REVIEW ARTICLE

Importance of Gut Microbiota and Epigenetic Modifications in Maintaining Health or Diseases

Samira Tarashi[1],
Mir Davood Omrani[2],
Arfa Moshiri[3,4,5],
Seyed Davar Siadat[6]

[1] PhD candidate in medical bacteriology, Department of Mycobacteriology and Pulmonary Research, Microbiology Research Center, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran
[2] Professor, Department of Medical Genetics, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[3] Assistant Professor, Department of Molecular Medicine, Microbiology Research Center, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran
[4] Gastroenterology and Liver Diseases Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[5] Laboratory of Molecular Medicine, IRCCS Institute Giannina Gaslini, Genova, Italy
[6] Professor, Department of Medical Microbiology, Department of Mycobacteriology and Pulmonary Research, Microbiology Research Center, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran

(Received November 1, 2020 ; Accepted November 18, 2020)

Abstract

Some organisms may modulate a healthy state or cause disorders by disruption or induction of several signaling pathways in human body. According to recent evaluations, numerous metabolic disorders such as diabetes, obesity, cardiovascular diseases, mental disorders, and cancers are as the result of bacterial interactions with the host. Various species of the bacteria, called commensal microbiota, live in normal human body which modulate some of the host critical functions by different mechanisms. Induction of epigenetic modifications in host cells that are important in the maintenance of homeostasis or induction of disorders is amongst these mechanisms. Indeed, different factors may induce epigenetic modifications. For example, diet and its effect on microbiota community may epigenetically change the expression of some specific genes. Such modifications may also be dangerous and inherited to next generations. The current review tried to explain the inter-talk between gut microbiota and epigenetic modifications in health and disorders.

Keywords: gut microbiota, epigenetics, DNA methylation, histone modification, miRNA

J Mazandaran Univ Med Sci 2021; 30 (193): 38-46 (Persian).

*** Corresponding Author: 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 2026-11-25]

مـــروری

مجـلـــه دانـشـــگاه عـلـــوم پـزشـکـــی مـازنـــدران
دوره سی ام شماره 193 بهمن سال 1399 (46-38)

اهمیت میکروبیوتای دستگاه گوارش و تغییرات اپی‌ژنتیکی در حفظ سلامت و بروز بیماری

سمیرا تراشی[1]
میرداود عمرانی[2]
ارفع مشیری[3,4,5]
سید داور سیادت[6]

چکیده

برخی از ارگانیسم‌ها ممکن است با ایجاد اختلال یا القای چندین مسیر سیگنالینگ در بدن انسان، حفظ سلامتی یا بروز اختلالات را تعدیل کنند. طبق نتایج پژوهش‌های انجام شده طی سال‌های اخیر، اختلالات متابولیکی متعددی مانند دیابت، چاقی، بیماری‌های قلبی-عروقی، اختلالات روانی و سرطان‌ها، نتیجه تعامل و یا تداخل مثبت و منفی باکتریایی با میزبان است. گونه‌های مختلفی از سلول‌های باکتریایی تحت عنوان میکروبیوتای کامنسال(commensal microbiota)در بدن انسان ساکن هستند که عملکردهای حیاتی مختلفی را به عهده دارند. یکی از جالب‌ترین این مکانیسم‌ها، القای تغییرات اپی‌ژنتیکی(epigenetic) در سلول‌های میزبان است که در حفظ هموستاز یا القای بیماری بسیار حائز اهمیت است. به طور کلی، عوامل مختلفی ممکن است باعث القای تغییرات اپی‌ژنتیکی شوند. به عنوان مثال، رژیم غذایی و اثر آن در جمعیت میکروبیوتای دستگاه گوارش ممکن است از نظر اپی‌ژنتیکی، بر بیان ژن‌هایی خاص اهمیت داشته باشد. چنین تغییراتی ممکن است حتی خطرناک بوده و به نسل‌های بعدی هم منتقل شوند. مقاله حاضرسعی در ارائه کامل تغییرات اپی‌ژنتیکی القا شده در انسان توسط میکروبیوتا و تعامل با ماشین اپی‌ژنوم میزبان در دو حالت سلامت و بیماری دارد.

واژه های کلیدی: میکروبیوتای دستگاه گوارش، اپی‌ژنتیک، متیلاسیون DNA، هیستون، miRNA

مقدمه

انسان‌ها در یک تعامل مستقیم و مداوم با یک محیط پیچیده میکروبی زندگی می‌کنند. میکروبیوتا به عنوان یکی از مهم‌ترین عوامل دخیل در القای انواع تغییرات اپی‌ژنتیکی(epigenetic)در بدن انسان معرفی شده‌اند(1). واژه "میکروبیوتا" (microbiota) به جمعیت میکروارگانیسم‌هایی گفته می‌شود که در قسمت‌های مختلف بدن انسان ساکن هستند(2).

مشخص شده است که قرار گرفتن در معرض میکروب‌ها بر اپی‌ژنوم (epigenome) میزبان تاثیر می‌گذارد و حتی ممکن است در تعیین الگوی بیماری‌ها و پیشرفت آن‌ها هم دخیل باشد(3). واژه "اپی‌ژنوم" به تغییرات اپی‌ژنتیکی ایجاد شده در مجموعه ژنوم سلولی

مولف مسئول: سید داور سیادت - تهران: مرکز تحقیقات میکروبیولوژی، انستیتو پاستور ایران E-mail: d.siadat@gmail.com
1. دانشجوی دکتری باکتری‌شناسی پزشکی، مرکز تحقیقات میکروبیولوژی، بخش سل و تحقیقات ریوی، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران
2. استاد، گروه ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
3. استادیار، گروه پزشکی مولکولی، مرکز تحقیقات میکروبیولوژی، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران
4. پژوهشکده بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
5. آزمایشگاه پزشکی مولکولی، انستیتو IRCCS جنوآ، ایتالیا
6. استاد، گروه میکروب‌شناسی پزشکی، مرکز تحقیقات میکروبیولوژی، بخش سل و تحقیقات ریوی، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران
تاریخ دریافت : 1399/8/11 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات :1399/8/18 تاریخ تصویب : 1399/8/28

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]

اطلاق می‌شود(4).

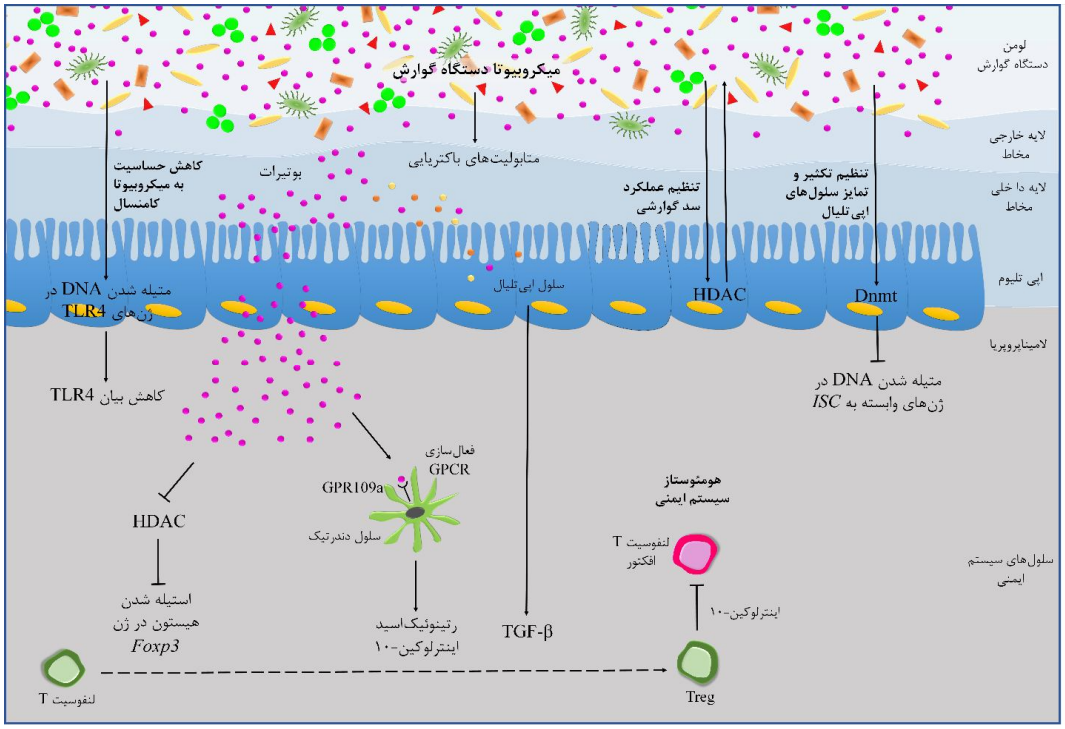
مکانیسم‌های اپی‌ژنتیکی اولین بار در سال 1942 توسط Waddington به عنوان یک پدیده بیولوژیکی که بدون ایجاد تغییر در ژنوتیپ یا توالی ژن، تغییر در فنوتیپ و عملکرد آن ژن را ایجاد می‌کنند، معرفی شد(5). انواع تغییرات اپی‌ژنتیکی شامل تغییرات در کروماتین و پروتئین‌های هیستونی، تغییر در DNA و القای بیان میکرو RNA (miRNA) است(6). تغییر در سطح کروماتین و هیستون‌ها به واسطه عملکرد آنزیم‌های تغییر دهنده هیستون ایجاد می‌شود که با افزودن یا حذف برخی از گروه‌های عاملی به انتهای دم هیستون‌های مرکزی (H2A, H2B, H3 و H4)، باعث تغییر ساختار فضایی کروماتین و در نتیجه مانع بیان ژن می‌گردند(7). تغییر در سطح DNA با متیله شدن نوکلئوتیدهای سیتوزین و آدنین صورت می‌گیرد. آنزیم‌های DNA متیل ترانسفراز (DNMTs) با افزودن گروه متیل- از دهنده‌های متیل مثل S-آدنوزین متیونین (SAM) به نوکلئوتیدهای سیتوزین و به ندرت آدنین در توالی DNA مانع اتصال فاکتورهای نسخه‌برداری و مهار بیان ژن می‌شوند(8). آخرین مثال از تغییرات اپی‌ژنتیکی، القای بیان miRNA است. miRNA از خانواده RNAهای غیرکدشونده هستند که با اتصال به توالی خاص در mRNA هدف، مانع ادامه روند ترجمه و تولید پروتئین عملکردی می‌شود. دیده شده است که بسیاری از ارگانیسم‌ها به‌طور مستقیم یا به‌واسطه متابولیت‌ها انواع این مکانیسم‌های اپی‌ژنتیکی را به عنوان مکانیسم دفاعی در ژنوم میزبان القا می‌کنند(9). مطالعات متعددی نشان داده‌اند که باکتری‌های پاتوژن تغییرات اپی‌ژنتیکی را به عنوان مکانیسم دفاعی، در ژن‌های درگیر در سیستم ایمنی القا می‌کنند تا سیستم ایمنی میزبان را سرکوب نمایند(10). علاوه بر این، میکروبیوتای دستگاه گوارش نیز با القای انواع تغییرات اپی‌ژنتیکی در ژنوم میزبان، در حفظ تعادل اکولوژیکی و ایجاد شرایط مساعد در دستگاه گوارش اهمیت دارد(11). به طور کلی، بررسی تغییرات اپی‌ژنتیکی القا شده توسط میکروبیوتا می‌تواند در حفظ وضعیت سلامت و همچنین در کنترل، تشخیص و درمان بسیاری از بیماری‌ها کارآمد باشد(12،3). با این حال، دانش فعلی در زمینه تاثیر طیف وسیع میکروبیوتا روی بدن انسان همچنان بسیار اندک می‌باشد و نیاز به مطالعات در سطح وسیعی است.

میکروبیوتای طبیعی دستگاه گوارش و تغییرات اپی‌ژنتیکی

مواجهه اولیه با میکروبیوتا از دوران جنینی و طی زایمان نقش مهمی در رشد و تکامل نوزادان دارد و حتی تصور می‌شود که قرار گرفتن در معرض میکروبیوتای مادری ممکن است برکاهش میزان خطر ابتلا به بیماری‌ها و حفظ سلامت تاثیر داشته باشد(13). میکروبیوتای طبیعی، مکانیسم‌های اپی‌ژنتیکی متعددی را به منظور القای اثرات مثبت در میزبان یوکاریوتی و کسب جایگاه‌های پایدار ایجاد کرده است(14). یکی از مهم‌ترین این تاثیرات، به واسطه تغییرات اپی‌ژنتیکی القا شده توسط میکروبیوتای طبیعی دستگاه گوارش در حفظ تعادل اکولوژیکی است(15) (تصویر شماره 1).

بزرگ‌ترین زیستگاه میکروب‌ها در بدن انسان، دستگاه گوارش است و بوتیرات یکی از مهم‌ترین اسیدهای چرب کوتاه زنجیر است که به عنوان متابولیت در نتیجه تخمیر مواد غذایی غیر قابل هضم توسط میکروبیوتای دستگاه گوارش تولید می‌شود(16). این متابولیت از طریق تغییرات اپی‌ژنتیکی اثرات مثبت زیادی را در دستگاه گوارش القا می‌کند(17). به عنوان مثال، بوتیرات استیلاسیون(butyrate acetylation) در برخی از ژن‌های دخیل در سیستم ایمنی مثل استیلاسیون در هیستون H3 در لوکوس ژن *Foxp3* را افزایش می‌دهد. *Foxp3* تنظیم‌کننده اصلی مسیرهای مهم برای عملکرد سلول‌های لنفوسیتی Treg است. همچنین، بوتیرات به گیرنده‌های GPCR (GPR109a) در سطح سلول‌های دندرتیک متصل می‌شود و با فعال کردن این گیرنده‌ها تولید رتینوئیک اسید و اینترلوکین-10 را

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]



تصویر شماره 1: تغییرات اپی‌ژنتیکی القا شده توسط میکروبیوتای دستگاه گوارش در حالت طبیعی

افزایش می‌دهد. اینترلوکین -10 در مهار پاسخ‌های التهابی و سرکوب فعالیت مسیر NF-kB اهمیت دارد. بوتیرات همراه با استات و پروپیونات، ترشح TGF-β را از سلول‌های اپی‌تلیال دستگاه گوارش تشدید می‌کند که در کنترل رشد و تمایز سلول‌ها و آپوپتوز نقش دارد. تمام این اثرات بیولوژیکی القا شده توسط اسیدهای چرب کوتاه زنجیر در نهایت تمایز لنفوسیت‌های +CD4 T را به Treg تسهیل می‌کنند که پاسخ‌های سیستم ایمنی را در جهت حفظ تعادل اکولوژیکی در دستگاه گوارش تنظیم می‌کند(18). علاوه بر این، جمعیت طبیعی میکروبیوتای دستگاه گوارش با القای یکسری تغییرات اپی‌ژنتیکی که مکانیسم دقیق آن‌ها هنوز مشخص نیست، در تنظیم تمایز و تکثیر سلول‌های اپی‌تلیال روده و عملکرد سد گوارشی نقش دارند. مثلا میکروبیوتای طبیعی دستگاه گوارش با القای متیلاسیون DNA توسط آنزیم Dnmt1، ژن‌های وابسته به ISC در سلول‌های اپی‌تلیال روده را خاموش می‌کند که باعث کنترل تمایز و تکثیر این سلول‌ها می‌شود(18). بین سلول‌های اپی‌تلیال دستگاه گوارش، سلول‌هایی به نام stem cell روده‌ای (Intestinal Stem Cells; ISCs) وجود دارند که وظیفه آن‌ها کنترل تکثیر و تمایز سلول‌های اپی‌تلیالی دستگاه گوارش از طریق ژن‌های وابسته به ISC است و میکروبیوتای طبیعی دستگاه گوارش با القای متیلاسیون در این ژن‌ها و مهار بیان آن‌ها، تکثیر سلول‌های اپی‌تلیال را کنترل می‌کند(19،17). علاوه بر این، هیستون داستیلازهای ذاتی سلول‌های اپی‌تلیال دستگاه گوارش (HDACs) ترکیب اپی‌تلیالی و عملکرد سد دستگاه گوارش را تنظیم می‌کند. در نهایت، میکروبیوتای دستگاه گوارش با القای تغییرات اپی‌ژنتیکی بیان *TLR4* را در سلول‌های اپی‌تلیال دستگاه گوارش کاهش می‌دهد تا حساسیت سیستم ایمنی به باکتری‌های کامنسال را تنظیم نماید(18). TLR4 با شناسایی لیپوپلی ساکارید (LPS) باکتری‌ها، مسیرهای سیگنالینگ و التهابی را فعال می‌کند. پس با کاهش بیان آن، فرصت شکل گیری

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]

جمعیت طبیعی میکروبیوتای دستگاه گوارش بدون تحریک پاسخ‌های سیستم ایمنی فراهم می‌شود.

دیس‌بیوزیز میکروبیوتای دستگاه گوارش و تغییرات اپی‌ژنتیکی

صدها گرم از میکروبیوتا که در لومن دستگاه گوارش ساکن هستند و تاثیر زیادی روی حفظ تعادل اکولوژیک میزبان و به‌طور کلی، حفظ وضعیت سلامتی دارند(20). بهم‌ریختگی جمعیت میکروبیوتای طبیعی تحت عنوان "دیس‌بیوزیز" (Dysbiosis) تعریف می‌شود(21). زمانی‌که همزیستی بین سلول‌های بدن انسان و میکروبیوتا از توازن خارج شود، دیس‌بیوزیز میکروبیوتای اندوژن می‌تواند اثرات مخربی برای سلامتی ایجاد نماید. تعامل بین میکروبیوتا و تغییرات اپی‌ژنتیک در حالت دیس‌بیوزیز هم گزارش شده است(22). القای دیس‌بیوزیز جمعیت میکروبیوتای بدن انسان به خصوص میکروبیوتای دستگاه گوارش در ناهنجاری‌های مختلفی مثل چاقی، التهاب و انواع سرطان‌ها تایید شده است و تاثیر تغییرات اپی‌ژنتیکی هم در این ناهنجاری‌ها مورد بررسی قرار گرفته است(3،12،22). به عنوان مثال، دیده شده است که علاوه بر تاثیر عوامل محیطی و ژنتیکی، تغییرات اپی‌ژنتیکی هم در تشدید چاقی اهمیت دارد(24،25). اخیرا در یک مطالعه، تنوع ترکیب میکروبیوتای دستگاه گوارش در انسان و موش‌های چاق گزارش شده است و آنالیز متیلاسیون سراسر ژنوم به طور قابل توجهی ارتباط فیلوم‌های غالب باکتریایی را با الگوی متیلاسیون نابه‌جا در ژن‌های مربوط به متابولیسم، چاقی و بیماری‌های مرتبط با چاقی نشان داده‌اند. افزایش فراوانی Firmicutes و کاهش فراوانی Bacteroidetes در جمعیت میکروبیوتای دستگاه گوارش افراد چاق ممکن است با القای متیلاسیون DNA در برخی از ژن‌های سلول میزبان، بیان ژن‌های دخیل در فرآیند چاقی را تحت تاثیر قرار دهد(26). الگوهای متفاوت جمعیتی میکروبیوتای دستگاه گوارش با القای تغییرات اپی‌ژنتیکی از طریق کاهش متیلاسیون پروموتر در بیماران چاق و دیابت نوع 2 روی گیرنده‌های اسید چرب (FFARs) تاثیر می‌گذارند. دیده شده است که در بیماران چاق پس از گذراندن دوره‌های مشاوره تغذیه و کاهش شاخص توده بدنی (BMI) متیلاسیون پروموتر افزایش می‌یابد(27). مکانیسم‌های مولکولی بررسی متیلاسیون ژن‌های میکروبیوتای میزبان کامل شناخته نشده است، ولی دیده شده است که باکتری‌ها نقش مهمی در پروسه انتقال گروه‌های متیل از مولکول‌های دهنده مثل فولات و کوفاکتورها ایفا می‌کنند و دیس‌بیوزیز ممکن است به کاهش یا افزایش متیلاسیون در میزبان بیانجامد(28). سطح پایین التهاب منتشر در دستگاه گوارش نیز در ارتباط با چاقی و دیابت نوع 2 است. گمان می‌شود که بوتیرات اثرات حفاظتی در برابر سطح پایین التهاب و چاقی داشته باشد و اعتقاد بر این است که این اتفاق در نتیجه مهار هیستون داستیلازها (HDACs) است که متعاقبا باعث افزایش بیان ژن‌های کلیدی و مهار اینفیلتراسیون سلول‌های ایمنی می‌شود(29،30). علاوه بر این، بسیاری از سرطان‌ها نیز در ارتباط با تغییر الگوی اپی‌ژنتیکی هستند که باعث اختلال در بیان ژن‌های دخیل در رشد سلولی، تمایز و یا ترمیم آسیب DNA می‌شوند. بیماری‌های خودایمن و نئوپلاستیک، همزمان با افزایش سن به واسطه اختلال در تنظیم اپی‌ژنتیکی افزایش می‌یابند(31). مطالعات روی دوقلوهای مونوزیگوت، افزایش تغییرات اپی‌ژنتیکی را با افزایش سن تایید کردند. تفاوت در متیلاسیون نواحی CpG، خاموش شدن یکطرفه و سایر مکانیسم‌های اپی‌ژنتیکی تنظیمی در ژن‌های کلیدی پاسخ‌های التهابی نیز مشاهده شده است(17).

دیس‌بیوزیز میکروبیوتای دستگاه گوارش و تغییرات اپی‌ژنتیکی در سرطان کولورکتال

شناخت تاثیر رژیم غذایی روی پیشرفت سرطان کولورکتال به واسطه تنظیم میکروبیوتای دستگاه گوارش موضوع جدیدی نیست و مشاهده شده است که پیشرفت

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]

این سرطان در ارتباط با عفونت‌های ویروسی، باکتریایی و انگل‌ها می‌باشد(32). با این وجود، شواهد زیادی به نقش دوگانه میکروبیوتای دستگاه گوارش (تشدید کننده یا حفاظت کننده) در رابطه با کارسینوژنزیز کولورکتال اشاره دارند. در جمعیت میکروبیوتای دستگاه گوارش در حالت دیس‌بیوزیز باکتری‌هایی افزایش می‌یابند که با تولید انکومتابولیت‌ها (Oncometabolites)، در پیشرفت سرطان نقش دارند. در صورتی که، برخی از باکتری‌ها در این جمعیت متابولیت‌هایی تولید می‌کنند که اثرات سرکوب‌کنندگی برای تومور دارد. به عنوان مثال، هیدروژن سولفید که یک متابولیت ثانویه تولید شده از هضم گوشت قرمز توسط باکتری‌های کاهنده سولفات است، به عنوان انکومتابولیت شناخته شده است(33،34). از طرفی، تخمیر باکتری‌ها با تولید متابولیت‌هایی مثل استول، اورولیتین‌ها و مهم‌تر از همه اسیدهای چرب کوتاه زنجیر مثل بوتیرات که حاصل هضم فیبرهای رژیم غذایی و گیاهان است، اثرات سرکوب‌کننده توموری را القا می‌کنند. تراشی و همکاران در سال 2019، مسیرهای القا شده توسط میکروبیوتا و متابولیت‌های آن‌ها را در سرطان کولورکتال در مقایسه با وضعیت سلامت دستگاه گوارش بررسی کرده است و اهمیت مکانیسم‌های اپی‌ژنتیکی در پیشرفت این سرطان را مورد بحث قرار داده است(3). مطالعه کاملی از متابولیت‌های مفید و مضر حاصل از تخمیر باکتری‌ها توسط Hullar و همکاران هم صورت گرفته است(35). طبق اثر واربورگ (Warburg effect)، سلول‌های توموری در شرایط هوازی یا بی‌هوازی ترجیح می‌دهند تا انرژی خود را از مسیر گلیکولیز تامین کنند. با این‌که مسیر گلیکولیز انرژی کم‌تری برای سلول‌ها تولید می‌کند ولی با توجه به سرعت رشد سلول‌های توموری با این مسیر منابع اولیه مثل گلوکز و اکسیژن به میزان بیش‌تری در دسترس سلول باقی می‌ماند و در نتیجه، به تدریج میتوکندری عملکرد خود را از دست می‌دهد و بوتیرات به خوبی در میتوکندری متابولیزه نمی‌شود. بنابراین، بوتیرات در هسته تجمع‌کرده و باعث مهار هیستون داستیلاز و کاهش تکثیر و القای آپوپتوز در سلول‌های سرطانی به واسطه تغییرات اپی‌ژنتیکی می‌شود(36). اخیرا یک مطالعه روی مدل موشی ژنوتوبیوتیک، اثر حفاظتی فیبرهای مواد غذایی و بوتیرات را در سرطان کولورکتال تایید کرده است(37).

دیس‌بیوزیز در سرطان کولورکتال باعث تشدید التهاب و کاهش اینفلاماز‌وم‌ها(Inflammasome) می‌شود. اینفلاماز‌وم‌ها بخشی از سیستم ایمنی ذاتی هستند که اینترلوکین -1بتا و اینترلوکین -18 تولید می‌کنند تا به کنترل التهاب، ترمیم بافت، حفاظت در برابر تومورها و حفظ تعادل اکولوژیکی کمک کنند. پس دیس‌بیوزیز القا شده در سرطان کولورکتال با کاهش ترشح اینترلوکین -18، باعث تشدید التهاب مزمن و القای سیگنالینگ اینترلوکین -6 و در نتیجه پیشرفت تومورزایی می‌شود. اینترلوکین -6 در سلول‌های اپی‌تلیالی دستگاه گوارش از طریق مسیر STAT3، آپوپتوز را مهار می‌کند. بنابراین، با افزایش تکثیر سلول‌های اپی‌تلیال به پیشرفت تومور کمک می‌کند(34،17). از طرفی، در حالت دیس‌بیوزیز و شرایط التهابی ایجاد شده، نفوذپذیری دستگاه گوارش نیز افزایش پیدا می‌کند که باعث تسهیل عبور باکتری‌ها از بین سلول‌های اپی‌تلیال شده که با القای فعال شدن انواع مسیرهای التهابی مثل MAPK/ERK، STAT3 و NFκ-B باعث پیشرفت تومور می‌گردد(34). ولی موضوعی که امروزه بسیار مورد توجه قرار گرفته آن است که شرایط التهابی با القای دیس‌بیوزیز باعث افزایش تغییرات اپی‌ژنتیکی و در نتیجه پیشرفت تومور می‌گردد. در دیس‌بیوزیز موتاژن‌هایی توسط میکروبیوتا یا از تخمیر مواد غذایی تولید می‌شوند که می‌توانند مستقیما به DNA آسیب بزنند و یا بیان آنزیم‌هایی مثل اسپرمین اکسیداز (SMO) را تشدیدکنند که منجر به افزایش رادیکال‌های اکسیژن و آسیب به DNA می‌گردد. از طرفی، رادیکال‌های اکسیژن و نیتروژن مستقیما توسط میکروبیوتای دیس‌بیوتیک در لومن دستگاه گوارش یا سلول‌های ایمنی در لامینا پروپریا

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]

ترشح می‌شود که می‌تواند باعث ژنوتوکسیسیتی شود. علاوه بر این، التهاب با فعال‌سازی مسیرهای متفاوتی باعث اختلال در تنظیم ژن و تشدید تومورزایی می‌گردد. به عبارتی، در شرایط التهابی سیتوکاین‌هایی خاص تولید می‌شود که با فعال‌سازی برخی از فاکتورهای نسخه‌برداری بیان ژن‌هایی که در کنترل بقا، تکثیر و آنژیوژنزیز اهمیت دارند، را تنظیم می‌کند. سیتوکاین‌های اینترلوکین -6 و اینترلوکین -1بتا در ارتباط با القای DNA متیل‌ترانسفرازها بوده که ژن‌های سرکوب‌کننده توموری را خاموش می‌کنند.

برخی از سیتوکاین‌های مسیرهای التهابی هم بیان miRNA را القا می‌کنند تا به این ترتیب بیان ژن‌های سرکوب‌کننده توموری را کاهش دهند(34،17). درک کامل‌تر ارتباطات دو طرف در تعامل بین میکروبیوتا طبیعی دستگاه گوارش و تغییرات اپی‌ژنتیکی می‌تواند چگونگی ایجاد اختلالات ایمنی، التهابی و متابولیکی را روشن نماید. بنابراین، افزایش شناخت ممکن است مکانیسم‌هایی را که به رسیدن به اهداف درمانی اهمیت دارند، را مشخص کند(38).

دیده شده است که تغییرات اپی‌ژنتیکی القا شده در ژن‌های مادری به واسطه میکروبیوتا قبل یا طی بارداری به نسل بعد منتقل می‌شود و متعاقبا احتمال بروز برخی از بیماری‌ها را در فرزندان افزایش می‌دهد. پیشرفت تکنیک‌های مولکولی و افزایش سطح درک و شناخت جمعیت‌های میکروبیوتا باعث پیشرفت در توصیف الگوهای تاکسونومیک، ظرفیت متابولیک و تنظیم ایمنی به واسطه میکروبیوتا و اپی‌ژنتیک در بدن انسان شده است که در حفظ سلامت یا ایجاد بیماری نقش دارد.

سپاسگزاری

از زحمات بی‌شائبه همکاران محترم مرکز تحقیقات میکروبیولوژی (MRC) و گروه مایکوباکتریولوژی و تحقیقات ریوی انستیتو پاستور ایران سپاس و قدردانی می‌شود.

References

1. Kumar H, Lund R, Laiho A, Lundelin K, Ley RE, Isolauri E, et al. Gut microbiota as an epigenetic regulator: pilot study based on whole-genome methylation analysis. MBio 2014; 5(6): e02113-e02114.
2. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. Biochem J 2017; 474(11): 1823-1836.
3. Tarashi S, Siadat SD, Ahmadi Badi S, Zali M, Biassoni R, Ponzoni M, et al. Gut Bacteria and their Metabolites: Which One Is the Defendant for Colorectal Cancer? Microorganisms 2019; 7(11): 561.
4. Bernstein BE, Meissner A, Lander ES. The mammalian epigenome. Cell 2007; 128(4): 669-681.
5. Waddington CH. The epigenotype. Int J Epidemiol 2012; 41(1): 10-13.
6. Kim J, Samaranayake M, Pradhan S. Epigenetic mechanisms in mammals. Cellular and Molecular Life Sciences 2009; 66(4): 596.
7. Bártová E, Krejčí J, Harničarová A, Galiová G, Kozubek S. Histone modifications and nuclear architecture: a review. Journal of Histochemistry & Cytochemistry 2008; 56(8): 711-721.
8. Chen Z, Zhang Y. Role of mammalian DNA methyltransferases in development. Annual Review of Biochemistry 2019; 89: 135-158.
9. Yao Q, Chen Y, Zhou X. The roles of microRNAs in epigenetic regulation. Current Opinion in Chemical Biology 2019; 51: 11-17.
10. Bierne H, Hamon M, Cossart P. Epigenetics and bacterial infections. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine 2012; 2(12): a010272.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]

11. Miro Blanch J, Yanes O. Epigenetic regulation at the interplay between gut microbiota and host metabolism. Front Genet 2019; 10: 638.
12. Tarashi S, Badi SA, MoshiriA, Nasehi M, Fateh A, Vaziri F, et al. The human microbiota in pulmonary tuberculosis: Not so innocent bystanders. Tuberculosis 2018; 113: 215-221.
13. Macpherson AJ, de Agüero MG, Ganal-Vonarburg SC. How nutrition and the maternal microbiota shape the neonatal immune system. Nature Reviews Immunology 2017; 17(8): 508-517.
14. Cuevas-Sierra A, Ramos-Lopez O, Riezu-Boj JI, Milagro FI, Martinez JA. Diet, gut microbiota, and obesity: links with host genetics and epigenetics and potential applications. Advances in Nutrition 2019; 10(suppl_1): S17-S30.
15. Ansari I, Raddatz G, Gutekunst J, Ridnik M, Cohen D, Abu-Remaileh M, et al. The microbiota programs DNA methylation to control intestinal homeostasis and inflammation. Nature Microbiology 2020; 5(4): 610-619.
16. LouisP, Flint HJ. Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. Environmental Microbiology 2017; 19(1): 29-41.
17. Watson MM, Søreide K. The Gut Microbiota Influence on Human Epigenetics, Health, and Disease. Handbook of Epigenetics: Elsevier; 2017: 495-510.
18. Obata Y, Furusawa Y, Hase K. Epigenetic modifications of the immune system in health and disease. Immunology and Cell Biology 2015; 93(3): 226-232.
19. Lee Y-S, Kim T-Y, Kim Y, Lee S-H, Kim S, Kang SW, etal. Microbiota-derived lactate accelerates intestinal stem-cell-mediated epithelial development. Cell Host & Microbe 2018; 24(6): 833-846. e6.
20. Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. Nature Reviews Genetics 2012; 13(4): 260-270.
21. Petersen C, Round JL. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. Cellular Microbiology 2014; 16(7): 1024-1033.
22. Aleksandrova K, Romero Mosquera B, Hernandez V. Diet, gut microbiome and epigenetics: emerging links with inflammatory bowel diseases and prospects for management and prevention. Nutrients 2017; 9(9): 962.
23. Paul B, Barnes S, Demark Wahnefried W, Morrow C, Salvador C, Skibola C, et al. Influences of diet and the gut microbiome on epigenetic modulation in cancer and other diseases. Clinical Epigenetics 2015; 7(1): 112.
24. Sharma M, Li Y, Stoll ML, Tollefsbol TO. The epigenetic connection between the gut microbiome in obesity and diabetes. Front Genet 2019; 10: 1329.
25. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Human gutmicrobes associated with obesity. Nature 2006; 444(7122): 1022-1023.
26. Nieuwdorp M, Gilijamse PW, Pai N, Kaplan LM. Role of the microbiome in energy regulation and metabolism. Gastroenterology 2014; 146(6): 1525-1533.
27. Remely M, Aumueller E, Merold C, Dworzak S, Hippe B, Zanner J, etal. Effects of short chain fatty acid producing bacteria on epigenetic regulation of FFAR3 in type 2 diabetes and obesity. Gene 2014; 537(1): 85-92.
28. Noureldein MH, Bitar S, Youssef N, Azar S, Eid AA. Butyrate modulates diabetes-linked gut dysbiosis: epigenetic and mechanistic

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]

modifications. Journal of Molecular Endocrinology 2020; 64(1): 29-42.

29. Canani RB, Di Costanzo M, Leone L. The epigenetic effects of butyrate: potential therapeutic implications for clinical practice . Clinical Epigenetics 2012; 4(1): 1-7.
30. Meijer K, de Vos P, Priebe MG. Butyrate and other short-chain fatty acids as modulators of immunity: what relevance for health? Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care 2010; 13(6): 715-721.
31. AunanJ, Watson M, Hagland H, Søreide K. Molecular and biological hallmarks of ageing. British Journal of Surgery 2016; 103(2): e29-e46.
32. Collins D, Hogan AM, Winter DC. Microbial and viral pathogens in colorectal cancer. The Lancet Oncology 2011; 12(5): 504-512.
33. Bultman SJ. Interplay between diet, gut microbiota, epigenetic events, and colorectal cancer. Molecular Nutrition & Food Research 2017; 61(1): 1500902.
34. Irrazábal T, Belcheva A, Girardin SE, Martin A, Philpott DJ. The multifaceted role of the intestinal microbiota in colon cancer. Mol Cell 2014; 54(2): 309-320.
35. Hullar MA, Fu BC. Diet, the gut microbiome, and epigenetics. Cancer J 2014; 20(3): 170-175.
36. Sebastián C, Mostoslavsky R. Untangling the fiber yarn: butyrate feeds Warburg to suppress colorectal cancer. Cancer Discovery 2014; 4(12): 1368-1370.
37. Donohoe DR, Holley D, Collins LB, Montgomery SA, Whitmore AC, Hillhouse A, et al. A gnotobiotic mouse model demonstrates that dietary fiber protects against colorectal tumorigenesis in a microbiota- and butyrate-dependent manner. Cancer Discov 2014; 4(12): 1387-1397.
38. Berdasco M, Esteller M. Clinical epigenetics: seizing opportunities for translation. Nat Rev Genet 2019; 20(2): 109-127.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]