Gut Microbiota and Amyotrophic Lateral Sclerosis

Gelareh Vahabzadeh, Fereshteh Golab*

Razi Drug Research Center, Department of Pharmacology, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
Cellular and Molecular Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Article Info:

Received: **22 Apr 2025** ***Revised:*** **16 July 2025** ***Accepted*****: 23 Sep 2025**

ABSTRACT

Introduction: Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a complex neurodegenerative disease influenced by genetic, environmental, and lifestyle factors. Modern dietary shifts, such as reduced fiber intake and increased consumption of saturated fats and refined sugars, have led to gut microbiota dysbiosis, which interacts with the gut-brain axis and impacts brain health. ALS patients often exhibit hypermetabolism, weight loss, and metabolic disturbances, like dyslipidemia and impaired glucose metabolism, which are associated with disease progression and poorer prognosis. Gut dysbiosis may contribute to ALS pathogenesis by increasing intestinal permeability, systemic inflammation, and oxidative stress. The gut microbiota, through the production of metabolites such as short-chain fatty acids, plays a critical role in suppressing inflammation and promoting neurogenesis; however, its disruption can trigger neuroinflammation and neuronal damage. The gut-brain axis, mediated by neural (vagus nerve), hormonal (ghrelin, leptin, insulin), and immunological (cytokines) pathways, influences brain development and function. The gut microbiota is formed from birth under the influence of maternal diet, breastfeeding, and antibiotics, which evolves simultaneously with brain development. Nutritional interventions, such as the Mediterranean diet rich in antioxidants and omega-3 fatty acids, and microbiota-targeted therapies (probiotics, prebiotics, postbiotics), show potential for reducing ALS risk and alleviating symptoms. ***Conclusion:*** Current studies on the gut microbiota and ALS are limited by small sample sizes and predominantly observational designs, underscoring the need for larger, longitudinal, and more rigorous investigations. Nevertheless, targeting gut dysbiosis represents a promising therapeutic approach to improve the quality of life and potentially extend the healthy lifespan of patients with ALS.

Keywords:

1. Gastrointestinal Tract
2. Atrophy
3. Deglutition Disorders

Corresponding Author: Fereshteh Golab

Email: *Fgolab520@gmail.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-01-30]

[DOI: 10.61882/shefa.14.1.117]

میکروبیوم روده و اسکلروز جانبی آمیوتروفیک

گلاره وهاب زاده، فرشته گلاب*

مرکز تحقیقات دارویی رازی، گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

اطلاعات مقاله:
دریافت: ۲ اردیبهشت ۱۴۰۴ **اصلاحیه:** ۲۵ تیر ۱۴۰۴ **پذیرش:** ۱ مهر ۱۴۰۴

چـــــکیده

مقدمـــه: اسـکلروز جانـبی آمیوتروفیـک (ALS) یـک بیمـاری عصـبی پیچیـده اسـت کـه تحـت تأثیـر عوامـل ژنتیـکی، محیـطی و سـبک زنـدگی قـرار دارد. تغییـرات غـذایی مـدرن، ماننـد کاهـش مصـرف فیبـر و افزایـش مصـرف چربی‌هـای اشـباع و قندهـای تصفیـه شـده، منجـر بـه اخـتلال در میکروبیوتـای روده شـده اسـت کـه بـا محـور روده- مغـز در تعامـل اسـت و بـر سلامـت مغـز تأثیـر می‌گـذارد. بیمـاران ALS اغلـب دچـار افزایـش متابولیسـم، کاهـش وزن و اخـتلالات متابولیـکی ماننـد دیـس لیپیـدمی و اخـتلال در متابولیسـم گلوکـز می‌شـوند کـه بـا پیشـرفت بیمـاری و پیش‌آگـهی بدتـر مرتبـط هسـتند. اخـتلال در میکروبیوتـای روده ممکـن اسـت بـا افزایـش نفوذپذیـری روده، التهـاب سیسـتمیک و اسـترس اکسیداتیـو همـراه باشـد کـه در پاتوژنـز ALS نقـش دارد. میکروبیوتـای روده، از طریـق تولیـد متابولیت‌هـایی ماننـد اسیدهـای چـرب زنجیـره کوتـاه نقـش مهـمی در سـرکوب التهـاب و افزایـش نوروژنـز ایفـا می‌کنـد. بـا ایـن حـال، اخـتلال در آن می‌توانـد باعـث التهـاب عصـبی و آسـیب عصـبی شـود. محـور روده- مغـز، کـه توسـط مسیرهـای عصـبی (عصـب واگ)، هورمـونی (گرلیـن، لپتیـن، انسـولین) و ایمونولوژیـکی (سیتوکین‌هـا) واسـطه‌گری می‌شـود، بـر رشـد و عملکـرد مغـز تأثیـر می‌گـذارد. میکروبیوتـای روده از بـدو تولـد تحـت تأثیـر رژیـم غـذایی مـادر، شیـردهی و آنتی‌بیوتیک‌هـا شـکل می‌گیـرد کـه همزمـان بـا رشـد مغـز تکامـل می‌یابـد. مـداخلات تغذیـه‌ای، ماننـد رژیـم غـذایی مدیترانـه‌ای غـنی از آنتی‌اکسیدان‌هـا و اسیدهـای چـرب امـگا ۳، و درمان‌هـای هدفمنـد میکروبیوتـا (پروبیوتیک‌هـا، پری‌بیوتیک‌هـا، پسـت‌بیوتیک‌ها)، پتانسیـل کاهـش خطـر ALS و تسـکین علائـم را نشـان می‌دهنـد. **نتیجه‌گیـری:** مطالعـات فعـلی در مـورد میکروبیوتـای روده و ALS بـه دلیـل حجـم نمونـه کـم و طرح‌هـای عمدتـاً مشـاهده‌ای محـدود هسـتند، کـه بـر نیـاز بـه تحقیقـات بزرگتـر، طـولی و دقیق‌تـر تأکیـد می‌کنـد. بـا ایـن وجـود، هـدف قـرار دادن دیس‌بیـوز روده نشـان دهنـده یـک رویکـرد درمـانی امیدوارکننـده بـرای بهبـود کیفیـت زنـدگی و بـه طـور بالقـوه افزایـش طـول عمـر سـالم بیمـاران مبـتلا بـه ALS اسـت.

واژه‌های کلیدی:
۱- دستگاه گوارش
۲- آتروفی
۳- اختلالات بلع

***نویسنده مسئول:** فرشته گلاب

پست الکترونیک: *Fgolab520@gmail.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-01-30]

[DOI: 10.61882/shefa.14.1.117]

مقدمه

اسکلروز جانبی آمیوتروفیک (ALS)[1] یک بیماری تحلیل برنده عصبی نورودژنراتیو[2] پیچیده و منحصر به انسان است که دارای فنوتیپ‌های متنوعی از جمله زوال عقل پیشانی- گیجگاهی است. سن شروع، محل اولیه تظاهرات بالینی، و مدت زمان بیماری تحت تأثیر عوامل ژنتیکی، محیطی، سبک زندگی و اپی‌ژنتیکی قرار دارند (۱). تغییرات در سبک زندگی و کاهش مداوم مصرف میوه‌ها، سبزیجات و فیبرها در رژیم غذایی و افزایش مصرف محصولات حیوانی، چربی‌های اشباع‌شده و قندهای تصفیه‌شده، تغییرات تکاملی بر میکروبیوتای روده اعمال کرده و تأثیرات نامطلوبی بر جای گذاشته است (۲). میکروبیوم شامل جوامع باکتریایی، آرکیایی، قارچی، ویروسی و یوکاریوت‌ها و پروتوزوآهای میکروسکوپی است که در چندین نقطه از بدن ساکن می‌شوند. آن‌ها از طریق دستگاه گوارش، پوست، دستگاه تنفسی و دستگاه ادراری- تناسلی، رابطی بین میزبان و دنیای بیرون تشکیل می‌دهند. بیشتر میکروبیوم در دستگاه گوارش قرار دارد و ژنوم کل موجودات ساکن در آن چندین برابر بزرگ‌تر از ژنوم انسانی است (۳). عدم تعادل در میکروبیوم روده و اختلال در محور روده- مغز ممکن است به دلیل رژیم غذایی، متابولیسم، ایمنی تغییر یافته، سن، استرس، سبک زندگی، آنتی‌بیوتیک‌ها و سایر عوامل درمانی ایجاد شود (۳). در این مطالعه ما به تغییرات متابولیکی، گوارشی و میکروبیوتا در ALS می‌پردازیم تا پایه‌ای برای بررسی چگونگی تحول مراقبت از بیماران از طریق تغذیه و درمان‌های هدفمند میکروبیوتا فراهم شود.

تغییرات متابولیکی، گوارشی و میکروبیوتا در ALS

ALS به‌عنوان یک بیماری چندوجهی شناخته می‌شود که شامل اختلالات متابولیکی، مشکلات گوارشی و دیس‌بیوزیس میکروبیوتای روده است (۴). این عوامل با وضعیت تغذیه‌ای و پیشرفت بیماری تعامل دارند. تغییرات متابولیکی یکی از ویژگی‌های بارز ALS است که به طور قابل‌توجهی بر پیشرفت و نتایج بیماری تأثیر می‌گذارد. تقریبا ۵۰ درصد از بیماران ALS حالت هیپرمتابولیک را نشان می‌دهند که با افزایش مصرف انرژی در حالت استراحت مشخص می‌شود و به کاهش وزن و تحلیل عضلانی در طول زمان کمک می‌کند (۵). کاهش وزن معمولاً تا یک دهه قبل از علائم حرکتی آغاز می‌شود و کاهش سریع آن با پیش‌آگهی ضعیف‌تر مرتبط است (۶). شاخص توده بدنی (BMI)[3] با نتایج ALS ارتباط نزدیکی دارد؛ BMI پایین‌تر خطر ابتلا به ALS را افزایش می‌دهد، در حالی که BMI بالاتر با پیشرفت کندتر بیماری و بقای طولانی‌تر همراه است (۷). یک مطالعه بزرگ با نزدیک به ۴۰۰,۰۰۰ شرکت‌کننده ارتباط معنی‌داری بین سندرم متابولیک و ALS، به‌ویژه در بیماران با BMI زیر ۲۵، نشان داد (۸). تفاوت‌های جنسیتی نیز بر عوامل متابولیکی تأثیر می‌گذارند؛ به‌عنوان مثال، فشار خون بالا در زنان ارتباط قوی‌تری با خطر ALS دارد (۹). تغییرات متابولیسم لیپید نیز در ALS نشان داده شده است. دیس‌لیپیدمی، اغلب به صورت هیپرلیپیدمی، یکی از ویژگی‌های متابولیکی ALS است (۴). در بیماران و مدل‌های حیوانی مشاهده شده است که افزایش استرهای کلسترول و کاهش کاردیولیپین وجود دارد که نشان‌دهنده تغییرات در استفاده از انرژی و اختلال میتوکندری است (۱۰). اختلال میتوکندری اکسیداسیون اسیدهای چرب را مختل کرده و استرس اکسیداتیو و التهاب را تشدید می‌کند. متابولیسم گلوکز در ALS مختل است (۱۱). بافت‌های محیطی، از جمله عضله و چربی، از گلیکولیز به اکسیداسیون اسیدهای چرب تغییر کرده و به کمبود انرژی و عدم تعادل سیستمیک کمک می‌کنند (۱۲). علاوه بر این، اندام‌هایی مانند کبد و پانکراس در ناهنجاری‌های متابولیکی مرتبط با ALS نقش مهمی دارند (۱۳).

تأثیر و اهمیت پیش‌آگهی متابولیسم لیپید در ALS بحث‌برانگیز است (۱۴). برخی مطالعات نشان داده‌اند که سطح بالای کلسترول پلاسما محافظ عصبی است و با افزایش بقا مرتبط است (۱۵). با این حال، داده‌های دیگر نشان می‌دهند که تجمع کلسترول و متابولیت‌های آن واسطه استرس اکسیداتیو در نورون‌های حرکتی هستند و ممکن است خطر ابتلا به ALS را افزایش دهند (۱۷-۱۶). دوپوئیس و همکارانش کشف کردند که فراوانی هایپرلیپیدمی، همانطور که با افزایش سطح پلاسمایی کلسترول تام یا LDL نشان داده می‌شود، در بیماران مبتلا به ALS دو برابر بیشتر از افراد کنترل بود، که نشان می‌دهد نسبت LDL/HDL غیرطبیعی بالا به طور قابل توجهی بقای بیماران را بیش از ۱۲ ماه افزایش می‌دهد، گویی افزایش در دسترس بودن لیپیدها در گردش خون یک عامل محافظتی است (۱۵). مطابق با فرضیه نقش محافظتی نسبت LDL/HDL بالا، استاتین‌ها با بدتر شدن نتایج بیماران ALS مرتبط بوده‌اند (۱۸). استاتین‌ها با مهار سنتز کلسترول، در دسترس بودن LDL را برای عضلات اسکلتی کاهش می‌دهند و منجر به کاهش مواد مغذی عضلات می‌شوند. استاتین‌ها همچنین مقاومت به

[1] Amyotrophic lateral sclerosis
[2] Neurodegenerative
[3] Body mass index

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-01-30]
[DOI: 10.61882/shefa.14.1.117]

انسولین را کاهش می‌دهند که حمایت از مواد مغذی برای سلامت عصبی- عضلانی را افزایش می‌دهد (۱۵).

محور میکروبیوتای مغز- روده

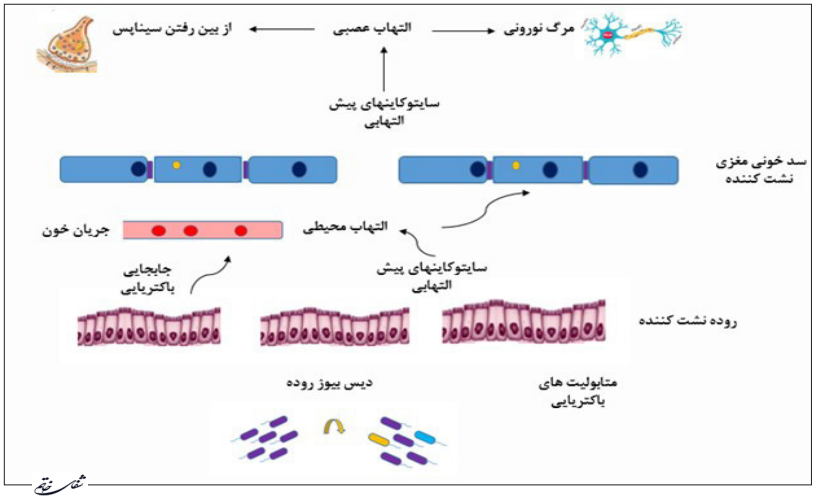
نقش بالقوه محور مغز- روده- میکروبیوتا در ALS یک تعامل دو طرفه بین محور مغز- روده- میکروبیوتا وجود دارد. رشد مغز و میکروبیوتای روده به طور هم‌زمان تکامل می‌یابند و این امر نشان‌دهنده تأثیر دوسویه بین مغز و باکتری‌های هم‌زیست است (۱۹). محور روده- مغز بر رشد فیزیولوژیکی و ساختاری سیستم عصبی مرکزی تأثیر می‌گذارد (۲۰). این سیستم ارتباطی دوطرفه و پیچیده از طریق مسیرهای عصبی، هورمونی و ایمونولوژیکی عمل می‌کند و بر عملکرد مغز و هموستاز تأثیر می‌گذارد (۲۱). باکتری‌ها ممکن است بر تنظیم دقیق سیناپتوژنز و تشکیل مدارهای عصبی تأثیر بگذارند (۲۲). سیگنال‌دهی میکروبیوتا همچنین به میلین‌سازی، به‌ویژه در قشر پیش‌پیشانی، کمک می‌کند (۲۳). هورمون‌های مشتق‌شده از روده مانند گرلین، لپتین و انسولین بازیگران مهمی در این شبکه ارتباطی هستند. (۲۴). این میکروارگانیسم‌ها میکروبیوتای روده، انتقال‌دهنده‌های عصبی مانند سروتونین، گاما- آمینوبوتیریک اسی و دوپامین تولید می‌کنند (۲۷-۲۵). اسیدهای چرب کوتاه‌زنجیر[4] (SCFAs)، که اثرات مفیدی بر مغز دارند، از جمله کاهش التهاب و تقویت نوروژنز، توسط باکتری‌های روده از طریق تخمیر فیبرهای غذایی تولید می‌شوند (۲۸). استات، پروپیونات و بوتیرات از مهم‌ترین SCFAs هستند که می‌توانند از سد خونی- مغزی عبور کرده و با کاهش التهاب اثرات محافظتی عصبی داشته باشند. علاوه بر این، SCFAs در نوروژنز و بهبود پلاستیسیته سیناپسی نقش دارند (۲۹). (تصویر ۱).

اختلال در همزیستی میکروبیوتای روده و اختلال در محور مغز- روده- میکروبیوتا نقش مهمی در بسیاری از بیماری‌های نورودژنراتیو ایفا می‌کنند (۳۰). فیرمیکوت‌ها و باکتروئیدها اکثریت میکروبیوتای روده را تشکیل می‌دهند که به حفظ عملکرد روده کمک می‌کنند (۳۱). تحقیقات نشان می‌دهند که اختلال در همزیستی میکروبیوتای روده ممکن است در بروز و توسعه ALS نقش دارند (۳۲). از طریق محور مغز- روده- میکروبیوتا، سیگنال‌های مغز بیماران مبتلا به ALS می‌توانند میکروبیوتای روده را شکل دهند. به طور مشابه، عملکرد مغز نیز می‌تواند تحت تأثیر اطلاعات میکروبیوتای روده قرار گیرد (۳۳). بنابراین، بهبود دیس‌بیوز میکروبیوتای روده ممکن است پیشرفت ALS را به تأخیر بیندازد و مدت زمان بقای بیماران را طولانی‌تر کند.

مکانیسم‌های احتمالی زیربنایی تأثیر میکروبیوم روده بر پاتوژنز ALS

میکروبیوتا از طریق تولید متابولیت‌های نورواکتیو و سموم و همچنین از طریق تعدیل پاسخ ایمنی، ترکیبات غذایی یا متابولیسم داروها می‌تواند بر سلامت سیستم عصبی مرکزی و عصبی تأثیر بگذارد (۳۶-۳۴، ۶). به‌عنوان مثال، میکروب‌های روده و متابولیت‌های آنها (به‌عنوان مثال، SCFAها) می‌توانند مستقیماً سلول‌های انتروکرومافین را برای تولید چندین نوروپپتید (به‌عنوان مثال، پپتید YY، نوروپپتید Y، کوله سیستوکینین) یا انتقال‌دهنده‌های عصبی (به‌عنوان مثال، سروتونین) تحریک کنند که می‌توانند در جریان خون پخش شوند، به مغز برسند و بر عملکردهای سیستم عصبی مرکزی تأثیر بگذارند. اپیتلیوم روده، انتقال محصولات خاص باکتریایی (به‌عنوان مثال، SCFAها، ویتامین‌ها

تصویر ۱- رابطه میکروبیوم روده و مغز



[4] Short-chain fatty acid

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-01-30]
[DOI: 10.61882/shefa.14.1.117]

یا انتقال‌دهنده‌های عصبی) را به جریان خون تنظیم می‌کند که به نوبه خود، از طریق سیستم گردش خون، می‌تواند به سیستم عصبی مرکزی گسترش یابد (۳۷). به این ترتیب، متابولیت‌ها، نوروپپتیدها و انتقال‌دهنده‌های عصبی مشتق شده از میکروبیوتای در گردش می‌توانند وارد سیستم عصبی مرکزی شوند و مستقیماً بر نوروبیولوژی آن تأثیر بگذارند (۳۸). بلچر و همکارانش اخیراً شواهد محکمی برای تعدیل میکروبی متابولیت‌ها در ALS ارائه داده‌اند. گزارش شده است تجویز mu-A ciniphila. که یک باکتری مفید است می‌تواند روند بیماری را در موش‌ها بهبود بخشد، که احتمالاً از طریق مکانیسم‌های آنتی‌اکسیدانی است که ممکن است در تخریب عصبی مرتبط با ALS مختل شوند یکی دیگر از نقش‌های احتمالی میکروبیوم در پاتوژنز ALS، تبدیل ترکیبات غذایی و محیطی به نوروتوکسین‌ها است. تصور می‌شود بتا- متیل‌آمینو- ال- آلانین، یک اسید آمینه نوروتوکسیک شناخته شده که در مغز بیماران ALS/PDC یافت می‌شود، در روده از ترکیبات غذایی استاندارد تولید می‌شود (۴۰-۳۹). طبق مطالعات آزمایشگاهی و درون تنی، فرمالدئید باعث آسیب غشای میتوکندری، تولید رادیکال‌های آزاد خطرناک و تاخوردگی نادرست و تجمع پروتئین تاو عصبی می‌شود و در نتیجه به پاتوژنز ALS کمک می‌کند (۴۱). علاوه بر این، میکروبیوتا می‌تواند اثر منفی آلاینده‌های محیطی را ایجاد کند که یک عامل خطر برای ALS محسوب می‌شود (۴۲).

اثرات التهاب ناشی از میکروبیوتا بر پاتوژنز ALS

یک نکته کلیدی در پاتوژنز ALS، التهاب عصبی است. التهاب به اختلال تنظیم پیچیده سلول‌های ایمنی ساکن و محیطی مانند فعال شدن میکروگلیا و آستروسیت‌ها، نفوذ سلول‌های T و افزایش واسطه‌های پیش‌التهابی مربوط می‌شود (۴۳).

دیس‌بیوز یا عدم تعادل در میکروبیوم روده، اغلب در بیماران ALS مشاهده می‌شود و با التهاب روده و تغییرات در یکپارچگی روده مرتبط است (۴۴). این دیس‌بیوز می‌تواند بر محور روده- مغز تأثیر بگذارد و به طور بالقوه در التهاب عصبی و پیشرفت بیماری نقش داشته باشد (۴۵). میکروبیوم با سیستم ایمنی روده ارتباط برقرار می‌کند و به حفظ تحمل ایمنی و شکل‌دهی پاسخ‌های ایمنی در طول التهاب کمک می‌کند (۴۶). علاوه بر سلول‌های ایمنی ذاتی، میکروب‌های روده می‌توانند مستقیماً بر توسعه و تمایز اجزای اصلی سیستم ایمنی تطبیقی، سلول‌های T CD4+ و CD8+ تأثیر بگذارند (۴۷).

تغییرات در نفوذپذیری مغز

متابولیت‌های میکروبیوم روده در تشکیل سد خونی-مغزی[5](BBB) در دوران جنینی و نوزادی مهم هستند (۴۸). التهاب ناشی از میکروبیوم می‌تواند نفوذپذیری BBB را تغییر دهد (۴۹). چندین متابولیت باکتریایی می‌توانند از طریق مکانیسم‌های مختلف از BBB عبور کرده و در مغز تجمع یابند (۵۰). تغییر در نفوذپذیری اپی‌تلیوم روده ناشی از میکروبیوم دیس‌بیوتیک است که به سلول‌های اپی‌تلیال روده آسیب می‌رساند و در نتیجه از BBB عبور کرده و تنظیم اکسیداسیون میتوکندری و فعال‌سازی میکروگلیا را مختل کرده و تجمع پروتئین پاتوژنیک را القا می کنند، که گام‌های مهمی در پاتوفیزیولوژی نورودژنراسیون هستند (۵۱). سد خونی مغزی BBB و میکروبیوم روده به طور فزاینده‌ای به‌عنوان نقش‌های ایفاکننده در ALS شناخته می‌شوند. BBB معمولاً عبور مواد به مغز را تنظیم می‌کند، اما در ALS، می‌تواند نفوذپذیرتر شود و به طور بالقوه در پیشرفت بیماری نقش داشته باشد. همزمان، میکروبیوم روده، جامعه میکروارگانیسم‌های موجود در روده‌ها، در ALS تغییر می‌کند و ممکن است از طریق تعامل با سیستم ایمنی و سیستم عصبی بر بیماری تأثیر بگذارد (۵۲). مطالعات نشان داده‌اند که ترکیب میکروبیوم روده در افراد مبتلا به ALS تغییر می‌کند (۵۳). میکروبیوم روده ممکن است از طریق مکانیسم‌های مختلفی از جمله تعدیل سیستم ایمنی، متابولیسم و سیگنالینگ عصبی، بر پیشرفت ALS تأثیر بگذارد (۴۵). تحقیقات نشان می‌دهد که دستکاری میکروبیوم روده، از طریق پروبیوتیک‌ها یا سایر مداخلات، می‌تواند یک استراتژی درمانی بالقوه برای ALS باشد (۵۳).

تغییرات در ترکیب میکروبیوم روده در تخریب عصبی و ALS

دیس‌بیوزیس یا عدم تعادل در ترکیب میکروبیوتای روده، در توسعه بیماری‌های نورودژنراتیو نقش دارد (۲۷). دیس‌بیوزیس می‌تواند نفوذپذیری روده را افزایش دهد و به لیپوپلی‌ساکاریدها و سایر مولکول‌های پیش‌التهابی اجازه ورود به جریان خون را بدهد و منجر به التهاب عصبی مزمن شود، که ویژگی مشترکی در بیماری‌های نورودژنراتیو مانند آلزایمر، پارکینسون، ALS و ... است (۵۵-۵۴). ALS یک بیماری بسیار پیچیده است که در آن بسیاری از شرایط مانند عفونت‌ها یا قرار گرفتن در

[5] Blood-Brain Barrier

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-01-30]
[DOI: 10.61882/shefa.14.1.117]

معرض آنتی‌بیوتیک، دیسفاژی، جایگزینی غذا، اختلال عملکرد حرکتی و عدم حرکت، می‌توانند بر ساختار میکروبیوم تأثیر بگذارند (۵۶). شواهد مرتبط با میکروبیوم و ALS، در مدل‌های حیوانی و انسانی جمع‌آوری شده‌اند. در مدل موش جهش‌یافته سوپراکسید دیسموتاز SOD-1G93A روده نشت‌کننده و تغییر میکروبیوم همراه با ALS دیده شده است (۵۷). ژانگ و همکارانش نشان دادند که در موش‌های درمان‌شده با بوتیرات، هموستاز میکروبی روده بازیابی شده و پیشرفت ALS کند می شود (۵۸). علاوه بر این، مطالعات در موش‌های جهش‌یافته C9orf72 نقش میکروبیوتا در مشخص شده است، زیرا درمان با آنتی‌بیوتیک‌های طیف گسترده و همچنین پیوند میکروفلور روده، التهاب و خودایمنی دخیل در دژنراسیون عصبی را کاهش می دهد (۵۹).

در سطح پاتولوژیک، جابه‌جایی نادرست و تجمع پروتئین اتصال‌دهنده DNA TAR (TDP-43) در سیتوپلاسم نورون‌ها و گلیا، نشانه پاتولوژیک ALS است (۶۰). شواهد رو به رشدی مکانیسم‌های ایمنی- واسطه‌ای نوروالتهاب را با سمیت TDP-43 مرتبط کرده‌اند (۶۱). تجمعات سیتوپلاسمی TDP-43 همچنین در اکسایتوتوکسیسیتی نورونی دخیل بوده‌اند، که مکانیسم پاتوژنیک اصلی در ALS محسوب می‌شود (۶۳-۶۲). در یک مطالعه بیماران ALS در مقایسه با گروه کنترل سالم، میکروبیوتای روده تغییر یافته‌ای داشتند و تعداد کمتری از باکتری‌های ترشح‌کننده بوتیرات را نشان دادند که برای نفوذپذیری غشای روده و تنظیم التهاب حیاتی هستند (۶۵- ۶۴). سهم احتمالی میکروبیوتای روده در آسیب‌شناسی ALS نیز در مطالعات بالینی بررسی شده است. بیماران ALS ترکیب متفاوتی از میکروب‌های روده‌ای را با کاهش جمعیت کل مخمر و افزایش جمعیت انتروباکتری‌ها و E. coli نشان داده‌اند (۶۶). Niccolai و همکاران مشاهده کردند، بیماران ALS پروفایل‌های سیتوکین سیستمیک و روده‌ای متفاوتی نسبت به گروه کنترل داشتند، و همچنین ویژگی‌های بالینی و سطوح پیشرفت متفاوتی داشتند (۶۷). Zhang و همکاران گزارش کردند موش‌های SOD1G93A که میکروبیوتای آن‌ها دستکاری شده است، عملکرد عضلانی بهبود یافته تری را نشان داده اند (۶۸). Wu و همکاران مشاهده کردند که موش‌های SOD-1G93A تغییری در اکولوژی میکروبی روده، سطح IL-17 و ساختار و عملکرد اتصال روده‌ای غیرطبیعی (تغییر نفوذپذیری و تغییر سلول‌های پانت) نشان دادند (۵۷). علاوه بر این، Zhang و همکاران گزارش کردند موش‌های SOD1G93A که بوتیرات را به‌عنوان یک ماده درمانی دریافت کردند، در مقایسه با موش‌های کنترل، ترمیم تعادل میکروبیوتای روده، افزایش یکپارچگی غشای روده و افزایش طول عمر را نشان دادند (۵۸).

مداخلات تغذیه‌ای و سبک زندگی در خطر و پیشگیری از ALS

تغذیه

تغذیه به عنوان یک عامل خطر قابل‌تغییر با پتانسیل محافظت عصبی قابل‌توجه در بیماری‌های نورولوژیک مختلف، از جمله زوال عقل، پارکینسون و آلزایمر، شناخته شده است (۷۱-۶۹). تحقیقات اخیر این دیدگاه را به ALS گسترش داده و نشان می‌دهد که مداخلات غذایی خاص و استراتژی‌های تغذیه‌ای ممکن است به کاهش خطر یا تأخیر در شروع بیماری کمک کنند. رژیم‌های غذایی مختلف برای استفاده بالقوه در کاهش خطر ALS بررسی شده‌اند. پایبندی به رژیم مدیترانه‌ای، که با مصرف بالای میوه‌ها، سبزیجات، غلات کامل، آجیل، دانه‌ها، روغن زیتون و ماهی مشخص می‌شود، با کاهش خطر بیماری‌های نورودژنراتیو، از جمله ALS، مرتبط است (۷۳، ۷۲). محتوای غنی این رژیم از آنتی‌اکسیدان‌ها مانند ویتامین‌های E و C، اسیدهای چرب امگا-۳ و ترکیبات ضدالتهابی مانند پلی‌فنول‌ها از سلامت نورون‌ها با کاهش استرس اکسیداتیو و التهاب حمایت می‌کند (۷۵، ۷۴). در مقابل، مصرف رژیم غذایی غنی از فیبر به طور مداوم با کاهش خطر ALS مرتبط نبوده است (۷۶).

ویتامین E، یک آنتی‌اکسیدان محلول در چربی، اثرات محافظت عصبی را در مطالعات پیش‌بالینی نشان داده است، از جمله توانایی آن در جلوگیری از پراکسیداسیون لیپید و کاهش فروپتوز در نورون‌های حرکتی (۷۷). از سوی دیگر، ویتامین K، که در سبزیجات برگ‌دار سبز یافت می‌شود، به دلیل نقشش در انعقاد خون شناخته شده است، اما تحقیقات اخیر تأثیر آن بر سیستم عصبی مرکزی را از طریق افزایش بقا، تکثیر و میلین‌سازی در سیستم عصبی مرکزی ایفا می‌کند (۷۸).

پتانسیل درمانی تعدیل میکروبیوتای روده

تحقیقات نشان داده‌اند که میکروبیوتای روده نقش مهمی در پاتوژنز بیماری‌های نورودژنراتیو، از جمله ALS، از طریق تأثیر مستقیم یا غیرمستقیم بر محور روده- مغز ایفا می‌کند (۷۹). تغییرات در ترکیب میکروبیوتای روده می‌تواند به نوروالتهاب، استرس اکسیداتیو و اختلالات در سد روده‌ای منجر شود که همگی به توسعه و پیشرفت ALS کمک می‌کنند (۷۹). استراتژی‌های درمانی هدفمند تعدیل GM، مانند پروبیوتیک‌ها، مداخلات غذایی و حتی پیوند میکروبیوتای مدفوع، به عنوان درمان‌های بالقوه برای بهبود محور روده- مغز، کاهش پیشرفت بیماری و بهبود کیفیت زندگی بیماران در حال بررسی هستند پری‌بیوتیک‌ها، اجزای غذایی غیرقابل‌هضم مانند فیبرها، رشد و فعالیت میکروارگانیسم‌های مفید روده را تقویت می‌کنند (۸۰). درمان با گالاکتوالیگوساکاریدها

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-01-30]
[DOI: 10.61882/shefa.14.1.117]

GOS در موش‌های تراریخته SOD1-G93A پیشرفت ALS را کند کرده و طول عمر را افزایش داده است (۸۱). با این حال، تحقیقات پیش‌بالینی در مورد اثربخشی پری‌بیوتیک‌ها در ALS هنوز در مراحل اولیه است.

پروبیوتیک‌ها میکروارگانیسم‌های زنده‌ای هستند که با تأثیر بر ترکیب و عملکرد GM به میزبان سود می‌رسانند (۸۲). مطالعات نشان داده‌اند که تجویز پروبیوتیک‌ها می‌تواند فراوانی میکروارگانیسم‌های تولیدکننده SCFA را افزایش دهد و به‌عنوان یک استراتژی درمانی برای ALS پیشنهاد شده است (۸۳). با این حال، برخی مطالعات نشان داده‌اند که پروبیوتیک‌ها تنوع میکروبی را به سطح افراد سالم بازنمی‌گردانند یا پیشرفت بیماری را تغییر نمی‌دهند.

پست‌بیوتیک‌ها ترکیبات زیست‌فعالی هستند که توسط GM تولید می‌شوند و می‌توانند با تعدیل GM، تقویت پاسخ ایمنی و اثرات ضدالتهابی به میزبان سود برسانند (۸۴). سدیم بوتیرات و فنیل‌بوتیرات اثرات محافظت عصبی در مدل‌های ALS نشان داده‌اند و ترکیب آن‌ها با ریلوزول بقای موش‌های تراریخته را طولانی‌تر کرده است (۵۸). با این حال، مطالعات بزرگ‌تر برای تعیین اثربخشی طولانی‌مدت این درمان‌ها مورد نیاز است.

نتیجه‌گیری

تأثیرات محیطی اوایل زندگی ممکن است تأثیر عمیقی بر رشد عصبی داشته باشند و متعاقباً عاملی در توسعه نورودژنراسیون، از جمله ALS، باشند (۸۵). یکی از این عوامل محیطی میکروبیوتای روده است که بلافاصله پس از تولد، به سرعت و به طور متراکم نوزاد را با اشکال پیچیده میکروب‌ها پر می‌کند. همان‌طور که در بالا توضیح دادیم، اثرات میکروبیوم در حال بلوغ متنوع هستند و بر بسیاری از فرآیندهای نوروبیولوژیکی تأثیر می‌گذارند که ممکن است در طول بلوغ آن توسط دیس‌بیوز مختل شوند. سبک زندگی مدرن، از جمله رژیم‌های غذایی تصفیه‌شده، مصرف آنتی‌بیوتیک، قرار گرفتن در معرض آلاینده‌های هوا، میکروپلاستیک‌ها و استرس، همگی به طور منفی بر تنوع و ترکیب میکروبیوتای روده تأثیر می‌گذارند (۸۶).

هر ترکیبی از این عوامل در طول هزار روز اول، از جمله بارداری، زایمان و زندگی نوزادی، ممکن است منجر به دیس‌بیوز نوزادی شود که اگر مورد توجه قرار نگیرد، به یک عامل خطر بالقوه برای ALS و سایر نورودژنراسیون‌ها تبدیل می‌شود. تأیید بیشتر این مفهوم مهم است زیرا دلالت بر اختلال در اوایل زندگی به‌عنوان سرنخی برای نورودژنراسیون‌های بعدی، مقیاس زمانی بزرگی از مداخلات ممکن را باز می‌کند.

مطالعات انسانی در ALS اغلب نمونه‌های کوچکی دارند. بیشتر تحقیقات موجود مشاهده‌ای و مقطعی هستند، که برقراری علیت یا تعیین رابطه زمانی بین تغییرات میکروبیوم و شروع یا پیشرفت ALS را سخت می‌کند. مطالعات طولی برای ردیابی تغییرات میکروبیوتای روده و همبستگی آن‌ها با پیشرفت بیماری مورد نیاز است.

چالش‌های مربوط به تحقیقات عمومی میکروبیوم برای کاهش تنوع و اطمینان از تکرارپذیری نتایج وجود دارد. تفاوت در روش‌های جمع‌آوری نمونه، تکنیک‌های استخراج DNA، و پلتفرم‌های توالی‌یابی می‌تواند مصنوعات فنی و سوگیری ایجاد کند و تفسیر داده‌ها را پیچیده کند. در نهایت، باید بر درک اهمیت عملکردی میکروبیوم و متابولیت‌ها تأکید کنیم. برای مثال، توالی‌یابی متاژنومیک، تحلیل متاترنسکریپتومیک، متابولومیکس و مدل‌های حیوانی بدون میکروب برای روشن کردن مکانیسم‌ها و کاربرد بالینی بهتر مورد نیاز است.

در حالی که مطالعات پیش‌بالینی بینش‌هایی در مورد اهداف درمانی بالقوه ارائه داده‌اند، تبدیل این یافته‌ها به درمان‌های مؤثر مبتنی بر میکروبیوم برای بیماران ALS نیازمند اعتبارسنجی دقیق است. مهندسی محیط روده از طریق میکروبیوم و متابولیت‌ها ممکن است فیزیولوژی یکپارچه را در ALS حفظ کند. درک بهتر تعاملات پویا بین متابولیت‌های میکروبی، متابولیت‌های نورواکتیو و التهاب در ALS، دیدگاه‌های نوآورانه‌ای برای پیشگیری و درمان ALS ارائه خواهد داد. هدف قرار دادن دیس‌بیوزیس روده یک استراتژی درمانی بالقوه برای بهبود و افزایش طول عمر سالم بیماران مبتلا به ALS است.

منابع

1. Kaul M, Mukherjee D, Weiner HL, Cox LM. Gut microbiota immune cross-talk in amyotrophic lateral sclerosis. Neurotherapeutics. 2024: e00469.

2. Chia R, Chiò A, Traynor BJ. Novel genes associated with amyotrophic lateral sclerosis: diagnostic and clinical implications. The Lancet Neurology. 2018; 17(1): 94-102.

3. Forsberg K, Graffmo K, Pakkenberg B, Weber M, Nielsen M, Marklund S, et al. Misfolded SOD1 inclusions in patients with mutations in C9orf72 and other ALS/FTD-associated genes. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2019; 90(8): 861-9.

4. Cuffaro F, Lamminpää I, Niccolai E, Amedei A. Nutritional and Microbiota-Based Approaches in Amyotrophic Lateral Sclerosis: From Prevention to Treatment. Nutrients. 2024; 17(1): 102.

5. He J, Fu J, Zhao W, Ren C, Liu P, Chen L, et al. Hypermetabolism associated with worse prognosis of amyotrophic lateral sclerosis. Journal of Neurology. 2022: 1-9.

6. Mariosa D, Beard JD, Umbach DM, Bellocco R, Keller J, Peters TL, et al. Body mass index and amyotrophic lateral sclerosis: a study of US military veterans. American journal of epidemiology. 2017; 185(5): 362-71.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-01-30]

[DOI: 10.61882/shefa.14.1.117]

7. Huisman MH, Seelen M, van Doormaal PT, de Jong SW, de Vries JH, van der Kooi AJ, et al. Effect of presymptomatic body mass index and consumption of fat and alcohol on amyotrophic lateral sclerosis. JAMA neurology. 2015; 72(10): 1155-62.

8. Zhang J, Cao W, Xie J, Pang C, Gao L, Zhu L, et al. Metabolic Syndrome and Risk of Amyotrophic Lateral Sclerosis: Insights from a Large-Scale Prospective Study. Annals of Neurology. 2024; 96(4): 788-801.

9. Denton KM, Hilliard LM, Tare M. Sex-related differences in hypertension: seek and ye shall find. Hypertension. 2013; 62(4): 674-7.

10. Pardo-Moreno T, Mohamed-Mohamed H, Suleiman-Martos S, Ramos-Rodriguez JJ, Rivas-Dominguez A, Melguizo-Rodriguez L, et al. Amyotrophic lateral sclerosis and serum lipid level association: a systematic review and meta-analytic study. International Journal of Molecular Sciences. 2023; 24(10): 8675.

11. Cykowski MD, Takei H, Schulz PE, Appel SH, Powell SZ. TDP-43 pathology in the basal forebrain and hypothalamus of patients with amyotrophic lateral sclerosis. Acta neuropathologica communications. 2014; 2: 1-11.

12. Weerasekera A, Crabbé M, Tomé SO, Gsell W, Sima D, Casteels C, et al. Non-invasive characterization of amyotrophic lateral sclerosis in a hTDP-43A315T mouse model: A PET-MR study. NeuroImage: Clinical. 2020; 27: 102327.

13. Nakano Y, Hirayama K, Terao K. Hepatic ultrastructural changes and liver dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. Archives of neurology. 1987; 44(1): 103-6.

14. Michels S, Kurz D, Rosenbohm A, Peter RS, Just S, Bäzner H, et al. Association of blood lipids with onset and prognosis of amyotrophic lateral sclerosis: results from the ALS Swabia registry. Journal of neurology. 2023; 270(6): 3082-90.

15. Dupuis L, Corcia P, Fergani A, Gonzalez De Aguilar J-L, Bonnefont-Rousselot D, Bittar R, et al. Dyslipidemia is a protective factor in amyotrophic lateral sclerosis. Neurology. 2008; 70(13): 1004-9.

16. Dodge JC, Yu J, Sardi SP, Shihabuddin LS. Sterol auto-oxidation adversely affects human motor neuron viability and is a neuropathological feature of amyotrophic lateral sclerosis. Scientific Reports. 2021; 11(1): 803.

17. Zeng P, Zhou X. Causal effects of blood lipids on amyotrophic lateral sclerosis: a Mendelian randomization study. Human molecular genetics. 2019; 28(4): 688-97.

18. Zinman L, Sadeghi R, Gawel M, Patton D, Kiss A. Are statin medications safe in patients with ALS? Amyotrophic Lateral Sclerosis. 2008; 9(4): 223-8.

19. Tognini P. Gut microbiota: a potential regulator of neurodevelopment. Frontiers in cellular neuroscience. 2017; 11: 25.

20. Vuong HE, Pronovost GN, Williams DW, Coley EJ, Siegler EL, Qiu A, et al. The maternal microbiome modulates fetal neurodevelopment in mice. Nature. 2020; 586(7828): 281-6.

21. Valvaikar S, Vaidya B, Sharma S, Bishnoi M, Kondepudi KK, Sharma SS. Supplementation of probiotic Bifidobacterium breve Bif11 reverses neurobehavioural deficits, inflammatory changes and oxidative stress in Parkinson's disease model. Neurochemistry International. 2024; 174: 105691.

22. Maniatis S, Äijö T, Vickovic S, Braine C, Kang K, Mollbrink A, et al. Spatiotemporal dynamics of molecular pathology in amyotrophic lateral sclerosis. Science. 2019; 364(6435): 89-93.

23. Smeyers J, Banchi E-G, Latouche M. C9ORF72: what it is, what it does, and why it matters. Frontiers in cellular neuroscience. 2021; 15: 661447.

24. Aburto MR, Cryan JF. Gastrointestinal and brain barriers: unlocking gates of communication across the microbiota–gut–brain axis. Nature reviews Gastroenterology & hepatology. 2024; 21(4): 222-47.

25. Dhapola R, Beura SK, Sharma P, Singh SK, HariKrishnaReddy D. Oxidative stress in Alzheimer's disease: current knowledge of signaling pathways and therapeutics. Molecular biology reports. 2024; 51(1): 48.

26. Kim NY, Lee HY, Choi YY, Mo SJ, Jeon S, Ha JH, et al. Effect of gut microbiota-derived metabolites and extracellular vesicles on neurodegenerative disease in a gut-brain axis chip. Nano Convergence. 2024; 11(1): 7.

27. Beltrán-Velasco AI, Reiriz M, Uceda S, Echeverry-Alzate V. Lactiplantibacillus (Lactobacillus) plantarum as a complementary treatment to improve symptomatology in neurodegenerative disease: a systematic review of open access literature. International Journal of Molecular Sciences. 2024; 25(5): 3010.

28. Ross FC, Patangia D, Grimaud G, Lavelle A, Dempsey

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-01-30]

[DOI: 10.61882/shefa.14.1.117]

EM, Ross RP, Stanton C. The interplay between diet and the gut microbiome: implications for health and disease. Nature Reviews Microbiology. 2024; 22(11): 671-686.

29. Mann ER, Lam YK, Uhlig HH. Short-chain fatty acids: linking diet, the microbiome and immunity. Nature Reviews Immunology. 2024; 24(8): 577-95.

30. Sorboni SG, Moghaddam HS, Jafarzadeh-Esfehani R, Soleimanpour S. A comprehensive review on the role of the gut microbiome in human neurological disorders. Clinical microbiology reviews. 2022; 35(1): e00338-20.

31. Rodríguez JM, Murphy K, Stanton C, Ross RP, Kober OI, Juge N, et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. Microbial ecology in health and disease. 2015; 26(1): 26050.

32. Varsha N, Varshini R, Sivamani Y, Pokkuluri KS, Elayaperumal S. Altered microbiome influence on the enteric neuromuscular system in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). International Review of Neurobiology. 2025; 180: 95-123.

33. Jing Y, Bai F, Yu Y. Spinal cord injury and gut microbiota: A review. Life sciences. 2021; 266: 118865.

34. De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Goncalves D, Vinera J, Zitoun C, Duchampt A, et al. Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits. Cell. 2014; 156(1): 84-96.

35. Ma Q, Xing C, Long W, Wang HY, Liu Q, Wang R-F. Impact of microbiota on central nervous system and neurological diseases: the gut-brain axis. Journal of neuroinflammation. 2019; 16(1): 53.

36. Zimmermann M, Zimmermann-Kogadeeva M, Wegmann R, Goodman AL. Mapping human microbiome drug metabolism by gut bacteria and their genes. Nature. 2019; 570(7762): 462-7.

37. Fung TC, Olson CA, Hsiao EY. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. Nature neuroscience. 2017; 20(2): 145-55.

38. Mazzini L, Fabiola De Marchi M, Niccolai E, Mandrioli J, Amedei A. Gastrointestinal status and microbiota shaping in amyotrophic lateral sclerosis: a New Frontier for Targeting? Exon Publications. 2021: 141-58.

39. Murch S, Cox P, Banack S, Steele J, Sacks O. Occurrence of β-methylamino-l-alanine (BMAA) in ALS/PDC patients from Guam. Acta Neurologica Scandinavica. 2004; 110(4): 267-9.

40. Fennema D, Phillips IR, Shephard EA. Trimethylamine and trimethylamine N-oxide, a flavin-containing monooxygenase 3 (FMO3)-mediated host-microbiome metabolic axis implicated in health and disease. Drug Metabolism and Disposition. 2016; 44(11): 1839-50.

41. Szende B, Tyihák E. Effect of formaldehyde on cell proliferation and death. Cell Biology International. 2010; 34(12): 1273-82.

42. Dickerson AS, Hansen J, Gredal O, Weisskopf MG. Amyotrophic lateral sclerosis and exposure to diesel exhaust in a Danish cohort. American journal of epidemiology. 2018; 187(8): 1613-22.

43. Béland L-C, Markovinovic A, Jakovac H, De Marchi F, Bilic E, Mazzini L, et al. Immunity in amyotrophic lateral sclerosis: Blurred lines between excessive inflammation and inefficient immune responses. Brain Communications. 2020; 2(2): fcaa124.

44. Sharma VK. Dysbiosis and Neurodegeneration in ALS: Unraveling the Gut–Brain Axis. NeuroMolecular Medicine. 2025; 27(1): 1-23.

45. Boddy SL, Giovannelli I, Sassani M, Cooper-Knock J, Snyder MP, Segal E, et al. The gut microbiome: a key player in the complexity of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). BMC medicine. 2021; 19(1): 1-14.

46. Shi N, Li N, Duan X, Niu H. Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system. Military Medical Research. 2017; 4(1): 14.

47. Wu H-J, Wu E. The role of gut microbiota in immune homeostasis and autoimmunity. Gut microbes. 2012; 3(1): 4-14.

48. Wu Q, Zhang Y, Zhang Y, Xia C, Lai Q, Dong Z, et al. Potential effects of antibiotic-induced gut microbiome alteration on blood–brain barrier permeability compromise in rhesus monkeys. Annals of the New York Academy of Sciences. 2020; 1470(1): 14-24.

49. Parker A, Fonseca S, Carding SR. Gut microbes and metabolites as modulators of blood-brain barrier integrity and brain health. Gut microbes. 2020; 11(2): 135-57.

50. Obrenovich ME. Leaky gut, leaky brain? Microorganisms. 2018; 6(4): 107.

51. Kern L, Mastandrea I, Melekhova A, Elinav E. Mechanisms by which microbiome-derived metabolites exert their impacts on neurodegeneration. Cell chemical biology. 2025; 32(1): 25-45.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-01-30]

[DOI: 10.61882/shefa.14.1.117]

52. Kakaroubas N, Brennan S, Keon M, Saksena NK. Pathomechanisms of Blood-brain barrier disruption in ALS. Neuroscience journal. 2019; 2019(1): 2537698.

53. Sun J, Zhang Y. Microbiome and micronutrient in ALS: From novel mechanisms to new treatments. Neurotherapeutics. 2024; 21(6): e00441.

54. Muresan S, Slevin M. C-reactive protein: an inflammatory biomarker and a predictor of neurodegenerative disease in patients with inflammatory bowel disease? Cureus. 2024; 16(4).

55. Yaghoubi F, Momeni J, Modarres Mousavi SM. The Link Between the Gut Microbiome and Alzheimer's Disease. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2024; 13(1): 1-4.

56. Gotkine M, Kviatcovsky D, Elinav E. Amyotrophic lateral sclerosis and intestinal microbiota—toward establishing cause and effect. Gut Microbes. 2020; 11(6): 1833-41.

57. Wu S, Yi J, Zhang Yg, Zhou J, Sun J. Leaky intestine and impaired microbiome in an amyotrophic lateral sclerosis mouse model. Physiological reports. 2015; 3(4): e12356.

58. Zhang Y-g, Wu S, Yi J, Xia Y, Jin D, Zhou J, et al. Target intestinal microbiota to alleviate disease progression in amyotrophic lateral sclerosis. Clinical therapeutics. 2017; 39(2): 322-36.

59. Burberry A, Wells MF, Limone F, Couto A, Smith KS, Keaney J, et al. C9orf72 suppresses systemic and neural inflammation induced by gut bacteria. Nature. 2020; 582(7810): 89-94.

60. Pongrácová E, Buratti E, Romano M. Prion-like Spreading of Disease in TDP-43 Proteinopathies. Brain Sciences. 2024; 14(11): 1132.

61. Bright F, Chan G, van Hummel A, Ittner LM, Ke YD. TDP-43 and inflammation: implications for amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. International journal of molecular sciences. 2021; 22(15): 7781.

62. Tamaki Y, Urushitani M. Molecular Dissection of TDP-43 as a Leading Cause of ALS/FTLD. International journal of molecular sciences. 2022; 23(20): 12508.

63. Odierna GL, Vucic S, Dyer M, Dickson T, Woodhouse A, Blizzard C. How do we get from hyperexcitability to excitotoxicity in amyotrophic lateral sclerosis? Brain. 2024; 147(5): 1610-21.

64. Hertzberg VS, Singh H, Fournier CN, Moustafa A, Polak M, Kuelbs CA, et al. Gut microbiome differences between amyotrophic lateral sclerosis patients and spouse controls. Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration. 2022; 23(1-2): 91-9.

65. Nicholson K, Bjornevik K, Abu-Ali G, Chan J, Cortese M, Dedi B, et al. The human gut microbiota in people with amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration. 2021; 22(3-4): 186-194

66. Mazzini L, Mogna L, De Marchi F, Amoruso A, Pane M, Aloisio I, et al. Potential role of gut microbiota in ALS pathogenesis and possible novel therapeutic strategies. Journal of clinical gastroenterology. 2018; 52: S68-S70.

67. Niccolai E, Di Pilato V, Nannini G, Baldi S, Russo E, Zucchi E, et al. The gut microbiota-immunity axis in ALS: a role in deciphering disease heterogeneity? Biomedicines. 2021; 9(7): 753.

68. Zhang H, Li H, Huang B, Wang S, Gao Y, Meng F, et al. Spatiotemporal evolution of pyroptosis and canonical inflammasome pathway in hSOD1G93A ALS mouse model. BMC neuroscience. 2022; 23(1): 50.

69. Bianchi VE, Herrera PF, Laura R. Effect of nutrition on neurodegenerative diseases. A systematic review. Nutritional neuroscience. 2021; 24(10): 810-834

70. Babakhani S, Hosseini F. Gut microbiota: An effective factor in the Human brain and behavior. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2019; 7(1): 106-18.

71. Shahverdi M, Sourani Z, Sargolzaie M, Modarres Mousavi M, Shirian S. An Investigation into the effects of water-and fat-soluble vitamins in Alzheimer's and Parkinson's diseases. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2023; 11(3): 95-109.

72. Gardener H, Caunca MR. Mediterranean diet in preventing neurodegenerative diseases. Current nutrition reports. 2018; 7: 10-20.

73. Moradi HR, Taherianfard M, Rashidi M, Javid Z, Hesami SA. Protective effects of wheat sprout on acrylamide toxicity in the hippocampus structure and spatial learning and memory of rat. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2023; 11(2): 10-9.

74. Gantenbein KV, Kanaka-Gantenbein C. Mediterranean diet as an antioxidant: the impact on metabolic health and overall wellbeing. Nutrients. 2021; 13(6): 1951.

75. Kajkolah M, Mousavi F, Asgari A, Asadi A,

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-01-30]

[DOI: 10.61882/shefa.14.1.117]

Abdolmaleki A. Evaluation of Neuropharmacological Effects of Ginger: A Narrative Review. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2022; 10(3): 113-22.

76. Fondell E, O'Reilly ÉJ, Fitzgerald KC, Falcone GJ, Kolonel LN, Park Y, et al. Dietary fiber and amyotrophic lateral sclerosis: results from 5 large cohort studies. American journal of epidemiology. 2014; 179(12): 1442-9.

77. da Cunha Germano BC, de Morais LCC, Idalina Neta F, Fernandes ACL, Pinheiro FI, do Rego ACM, et al. Vitamin E and its molecular effects in experimental models of neurodegenerative diseases. International Journal of Molecular Sciences. 2023; 24(13): 11191.

78. Diachenko AI, Rodin IA, Krasnova TN, Klychnikov OI, Nefedova LN. The role of vitamin K in the development of neurodegenerative diseases. Biochemistry (Moscow). 2024; 89(Suppl 1): S57-S70.

79. Obrenovich M, Jaworski H, Tadimalla T, Mistry A, Sykes L, Perry G, et al. The role of the microbiota–gut–brain axis and antibiotics in ALS and neurodegenerative diseases. Microorganisms. 2020; 8(5): 784.

80. Davani-Davari D, Negahdaripour M, Karimzadeh I, Seifan M, Mohkam M, Masoumi SJ, et al. Prebiotics: definition, types, sources, mechanisms, and clinical applications. Foods. 2019; 8(3): 92.

81. Song L, Gao Y, Zhang X, Le W. Galactooligosaccharide improves the animal survival and alleviates motor neuron death in SOD1G93A mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. Neuroscience. 2013; 246: 281-90.

82. Fijan S. Microorganisms with claimed probiotic properties: an overview of recent literature. International journal of environmental research and public health. 2014; 11(5): 4745-67.

83. Petrov D, Mansfield C, Moussy A, Hermine O. ALS clinical trials review: 20 years of failure. Are we any closer to registering a new treatment? Frontiers in aging neuroscience. 2017; 9: 68

84. Mishra B, Mishra AK, Mohanta YK, Yadavalli R, Agrawal DC, Reddy HP, et al. Postbiotics: The new horizons of microbial functional bioactive compounds in food preservation and security. Food Production, Processing and Nutrition. 2024; 6(1): 28.

85. Eisen A, Pioro EP, Goutman SA, Kiernan MC. Nanoplastics and Neurodegeneration in ALS. Brain Sciences. 2024; 14(5): 471.

86. González A, Fullaondo A, Odriozola A. Impact of evolution on lifestyle in microbiome. Advances in Genetics. 2024; 111: 149-98.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-01-30]

[DOI: 10.61882/shefa.14.1.117]