REVIEW ARTICLE

Impact of the Gut Microbiota on Vaccine Responses

Sahar Azari[1],
Seyed Davar Siadat[2,3],
Pooneh Rahimi[4,5],
Sara Ahmadi Badi[6],
MohammadReza Aghasadeghi[7,5],
Golnaz Bahramali[8,5]

[1] PhD Candidate in Microbiology, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
[2] Professor, Department of Mycobacteriology and Pulmonary Research, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran
[3] Microbiology Research Center, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran
[4] Associate Professor, Department of Hepatitis and AIDS, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran
[5] Viral Vaccine Research Center, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran
[6] PhD in Microbiology, Microbiology Research Center, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran
[7] Professor, Department of Hepatitis and AIDS, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran
[8] Assistant Professor, Department of Hepatitis and AIDS, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran

(Received October 31, 2020 ; Accepted January 23, 2021)

Abstract

Non-responsiveness or poor responsiveness to vaccines are challenging issues in vaccine development, and efforts have been made to find out the potential reasons for these conditions. Intestinal microbiome plays a key role in regulating and development of immune system and the composition and diversity of microbiota in different individuals on the one hand, and the imbalance of intestinal microbial population (Dysbiosis) on the other hand, could be considered as the most effective factors on the human immune system's response to vaccines. Herein, we reviewed studies on the relationships between gut microbiome and immune response to vaccines. It is known that higher relative abundance of Actinobacteria and Firmicutes could induce more effective immune response to vaccines. In contrast, higher relative frequencies of Proteobacteria and Bacteroidetes are reported in weak immune response to vaccines. There is a strong interaction between the development of immune system and the composition of microbiota throughout life, therefore, it is important to determine the best times for examinations and using the most accurate methods, including sequencing the entire genome and Next Generation Sequencing (NGS). However, interpretation of the results of these researches depends on study designs, inclusion/exclusion criteria, timing of sampling according to the time of vaccination, and the methods used in each study. These considerations could lead to more reliable results and provide better understanding on the crosstalk between microbiota and immune response to vaccines, which will consequently improve vaccine efficacy.

Keywords: microbiota, vaccine, response, dysbiosis

J Mazandaran Univ Med Sci 2021; 30 (193): 84-102 (Persian).

* **Corresponding Author: Pooneh Rahimi -** Department of Hepatitis and AIDS, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran (E-mail: pooneh5376@yahoo.com) and **Seyed Davar Siadat**- Microbiology Research Center, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran (E-mail: d.siadat@gmail.com)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-02]

مجـلـــه دانـشـــگاه عـلـــوم پـزشـکـــی مـازنـــدران
دوره سی ام شماره 193 بهمن سال 1399 (102-84)

تأثیر میکروبیوتای روده بر پاسخ به واکسن ها

سحر آذری[1]
سید داور سیادت[2,3]
پونه رحیمی[4,5]
سارا احمدی بادی[6]
محمدرضا آقاصادقی[5,7]
گلناز بهرامعلی[5,8]

چکیده

عدم پاسخ‌دهی یا پاسخ‌دهی ضعیف به واکسن‌ها به عنوان چالش برانگیزترین مسئله در تولید واکسن محسوب می‌شود، و چندین مطالعه برای یافتن دلایل بالقوه آن صورت گرفته است. از آن‌جا کـه میکروبیـوم روده نقشـی اساسـی در تنظـیم و توسعه سیستم ایمنی دارد، به‌نظر می‌رسد ترکیب و تنوع میکروبیوتا در افراد مختلف و از سوی دیگر بـرهم خـوردن تعـادل جمعیت میکروبی روده (Dysbiosis)، می‌تواند به عنوان اثرگذارترین فاکتورها بر روی واکنش‌های سیسـتم ایمنـی بـدن در پاسخ به واکسن‌های مختلف درنظر گرفته شود. در این مطالعه مروری، مطالعات مربـوط بـه روابـط بـین میکروبیـوم روده و پاسخ ایمنی به واکسن‌ها بررسی شده است.

تاکنون مشخص شده است که فراوانی نسبی بالاتر فایلوم‌های Actinobacteria و Firmicutes مـی‌توانـد پاسـخ ایمنـی موثرتری را نسبت به واکسن‌ها القاء نماید. درمقابل، فراوانی نسبی بـالاتر Proteobacteria و Bacteroidetes در پاسـخ‌هـای ایمنی ضعیف به واکسن‌ها، گزارش شده است. با توجه به تعامل قوی مابین توسعه سیستم ایمنی بدن و ترکیـب میکروبیوتـا در طول زندگی، تعیین زمان دقیق آزمایش و استفاده از دقیق‌ترین متدها در مطالعات، از جمله تعیین توالی کل ژنوم و تعیین توالی نسل بعد (Next generation sequencing)، از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. بـا ایـن حـال، تفسـیر نتـایج ایـن نـوع مطالعات، به تفاوت‌ها در طراحی مطالعه مانند انتخاب معیارهای ورود وخروج داوطلبان به مطالعه، زمان نمونه‌گیری براساس زمان واکسیناسیون و متدهایی که برای بررسی در هر مطالعه بکار گرفته می‌شوند، بستگی دارد.

این ملاحظات می‌توانند به نتایجی قابل اتکاءتر و درکی بهتر از تقابل بین میکروبیوتا و پاسخ ایمنی به واکسن‌ها منجـر شود، که به نوبه خود به بهبود کارایی واکسن‌ها منتهی خواهد شد.

واژه های کلیدی: میکروبیوتا، واکسن، پاسخ، دیس بیوزیس

مقدمه

از بدو تولـد، بـدن و مجـاری گوارشـی بـا جمعیـت میکروبی پیچیده و پویایی کلونیزه می‌شوند که میکروبیوتا خوانده می‌شوند. اکثریت آن‌ها در مجاری روده کلونیزه می‌شونـد (gut microbiota)، اما میکـروارگانیسـم‌ها در

مولف مسئول: پونه رحیمی - تهران: انستیتوپاستور ایران، بخش هپاتیت و ایدز E-mail: pooneh5376@yahoo.com
سید داور سیادت - تهران: انستیتوپاستور ایران، بخش تحقیقات سل و بیماری های ریوی E-mail: d.siadat@gmail.com
1. دانشجوی دکتری تخصصی میکروب شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران
2. استاد، گروه تحقیقات سل و بیماری های ریوی، انستیتوپاستور ایران، تهران، ایران
3. مرکز تحقیقات میکروب شناسی، انستیتوپاستور ایران، تهران، ایران
4. دانشیار، گروه هپاتیت و ایدز، انستیتوپاستور ایران، تهران، ایران
5. مرکز تحقیقات واکسن های ویروسی، انستیتوپاستور ایران، تهران، ایران
6. مرکز تحقیقات میکروب شناسی، انستیتوپاستور ایران، تهران، ایران
7. استاد، گروه هپاتیت و ایدز، انستیتوپاستور ایران، تهران، ایران
8. استادیار، بخش هپاتیت و ایدز، انستیتوپاستور ایران، تهران، ایران
تاریخ دریافت : 1399/8/10 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : 1399/10/16 تاریخ تصویب : 1399/11/4

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-02]

سایر نواحی بدن انسان نیز حضور دارند از جمله پوست، مجاری هوایی و مجاری ادراری تناسلی. واژه human microbiome نیز عموما به مجموع ژن‌هایی که توسط این میکروارگانیسم‌ها حمل می‌شود اطلاق می‌گردد. در روده انسان، میکروبیوم شامل حدود سه میلیون ژن منحصربفرد است که بیش‌تر آن‌ها مربوط به باکتری‌ها است(1). این باکتری‌ها نقشی کلیدی در عملکردهای مختلف بدن از جمله هضم غذا، سنتز ویتامین‌های ضروری و حفاظت علیه مهاجمان و پاتوژنها دارند(2). این اثرات متقابل و دو سویه هستند، ترکیب میکروبیوتا نیز به شدت تحت تاثیر فاکتورهای مختلف مانند قومیت، موقعیت جغرافیایی و خصوصا شیوه زندگی، خوراک و رژیم غذایی است که سبب تفاوت میکروبیوتای جمعیت‌های مختلف می‌شوند. به عنوان مثال کاهش *Akkermansia muciniphila* با بهم‌ریختگی و اختلالات متابولیکی در چاقی مرتبط دانسته شده است و مشخص شده که دارای پتانسیل فراوانی برای سلامتی از جمله نقش در متابولیسم گلوکز، غلظت چربی خون، و توسعه چربی است. ترکیب میکروبیوتا با BMI و چاقی مرتبط است. اولین گزارش از تفاوت‌های ترکیب میکروبیوتای روده در موارد ایرانی نشان داده است که ارتباط منفی قابل توجهی بین فراوانی *Bifidobacterium* با افزایش BMI وجود دارد و فراوانی آن در افراد لاغر بالاتر است(3). در یک مطالعه بر روی 46 نفر از بانوان چاق غیر دیابتی، هشت هفته اعمال رژیم غذایی کم کالری به علاوه مصرف متفورمین سبب کاهش 4/5 درصدی BMI آنان شد و غلظت انسولین و اسیدهای چرب کوتاه زنجیر مدفوع کاهش یافت. این اثر با افزایش قابل توجه در نسبت فراوانی *Escherichia* به *Shigella* همبستگی داشت(4).

برهم خوردن تعادل میکروبی روده تحت عنوان دیس‌بیوزیس به‌طور وسیعی مورد توجه قرار گرفته است و به نظر می‌رسد می‌تواند بدن را مستعد بیماری کند. اگرچه، در تعریف چالش برانگیز است زیرا تنوع میکروبیوتای بین افراد و تنوع میکروبیوتای درون یک فرد که شناخته شده است، تمایزگذاری بین جامعه میکروبی نرمال و غیرنرمال را دشوار می‌کند(5). به‌عنوان مثال در زمان تولد ایجاد تعادل ایمنی به منظور پذیرش و تحمل تجمع و دسته‌بندی میکروب‌ها در نواحی مخاطی تحت تاثیر فاکتورهای تنظیمی مختلفی قرار دارند، اما مشاهده شده است که بروز سطحی از اختلال در تعادل یا دیس بیوزیس، سبب جایگزینی شدید لنفوسیت‌های Th1 و سطحی از التهاب می‌گردد که می‌تواند مقدمه برخی بیماری‌ها در دوران بزرگسالی باشد(6).

بیش از 70درصد میکروبیوتای انسان در مجرای گوارشی سکونت دارند که شامل 10^{13}-10^{14} باکتری در گرم می‌باشد که با گرادیان افزایشی غلظت، از لومن گاستریک به سمت روده کوچک تا کولون و رکتوم به بیش‌ترین مقدار خود می‌رسند و یک اکوسیستم پویا و چندلایه را می‌سازند(7). ساکنین اولیه روده شامل بی هوازی‌های اختیاری مانند Enterobacter و Enterococci هستند که به دنبال آن ها فراوانی نسبی بی‌هوازی‌های مطلق از جمله *Bifidobacterium*، *Bacteroides* و *Clostridium* افزایش می‌یابد(8،9). این که چه باکتری‌هایی به‌ترتیب در مجاری گوارشی جای می‌گیرند به‌شدت تحت تاثیر مواد غذایی است. مثلا روده کوچک که حاوی اسیدهای آمینه، مونوساکاریدها و دی ساکاریدهاست، Proteobacteria و Lactobacillales فراوان‌ترند. پس از عبور از روده کوچک نیز کربوهیدرات‌ها شامل پلی‌ساکاریدهایی که پروتئوباکتریا قادر به هضم آن‌ها نبوده‌اند بسیارند، که *Bacteroides* و Clostridiales با آنزیم‌هایی که قادر به شکستن این ترکیبات هستند در این نواحی فراوانترند. متابولیت‌های میکروبیوتا محصولات تخمیری کلیدی هستند(استات، پروپیونات، بوتیرات) در حفظ ثبات یک روده سالم نقش اساسی دارند. پروپیونات بیش‌تر حاصل فعالیت Bacteroidetes و بوتیرات بیش‌تر ناشی از Firmicutes است(10). فراوانی جمعیت میکروبی در سطوح موکوسی کمی متفاوت است. جنس‌هایی که در

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-02]

لایه موکوسی فراوان‌ترند *Lactobacillus*، *Enterococcus*، *Akkermansia* و *Clostridium* می‌باشند(11).

ویروبیوتا

بخش ویروسی میکروبیوتا (Virobiota) و محتوای ژنتیکی آن‌ها (Virome)(12) بخش مهمی از جمعیت میکروبی است که با پیشرفت تکنیک‌های جدید و مستقل از کشت به آن‌ها پی‌برده و پرداخته شده است. در بافت‌های سالم انسان مهم‌ترین و فراوان‌ترین جمعیت ویروسی باکتریوفاژها هستند که به صورت پروفاژهای لایزوژنیک و فاژهای لایتیک به صورت غیرپاتوژنی به همراه سایر ویروس‌ها در بسیاری از بخش‌های مهم بدن میزبان مانند پوست، حفره دهانی، روده و مجاری ادراری حضور دارند(13). ویروس‌های روده عمدتا از خانواده‌های Picornaviridae، Reoviridae، Caliciviridae و Astroviridae می‌باشند(14). باکتروفاژها به واسطه ارتباطی که با باکتری‌های میزبان خود دارند و مخازن ژنتیکی و ماهیت تبادل‌کننده محتوای ژنتیکی که دارند، احتمالا در فعالیت‌های ایمنی و بنابراین در پاسخ‌های واکسنی می‌توانند تاثیرگذار باشند. زیرا از طریق حمل فاکتورهای ویرولانس و ژن‌های مقاومت و فرایند انتقال بر مسیرهای متابولیسمی میزبان اثر می‌گذارند. با وجود دستآوردهای گسترده در روش‌های دقیق و حساس آزمایشگاهی به منظور شناسایی باکتریوفاژها به دلیل تنوع بسیار زیاد این دسته از ویروس‌ها، درک تعاملات آن‌ها با سیستم ایمنی میزبان، هنوز نیازمند پیشرفت و نوآوری در روش‌های شناسایی و پژوهش‌های بیش‌تر به منظور مطالعه این ویروس‌هاست.

تعامل میکروبیوتا و سیستم ایمنی

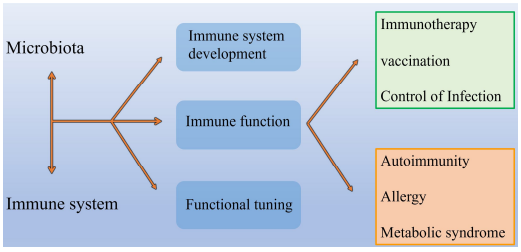
1- میکروبیوتا بر کارایی واکسن ها تاثیر می گذارد

در سال‌های اخیر نشان داده شده است که میکروبیوتا می‌تواند بر پاسخ ایمنی به واکسیناسیون اثر بگذارد(15،16) و تغییراتی که در این جمعیت‌ها اتفاق می‌افتد می‌تواند بر کارایی واکسن‌ها موثر باشد(17). از آن‌جا که از بدو تولد، سیستم ایمنی و جمعیت میکروبی موازی باهم توسعه می‌یابند، هم چنین زمانیست که بیش‌تر واکسن‌ها اعمال می‌گردند، ترکیب میکروبیوتای اولیه می‌تواند در پاسخ ایمنی به واکسن‌ها به‌طور بالقوه نقش مهمی ایفا نماید.

در سال‌های اخیر نقش جمعیت متنوع میکروبی بدن برتکامل سیستم ایمنی در زمان نوزادی، در پاسخ سیستم ایمنی به واکسن‌ها و پاسخ به داروهای مختلف نظیر داروهای شیمی درمانی شناخته شده است(16،37-18). مطالعاتی که جهت بررسی دلایل پاسخ‌های ضعیف ایمنی پس از واکسیناسیون در کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه انجام شده است نشان داده‌اند که فاکتورهای میزبان نظیر ژنتیک، تغذیه و میکروبیوم میزبان و در مرتبه بعد عوامل محیطی و عوامل مربوط به پاتوژن مورد نظر، در این زمینه نقش دارند(15،23،42-37). باکتری‌های کامنسال روده در طیف وسیعی از واکنش‌های حیاتی بدن شامل هضم مولکول‌های غذا و ترمیم بافت‌ها نقش دارند و در جهت بقاء خود با ورود و جایگزینی سایر باکتری‌ها مقابله می‌کنند بدین ترتیب در شکل‌دهی سیستم ایمنی موضعی در روده وهمچنین درپاسخ‌های سیستماتیک ایمنی موثر هستند. بهم‌خوردن تعادل سلول‌های ایمنی و یا بهم‌خوردن تعادل جمعیت میکروبی در ایجاد بیماری‌های مختلفی مانند التهاب روده، دیابت، آسم و انواع سرطان‌ها شناخته شده هستند و از این میان سلول‌های $TCD4^+$ با جمعیت زیادی که در روده‌ها دارند از مهم‌ترین سلول‌های سیستم ایمنی هستند که در برقراری و حفظ هموستاز نقش دارند و به عنوان "هدف" در مطالعه بیماری‌هایی نظیر التهاب روده به‌شمار می‌روند که با قابلیت تبدیل به زیرشاخه‌های سلول T مانند Th1 و Th2 و Th17 که هر یک در ایمنی سلولی و ایمنی هومورال نقش دارند، از تنظیم‌کننده‌های مهم پاسخ‌های ایمنی هستند. اتصال میکروب‌های خاص به دیواره روده و یا آسیب به اپیتلیوم روده آنتی‌ژن‌های میکروبی را در اختیار سلول‌های عرضه‌کننده آنتی ژن (Antigen presenting cell(APC

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-02]

قرار می‌دهد و این امر به فعال شدن پاسخ‌های اختصاصی T-cell می‌انجامد. مطالعات نشان داده است که انواع مختلفی از سلول‌های عرضه کننده آنتی ژن در لامینا پروپریای روده مستقر هستند و به افزایش و کاهش باکتری‌های روده و یا بهم خوردن نسبت آن‌ها پاسخ می‌دهند. سلول‌های لنفوئیدی روده یا Intestinal innate lymphoid cells (ILCs) نیز با نگه‌داری از سد مخاطی در برابر پاتوژن‌ها بخشی از ایمنی ذاتی هستند که فاقد گیرنده‌های اختصاصی آنتی ژن بوده اما گیرنده‌هایی برای سایتوکاین‌هایی دارند که در آسیب‌های بافتی ترشح می‌شوند و بدین‌ترتیب این سلول‌ها ازطریق گیرنده‌های خود تغییرات و آسیب‌ها را شناسایی می‌کنند و عملکرد ایمنی آن‌ها در روده‌ها تحت تاثیر میکروبیوم روده و ترکیب آن قرار دارد(15،23،44-37). در تصویر شماره 1، تکامل سیستم ایمنی با همراهی میکروبیوم و ارتباط دو سویه سیستم ایمنی با باکتری‌های کامنسال نشان داده شده است. میکروبیوم در توسعه، عملکرد و توازن سیستم ایمنی نقش دارد و این امر یک ارتباط دو سویه است که هر اختلالی در یک طرف، به اختلالات مزمن التهابی، خودایمنی، آلرژی و سندروم‌های متابولیک منجر می‌شود. مداخلات انتخابی در میکروبیوم، قابلیت‌های درمانی را در بیماری‌های عفونی، درمان تومورها، بهبود نتایج واکسن‌ها و مقابله با باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک را در اختیار محققین قرار می‌دهد. خلاصه مطالب فوق به‌صورت شماتیک در تصویر شماره 1 قابل مشاهده است.



تصویر شماره 1: نقش اساسی میکروبیوتا در القاء، آموزش و عملکرد سیستم ایمنی پستانداران. تعدیل انتخابی میکروبیوتا پتانسیل درمانی بی‌نظیری برای تقویت ایمنی درمانی، واکسیناسیون و کنترل عفونت ها، فراهم می کند.

2- متابولیت‌های میکروبی بر تکامل و عملکرد اجزای سیستم ایمنی تاثیر می گذارند

اهمیت شناسایی میکروبیوتا درفعال شدن ایمنی ذاتی به خوبی شناخته شده است و در دهه‌های اخیر روش‌های ملکولی براساس بررسی 16s rRNA باکتریایی نقش باکتری‌ها و متابولیت‌های آن‌ها را در پاسخ‌های ایمنی روشن‌تر کرده است. اسیدهای چرب کوتاه زنجیر مثل بوتیرات که محصول نهایی تخمیر فیبرهای غذایی در روده است با مهار آنزیم هیستون داستیلاز در ارتقاء عملکرد جمعیت T-regs روده نقش دارند(37،38،43،46). مثال دیگر لاکتوباسیل هستند که با تبدیل اسید آمینه تریپتوفان (لیگاند رسپتور AHR) به متابولیت indole-3-aldehyde که لیگاندی است برای رسپتور aryl hydrocarbon receptor (AHR) در تنظیم هموستاز روده نقش دارد(21). رسپتورهای AHR توسط گروه 3 سلول‌های لنفوئیدی ذاتی (ILC3) بیان می‌شوند و فعال شدن آن‌ها در اثر اتصال لیگاندی مانند indole-3-aldehyde، به القای بیان IL-22 منجر می‌شود که در ایمنی مخاط روده در برابر میکروب‌ها نقش دارد(43،46). به‌تازگی مشخص شده است که ناتوانی یا ضعف میکروبیوتای روده در تولید لیگاند AHR با بیماری‌های التهابی روده یا Inflammatory bowel disease (IBD) مرتبط است(۴۷،۲۱). لیپوپلی ساکارید باکتری‌ها نیز سیستم ایمنی را از راه القای سیگنالینگ TLR4 و فعال‌کردن سیستم ایمنی ذاتی با القای بیان سایتوکاین‌های التهابی و NF-κB، تحت تاثیر قرار می‌دهند، ولی لیپوپلی ساکارید در گونه‌های مختلف میکروبیوتای روده، این سیگنالینگ را به‌طور متفاوتی تحریک می‌کند و ممکن است اثرات و نتایج متفاوتی در پی‌داشته باشد(21،43،46،47). به‌عنوان مثال پلی‌ساکارید A(PSA) از *باکتروئیدس فراژیلیس* از طریق گیرنده‌های TLR2، به‌طور مستقیم باعث تمایز Treg‌ها

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-02]

می‌شود و به‌طور غیرمستقیم دندرتیک سل‌ها را فعال می‌کند. نتایج پروژه میکروبیوتا ثابت کرده است که این میکروب‌ها هستندکه در شکل‌گیری و تکامل سیستم ایمنی انسان نقش دارند. بنا براین بررسی دقیق و پی‌بردن به عملکرد آن‌ها می‌تواند در ارتقاء و تقویت هدایت شده سیستم ایمنی کاربرد داشته باشد، که تحت عنوان "مهندسی سیستم ایمنی" از طریق "مهندسی میکروبیوم" مورد استقبال محققین قرار گرفته است.

ژنگ و همکاران نشان دادند که باکتری‌های گرم منفی کامنسال روده در شرایط تعادل، پاسخهای IgG سیستمیکی را القا می‌کنند که به حفاظت انسان و موش در برابر عفونتهای ناشی از *E.coli* و *Salmonella enterica* منجر می‌شود(52،33). میکروبیوتا با تاثیر بر عملکرد سد روده‌ای، بر واکنش سیستم ایمنی در برابر واکسن‌ها تاثیر می‌گذارد. به عنوان مثال در موش‌های فاقد میکروب شده یا Germ-free که تحت تاثیر آنتی‌بیوتیک، فاقد TLR5 بودند، تزریق واکسن 3 ظرفیتی آنفلوآنزا به تولید سطوح پایین IgG و پلاسماسل‌ها منجر شد و پس از تلقیح میکروبیوتا در این موش‌ها، پاسخ‌های ایمنی به سطح محافظت‌کننده برگشت. این درحالیست که مواردی نیز از تاثیرات منفی و کاهنده میکروبیوتا در ایجاد پاسخ ایمنی در برابر آنتی‌ژن‌ها و به ویژه در واکسن‌ها مشاهده شده است. دلیل این امر مشابهت آنتی ژن‌های واکسن به آنتی‌ژن‌های باکتری‌های کامنسال است(32،33،52،42-55،48). مثال این تاثیر کاهنده در تحقیقات واکسن HIV که دارای اپی‌توپ‌های منشاء گرفته از پوشش ویروس بودند، اثبات شده که در آن تشابه آنتی‌ژن‌های پوشش ویروس با آنتی ژن‌های باکتری‌های کامنسال مانع از تحریک مناسب سیستم ایمنی و تولید آنتی‌بادی‌های موثر در برابر ویروس می‌شود(۵۳،۵۴). از سوی دیگر بررسی‌ها نشان داد که جمعیت برخی باکتری‌های کامنسال روده مانند *Bifidobacterium* با القای تولید sIgA در بزاق و مخاط، در القای پاسخ ایمنی کارآمد در برابر واکسن‌های خوراکی نقش دارند(57-55). همچنین میزان فراوانی *Bacteroides fragilis* با تولید سایتوکاین‌های التهابی که دراثر تحریک سیستم ایمنی به‌وسیله لیپوپلی ساکاریدهای باکتری‌ها تولید می‌شوند، نظیر CCL-4 و IL-6 رابطه معکوس دارد(56). هرچند مکانیسم دقیق این تاثیرات شناخته شده نیست اما نظرات مختلفی در این رابطه مطرح شده که از پراستنادترین آن‌ها می‌توان به 2 فرضیه زیر اشاره کرد: در نظریه نخست تاثیر میکروبیوتا از طریق متابولیت‌های مترشحه از باکتری‌ها در گردش خون و تحریک سلول‌های سیستم ایمنی رخ می‌دهد و در نظریه دوم مهاجرت لنفوسیت‌های روده (لامینا پروپریا) که توسط این متابولیت ها فعال شده اند، اثرات را اعمال می‌کنند(32،33،41،49،50). از آن‌جا که تنوع جمعیت باکتریایی و همچنین نسبت خانواده‌های میکروبی منجر به برهمکنش این خانواده‌ها با یکدیگر می‌شوند و پیامد آن را نیز به‌شدت تحت تاثیر قرار می‌دهند، سنجش کمی میکروبیوم از اهمیت خاصی برخوردار است تا به تفسیر نتایج آن کمک کند(32-25). به‌طورکلی ترکیب میکروبیوم روده با سایتوکاین‌های التهابی درارتباط است.

نتایج مطالعات انجام شده بر روی رابطه الگوهای مختلف میکروبیوتا و پاسخ‌های سیستم ایمنی

1- تاثیر الگوی میکروبیوتا برچرخه انتقال علائم (سیگنالینگ) پاسخ به واکسن‌ها

در پاسخ به واکسن، مطالعات نشان می‌دهند که انسان‌هایی با جامعه باکتریایی متنوع‌تر و پیچیده‌تر، به واکسن‌ها بهتر پاسخ می‌دهند. تحقیقات Fadrosh و همکاران در سال 2013 نشان داد که حضور راسته Clostridiales و خانواده‌های Lachnospiraceae و Ruminococcaceae، سبب پاسخ بهتر به واکسن‌ها بوده‌اند. مکانیسم این بهبود پاسخ، از راه ایجاد پاسخ‌های ایمنی مولتی‌فازیک توسط میکروبیوتا معرفی شده است. همچنین میکروبیوم به عنوان بهترین یاور (ادجوانت) طبیعی در آموزش و ارتقاء سیستم ایمنی شناخته شده است(16،38،24،23-31). بررسی مطالعات مرتبط نشان

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-02]

داده‌انـد کـه حضـور بـالاتر فـایلوم Actinobacteria در واکسن‌های خـوراکی و تزریقـی و جمعیـت Firmicutes در واکسن‌های خوراکی، با پاسخ‌های ایمنی هومـورال و سلولی بالاتری همـراه بـوده اسـت. درحـالی کـه وجـود جمعیـــت بـــیش‌تـــری از فیلـــوم Proteobacteria در واکسـن‌هـای خـوراکی و تزریقـی و Bacteroidetes در واکسن‌های خوراکی با پاسخ ایمنی ضعیف‌تـری همـراه بـوده اسـت(15). مطالعـه‌ای در بـنگلادش در 2014، بـا بررسـی تـاثیر میکروبیـوم روده در پاسـخ بـه واکسـن در نوزادانی کـه در برابـر پولیـو، تتـانوس، BCG و هپاتیـت بـی‌واکسـینه شـده بودنـد نشـان داد کـه فراوانـی نسـبی فایلوم Actinobacteria جنس‌های *Bifidobacterium* و *Corynebacterium* بـا پاسـخ بهتـر T-cell بـه واکسـن تتانوس و راسته Actinomycetales با پاسـخ‌هـای هومـورال در ارتبـاط هسـتند و همچنـین در ارتبـاط بـه پاسـخ بـه واکسن هپاتیت بی در نوزادان، *Rothia* به‌طـور مشـخص و معنـی‌داری از نظـر آمـاری بـا سـطح بـالاتری از پاسـخ ایمنـی هومـورال از کـلاس IgG در برابـر ایـن واکسـن همـــراه بـــود، در عـــین حـــال Pseudomonadales و Enterobacteriaceae با کـاهش پاسـخ بـه ایـن واکسـن همراه بود(23). اثر مهاری انتروباکتریاسه‌ها بر سلول‌هـای $TCD4^+$ شناخته شـده اسـت و از آن‌جـا کـه پاسـخ‌هـای سیستم ایمنی هومورال پس از تزریق واکسن هپاتیت بـی از اهمیـت خاصـی برخـوردار اسـت و ایـن سـلول‌هـا در القای پاسخ ایمنی هومورال نقش دارند، لذا مهار فعالیـت آن‌ها توسط انتروباکتریاسه‌ها، تـاثیر منفـی ایـن دسـته از باکتری‌ها را بـر پاسـخ بـه واکسـن هپاتیـت بـی توضـیح می‌دهد(23). به‌علاوه، به‌طور کلی فایلوم پروتئوباکتریـا و خانواده انتروباکتریاسه دارای اثرات منفی بر پاسـخ‌هـای ایمنی هستند و عموما فراوانی بالاتر آن‌ها بـا پاسـخ‌هـای ایمنی کم‌تر IgG و T-cell ها نسبت به واکسن‌هـا همـراه است(16،23،24،33،34). از سوی دیگر در بررسـی برخـی سویه‌های *E.coli*، محققان توانسته‌اند نقش ایـن بـاکتری را در بهبود و ترمیم پاسخ‌های ایمنی و تولید آنتی‌بـادی، نشان دهند. این اثرگذاری بر عملکرد ایمنی احتمـالا بـه واسطه تـاژک آن‌هـا و از راه القـای سـیگنالینگ TLR5 صورت گرفته است، که این خود بر ماکروفاژها اثر گذاشته و همچنین سبب تمایز پلاسماسل‌ها و ارتقـاء پاسـخ‌هـای Th1 می‌گـردد(43). تنـوع میکروبیوتـا در یـک فـرد، بـه ظاهر تحت تاثیر عوامل متعددی نظیـر تغییـر در عـادات غذایی به‌نظر می‌رسـد، امـا تحقیقـات پـروژه میکروبیـوم نشان داده است که یک سوم جمعیت باکتری‌هـای دسـتگاه گوارش دریک فرد همواره ثابت است،که این موضوع اساس مطالعات میکروبیوتـا و مقایسـه تنـوع و نسـبت جمعیتـی باکتریایی در این مطالعات اسـت (24،26،29،32،41،56،58،59). مطالعات مختلفی شواهدی مبنی بر اثرگذاری میکروبیوتا بر پاسخ ایمنی به واکسن‌ها ارائه کرده‌اند که بـه آن‌هـا و نتایج حاصله اشاره خواهد شد.

2- تاثیر الگوی میکروبیوتا بر پاسخ به واکسن‌هـای خوراکی و تزریقی

در بررسی واکسن‌های عضـلانی، 20 نـوزاد در فرانسـه با واکسـن پـنج گانـه diphtheria- tetanus- acellular pertussis-inactivated poliomyelitis-Haemophilus influenzae type b واکسینه شدند وسطح IgA اختصاصـی پولیو در مدفوع آن‌ها بررسی شـد. در زمـان سـومین دوز واکسن مصادف با چهارماهگی، در مدفوع نوزادانی کـه سطح بالاتری از IgA را در نمونـه‌هـای مـدفوع داشـتند، مقادیر قابل توجهی از *بیفیدوباکتریوم لانگوم* و زیرگونه *اینفنتیس* یافت شد(62). Levine و همکاران میکروبیوتـا را در کودکـان کشـورهای کـم درآمـد و پردرآمـد مقایسه کردند و به این منظور از واکسن زنده *کلرا* سـویه CVD 103-HgR اسـتفاده شـد. ایـن مطالعـه نشـان داد کـه رشـد بـیش از انـدازه بـاکتری‌هـای روده کوچـک (small bowel bacterial overgrowth)SBBO می‌تواند پاسخ ایمنی به واکسیناسیون با واکسـن Cholera CVD 103-HgR را کُـند نمایـد(63). مطالعـه دیگـری در سـال 2013 مشخص کرد که تنوع بالای میکروبیوتا در میمون

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-02]

macaque محافظت بهتری را بـه دنبـال اِعمـال واکسـن خـوراکی زنـده ضـعیف شـده شـیگلا *دیسـانتری* باعـث می‌گردد. جامعه مورد بررسی این محققین در این مطالعه NHP (*Cynomolgus macaques*) بود(62).

از معدود مطالعاتی که در این زمینه بـر روی بـالغین انجام شده است، مطالعه ایسـت در سـال 2013 در حیطـه پاسخ به واکسن خوراکی *سالمونلا تایفی* Ty21a که بـر روی داوطلبین بالغ صورت گرفت. این واکسن بـه صـورت زنده ضعیف شده و به‌صورت خوراکی اعمال می‌گـردد. این محققان دریافتند که تفاوت‌های ترکیب میکروبی یا ثبات موقتی آن که در بین افراد مشاهده می‌شـود، سـبب بروز پاسخ‌های سلولی مولتی فازیک گردید. آنـان دریافتنـد که افرادی که پاسخ‌های سلولی مـولتی فازیـک داشـتند دارای تفاوت یا ثبات موقتی در ترکیب میکروبی بودند، اما در افرادی که قادر بودند پاسخ هومورال مثبتی بـه واکسـن بدهند، این تفاوت مشاهده نشد. در این مطالعـه کـه بـر روی 17 فرد بالغ در US انجام گرفت. پاسخ ایمنی به واکسـن خوراکی *سالمونلا تایفی* از یک هفته قبل از واکسیناسـیون، تا 2 ماه پس از آن، بررسی شد. اندازه‌گیری‌ها در دومـاه اعمال واکسن صورت گرفتند و شامل اندازه‌گیری سطح ایمنوگلوبولین‌های IgA و IgG اختصاصی تیفوئیـد در سـرم بودند. این بررسی نشان داد که بروز پاسخ‌های ایمنـی بـا واسطه سلولی مولتی فازیک با جمعیـت‌هـای باکتریـایی پیچیـده‌تـر و متنـوع‌تـر در افـراد (اکثـرا شـامل راسـته کلستریدیالس و غالبا خانواده‌هـای Lachnospiraceae و Ruminococcaceae) همراه بوده است، کـه ایـن امـر بـا پاسخ های بهتر افراد به واکسن خوراکی *سالمونلا تـایفی* همبستگی داشت. با این وجود، این مطالعه هـیچ تفـاوت معنـاداری در تنـوع کلـی در بـین ریسـپاندرها و نـان-ریسپاندرها گزارش نکرده است(65).

مطالعـه بـر روی مـوش‌هـا نشـان داد کـه بیـان اولیـه یـا زودهنگـام TLR5 بـا میـزان پاسـخ آنتـی‌بـادی دارای همبسـتگی اسـت. طبـق مشـاهدات محققـان مشخص شد که پاسخ‌هـای آنتـی‌بـادی بـه واکسـن‌هـای OPV و TIV (Inactivated influenza vaccine) در مو ش‌های مکروب زدایی شـده (Oral Polio virus) یـا (Germ free (GF و یـا مـوش‌هـایی کـه در معـرض آنتی‌بیوتیک بودند، مختل و ضعیف بـود. جالـب تـر آن که این محققان دریافتند که می تـوان پاسـخ مناسـب بـه این واکسن‌ها را توسـط تجـویز خـوراکی سـویه فـلاژل داری از *E. coli* بازیابی نمود(43).

مطالعـــه‌ای در ســـال 2014 بـــر روی ارتبـــاط میکروبیوتـا بـا پاسـخ بـه واکسـن‌هـای OPV و BCG و TT (tetanus toxoid) و HBV (Hepatitis B virus) توسط Huda و همکاران صورت پذیرفت. این محققـان از نوزادان بنگلادشـی بـه عنـوان جامعـه میزبـان اسـتفاده نمودنـد. در ایـن مطالعـه فراوانـی نسـبی بـالای فـایلوم Actinobacteria و بـه‌خصوص *Bifidobacterium* توانست پاسخ را به‌طور قابل توجهی نسبت بـه واکسـن‌هـای هـم خوراکی و هم تزریقی در نـوزادان ارتقـاء بخشـد. آنـان دریافتند که پاسخ‌گویی بـه واکسـن مـی‌توانـد بـا القـای Bifidobacteria در روده ارتقاء یابـد. بـه عـلاوه، بهبـود پاسخگویی به واکسن در صورتی که بتوان برهم خوردن تعادل یـا همـان dysbiosis را نیـز در دوران نـوزادی بـه حـداقل رسـانید قابـل مشـاهده خواهـد بـود. در حیطـه واکسـن‌هـای خـوراکی 48 نـوزاد بنگلادشـی آزمـایش شدند و یافتـه‌هـا بـه ایـن صـورت بـود کـه در پاسـخ بـه واکسـن خـوراکی پولیـو، نـوزادانی کـه پاسـخ T-cell اختصاصی پولیو ویـروس و همچنـین سـطح بـالاتری از IgG سرمی اختصاصی در یک زمـان معـین (یـک هفتـه بعد از دوز چهارم واکسن) بـروز دادنـد، دارای فراوانـی نسـبی بـالاتری از خـانواده‌هـای Coribacteriaceae و Bifidobacteriaceae، گونـــه *B.longum* (زیرگونـــه *infantis* و *longum*) از فایلوم Actinobacteria بودند. این درحالیسـت کـه نـوزادانی کـه پاسـخ T-cell و سـطح IgG سرمی اختصاصی پولیو را در سطح ضعیفی بـروز دادنـد، دارای فراوانی نسبی بـالاتری از راسـته Pseudomonadales بودنـد و ایـن ارتبـاط منفـی گـزارش شـد. در ادامـه

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-02]

ایـن بررسـی محققـان بـه مطالعـه واکسـن تزریقـی tetanus-hepatitis B و پاسـخ‌هـای T-cell اختصاصـی تتانوس و هپاتیتB در سن 15 هفتگی نوزادان پرداخته و نشـان دادنـد کـه نـوزادان دارای پاسـخ بـالاتر T-cell اختصاصی تتانوس با فراوانـی نسـبی بـالاتری در جـنس *Bifidobacterium* و جنس *Corynebacterium* مصـادف است، حال آن که از فـایلوم مربوطـه (Actinobacteria) تنها راسته Actinomycetales با پاسخ همـورال بـالاتر و سطح بالاتر IgG اختصاصی تتانوس ارتباط مثبت داشت و این ارتباط مثبت در پاسخ هومورال، مربـوط بـه جـنس *بیفیدوباکتریوم* نبود. در پاسخ سـلولی بـه واکسـن هپاتیـتB ارتبـاطی بـا ترکیـب میکروبیـوم روده یافـت نشـد. لکـن فراوانی نسبی بالاتر جنس *Rothia* بـا سـطح بـالاتر IgG سرمی اختصاصی هپاتیتB مصادف بود. هم‌چنین علاوه بر تنوع باکتریایی بالاتر در ترکیب میکروبیـوم، فراوانـی نسبی بالاتر در راسته Enterobacteriales نیـز بـا پاسـخ‌هـای T-cell اختصاصـی پـایین‌تـر بـه تتـانوس نیـز همبسـتگی داشت. همین طـور درمـورد راسـته Pseudomonadales فراوانی نسـبی بـالاتر، بـا پاسـخ‌هـای ضـعیف‌تـر T-cell اختصاصی تتانوس و هپاتیت B مصادف بـود. در همـین مطالعه Huda و همکاران ارتبـاط بـین پاسـخ بـه واکسـن BCG را نیز با ترکیب میکروبیـوم روده بررسـی کردنـد. نوزادان با واکسن فـوق واکسـینه شـده و در 15 هفتگـی ارتباط میکروبیوم روده با پاسخ بـه ایـن واکسـن بررسـی شد. در این مطالعه مشخص شد که پاسخ ایمنـی سـلولی بالاتر به آنتـی ژن PPD(Purified protein derivative) با فروانی بالاتر *B. longum* زیرگونه *infantis* از فـایلوم Actinobacteria و همچنین پاسخ‌های تسـت پوسـتی PPD با فراوانی بالاتر جنس *Rothia* از راسـته Actinomycetales ارتباط مثبت دارد. جالب آن‌که هم‌چنان، فراوانی نسـبی بـالاتر راسـته Pseudomonadales بـا پاسـخ T-cell اختصاصی پایین‌تر به PPD و همچنین فراوانی نسبی بالاتر راسته Enterobacteriales با پاسخ‌های پایین‌تر بـا تسـت پوستی PPD مرتبط بود(23).

در مطالعه‌ای بـر روی میکروبیـوم روده نـوزادان در غنـا در سـال 2016 توسـط Harris و همکـاران صـورت پذیرفت، 39 نوزاد درپاسخ به‌واکسن خوراکی *روتـاویروس* پاسخ‌دهنده و 39 نوزاد پاسـخ نـداده، از نظـر میکروبیـوم روده در نمونه مدفوع مقایسه شـدند. پاسـخ دادن بـه ایـن واکسن بـه معنـای تیتـر بـالاتر از IU/ml 20 اسـت. ایـن بررسی نشان داد که پاسخ‌دهنده‌ها فراوانی نسبی پـایین‌تـری در فـایلوم Bacteroidetes و فراوانـی نسـبی بـالاتری در *Streptococcus gallolyticus* داشـته و نسـبت Enterobacteria به *Bacteroides* بـالاتری را نیـز نشـان دادند. ولی در ایـن مطالعـه تفـاوتی در تنـوع میکروبیـوم روده‌ای کلی بین پاسخ داده‌هـا و پاسـخ نـداده‌هـا یافـت نشد(62). Harris و همکاران در سال 2017 نیـز اقـدام بـه بررسی ارتبـاط ترکیـب میکروبیـوم، بـا پاسـخ‌گـویی بـه واکسن RV (روتاویروس) نمودند. واکسن روتـاویروس (RVV) واکسن خوراکی است که به فرم زنـده ضـعیف شده اعمال می‌گردد. این مطالعه بـر روی نـوزادان سـالم در کشور غنا انجام گرفـت و نشـان داده شـد کـه مـابین ترکیـب میکروبیـوم روده بـا ایمنـی‌زایـی واکسـن RV خوراکی، همبستگی وجود دارد. آن‌ها نتیجه گرفتند که احتمالاً این امر می‌تواند توجیه‌کننده پاسـخ‌هـای ایمنـی تقلیـل یافتـه در کشـورهای در حـال توسـعه باشـد(65). مطالعه دیگری که به بررسی ارتباط میکروبیوم بـا پاسـخ به واکسن روتـاویروس پرداخـت در سـال 2018 توسـط Parker و همکاران انجام شد. این گروه نـوزادان هنـدی را به عنوان جامعه میزبان انتخاب و پاسخ به واکسن زنده ضعیف شده روتاویروس را که به‌صورت خوراکی اعمال می‌گردد، در آن‌ها بررسی کردند. بـا ایـن حـال،در ایـن مطالعه هـیچ تفـاوت قابـل تـوجهی در مجمـوع جمعیـت میکروبی در جمعیت افراد ریسپاندر و نان-ریسپاندر نسبت به واکسن RV یافت نشـد. بـه عـلاوه، ایـن بررسـی اثـر مهاری نسـبتا کمـی را کـه بواسـطه اسـتفاده از OPV بـر روی کارایی اولین دوز از واکسن RV مشاهده شده بود را نیز گزارش کرده است(68).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-02]

بررسی اثر میکروبیوم بر کارایی واکسن زنـده ضـعیف شده روتاویروس (RVV) یک بار دیگـر در سـال 2018 توسط Harris و همکاران بررسی شد. این مطالعه که بـر روی نوزادان پاکستانی صورت گرفت، سطح بالای فراوانی نسبی باکتری‌های متعلق به *کلستریدیوم*هـای cluster XI و پروتئوباکتریاهایی که مربوط به E.coli و Serratia باشـند، با پاسخ به واکسن روتاویروس مرتبط دیده شد(69).

واکسن‌های Meningococcal (سروگروپ‌های B و C)، واکسـن کونژوگـه 13 ظرفیتـی pneumococcal و واکسن 6 گانه ترکیبی (بر ضـد HBV، دیفتـری، کـزاز، پرتوسـیس، هموفیلـوس آنفـولانزا تیـپ b، ویـروس پولیومیلیت) و همچنـین BCG بـر روی نـوزادان مـوش اعمال شدند. این مطالعه نشان داد که اختلال در پاسخ‌هـای آنتی‌بادی به واکسیناسیون، ناشی از اثرات منفی و ایجـاد دیس بیوزیس حاصـل از اِعمـال آنتـی‌بیوتیـک‌هـا بـوده است(55،57،60).

بحث

میکروبیوتای روده با فاکتورهـای مختلفـی از قبیـل موقعیت جغرافیـایی، قومیـت، سـن، فاکتورهـای محیطـی و ژنتیکی و خصوصا رژیم غـذایی و شـیوه زنـدگی دارای همبستگی است. به عنوان مثال نشان داده شده اسـت کـه مطابق با نتایج مطالعات دیگر در این زمینـه، BMI بـالاتر در افراد بـا فروانـی بـالاتر F.prausnitzii و بـالاتر بـودن نسبت فایلوم فیرمی کـوت بـه باکتروئیـدت (F/B ratio) و همچنـین بـا فروانـی پـایین‌تـر *A.muciniphila* و *Bifidobacterium* ارتباط دارد(3) و رژیـم غـذایی کـم کالری و مصرف متفورمین سبب کـاهش BMI و افـزایش قابل توجهی در نسبت فراوانـی *Escherichia/Shigella* و کـاهش غلظـت انسـولین و همچنـین کـاهش اسـیدهای چرب کوتاه زنجیر در مدفوع مـی‌شـود(4). تعـداد مطالعـاتی که بر تاثیرگذاری میکروبیوتا بر روی ایمنی تمرکز دارنـد روز به روز در حال افـزایش‌انـد. بـا ایـن حـال، در میـان مطالعـاتی کـه شـرایط آزمـایش و کرایتریـای ورودی مطالعه را بخوبی رعایت نموده‌اند، چنـد مطالعـه نتـایجی بارزتر ارائه نموده‌اند. متدهای مختلفی برای بررسـی‌هـایی از این دست و تعیین میکروبیوم روده استفاده شـده انـد; از جمله کشـت باکتریـایی(62) و یـا Multiplex PCR بـرای بیفیدوباکتریا(23،60) و تکنیک‌های پیشرفته‌تری مانند 16s rRNA gene sequencing Roche454 (63) و Human Intestinal Tract Chip (microarray) (62) و یا Illumnia MiSeq (60). بررسی پاسخ گویی افراد به واکسـن هـای خوراکی و تزریقی(23) و یـا هـر دو (63،64)، و از سـوی دیگر بررسی پاسخ‌های هومورال و سلولی در سرم(23،63) و یا پاسخ سـرمی(64) یـا مـدفوعی(60) همـورال، در بـالا آورده شدند. مطالعاتی که در این مقاله مـروری بررسـی شده‌اند نشان داده اند کـه میکروبیـوم روده بـر پاسـخ بـه واکسن‌ها در انسان تاثیر دارند. همچنین بررسی حیوانات مدل نیز این امر را تایید کرده‌اند.

در حیطـه مدولاسـیون ایمنـی، نقـش میکروبیوتـا در ایمیونومدولاسـیون سـلول‌هـای روده مشـخص شـده اسـت. بـه عنـوان مثـال نقـش *باکتروئیـدس فـراژیلیس* و وزیکول‌های غشای خـارجی(OMVs) صـادره از آن در تعـاملات میکروبیوتـای روده میزبـان خصوصـا در ایمیونومدولاسیون رده سلولی Caco2 به اثبات رسـیده (69) و یا اثرات کلیدی *آکرمانسیا موسـینیفیلا* و اجـزایش(EVs) در کاهش التهابـات روده ای مشـخص شـده‌انـد(70). در مطالعاتی که بر روی مدل سد اپیتلیالی روده (رده سلولی Caco2) انجـام شـده اسـت، ایـن رده سـلولی بـا *فکـالی باکتریوم پراسنیتزی* و وزیکول‌های خارج سلولی (EVs) آن مجاور شده و افـزایش قابـل تـوجهی در سـطح بیـان TNF-α، IL-4، IL-8 و IL-10، و کاهش قابـل تـوجهی درسطح بیان IL-1،IL-2، IL-6، IL-12، IL-17 و IFN-γ درمقایسـه بـا گـروه کنتـرل (P<0/05) مشـاهده شـد و وزیکول های خارج سلولی کارایی بـالاتری در کـاهش سایتوکاین‌های التهابی و در افزایش سایتوکاین‌های ضد التهابی نشان دادند(71). این مسئله سبب شده است کـه از *فکالی باکتریوم پراسنیتزی* با ویژگـی‌هـای ضـد التهـابی

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-02]

تایید شده و توانایی تولید بوتیرات و بسیاری دیگر از اسیدهای چرب کوتاه زنجیر، و با مشاهده کاهش فراوانی این باکتری‌ها در مبتلایان به بیماری های مختلف، تحت عنوان پروبیوتیک‌های نسل بعد یا Next generation probiotics (NGPs) یاد شود که وزیکول های خارج سلولی مشتق از آن قادرند بیان ژن‌های مرتبط با اتصالات محکم (tight junction)ها را در سطح mRNA تغییر دهند و اثرات قابل توجهی بر نفوذپذیری روده و بالطبع بر مدولاسیون سیستم ایمنی بگذارند(72).

از سوی دیگر، نقش‌های TLRها در پاسخ‌های واکسنی تا حدودی شناخته شده هستند. به‌نظر می‌رسد تماس بیش‌تر با میکروب‌ها در کودکی (نواحی جغرافیایی توسعه نیافته)، با بیان بیش‌تری از TLR5 در خون ارتباط دارد(73). اما در مورد TLR4 داده‌ها متناقض بود و نشان داده شد این مواجهه بیش‌تر با میکروب‌ها و عدم رعایت موازین بهداشتی، با تولید سایتوکاین‌های کم‌تر در واکنش به تحریک TLR4 در نوزادان آفریقایی، نسبت به نوزادان اروپایی مصادف بوده است(74). که احتمال دارد همین امر پاسخ به واکسن‌ها را متاثر کند. با این که واکسن آنفولانزا خود TLRs را فعال نمی‌کند، ولی به نظر می‌رسد که این تحریک توسط میکروبیوتای روده و اجزاء یا متابولیت‌هایشان، می‌تواند روشی از مداخله میکروبیوتای روده در ایمنی‌زایی بیش‌تر واکسن آنفولانزا باشد. در موش‌ها دیده شده است که برای تولید آنتی‌بادی پس از اعمال واکسن آنفولانزا، لازم است تا فلاژلین مربوط به میکروبیوتا با واسطه TLR5 شناسایی گردد. این امر به این صورت شفاف‌سازی شد که پاسخ به این واکسن را هم‌زمان بر روی موش‌های germ-free یا موش‌هایی که در آن‌ها نقص TLR5 القاء شده بود و یا موش‌هایی که بر آن‌ها آنتی‌بیوتیک اعمال گردیده بود نیز انجام گرفت و مشاهده شد که این موش‌ها دچار اختلال در پاسخ به واکسن آنفولانزا بودند. جالب آن‌که، این موش‌ها توانایی پاسخ مناسب به این واکسن را پس از مجاور شدن با میکروبیوتای فلاژل‌دار باز یافتند و آنتی‌بادی‌های مربوطه را تولید نمودند. این امر در حالی بود که اعمال آنتی‌بیوتیک، پاسخ آنتی‌بادی را نسبت به دیگر واکسن‌های آزمایش شده (Yellow fever, tetanus-diphtheria-pertusis) تحت تاثیر قرار نداد(43). در حالی که در انسان نیز بیان TLR5 در خون، با پاسخ همورال به واکسن آنفولانزا، در سال‌ها پیش مرتبط شناخته شده بود(33).

مورامیل دی پیتید که متابولیت تولیدی میکروبیوتا است قادر است در موش PRR متفاوتی به نام Nod2 را تحریک کند که مشخص شده است این امر بر روی پاسخ به واکسن مخاطی Cholera موثر می‌باشد(75). در میمون Macaque به‌عنوان یک حیوان مدل، نیز میکروبیوم روده ی متنوع‌تر با ایمنی ارتقاء یافته‌ای نسبت به واکسن *شیگلا دیسانتری* و مقاومت بالاتر نسب به عفونت با این باکتری مرتبط دیده شد(62).

در برخی مطالعات، بررسی واکنش ایمنی نسبت به چند آنتی‌ژن مورد بررسی قرار گرفت(23). مطالعاتی در سال‌های 2004 و 2014 انجام شد و هر دو بر روی نوزادان انجام گرفت. در مطالعه اول واکسن diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliomyelitis-Haemophilus influenzae type b مورد استفاده واقع شد و با تکنیک Culture Multiplex PCR for Bifidobacteria مشخص گردید که نوزادان در 16 هفتگی دارای سطح قابل توجهی از *بیفیدوباکتریوم لانگوم*، زیرگونه *بیفیدوباکتریوم اینفنتیس* بوده و همچنین در مدفوع خود دارای سطح بالاتری از IgA اختصاصی پولیو (P<0/002) بودند(60). مطالعه‌ای دیگر، از واکسن خوراکی پولیو و واکسن عضلانی tetanus-hepatitis B و تست پوستی واکسن BCG استفاده کرد. بررسی‌های این مطالعه با تکنیک 16s rRNA gene sequencing, V4 Illumnia MiSeq، PCR و T-RFLP اختصاصی *بیفیدوباکتریوم* و با سه دوره نمونه‌گیری از مدفوع، صورت پذیرفت و نشان داده شد که فراوانی نسبی بالاتر

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-02]

فایلوم Actinobacteria گونه *B. longum* با سطح بالاتر پاسخ‌های T-cell اختصاصی تتانوس و پولیو و BCG، و با سطح بـالاتر IgG اختصاصـی پولیـو و هپاتیـت بـی در سرم نیز، همبستگی دارد(P<0/05)(23). اگرچه ایـن دو مطالعه اطلاعات مفیدی از اثرگذاری میکروبیوتای روده بر پاسخ ایمنی به واکسن‌هـا بـه دسـت دادنـد و همچنـین چند نوع از اعمال واکسن‌ها (خوراکی، تزریقـی، تسـت پوستی) را پوشش دادند، امـا تفسـیرها در بررسـی نتـایج آن‌ها بایستی بسیار با دقت و احتیـاط صـورت پـذیرد. از آن‌جـا کـه مکانیسـم‌هـای اثرگـذاری میکروبیوتـا بـر ایمونولوژی پاسخ‌های ایمنی بـه واکسـن‌هـا و بـالعکس، هنوز در هاله‌ای از ابهام است و شفاف و مشخص نیست، این احتمـال بایـد در نظـر گرفتـه شـود کـه امکـان دارد تحریکات همزمان یا نزدیک بهـم توسـط آنتـی‌ژن‌هـای مختلف، با سبک‌های تحریکی متفاوت، بر نحـوه و شـدت پاسخ‌های ایمنی، و یا مسیرهای فعال شدن آن اثر گذاشـته و یا سبب همپوشانی گردد. نحوه اعمال آنتی ژن بـر بـدن، خود در تحریکات سیستم ایمنی موثر است. حال همـراه شدن ورود چند آنتی ژن از مسـیرهای مختلـف، ممکـن است عملکرد یکدیگر را تشدید و یا تضـعیف و یـا تعـدیل کنند. این پیچیدگی، زمانی که بخواهیم اثر میکروبیوتای مقیم را نیز در آن دخیل بدانیم، بیش‌تر می‌شود و نیازمند تامل بیش‌تری است.

از یـک سـو مـی‌تـوان اینگونـه تفسـیر کـرد کـه اینتراکشن میکروبیوتای روده و سیستم ایمنی در ابتـدای دوران نوزادی در پاسخ ایمنی به واکسن‌ها اهمیت ویـژه دارد، خصوصـا بـه ایـن علـت کـه میکروبیوتـای روده و سیستم ایمنی با هم تکامل می‌یابنـد(78-76). همچنـین بـه این علت‌که بیش‌ترین تعداد واکسن‌ها در این زمان اعمال مـی‌شـوند و هـم مواجهـه‌هـای ابتـدایی بـا میکـروب‌هـا می‌تواند به توسعه و تکامل سیستم ایمنی جهت بدهد. از سوی دیگر نیز میکروبیوتای نوزادی بسـیار ناپایـدارتر از دوران بزرگسالی است و بـیش‌تـر تحـت تـاثیر تغییـرات فاکتورهای اثرگذار قرار می‌گیرد(86-79). بنابراین اعمال مداخلات تغذیه‌ای در نوزادان در جهت افزایش کارایی واکسن‌ها، دشوارتر و ناپایدارتر خواهد بود. برعکس در بزرگسالان میکروبیوتا قابلیت پروفایل کـردن بـیش‌تـر و در نتیجه دستکاری و طراحی برای تغییرات مفید احتمالی بـر روی آن را دارا بـوده، و بـدین سـبب دارای قابلیـت انجام و پروتکل‌سازی بیش‌تری است .مضاف بر این که پایداری بیش‌تر این تغییرات می‌تواند در طولانی‌تر بودن طول دوران حفاظت‌کنندگی واکسن‌ها موثر باشند. البتـه تمامی این احتمالات و فرضیه‌ها باید آزموده شده و برای داده‌های بدست آمده نیز به تکرار و تفسیرهای دقیق‌تر و همچنین مطالعات بیش‌تر نیاز است. در مطالعه‌ای از نـوع کیس‌کنترل و آینده‌نگر که درخصوص اثر واکسن بر روی میکروبیوتا و با تکنیک تعیین توالی ژن‌های 16s rRNA بر روی بالغین انجام گرفته است، فـادروش و همکـاران(63) در بررسی واکسن *سالمونلا تایفی* خوراکی در روزهـای مختلفی از واکسیناسیون، نمونه مدفوع گرفته شد و پاسخ واکسنی را نیز اندازه‌گیری نمودند. که این امـر نشـان از طراحـی خـوب و قابـل اتکـاء دارد و در دوره‌هـای متنوعی صعود و نزول سطح پاسخ‌های واکسـنی بررسـی شـده اسـت. تکنیـک بـه کـار رفتـه در ایـن مطالعـه 16s rRNA gene sequencing ،V1/V2 Roche 454 بود. نتایج این مطالعه به این صورت ارائه شد: جمعیـت‌هـای باکتریـایی پیچیـده‌تـر و متنـوع‌تـر، بـیش‌تـر از راسـته Clostridiales هستند و خانواده‌هایی نیز غالب‌تر معرفـی شدند (*لاکنوسپیراسـه* و *رومینوکوکاسـه*)، بـا پاسـخ‌هـای ایمنی مولتی فازیک با واسطه سلولی همبستگی دارند. لکن ایـن مطالعـه نتوانسـت تفـاوتی در تنـوع کلـی جمعیـت میکروبی در پاسخ‌هـای همـورال (سـطوح سـرمی IgA و IgG) ما بین افراد ریسپاندر و نـان ریسـپاندر پیـدا کنـد. ایـن آزمون علاوه بر این‌که واکسنی منفرد را بـرای آزمـودن روی افراد مختلف انتخـاب نمـوده کـه اجـازه مـی‌دهـد تغییرات میکروبیوتا و سطح فعالیت‌های ایمنی را با اطمینـان بیش‌تری به یکدیگر نسبت داد، به‌علاوه فاکتور دیگـری که در این مطالعـه مـورد توجـه اسـت اسـتفاده از بـالغین

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-02]

به‌عنوان کیس‌های مطالعه است. از آن‌جا که بیش‌تر مطالعات این حیطه بر روی نوزادان انجام شده که میکروبیوتایی بسیار متغیر و انعطاف‌پذیر دارند، لازم است مطالعات بیش‌تری بر روی بزرگسالان، کیفیت و کمیت پاسخ‌ها پس از اعمال دستکاری‌های میکروبیوتای روده، با توجه به جزئیات تفاوت‌های سطوح میکروبیوم و پاسخ‌های ایمنی، انجام شود.

از نتایجی که تا کنون به‌دست آمده‌اند در خصوص پاسخ هورمال و سلولی بالاتر به واکسن‌های خوراکی و تزریقی، فایلوم Actinobacteria و راسته Actinomycetales و خانواده Coriobacteria جنس *Corynebacterium* و *Rothia* و *B. longum* در نوزادان، اثرگذار و دارای ارتباط مستقیم شناخته شده‌اند(58،23). در حالی که پاسخ‌های هورمال و سلولی پایین‌تر در واکسن‌های خوراکی و تزریقی با فراوانی نسبی بالاتر فایلوم Proteobacteria راسته‌ی Enterobacteriales و راسته‌ی Pseudomonadales مرتبط شناخته شده‌اند(23). از سویی درمورد واکسن‌های خوراکی، Lachnospiraceae و Ruminococcaceae و *S. gallolyticus* در نوزادان و بالغین با پاسخ هورمال و پاسخ سلولی بالاتر مرتبط بودند(64،63)، و در نوزادانی که نسبت به واکسن‌های خوراکی پاسخ هورمال پایین‌تری داشتند فایلوم Bacteroidetes با فراوانی نسبی بالاتری در نمونه‌ها حضور داشت(64).

به‌طورکلی در مطالعاتی‌که در این بازنگری بررسی شدند، بر سر اثرگذاری میکروبیوم روده بر روی پاسخ سیستم ایمنی نسبت به واکسن‌ها، اتفاق نظر وجود دارد و این نتایج با مطالعاتی که بر روی حیوانات مدل انجام شده است نیز مطابقت دارد. از آن‌جاکه ترکیب میکروبیوتای روده بر پایه فاکتورهای مختلفی چیدمان میگردد که سبب تفاوت میکروبیوتای جمعیت‌های مختلف می‌گردند لازم است بررسی این ترکیب با لحاظ جزئیات صحیح و برای هر جمعیت آنالیز گردد.

در پایان می‌توان نتیجه گرفت که در حیطه اثرات رژیم غذایی، پروبیوتیک‌ها، آنتی‌بیوتیک‌ها و سایر عوامل موثر بر میکروبیوم و بالطبع بر پاسخ ایمنی، در برابر واکسن‌های خوراکی و تزریقی، با وجود مطالعات ارزشمندی که انجام شده و اطلاعاتی که تا کنون بدست آمده‌اند، همچنان نیاز مبرمی به افزایش و ارتقاء مطالعه‌هایی با طراحی‌های مناسب و قابل مقایسه و همچنین استفاده از تکنیک‌های آزمایشگاهی پیشرفته احساس می‌شود. مهم‌ترین ویژگی که مطالعاتی از این دست می‌بایست دارا باشند تکرار پذیر بودن بررسی ها و طراحی مناسب و مهم‌تر از آن قابل مقایسه بودن مطالعات است. به این معنا که باتوجه به مقالات آورده شده این که مقالات مختلف هریک برخی از مشخصات ورودی و خروجی را برای کیس‌ها در نظر بگیرند و یا از واکسن‌های مختلفی در شرایط مختلفی استفاده‌کنند وفواصل زمانی واکسیناسیون‌ها با نمونه‌گیری‌ها متفاوت باشند، قابلیت مقایسه‌پذیری مطالعات را با چالش مواجه می‌کند. اثرات فاکتورهای محیط‌های مختلف بر پاسخگویی افراد به واکسن‌ها مورد مهمی است که به اندازه کافی در مقایسه و تفسیرهای انجام شده بر روی مطالعات، مورد توجه واقع نشده است و تنها در مواردی برخی از مطالعات افراد ساکن جوامع پردرآمد و کم درآمد را تفکیک نموده‌اند، که این مطلب با توجه به اثر مستقیم و انکارناپذیر تغذیه بر ترکیب میکروبیوم روده و تفاوت قابل توجه سطح خوراک در نواحی مختلف جهان، که مواردی از جمله سطح اقتصادی و اجتماعی و شرایط جغرافیایی در آن دخیل‌اند، در کنار فاکتور ژنتیک، بسیار با اهمیت می‌نماید و خود از چالش‌های مقایسه پذیربودن مطالعات انجام شده در نواحی مختلف جهان می‌باشد. اگرچه که تفاوت‌های موجود در این فاکتورها می‌توانند عدم پاسخ در نان-ریسپاندرها را با توجه به نقش فرضی میکروبیوتا، توجیه‌پذیر نمایند. همچنین به این ترتیب تعیین میکروبیوتای مشترک در بین افراد سالم را با مشکل مواجه می‌کند. از سوی دیگر

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-02]

تفاوت بررسی‌ها بر روی انسان و حیوانات مدل نیز مطرح است.

با تمام این اوصاف، اثر گذاری میکروبیوتای روده بر توسعه و تکامل سیستم ایمنی و پاسخ به واکسن‌ها در تمامی مطالعات فوق تایید شده است، لکن با این وجود همچنان به تحقیقات مستدل علمی بیش‌تر و تکرار آزمایشات و تفسیر دقیق نتایج نیاز است. با این حال، اگرچه نتایج مطالعات همگی نقش مهمی برای میکروبیوتا در مدولاسیون ایمنی واکسنی پیشنهاد می‌کنند، اما برای واضح شدن این تعاملات نیاز به تکنولوژی‌های پیشرفته برای بررسی هر دو بخش مطرح در باب کارایی واکسن، که متشکل است از ظرفیت و توانایی آنتی ژن در برانگیختن پاسخ ایمنی موثر و همچنین توانایی سیستم ایمنی در پاسخگویی مناسب به تحریک آنتی ژنی مربوطه هست، می‌باشد. به علاوه باید توجه داشت که نه تنها مطالعات کمی اثرگذاری میکروبیوتا بر ایمنوژنیسیتی واکسن‌ها را از نظر مکانیسمی بررسی کرده اند، بلکه نتایج تعدادی از این مطالعات رابطه مستقیم و مشخصی از ارتباط ترکیب خاصی از میکروبیوتا با پاسخ دهی به واکسن نشان ندادند. این درحالیست که ارتباط برخی از گونه‌های باکتریایی یا اجزای آن‌ها به‌عنوان مدوله‌کننده‌های قوی سیستم ایمنی در ریسپاندرها در دیگر مطالعات، نشان داده شده است. بنابراین مسئله‌ای که همچنان نامشخص و مبهم باقی مانده، چگونگی اثرگذاری تغییرات بزرگ یا جزئی پروفایل میکروبی بر واکنش‌های سیستم ایمنی است. باید بتوان متابولیت‌ها و ترکیبات میکروبی که اثرات ادجوانتی و ایمیونومدولاتوری دارند را برای هرگروه افراد و برای هر واکسن خاص، مجددا بررسی و ردیابی نمود. به‌علاوه لازم است جزئیات چگونگی اثرپذیری میکروبیوتا از فاکتورهای مختلف خصوصا در محیط‌های مختلف را مشخص نمود، تا علاوه بر استفاده از این داده‌ها در جهت افزایش کارایی واکسن‌ها، بتوان از اثرات نامطلوب و ناخواسته اینگونه دستکاری‌ها بر روی افراد، بر حذر ماند. خصوصا در شرایطی که همچنان با داده‌های موجود نمی‌توان بر سر یک پروفایل میکروبی پایه در افراد سالم اتفاق نظر داشت و با توجه به این امر که میکروبیوتا از جهات مختلفی می‌توانند اثرات خود را اعمال‌کنند، که بعضا ردیابی آن‌ها پروسه پیچیده و دشواری را می‌طلبد، بنابراین بر سر تضمین اثرگذاری و همچنین مکانیسم این اثرگذاری‌ها هنوز راهی طولانی در پیش است.

References

1. Turnbaugh PJ, Ley R E, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The human microbiome projects. Nature 2007; 449: 804-810.
2. Kho Z Y, Lal SK. The human gut microbiome—a potential controller of wellness and disease. Front Microbiol 2018; 9: 1835.
3. Ettehad Marvasti F, Moshiri A, Taghavi MS, Riazi S, Taati M, Sadati SF, et al. The first report of differences in gut microbiota composition between obese and normal weight iranian subjects. Iran Biomed J 2019; 24(3): 148-154.
4. Ejtahed HS, Tito RY, Siadat SD, Hasani-Ranjbar Sh, Hoseini-Tavassol Z, Rymenans L, et al. Metformin induces weight loss associated with gut microbiota alteration in non-diabetic obese women: a randomized double-blind clinical trial. Eur J Endocrinol 2019; 180: 165-176.
5. Hooks KB, O'Malley MA. Dysbiosis and its discontents. MBIO 2017; 8(5): 1492-1417.
6. Tamburini S, Shen N, Wu HC, Clemente JC. The microbiome in early life: implications for health outcomes. Natr Med 2016; 22: 713-722.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-02]

7. Ursell LK, Metcalf JL, Parfrey LW, Knight R. Defining the human microbiome. Nutr Rev 2012; 70(Suppl 1): S38-S44.
8. Matamoros S, Gras-Leguen C, Le Vacon F, Potel G, de La Cochetiere MF. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. Trends Microbiol 2013; 21(4): 167-173.
9. Hugon P, Dufour JC, Colson P, Fournier PE, Sallah K, Raoult D. A comprehensive repertoire of prokaryotic species identified in human beings. Lancet Infect Dis 2015; 15(10): 1211-1219.
10. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. Biochem J 2017; 474(11): 1823-1836.
11. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Lochs H, Hale LP. Spatial organization of bacterial flora in normal and inflamed intestine: a fluorescence in situ hybridization study in mice. World J Gastroenterol 2005; 11(8): 1131-1140.
12. Virgin HW. The virome in mammalian physiology and disease. Cell 2014; 157(1): 142-150.
13. Dalmasso M, Hill C, Ross RP. Exploiting gut bacteriophages for human health. Trends Microbiol 2014; 22(7): 399-405.
14. Duerkop BA, Hooper LV. Resident viruses and their interactions with the immune system. Nat Immunol 2013; 14(1): 654-659.
15. Zimmermann P, Curtis N. The influence of the intestinal microbiome on vaccine responses. Vaccine 2018; 36(30): 4433-4439.
16. Jamieson AM. Influence of the microbiome on response to vaccination. Hum Vaccin Immunother 2015; 11: 2329-2331.
17. Lynn MA, Tumes DJ, Choo JM, Sribnaia A, Blake SJ, Leong LEX, et al. Early-life antibiotic-driven dysbiosis leads to dysregulated vaccine immune responses in mice. Cell Host Microbe 2018; 23(5): 653-660 e5.
18. Ichinohe T, Pang IK, Kumamoto Y, Peaper DR, Ho JH, Murray TS, Iwasaki A. Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection. Proc Natl Acad Sci 2011; 108(13): 5354-53549.
19. den Besten G, van Eunen K, Groen AK, Venema K, Reijngoud DJ, Bakker BM. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. J Lipid Res 2013; 54(9): 2325-2340.
20. Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, Endo TA, Nakato G, Takahashi D, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. Nature 2013; 504: 446-450.
21. Zelante T, Iannitti RG, Cunha C, De Luca A, Giovannini G, Pieraccini G, et al. Tryptophan catabolites from microbiota engage aryl hydrocarbon receptor and balance mucosal reactivity via interleukin-22. Immunity 2013; 39(2): 372-385.
22. Willing BP, Dicksved J, Halfvarson J, Andersson AF, Lucio M, Zheng Z, et al. A pyrosequencing study in twins shows that gastrointestinal microbial profiles vary with inflammatory bowel disease phenotypes. Gastroenterology 2010; 139(6): 1844-1854.
23. Huda MN, Lewis Z, Kalanetra KM, Rashid M, Ahmad SM, Raqib R, et al. Stool microbiota and vaccine responses of infants. Pediatrics 2014; 134(2): e362-e372.
24. Pabst O, Hornef M. Gut microbiota: a natural adjuvant for vaccination. Immunity 2014; 41(3): 349-351.
25. Brotman RM, Shardell MD, Gajer P, Tracy JK, Zenilman JM, Ravel J, et al. Interplay Between the Temporal Dynamics of the

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-02]

Vaginal Microbiota and Human Papillomavirus Detection. J Infect Dis 2014; 210(11): 1723-1733.

26. Petersen C, Round JL. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. Cell Microbiol 2014; 16(7): 1024-1033.
27. Kowarsky M, Camunas-Soler J, Kertesz M, De Vlaminck I, Koh W, Pan W, et al. Numerous uncharacterized and highly divergent microbes which colonize humans are revealed by circulating cell-free DNA. PNAS 2017; 114(36): 9623-9628.
28. Bjorksten B. Diverse microbial exposure-Consequences for vaccine development. Vaccine 2012; 30(29): 4336-40.
29. Huttenhower C, Gevers D, Knight R, Abubucker S, Badger J, Chinwalla AT, et al. The Human Microbiome Project (HMP) Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. Nature 2012; 486(7402): 207-214.
30. Schwarzenbach H, Hoon DSB, Pantel K. Cell-free nucleic acids as biomarkers in cancer patients. Nat Rev Cancer 2011; 11: 426–437.
31. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. PLoS Biol 2016; 14: e1002533.
32. Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. Science 2016; 352(6285): 539-544.
33. Nguyen QN, Himes JE, Martinez DR, Permar SR. The Impact of the Gut Microbiota on Humoral Immunity to Pathogens and Vaccination in Early Infancy. PLoS Pathog 2016; 12(12): e1005997.
34. Kim YG. Microbiota Influences Vaccine and Mucosal Adjuvant Efficacy. Immune Netw 2017; 17(1): 20-24.
35. Parker EPK, Kampmann B, Kang G, Grassly NC. Influence of enteric infections on response to oral poliovirus vaccine: a systematic review and meta-analysis. J Infect Dis 2014; 210(6): 853-864.
36. Kaplan JL, Shi HN, Walker WA. The role of microbes in developmental immunologic programming. Pediatr Res 2011; 69: 465-472.
37. Hattori M, Taylor TD. The Human Intestinal Microbiome: A New Frontier of Human Biology. DNA Res 2009; 16(1): 1-12.
38. Maynard CL, Elson CO, Hatton RD, Weaver CT. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. Nature 2012; 489: 231-241.
39. Lynn DJ, and Pulendran B. The potential of the microbiota to influence vaccine responses. J Leukoc Biol 2018; 103(2): 225-231.
40. Nyangahu DD, Plumlee C, Wendoh J, Urdahl KB, Jaspan H. Impact Of Gut Microbiota On Vaccine Response In Hiv Exposed Infants.J Immunol 2019; 202(Suppl,1): 72.
41. Lazar V, Ditu L-M, Pircalabioru GG, Gheorghe I, Curutiu C, Holban AM, et al. Aspects of Gut Microbiota and Immune System Interactions in Infectious Diseases, Immunopathology, and Cancer. Front Immunol 2018; 9: 1830.
42. Ciabattini A, Olivieri R, Lazzeri E, Medaglini D. Role of the Microbiota in the Modulation of Vaccine Immune Responses. Front Microbiol 2019; 10: 1-14.
43. Oh JZ, Ravindran R, Chassaing B, Carvalho FA, Maddur MS, Bower M, et al. TLR5-mediated sensing of gut microbiota is necessary for antibody responses to seasonal influenza vaccination. Immunity 2014; 41(3): 478-492.
44. Belizário JE, Napolitano M. Human microbiomes and their roles in dysbiosis, common diseases, and novel therapeutic

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-02]

approaches. Front Microbiol 2015; 6: 1050.

45. Whittle E, Leonard MO, Harrison R, Gant TW, Tonge DP. Multi-method characterization of the human circulating microbiome. Front Microbiol 2018; 9: 3266.
46. Round JL, Mazmanian SK. Inducible Foxp3 regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota. Proc Natl Acad Sci (PNAS) 2010; 107(27): 12204-12209.
47. Lamas B, Richard ML, Leducq V, Pham HP, Michel ML Da Costa G, et al. CARD9 impacts colitis by altering gut microbiota metabolism of tryptophan into aryl hydrocarbon receptor ligands. Nat Med 2016; 22: 598-605.
48. Belkaid Y, Harrison OJ. Homeostatic Immunity and the Microbiota. Immunity 2017; 46(4): 562-576.
49. Karst SM. The influence of commensal bacteria on infection with enteric viruses. Nat Rev Microb 2016; 14(4): 197-204.
50. Wesemann DR. Microbes and B cell development. Adv Immunol 2015; 125(1): 155-178.
51. Severson KM, Mallozzi M, Driks A, Knight KL. B cell development in GALT: role of bacterial superantigen-like molecules. J Immunol 2010; 184(12): 6782-6789.
52. Zeng MY, Cisalpino D, Varadarajan S, Hellman J, Warren HS, Cascalho M, et al. Gut Microbiota-Induced Immunoglobulin G Controls Systemic Infection by Symbiotic Bacteria and Pathogens. Immunity 2016; 44(3): 647-658.
53. Haynes BF, Shaw GM, Korber B, Kelsoe G, Sodroski J, Hahn BH, et al. HIV-Host Interactions: Implications for Vaccine Design. Cell Host Microbe 2016; 19(3): 292-303.
54. Williams WB, Liao H-X, Moody MA, Kepler TB, Alam SM, Gao F, et al. Diversion of HIV-1 vaccine-induced immunity by gp41-microbiota cross-reactive antibodies. Science 2015; 349(6249): aab1253.
55. Rahimi P, Vahabpour RA, Aghasadeghi MR, Sadat SM, Howaizi N, Mostafavi E, et al. Neutralizing antibody response after intramuscular purified vero cell rabies vaccination (PVRV) in Iranian patients with specific medical conditions. PloS one 2015; 10(10): e0139171.
56. SjoÈgren YM, Tomicic S, Lundberg A, BoÈttcher MF, BjoÈrksteÂn B, Sverremark-EkstroÈm E, et al. Influence of early gut microbiota on the maturation of childhood mucosal and systemic immune responses. Clin Exp Allergy 2009; 39(12):1842-1851.
57. Rahimi P, Tabatabaie H, Gouya MM, Zahraie M, Mahmudi M, Ziaie A, et al. Characterization of mutations in the VP1 region of Sabin strain type 1 polioviruses isolated from vaccine-associated paralytic poliomyelitis cases in Iran. J Clin Virol 2007; 39(4): 304-307.
58. Rahimi P, Tabatabaie H, Gouya MM, Mahmudi M, Musavi T, SamimiRad K, et al. Direct identification of non-polio enteroviruses in residual paralysis cases by analysis of VP1 sequences. J Clin Virol 2009; 45(2): 139-141.
59. Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium. The Integrative Human Microbiome Project. Nature 2019; 569(7758): 641-648.
60. Pettengill MA, van Haren SD, Li N, Dowling DJ, Bergelson I, Jans J, et al. Distinct TLR-mediated cytokine production and immunoglobulin secretion in human newborn naïve B cells. Innate Immun 2016; 22(6): 433-443.
61. Mullie C, Yazourh A, Thibault H, Odou MF, Singer E, Kalach N, et al. Increased poliovirus-specific intestinal antibody response coincides with promotion of Bifidobacterium longum-

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-02]

infantis and Bifidobacterium breve in infants: a randomized, double-blind, placebocontrolled trial. Pediatr Res 2004; 56(5): 791-795.

62. Levine MM. Immunogenicity and efficacy of oral vaccines in developing countries: lessons from a live cholera vaccine. BMC Biol 2010; 8: 129.
63. Seekatz AM, Panda A, Rasko DA, Toapanta FR, Eloe-Fadrosh EA, Khan AQ, et al. Differential response of the cynomolgus macaque gut microbiota to Shigella infection. PLoS One 2013; 8(6): e64212.
64. Eloe-Fadrosh EA, McArthur MA, Seekatz AM, Drabek EF, Rasko DA, Sztein MB, Fraser CM. Impact of oral typhoid vaccination on the human gut microbiota and correlations with S. Typhi-specific immunological responses. PLoS One 2013; 8(4): e62026.
65. Harris V, Armah G, Fuentes S, Korpela K, De Vos W. The infant gut microbiome correlates significantly with rotavirus vaccine response in rural Ghana. J Infect Dis 2016; 215(1): 34-41.
66. Harris VC, Armah G, Fuentes S, Korpela K E, Parashar U, Victor JC, et al. Significant correlation between the infant gut microbiome and rotavirus vaccine response in rural Ghana. J Infect Dis 2017; 215(1): 34-41.
67. Parker EPK, Praharaj I, Zekavati A, Lazarus RP, Giri S, Operario DJ, et al. Influence of the intestinal microbiota on the immunogenicity of oral rotavirus vaccine given to infants in south India. Vaccine 2018; 36(2): 264-272.
68. Harris V, Ali A, Fuentes S, Korpela K, Kazi M, Tate J, et al. Rotavirus vaccine response correlates with the infant gut microbiota composition in Pakistan. Gut Microbes 2018; 9(2): 93-101.
69. Lynn MA, Tumes DJ, Choo JM, Sribnaia A, Blake SJ, Leong LEX, et al. Early-life antibiotic-driven dysbiosis leads to dysregulated vaccine immune responses in mice. Cell Host Microbe 2018; 23: 653-660.e5.
70. Badi SA, Moshiri A, Marvasti FE, Mojtahedzadeh M, Kazemi V, Siadat SD. Extraction and Evaluation of Outer Membrane Vesicles from Two Important GutMicrobiotaMembers, Bacteroides fragilis and Bacteroides thetaiotaomicron. Cell J 2020; 22(3): 344-349.
71. Ashrafian F, Behrouzi A, Shahriary A, Ahmadi Badi S, Davari M, Khatami S, et al. Comparative study of effect of Akkermansia muciniphila and its extracellular vesicles on toll-like receptors and tight junction. Gastroenterol Hepatol Bed Bench 2019; 12(2): 163-168
72. Rabiei N, Badi SA, Marvasti FE, Sattari TN, Vaziri F, Siadat SD. Induction effects of Faecalibacterium prausnitzii and its extracellular vesicles on toll-like receptor signaling pathway gene expression and cytokine level in human intestinal epithelial cells. Cytokine 2019; 121: 154718.
73. Moosavi SM, Akhavan Sepahi A, Mousavi SF, Vaziri F, Siadat SD. The effect of Faecalibacterium prausnitzii and its extracellular vesicles on the permeability of intestinal epithelial cells and expression of PPARs and ANGPTL4 in the Caco-2 cell culture model. J Diabetes Metab Disord 2020. Available at: https://link.springer.com/article/10.1007/s40200-020-00605-1.
74. Lauener RP, Birchler T, Adamski J, Braun-Fahrländer C, Bufe A, Herz U, etal. Expression of CD14 and Toll-like receptor 2 in farmers' and non-farmers' children. Lancet 2002; 360(9331): 465-466.
75. Smolen KK, Ruck CE, Fortuno ES, Ho K, Dimitriu P, Mohn WW, et al. Pattern recognition receptor-mediated cytokine response in

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-02]

infants across 4 continents. J Allergy Clin Immunol 2014; 133(3): 818-826.e4.

76. Kim D, Kim Y, Seo S, Kim D, Kamada N, Prescott D, et al. Nod2-mediated recognition of the microbiota is critical for mucosal adjuvant activity of cholera toxin. Nat Med 2016; 22(5): 524-530.
77. Fujimura KE, and Lynch SV. Microbiota in allergy and asthma and the emerging relationship with the gut microbiome. Cell Host Microbe 2015; 17(5): 592-602.
78. Panzer AR, and Lynch SV. Influence and effect of the human microbiome in allergy and asthma. Curr Opin Rheumatol 2015; 27(4): 373-380.
79. Coit P, and Sawalha AH. The human microbiome in rheumatic autoimmune diseases: a comprehensive review. Clin Immunol 2016; 170: 70-79.
80. Mangin I, Suau A, Gotteland M, Brunser O, Pochart P. Amoxicillin treatment modifies the composition of Bifidobacterium species in infant intestinal microbiota. Anaerobe 2010; 16(4):433-438.
81. Adlerberth I, Strachan DP, Matricardi PM, Ahrné S, Orfei L, Aberg N, et al. Gut microbiota and development of atopic eczema in 3 European birth cohorts. J Allergy Clin Immunol 2007; 120(2): 343-350.
82. Backhed F, Roswall J, Peng Y, Feng Q, Jia H, Kovatcheva-Datchary P, et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. Cell Host Microbe 2015;17(5):690–703.
83. 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-feeding, and antibiotics. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010; 51(1): 77-84.
84. Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. Pediatrics 2006; 118(2): 511-521.
85. Dominguez-Bello MG, Costello E K, Contreras M, Magris M, Hidalgo, G, Fierer N, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. Proc Natl Acad Sci USA 2010; 107(26): 11971-11975.
86. Martin R, Makino H, Cetinyurek Yavuz A, Ben-Amor K, Roelofs M, Ishikawa E,et al . Early-life events, including mode of delivery and type of feeding, siblings and gender, shape the developing gut microbiota. PLoS One 2016; 11(6): e0158498.
87. 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(5): 385-394.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-02]