

The Link Between the Gut Microbiome and Alzheimer's Disease

Faezeh Yaghoubi¹, Javad Momeni^{1,2}, Sayed Mostafa Modarres Mousavi^{3*}¹Shefa Neuroscience Research Center, Khatam Alanbia Hospital, Tehran, Iran²Neuroscience Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran³Food Security and Agriculture Center, Tehran, Iran

Article Info:

Received: 4 Feb 2025

Revised: 25 Feb 2025

Accepted: 5 Mar 2025

ABSTRACT

Introduction: Alzheimer's disease (AD), one of the most common forms of dementia, has become a significant public health challenge. Given the rising prevalence of this disease, innovative research is exploring complex connections that could lead to a better understanding and treatment of AD. One such research area involves examining the impact of the gut microbiome on brain health, particularly its influence on AD. Recent studies have demonstrated a strong connection between the gut microbiome and AD, highlighting the potential for significant advancements in prevention and treatment. **Conclusion:** Recent studies suggest that changes in the composition of the gut microbiome may be associated with the progression of AD. Particularly, several investigations indicate that probiotics and certain diets can reduce brain inflammation and improve cognitive functioning in AD patients. These findings point to the importance of further investigating the relationship between the microbiome and AD. This could lead to the development of novel prevention and treatment methods.

Keywords:

1. Neurodegenerative Diseases
2. Neuroinflammatory Diseases
3. Brain-Gut Axis
4. Probiotics

*Corresponding Author: Sayed Mostafa Modarres Mousavi

Email: Modarres.mousavi@gmail.com



ارتباط بین میکروبیوم روده و بیماری آلزایمر

فائزه یعقوبی^۱، جواد مومنی^۲، سید مصطفی مدرس موسوی^{۳*}

^۱مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم الانبیاء، تهران، ایران
^۲مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
^۳مرکز امنیت غذایی و کشاورزی، تهران، ایران

اطلاعات مقاله:

پذیرش: ۱۵ اسفند ۱۴۰۳

اصلاحیه: ۷ اسفند ۱۴۰۳

دریافت: ۱۶ بهمن ۱۴۰۳

چکیده

مقدمه: بیماری آلزایمر (AD)، یکی از شایع‌ترین اشکال زوال عقل، به یک بحران مهم بهداشت عمومی تبدیل شده است. با توجه به افزایش شیوع این بیماری، تحقیقات نوین در حال بررسی ارتباطات پیچیده‌ای هستند که می‌تواند به درک بهتر و درمان آلزایمر منجر شود. یکی از این زمینه‌های تحقیقاتی، بررسی تأثیر میکروبیوم روده بر سلامت مغز، به ویژه تأثیر آن بر آلزایمر است. مطالعات اخیر ارتباط قوی میان میکروبیوم روده و آلزایمر را نشان داده و پتانسیل پیشرفت‌های قابل توجه در پیشگیری و درمان را برجسته کرده است. **نتیجه‌گیری:** مطالعات اخیر نشان می‌دهند که تغییرات در ترکیب میکروبیوم روده ممکن است با پیشرفت آلزایمر مرتبط باشد. به‌ویژه چندین تحقیق نشان می‌دهد که پروبیوتیک‌ها و برخی رژیم‌های غذایی می‌توانند التهاب مغز را کاهش داده و عملکرد شناختی بیماران آلزایمری را بهبود بخشید. این یافته‌ها بر اهمیت بررسی بیشتر ارتباطات بین میکروبیوم و آلزایمر تأکید می‌کند. این می‌تواند به توسعه روش‌های نوین پیشگیری و درمان منجر شود.

واژه‌های کلیدی:

- ۱- بیماری‌های تحلیل برنده عصبی
- ۲- بیماری‌های التهابی عصبی
- ۳- محور مغز- روده
- ۴- پروبیوتیک

*نویسنده مسئول: سید مصطفی مدرس موسوی

پست الکترونیک: Modarres.mousavi@gmail.com

مقدمه

با توجه به شیوع روزافزون بیماری آلزایمر و چالش‌های موجود در درمان آن، تأثیر میکروبیوم روده به‌عنوان یک حوزه تحقیقاتی نویدبخش به شدت مورد توجه قرار گرفته است (۱-۳). شواهد جدید نشان می‌دهند که میکروبیوم روده نه تنها بر سلامت عمومی تأثیر می‌گذارد، بلکه ممکن است نقش مهمی در بروز و پیشرفت بیماری‌های شناختی از جمله آلزایمر، ایفا کند. ارتباط دو طرفه محور روده- مغز^۱ برای حفظ هموستاز ضروری است و حفظ یک میکروبیوتای روده سالم می‌تواند از عملکرد شناختی بهینه پشتیبانی کند، که برای پیشگیری از بیماری آلزایمر در جامعه ضروری است (۴). تغییرات باکتری‌های مضر و پیش‌التهابی و کاهش باکتری‌های مفید و ضد التهابی می‌شود. این تغییرات منجر به تغییر در نوع متابولیت‌ها و ترکیبات میکروبیوم روده می‌گردد که شامل افزایش لیپوپلی‌ساکاریدها (LPS)، سموم انتروتوکسین^۲، تری‌متیل‌آمین N-اکسید^۳ (TMAO)، سیتوکین‌های پیش‌التهابی، فیبرهای آمیلوئید و کاهش اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه^۴ (SCFAs) و سیتوکین‌های ضدالتهابی می‌شود. هم‌چنین انتقال‌دهنده‌های عصبی کلیدی مانند GABA، بوتیرات، دوپامین و ۵-هیدروکسی تریپتامین را تولید می‌کند. مجموع این تغییرات منجر به عدم تعادل در روده می‌شود که باعث شکاف پروتئین‌های اتصال‌دهنده مانند E-cadherin و اختلال در اتصالات محکم می‌شود. نتیجه این حوادث، منجر به التهاب و افزایش نفوذپذیری در روده می‌شود. به دلیل یک وضعیت التهابی مزمن، سد خونی مغزی (BBB) نیز مختل می‌شود و این ترکیبات از روده، از طریق خون به مغز می‌رسند. انتقال مستقیم ترکیبات مشتق شده از روده نیز می‌تواند از طریق عصب واگ رخ دهد. این ترکیبات می‌توانند منجر به ایجاد علائم بارز آلزایمر، مانند افزایش بار آمیلوئید و پلاک‌های آمیلوئید، گره‌های عصبی فیبریلاری، التهاب عصبی پایدار و فعال شدن میکروگلیا و آستروسیت‌ها شوند. در نهایت، باعث از دست دادن نورون، تخریب عصبی و اختلال شناختی می‌شوند (۱).

تغییرات مثبت در ترکیب میکروبیوم روده از طریق مصرف پروبیوتیک‌ها می‌تواند به کاهش التهاب به واسطه کاهش باکتری‌های مضر و تولید متابولیت‌های مفید کمک کند و باعث بهبود عملکرد شناختی شود و خطر ابتلا به آلزایمر را کاهش دهد (۵، ۶). پروبیوتیک‌ها قادرند تولید سیتوکین‌های ضد التهابی را افزایش دهند و در عوض تولید سیتوکین‌های التهابی را کاهش دهند، که به کاهش التهاب مغزی کمک می‌کند (۷). این اثرات می‌توانند از مسیرهای ایمنی سیستمیک و موضعی در روده ناشی شوند؛ به طوری که پروبیوتیک‌ها ممکن است از طریق محور روده- مغز که شامل سیگنال‌دهی عصبی،

منابع

هورمونی و ایمنی است، بر عملکرد مغزی تأثیر بگذارند (۸، ۹). این محور شامل ارتباطات دوسویه بین روده و مغز است. تغییرات در میکروبیوم روده می‌تواند سیگنال‌های عصبی را از طریق عصب واگ تحریک کند که این عصب در انتقال اطلاعات بین روده و مغز نقش کلیدی دارد که این تغییرات سیگنال دهی با افزایش شدت بیماری و از بین رفتن تعاملات و نورون‌های سیستم عصبی، کاهش می‌یابد (۱۰، ۱۱). پروبیوتیک‌ها می‌توانند فعالیت این عصب را تحریک کنند و به سیگنال‌دهی مثبت به مغز منجر شوند. هم‌چنین پروبیوتیک‌ها می‌توانند تولید هورمون‌های روده‌ای مانند سروتونین و گلوکاگون را افزایش دهند که به بهبود خلق و خو و عملکرد شناختی کمک می‌کنند (۱۲، ۱۳). هم‌چنین در تنظیم سیستم ایمنی می‌توان گفت که پروبیوتیک‌ها از طریق افزایش ترشح سیتوکین‌های ضدالتهابی مانند $TGF-\beta$ و $IL-10$ و هم‌چنین با کاهش سیتوکین‌های التهابی مانند $IL-1\beta$ و $TNF-\alpha$ می‌تواند به کاهش التهاب مغزی کمک کند که نقش مهمی در جلوگیری از پیشرفت بیماری‌های شناختی و آلزایمر دارند (۱۴، ۱۵).

میکروبیوم‌های روده از طریق ویتامین‌های محلول در چربی باعث تولید متابولیت‌های متنوع مانند اسیدچرب زنجیره کوتاه و پپتیدهای ضد التهابی می‌شوند که در کاهش التهاب مغز کمک می‌کنند و هم‌چنین از طریق پیام‌رسان‌های عصبی مانند سروتونین و دوپامین بر روی خلق و خو، رفتار، عملکرد شناختی و وضعیت روانشناختی تأثیر می‌گذارد (۱۶-۱۸). از دیگر مکانیسم‌های اثر میکروبیوم روده می‌توان به تأثیرگذاری آن بر سلول‌های ایمنی اشاره کرد که از طریق اثرگذاری بر فعالیت آستروسیت‌ها، میکروگلیاها، سلول‌های T و تولید سیتوکین‌های التهابی اتفاق می‌افتد (۱۳).

نتیجه‌گیری

این مطالعه به تغییرات غیرطبیعی میکروبیوم روده و در نتیجه آن افزایش تغییرات مغزی در بیماری آلزایمر اشاره می‌کند که می‌تواند به آسیب و تخریب عصبی منجر شود. ارتباط بین میکروبیوم روده و مغز یک شبکه پیچیده از مکانیسم‌های ملکولی، شیمیایی و بیوشیمیایی است که می‌تواند بر روی سلامت شناختی و روانشناختی تأثیر بگذارد (۱۹، ۲۰). با توجه به تغییرات فراوانی که در سبک زندگی و عادات غذایی در سال‌های اخیر بوجود آمده است باعث شده تا تعادل این سیستم حیاتی مغز- روده برهم بخورد و در نتیجه آسیب‌پذیری افراد نسبت به بیماری‌های عصبی مانند آلزایمر افزایش یابد (۲۱-۲۴). از طرف دیگر، مطالعات متعددی از نقش مثبت پروبیوتیک‌ها در برگرداندن تعادل این سیستم حمایت می‌کنند (۲۵، ۲۶). لذا به نظر می‌رسد توجه ویژه به سیستم روده- مغز و اثرات پروبیوتیک‌ها به‌عنوان یک درجه تازه به پیشگیری و درمان بیماری آلزایمر راه‌گشا باشد.

1. L K, Ng TKS, Wee HN, Ching J. Gut-brain axis through the lens of gut microbiota and their relationships with Alzheimer's disease pathology: Review and recommendations. Mech Ageing Dev. 2023;211:111787.

2. Abdolmaleki A, Tamjid M, Hamidi Bagehjan Z, Goodarzfard G, Zohreh R, Asadi A. Neurotransmitters: Types and Molecular Mechanisms of Secretion. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2024.

^۱ Gut- Brain

^۲ Enterotoxin

^۳ Trimethylamine N-oxide

^۴ Short-chain fatty acids

3. Shirian S, Tahmasebian N, Bakhtiari Moghadm B, Kiani FZ, Amini MR. Anatomical, Physiological, and Pathological Changes in Different Parts of the Brain in Alzheimer's Disease. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2024; 12(3): 103-16.
4. Fekete M, Lehocski A, Major D, Fazekas-Pongor V, Csipő T, Tarantini S, et al. Exploring the Influence of Gut-Brain Axis Modulation on Cognitive Health: A Comprehensive Review of Prebiotics, Probiotics, and Symbiotics. *Nutrients*. 2024; 16(6).
5. Zhu F, Li C, Chu F, Tian X, Zhu J. Target dysbiosis of gut microbes as a future therapeutic manipulation in Alzheimer's disease. *Frontiers in aging neuroscience*. 2020; 12: 544235.
6. Vogt NM, Kerby RL, Dill-McFarland KA, Harding SJ, Merluzzi AP, Johnson SC, et al. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Scientific reports*. 2017; 7(1): 13537.
7. Grishin A, Papillon S, Bell B, Wang J, Ford HR. The role of the intestinal microbiota in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg*. 2013; 22(2): 69-75.
8. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nature reviews neuroscience*. 2012; 13(10): 701-12.
9. Yaghoubi F, Jafarian M, Gorji A. The Anticonvulsant Effect of the Ketogenic Diet in the Treatment of Epilepsy. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2020; 9(1): 200-9.
10. Mazrooei Rad E. Alzheimer's Disease Diagnosis Using Brain Signals and Artificial Neural Networks. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2023; 11(3): 68-80.
11. Edalatmanesh MA. A Review of the Breast Milk Properties with Emphasis on the Neuroprotective Potential of Human Breast-Derived Stem Cells. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2021; 9(2): 140-50.
12. Gao J, Zhao L, Cheng Y, Lei W, Wang Y, Liu X, et al. Probiotics for the treatment of depression and its comorbidities: A systemic review. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023; 17; 13: 1167116.
13. 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.
14. Jiang C, Li G, Huang P, Liu Z, Zhao B. The Gut Microbiota and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2017; 58(1): 1-15.
15. Amer M, Nadeem M, Nazir SUR, Fakhar M, Abid F, Ain QU, Asif E. Probiotics and Their Use in Inflammatory Bowel Disease. *Altern Ther Health Med*. 2018; 24(3): 16-23.
16. Caprara G. Mediterranean-Type Dietary Pattern and Physical Activity: The Winning Combination to Counteract the Rising Burden of Non-Communicable Diseases (NCDs). *Nutrients*. 2021; 13(2).
17. 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.
18. Shirian S, Tahmasebian N, Bakhtiari Moghadm B, Kiani FZ, Amini MR. Anatomical, Physiological, and Pathological Changes in Different Parts of the Brain in Alzheimer's Disease. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2024; 12(3): 103-16.
19. Shahverdi Shahraki M, Sourani Z, Behdarvand F, Modarres Mousavi M, Shirian S. The Potency of Biomarkers for the Diagnosis and Treatment of Parkinson's disease and Alzheimer's disease. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2022; 10(2): 91-103.
20. Reddy DS, Abeygunaratne HN. Experimental and clinical biomarkers for progressive evaluation of neuropathology and therapeutic interventions for acute and chronic neurological disorders. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23(19): 11734.
21. Coradduzza D, Sedda S, Cruciani S, De Miglio MR, Ventura C, Nivoli A, Maioli M. Age-Related Cognitive Decline, Focus on Microbiome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(18).
22. He J, Wu J, Liu J, Wu H, Hua H. Cognitive impairment and the gut-brain axis during 2014–2023: a bibliometric analysis. 2024; 15.
23. Ullah H, Arbab S, Tian Y, Liu C-q, Chen Y, Qijie L, et al. The gut microbiota–brain axis in neurological disorder. 2023; 17.
24. Zhang R, Ding N, Feng X, Liao W. The gut microbiome, immune modulation, and cognitive decline: insights on the gut-brain axis. 2025; 16.
25. Loh JS, Mak WQ, Tan LKS, Ng CX, Chan HH, Yeow SH, et al. Microbiota-gut-brain axis and its therapeutic applications in neurodegenerative diseases. *Signal transduction and targeted therapy*. 2024; 9(1): 37.
26. Suganya K, Koo BS. Gut-Brain Axis: Role of Gut Microbiota on Neurological Disorders and How Probiotics/Prebiotics Beneficially Modulate Microbial and Immune Pathways to Improve Brain Functions. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21(20).