکروبیوتای انسان را امکان‌پذیر می‌سازد [۱۹]. هم‌چنین این امر نیاز به کشت بافت را برطرف می‌کند و می‌تواند تشخیص میکروب‌های غیر قابل کشت را نیز فراهم کند.

لومن دستگاه گوارش انسان حاوی اکوسیستم میکروبی فراوان و متنوع و بیش از ۱۰۰ تریلیون میکروارگانیسم است [۲۰]. بیش از ۲ میلیون ژن توسط میکروبیوم انسان بیان شده است و این ژن‌ها برای مسیرهای متابولیکی رمزگذاری می‌شوند و در نهایت هزاران متابولیت تولید می‌کنند [۲۱]. در مقابل، جالب توجه است که ژنوم انسان تنها از ۲۳۰۰۰ ژن تشکیل شده است [۲۲]. در نتیجه میزبان و جوامع میکروبی آن می‌توانند به عنوان یک "سوپرارگانیسم" با پروفایل ایمنی و متابولیک قابل تغییر در نظر گرفته شوند [۲۳].

باکتری‌های روده هضم فیبر نامحلول را تسهیل می‌کنند، و ویتامین‌هایی مانند ویتامین K و هم‌چنین ترکیبات مغذی و ایمنی سازنده مثل اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه را تولید می‌کنند [۲۴]. علاوه بر این، آن‌ها هم‌چنین عملکردهای تعدیل‌کننده سیستم ایمنی در داخل روده را تحت تاثیر قرار می‌دهند. با رقابت در منابع غذایی و تولید مولکول‌های ضد میکروبی، باکتری‌های مفید روده باعث تعادل رشد باکتری‌های بیماری‌زا به نفع یک‌پارچگی اپیتلیال می‌شوند [۲۵،۲۶]. SCFA1 تولید شده از میکروبیوم هم‌چنین می‌تواند داستیلاز هیستون میزبان را تعدیل کند، بنابراین به‌صورت اپی‌ژنتیکی بر عملکرد سلول‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی تأثیر می‌گذارد [۲۷]. تأثیر میکروبیوم روده بر ایمنی مخاطی با شواهدی از نقص در بافت‌های لنفاوی) کاهش تعداد پلاک‌های مخاطی Peyer و غدد لنفاوی مزانتریک کوچک‌تر (و متعاقباً تولید آنتی‌بادی در حیوانات عاری از میکروب نشان داده شده است) [۲۸].

در اوایل کودکی، تنوع میکروبی با افزایش سن تا زمانی که با دو خانواده بزرگ باکتریایی Firmicutes و Bacteroidetes تثبیت شود، افزایش می‌یابد که تقریباً ۹۰٪ کل میکروبیوتای روده را تشکیل می‌دهد. Fusobacteria، Proteobacteria، Actinobacteria و Verrucomicrobia فراوان‌ترین باکتری‌های در ترکیب میکروبیوتای روده سالم هستند [۲۹]. تقریباً در سن سه سالگی، ترکیب و تنوع میکروبیوتای روده کودک بسیار شبیه به میکروبیوتای بزرگسالان است [۳۰]. در حالی که به طور کلی فرض بر این است که پیوند میکروبیوم هنگام تولد در هنگام عبور از کانال واژن از طریق میکروبیوتای پوست مادر در صورت سزارین اتفاق می‌افتد. گزارش‌های اندکی وجود دارد که نشان می‌دهد یک میکروبیوتای خاص در جفت کلونیزه می‌شود [۳۱] و در مکونیوم (اولین مدفوع نوزاد) قابل تشخیص است [۳۲] و نشان می‌دهد که ممکن است این پیوند در رحم آغاز گردد.

در سال‌های اخیر، تحقیقات مختلفی در مورد رشد اولیه میکروبیوم، تأثیرات نحوه زایمان، تغذیه مادر و نوزاد و آنتی‌بیوتیک‌ها بر پیوند و تغییرات آتی در میکروبیوم روده انجام گرفته است [۳۳،۳۴]. رابطه اولیه هم‌زیستی بین میکروبیوم میزبان و روده در برنامه‌ریزی سیستم ایمنی بدن برای تمایز بین عوامل بیماری‌زا و کامنسال جهت دستیابی به راه‌کارهای مناسب به منظور تعدیل التهاب (برای مثال مبارزه با عوامل بیماری‌زا) یا حفظ حساسیت بسیار حیاتی است [۳۵]. لذا، در این مطالعه مروری تلاش شده است تا ارتباط میکروبیوم روده و بیماری سلیاک مورد بحث و بررسی قرار گیرد.

مواد و روش‌ها

در این بررسی، هیچ مطالعه‌ای در مورد میکروبیوم بیماران در رژیم غذایی فاقد گلوتن در نظر گرفته نشده است. این انتخاب هم‌چنین با این واقعیت قابل توجیه است که رعایت رژیم غذایی فاقد گلوتن بر ترکیب میکروبیوم روده مؤثر است. بنابراین یک پیش‌فرض مناسب برای مطالعات بعدی مطرح می‌کند. جستجوی مقالات در پایگاه‌های PubMed، EMBASE، Web of Science و Scopus با استفاده از عباراتی مانند: "میکروبیوم و سلیاک"، "میکروبیوتا و سلیاک"، "میکروبیوم روده و سلیاک" انجام شد و تعداد ۲۲۰ مقاله از سال ۱۹۵۳ میلادی تا سال ۲۰۱۹ میلادی یافت شد. این جستجو محدود به مقاله‌هایی بود که به زبان انگلیسی نوشته شده بودند لذا ۷۰ مقاله به دلیل داشتن عناوین مشابه، نگارش به زبان فارسی و عدم دسترسی به کل مقاله حذف گردید. چکیده تمام مقالات توسط ۴ نفر از نویسندگان مقاله مطالعه بررسی و تناقضات با اجماع برطرف شد. پس از تجزیه و تحلیل ۱۵۳

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-06-10]

[DOI: 10.52547/koomesh.23.3.301]

مقاله باقی‌مانده، در نهایت، فقط ۱۲۹ مورد به عنوان مرجع استفاده شدند.

میکروبیوم، عوامل محیطی و التهاب روده: پیامدهای بیماری سلیاک

عوامل محیطی بر شدت پیوند میکروبیوتا و تحریک واکنش‌های بعدی تاثیرگذار است. به عنوان مثال، زایمان طبیعی انتقال موثر اجزای میکروبی مانند Bacteroides و Bifidobacteria بین مادر و نوزاد را تضمین می‌کند [۳۶]. در مقابل، نوزادان که با زایمان سزارین متولد می‌شوند دارای باکتروئیدس کم‌تر هستند و تنوع این خانواده خاص کم‌تر است [۳۷]. با این حال اگر چه برخی از گزارشات افزایش خطر بیماری سلیاک برای کودکان متولد شده از طریق سزارین را نشان می‌دهد [۳۸،۳۹]، اما باید اذعان داشت که ارتباط بین بیماری سلیاک و سزارین هنوز ناشناخته است [۴۰].

رژیم غذایی یکی دیگر از تعدیل‌کننده‌های مهم توسعه میکروبیوم و هومئوستاز است. الیگوساکاریدهای شیر انسانی رشد باکتری‌های کامنسال مانند Bifidobacteria را تحریک و از رشد پاتوژن‌های احتمالی مانند Clostridium difficile جلوگیری می‌کند [۴۱،۴۲]. علاوه بر این الیگوساکاریدهای شیر انسانی با ساختن انتروسیت‌ها در برابر ایمنی ذاتی ناشی از باکتری‌ها، یک‌پارچگی سد روده را تقویت می‌کنند [۴۳]. بنابراین به نظر می‌رسد شیردهی برای پیوند باکتری‌های همزیست میکروبیوم روده مطلوب است. همچنین برخی از داده‌ها حاکی از آن است که مصرف آنتی‌بیوتیک توسط مادر در دوران بارداری در شکل‌دهی میکروبیوتای روده فرزندان موثر است [۴۴،۴۵]. طبق برخی گزارش‌ها، قرار گرفتن در معرض آنتی‌بیوتیک در طول سال اول زندگی با افزایش خطر ابتلا به بیماری سلیاک همراه است [۴۶،۴۷]. این در حالی است که برخی مطالعات این یافته را تأیید نکردند [۵۰-۴۸]. در یک مطالعه کوهورت هیچ ارتباط آماری معنی‌داری بین استفاده مادر از آنتی‌بیوتیک‌ها در دوران بارداری و خطر بیماری سلیاک در فرزندان مشاهده نشد [۴۵]. یک متاآنالیز که اخیراً انجام شد نیز ناسازگاری‌ها را برطرف نکرد اگر چه یک رابطه غیرمنطقی بین مصرف زودهنگام آنتی‌بیوتیک در کودکان و شروع بیماری سلیاک را مطرح می‌کند [۵۱].

عفونت در دوران اولیه زندگی ممکن است در شروع بیماری سلیاک دخیل باشد و این موضوع توسط مطالعات کوهورت نیز پشتیبانی می‌شود [۵۲،۵۳]. مطالعه دیگری که بر روی اثر محرک‌های ویروسی و پاسخ Th1 انجام شده است، Reovirus را به عنوان یک عامل مؤثر در پاسخ‌های نامناسب ایمنی و از بین رفتن تحمل متعاقب مواجهه به گلیادین معرفی کرد [۵۴]. بیماران مبتلا به بیماری سلیاک تیترهای آنتی‌بادی بالاتری را علیه Adenovirus انسانی سروتیپ ۲ نشان می‌دهند [۵۵،۵۶]. یک مطالعه کوهورت آینده‌نگر روی کودکان مستعد از نظر ژنتیکی نشان داد که افزایش میزان گاستروانتریت ناشی از Rotavirus ممکن است خطر ابتلا به بیماری سلیاک در دوران نوزادی را تقویت کند [۵۷]. با این حال در گزارش اخیر، اجرای واکسیناسیون روتاویروس مانع از افزایش شیوع بیماری سلیاک در کودکان ایتالیایی شده است [۵۸]. هم‌چنین نقش Candida albicans در توسعه بیماری سلیاک بر اساس شباهت توالی بین پروتئین دیواره هیف و چند اپی‌توپ گلیادین سلول T پیشنهاد شده است [۵۹]. اگرچه تنها مطالعه کوچکی برای قارچ مایکوبیوم که با توالی‌یابی نسل بعدی بر روی نمونه دوازدهه انجام شده هیچ تفاوتی بین موارد سلیاکی و شاهد در بزرگسالان نشان نداد [۶۰].

یک مطالعه کوهورت بزرگ در سوئد نشان داده است که نسبت خطر ابتلا به عفونت Clostridium difficile در بیماران مبتلا به بیماری سلیاک به گروه کنترل با سن و جنس همسان بیش‌تر است [۶۱]. هر چند محدودیت‌های این مطالعه زمینه‌ساز عدم قطعیت در نتایج می‌باشد [۶۲].

جداسازی فیزیکی میکروب‌ها از گلیکوکالیکس اپیتلیوم روده بدون شواهد التهاب آشکار نشان می‌دهد، که عدم تماس فیزیکی میکروب‌ها با مخاط روده به فعال شدن سیستم ایمنی بدن نمی‌انجامد. بنابراین این فرضیه از رابطه هم‌زیستی بین میزبان و میکروبیوم روده حمایت می‌کند [۶۳]. هم‌چنین تعادل میکروبیوتای روده به دلیل وجود باکتری‌هایی از قبیل گونه‌های Lactobacillus و Akkermansia muciniphila در حفظ لایه مخاطی نقش دارد [۶۴،۶۵]. علاوه بر این جمعیت میکروبیوتای سالم از کلونیزاسیون باکتری‌ها مضر جلوگیری کرده و از باکتری‌های کامنسال برای رقابت بر سر مواد مغذی با پاتوژن‌ها نیز استفاده می‌کند. از این طریق اپیتلیوم را برای ترشح مولکول‌های ضد میکروبی در لایه مخاطی تحریک می‌کند و دفاع بهتری در برابر عوامل بیماری‌زا ایجاد می‌کند [۶۶].

علاوه بر این، باکتری‌های کامنسال با سنتز مواد محافظتی مانند استات تولید شده توسط Bifidobacterium به این خط دفاعی کمک می‌کنند. به‌عنوان مثال از کلونیزاسیون E.coli O157: H7 انتروهموراژیک جلوگیری می‌کند [۶۷]. IgA های تولید شده توسط بافت لنفوئیدی مرتبط با روده هم‌چنین در نگهداری سد، انتخاب میکروبیوم و کاهش فعال‌سازی ایمنی ذاتی نقش دارند [۶۸]. Olivares و همکاران نشان دادند که کاهش سطح IgA مدفوع می‌تواند پیشرفت بیماری سلیاک را در نوزادان به همراه داشته باشد [۶۹].

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-06-10]

[DOI: 10.52547/koomesh.23.3.301]

برخی مطالعات افزایش بیان ژن‌های مسئول در تشخیص الگوی مولکولی پاتوژنی مانند گیرنده‌های Toll-like را در بیماری سلیاک نشان داده‌اند. TLR2، TLR9 و TOLLIP (یک پروتئین داخل سلولی که TLR را مهار می‌کند) به عنوان فاکتورهای مرتبط با میکروبیوتا شناخته شده‌اند که در بروز احتمالی بیماری سلیاک نقش دارند [۷۰]. بر این اساس Szebeni و همکاران بیان متفاوتی از TLR2 و TLR4 در بیماران مبتلا به سلیاک تحت درمان با گروه درمان نشده مشاهده نکردند [۷۱]. مشاهده شده است که افزایش بیان TOLLIP به دنبال تحریک لیپوپلی ساکارید یا اسید لیپوتکوییک در شرایط in vitro مسیرهای TLR را تعدیل می‌کند. این پدیده تحت عنوان "تحمل لیپوپلی ساکارید" نام‌گذاری شده است [۷۲]. در حقیقت، کاهش بیان TOLLIP در بیماران سلیاکی فعال می‌تواند نشان‌دهنده این موضوع باشد که اختلال در تحمل میکروبیوتا ممکن است به فعال‌سازی سیستم ایمنی در بیماری سلیاک مرتبط باشد. این موضوع به خوبی اذعان شده است که اگرچه میکروبیوتا تاثیر زیادی بر روی متابولیسم و سیستم ایمنی میزبان می‌گذارد ولی میزبان می‌تواند فعالیت میکروبیوتا را کنترل کند [۷۳]. SCFA که توسط باکتری کامنسال تولید می‌شود در وضعیت سلول‌های T تنظیم‌کننده (Treg cells) به‌خصوص بوتیرات که یکی از اعضای SCFA است، تاثیر می‌گذارد و در تمایز سلول‌های T به سلول‌های Treg موثر است [۷۴]. SCFA ممکن است داستیلازهای هیستون را مهار کرده، باعث تحریک بیش از حد هیستون‌ها و در نهایت فعال شدن ژن ضد التهابی شود [۷۵].

اخیراً نقش میکروبیوتای روده و متابولیت‌های آن در بیماری سلیاک و اثرات آن‌ها بر روی سلول‌های Treg از طریق فرآیندهای اپی‌ژنتیکی نشان داده است [۷۶]. به طور مشخص، بیماران سلیاک بیان بیش‌تری از فرم بدون عملکرد FOXP3 (هم‌چنین افزایش خطر ابتلا به خودایمنی) را نشان می‌دهد که می‌تواند ناشی از میکروبیوتای تغییر یافته روده و تولید بوتیرات نامتعادل آن باشد.

در مطالعه دیگری، ارگانوئیدهای مشتق از بیماران سلیاکی به مدت ۴۸ ساعت تحت تیمار با مشتقات میکروبی مانند لاکتات، بوتیرات و پلی‌ساکارید A قرار گرفتند. نتایج بهبود قابل توجهی از نفوذپذیری روده را نشان دادند که با تغییر مقاومت الکتریکی ترانس اپیتلیال اندازه‌گیری شد. علاوه بر این، همان گروه نشان دادند که بوتیرات به طور قابل توجهی بیان ژن‌های تنظیم‌کننده یک‌پارچگی اپیتلیال در ارگانوئیدهای بیماری سلیاک را تنظیم می‌کند [۷۷].

مطالعات نشان دادند که ژنوتیپ HLA-DQ می‌تواند بر روی میکروبیوتای اولیه روده تأثیر بگذارد [۷۸]. هم‌چنین افزایش بروز باکتری‌های بیماری‌زا مانند باکتری Enterotoxigenic Escherichia coli در نوزادانی که از نظر ژنتیکی در معرض خطر بیماری سلیاک هستند، نشان داده شده است [۷۹]. در مطالعه‌ای که توسط محققین اسپانیایی انجام شد، فراوانی بیش‌تری از گونه‌های Bifidobacterium spp. و Bifidobacterium longum در میکروبیوتای روده نوزادان مبتلا به سلیاک و دارای کم‌ترین خطر ژنتیکی از نظر نوع HLA-DQ مشاهده شد. در حالی که، در روده افراد با خطر ژنتیکی بالا، باکتری‌های Staphylococcus spp. و Bacteroides fragilis مشخص شدند. با این حال، روش تغذیه در شیرخوارگی روی ترکیب میکروبیوتا تأثیر گذاشته و تغذیه با شیر مادر از کلونیزاسیون باکتری‌های مفید مانند Clostridium leptum، Bifidobacterium longum و Bifidobacterium brave در روده حمایت می‌کند [۸۰].

گونه‌های Lactobacilli و Bifidobacteria:

به منظور معرفی بهترین گزینه میکروبی جهت تقویت سیستم ایمنی، چند سویه از Bifidobacterium که با نتایج قابل توجهی مورد مطالعه قرار گرفته است معرفی شدند. به عنوان مثال، در یک مدل آزمایشگاهی با استفاده از سلول تک هسته‌ای خون محیطی هر دو گونه Bifidobacterium longum ES1 و Bifidobacterium bifidum ES2 نشان داده شده که باعث تنظیم منفی مسیر Th1 در بیماری سلیاک شدند [۸۱]. علاوه بر این در مطالعه دیگری Lindfors و همکاران خاصیت خنثی کردن سمیت گلیادین توسط Bifidobacterium lactis را مورد ارزیابی قرار دادند. نتایج این مطالعه با استفاده از سلول‌های Caco-2 نشان داد که این سویه قادر به کاهش نفوذپذیری اپیتلیال که به واسطه گلوتن القا شده است می‌باشد [۸۲].

Laparra و همکاران Bifidobacterium longum CECT7347 را در مدل موشی سلیاکی مورد ارزیابی قرار دادند و دریافتند که این سویه نه تنها سنتز سایتوکین‌های التهابی مانند TNF-α را کاهش می‌دهد، بلکه آسیب‌های ساختاری ژژونال را نیز کاهش می‌دهد [۸۳]. گروه دیگری نشان داده است که Bifidobacterium longum سویه NCC2705 مهارکننده پروتئیناز سرین را با ویژگی‌های تعدیل‌کننده سیستم ایمنی تولید می‌کند، و به عنوان مثال موجب کاهش آسیب بافتی ناشی از گلیادین در موش NOD/DQ8 می‌شود [۸۴].

در بررسی با میکروسکوپ الکترونیکی از بیوپسی گرفته شده از دوازده بیمار سلیاک فعال به نظر می‌رسد جایگزینی Bifidobacterium خصوصاً B.infantis باعث کاهش

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-06-10]

[DOI: 10.52547/koomesh.23.3.301]

سلول‌های پانت و بیان آلفا دفنسین-۵ می‌شود [۸۵]. سلول‌های پانت مسئول اصلی هومئوستاز روده در ایمنی ذاتی در برابر عوامل بیماری‌زای سمی از طریق انتشار دفنسین‌ها، لیزوزیم و فسفولیپاز هستند [۸۶]. علاوه بر این برخی از شواهد در مورد اثر محافظتی Lactobacillus casei DN-114001 و E .coli strain Nissen 1917 بر عملکرد سد روده گزارش شده است [۸۷].

D'Arienzo و همکاران اثر Lactobacillus casei و Lactobacillus paracasei و Lactobacillus fermentum را در مدل موش تراریخته با بیان DQ8 انسانی بررسی کردند. آن‌ها دریافتند که L casei باعث کاهش ترشح TNF-α و به دنبال آن کاهش صاف شدن ویلی‌های وابسته می‌شود. در حالی که هر دو L.paracasei و L.fermentum افزایش TNF-α ویژه آنتی‌ژن را تعیین می‌کنند. این نشان می‌دهد که بسته به نوع سویه و مدل آزمایشی، پروبیوتیک‌ها ممکن است خواص پیش‌التهابی یا تعدیل‌کننده سیستم ایمنی داشته باشند [۸۸،۸۹].

تمرکز روی گونه‌ها و سویه‌های دیگر

چندین گونه و سویه‌های خاص باکتریایی دیگر نیز با توجه به ارتباط احتمالی آن‌ها با پاتوژنز سلیاک بررسی شده است. از آن‌جا که اغلب در بیماران مبتلا به بیماری سلیاک کلون‌های Bacteroides fragilis که بیان‌کننده متالوپروتازها هستند گزارش شده است، ممکن است نقشی در پاتوژنز بیماری سلیاک داشته باشد. علاوه بر این، این پپتیدها می‌توانند توانایی خود را در تحریک پاسخ التهابی با واسطه TNF-α حفظ یا حتی تقویت کنند. این افزایش در تولید TNF-α توسط سلول‌های اپیتلیال می‌تواند اثرات زیان‌آوری داشته و باعث تحریک هر دو ایمنی ذاتی و اکتسابی در شروع بیماری سلیاک می‌شود [۹۰].

برخی از گونه‌های Prevotella، Lachnoanaerobaculum umeaense و Actinomyces Graevenitzii از بیوپسی ژژونال بیماران سلیاک جدا شده‌اند. این گونه‌ها می‌توانند پاسخ ایمنی ناشی از IL-17A را تحریک کنند [۹۱]. این یافته تأکید می‌کند که احتمال افزایش پاسخ IL-17A که در سلیاک فعال دیده می‌شود می‌تواند تا حدی به تعامل میزبان-میکروبیوتا نسبت داده شود. هم‌چنین ممکن است به چرایی عدم ثبات در واکنش مخاطی IL-17A در برخی از بیماران سلیاک پاسخ دهد [۹۲].

هم‌چنین نتایج مطالعات نشان داد که Neisseria flavescens با تحریک اختلال در فرآیندهای زنجیره میتوکندری سلول‌های اپیتلیال Caco-2 باعث کنترل التهاب می‌شود. به نظر می‌رسد این تغییر متابولیکی زمانی که Lactobacillus paracasei CBA وجود داشته باشد تا حدی اصلاح می‌شود [۹۳]. مطالعه دیگری بر روی N. flavescens نشان داد که پنج سویه مختلف جدا شده از بزرگسالان با بیماری سلیاک درمان نشده منجر به فعال شدن التهابی سلول‌های دندریتیک انسانی و موش می‌شود [۹۴]. با این وجود مشخص نیست که آیا N. flavescens باعث التهاب می‌شود یا روند التهابی که در روده بیماران سلیاک اتفاق می‌افتد ممکن است باعث کلونیزاسیون آن شود، که پس از آن پاسخ پیش‌التهابی فعال شده را حفظ می‌کند.

علاوه بر این مطالعه Galipeau و همکاران نشان داد میکروبیوتای روده می‌تواند صدمات ناشی از گلیادین را در یک مدل موشی سلیاکی کاهش یا تشدید کند [۹۵]. در این مطالعه گسترش باکتری‌های خانواده Proteobacteria باعث آسیب شدید روده ناشی از گلوتن شد. این امر را می‌توان با این واقعیت توضیح داد که لایه مخاطی روده زمانی که پروتئوباکترها غالب هستند برای باکتری‌ها و سموم قابل نفوذتر هستند [۹۶]. شواهد مشابهی حاصل از مطالعه در مورد سلول‌های Caco-2 نیز وجود دارد. مشاهده شده است که Enterobacteriaceae (متعلق به خانواده Proteobacteria) با بلوغ سلول‌های دندریک، به عنوان مثال، اتصال، گسترش و تجمع سیتوکین پیش‌التهابی همانند گلیادین ارتباط دارد. از طرف دیگر، سویه Bifidobacterium longum CECT 7347 تولید اینترفرون را به عنوان یک نتیجه از تحریک گلیادین و افزایش انتشار اینترلوکین ۱۰ تعدیل می‌کند [۹۷].

آنزیم‌های تخریب‌کننده گلوتن مشتق از میکروبیوم: فرصتی برای پیشگیری و روش‌های درمانی جایگزین

مسئله دیگر که باید به آن توجه کنیم ظرفیت سیستم آنزیمی میکروبیوم روده برای هضم کامل گلوتن است. باید توجه داشت که پس از تخریب پروتئولیتیک باکتریایی گلیادین، پپتیدها هنوز هم می‌توانند سمی باشند و در نهایت راحت‌تر از سد روده عبور کنند [۹۸]. با این حال، مطالعات کمی در شرایط آزمایشگاهی نشان داده‌اند که اجزای میکروبیوتا خصوصاً Bifidobacteria می‌توانند پپتیدهای پیش‌التهابی گلوتن را در روده کوچک تخریب کنند. بنابراین پتانسیل ایمنوژیک آن‌ها را کاهش می‌دهد [۸۲،۹۹]. در یک مطالعه اخیر نشان داده شد، برخی از لاکتوباسیل‌ها قادر به هضم مهارکننده‌های آزمایشگاهی آمیلاز تریپسین پروتئین گندم غیر گلوتن که باعث ایجاد پاسخ ایمنی ذاتی از طریق مکانیسم Toll-like receptor 4 (TLR4)–MD2–CD14 هستند. نکته قابل توجه این است که مصرف گونه‌های لاکتوباسیل (Lactobacillus salivarius H32.1 Lactobacillus mucosae D5a1 and Lactobacillus rhamnosus LE3) باعث کاهش التهاب و نفوذپذیری تحریک شده توسط ATIها شدند [۱۰۰].

همراه با اجزای باکتریایی میکروبیوم روده، آنزیم‌هایی که توسط برخی از یوکاریوت‌ها تولید می‌شوند و قادر به هضم

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-06-10]

[DOI: 10.52547/koomesh.23.3.301]

گلوتن هستند نیز قابل بررسی هستند. Papista و همکاران تأثیر مکمل Saccharomyce boulardii KK1s در یک مدل حیوانی (موش BALB / c) با آنتروپاتی گلوتن را بررسی کردند. این مداخله اجازه هیدرولیز شدن پپتیدهای سمی گلیادین را داد و آنتروپاتی و تولید سیتوکین پیش‌التهابی را متعادل کرد [۱۰۱]. در راستای این داده‌ها، گروه دیگری فعالیت‌های تجزیه‌کننده باکتری‌های کامنسال دهانی مانند Rothia spp Actinomyces odontolyticus Neisseria mucosa Capnocytophaga sputigena را به اپی‌توپ‌های سمی گلوتن نشان دادند [۱۰۲]. در حال حاضر برخی از داروهای مبتنی بر آنزیم‌های تخریب‌کننده مشتق شده از باکتری‌ها و قارچ‌ها در آزمایشات بالینی با نتایج مختلف استفاده می‌شوند [۱۰۳].

به‌خوبی مشخص شده است که پیروی از رژیم غذایی فاقد گلوتن دشوار است [۱۰۴]، به همین دلیل تمایل زیادی در بین بیماران مبتلا به سلیاک برای استفاده از روش‌های درمانی مبتنی بر دارو وجود دارد [۱۰۵]. با توجه به این چالش‌ها یافته‌های موجود در مورد فعالیت‌های تخریب‌کننده گلوتن توسط سویه‌های میکروبی خاص ممکن است راه را برای یک درمان تکمیلی مبتنی بر پروبیوتیک‌های سلیاک در سال‌های آینده هموار کند.

مطالعات مقطعی بر روی سلیاک و میکروبیوم

مطالعات با استفاده از اسکن‌های میکروسکوپی الکترونی از روده کوچک نشان داده است که برخی از باکتری‌ها در بیماران جوان مبتلا به بیماری سلیاک فراوانی بیش‌تری نسبت به عموم مردم در سوئد داشتند [۱۰۶،۱۰۷]. این باکتری‌های میله‌ای شکل که به لایه‌های اپیتلیال در روده کوچک متصل می‌شوند، معمولاً در کودکان مبتلا به سلیاک دیده می‌شود اما در گروه کنترل دیده نشدند. در سال ۲۰۰۷، یک مطالعه اسپانیایی نشان داد که تنوع میکروبیوتای مدفوع در کودکان مبتلا به سلیاک به طور قابل توجهی بیش‌تر از گروه کنترل سالم بود و Bifidobacteria تنوع گونه‌ای چشمگیری در کودکان سالم نسبت به بیماران سلیاک نشان داد [۱۰۸]. در همان سال همان گروه (با استفاده از نمونه‌های بیوپسی روده کوچک) دریافتند که نسبت کل باکتری‌ها و باکتری‌های گرم منفی در کودکان مبتلا به سلیاک در حالت فعال بیماری به طور قابل توجهی بالاتر از گروه کنترل بود. Lactobacillus–Bifidobacterium به طور قابل توجهی کاهش می‌یابد در حالی که Bacteroides–E. coli در بیماری سلیاک فعال نسبت به شاهد به طور معنی‌داری افزایش یافته بود [۱۰۹]. Collado و همکاران نشان دادند که Staphylococcus Bacteroides Clostridium leptum و E.coli در نمونه‌های مدفوع و بیوپسی در کودکان مبتلا به بیماری سلیاک به طور معنی‌داری بیش‌تر از گروه کنترل سالم بود. در مقابل، بیفیدوباکتریوم در مدفوع و هم‌چنین بیوپسی کودکان مبتلا به سلیاک در مقایسه با کودکان گروه شاهد به طور قابل توجهی پایین بود [۱۱۰].

هم‌چنین در مطالعه دیگری که بر روی نمونه‌های مدفوعی انجام شد نشان داد که Bacteroides و Prevotella در کودکان سلیاکی درمان نشده بیش‌تر از گروه کنترل بودند، در حالی که Clostridium histolyticum،Clostridium lituseburense و Faecalibacterium prausnitzii در افراد سالم بیش‌تر از گروه کودکان مبتلا به سلیاک بود. مطابق با داده‌های قبلی Bifidobacteria هم‌چنین در بیماران سلیاک درمان نشده کاهش یافت [۱۱۱]. گزارش شده است که بیماران مبتلا به سلیاک درمان نشده، فراوانی بیش‌تری از Bacteroides fragilis و فراوانی کم‌تری از Bacteroides ovatus نسبت به گروه شاهد را نشان می‌دهند [۹۰].

در سال ۲۰۱۰ مطالعه‌ای از ایتالیا نشان داد که میکروبیوتای غالب کودکان مبتلا به بیماری سلیاک تنوع بالاتری نسبت به گروه کنترل نشان می‌دهد. علاوه بر این Bacteroides در بیماران سلیاک نسبت به شاهد به طور قابل توجهی بالاتر بود [۱۱۲]. مطالعه دیگری از اسپانیا نشان داد که Proteobacteria در بیوپسی‌های دوازده کودکان مبتلا به سلیاک درمان نشده نسبت به گروه شاهد بیش‌تر بود [۱۱۳]. با این وجود دو مطالعه متفاوت از فنلاند، یک مطالعه از هلند و یک مطالعه دیگر در اسپانیا، یافته‌های قبلی را تایید نکردند و تفاوت‌های معنی‌داری در میزان یا فراوانی باکتری‌های تعیین شده در بیوپسی روده کوچک بین افراد سلیاک و کنترل نشان ندادند [۱۱۴–۱۱۶،۷۱].

محققان اسپانیایی دریافتند فراوانی باکتریایی در مخاط فوقانی روده کوچک در بزرگسالان بیش‌تر از کودکان مبتلا به سلیاک است [۱۱۷]. با این حال، در مطالعه دیگری که در همان سال منتشر شد، نویسندگان نشان دادند که Bifidobacterium bifidum در نمونه‌های مدفوع بیماران سلیاک درمان نشده به طور قابل توجهی بالاتر از افراد بزرگ‌سال سالم بود [۱۱۸]. در یک مطالعه دیگری نشان داده شد، Helicobacter و جنس‌های Megasphaera در نمونه‌های بیوپسی دوازدهه بیماران بزرگسالان مبتلا به بیماری سلیاک نسبت به بستگان درجه یک و گروه کنترل بیش‌تر بود. برعکس، Barnesiella در نمونه دوازده گروه کنترل در مقایسه با بیماران مبتلا به بیماری سلیاک و بستگان درجه یک بالاتر بود. در حالی که Dorea، Akkermansia و جنس Prevotella در در نمونه‌های مدفوع گروه کنترل نسبت به بیماران بالاتر بود [۱۱۹]. در سال ۲۰۱۶، D’Argenio و همکاران نشان داد که Proteobacteria در نمونه‌های بیوپسی دوازدهه افراد بالغ بالاتر بود. در این مطالعه

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-06-10]

[DOI: 10.52547/koomesh.23.3.301]

Firmicutes و Actinobacteria در بیماران سلیاک درمان نشده نسبت به گروه کنترل تفاوت معنی‌داری نشان داد. در Neisseriales به ترتیب خانواده Neisseriaceae و جنس Neisseria در بیماران مبتلا به سلیاک درمان نشده به طور قابل توجهی بیش‌تر از گروه شاهد بودند [۹۴].

مطالعات کمی در خصوص میکروبیوم دوازدهه و یا ژژونال در بیماری سلیاک انجام شده است و مطالعات منتشر شده اغلب نتایج متضاد دارند. علاوه بر این، تفاوت در ترکیب میکروبیوم مخاط ممکن است نتیجه یک التهاب مخاطی در بیماری سلیاک باشد، تا این‌که مرتبط با پاتوژنز این بیماری باشد. در حالت ایده‌آل، تجزیه و تحلیل میکروبیوم روده و مدفوع در یک گروه مشخص می‌تواند تفاوت‌های احتمالی را در تفسیر این نتایج نشان دهد.

به نظر می‌رسد بیماران بالغ مبتلا به درماتیت هرپتی فرم (Dermatitis herpetiformis) نسبت به بیماران با سایر ویژگی‌های بالینی بیماری سلیاک، میکروبیوتای مشابه با افراد گروه شاهد را داشته باشند. بررسی‌ها نشان داد بیماران با علائم گوارشی نسبت به بیمارانی که تظاهرات دیگری از این بیماری (به عنوان مثال درماتیت هرپتی فرموریس) و افراد شاهد داشتند میزان Proteobacteria بیش‌تری داشتند [۱۲۰]. این یافته این احتمال را می‌دهد که میکروبیوتا ممکن است سبب بروز علائم بیماری سلیاک باشند، که این یافته ممکن است با خصوصیات بالینی بیماری در ارتباط باشد. مطالعه انجام شده در اسپانیا تأکید کرد، با توجه به ویژگی‌های بیماری‌زایی خاص سویه‌های باکتریایی مرتبط با بیماری سلیاک که حامل ژن ویرولانس E.coli در نمونه‌های جدا شده از مدفوع کودکان مبتلا به سلیاک در مقایسه با شاهد سالم بالاتر است [۱۲۱]. ژن مقاومت به متی‌سیلین (methicillin resistance) (mecA) Staphylococcus epidermidis که از مدفوع بیماران سلیاک درمان نشده جدا شده بود نسبت به گروه کنترل بیش‌تر بود [۱۲۲]. تمام مطالعات مقطعی در جدول ۱ مقایسه شده‌اند.

به طور خلاصه، با در نظر گرفتن این مطالعات مقطعی به صورت جامع، می‌توان اذعان داشت که پروفایل‌های میکروبی بسیار منحصر به فرد به ویژه هنگامی که در گروه‌های نسبتاً کوچک ارزیابی شود ممکن است تأثیر زیادی بر تفسیر نتایج بگذارد (ویژگی مشترک بسیاری از مطالعات منتشرشده تا به امروز). علاوه بر این، یکی دیگر از محدودیت‌های این نتایج، گروه کنترل نادرست است به خصوص در مورد بیمارانی که به دلیل علائم بیماری تحت آندوسکوپی دستگاه گوارش فوقانی قرار گرفته‌اند. میکروبیوم این افراد ممکن است به دلیل تغییرات میکروبیوتا غیرقابل استناد باشد. علاوه بر این، محدودیت اصلی برای آن دسته از مطالعاتی است که از تجزیه و تحلیل PCR-D TGGE / استفاده کرده‌اند که در (جدول ۱) مشاهده می‌کنید و صرفاً تشخیص باکتری‌ها با فراوانی بیش‌تر را نشان می‌دهد. بنابراین تنوع میکروبی به خوبی مورد بررسی قرار نگرفته است. در نهایت، و علی‌الخصوص برای میکروبیوم مرتبط با مخاط، مشخص نیست که آیا تغییر در میکروبیوتای کلونیزه شده در مخاط دوازدهه تحت تأثیر عوامل محیطی (به عنوان مثال شیرخواری در نوزادان، قرار گرفتن در معرض آنتی‌بیوتیک‌ها و استفاده از آنتی‌اسیدها و غیره) باشد و یا این‌که ابتلا به بیماری سلیاک، تغییرات ساختاری و بافت‌شناسی مشخص‌کننده آنتروپاتی سلیاک، مسئول تغییرهای ثانویه در ترکیب میکروبیوتای کلونیزه شونده است. با وجود همه این محدودیت‌ها از چند مطالعه انجام شده می‌توان نتیجه گرفت که کاهش در Bifidobacteria و افزایش Bacteroides هم در مدفوع و هم در بیوپسی مخاطی تا حدودی متداول باشد.

جدول۱. مطالعات مقطعی میکروبیوتا در افراد مبتلا به بیماری سلیاک.

نویسنده و مرجع	مجله	سال	جمعیت مورد مطالعه	کشور	نوع نمونه	روش	یافته های مهم
Sanz et al[۱۰۸] .	FEMS Immunol Med Microbiol	۲۰۰۷	کودکان تعداد=۲۰	اسپانیا	مدفوع	DGGE	تنوع میکروبیوتای مدفوع در کودکان سلیاک به طور معنی داری بیشتر از گروه کنترل سالم بود. تنوع گونه درجمعیت Bifidobacterium به طور قابل توجهی در کودکان سالم نسبت به بیماران سلیاک بالاتر بود.
Nadal et al . [۱۰۹]	Journal of Medical Microbiology	۲۰۰۷	کودکان تعداد=۲۸	اسپانیا	بیوپسی دوازدهه	Molbiol FISH	نسبت کلی باکتری ها و باکتری های گرم منفی در بیماران سلیاک با بیماری درمان نشده نسبت به گروه کنترل به طور معنی داری بیشتر بود. نسبت Lactobacillus– Bifidobacterium به Bacteroides–E. Coli در بیماران سلیاک درمان نشده در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی داری داشت

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-06-10]

[DOI: 10.52547/koomesh.23.3.301]

Sánchez et al . [۱۲۱]	BMC Gastroenterology	۲۰۰۸	کودکان تعداد=۲۱	اسپانیا	مدفوع	VRBD agar API20E system PCR	حامل ژن بیماریزا در E. coli جدا شده از بیماران سلیاک نسبت به شاهد سالم بالاتر بود
Collado et al . [۱۱۰]	J Clin Pathol	۲۰۰۹	کودکان تعداد=۶۰ نمونه مدفوع و ۳۳ نمونه بیوپسی	اسپانیا	مدفوع و بیوپسی دوازدهه	qPCR	Clostridium leptum و Bacteroides در مدفوع و بیوپسی بیماران مبتلا به سلیاک به طور قابل توجهی بیشتر از گروه شاهد سالم بودند .E. coli.و Staphylococcus در نمونه های مدفوع و بیوپسی بیماران سلیاک نسبت به شاهد به طور معنی بالاتر بود. Bifidobacterium در مدفوع و همچنین بیوپسی بیماران سلیاک در مقایسه با کودکان شاهد به طور معنی داری کمتربود.
Ou et al[۱۰۷] .	Am J Gastroenterol	۲۰۰۹	کودکان تعداد=۵۱	سوئد	بیوپسی دوازدهه	16s RNA amplification	میکروبیوتای روده کوچک در بیماران سلیاک با گروه کنترل تفاوت نداشت.
De Palma et al . [۱۱۱]	BMC Microbiology	۲۰۱۰	کودکان تعداد=۴۴	اسپانیا	مدفوع	Molbiol FISH	Bacteroides و Bacteroides در بیماران سلیاک درمان نشده نسبت به گروه کنترل بالاتر بود ،. Clostridium histolyticum Clostridium lituseburense و Faecalibacterium prausnitzii در افراد سالم بالاتر از بیماران سلیاک بود .Bifidobacteria .در بیماران سلیاک درمان نشده به طور قابل توجهی کاهش یافته بود.
Schippa et al . [۱۱۲]	BMC Microbiology	۲۰۱۰	کودکان تعداد=۲۰	ایتالیا	بیوپسی دوازدهه	TGGE	تنوع بالاتری در میکروبیوتای غالب در بیماران سلیاک نسبت به گروه شاهد مشاهده شد. Bacteroides در نسبت به شاهد به طور معنی داری بالاتر بود.
Nistal et al . [۱۱۸]	Biochimie	۲۰۱۲	بزرگسالان تعداد=۲۱	اسپانیا	مدفوع	DGGE	Bifidobacterium bifidum در بیماران سلیاک تحت درمان به طور معنی داری بیشتر از بزرگسالان سالم بود.
Sánchez et al . [۱۲۲]	J Clin Pathol	۲۰۱۲	کودکان تعداد=۲۰	اسپانیا	مدفوع	PCR ABI PRISM3 130XL Gene Analyzer	Staphylococcus epidermidis haemolyticus و haemolyticus در میکروبیوتای بیماران سلیاک درمان نشده بیشتر بودند. تنوع گونه های Staphylococcus در بیماران بیماران سلیاک درمان نشده از گروه شاهد بیشتر بود. ژن مقاوم در برابر متی سیلین [mecA] اغلب در جدایه های Staphylococcus epidermidis بیماران سلیاک درمان نشده نسبت به گروه کنترل شناسایی شد.
Sánchez et al . [۹۰]	Applied and Environmental Microbiology	۲۰۱۲	کودکان تعداد=۴۰	اسپانیا	مدفوع	Schaedlr agar 16S rRNA amplification	بیماران مبتلا به بیماران سلیاک درمان نشده فراوانی بیشتری از Bacteroides fragilis و فراوانی کمتری از Bacteroides ovatus نسبت به گروه شاهد داشتند.
Nistal et al . [۱۱۷]	Inflamm Bowel Dis	۲۰۱۲	کودکان و بزرگسالان تعداد=۱۳ کودک و ۱۵ بزرگسال	اسپانیا	بیوپسی دوازدهه	16s RNA amplification	غنای باکتریایی در مخاط روده کوچک فوقانی در بزرگسالان بیشتر از کودکان بود
Kalliomaki et al[۷۱] .	JPGN	۲۰۱۲	کودکان تعداد=۱۹	فنلاند	بیوپسی دوازدهه	qPCR	از نظر مقدار یا فراوانی باکتریها بین گروههای مورد مطالعه تفاوت معنی داری مشاهده نشد
Sánchez et al . [۱۱۳]	Applied and Environmental Microbiology	۲۰۱۳	کودکان تعداد=۴۰	اسپانیا	بیوپسی دوازدهه	16s RNA amplification	تنوع باکتریهای قابل کشت مخاطی در بیماران سلیاک نسبت گروه کنترل افزایش داشت. Proteobacteria در بیماران سلیاک درمان نشده از گروه شاهد فراوان تر بود.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-06-10]

[DOI: 10.52547/koomesh.23.3.301]

Cheng et al . [۱۱۴]	BMC Gastroenterology	۲۰۱۳	کودکان تعداد=۲۰	فنلاند	بیوپسی دوازدهه	HITChip	هیچ کدام از ۶۵ جنس باکتریایی، هیچ گونه افزایش کم یا زیاد قابل توجهی بین گروه بیمار و کنرل نداشتند.
Wacklin et al . [۱۲۰]	Inflamm Bowel Dis	۲۰۱۳	بزرگسالان تعداد=۵۱	فنلاند	بیوپسی دوازدهه	PCR-DGGE	بیماران مبتلا به سلیاک که درماتیت هرپتی فرموریس داشتند، مشابهت میکروبیوتای بیشتری با گروه شاهد نسبت به سایر بیماران که دارای دیگرعلائم بالینی سلیاک بودند ، داشتند. بیماران با علائم گوارشی میزان بیشتری از Proteobacteria نسبت به بیمارانی که تظاهرات دیگری از این بیماری داشتند یا افراد شاهد داشتند
de Meij et al . [۱۱۵]	Scandinavian Journal of Gastroenterology	۲۰۱۳	کودکان تعداد=۴۲	هلند	بیوپسی دوازدهه	16S–23S ISPRO PCR	اختلاف معنی داری در ترکیب میکروبیوم مخاط روده کوچک و شاخص تنوع بین کودکان مبتلا به سلیاک درمان نشده وگروه کنترل مشاهده نشد.
Nistal et al . [۱۱۶]	Journal of Applied Microbiology	۲۰۱۶	بزرگسالان تعداد=۱۸	اسپانیا	بیوپسی دوازدهه	16S rRNA gene pyrosequencing	هیچ تفاوتی در میکروبیوتای دوازدهه بین بیماران مبتلا به سلیاک درمان نشده و گروه کنترل غیر سلیاک وجود نداشت
D'Argenio et al[۹۴] .	Am J Gastroenterol	۲۰۱۶	بزرگسالان تعداد=۳۵	ایتالیا	بیوپسی دوازدهه	16s next generation sequencing	فراوانی Proteobacteria بسیار زیاد بود. Firmicutes و Actinobacteria فراوانی کمتری دربیماران مبتلا به سلیاک درمان نشده نسبت به گروه کنترل داشتند. راسته Neisseriales، خانواده Neisseriaceae و جنس Neisseria در بیماران مبتلا به سلیاک درمان نشده به طور قابل توجهی بیشتر از گروه شاهد بود.
Bodkhe et al . [۱۱۹]	Front. Microbiol	۲۰۱۹	بزرگسالان تعداد=۴۷	هند	مدفوع و بیوپسی دوازدهه	Illumina MiSeq sequencing	در گروه سلیاک ، Helicobacter و جنس Megasphaera در مقایسه با بستگان درجه یک و گروه کنترل در نمونه های دوازدهه بسیار بیشتر بود. Barnesiella در نمونه های دوازدهه گروه شاهد درمقایسه با بیماران سلیاک و بستگان درجه یک بالاتر بود Dorea .، Akkermansia و جنس prevotella در نمونه های مدفوع از گروه شاهد نسبت به بیماران سلیاک بالاتر بود

مطالعات کوهورت آینده‌نگر در مورد میکروبیوم بیماری سلیاک. تنها فرصت برای شناسایی میکروبیوتای سلیاکی و ارتباط مکانیکی عوامل محیطی بالقوه درگیر در شروع بیماری، پیگیری مطالعات به‌صورت آینده‌نگر در گروه‌های مربوط به نوزادان در معرض خطر بیماری سلیاک است. قبلاً گزارش شده است که ژنوتیپ HLA به خودی خود بر میکروبیوتای روده نوزادان در معرض خطر بیماری سلیاک تأثیر می‌گذارد، در حالی که افراد دارای DQ2 مثبت دارای فراوانی بیش‌تری از Firmicutes و Proteobacteria و فراوانی پایین‌تر از Actinobacteria هستند [۱۲۳]. نوزادان با ریسک ژنتیکی بالا برای بیماری سلیاک، در طول زمان شیوع بیش‌تری از Bacteroides vulgatus نشان دادند، در حالی که افراد با خطر ژنتیکی کم شیوع بالاتری از Bacteroides ovatus، Bacteroides plebeius و Bacteroides uniformis را نشان می‌دهند [۱۲۴].

Sellitto و همکاران نمونه مدفوع تعداد نسبتاً کمی از افراد در چندین نقطه زمانی را مورد بررسی قرار دادند (۷ روز و ۳۰ روز، ۶ ماه، ۸ ماه، ۱۰ ماه، ۱۲ ماه، ۱۸ ماه و ۲۴ ماه) [۱۲۵]. داده‌های آن‌ها حاکی از آن بود که تفاوت معنی‌داری بین رشد میکروبی نوزادان با تمایل ژنتیکی برای بیماری سلیاک در مقایسه با کودکانی که پس‌زمینه ژنتیکی غیر انتخابی دارند، وجود دارد. در این مطالعه آن‌ها برای اثبات تصور کلی خود، نوزادان را با تمایل ژنتیکی برای بیماری سلیاک را انتخاب کردند و تا ۲۴ ماهگی آن‌ها را به روش آینده‌نگر ارزیابی کردند. تجزیه و تحلیل ژن S۱۶ ثابت کرد نوزادانی که دارای HLA مرتبط با بیماری سلیاک بودند در مقایسه با افراد کم‌خطر دارای Firmicutes و Proteobacteria بیش‌تری بوده، در حالی که Actinobacteria و Bacteroidetes به‌طور قابل توجهی کاهش یافته بود. علاوه بر این، آن‌ها هم‌چنین دریافتند که میکروبیوتای مدفوع در این کودکان DQ2+ / DQ8+ تثبیت نشده و هم‌چنین

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-06-10]

[DOI: 10.52547/koomesh.23.3.301]

در یک سالگی شبیه به میکروبیوتای افراد بالغ نیست و این ویژگی تا سن ۲۴ ماهگی باقی مانده است. Sellitto و همکاران با ارزیابی نوزادی که مبتلا به بیماری سلیاک بود میزان زیاد لاکتات را بین سن ۶ تا ۱۲ ماهگی یافتند و پیشنهاد کردند که اختلال میکروبیوم ممکن است در آن زمان رخ داده باشد [۱۲۵].

هنگامی که محققان نمونه‌های مدفوع را از نوزادان در معرض خطر ژنتیکی برای بیماری سلیاک در سن ۴ و ۶ ماهگی مورد بررسی قرار دادند، در آن‌هایی که مبتلا به بیماری سلیاک نشده بودند افزایش تنوع باکتریایی را مشاهده کردند. علاوه بر این، در کودکان فراوانی بالاتری از Bifidobacterium longum مشاهده شد، در حالی که در کودکان مبتلا به بیماری سلیاک میزان بالاتری از Bifidobacterium breve و Enterococcus spp گزارش شد [۶۸]. هنگامی که محققان نمونه‌های مدفوع را در هفته اول زندگی در نوزادان در معرض خطر ژنتیکی و در سن ۴ ماهگی و ۶ ماهگی مورد بررسی قرار دادند دریافتند که E. coli enterotoxigenic (ETEC) بیش‌تر در نوزادان با بالاترین میزان خطر ژنتیکی در مقایسه با کودکان با ریسک کم یا متوسط وجود دارد. از طرف دیگر، در نوزادان با ریسک ژنتیکی بالا که از شیر خشک تغذیه می‌کردند، تعداد بیش‌تری از ETEC نسبت به نوزادان با ریسک ژنتیکی متوسط دیده شد [۷۹]. اگر چه یک مطالعه آینده‌نگر از فنلاند با زمانبندی کم‌تر (۴ ماه و ۶ ماه)، تفاوت معنی‌داری در ترکیب میکروبیوتای مدفوع بین کودکانی که بیماری سلیاک را با تاخیر نشان دادند و کودکان بدون بیماری‌هایی مربوط به آنتی‌بادی یافت نشد [۱۲۶]. کلیه مطالعات آینده‌نگر در جدول ۲ خلاصه شده است. با این حال تاکنون، مطالعه جامعی در خصوص تجزیه و تحلیل مکانیسم و چگونگی تأثیر سویه‌های خاص باکتریایی بر سلامت روده، به‌صورت موفقیت‌آمیز انجام نشده است. در راستای به‌کارگیری پزشکی شخص محور (precision medicine) بر روی بیماری سلیاک، یک مطالعه چندمحوری به نام CDGEMM (بیماری سلیاک، ژنوم، محیط، مطالعه میکروبیوم و متابولوم) در ایالات متحده، ایتالیا و اسپانیا در حال انجام است [۱۲۸،۱۲۹]. CDGEMM با استفاده از یک روش آنالیز چندوجهی برای شناسایی تغییرات اولیه در میکروبیوم روده نوزادان که از نظر ژنتیکی مستعد بیماری سلیاک هستند پرداخته و به بررسی پروفایل‌های متاترنسکریپتومیک (Metatranscriptomic) با گذشت زمان، ارتباط آن پروفایل‌ها با سایر عوامل محیطی از قبیل نحوه زایمان، الگوهای تغذیه و قرار گرفتن در معرض آنتی‌بیوتیک‌ها می‌پردازد. این مطالعه هم‌چنین متابولیت‌ها (متابولوم‌های مشتق شده از میکروب‌ها) را در این نوزادان در خطر بروز بیماری با پروفایل multi-omics در سیستم زیست‌شناسی ادغام خواهد کرد.

جدول ۲. مطالعات آینده نگر در مورد توسعه میکروبیوتا در افراد در معرض خطر سلیاک

نویسنده و مرجع	مجله	سال	جمعیت مورد مطالعه	کشور	نوع نمونه	روش	سن نمونه گیری	یافته های مهم
Sanchez et al[۱۲۴] .	Applied and environmental microbiology	۲۰۱۱	کودکان تعداد=۷۵	اسپانیا	مدفوع	DGGE	۷روز، ۱ماه و ۴ ماه	شاخص تنوع Bacteroides در نوزادان که از شیرخشک های فرموله شده تغذیه میکردند بیشتر از شیرخواران از شیر مادر بود، نوزادان با ریسک ژنتیکی بالا شیوع بالاتری از B. vulgatus را نشان دادند، در حالی که افراد با خطر ژنتیکی کم شیوع بالاتری از B. ovatus، B. plebeius و B. uniformis را نشان دادند.
Sellitto et al[۱۲۵] .	PLoS One	۲۰۱۲	کودکان تعداد=۳۴	آمریکا	مدفوع	Roche/454 FLX pyrosequencing	۷و ۳۰ روز، ۶، ۸، ۱۰، ۱۲ و ۲۴ ماه	افرادی که از نظر ژنتیکی در معرض خطر سلیاک بودند فراوانی کمتری از خانواده Bacteroidetes داشتند. یک نوزاد با سلیاک پیشرفته میزان بالایی از لاکتات را بین ۶ تا ۱۲ ماهگی نشان داد.
Olivares et al[۶۹] .	Microbiome	۲۰۱۸	کودکان تعداد=۲۰	اسپانیا	مدفوع	Illumina MiSeq sequencing	۴ماه و ۶ ماه	کودکانی که دچار سلیاک نشده بودند ، تنوع باکتریایی را با گذشت زمان نشان داد. فراوانی بالاتری از Bifidobacterium longum در کودکان شاهد مشاهده شد. در حالیکه Bifidobacterium breve وگونه های Enterococcus در کسانی که دچار سلیاک شده بودند بیشتر بود.
Olivares et al[۷۹] .	Gut Microbes	۲۰۱۸	کودکان تعداد=۱۲۷	اسپانیا	مدفوع	16S rRNA amplification	۷روز، ۱ماه و ۴ ماه	شیوع بالاتری از E. coli enterotoxigenic [ETEC]در نوزادان با بالاترین خطر ژنتیکی برای سلیاک در مقایسه با افراد با ریسک پایین یا متوسط مشاهده شد.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-06-10]

[DOI: 10.52547/koomesh.23.3.301]

Rintala et al[۱۲۶] .	Scandinavian Journal of Gastroenterology	۲۰۱۸	کودکان تعداد=۲۷	فنلاند	مدفوع	Illumina MiSeq sequencing	۹ و ۱۲ ماه	از نظر آماری تفاوت معنی داری در میکروبیوتای کودکانی که بعداً دچار سلیاک شدند و کودکان شاهد بدون بیماری و آنتی بادی های مرتبط با آن مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری

شواهد موجود درباره ترکیب میکروبیوم روده و نقش آن به عنوان محرک ایجادکننده بیماری سلیاک، بسیار ناهمگن و متناقض است. این بیش‌تر به دلیل اندک بودن مطالعات مقطعی و آینده‌نگر، حجم کم نمونه‌ها و روش‌های متفاوت به کار رفته است. (هیبریداسیون در محل فلوئورسنت (fluorescence in situ hybridization)، ژل الکتروفورز با گرادیان شیب ماده دناتوره‌کننده (denaturing gradient gel electrophoresis)، توالی‌یابی 16s RNA ریبوزومی (16s ribosomal RNA sequencing).

اخیراً، میکروبیولوژی مولکولی بر اساس تجزیه و تحلیل DNA باکتریایی توسعه‌یافته است، بنابراین آنالیز میکروبی تنها به اجزای قابل کشت محدود نمی‌شود. بررسی عمیق میکروبیوم روده و شناسایی همه گونه‌ها اکنون به طور عمده با تکنیک‌های مبتنی بر توالی‌یابی (sequencing) حاصل می‌شود [۱۲۷]. در نتیجه، اگر چه مطالعات در هر دو گروه کودکان و بزرگسالان مبتلا به بیماری سلیاک، ارتباط بین میکروبیوتای تغییر یافته و بیماری سلیاک را نشان دادند، مارکرهای میکروبی مخصوص این بیماری را نمی‌توان با صراحت اعلام کرد. نتایج multi-omics حاصل از مطالعات طولانی‌مدت، نیازمند نتایج مستند برای درمان قطعی و یا پیشگیری‌های اولیه در بیماری سلیاک است.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از همکاران دپارتمان تحقیقاتی بیماری سلیاک، پژوهشکده بیماری‌های گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی قدردانی می‌گردد.

منابع

[1] Dicke WK, Weijers HA, van de Kamer JH. Coeliac disease. The presence in wheat of a factor having a deleterious effect in cases of coeliac disease. Acta Paediatr Stockh 1953; 42: 34-42.
https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1953.tb05563.x
PMid:13050382

[2] Lionetti E, Castellaneta S, Francavilla R, Pulvirenti A, Tonutti E, Amarri S, et al. Introduction of gluten HLA status and the risk of celiac disease in children. N Engl J Med 2014; 371: 1295-1303.
https://doi.org/10.1056/NEJMoa1400697
PMid:25271602

[3] Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Catassi C, Green PH, et al. Global prevalence of celiac disease: systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2018; 16: 823-836.
https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.06.037
PMid:29551598

[4] Ashtari S, Pourhoseingholi MA, Rostami K, Asadzadeh-Aghdaei H, Rostami-Nejad M, et al. Prevalence of gluten-related disorders in asia pacific region: a systematic review. J Gastrointestin Liver Dis 2019; 28: 95-105.
https://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.281.sys
PMid:30851178

[5] Rostami Nejad M, Mahbobipour H, Fazeli Z, Mashayekhi R, Mirsattari D, Nazemalhosseini Mojarad E, et al. Celiac disease in dyspeptic patients. Koomesh 2011; 12: 209-214. (Persian).

[6] Catassi C, Kryszak D, Bhatti B, Sturgeon C, Helzlsouer K, Clipp SL, et al. Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974. Ann Med 2010; 42: 530-538.
https://doi.org/10.3109/07853890.2010.514285
PMid:20868314

[7] Trovato CM, Montuori M, Anania C, Barbato M, Vestri AR, Guida S, et al. Are ESPGHAN "biopsy-sparing" guidelines for celiac disease also suitable for asymptomatic patients? Am J Gastroenterol 2015; 110: 1485-1489.
https://doi.org/10.1038/ajg.2015.285
PMid:26372508

[8] Tiberti C, Montuori M, Panimolle F, Trovato CM, Anania C, Valitutti F, et al. Screening for Type 1 diabetes-thyroid- gastric- and adrenal-specific humoral autoimmunity in 529 children and adolescents with celiac disease at diagnosis identifies as positive one in every nine patients. Diabetes Care 2017; 40: e10-e11.
https://doi.org/10.2337/dc16-2095
PMid:27899493

[9] Catassi C, Gatti S, Lionetti E. World perspective and celiac disease epidemiology. Dig Dis 2015; 33: 141-146.
https://doi.org/10.1159/000369518
PMid:25925915

[10] Ivarsson A, Myléus A, Norström F, Van der Pals M, Rosén A, Högberg L, et al. Prevalence of childhood celiac disease and changes in infant feeding. Pediatrics 2013; 131: e687-e694.
https://doi.org/10.1542/peds.2012-1015
PMid:23420914

[11] Vriezinga SL, Auricchio R, Bravi E, Castillejo G, Chmielewska A, Crespo Escobar P, et al. Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. N Engl J Med 2014; 371: 1304-1315.
https://doi.org/10.1056/NEJMoa1404172
PMid:25271603

[12] Greco L, Romino R, Coto I, Di Cosmo N, Percopo S, Maglio M, et al. The first large population based twin study of coeliac disease Gut 2002; 50: 624-628.
https://doi.org/10.1136/gut.50.5.624
PMid:11950806 PMCid:PMC1773191

[13] Mashayekhi K, Rostami Nejad M, Amani D, Rostami K, Rezaei-Tavirani M, Zali MR. A rapid and sensitive assay to identify HLADQ2/8 risk alleles for celiac disease using real-time PCR method. Gastroenterol Hepatol Bed Bench 2018; 11: 250-258.

[14] Maruvada P, Leone V, Kaplan LM, Chang EB. The Human Microbiome and Obesity: Moving beyond Associations. Cell Host Microbe 2017; 22: 589-599.
https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.10.005
PMid:29120742

[15] Knip M, Honkanen J. Modulation of Type 1 diabetes risk by the intestinal microbiome. Curr Diab Rep 2017; 17: 105.
https://doi.org/10.1007/s11892-017-0933-9
PMid:28942491

[16] Ni J, Wu GD, Albenberg L, Tomov VT. Gut microbiota and IBD: Causation or correlation? Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2017; 14: 573-584.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-06-10]

[DOI: 10.52547/koomesh.23.3.301]

[32] Wilczyńska P, Skarżyńska E, Lisowska-Myjak B. Meconium microbiome as a new source of information about long-term health and disease: Questions and answers. J Matern Fetal Neonatal Med 2019; 32: 681-686. https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1387888 PMid:28969463

[33] Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, Knight R. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. Proc Natl Acad Sci USA 2010; 107: 11971-11975. https://doi.org/10.1073/pnas.1002601107 PMid:20566857 PMCid:PMC2900693

[34] Azad MB, Konya T, Maughan H, Guttman DS, Field CJ, Chari RS, et al. Gut microbiota of healthy Canadian infants: Profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. CMAJ 2013; 185: 385-394. https://doi.org/10.1503/cmaj.121189 PMid:23401405 PMCid:PMC3602254

[35] Hills RD Jr, Pontefract BA, Mishcon HR, Black CA, Sutton SC, Theberge CR. Gut microbiome: profound implications for diet and disease. Nutrients 2019; 11: 1613. https://doi.org/10.3390/nu11071613 PMid:31315227 PMCid:PMC6682904

[36] Rutayisire E, Huang K, Liu Y, Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: A systematic review. BMC Gastroenterol 2016; 16: 86. https://doi.org/10.1186/s12876-016-0498-0 PMid:27475754 PMCid:PMC4967522

[37] Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, Harris K, Quince C, Jernberg C, et al. Decreased gut microbiota diversity delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. Gut 2014; 63: 559-566. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303249 PMid:23926244

[38] Decker E, Engelmann G, Findeisen A, Gerner P, Laass M, Ney D, et al. Cesarean delivery is associated with celiac disease but not inflammatory bowel disease in children. Pediatrics 2010; 125: e1433-e1440. https://doi.org/10.1542/peds.2009-2260 PMid:20478942

[39] Mårild K, Stephansson O, Montgomery S, Murray JA, Ludvigsson JF. Pregnancy outcome and risk of celiac disease in offspring: A nationwide case-control study. Gastroenterology 2012; 142: 39-45. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.09.047 PMid:21995948 PMCid:PMC3244504

[40] Emilsson L, Magnus MC, Størdal K. Perinatal risk factors for development of celiac disease in children based on the prospective norwegian mother and child cohort study. Clin Gastroenterol Hepatol 2015; 13: 921-927. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.10.012 PMid:25459557 PMCid:PMC4402099

[41] Asakuma S, Hatakeyama E, Urashima T, Yoshida E, Katayama T, Yamamoto K, et al. Physiology of consumption of human milk oligosaccharides by infant gut-associated bifidobacteria. J Biol Chem 2011; 286: 34583-34592. https://doi.org/10.1074/jbc.M111.248138 PMid:21832085 PMCid:PMC3186357

[42] Nguyen TT, Kim JW, Park JS, Hwang KH, Jang TS, Kim CH, Kim D. Identification of oligosaccharides in human milk bound onto the toxin a carbohydrate binding site of clostridium difficile. J Microbiol Biotechnol 2016; 26: 659-665. https://doi.org/10.4014/jmb.1509.09034 PMid:26718473

[43] Wang C, Zhang M, Guo H, Yan J, Liu F, Chen J, et al. Human milk oligosaccharides protect against necrotizing enterocolitis by inhibiting intestinal damage via increasing the proliferation of crypt cells. Mol Nutr Food Res 2019; e1900262. https://doi.org/10.1002/mnfr.201900262 PMid:31207104

[44] Fallani M, Young D, Scott J, Norin E, Amarri S, Adam R, et al. Intestinal microbiota of 6-week-old infants across Europe: Geographic influence beyond delivery mode breast-

https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.88 PMid:28743984 PMCid:PMC5880536

[17] Kareva I. Concise review: metabolism and gut microbiota in cancer immunoediting CD8/Treg ratios immune cell homeostasis and cancer [Immuno] therapy. Stem Cells 2019; 37: 1273-1280. https://doi.org/10.1002/stem.3051 PMid:31260163

[18] Costa M, Weese JS. Methods and basic concepts for microbiota assessment. Vet J 2019; 249: 10-15. https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2019.05.005 PMid:31239159

[19] Amrane S, Raoult D, Lagier JC. Metagenomics culturomics and the human gut microbiota. Expert Rev Anti-Infect Ther 2018; 16: 373-375. https://doi.org/10.1080/14787210.2018.1467268 PMid:29668334

[20] Rostami-Nejad M, Ishaq S, Al Dulaimi D, Zali MR, Rostami K. The role of infectious mediators and gut microbiome in the pathogenesis of celiac disease. Arch Iran Med 2015; 18: 244-249.

[21] Azimirad M, Rostami-Nejad M, Rostami K, Naji T, Zali MR. The susceptibility of coeliac disease intestinal microbiota to clostridium difficile infection. Am J Gastroenterol 2015; 110: 1740-1741. https://doi.org/10.1038/ajg.2015.360 PMid:26673511

[22] Duffy LC, Raiten DJ, Hubbard VS, Starke-Reed P. Progress and challenges in developing metabolic footprints from diet in human gut microbial cometabolism. J Nutr 2015; 145: 1123S-1130S. https://doi.org/10.3945/jn.114.194936 PMid:25833886 PMCid:PMC4410496

[23] Gibiino G, Ianiro G, Cammarota G, Gasbarrini A. The gut microbiota: Its anatomy and physiology over a lifetime. Minerva Gastroenterol Dietol 2017; 63: 329-336.

[24] Bibbò S, Ianiro G, Giorgio V, Scaldaferri F, Masucci L, Gasbarrini A, Cammarota G. The role of diet on gut microbiota composition. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2016; 20: 4742-4749.

[25] Ducarmon QR, Zwittink RD, Hornung BV, van Schaik W, Young VB, Kuijper EJ. Gut microbiota and colonization resistance against bacterial enteric infection. Microbiol Mol Biol Rev 2019; 83: e0000719. https://doi.org/10.1128/MMBR.00007-19 PMid:31167904 PMCid:PMC6710460

[26] Odenwald MA, Turner JR. The intestinal epithelial barrier: A therapeutic target? Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2017; 14: 9-21. https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.169 PMid:27848962 PMCid:PMC5554468

[27] Woo V, Alenghat T. Host-microbiota interactions: Epigenomic regulation. Curr Opin Immunol 2017; 44: 52-60. https://doi.org/10.1016/j.coi.2016.12.001 PMid:28103497 PMCid:PMC5451311

[28] Macpherson AJ, Harris NL. Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system. Nat Rev Immunol 2004; 4: 478-485. https://doi.org/10.1038/nri1373 PMid:15173836

[29] Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiano GA, Gasbarrini A, Mele MC. What is the healthy gut microbiota composition? a changing ecosystem across age environment diet and diseases. Microorganisms 2019; 7: 14. https://doi.org/10.3390/microorganisms7010014 PMid:30634578 PMCid:PMC6351938

[30] Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. Nature 2012; 486: 222-227. https://doi.org/10.1038/nature11053 PMid:22699611 PMCid:PMC3376388

[31] Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. Sci Transl Med 2014; 6: 237ra65. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008599 PMid:24848255 PMCid:PMC4929217

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-06-10]

[DOI: 10.52547/koomesh.23.3.301]

https://doi.org/10.1159/000236457
PMid:8324388
[57] Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ, Haas JE, Sokol RJ, Emery L, et al. Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: A longitudinal study. Am J Gastroenterol 2006; 101: 2333-2340.
https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00741.x
PMid:17032199
[58] Gatti S, Lionetti E, Balanzoni L, Verma AK, Galeazzi T, Gesuita R, et al. Increased prevalence of celiac disease in school-age children in Italy. Clin Gastroenterol Hepatol 2019; 18: 596-603.
https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.06.013
PMid:31220637
[59] Corouge M, Loridant S, Fradin C, Salleron J, Damiens S, Moragues MD, et al. Humoral immunity links Candida albicans infection and celiac disease. PLoS ONE 2015; 10: e0121776.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121776
PMid:25793717 PMCid:PMC4368562
[60] D'Argenio V, Casaburi G, Precone V, Pagliuca C, Colicchio R, Sarnataro D, et al. No change in the mucosal gut mycobioma is associated with celiac disease-specific microbiome alteration in adult patients. Am J Gastroenterol 2016; 111: 1659-1661.
https://doi.org/10.1038/ajg.2016.227
PMid:27808136
[61] Lebwohl B, Nobel YR, Green PH, Blaser MJ, Ludvigsson JF. Risk of Clostridium difficile infection in patients with celiac disease: a population-based study. Am J Gastroenterol 2017; 112: 1878-1884.
https://doi.org/10.1038/ajg.2017.400
PMid:29087398 PMCid:PMC5798865
[62] Valitutti F, Trovato CM, Montuori M, Cucchiara SC. difficile and celiac disease: The "difficile" to tell association. Am J Gastroenterol 2018; 113: 777-778.
https://doi.org/10.1038/s41395-018-0017-8
PMid:29487408
[63] Vaishnava S, Yamamoto M, Severson KM, Ruhn KA, Yu X, Koren O, et al. The antibacterial lectin RegIIIgamma promotes the spatial segregation of microbiota and host in the intestine. Science 2011; 334: 255-258.
https://doi.org/10.1126/science.1209791
PMid:21998396 PMCid:PMC3321924
[64] Martín R, Chamignon C, Mhedbi-Hajri N, Chain F, Derrien M, Escribano-Vázquez U, et al. The potential probiotic Lactobacillus rhamnosus CNCM I3690 strain protects the intestinal barrier by stimulating both mucus production and cytoprotective response. Sci Rep 2019; 9: 5398.
https://doi.org/10.1038/s41598-019-41738-5
PMid:30931953 PMCid:PMC6443702
[65] Van der Lugt B, Van Beek AA, Aalvink S, Meijer B, Sovran B, Vermeij WP, et al. Akkermansia muciniphila ameliorates the age-related decline in colonic mucus thickness and attenuates immune activation in accelerated aging Ercc1 -/Δ7 mice. Immun Ageing 2019; 16: 6.
https://doi.org/10.1186/s12979-019-0145-z
PMid:30899315 PMCid:PMC6408808
[66] Shen X, Cui H, Xu X. Orally administered Lactobacillus casei exhibited several probiotic properties in artificially suckling rabbits. Asian-Australas J Anim Sci 2019; 33: 1352-1359.
https://doi.org/10.5713/ajas.18.0973
PMid:31010962 PMCid:PMC7322641
[67] Fukuda S, Toh H, Hase K, Oshima K, Nakanishi Y, Yoshimura K, et al. Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. Nature 2011; 469: 543-547.
https://doi.org/10.1038/nature09646
PMid:21270894
[68] Peterson DA, McNulty NP, Guruge JL, Gordon JI. IgA response to symbiotic bacteria as a mediator of gut homeostasis. Cell Host Microbe 2007; 2: 328-339.
https://doi.org/10.1016/j.chom.2007.09.013
PMid:18005754
[69] Olivares M, Walker AW, Capilla A, Benítez-Páez A, Palau F, Parkhill J, et al. Gut microbiota trajectory in early life feeding and antibiotics. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010; 51: 77-84.
https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181d1b11e
PMid:20479681
[45] Mårild K, Ludvigsson J, Sanz Y, Ludvigsson JF. Antibiotic exposure in pregnancy and risk of coeliac disease in offspring: A cohort study. BMC Gastroenterol 2014; 14: 75.
https://doi.org/10.1186/1471-230X-14-75
PMid:24731164 PMCid:PMC4021104
[46] Dydensborg Sander S, Nybo Andersen AM, Murray JA, Karlstad Ø, Husby S, Størdal K. Association between antibiotics in the first year of life and celiac disease. Gastroenterology 2019; 156: 2217-2229.
https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.02.039
PMid:30836095
[47] Canova C, Zabeo V, Pitter G, Romor P, Baldovin T, Zanotti R, Simonato L. Association of maternal education early infections and antibiotic use with celiac disease: A population-based birth cohort study in northeastern Italy. Am J Epidemiol 2014; 180: 76-85.
https://doi.org/10.1093/aje/kwu101
PMid:24853109
[48] Myléus A, Hernell O, Gothefors L, Hammarström ML, Persson LÅ, Stenlund H, Ivarsson A. Early infections are associated with increased risk for celiac disease: An incident case-referent study. BMC Pediatr 2012; 12: 194.
https://doi.org/10.1186/1471-2431-12-194
PMid:23249321 PMCid:PMC3560215
[49] Mårild K, Ye W, Lebwohl B, Green PH, Blaser MJ, Card T, Ludvigsson JF. Antibiotic exposure and the development of coeliac disease: A nationwide case-control study. BMC Gastroenterol 2013; 13: 109.
https://doi.org/10.1186/1471-230X-13-109
PMid:23834758 PMCid:PMC3720284
[50] Kemppainen KM, Vehik K, Lynch KF, Larsson HE, Canepa RJ, Simell V, et al. Association between early-life antibiotic use and the risk of islet or celiac disease autoimmunity. JAMA Pediatr 2017; 171: 1217-1225.
https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.2905
PMid:29052687 PMCid:PMC5716863
[51] Kołodziej M, Patro-Gołąb B, Gieruszczak-Białek D, Skórka A, Pieścik-Lech M, Baron R, Szajewska H, on behalf of the SAWANTI Working Group. Association between early life [prenatal and postnatal] antibiotic administration and coeliac disease: A systematic review. Arch Dis Child 2019; 104: 1083-1089.
https://doi.org/10.1136/archdischild-2019-317174
PMid:31129564
[52] Kemppainen KM, Lynch KF, Liu E, Lönnrot M, Simell V, Briese T, et al. Factors that increase risk of celiac disease autoimmunity after a gastrointestinal infection in early life. Clin Gastroenterol Hepatol 2017; 15: 694-702.
https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.10.033
PMid:27840181 PMCid:PMC5576726
[53] Mårild K, Kahrs CR, Tapia G, Stene LC, Størdal K. Infections and risk of celiac disease in childhood: A prospective nationwide cohort study. Am J Gastroenterol 2015; 110: 1475-1484.
https://doi.org/10.1038/ajg.2015.287
PMid:26346866
[54] Bouziat R, Hinterleitner R, Brown JJ, Stencel-Baerenwald JE, Ikizler M, Mayassi T, et al. Reovirus infection triggers inflammatory responses to dietary antigens and development of celiac disease. Science 2017; 356: 44-50.
https://doi.org/10.1126/science.aah5298
PMid:28386004 PMCid:PMC5506690
[55] Kagnoff MF, Paterson YJ, Kumar PJ, Kasarda DD, Carbone FR, Unsworth DJ, Austin RK. Evidence for the role of a human intestinal adenovirus in the pathogenesis of coeliac disease. Gut 1987; 28: 995-1001.
https://doi.org/10.1136/gut.28.8.995
PMid:2822550 PMCid:PMC1433141
[56] Lähdeaho ML, Lehtinen M, Rissa HR, Hyöty H, Reunala T, Mäki M. Antipeptide antibodies to adenovirus E1b protein indicate enhanced risk of celiac disease and dermatitis herpetiformis. Int Arch Allergy Immunol 1993; 101: 272-276.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-06-10]

[DOI: 10.52547/koomesh.23.3.301]

induced by wheat gliadin in epithelial cell culture. Clin Exp Immunol 2008; 152: 552-558.
https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2008.03635.x
PMid:18422736 PMCid:PMC2453197

[83] Laparra JM, Olivares M, Gallina O, Sanz Y. Bifidobacterium longum CECT 7347 modulates immune responses in a gliadin-induced enteropathy animal model. PLoS ONE 2012: 7: e30744.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030744
PMid:22348021 PMCid:PMC3277586

[84] McCarville JL, Dong J, Caminero A, Bermudez-Brito M, Jury J, Murray JA, et al. A commensal bifidobacterium longum strain prevents gluten-related immunopathology in mice through expression of a serine protease inhibitor. Appl Environ Microbiol 2017; 83: e01323-1417.
https://doi.org/10.1128/AEM.01323-17
PMid:28778891 PMCid:PMC5601352

[85] Pinto-Sánchez MI, Smecuol EC, Temprano MP, Sugai E, González A, Moreno ML, et al. Bifidobacterium infantis NLS super strain reduces the expression of α-Defensin-5 a marker of innate immunity in the mucosa of active celiac disease patients. J Clin Gastroenterol 2017; 51: 814-817.
https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000687
PMid:27636409

[86] Gassler N. Paneth cells in intestinal physiology and pathophysiology. World J Gastrointest Pathophysiol 2017; 8: 150-160.
https://doi.org/10.4291/wjgp.v8.i4.150
PMid:29184701 PMCid:PMC5696613

[87] Zyrek AA, Cichon C, Helms S, Enders C, Sonnenborn U, Schmidt MA. Molecular mechanisms underlying the probiotic effects of Escherichia coli Nissle 1917 involve ZO-2 and PKCzeta redistribution resulting in tight junction and epithelial barrier repair. Cell Microbiol 2007; 9: 804-816.
https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2006.00836.x
PMid:17087734

[88] D'Arienzo R, Maurano F, Lavermicocca P, Ricca E, Rossi M. Modulation of the immune response by probiotic strains in a mouse model of gluten sensitivity. Cytokine 2009; 48: 254-259.
https://doi.org/10.1016/j.cyto.2009.08.003
PMid:19736022

[89] D'Arienzo R, Stefanile R, Maurano F, Mazzarella G, Ricca E, Troncone R, et al. Immunomodulatory effects of Lactobacillus casei administration in a mouse model of gliadin-sensitive enteropathy. Scand J Immunol 2011; 74: 335-341.
https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.2011.02582.x
PMid:21615450

[90] Sánchez E, Laparra JM, Sanz Y. Discerning the role of Bacteroides fragilis in celiac disease pathogenesis. Appl Environ Microbiol 2012; 78: 6507-6515.
https://doi.org/10.1128/AEM.00563-12
PMid:22773639 PMCid:PMC3426693

[91] Sjöberg V, Sandström O, Hedberg M, Hammarström S, Hernell O, Hammarström ML. Intestinal Tcell responses in celiac disease-Impact of celiac disease associated bacteria. PLoS ONE 2013; 8: e53414.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053414
PMid:23326425 PMCid:PMC3541273

[92] La Scaleia R, Barba M, Di Nardo G, Bonamico M, Oliva S, Nenna R, et al. Size and dynamics of mucosal and peripheral IL-17A+ T-cell pools in pediatric age and their disturbance in celiac disease. Mucosal Immunol 2012; 5: 513-523.
https://doi.org/10.1038/mi.2012.26
PMid:22569303

[93] Labruna G, Nanayakkara M, Pagliuca C, Nunziato M, Iaffaldano L, D'Argenio V, et al. Celiac disease-associated Neisseria flavescens decreases mitochondrial respiration in CaCo-2 epithelial cells: Impact of Lactobacillus paracasei CBA L74 on bacterial-induced cellular imbalance. Cell Microbiol 2019; 21: e13035.
https://doi.org/10.1111/cmi.13035
PMid:31042331 PMCid:PMC6618323

[94] D'Argenio V, Casaburi G, Precone V, Pagliuca C, Colicchio R, Sarnataro D, et al. Metagenomics reveals may predict development of celiac disease. Microbiome 2018; 6: 36.
https://doi.org/10.1186/s40168-018-0415-6
PMid:29458413 PMCid:PMC5819212

[70] Kalliomäki M, Satokari R, Lähteenoja H, Vähämiko S, Grönlund J, Routi T, Salminen S. Expression of microbiota Toll-like receptors and their regulators in the small intestinal mucosa in celiac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012; 54: 727-732.
https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e318241cfa8
PMid:22134550

[71] Szebeni B, Veres G, Dezsofi A, Rusai K, Vannay A, Bokodi G, et al. Increased mucosal expression of Toll-like receptor [TLR]2 and TLR4 in coeliac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2007; 45: 187-193.
https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e318064514a
PMid:17667714

[72] Otte JM, Cario E, Podolsky DK. Mechanisms of cross hyporesponsiveness to Toll-like receptor bacterial ligands in intestinal epithelial cells. Gastroenterology 2004; 126: 1054-1070.
https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.01.007
PMid:15057745

[73] Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. Science 2012; 336: 1268-1273.
https://doi.org/10.1126/science.1223490
PMid:22674334 PMCid:PMC4420145

[74] Sun M, Wu W, Liu Z, Cong Y. Microbiota metabolite short chain fatty acids GPCR and inflammatory bowel diseases. J Gastroenterol 2017; 52: 1-8.
https://doi.org/10.1007/s00535-016-1242-9
PMid:27448578 PMCid:PMC5215992

[75] Schilderink R, Verseijden C, De Jonge WJ. Dietary inhibitors of histone deacetylases in intestinal immunity and homeostasis. Front Immunol 2013; 4: 226.
https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00414
https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00226
PMid:23914191 PMCid:PMC3730085

[76] Serena G, Yan S, Camhi S, Patel S, Lima RS, Sapone A, et al. Proinflammatory cytokine interferon-γ and microbiome-derived metabolites dictate epigenetic switch between forkhead box protein 3 isoforms in coeliac disease. Clin Exp Immunol 2017; 187: 490-506.
https://doi.org/10.1111/cei.12911
PMid:27936497 PMCid:PMC5290237

[77] Freire R, Ingano L, Serena G, Cetinbas M, Anselmo A, Sapone A, et al. Human gut derived-organoids provide model to study gluten response and effects of microbiota-derived molecules in celiac disease. Sci Rep 2019; 9: 7029.
https://doi.org/10.1038/s41598-019-43426-w
PMid:31065051 PMCid:PMC6505524

[78] De Palma G, Capilla A, Nadal I, Nova E, Pozo T, Varea V, et al. Interplay between human leukocyte antigen genes and the microbial colonization process of the newborn intestine. Curr Issues Mol Biol 2010; 12: 1-10.

[79] Olivares M, Benítez-Páez A, de Palma G, Capilla A, Nova E, Castillejo G, et al. Increased prevalence of pathogenic bacteria in the gut microbiota of infants at risk of developing celiac disease: The PROFICEL study. Gut Microbes 2018; 9: 551-558.
https://doi.org/10.1080/19490976.2018.1451276
PMid:29672211 PMCid:PMC6287676

[80] Palma GD, Capilla A, Nova E, Castillejo G, Varea V, Pozo T, et al. Influence of milk-feeding type and genetic risk of developing coeliac disease on intestinal microbiota of infants: The PROFICEL study. PLoS ONE 2012; 7: e30791.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030791
PMid:22319588 PMCid:PMC3272021

[81] Medina M, De Palma G, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, Sanz Y. Bifidobacterium strains suppress in vitro the pro-inflammatory milieu triggered by the large intestinal microbiota of coeliac patients. J Inflamm 2008; 5: 19.
https://doi.org/10.1186/1476-9255-5-19
PMid:18980693 PMCid:PMC2640389

[82] Lindfors K, Blomqvist T, Juuti-Uusitalo K, Stenman S, Venäläinen J, Mäki M, Kaukinen K. Live probiotic Bifidobacterium lactis bacteria inhibit the toxic effects

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-06-10]

[DOI: 10.52547/koomesh.23.3.301]

https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2004.04157.x
PMid:15128357
[107] Ou G, Hedberg M, Hörstedt P, Baranov V, Forsberg G, Drobni M, et al. Proximal small intestinal microbiota and identification of rodshaped bacteria associated with childhood celiac disease. Am J Gastroenterol 2009; 104: 3058-3067.
https://doi.org/10.1038/ajg.2009.524
PMid:19755974
[108] Sanz Y, Sánchez E, Marzotto M, Calabuig M, Torriani S, Dellaglio F. Differences in faecal bacterial communities in coeliac and healthy children as detected by PCR and denaturing gradient gel electrophoresis. FEMS Immunol Med Microbiol 2007; 51: 562-568.
https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2007.00337.x
PMid:17919298
[109] Nadal I, Donat E, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, Sanz Y. Imbalance in the composition of the duodenal microbiota of children with coeliac disease. J Med Microbiol 2007; 56: 1669-1674.
https://doi.org/10.1099/jmm.0.47410-0
PMid:18033837
[110] Collado MC, Donat E, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, Sanz Y. Specific duodenal and faecal bacterial groups associated with paediatric coeliac disease. J Clin Pathol 2009; 62: 264-269.
https://doi.org/10.1136/jcp.2008.061366
PMid:18996905
[111] De Palma G, Nadal I, Medina M, Donat E, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, Sanz Y. Intestinal dysbiosis and reduced immunoglobulin-coated bacteria associated with coeliac disease in children. BMC Microbiol 2010; 10: 63.
https://doi.org/10.1186/1471-2180-10-63
PMid:20181275 PMCid:PMC2843610
[112] Schippa S, Iebba V, Barbato M, Di Nardo G, Totino V, Checchi MP, et al. A distinctive 'microbial signature' in celiac pediatric patients. BMC Microbiol 2010; 10: 175.
https://doi.org/10.1186/1471-2180-10-175
PMid:20565734 PMCid:PMC2906462
[113] Sánchez E, Donat E, Ribes-Koninckx C, Fernández-Murga ML, Sanz Y. Duodenal-mucosal bacteria associated with celiac disease in children. Appl Environ Microbiol 2013; 79: 5472-5479.
https://doi.org/10.1128/AEM.00869-13
PMid:23835180 PMCid:PMC3754165
[114] Cheng J, Kalliomäki M, Heilig HG, Palva A, Lähteenoja H, De Vos WM, et al. Duodenal microbiota composition and mucosal homeostasis in pediatric celiac disease. BMC Gastroenterol 2013; 13: 113.
https://doi.org/10.1186/1471-230X-13-113
PMid:23844808 PMCid:PMC3716955
[115] De Meij TG, Budding AE, Grasman ME, Kneepkens CM, Savelkoul PH, Mearin ML. Composition and diversity of the duodenal mucosa-associated microbiome in children with untreated coeliac disease. Scand J Gastroenterol 2013; 48: 530-536.
https://doi.org/10.3109/00365521.2013.775666
PMid:23534388
[116] Nistal E, Caminero A, Herrán AR, Pérez-Andres J, Vivas S, Ruiz de Morales JM, et al. Study of duodenal bacterial communities by 16S rRNA gene analysis in adults with active celiac disease vs non-celiac disease controls. J Appl Microbiol 2016; 120: 1691-700.
https://doi.org/10.1111/jam.13111
PMid:26913982
[117] Nistal E, Caminero A, Herrán AR, Arias L, Vivas S, de Morales JM, et al. Differences of small intestinal bacteria populations in adults and children with/without celiac disease: Effect of age gluten diet and disease. Inflamm Bowel Dis 2012; 18: 649-656.
https://doi.org/10.1002/ibd.21830
PMid:21826768
[118] Nistal E, Caminero A, Vivas S, Ruiz de Morales JM, Sáenz de Miera LE, Rodríguez-Aparicio LB, Casqueiro J. Differences in faecal bacteria populations and faecal bacteria metabolism in healthy adults and celiac disease patients. Biochimie 2012; 94: 1724-1729.
https://doi.org/10.1016/j.biochi.2012.03.025
PMid:22542995
dysbiosis and a potentially pathogenic n. flavescens strain in duodenum of adult celiac patients. Am J Gastroenterol 2016; 111: 879-890.
https://doi.org/10.1038/ajg.2016.95
PMid:27045926 PMCid:PMC4897008
[95] Galipeau HJ, McCarville JL, Huebener S, Litwin O, Meisel M, Jabri B, et al. Intestinal microbiota modulates gluten-induced immunopathology in humanized mice. Am J Pathol 2015; 185: 2969-2982.
https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.07.018
PMid:26456581 PMCid:PMC4630176
[96] Jakobsson HE, Rodríguez-Piñeiro AM, Schütte A, Ermund A, Boysen P, Bemark M, et al. The composition of the gut microbiota shapes the colon mucus barrier. EMBO Rep 2015; 16: 164-177.
https://doi.org/10.15252/embr.201439263
PMid:25525071 PMCid:PMC4328744
[97] De Palma G, Kamanova J, Cinova J, Olivares M, Drasarova H, Tuckova L, Sanz Y. Modulation of phenotypic and functional maturation of dendritic cells by intestinal bacteria and gliadin: Relevance for celiac disease. J Leukoc Biol 2012; 92: 1043-1054.
https://doi.org/10.1189/jlb.1111581
PMid:22891290
[98] Caminero A, Galipeau HJ, McCarville JL, Johnston CW, Bernier SP, Russell AK, et al. Duodenal bacteria from patients with celiac disease and healthy subjects distinctly affect gluten breakdown and immunogenicity. Gastroenterology 2016; 151: 670-683.
https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.06.041
PMid:27373514
[99] Laparra JM, Sanz Y. Bifidobacteria inhibit the inflammatory response induced by gliadins in intestinal epithelial cells via modifications of toxic peptide generation during digestion. J Cell Biochem 2010; 109: 801-807.
https://doi.org/10.1002/jcb.22459
PMid:20052669
[100] Caminero A, McCarville JL, Zevallos VF, Pigrau M, Yu XB, Jury J, et al. Lactobacilli degrade wheat amylase trypsin inhibitors to reduce intestinal dysfunction induced by immunogenic wheat proteins. Gastroenterology 2019; 156: 2266-2280.
https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.02.028
PMid:30802444
[101] Papista C, Gerakopoulos V, Kourelis A, Sounidaki M Kontana A, Berthelot L, et al. Gluten induces coeliac-like disease in sensitised mice involving IgA CD71 and transglutaminase 2 interactions that are prevented by probiotics. Lab Investig 2012; 92: 625-635.
https://doi.org/10.1038/labinvest.2012.13
PMid:22330344
[102] Fernandez-Feo M, Wei G, Blumenkranz G, Dewhirst FE, Schuppan D, Oppenheim FG, Helmerhorst EJ. The cultivable human oral gluten-degrading microbiome and its potential implications in coeliac disease and gluten sensitivity. Clin Microbiol Infect 2013; 19: E386-E394.
https://doi.org/10.1111/1469-0691.12249
PMid:23714165 PMCid:PMC3749263
[103] König J, Brummer RJ. Is an enzyme supplement for celiac disease finally on the cards? Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2018; 12: 531-533.
https://doi.org/10.1080/17474124.2018.1473762
PMid:29730969
[104] Valitutti F, Trovato CM, Montuori M, Cucchiara S. Pediatric celiac disease: follow-up in the spotlight. Adv Nutr 2017; 8: 356-361.
https://doi.org/10.3945/an.116.013292
PMid:28298278 PMCid:PMC5347098
[105] Norsa L, Tomba C, Agostoni C, Branchi F, Bardella MT, Roncoroni L, et al. Gluten-free diet or alternative therapy: A survey on what parents of celiac children want. Int J Food Sci Nutr 2015; 66: 590-594.
https://doi.org/10.3109/09637486.2015.1064872
PMid:26171630
[106] Forsberg G, Fahlgren A, Hörstedt P, Hammarström S, Hernell O, Hammarström ML. Presence of bacteria and innate immunity of intestinal epithelium in childhood celiac disease. Am J Gastroenterol 2004; 99: 894-904.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-06-10]
[DOI: 10.52547/koomesh.23.3.301]

https://doi.org/10.1128/AEM.00365-11
PMid:21642397 PMCid:PMC3147488
[125] Sellitto M, Bai G, Serena G, Fricke WF, Sturgeon C, Gajer P, et al. Proof of concept of microbiome-metabolome analysis and delayed gluten exposure on celiac disease autoimmunity in genetically at-risk infants. PLoS ONE 2012; 7: e33387.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033387
PMid:22432018 PMCid:PMC3303818
[126] Rintala A, Riikonen I, Toivonen A, Pietilä S, Munukka E, Pursiheimo JP, et al. Early fecal microbiota composition in children who later develop celiac disease and associated autoimmunity. Scand J Gastroenterol 2018; 53: 403-409.
https://doi.org/10.1080/00365521.2018.1444788
PMid:29504486
[127] 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: 59-65.
https://doi.org/10.1038/nature08821
PMid:20203603 PMCid:PMC3779803
[128] Leonard MM, Fasano A. The microbiome as a possible target to prevent celiac disease. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2016; 10: 555-556.
https://doi.org/10.1586/17474124.2016.1166954
PMid:26999627 PMCid:PMC5278927
[129] Leonard MM, Camhi S, Huedo-Medina TB, Fasano A. Celiac disease genomic environmental microbiome and metabolomic [CDGEMM] study design: approach to the future of personalized prevention of celiac disease. Nutrients 2015; 7: 9325-9336.
https://doi.org/10.3390/nu7115470
PMid:26569299 PMCid:PMC4663598.
[119] Bodkhe R, Shetty SA, Dhotre DP, Verma AK, Bhatia K, Mishra A, et al. Comparison of small gut and whole gut microbiota of first degree relatives with adult celiac disease patients and controls. Front Microbiol 2019; 10: 164.
https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00164
PMid:30800106 PMCid:PMC6376745
[120] Wacklin P, Kaukinen K, Tuovinen E, Collin P, Lindfors K, Partanen J, et al. The duodenal microbiota composition of adult celiac disease patients is associated with the clinical manifestation of the disease. Inflamm Bowel Dis 2013; 19: 934-941.
https://doi.org/10.1097/MIB.0b013e31828029a9
PMid:23478804
[121] Sánchez E, Nadal I, Donat E, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, Sanz Y. Reduced diversity and increased virulence-gene carriage in intestinal enterobacteria of coeliac children. BMC Gastroenterol 2008; 8: 50.
https://doi.org/10.1186/1471-230X-8-50
PMid:18983674 PMCid:PMC2615025
[122] Sánchez E, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, Sanz Y. Intestinal Staphylococcus spp. and virulent features associated with coeliac disease. J Clin Pathol 2012; 65: 830-834.
https://doi.org/10.1136/jclinpath-2012-200759
PMid:22718843
[123] Olivares M, Neef A, Castillejo G, Palma GD, Varea V, Capilla A, et al. The HLA-DQ2 genotype selects for early intestinal microbiota composition in infants at high risk of developing coeliac disease. Gut 2015; 64: 406-417.
https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-306931
PMid:24939571
[124] Sánchez E, De Palma G, Capilla A, Nova E, Pozo T, Castillejo G, et al. Influence of environmental and genetic factors linked to celiac disease risk on infant gut colonization by Bacteroides species. Appl Environ Microbiol 2011; 77: 5316-5323.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-06-10]

[DOI: 10.52547/koomesh.23.3.301]

Koomesh -Volume 23, Issue 3 (May and June 2021), 301-316

Changes in the composition and function of the gut microbiota in celiac disease

Fahimeh Sadat Gholam Mostafaei (M.Sc)[1], Mohammad Rostami-Nejad (Ph.D)[*2], Alireza Emadi (M.Sc)[3], Abbas Yadegar (Ph.D)[4], Hamid Asadzadeh Aghdaei (M.D)[1], Mohammad Reza Zali (M.D)[2]

1 - Basic and Molecular Epidemiology of Gastrointestinal Disorders Research Center, Research Institute for Gastroenterology and Liver Diseases, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2 - Gastroenterology and Liver Diseases Research Center, Research Institute for Gastroenterology and Liver Diseases, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Deputy of Research and Technology, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

4- Foodborne and Waterborne Diseases, Research Center Research Institute for Gastroenterology and Liver Diseases, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

* Corresponding author. +98 21 22432525 m.rostamii@gmail.com

Received: 16 Aug 2020; Accepted: 3 Jan 2021

Evidence is supported the hypothesis that any changes in the composition and function of the gut microbiota play a fundamental role in a number of chronic inflammatory diseases including celiac disease (CD). In the last decade, several culture-independent methods have been developed to identify the components of the human microbiome. The study of microbiota based on nucleic acid analysis found in feces or other biological samples allows the characterization of non-cultivable microbes. Current evidence on the composition and role of the intestinal microbiota as triggers for CD is highly variable and sometimes contradictory. However, emerging evidence suggested that gut microbiota may be associated with development of several gastrointestinal diseases such as CD. The microbiota plays a key role in function and modulation of both innate and adaptive immunity. Recent studies have shown noticeable reduction in beneficial bacteria and increase in those potentially harmful microbes in patients with CD as compared to healthy controls. Thus, in this review we tried to discuss the relationship between the intestinal microbiome and CD.

Keywords: Celiac Disease, Intestine, Microbiota

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-06-10]

[DOI: 10.52547/koomesh.23.3.301]