

## میکروبیوتا

محمد مجیدی دانشجوی کارشناسی ارشد ایمنی شناسی ورودی ۹۱

### فهرست

۱	..... مقدمه
۱	..... انواع میکروبیوتا
۱	..... چگونگی شکل گیری میکروبیوتا
۲	..... نقش تغذیه در ایجاد میکروبیوتا
۲	..... نقش شیر انسان در شکل گیری میکروبیوتا
۲	..... نقش میکروبیوتا در ایجاد تعادل در بدن
۳	..... نقش میکروبیوتا در تعامل با سیستم ایمنی
۳	..... ایمنی ذاتی در برابر میکروبیوتا
۴	..... APC روده‌ای و میکروبیوتا
۴	..... نقش میکروبیوتا در تکامل و فعالیت سیستم ایمنی نوزادان
۵	..... نقش میکروبیوتا در تکامل و فعالیت سیستم ایمنی بزرگسالان

### مقدمه

سیستم گوارشی با ترکیبات بسیار پیچیده میکروبی پوشیده شده است که مجموعاً به آنها میکروبیوتا می‌گویند. ارتباط بین میکروب و میزبان به صورت دو طرفه است، چرا که سیستم گوارشی نیچها و مواد غذایی میکروبیوتا را تامین می‌نماید و میکروبیوتا نیز به نوبه‌ی خود از ایجاد عفونت در میزبان جلوگیری به عمل آورده و جذب مواد غذایی در روده را افزایش خواهد داد. (۱) میکروبیوتای روده‌ای علاوه بر مواد ذکر شده، در گسترش و تمایز سیستم ایمنی میزبان نقش آفرین می‌باشند. دیده شده که تغییر در میکروبیوتا سبب عفونت، آتوپی، بیماری بول، دیابت و آرتریت خواهد شد. (۱)

### انواع میکروبیوتا

هزاران فیلوتایپ گوناگون در سیستم گوارشی وجود دارد که فیلوتایپ غالب فیرمیکوتایها و باکترئیدها می‌باشند. لازم به ذکر می‌باشد که پروتئوباکتیریا، اکتینو باکتیریا، ورکومی کروپیا، فوزوباکتیریا از فیلوتایپهای دیگر موجود در سیستم گوارشی می‌باشند. جمعیت باکتریایی وابسته به لایه‌ی موکوسی در روده‌ی بزرگ و روده‌ی کوچک با یکدیگر متفاوت می‌باشند. به عبارت دیگر تنوع و تراکم باکتریایی در روده‌ی بزرگ بیشتر از روده‌ی کوچک می‌باشد. (۱)

### چگونگی شکل گیری میکروبیوتا

در سالهای اخیر این موضوع روشن شده است که ایجاد یک جمعیت میکروبی مناسب همگام با تولد نوزاد بوده و نگهداری این بالانس یک فاکتور مهم و اساسی در نمو سیستم ایمنی خواهد بود. کلونیزاسیون میکروبیوتای روده‌ای در روزهای آغازین تولد، هنگام تولد و بلافاصله پس از تولد در حال انجام می‌باشد. (۲)

اخیراً به اثبات رسیده است که کلونیزاسیون باکتری‌ها و قرار گرفتن نوزاد در معرض باکتری‌ها حتی قبل از تولد صورت می‌پذیرد و در دوران نوزادی نیز میکروارگانیزم‌ها در پی شیر دادن از مادر به نوزاد منتقل خواهد شد. شکل‌گیری میکروبیوتا در روده به صورت مرحله‌ای صورت خواهد پذیرفت. به عنوان نمونه نخستین باکتری‌هایی که در محل ساکن خواهند شد باکتری‌های بی‌هوازی و قابل کشت خواهند بود. (۲)

ژنتیک، انواع غذاهای مصرفی، آنتی‌بیوتیک درمانی، سن شیردهی، رژیم غذایی مادر و استرس مادر حین بارداری از جمله عواملی می‌باشند که در تعیین ترکیب میکروبیوتا روده‌ای موثر می‌باشند. بلوغ ترکیب میکروبیوتا دقیقاً در چند سال اولیه زندگی به وقوع خواهد پیوست. یعنی دقیقاً زمانی که در بلوغ سیستم ایمنی فرد بسیار اساسی می‌باشد. (۲)

## نقش تغذیه در ایجاد میکروبیوتا

رژیم غذایی می‌تواند ترکیب و فعالیت میکروبیوتا را تحت تاثیر قرار دهد. میکروبیوتا در فرزندان شیرخوار از طریق پستان با فرزندان غذاخوار از نظر تعداد، گونه‌ی ترکیبی و فعالیت متابولیتی بیفیدوباکتريا متفاوت می‌باشد. البته لازم به ذکر است که فعالیت متابولیتی بیفیدوباکتريا می‌تواند به علت وجود فاکتورهای بیفیدوژنیک در شیر پستان باشد. امروزه در مطالعات غذایی نقش بیفیدوباکترياها به عنوان یک رویکرد مرتبط مورد توجه قرار گرفته است. (۲)

یک روش متداول در تنظیم ترکیب میکروبیوتا در روده استفاده از منابع پره‌بیوتیک و یا پروبیوتیک می‌باشد که از میان این روش‌ها میکروبیوتای شیر پستان به عنوان استاندارد طلایی مطرح خواهد بود. (۲)

## نقش شیر انسان در شکل‌گیری میکروبیوتا

نخستین رژیم غذایی نوزاد شیر می‌باشد. بهترین گزینه‌ی غذایی و عامل نمو نوزاد می‌باشد چرا که محتوی یک طیف گسترده از مواد غذایی شامل کربوهیدرات‌ها، نوکلئوتیدها، اسید چرب، ایمونوگلوبولین‌ها، سایتوکاین‌ها، سلول‌های ایمنی، لیزوزیم‌ها و دیگر ترکیبات تنظیم‌کننده‌ی ایمنی می‌باشد. در سالهای اخیر حضور یک عامل تنظیمی ایمنی جدید در شیر انسان (miRNA) به عنوان یک بیومارکر مستعد و دخیل در چندین بیماری شناسایی شده است. (۲)

دیده شده است که الیگوساکاریدهای شیر، گروه خاصی از میکروبیوتای روده‌ای را تحریک می‌نمایند. در واقع به منظور پوشاندن جایگاه اتصال در روده و یا به عنوان رسپتور آنالوگ محلول پاتوژن عمل می‌نماید. در سالهای اخیر نیز شیر به عنوان منبعی پیوسته‌ای از باکتری‌های روده‌ای دیده شده است. که از آنجمله می‌توان به استافیلوکوکسی، استرپتوکوکسی، بیفیدوباکتريا و باکتری‌های اسید لاکتیک اشاره نمود. (۲)

منشاء باکتری‌های موجود در شیر بسیار بحث برانگیز بوده و این موضوع تقریباً مورد قبول همگان می‌باشد که نوزادان در هنگام تولد میکروب‌های فوکل مادر را دریافت نموده و آنها را به واسطه‌ی خوردن شیر به پوست پستان و مجاری شیری منتقل می‌نمایند. هرچند آلودگی پستان غیر قابل اجتناب است چندین مطالعات نشان داده‌اند که باکتری‌های حاضر در پوست پستان از شیر متفاوت می‌باشد. این موضوع ثابت می‌نماید که چندین باکتری روده‌ای مادر احتمالاً در مسیر دیگری به مجاری شیری مادر راه یافته‌اند. تحقیقات نشان می‌دهند که باکتری‌های زنده‌ی شیر به همراه یک طیف وسیع از DNAهای باکتریایی (همانند بیفیدوباکترياها) می‌باشند که می‌توانند سیستم ایمنی را تحریک نمایند. (۲)

## نقش میکروبیوتا در ایجاد تعادل در بدن

<sup>۱۴</sup> ۱۰ میکروبیوتای روده‌ای در مقابل <sup>۱۳</sup> ۱۰ سلول موجود در کل بدن فرد نشان‌دهنده‌ی یک اکوسیستم متضاد و دینامیک در بدن می‌باشد. اگرچه تنوع میکروبیوتا در طول زندگی فرد تغییر می‌کند اما بر اساس تقسیم بندی 16S-RNA باکتری‌های روده‌ای به دو دسته‌ی ۱-باکترئوئیدتس ۲-فایرمیکوتس که چیزی در حدود ۹۰٪ باکتری‌های روده‌ای را تشکیل می‌دهند، تقسیم می‌شوند. (۲)

ترکیب میکروبیوتا پیچیده بوده و جهت زندگی انسان ضروری می‌باشند، چرا که در زندگی فرد به چندین طریق اساسی عمل می‌نمایند:

- ۱- حفظ تعادل فیزیولوژیک
- ۲- افزایش کارایی هضم
- ۳- کمک به فرایند جذب
- ۴- پیشبرد روند نمو ایمنی
- ۵- محدود کردن کلونیزه شدن باکتری‌ها (۲)

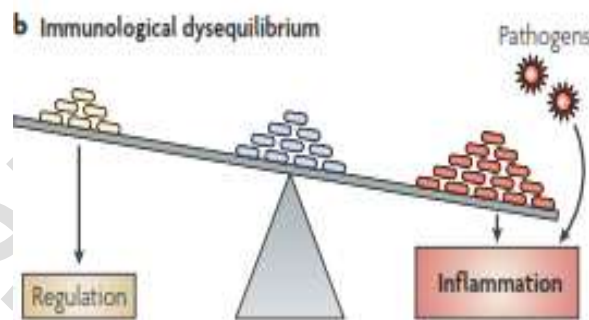
## نقش میکروبیوتا در تعامل با سیستم ایمنی

تئوری بهداشت در رابطه با بلوغ سیستم ایمنی با تعامل با سیستم ایمنی مطرح شده است. تحقیقات فراوانی در این زمینه این تئوری را به اثبات می‌رساند. در همین راستا کاهش عفونت در دوران کودکی را با افزایش احتمال ابتلا به بیماری‌های آلرژی مرتبط دانسته‌اند. در پی بررسی این موضوع در یک آزمایش با تهی نمودن بدن از آنتی‌ژن‌های باکتریایی دیده شده است که سلولهای TH2 تمایز به سمت TH1 دارای مشکل بوده و میزان  $INF-\gamma$  نیز در بدن این افراد کاهش یافته است. (۲)

ترکیب میکروبیوتای روده‌ای و قرار گرفتن در معرض میکروب‌های غذایی و دهانی سبب افزایش و تعادل میزان sIgA و نیز القاء تولرانس دهانی بواسطه‌ی پیشبرد TH2 غالب در هنگام تولد به سمت تولید سایتوکاینهای متعادل در ادامه‌ی زندگی می‌باشد. (۲)

در سالهای اخیر دیده شده است که با کاهش سطح میکروبها میزان فعالیت Treg، کاهش خواهد یافت. با توجه به فرضیه گسترش بهداشت، القاء Treg در ایجاد هموستاز به وجود میکروبیوتا وابسته می‌باشد. عموماً Treg در نوزادان در MLN بمیزان فراوان وجود دارند و احتمالاً بخشی از تحمل سیستمیک را بواسطه‌ی اثر بازدارندگی خود بر سلولهای T خود واکنشگر در التهابات و آسیب بافتی شامل می‌شوند. (۲)

نخستین سال بعد از تولد در سازمان یافتن سیستم ایمنی بواسطه‌ی خوردن شیر مادر و سایر فاکتورها (همانند آنتی بیوتیک) و ایجاد فلور نرمال روده‌ای و ایجاد تمامیت در روده بسیار اساسی و مهم خواهد بود. (۲)



شکل ۱- دیده شده که نقص در سیستم میکروبیوتا سبب ایجاد التهاب خواهد شد. (۷)

## ایمنی ذاتی در برابر میکروبیوتا

سیستم ایمنی موکوسی بزرگترین اجزاء سیستم ایمنی بوده و در واقع شاه کلید حفاظت در برابر عوامل خارجی است. در سیستم GALT اساساً بخش پاسخ‌دهی (لامینا پروپریا و اپی‌تلیوم) از بخش القایی (فولیکول لنفاوی-همانند پلاک پیر) مجزا می‌باشند. سلولهای M موجود در اپی‌تلیوم آنتی‌ژن‌های گوناگون را به درون بافت‌های لنفاوی روده‌ای منتقل می‌نمایند. اگر آنتی‌ژن‌های روده‌ای مربوط به غذاهای مصرفی و میکروب‌های ساکن در روده باشند توانایی القاء پاسخ ایمنی را دارا نمی‌باشند و از آن با نام تولرانس دهانی یاد می‌شود که مکانیزم عمل آن تاکنون بحث بر انگیز بوده است. نخستین سد ایمنی ذاتی شامل عوامل ذیل خواهد شد:

- ۱- مکانیکی: موکوس ترشح شده توسط بافت موکوسی ریه و دستگاه معدی-ریوی

۲- شمیایی: PH پایین و حضور پروتئازها در معده  
 ۳- ضد میکروبی: توسط پوست، اپی تلیوم روده و دستگاه تنفسی

دومین سد دفاعی در ایمنی ذاتی شامل نوتروفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها و سلولهای NK می‌باشد. (۲)

Table 1 | Intestinal immunological defects in germ-free mice

Immunological defect	Site	Phenotype in germ-free mice compared with conventionally housed mice
Development of small intestine	Peyer's patches	Fewer and less cellular
	Lamina propria	Thinner and less cellular
	Germinal centres	Fewer plasma cells
	Isolated lymphoid follicles	Smaller and less cellular
Development of mesenteric lymph nodes	Germinal centres	Smaller, less cellular and with fewer plasma cells
CD8 <sup>+</sup> T cells	Intestinal epithelial lymphocytes	Fewer cells and with reduced cytotoxicity
CD4 <sup>+</sup> T cells	Lamina propria	Fewer cells; decreased T <sub>H</sub> 17 cells in the small intestine but increased T <sub>H</sub> 17 cells in the colon
CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> T cells	Mesenteric lymph nodes	Reduced expression of FOXP3 and reduced suppressive capacity
Expression of angiogenin 4	Paneth cells	Reduced
Expression of REG3γ	Paneth cells	Reduced
Production of secretory IgA	B cells	Reduced
Levels of ATP	Intestine	Reduced
Expression of MHC class II molecules	Intestinal epithelial cells	Reduced
Expression of TLR9	Intestinal epithelial cells	Reduced
Levels of IL-25	Intestinal epithelial cells	Reduced

FOXP3, forkhead box P3; IL-25, interleukin 25; REG3γ, regenerating islet-derived 3γ; T<sub>H</sub>17, T helper 17; TLR9, Toll-like receptor 9.

شکل ۲ - نقایص ایمنولوژیکی در موش‌های فاقد میکروبیوتا (۷)

## APC روده‌ای و میکروبیوتا

از نظر ساختار و عملکردی گروه‌های فاگوسیتی هتروژنیک می‌باشند. آنها را می‌توان بر اساس مارکرهای زیر تقسیم بندی نمود:  
 CCR7, CCR6, CD8α, CD11b, CD11c, CXCR1, CD103

APC‌های لامینا پروپریا بیشتر از سایر نقاط بررسی مطالعه می‌شوند و اساساً به دو گروه تقسیم می‌شوند:

۱-  $CX_3CR1^- CD103^+$  DCs  
 ۲-  $CX_3CR1^+ CD103^-$  phagocytes

$CD103^+$ ها یا همان دندریتیک سل‌ها نقش اصلی در نمونه‌گیری فعال از آنتی‌ژن‌ها و ارائه‌ی آن به سلول‌های T را دارا می‌باشد. آنها از لامینا پروپریا بمنظور ارائه‌ی آنتی‌ژن به سلول‌های T در حالت پایا همانند شرایط التهابی به MLN مهاجرت می‌نمایند. بر خلاف آنها فاگوسیت‌های  $CD103^-$  دارای توانایی مهاجرت و فعال نمودن سلول‌های T به مقدار کم هم در محیط آزمایشگاه و هم در محیط بدن می‌باشند. کاربرد احتمالی اولیه آنها انتقال نمونه اولیه آنتی‌ژن در لومن روده از میان لامینا پروپریا روده و آغاز مرحله‌ی اولیه ایمنی می‌باشد. این سلول‌ها احتمالاً در ایجاد حالت استراحت در سلول‌های T پس از تحریک نقش دارند. از آنجایی که این سلول‌ها منشاء منوسیتی دارند پاره‌ای از محققان بر این عقیده‌اند که شاید بهتر است آنها را جزء کلاس DCS به حساب نیاورده و آنها چیزی بین DCS و ماکروفاژها باشند. (۳)

## نقش میکروبیوتا در تکامل و فعالیت سیستم ایمنی نوزادان

از آنجایی که میکروبیوتا یک منبع کلیدی در تنظیم ایمنی مشتق شده از باکتری می‌باشد لذا تغییرات الگوی کلونیزاسیون نرمال این باکتری‌ها می‌تواند سبب تغییرات بلوغ ایمنی و ایجاد استعداد در جهت بوجود آمدن ناهنجاری‌های ایمنی در زندگی

آینده‌ی فرد شود. از جمله این ناهنجاری‌ها می‌توان به چاقی، دیابت و آلرژی اشاره کرد. در چندین تحقیق تفاوت بین میکروبیوتا در یک کودک سالم و یک کودک آتوپی به اثبات رسیده است. نشان داده شده است که نسبت اجزاء مختلف میکروبیوتا در دوران نوزادی (به عنوان نمونه نسبت بیفیدوباکتریها به کلاستریدیها) بر میزان آتوپی بودن نوزاد تاثیرگذار می‌باشد. (۲)

نوزادانی که به صورت سزارین متولد می‌شوند ترکیبات میکروبیوتای متفاوتی نسبت به فرزندان که بصورت طبیعی متولد می‌شوند دارند. از ویژگی‌های این نوزادان می‌توان به افزایش تولید IL-13 پس از تحریک خون بند ناف اشاره نمود. این آزمایش به نوبه‌ی خود به افزایش استعداد این نوزادان در ابتلا به بیماری‌های آسم و آلرژی دلالت می‌کند. از سوی دیگر دیده شده مادرانی که پروبیوتیک جذب می‌نمایند میزان میکروبیوتای روده‌ای جنین در آنها بیشتر شده و این ریسک اگرما را در آنها کاهش می‌دهد. (۲)

در نوزادان چندین بخش ایمنی ذاتی نقش دارند:

- سد دفاعی ریوی، روده‌ای-معدده‌ای دارای نفوذپذیری می‌باشد و تامین آن حفظ نشده است. لذا ترشح پروتئازها و ضد میکروب‌ها کامل نبوده و PH معده همچنان بالا می‌باشد. ترکیب و جایگاه آناتومی لایه موکوسی نیز در نوزادان نسبت به بالغ‌ها متفاوت می‌باشد. (۲)
- سد دفاعی ثانویه بین نوتروفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها دارای تعداد کم و نقص در L-سلکتین می‌باشند. (۲)
- APCها در نوزادان دارای فعالیت کمتر و سایتوکاین‌ها در آنها با کاهش تولید همراه می‌باشند. کاهش تولید MHC کلاس ۲ و مولکولهای کمکی به همراه کاهش فاگوسیتوز و اندوسیتوز مشهود می‌باشد. (۲)
- اگرچه که NKها جمعیت غالب در پیشرفت از نوزادی به بچگی را شامل می‌شوند، ولی دارای فعالیت کمی می‌باشند. شاید این دلیلی بر عدم بلوغ سیستم ایمنی اختصاصی باشد. (۲)
- T سل‌ها هم تولید سایتوکاین کمی داشته و این موضوع در رابطه با سلولهای TH1 بسیار مشهود می‌باشد. در این سنین که معمولاً مصرف واکسن‌ها هم مرسوم می‌باشد، غالب پاسخ‌ها از نوع TH2 می‌باشد. تعداد سلولهای Treg در نوزادان بسیار زیاد می‌باشد. (۲)
- TCها با فعالیت اندک و تولید سایتوکاین کم و تکثیر کاهش یافته و کم مشهود می‌باشند. شواهد نشان می‌دهد که تولید INF- $\gamma$  در طول ۵ سال اول زندگی وابسته به سن تغییر خواهد کرد. (۲)
- فعالیت سلولهای B هم در میان نوزادان و بالغین بسیار متفاوت می‌باشد. اگرچه که تعداد سلولهای B در نوزادان بسیار بالاست اما بلوغ پلاسما سل‌ها همچنان با مشکل مواجه است، لذا در تغییر کلاس آنتی‌بادی هنوز با مشکل مواجه می‌باشند. (۲)
- در نوزادان اساساً میزان آنتی‌بادی در گردش با کاهش مواجه بوده (به استثنای IgG مادری) و میزان IgA در نوزاد زیر سطح شناسایی می‌باشد. در نوزادان اندازه گیری IgM میزان بسیار پایینی از این آنتی‌بادی در خون را نشان می‌دهد که به واسطه‌ی افزایش سن بر مقدار آن افزوده خواهد شد. (۲)

## نقش میکروبیوتا در تکامل و فعالیت سیستم ایمنی بزرگسالان

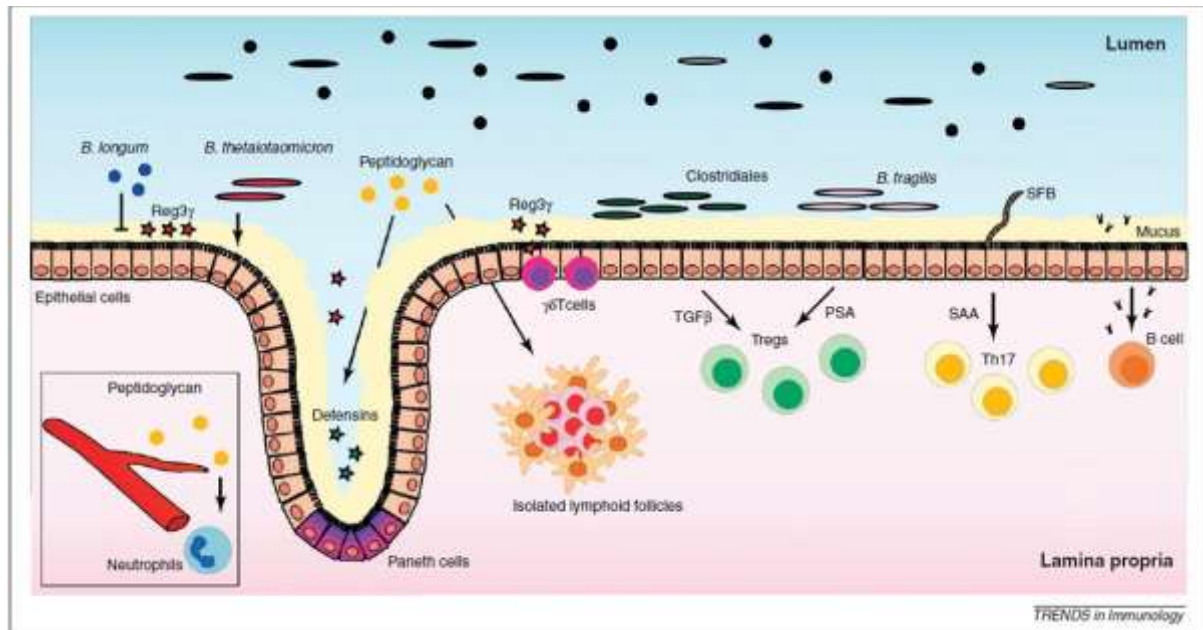
اینفلاموزومها ترکیبات سیتوپلاسمی می‌باشند که در پاسخ به تحریکات باکتریایی در سلولهای ایمنی تولید شده و در پیشبرد التهاب نقش آفرین می‌باشند که از آنجمله تولید فرم فعال IL-1 $\beta$  و IL-18 از فرم پیشسازشان می‌باشد. (۱)

سلولهای ایمنی ذاتی از قبیل NKp46<sup>+</sup> و سلولهای القاء کننده‌ی لنفوئیدهای بافتی بواسطه‌ی تولید IL23 سهمی از دفاع را در سیستم گوارشی بر عهده دارند. سلولها و پانت‌سل‌های روده‌ای مواد ضد میکروبی با نام AMP (از آن جمله Reg3 $\gamma$  و دفنسنین‌ها) در روده ترشح می‌نمایند که توسط خود باکتریها القاء می‌شوند. بدین ترتیب باکتریها محدود به سطح روده خواهند شد. (۱)

T سل‌های روده‌ای همچنین توسط میکروبیوتای روده‌ای تعدادشان کنترل می‌شود. TCR $\gamma\delta$ ، سلولهای T موجود در روده می‌باشند و هجوم میکروب‌ها را محدود می‌نمایند. دیده شده است که میکروبیوتاها در القاء تولید AMP توسط این دسته از سلولها نقش آفرین می‌باشند. (۱)

سلولهای  $CD4^+$  نیز در سیستم گوارشی با انواع  $TH1$  و  $TH2$  و  $TH17$  حضور داشته و توسط میکروبیها القاء می‌شوند. در واقع باکتری‌ها در نگه داشتن نسبت  $TH1$  به  $TH2$  بسیار نقش آفرینند. (۱)

گسترش سلولهای  $TH17$  اساساً به وجود میکروبیها وابسته بوده و با حذف میکروبیها حضور  $TH17$  شدیداً کاهش خواهد یافت. سلولهای  $TH17$  بواسطه تولید  $IL22$  و  $IL17$  در دفاع علیه پاتوژن‌های خارج سلولی نقش آفرینند. چرا که این سایتوکاین‌ها در تغییر کلاس آنتی بادی و همچنین تولید  $Reg3\gamma$  نقش اساسی ایفا می‌نمایند. باکتری‌های روده‌ای بواسطه‌ی تولید  $ATP$  سبب القاء تمایز  $TH17$  می‌شوند. (۱)



شکل ۳- محصولات تولیدی توسط میکروبیها سبب تولید مواد ضد میکروبی  $Reg3\gamma$  توسط سلولهای اپی تلیال، پانت سلها و  $Ty\delta$  می‌گردد. گروهی از باکتریهای روده‌ای همانند بیفیدوباکتریوم مقدار  $Reg3\gamma$  را کاهش و گروهی دیگر از باکتریها همانند تانوتایومیكرون سبب افزایش سطح روده‌ای آن می‌گردند. پپتیدوگلیکان باکتریها سبب القای تولید دفنسین توسط سلولهای پانت می‌گردند. از سویی با در جریان قرار گرفتن پپتیدوگلیکان‌ها نوتروفیل‌ها به فرم فعال جهت کشتن تبدیل می‌شوند. این ماده جهت گسترش  $ILF$ ها ضروری می‌باشند. پلی ساکارید A تولید شده توسط باکتریهای روده‌ای به همراه  $TGF-\beta$  القا شده توسط آنها در تمایز  $Treg$ ها بسیار ضروری می‌باشند. باکتریهای روده‌ای بواسطه‌ی القای تولید سرم آمیلوئید A توسط دندریتیک سلها، در تمایز  $TH17$  نقش آفرین می‌باشند. (۱)

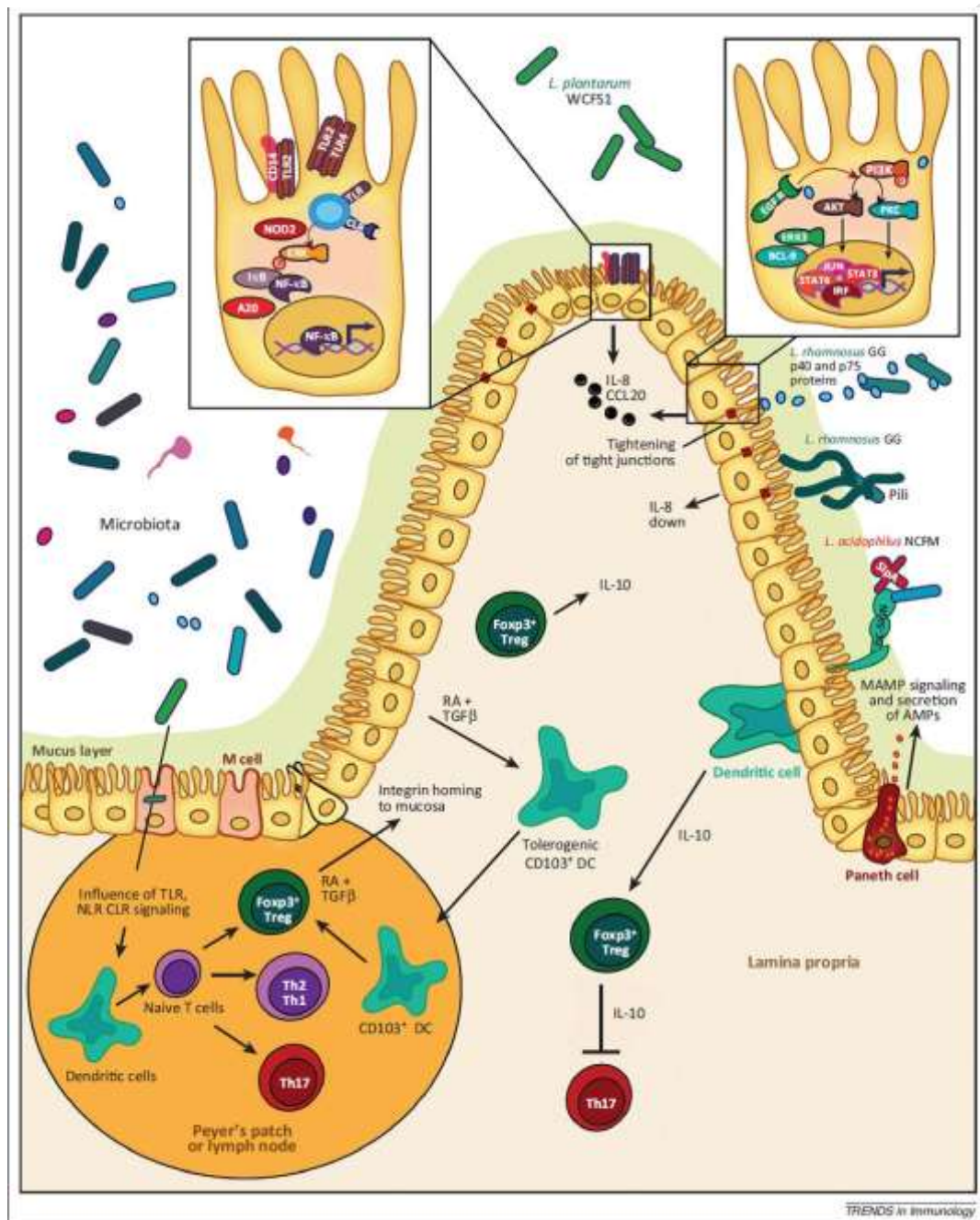
چند گروه از باکتری‌های روده‌ای سبب القاء تمایز  $Treg$ ها را فراهم می‌آورند. این باکتریها با القاء تولید  $TGF-\beta$  سبب افزایش تمایز  $Treg$  خواهند گشت. نکته‌ی قابل توجه اینجاست که برخی از کلونهای  $Treg$  به آنتی‌ژن‌های خاصی از میکروبیها وابسته و اختصاصیت دارند. این نوع سلولها با نوع خاطره‌ای، فعال و حتی نوع مبتدی  $Treg$  در سایر ارگانها از نظر اختصاصیت آنتی‌ژنی متفاوت می‌باشند. از سویی دیگر گفته می‌شود که این  $Treg$ ها در خارج از تیموس (عدم القاء  $FOXP3^+$  تیموسیته‌ها) و در پاسخ به میکروبیها تولید می‌شوند. (۱)

هر چند که در روده مقادیر فراوانی آنتی‌ژن وجود دارند که می‌توانند پاسخ  $IgA$  را بر انگیزند اما برخی مطالعات نشان داده‌اند که پاسخ  $IgA$  کاملاً الیگوکلونال می‌باشد. کاملاً مشخص شده است که تمام باکتری‌های روده به یک اندازه توانایی تولید  $IgA$  را دارا می‌باشند. از سوی دیگر باکتری‌های موجود در روده که به صورت عادی قابل کشت نمی‌باشند توانایی تحریک تولید  $IgM$  و  $IgA$  را دارا نمی‌باشند. (۴)

باکتری‌های روده‌ای بواسطه‌ی تحریک تولید ماکروفاژهای  $CX3CR1$  و تحریک این ماکروفاژها، سبب افزایش تولید سلولهای  $Treg$  خواهد شد. از سوی دیگر تولید  $Treg$  به وجود  $TGF-\beta$ ،  $IL2$  و ویتامین A تولید شده توسط سلولهای دندریتیک در محل روده وابسته می‌باشد. لازم به ذکر است، اگر چه تاکنون به اثبات رسیده است که اثر فلور نرمال روده بر سلولهای T

تنظیمی جهت فعالیت‌های بازدارندگی ایمنی در محل روده مفید می‌باشند، نقش دقیق این باکتری‌ها در فعال نمودن و یا القای اثر بازدارندگی سلولهای T تنظیمی در حاله‌ای از ابهام می‌باشد. (۵)

دیده شده که فلورهای نرمال اثرات خود را از طریق فعال نمودن TLR2 در سلولهای Treg، تولید IL10 به واسطه‌ی القای T CD4+ و نهایتاً تولید TGF- $\beta$  توسط سلولهای محیط القا می‌نمایند. هم چنین اثر متقابل میکروب‌ها (فلاژلین) با گیرنده‌ی TLR5 (این گیرنده بر روی ماکروفاژها و دندریتیک سل‌های متداول موشی بیان نمی‌شوند) در سطح دندریتیک سل‌های موجود در پلاک پیر می‌تواند سبب تولید کموکاینها، پروستاگلاندین‌ها، پپتیدهای ضد میکروبی، IL6 و IL12 گردد. (۵)



شکل ۴- ارتباط بین لاکتوباسیل‌های با اپیتلیوم و سیستم ایمنی. شکل اثرات سه گونه‌ی مختلف از لاکتوباسیلها را در مطالعات انجام شده در *in vivo* و *in vitro* به نمایش می‌گذارد. لیپوتیکوئیک اسید موجود در باکتریها (LPT) به همراه پپتیدوگلیکان (PGN) سبب القای سیگنال از طریق TLR2/CD14 ، ، TLR2/TLR6 و نیز NOD2 شده و از طریق ERK سبب مهار NF- $\kappa$ B خواهند شد. (۶)

ATP تولید شده توسط فلورهای نرمال روده‌ای در تولید  $TGF-\beta$ ، IL6 و IL23 توسط سلول‌های دندریتیک روده‌ای نقش آفرین می‌باشد. دیده شده که این سایتوکاین‌های نیز به نوبه‌ی خود سبب القای فعال شدن TH17 به صورت نسبی خواهند شد. (۵)

## منابع

- 1- Ubeda C, Pamer EG. Antibiotics, microbiota, and immune defense. 2012
- 2- Martin R, Nauta AJ, Ben Amor K, Knippels LMJ, Knol J, Garssen J. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. 2010
- 3- Swiatczak B, Rescigno M. How the interplay between antigen presenting cells and microbiota tunes host immune responses in the gut. 2012.
- 4- Geuking MB, McCoy KD, Macpherson AJ. The function of secretory IgA in the context of the intestinal continuum of adaptive Immune responses in host-microbial mutualism. 2012
- 5- Molloy MJ, Bouladoux N, Belkaid Y. Intestinal microbiota: Shaping local and systemic immune responses. 2011
- 6- Schulz O and Pabst O. Antigen sampling in the small intestine. 2012
- 7- Round JL and Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. 2009