

نقش تنوع ژنتیکی میزبان در شکل‌دهی ترکیب میکروبیوتای روده: مرور نظام‌مند مطالعات انسانی

راضیه امیرفخریان^۱، مهدیه سادات پریان^۲، پرویز معروضی^۳، مهدی حسینی بافقی^{۳*}، محمدعلی کریمی^{۳*}

^۱مرکز تحقیقات مقاومت میکروبی، گروه میکروبیولوژی و ویروس شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

^۲کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

^۳گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده علوم پیراپزشکی و توانبخشی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

^۴گروه فناوری اطلاعات سلامت، دانشکده علوم پیراپزشکی و توانبخشی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

*نویسنده‌ی مسئول: گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده علوم پیراپزشکی و توانبخشی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران. تلفن: ۰۹۱۵۵۱۷۹۹۲۷، کد پستی:

۹۱۷۷۹۴۸۹۶۴، ایمیل: M_Hosseini79@yahoo.com

*نویسنده‌ی مسئول: گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده علوم پیراپزشکی و توانبخشی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران. تلفن: ۰۹۰۴۶۲۳۲۷۸۸، کد

پستی: ۹۱۷۷۹۴۸۹۶۴، ایمیل: m.karimi81023@gmail.com

دریافت: ۱۴۰۳/۱۰/۲۹ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۱/۱۷

چکیده

مقدمه: میکروبیوم روده نقشی اساسی در تنظیم متابولیسم، عملکرد ایمنی و خطر ابتلا به بیماری‌های انسانی دارد. در حالی که تأثیر عوامل محیطی بر ترکیب آن به‌خوبی شناخته شده است، شواهد فزاینده نشان می‌دهد که تفاوت‌های ژنتیکی میزبان نیز در شکل‌گیری جوامع میکروبی نقش دارند.

اهداف: این مرور نظام‌مند به‌طور اختصاصی بر مطالعات انسانی متمرکز است و به بررسی ارتباط بین چندشکلی‌های ژنتیکی و پروفایل میکروبیوتای روده می‌پردازد.

روش‌ها: مقالات منتشرشده بین سال‌های ۲۰۱۰ تا ۲۰۲۴ از پایگاه‌های PubMed، Scopus و Google Scholar استخراج شدند که بر مطالعات بررسی‌کننده پلی‌مورفیسم‌های تک‌نوکلئوتیدی (Single nucleotide polymorphism; SNPs) و ترکیب میکروبی روده تمرکز داشتند. داده‌های استخراج‌شده شامل شاخص‌های تنوع میکروبی، واریانت‌های ژنتیکی، اثرات مرتبط و معنی‌داری آماری بودند. کیفیت مطالعات نیز با استفاده از مقیاس Newcastle-Ottawa Scale (NOS) ارزیابی شد.

یافته‌ها: چهارده مطالعه واجد شرایط، ارتباط میان ژن‌های خاص میزبان مانند *FUT2*، *LCT*، *MCM6*، *IL23R* و *ABO* با تاکسون‌های باکتریایی از جمله *Roseburia*، *Bifidobacterium*، *Ruminococcus* را گزارش کردند. در حالی که برخی از این ارتباط‌ها در مطالعات مختلف تکرار شده بودند، ناهمگونی جمعیت‌ها و تفاوت‌های روش‌شناختی امکان سنتز کمی نتایج را محدود کرد. بخشی از پژوهش‌ها نیز هیچ ارتباط معنی‌دار بین ژن و میکروب گزارش نکردند که پیچیدگی این تعاملات را برجسته می‌سازد.

نتیجه‌گیری: شواهد موجود نشان می‌دهد که تغییرات ژنتیکی میزبان نقش مهمی در تأثیرگذاری بر ترکیب میکروبیوتای روده دارند. با این حال، ناهمگونی طراحی‌ها، کمبود داده‌های آماری و غلبه جمعیت‌های اروپایی و شرق آسیایی باعث می‌شود قطعیت یافته‌ها محدود باشد. یافته‌های مرور حاضر علاوه بر برجسته کردن ارتباط‌های تکرارشونده ژن-میکروب، بر ضرورت انجام مطالعات بزرگ‌مقیاس، چندمرکزی و چندقومیتی استانداردشده تأکید می‌کنند. این داده‌ها می‌توانند مبنای توسعه راهبردهای شخصی‌سازی‌شده در مدیریت دیس‌بیوزیس و پیشبرد پزشکی دقیق باشند.

کلمات کلیدی: ژنتیک میزبان، میکروبیوم روده، پلی‌مورفیسم تک‌نوکلئوتیدی (SNP)، *Bifidobacterium*، ژن *LCT*، تعامل ژن-میکروبیوم، ژن *FUT2*

۱. مقدمه

که در حفظ عملکرد طبیعی سیستم ایمنی میزبان نقش اساسی ایفا می‌کند (۱، ۲). این اکوسیستم میکروبی نقش

میکروبیوم روده انسان، که عمدتاً متشکل از باکتری‌های همزیست است، یک مجموعه پیچیده از میکروارگانیسم‌هاست

۲. اهداف

این مرور نظام‌مند با هدف بررسی شواهد موجود درباره ارتباط a بین پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی میزبان و ترکیب میکروبیوتای روده در مطالعات انسانی، با تمرکز بر روابط تکرارشونده ژن-میکروب و شناسایی شکاف‌های پژوهشی موجود، طراحی شده است.

۳. مواد و روش‌ها

۱.۳. ثبت پروتکل و تأیید اخلاقی

این مطالعه مرور نظام‌مند بر اساس دستورالعمل‌های PRISMA 2020 طراحی و اجرا شده است (۱۴). پروتکل این مرور در پایگاه PROSPERO با شناسه ثبت CRD42024618423 ثبت گردیده است. همچنین، مطالعه حاضر به‌عنوان یک طرح تحقیقاتی رسمی با شناسه ۴۰۳۱۶۳۰ در سامانه پژوهشی این دانشگاه به ثبت رسیده است.

۲.۳. استراتژی جستجو و منابع داده

جستجوی نظام‌مند در پایگاه‌های داده Scopus، PubMed و Google Scholar برای مقالات منتشرشده بین ژانویه ۲۰۱۰ تا دسامبر ۲۰۲۴ انجام گرفت. جستجو با استفاده از کلیدواژه‌های مرتبط با ژنتیک میزبان و میکروبیوم روده، از جمله:

Human genetics' OR 'Host genetics' OR 'Heritability' OR 'Genetic variation' OR 'Genetic determinants' OR 'Genetic regulation' OR 'Genome-wide association studies (GWAS)' OR 'Single nucleotide polymorphisms (SNPs)' OR 'Genetic factors' AND 'Microbiome' OR 'Gut microbiota' OR 'Gut microbial composition' OR 'Microbial diversity' صورت گرفت. فقط مقالات پژوهشی اصلی (original) انسانی که به زبان انگلیسی و در مجلات دارای داوری تخصصی منتشر شده بودند، در این مرور گنجانده شدند. فرآیند جستجو به‌صورت مستقل توسط دو پژوهشگر انجام شد و نتایج با توافق نهایی بررسی گردید.

۳.۳. معیارهای واجد شرایط بودن

مطالعات واجد شرایط شامل مقالات تحقیقاتی اصیل انسانی با طراحی تجربی، مشاهده‌ای یا بالینی بودند که به بررسی ارتباط بین پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی میزبان و ترکیب یا تنوع

محوری در تنظیم متابولیسم، پاسخ ایمنی، و حساسیت میزبان به بیماری‌ها دارد (۳، ۴). مطالعات متعدد نشان داده‌اند که ترکیب و تنوع میکروبیوم روده با بروز بیماری‌هایی نظیر بیماری‌های قلبی-عروقی، اختلالات التهابی روده شامل بیماری التهابی روده (Inflammatory Bowel Disease; IBD)، کولیت اولسروز (Ulcerative Colitis; UC)، بیماری کرون (Crohn's Disease; CD)، دیابت نوع ۲، بیماری پارکینسون و پسونیازیس مرتبط است (۵-۷). از این رو، اهمیت بالقوه میکروبیوم در سلامت انسان انکارناپذیر بوده و بررسی عوامل مؤثر بر تغییرات آن از اولویت‌های پژوهشی محسوب می‌شود.

در حالی که تأثیر عوامل محیطی، رژیم غذایی، داروها و سبک زندگی بر ترکیب میکروبیوم به‌خوبی مستند شده است (۸)، شواهد نوظهور حاکی از آن هستند که تنوع ژنتیکی میزبان نیز می‌تواند نقشی مؤثر در شکل‌گیری ترکیب میکروبی ایفا کند (۹). به‌عنوان مثال، در افراد دارای ژنوتیپ non-secretor (افرادى که هم‌زمان با آنتی‌ژن‌های غشاء سلولی آنتی‌ژن‌های سیستم ABO را در ترشحات هم تولید می‌کنند در حالیکه در افراد غیرمترشحه (Non-secretor) آنتی‌ژن‌های ABO در ترشحات مشاهده نمی‌شود)، در ژن FUT2، کاهش در باکتری‌های محافظتی و افزایش گونه‌های التهابی مشاهده شده است؛ این تغییرات با افزایش خطر ابتلا به بیماری‌های التهابی روده، به‌ویژه CD، همراهی دارند (۱۰). همچنین، در حاملین آلل LCT مرتبط با پایداری لاکتاز، افزایش جمعیت *Bifidobacterium* در روده گزارش شده که با بهبود متابولیسم و کاهش چربی بدن همراه بوده است (۱۱). علاوه بر این، تغییرات در ژن NOD2 که در مسیرهای ایمنی ذاتی نقش دارد، با افزایش فراوانی خانواده *Enterobacteriaceae* و بروز IBD ارتباط دارد (۱۲).

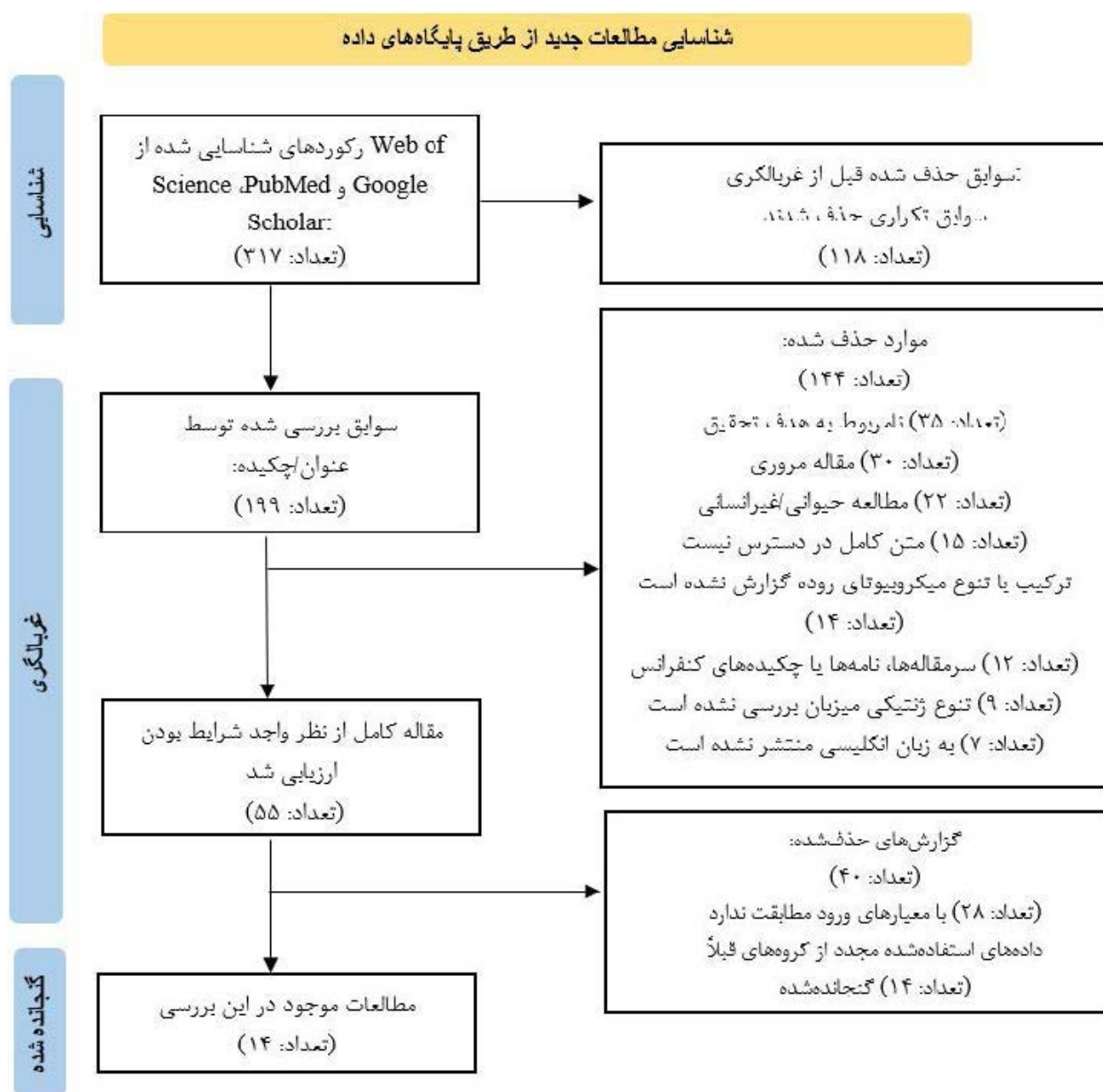
در مجموع، این یافته‌ها نشان می‌دهند که تعامل بین ژنوتیپ میزبان و میکروبیوم می‌تواند نقش تعیین‌کننده‌ای در بروز بیماری‌های مزمن ایفا کند (۱۳). بررسی این روابط نه‌تنها در درک پاتوفیزیولوژی بیماری‌ها، بلکه در طراحی درمان‌های مبتنی بر میکروبیوم و پزشکی شخصی‌سازی‌شده (personalized medicine) نیز حائز اهمیت است. با وجود رشد سریع مطالعات در این حوزه، یافته‌ها همچنان به‌دلیل ناهمگنی جمعیت‌های مطالعه‌شده، تنوع طراحی‌های پژوهشی و محدودیت در گزارش نتایج آماری، قابل‌تعمیم یا تلفیق نیستند. به‌ویژه، نبود متاآنالیزهای جامع و تنوع محدود جمعیتی (که عمدتاً بر جمعیت‌های اروپایی متمرکز بوده‌اند) شکاف مهمی در ادبیات علمی موجود ایجاد کرده‌اند.

میکروبیوتای روده پرداخته بودند. این مقالات باید در بازه زمانی تعیین شده و به زبان انگلیسی منتشر شده باشند. مقالاتی از جمله مرورهای روایتی و سیستماتیک، متآنالیزها، مطالعات حیوانی یا آزمایشگاهی، نامه‌ها به سردبیر، مقالات فاقد داده‌های قابل استخراج، و نیز مطالعاتی که تنها به یکی از دو محور ژنتیک یا میکروبیوم پرداخته و به بررسی ارتباط میان آن‌ها نپرداخته بودند، از این مرور حذف شدند.

۴.۳. فرآیند انتخاب مطالعه

تمامی نتایج حاصل از جستجوی پایگاه‌های داده به

نرم‌افزار EndNote نسخه ۲۱ وارد شدند. مقالات تکراری با استفاده از قابلیت خودکار نرم‌افزار و بررسی دستی حذف شدند. غربالگری اولیه عناوین و چکیده‌ها توسط دو ارزیاب مستقل انجام شد و مقالات انتخاب‌شده در مرحله بعد به‌صورت تمام‌متن مورد ارزیابی قرار گرفتند. در موارد بروز اختلاف نظر، ابتدا از طریق بحث و توافق میان داوران حل شد و در صورت عدم توافق، داور سوم برای تصمیم‌گیری نهایی وارد فرآیند شد. فرآیند انتخاب مطالعات در نمودار جریان PRISMA 2020 (تصویر ۱) نشان داده شده است.



تصویر ۱. نمودار جریان PRISMA 2020 برای فرآیند انتخاب مطالعه

۵.۳. استخراج داده‌ها

داده‌ها با استفاده از یک فرم استاندارد از مقالات وارد شده به مطالعه استخراج شدند. اطلاعات گردآوری شده شامل موارد زیر بود:

- نام نویسنده اول و سال انتشار مقاله
- کشور یا منطقه جغرافیایی مطالعه
- نوع طراحی مطالعه (مقطعی، مورد-شاهدی، یا کوهورت)
- ویژگی‌های جمعیت مورد مطالعه (اندازه نمونه، محدوده سنی، نسبت جنسیتی)
- نام و مشخصات کوهورت (در صورت وجود)
- روش‌های ژنوتایپینگ، شناسه‌های ژنتیکی مانند (SNP یا rs)، نام ژن‌ها و مدل ژنتیکی مورد استفاده
- روش‌های آنالیز میکروبیوم مانند (تعیین توالی 16S rRNA یا shotgun sequencing)، ناحیه تعیین توالی و سطح طبقه‌بندی باکتریایی (Phylum, Genus, Species)
- شاخص‌های اندازه‌گیری میکروبیوم مانند (abundance یا diversity)
- یافته‌های کلیدی شامل اندازه اثر (β coefficient یا effect size)، مقدار p و در صورت گزارش، خطای استاندارد یا فاصله اطمینان

فرآیند استخراج داده‌ها توسط دو پژوهشگر به صورت مستقل انجام شد. در موارد بروز اختلاف، ابتدا از طریق بحث و تبادل نظر و در صورت لزوم با دخالت داور سوم، توافق حاصل شد. همچنین برای افزایش دقت و کامل بودن داده‌های استخراج شده، فایل‌های ضمیمه (Supplementary Files) مقالات نیز مورد استفاده قرار گرفتند.

۶.۳. ارزیابی کیفیت

ارزیابی کیفیت روش‌شناسی مطالعات وارد شده به مرور حاضر با استفاده از مقیاس استاندارد NOS انجام شد. این ارزیابی به صورت مستقل توسط دو ارزیاب صورت گرفت. در این مقیاس، مطالعات براساس سه حوزه اصلی شامل: انتخاب شرکت‌کنندگان (Selection)، قابلیت مقایسه بین گروه‌ها (Comparability)، و ارزیابی پیامد یا مواجهه (Outcome/Exposure) بررسی و امتیازدهی شدند.

براساس مجموع امتیازات کسب شده در این سه حوزه، مطالعات به سه سطح کیفیتی طبقه‌بندی شدند: کم (Low quality)، متوسط (Moderate quality) و بالا (High quality). در صورت بروز اختلاف نظر بین ارزیابان، توافق نهایی از طریق بحث و یا ارجاع به داور سوم حاصل شد.

۷.۳. سنتز داده‌ها

در مرحله طراحی مطالعه، هدف اولیه انجام یک متاآنالیز برای ترکیب کمی داده‌های مطالعاتی بود. برای این منظور، در ابتدا آستانه‌ی $P\text{-value} < 0.05$ برای انتخاب داده‌های قابل استفاده در متاآنالیز در نظر گرفته شد. با این حال، در فرآیند استخراج داده‌ها مشخص شد که به دلیل ناهمگنی قابل توجه در طراحی مطالعات، شاخص‌های آماری مورد استفاده و همچنین عدم هم‌پوشانی در اندازه اثر (Effect size) برای ارتباطات مشترک ژن-میکروب بین مطالعات مختلف، امکان اجرای متاآنالیز معتبر وجود ندارد.

بنابراین، سنتز داده‌ها به صورت روایت ساختاریافته (narrative synthesis) انجام شد. مطالعات براساس الگوهای ارتباطی میان ژن‌های میزبان و باکتری‌های روده گروه‌بندی شدند و یافته‌های کلیدی به صورت توصیفی مورد تحلیل قرار گرفتند. در این سنتز، به الگوهای تکرار شونده، تفاوت‌های جمعیتی، روش‌های آنالیز میکروبی و کیفیت مطالعات توجه ویژه‌ای شده است تا تصویری جامع از وضعیت موجود ارائه شود. نتایج و فرآیند انتخاب مطالعه مطابق با چک‌لیست PRISMA 2020 گزارش شده است. نمودار جریان PRISMA در تصویر ۱ برای نشان دادن فرآیند انتخاب ارائه شده است.

۴. نتایج

۱.۴. ویژگی‌های مطالعات گنجانده شده

در مجموع ۱۴ مطالعه اصلی منتشر شده بین سال‌های ۲۰۱۰ تا ۲۰۲۴ در این مرور نظام‌مند گنجانده شدند. این مطالعات در مناطق جغرافیایی متنوعی از جمله اروپا، شرق آسیا و آمریکای شمالی انجام شدند. اکثر آن‌ها از طرح‌های مقطعی استفاده کردند، درحالی که تعداد کمی از آن‌ها براساس چارچوب‌های هم‌گروهی بودند.

اندازه نمونه‌ها به طور قابل توجهی متفاوت بود و از ۷۱ تا بیش از ۱۶۰۰۰ شرکت‌کننده متغیر بود. اکثر مطالعات از GWAS یا آرایه‌های SNP برای ژنوتیپ‌بندی استفاده کردند. ترکیب میکروبیوم عمدتاً با استفاده از توالی‌یابی 16S rRNA یا رویکردهای متاژنومیک تفنگ ساچمه‌ای تجزیه و تحلیل شد. سطح طبقه‌بندی تجزیه و تحلیل باکتریایی معمولاً در سطح جنس بود، اگرچه برخی از مطالعات تجزیه و تحلیل را به سطوح شاخه یا خانواده گسترش دادند (جدول ۱).

جدول ۱. ارتباط ژنتیک میزبان با ترکیب میکروبیوتای روده در مطالعات مختلف^{الف}

شماره	مطالعه	کشور / منطقه	نوع مطالعه	جامعه آماری	نام کوهورت	محدوده سنی	روش ژنوتیپینگ	تجزیه و تحلیل میکروبیوم	سطح باکتری
۱	Blekhman و همکاران (۱۵)	انگلستان	کوهورت	۹۸۴	پروژه دوقلوهای انگلستان	NR*	SNP-array	metagenomic shotgun	جنس
۲	Goodrich و همکاران (۱۶)	انگلستان	مقطعی	۴۱۶ دوقلو	-	NR	SNP-array	16S rRNA	خانواده، جنس
۳	Hughes و همکاران (۱۷)	بلژیک	کوهورت	۳۸۹۰	FGFP ^۱ , FoCUS ^۲ , PopGen ^۳	NR	SNP-array/Imputation	16S rRNA	جنس
۴	Imhann و همکاران (۱۸)	هلند	مورد-شاهدی	۸۹۵	-	NR	SNP-array/Imputation	16S rRNA	شاخه، جنس
۵	Ishida و همکاران (۱۹)	ژاپن	مقطعی	۱۰۶۸	-	۴۸-۳۴	SNP arrays	16S rRNA	جنس
۶	Kolde و همکاران (۲۰)	آمریکا	کوهورت	۳۰۰	پروژه میکروبیوم انسان	۴۰-۱۹	SNP arrays	NR	شاخه، جنس
۷	Kurilshikov و همکاران (۲۱)	جهانی	مقطعی	۱۸۳۴۰	۲۵ کوهورت	NR	SNP arrays	16S rRNA	شاخه، جنس
۸	Lim و همکاران (۲۲)	کره جنوبی	مقطعی	۶۵۵	-	۶۹-۴۷	SNP arrays	16S rRNA	شاخه، جنس
۹	Liu و همکاران (۲۳)	آمریکا	مقطعی	۱۶۴۱۵	-	۷۴-۱۸	SNP arrays	NR	جنس
۱۰	Ma kelova و همکاران (۲۴)	روسیه	مقطعی	۹۶	-	NR	SNP arrays	NR	خانواده، شاخه، جنس
۱۱	Qin و همکاران (۲۵)	فنلاند	کوهورت	۸۷۹۸	-	۷۴-۲۵	SNP arrays	16S rRNA	شاخه، جنس
۱۲	Scepanovic و همکاران (۲۶)	فرانسه	کوهورت	۱۰۰۰	-	۷۰-۲۰	SNP-array/Imputation	16S rRNA	شاخه، جنس
۱۳	Wacklin و همکاران (۲۷)	فنلاند	کوهورت	۷۱	-	۶۱-۳۱	SNP-array/Imputation	NR	شاخه، جنس
۱۴	Xu و همکاران (۲۸)	چین	کوهورت	۱۹۹	-	۸۳-۵۲	SNP-array/Imputation	16S rRNA	شاخه، جنس

^{الف} FGFP: پروژه Flemish Gut Flora Project؛ FoCUS: پروژه Food-Chain Plus؛ PopGen: پروژه‌های با منطقه هدف در شمالی‌ترین بخش آلمان؛ NR: گزارش نشده.

۲.۴. ارتباطات ژنتیکی با ترکیب میکروبیوتای روده

مطالعات وارد شده در این مرور نظام‌مند، طیف گسترده‌ای از ارتباطات میان پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی میزبان و اجزای مختلف میکروبیوتای روده را شناسایی کرده‌اند. این تحلیل‌ها عمدتاً براساس SNP‌های استخراج‌شده از GWAS انجام شدند و اغلب، فراوانی یا تنوع میکروبی را در سطوح مختلف طبقه‌بندی به‌ویژه سطح جنس (Genus) مورد ارزیابی قرار دادند.

چندین جایگاه ژنتیکی شامل ژن‌های *FUT2*، *LCT*، *RAPGEF1* و *MCM6* و نواحی کروموزومی در کروموزوم‌های ۱، ۹ و ۱۷، به‌طور مکرر با تغییراتی در جنس‌های میکروبی

مانند *Bifidobacterium*، *Ruminococcus*، *Roseburia* و *Faecalibacterium* مرتبط بوده‌اند. این یافته‌ها در مطالعات مختلف به‌صورت مستقل گزارش شده‌اند که بیانگر احتمال تأثیر علی واریانت‌های ژنتیکی میزبان بر ترکیب میکروبیوتای روده است. به‌طور ویژه، پلی‌مورفیسم *rs4988235* واقع در نزدیکی ژن *LCT*، در چندین مطالعه به‌عنوان نشانگری مرتبط با فراوانی *Bifidobacterium* معرفی شده است. با این حال، تضادهایی نیز در نتایج گزارش شده است. برای مثال، مطالعه‌ای توسط Ishida و همکاران، هیچ ارتباط معنی‌داری میان *rs4988235* و فراوانی *Bifidobacterium* گزارش نکرده است (۱۹). همچنین مطالعه‌ای توسط Qin و همکاران نیز عدم ارتباط میان *LCT* و *Bifidobacterium* را بیان کرده است (۲۵). افزون بر این، در دو مطالعه دیگر مطالعه

Xu و همکاران و مطالعه Scepianovic و همکاران، هیچ گونه ارتباط آماری معنی داری میان ژنتیک میزبان و ترکیب یا تنوع میکروبیوتا مشاهده نشد (۲۶، ۲۸). این اختلافات بیانگر پیچیدگی تعاملات ژن-میکروبیوم و نقش عوامل مداخله گر از

جمله تنوع نژادی، عوامل محیطی و رژیم غذایی است. **جدول ۲**، خلاصه‌ای از مهم‌ترین و پرتکرارترین ارتباطات میان ژن‌های انسانی و میکروبیوتای روده را که در این مرور ساختاریافته شناسایی شده‌اند، خلاصه می‌کند.

جدول ۲. خلاصه‌ای از ارتباطات ژن-میکروبیوتا الف، ب

شماره	ژن	PNS (کد Disr)	تاکسون باکتریایی	سطح تاکسونومیک	شاخص میکروبیوم	جهت اثر	اندازه اثر (β)	SE / CI / P-value	رفرنس
۱	LCT	NR*	<i>Bifidobacterium</i>	جنس	فراوانی	NR	NR	$1.0^{-5} \times 1/16P$	(۱۵)
۲	LCT MCM6	rs4988235	<i>Bifidobacterium</i>	جنس	فراوانی	NR	NR	NR	(۱۶)
	RABGAP1	NR	<i>Bifidobacterium</i>	جنس	فراوانی	NR	NR	NR	
	SLIT3	rs10055309	<i>Clostridiaceae</i>	خانواده	NR	NR	NR	$P=4/21 \times 10^{-6}$	
۳	LCT MCM6	rs4988235	<i>Bifidobacterium</i>	جنس	فراوانی	NR	NR	NR	(۱۷)
	RAPGEF1	rs150018970	<i>Ruminococcus</i>	جنس	فراوانی	NR	NR	$CI=0.062-1.0$	
	LINC01787	rs561177583	<i>Coprococcus</i>	جنس	فراوانی	NR	NR	$CI=0.28-0.09$	
۴	IBD risk alleles ¹	NR	<i>Roseburia</i>	جنس	فراوانی	منفی ↓	NR	NR	(۱۸)
۵	NR	rs6545786	<i>Prevotella</i>	جنس	فراوانی	NR	۲/۰۱۵	$P=5/93 \times 10^{-8}$	(۱۹)
	HS3ST4	rs3803713	<i>Faecalibacterium</i>	جنس	فراوانی	NR	۰/۱۱۱	$P=8/29 \times 10^{-8}$	
	NR	rs1033781	<i>Oscillospira</i>	جنس	فراوانی	NR	-۰/۰۴۷	$P=5/28 \times 10^{-8}$	
	C2CD2	rs2839417	<i>Erysipelotrichaceae</i>	جنس	فراوانی	NR	۰/۲۵	$P=5/96 \times 10^{-8}$	
	ATXN1	rs729770	<i>Ruminococcus</i>	جنس	فراوانی	NR	NR	$P=2/35 \times 10^{-6}$	
۶	LCT	rs4988235	<i>Bifidobacterium</i>	جنس	فراوانی، تنوع ↑	مثبت ↑	NR	NR	(۲۰)
	FUT2	NR	<i>Bifidobacterium</i>	جنس	فراوانی، تنوع ↓	منفی ↓	NR	NR	
	LCT	rs4988235	<i>Bifidobacterium</i>	جنس	فراوانی	NR	NR	$P=8/63 \times 10^{-21}$	
۷	FUT1-FUT2	rs35866622	<i>Ruminococcus</i>	جنس	فراوانی	NR	NR	$P=2/21 \times 10^{-8}$	(۲۱)
	ABO ³	rs35866622	<i>R. torques</i>	جنس	فراوانی	NR	NR	NR	
	ABO ³	rs35866622	<i>R. gnavus</i>	جنس	فراوانی	NR	NR	NR	
	NR	rs602075	<i>Allisonella</i>	جنس	فراوانی	NR	NR	$P=3/57 \times 10^{-8}$	
	CUBN	rs61841503	<i>Peptostreptococcaceae</i>	جنس	فراوانی	NR	NR	$P=9/8 \times 10^{-9}$	
	NR	rs7574352	<i>Peptococcaceae</i>	خانواده	فراوانی	NR	NR	$P=1/42 \times 10^{-9}$	
۸	APOA5	rs651821	<i>Bifidobacterium</i>	جنس	فراوانی	NR	NR	NR	(۲۲)
	APOA5	rs651821	<i>Actinobacteria</i>	شاخه	فراوانی	NR	NR	NR	

(۲۳)	NR	NR	NR	فراوانی	جنس	<i>Bacteroides</i>	rs10789226	IL23R	۹
	NR	NR	NR	فراوانی	جنس	<i>Blautia</i>	rs10789226	IL23R	
	NR	NR	NR	فراوانی	جنس	<i>Prevotella</i>	rs10789226	IL23R	
	NR	NR	NR	فراوانی	جنس	<i>Clostridiales</i>	rs2113093	ZFR	
	NR	NR	NR	فراوانی	خانواده	<i>Ruminococcaceae</i>	rs2113093	ZFR	
	$P = 4/2 \times 10^{-17}$	NR	NR	فراوانی	جنس	<i>Bifidobacterium</i>	rs4988235	LCT	
(۲۴)	NR	NR	NR	فراوانی	شاخه	<i>Bacteroidetes</i>	rs9858542	BSN	۱۰
	NR	NR	NR	فراوانی	شاخه	<i>Bacteroidetes</i>	rs3816769	STAT3	
	NR	NR	↓ منفی	فراوانی	خانواده	<i>Ruminococcaceae</i>	rs1793004	NELL1	
	NR	NR	↑ مثبت	فراوانی	خانواده	<i>Enterococcaceae</i>	rs1793004	NELL1	
	NR	NR	↓ منفی	فراوانی	جنس	<i>Bacteroidaceae</i>	rs2274910	ITLN1	
	NR	NR	↓ منفی	فراوانی	جنس	<i>Bacteroidaceae</i>	rs2522057	AS1-IRF1	
	NR	NR	↓ منفی	فراوانی	جنس	<i>Bacteroidaceae</i>	rs224136	NR	
	NR	NR	↓ منفی	فراوانی	جنس	<i>Bacteroidaceae</i>	rs6908425	CDKAL1	
	NR	NR	↓ منفی	فراوانی	جنس	<i>Bacteroidaceae</i>	rs12037606	NR	
	NR	NR	↑ مثبت	فراوانی	جنس	<i>Bacteroidaceae</i>	rs1992662	PTGER4	
	NR	NR	↑ مثبت	فراوانی	جنس	<i>Bacteroidaceae</i>	rs1456893	NR	
	NR	NR	↑ مثبت	فراوانی	جنس	<i>Bacteroidaceae</i>	rs13361189	IRGM	
	NR	NR	↑ مثبت	فراوانی	خانواده	<i>Enterococcaceae</i>	rs224136	NR	
	NR	NR	↑ مثبت	فراوانی	خانواده	<i>Enterobacteriaceae</i>	rs224136	NR	
(۲۵)	$P = 0.5 \times 10^{-35}$	NR	NR	فراوانی	جنس	<i>Actinobacteria</i>	rs3940549	ZRANB	۱۱
	NR	NR	NR	فراوانی	جنس	<i>Bifidobacterium</i>	rs4988235	LCT MCM6	
	$P = 1.1 \times 10^{-12}$	NR	NR	فراوانی	جنس	<i>Faecalicatena</i>	rs545971	ABO	
	$P = 2.5 \times 10^{-8}$	NR	NR	فراوانی	جنس	<i>Collinsella</i>	NR	ABO	
	$P = 1.8 \times 10^{-12}$	NR	NR	فراوانی	جنس	<i>Enterococcus</i>	& rs187309577 rs143507801	MED13L	
	$P = 7.26 \times 10^{-11}$	NR	NR	فراوانی	جنس	<i>Enterococcus</i>	& rs187309577 rs143507801	MED13L	
(۲۷)	$P = 6.16 \times 10^{-8}$	NR	NR	فراوانی	جنس	<i>Morganella</i>	rs192436108	PDE1A	۱۲
	NR	NR	NR	فراوانی، تنوع	جنس	<i>Bifidobacterium</i>	NR	FUT2 ⁴	

الف: واریانت ژنومی مرتبط با بیماری التهابی روده (IBD) در ژن‌های *IRGM*، *ATG16L1*، *CARD9*، *NOD2* و *FUT2*، گزارش نشده.

ب: کمتر در غیر ترشح‌کنندگان (افرادى که هم زمان با آنتی ژنهای غشاء سلولی آنتی ژنهای سیستم ABO را در ترشحات تولید نمی کنند) (Non-secretor)، برخلاف افراد دارای ژنوتیپ (Secretor).

۳: مورد غیر ترشح‌کننده (Non-secretor)، ۴: وضعیت ترشح‌کننده میزبان.

۳.۴. الگوهای تکرارشونده و ناهمگونی بین مطالعاتی

در میان ۱۴ مطالعه وارد شده، چندین ارتباط ژن میکروبیوتا بیش از یک بار گزارش شده‌اند که می‌تواند نشان‌دهنده الگوهای تکرارشونده و روابط زیستی پایدار باشد. ارتباط بین ژن *LCT* و باکتری *Bifidobacterium* در دست کم ۶ مطالعه مستقل مشاهده شده و در اکثر آن‌ها با افزایش فراوانی این جنس همراه بوده است. به‌طور مشابه، ژن *FUT2* در چندین مطالعه با تغییرات در جنس *Ruminococcus* و *Bifidobacterium* همراه بوده است؛ هرچند جهت اثر (افزایش یا کاهش) در مطالعات مختلف متفاوت بود.

ژن *IL23R* نیز در چند مطالعه با *Prevotella* و *Blautia* مرتبط شناخته شد که ممکن است نشان‌دهنده نقش مسیرهای ایمنونوتیک در استعمار میکروبی باشد.

با وجود این یافته‌های مکرر، ناهمگونی قابل توجهی بین مطالعات وجود داشت:

- جهت اثر در همه موارد مشابه نبود.
- سطح طبقه‌بندی باکتریایی (جنس، خانواده، شاخه) در مطالعات متفاوت بود.
- طراحی مطالعه، خصوصیات جمعیتی (نژاد، رژیم غذایی، استفاده از آنتی‌بیوتیک) نیز موجب ناهمگونی یافته‌ها شد.

۴.۴. کیفیت روش‌شناختی مطالعات گنجانده شده

کیفیت روش‌شناسی ۱۴ مطالعه وارد شده در این مرور با استفاده از مقیاس NOS ارزیابی شد. این ابزار سه حوزه اصلی را در مطالعات مشاهده‌ای بررسی می‌کند: انتخاب شرکت‌کنندگان (تا ۴ امتیاز)، قابلیت مقایسه گروه‌ها (تا ۲ امتیاز)، و ارزیابی پیامد یا مواجهه (تا ۳ امتیاز). ارزیابی‌ها به‌صورت مستقل توسط دو پژوهشگر انجام شد و اختلاف نظرها از طریق بحث یا مشورت با داور سوم حل گردید.

از میان مطالعات بررسی شده، ۱۲ مطالعه با کیفیت بالا (امتیاز ≥ 7)، ۲ مطالعه با کیفیت متوسط (امتیاز ۵ یا ۶) و ۰ مطالعه با کیفیت پایین (امتیاز < 5) طبقه‌بندی شدند. به‌طور کلی، مطالعات با طراحی کوهورت امتیاز بیشتری کسب کردند، درحالی که مطالعات مقطعی معمولاً به دلیل فقدان تطابق کافی یا ضعف در ارزیابی مواجهه، امتیاز پایین‌تری داشتند.

در تحلیل نهایی یافته‌ها، سطح کیفیت مطالعات در نظر

گرفته شده و نتایج با احتیاط تفسیر شده‌اند.

۵.۴. محدودیت‌های سنتز کمی

علی‌رغم قصد اولیه برای انجام یک متاآنالیز برای سنتز کمی ارتباط بین گونه‌های ژنتیکی میزبان و ترکیب میکروبیوتای روده، چندین محدودیت روش‌شناختی و مرتبط با داده‌ها مانع از این رویکرد شد.

اول، ناهمگونی قابل توجهی در طرح‌های مطالعه، از جمله مطالعات مقطعی، کوهورت و مورد-شاهدی وجود داشت که در ساختار جمعیت، ارزیابی مواجهه و قدرت تحلیلی متفاوت بودند.

دوم، پلتفرم‌های ژنوتیپ و روش‌های پروفایل میکروبیوم (به‌عنوان مثال، توالی‌یابی *16S rRNA*) در مقابل متاژنومیکس تفنگ ساچمه‌ای) در مطالعات مختلف به‌طور قابل توجهی متفاوت بودند و منجر به تفاوت در وضوح طبقه‌بندی و حساسیت تشخیص شدند.

سوم، ناهمگونی در گزارش معیارهای اندازه اثر مانند ضرایب β ، نسبت شانس، خطاهای استاندارد و فواصل اطمینان توانایی هماهنگ‌سازی داده‌ها را محدود کرد. در چندین مطالعه، معیارهای کلیدی یا وجود نداشتند، به‌طور متناقض گزارش شده بودند، یا در فایل تکمیلی که همیشه در دسترس نبودند، جاسازی شده بودند.

علاوه بر این، درحالی که بسیاری از مطالعات، ارتباطات را در سطح جنس شناسایی کردند، فقدان جفت‌های ژن-میکروب سازگار در مطالعات منجر به همپوشانی محدود شد. حتی برای ارتباطات SNP-میکروبیوم که به‌خوبی تثبیت شده‌اند، مانند *rs4988235* (*LCT*) و *bifidobacterium*، جهت و قدرت ارتباطات همیشه در مجموعه داده‌ها هماهنگ نبود. در نهایت، تنوع اندازه نمونه، تفاوت در قومیت جمعیت، توزیع سنی و پیشینه‌های غذایی، منابع ناهمگونی بیشتری را ایجاد کردند که نمی‌توانستند به‌طور کافی در یک مدل کمی تجمیع شده کنترل شوند.

با توجه به این چالش‌ها، یافته‌ها به‌عنوان یک سنتز روایی ساختاریافته ارائه می‌شوند و خوانندگان تشویق می‌شوند که ارتباطات را با در نظر گرفتن تنوع روش‌شناختی و محدودیت‌های گزارش‌دهی در مطالعات تفسیر کنند.

۶.۴. یافته‌ها و پیامدهای کلیدی

این مرور نظام‌مند، شواهد رو به رشدی را نشان می‌دهد که از تأثیر گونه‌های ژنتیکی میزبان بر ترکیب و تنوع میکروبیوتای روده انسان حمایت می‌کند. از جمله ارتباطات تکرارشونده، پلی‌مورفیسم‌ها در جایگاه‌های *LCT/MCM6*،

FUT2 و ABO بودند که پیوندهای محکمی را با جنس‌های باکتریایی مانند بیفیدوباکتریوم، رومینوکوس و رزوریان نشان دادند. این ارتباطات در جمعیت‌ها و طرح‌های مطالعاتی متنوع مشاهده شدند که نشان‌دهنده یک رابطه بیولوژیکی حفظ‌شده بین تنوع ژنومی میزبان و بوم‌شناسی میکروبی است.

با وجود عدم همپوشانی کافی برای سنتز کمی، چندین تعامل مکرر ژن-میکروب پدیدار شد که این فرضیه را تقویت می‌کند که ژنتیک میزبان نقش اساسی در شکل‌دهی چشم‌انداز میکروبی روده دارد. نکته قابل توجه این است که گونه‌هایی مانند rs4988235 در نزدیکی ژن *LCT* هم ارتباط مثبت و هم ارتباط صفر با بیفیدوباکتریوم نشان دادند که پیچیدگی این تعاملات و تأثیر بالقوه عوامل محیطی و جمعیتی را برجسته می‌کند.

این یافته‌ها همچنین شکاف‌ها و محدودیت‌های مهمی را در ادبیات موجود آشکار می‌کنند. ناهمگونی در روش‌های تعیین توالی میکروبی، پلتفرم‌های ژنتیکی و استانداردهای گزارش‌دهی، قابلیت مقایسه مطالعات را محدود می‌کند. غلبه مطالعات از جمعیت‌های خاص (به‌عنوان مثال، گروه‌های اروپایی) بر نیاز به تحقیقات متنوع‌تر و جهانی‌تر برای روشن کردن الگوها و تعاملات خاص جمعیت تأکید می‌کند.

از دیدگاه انتقالی، درک چگونگی تعدیل ترکیب میکروبیوتای روده توسط تنوع ژنتیکی می‌تواند بینش‌هایی در مورد حساسیت به بیماری ارائه دهد و راه را برای مداخلات شخصی‌سازی شده مبتنی بر میکروبیوم هموار کند. این امر به‌ویژه در شرایطی مانند بیماری IBD، اختلالات متابولیک و بیماری‌های خودایمنی، که به نظر می‌رسد تعاملات میزبان-میکروبیوم نقش مهمی ایفا می‌کنند، مرتبط است.

به‌طور کلی، این بررسی یک چارچوب اساسی برای مطالعات ارتباط ژنوم-میکروبیوم در آینده ایجاد می‌کند و بر لزوم روش‌های استاندارد، گروه‌های بزرگ‌تر چندقومیتی و رویکردهای یکپارچه که ژنومیک، پروفایل میکروبیوم و فنوتیپ بالینی را ترکیب می‌کنند، تأکید می‌کند. چنین تلاش‌هایی برای آزادسازی پتانسیل کامل تحقیقات میزبان-میکروبیوم در پیشبرد پزشکی دقیق ضروری خواهد بود.

۵. بحث

یافته‌های این مرور ساختار یافته شواهدی قابل توجه از نقش تنوع ژنتیکی میزبان در شکل‌دهی به ترکیب و تنوع میکروبیوتای روده ارائه می‌دهند. بخشی از اثرات ژنتیک میزبان بر ترکیب میکروبیوم، احتمالاً از طریق مسیرهای

ایمنی میانجی‌گری می‌شود. برای مثال، پلی‌مورفیسم‌های ژنی مرتبط با ایمنی (مانند *IL23R*) همزمان با تغییرات میکروبی گزارش شده‌اند که می‌تواند بیانگر پیوند نزدیک میان تنوع ژنتیکی، میکروبیوم و تنظیم ایمنی باشد. پلی‌مورفیسم‌هایی نظیر rs4988235 در ژن *LCT* و واریانت‌هایی در ژن‌های *FUT2*، *MCM6*، *IL23R* و *ABO* بارها در ارتباط با جنس‌های میکروبی مانند *Bifidobacterium*، *Ruminococcus* و *Roseburia* گزارش شده‌اند. این تکرار در مطالعات مستقل با طراحی‌های گوناگون، از امکان وجود رابطه‌ای زیستی و پایدار میان واریانت‌های ژنتیکی میزبان و بوم‌شناسی میکروبی حکایت دارد.

با این حال، برخی از مطالعات نظیر Ishida و همکاران (۱۹) و مطالعه Qin و همکاران (۲۵) چنین ارتباطاتی را مشاهده نکردند، که می‌تواند نشان‌دهنده اثرات تعدیل‌کننده عوامل محیطی، جمعیتی و روشی باشد. تضادهای این چنینی بر پیچیدگی تعامل ژن-میکروبیوم تأکید می‌کنند.

مطالعه Cahana و همکاران با تأیید ارتباط ژن *LCT* و *Bifidobacterium* نقش تعدیل‌کننده رژیم غذایی و فرهنگ مصرف لاکتوز را پررنگ دانسته است (۲۹). این مطالعه همچنین نشان داد که تأثیر ژنتیک بر ترکیب میکروبیوم در سنین پایین بیشتر است، حال آن‌که در مطالعه حاضر، این ارتباط در گروه‌های سنی متنوع نیز مشهود بود که می‌تواند این فرض را به چالش بکشد.

مرور Dabrowska و Witkiewicz نیز از ژنتیک میزبان به‌عنوان بستر زیستی شکل‌گیری میکروبیوم نام برده اما بر غلبه عوامل محیطی تأکید دارد (۳۰). در همین راستا، مطالعاتی بر ارتباط ژن‌های *NOD2* و *ATG16L1* با تغییرات در *Faecalibacterium* و *Escherichia* نیز تأکید کرده‌اند که با نتایج مطالعه ما همخوانی دارد (۳۱).

مطالعه‌های دیگر با تحلیل بیش از ۷۰۰ نمونه انسانی به‌جای تمرکز بر abundance به بررسی ساختارهای ژنتیکی میکروبی (SVs) پرداخت و ارتباط آن‌ها را با واریانت‌های ژنتیکی میزبان نشان داد. در حالی که آن مطالعه از منظر عملکردی و ژنوم میکروبی نگاه کرده بود (۳۲)، مرور حاضر به بررسی فراوانی و تنوع در سطح جنس با تمرکز بر SNP‌های میزبان در جمعیت‌های مختلف پرداخته و با نمایی جامع‌تر، شکاف‌ها و ناهمگنی‌ها را شناسایی کرده است. مطالعه مروری Schmidt و همکاران (۲۰۱۸) نیز اهمیت ژنتیک میزبان در کنار رژیم غذایی، دارو و سبک زندگی را برجسته کرده اما با اشاره به محدود بودن شواهد انسانی و ضعف در تکرارپذیری، بر لزوم انجام مطالعات بزرگ‌تر با طراحی‌های دقیق‌تر تأکید کرده است (۳۳). مرور حاضر با پوشش بازه زمانی گسترده (۲۰۱۰-۲۰۲۴) و تمرکز بر کیفیت

ژنتیکی که بر این جنس‌ها اثر می‌گذارند ممکن است در بروز بیماری‌های متابولیک نقش واسطه‌گر ایفا کنند، از منظر دارویی، درک دقیق این روابط می‌تواند زمینه‌ساز توسعه روش‌های نوین درمانی مبتنی بر میکروبیوم‌تراپی، پروبیوتیک‌های هدفمند یا حتی تنظیم ژنتیکی در آینده شود. برای مثال، افراد دارای ژنوتیپ‌های خاص ممکن است پاسخ متفاوتی به مداخلات غذایی یا داروهای خاص نشان دهند؛ دانشی که می‌تواند زیربنای پزشکی شخصی‌سازی‌شده را شکل دهد.

به‌طور کلی، یافته‌های این مطالعه فراتر از تأیید ارتباط آماری، بر اهمیت زیستی واقعی تعاملات واریانت‌های ژنتیکی میزبان و میکروبیوتای روده تأکید دارند و بیانگر ضرورت بررسی عمیق‌تر مکانیسم‌های مولکولی واسط این تعاملات در شرایط سلامت و بیماری هستند.

۱.۵. محدودیت‌ها و شکاف‌ها

با وجود طراحی دقیق و پیروی از دستورالعمل‌های استاندارد مرور نظام‌مند، مطالعه حاضر با محدودیت‌های قابل توجهی مواجه بوده است که باید در تفسیر نتایج مدنظر قرار گیرد. این محدودیت‌ها موجب می‌شوند که قطعیت یافته‌ها کاهش یابد و استنتاج‌های به‌دست‌آمده با احتیاط بیشتری تفسیر شوند.

یکی از مهم‌ترین چالش‌ها، ناهمگونی چشمگیر در طراحی مطالعات وارد شده بود؛ به‌طوری‌که تفاوت در نوع مطالعه (مقطعی، کوهورت، مورد-شاهدی)، ویژگی‌های جمعیت‌های بررسی‌شده، روش‌های ژنوتایپینگ (مانند SNP array در برابر imputation) و پروفایلینگ میکروبیوم (16S rRNA در برابر shotgun metagenomics) مانع از ترکیب‌پذیری کمی داده‌ها شد و انجام یک متاآنالیز دقیق را ناممکن ساخت.

علاوه بر این، در بسیاری از مطالعات شاخص‌های آماری کلیدی مانند اندازه اثر (β)، خطای استاندارد (SE) یا فاصله اطمینان (CI) یا به‌طور ناقص گزارش شده بودند یا صرفاً در فایل‌های مکمل ارائه شده بودند که در همه موارد در دسترس نبودند. این مسئله فرآیند استخراج داده‌های ساختاریافته و مقایسه تحلیلی را با چالش جدی روبه‌رو ساخت و قدرت نتیجه‌گیری کمی را محدود کرد.

از نظر دامنه جمعیتی نیز، بیشتر مطالعات بر روی جمعیت‌های اروپایی یا شرق آسیایی متمرکز بودند و حضور گروه‌هایی از سایر مناطق جهان مانند آفریقا، آمریکای جنوبی و خاورمیانه بسیار اندک یا غایب بود. این محدودیت موجب می‌شود تعمیم‌پذیری یافته‌ها به کل جمعیت انسانی با تردید همراه باشد و در عین حال بیانگر شکاف عمده‌ای در

داده‌ها، علاوه بر تأیید یافته‌های مذکور، خلأها و چالش‌های موجود در ادبیات را با جزئیات بیشتری آشکار کرده است. یافته‌های این مطالعه شواهد قابل توجهی را در حمایت از نقش تعیین‌کننده ژنتیک میزبان در شکل‌دهی به ترکیب میکروبیوتای روده ارائه می‌دهند که می‌تواند پیامدهای گسترده‌ای در زمینه سلامت، بیماری و درمان‌های فردمحور داشته باشد. به‌ویژه، ارتباط مکرر واریانت rs4988235 در ژن *LCT* با افزایش فراوانی *Bifidobacterium* که در چندین مطالعه مستقل نیز مشاهده شده، نشان می‌دهد که پلی‌مورفیسم‌های مرتبط با متابولیسم لاکتوز می‌توانند از طریق تنظیم جمعیت‌های میکروبی، بر جذب مواد مغذی، تحمل لاکتوز، و عملکرد متابولیک کلی بدن تأثیر بگذارند (۲۱).

به‌طور مشابه، نقش ژن *FUT2* در تعیین وضعیت *secretor* و ارتباط آن با *Bifidobacterium* و *Ruminococcus* نشان‌دهنده تأثیر مسیرهای گلیکوزیلاسیون بر تعاملات میکروبی-میزبان است. افراد (*non-secretor*) فاقد نسخه فعال (*FUT2*) معمولاً فاقد آنتی‌ژن‌های ABO در مخاط روده هستند، که این امر محیطی کمتر مناسب برای رشد برخی باکتری‌های مفید فراهم می‌کند و می‌تواند با افزایش ریسک بیماری‌های التهابی روده مانند IBD، بیماری سلیاک و حتی عفونت‌های ویروسی مرتبط باشد (۲۵، ۳۴، ۳۵).

بررسی ارتباط بین ژن میکروبیوم در انسان نشان می‌دهد واریانت محافظتی (*rs11209026*) با افزایش فراوانی *Christensenellaceae* و تنوع میکروبی روده در افراد سالم مرتبط است، حتی در غیاب بیماری التهابی روده، این یافته، پیوند مستقیمی بین ژنتیک میزبان و تنظیم تنوع میکروبیوم در شرایط فیزیولوژیک برقرار می‌سازد. از سوی دیگر، شواهد روایی نشان می‌دهند که دیسبایوز روده‌ای قادر است از مسیرهای ایمنی ذاتی (مثل فعال‌سازی TLR ها) و تولید متابولیت‌های ضدالتهابی (مانند اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه) در بروز و پیشرفت بیماری‌های خودایمنی مانند آرتریت روماتوئید، لوپوس و IBD نقش داشته باشد (۲۳، ۳۶، ۳۷). در نتیجه، نتایج مطالعه ما که ارتباطات ژن‌های *LCT*، *FUT2*، *ABO* و *IL23R* را با تغییرات قابل توجه در میکروبیوم روده نشان می‌دهد، از فرضیه «میکروبیوم به‌عنوان واسطه ژنتیکی بیماری» حمایت می‌کند.

در زمینه چاقی و سندرم متابولیک، باکتری‌هایی نظیر *Coproccoccus*، *Ruminococcus* و *Faecalibacterium* که در این مرور به‌عنوان اجزای مرتبط با ژن‌های خاصی مانند *RAPGEF1* و *HS3ST4* شناسایی شدند، در مطالعات متعدد با شاخص‌های التهابی، سطح لیپید خون و حساسیت به انسولین مرتبط دانسته شده‌اند (۳۸، ۳۹). بنابراین، تغییرات

۳.۵. نتیجه‌گیری

این مرور ساختاریافته، نقش مهم اما پیچیده‌ی تنوع ژنتیکی میزبان را در شکل‌دهی به ترکیب و تنوع میکروبیوتای روده انسان برجسته می‌سازد. ارتباطات مکرری میان پلی‌مورفیسم‌های تک‌نوکلئوتیدی (SNPs) خاص به‌ویژه rs4988235 در ژن LCT و واریانت‌هایی در ژن‌های *FUT2*، *MCM6*، *IL23R* و *ABO* با فراوانی یا تنوع جنس‌های میکروبی کلیدی نظیر *Ruminococcus*، *Bifidobacterium* و *Roseburia* شناسایی شد. تکرار این یافته‌ها در جمعیت‌ها و طراحی‌های پژوهشی متنوع، فرضیه وجود یک تعامل پایدار و از نظر زیستی معنی‌دار بین ژنوتیپ میزبان و اکوسیستم میکروبی را تقویت می‌کند.

از منظر مکانیکی، این ارتباطات می‌توانند درک ما را از تعاملات میزبان-میکروبیوم-بیماری در شرایطی مانند بیماری التهابی روده، عدم تحمل لاکتوز و سندرم متابولیک عمیق بخشند. ژنوتیپ میزبان ممکن است از طریق مسیرهای مرتبط با گلیکوزیلاسیون مخاطی، تنظیم پاسخ ایمنی و متابولیسم مواد مغذی، بر استقرار و ترکیب جامعه میکروبی اثرگذار باشد و در نتیجه، بر خطر بروز یا پیشرفت بیماری‌ها مؤثر واقع شود.

برای پیشبرد این حوزه، مطالعات آینده باید بر طراحی مطالعات هم‌گروهی چندمرکزی و استاندارد با گزارش‌دهی آماری دقیق و فراگیر تمرکز داشته باشند. همچنین، گنجاندن جمعیت‌های کمتر مطالعه‌شده از نظر جغرافیایی و قومی، برای ارتقای تعمیم‌پذیری و عدالت در پژوهش‌های میکروبیوم ضروری است. از سوی دیگر، ترکیب داده‌های ژنومی، میکروبیومی و محیطی با استفاده از چارچوب‌های استنتاج علی همچون تصادفی‌سازی مندلی (Mendelian Randomization)، می‌تواند اهمیت عملکردی این تعاملات ژن میکروبیوتا را آشکار ساخته و مسیرهایی نو برای توسعه مداخلات شخصی‌سازی‌شده مبتنی بر میکروبیوم در پزشکی آینده ارائه دهد.

تشکر و قدردانی

با تشکر از گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی و توانبخشی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

مشارکت نویسندگان

ر.ا.: نوشتن پیش‌نویس اولیه و گردآوری داده‌ها؛ م.س. پ.: تحلیل رسمی، اعتبارسنجی و تحقیق و گردآوری داده‌ها؛ پ.م.: آنالیز داده و نرم‌افزار؛ م.ح. ب. و م.ع. ک.: نظارت، مدیریت پروژه، نوشتن بررسی و ویرایش، و اعتبارسنجی. همه

تنوع جمعیتی پژوهش‌های موجود است. اگرچه چندین الگوی تکراری ژن-میکروب در مطالعات مختلف شناسایی شدند، اما تنها تعداد اندکی از این ارتباط‌ها در بیش از دو مطالعه مستقل تکرار شدند. این موضوع نشان می‌دهد که بازتولیدپذیری نتایج پایین بوده و درک ما از پایداری این ارتباط‌ها هنوز ناکامل است.

در نهایت، استفاده از داده‌های ثانویه و عدم دسترسی به داده‌های خام، امکان بررسی تعامل‌های پیچیده‌تر (مانند برهم‌کنش‌های ژن-محیط، جنسیت، سن و رژیم غذایی) را محدود کرد. همچنین در اغلب مطالعات، تنظیم کامل برای عوامل مخدوش‌کننده (confounders) انجام نشده بود که می‌تواند بر دقت و صحت نتایج اثر بگذارد.

۲.۵. مطالعات آینده

با توجه به ناهمگونی قابل توجه در یافته‌های مطالعات وارد شده در این مرور و همچنین نبود داده‌های آماری کامل و سازگار برای انجام متاآنالیز، نیاز جدی به طراحی مطالعات ساختاریافته و استاندارد در آینده احساس می‌شود. پیشنهاد می‌شود که مطالعات آینده با استفاده از طراحی‌های چندمرکزی (multi-center) و جمعیت‌های متنوع قومی و جغرافیایی به بررسی ارتباط میان تنوع ژنتیکی میزبان و ترکیب میکروبیوتای روده بپردازند؛ به‌ویژه در مناطقی از جهان که تاکنون کمتر مورد توجه قرار گرفته‌اند، مانند بخش‌هایی از آسیا، آفریقا و آمریکای جنوبی.

برای افزایش قابلیت مقایسه و ادغام داده‌ها، استفاده از پروتکل‌های هماهنگ‌شده در ژنوتایپینگ و تعیین میکروبیوم مانند استفاده همگن از (16s rRNA یا shotgun metagenomics) ضروری است. همچنین، گزارش‌دهی کامل پارامترهای آماری شامل اندازه اثر، خطای استاندارد و مقادیر P، به همراه فایل‌های مکمل قابل بازیابی، می‌تواند امکان انجام متاآنالیزهای آینده را فراهم سازد.

مطالعات آینده باید با هدف شناسایی و تأیید الگوهای ژن-میکروبی تکرارپذیر و بیولوژیکی معنی‌دار طراحی شوند و با استفاده از رویکردهای داده‌محور مانند Mendelian randomization و مدل‌های علیتی پیشرفته، همچنین ترکیب با هوش مصنوعی بتوانند نقش علی ژنتیک میزبان در شکل‌دهی به اکوسیستم میکروبی روده را مشخص‌تر سازند. علاوه بر این، توسعه بانک‌های داده باز و هماهنگ‌شده، زمینه‌ای برای ادغام داده‌ها در متاآنالیزهای چندمطالعه‌ای فراهم خواهد کرد که می‌تواند در شناسایی نشانگرهای قابل اعتماد برای کاربردهای تشخیصی و درمانی آینده بسیار حیاتی باشد.

References

- Khalil M, Di Ciaula A, Mahdi L, Jaber N, Di Palo DM, Graziani A, et al. Unraveling the Role of the Human Gut Microbiome in Health and Diseases. *Microorganisms*. 2024;**12**(11). [PubMed ID:39597722]. [PubMed Central ID:PMC11596745]. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12112333>.
- Campbell C, Kandalgaonkar MR, Golonka RM, Yeoh BS, Vijay-Kumar M, Saha P. Crosstalk between Gut Microbiota and Host Immunity: Impact on Inflammation and Immunotherapy. *Biomedicines*. 2023;**11**(2). [PubMed ID:36830830]. [PubMed Central ID:PMC9953403]. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11020294>.
- Yoo S, Jung SC, Kwak K, Kim JS. The Role of Prebiotics in Modulating Gut Microbiota: Implications for Human Health. *Int J Mol Sci*. 2024;**25**(9). [PubMed ID:38732060]. [PubMed Central ID:PMC11084426]. <https://doi.org/10.3390/ijms25094834>.
- Tavassol ZH, Ejtahed H-S, Soroush A, Shahriari A, Siadat SD, Ranjbar SH, et al. [Clinical application of gut microbiota metabolites: A novel opportunity in personalized medicine]. *Koomesh*. 2022;**24**(24):197-209. Persian.
- Manos J. The human microbiome in disease and pathology. *APMIS*. 2022;**130**(12):690-705. [PubMed ID:35393656]. [PubMed Central ID:PMC9790345]. <https://doi.org/10.1111/apm.13225>.
- Rahman MM, Islam F, Or-Rashid MH, Mamun AA, Rahman MS, Islam MM, et al. The Gut Microbiota (Microbiome) in Cardiovascular Disease and Its Therapeutic Regulation. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;**12**:903570. [PubMed ID:35795187]. [PubMed Central ID:PMC9251340]. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.903570>.
- Ghazvini K, Taghiabadi Z, Karimi MA, Hosseini Bafghi M, Paryan M, Amirfakhrian R. Anti-Inflammatory Peptides as Promising Therapeutics Agent Against Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review. *JGH Open*. 2025;**9**(7):e70212. [PubMed ID:40589771]. [PubMed Central ID:PMC12206851]. <https://doi.org/10.1002/jgh3.70212>.
- Piccioni A, Cicchinelli S, Valletta F, De Luca G, Longhitano Y, Candelli M, et al. Gut Microbiota and Autoimmune Diseases: A Charming Real World Together with Probiotics. *Curr Med Chem*. 2022;**29**(18):3147-59. [PubMed ID:34551690]. <https://doi.org/10.2174/0929867328666210922161913>.
- Benson AK, Kelly SA, Legge R, Ma F, Low SJ, Kim J, et al. Individuality in gut microbiota composition is a complex polygenic trait shaped by multiple environmental and host genetic factors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;**107**(44):18933-8. [PubMed ID:20937875]. [PubMed Central ID:PMC2973891]. <https://doi.org/10.1073/pnas.1007028107>.
- Giampaoli O, Conta G, Calvani R, Miccheli A. Can the FUT2 Non-secretor Phenotype Associated With Gut Microbiota Increase the Children Susceptibility for Type 1 Diabetes? A Mini Review. *Front Nutr*. 2020;**7**:606171. [PubMed ID:33425974]. [PubMed Central ID:PMC7785815]. <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.606171>.

نویسندگان نسخه خطی را خوانده و تأیید کرده‌اند.

حمایت مالی/معنوی

هیچ بودجه‌ای برای اعلام وجود ندارد.

بازیابی داده‌ها

داده‌های مورد استفاده برای پشتیبانی از یافته‌های این مطالعه بنا به درخواست از نویسنده مسئول در دسترس هستند.

کد اخلاق

این تحقیق تأییدیه اخلاق با شناسه: IR.MUMS.REC.1403.385 صادر شده توسط دانشگاه علوم پزشکی مشهد را دریافت کرده است.

تضاد منافع

نویسندگان هیچ منافع رقابتی را اعلام نمی‌کنند.

- doi.org/10.3389/fnut.2020.606171.
- Heianza Y, Sun D, Ma W, Zheng Y, Champagne CM, Bray GA, et al. Gut-microbiome-related LCT genotype and 2-year changes in body composition and fat distribution: the POUNDS Lost Trial. *Int J Obes (Lond)*. 2018;**42**(9):1565-73. [PubMed ID:29568104]. [PubMed Central ID:PMC6109621]. <https://doi.org/10.1038/s41366-018-0046-9>.
 - Kennedy NA, Lamb CA, Berry SH, Walker AW, Mansfield J, Parkes M, et al. The Impact of NOD2 Variants on Fecal Microbiota in Crohn's Disease and Controls Without Gastrointestinal Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;**24**(3):583-92. [PubMed ID:29462388]. [PubMed Central ID:PMC6176884]. <https://doi.org/10.1093/ibd/izx061>.
 - Knights D, Silverberg MS, Weersma RK, Gevers D, Dijkstra G, Huang H, et al. Complex host genetics influence the microbiome in inflammatory bowel disease. *Genome Med*. 2014;**6**(12):107. [PubMed ID:25587358]. [PubMed Central ID:PMC4292994]. <https://doi.org/10.1186/s13073-014-0107-1>.
 - Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;**372**:n71. [PubMed ID:33782057]. [PubMed Central ID:PMC8005924]. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.
 - Blekhman R, Goodrich JK, Huang K, Sun Q, Bukowski R, Bell JT, et al. Host genetic variation impacts microbiome composition across human body sites. *Genome Biol*. 2015;**16**(1):191. [PubMed ID:26374288]. [PubMed Central ID:PMC4570153]. <https://doi.org/10.1186/s13059-015-0759-1>.
 - Goodrich JK, Davenport ER, Beaumont M, Jackson MA, Knight R, Ober C, et al. Genetic Determinants of the Gut Microbiome in UK Twins. *Cell Host Microbe*. 2016;**19**(5):731-

43. [PubMed ID:27173935]. [PubMed Central ID:PMC4915943]. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.04.017>.
17. Hughes DA, Bacigalupe R, Wang J, Ruhlemann MC, Tito RY, Falony G, et al. Genome-wide associations of human gut microbiome variation and implications for causal inference analyses. *Nat Microbiol.* 2020;5(9):1079–87. [PubMed ID:32572223]. [PubMed Central ID:PMC7610462]. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0743-8>.
18. Imhann F, Vich Vila A, Bonder MJ, Fu J, Gevers D, Visschedijk MC, et al. Interplay of host genetics and gut microbiota underlying the onset and clinical presentation of inflammatory bowel disease. *Gut.* 2018;67(1):108–19. [PubMed ID:27802154]. [PubMed Central ID:PMC5699972]. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312135>.
19. Ishida S, Kato K, Tanaka M, Odamaki T, Kubo R, Mitsuyama E, et al. Genome-wide association studies and heritability analysis reveal the involvement of host genetics in the Japanese gut microbiota. *Commun Biol.* 2020;3(1):686. [PubMed ID:33208821]. [PubMed Central ID:PMC7674416]. <https://doi.org/10.1038/s42003-020-01416-z>.
20. Kolde R, Franzosa EA, Rahnavard G, Hall AB, Vlamakis H, Stevens C, et al. Host genetic variation and its microbiome interactions within the Human Microbiome Project. *Genome Med.* 2018;10(1):6. [PubMed ID:29378630]. [PubMed Central ID:PMC5789541]. <https://doi.org/10.1186/s13073-018-0515-8>.
21. Kurilshikov A, Medina-Gomez C, Bacigalupe R, Radjabzadeh D, Wang J, Demirkan A, et al. Large-scale association analyses identify host factors influencing human gut microbiome composition. *Nat Genet.* 2021;53(2):156–65. [PubMed ID:33462485]. [PubMed Central ID:PMC8515199]. <https://doi.org/10.1038/s41588-020-00763-1>.
22. Lim MY, You HJ, Yoon HS, Kwon B, Lee JY, Lee S, et al. The effect of heritability and host genetics on the gut microbiota and metabolic syndrome. *Gut.* 2017;66(6):1031–8. [PubMed ID:27053630]. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-311326>.
23. Liu H, Ling W, Hua X, Moon JY, Williams-Nguyen JS, Zhan X, et al. Kernel-based genetic association analysis for microbiome phenotypes identifies host genetic drivers of beta-diversity. *Microbiome.* 2023;11(1):80. [PubMed ID:37081571]. [PubMed Central ID:PMC10116795]. <https://doi.org/10.1186/s40168-023-01530-0>.
24. Markelova M, Senina A, Khusnutdinova D, Siniagina M, Kupriyanova E, Shakirova G, et al. Association between Taxonomic Composition of Gut Microbiota and Host Single Nucleotide Polymorphisms in Crohn's Disease Patients from Russia. *Int J Mol Sci.* 2023;24(9). [PubMed ID:37175705]. [PubMed Central ID:PMC10178390]. <https://doi.org/10.3390/ijms24097998>.
25. Qin Y, Havulinna AS, Liu Y, Jousilahti P, Ritchie SC, Tokolyi A, et al. Combined effects of host genetics and diet on human gut microbiota and incident disease in a single population cohort. *Nat Genet.* 2022;54(2):134–42. [PubMed ID:35115689]. [PubMed Central ID:PMC9883041]. <https://doi.org/10.1038/s41588-021-00991-z>.
26. Scepianovic P, Hodel F, Mondot S, Partula V, Byrd A, Hammer C, et al. A comprehensive assessment of demographic, environmental, and host genetic associations with gut microbiome diversity in healthy individuals. *Microbiome.* 2019;7(1):130. [PubMed ID:31519223]. [PubMed Central ID:PMC6744716]. <https://doi.org/10.1186/s40168-019-0747-x>.
27. Wacklin P, Makivuokko H, Alakulppi N, Nikkila J, Tenkanen H, Rabina J, et al. Secretor genotype (FUT2 gene) is strongly associated with the composition of Bifidobacteria in the human intestine. *PLoS One.* 2011;6(5):e20113. [PubMed ID:21625510]. [PubMed Central ID:PMC3098274]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020113>.
28. Xu F, Fu Y, Sun TY, Jiang Z, Miao Z, Shuai M, et al. The interplay between host genetics and the gut microbiome reveals common and distinct microbiome features for complex human diseases. *Microbiome.* 2020;8(1):145. [PubMed ID:33032658]. [PubMed Central ID:PMC7545574]. <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00923-9>.
29. Cahana I, Iraqi FA. Impact of host genetics on gut microbiome: Take-home lessons from human and mouse studies. *Animal Model Exp Med.* 2020;3(3):229–36. [PubMed ID:33024944]. [PubMed Central ID:PMC7529332]. <https://doi.org/10.1002/ame2.12134>.
30. Dabrowska K, Witkiewicz W. Correlations of Host Genetics and Gut Microbiome Composition. *Front Microbiol.* 2016;7. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01357>.
31. Boccuto L, Tack J, Ianiro G, Abenavoli L, Scarpellini E. Human Genes Involved in the Interaction between Host and Gut Microbiome: Regulation and Pathogenic Mechanisms. *Genes (Basel).* 2023;14(4). [PubMed ID:37107615]. [PubMed Central ID:PMC10137629]. <https://doi.org/10.3390/genes14040857>.
32. Kurilshikov A, Wijmenga C, Fu J, Zhernakova A. Host Genetics and Gut Microbiome: Challenges and Perspectives. *Trends Immunol.* 2017;38(9):633–47. [PubMed ID:28669638]. <https://doi.org/10.1016/j.it.2017.06.003>.
33. Schmidt TSB, Raes J, Bork P. The Human Gut Microbiome: From Association to Modulation. *Cell.* 2018;172(6):1198–215. [PubMed ID:29522742]. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.02.044>.
34. Ruhlemann MC, Degenhardt F, Thingholm LB, Wang J, Skieceviciene J, Rausch P, et al. Application of the distance-based F test in an mGWAS investigating beta diversity of intestinal microbiota identifies variants in SLC9A8 (NHE8) and 3 other loci. *Gut Microbes.* 2018;9(1):68–75. [PubMed ID:28816579]. [PubMed Central ID:PMC5939986]. <https://doi.org/10.1080/19490976.2017.1356979>.
35. Pan C, Ning Y, Jia Y, Cheng S, Wen Y, Yang X, et al. Transcriptome-wide association study identified candidate genes associated with gut microbiota. *Gut Pathog.* 2021;13(1):74. [PubMed ID:34922623]. [PubMed Central ID:PMC8684646]. <https://doi.org/10.1186/s13099-021-00474-w>.
36. Zakrzewski M, Simms LA, Brown A, Appleyard M, Irwin J, Waddell N, et al. IL23R-Protective Coding Variant Pro-

- motes Beneficial Bacteria and Diversity in the Ileal Microbiome in Healthy Individuals Without Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2019;**13**(4):451–61. [PubMed ID:30445599]. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy188>.
37. Li B, Selmi C, Tang R, Gershwin ME, Ma X. The microbiome and autoimmunity: a paradigm from the gut-liver axis. *Cell Mol Immunol*. 2018;**15**(6):595–609. [PubMed ID:29706647]. [PubMed Central ID:PMC6079090]. <https://doi.org/10.1038/cmi.2018.7>.
38. Liu R, Hong J, Xu X, Feng Q, Zhang D, Gu Y, et al. Gut microbiome and serum metabolome alterations in obesity and after weight-loss intervention. *Nat Med*. 2017;**23**(7):859–68. [PubMedID:28628112]. <https://doi.org/10.1038/nm.4358>.
39. Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 2012;**490**(7418):55–60. [PubMed ID:23023125]. <https://doi.org/10.1038/nature11450>.

Research Article

Impact of Host Genetic Variation on Gut Microbiota Composition: A Systematic Review of Human Studies

Razieh Amirfakhrian ^{1,2}, Mahdiehsadat Paryan ³, Parviz Marouzi ⁴, Mahdi Hosseini Bafghi ^{3,*},
Mohammad Ali Karimi ^{3,**}

¹Department of Microbiology and Virology, Antimicrobial Resistance Research Center, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

²Student Research Committee, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

³Department of Laboratory Sciences, Faculty of Paramedical Sciences and Rehabilitation, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

⁴Department of Health Information Technology, Faculty of Paramedical Sciences and Rehabilitation, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

*Corresponding Author: Department of Laboratory Sciences, Faculty of Paramedical Sciences and Rehabilitation, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran. Tel: 09155179927, P.O. Box: 9177948964, Email: M_Hosseini79@yahoo.com

**Corresponding Author: Department of Laboratory Sciences, Faculty of Paramedical Sciences and Rehabilitation, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran. Tel: 09046232788, Postal code: 9177948964, Email: m.karimi81023@gmail.com

Received 18/01/2025; Accepted 06/04/2025

Abstract

Background: The gut microbiome plays a pivotal role in regulating metabolism, immune function, and susceptibility to human diseases. While environmental factors are well recognized as key modulators of microbiome composition, growing evidence indicates that host genetic variation also contributes to shaping microbial communities.

Objective: This systematic review focuses exclusively on human studies and examines the associations between host genetic polymorphisms and gut microbiota profiles.

Methods: Publications from 2010 to 2024 were systematically retrieved from PubMed, Scopus, and Google Scholar. Eligible studies investigated the relationship between single nucleotide polymorphisms (SNPs) and gut microbial composition. Extracted data included microbial diversity indices, genetic variants, effect estimates, and statistical significance. Study quality was assessed using the Newcastle-Ottawa (NOS) Scale.

Results: Fourteen studies met the inclusion criteria and reported associations between host genes such as *LCT*, *FUT2*, *MCM6*, *IL23R*, and *ABO* with bacterial taxa including *Bifidobacterium*, *Ruminococcus*, and *Roseburia*. While some associations were replicated across different studies, heterogeneity in populations and methodologies limited quantitative synthesis. Several studies also reported no significant gene-microbe associations, underscoring the complexity of these interactions.

Conclusion: Current evidence suggests that host genetic variation plays an important role in influencing gut microbiota composition. However, substantial heterogeneity in study design, limited availability of statistical data, and overrepresentation of European and East Asian populations reduce the certainty of the findings. This review highlights both reproducible gene-microbe associations and key knowledge gaps, emphasizing the need for large-scale, multicenter, and multiethnic studies with standardized methodologies. These insights may inform the development of personalized strategies for managing dysbiosis and advancing precision medicine.

Keywords: Host genetics, Gut microbiome, SNP, *Bifidobacterium*, *LCT*, Gene-microbiome interaction, *FUT2*