

The Microbiome in Precision Medicine: A New Approach to Cancer Treatment

Salman Shirvanirad^{1,2},
Amirabbas Nikkhah³,
Mohammad Mahdi Orvatinia³,
Hanieh-Sadat Ejtahed⁴,
Negar Sarhangi⁵,
Hamid Reza Aghaei Meybodi^{6,2},
Mandana Hasanzad^{7,2}

- ¹ Medical Student, Medical Genomics Research Center, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran
² Personalized Medicine Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
³ Medical Student, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
⁴ Assistant Professor, Obesity and Eating Habits Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
⁵ MSc in Cell and Molecular Biology, Personalized Medicine Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
⁶ Associate Professor, Endocrinology and Metabolism Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
⁷ Associate Professor, Medical Genomics Research Center, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran

(Received November 26, 2020 ; Accepted January 10, 2021)

Abstract

Precision medicine is a new approach in medical sciences aimed at individualizing treatment, reducing adverse drug reactions (ADRs), and decreasing health care costs. Precision medicine is also able to maintain the health of individuals by regulating their composition of microorganisms (microbiota) using specific methods. Microbiota is the total stock of microbial species in different organs of a human body and their set of genes are called microbiome. The composition of microbiota is unique in each individual and is directly associated with genetic and environmental factors, including lifestyle, and certain medications. The human gut is strongly influenced by bacterial communities. Evidence suggests that gut microbiota is involved in oncological diseases. Therefore, microbiota plays a key role in maintaining human health and reducing the risk of diseases in unstable environments. Generally, the microbiome appears to be a vital part of the precision medicine approach, since it leads to interpersonal diversity in all facets of a disease and also represents a changeable component that could increasingly be considered as a therapeutic target and improve drug resistance and responses. In this review, we highlight the importance of the gut microbiota and microbiome in cancer and their functions as therapeutic biomarkers in precision medicine approach.

Keywords: precision medicine, microbiota, microbiome, cancer

J Mazandaran Univ Med Sci 2021; 30 (193): 21-37 (Persian).

* **Corresponding Author: Mandana Hasanzad** - Medical Genomics Research Center, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran (E-mail: mandanahasanzad@yahoo.com)

میکروبیوم در پزشکی فرد محور: رویکردی نوین در درمان سرطان

سلمان شیروانی راد^۱امیر عباس نیک خواه^۳محمد مهدی عروتی نیا^۳هانیه السادات اجتهد^۴نگار سرهنگی^۵حمیدرضا آقایی میبیدی^۲ماندانا حسن زاد^۲

چکیده

پزشکی فرد محور یک رویکرد جدید در علم پزشکی با هدف فردی سازی درمان، کاهش عوارض جانبی دارو و هزینه های مراقبت سلامت است. پزشکی فرد محور همچنین قادر به حفظ سلامتی افراد با تنظیم ترکیب میکروارگانیسم های (میکروبیوتای) بدن هر فرد با روش های اختصاصی است. به کل گونه های میکروبی موجود در بخش های مختلف بدن یک فرد میکروبیوتا و مجموعه ژن های آن ها میکروبیوم گفته می شود. ترکیب میکروبیوتا اختصاصی هر فرد است و به فاکتورهای ژنتیکی و محیطی از جمله سبک زندگی و مصرف برخی از انواع داروها ارتباط دارد. روده انسان به شدت تحت تأثیر جوامع باکتریایی است. شواهد نشان می دهد که میکروبیوتای روده در ایجاد سرطان ها دخیل است بنابراین میکروبیوتا نقش مهمی در حفظ سلامت انسان ها و کاهش خطر بیماری در محیط های ناپایدار و هنگام تغییر شرایط ایفا می کند. به طور کلی میکروبیوم به عنوان بخشی جدایی ناپذیر از رویکرد پزشکی فرد محور در حال ظهور است زیرا نه تنها به تنوع بین فردی در تمام جنبه های بیماری کمک می کند بلکه نمایانگر یک فاکتور قابل تغییر است که می تواند به طور فزاینده ای به عنوان یک هدف درمانی مورد توجه قرار گیرد، نتیجه بسیاری از بیماری های مختلف را تغییر دهد و پاسخ ها و تحمل داروها را افزایش دهد.

در این مطالعه، اهمیت نقش میکروبیوتا و میکروبیوم در سرطان و عملکرد آن ها به عنوان نشانگرهای زیستی در رویکرد پزشکی فرد محور را مورد بررسی قرار دادیم.

واژه های کلیدی: پزشکی فرد محور، میکروبیوتا، میکروبیوم، سرطان

مقدمه

پزشکی فرد محور (Precision Medicine) رویکرد نوین در علم پزشکی است که در آن بیماران بر اساس خصوصیات ژنتیکی خود طبقه بندی شده و درمان آن ها انجام می گیرد (۱، ۲). مفهوم پزشکی فرد محور از

E-mail: mandanahasanzad@yahoo.com

مؤلف مسئول: ماندانا حسن زاد - تهران: دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران، مرکز تحقیقات ژنومیک پزشکی

۱. دانشجوی پزشکی، مرکز تحقیقات ژنومیک پزشکی، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۲. مرکز تحقیقات پزشکی فردی، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۳. دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۴. استادیار، مرکز تحقیقات چاقی و عادات غذایی، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۵. کارشناس ارشد علوم سلولی و مولکولی، مرکز تحقیقات پزشکی فردی، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۶. دانشیار، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۷. دانشیار، مرکز تحقیقات ژنومیک پزشکی، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۹/۶ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۹/۹/۶ تاریخ تصویب: ۱۳۹۹/۱۰/۲۱

تفاوت‌های فیزیولوژیک، رفتاری، مولکولی و محیطی بین انسان‌ها منشأ گرفته است. به این معنا که، به دلیل تفاوت افراد با یکدیگر پاسخ آن‌ها به محیط اطراف، عوامل بیماری‌زا و درمان نیز متفاوت است. بنابراین می‌توان با تعیین ژنوتیپ افراد امکان تعیین دقیق دوز داروی تجویز شده با کم‌ترین عوارض جانبی و بیش‌ترین تاثیر درمانی را برای آن‌ها به کار گرفت. پزشکی فرد محور می‌تواند به پیش‌بینی، پیشگیری، تشخیص زودهنگام و درمان هدفمند بیماری‌ها کمک نماید. بکارگیری این تفاوت‌ها در پزشکی، پزشکی فرد محور را مطرح ساخته است (۳). پزشکی فرد محور تلاش می‌کند که در هر بیماری، مولفه‌های اثرگذار در شروع، پیشبرد و بروز آن را در نظر بگیرد. مولفه‌های بیماری گاهی اوقات اکتسابی و تحت تاثیر محیط و گاهی نیز ژنتیکی هستند و ارتباط پویایی با هم دارند. میزان تأثیر این مولفه‌ها در هر بیمار متغیر است و موجب تفاوت پاسخ آن‌ها به درمان می‌شود. پزشکی فرد محور قصد دارد نگاه عمیق به مولفه‌های مؤثر در بیماری‌ها بیاندازد تا میزان و نحوه اثرگذاری هر مولفه را در حضور مولفه‌های دیگر بر بیماری مشخص کند و اهمیت آن‌ها را آشکار کند. میکروبیوتا روده و متابولیت‌های آن یکی از این مولفه‌ها هستند (۴،۵). هدف پزشکی فرد محور دستیابی به مؤثرترین درمان‌ها و تشخیص‌های به موقع است (۶).

از آن‌جا که میکروبیوتا (Microbiota) در بسیاری از سیستم‌های فیزیولوژیک بدن از جمله سیستم ایمنی و عصبی تأثیرگذار است، می‌تواند به عنوان ابزاری مؤثر جهت استفاده پزشکی فرد محور باشد (۷،۸). میکروبیوتا به تمام میکروارگانیسم‌های موجود در اندام‌ها و بخش‌های مختلف بدن یک فرد اطلاق می‌گردد اما منظور از میکروبیوم (Microbiome) محتوای ژنتیکی و مجموعه عملکردها و فواید میکروارگانیسم‌ها برای بدن میزبان است. توسعه روش‌های تعیین توالی (Sequencing) ژن RNA ریبوزومی 16S منجر به شناخت بهتر ما از تنوع گونه‌های میکروبی موجود در میکروبیوتا شده است (۹-۱۱).

اخیراً تعیین توالی‌های متاژنوم (Metagenome) (کل محتوای ژنومی یک جمعیت) یک روش بسیار مؤثر در بررسی میکروبیوم است که قادر به شناسایی ژن‌های باکتریایی، قارچی و ویروسی می‌باشد (۱۲). میکروبیوتای روده هر فرد از ترکیب خاصی تشکیل شده و در افراد مختلف تنوع فراوانی دارد که احتمالاً وابسته به محتوای ژنتیکی میزبان آن می‌باشد (۱۳). میکروبیوتای روده انسان شامل ۱۰۰ تریلیون میکروارگانیسم از انواع باکتری‌ها و ویروس‌ها و حتی قارچ‌ها می‌باشد که ترکیب و مقدار آن‌ها وابسته به سن تغذیه، نژاد، عوامل ژنتیکی و سبک زندگی میزبان آن است (۱۴،۱۵). اختلال در ترکیب میکروبیوتای روده به دلیل عملکرد فیزیولوژیکی مهمی که در تولید انرژی در بدن میزبان بر عهده دارد می‌تواند هدف مناسبی برای فرآیندهای مختلف درمانی و تشخیصی پزشکی فرد محور باشد (۱۶). در حال حاضر سرطان به عنوان مقوله مهم تهدیدکننده سلامت در جوامع انسانی در حال گسترش هستند و ترکیب میکروبیوتای روده در شیوع آن نقش مهمی را ایفا می‌کند (۱۷).

هدف ما در این مطالعه بررسی شواهد موجود در ارتباط نقش میکروبیوتای بدن به خصوص روده با انواع سرطان‌ها از جمله تیروئید، سینه، روده، معده و ریه می‌باشد.

نقش میکروبیوتا در سرطان

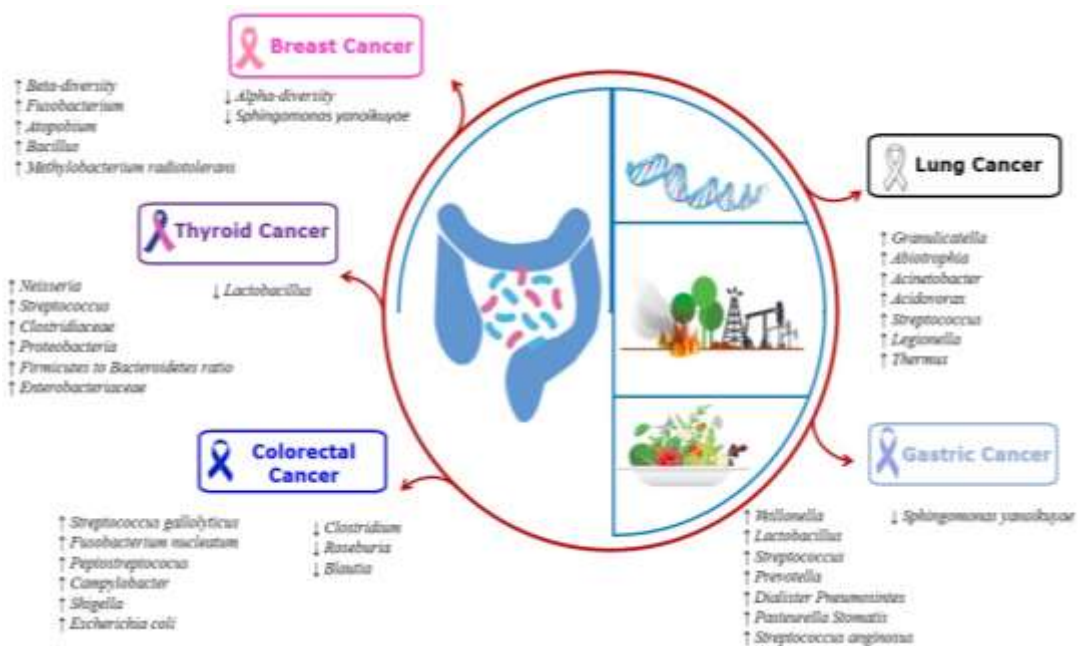
سرطان مشکل بزرگی برای سیستم بهداشت و درمان کشورهای سراسر جهان است. سرطان به علت ناتوانی ناشی از ابتلا به آن و افزایش سال‌های مفید از دست رفته زندگی باعث تحمیل هزینه‌های اقتصادی و اجتماعی بر جامعه می‌شود. در سال ۲۰۱۸ براساس آمار رسمی سازمان بهداشت جهانی سرطان با ۹/۶ میلیون مورد مرگ ثبت شده پس از بیماری‌های قلبی - عروقی (با ۱۷/۹ میلیون مورد مرگ) دومین عامل مهم مرگ و میر در جهان است (۱۸). در سال ۲۰۱۸ میلادی در سراسر جهان، ۱۸ میلیون مورد جدید ابتلا به سرطان یافت شد. از بدو تولد تا ۷۴ سالگی، احتمال ابتلا به سرطان تقریباً ۲۰ درصد و احتمال

مرگ ناشی از سرطان ۱۰/۶ درصد می‌باشد. پیش‌بینی می‌شود که مرگ و میر ناشی از سرطان در ۴۰ سال آینده حدوداً ۲ برابر نسبت به مرگ و میر ناشی از بیماری‌های ایسکمیک قلبی (Ischemic heart disease (IHD)) افزایش یابد و به اولین عامل مرگ و میر در جهان تبدیل شود. میزان مرگ و میر ناشی از سرطان در نقاط مختلف جهان متفاوت است و در کشورهای غرب اقیانوس آرام بیشتر از سایر نقاط جهان می‌باشد (۱۸-۲۱).

نقش عوامل محیطی، نقطه شروع سرطان در ایجاد جهش ژن‌های سلول‌های بدن است (۲۲). افزایش سن و بیماری‌های عفونی میکروبی از موارد شناخته شده در ایجاد سرطان هستند. ۲/۲ میلیون از کل موارد ثبت شده ابتلا به سرطان در سال ۲۰۱۸ مربوط به سرطان‌های ناشی از بیماری‌های عفونی میکروبی بودند (۱۷، ۲۳). یافته‌های جدید نقش میکروبیوتا در ایجاد و پیشرفت سرطان را آشکار کردند. تغییر در ترکیب میکروبیوتا به روش‌های متفاوتی از جمله افزایش فاکتور رشد و یا القاء اثرات سرکوب‌کننده سیستم ایمنی بدن منجر به ایجاد یا پیشرفت سرطان می‌شوند. به‌طور مثال میکروب‌ها با متابولیزه کردن

اسیدهای صفراوی موجب تبدیل سلول‌های طبیعی به سلول‌های سرطانی کبد می‌شوند. یا با استفاده از گلوکوکورتیکوئید (Glucocorticoids) میزبان، ۱۱-اکسی اندروژن در مجاری ادراری و روده تولید می‌کنند که موجب سرطان پروستات می‌شود. به علاوه در سرطان‌ها، تغییر در میکروبیوتای موضعی بخش‌های مختلف بدن به وجود می‌آید. این یافته‌ها میکروبیوتا را به عنوان عامل بالقوه جدید و موثر در سرطان مطرح کردند (۱۷، ۲۴).

تفاوت میان ترکیب میکروبیوتای افراد سالم و بیماران سرطانی می‌تواند در پزشکی فرد محور جهت شناسایی الگو تغییر میکروبیوتا که نشان‌دهنده نوع خاصی از سرطان است، مورد استفاده قرار گیرد (تصویر شماره ۱) (۲۵). اخیراً شواهد نقش اختلال در ترکیب میکروبیوتای میزبان در ایجاد سرطان‌ها را آشکار کرده‌اند. میکروبیوتای روده با ایجاد التهاب یا القاء فاکتور رشد، نقش مهمی در ایجاد سرطان ایفا می‌کند که باعث می‌شود هدف مناسبی برای مداخلات درمانی پزشکی فرد محور باشد (۲۶).



تصویر شماره ۱: تغییرات میکروبیوتا در سرطان‌های مختلف

سرطان تیروئید

بر اساس سازمان جهانی بهداشت در سال ۲۰۱۸، سرطان‌های تیروئید، ۳/۶ درصد از کل موارد یافت شده سرطان در ایران را شامل می‌شوند؛ فلذا دهمین سرطان شایع در میان ده سرطان مهم ایران هستند. اما سرطان تیروئید در جهان، هفتمین سرطان شایع است که ۱/۵ درصد از موارد جدید سرطان شناسایی شده دنیا را تشکیل می‌دهد. سرطان تیروئید در جهان مانند ایران کم‌تر از ۱ درصد از موارد فوت ناشی از سرطان‌ها را تشکیل می‌دهند و به همین علت کم‌خطرترین سرطان از نظر مرگ آفرینی میان ده سرطان مهم دنیا هستند (۲۷، ۱۹).

با وجود جایگاه نه چندان بالای سرطان تیروئید در میان ده سرطان شایع جهان و ایران، مهمترین بدخیمی دستگاه درون ریز بدن به حساب می‌آید که به نظر می‌رسد در سال‌های اخیر میزان بروز آن در حال افزایش است و احتمالاً جایگاه بالاتری در میان ده سرطان شایع پیدا خواهد کرد؛ بنابراین اهمیت آن در سیستم‌های درمانی افزایش می‌یابد (۲۹، ۲۸). سرطان تیروئید از دو دسته سلول‌های C و سلول‌های فولیکولار غده تیروئید منشاء گرفته و به سه دسته‌ی تمایز یافته، کم‌تر تمایز یافته و تمایز نیافته تقسیم می‌گردد. شایع‌ترین نوع سرطان تیروئید، سرطان پاپیلاری از نوع تمایز یافته است که از سلول‌های فولیکولار منشاء می‌گیرند و ۸۰ درصد از کل سرطان‌های تیروئید را شامل می‌شوند. در مجموع اکثر سرطان‌های تیروئید پیش‌آگهی خوبی دارند و به درمان به طور مناسب پاسخ می‌دهند (۳۰، ۲۹). شیوع سرطان تیروئید در میان زنان نسبت مردان بیش‌تر است (۳۱). عوامل بسیاری از جمله هورمون استروژن، جنسیت مونث، ژنتیک، قرار داشتن در معرض اشعه، شاخص توده بدنی و شرایط کاری به‌خصوص در افرادی که مدت طولانی می‌ایستند، باعث افزایش احتمال ابتلا به سرطان تیروئید می‌گردد (۳۰، ۲۹). علاوه بر این، میکروبیوتا به عنوان عامل خطر دیگری است که در ایجاد سرطان‌های خارج از مجاری گوارشی مانند سرطان تیروئید مؤثر است. اختلال یا

تغییرات ترکیب میکروبیوتا و یا حضور عوامل پاتوژن خاصی در میکروبیوتا از طریق صدمه زدن به ماده ژنتیکی DNA (Deoxyribonucleic acid) و یا اثر بر واکنش‌های التهابی زمینه‌ی ایجاد سرطان را فراهم می‌کند (۲۸، ۳۱، ۳۲).

در بیماران سرطان تیروئید افزایش نایسریا، تنوع باکتریایی و میکروبی، استرپتوکوکوس، کلاستریدیا، نسبت فیرمیکات‌ها به باکتریویدها، پروتئوباکتیریا در حین کاهش لاکتوباسیلوس مشاهده شده است (۲۸، ۳۰-۳۲). افزایش حضور باکتری اشریشیاکلی که باعث افزایش جهش‌های ژنی، آسیب به DNA و افزایش خطر پیدایش سرطان می‌گردد، در بیماران مبتلا به سرطان تیروئید نسبت به افراد سالم نیز مشاهده شده است. علاوه بر این باکتری‌های اترئوباکتریاسه نیز با تولید کولیباکتین و آسیب DNA می‌توانند از عوامل زمینه ساز سرطان باشد (۲۸، ۳۱).

اولتراسونوگرافی غده تیروئید، اولین روش مشاهده ندول‌ها و تشخیص سرطان تیروئید است. مشاهده بی‌نظمی، لوبولیزه شدن حاشیه‌های غده تیروئید و وجود کلسیفیکاسیون‌های کوچک در اولتراسونوگرافی نشانه‌های تشخیصی برای سرطان تیروئید هستند (۳۳). در بیماران سرطان تیروئید علاوه بر تغییرات میکروبی، تغییر در فسفولیپیدها، لینولینیک اسیدها و گاما آمینوبوتیریک اسیدهای سرم به وجود می‌آید. از این تغییرات سرمی به همراه تغییرات میکروبی می‌توان در جهت تشخیص اختصاصی‌تر و حساس‌تر نسبت به اولتراسونوگرافی استفاده کرد (۳۱، ۳۳).

سرطان سینه

افزایش شیوع سرطان سینه در ایران (۱۲/۵ درصد از سرطان‌های یافت شده) نشان از اهمیت آن دارد. موارد یافت شده سرطان سینه در ایران از سال ۲۰۱۲ با ۹۷۹۵ مورد به ۱۳۷۷۶ مورد در سال ۲۰۱۸ رسیده است که افزایش ۱/۴ برابری داشته است. بر اساس سازمان جهانی بهداشت سرطان سینه در سال ۲۰۴۰ در ایران رشد ۱/۶۵

برابری نسبت به آمار آن در سال ۲۰۱۸ پیدا خواهد کرد و به ۲۲۸۲۸ مورد جدید خواهد رسید. سرطان سینه برخلاف جایگاه آن در میان سرطان‌های شایع، کشنده‌ترین سرطان ایران نیست و با ۶/۳ درصد مرگ ششمین سرطان مرگ‌آور ایران پس از سرطان‌های مغز و لوکمی است (۲۷).

سرطان سینه در جهان برخلاف جایگاه آن در ایران شایع‌ترین سرطان نیست و ۳ درصد از کل موارد یافت شده جدی را تشکیل می‌دهد که آن را به چهارمین سرطان شایع جهان تبدیل می‌کند. سرطان سینه در جهان از سال ۲۰۱۲ با ۱/۶۵۵/۵۸۹ مورد یافت شده به ۲/۰۶۹/۷۹۲ مورد در سال ۲۰۱۸ رسید و ۱/۲ برابر افزایش یافت. پیش‌بینی سازمان جهانی بهداشت در سال ۲۰۴۰ افزایش ۱/۳۴ برابری موارد یافت شده نسبت به سال ۲۰۱۸ است که به ۲/۷۷۸/۸۵۰ نفر می‌رسد (۱۹).

سرطان سینه تنها مختص به زنان نیست اما اهمیت آن در زنان نسبت به مردان بسیار قابل ملاحظه‌تر و بیش‌تر است (۲۱). سرطان سینه بر اساس بیان ژن‌ها و نوع گیرنده‌های هورمون‌ها به پنج نوع از جمله لومینال A، لومینال B، غنی از HER2، نوع نرمال و Triple-negative و بر اساس حضور تهاجم به دو نوع کارسینوم درجا (Carcinoma in situ) و کارسینوم تهاجمی (Invasive carcinoma) تقسیم‌بندی می‌شود (۳۴، ۳۵). به دلیل پیشرفت درمانی و تشخیصی و با وجود افزایش تعداد موارد سرطان هر سال نسبت به سال قبل، سرطان سینه به خطرناکی گذشته نیست و در حدود ۹۰ درصد از بیماران از زمان تشخیص این سرطان تا حداقل پنج سال دیگر زنده می‌مانند.

ژنتیک، رژیم غذایی پرچرب و کم فیبر همراه با کم‌تحرکی، سن، چاقی و درمان‌های جایگزینی هورمون‌ها از جمله عوامل خطر در پیدایش سرطان سینه می‌باشند (۳۵-۳۷). وجود مقادیر بالای انسولین در فرد ناشتا به علت خاصیت ضد آپوپتوزی انسولین خطر عود سرطان و مرگ و میر ناشی از آن را بالا می‌برد (۳۸).

علاوه بر این، بافت چربی هم با بالا نگه داشتن سطح استروژن در خون و افزایش تولید تنظیم‌کننده‌های التهابی در پیشرفت سرطان مؤثر است. از طرف دیگر، فعالیت فیزیکی می‌تواند تا میانگین ۴۰ درصد شیوع سرطان و تا ۲۴ درصد مرگ و میر ناشی از سرطان سینه را کاهش دهد.

نقش میکروبیوتا در ایجاد التهابات منجر به سرطان و حضور فعال در فرآیندهای متابولیسم استروژن آن را به عنوان یک عامل خطر همراه با دیگر عوامل مطرح می‌کند. حدود ۷۰ درصد از سرطان‌های سینه مرتبط با هورمون استروژن هستند به این صورت که بتا-گلوکوکورونیداز تولید شده توسط میکروب‌ها استروژن را دکانز و گه کرده و سطح این هورمون در خون را افزایش می‌دهد و در نهایت می‌تواند باعث پیشرفت متاستاز در بیماران سرطانی گردد زیرا استروژن در پیشرفت و افزایش متاستاز سرطان سینه مؤثر است (۳۹).

در بافت‌های سینه افراد سرطانی، باکتری‌های فیوزوباکتریوم، آتوپوریوم و باسیلوس افزایش پیدا کرده است. در آسپیراسیون مایعات نیپل بیماران سرطانی، افزایش باکتری‌های آلستیس و همزمان با آن کاهش باکتری‌های اسفینگوموناداسه آ مشاهده شده است. همچنین در بافت‌های سرطان سینه باکتری‌های متیلوباکتریوم رادیوتلورانس به مقدار بیش‌تر نسبت به بافت‌های سالم یافت شده است (۳۴-۳۶). افزایش باکتری‌های بتا ضمن کاهش باکتری‌های آلفا از دیگر تغییراتی است که در میکروبیوتای بیماران سرطانی رخ می‌دهد (۴۰). همچنین در بیماران مبتلا به سرطان سینه میزان باکتری‌های کلاستریدیا، لاکتوباسیلوس و انتروباکتریوم نسبت به افراد عادی افزایش یافته است (۲۰، ۴۱). درمان‌های حاضر سرطان عوارض جانبی فراوانی به همراه دارند. درمان‌های رادیوتراپی و کموتراپی ممکن است عوارض جانبی نظیر آریتمی و نارسایی قلبی را ایجاد کند که در نهایت باعث پروگنوز بد پس از درمان برای بیماران سرطان سینه می‌شود (۳۷). میکروبیوتا می‌تواند به عنوان راهکار درمانی با عوارض کم‌تر

پیشنهاد گردد. گرچه انتخاب نوع پروبیوتیک مصرفی و یا گونه‌های باکتریایی منتقل شده برای پیوند میکروبیوتا در بیماران سرطانی بسیار پیچیده به نظر می‌رسد و نیاز به بررسی بیش‌تر دارد، اما عوارض کم‌تر و پروگنوز بهتر آن پس از درمان در بیماران سرطانی می‌تواند عامل مشوقی برای محققان باشد تا میکروبیوتا بتواند به عنوان رویکردی فرد محور مورد استفاده قرار گیرد (۳۷،۳۵).

سرطان معده

در سرطان معده که یکی از مرگ آورترین انواع سرطان‌ها می‌باشد، باکتری هلیکوباکتر پیلوری عامل اغلب سرطان‌های قسمت‌های دور از کاردیای معده است. در مناطقی که سرطان معده شایع است، افزایش در گونه‌ی ویلونا و لپتوتیرشیا وادی بیش‌تر مشاهده شده است، علی‌رغم آن‌که در مناطق با شیوع کم‌تر سرطان معده، گونه استافیلوکوکوس بیش‌تر گزارش شده است (۴۲،۲۰).

با آن‌که سرطان پستان شایع‌ترین سرطان ایران با ۱۲/۵ درصد از کل سرطان‌ها است، اما سرطان معده با وجود تعداد موارد یافت شده کم‌تر، درصد بیش‌تری از مرگ و میر (۱۶/۱ درصد) نسبت به سرطان سینه (۶/۳ درصد) از میزان کل مرگ و میر ثبت شده در سال ۲۰۱۸ میلادی ایران را نشان می‌دهد (۲۷). این درحالی است که سرطان معده در جهان سومین سرطان از نظر موارد جدید یافت شده و نیز سومین سرطان از نظر خطر مرگ است (۱۹).

سرطان معده شامل دو نوع سرطان معده منتشر که با شیوع کمتر و سرطان معده از نوع روده‌ای با شیوع بیش‌تر است. به نظر می‌رسد که نوع منتشر بیش‌تر بر اثر عوامل ژنتیکی و با پشت سر گذاشتن مراحل پاتولوژیکی کم‌تری مانند آتروفی معده، متاپلازی روده و دیسپلازی به وجود می‌آید که بیش‌تر افراد جوان را مبتلا می‌کند (۴۴،۴۳). احتمال ابتلا به سرطان به عوامل خطر بسیاری از جمله عوامل محیطی و تغذیه بستگی دارد. مواد غذایی مانند نمک شانس ابتلا به سرطان را زیاد می‌کند و برخلاف آن مواد مغذی با منشاء گیاهی علیه

سرطان عمل می‌کنند. مصرف تنباکو نیز خطر ابتلا به سرطان معده را افزایش می‌دهد (۴۵،۴۳،۴۲).

یکی از عوامل کلیدی و مهم در افزایش احتمال ابتلا به سرطان، التهاب‌های مزمن هستند که در سرطان معده عامل باکتریایی هلیکوباکتر پیلوری مهم‌ترین میکروب از میان میکروبیوتای معده است که عفونت‌های منجر به سرطان معده را به وجود می‌آورد (۴۲). هلیکوباکتر پیلوری در بدن ۵۰ درصد از مردم جهان استقرار یافته و به طور کلی علت ۹۰ درصد از کل سرطان‌های معده به آن نسبت داده می‌شود (۴۳،۲۴). هلیکوباکتر پیلوری می‌تواند باعث القاء التهاب مزمن، زخم معده، آتروفی معده و در نهایت زمینه‌ساز بروز سرطان معده گردد (۴۶). هلیکوباکتر پیلوری در سرطان معده از نوع روده‌ای اثر بسیار تعیین‌کننده‌تر و پررنگ‌تر نسبت به نوع منتشر را دارد (۴۳). عامل موجود در هلیکوباکتر پیلوری که موجب سرطان‌زایی آن می‌شود وجود دو فاکتور بیماری‌زای VacA و CagA است. پروتئین‌های CagA تنها در بعضی از هلیکوباکترهای پیلوری که جزایر ژنی به نام CagA وجود دارند، تولید می‌شوند که پس از اتصال باکتری‌ها به سلول‌های اپی‌تلیال معده وارد سلول شده و فسفریله می‌شوند. این پروتئین‌ها باعث طولیل شدن، از دست رفتن قطبیت و در نهایت تغییر شکل ظاهری (مشابه سلول‌های بدخیم) و مهاجرت سلول‌هایی که درون آن هستند، می‌گردند.

برخلاف CagA، ژن و پروتئین VacA در تمام انواع هلیکوباکترها موجود است و چون این ژن تنوع بیش‌تری در میان هلیکوباکترها دارد می‌تواند درجات و میزان بیماری‌زایی متفاوتی را بروز دهد. پروتئین‌های CagA در هنگام ورود به سلول‌های اپی‌تلیال فسفریله نمی‌گردد و باعث سرکوب سیستم ایمنی از طریق کاهش همانندسازی و افزایش سلول‌های T و نیز تحریک سلول‌های دندریتیک برای آزادسازی سایتوکاین‌های ضدالتهابی مانند اینترلوکین-۱۰ و اینترلوکین-۱۸ می‌شود. پروتئین‌های VacA و CagA تنها عوامل تولید بدخیمی در هلیکوباکتر پیلوری نیستند

و از موارد دیگر آن‌ها می‌توان به پروتئین بتا-کاتین و پروتئین Fla A اشاره کرد.

هلیکوباکتریلوری می‌تواند به DNA سلولی آسیب وارد کرده و تولید فاکتور رشد را افزایش دهد که هر دو از مکانیسم‌های تولید سرطان هستند (۴۳، ۴۴). ریشه‌کنی هلیکوباکتر در پیشگیری از سرطان معده بسیار اثرگذار بوده است و این اثرگذاری هنگامی که در مراحل ابتدایی منتهی به سرطان مانند آتروفی یا حتی قبل از شروع مراحل سرطان، بیش‌تر بوده است (۴۲، ۴۳).

تنوع باکتری‌های نوع آلفا، لاکتوباسیلوس و بیفیدوباکتریوم‌ها پس از ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری افزایش یافته است که ممکن است عامل اثرگذاری مثبتی در پیشگیری از سرطان معده بوده باشند. اثرگذاری باکتری هلیکوباکتریلوری بر ایجاد سرطان معده امری است که امروز در سراسر جهان مورد قبول واقع شده است. اثرگذاری دیگر اجزا میکروبیوتا در ایجاد و پیش‌برد سرطان معده به درستی یافت نشده است اما در ترکیب میکروبیوتا بیماران سرطان معده تفاوت‌هایی نسبت به گروه شاهد و افراد عادی وجود دارد. اگرچه این تفاوت‌ها به طور کامل نشان‌دهنده اثر آن‌ها در سرطان‌زایی نیست اما می‌تواند موضوع جذابی برای بررسی آن‌ها باشد و نتایج متحیرکننده‌ای را حاصل کند (۴۵).

در بررسی میکروبیوتا در دو گروه افراد مبتلا به سرطان معده که هلیکوباکتریلوری داشتند یا نداشتند، افزایش در میزان باکتری‌های پروتوتلا، ویلونلا، استریپتوکوکوس و لاکتوباسیلوس مشاهده گردید (۴۴، ۴۵).

در مقایسه‌ای که بین دو منطقه از کلمبیا انجام شد و در یکی از مناطق خطر ابتلا به سرطان، ۲۵ برابر منطقه دیگر بود، مشاهده شد که در منطقه پرخطر در میکروبیوتا گونه‌ی ویلونلا و در منطقه کم‌خطر گونه‌ی اسافیلوکوکوس افزایش یافته بود (۴۷). همچنین مشاهده شد که میزان باکتری و تولید نیتريت‌ها در بیماران سرطان معده افزایش یافته است. نیتريت‌ها ماده‌ی اولیه ترکیبات نیتروز هستند که در ایجاد سرطان معده موثرند (۴۲، ۴۴). حضور

هلیکوباکتریلوری به علت ایجاد آتروفی و التهاب مزمن منجر کاهش تولید و ترشح اسید معده می‌گردد. همراهی هلیکوباکتریلوری در سرطان معده زمینه را برای رشد بیش‌تر باکتری‌ها فراهم می‌کند (۴۵).

پس از ایجاد سرطان به نظر می‌رسد حضور باکتری‌های دیالیستر پنوموسینتس، پاستورلا استوماتیس و استریپتوکوکوس آتروپوسوس در پیشرفت سرطان نقش داشته باشند (۴۲). به علت نقش میکروبیوتای معده در سرطان‌زایی، مدیریت میکروبیوتا می‌تواند خطر سرطان معده را کاهش دهد. استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها که منجر به ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری می‌شود، در جلوگیری از ایجاد یا پیشرفت سرطان مؤثر بوده است. مصرف پروبیوتیک‌های حاوی بیفیدوباکتریوم و لاکتوباسیلوس با اثر بر سلول‌های اپی‌تلایل معده می‌تواند التهاب مزمن را کاهش دهد و باعث بهبود عملکرد سیستم ایمنی گردد. مصرف پروبیوتیک‌ها قبل از مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها فرآیند ریشه‌کنی هلیکوباکترها را تسریع می‌کند (۴۴). مشاهده شده است که سرشیر گرفته شده از تخمیر شیر توسط باکتری پروپیونی باکتریوم فرودنریشی مانند یک عامل سایتوتوکسیک در کموتراپی برای از بین بردن سلول‌های سرطانی در سرطان معده عمل می‌کند (۴۸).

سرطان روده

طبق آمارهای سازمان بهداشت جهانی در سال ۲۰۱۸، سرطان روده با ۹ درصد از کل موارد یافت شده و ۷/۴ درصد مرگ و میر، جایگاه سومین سرطان در ایران را به خود اختصاص داده است و واضح است که در ایران جزء سرطان‌های بسیار خطرناک و مرگ‌آور به حساب می‌آید. این در حالی است که سرطان روده با وجود رتبه دوم در جهان، چهارمین سرطان با بیش‌ترین مرگ و میر در دنیا است (۱۹، ۲۷).

سرطان روده در طی پنج مرحله، از مرحله ۰ تا ۴ تقسیم‌بندی می‌گردد و شناسایی این سرطان در مراحل اولیه منجر به کاهش میزان مرگ و میر می‌شود، به‌طوری

که درصد بقا در طی پنج سال برای کسانی در مرحله اول به بیماری آنان پی برده شده است حدود ۹۰ درصد است (۴۹).

سرطان روده مانند بسیاری از بیماری‌ها نیز تحت تأثیر چند عامل متفاوت ایجاد می‌گردد. عواملی شامل ژنتیک و سبک زندگی مانند مصرف الکل، سیگار، عادات غذایی نامناسب از جمله غذاهای پر چرب، کم فیبر و فرآوری شده، بی‌حرکی و در پی آن چاقی و اضافه وزن باعث افزایش خطر ابتلا به سرطان روده می‌شوند (۴۹-۵۱).

از آن‌جا که حدود ۹۰ درصد از سرطان‌های روده به صورت تک‌گیر بروز می‌کنند این دیدگاه که ژنتیک نسبت به عوامل محیطی در ایجاد این سرطان نقش کم‌تری دارد پر رنگ‌تر شده است (۵۰، ۵۲).

از بین عوامل محیطی در ایجاد سرطان روده نقش میکروارگانیسم‌ها بیش از پیش مورد توجه قرار گرفته است که برخاسته از درک و کشف روزافزون پتانسیل‌های نهفته آن‌ها در ایجاد بیماری‌ها است به طوری که حدود ۲۰ درصد از سرطان‌های جهان را به میکروارگانیسم‌های میکروبی داخل مجرای روده نسبت می‌دهند. روده بزرگ حاوی ۷۰ درصد از کل میکروبیوتای بدن است (۵۱). قسمتی از جمعیت میکروبی با القا تحمل ایمنی و خنثی‌سازی فاکتورهای بیماری‌زایی قارچی از بدن انسان علیه سرطان روده محافظت می‌کنند. اما به نظر می‌رسد که بخش دیگری از میکروبیوتا در پیدایش و پیشرفت سرطان با ایجاد مواد و متابولیت‌های سرطان‌زا یا توکسین‌ها و با تحث تأثیر قرار دادن سیستم ایمنی نقش عمده‌ای را ایفا می‌کنند.

بعضی از باکتری‌ها مانند *باکتریوید فراژیلیس* و *انتروکوکوس فکالیس* با تولید انتروتوکسین به DNA سلول‌های انسان آسیب می‌رسانند (۵۱، ۵۳). باکتری‌های سولفیدوژنیک مانند *فیوزوباکتریوم* و *بیلوفیلا وادوورسیا* هیدروژن سولفید تولید می‌کنند. هیدروژن سولفید فرایند ترمیمی ماده ژنتیکی DNA را مختل می‌سازد و در همان

حال تقسیم سلولی را سرعت می‌بخشد. میزان باکتری‌های سولفیدوژنیک در افراد با رژیم غذایی پر چرب و غنی از پروتئین حیوانی نسبت به افراد با رژیم غذایی حاوی سبزیجات و میوه حدود ۳۰ درصد بیش‌تر است، بنابراین رژیم غذایی غریبی و پرچرب عامل خطر مهمی در سرطان روده می‌باشد (۵۴-۵۶). حضور باکتری *استرپتوکوکوس گالولیتیکوس* که زیر مجموعه باکتری *استرپتوکوکوس بویس* است در ۷۱ درصد از بیماران سرطان روده گزارش شده است. برخلاف *استرپتوکوکوس گالولیتیکوس*، دیگر زیرمجموعه‌های *استرپتوکوکوس بویس* در ۱۷ درصد از این بیماران مشاهده شده است که ارتباط بین این باکتری و سرطان روده را مطرح می‌کند (۴۹). باکتری دیگری به نام *فیوزوباکتریوم نوکلیاتوم* نیز وجود دارد که اگرچه در ایجاد سرطان نقشی ندارد، اما در حضور آن پروگنوز بد و نرخ بقای پایین گزارش شده است (۵۷، ۵۸). افزایش باکتری‌های دیگر مانند *اشرشیا کلی*، *پیتو* *استرپتوکوکوس*، *کمیلوباکتر* و *شیگلا* کاهش کلاستریدیم‌ها، *روزه بیورا* و *بلاشیا* در بیماران سرطان روده نیز یافت شده است (۵۰). زمان مورد نیاز جهت پیشرفت سرطان روده تقریباً ۱۰ سال است، لذا تشخیص سریع‌تر این سرطان در این مدت زمان می‌تواند در کمک به بیماران بسیار حیاتی باشد و بیماران درمان موفق‌تری را تجربه کنند. به علت نقش فعال میکروبیوتا در ایجاد این سرطان، تلاش‌هایی برای شناسایی و ایجاد الگوهای افتراقی میکروبی بین بیماران و افراد سالم صورت گرفته است. حضور یا عدم حضور و یا میزان فراوانی باکتری‌ها و انواع گونه‌های میکروبی حین بررسی نمونه مدفوع بیماران می‌تواند روش عملی در استفاده از میکروبیوتا جهت اقدامات تشخیصی باشد. متابولیت‌های تولیدی میکروبیوتای موجود در مدفوع راه دیگری برای تشخیص می‌باشد. به طور مثال میزان اسیدهای چرب کوتاه زنجیر تولید شده توسط میکروبیوتا که شامل استات، بوتیرات و دیگر ترکیبات آن است، در مدفوع بیماران سرطان روده نسبت به افراد

سالم کاهش یافته و این می تواند به عنوان ابزار تشخیصی مورد بهره برداری گیرد (۵۱).

سرطان ریه

سرطان ریه کشنده ترین و شایع ترین سرطان جهان محسوب می شود. طبق آمار سازمان بهداشت جهانی در سال ۲۰۱۸، سرطان ریه ۵/۶ درصد از موارد جدید یافت شده سالانه سرطان ها را تشکیل می دهد که آن را به شایع ترین سرطان جهان تبدیل کرده است. علاوه بر این در حدود ۹ درصد از مرگ و میر سرطان های جهان در سال ۲۰۱۸ را شامل می شود که به ما نسبت به مرگ آفرینی و خطر بالای آن هشدار می دهد (۱۹). با وجود آن که در ایران سرطان ریه نیز چهارمین سرطان شایع با ۶/۱ درصد شیوع سالانه در سال ۲۰۱۸ شناخته شده است، اما از نظر میزان مرگ و میر دومین سرطان کشنده با ۱۱ درصد موارد مرگ و میر سالانه پس از سرطان معده می باشد که نشان دهنده میزان خطر این سرطان در ایران مانند جهان است (۲۷). کم تر از ۲۰ درصد از موارد سرطان ریه می تواند پس از پنج سال زنده بماند (۵۹).

سرطان ریه دارای دو نوع شناخته شده SCLC^۱ و NSCLC^۲ است. سرطان از نوع NSCLC بیش تر موارد سرطان ریه (حدود ۸۵ درصد) را تشکیل می دهد در حالی که SCLC درصد کمتری را تشکیل می دهد و در سال های اخیر شیوع آن رو به کاهش نیز بوده است (۲۱). وجود عفونت های ویروسی و یا باکتریایی و عوامل ژنتیک از عوامل خطر در سرطان ریه محسوب می گردند. همچنین از بزرگترین عوامل خطر در سرطان ریه به مصرف سیگار و تنباکو اشاره شده است (۶۰، ۶۱).

یکی دیگر از مواردی که به نظر می رسد مرتبط با سرطان ریه است، میکروبیوتای بدن می باشد. تصور می شد که ریه عضوی از بدن است که استریل و عاری از باکتری است اما کشت باکتری و شناسایی توالی ژنی

نشان داد که ریه حاوی میکروبیوتا می باشد (۵۹، ۶۰) که به نظر می رسد پس از ماه دوم تولد در دستگاه تنفسی انسان ها مستقر می گردد (۶۲).

میکروبیوتا با تاثیر بر سلول های دندریتیک و T تنظیمی باعث کنترل سیستم ایمنی بدن شده و تحمل ایمنی را متعادل می سازد. گاهی اوقات التهاب و جهش های ژنتیکی منجر به فعال شدن بیش تر مسیرهای تقسیم سلولی می گردند و اختلال در میکروبیوتا ریوی می تواند با تولید بیشتر ماکروفاژ M1 و سلول های T زمینه ساز التهاب منجر به سرطان شود (۵۹، ۶۳).

ترکیب میکروبیوتا ریه در افراد سالم شامل *نایسریا*، *پرتوتلا*، *استرپتوکوس* و *فیوزوباکتریوم* می باشد. *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* باکتری خاص و بسیار مهمی است که با القاء التهابات مزمن در مسیر پیشرفت و ایجاد سرطان نقش بارزی ایفا می کند و خطر ابتلا به سرطان را مشخصاً افزایش می دهد (۶۰). در بیماران سرطانی باکتری های *گرانولیکاتلا*، *آبیوتروفیا* و *استرپتوکوکوس* به مقدار فراوانی افزایش یافته است. علاوه بر این، در بیماران با متاستاز وسیع باکتری *لژیونلا* و در بیماران با سرطان های پیشرفته باکتری های *ترموس* بیش تر مشاهده شده است (۵۹، ۶۰). دیگر تغییرات دیده شده در بیماران سرطانی افزایش آسیتوباکترها و *اسیدووراکس* ها بوده است (۶۴). افزایش *استرپتوکوکوس ویریدانس*، *کاپنوسایتوفیگا* و *حضور یا عدم حضور ویلئونلا* در تشخیص سرطان ریه به عنوان رویکرد نوین فرد محور می تواند مورد استفاده قرار بگیرد (۶۰، ۶۵). در حال حاضر درمان های جدید مانند مهارکننده های ایمنی نقاط بازرسی تقسیم سلولی بر فرآیندهای مولکولی جهت متوقف کردن سرطان اثر می گذارند. به نظر می رسد همراهی میکروبیوتای بدن با داروهای مهارکننده نقاط بازرسی چرخه سلولی باعث اثرگذاری بهتر این داروها می شود. علاوه بر این می توان از پیوند و انتقال میکروبیوتا به بیماران سرطانی جهت افزایش پاسخ به درمان بهره برد (۶۳).

1. Small cell lung cancer (SCLC)
2. Non-small cell lung cancer (NSCLC)

میکروبیوتا و میکروبیوم در پزشکی فردمحور

پزشکی فرد محور که امروزه به موضوع بسیار پر اهمیتی در پزشکی آینده تبدیل شده است، به معنای تشخیص و درمان دقیق بر مبنای ویژگی‌های ژنومیک بیماری است. علاوه بر ژنتیک هر فرد، رژیم غذایی، سبک زندگی، داروهای مصرفی، نژاد و عادات‌های قومی و قبیله‌ای دیگر جنبه‌های منحصر به فرد کم‌نظیری هستند که مورد توجه پزشکی فرد محور قرار می‌گیرد (۶۶،۱). پزشکان به طور معمول از گذشته تا به امروز در معاینه و مواجهه با بیماران، وضعیت فرد بیمار را در تشخیص بیماری و توصیه درمانی در نظر می‌گرفتند که خود نوعی پزشکی فرد محور است و نشان می‌دهد پزشکی فرد محور ابداع جدیدی نیست. در گذشته نشانه‌ها و علائم بالینی بیماران تنها ابزار پزشکی بودند.

اکثر محققین از دیدگاه فیزیولوژیک به پزشکی فرد محور می‌نگرند، به آن معنا که تشخیص بیماری و انتخاب مداخلات درمانی بهینه‌تر و موثرتر حاصل از پزشکی فردمحور را تنها پس از آزمایش‌های بالینی پیشرفته و زیستی به انجام می‌رسانند. پزشکی فرد محور یک فرآیند پیوسته است که کلیه ویژگی‌های بالینی بیمار را در نظر می‌گیرد (۶۷،۶۸) و از کاوش عمیق در داده‌ها به بسط دادن تشخیص‌های افتراقی می‌انجامد و در آخر با مداخلات هدفمند به اهداف خود می‌رسد (۶۸).

در حال حاضر پزشکی بر مبنای استفاده از مدارک و شواهد بیمار می‌باشد که به آن پزشکی مبتنی بر شواهد (Evidence-based medicine) می‌گویند به این معنی که همواره یافته‌های کلی یک جمعیت یا گروه را در انتخاب مداخلات درمانی مدنظر قرار می‌دهد اما در آینده پزشکی مداخلات درمانی بر مبنای استفاده از الگوریتم‌ها خواهد بود که حاصل اطلاعات ژنومیک هر فرد است (۶۹). حیطة عملکرد پزشکی فرد محور علاوه بر درمان شامل دسته‌بندی کردن بیماران و تشخیص زودهنگام و پیشگیری بیماری‌ها می‌باشد و به دنبال آن است تا با افزایش دقت فرآیندهای تشخیص بیماری‌ها، هدفمند و

اثرگذار کردن مداخلات درمانی و کاهش عدم پاسخ به درمان و عوارض جانبی بتواند در کاهش هزینه‌های نظام سلامت در کشورها مؤثر باشد (۶۸).

امروزه نقطه عطف پزشکی فرد محور به عنوان دستاورد استفاده از تکنولوژی‌های جدید، دانش و نشان‌گرهای زیستی جدید مانند انواع امیکس^۱ها شامل ژنومیکس^۲، ترنسکریپتومیکس^۳، متابولومیکس^۴، اپیژنومیکس^۵ و میکروبیومیکس^۶ می‌باشد (۶۸) که هر امیکس مربوط به نوع خاصی از مولکول‌های سلول و بدن است و امکان بررسی مولکولی با جزئیات بیش‌تر از بیماران را می‌دهد (۶۹،۷۰). تفسیر درست آزمایش این علوم در پزشکی فرد محور برای بیماری‌هایی که هنوز مکانیسم ایجاد آن‌ها آشکار نشده است باعث درک بهتر و علت‌یابی آن‌ها می‌شود اما در بیماری‌هایی که علت و مکانیسم آن‌ها از پیش شناخته شده‌اند، امیکس‌ها در یافتن درمان اختصاصی فرد محور یا پیش‌گیری و یا پایش وضعیت سلامت افراد مورد استفاده قرار می‌گیرند (۷۱).

میکروبیومیکس به بررسی میکروارگانیسم‌های میکروبی با نام میکروبیوتا و محتوای ژنتیکی آن‌ها که میکروبیوم نام گرفته است، می‌پردازد (۷۲). میکروبیوتا در بدو تولد با تماس نوزاد با میکروب‌های محیط اطراف به بدن نوزاد منتقل می‌شوند و در بدن انسان تکثیر یافته و مستقر می‌شوند. ترکیب میکروبیوتا در بازه ۳ تا ۵ سالگی تغییر می‌یابد و مشابه ترکیب میکروبیوتا در یک فرد بزرگسال می‌شود (۷۳). میکروبیوتا به عنوان بخشی از امیکس‌ها نقش‌های متعددی در کمک به هضم غذا، تولید محصولات مفید و فراوان، تقویت سیستم ایمنی و عصبی و همچنین سازگاری در متابولیسم داروها ایفا می‌کند. ترکیب میکروبیوتا در هر فرد با دیگری متفاوت است و حتی میکروبیوتای ارگان‌های مختلف بدن افراد نیز متفاوت می‌باشند (۷،۶۹). بررسی میکروبیوم نشان داد که

1. Omics
2. Genomics
3. Transcriptomics
4. Metabolomics
5. Epigenomics
6. Microbiomics

حتی افرادی که با هم زندگی می‌کنند یا افراد مشابه ژنتیکی، در ترکیب میکروبی بدنشان تا حداکثر ۹۰ درصد متمایز هستند (۷۴). همچنین میکروبیوتای هر فرد نسبت به شرایط بسیار حساس، متغیر است. به طور مثال مصرف غذاهای پرکالری، کم‌حرکی و شهرنشینی که مشخصه زندگی غربی در روزگار حاضر است و یا مصرف سیگار همگی می‌توانند عامل تغییری سریع در میکروبیوتای بدن افراد باشند (۷۱). با افزایش سن و فرارسیدن پیری از تنوع میکروبیوتا کاسته می‌شود و میکروبیوتا در مقابل تغییرات آسیب‌پذیرتر می‌گردد (۷۵). مشاهده شده است که میکروبیوتای روده دارای نقش‌های برجسته‌ای در بدن انسان است که آن را مورد توجه قرار می‌دهد (۷۶). تا اخیراً به علت شناور و پویا بودن میکروبیوتای بدن انسان، شناسایی ژن‌ها و محتوای آن‌ها با روش‌های قدیمی کشت باکتری و میکروبی آسان نبود تا آن‌که با کمک پروژه میکروبیوم انسان موفق به شناسایی محتوای ژنتیکی میکروبیوتا که آن را میکروبیوم می‌نامیم شدیم (۹).

با روش کشت تنها بخش کوچکی از میکروبیوم شناخته می‌شود اما با روش‌های جدید مانند تعیین توالی ژنتیکی میکروب‌ها، هم هزینه‌های شناسایی میکروبیوم و هم تقریباً تمام میکروبیوم شناسایی می‌گردد (۷۴).

متابولیت‌های متنوع میکروبیوتا پس از تولید وارد خون یا بخش‌های مختلف بدن می‌شوند که بخشی از این متابولیت‌ها می‌توانند عامل ایجاد بیماری باشند. یافتن ارتباط میان ژن مسبب تولید این متابولیت‌ها که همان میکروبیوم است و نوع بیماری منجر به پیدایش چرخه کامل مکانیسم بیماری می‌گردد (۷). در واقع همان‌طور که گاهی اوقات علت ژنتیکی بیماری‌ها با شناسایی توالی ژنتیکی انسان شناخته می‌شوند، با شناسایی توالی ژنی در میکروبیوم به عملکرد میکروبیوتا و در مواقع بیماری به تأثیر میکروبیوتا در پیشرفت یا آغاز بیماری یا حتی به نقش احتمالی آن در جلوگیری و پیشگیری از بیماری‌ها پی می‌بریم.

گرچه یافتن ارتباط بین میکروبیوتا و ایجاد اختلال امر بسیار پیچیده‌ای است و نیازمند مطالعه در میان

جمعیت‌ها و بیماران است اما با وجود این پیچیدگی‌ها ارتباطات فراوانی پیشنهاد شده است (۶). به طور مثال متابولیسم داروها امر بسیار مهمی در اثرگذاری دارو و درمان موفق است. گاهی اوقات میکروبیوتا در لوله گوارشی در تبدیل پیش‌داروی مصرف شده به داروی مؤثر اثرگذار است و گاهی نیز با تولید محصول و رقابت با دارو در اتصال به آنزیم، دارو را بی‌اثر می‌کند. مانند زمان مصرف استامینوفن که باکتری‌های کلستریدیوم از طریق تولید p-cresol با استامینوفن در اتصال به آنزیم SULT1A1 در کبد انسان رقابت می‌کند و مانع اثر استامینوفن می‌گردد (۱). توجه به تغییرات ایجاد شده در میکروبیوتای بیماران نسبت به افراد سالم، الهام بخش پزشکی فرد محور در فرایند تشخیص بیماری‌ها است. در پزشکی فرد محور باید میکروبیوتای افراد به موازات عوامل ژنتیکی مورد بررسی قرار گیرد تا ضمن یافتن علت بیماری‌ها و عوامل عدم پاسخ به داروها از ظرفیت‌های موجود جهت اصلاح میکروبیوتا به منظور بهبود تصمیمات درمانی مناسب هر فرد مطلع باشیم (۶).

پزشکی فرد محور، افق‌های جدیدی را برای سیستم بهداشت و درمان گشوده است زیرا بر خلاف طبابت معمول که اکثر اوقات قادر به تشخیص زود هنگام بیماری تا قبل از بروز علائم انتهایی بیماری نیست و یا مداخلات درمانی در طیف وسیعی از بیماری‌ها را یکسان قرار می‌دهد، پزشکی فردمحور همگام با پیشرفت تکنولوژی گسترده‌تر می‌گردد و از داده‌هایی مانند میکروبیوتا و میکروبیوم بهره می‌برد تا تفاوت‌های فردی را با جزئیات بیش‌تر در تشخیص، پیشگیری و درمان لحاظ کند. امروزه محققین و دانشمندان علوم مختلف بیش‌تر از هر زمان دیگری در پی کشف و استفاده از پتانسیل‌های موجود در میکروبیوتا و میکروبیوم روده برای درمان بیماری‌های مختلف هستند که حاکی از نقش مهم این عنصر در سلامت انسان و بیماری‌ها است. کشف عملکرد میکروبیوتا در متابولیسم بدن، ارگان‌ها، سیستم ایمنی و سیستم غدد درن ریز باعث آغاز جلب

بیماری‌ها در اختیار ما قرار می‌دهد. ترکیب میکروبیوتا متناسب با میزان آن می‌باشد و در افراد مختلف متفاوت است. از آن‌جا که ترکیب میکروبیوتا عاملی اثرگذار در ایجاد بیماری یا حفظ سلامت شناخته شده است، پزشکی فرد محور با به کارگیری ابزارها به شناسایی الگوهای تغییر میکروبیوتایی در حین ایجاد بیماری کمک می‌کند. پزشکی فرد محور قصد دارد تا در آینده نزدیک ترکیب میکروبیوتا در همه افراد و الگوی تغییر میکروبی در همه بیماری‌ها را استخراج کند. شناسایی الگوی تغییر میکروبیوتا در بیماری ابتدا منجر به پیشرفت فرایندهای تشخیص و سپس درمان اختصاصی، آسان و کارآمد می‌شود. پزشکی فردمحور در آینده در پی آن است که ارتباطات میکروبیوتا و بیماری‌های بدن از جمله سرطان‌ها را هرچه بیش‌تر آشکار کند و در عمل از آن‌ها بهره‌بردار.

توجه متخصصان به میکروبیوتا شده است. اگرچه ارتباطات کشف شده میان میکروبیوتا و آسیب‌شناسی بیماری‌ها زیاد نیستند، اما با توجه‌های جلب شده به این ارتباطات باید انتظار پیشرفت‌های جدید را داشته باشیم، ضمن آن‌که در سال‌های اخیر پیشرفت‌های زیادی هم در این زمینه صورت گرفته است. امروزه سبک زندگی مدرن بشر و تغییر سطح بهداشت مردم موجب کاهش تنوع در میکروبیوتا شده است. شواهد بسیاری ارتباط میان کاهش تنوع میکروبیوتا با بیماری‌های التهابی و یا التهابات خفیف و سیستمیک در بدن را گزارش کرده است. اگرچه همان‌طور که گفته شد شواهد بیش‌تری در آینده در دسترس خواهد بود. مطالعات در حوزه تأثیر میکروبیوتا در سرطان‌ها اطلاعات جامعی در خصوص چگونگی عملکرد میکروبیوتا هنگام سلامت، در تولید و آسیب‌زایی

References

- Kuntz TM, Gilbert JA. Introducing the Microbiome into Precision Medicine. *Trends Pharmacol Sci* 2017;38(1):81-91.
- Lavelle A, Hill C. Gut microbiome in health and disease: emerging diagnostic opportunities. *Gastroenterol Clin North Am* 2019; 48(2): 221-235.
- Goetz LH, Schork NJ. Personalized medicine: motivation, challenges, and progress. *Fertil Steril* 2018; 109(6): 952-963.
- Riscuta G, Xi D, Pierre Victor D, Starke Reed P, Khalsa J, Duffy L. Diet, microbiome, and epigenetics in the era of precision medicine. *Methods Mol Biol* 2018; 1856: 141-156.
- Kosyakovskiy LB. The emerging role of the microbiome in precision medicine: An overview. *UBC Medical Journal* 2017; 9(1): 10-12.
- Petrosino JF. The microbiome in precision medicine: the way forward. *Genome Med* 2018; 10(1): 12.
- Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat Rev Microbiol* 2020; 19(1): 55-71.
- Hasani-Ranjbar S, Larijani B. Human Microbiome as an approach to personalized medicine. *Alternative Therapies in Health and Medicine* 2017; 23(6): 8-9.
- Eloe-Fadrosh EA, Rasko DA. The Human Microbiome: From Symbiosis to Pathogenesis. *Annu Rev Med* 2013; 64(1): 145-163.
- Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science* 2012; 336(6086): 1268-1273.
- Costello EK, Stagaman K, Dethlefsen L, Bohannan BJ, Relman DA. The application of ecological theory toward an understanding of the human microbiome. *Science* 2012; 336(6086): 1255-1262.
- Mallick H, Ma S, Franzosa EA, Vatanen T, Morgan XC, Huttenhower C. Experimental

- design and quantitative analysis of microbial community multiomics. *Genome Biol* 2017; 18(1): 228.
13. Grice EA, Kong HH, Conlan S, Deming CB, Davis J, Young AC, et al. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science* 2009; 324(5931): 1190-1192.
 14. Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 2005; 307(5717): 1915-1920.
 15. Balato A, Cacciapuoti S, Di Caprio R, Marasca C, Masarà A, Raimondo A, et al. Human microbiome: composition and role in inflammatory skin diseases. *Arch Immunol Ther Exp* 2019; 67(1): 1-18.
 16. Kashyap PC, Chia N, Nelson H, Segal E, Elinav E, editors. Microbiome at the frontier of personalized medicine. *Mayo Clin Proc* 2017; 92(12): 1855-1864.
 17. Zitvogel L, Daillere R, Roberti MP, Routy B, Kroemer G. Anticancer effects of the microbiome and its products. *Nat Rev Microbiol* 2017; 15(8): 465-478.
 18. World Health Organization (WHO). Cardiovascular diseases (CVDs). [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
 19. World Health Organization (WHO). Cancer. https://www.who.int/cancer/country-profiles/Global_Cancer_Profile_2020.
 20. Mattiuzzi C, Lippi G. Current Cancer Epidemiology. *J Epidemiol Glob Health* 2019; 9(4): 217-222.
 21. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020; 70(1): 7-30.
 22. Joukar F, Mavaddati S, Mansour-Ghanaei F, Samadani AA. Gut microbiota as a positive potential therapeutic factor in carcinogenesis: an overview of microbiota-targeted therapy. *J Gastrointest Cancer* 2020; 51(2): 363-378.
 23. de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health* 2020; 8(2): e180-e190.
 24. Xavier JB, Young VB, Skufca J, Ginty F, Testerman T, Pearson AT, et al. The Cancer Microbiome: Distinguishing Direct and Indirect Effects Requires a Systemic View. *Trends Cancer* 2020; 6(3): 192-204.
 25. Behrouzi A, Nafari AH, Siadat SD. The significance of microbiome in personalized medicine. *Clin Transl Med* 2019; 8(1): 16.
 26. Doestzada M, Vila AV, Zhernakova A, Koonen DP, Weersma RK, Touw DJ, et al. Pharmacomicrobiomics: a novel route towards personalized medicine? *Protein Cell* 2018; 9(5): 432-445.
 27. International Cancer Control Partnership (ICCP). WHO-Cancer Country Profiles Iran 2020. https://www.who.int/cancer/country-profiles/IRN_2020.
 28. Ejtahed HS, Angoorani P, Soroush AR, Siadat SD, Shirzad N, Hasani Ranjbar S, et al. Our Little Friends with Big Roles: Alterations of the Gut Microbiota in Thyroid Disorders. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2020; 20(3): 344-350.
 29. Gonçalves CF, De Freitas ML, Ferreira AC. Flavonoids, thyroid iodide uptake and thyroid cancer—a review. *Int J Mol Sci* 2017; 18(6): 1247.
 30. Zhang J, Zhang F, Zhao C, Xu Q, Liang C, Yang Y, et al. Dysbiosis of the gut microbiome is associated with thyroid cancer and thyroid nodules and correlated with clinical index of thyroid function. *Endocrine* 2019; 64(3): 564-574.

31. Feng J, Zhao F, Sun J, Lin B, Zhao L, Liu Y, et al. Alterations in the gut microbiota and metabolite profiles of thyroid carcinoma patients. *Int J Cancer* 2019; 144(11): 2728-2745.
32. Knezevic J, Starchl C, Tmava Berisha A, Amrein K. Thyroid-Gut-Axis: How Does the Microbiota Influence Thyroid Function? *Nutrients* 2020; 12(6): 1769.
33. Tumino D, Grani G, Di Stefano M, Di Mauro M, Scutari M, Rago T, et al. Nodular thyroid disease in the era of precision medicine. *Front Endocrinol* 2020; 10: 907.
34. Zhang J, Xia Y, Sun J. Breast and gut microbiome in health and cancer. *Genes & Diseases* 2020.
35. Eslami SZ, Majidzadeh AK, Halvaei S, Babapirali F, Esmaeili R. Microbiome and Breast Cancer: New Role for an Ancient Population. *Front Oncol* 2020; 10: 120.
36. Chen J, Douglass J, Prasath V, Neace M, Atrchian S, Manjili MH, et al. The microbiome and breast cancer: a review. *Breast Cancer Res Treat* 2019; 493-496.
37. Bodai BI, Nakata TE. Breast Cancer: Lifestyle, the Human Gut Microbiota/Microbiome, and Survivorship. *Perm J* 2020; 24: 19. 129.
38. Bodai BI, Nakata TE, Wong WT, Clark DR, Lawenda S, Tsou C, et al. Lifestyle medicine: A brief review of its dramatic impact on health and survival. *Perm J* 2018; 22: 17-025.
39. Flores R, Shi J, Fuhrman B, Xu X, Veenstra TD, Gail MH, et al. Fecal microbial determinants of fecal and systemic estrogens and estrogen metabolites: a cross-sectional study. *J Transl Med* 2012; 10(1): 253.
40. Barroso-Sousa R, Teles LT. Gut Microbiome and Breast Cancer in the Era of Cancer Immunotherapy. *Curr Breast Cancer Rep* 2019; 11(4): 272-276.
41. Parida S, Sharma D. The Microbiome-Estrogen Connection and Breast Cancer Risk. *Cells* 2019; 8(12): 1642.
42. Schulz C, Schütte K, Mayerle J, Malfertheiner P. The role of the gastric bacterial microbiome in gastric cancer: *Helicobacter pylori* and beyond. *Therap Adv Gastroenterol* 2019; 12: 1756284819894062.
43. Brawner KM, Morrow CD, Smith PD. Gastric microbiome and gastric cancer. *Cancer J* 2014; 20(3): 211-216.
44. Arora N, Majumder K, Gupta A. Gastric cancer and the microbiome. *Asian Pac J Trop Dis* 2015; 5(5): 353-357.
45. Engstrand L, Graham DY. Microbiome and Gastric Cancer. *Dig Dis Sci* 2020; 65: 865-873.
46. Zhang H, Sun L. When human cells meet bacteria: precision medicine for cancers using the microbiota. *Am J Cancer Res* 2018; 8(7): 1157-1175.
47. Hou L, El Omar E, Chen J, Grillo P, Rabkin C, Baccarelli A, et al. Polymorphisms in Th1-type cell-mediated response genes and risk of gastric cancer. *Carcinogenesis* 2007; 28(1): 118-123.
48. Hwang JW, Baek Y-M, Yang KE, Yoo H-S, Cho C-K, Lee Y-W, et al. *Lactobacillus casei* extract induces apoptosis in gastric cancer by inhibiting NF- κ B and mTOR-mediated signaling. *Integr Cancer Ther* 2013; 12(2): 165-173.
49. Dahmus JD, Kotler DL, Kastenberg DM, Kistler CA. The gut microbiome and colorectal cancer: a review of bacterial pathogenesis. *J Gastrointest Oncol* 2018; 9(4): 769-777.
50. Sánchez-Alcoholado L, Ramos-Molina B, Otero A, Laborda-Illanes A, Ordóñez R, Medina JA, et al. The Role of the Gut Microbiome in Colorectal Cancer Development and Therapy Response. *Cancers* 2020; 12(6): 1406.

51. Saus E, Iraola Guzmán S, Willis JR, Brunet Vega A, Gabaldón T. Microbiome and colorectal cancer: roles in carcinogenesis and clinical potential. *Mol Aspects Med* 2019; 69: 93-106.
52. Wong SH, Yu J. Gut microbiota in colorectal cancer: mechanisms of action and clinical applications. *Nat Rev Gastroenterol* 2019; 16(11): 690-704.
53. Goodwin AC, Shields CED, Wu S, Huso DL, Wu X, Murray-Stewart TR, et al. Polyamine catabolism contributes to enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*-induced colon tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108(37): 15354-15359.
54. Magalhães B, Peleteiro B, Lunet N. Dietary patterns and colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Prev* 2012; 21(1): 15-23.
55. Attene-Ramos MS, Wagner ED, Plewa MJ, Gaskins HR. Evidence that hydrogen sulfide is a genotoxic agent. *Mol Cancer Res* 2006; 4(1): 9-14.
56. Deplancke B, Gaskins HR. Hydrogen sulfide induces serum independent cell cycle entry in nontransformed rat intestinal epithelial cells. *FASEB J* 2003; 17(10): 1310-1312.
57. Mima K, Nishihara R, Qian ZR, Cao Y, Sukawa Y, Nowak JA, et al. *Fusobacterium nucleatum* in colorectal carcinoma tissue and patient prognosis. *Gut* 2016; 65(12): 1973-1980.
58. Flanagan L, Schmid J, Ebert M, Soucek P, Kunicka T, Liska V, et al. *Fusobacterium nucleatum* associates with stages of colorectal neoplasia development, colorectal cancer and disease outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33(8): 1381-1390.
59. Ramírez-Labrada AG, Isla D, Artal A, Arias M, Rezusta A, Pardo J, et al. The Influence of Lung Microbiota on Lung Carcinogenesis, Immunity, and Immunotherapy. *Trends Cancer* 2020; 6(2): 86-97.
60. Sommariva M, Le Noci V, Bianchi F, Camelliti S, Balsari A, Tagliabue E, et al. The lung microbiota: role in maintaining pulmonary immune homeostasis and its implications in cancer development and therapy. *Cell Mol Life Sci* 2020; 77(14): 2739-2749.
61. Ordóñez-Mena JM, Schöttker B, Mons U, Jenab M, Freisling H, Bueno-de-Mesquita B, et al. Quantification of the smoking-associated cancer risk with rate advancement periods: meta-analysis of individual participant data from cohorts of the CHANCES consortium. *BMC Medicine* 2016; 14(1): 1-15.
62. Pattaroni C, Watzenboeck ML, Schneidegger S, Kieser S, Wong NC, Bernasconi E, et al. Early-life formation of the microbial and immunological environment of the human airways. *Cell Host Microbe* 2018; 24(6): 857-865. e4.
63. Ocariz-Díez M, Cruellas M, Gascón M, Lastra R, Martínez-Lostao L, Ramírez-Labrada A, et al. Microbiota and lung cancer. Opportunities and challenges for improving immunotherapy efficacy. *Front Oncol* 2020; 10: 568939.
64. Goto T. Airway Microbiota as a Modulator of Lung Cancer. *Int J Mol Sci* 2020; 21(9): 3044.
65. Yan X, Yang M, Liu J, Gao R, Hu J, Li J, et al. Discovery and validation of potential bacterial biomarkers for lung cancer. *Am J Cancer Res* 2015; 5(10): 3111-3122.
66. Brooks AW. How could ethnicity-associated microbiomes contribute to personalized therapies? *Future Microbiol* 2019; 14(6): 451-455.

67. Di Paolo A, Sarkozy F, Ryll B, Siebert U. Personalized medicine in Europe: not yet personal enough? *BMC Health Serv Res* 2017; 17(1): 289.
68. König IR, Fuchs O, Hansen G, von Mutius E, Kopp MV. What is precision medicine? *Eur Respir J* 2017; 50(4): 1700391.
69. Žitnik IP, Černe D, Mancini I, Simi L, Pazzagli M, Di Resta C, et al. Personalized laboratory medicine: a patient-centered future approach. *Clin Chem Lab Med* 2018; 56(12): 1981-1991.
70. Rasool M, Malik A, Naseer MI, Manan A, Ansari SA, Begum I, et al. The role of epigenetics in personalized medicine: challenges and opportunities. *BMC Med Genomics* 2015; 8(S1): S5.
71. Chen R, Snyder M. Promise of personalized omics to precision medicine. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* 2013; 5(1): 73-82.
72. Feero WG, Guttmacher AE. Genomics, personalized medicine, and pediatrics. *Acad Pediatr* 2014; 14(1): 14-22.
73. Nie P, Li Z, Wang Y, Zhang Y, Zhao M, Luo J, et al. Gut microbiome interventions in human health and diseases. *Med Res Rev* 2019; 39(6): 2286-2313.
74. Vázquez Baeza Y, Callewaert C, Debelius J, Hyde E, Marotz C, Morton JT, et al. Impacts of the human gut microbiome on therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2018; 58: 253-270.
75. Ottman N, Smidt H, De Vos WM, Belzer C. The function of our microbiota: who is out there and what do they do? *Front Cell Infect Microbiol* 2012; 2: 104.
76. Klingbeil E, de La Serre CB. Microbiota modulation by eating patterns and diet composition: impact on food intake. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2018; 315(6): R1254-R1260.