

## اثر پروبیوتیک‌ها بر مسیرهای سیگنالینگ ژن‌های درگیر در افسردگی: مقاله مروری

### چکیده

دریافت: ۱۳۹۶/۱۰/۰۲ ویرایش: ۱۳۹۶/۱۰/۰۹ پذیرش: ۱۳۹۷/۰۳/۰۳ آنلاین: ۱۳۹۷/۰۳/۱۰

افسردگی نوعی اختلال روان‌شناختی ناشی از استرس مداوم بوده و دارای شبکه ارتباطی گسترده‌ای با سیستم گوارش از طریق "محور مغز-روده-میکروبیوتا" می‌باشد. افسردگی می‌تواند به‌طور سیستماتیک بسیاری از ژن‌ها و مولکول‌های درگیر در پاتوژنز و سیگنالینگ بیماری‌های گوارشی را فعال یا غیرفعال نماید. درحالی‌که بیشتر داروهای ضد افسردگی با تغییر فعالیت انتقال‌دهنده‌های عصبی موجب بهبود علائم آن می‌شوند. پژوهش‌ها در زمینه پروبیوتیک‌ها، آن‌ها را به‌عنوان اهداف بالقوه جهت درمان بیماری‌های ناشی از استرس مداوم مانند افسردگی معرفی نموده است. روانپزشکی تغذیه، شاخه‌ای از روانپزشکی است که رابطه میان الگوهای غذایی و اختلالات روانی را بررسی می‌کند. شواهدی در مورد اثرات پروبیوتیک‌ها در درمان علائم بیماری افسردگی موجود است. اما به دلیل حجم پایین نمونه‌ها، محدودیت استفاده از سویه‌های مختلف باکتری‌ها و روش‌های محدود مطالعاتی و آزمایشگاهی اظهار نظر قطعی در مورد این نتایج دشوار است و برای تعیین دوز موثر پروبیوتیک‌ها برای درمان افسردگی، انجام مطالعات بالینی بیشتر ضروری است. در این مطالعه مجموعه‌ای از مقالات مروری و پژوهشی گردآوری شده تا سال ۲۰۱۷ که اثرات پروبیوتیک‌ها را در درمان بیماری‌های گوارشی، عصبی و افسردگی بررسی نموده‌اند از پایگاه‌های اینترنتی معتبر جستجو و وارد مطالعه شدند. هدف از این مطالعه، مرور شواهد بالینی و پژوهشی مرتبط با اثر پروبیوتیک‌ها در درمان علائم بیماری افسردگی می‌باشد. بیشتر مطالعات نتایج مثبتی درباره استفاده از پروبیوتیک‌ها همچون بهبود خلق و خو و بهبود علائم افسردگی و استرس همچون بی‌خوابی گزارش کرده‌اند. مشخص شده است که اثرات درمانی پروبیوتیک‌ها از طریق مسیر سیگنالینگ محور سیستم عصبی مرکزی و گوارش می‌باشد. به‌نظر می‌رسد می‌توان با انجام مطالعات بیشتر از پروبیوتیک‌ها به‌عنوان مکمل غذایی جایگزین داروهای شیمیایی استفاده نمود.

**کلمات کلیدی:** افسردگی، ژنتیک، فیزیولوژی، پروبیوتیک.

سحر فرزانه

فرزانه تفویضی\*

گروه زیست‌شناسی، واحد پرند، دانشگاه آزاد اسلامی، پرند، ایران.

\* نویسنده مسئول: انوبان تهران-ساوه، شهر جدید پرند، بلوار باهنر، دانشگاه آزاد اسلامی واحد پرند.

تلفن: ۰۲۱-۵۶۷۳۳۱۵۸

E-mail: farzanehtafvizi54@gmail.com

گوارش عملکردهای زیادی دارد و بر روی سلامت عمومی بدن و سلامت سیستم عصبی تاثیر می‌گذارد. از آنجایی‌که در دستگاه گوارش، باکتری‌هایی تحت عنوان فلور میکروبی روده (Microbiota) زندگی می‌کنند و از لحاظ متابولیک فعال هستند، تعداد و نوع آن‌ها در بدن حیاتی بوده و اثرات مفید زیادی برای میزبان دارند. این باکتری‌ها در تولید ویتامین‌ها، آنتی‌بیوتیک‌ها و نوروترانسمیترها نقش دارند و از طریق مصرف پروبیوتیک‌ها و عوامل استرس‌زا قابل تغییر هستند.<sup>۲</sup>

افسردگی (Depression) نوعی اختلال روان‌شناختی ناشی از استرس مداوم است که با قرار گرفتن در معرض عوامل استرس‌زا در طولانی‌مدت موجب فعال یا غیرفعال شدن تعدادی از ژن‌ها و مولکول‌های درگیر در پاتوژنز و آبشار سیگنالینگ بیماری‌های گوارشی می‌شود و به‌طور سیستماتیک با افزایش یا کاهش بیان آن‌ها متوقف شده یا ادامه پیدا می‌کند.<sup>۱</sup>

در گذشته دستگاه گوارش، تنها محلی برای هضم و جذب مواد مغذی تصور می‌شد، اما در سالیان اخیر مشخص شده است که دستگاه

ترشح می‌شود که خود دارای اثرات افزایشده فشارخون، افزایش اسید معده، کاهش لنفوسیت‌ها (کاهش سیستم ایمنی)، افزایش قندخون و اثر بر سیستم عصبی با تغییر آستانه حس‌ها مانند حافظه، بویایی، تمرکز، شنوایی، چشایی و در انتها ایجاد بیماری‌هایی همچون سایکوز (Psychosis) و افسردگی می‌شود.<sup>۱۴-۱۶</sup> پژوهش‌ها نشان داده‌اند که پروبیوتیک‌ها می‌توانند در دستگاه گوارش از طریق محور مغز-گوارش-میکروبیوتا (Brain-Gut-Microbiota Axis) بر سطوح کورتیزول و سروتونین اثر بگذارند و موجب بهبود پارامترهایی همچون خلق و خو و بی‌خوابی در بیماران مبتلا به افسردگی شوند.<sup>۱۷ و ۱۸</sup>

قرار گرفتن در معرض استرس طولانی‌مدت، موجب فعال یا غیر فعال شدن تعداد زیادی از مولکول‌ها و ژن‌های درگیر در پاتوژنز و آبخار سیگنالینگ بیماری‌های افسردگی و اضطراب می‌شود و به‌طور سیستماتیک با افزایش یا کاهش بیان آن‌ها موجب توقف یا ادامه روند استرس می‌شود. از جمله این ژن‌ها، فاکتور هسته‌ای کاپا (NF-kB)، AP-1 (فعال‌کننده پروتئینی-۱) و پروتئین کینازهای فعال‌شده با میتوزن (MAPKs) می‌باشند که تحت عنوان ژن‌های درگیر در افسردگی معرفی می‌شوند. به‌طوری‌که مطالعات انسانی و حیوانی روی این ژن‌ها، حاکی از کاهش بیان فاکتور هسته‌ای کاپا در موارد ابتلا به افسردگی در بخش mPFC مغز به علت کاهش پاسخ به میتوزن فعال‌کننده پروتئین کینازها بودند که در پاسخ به محرک‌های خارج سلولی موجب فعالیت و افزایش تعداد نسخه‌های فاکتورهای همچون NF-kB و AP-1 می‌شوند.<sup>۱۹</sup> ژن NF-kB به موتیف ژن‌های کدکننده سایتوکین‌ها متصل شده و در تنظیم مناطق پایین‌دست ژن‌های مرتبط با نوروزن mPFC نقش دارند.<sup>۲۰</sup>

مشاهدات نشان داده‌اند که مولکول‌های تنظیمی دیگری هم وجود دارند که در تنظیم NF-kB نقش دارند، مانند Protein kinase C Iota (PKCI) که کدکننده آنزیم سرین/ترئونین کیناز بوده و تنظیم‌کننده فاکتور رشد نورون (Nerve growth factor) و فعالیت NF-kB و مولکول حدواسط نوروتروفین (گروهی از فاکتورهای رشد اعصاب) می‌باشد.<sup>۲۱</sup> از دیگر ژن‌هایی که در هنگام استرس در mPFC بیانشان افزایش می‌یابد می‌توان به Regulated in development and DNA damage responses 1 (REDD1) اشاره نمود که مهارکننده Mammalian target of rapamycin complex-1 (mTORC1) بوده و

تاریخچه پروبیوتیک‌ها به ابتدایی‌ترین مصرف آن‌ها در پنیر و محصولات لبنی باز می‌گردد. یونانیان و رومی‌ها متوجه اثرات مفید پروبیوتیک‌ها بر سلامت انسان شدند و در نهایت در سال ۲۰۰۱ سازمان بهداشت جهانی (WHO) پروبیوتیک‌ها را به‌عنوان میکروارگانیسم‌های زنده مفید بر سلامتی معرفی نمود.<sup>۲۲</sup> در مطالعات گوناگون، از پتانسیل‌های درمانی پروبیوتیک‌ها در کاهش علائم بالینی بسیاری از بیماری‌ها مانند نفخ، سرطان‌های دستگاه گوارش<sup>۲۳</sup> و بهبود آلرژی‌ها و تقویت سیستم ایمنی گزارشاتی شده است.<sup>۲۴</sup>

روانپزشکی تغذیه، شاخه‌ای از روانپزشکی است که رابطه میان الگوهای غذایی و اختلالات روانی را بررسی می‌کند و پروبیوتیک‌ها را استراتژی‌های درمانی جدید برای تعدیل سیستم عصبی هنگام مواجهه با شرایط استرس و افسردگی مطرح کرده است.<sup>۲۵</sup> امید است بتوان در درمان بیماری‌های گوارشی و سیستم عصبی همچون افسردگی از پروبیوتیک‌ها به‌عنوان جایگزین داروهای شیمیایی که اثرات جانبی بسیاری دارند استفاده نمود.

هنگامی که فرد در معرض عامل استرس‌زا قرار می‌گیرد، اطلاعات عامل استرس‌زا توسط نورون‌های محیطی گردآوری شده، به بخش قشر مدیال پری فرونتال (mPFC)، بخش هسته‌های پاراونتریکولار هیپوتالاموس یعنی ناحیه درک احساسات و شناخت ارسال می‌شود.<sup>۲۶-۲۸</sup> در آن بخش، نورون‌هایی قرار دارند که سیگنال‌های شیمیایی و هورمون‌های مربوط به استرس یعنی هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین (CRH) و مولکول میانجی عصبی به‌نام گلوتامات را به‌صورت پیام الکتروشیمیایی به هیپوفیز قدامی ارسال می‌کنند. در آنجا هسته‌های اکومبنس (Nucleus Accumbens) قرار دارند که در پاداش، تقویت یادگیری و اعتیاد نقش دارند. هیپوفیز، هورمونی به‌نام آدرنوکورتیکوتروپین (ACTH) به داخل خون ترشح نموده که توسط جریان خون به قشر غدد آدرنال (فوق کلیه) می‌رود.<sup>۲۹</sup> هورمون‌های کورتیکوئیدی استرس به‌عنوان تنظیم‌کننده‌های مهم بدن عمل می‌کنند و دارای ارتباطات پیچیده‌ای با فرآیندهای شناختی و عاطفی سیستم عصبی مرکزی هستند.<sup>۳۰ و ۳۱</sup> از مهمترین اختلالاتی که در نتیجه استرس و افسردگی ایجاد می‌شود، می‌توان به اختلال خلق و خو و خواب (Insomnia) اشاره نمود که در اثر اختلال در ترشح سروتونین (که توسط دستگاه گوارش سنتز می‌شود) ایجاد می‌گردد. همچنین در قشر غدد آدرنال، کورتیزول (هورمون استرس)

نورون‌ژنیک و رفتاری وابسته به P11 ایفا می‌کند. سطوح mRNA و پروتیین P11 و آنکسین A2 پس از مصرف داروهای SSRI در هیپوکمپ و کورتکس افزایش یافته و به احتمال این افزایش به واسطه گیرنده‌های 5-HTRs انجام می‌شود. P11 به نوبه خود موجب افزایش سطوح 5-HTR در غشای پلاسمایی شده که یک مکانیسم تقویت‌کننده ضد استرس می‌باشد. کمپلکس هتروتیرمیک P11- آنکسین A2 به رگولاتور اکتین وابسته به ماتریکس WSI/SNF که یک زیرخانواده SMARCA3 می‌باشد، متصل شده و سپس به ماتریکس هسته هدایت می‌شود، جایی که کروماتین دوباره شکل گرفته و رونویسی ژن را تنظیم می‌کند.<sup>۲۴</sup> به نظر می‌رسد این تنظیم، زمینه افزایش نورون‌ژن در هیپوکمپ و پاسخ‌های ضد افسردگی مشاهده شده پس از مصرف داروهای ضد افسردگی می‌باشد. در مواردی که P11 و SMARCA3 دچار نقص باشند، کاهش نورون‌ژن و پاسخ‌های رفتاری وجود دارد.<sup>۲۴</sup>

گمان می‌رود با افزایش نورون‌ژن، افزایش 5-HT (سروتونین)<sup>۲۵</sup> و گیرنده‌های آن یعنی 5-HTRs در شکنج دندان‌های Dentate Gyrus (DG) هیپوکمپ و افزایش فاکتورهای حفظ، ترمیم، تمایز و رشد سیستم عصبی مانند TGF- $\alpha$  رخ می‌دهد.<sup>۲۶</sup>

پژوهش‌ها نشان داده‌اند که گلوکوکورتیکوئیدها مانند کورتیزول، موجب کاهش 5-HT و گیرنده‌های آن و همچنین موجب کاهش بیان TGF- $\alpha$ ، کاهش سطح بتا اندورفین‌ها، کاهش BDNF، VEGF و موجب مرگ سلول‌های DG هیپوکمپ به واسطه القا آپوپتوز توسط مهار کاسپاز ۸، آزادسازی سیتوکروم C و کاهش BCL2 می‌شوند.<sup>۲۷</sup>

مطالعات Wallace و همکارش بر روی بیماری افسردگی در انسان نشان داد که افسردگی سبب افزایش سایتوکین‌های پیش‌التهابی IL-1B، IL-6، IL-12، اینترفرون گاما (IFN- $\gamma$ ) و پروتیین واکنشی C (CRP) و افزایش علائم افسردگی می‌شود.<sup>۲۷</sup> این علائم موجب فعال شدن محور روده-گوارش و کاهش دسترسی پیش‌سازهای عصبی و تغییر متابولیسم نوروترانسمیترها می‌باشد. این التهاب موجب افزایش نفوذپذیری روده می‌شود که اجازه ورود مواد سمی و دیگر مواد زاید را به جریان خون می‌دهد که به آن‌ها اندوتوکسین‌های مشتق از روده (Gut-derived endotoxins) گفته می‌شود و حاوی مولکول‌های لیپولی ساکاریدهای غشای خارجی باکتری‌های گرم منفی است. این اندوتوکسین‌ها موجب فعال شدن سیستم ایمنی از طریق گیرنده

تحت تاثیر استرس اکسیداتیو می‌باشد.<sup>۲۸</sup> در هنگام استرس، بیان mRNA سیناپس‌های ترشح‌کننده گابا، سیناپس‌های دوپامینرژیک و میلینیشن (Myelination) کاهش می‌یابد.<sup>۲۹</sup>

یکی از ژن‌هایی که پژوهش‌های گسترده‌ای بر روی آن صورت گرفته، ژن P11 می‌باشد. مطالعات مختلفی از چگونگی اثر استرس مزمن بر بیان ژن P11 (که به عنوان زنجیره سبک آنکسین II، S100A10 S100A10 light chain, Annexin II نیز شناخته می‌شود) یک پروتیین چندمنظوره متصل‌شونده به گیرنده‌های 5-HT (گیرنده‌های سروتونین غشای سلول‌های عصبی)، در لایه II/III نورون‌های قشر پیش لیمبیک (PrL) پرده برداشت و در آزمایش‌های مختلفی نشان دادند که بیان این ژن در نورون‌های D2<sup>+</sup> لایه II/III نورون‌های قشر پیش لیمبیک موجب ترمیم نورون‌های انتقال گلووماترژیک و استرس موجب کاهش بیان آن می‌شود.<sup>۳۰</sup> بنابراین می‌توان از این ژن به عنوان ژن کلیدی در درمان اختلالات مرتبط با افسردگی و استرس نام برد. جالب است بدانیم که سایر داروهای ضد افسردگی مانند مهارکننده‌های مونوآمین‌اکسیداز، برای عملکردشان به P11 نیاز دارند. بنابراین اثرات تنظیمی P11 بر انتقال گلوتامات در لایه‌های مختلف مغزی هم می‌تواند به عنوان میانجیگر عمل کرده و در بروز رفتارهای شبه افسردگی نقش داشته باشد.<sup>۲۴</sup> در این یافته‌ها مسیرهای حدواسط پاسخ‌های رفتاری و ضد استرس P11 مقایسه گردید و مشخص شد که داروهای ضد افسردگی (SSRI) موجب افزایش فعالیت گیرنده‌های 5-HT (5- هیدروکسی تریپتامین) و به دنبال آن موجب افزایش فاکتور نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز (Brain-derived neurotrophic factor, BDNF) و افزایش فعالیت گیرنده تیروزین کیناز (TRKB) واسطه تنظیم P11 و به دنبال آن تحریک نورون‌زایی (Neurogenesis) در هیپوکمپ و بهبود علائم رفتاری خواهد شد. داروهای ضدافسردگی نوع SSRI به عنوان عامل افزایش سطح سایتوکین‌های خاصی در مغز معرفی شدند که به نوبه خود سبب افزایش سطح P11 و ایجاد پاسخ‌های رفتاری و ضد افسردگی می‌شوند. همچنین نشان داده شده است که استفاده همزمان از داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAIDs) پاسخ‌های رفتاری و ضد استرس P11 را مختل نماید.<sup>۲۴</sup>

یافته‌های اخیر نشان داده‌اند که SMARCA3، عامل تغییر شکل کروماتین (Remodeling) ژن P11، نقش مهمی در پاسخ‌های

عفونت‌های سیستم گوارش، پیشگیری و درمان سرطان‌های معده و روده‌ای، تخفیف آرژین‌ها، جلوگیری از خونریزی و حتی اختلالات خلقی مانند بیماری‌های افسردگی و استرس عصبی نیز کاربرد دارند.<sup>۳۱</sup> به این دسته از پروبیوتیک‌ها که موجب ایجاد تعادل میان مغز، سیستم گوارشی و میکروبیوم‌ها می‌شوند به اصطلاح Psychobiotics نیز گفته می‌شود.<sup>۳۲</sup>

بررسی شواهد حاکی از اثر تعدیل‌کننده میکروبیوم‌ها بر تکوین مغز، عملکرد و رفتار به واسطه اثر بر سیستم ایمنی، اندوکراین و مسیرهای عصبی محور مغز-گوارش-میکروبیوتا (HPA) می‌باشد. محوری که به تازگی مورد توجه پژوهشگران علوم اعصاب قرار گرفته، به درک ارتباط میکروبیوتا و مسیر سیگنالینگ آن‌ها در بیماری‌های سیستم عصبی مانند افسردگی می‌پردازد. احتمال می‌رود بسیاری از بیماری‌های التهابی مانند سندرم روده تحریک‌پذیر و حتی بیماری‌های عصبی مانند اضطراب و افسردگی در اثر اختلال در مسیر این محور ایجاد می‌شوند.<sup>۳۱</sup>

پژوهش‌ها نشان داده‌اند که مصرف مواد حاوی پروبیوتیک‌هایی همچون لاکتوباسیلوس برویس و پاراکازیبی و یا متابولیت‌های حاصل از این باکتری‌ها، می‌تواند در بهبود علائم بیماری‌هایی همچون سرطان کولون و معده، در الگوی وابسته به دوز و زمان سبب کاهش تکثیر سلول‌های سرطانی و در نهایت القای آپوپتوز در سلول‌های سرطانی شود.<sup>۳۳-۳۷</sup> همچنین تجزیه و تحلیل اثرات لاکتیک اسید پروبیوتیک لاکتوباسیلوس حاکی از فعالیت ضد انعقادی و ضد سرطانی بالای پروبیوتیک‌ها بودند.<sup>۳۹</sup> اندازه‌گیری میزان پروتئین‌ها و ژن‌های فاکتورهای پیش‌التهابی پیش و پس از استفاده از پروبیوتیک‌ها نشان داده که مصرف پروبیوتیک‌ها در موش‌های مبتلا به سندرم روده تحریک‌پذیر اثرات معناداری بر بیان Interleukin (IL-6)، Tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ )، IL-1 $\beta$  و C-reactive protein (CRP) داشته و در انسان موجب بهبود مشکلات خواب در افراد مبتلا به افسردگی و اضطراب می‌شود.<sup>۴۰-۳۸</sup>

به‌منظور بررسی بیشتر مکانیسم‌های مولکولی اثرات پروبیوتیک‌ها بر اختلالات عصبی همچون افسردگی، آزمایشات گوناگونی صورت گرفت که از جمله آن‌ها می‌توان به بررسی اثر آن‌ها بر استرس و افسردگی توسط John Kelly و همکارانش اشاره نمود که نقش میکروبیوتا در حفظ عملکرد و نفوذپذیری سد روده را توضیح داده

TLR4) Toll-like 4 می‌شود.<sup>۲۸</sup> این پژوهش نشان داد که پروبیوتیک‌ها دارای اثرات درمانی بر سیستم عصبی می‌باشند و به‌احتمال با ایجاد یکپارچگی در پوشش دیواره دستگاه گوارش و کاهش توانایی اندوتوکسین‌های نشت کرده به داخل جریان خون می‌توانند سبب کاهش التهاب شوند. در نهایت کاهش التهابات، موجب تنظیم محور روده-گوارش و فعالیت نوروترانسمیترها می‌شود.<sup>۲۸</sup>

زمانی دستگاه گوارش تنها محلی برای هضم و جذب مواد مغذی تصور می‌شد، ولی در سال‌های اخیر مشخص شده است که دستگاه گوارش عملکردهای بسیاری دارد و بر سلامت عمومی بدن و سلامت سیستم عصبی تاثیرگذار می‌باشند. در دستگاه گوارش، سطح پوست، دهان و مخاط، باکتری‌های تحت عنوان فلور میکروبی یا میکروبیوتا زندگی می‌کنند که از لحاظ متابولیک فعال‌اند. این باکتری‌ها دارای تنوع و عملکردهای متفاوتی می‌باشند. تعداد و نوع آن‌ها در بدن نقش حیاتی دارد و اثرات مفید بسیاری برای میزبان دارند. این باکتری‌ها نقش مهمی در عملکرد نرمال بدن ایفا می‌کنند و از لانه‌گزینی باکتری‌های پاتوژن و فرصت‌طلب پیشگیری نموده و افزون بر همکاری در جذب مواد غذایی در تولید ویتامین‌های گروه B، K، آنزیم‌ها، گاز متان، CO<sub>2</sub>، H<sub>2</sub>، لیزین، تنظیم pH بدن، تبدیل اوره به آمونیاک، تبدیل پیگمان‌ها و اسیدهای صفراوی<sup>۲</sup> و تولید نوروترانسمیترها مانند سروتونین نقش دارند و تحت تاثیر فاکتورهای مانند سن، ژنتیک، نژاد و تغذیه میزبان، جغرافیا، پره پرو آنتی‌بیوتیک‌ها، پروبیوتیک‌ها و عوامل استرس‌زا قابل تغییر هستند.

تغییر در ترکیب میکروبیوتا می‌تواند موجب برهم خوردن تعادل آن شود که به آن Dysbiosis می‌گویند. Dysbiosis میکروبیوتای روده می‌تواند موجب بیماری‌های روده‌ای مانند بیماری‌های التهابی روده، سندرم روده تحریک‌پذیر، سرطان کولون و بیماری‌های خارج روده‌ای مانند دیابت، چاقی، بیماری‌های قلبی-عروقی، بیماری کبد چرب غیر الکلی، سلول کبدی و کاهش سلامت روان شود. به‌نظر می‌رسد که پروبیوتیک‌ها (Probiotics) از جمله مهمترین عوامل در تعدیل میکروبیوتای روده به‌شمار می‌روند. مطالعات نشان داده‌اند که در برخی مواد غذایی، باکتری‌های مفیدی به‌نام پروبیوتیک‌ها وجود دارند. به‌عنوان نمونه در لبنیات‌ها مانند ماست، پنیر، دوغ، کفیر و غذاهای سنتی مانند ترخینه<sup>۳۰،۳۹،۴۱</sup> انواع خاصی از پروبیوتیک‌ها شناسایی شده‌اند که در بهبود و درمان تعدادی از بیماری‌ها مانند دیابت، چاقی،

تنظیم مناطق پایین دست ژن‌های مرتبط با نوروزن mPFC نقش دارند می‌گردد.<sup>۳۱</sup> بدین ترتیب با وقوع استرس و بر هم خوردن ترکیب باکتری‌ها، آشناری از فعالیت‌های التهابی ایجاد می‌شود که موجب اختلال در روند طبیعی عملکرد سیستم گوارشی و اثر فیدبک بر سیستم عصبی می‌شود.

مصرف پروبیوتیک‌ها، پره‌بیوتیک‌ها و رژیم غذایی مناسب می‌تواند اثرات مثبتی بر سلامت سیستم گوارشی و کاهش و بهبود علائم افسردگی، استرس و بسیاری از بیماری‌های گوارشی داشته باشد.<sup>۳۲</sup> مصرف روزانه پروبیوتیک‌ها در رت‌های تحت استرس موجب کاهش معناداری در سطح سرمی ACTH در آن‌ها می‌شود که به معنی کاهش استرس و به دنبال آن کاهش افسردگی است. همچنین مصرف پروبیوتیک‌ها، مانع از کاهش وزن شدید در رت‌های در معرض استرس شدید می‌شود که بر اثرات ضد استرسی پروبیوتیک‌ها تاکید دارد.<sup>۳۱</sup>

پروبیوتیک‌ها با افزایش سطوح سروتونین و کاهش میزان التهاب، تاثیر بسزایی در بهبود علائم افسردگی دارند. با توجه به اینکه پروبیوتیک‌ها میکروارگانیزم‌های زنده هستند و اهمیت ویژه‌ای بر سلامت انسان و همچنین پرورش دهندگان دام دارند، در حال حاضر شواهدی که در مورد اثرات پروبیوتیک‌ها در کاهش علائم بیماری‌های سیستم عصبی همچون اضطراب و افسردگی و علائم آن‌ها مانند بهبود خلق و خو به دست آمده است. می‌تواند آن‌ها را به عنوان درمان‌های جایگزین احتمالی برای کنترل و بهبود عملکرد واکنش‌های مغزی ناشی از افسردگی مانند بی‌خوابی عنوان نماید، اما تعیین دوز موثر در درمان هر بیماری بایستی مشخص شود.

است<sup>۳۳</sup> و مکانیسم دقیق و روشنی از تعاملات محور مغز-گوارش-میکروبیوتا در سندرم روده تحریک‌پذیر که (Irritable bowel syndrome, IBS) نیز نامیده می‌شود، ارایه نمود.<sup>۳۳</sup>

سندرم روده تحریک‌پذیر جزو بیماری‌های هیپوتالامیک بوده که در آن حرکات غیر ارادی روده نظم طبیعی خود را از دست می‌دهد. این حالت با استرس روحی شدیدتر می‌شود و سبب بروز دل‌درد و علائم گوارشی دیگر می‌شود. حدود ۱۵-۱۰٪ مردم جامعه دچار این سندرم می‌باشند. علت این بیماری عواملی همچون استرس، حوادث دوران کودکی، عفونت پیشین روده‌ای و تغییرات نوروترانسمیتری مغز در این بیماران مطرح شده است. در موارد استرس، عفونت‌ها، آنتی‌بیوتیک‌ها و رژیم غذایی ضعیف و نامناسب، نفوذپذیری سلول‌های اپیتلیوم مجرای گوارش افزایش یافته و شکاف بین سلول‌های اپیتلیال ایجاد می‌شود که علت آن کاهش بیان پروتئین‌های اتصالات بین‌سلولی مانند آکلودین و کلودین بوده و دلیل آن کاهش بوتیرات (محصول میکروارگانیزم‌های گوارشی) و عدم رونویسی فاکتورهای آکلودین و کلودین می‌باشد. با کاهش این پروتئین‌ها نفوذپذیری اپیتلیوم روده که به عنوان سد روده عمل می‌نماید، افزایش یافته و باکتری‌های روده که در داخل روده به عنوان فلور طبیعی بدن عمل می‌کنند به خارج از محل خود رفته و پاتوژن می‌شوند که سبب فعال نمودن سیستم ایمنی و فراخواندن کموکین‌ها و سایتوکین‌های پیش‌التهابی مانند اینترلوکین‌ها و TNF- $\alpha$  اطراف عصب واگ (Vagus nerve) می‌شود و التهاب و استرس، موجب فعال‌سازی محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال و ترشح کورتیزول می‌شود که خود موجب کاهش NF-kB، ژن کدکننده‌ی سایتوکین که در

## References

- Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of twelve-month dsm-iv disorders in the national comorbidity survey replication (NCS-R). *Arch Gen Psychiatry* 2005;62(6):617-27.
- Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, Morse SA, Jawetz, Melnick, and Adelberg's Medical Microbiology. 24<sup>th</sup> ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2007.
- Kennedy RJ, Kirk SJ, Gardiner KR. Probiotics (Br J Surg 2001; 88: 161-2). *Br J Surg* 2001;88(7):1018-9.
- Gismondo MR, Drago L, Lombardi A. Review of probiotics available to modify gastrointestinal flora. *Int J Antimicrob Agents* 1999;12(4):287-92.
- Tafvizi F, Tajabadi Ebrahimi M, Khojareh L. Molecular identification of probiotic lactobacilli in traditional food and drink Tarkhineh using 16S rRNA sequence. *Food Technol Nutr* 2013;10(2):61-8.
- Huang R, Wang K, Hu J. Effect of probiotics on depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients* 2016;8(8).
- Logan AC, Jacka FN. Nutritional psychiatry research: an emerging discipline and its intersection with global urbanization, environmental challenges and the evolutionary mismatch. *J Physiol Anthropol* 2014;33:22.
- Cerqueira JJ, Mailliet F, Almeida OF, Jay TM, Sousa N. The prefrontal cortex as a key target of the maladaptive response to stress. *J Neurosci* 2007;27(11):2781-7.
- Popoli M, Yan Z, McEwen B, Sanacora G. The stressed synapse: the impact of stress and glucocorticoids on glutamate transmission. *Nat Rev Neurosci* 2011;13(1):22-37.
- McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev* 2007;87(3):873-904.

11. Seo JS, Wei J, Qin L, Kim Y, Yan Z, Greengard P. Cellular and molecular basis for stress-induced depression. *Mol Psychiatry* 2017;22(10):1440-7.
12. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003;301(5631):386-9.
13. Pittenger C, Duman RS. Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 2008;33(1):88-109.
14. de Kloet ER, Joëls M, Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci* 2005;6(6):463-75.
15. Joëls M, Karst H, Krugers HJ, Lucassen PJ. Chronic stress: implications for neuronal morphology, function and neurogenesis. *Front Neuroendocrinol* 2007;28(2-3):72-96.
16. Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature* 2008;455(7215):894-902.
17. Paterson LM, Nutt DJ, Wilson SJ. NAPSQA-1: National Patient Sleep Assessment Questionnaire in depression. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2009;13(1):48-58.
18. Jackson ML, Butt H, Ball M, Lewis DP, Bruck D. Sleep quality and the treatment of intestinal microbiota imbalance in chronic fatigue syndrome: a pilot study. *Sleep Sci* 2015;8(3):124-33.
19. Malki K, Pain O, Tosto MG, Du Rietz E, Carboni L, Schalkwyk LC. Identification of genes and gene pathways associated with major depressive disorder by integrative brain analysis of rat and human prefrontal cortex transcriptomes. *Transl Psychiatry* 2015;5:e519.
20. Schmidt S, Rainer J, Ploner C, Presul E, Riml S, Kofler R. Glucocorticoid-induced apoptosis and glucocorticoid resistance: molecular mechanisms and clinical relevance. *Cell Death Differ* 2004;11 Suppl 1:S45-55.
21. Tajabadi Ebrahimi M, Bahrami H, Ziary Z. Tarkhineh source of probiotic lactic acid bacteria. *Iran Quart J Biol Sci* 2011;4(12):1-9. [Persian]
22. Ota KT, Liu RJ, Voleti B, Maldonado-Aviles JG, Duric V, Iwata M, Duman RS. REDD1 is essential for stress-induced synaptic loss and depressive behavior. *Nat Med* 2014;20(5):531-5.
23. Ma K, Guo L, Xu A, Cui S, Wang JH. Molecular Mechanism for Stress-Induced Depression Assessed by Sequencing miRNA and mRNA in Medial Prefrontal Cortex. *PLoS One* 2016;11(7):e0159093.
24. Svenningsson P, Kim Y, Warner-Schmidt J, Oh YS, Greengard P. p11 and its role in depression and therapeutic responses to antidepressants. *Nat Rev Neurosci* 2013;14(10):673-80.
25. Willner P, Scheel-Kröger J, Belzung C. The neurobiology of depression and antidepressant action. *Neurosci Biobehav Rev* 2013;37(10 Pt 1):2331-71.
26. Yohn CN, Gergues MM, Samuels BA. The role of 5-HT receptors in depression. *Mol Brain* 2017;10(1):28.
27. Wallace CJK, Milev R. The effects of probiotics on depressive symptoms in humans: a systematic review. *Ann Gen Psychiatry* 2017;16:14.
28. Kawai T, Takeuchi O, Fujita T, Inoue J, Mühlradt PF, Sato S, et al. Lipopolysaccharide stimulates the MyD88-independent pathway and results in activation of IFN-regulatory factor 3 and the expression of a subset of lipopolysaccharide-inducible genes. *J Immunol* 2001;167(10):5887-94.
29. Tafvizi F, Tajabadi Ebrahimi M. Application of repetitive extragenic palindromic elements based on PCR in detection of genetic relationship of lactic acid bacteria species isolated from traditional fermented food products. *J Agric Sci Technol* 2015;17(1):87-98.
30. Tafvizi F, Tajabadi Ebrahimi M, Khojare L. Genotypic and phylogenetic analysis of lactobacilli producing bacteriocin isolated from traditional dairy products and food. *J Fasa Univ Med Sci* 2012;2(2):84-90.
31. Wiley NC, Dinan TG, Ross RP, Stanton C, Clarke G, Cryan JF. The microbiota-gut-brain axis as a key regulator of neural function and the stress response: Implications for human and animal health. *J Anim Sci* 2017;95(7):3225-3246.
32. Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biol Psychiatry* 2013;74(10):720-6.
33. Kelly JR, Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G, Hyland NP. Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. *Front Cell Neurosci* 2015;9:392.
34. Karimi Ardestani S, Tafvizi F, Tajabadi Ebrahimi M. Molecular detection of heat-killed probiotic bacteria and study of apoptosis induction on colon cancer HT-29 cell line. *Iran J Med Microbiol* 2017;10(2):42-52. [Persian]
35. Ahmadi MA, Ebrahimi MT, Mehrabian S, Tafvizi F, Bahrami H, Dameshghian M. Antimutagenic and anticancer effects of lactic acid bacteria isolated from Tarhana through Ames test and phylogenetic analysis by 16S rDNA. *Nutr Cancer* 2014;66(8):1406-13.
36. Mojibi P, Tafvizi F, Bikhof Torbati M. Cytotoxic effect of indigenous lactobacillus on colon cancer cell line. *Appl Microbiol Food Ind* 2015;1(2):43-51. [Persian]
37. Rasouli E, Tafvizi F and Taj abadi M. Antiproliferation Effect of Heat Killed Indigenous Probiotic Bacteria on AGS Cell Line. *Appl Microbiol Food Ind* 2017;3(1):32-52. [Persian]
38. Maes M, Scharpé S, Meltzer HY, Okayli G, Bosmans E, D'Hondt P, et al. Increased neopterin and interferon-gamma secretion and lower availability of L-tryptophan in major depression: further evidence for an immune response. *Psychiatry Res* 1994;54(2):143-60.
39. Owen BM, Eccleston D, Ferrier IN, Young AH. Raised levels of plasma interleukin-1 $\beta$  in major and postviral depression. *Acta Psychiatr Scand* 2001;103(3):226-8.
40. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2009;71(2):171-86.
41. Soltani Z, Jafari P, Azadegan Ghomi HR. The effect of lactobacillus casei TD2, native Iranian probiotic, on corticosterone hormone secretion in male Wistar rats under chronic restraint stress condition. *Q J Anim Physiol Dev* 2014;7(1):65-72.

## The effect of probiotics on signaling pathways of genes involved in depression: *review article*

Sahar Farzaneh Ph.D. Student  
Farzaneh Tafvizi Ph.D.\*

Department of Biology, Parand  
Branch, Islamic Azad University,  
Parand, Iran.

\* Corresponding author: Islamic Azad  
University of Parand Branch, Bahonar  
Blvd., Parand City, Tehran-Saveh High-  
way, Iran.  
Tel: +98 21 56733158  
E-mail: farzanehtafvizi54@gmail.com

### Abstract

Received: 23 Dec. 2017 Revised: 30 Dec. 2017 Accepted: 24 May 2018 Available online: 31 May 2018

Depression is the psychological disorder which caused by chronic stress and extensive communication network between the gastrointestinal system via the “gut–brain–microbiota axis”. Depression can systematically activate/deactivate many genes and signaling molecules involved in the pathogenesis of the gastrointestinal disease. Whereas, most of the anti-depressant drugs suppress the depression symptoms by altering the neurotransmitters activity; studies on probiotics have shown the anti-depressant potential of them. Nutritional psychiatry is a field of psychiatry that investigates the relationship between dietary patterns and risk of mental disorders. The special type of probiotic has been identified to improve a number of diseases, such as diabetes, obesity, gastrointestinal infections, cancers, reduction of allergies and mood disorders such as depression. There is an evidence about therapeutic effects of probiotics in symptoms of depression, but because of the low number of samples, the limitation in use of different strains of bacteria and the limited laboratory equipment, it is difficult to make a definitive view about these results and need to more clinical study to determine the effective dose of probiotics in the treatment of depression. The articles related to this subject were collected from reliable database till the 2017 year, new studies and reviews articles which determine the effects of probiotics on the treatment of digestive and neurological diseases. The objective of this review is to study the current clinical research about the effects of probiotics in the treatment of symptoms of depression and discuss future directions in this field. Most of the studies demonstrated probiotics’ ability to improving mood, change behavior and improve the symptoms of stress and depression such as insomnia by increasing of serotonin and reducing of inflammation; and modulation of emotional behavior with effect on specific cytokines in brain. It has been discovered that probiotics have therapeutic effects extend beyond the gut and into the central nervous system by influence signaling pathways. In conclusion, it seems they have the potential to be used as a dietary supplement to optimize and enriched the food products and effective step in the prevention and treatment of various disorders in the nervous system instead of chemical drugs.

**Keywords:** depression, genetic, physiology, probiotics.