



Role of Probiotics in the Prevention and Control of Multiple Sclerosis

ARTICLE INFO

Article Type

Analytical Review

Authors

Pourkalthor H.^{*1} MSc,
Farhud D.¹ PhD

How to cite this article

Pourkalthor H, Farhud D. Role of Probiotics in the Prevention and Control of Multiple Sclerosis. Modares Journal of Biotechnology. 2019;10(4):589-592.

¹Dr. Farhood Genetics Clinic, Tehran, Iran

*Correspondence

Address: Dr. Farhood Genetics Clinic,
Valiasr Square, Tehran, Iran
Phone: +98 (21) 88908447
Fax: -
hani.kalthor1991@gmail.com

Article History

Received: July 24, 2018

Accepted: May 13, 2019

ePublished: December 21, 2019

ABSTRACT

Introduction Since the gastrointestinal system plays an important role in the function of the immune system, its role in the control or treatment of autoimmune diseases cannot be ignored. Therefore, the intestinal strengthening, which much of gastrointestinal function depends on it, can be effective in this direction. Also, because the intestine plays an important role in the immune system in addition to digestion, it can help maintain the immune system's function by keeping its bacteria balanced. In this regard, probiotics and prebiotics can be useful, which this issue was investigated in the present study.

Conclusion Probiotics have an important role in the prevention and control of multiple sclerosis.

Keywords Multiple Sclerosis; Probiotics; Prebiotics

CITATION LINKS

[1] The "gut feeling": Breaking down the role of gut microbiome in multiple sclerosis [2] The different drummer: Non-traditional therapeutic approaches [3] Vitamin D and disease activity in multiple sclerosis before and during interferon- β treatment [4] The microbiome and regulation of mucosal immunity [5] Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis [6] Dysbiosis in the gut microbiota of patients with multiple sclerosis, with a striking depletion of species belonging to clostridia XIVa and IV clusters [7] Close encounters of the first kind: Innate sensors and multiple sclerosis [8] A microbial perspective of human developmental biology [9] Multiple sclerosis patients have a distinct gut microbiota compared to healthy controls [10] The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease [11] Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders [12] Alterations of the human gut microbiome in multiple sclerosis [13] A novel probiotic mixture exerts a therapeutic effect on experimental autoimmune encephalomyelitis mediated by IL-10 producing regulatory T cells [14] The immunology of inflammatory demyelinating disease [15] Role of HLA class II genes in susceptibility and resistance to multiple sclerosis: Studies using HLA transgenic mice [16] Identification of T cell epitopes on human proteolipid protein and induction of experimental autoimmune encephalomyelitis in HLA class II-transgenic mice [17] HLA class II transgenic mice mimic human inflammatory diseases [18] HLA-DQ8 (DQB1* 0302)-restricted Th17 cells exacerbate experimental autoimmune encephalomyelitis in HLA-DR3-transgenic mice [19] Two discreet subsets of CD8 T cells modulate PLP91-110 induced experimental autoimmune encephalomyelitis in HLA-DR3 transgenic mice [20] Are we really vastly outnumbered? Revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans [21] The yin yang of bacterial polysaccharides: Lessons learned from B [22] Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes [23] PEAR: A fast and accurate Illumina Paired-End reAd mergeR [24] Human gut-derived *Prevotella histicola* suppresses inflammatory arthritis in humanized mice [25] Dysbiosis in the gut microbiota of patients with multiple sclerosis, with a striking depletion of species belonging to clostridia XIVa and IV clusters [26] A polysaccharide from the human commensal *Bacteroides fragilis* protects against CNS demyelinating disease [27] The 'hygiene hypothesis' for autoimmune and allergic diseases: An update [28] Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis [29] Hygiene hypothesis and autoimmune diseases [30] Inducible Foxp3+ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota

نقش پروبیوتیک‌ها در پیشگیری و کنترل بیماری مولتیپل اسکلروزیس

هانیه پورکلهر^۱ MSc

کلینیک ژنتیک دکتر فرهود، تهران، ایران

داریوش فرهود PhD

کلینیک ژنتیک دکتر فرهود، تهران، ایران

چکیده

مقدمه: از آنجایی که سیستم گوارش، نقش بسیار مهمی در کارایی سیستم ایمنی دارد، نمی‌توان نقش آن را در کنترل و یا درمان بیماری‌های خودایمنی نادیده گرفت. از این رو تقویت روده که بخش زیادی از عملکرد گوارش به آن وابسته است، می‌تواند در این مسیر موثر باشد. همچنین به دلیل اینکه روده علاوه بر عمل هضم در سیستم ایمنی نقش مهمی ایفا می‌کند، می‌توان با متعادل نگه‌داشتن باکتری‌های آن، تا حدودی به عملکرد صحیح سیستم ایمنی کمک کرد. در این راه، پروبیوتیک‌ها و پریبیوتیک‌ها می‌توانند مفید واقع شوند که در مطالعه حاضر به بررسی این موضوع پرداخته شد.

نتیجه‌گیری: مصرف پروبیوتیک‌ها در پیشگیری و کنترل بیماری مولتیپل اسکلروزیس نقش موثری دارد.

کلیدواژه‌ها: مولتیپل اسکلروزیس، پروبیوتیک، پریبیوتیک

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۵/۲

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۲/۲۳

*نویسنده مسئول: hani.kalhor1991@gmail.com

مقدمه

پیش از این، ابتدا به مولتیپل اسکلروزیس (MS) را بیشتر به دلایل ژنتیکی مرتبط می‌دانستند و نقش ژن‌ها در ایجاد آن نمود بیشتری داشت. نقش عوامل وراثتی در این بیماری به اثبات رسیده، اما امروزه نمی‌توان نقش عوامل محیطی را نیز در عملکرد صحیح سیستم ایمنی بدن نادیده گرفت. عوامل مختلفی از جمله پروتئین‌های بدن، ویروس‌ها یا عوامل دیگر می‌توانند باعث تحریک سیستم ایمنی و ایجاد پالس اشتباه از سوی سلول‌های ایمنی و حمله به بدن شوند [1].

در بیماری MS، پادتن‌ها به‌طور اشتباه به سمت غلاف میلین که پوشاننده اعصاب نخاع است، ترشح شده و باعث کندی ارسال پیام عصبی در طول عصب می‌شوند. تغذیه مناسب به‌دلیل تامین انرژی مورد نیاز سیستم ایمنی منجر به تشخیص صحیح و به‌موقع و تمایز عوامل داخلی و فاکتورهای بیگانه شده و نقش مهمی را در ایجاد عملکرد صحیح سیستم ایمنی ایفا می‌کند. همچنین اخیراً در این مسیر به نقش پروبیوتیک‌ها و پریبیوتیک‌ها توجه زیادی شده است [1]. استفاده از پروبیوتیک‌ها به‌عنوان میکروارگانیسم‌های زنده، به سده‌های بسیار دور برمی‌گردد، ولی به‌تازگی به نقش درمانی آنها توجه شده است [1, 2].

پروبیوتیک درمانی در واقع بلع میکروارگانیسم‌های زنده است که اثرات سودمندی بر سلامتی دارد و در جلوگیری از رشد و تهاجم

میکروب‌های بیماری‌زا و حفظ فلور طبیعی روده و بدن موثر است [3]. این میکروارگانیسم‌های زنده، اکثراً باکتری‌های گرم منفی، کپک‌ها و مخمرها هستند که توانایی بالایی برای تکثیر در روده دارند. این ریزمغذی‌های زنده در کنار فلور طبیعی، به‌خوبی باعث حفظ تمامیت سیستم ایمنی بدن شده و حتی اثر باکتری‌های موجود در روده میزبان را اصلاح می‌کنند. بنابراین پروبیوتیک‌ها در رده عوامل ایمونوترابی در پیشگیری، تصحیح و تنظیم اختلالات ایمنی قرار گرفته و حتی پتانسیل لازم برای استفاده به‌عنوان مکمل دارویی را نیز دارند [4, 5]. از پروبیوتیک‌ها می‌توان اجزای دیواره مخمرها و قارچ‌های میکروسکوپی و خوراکی را نام برد که دارای اثرات ضدسرطانی و تعدیل‌کنندگی سیستم ایمنی هستند. درواقع مصرف این مکمل‌ها منجر به افزایش تولید آنتی‌بادی‌های حفاظتی در لوله گوارش و کمک به تنظیم ایمنی Th1 به Th2 و تکامل Th0 شده و فاگوسیتوز نیز به‌طور بهتری انجام می‌شود [4, 6].

بررسی‌های انجام‌شده، اثرات درمانی پروبیوتیک‌ها در سندروم روده نفوذپذیر را نشان داده است. همچنین پروبیوتیک‌ها سبب مهار تولید مولکول‌های التهابی شده و می‌توانند طول مدت بیماری کرون را کاهش دهند [7, 8].

گروه‌های مفید باکتریایی نه‌تنها تداخل پاتولوژیک ندارند، بلکه به‌عنوان سد محافظ مانع دخالت عوامل پاتوژن می‌شوند، بنابراین کلونیزاسیون میکروبی لوله گوارش، بعد از تولد شروع به عمل می‌کند. فلور نرمال روده‌ای اصلی‌ترین جایگاه برای رشد و تکوین سیستم ایمنی مخاطی است که فعالیت لنفوسیت Th2 را تقویت کرده و اثرات مهمی بر عملکرد پارامترهای ایمنی دارد [8, 9]. بسیاری از پزشکان مصرف پروبیوتیک‌ها را کاهش‌دهنده بیماری‌های گوارشی و تقویت‌کننده سیستم ایمنی می‌دانند که البته میزان مصرف و زمان آن برای تاثیرگذاری بهتر نیاز به پژوهش‌های بیشتری دارد [9-7].

پژوهش‌های اخیر نشان داده‌اند که بیماری‌های خودایمنی مانند مولتیپل اسکلروزیس، با ترکیبی از عوامل محیطی و ژنتیکی همراه است که کاتالیزور آن می‌تواند توازن میکروبیوم روده باشد [10]. این یافته می‌تواند به عصب‌شناسان کمک کند که برنامه‌های درمانی بهتری برای بیماران MS طراحی کنند و مهم‌تر اینکه برنامه‌های پیشگیری‌کننده ساده و طبیعی را به بیماران پیشنهاد دهند [11]. دانشمندان بر این باورند که سلول‌های T هر فرد، توانایی نشان‌دادن رفتار نادرست را دارد [9, 11].

به گفته پروفیسور هارموت وکرل، استاد و کارشناس ارشد انستیتو نوروفیزیولوژی ماکس پلانک، تاکنون بیش از ۲۰۰ ژن دارای افزایش حساسیت به MS شناسایی شده‌اند، اما برای آغاز و گسترش این بیماری باید یک محرک اولیه‌ای وجود داشته باشد. اختلال و آسیب فلور روده، یکی از عوامل و محرک‌های مشکوک است [12]. برای اثبات این نظریه، محققان دانشگاه لودویگ ماکسیمیلیان مونیخ، انستیتو ایمونوبیولوژی و اپی‌ژنتیک ماکس پلانک در فرایبورگ، دانشگاه کالیفرنیا، سان‌فرانسیسکو و دانشگاه مونستر آلمان، ۵۰

دیواره روده دچار نوعی نشتی می‌شد [26]. در این فرآیند، برخی سلول‌های دیواره روده، از هم باز شده، در نتیجه سموم و باکتری‌های خطرناک درون روده در بدن آزاد شده و التهابات جدیدی را ایجاد می‌کنند. طبق مطالعات، میان فعل و انفعالات روده‌ای بیماران مبتلا به التهابات روده و این فعل و انفعالات ایمنولوژیکی شباهت روشنی وجود دارد [26, 27].

هنگام مواجهه با MS باید به بافت‌های مختلفی توجه کرد، چون ممکن است این بیماری تنها بافت مورد تهاجم سیستم ایمنی را تحت تاثیر قرار ندهد. شاید یکی از دلایل اصلی پیدانشدن درمان قطعی برای این بیماری این است که نگاه کلی به بدن بیمار نشده و تنها بافت‌های خاصی مورد بررسی قرار گرفته‌اند [28, 29]. با توجه به مکانیزم بیماری‌زایی MS و خواص سین‌بیوتیک‌ها، مصرف این نوع از مواد غذایی می‌تواند در پیشگیری از ابتلا و حتی کنترل بیماری‌های خودایمنی از جمله مولتیپل اسکلروزیس مفید واقع شود [30].

نتیجه‌گیری

مصرف پروبیوتیک‌ها در پیشگیری و کنترل بیماری مولتیپل اسکلروزیس نقش موثری دارد.

تشکر و قدردانی: موردی از سوی نویسندگان گزارش نشده است.

تاییدیه اخلاقی: موردی از سوی نویسندگان گزارش نشده است.

تعارض منافع: موردی از سوی نویسندگان گزارش نشده است.

سهم نویسندگان: هانیه پورکلهر (نویسنده اول)، نگارنده مقدمه/روشن‌شناس/پژوهشگر اصلی (۵۰٪؛ داریوش فرهود (نویسنده دوم)، پژوهشگر کمکی (۵۰٪)

منابع مالی: موردی از سوی نویسندگان گزارش نشده است.

منابع

- 1- Freedman SN, Shahi SK, Mangalam AK. The "gut feeling": Breaking down the role of gut microbiome in multiple sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2018;15(1):109-25.
- 2- Yen EF. The different drummer: Non-traditional therapeutic approaches. In: Cohen RD, editor. *Inflammatory bowel disease*. Cham: Humana Press; 2017. pp. 205-16.
- 3- Løken-Amsrud KI, Holmøy T, Bakke SJ, Beiske AG, Bjerre KS, Bjørnarå BT, et al. Vitamin D and disease activity in multiple sclerosis before and during interferon-β treatment. *Neurology*. 2012;79(3):267-73.
- 4- McDermott AJ, Huffnagle GB. The microbiome and regulation of mucosal immunity. *Immunology*. 2014;142(1):24-31.
- 5- Scher JU, Sczesnak A, Longman RS, Segata N, Ubeda C, Bielski C, et al. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *Elife*. 2013;2:e01202.
- 6- Miyake S, Kim S, Suda W, Oshima K, Nakamura M, Matsuoka T, et al. Dysbiosis in the gut microbiota of patients with multiple sclerosis, with a striking depletion of species belonging to clostridia XIVa and IV clusters.

جفت از دوقلوهای یکسان آلمانی را مورد بررسی قرار دادند که یکی از آنها مبتلا به MS بود، در حالی که دیگری آن را نداشت [13]. محققان اعلام کردند که این مساله هر گونه تنوع ژنتیکی در مطالعه آنها را از بین می‌برد. تجزیه و تحلیل متقابل عوامل مختلف، تفاوت‌های جزئی اما فوق‌العاده متمایز بین دوقلوها را نشان داد که یکی از عوامل برجسته، نمایه میکروبیوم روده بود [14]. در مطالعه‌ای، وقتی موش‌های اصلاح‌شده ژنتیکی که در شرایط استریل نگهداری می‌شدند با میکروبیوتای انسانی پرورش داده شدند، موش‌هایی که در معرض فلور روده انسان‌های مبتلا به MS قرار داشتند، ضایعات مغزی شبیه به MS را نشان دادند [15-17].

دانشمندان با مشاهده مدل‌های حیوانی بیان کردند که آنها هر گونه عوامل مخدوش‌کننده‌ای مانند عادات غذاخوردن فردی که ممکن است در آزمایش‌های انسانی نتیجه‌گیری شود را حذف کردند. این نتایج رابطه بین فلور روده و فعال‌سازی سلول‌های T را مشخص می‌کند و اهمیت پیگیری یک شیوه زندگی سالم به‌ویژه برای حفظ تعادل میکروبیوم روده را نشان می‌دهد [18]. محققان دریافته‌اند که یکی از میکروب‌های روده‌ای می‌تواند به درمان بیماری‌های خودایمنی از جمله MS کمک کند [19, 20]. باکتری‌های زنده از مدت‌ها پیش برای تسهیل گوارش، درمان اسهال و مقابله با باکتری‌های مضر ایجادکننده عفونت استفاده شده‌اند؛ اما یافته‌ها تاثیر این پروبیوتیک‌ها بر بیماری‌های غیرروده‌ای را نشان نداده‌اند. وقتی که گروهی از محققان کلینیک مایو به بررسی و آزمایش سه گونه باکتریایی در یک موش مبتلا به MS پرداختند، متوجه شدند که یکی از این باکتری‌ها می‌تواند بیماری خودایمنی را سرکوب کند [21, 22]. به گفته جوزف مورای، متخصص بیماری‌های روده و معده در کلینیک مایو، این یک کشف ابتدایی است که به انجام مطالعات بیشتری احتیاج دارد [23]. اگر بتوان باکتری‌های موجود در بدن انسان را برای درمان بیماری‌های غیرروده‌ای نیز به کار برد، به‌عبارتی بتوان از میکروب‌ها و باکتری‌ها به‌عنوان دارو استفاده کرد، دریچه جدیدی به دنیای پزشکی باز خواهد شد. این رویکرد جدید را "برگ" می‌نامند که از ترکیب دو کلمه "باگ" (میکروارگانیسم‌های مفید روده‌ای) و "دراگ" (دارو) نامگذاری شده است.

با اینکه پروبیوتیک‌ها از هزاران سال پیش توسط انسان‌ها استفاده شده‌اند، اطلاعات کمی در مورد چگونگی ایجاد مقاومت آنها در برابر بیماری‌ها وجود دارد. یک تیم تحقیقاتی پس از بررسی نمونه‌های میکروبی روده‌ای بیماران روی موش‌های مبتلا به MS دریافتند که میکروب *Prevotella histicola*، به‌طور موثری از سرکوب ایمنی در بیماری MS جلوگیری می‌کند [24, 25].

در پژوهشی در سال ۲۰۱۰، پس از تزریق باکتری‌های پروبیوتیک خاصی به موش‌های مبتلا به MS متوجه شدند که روند بیماری آنها تغییر کرد. همچنین به محض اینکه موش‌ها را به MS مبتلا می‌کردند، قبل از ظهور علائم فلج‌کننده مربوط به MS، فعل و انفعالات شدیدی در سیستم روده‌ای آنها رخ می‌داد، به‌طوری که

- Th17 cells exacerbate experimental autoimmune encephalomyelitis in HLA-DR3-transgenic mice. *J Immunol*. 2009;182(8):5131-9.
- 19- Mangalam AK, Luckey D, Giri Sh, Smart M, Pease LR, Rodriguez M, et al. Two discreet subsets of CD8 T cells modulate PLP91-110 induced experimental autoimmune encephalomyelitis in HLA-DR3 transgenic mice. *J Autoimmun*. 2012;38(4):344-53.
- 20- Sender R, Fuchs Sh, Milo R. Are we really vastly outnumbered? Revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans. *Cell*. 2016;164(3):337-40.
- 21- Surana NK, Kasper DL. The yin yang of bacterial polysaccharides: Lessons learned from *B. fragilis* PSA. *Immunol Rev*. 2012;245(1):13-26.
- 22- Wu GD, Chen J, Hoffmann Ch, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*. 2011;334(6052):105-8.
- 23- Zhang J, Kobert K, Flouri T, Stamatakis A. PEAR: A fast and accurate Illumina Paired-End reAd mergeR. *Bioinformatics*. 2014;30(5):614-20.
- 24- Marietta EV, Murray JA, Luckey DH, Jeraldo PR, Lamba A, Patel R, et al. Human gut-derived *Prevotella histicola* suppresses inflammatory arthritis in humanized mice. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(12):2878-88.
- 25- Miyake S, Kim S, Suda W, Oshima K, Nakamura M, Matsuoka T, et al. Dysbiosis in the gut microbiota of patients with multiple sclerosis, with a striking depletion of species belonging to clostridia XIVa and IV clusters. *PLoS One*. 2015;10(9):e0137429.
- 26- Ochoa-Reparaz J, Mielcarz DW, Wang Y, Begum-Haque S, Dasgupta S, Kasper DL, et al. A polysaccharide from the human commensal *Bacteroides fragilis* protects against CNS demyelinating disease. *Mucosal Immunol*. 2010;3(5):487-95.
- 27- Okada H, Kuhn C, Feillet H, Bach JF. The 'hygiene hypothesis' for autoimmune and allergic diseases: An update. *Clin Exp Immunol*. 2010;160(1):1-9.
- 28- Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Eslami-Varzaneh F, Edberg S, Medzhitov R. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell*. 2004;118(2):229-41.
- 29- Rook GA. Hygiene hypothesis and autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2012;42(1):5-15.
- 30- Round JL, Mazmanian SK. Inducible Foxp3+ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(27):12204-9.
- PLoS One. 2015;10(9):e0137429.
- 7- Fernández-Paredes L, De Diego RP, De Andrés C, Sánchez-Ramón S. Close encounters of the first kind: Innate sensors and multiple sclerosis. *Mol Neurobiol*. 2017;54(1):101-14.
- 8- Charbonneau MR, Blanton LV, DiGiulio DB, Relman DA, Lebrilla CB, Mills DA, et al. A microbial perspective of human developmental biology. *Nature*. 2016;535(7610):48-55.
- 9- Chen J, Chia N, Kalari KR, Yao JZ, Novotna M, Soldan MM, et al. Multiple sclerosis patients have a distinct gut microbiota compared to healthy controls. *Sci Rep*. 2016;6:28484.
- 10- Honda K, Littman DR. The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease. *Nature*. 2016;535(7610):75-84.
- 11- Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, Sharon G, Hyde ER, McCue T, et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell*. 2013;155(7):1451-63.
- 12- Jangi S, Gandhi R, Cox LM, Li N, Von Glehn F, Yan R, et al. Alterations of the human gut microbiome in multiple sclerosis. *Nat Commun*. 2016;7:12015.
- 13- Lavasani Sh, Dzhambazov B, Nouri M, Fåk F, Buske S, Molin G, et al. A novel probiotic mixture exerts a therapeutic effect on experimental autoimmune encephalomyelitis mediated by IL-10 producing regulatory T cells. *PLoS One*. 2010;5(2):e9009.
- 14- Wekerle H, Lassmann H. The immunology of inflammatory demyelinating disease. In: Compston A, McDonald I, Noseworthy J, Lassmann H, Miller D, Smith K, et al., editors. *McAlpine's multiple sclerosis*. 4th Edition. Amsterdam: Elsevier; 2006.
- 15- Luckey D, Bastakoty D, Mangalam AK. Role of HLA class II genes in susceptibility and resistance to multiple sclerosis: Studies using HLA transgenic mice. *J Autoimmun*. 2011;37(2):122-8.
- 16- Mangalam AK, Khare M, Krco C, Rodriguez M, David C. Identification of T cell epitopes on human proteolipid protein and induction of experimental autoimmune encephalomyelitis in HLA class II-transgenic mice. *Eur J Immunol*. 2004;34(1):280-90.
- 17- Mangalam AK, Rajagopalan G, Taneja V, David CS. HLA class II transgenic mice mimic human inflammatory diseases. *Adv Immunol*. 2008;97:65-147.
- 18- Mangalam A, Luckey D, Basal E, Jackson M, Smart M, Rodriguez M, et al. HLA-DQ8 (DQB1* 0302)-restricted