

مزایای لاکتوباسیلوس برویس در بیماری التهابی روده، تاثیرات بالینی و افق‌های درمانی: یک مقاله مروری

چکیده

دریافت: ۱۴۰۴/۰۵/۱۸ ویرایش: ۱۴۰۴/۰۵/۲۵ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۶/۲۵ آنلاین: ۱۴۰۴/۰۷/۰۱

بیماری التهابی روده اختلال مزمن و عودکننده دستگاه گوارش است که با التهاب پایدار مخاط روده، اختلال در عملکرد سد اپیتلیال و ناهماهنگی سیستم ایمنی مشخص می‌شود. عوامل ژنتیکی، محیطی، میکروبیوم روده و پاسخ‌های ایمنی میزبان در ایجاد این بیماری نقش دارند. اختلال در سیگنال‌دهی سایتوکاین‌ها موجب افزایش سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مانند $TNF-\alpha$ ، $IL-1\beta$ ، $IL-6$ ، $IL-12$ و $IFN-\gamma$ شده و باعث آسیب بافتی، اختلال سد اپیتلیال و علائم بالینی شامل اسهال، خونریزی و کاهش وزن می‌شود. در مقابل، سایتوکاین‌های ضدالتهابی از جمله $IL-10$ ، $IL-35$ و $IL-37$ پاسخ‌های التهابی را تعدیل کرده و هموستازی روده را حفظ می‌کنند. پروبیوتیک‌ها، به ویژه گونه‌های لاکتوباسیلوس، درمان‌های مکمل امیدوارکننده‌ای برای بیماری التهابی روده محسوب می‌شوند و می‌توانند تعادل میکروبی روده، پاسخ ایمنی و عملکرد سد اپیتلیال را بهبود دهند. لاکتوباسیلوس برویس اثرات قابل توجهی در کاهش التهاب و تنظیم ایمنی نشان داده است. سویه‌های مختلف آن، از جمله $AL0035$ ، $SBC8803$ ، $Bmb6$ ، $HY7401$ و $KU15152$ ، با کاهش سایتوکاین‌های پیش‌التهابی، افزایش پروتئین‌های اتصالات محکم مانند ZO-1، تنظیم پاسخ‌های $Th1/Th2/Th17$ و مهار مسیرهای $MAPK$ و $NF-\kappa B$ ، التهاب روده را کنترل می‌کنند. متابولیت‌های آن، از جمله پلی‌فسفات‌های زنجیره بلند، فیروز و آسیب اکسیداتیو اپیتلیوم را کاهش می‌دهند و حتی سویه‌های کشته‌شده با حرارت اثرات محافظتی حفظ می‌کنند. مطالعات پیش‌بالینی نشان داده‌اند که مصرف لاکتوباسیلوس برویس شاخص فعالیت بیماری و نفوذ سلول‌های ایمنی را کاهش می‌دهد و ساختار اپیتلیال را حفظ می‌کند. شواهد بالینی محدود نیز حاکی از بهبود تنوع میکروبی، افزایش باکتری‌های مفید و تعدیل سایتوکاین‌ها است. در این مطالعه مروری برای نخستین بار اثرات مفید لاکتوباسیلوس برویس در بیماری التهابی روده برجسته شده و چشم‌اندازهای بالینی و درمانی آن را بررسی شده است.

کلمات کلیدی: التهاب، بیماری التهابی روده، لاکتوباسیلوس برویس، پروبیوتیک‌ها، نتیجه درمانی.

اردشیر ابراهیمی نژاد شاهرودی^۱، عباس اخوان سپهری^{۱*}، آنا میفور^۲، عباس یادگار^۳، صدیقه مهرابیان^۱

۱- گروه میکروبی‌شناسی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران شمال، تهران، ایران.

۲- مرکز تحقیقات علوم پایه و اپیدمیولوژی بیماری‌های دستگاه گوارش، پژوهشکده بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

۳- مرکز تحقیقات بیماری‌های منتقله از آب و غذا، پژوهشکده بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران شمال، دانشکده علوم زیستی، گروه میکروبی‌شناسی.

تلفن: ۰۲۱-۷۷۰۰۹۸۰۰

E-mail: akhavansepahi@iau.ac.ir

دستگاه گوارش را به‌صورت ناپیوسته درگیر کند و التهاب آن به لایه‌های عمقی دیواره روده گسترش می‌یابد.^۲ براساس اجماع مونترال، CD در بزرگسالان براساس سن، محل و رفتار بیماری طبقه‌بندی شده و این معیارها بعدها برای کودکان نیز با در نظر گرفتن ویژگی‌های رشدی اصلاح شدند.^۳ در مقابل، کولیت اولسراتیو تنها به روده بزرگ محدود بوده و التهاب آن عمدتاً مخاط و زیرمخاط را

بیماری التهابی التهابی روده (Inflammatory bowel disease, IBD) شامل بیماری کرون (Crohn disease, CD) و کولیت اولسراتیو (Ulcerative colitis, UC) است و به‌عنوان یک بیماری مزمن گوارشی با التهاب عودکننده روده بزرگ و روده کوچک شناخته می‌شود.^۱ اگرچه این دو بیماری علائم مشترکی دارند، اما از نظر محل درگیری و الگوی التهاب متفاوت هستند. بیماری کرون می‌تواند هر بخش از

سایتوکاین‌های IL-12 و IL-23 برای فعال‌سازی Th1 و Th17 ضروری‌اند و مهار مسیر IL-12/IL-23 با اوستکینوماب به‌عنوان یک راهبرد درمانی موثر استفاده شده است.^{۱۷} IL-17 التهاب و تخریب بافت را تشدید می‌کند.^{۱۸}

سایتوکاین‌های Th2 شامل IL-4 و IL-13 در تنظیم پاسخ ایمنی و القای فیبروز نقش دارند و عدم تعادل آنها با پاتوژن IBD مرتبط است.^{۱۹} IL-18 و IFN- γ پاسخ‌های Th1 را تقویت کرده و در التهاب مزمن روده نقش دارند.^{۲۰} TGF- β تنظیم‌کننده اصلی فیبروز روده است و مهار مسیر Smad با افزایش Smad6 و مرتبط است.^{۲۱}

IL-33، IL-25 و IL-27 به‌عنوان سایتوکاین‌های تنظیم‌کننده ایمنی در IBD مطرح شده‌اند. IL-33 با تشدید التهاب مخاطی و ارتباط ژنتیکی با IBD، به‌ویژه UC، اهمیت ویژه‌ای دارد.^{۲۲} درحالی‌که IL-25 و IL-27 می‌توانند بسته به شرایط، اثرات التهابی یا ضدالتهابی اعمال کنند.^{۲۳، ۲۴}

IL-35 و IL-37 اخیراً به‌عنوان سایتوکاین‌های مهارکننده ایمنی در بیماری‌های التهابی از جمله IBD معرفی شده‌اند. در یک مطالعه روی ۲۰ بیمار مبتلا به کولیت اولسراتیو، هفت بیمار کرون و ۱۵ فرد سالم، بیان سرمی و مخاطی این دو سایتوکاین با روش ELISA بررسی شد. نتایج نشان داد که سطوح سرمی IL-35 و IL-37 در بیماران UC و CD به‌طور معناداری کمتر از افراد سالم است و بیان آنها با فعالیت بیماری در UC رابطه معکوس دارد. IL-35 عمدتاً از سلول‌های ایمنی نفوذکننده منشا می‌گیرد، درحالی‌که IL-37 توسط سلول‌های اپیتلیال روده و سلول‌های التهابی تولید می‌شود. افزایش بیان زیرواحدهای IL-35 (Ebi3 و p35) و IL-37b در بافت روده بیماران مبتلا به IBD مشاهده شد. این یافته‌ها نشان می‌دهند که IL-35 و IL-37 می‌توانند به‌عنوان نشانگرهای زیستی جدید و اهداف بالقوه درمانی در مدیریت IBD مطرح شوند.^{۲۵}

تاثیر لاکتوباسیلوس برویس بر تعدیل سایتوکاین‌ها، مطالعات پیش‌بالینی متعدد نشان داده‌اند که لاکتوباسیلوس برویس قادر است سطوح سایتوکاین‌های پیش‌التهابی کلیدی از جمله TNF- α ، IL-1 β ، IL-6، IL-12 و IFN- γ را در IBD کاهش دهد و از این طریق پاسخ التهابی را مهار کند.^{۲۶، ۲۷} برای نمونه، مصرف خوراکی سویه *L. brevis* AL0035 در مدل کولیت القا شده با TNBS منجر به کاهش معنادار بیان mRNA و پروتئین این سایتوکاین‌ها در بافت روده بزرگ

درگیر می‌کند.^{۲۸} اتیولوژی IBD چندعاملی بوده و نتیجه تعامل پیچیده عوامل ژنتیکی، محیطی و ایمنی‌شناختی است.^{۲۹} مطالعات نشان داده‌اند که پروبیوتیک‌ها قادرند دیس‌بیوزیس روده را در بیماران IBD و مدل‌های حیوانی کاهش دهند.^{۳۰} پروبیوتیک‌ها میکروارگانسیم‌های زنده‌ای هستند که مصرف کافی آنها می‌تواند سلامت میزبان را بهبود بخشد.^{۳۱} برخی از این باکتری‌ها، از جمله لاکتوباسیل‌ها و بیفیدوباکتری‌ها، با تولید ترکیبات ضد میکروبی و افزایش اسیدهای چرب زنجیره کوتاه (SCFA)، موجب تقویت سد مخاطی و تعدیل پاسخ ایمنی می‌شوند.^{۳۲}

التهاب مزمن در IBD می‌تواند زمینه‌ساز بروز سرطان مرتبط با کولیت (CAC) شود.^{۳۳} در CAC، دیس‌بیوزیس روده و اختلال در متابولیسم اسیدهای صفراوی گزارش شده است، به‌طوری‌که کاهش اسیدهای صفراوی ثانویه در حیوانات مبتلا مشاهده می‌شود.^{۳۴} از این رو، پروبیوتیک‌ها با تنظیم میکروبیوتای روده و متابولیسم اسیدهای صفراوی می‌توانند در کنترل IBD و CAC نقش مؤثری ایفا کنند.^{۳۵} در این مقاله مروری، پروفایل سایتوکاینی IBD بررسی شده تا درک بهتری از نقش لاکتوباسیلوس برویس به‌عنوان یک گزینه درمانی بالقوه ارائه شود.

پروفایل سایتوکاینی در IBD، اختلال در تنظیم سایتوکاین‌ها و مسیرهای انتقال سیگنال نقش محوری در پاتوژن IBD دارد.^{۳۶} افزایش سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مانند TNF- α ، IL-1 β ، IL-6، IL-12 و IFN- γ موجب فعال‌سازی سلول‌های ایمنی، اختلال سد اپیتلیال روده، تشدید التهاب و بروز علائم بالینی IBD می‌شود.^{۳۷} در مقابل، سایتوکاین‌های ضدالتهابی به‌ویژه IL-10 با مهار پاسخ‌های التهابی و حفظ یکپارچگی سد اپیتلیال، هموستازی روده را برقرار می‌کنند.^{۳۸} پروبیوتیک‌ها به‌عنوان درمان‌های مکمل IBD مطرح شده‌اند، اما اثربخشی آنها همچنان متناقض گزارش شده است.^{۳۹} در این میان، لاکتوباسیلوس برویس نتایج امیدوارکننده‌تری در تعدیل پاسخ ایمنی و کاهش التهاب نشان داده است، هرچند مکانیسم‌های دقیق آن به‌طور کامل مشخص نیست.^{۴۰}

تمایز سلول‌های T نقش کلیدی در الگوی سایتوکاینی IBD دارد. در بیماری کرون، پاسخ‌های Th1 و Th17 با ترشح IFN- γ و IL-17/IL-22 غالب هستند، درحالی‌که در کولیت اولسراتیو، پاسخ‌های Th2 و ترشح IL-13 توسط سلول‌های NKT برجسته‌تر است.^{۴۱}

سطح میلوپراکسیداز (MPO) روده بزرگ، استرس اکسیداتیو و واکنش‌های التهابی در موش‌های کولیت ناشی از DSS را به طور قابل توجهی کاهش می‌دهد.^{۳۵-۳۸} تظاهرات بالینی مدل حیوانی IBD مشابه افراد مبتلا به IBD است که شامل مدفوع خونی، اسهال، افزایش نشانگرهای التهابی و کاهش وزن شدید می‌شود.^{۳۹-۴۱}

در یک مطالعه، مصرف شیر تخمیر شده حاوی *L. brevis Bmb6* به‌طور معناداری شاخص فعالیت بیماری (DAI) را در مدل کولیت القا شده با DSS بدون ایجاد کاهش شدید وزن بدن کاهش داد.^{۴۲} در حالی که کولیت DSS معمولاً با کاهش وزن، اسهال خونی، خونریزی و تخریب اپیتلیال همراه است.^{۴۳-۴۵} تجویز *Bmb6* موجب بهبود خونریزی روده بزرگ و حفظ ساختار اپیتلیال شد، هرچند اندازه روده بزرگ را بازسازی نکرد.

بررسی‌های بافت‌شناسی نشان داد که *Bmb6* با حفظ یکپارچگی اپیتلیال، جلوگیری از نفوذ گسترده سلول‌های ایمنی و حفظ سلول‌های جامی، شدت کولیت و نمره DAI را کاهش می‌دهد. از آنجا که سلول‌های جامی نقش کلیدی در حفظ سد مخاطی دارند، اثر محافظتی *L. brevis Bmb6* تا حدی به توانایی آن در حفظ یکپارچگی اپیتلیال روده نسبت داده می‌شود.^{۴۶}

ZO-1 در تولید اولیه پروتئین‌های اتصالات محکم (TJ) در سلول‌ها و اتصال سلولی نقش دارد. علاوه بر این، حذف ZO-1 منجر به کمبود TJ شد، به طوری که تولید TJ کند شده و پروتئین‌های occludin و claudin مشاهده نشدند.^{۴۷}

غلظت ZO-1 در گروه DSS کاهش یافته بود، در حالی که مصرف *L. brevis Bmb6* به‌طور قابل توجهی این کاهش را در گروه *Bmb6* جبران کرد. علاوه بر این، رابطه معناداری بین ZO-1، نمره DAI و ارزیابی بافت روده بزرگ وجود داشت که نشان می‌دهد که *L. brevis Bmb6* در بازسازی TJ و حفظ ساختار اپیتلیال روده نقش مهمی دارد و به بهبود کولیت کمک می‌کند.^{۴۸}

به طور کلی، *L. brevis Bmb6* به دست آمده از کیمچی به‌عنوان یک ماده تخمیر شده، اثرات تقویت کننده کولیت را به‌طور قابل توجهی از طریق مهار سیتوکین‌های پیش التهابی، افزایش پروتئین ZO-1 و بهبود یکپارچگی ساختاری اپیتلیال روده، کاهش داد.^{۴۹} براساس مطالعه انجام شده توسط Ebrahiminejad و همکاران، اشکال زنده و پاستوریزه لاکتوباسیلوس برویس دارای ویژگی‌های

شد.^{۳۶} علاوه بر این، لاکتوباسیلوس برویس می‌تواند از طریق تنظیم سایتوکاین‌های ضد التهابی و مسیرهای سیگنال‌دهی سلولی، هموستازی روده را تقویت کند.

سویه کشته شده با حرارت *L. brevis SBC8803* با تحریک HSP ها و فعال‌سازی مسیر p38 MAPK، بیان سایتوکاین‌های التهابی را تنظیم کرده و عملکرد سد اپیتلیال روده را در شرایط استرس اکسیداتیو بهبود می‌بخشد. این اثرات منجر به کاهش آسیب روده و افزایش بقای موش‌ها در مدل کولیت کشنده شده است.^{۳۷} همچنین، این سویه به‌عنوان یک تنظیم‌کننده تعادل Th1/Th2 معرفی شده است.^{۳۸} در مطالعه‌ای دیگر، چندین سویه کشته شده با حرارت لاکتوباسیلوس برویس توانستند با افزایش ترشح IL-12 و IFN- γ و مهار IL-4، پاسخ ایمنی Th1 را در سلول‌های پلاک پی‌یر موش تقویت کنند.^{۳۹}

همچنین گزارش شده است که مصرف خوراکی لاکتوباسیلوس برویس زیرگونه کواگولانس می‌تواند بیان اینترفرون آلفا را در انسان افزایش دهد.^{۳۰} از سوی دیگر، پلی‌فسفات (poly P) تولید شده توسط لاکتوباسیلوس برویس نقش مهمی در کاهش التهاب و فیبروز روده ایفا می‌کند. در مدل‌های کولیت DSS و TNBS و poly P با کاهش سطوح IL-1 β ، TNF- α ، TGF- β 1 و بیان کلاژن، التهاب و فیبروز روده را مهار کرده و به‌عنوان یک گزینه درمانی نوین برای فیبروز ناشی از التهاب مزمن روده مطرح شده است.^{۳۱}

مکانیزم‌های اثر پروبیوتیک لاکتوباسیلوس برویس مکانیزم‌های دقیق اثرات تنظیم‌کننده ایمنی و ضد التهابی لاکتوباسیلوس برویس بر IBD به‌طور کامل روشن نشده است، اما چندین مسیر احتمالی در این راستا مطرح شده است. برای مثال، *L. brevis Bmb6* از طریق عملکرد مهار رادیکالی خود، در آزمایش‌های اولیه مهار ۲،۲-دی فنیل-۱-پیکریل هیدرازیل (DPPH) و سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، خواص آنتی‌اکسیدانی قوی نشان داد. براساس شواهد، افزایش گونه‌های فعال اکسیژن و نیتروژن ارتباط نزدیکی با التهاب روده دارد.^{۳۲} تجمع این رادیکال‌ها محیطی با استرس اکسیداتیو بالا ایجاد می‌کند که به لایه مومین آسیب می‌رساند و عملکرد سد اپیتلیال را مختل می‌کند، در مرحله بعد باعث نفوذ سلول‌های ایمنی و بیان فاکتورهای التهابی می‌شود و در نهایت منجر به التهاب روده می‌شود.^{۳۳،۳۴} طبق مطالعات متعدد، درمان با SOD یا لاکتوباسیلوس‌های تولیدکننده SOD بالا،

متابولیت‌های سرم نشان داد که تجویز لاکتوباسیلوس برویس میزان سرمی متابولیت‌ها را در برابر التهاب یا عناصر مرتبط با استرس اکسیداتیو ناشی از DSS در موش‌ها افزایش می‌دهد. با شناسایی فلور روده بزرگ، لاکتوباسیلوس برویس تنوع این فلور را افزایش داد و میزان نسبی *Alloprevotella* را در سطح جنس بالا برد، درحالی‌که میزان باکتریویدال‌ها کاهش یافت. براساس نتایج، لاکتوباسیلوس برویس می‌تواند کولیت ایجاد شده توسط DSS را از طریق بازآرایی متابولوم سرم و فلور روده درمان کند. بنابراین، لاکتوباسیلوس برویس می‌تواند از بافت‌ها در برابر آسیب‌های مرتبط با کولیت محافظت کند. غلظت سروتونین ارتباط مثبتی با باکتریویدال‌ها و گونه‌های لاکتوباسیلوس دارد و ارتباط منفی با فراوانی لاکتوباسیلوس نشان می‌دهد. سروتونین به‌عنوان عامل مرکزی در حرکات گوارشی و توسعه نورون‌های دوپامینرژیک روده شناخته می‌شود. گزارش شده است که اسید آراشیدونیک که پس از فعال‌سازی سلول‌ها بیش از حد بیان می‌شود، ارتباط منفی با فراوانی‌های باکتریودت‌ها و باکتریویدال‌ها دارد، و غلظت NI استیل‌اسپرمدین ارتباط منفی با لاکتوباسیلوس دارد. NI استیل‌اسپرمدین برای پایداری غشای سلولی، سنتز عناصر مربوط به انتقال سیگنال و رشد و تمایز سلولی اهمیت دارد.^{۵۳}

مکمل‌های پروبیوتیکی به طور کامل برای درمان بیماری‌های روده موفق نبوده‌اند، زیرا میکروارگانیسم‌های فعال باید در محیط‌های نامناسب روده مستقر شده و عملکرد خود را حفظ کنند. لاکتوباسیلوس برویس SBC8803 کشته‌شده با حرارت، HSP ها را تحریک کرده، p38 MAPK فسفریله‌شده را فعال کرد، $TNF-\alpha$ ، $IL1\beta$ و $IL-12$ را تنظیم نمود و فعالیت سد اپیتلیوم روده را تحت استرس اکسیداتیو ارتقا داد.

تحریک HSP و تاثیر محافظتی آن توسط اثر یک مهارکننده p38 MAPK از بین رفت. این اقدامات اختلالات روده‌ای را کاهش داده و نرخ بقا را در موش‌های مبتلا به کولیت کشنده افزایش داد. بنابراین، لاکتوباسیلوس برویس SBC8803 می‌تواند تعادل روده را حفظ کرده و التهاب آن را درمان کند. درمانی مبتنی بر این می‌تواند حتی در شرایطی که برای باکتری‌های زنده مناسب نیست، مفید باشد، زیرا پروبیوتیک کشته‌شده با حرارت قادر به کلونیزه شدن در بافت‌ها نیست.^{۳۷} در یک مطالعه تاثیر poly P بلندزنجیره حاصل از

پروبیوتیکی هستند و می‌توانند به کاهش مشکلات التهابی در IBD کمک کنند.^{۱۵}

سویه‌های مختلف لاکتوباسیلوس برویس از طریق مهار مسیرهای التهابی کلیدی، نقش مهمی در کنترل التهاب روده ایفا می‌کنند. گزارش شده است که *L. brevis* KU15152 با غیرفعال‌سازی $NF-\kappa B$ و تنظیم مسیرهای MEK/ERK و Akt/GSK3 β ، ترشح $IL-8$ القاشده توسط لیپوتیکونیک اسید را مهار می‌کند.^{۴۸} در مدل کولیت القاشده با TNBS، درمان با *L. brevis* AL0035 موجب کاهش نشانگرهای التهابی MPO و $PPAR-\gamma$ ، مهار نفوذ سلول‌های ایمنی (GATA-3)، $NK1.1$ ، T-Bet و کاهش MCP-1/CCL2 شد. همچنین این سویه با افزایش باکتری‌های مفید (Lactobacillaceae) و (Lachnospiraceae) و کاهش *Proteobacteria*، دیسبیوزیس القاشده را اصلاح کرده و از آسیب بافتی جلوگیری نمود.^{۳۶}

علاوه‌براین، *L. brevis* HY7401 با کنترل نفوذ سلول‌های ایمنی و تعدیل پاسخ Th1، به بازگرداندن هموستازی ایمنی کمک می‌کند.^{۴۹} تجویز خوراکی *L. plantarum* HY115 و *L. brevis* HY7401 در مدل کولیت DSS، از کوتاه شدن روده بزرگ و افزایش MPO جلوگیری کرده، بیان سایتوکاین‌های $IL-1\beta$ ، $TNF-\alpha$ ، $IFN-\gamma$ و $IL-6$ را کاهش داده و فعالیت $NF-\kappa B$ را مهار نمود. این پروبیوتیک‌ها همچنین با کاهش فعالیت باکتری‌های تخریب‌کننده GAG، از تولید متابولیت‌های سمی جلوگیری کرده و کولیت را از طریق تنظیم سایتوکاین‌ها و مهار $NF-\kappa B$ بهبود بخشیدند.^{۵۰}

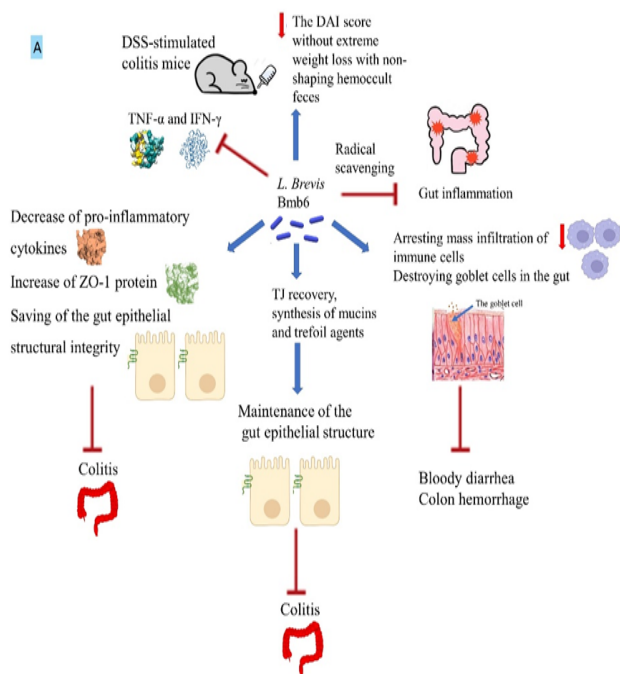
مکانیزم‌های اثر سویه‌های مختلف لاکتوباسیلوس برویس در شکل ۱ ارائه شده است. شواهد پیش‌بالینی یا بالینی و پتانسیل درمانی لاکتوباسیلوس برویس، شواهد پیش‌بالینی موجود نشان می‌دهند که لاکتوباسیلوس برویس پتانسیل بالایی به‌عنوان یک مداخله پروبیوتیکی برای مدیریت IBD دارد.^{۵۱} ارزیابی کمی متابولیت‌ها به‌عنوان یک روش مناسب برای شناسایی نشانگرهای IBD در نظر گرفته شده است.^{۵۲}

در یک مطالعه، لاکتوباسیلوس برویس به طور نسبی علائم کولیت، مانند کاهش وزن بدن و مشکلات بافت روده بزرگ را بهبود بخشید. علاوه بر این، لاکتوباسیلوس برویس با کاهش فراوانی باکتری‌های بیماری‌زا و تغییر غلظت متابولیت‌های سرم، میکروارگانیسم‌های روده را تغییر می‌دهد. به‌عنوان مثال، ارزیابی

توسعه مداخلات پروبیوتیکی هدفمند و موثر به منظور بهبود مدیریت کیفیت زندگی افراد مبتلا به IBD بسیار حیاتی خواهد بود.

نتیجه‌گیری، لاکتوباسیلوس برویس می‌تواند تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و ضدالتهابی را تنظیم کرده و همچنین بر میکروبیوم روده و عملکرد سد روده تاثیر بگذارد. از این رو، ممکن است به کاهش وضعیت التهابی مزمن مشخصه IBD کمک کند. کاهش بیان سایتوکاین‌های پیش‌التهابی کلیدی مانند TNF- α ، IL-1 β ، IL-6، IL-12 و IFN- γ ، همراه با افزایش بیان سایتوکاین ضدالتهابی IL-10، پتانسیل سوبه‌های پروبیوتیک لاکتوباسیلوس برویس برای بازگرداندن تعادل ایمنی در روده را نشان می‌دهد.

علاوه بر این، توانایی پروبیوتیک در تنظیم جذب و فعال‌سازی سلول‌های ایمنی، همچنین تاثیرات آن بر پروتئین‌های اتصالات محکم و میکروبیوم روده، مکانیسم عمل چندوجهی آن را در زمینه IBD پیشنهاد می‌کند. اگرچه شواهد پیش‌بالینی و بالینی موجود امیدوارکننده است، اما تحقیقات بیشتری توصیه می‌شود تا مسیرهای دقیق‌تر که از طریق آنها لاکتوباسیلوس برویس اثرات ایمنی‌تنظیمی و ضدالتهابی خود را در IBD اعمال می‌کند، به طور کامل روشن شوند.



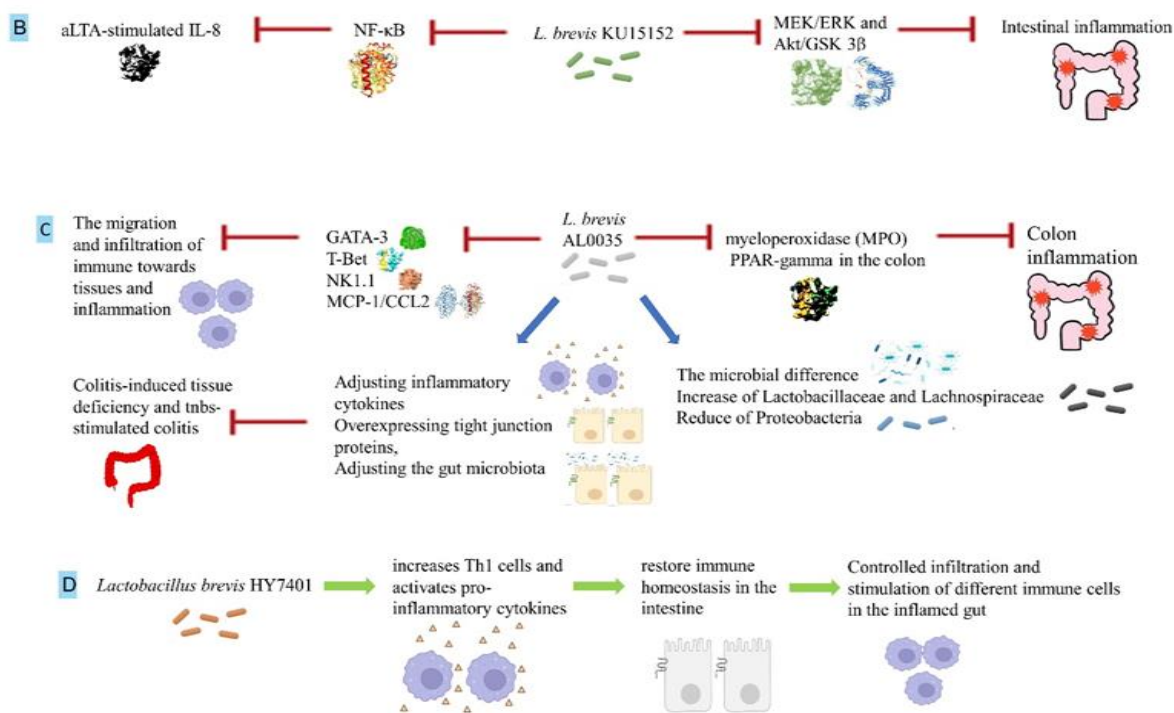
شکل ۱: مکانیسم‌های عمل سوبه‌های مختلف لاکتوباسیلوس برویس. (الف) *L. brevis Bmb6*

لاکتوباسیلوس برویس در افراد مبتلا به کولیت اولسراتیو مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج نشان داد که poly P باعث بهبود سد روده و کاهش التهاب در آزمایش‌های برون‌تنی انسانی و در موش‌های ناک اوت IL-10 ترانسفوز شده می‌شود. این یافته‌ها توانایی عوامل حاصل از لاکتوباسیلوس برویس را در کنترل IBD را بیشتر شرح می‌دهند.^{۵۴} فعالیت پلی‌فسفات‌ها به اندازه زنجیره‌های آنها بستگی دارد. به‌عنوان مثال، زنجیره‌های بلند با اندازه زنجیره ۴۵۰ مر یا بیشتر، سد روده مواجهه شده با استرس اکسیداتیو را ترمیم می‌کنند. اما زنجیره‌های کوتاه با اندازه زنجیره ۶۵ مر یا کمتر هیچ تاثیری بر سد روده ندارند. در یک کارآزمایی بالینی، درمان با پلی‌فسفات زنجیره بلند بر روی ۱۰ بیمار مبتلا به کولیت اولسراتیو مقاوم که به صورت هفتگی به درمان‌های رایج پاسخ می‌دادند، ارزیابی شد.

هفت نفر از آنها بهبودی دارویی و چهار نفر پس از یک ماه دریافت پلی‌فسفات زنجیره بلند، بهبودی آندوسکوپی را تجربه کردند.^{۵۴} پلی‌فسفات زنجیره بلند، ویژگی‌های ضدالتهابی در ماکروفاژهای انسانی و حیواناتی که IL-10 در آنها حذف شده بود، را بدون هیچ عارضه جانبی نشان داد. بنابراین، پلی‌فسفات زنجیره بلند می‌تواند برای کولیت اولسراتیو غیر پاسخگو، حتی در افرادی که به درمان‌های ضد TNF α پاسخ نداده‌اند یا عدم تحمل دارند، مفید باشد.^{۵۴} خلاصه‌ای از اثرات سوبه یا مشتقات لاکتوباسیلوس برویس بر سایتوکاین‌های پیش‌التهابی یا ضدالتهابی در جدول ۱ ارائه شده است.

جهت‌گیری‌های آینده و فرصت‌های تحقیقاتی، اگرچه شواهد موجود نشان می‌دهند که لاکتوباسیلوس برویس پتانسیل بالایی به عنوان یک مداخله پروبیوتیکی برای مدیریت IBD دارد، تحقیقات بیشتری لازم است تا مکانیسم‌های دقیق تعامل این سوبه پروبیوتیک با سیستم ایمنی میزبان و میکروبیوم روده به‌منظور تنظیم پروفایل سایتوکاینی در بیماران IBD به‌طور کامل روشن شود.

عواملی مانند تفاوت‌های خاص سوبه، دوزهای بهینه و زمان‌بندی تجویز پروبیوتیک نیاز به تحقیق بیشتر دارند تا اثربخشی درمان‌های مبتنی بر لاکتوباسیلوس برویس برای IBD بهینه‌سازی شود. علاوه‌براین، تاثیر لاکتوباسیلوس برویس بر ترکیب میکروبیوم روده و اثرات بلندمدت آن بر درمان و پیشگیری از عود در بیماران IBD نیازمند بررسی‌های بیشتر است. پر کردن این شکاف‌های دانشی برای



شکل ۱: مکانیسم‌های عمل سویه‌های مختلف لاکتوباسیلوس برویس. (ب) *L. brevis* KU15152 (ج) *L. brevis* AL0035 و (د) *L. brevis* HY7401

جدول ۱: خلاصه‌ای از اثرات سویه‌های لاکتوباسیلوس برویس یا مشتقات آنها بر سائتوکاین‌های پیش‌تهابی یا ضد‌تهابی

منبع	نتیجه	سایر اعمال	اثر بر سائتوکاین‌های پیش‌تهابی و ضد‌تهابی	سویه یا مشتقات لاکتوباسیلوس برویس
۲۶	بهبود اختلالات روده		کاهش قابل توجه $IL-6$, $IL-1\beta$, $TNF-\alpha$ و $IL-12$ و $IFN-\gamma$	<i>L. brevis</i> AL0035
۲۹	بهبود اختلالات روده		افزایش $IL-4$ و $IL-12$ و $IFN-\gamma$ و مهار کننده $IL-4$	<i>L. brevis</i> SBC8803 کشته شده با حرارت
۴۶	بهبود اختلالات روده	کاهش التهاب روده، افزایش پروتئین ZO-1 و حفظ یکپارچگی ساختار اپیتلیال	کاهش بیان $TNF-\alpha$ و $IFN-\gamma$ بدون تاثیر بر $IL-1\beta$	<i>L. brevis</i> Bmb6
۴۸	بهبود اختلالات روده		کاهش $GATA-3$, $T-Bet$, $NK1.1$ و $MCP-1/CCL2$	<i>L. brevis</i> KU15152
۴۹	بهبود اختلالات روده	افزایش سلول‌های Th1 و فعال شدن سیتوکین‌های پیش‌تهابی		<i>L. brevis</i> HY7401
۲۸	بهبود اختلالات روده		بیان بیش از حد $IFN-\alpha$	<i>L. brevis</i> subsp. coagulans
۴۹	بهبود اختلالات روده	کاهش عناصر التهابی و مرتبط با فیبروتیک در اپیتلیوم روده		<i>L. brevis</i> poly P

References

- Muzammil MA, Fariha F, Patel T, Sohail R, Kumar M, Khan E, et al. Advancements in inflammatory bowel disease: A narrative review of diagnostics, management, epidemiology, prevalence, patient outcomes, quality of life, and clinical presentation. *Cureus*. 2023;15(6).
- Ranasinghe IR, Tian C, Hsu R. Crohn disease. StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing; 2024.
- Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2005;19:5A-36A.
- Villanacci V, Maconi G, Laschi L, Bassotti G. Diagnosing Ulcerative Colitis: Should We Go Beyond the Surface? *Journal of Clinical Medicine*. 2025;14(11):3690.
- Wang M-H, Achkar J-P. Gene–environment interactions in inflammatory bowel disease pathogenesis. *Current opinion in gastroenterology*. 2015;31(4):277-82.
- Vallejos OP, Bueno SM, Kalergis AM. Probiotics in inflammatory bowel disease: microbial modulation and therapeutic prospects. *Trends in Molecular Medicine*. 2025.
- Plaza-Diaz J, Ruiz-Ojeda FJ, Gil-Campos M, Gil A. Mechanisms of action of probiotics. *Advances in nutrition*. 2019;10:S49-S66.
- Latif A, Shehzad A, Niazi S, Zahid A, Ashraf W, Iqbal MW, et al. Probiotics: mechanism of action, health benefits and their application in food industries. *Frontiers in microbiology*. 2023;14:1216674.
- Nardone OM, Zammarchi I, Santacroce G, Ghosh S, Iacucci M. Inflammation-driven colorectal cancer associated with colitis: from pathogenesis to changing therapy. *Cancers*. 2023;15(8):2389.
- Liu L, Yang M, Dong W, Liu T, Song X, Gu Y, et al. Gut dysbiosis and abnormal bile acid metabolism in colitis-associated cancer. *Gastroenterology Research and Practice*. 2021;2021(1):6645970.
- Li L, Liu T, Gu Y, Wang X, Xie R, Sun Y, et al. Regulation of gut microbiota-bile acids axis by probiotics in inflammatory bowel disease. *Frontiers in Immunology*. 2022;13.
- Bevivino G, Monteleone G. Advances in understanding the role of cytokines in inflammatory bowel disease. *Expert review of gastroenterology & hepatology*. 2018;12(9):907-15.
- Sanchez-Muñoz F, Dominguez-Lopez A, Yamamoto-Furusho JK. Role of cytokines in inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2008;14(27):4280.
- Mikov MM, Stojancevic M, Bojic G. Probiotics as a promising treatment for inflammatory bowel disease. *Hosp Pharmacol*. 2014;1(1):52-60.
- Ebrahimnejad A, Sepahi AA, Yadegar A, Meyfour A. Pasteurized form of a potential probiotic *lactobacillus brevis* IBRC-M10790 exerts anti-inflammatory effects on inflammatory bowel disease in vitro. *BMC Complementary Medicine and Therapies*. 2024;24(1):258.
- Warner W, Sanchez R, Dawoodian A, Li E, Momand J. Pro-inflammatory cytokines in the pathogenesis of IBD. *NIH Public Access*. 2013;80(4):631-7.
- Pugliese D, Privitera G, Fiorani M, Parisio L, Calvez V, Papa A, et al. Targeting IL12/23 in ulcerative colitis: update on the role of ustekinumab. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2022;15:17562848221102283.
- Monteleone I, Sarra M, Pallone F, Monteleone G. Th17-related cytokines in inflammatory bowel diseases: friends or foes? *Current molecular medicine*. 2012;12(5):592-7.
- Vaillant AAJ, Qurie A. Interleukin. StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing; 2022.
- Ihim SA, Abubakar SD, Zian Z, Sasaki T, Saffarioun M, Maleknia S, et al. Interleukin-18 cytokine in immunity, inflammation, and autoimmunity: Biological role in induction, regulation, and treatment. *Frontiers in immunology*. 2022;13:919973.
- Monteleone G, Boirivant M, Pallone F, MacDonald T. TGF-β1 and Smad7 in the regulation of IBD. *Mucosal immunology*. 2008;1(1):S50-S53.
- Williams MA, O'Callaghan A, Corr SC. IL-33 and IL-18 in inflammatory bowel disease etiology and microbial interactions. *Frontiers in immunology*. 2019;10:1091.
- Jiang W, Wang Z, Zhang J, Li M. Interleukin 25 and its biological features and function in intestinal diseases. *Central European Journal of Immunology*. 2022;47(4):362-72.
- Chen J, Wang Y, Shen L, Xiu Y, Wang B. Could IL-25 be a potential therapeutic target for intestinal inflammatory diseases? *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2023;69:43-50.
- Li Y, Wang Y, Liu Y, Wang Y, Zuo X, Li Y, et al. The possible role of the novel cytokines il-35 and il-37 in inflammatory bowel disease. *Mediators of Inflammation*. 2014;2014(1):136329.
- Vesci L, Tundo G, Soldi S, Galletti S, Stoppoloni D, Bernardini R, et al. A novel *Lactobacillus brevis* Fermented with a vegetable substrate (AL0035) counteracts TNBS-induced colitis by modulating the gut microbiota composition and intestinal barrier. *Nutrients*. 2024;16(7):937.
- Ueno N, Fujiya M, Segawa S, Nata T, Moriichi K, Tanabe H, et al. Heat-killed body of *lactobacillus brevis* SBC8803 ameliorates intestinal injury in a murine model of colitis by enhancing the intestinal barrier function. *Inflammatory bowel diseases*. 2011;17(11):2235-50.
- Segawa S, Nakakita Y, Takata Y, Wakita Y, Kaneko T, Kaneda H, et al. Effect of oral administration of heat-killed *Lactobacillus brevis* SBC8803 on total and ovalbumin-specific immunoglobulin E production through the improvement of Th1/Th2 balance. *International Journal of Food Microbiology*. 2008;121:1-10.
- Indarto D, Widyatuti DR, Damayanti HI. The effect of combination probiotic *lactobacillus brevis* and *leuconostoc mesenteroides* on tgf-β and il-12 expression in ileum. *Bangladesh Journal of Medical Science*. 2022;21(1).
- Kishi A, Uno K, Matsubara Y, Okuda C, Kishida T. Effect of the oral administration of *Lactobacillus brevis* subsp. coagulans on interferon-alpha producing capacity in humans. *Journal of the American College of Nutrition*. 1996;15(4):408-12.
- Kashima S, Fujiya M, Konishi H, Ueno N, Inaba Y, Moriichi K, et al. Polyphosphate, an active molecule derived from probiotic *Lactobacillus brevis*, improves the fibrosis in murine colitis. *Translational Research*. 2015;166(2):163-75.
- Balamurugan R, Chandragunasekaran AS, Chellappan G, Rajaram K, Ramamoorthi G, Ramakrishna BS. Probiotic potential of lactic acid bacteria present in home made curd in southern India. *Indian Journal of Medical Research*. 2014;140(3):345-55.
- Chen L, You Q, Hu L, Gao J, Meng Q, Liu W, et al. The antioxidant procyanidin reduces reactive oxygen species signaling in macrophages and ameliorates experimental colitis in mice. *Frontiers in Immunology*. 2018;8:1910.
- Ruan W, Engevik M, Chang-Graham A, Hyser J, Versalovic J. *Lactobacillus reuteri* suppresses pro-inflammatory driven reactive oxygen species in vitro in human intestinal epithelial cells and in vivo in a TNBS colitis mouse model. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2020;26(Supplement_1):S41-S.
- Seguí J, Gil F, Gironella M, Alvarez M, Gimeno M, Coronel P, et al. Down-regulation of endothelial adhesion molecules and leukocyte adhesion by treatment with superoxide dismutase is beneficial in chronic immune experimental colitis. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2005;11(10):872-82.
- Carroll IM, Andrus JM, Bruno-Bárcena JM, Klaenhammer TR, Hassan HM, Threadgill DS. Anti-inflammatory properties of *Lactobacillus gasseri* expressing manganese superoxide dismutase using the interleukin 10-deficient mouse model of colitis.

- American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2007;293(4):G729-G38.
37. Ishihara T, Tanaka K-I, Tasaka Y, Namba T, Suzuki J, Ishihara T, et al. Therapeutic effect of lecithinized superoxide dismutase against colitis. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2009;328(1):152-64.
 38. Watterlot L, Rochat T, Sokol H, Cherbuy C, Bouloufa I, Lefèvre F, et al. Intragastric administration of a superoxide dismutase-producing recombinant *Lactobacillus casei*.
 39. BL23 strain attenuates DSS colitis in mice. *International journal of food microbiology*. 2010;144(1):35-41.
 40. Wen C, Chen D, Zhong R, Peng X. Animal models of inflammatory bowel disease: category and evaluation indexes. *Gastroenterology Report*. 2024;12:goae021.
 41. Miernik M, Wieckiewicz M, Paradowska A, Wieckiewicz W. Advances in clinical and experimental medicine. *Wroclaw Medical University*. 2012;21(5):681-5.
 42. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *The Lancet*. 2007;369(9573):1641-57.
 43. Lee B, Yong C-C, Yi H-C, Kim S, Oh S. A non-yeast kefir-like fermented milk development with *Lactobacillus acidophilus* KCNU and *Lactobacillus brevis* Bmb6. *Food Science of Animal Resources*. 2020;40(4):541.
 44. Chen X, Zhao X, Wang H, Yang Z, Li J, Suo H. Prevent effects of *Lactobacillus fermentum* HY01 on dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. *Nutrients*. 2017;9(6):545.
 45. Song J-L, Choi J-H, Seo J-H, Lim Y-I, Park K-Y. Anti-colitic effects of kanjangs (fermented soy sauce and sesame sauce) in dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. *Journal of medicinal food*. 2014;17(9):1027-35.
 46. Duary RK, Bhausahab MA, Batish VK, Grover S. Anti-inflammatory and immunomodulatory efficacy of indigenous probiotic *Lactobacillus plantarum* Lp91 in colitis mouse model. *Molecular biology reports*. 2012;39:4765-75.
 47. Shin M-Y, Yong C-C, Oh S. Regulatory effect of *Lactobacillus brevis* Bmb6 on gut barrier functions in experimental colitis. *Foods*. 2020;9(7):864.
 48. Umeda K, Matsui T, Nakayama M, Furuse K, Sasaki H, Furuse M, et al. Establishment and characterization of cultured epithelial cells lacking expression of ZO-1. *Journal of Biological Chemistry*. 2004;279(43):44785-94.
 49. Kim W-J, Hyun J-H, Lee N-K, Paik H-D. Protective effects of a novel *Lactobacillus brevis* strain with probiotic characteristics against *Staphylococcus aureus* lipoteichoic acid-induced intestinal inflammatory response. *Journal of Microbiology and Biotechnology*. 2022;32(2):205.
 50. Ding Y-H, Qian L-Y, Pang J, Lin J-Y, Xu Q, Wang L-H, et al. The regulation of immune cells by *Lactobacilli*: a potential therapeutic target for anti-atherosclerosis therapy. *Oncotarget*. 2017;8(35):59915.
 51. Li C, Peng K, Xiao S, Long Y, Yu Q. The role of *Lactobacillus* in inflammatory bowel disease: from actualities to prospects. *Cell Death Discovery*. 2023;9(1):361.
 52. Wu GD, Bushman FD, Lewis JD. Diet, the human gut microbiota, and IBD. *Anaerobe*. 2013;24:117-20.
 53. Shiomi Y, Nishiumi S, Ooi M, Hatano N, Shinohara M, Yoshie T, et al. GCMS-based metabolomic study in mice with colitis induced by dextran sulfate sodium. *Inflammatory bowel diseases*. 2011;17(11):2261-74.
 54. Ding S, Ma Y, Liu G, Yan W, Jiang H, Fang J. *Lactobacillus brevis* alleviates DSS-induced colitis by reprogramming intestinal microbiota and influencing serum metabolome in murine model. *Frontiers in Physiology*. 2019;10:1152.
- Fujiya M, Ueno N, Kashima S, Tanaka K, Sakatani A, Ando K, et al. Long-chain polyphosphate is a potential agent for inducing mucosal healing of the colon in ulcerative colitis. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2020;107(2):452-61.

The beneficial effects of *Lactobacillus brevis* in inflammatory bowel disease, clinical effects and therapeutic prospects: a review article

Ardeshir Ebrahiminejad
Shahroudi Ph.D.¹
Abbas Akhavan Sepahi Ph.D.^{1*}
Anna Meyfour Ph.D.²
Abbas Yadegar Ph.D.³
Sedigheh Mehrabian Ph.D¹

1- Department of Microbiology,
Faculty of Biological Sciences,
Islamic Azad University, North
Tehran Branch, Tehran, Iran.

2- Basic and Molecular
Epidemiology of Gastrointestinal
Disorders Research Center,
Research Institute for
Gastroenterology and Liver
Diseases, Shahid Beheshti
University of Medical Sciences,
Tehran, Iran.

3- Foodborne and Waterborne
Diseases Research Center,
Research Institute for
Gastroenterology and Liver
Diseases, Shahid Beheshti
University of Medical Sciences,
Tehran, Iran.

* Corresponding author: Department of
Microbiology, Faculty of Biological
Sciences, Islamic Azad University, North
Tehran Branch, Tehran, Iran
Tel: +98-21-77009800
E-mail: akhavansepahi@iau.ac.ir

Abstract

Received: 09 Aug. 2025 Revised: 16 Aug. 2025 Accepted: 16 Sep. 2025 Available online: 23 Sep. 2025

Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic, relapsing gastrointestinal disorder characterized by persistent inflammation of the intestinal mucosa, disruption of epithelial barrier function, and dysregulation of the immune system. Its pathogenesis involves complex interactions among genetic predisposition, environmental factors, gut microbiota, and host immune responses. Dysregulated cytokine signaling plays a central role, with elevated levels of pro-inflammatory cytokines, including tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), interleukin-1 beta (IL-1 β), IL-6, IL-12, and interferon-gamma (IFN- γ), contributing to tissue damage, epithelial barrier dysfunction, and clinical manifestations such as diarrhea, bleeding, and weight loss. Conversely, anti-inflammatory cytokines, including interleukin-10 (IL-10), IL-35, and IL-37, counteract these inflammatory responses, inhibit excessive immune activation, and maintain mucosal homeostasis. Probiotics, particularly *Lactobacillus* strains, have emerged as promising adjunctive therapies for IBD due to their capacity to restore microbial balance, modulate immune responses, and enhance gut barrier integrity. Among them, *Lactobacillus brevis* has demonstrated significant immunoregulatory and anti-inflammatory effects. Various strains, including AL0035, SBC8803, Bmb6, HY7401, and KU15152, reduce pro-inflammatory cytokines, upregulate tight junction proteins such as ZO-1, regulate Th1/Th2/Th17 responses, and inhibit NF- κ B and MAPK signaling pathways. *L. brevis*-derived metabolites, notably long-chain polyphosphates, attenuate fibrosis, reduce TGF- β 1 and collagen expression, and protect epithelial cells from oxidative stress. Heat-killed *L. brevis* strains also retain immunomodulatory activity, allowing therapeutic use even when live bacteria cannot effectively colonize the gut. Preclinical studies demonstrate that oral administration of *L. brevis* improves disease activity indices in experimental colitis models, reduces mucosal immune cell infiltration, restores epithelial integrity, and prevents ulceration, bleeding, and goblet cell depletion. Clinical evidence, although limited, suggests that *L. brevis* supplementation can enhance gut microbiota diversity, increase beneficial bacterial populations, and modulate serum cytokines, further supporting intestinal homeostasis. Furthermore, *L. brevis* influences metabolite profiles, such as serotonin and polyamines, which are linked to gut motility, epithelial repair, and immune regulation, highlighting its multifaceted role in gut health. In this review article, for the first time, we discussed the beneficial effects of *L. brevis* in inflammatory bowel disease, highlighting its clinical effects and therapeutic prospects.

Keywords: inflammation, inflammatory bowel disease, *lactobacillus brevis*, probiotics, treatment outcome.