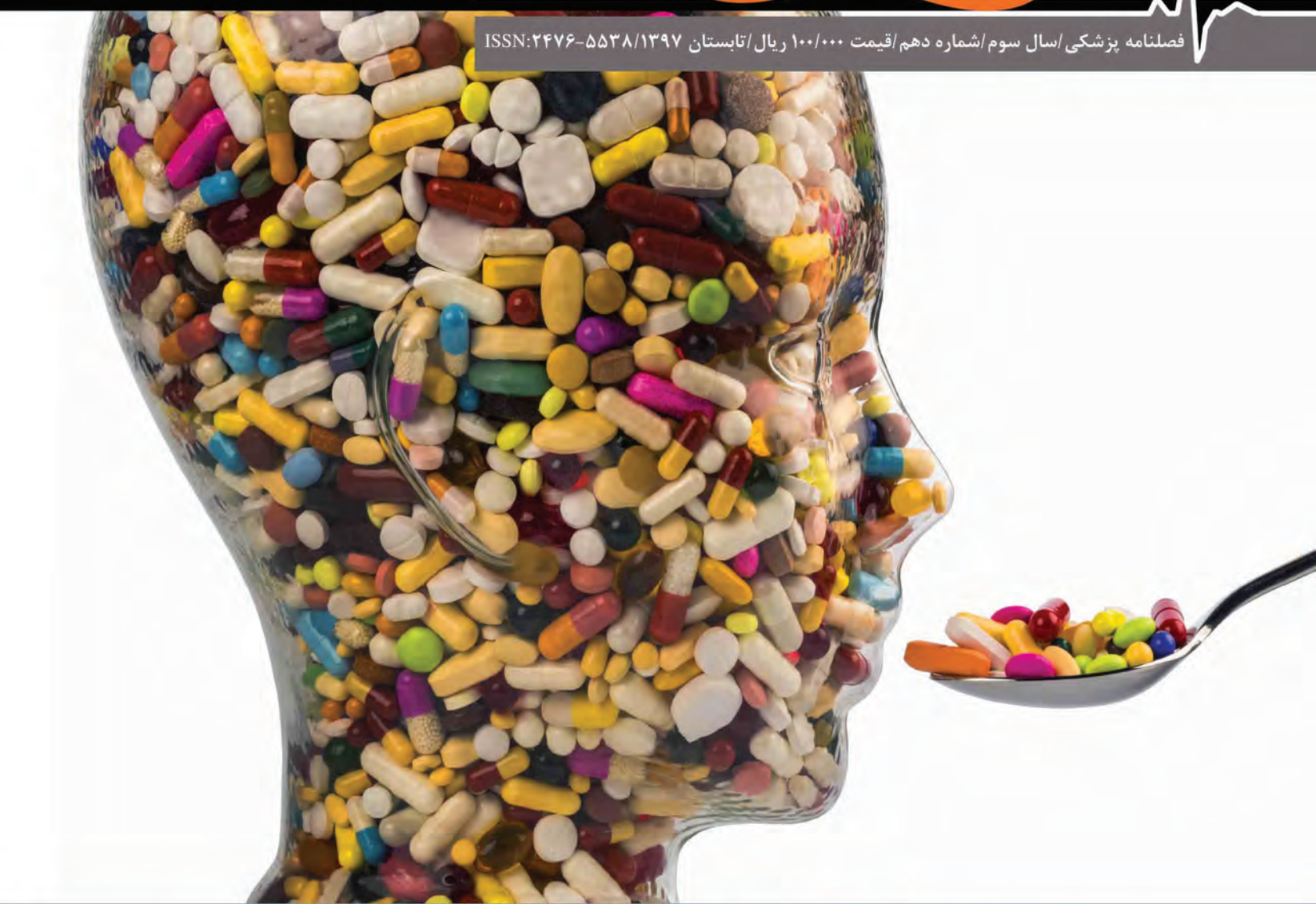
نشریه پزشکی شخصی

فصلنامه پزشکی/سال سوم/شماره دهم/قیمت ۱۰۰/۰۰۰ ریال/تابستان ۱۳۹۷/ISSN:۲۴۷۶-۵۵۳۸



آینده علم پزشکی ، شخصی محور است

AmitisGen®

Med TECH Group

www.AmitisGen.Com

AmitisGen®

Med TECH Group

GeneWise®

Isoheli

VicTorch Meditek Inc.

Liferiver™

SALUBRİS A.Ş.

GKM GLOBAL

lifecodexx

OncoDNA

THE CANCER THERANOSTIC COMPANY

COYOTE

New Frontier in Biotechnology
Genes Laboratories

CELEMICS

SMARTests®

MEDISTORE

BioDiagene

BioDiagene Group

AusDiagnostics

cell projects

MEDITALIA

Noble Bio

Clinical Diagnostic Products

NGeneBio

Personalized Medicine

JOURNAL

Embi Tec

BIOplastics

Novin Gene

clonIt

فهرست مطالب

سخن مدیر مسئول ۱

سخن سر دبیر ۲

مهندسی بیومتریال دقیق در مقابل پزشکی شخصی ۳

استفاده از ارگانوئیدها در کشف دارو و پزشکی شخصی ۱۲

پزشکی دقیق در سرطان متاستاتیک پستان - محدودیتها و راه حله ۲۷

پزشکی شخصی در بیماری های قلبی-عروقی: تعریف و روش شناسی ۴۴

بررسی عوامل خطر ابتلا به سرطان پستان ۵۶

تحلیل مدل کسب‌وکار شرکت 23andME ۶۴

دکتر سید مسعود هوشمند

سخن مدیر مسئول

با سلام و احترام حضور همکاران و دوستان گرامی

در این شماره نشریه پزشکی شخصی به ارائه مطلبی درباره مارکر پیش‌بینی برای پسوریازیس می پردازیم.
پسوریازیس یک بیماری التهابی و ایمونوژنتیکی رایج است که پوست و مفاصل را درگیر می‌کند. علل بوجود آمدن آن هنوز مشخص نیست ولی در مطالعات انجام شده بر بیماران مشخص گردیده که کراتینوسیت‌ها که سلول‌های اصلی سازنده اپی درم هستند، در پوست این افراد بسیار سریع تر از افراد سالم تکثیر می‌ابند. تمایز کراتینوسیت‌ها در افراد سالم ۲۸-۳۰ روز طول می‌کشد که این فرایند در افراد مبتلا به پسوریازیس ۳-۵ روز به طول می‌انجامد.
این تکثیر سریع موجب نولید کراتینوسیت‌های پاراکراتوتیک در پوست مبتلایان می‌گردد که باعث تشکیل لایه خارجی ناکافی در پوست می‌گردد، که در نتیجه آن ضایعات و پوسته‌های پسوریازیس بوجود می‌آیند. در مقایسه با توارث مندلی که جهش‌ها در جمعیت نادر و بسیار اثر بخش اند، شرکت چندگانه الل‌های مستعد کننده یک بیماری پیچیده ژنتیکی مثل پسوریازیس بسیار رایج تر است که این اصل به فرضیه بیماری رایج-واریانت رایج معروف است.که بر اساس این فرضیه تعداد بسیار زیادی جست و جوهای ارتباط یابی وسیع ژنومی و مطالعات ارتباطی با هدف جست و جو برای ژن‌های چنگانه مستعد کننده پسوریازیس انجام گردید.
مطالعات ارتباطی، نواحی ژنومی که مستعد کننده یک بیماری خاص‌اند را بوسیله یافتن ارتباط بین فنوتیپ‌های بالینی یک بیماری و نواحی ژنتیکی خاص آن شناسایی میکند.با انجام این مطالعات بر بیماری پسوریازیس حداقل ۹ لوکوس مرتبط با این بیماری پیدا شد.که با نام PSORS1-9 شناخته می‌شوند.
PSORS1 یک ناحیه kb-220 می‌باشد که بر روی کروموزوم 6p21.3 قرار دارد که بیشترین ارتباط را با خطر ابتلا به پسوریازیس نشان می‌دهد همچنین براورد شده است که بزرگترین اندازه اثر را بر وراثت پذیری پسوریازیس(۳۵-۵۰%) را می‌گذارد.همچنین این ناحیه پر تکرار ترین لوکوس برای پسوریازیس است.
لوکوس PSORS1 شامل ژن‌های HLA-C، CCHCR1 وCDSN می باشد.الل HLA-CW6 در بسیاری از مطالعات با پسوریازیس ارتباط بسیار قوی نشان می‌دهدکه بنظر میرسد مهمترین الل مرتبط با خطر ابتلا به پسوریازیس در لوکوس PSORS1 باشد. همچنین در مطالعات اخیر عنوان شده است که پلی مورفیسم‌های تک نوکلوتیدی بر الل HLA-CW6 اثر میگذارند و ارتباط آنها با استعداد ابتلا به پسوریازیس کشف گردیده است.

سیده نیره مصلحی

سخن سردبیر

علم بال است مرغ جانت را بر سپهر او برد روانت را

با سلام و احترام

همراهی با جریان صعودی علم در جهان امروزی امری خطیر بوده و وظیفه هر فرد است که در جایگاه خود به دنبال تازه های دانش و تفکر در مورد آنها باشد و در این میان یکسری از افراد باید پوشانندگان جامه ی عمل به این گفتارها باشند . دانشی که در امور و حیطه مطالعاتی ما مخاطبان اصلی این فصلنامه در جریان است دانش پزشکی است که به گفته پژوهشگران دارای ارزشی والاست و از زمان های بسیار دور توجهی ویژه به این دانش شده است. مفتخریم که توانسته ایم با کمک شما عزیزان در حیطه پزشکی شخصی (پزشکی شخصی سازی شده) شماره دهم این نشریه را به چاپ برسانیم. در تلاشیم تا همراستا با رویدادهای بزرگ حوزه پزشکی شخصی که همه ساله در دنیا برگزار می گردد مانند کنفرانس جهانی پزشکی شخصی (PMWC) که از سال ۲۰۰۹ این کنفرانس با حمایت, Stanford Health Care ORACLE Health Sciences Personalized Medicine Coalition, UCSF, آغاز به کار کرد و در سال ۲۰۱۵ با رشد چشمگیری با حضور ۱۲۰۰ شرکت کننده و۱۵۰ سخنران برگزار گردید و کنفرانس ۲۰۱۹ در تاریخ ۲۱ تا ۲۳ ژانویه مصادف با ۱تا ۳ بهمن ماه سال ۹۷ در سیلیکون ولی (Silicon Valley) در بخش جنوبی خلیج سان‌فرانسیسک**و** در کالیفرنیای شمالی ایالات متحده‌ی آمریکا برگزار خواهد شد ما هم سهمی در بروز رسانی جامعه علمی کشور عزیزمان داشته باشیم. لذا با همکاری دانشگاه ها و مراکز مختلف تحقیقاتی داخل و خارج کشور سومین کنگره بین المللی پزشکی شخصی ایران را در تاریخ ۲۴ تا ۲۶ بهمن ماه ۹۷ در تهران برگزار می نماییم در این کنگره علاوه بر دریافت مقالات در سه بخش سرطان، نازایی و ناباروری و بیماری های قلب و عروق در بخش دانشجویی در تمام حوزه های مرتبط به پزشکی شخصی و در بخش جشنواره اختراعات و ابداعات پذیرای ایده و اختراعات پژوهشگران حوزه سلامت هستیم. برای کسب اطلاعات بیشتر به سایت www.pmcongress.ir مراجعه فرمایید.

مهندسی بیومتریال دقیق در مقابل پزشکی شخصی

سحر عدل

مترجم :سحر عدل
کارشناسی ارشد ژنتیک گروه زیست شناسی دانشگاه اراک، اراک، ایران
مرکز تحقیقات پزشکی شخصی شرکت دانش بنیان گروه توسعه فناوری پزشکی آمیتیس ژن

چکیده :
همانطور که تقاضا برای پزشکی دقیق همچنان در حال افزایش است، رویکرد «یک سایز به اندازه همه» برای طراحی وسایل پزشکی و درمانی به طور چشمگیری از بین می‌رود. بیومتریال پتانسیل قابل توجهی برای تغییر پزشکی دقیق را شامل می‌شود، اما اغلب فرد بیمار پیچیدگی نیاز به ادغام چندین عملکرد در یک دستگاه واحد برای موفقیت درمان های شخصی را دارد. در اینجا، ما استراتژی مهندسی بر اساس عملیات واحد را معرفی می کنیم تا یک واژه یکپارچه و چارچوب متنی، جهت کمک به طراحی ابزارهای مبتنی بر بیومتریال فراهم آوریم و به تفسیر و تبدیل آنها سرعت بخشیم.

کلمات کلیدی:
بیومتریال،
پزشکی شخصی،
تحول مداوم دارو

تعریف بیومتریال دقیق

پزشکی دقیق حرکتی درعمل بالینی جهت توسعه درمان است که شامل یک فرد یا زیر مجموعه از بیماران می‌باشد (۱).
رئیس جمهور پیشین ایالات متحده باراک اوباما مجله پزشکی دقیق را در سال ۲۰۱۵ راه اندازی کرد، و محدودیت های روش "یک سایز به اندازه همه" را در پزشکی (۲) برجسته ساخت.
خصوصیات فردی مانند جنسیت ، سن و اجداد اغلب در زمان درمان بیماران بوسیله پزشکان مطرح می‌شود ؛ با این حال، پیشرفت بیماری بیشتر توسط زیست شناسی فرد بیمار تحت تاثیر قرار می‌گیرد، که ممکن است برای هماهنگ شدن برنامه‌ی درمان خاص بیمار، با استفاده از درمان‌های موجود کار آسانی نباشد . به دلیل چالش در محاسبات پیچیدگی‌های فردی ، بیماران اغلب درمان‌هایی را دریافت می‌کنند که باعث کاهش علائم می‌شود ، اما علت بیماری را آشکار نمی‌سازد. گزارشات اخیر برآورد می‌کنند که اندازه بازار پزشکی دقیق در ایالات متحده از ۳۹ میلیارد دلار در سال ۲۰۱۵ به بیش از ۸۷ میلیارد دلار تا سال ۲۰۲۳ افزایش خواهد یافت (۳) ، که نشان دهنده افزایش شدید تقاضا جهت تکنولوژی‌های پزشکی دقیق می‌باشد. با توجه به افزایش تقاضا جهت پزشکی دقیق ، ممکن است پیشرفت‌هایی در تحقیقات بیومتریال ایجاد شود که طرح‌های نوآورانه ای را برای هدف گیری و درمان بیماری های مختلف به کار گیرد. استراتژی‌های پزشکی دقیق فعلی، شامل جمع آوری نمونه‌های بیوپسی از بیماران سرطانی برای تجزیه و تحلیل چارچوب ژنتیکی بیماری یا پیوند سلول غضروفی فرد بیمار برای ترمیم نقص‌های غضروفی می‌باشد. باوجود پیشرفت دردرمان‌های شخصی اما محدودیت‌هایی باقی می ماند ، که مانع تفسیر و تاثیر گسترده‌تر مانند پردازش نمونه‌های بزرگ ، هزینه‌های بالا و سیستم‌های تحویل ناکارآمد می‌شود. بیومتریال بر پایه ابزارهای پزشکی دقیق مانند سیستم های تحویل مداوم دارو (DDS)، آزمایش‌های زیست محیطی در محل و شامل ایمپلنت‌هایی است که باعث بهبود بخشیدن به بافت‌های درونی می‌شود. همانطور که پزشکی دقیق به جلو پیشرفت می‌کند، محصولات جدید زیستی و دارویی نیز، به ابزارهای جدیدی مبتنی بر بیومتریال جهت تحویل آنها نیازمند است و این ابزار ها نیاز به بیومتریال دقیق دارند که بتوانند با زیست شناسی بیمار ارتباط برقرار کنند تا نتایج مطلوب و قابل پیش بینی را گزارش دهند.
روش بیومتریال دقیق از مواد شیمیایی سفارشی، ساخت ابزار، اجزای فعال زیستی ویا تجزیه و تحلیل داده‌های بیمار جهت تشخیص یا درمان بیماری یا آسیب در یک فرد بیمار یا زیر مجموعه ای از بیماران استفاده می‌کند (شکل ۱) . بیومتریال دقیق با بیمار و با عملکرد دقیق و خاص سازگار است. تا به امروز، خواص تطبیقی بسیاری از داروها و همچنین داروهای احیا کننده و فن آوری‌های تشخیصی ، پزشکی دقیق را قادر می‌سازد که به اجزای سازنده منفرد یا بسیار ساده متکی باشد. درمان‌های شخصی متداول در آینده ممکن است نیاز به ترکیبی از اجزای سازنده چند گانه داشته باشد که به شیوه ای دقیق عمل می‌کند مانند شناسایی یک گیرنده، پاسخ به محیط اطراف، انتشار یک یا چند بار مجاز و کاهش در یک سرعت مطلوب.
درک این موضوع که زیست شناسی میزبان و دستگاه ایمپلنت به طور مستقیم بر یکدیگر تاثیر می‌گذارند در حال افزایش است. چالشی که وجود دارد این است که این تعاملات را با جزئیات کافی برای انتخاب متغیرهای طراحی تعیین کنیم تا امکان هماهنگی یک مجموعه پیچیده از رویدادهای مبتنی بر زیست شناسی بیمار را فراهم آوریم.

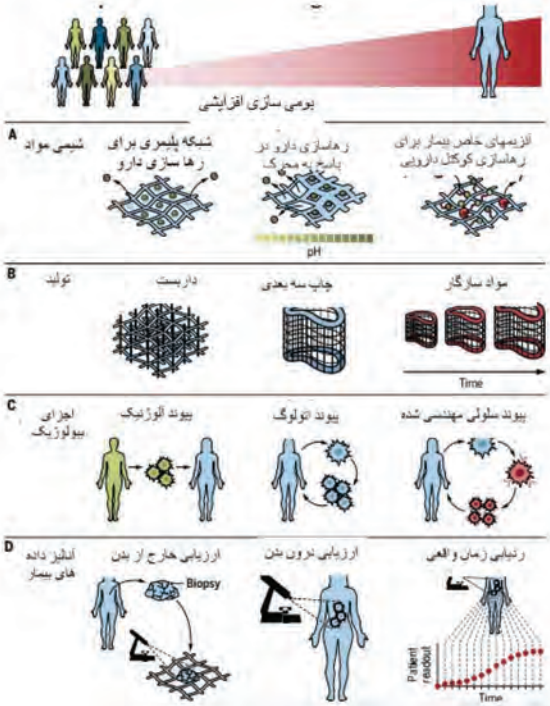
رویکرد عملیات واحد برای طراحی بیومتریال دقیق

اکنون یک استراتژی برای تدوین بیومتریال دقیق و طبقه بندی نماینده‌ی اجزای سازنده ، به عنوان عملیات واحد ارائه شده است. در زمینه‌های مهندسی، عملیات واحد یک گام اساسی است که در یک فرایند پیچیده انجام می‌شود. مهندسان، چند عملیات واحد را در طراحی فرآیندها جهت تولید محصولات ادغام می‌کنند. ما یک رویکرد مشابه برای طراحی و عملکرد واحدهای اساسی ارائه می‌دهیم که می‌تواند برای ایجاد ابزارهای بیومتریال دقیق ترکیب شود. به عنوان مثال، به منظور درمان بیماران خاص، روش عملیات واحد می‌تواند اصول مهندسی را برای ساخت دستگاه‌های بیومتریال جهت تشخیص پروفیل های پیچیده زیستی، شیمیایی و مکانیکی خاص فرد را اعمال کند و سپس در زمان واقعی به درمان‌های شخصی هماهنگ ،پاسخ دهد. یک استراتژی منطقی جهت طراحی، باید سرعت بخشیدن به توسعه‌ی دستگاه‌های منحصر به فرد ، مواجه شدن با تقاضا برای درمان بیماران خاص و ایجاد یک واژه یکپارچه برای محققان و پزشکان در طراحی وسایل مبتنی بر بیومتریال در پزشکی دقیق باشد.

در جهت این مفهوم، ما پنج نمونه از عملیات واحد بیومتریال را ارائه می‌دهیم (شکل ۲).۱- یک واحد بیومتریال جداساز اجازه می‌دهد تا یک سیگنال (مولکول کوچک، پروتئین، اکسوزوم یا سلول شناخته شده درگیر در پیشرفت بیماری) از یک محیط پیچیده برای اهداف تشخیص انتخاب شود ۲- عملیات واحد سنسور می‌تواند یک سیگنال منحصر به فرد را در آن سیگنال شناسایی کند، مثلا آنالیت‌ها یا آنزیم‌های خاص را در بافت‌های موضعی تشخیص دهد یا بر تغییرات غلظت موضعی در طول زمان نظارت کند. ۳- واحدهای پاسخ دهنده‌ی بیوشیمیایی و یا تغییر یک ویژگی فیزیکی در پاسخ به یک سیگنال در محیط موضعی را تحویل می‌دهند. عملیات واحد پاسخ دهنده دارای مکانیسم بازخوردی است زمانی که بیومتریال در واکنش به تغییرات موضعی در غلظت آنزیم و یا pH، تخریب و یا متورم می‌شود و متعاقبا، آن یک بار درمانی را به محیط محلی آزاد می‌کند. ۴- کنترل کننده‌ها یک سیگنال (دارو یا سلول) را جهت ایجاد تغییر در محیط‌های کوچک موضعی فراهم می‌کنند، که اغلب با هدف مداخله در یک روند بافتی پیش رونده، مانند رشد تومور یا شکستگی شدید همراه است. کنترل کننده‌ها از طریق طراحی یک پیش خور عمل می‌کنند و می توانند تبادل اطلاعات پویایی را بین بیومتریال و محیط‌های کوچک ایمپلنت، که پاسخ بیولوژیکی را تقویت و یا تضعیف می‌نمایند را ایجاد کنند.

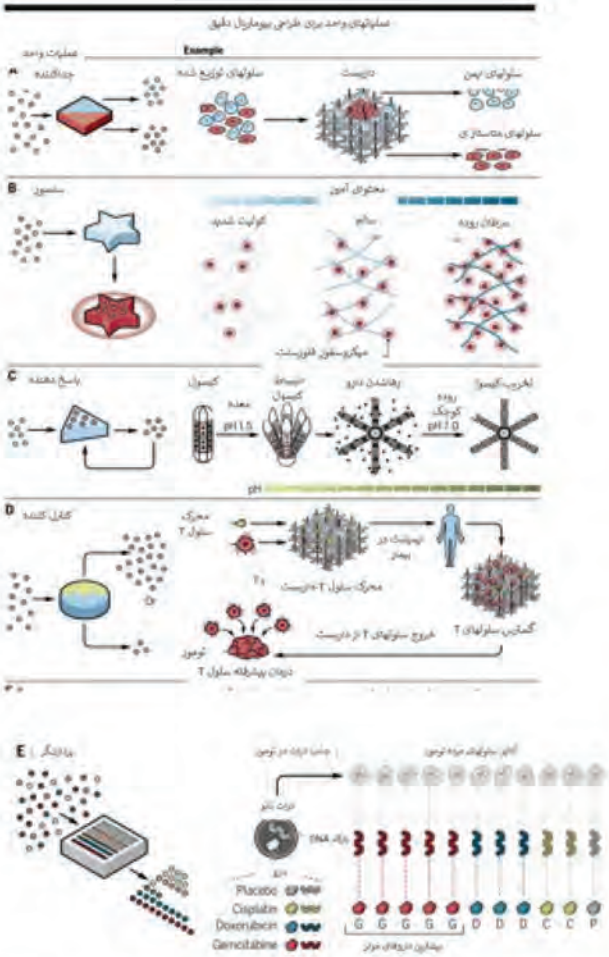
۵- یک پردازشگر واحد پایین دست، قادر است در جای خود آنالیزهایی با کارایی بالا را از متغیرهای چندگانه انجام دهد تا یک نمای کلی از وضعیت بیمار فراهم آورد. مجموعه داده‌های بزرگ که اطلاعات مربوط به بیمار را شرح می‌دهند می‌توانند با استفاده از ابزارهای تجزیه و تحلیل هستی شناختی ، آسیب شناختی یا سایر روش‌های محاسباتی جمع آوری و سازماندهی شوند و مستقیما به پزشک، جهت ارائه مسیر بهینه ی درمان بیمار گزارش داده شود. اپراتورهای واحد چندگانه می‌توانند در یک دستگاه واحد ترکیب و منجر به عملکردهای پیچیده و شخصی شوند تا بتوانند مسیر منطقی به سوی توسعه دستگاه‌های پزشکی جهت درمان بیماری خاص و یا تکمیل وضعیت سلامتی یک بیمار را فراهم کنند.

در حال حاضر، تکنولوژی‌های متعدد اساسی جهت طراحی بیومتریال دقیق و توسعه عملیات واحد دقیق حائز اهمیت هستند. پیشرفت در تحقیقات امیکس و زیست بوم‌های کوچک ، بینش جدیدی را نسبت به ناهمگونی بیماری و پاسخ به درمان‌ها (۴) ایجاد کرده است، که فرصتی جهت استفاده از متادیتا فراهم کرده‌اند تا بتواند درمان‌های خاص بیمار را، بر روی یک دستگاه کاشته شده انجام دهد. ویرایش ژن و برنامه‌ریزی مجدد سلولی می‌توانند قادر به درمان‌های سلولی اختصاصی بیمار باشد (۵)، و بیومتریال‌های دقیق می‌تواند نقش مهمی را به عنوان ناقل‌های توزیع سلولی برای کنترل قابلیت زیست سلول بعد از پیوند داشته باشد. علاوه بر این، تولید افزودنی‌های سه بعدی ۴D /(۳D) (۶)، میکرو سازه (۷) و لیتوگرافی نانومقیاس (۸)، آغاز به عرضه کردن پیچیدگی‌های ضروری جهت ساخت دستگاه‌های مبتنی بر بیومتریال دقیق در مقیاس‌های طول زیاد، کرده است. پیشرفت‌های شیمی مواد در واکنش‌های بیولوژیکی، مجموعه متنوعی از ویژگی‌های بیومتریال، از جمله مدولاسیون ویژگی‌های مکانیکی، ترکیب قابلیت‌های بیولوژیکی، کنترل زمانی خواص مانند تخریب و پاسخ به آنالیت‌های موضعی یا شرایط محیطی (۹) را امکان پذیر می‌کند. روش‌های جدید برای نظارت داخلی در سیستم‌های ارگانوسیتی میتواند ارزیابی زمان واقعی واکنش ارگانوئید بیمار را به ترکیبات دارویی انجام دهد (۱۰). روش‌های محاسباتی جدید می‌تواند فرکانس‌های دوز را جهت درمان‌های ایمنی بدن پس از پیوند کبد را تعیین کند، که نشان دهنده فرصتی جهت استفاده از روش‌های پیشرفته هوش مصنوعی در بهینه سازی گزینه‌های درمان بیماران خاص (۱۱) می‌باشد. یکپارچه‌سازی این فن آوری‌ها برای طراحی بیومتریال‌های دقیق و همچنین انتخاب مهمترین معیارهای طراحی جهت برنامه‌های خاص هنوز یک چالش قابل توجه است.



شکل ۱. معیارهای طراحی بیومتریال دقیق. پارامترهای طراحی روی یک طیف قرار می‌گیرند، جایی که میزان دلخواه مورد نظر (مثلث با گرادیان قرمز) می‌تواند از کوچک / بدون (چند نفر) برای تکمیل شخصی سازی (تک نفره) در تولید یک دستگاه بیومتریال دقیق تنظیم شود. A) مواد شیمیایی ممکن است برای دستگاه‌ها سفارشی باشد مانند DDS . مولکول‌های کوچک می‌توانند بطور آزادانه از یک شبکه پلیمری پایه رها شوند، در حالی که تولید سفارشی پیشرفته ممکن است یک شبکه پلیمری تولید کند که دارو را در واکنش به یک محرک (pH پایین) آزاد کند. ذر درمان دارویی بیماران خاص ممکن است از موادی استفاده کنند که ترکیبات دارو را در پاسخ به آنزیم‌های خاص بیمار منتشر می‌کند. (B) بیومتریال‌های دقیق ممکن است با استفاده از داربست‌های متخلخل ساخته شوند و یا ممکن است چاپ شده به صورت ۳D با توجه به نقص بیمار باشد. مواد قابل انطباق که همراه با بیمار در طول زمان رشد می کنند ممکن است برای بومی سازی بیشتر بیمار تولید شوند. (C) اجزای بیولوژیکی (مانند سلول) ممکن است به بیمار با استفاده از بیومتریال‌های دقیق مانند پیوندهای آلوژنیک غیر اختصاصی یا پیوند اتولوگ شخصی معرفی شوند. جهت تولید سفارشی بیشتر، مهندسی سلول های بیمار ممکن است منجر به درمان‌های مؤثرتر برای بیماری‌های خاص شود. (D) تجزیه و تحلیل داده‌های بیمار ممکن است با استفاده از دستگاه‌های بیومتریال دقیق باشد، از جمله دستگاه‌هایی که ارزیابی خارج از بدن را از بیوپسی بیمار را فراهم می‌کند. ایمپلنت‌های بیومتریال همچنین می‌توانند ارزیابی موضعی وضعیت بیمار را در زمان و یا ردیابی زمان واقعی پاسخ به درمان را فعال کنند.

قرار دادن مفهوم عملیات واحد در زمینه ی نمونه‌هایی از فن آوری‌های پیشرفته بیومتریال که پتانسیلی برای بکار گرفتن طرح‌های بیومتریال دقیق آینده هستند، می‌تواند به استراتژی‌های کلی و قوانین طراحی کمک کنند و باعث توسعه بیومتریال دقیق شوند. در اینجا ما روش مدولار عملیات‌های واحد را برای طراحی بیومتریال در سازمان مواد غذایی و دارویی ایالات متحده (FDA) که علم شیمی و طرحهای قابل سفارش جدید را تایید می‌کند، مطرح می‌کنیم. ما نمونه‌هایی از بیومتریال‌های دقیق را که قادر به سنجش، پاسخ و کنترل به محیط هستند را بررسی می‌کنیم . ایجاد اصطلاحات و قوانین طراحی استاندارد زمانی که بیومتریال‌های دقیق در دوران رشد ابتدایی خود هستند، روند طراحی برای تحقیقات آینده را ساده تر می‌کند. تصور ما بر این است که رویکرد عملیات واحد، منجر به پیشرفت پزشکی دقیق می‌شود و دستگاه‌های مبتنی بر بیومتریالهای دقیق که پتانسیل ایجاد بیماری یا خطر ابتلای زودتر به بیماری را خواهند داشت، درمان را موفق‌تر می‌کند و برخی از بیماری‌ها را از بین می‌برد.



شکل ۲. عملیات واحد برای طراحی بیومتریال دقیق. اپراتورهای واحد چند منظوره می‌توانند به صورت موازی یا سری جهت طراحی دستگاه‌های کنترل فرآیندها در مقیاس مولکولی، سلولی با بافت فرد بیمار ترکیب شوند. (A) جداکننده ها می‌توانند جمعیت‌های نادر بیوآنالیتها، سلول‌ها و غیره را تشخیص دهند (به عنوان مثال، جدا سازی سلول‌های ایمنی و متاستاتیک با

استفاده از داربست پلی (لاکتیدکوگلیکید) در داخل بدن) (۱۲). (B) سنسورها می‌توانند سیگنال‌های الکتریکی، مکانیکی یا حرارتی خاص، بیوآنالیت‌ها یا سلول‌های محیط بافت موضعی را تشخیص دهند (به عنوان مثال، میکروسفورهای فلورسنت حساس به آمین در بافت‌های کولیت التهابی شدید و مدل‌های سرطان کولون) (۲۳) (C). پاسخ دهندگان پس از تماس با یک سیگنال، دارو را رها می‌کنند که ممکن است به عنوان یک مکانیسم بازخورد مثبت (به عنوان مثال، کپسول های خود منبسط پلی (caprolactone)که برای رهاسازی دارو به کار می‌روند) استفاده شود(D). کنترل کننده، تغییرات در محیط موضعی را تحریک می‌کند و باعث کاهش یا تحریک اثر می‌شود (مثلا درمان سلول T انتخابی که با داربست‌های آلژنیک تقویت می‌شود و تکثیر سلول‌های T را افزایش می‌دهد و سلول‌های تومور را در بدن بیمار از بین می‌برد) (۱۶) (E). پردازشگرها اجازه تجزیه و تحلیل و سازماندهی نتایج با کیفیت را می‌دهند (از جمله واکنش زنجیره پلیمریزاسیون (PCR) که gemcitabine را به عنوان دارویی که منجر به مرگ سلولهای تومور پستان با استفاده از نانوذرات شیمیایی DNA بارکد شده، می‌شود را معرفی می‌کند (۱۹).

تولید سفارشی روابط بیولوژیکی و نظارت بر داده‌های بالینی با عملیاتهای واحد

پزشکی دقیق نیاز به ارزیابی صحیح از وضعیت بیمار برای تعیین بهترین درمان دارد. بیماران با مراحل برابری از پیشرفت بیماری طبقه بندی می‌شوند و ممکن است پس از درمان به علت ناهمگنی بیماری، نتایج مختلف قابل ملاحظه ای داشته باشند. بنابراین، پزشکان نیاز به ارزیابی بیمار در زمان واقعی و نظارت بر روند رشد بیماری، تشخیص و درمان دارند. نمونه‌های جدید داربست‌ها، هیدروژل ها و ذرات ساخته شده از مواد مورد تایید FDA نشان می‌دهد که بیومتریالها، سلول های ساکن یا بیولوژیک را جدا و حس می‌کنند و نشانگرهای مرتبط در محل را پردازش می‌نمایند. با استفاده از رویکرد پایین به بالا، اطلاعات خاص بیمار از دستگاه‌های غیر سفارشی و آماده مصرف به دست می‌آید و ممکن است برای درمان بیمار به صورت مؤثرتر مورد استفاده قرار گیرد و یا به عنوان وسیله ای برای ارائه درمان‌های شخصی بکار برده شود.

واحدهای جداکننده سلول سرطانی

بیومتریال آماده مصرف می‌تواند به عنوان یک دستگاه دقیق برای تشخیص و درمان سرطان متاستاتیک استفاده شود. پیشرفت متاستاز بین بیماران متفاوت است و می‌تواند در تشخیص بیماری در مراحل اولیه و اجرای برنامه‌های درمان سفارشی، چالش برانگیز باشد. داربست‌های قابل جایگزین چندگانه (لاکتید گلیکوزید) (PLG) سلول‌های متاستازی را در یک مدل موش با سرطان پستان سه گانه منفی جذب کردند. (۱۲) داربست PLG متخلخل دارای عملکرد جداسازی طبیعی است که قادر به گرفتن سلول‌های متاستاتیک قبل از رسیدن به ارگان‌های هدف می‌باشد. حرکت سلول متاستاتیک بر روی داربست جهت تشکیل مکان مناسب پیش از متاستاز ، وابسته به بکارگیری پیشین سلول‌های ایمنی التهابی شناخته شده است که باعث انحراف سلول‌های متاستاتیک به خارج از اندامها می‌شود. تصویر برداری از ایمپلنت در محل با استفاده از توموگرافی ارتباط نوری اسپکتروسکپی، تشخیص زودهنگام اتصال سلول های تومور به داربست را فراهم می‌کند، به طوری که مسیری جهت شناسایی فرد بیمار که در معرض حوادث متاستاز است، ایجاد می‌کند. در موقعیت‌های بعدی، واحدهای جداکننده داربست متخلخل می‌تواند با واحدهای حسگر بیومتریال در بیماران مبتلا به سرطان پستان ادغام شود تا سلول‌های تومور را برای تجزیه و تحلیل مسیرهای تنظیمی پیشرفت بیماری بکار گیرند (۱۳). این رویکرد مبتنی بر پزشکی دقیق ممکن است بینش های مختلفی را در جهت پیشرفت بیماری متاستاتیک براساس ویژگی‌های خاص بیمار (سن و جنس) ارائه دهد و بتواند موثرترین درمان برای مبارزه با گسترش متاستاز در بیمار باشد.

واحدهای پاسخ دهنده به پخش دارو

DDS مشابه عملیتهای واحدهای حسگر، پاسخ دهنده و کنترل کننده است و بیومتریال‌های دقیق می‌تواند DDS موجود را بهبود بخشند. به عنوان مثال، بیماران اغلب فرمولاسیون داروهایی را دریافت می‌کنند که دوز یا فرکانس آنها بهینه نیست و نیاز به چندین بار ملاقات با پزشک برای تنظیم این متغیرها در طول زمان دارد. داروها به صورت متفاوتی توسط بیماران مرد و زن متابولیز می‌شوند و بررسی‌های مربوط به جنس به عنوان یک متغیر بیولوژیکی در آزمایشات پیش بالینی انجام می‌شود. با شناخت این موضوع و مسائل دیگر ، DDS به منظور دقیق تر شدن سینتیک پخش دارو در بیماران منحصر بفرد دوباره اصلاح می‌شود (۱۴). به عنوان مثال، کپسول های خوراکی (ε-کاپرولاکتون) (PCL) یک ماده آماده مصرف است که به منظور پاسخ به شرایط اسیدی معده و گسترش در داروهای ستاره ای شکل مخازن پخش، پردازش می‌شود (۱۵). این مخازن برای انتقال از معده به روده بیش از حد بزرگ است، که باعث آزاد شدن دارو می‌شود و به طور بالقوه باعث کاهش وزن بیمار در مصرف داروهای متعدد در طول درمان می‌گردد. در آینده، تکرار DDS دقیق، با یک رویکرد عملیات واحد می‌تواند توابع کنترل کننده‌ای را طراحی کند که پخش دارو را با توجه به جنس بیمار، سن، غلظت آنزیم یا عوامل محیطی تنظیم می‌کند. بیومتریال‌های دقیق تغییرات بسیار کوچک در شرایط بیمار را (درجه حرارت، pH و غلظت پروتئین) حس می‌کنند و با تغییر یک ماده (تغییر ابعاد) پاسخ می‌دهند و می‌توانند به عنوان یک حسگر یکپارچه برای نظارت بر وضعیت بیمار در طول درمان دارویی بکار روند.

کنترل کننده های سلولهای ایمنی

علاوه بر درمان‌های مبتنی بر دارو، پیشرفت در طراحی بیومتریال دقیق، دستکاری در سلول‌های پیوند شده یا درونی را امکان پذیر می‌سازد. هیدروژل های اسید پایه پلی (اتیلن گلیکول)، کلاژن و هیدالورونیک اسید ، به عنوان مواردی برای توزیع سلول‌های حاصل از بیمار مورد بررسی قرار می‌گیرند و یا سیگنال‌هایی را برای سلول‌های درونی فراهم می‌کنند که

باعث سلامتی بیمار می‌شود. در یک مثال، داربست های آلژینات ماکروپورس که با پپتیدهای نمایشی کلاژن فعال شده اند، به عنوان یک "کارخانه" کنترل کننده تولید سلول‌های T هستند که نشانه‌های مکانیکی و بیوشیمیایی برای حمایت از بقا، تکثیر و انتقال سلول T تلقی می‌شود تا سلول‌های متاستاتیک و تومورهای غیر قابل جراحی را از بین ببرند (۱۶). در یک روش بازسازی بافت، داربست های ماتریس خارج سلولی جایگزین شده عضله قلب ، پاسخ سلول T۲ کمک کننده را در نقص عضلات حجمی تحریک می کنند (۱۷). در دستگاه های دقیق تر و پیشرفته، ممکن است توانایی حس بیماری یا مرحله‌ی آسیب در بیمار تصور شود و سپس ایمپلنت مهندسی گردد تا دقیقا تحریک مورد نیاز کنترل شده و سلول‌های اختصاصی بیمار برای درمان یا بازسازی محل آسیب، آزاد شود.

پردازش در محل برای بهینه سازی درمان ترکیبی دارویی

استراتژی‌های مبتنی بر دقت برای شناسایی فرمولاسیون داروهای بهینه ی موثر بیشتر مورد تقاضا هستند. فن آوری‌های بیومتریال نوآورانه، برای انتخاب شیمی درمانی در غلظت های مطلوب و در ترکیب مناسب برای مبارزه با تومور در حال ظهور هستند. ابزارهای کوچک دقیق مبتنی بر رزین، به عنوان یک DDS باز یافتنی طراحی شده که با انتشار دوزهای بسیار پایین شیمی درمانی چندگانه، به محیط های کوچک تومور واکنش می دهد به طوری که اثر بخشی بر بازیابی می‌تواند ارزیابی شود (۱۸) در رویکردی دیگر، لیپوزوم‌هایی که دوزهای بسیار کمی در شیمی درمانی های متفاوت داشتند، با بارکد DNA مشخص شدند و برای تومورهای درون بدنی هدف توزیع گشتند (۱۹). پس از ارزیابی تومور، بارکد DNA در سلول‌های مرده، مطابق با داروهای موثر جهت درمان تومورهای خاص بود. تجزیه و تحلیل کمی از مرگ و میر سلول‌های تومور در محل در پاسخ به چند دارو به طور همزمان می‌تواند به شناسایی داروهایی که در مرگ سلول‌های تومور در زمینه محیط های کوچک تومور بیمار بیشترین تاثیر را داشتند، کمک کند. یکی دیگر از نمونه‌های قابل توجه پردازشگرها، دستگاه‌های سیلیکون ایمپلنت (۲۰) است که می‌تواند باعث پیشرفت سنسورها برای نظارت بر زمان واقعی حیات بیمار و نحوه واکنش آنها نسبت به داروهای خاص گردد.

تولید سفارشی شیمی مواد و ساخت دستگاه بر اساس اطلاعات خاص بیمار

مواد آماده مصرف راه حل‌هایی برای پزشکی دقیق ارائه می‌دهند که به تفسیر بالینی نزدیک‌تر است، اما برخی از مشکلات پزشکی با تولید سفارشی این مواد به خوبی مشخص می‌شوند. طراحی دستگاه‌های سفارشی برای یک فرد بیمار ، از رویکرد بالا به پایین پیروی می‌کند، بطوری که اطلاعات خاص بیمار به طراحی بیومتریال اطلاع می‌دهد. جامعه بیومتریال‌ها، رویکردهای طولانی مدت و مکمل را برای طراحی بیومتریال‌های شیمیایی جدید و واکنش‌هایی که قابلیت‌های بیولوژیکی را در بر می‌گیرد، دنبال می‌کنند که می‌تواند به محرک‌های متعدد پاسخ دهد، چندین دارو را حمل کند، حس کند و منطبق با محیط درونی بدن بیمار، از محموله‌هایی که توزیع آنها سخت است محافظت کند، و حتی عملکرد شبه بافت "بقا" مانند خود ترمیمی را انجام دهد. هنگامی که این موارد با متادیتای یک بیمار یا زیرمجموعه ای از بیماران همراه می‌شود این مواد را می‌توان دقیقا برای کاربردهای سفارشی طراحی کرد (۲۱). همچنین، ویژگی‌های خاص بیمار مانند سن (۲۲) و محیط های کوچک بافت بیمار شده (۲۳) ممکن است بر پاسخ التهابی و عملکرد یک ماده کاشته شده تأثیر بگذارد. بررسی عوامل مرتبط با بیمار برای طراحی بیومتریال ممکن است یک پل انتقادی به سمت دستگاه های سفارشی باشد.

واحد های حسگر ارزیابی سلامت بافت

فراتر از ابعاد ماکروسکوپی و مناسب ، بیومتریال‌های دقیق باید طراحی مولکولی فرمولاسیون مواد را با توجه به ویژگی‌های بیمار تنظیم کنند. محیط های کوچک بافت، پویا هستند و شرایطی نظیر بیماری یا التهاب زیاد می‌تواند شیمی سطح یک دستگاه کاشت را تغییر دهد که بر چسبندگی و یکپارچگی بیومتریال تاثیر می‌گذارد. یک رویکرد میکروسفرهای فلورسنت ، سنسورهایی است برای ارزیابی چگالی آمین در بافت‌های کولورکتال سالم و بیمار استفاده شده و یک استراتژی پردازنده پیش گویانه برای تعیین محتوای آلدهید مناسب در هیدروژل های dendrimer /dextran است که جهت مقاومت به چسبندگی بهینه (۲۳) بکار می‌رود. این بیومتریال چسبنده بهبودی را در ترکیب با ساختارهای درونی سرطان روده بزرگ و مدل‌های کولیت افزایش می‌دهد و این روش می‌تواند به طور بالقوه در یک محیط بالینی مورد استفاده قرار گیرد تا به سرعت تجزیه بیوپسی های کولورکتال برای چگالی آمین در انتخاب فرمولاسیون مواد مخصوص بیمار انجام پذیرد . پیشرفت فن آوری‌های سنسور هیدروژل می‌تواند نیاز به روش‌های تشخیصی تهاجمی را کاهش دهد (۲۴). تکرارهای بعدی، همچنین می تواند پاسخ دهندگانی را که مولکول های کوچک درمانی را در تماس با محیط‌های کوچک بیمار شده رها می‌کنند، ادغام نمایند.

واحدهای جدا کننده-پردازنده جهت ارزیابی وضعیت بیماری

افراد بعد از ایمپلنت به طور متفاوتی به بیومتریال‌ها واکنش نشان می‌دهند، به خصوص در مورد التهاب و رسوب پروتئین روی مواد. در محیط آزمایشگاه، ماکروفاژهای بیماران چاق واکنش ضد التهابی بیشتری نسبت به موادی مانند پلی‌پروپیلن و پلی (اسید لاکتیک) نشان دادند (۲۵). مطالعات دیگر بر روی اینکه چگونه وضعیت پاتولوژیک منحصر به فرد یک بیمار بر روی پروتئین کورونا اثر می‌گذارد متمرکز شده است و همچنین ترکیب پروتئین همراه با یک نانوذره بیان شده است، با بررسی تعدادی از بیماری‌ها (هموفیلی و هیپرکلسترولمی) و شرایط (سیگار کشیدن و حاملگی) از جداکننده های نانوذرات پلی استایرن و سیلیکا، برای جمع آوری پروتئین‌های سرم به منظور پردازش پروتئومیک بدن برای تعیین نشانه های بالقوه بیماری استفاده می‌شود (۲۶). اختلافات ناشی از بیماری و محیط ممکن است بر تعاملات سلول‌ها با نانو ذرات تاثیر بگذارد و می‌تواند مواد شیمیایی بیومتریال را جهت مواد سفارشی انتخاب کند. در مطالعه دیگری با استفاده از جدا کننده‌های داربست متخلخل

کلاژن ، نشانگر های پروتئین کورونا با استفاده از الکتروفورز ژل و اسپکترومتری جرم برای تعیین وابستگی نشانگرها به سکتورم بیمـار ارزیابی شدند که نشان دهنده وضعیت بیماری یا آسیب (۲۷) بود. به منظور قدرت نفوذ واکنش‌های فردی، پاسخ دهنده‌ها و یا کنترل کننده‌ها می‌توانند در طرح‌های آینده بیومتریال جهت تضمین سازگاری عملکرد با وجود ناهمگونی بیمار در پروتئین کرونا، ادغام شوند.

واحدهای پاسخ دهنده سازگار بیومتریال

طراحی مواد سفارشی جهت استفاده بیماران نیز به پیشرفت‌های شیمی مواد وابسته است ، به خصوص توسعه سیستم‌های مواد برای انطباق با تغییرات محیطی داخلی و خـارجی. بـه عـنوان نمونه ای از یک محرک خارجی که می‌تواند توسط یک پزشک کنترل شود، طراحی یک قطعه هیدروژل سفارشی جهت درمان سرطـان کولورکتال موضعی با حسگر، گیرنده و کنترل کننده یکپارچه بود (۲۸). نانو میله طلای بکار رفته در این قطعه، به سلول‌های تومور با هدف قرار دادن پپتیدها جهت جذب، حساس هستند و سپس به اشعه مادون قرمز نزدیک (IR) پاسخ می‌دهند تا آنتی بادی‌ها را برای تنظیم کردن مسیر فاکتور رشد اندوتلیال عروقـی، آزاد کـننـد. نانوسفرهای طـلا با هدف‌گیری پپتیدها می توانند RNA تداخل کم را برای کنترل محرک انکوژن Kras در درمان و جلوگیری از سرطان مجدد در یک مدل موش آزاد کنند. این رویکرد به یک محرک خارجی کنترل شده (نور نزدیک به IR) متـکی است تا یک پاسخ بیومتریال را تحریک کند، که ممکن است یک استراتژی سودمند جهت انتشار مجاز بار باشد. بیومتریال‌های دقیق ایمپلنت شده باید با تغییرات حاد (بهبود بافت) و تغییرات درازمدت (پیری) در محدوده داخلی بافت بیمار، سازگار باشند. پـیشرفت در سنتز هـیدروژل با استفاده از مواد شیمیایی متقاطع برگشت پذیر می‌تواند به تولید مـواد حساس خود ترمیم کمک کند ، بطوریکه که هیدروژل می‌تواند با فشار (۲۹) یا تزریق (۳۰) به یک نقص برای بهبـود آسیب منطبیق گردد ، و پشتیبانی مکانیکی پویایی از آسیب بافتی را فراهم کند. پیشرفت‌های آینده در فرامولکولی و شیمی درون سلولی می‌تواند عملیات‌های واحد چندگانه را ادغام کند، که هر دو قادر به تنظیم سیگنال‌های بیوشیمیایی و خواص مکانیکی مبتنی بر نیازهای بیمار و مواد سـازگار، رشـد کـرده و توسعه یافته با بیمار باشد (۳۱). همانطور که جعبه ابزار شیمی بیومتریال گسترش می‌یابد، می‌توان تـوسعه یـک سیـستم مـدولار را تصور کرد که در آن عملیاتهای واحد ویژه می‌تواند انتخاب و به راحتی در یک ماده شخصی شده با عملکردهای مطلوب ترکیب شود.

چالش‌هایی جهت بیومتریالهای دقیق

درجه تولید سفارشی

یکی از چالش های اصلی توسعه یک ابزار بیومتریال دقیق برای استفاده بالینی، تعیین درجه تولید سفارشی مورد نیاز است. تصمیم برای طراحی ساده و بیومتریالهای سفارشی پیچیده، در تقاطع معیارهای متعدد، از جملـه: (۱) جمعیت شناسی بیمار، (۲) نیاز بالینی، (۳) بیماری و/ یـا وضـعیت آسیب، (۴) عملی بودن، (۵) سهولت تأیید و (۶) هزینه می‌باشد. مواد آماده مصرف می‌توانند تولید انبوه شوند و مقرون به صرفه باشند، زیرا آنها به طراحی خاص بیمار نیاز ندارند. مواد سفارشی طراحی شده ممکن است دقیق ترین درمان برای بیمار را ارائه دهد، اما ممکن است گران باشد و دریافت مجوز قانونی آن برای استفاده دشوار باشد. بدین ترتیب، در جاییکه مواد، ابزارهای بیولوژیکی ، و بازخوانی تولید سفارشی بتواند بر اساس نیاز بیمار باشد طراحی بیومتریال دقیق به احتمال زیاد بر روی یک طیف قرار می گیرد (شکل ۱). ما پیش بینی می‌کنیم که مواد آماده مصرف به کار گرفته شده در دستگاه‌ها برای تبدیل سریع در آینده نزدیک ، همچنان مورد استفاده قرار گیرند. با این حال، تولید سفارشی مواد نقش مهمی را در رفع نیازمندی‌های کامل و برآورده نشده بیمار در بلند مدت ایفا خواهد کرد.

اثرمتقابل مواد در بیماران در طول زمان

احتمال دارد که خواص بیومتریال دقیق، زمانی که یک بیمار از آسیـب بهبود می‌یابد و یا بیماری وجود دارد، تحـت تاثیر قرار گیرد. استراتژی‌هایی برای ارزیابی اثرات متقابل بیمار- مواد جهت کاربرد موفقیت آمیز بیومتریالهای دقیق مهم خواهد بود. پزشکان نیاز به تکنیک‌های بهبود یافته پزشکی (۲۱) جهت فیلتر اطلاعات بیمار در تعیین مهم‌ترین ویژگی های بالینی دارند که منجر به طراحی مواد دقیق با استفاده از اپراتورهای واحد می‌شود. متغیرهای چندگانه (غلظت، مکانیک و دوز) غربال هر ترکیب ممکن را برای هر بیمار دشوار می‌کند. برای نشان دادن این موضوع، تکنیک‌های سریع و با توان بالا برای غربـال چگونگی تاثیر خواص مـواد بر بیولوژی بیمار، به سرعت در حال ظهور هستند. به عنوان مثال، لیتوگرافی Dip-Pen را می توان برای تولید مجمـوعه های نانو ذرات سفارشی (۸) استفاده کرد و از طریق دستیابی به مایعات اتوماتیک می توان آن را برای ساخت آرایه‌های هیـدروژل‌های سلولی به کار برد. این روش‌های غربالگری، به ویژه هنگامی که با اصول طراحی منطقی ترکیب می شود، بایـد مـوانع را برای ارزیابی سریع پاسخ سلولی به بسیاری از مواد در یـک زمان به منظور تعیین فرمولاسیون مواد مطلوب بیمار به حداقل برساند.

مجوز قانونی

دستگاه‌های بیومتریال دقیق با اپراتورهای چندگانه ممکن است هنگـام مجوز قانونی با چـالش‌هایی مواجه شوند. هـمانطور که دستگاه‌های چند منظوره قابل جایگزینی، بر اساس مـدل‌های پیش بالیـنی حیوانـات ساخـته می‌شونـد، FDA باید خطـرات بیومتریال‌های دقیق را در برابر حفاظت از زندگی بیمار در نظر بگیرد. دستگاه‌های ساده با استفاده از اپراتورهای واحد و مواد تأیید شده توسط FDA می‌توانند مجوز سریع‌تری جهت استفاده بالینی داشته باشند و استراتژی‌های پزشکی دقیق فعلی را بهبود بخشند. به عنوان مثال، آزمایشات بالینی که مبـتنی بر ژنومی هستند در زمان غربال داروهای بهینه درمان سرطان، مشکلات مربوط به سینتیک پخش دارو یا شناسایی ترکیب داروی بهینه فرد بیمار را نشان ندهند. پاسخ دهنده‌های ساده دارو می‌توانند طراحی شوند و مورد تایید قـرار گـیرند تا تقـاضا جهت پخش داروهای پیشرفته، متوالی و یا ترکیبی بیمار را نشان دهند (۱۴).

در روشی دیگر، محیط‌های کوچک مواد می‌توانند برای گسترش سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSC) در آزمایش‌های بالینی پزشکی بهینه سازی شوند. MSC ها هنگامی که بر بافت پلی استایرن کشت می‌شوند، بیشتر استخوانی میشوند (۳۳) و فرصتی را برای استفاده از مواد دقیق قابل تنظیم در کنترل تکثیر MSC ، چند توانی و ویژگیهای تراوشی ایجاد می‌کنند، در حالی که ظرفیت بازسازی یک MSCs بیمار در محیط آزمایشگاهی را حفظ میکند. در حال حاضر، بررسی رفع محدودیت های فوری در آزمایشات بالینی با استفاده از عملیات‌های واحد منحصر بفرد، می‌تواند تایید سیستم‌های بیومتریال دقیق را که به طور همزمان از اپراتورهای واحد چند منظوره استفاده می‌کنند سرعت ببخشد.

مدیریت داده ها و تفسیر آنها

بکارگیری بیومتریال‌های دقیق در کلینیک با چالش های تفسیر، سازماندهی و مدیریت مجموعه داده‌های بزرگ مواجه خواهد شد. به اشتراک گذاری دقیق و مطمئن داده‌ها بین پزشکان و تولید کنندگان جهت ساخت دستگاه‌های مطلوب بیماران ضروری خواهد بود. مجموعه داده های خاص بیمار به شکل‌های مختلفی از نظارت بر زمان واقعی یک بیوآنالیت منفرد تا خصوصیات جامع ترکیب بیولوژیکی بیمار می پردازد. مجموعه داده‌ها از جمعیت های زیادی از بیماران مانند موسسه ملی بهداشت (NIH) که در برنامه تحقیقاتی "همه ما" سرمایه گذاری می‌کنند ، می‌تواند برای تعیین نیازهای خاص درمانی زیر مجموعه ای از بیماران با جمعیت‌شناسی ویژه و برخی وضعیت‌های بیماری مورد استفاده قرار گیرد. اگر چه تجزیه و تحلیل مجموعه داده‌ها از بیماران فردی ممکن است دستگاه‌های سفارشی را بطور بهینه تولید کند، رویکردی بالاتر از آن که مجموعه داده‌ها را از میلیون‌ها بیمار تجزیه و تحلیل کند، می‌تواند بینش کافی برای اطلاع رسانی در مورد طراحی مواد برای یک دستگاه فرد بیمار، ایجاد کند.

به همین ترتیب جامعه بیومتریال دقیق نیز باید در تفسیر مجموعه داده‌هایی با کارایی بالا برای طراحی مواد پیچیده با استفاده از عملیات واحد اذعان کند. مطالعه قبلی نشان داده است که غربالگیریهای ژنوم ممکن است همیشه به یک فنوتیپ بیمار وابسته نباشد، زیرا متغیرهای متعددی مانند ترانسکریپتوم، پروتئوم و متابولوم ممکن است بر فنوتیپ تاثیر بگذارد. رویکردهای نوین در "پزشکی سیستم" به دنبال درک شبکه‌های نظارتی وضعیت بیماری برای بیماران خاص هستند (۳۴) که ممکن است بینش بیشتری در زمینه‌ی توسعه بیومتریال موثر جهت دستکاری این مسیرها فراهم کند. تبدیل دستگاههای آینده برای یک فرد بیمار یا زیرمجموعه ای از بیماران به دستیابی به یک دید کلی از وضعیت بیمار با استفاده از روش آنالیز آسان شبکه نظارتی و هوش مصنوعی بستگی دارد و یادگیری نحوه استفاده از دستگاه های ایمپلنت شده ممکن است در شبکه نظارتی بیماری در یک فرد بیمار اثر گذار باشد.

نتیجه گیری

رویکرد عملیات واحد ما ، فراخواندن محققان و پزشکان در فضای پزشکی دقیق جهت ایجاد استراتژی‌های منطقی در بررسی متغیرهای بیمار با استفاده از دستگاه‌های بیومتریال پیشرفته می‌باشد. با یک واژه یکپارچه جهت طراحی بیومتریال دقیق ، محققان و پزشکان می توانند شروع به شناسایی اپراتورهای واحد دستگاه خاص با هدف تسریع نوآوری دستگاه در تمام مراحل - از مفهوم تولید انبوه کنند. همانطور که زمینه بیومتریال دقیق همچنان در حال تکامل است، اپراتورهای واحد اضافی به عنوان مثال، راکتورها برای قطع کلسترول در محل ممکن است به جعبه ابزار اضافه شوند. تغییر اساسی دستگاه‌هایی که با اپراتورهای واحد چندگانه طراحی شده‌اند می‌توانند تولید چه از مواد آماده مصرف موجود در بازار و مورد تایید FDA و چه از مواد سفارشی جدیدتر سفارشی نهایی را ارائه دهند، گرچه چندین مانع قانونی استفاده گسترده از دستگاه‌های سفارشی را برای بیماران محدود کرده است ، بیومتریالهای دقیق، می‌توانند محدودیت‌های بیشتر استفاده از استراتژی‌های پزشکی شخصی را در کلینیک داشته باشند. همچنین، منابع سرمایه گذاری در توسعه بیومتریالهای دقیق ممکن است در یک دوره از بقاء موادی که با بدن بیمار ادغام شده و خواص آنها را در چند مقیاس طولی و زمانی تغییر داده با نیاز به حفظ سلامتی به عنوان مثال سن بیمار مواجه شوند (۳۵). درمجموع، اجرای عملیات‌های واحد برای طراحی بیومتریال‌های دقیق همچنان الهام بخش برنامه‌های جدید، نشان دهنده موانع تبدیل و ارائه راه حل های ابتکاری در پزشکی دقیق خواهد بود.

منابع

1. I. S. Chan, G. S. Ginsburg, Personalized medicine: Progress and promise. Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.12, 217–244 (2011).
2. F. S. Collins, H. Varmus, A new initiative on precision medicine. N. Engl. J. Med.372, 793–795 (2015).
3. Precision Medicine Market Size By Technology (Big Data Analytics, Gene Sequencing, Drug Discovery, Bioinformatics, Companion Diagnostics), By Application (Oncology, CNS, Immunology, Respiratory), Industry Analysis Report, Regional Outlook (U.S., Canada, Germany, UK, France, Scandinavia, Italy, Japan, China, India, Singapore, Mexico, Brazil, South Africa, UAE, Qatar, Saudi Arabia), Application Potential, Price Trends, Competitive Market Share & Forecast, 2023–2016 (Global Market Insights, 2016), pp. 1–94 .
4. V. Gopalakrishnan, C. N. Spencer, L. Nezi, A. Reuben, M. C. Andrews, T. V. Karpinets, P. A. Prieto, D. Vicente, K. Hoffman, S. C . Wei, A. P. Cogdill, L. Zhao, C. W. Hudgens, D. S. Hutchinson, T. Manzo, M. Petaccia de Macedo,T. Cotechini, T. Kumar, W. S. Chen, S. M. Reddy, R. Szczepaniak Sloane, J. Galloway-Pena, H. Jiang, P. L. Chen, E. J. Shpall, K. Rezvani, A. M. Alousi, R. F. Chemaly, S. Shelburne, L. M. Vence, P. C. Okhuysen, V. B. Jensen, A. G. Swennes, F. McAllister, E. Marcelo Riquelme Sanchez, Y. Zhang, E. Le Chatelier, L. Zitvogel, N. Pons, J. L. Austin-Breneman, L. E. Haydu, E. M. Burton, J. M. Gardner, E. Sirmans, J. Hu, A. J. Lazar, T. Tsujikawa, A. Diab, H. Tawbi, I. C. Glitza, W. J. Hwu, S. P. Patel, S. E. Woodman, R. N. Amaria, M. A. Davies, J. E. Gershenwald, P. Hwu, J. E. Lee, J. Zhang, L. M. Coussens, Z. A. Cooper, P. A. Futreal, C. R. Daniel, N. J. Ajami, J. F. Petrosino, M. T. Tetzlaff, P. Sharma, J. P. Allison, R. R. Jenq, J. A. Wargo, Gut microbiome modulates response to anti–PD1-immunotherapy in melanoma patients. Science359, 97–103 (2018).
5. D. Hockemeyer, R. Jaenisch, Induced pluripotent stem cells meet genome editing. Cell Stem Cell18, 573–586(2016).
6. R. J. Morrison, S. J. Hollister, M. F. Niedner, M. G. Mahani, A. H. Park, D. K. Mehta, R. G. Ohye, G. E. Green, Mitigation of tracheobronchomalacia with 3D-printed personalized medical devices in pediatric patients. Sci. Transl. Med.7, 285 ra 264 (2015).
7. Y. Zhang, J. Yu, J. Wang, N. J. Hanne, Z. Cui, C. Qian, C. Wang, H. Xin, J. H. Cole, C. M. Gallippi, Y. Zhu, Z. Gu, Thrombin-responsive transcutaneous patch for auto-anticoagulant regulation. Adv. Mater.29, 1604043 (2017).
8. P.-C. Chen, X. Liu, J. L. Hedrick, Z. Xie, S. Wang, Q.-Y. Lin,M. C. Hersam, V. P. Dravid, C. A. Mirkin, Polyelemental nanoparticle libraries. Science 352, 1565–1569 (2016).
9. C. A. DeForest, K. S. Anseth, Cytocompatible click-based hydrogels with dynamically tunable properties through orthogonal photoconjugation and photocleavage reactions. Nat. Chem.3, 925–931 (2011).
10. Y. S. Zhang, J. Aleman, S. R. Shin, T. Kilic, D. Kim, S. A. Mousavi Shaegh, S. Massa, R. Riahi, S. Chae, N. Hu, H. Avci, W. Zhang, A. Silvestri, A. Sanati Nezhad, A. Manbohi, F. De Ferrari, A. Polini, G. Calzone, N. Shaikh, P. Alerasool, E. Budina, J. Kang, N. Bhise, J. Ribas,A. Pourmand, A. Skardal, T. Shupe, C. E. Bishop, M. R. Dokmeci, A. Atala, A. Khademhosseini, Multisensor-integrated organs-on-chips platform forautomated and continual in situ monitoring of organoid behaviors. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 114, E2293–E2302 (2017).
11. A. Zarrinpar, D.-K. Lee, A. Silva, N. Datta, T. Kee, C. Eriksen, K. Weigle, V. Agopian, F. Kaldas, D. Farmer, S. E. Wang, R. Busuttil, C.-M. Ho, D. Ho, Individualizing liver transplant immunosuppression using a phenotypic personalized medicine platform. Sci. Transl. Med.8, 333 ra 349 (2016).
12. S. M. Azarin, J. Yi, R. M. Gower, B. A. Aguado, M. E. Sullivan, A. G. Goodman, E. J. Jiang, S. S. Rao, Y. Ren, S. L. Tucker, V. Backman, J. S. Jeruss, L. D. Shea, In vivo capture and label-free detection of early metastatic cells. Nat. Commun. 6, 8094 (2015).
13. B. A. Aguado, G. G. Bushnell, S. S. Rao, J. S. Jeruss, L. D. Shea, Engineering the pre-metastatic niche. Nat. Biomed. Eng. 1,0077 (2017).
14. Y. Sun, S. Soh, Printing tablets with fully customizable release profiles for personalized medicine. Adv. Mater. 27, 7847–7853 (2015).
15. A. M. Bellinger, M. Jafari, T. M. Grant, S. Zhang, H. C. Slater, E. A. Wenger, S. Mo, Y.-A. L. Lee, H. Mazdiyasni, L. Kogan, R. Barman, C. Cleveland, L. Booth, T. Bensel, D. Minahan, H. M. Hurowitz, T. Tai, J. Daily, B. Nikolic, L. Wood, P. A. Eckhoff, R. Langer, G. Traverso, Oral, ultra-long-lasting drug delivery: Application toward malaria elimination goals. Sci. Transl. Med.8, 365ra 157 (2016).
16. S. B. Stephan, A. M. Taber, I. Jileaeva, E. P. Pegues, C. L. Sentman, M. T. Stephan, Biopolymer implants enhance the efficacy of adoptive T-cell therapy. Nat. Biotechnol. 33, 97–101 (2015).
17. K. Sadtler, K. Estrellas, B. W. Allen, M. T. Wolf, H. Fan, A. J. Tam, C. H. Patel, B. S. Luber, H. Wang, K. R. Wagner, J. D. Powell, F. Housseau, D. M. Pardoll, J. H. Elisseeff, Developing a pro-regenerative biomaterial scaffold microenvironment requires T helper 2 cells. Scienc 352, 366–370 (2016).
18. O. Jonas, H. M. Landry, J. E. Fuller, J. T. Santini Jr., J. Baselga, R. I. Tepper, M. J. Cima, R. Langer, An implantable microdevice to perform high-throughput in vivo drug sensitivity testing in tumors. Sci. Transl. Med.7, 284ra 57 (2015).
19. Z. Yaari, D. da Silva, A. Zinger, E. Goldman, A. Kajal, R. Tshuva, E. Barak, N. Dahan, D. Hershkovitz, M. Goldfeder, J. S. Roitman, A. Schroeder, Theranostic barcoded nanoparticles for personalized cancer medicine. Nat. Commun. 7, 13325 (2016).
20. S. K. Kang, R. K. Murphy, S. W. Hwang, S. M. Lee, D. V. Harburg, N. A. Krueger, J. Shin, P. Gamble, H. Cheng, S. Yu, Z. Liu , J. G. McCall, M. Stephen, H. Ying, J. Kim, G. Park, R. C. Webb, C. H. Lee, S. Chung, D. S. Wie, A. D. Gujar, B. Vemulapalli, A. H. Kim, K. M. Lee, J. Cheng, Y. Huang, S. H. Lee, P. V. Braun, W. Z. Ray, J. A. Rogers, Bioresorbable silicon electronic sensors for the brain. Nature 530, 71–76 (2016).
21. S. W. Cranford, J. de Boer, C. van Blitterswijk, M. J. Buehler, Materiomics: An -omics approach to biomaterials research. Adv. Mater. 25, 802–824 (2013).
22. D. Hachim, N. Wang, S. T. Lopresti, E. C. Stahl, Y. U. Umeda, R. D. Rege, S. T. Carey, D. Mani, B. N. Brown, Aguado et al., Sci. Transl. Med. 10, eaam17 (2018) 8645 January 2018 Effects of aging upon the host response to implants. J. Biomed. Mater. Res. A 105, 1281–1292 (2017).

23. N. Oliva, M. Carcole, M. Beckerman, S. Seliktar, A. Hayward, J. Stanley, N. M. Parry, E. R. Edelman, N. Artzi, Regulation of dendrimer/dextran material performance by altered tissue microenvironment in inflammation and neoplasia. Sci. Transl. Med. 7, 272ra211 (2015).
24. S. Lin, H. Yuk, T. Zhang, G. A. Parada, H. Koo, C. Yu, X. Zhao, Stretchable hydrogel electronics and devices. Adv. Mater. 28, 4497 – 4505 (2016).
25. G. S. A. Boersema, L. Utomo, Y. Bayon, N. Kops, E. van der Harst, J. F. Lange, Y. M. Bastiaansen-Jenniskens, Monocyte subsets in blood correlate with obesity related response of macrophages to biomaterials in vitro. Biomaterials 109, 32 – 39 (2016).
26. M. J. Hajipour, S. Laurent, A. Aghaie, F. Rezaee, M. Mahmoudi, Personalized protein coronas: a "key" factor at the nanobiointerface. Biomater. Sci. 2, 1210 – 1221 (2014).
27. V. Serpooshan, M. Mahmoudi, M. Zhao, K. Wei, S. Sivanesan, K. Motamedchaboki, A. V. Malkovskiy, A. B. Gladstone, J. E. Cohen, P. C. Yang, J. Rajadas, D. Bernstein, Y. J. Woo, P. Ruiz-Lozano, Protein corona influences cell-biomaterial interactions in nanostructured tissue engineering scaffolds. Adv. Funct. Mater. 25, 4379 – 4389 (2015).
28. J. Conde, N. Oliva, Y. Zhang, N. Artzi, Local triplecombination therapy results in tumour regression and prevents recurrence in a colon cancer model. Nat. Mater. 15, 1128 – 1138 (2016).
29. D. D. McKinnon, D. W. Domaille, J. N. Cha, K. S. Anseth, Biophysically defined and cytocompatible covalently adaptable networks as viscoelastic 3D cell culture systems. Adv. Mater. 26, 865 – 872 (2014).
30. C. B. Rodell, M. E. Lee, H. Wang, S. Takebayashi, T. Takayama, T. Kawamura, J. S. Arkles, N. N. Dusaj, S. M. Dorsey, W. R. T. Witschey, J. J. Pilla, J. H. Gorman III, J. F. Wenk, J. A. Burdick, R. C. Gorman, Injectable shear-thinning hydrogels for minimally invasive delivery to infarcted myocardium to limit left ventricular remodeling. Circ. Cardiovasc. Interv. 9, e 004058 (2016).
31. M. W. Tibbitt, R. Langer, Living biomaterials. Acc. Chem. Res. 50, 508 – 513 (2017).
32. K. M. Mabry, M. E. Schroeder, S. Z. Payne, K. S. Anseth, Three-dimensional high-throughput cell encapsulation platform to study changes in cell-matrix interactions. ACS Appl. Mater. Interfaces 8, 21914 – 21922 (2016).
33. C. Yang, M. W. Tibbitt, L. Basta, K. S. Anseth, Mechanical memory and dosing influence stem cell fate. Nat. Mater. 13, 645 – 652 (2014).
34. A.-L. Barabási, N. Gulbahce, J. Loscalzo, Network medicine: A network-based approach to human disease. Nat. Rev. Genet. 12, 56 – 68 (2011).
35. E. N. Feins, Y. Lee, E. D. O'Cearbhaill, N. V. Vasilyev, S. Shimada, I. Friehs, D. Perrin, P. E. Hammer, H. Yamauchi, G. Marx, A. Gosline, V. Arabagi, J. M. Karp, P. J. del Nido, A growth-accommodating implant for paediatric applications. Nat. Biomed. Eng. 1, 818 – 825 (2017).

استفاده از ارگانوئیدها در کشف دارو و پزشکی شخصی

محمدتقی اصغرزاده قادی

مترجم : محمد تقی اصغرزاده قادی
کارشناسی ارشد ژنتیک، گروه ژنتیک، دانشگاه اراک، اراک ، ایران
مرکز تحقیقات پزشکی شخصی شرکت دانش بنیان گروه توسعه فناوری پزشکی آمیتیس ژن

چکیده
اندام های زیادی در حالت پویا یا دینامیک قرار دارند و دائما در نتیجه رشد و تمایز سلولی پایدار تجدید می شوند. سلول های بنیادی در طول این رویدادهای پویا برای حفظ و نگهداری مداوم بافت در اندام ها مورد نیاز هستند. در حالت پایداری از تولید و از بین رفتگی سلول ها در این بافت ها، سلول های جدید دائما با تمایزیافتگی از سلول های بنیادی تشکیل می شوند. امروزه، ارگانوئیدهای مشتق شده از سلول های بنیادی بالغ یا سلول های بنیادی چندقابلیتی (پرتوان) را می توان رشد داد تا شبیه اندام های مختلف شوند. چون ارگانوئیدها مشابه اندام های اصلی خود هستند از آنها می توان در تحقیقات پزشکی و توسعه درمان های جدید به طور امیدبخشی استفاده کرد. علاوه بر این، آنها قبلا در کلینیک ها استفاده شده اند و باعث موثر واقع شدن پزشکی شخصی برای بیماری های التهابی روده می شوند. من در این مطالعه مروری سعی کرده ام اطلاعات بروزی درباره فناوریهای ارگانوئید جاری فراهم کنم و کاربرد ارگانوئیدها را در پژوهش های پایه، مدلسازی بیماری، توسعه دارو، درمان شخصی و پزشکی ترمیمی به صورت خلاصه بیان کنم.

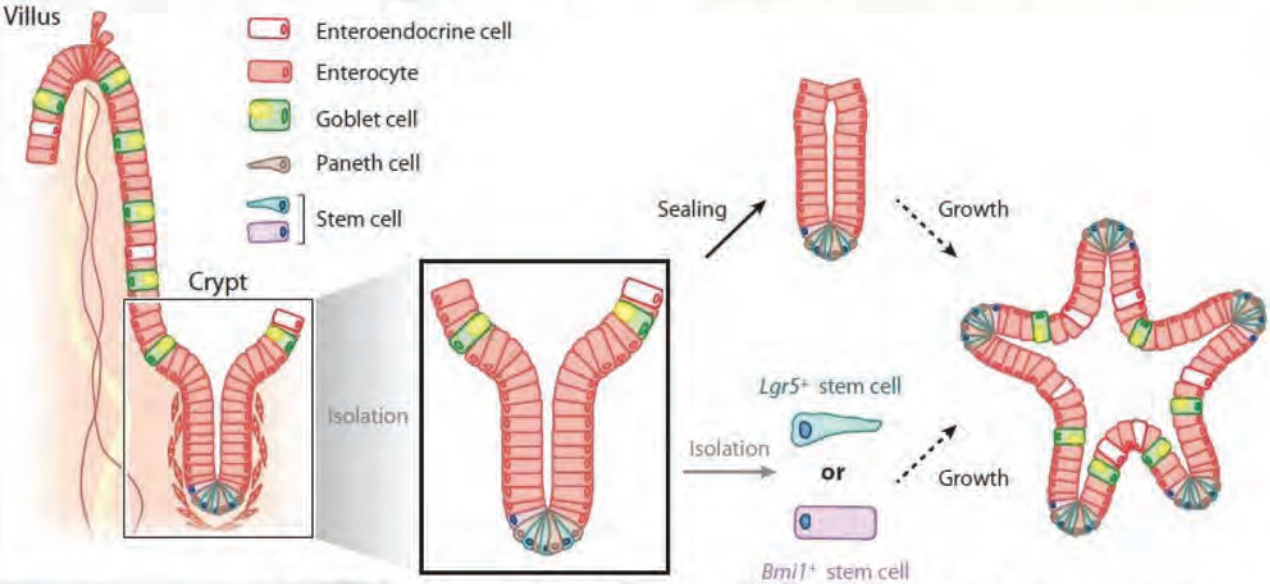
کلمات کلیدی:
ارگانوئید، سلول های بنیادین، Lgr۵، Wnt، استیل کولین، غربالگری دارویی، پزشکی شخصی

مقدمه

از ویژگی های مهم سلول های بنیادی دارا بودن پتاسیل بالای تکثیر و نیز قابلیت افزایش دادن میزان تمایز سلولی در مراحل اولیه رشد پستانداران است. مجموعه سلول های بنیادی جنینی بافت هایی را تشکیل می دهند که دارای شباهت ساختاری به سلول های بافت اصلی هستند (۱). سلول های جنینی در حین پیشروی تمایزیافتگی و کاهش سیگنال های ارتقادهنده رشد، به تدریج خواص خود را از دست می دهند. چنین مشاهداتی سبب شد تا محققان اولیه پیشنهاد بدهند که سلول های انفرادی می توانند برای تشکیل بافت های خودسازماندهی شده عمل کنند و این مفهوم کلاسیک با مشاهدات جدید تقویت می شود. برای مثال،کورتکس های مغز با ساختارهای لامینای معمولی از مجموعه سلول های بنیادی جنینی در شرایط کاملا آزمایشگاهی تشکیل می شوند (۲). این موضوع نشان می دهد که آنها به صورت مستقل و خودمختار بدون پشت سر گذاشتن مراحل نرمال تکامل به ساختارهای مغزی تبدیل می شوند، اما سیگنال های خارجی یا اطلاعات، یقینا برای الگوسازی کامل بافت ها و اندام ها مورد نیاز است. آنها در حالت پایداری از تولید و از بین رفتگی یعنی به طور متوسط یک سلول بنیادی جایگزین و یک سلول بافتی در هر تقسیم بندی بدون محدودیت آشکار تولید می کنند.
ارگانوئیدها ساختارهای پرورش یافته سه بعدی مشتق شده از سلول های بنیادین هستند که به طور مصنوعی تولید می شوند.

طبق تعریف، ارگانوئیدها دارای انواع مختلف سلولی هستند که از سلول های بنیادین یا پروژنیتورهای (نیاخته های) اندام ها تشکیل می شوند و با دسته بندی سلولی و تعهد خطی محدود از نظر مکانی به صورت خودسازمان یافته در می آیند مشابه فرایندی که در محیط زنده است (۳). برای مثال، یک ارگانوئید پروتوتایپی مانند ارگانوئید روده بزرگ موش، به صورت یک اپیتلیوم تک لایه ای که به حوزه های مختلف سازماندهی می شود رشد می کند به طوری که ساختار ان مشابه کریپت ویلوس روده بزرگ در شرایط آزمایشگاهی می شود و شامل انواع مختلف سلول های روده بزرگ (یعنی انتروسیت ها، سلول های جامی، سلول های پانت، سلول های انتروآندوکرین، سلول های توده ای و سلول های بنیادین)است و سلول هایی است که لومن کیستیک را احاطه کرده اند (۷-۴) (شکل ۱).

اخیرا پیشرفت زیادی در درک ارگـانوئیدها و یا اسفـروئیدها با استفاده از کشت های سلولی مانند سلـول های جنینی، سلول های بنیادین پرتوانِ القا شده، سلول های بنیادین بالغ، وسلول هـای کشت داده شده اولـیه که از بافـت های انسـانـی مشتق شده اند انجام شده است (۸). ارگانوئیدهای آزمایشگاهی دارای مزایای متعددی نسبت به مدل های حیوانی سنتی و سـیستم های کشت سلولی در تحقیقات فیزیولوژیکی انسانی و مدلسازی بیماری هستند. اولا، یک ارگانوئید در محیط کشت سـه بعدی می تواند در همه جهات توسعه و گسترش یابد بنابراین، تکامل انـدام و ویژگی های مورفـولوژیکی را می توان در شرایـط بدن موجود زنده شبیه سازی کرد (۳ و ۹). ثانیا، یک ارگانوئید مشتق شـده از یـک انـدام انسانی می تواند به طور پایدار ویژگی های انسانی خالص خود را حتی پس از چندین بار تولید، بدون هیچ تغییر فیزیولوژیکی یا تغییر ژنتیکی قابل ملاحظه ای حفظ کند (۱۰ و ۱۱). ثالثا، مـدل های ارگـانوئید گوارشی را می توان به سادگی با ایزوله کردن حفره های اپیتلیال دستگاه گوارش موش یا بیوپسی گوارشی انسان ایجاد کـرد و حـفره ها می توانند به صورت ساختارهای حفره ای - برامدگی در ده روز رشد کنند. علاوه بر این، یـک سلـول بنیـادی روده ای منفرد مانند سلول بنیادی Lgr5+ یا Bmil+ می تواند یادآور ارگانوئید خودسازمان یافته ای از روده نرمال در زمان عدم وجود یک جایگاه مناسب سلولی ساب اپیتلیال باشد (۴، ۱۴ - ۱۲) (شکل ۱). چهارم آن که، سیستم CRISPR/Cas۹ - تـکرارهای پالیندرومیک با فاصله های کوتاه منظم[1] به محققان امکان داده است تا ژنوم انسانی را در محیـط آزمایشگـاهی تصحیح کرده یا تغییر دهند (۱۵)، و اثرات خـارج از هـدف نیز در طـول تصحیح ژن های ارگانوئید چندان مهم نیستند (۱۸-۱۶). اکـنون که تحلـیل تـک سلولی (۱۹)، اپتوژنتیک (۲۰) و روش های تصـویربرداری چهـاربعدی (۲۱) در دسترس هستند، پیشـرفـت سریع تر پـژوهش هـای ارگانوئیدی با اقداماتی که همراه فناوری های نوآورانـه هستند امکان پذیر شده است. این درست آغاز یک فنـاوری اسـت که احتمـالا دارای تاثیر زیادی روی پژوهش های بیولوژیکی انسان است. برای مثال، ارگانوئیدهای سه بعدی، دارای پتانسیل زیادی جهت استفاده در غـربالگری دارویی و پزشکی شخصی هستند (۲۹-۲۲).



شکل ۱ - اپیتلیوم روده کوچک از واحدهای حفره ای-برامدگی تشکیل شده که در حالت پیوسته ای از جـاگردی هموستاتیک سلولی است. مثال زیر که در اینجا ارائه شده است یک ارگانوئید روده کوچک است که از سلول های بنیادی موش بالغ گرفته شده است. در واحد حفره ای- برامدگی ، بیشترین سلول های اپیتلیالی متمایز سلول های انتروآندوکرینی، انتروسیت هـا ، سلول های جامی و سلول های پنت هستند. حفـره های منفرد رویداد های شکـافت حفره ای متعدد را حـین تولید همزمانِ دومین هـای اپیتلیال برجسته مـانند پشت سر می گذارند که شامل چهار نوع سلول متمایز است . علاوه بر این، سلول های بنیادی Lgr+ و سلول های بنیادی Bmil+ نیز تشکـیل این ارگـانوئیدهای حـفره ای - برامدگی مانند را آغاز می کنند که نماد اپیتلیوم محیط زنده را حفظ می کنند.

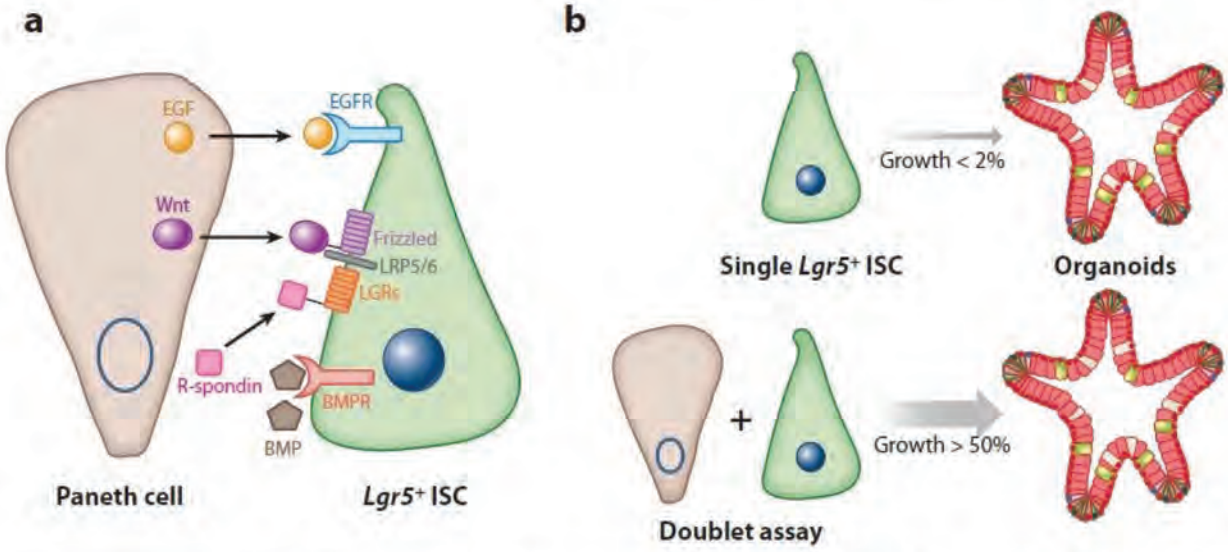
محققان پیشرفت قابل ملاحظه ای در زمینه بیولوژی ارگانوئید در طول یک دهه گذشته داشته اند و سیستم های ارگانوئید در سـایـر پژوهـش هـا به طور دقیق مورد بازبینی قرار گرفته اند (۳۴،۳-۳۰). در اینجا، من یک ارزیابی انتقادی از مزایای ارگانوئیدها به عنوان سیستم های مدل برای تحقیقات بیشتر درباره سیستم کولینرژیک غیرعصبی در پستانداران ارائه می دهم (۳۵). همچنین بر کاربرد احتمالی ارگانوئیدها در غربالگری دارویی کلینیکی و کاشت سلولی های بنیادین و اهمیت آنها در کشف دارو و پزشکی شخصی تاکید می کنم (۳۸-۳۶).

۱. regularly interspaced short palindromic repeats/CRISPR-associated protein9- (CRISPR/Cas9) system

ارگانوئیدهای روده ای برای تحقیق درباره مکانیسم های هومئوستازی

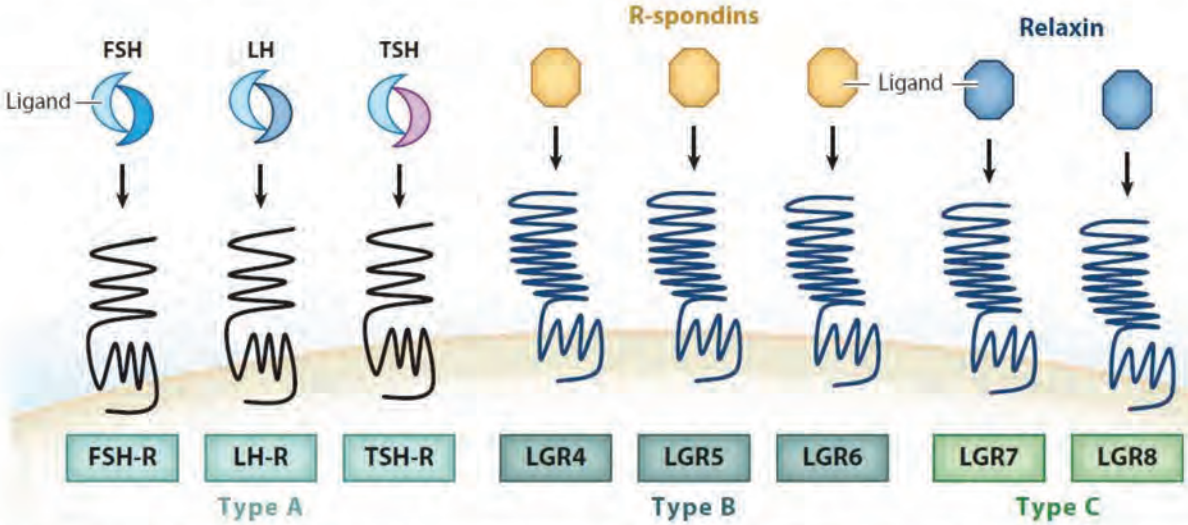
جمعیت سلول های بنیادی در جایگاه های مناسبی قرار دارند که محل های اناتومی خاصی هستند که تنظیم کننده نحوه مشارکت سلول های بنیادی در تولید بافت، حفظ و نگهداری و ترمیم آن هستند. جایگاه های مناسب تنظیم کننده سلول های بنیادی در حالت پایدار هستند. مفهوم جایگاه مناسب به عنوان محیط کوچک خاصی که سلول های بنیادی در آن قرار دارند ابتدا توسط اسکوفیلد(۳۹) در اشاره به هماتولوژی پستانداران پیشنهاد شده است. شواهد تجربی توسط مدل های بی مهرگان ارائه شده است مثلا در وسط روده Drosophila melanogaster. جمعیت های میان روده ای پشتی سلول ها در دروزوفیلا ظرفیت تولید سلول های دختر حداقل از دو نوع از جمله انتروسیت ها و انتروآندوکرین ها را دارند (۴۰ و۴۱) . این سلول ها به نظر می رسد که بتوانند خودشان مجددا تجدید شوند و ظرفیت طولانی مدتی برای تولید نسل های بالغ تر به شیوه کلونال را دارا باشند. سلول های بنیادی در غشای پایه میان روده قرار دارند که آنها را از سلول های عضله ای اطراف جدا می کند. غشای پایه، خود ممکن است در محیط کوچ خاصی شرکت کند که احتمالا فرصت مناسبی برای تغییر محل سلول های بنیادی در امتداد زنجیره روده ای است. داده ها نشان می دهند که سلول های هترولوگ باید حتما داخل جایگاه و توازن باشند و این که برخی سلول های بنیادی ممکن است در جایگاهی باشند که از ماتریس برون سلولی و سایر اجزای غیرسلولی تشکیل شده، که ممکن است تنظیم کننده نقش آنها باشند.

چنگ و لبلوند (۴۲) اولین کسانی بودند که به توصیف سلول های ستونی پایه حفره ای در انتهای حفره که با سلول های پانت تعامل دارند پرداختند . مطالعات ردیابی خطی ژنتیکی، سلول های ستونی پایه حفره ای را مشخص کرده اند که با بیان Wnt target gene Lgr5 مشخص می شوند (۴۳). سلول های مشخص شده $Lgr5^+$ به اندازه عمر موش دوام دارند در حالی که نسل آنها شامل همه خطوط سلولی متمایز اپیتلیوم است. پس، سلول های $Lgr5^+$ نشان دهنده چرخه و سلول ای بنیادی پرتوان با عمر طولانی هستند. در مقابل، Bmi1 مشخص کننده ISC های غیرفعالی است که به سیگنالینگ Wnt حساس نیستند و نقش کمرنگی در تولید مجدد هومئوستازی دارند و نسبت به آسیب تشعشع با دوز بالا مقاوم هستند (۱۴). به طور جمعی، ISC ها از دو جمعیت متمایز به لحاظ نقشی تشکیل شده اند که به صورت فردی، تسهیل کننده تولید مجدد هومئوستازی و تحریک شده توسط آسیب است. Lgr5 نیز مشخص کننده خطوط پاسخ دهنده به Wnt در بافت های مختلف است. نام گذاری ژنتیکی سلول های بیان کننده Lgr5 مشارکت آنها در تجدید بافت در اندام های متعدد را نشان داده است و بنابراین، به نظر می رسد که این سلول ها به عنوان سلول های بنیادین در بافت های خاص عمل می کنند (۴۴).



شکل ۲ - تعامل بیولوژیکی میان یک Lgr5+ ISC و یک سلول پانت. (a) EGF و Wnt از سلول پانت ترشح می شوند و برای بنیادی بودن سلول بنیادی Lgr5+ لازم هستند. در مقابل، BMP به صورت منفی تنظیم کننده بنیادی بودن است. برای فعال سازی کامل Wnt، سیگنالینگ R-spondin–LGR مورد نیاز است. منبع R-spondin هنوز نامشخص است. (b) کمتر از ۲ درصد از $Lgr5^+$ ISCs منفرد تشکیل ارگانوئیدها را می دهند در حالی که بیشتر از ۵۰ درصد از یک ترکیب $Lgr5^+$ ISCs و سلول های پانت، تشکیل ارگانوئید را می دهند. نیز $Lgr5^+$ ISCs بر سر سیگنال های جایگاه ضروری که توسط سلول های دختر ویژه (سلول های پانت) ارائه می شود رقابت می کنند. مخفف ها: BMP، پروتئین مورفوژنتیک استخوانی؛ گیرنده BMPR، BMP؛ EGF، عامل رشد اپیدرمی؛ گیرنده EGFR، EGF؛ ISC، سلول بنیادی روده ای؛ LGR، پروتئین گیرنده مزدوج - پروتئین حاوی G - تکرارهای غنی شده با لکوسین

در سال ۲۰۰۹، اولین سیستم کشت و پرورش ارگانوئیدهای اپیتلیال روده ای (مینی گات اپیتلیال) با ISCs+Lgr5 موش آماده شد (۴). کریپت های ایزوله شده حاوی ISCs+Lgr5 نیاز به ماتریژل، عامل رشد اپیدرمی (EGF)، ناگین (مهارکننده پروتئین مورفوژنتیک استخوانی یا BMP) و R-spondin 1 در محیط بدون سرم دارد. سه عامل بالا نشان دهنده ی حداقل عوامل حفظ و نگهداری سلول های بنیادی ضروری و ضروری، به عنوان یک عامل ترکیبی برای رشد هستند (تصویر ۲a).
بعدها، ارگانوئیدهای اپیتلیال از حفره های روده ای انسانی شکل گرفتند و در حضورEGF، ناگین، R spondin 1، Wnt3a، بازدارنده های مولکولی کوچک (یعنی بازدارنده Alk و بازدارنده p38) و نیکوتینامید (۴۵) رشد یافتند. البته، این رویکرد همچنین امکان محرومیت ارگانوئیدها روده ای از سلول های iPS انسانی را فراهم می کند (۴۶). همچنین ، ISCs و سلول های پانت در محدوده حفره ها وجود دارند و سایر سلول ها به سمت لومن روده ای تشکیل برامدگی را می دهند (شکل ۱). پرورش ISC های منفرد، غیرموثر است و کمتر از ۲درصد کارایی پلیتینگ (روکش کاری) دارد در حالی که تا نیمی از جفت های سلولی پانت -ISC در محیط آزمایشگاهی تشکیل ارگانوئید را می دهند (شکل ۲b) (۴۷). این آزمایش جفت ها نشان داده است که سلول های پانت، برحالت متابولیکی تا فعالیت منظم سلول بنیادی نظارت دارند (شکل ۲b) (۴۸). پروتئین LGR5 به خانواده حاوی گیرنده پروتئین همراه G (LGR)تعلق دارد که حاوی تکرارهای غنی شده با لوسین است. پروتئین های LGR ساختارهای غشایی با حوزه های برون سلولی بزرگ تشکیل می دهند که حاوی تکرارهای غنی شده از لوسین بوده و در پیوند لیگاندی نقش میانجی دارند. پروتئین های خانواده LGR را می توان به سه گروه اصلی تقسیم کرد: نوع A، B وC (۴۹ و ۵۰). نوع A شامل گیرنده های هورمونی تحریک کننده فولیکولی، گیرنده های هورمونی لوستینیزه کردن(LH)، و گیرنده های هورمونی تحریک کننده تیروئید (شکل ۳) است. نوع C شامل گیرنده های هورمونی ریلاکسین، LGR7 وLGR8 است (شکل ۳) (۵۱ و ۵۲).



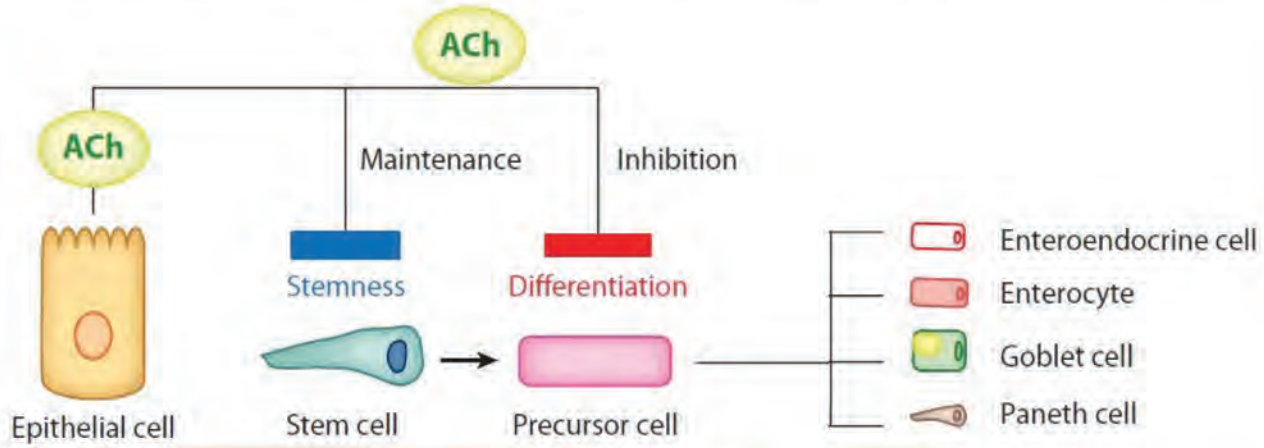
شکل ۳ - طرح شماتیک پروتئین های LGR و لیگاندهای آنها. پروتئین های LGR زیرمجموعه متمایزی از دسته تکاملی A GPCRs است که از یک GPCR مشابه رودوسپین و یک حوزه برون سلولی بزرگ با LRRs نگهداری می کند (۵۱). LH-R، FSH-R و TSH-R به زیرخانواده گیرنده نوع A تعلق دارند. زیرخانواده گیرنده نوع B شامل گیرنده های R-spondin از جمله LGR4، LGR5 و LGR6 است. زیرخانواده گیرنده نوع C شامل گیرنده های هورمونی ریلاکسین یعنی LGR7 و LGR8 است. مخفف ها: FSH-R، گیرنده هورمونی تحریک کننده فولیکولی؛ GPCR، گیرنده مزدوج پروتئین G؛ LH-R، گیرنده هورمونی لوستینیزه کردن؛ LRR، تکرار غنی شده از لوسین؛ TSH-R، گیرنده هورمونی تحریک کننده تیروئید.

نوع B شامل LGR4 ، LGR5 و LGR6 است (شکل ۳) (۵۱، ۵۳ و ۵۴). اینها به عنوان گیرنده های جفت نشده به مدت بیش از یک دهه در نظر گرفته شدند اما در سال ۲۰۱۲، (4-RSpo1) Wnt agonists R-spondins ترشح شده، به عنوان لیگاند برون ریز این گیرنده ها شناخته شد که نشان دهنده نقش مهم پروتئین های LGR در هومئوستازی سلول بنیادی در دستگاه گوارشی بوده است (۶۰-۵۵). رویکردهای از بین برنده ژن نشان داده اند که LGR ۴-۶ نقش های مختلفی در طول تکامل جنینی و هومئوستازی بافت بالغ ایفا می کنند (۶۱). کشف مارکرهای سلول بنیادی LGR و لیگاندهای R-spondin تاثیر مفید مهمی روی درک ما درباره بیولوژی سلول بنیادی در بافت های به سرعت تجدیدشونده داشته است (۶۲).

ارگانوئیدها برای جستجو در مورد سیستم کلینرژیک غیرعصبی

یکی از مسیرهای اصلی انتقال تحریکی در سیستم عصبی عضلانی (ENS) با انتقال کولینرژیک، با فرستنده استیل کولین (ACh) تولید کننده پتانسیل تحریک پذیر در سلول های افکتور پست سیناپتیک تعدیل می شود. علاوه بر عناصر سنتزکننده ACh و متابولیزه کننده Ach در ENS، حضور مکانیکی Ach غیرعصبی نیز در سلول های اپیتلیال روده کوچک و روده بزرگ موش و انسان گزارش شده است (۶۳). اطلاعات کمی درباره Ach غیر عصبی وجود دارد از جمله این که چگونه Ach می تواند عملکرد فیزیولوژیکی در روده را کنترل کند ؛ با این حال، شواهد نشان می دهد که ACh برای کنترل جابجایی یون های اپیتلیوم روده بسیار مهم است، که به شدت بر حرکات آب و هیدراتاسیون تاثیر می گذارد (۶۴). اخیرا نشان داده شده است که انتشار غیرعصبی ACh از کلونوسیتها همراه با تحریک پروپیونات نقش کلیدی در ترشح کلرید دارد (۶۵).

در حال حاضر ، جداسازی دو گروه از سلول های تولید کننده ACh، یعنی ACh عصبی در ENS و ACh غیرعصبی در اپیتلیوم روده ای و شناسایی نقشِ ACh غیرعصبی، کار دشواری است. اخیرا، ما از ارگانوئیدهای حفره ای-برامدگی استفاده کردیم و به روشنی نشان دادیم که ACh در سلول های غیرعصبی در اپیتلیوم روده ای سنتز می شود و هم در تکثیر و هم در تمایز سلول های بنیادی Lgr۵+ در روده کوچک از طریق گیرنده های Ach موسکارینی (mAChRs) نقش دارد (۳۵). بنابراین، ارگانوئیدهای حفره ای-برامدگی نشان دهنده سیستم آزمایشی (عیارسنجی) برای مطالعه نقشِ ACh غیرعصبی در تکثیر و تمایز سلولی هستند.



شکل ۴ طرح شماتیک نقش های غیرعصبی ACh. در واقع، ACh برون ریز که از اپیتلیوم روده ای آزاد شده است هومئوستازیِ رشد سلولِ اپیتلیال روده ای و تمایز را با گیرنده های ACh موسکارینی (mAChRs) در موش ها حفظ می کند (۳۵). مخفف ها: ACh، استیل کولین

همه اجزای سیستم کولینرژیک (یعنی کولین استیل ترانسفراز ،ACh،گیرنده های ACh نیکوتینی (nAChRs)، ترنسپوتر کولین، و استیل کولینستراز) در سلول های غیرعصبی پستانداران از جمله در انسان ها نشان داده شده است (۷۰-۶۶). برای مثال، ACh غیرعصبی از پوست انسان آزاد می شود و به nAChRs و mAChRs در منبع خود و سلول های همسایه اش می چسبد تا حلقه های تنظیم کننده اتوکرینی و پاراکرینی را تعدیل کند (۷۰). در قلب، کاردیومیوسیت ها، سیستم کولینرژیک غیرعصبی را تشکیل می دهند (۷۱) که برای نگهداری ساختار اتصال شکست (۷۲)، تنظیم منفی متابولیسم سلولی (۷۱، ۷۲) و افزایش جذب گلوکز به سلول ها (۷۳) ضروری است. عملکرد لنفوسیت ها نیز توسط یک سیستم کولینرژیک مستقل تنظیم می شود. لنفوسیت های T بیان کننده nAChRs و mAChR ها هستند که در تنظیم تکثیر آنها، تمایز و انتشار سایتوکاین نقش دارند (۷۴). همراه با افزایش تعدیل شده M3 یا mAChR M5 در [+Ca2] و تنظیم افزایشی یا مثبت بیان ACh، c-fos که توسط لنفوسیت های T تولید و آزاد می شود، به عنوان یک عامل اتوکرینی یا پاراکرینی عمل می کند که عملکرد سیستم ایمنی را تنظیم می کند (۷۵) . به طور خلاصه، شواهد زیادی نشان می دهد که همه عناصر سیستم کولینرژیک به طور کارکردی مستقل از تحریک عصبی کولینرژیک بیان می شود و عملکرد سلول های فنوتیپی را اصلاح یا حتی کنترل می کند.

سلول های ES و iPS همچنین ACh را تولید می کنند که فعالیت های سلولی را برای واکنش به محرک های داخلی یا خارجی از طریق الگوهای nAChRs و mAChRs بیان شده به صورت مختلف تعدیل می کنند. سلول های ES بیانگر تجهیزات مولکولی کامل سیستم کولینرژیک (۷۶) هستند و به نظر می رسد که ACh درون سلولی اثر خود را روی سلول های بنیادی با اتصال به گیرنده های ACH و تنظیم مرگ سلولی و تکثیر اعمال می کند (۷۷). چون استفاده بالینی از سلول های iPS دارای پتانسیل غلبه بر موانع موجود در درمان مبتنی بر سلول های بنیادی هستند، درک مکانیزم های مولکولی که تنظیم کننده تکثیر سلول های IPS است اهمیت زیادی دارد. ایشیزوکا و همکاران (۷۸) نشان دادند که تحریک a4 و a7 nAChRs منجر به افزایش قابل توجهی

در میزان تکثیر سلولی iPS موش از طریق فعال شدن مسیر سیگنالینگ پروتئین کیناز II وابسته به Ca^{2+}/ calmodulin می شود. پس، بسیار مهم است که یک نوع روش شناسی ایجاد شود که سبب شود سلول های iPS به طور گسترده ای منتشر شوند بدون اینکه تاثیر زیادی بر پرتوانی آنها داشته باشد.

طی تکامل انسانی، سه لایه جنینی تعریف می شود: اندودرم، مزودرم و اکتودرم. این واقعیت که ارگانوئیدها در حال حاضر از ارگان های مشتق شده از هر سه لایه جنینی تشکیل شده است نشان دهنده قدرت این فن آوری است و نشان می دهد که اکثریت اندام ها پذیرای چنین مدل سازی هستند (۷۹). روده (۴۵)، معده (۸۰-۸۲)، پانکراس (۸۳-۸۵)، کبد (۸۶)، پروستات (۸۷، ۸۸)، مری (۴۵، ۸۹)، کیسه صفرا (۹۰، ۹۱) و جوانه های چشایی ۹۲) همه از سلول های بنیادی بالغ به عنوان ارگانوئیدهای آندودرمی ایجاد شده اند. در تحقیقات موازی چند محیط کشت ارگانوئیدی اندودرمی از سلول های ES/iPS ایجاد شده اند. در حال حاضر، سلول های ES/iPS انسانی را می توان در ارگانوئیدهایی رشد داد که شبیه روده کوچک (۹۳)، ریه (۹۴-۹۶)، کبد (۹۷)، تیروئید (۹۸، ۹۹)، معده (۱۰۰،۱۰۱)، پانکراس (۱۰۲) و مجرای صفراوی (۱۰۳) هستند.

مزودرم انواع مختلفی از بافت ها از جمله کلیه ها و لوله های فالوپی را تشکیل می دهد. کلیه یک عضو بسیار پیچیده مزودرمی است که از دو بافت پروژسترون تشکیل شده است که آرایش سه بعدی آن برای عملکرد آن بسیار مهم است. جوانه حالبی و مزانشیم متانفریک به طور جداگانه از سلول های ES/iPS تولید می شوند (۱۰۴، ۱۰۵). با این حال، تولید دو جمعیت پیشگام با هم بسیار چالش برانگیز بود. تاکاساتو و همکاران (۱۰۶،۱۰۷) پروتکلی برای تولید دو بافت پیشگام ارائه کردند. درمان سلول ها با Activin A، BMP۴ و فاکتور رشد فیبروبلاست ۹، رشد خود به خودی را هم در جوانه حالبی و هم مزونشیم متانفریک ایجاد کردند. اخیرا، تاگوچی و نیشینکاموراً (۱۰۸) مجموعه ای از ارگانوئیدهای کلیه را تولید کردند که مورفولوژی شاخه ای جنین را تکرار می کند. به دنبال پروتکلی که مطابق با محیط کشت های سلول بنیادی بالغ بوده است، محققان می توانستند ارگانوئیدهای لوله های فالوپی را از بافت بالغ رشد دهند (۱۰۹). اکتودرم تشکیل دهنده همه بافت های عصبی و چندین غده از جمله غده های پستانی و بزاقی است. ساسایی و همکارانش به طور موفقیت آمیزی ارگانوئیدهایی را تولید کردند که شبیه فنجان نوری (۱۱۰،۱۱۱)، مخچه (۱۱۲)، هیپوکامپ (۱۱۳) و آدنوهیپوفیز (۱۱۴) هستند که از مشتقات تشکیل شده توسط سلول های ES استخراج شده است (۲). ارگانوئیدهای غده پستانی و بزاقی از سلول های بنیادی بالغ ایجاد شدند و سیگنالینگ Wnt برای حفظ گسترش طولانی مدتِ این ارگانوئیدها در محیط کشت مهم است. پس، به نظر می رسد که سیگنالینگ Wntبرای ایجاد و حفظ سیستم های ارگانوئید از سلول های بنیادی بالغ ضروری است که در اولین سیستم پرورش برای ارگانوئیدهای اپیتلیال روده ای (مینی گات) نشان داده شد.

ارگانوئیدهای آزمایشگاهی که دارای ظرفیت رشد سریع و تمایز پایدار هستند و برای تغییراتِ غیرجهشی و ژنتیک مناسب هستند و می توانند موضوع خوبی برای تحقیقات زیستی پزشکی پایه باشند. حضور سیستم کولینرژیک غیرعصبی در اکثر سلول های انسانی از جمله سلول های اپیتلیال در مسیرهای هوایی، روده، پوست، اوروتلیوم (ادراری تناسلی)، واژن، جفت، و قرنیه، و نیز در سلول های گرانولی، سلول های اندوتلیال، سلول های ایمنی و چربی زیر جلدی دیده شده است (۱۱۵). به طور مشخص، سلول های ES/iPS همچنین دارای اجزای سیستم کولینرژیک غیرعصبی هستند. با اینکه ایجاد محیط های ارگانوئید مبتنی بر دانش حاصل از مطالعات تکاملی است، اما این ابزار عالی اکنون محققین را قادر به انجام مطالعات آزمایشگاهی ساخته است، از جمله بررسی عملکرد سیستم کولینرژیک غیرعصبی و نشانه های دقیق که حاکم بر اندام زائی، ویژگی های خطی، و هومئوستازی بافتی در حوزه هایی است که با استفاده از تکنیک های فعلی در شرایط محیط زنده غیرقابل دسترس است. مهمتر از همه، تکنولوژی ارگانوئید را می توان در موارد بسیار بیشتری استفاده کرد و ممکن است نیاز ضروری برای مدل های جدید در تحقیقات پزشکی و مطالعات ترجمه ای را رفع کند.

کشف دارو

درمان های تازه ارائه شده برای بیماری های انسانی معمولا محدودیت هایی از قبیل تفاوت های فردی در میان بیماران، مشکلات پیش بینی نتایج و تست دارویی زمانبر (۱۱۹-۱۱۶) دارند. انتظار می رود که کشت های ارگانوئید مبتنی بر بیماری خاص و حتی بر روی یک فرد خاص به ابزار قدرتمندی برای درمان دقیق تبدیل شوند (۱۱۶، ۱۲۰، ۱۲۱). سرطان های اولیه، بیماری های عفونی و بیماری های تکاملی را می توان با نمونه های بیوپسی ex vivo از بیماران تکرار شود، همانطور که در مورد بانک های زیستی ارگانوئیدهای سلول های سرطانی روده (۱۲۲، ۱۲۳) و ارگانوئیدهای روده بیماران مبتلا به فیبروز کیستیک مشاهده می شود (۱۲۴). این نوع از نمونه های بالینی زنده ممکن است برای آزمایش دارو، ویرایش ژن، یا تحقیق و پیش بینی مفید باشد. یک مطالعه اثبات اصل انجام شده نشان می دهد که با استفاده از بانک زیستی سرطان روده که در آن ۸۳ دارو که در حال حاضر در کلینیک و یا در آزمایشات بالینی به کار می رود در درمان سرطان غربالگری استفاده می شود(۷۹). غربالگری، مجموعه های دارو-ژن شناخته شده را تایید کرده و نشان داده است که بانک های زیستی ارگانوئید پذیرای غربالگری با توان بالا است (۷۹). به همین نحو، غربالگری واکنش های شناخته شده دارو به دو داروی CF نسبتا جدید توانایی شناسایی بیمارانی با جهش های تنظیم کننده رسانش غشایی غیرمعمولی(غشا غلیظ CF) را نشان داده است که از درمان خاصی بهره می برند (۷۹ و ۱۲۴).

غربال گری های آتی ممکن است با استفاده از دیگر بانک های زیستی نه تنها با هدف شناسایی داروهای جدید نیز انجام شود بلکه نشان می دهد که بیماران ممکن است از درمان با برخی داروهای معین (موجود) بهره ببرند. علاوه بر این، آزمایشات متمرکزِ داروهای بالقوه باید علائم جدیدی را برای صنعت داروسازی

شناسایی کنند. به عنوان مثال، هر یک از اجزای سیستم غیر عصبی کولینرژیک را می توان به عنوان رویداد پاتوژنتیک یا رویداد ثانویه برای حالت بیماری تحت تاثیر قرار داد. به خصوص، تنظیم اثرات سلولیِ تعدیل شده توسط انواع فرعیِ nAChRs و mAChRs ممکن است تضعیف شود. جامعه علمی به تازگی شروع به بررسی سیستم کولینرژیک غیر عصبی کرده است (۳۵)؛ تجزیه و تحلیل سیستماتیک تمام اجزای این سیستم در انواع مختلف بیماریها عملا وجود ندارد و باید در اسرع وقت انجام شود. این مساله باعث افزایش درک ما از خواص کولینرژیک سلول های غیرعصبی شده و به نوبه خود منجر به بهینه سازی دارو درمانی می گردد. علاوه بر این، ارگانوئیدها ممکن است در آینده برای تست سم شناسی برای تکمیل استفاده شود، اگرچه جایگزین آن نگردد. برای مثال، آسیب اپیتلیال روده ای اغلب با اختلالات التهابی مختلف، شیمی درمانی، پرتودرمانی و مسمومیت با دارو ارتباط دارد. گرابینگر و همکاران (۱۱) نشان دادند که ارگانوئیدهای روده ای سیستم نمونه مفیدی به لحاظ فیزیولوژیکی برای مطالعه مرگ سلولی و زنده ماندن در سلول های اپیتلیال روده است. بدین ترتیب، ارگانوئیدهای روده ممکن است به عنوان یک سیستم جایگزین جالب و فیزیولوژیکی مرتبط برای تست داروها و سم هایی که به اپیتلیوم روده آسیب می رساند و برای بررسی مسیرهای مرگ سلولی در مقیاس بزرگ و متوسط در شرایط آزمایشگاهی استفاده شود (۱۱).

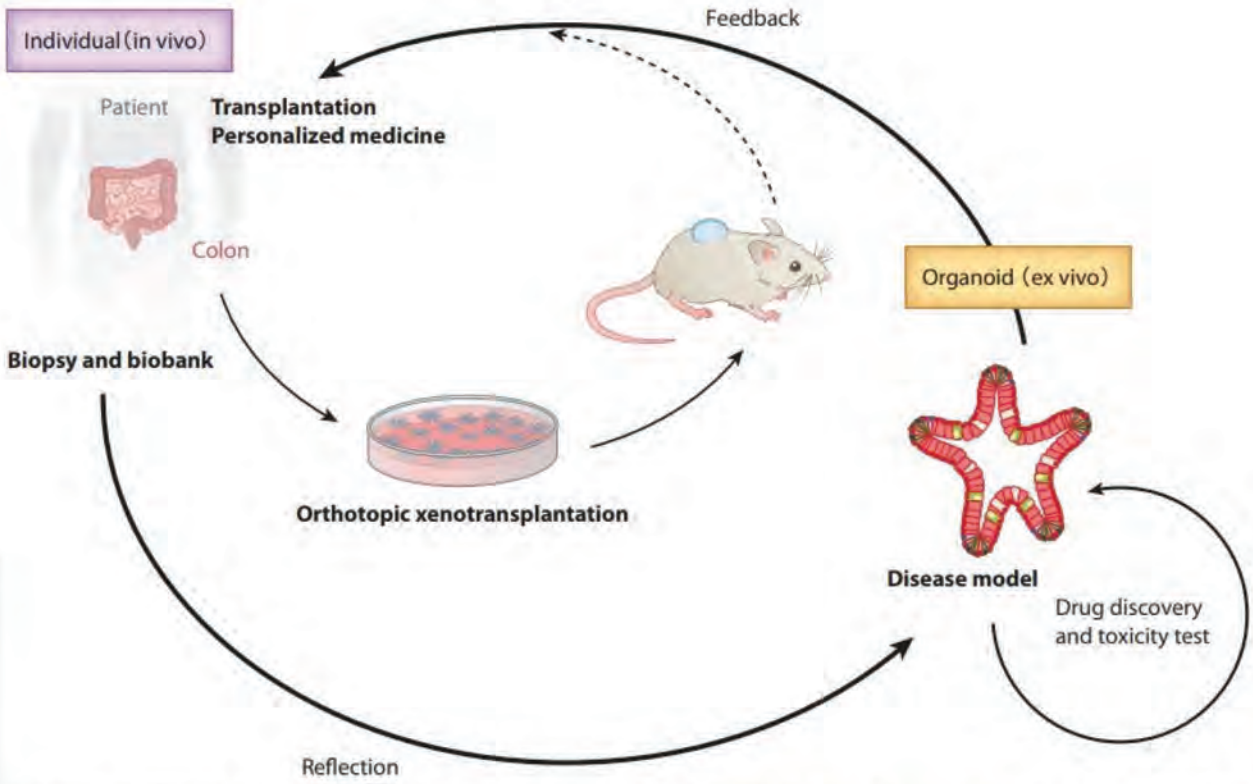
پزشکی شخصی:

با توجه به این که ارگانوئیدهای آزمایشگاهی ظرفیت رشد سریع و تمایز پایدار دارند و برای دستکاری های غیرجهشی و ژنتیکی مناسب هستند، ارگانوئیدها توانایی تبدیل شدن به ابزار قدرتمندی برای تحقیقات بیماری های انسانی و درمان دقیق را دارند (۱۲۸-۱۲۵). مثال اصلی CF است. محققان از یک بیوپسی رکتال از دو بیمار، ارگانوئیدها را رشد دادند و یک پاسخ مثبت به ایواکافتور دارو(Ivacaftor داروهایی است که برای درمان فیبروز کیستیک در افراد مبتلا به جهش خاص در ژن تنظیم کننده هدایت غشایی پروتئین کیستیک استفاده می شود)(اصطلاح عام کلایدکو) با استفاده از آزمون تورم ناشی از فورسکولین را شناسایی کردند (۷۹). دو بیمار تحت درمان قرار گرفتند که به طور قابل ملاحظه ای بهبود یافتند (۱۲۴). به دنبال این موفقیت ترجمه ای، مطالعات تکمیلی کور با همکاری بیشتر بیماران آغاز شده است (۷۹). در روشی مشابه، ارگانوئیدهای بیماران سرطانی را می توان برای شناسایی درمان ایده آل برای یک بیمار خاص استفاده کرد، و ارگانوئیدهای سرطانی نیز ناهمگنی ژنتیکی تومور اولیه را حفظ می کنند (۷۹). ارگانوئیدهای آدنوکارسینوم مجاری پانکراس انسانی (PDAC) برای شناسایی داروهای جدید موثر استفاده شده است (۱۲۹، ۱۳۰)، و این ارگانوئیدها توموری نشان دهنده ویژگی های histoarchitectural مشابه و سطح بیان نشانگرها یا مارکرهای تمایز را به عنوان تومور اولیه (۱۲۹) نشان می دهند. اخیرا، سینو و همکاران (۱۳۱) یک مطالعه ارگانوئید تومور پانکراس را ایجاد کرده اند که شامل ۳۹ بیمار مبتلا به PDAC است و سه زیرنوع عملکرد را براساس وابستگی آنها به عوامل جایگاه سلول های بنیادی Wnt و R-spondin شناسایی کردند. یک نوع فرعیِ غیرتولیدکننده Wnt به لیگاندهای Wnt نیاز داشته است و زیرنوعِ مستقل از R-spondin در زمان عدم وجود Wnt و R-spondin رشد کرده است (۱۳۱). تحلیل همانند سازی ارگانوئیدهای PDAC،سیگنال های بیان ژن را که همراه با انواع فرعیِ جایگاه هایWnt و انواع فرعی بیان ژنِ وابسته به GATA6 بودند را نشان داد که از لحاظ عملکردی با اختلال ژنتیکیِ GATA6 حمایت می شود (۱۳۱). حین این که بیماران مبتلا به PDAC تغییرات ژنتیکی و اپیژنتیکی را از سر می گذرانند ، این نتایج ممکن است روش خوب و مفیدی برای انتخاب و معتبرسازی سریع دارو محسوب شود.

برای سایر ارگانوئیدهای توموری سه بعدی، مانند ارگانوئیدهای سرطان سینه و سرطان شش، هیچ آزمایش بالینی تاکنون انجام نشده است. اما، ثابت شده است که پلتفرم های غربالگری دارو با استفاده از ارگانوئیدها مدل های پیش بالینی مفیدی برای تشریح فارماکودینامیکِ تومورهای انسانی هستند (۱۲۱، ۱۳۲، ۱۳۳). مطالعات فعلی باید صحت و درستی این پیش بینی ها را نشان دهند.

جمع بندی و پیشنهاداتی برای تحقیقات آتی

ارگانوئیدها را می توان از هر بیماری تولید کرد یا از سلول های Ips یا از بیوپسی های بافتی حاوی سلول های بنیادی بالغ که به ما امکان مطالعه جهش های نادری را می دهد که سبب بیماری می شوند. ارگانوئیدها نیز پذیرای اصلاح ژنتیکی با استفاده از CRISPR/Cas9 هستند و می توان آنها را از سلول های منفرد برای تشکیل ارگانوئیدهای کلونی با تغییرات ژنتیکی مطلوب ایجاد کرد یا برای تحلیل تاثیر یک جهش خاص یا ترمیم یک جهش موجود در یک بیمار (۱۰۰، ۱۳۴ و ۱۳۵). ارگانوئیدها را می توان برای فراهم سازی مواد کافی برای تست آزمایشگاهی گسترش داد که نسبت به تکنیک های آزمایشگاهی تجربی استاندارد پذیرا هستند که باعث می شود تا ارگانوئیدها به ابزار بسیار نویدبخشی برای تحقیقات پزشکی تبدیل شوند. ارگانوئیدها در علم پایه در بیولوژی تکاملی، بیولوژی سلول بنیادی و مدلسازی بیماری نقش دارد و در کلینیک، سریع ترین تاثیر برای غربالگری دارو و و پزشکی شخصی است (شکل ۵).



شکل ۵ - پتانسیل تشخیصی و درمانی لیگاندها. ارگانوئیدها برای شناسایی درمان های مفید استفـاده می شـوند . پزشـکی شخصی واقعی را برای تک تک بیماران فراهم می کنند. ارگانوئیدهای رشد داده شده از گروه های بیماران را نیز می توان به عنوان مدل های بیماری استفاده کرد. بـانک های زیستی ارگانوئید نیز ابزار نویدبخشی برای کشف دارو و توسعه آن هستند. در آینده، ارگانوئیدهای کلیه و کبد ممکن است به تکـمیل شدن یا حتی جایگزین شدن تست حیوانی فعلی برای مسمومیت کمک کنند. مدل های اگزنوگرافت (پیوند بافتی که از اهداکنندگان یک گونه گرفته شده است و به گیرنده گونه دیگری داده می شود و همچنین به نام هتروگرافی شناخته می شود.) ارتوتوپیک لیگاندی، بررسیِ رفتارهای نقش مندِ سلول های بنیادی کلون انسانی را در شرایط موجود زنده امکانپذیر می سازند که با کاربردهای درمانی احتمالی پزشکی احیا همراه هستند. هم ارگانوئیدهای مشتق شده از سلول بنیادی بالغ و هم مشتق شده از سلول بنیادی پرتوانِ القا شده بنیادی جنینی را می توان در این حوزه های پزشـکی زیـستی استفاده کرد.

اخیرا سوگیموتو و همکاران (۱۳۶) سیستم اگزنوکرافت ارتوتوپیک را برای ارگانوئیدهای کلون انسانی نرمال ایجاد کردند، و امکان بازسازی پایدار اپیتلیوم در محیط زنده را فراهم می کند. سیستم پیوند ارتوتوپیک نه تنها برای بررسـی کـارکردهای سلول های بنیادی کلونی در محیط زنده به کار می رود بلکه رویکرد جدیدی برای استفاده درمانی از ارگانوئیدها است (۱۳۶). نتایج، اهمیت پیوند ارگانوئیدی انسانی را برجسته می کننـد و از کـابردهای احتمالی درمان احیایی ارگانوئیدی حمـایت می کنند (کل ۵). استفاده از رویکردهای پیوند ارتوتوپیک در تـحقیقات سـرطان کلون رو به افزایش است (۱۳۷، ۱۳۸) و پیوند موفـقیت آمـیز ارگانوئیدهای کلون نرمال انسانی مهندسی شده ممـکن اسـت برای کاربردهای بالینی در آینده اصلاح شود.

منابع

1. Trinkaus JP, Groves PW. 1955. Differentiation in culture of mixed aggregates of dissociated tissue cells. PNAS 41:787–95
2. Eiraku M, Watanabe K, Matsuo-Takasaki M, Kawada M, Yonemura S, et al. 2008. Self-organized formation of polarized cortical tissues from ESCs and its active manipulation by extrinsic signals. Cell Stem Cell 3:519–32
3. Lancaster MA, Knoblich JA. 2014. Organogenesis in a dish: modeling development and disease using organoid technologies. Science 345:1247125
4. Sato T, Vries RG, Snippert HJ, van de Wetering M, Barker N, et al. 2009. Single Lgr5 stem cells build crypt-villus structures in vitro without a mesenchymal niche. Nature 459:262–65
5. Howitt MR, Lavoie S, Michaud M, Blum AM, Tran SV, et al. 2016. Tuft cells, taste-chemosensory cells, orchestrate parasite type 2 immunity in the gut. Science 351:1329–33
6. von Moltke J, Ji M, Liang HE, Locksley RM. 2016. Tuft-cell-derived IL25- regulates an intestinal ILC-2epithelial response circuit. Nature 529:221–25
7. Gerbe F, Sidot E, Smyth DJ, Ohmoto M, Matsumoto I, et al. 2016. Intestinal epithelial tuft cells initiate type 2 mucosal immunity to helminth parasites. Nature 529:226–30
8. Sasai Y. 2013. Cytosystems dynamics in self-organization of tissue architecture. Nature 493:318–26
9. Mahe MM, Aihara E, Schumacher MA, Zavros Y, Montrose MH, et al. 2013. Establishment of gastrointestinal epithelial organoids. Curr. Protoc. Mouse Biol. 3:217–40
10. DiMarco RL, Su J, Yan KS, Dewi R, Kuo C, et al. 2014. Engineering of three-dimensional microenvironments to promote contractile behavior in primary intestinal organoids. Integr. Biol. 6:127–42
11. Grabinger T, Luks L, Kostadinova F, Zimberlin C, Medema JP, et al. 2014. Ex vivo culture of intestinal crypt organoids as a model system for assessing cell death induction in intestinal epithelial cells and enteropathy. Cell Death Dis. 5:e1228
12. Sangiorgi E, Capecchi MR. 2008. Bmi1 is expressed in vivo in intestinal stem cells. Nat. Genet. 20–40:915
13. Tian H, Biehs B, Warming S, Leong KG, Rangell L, et al. 2011. A reverse stem cell population in small intestine renders Lgr-5positive cell dispensable. Nature 478:255–59
14. Yan KS, Chia LA, Li X, Ootani A, Su J, et al. 2012. The intestinal stem cell markers Bmi1 and Lgr5 identify two functionally distinct populations. PNAS 109:466–71
15. Doudna JA, Charpentier E. 2014. Genome editing. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. Science 346:1258096
16. Schwank G, Clevers H. 2016. CRISPR/Cas-9mediated genome editing of mouse small intestinal organoids. Methods Mol. Biol. 1422:3–11
17. Driehuis E, Clevers H. 2017. CRISPR/Cas9 genome editing and its applications in organoids. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 312:G257–65
18. Drost J, van Boxtel R, Blokzijl F, Mizutani T, Sasaki N, et al. 2017. Use of CRISPR-modified human stem cell organoids to study the origin of mutational signatures in cancer. Science 358:234–38
19. Heath JR, Ribas A, Mischel PS. 2016. Single-cell analysis tools for drug discovery and development. Nat. Rev. Drug Discov. 15:204–16
20. Fenno L, Yizhar O, Deisseroth K. 2011. The development and application of optogenetics. Annu. Rev. Neurosci. 34:389–412
21. Nozaki K, Mochizuki W, Matsumoto Y, Matsumoto T, Fukuda M, et al. 2016. Co-culture with intestinal epithelial organoids allows efficient expansion and motility analysis of intraepithelial lymphocytes. J. Gastroenterol. 51:206–13
22. Miyoshi H, Ajima R, Luo CT, Yamaguchi TP, Stappenbeck TS. 2012. Wnt5a potentiates TGF-ß signaling to promote colonic crypt regeneration after tissue injury. Science 338:108–13
23. Li X, Nadauld L, Ootani A, Corney DC, Pai RK, et al. 2014. Oncogenic transformation of diverse gastrointestinal tissues in primary organoid culture. Nat. Med. 20:769–77
24. Drost J, Van Jaarsveld RH, Ponsioen B, Zimberlin C, Van Boxtel R, et al. 2015. Sequential cancer mutations in cultured human intestinal stem cells. Nature 521:43–47

25. Janeckova L, Pospichalova V, Fafilek B, Vojtechova M, Tureckova J, et al. 2015. HIC1 tumor suppressor loss potentiates TLR2/NF-κB signaling and promotes tissue damage-associated tumorigenesis. Mol. Cancer Res.13:1139 – 48
26. Kitamura Y, Murata Y, Park JH, Kotani T, Imada S, et al. 2015. Regulation by gut commensal bacteria of carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule expression in the intestinal epithelium. Genes Cells 20:578 – 89
27. Oshima H, Nakayama M, Han TS, Naoi K, Ju X, et al. 2015. Suppressing TGFßsignaling in regenerating epithelia in an inflammatory microenvironment is sufficient to cause invasive intestinal cancer. Cancer Res. 75:766 – 76
28. Riemer P, Sreekumar A, Reinke S, Rad R, Schafer R, et al. 2015. Transgenic expression of oncogenic BRAF induces loss of stem cells in the mouse intestine, which is antagonized by ß-catenin activity. Oncogene 34:3164 – 75
29. van de Wetering M, Francies HE, Francis JM, Bounova G, Iorio F, et al. 2015. Prospective derivation of a living organoid biobank of colorectal cancer patients. Cell 161:933 – 45
30. Fatehullah A, Tan SH, Barker N. 2016. Organoids as an in vitro model of human development and disease. Nat. Cell Biol. 18:246 – 54
31. Clevers H. 2016. Modeling development and disease with organoids. Cell 165:1586 – 97
32. Huch M, Koo B-K. 2015. Modeling mouse and human development using organoid cultures. Development 142:3113 – 25
33. Shamir ER, Ewald AJ. 2014. Three-dimensional organotypic culture: experimental models of mammalian biology and disease. Nat. Rev. Mol. Cell Biol.15:647 – 64
34. Simian M, Bissell MJ. 2017. Organoids: a historical perspective of thinking in three dimensions. J. Cell Biol. 216:31 – 40
35. Takahashi T, Ohnishi H, Sugiura Y, Honda K, Suematsu M, et al. 2014. Non-neuronal acetylcholine as an endogenous regulator of proliferation and differentiation of Lgr-5positive stem cells in mice. FEBS J. 281:4672 – 90
36. Mahe MM, Sundaram N, Watson CL, Shroyer NF, Helmrath MA. 2015. Establishment of human epithelial enteroids and colonoids from whole tissue and biopsy. J. Vis. Exp. 97:52483
37. Okamoto R, Watanabe M. 2015. Role of epithelial cells in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel disease. J. Gastroenterol.51:11 – 21
38. Schumacher MA, Aihara E, Feng R, Engevik A, Shroyer NF, et al. 2015. The use of murine-derived fundic organoids in studies of gastric physiology. J. Physiol. 593:1809 – 27
39. Schofield R. 1978. The relationship between the spleen colony-forming cell and the haemopoietic stem cell. BloodCells 4:7 – 25
40. Ohlstein B, Spradling A. 2006. The adult Drosophila posterior midgut is maintained by pluripotent stem cells. Nature 439:470 – 74
41. Micchelli CA, Perrimon N. 2006. Evidence that stem cells reside in the adult Drosophila midgut epithelium. Nature 439:475 – 79
42. Cheng H, Leblond CP. 1974. Origin, differentiation and renewal of the four main epithelial cell types in the mouse small intestine V. Unitarian theory of the origin of the four epithelial cell types. Am. J. Anat.141:537 – 61
43. Barker N, van Es JH, Kuipers J, Kujala P, van den Born M, et al. 2007. Identification of stem cells in small intestine and colon by marker gene Lgr5. Nature 449:1003 – 7
44. Clevers H, Loh KM, Nusse R. 2014. An integral program for tissue renewal and regeneration: Wnt signaling and stem cell control. Science 346:1248012
45. Sato T, Stange DE, Ferrante M, Vries RG, Van Es JH, et al. 2011. Long-term expansion of epithelial organoids from human colon, adenoma, adenocarcinoma, and Barrett's epithelium. Gastroenterology 141:1762 – 72
46. Spence JR, Mayhew CN, Rankin SA, Kuhar MF, Vallance JE, et al. 2011. Direct differentiation of human pluripotent stem cells into intestinal tissue in vitro. Nature 470:105 – 9

47. Sato T, van Es JH, Snippert HJ, Stange DE, Vries RG, et al. 2011. Paneth cells constitute the niche for Lgr5 stem cells in intestinal crypts. Nature 469:415–18
48. Yilmaz ..
OH, Katajisto P, Lamming DW, G ultekin Y, Bauer-Rowe KE, et al. 2012. mTORC1 in the Paneth cell niche couples intestinal stem-cell function to calorie intake. Nature 486:490–95
49. Kajava AV. 1998. Structural diversity of leucine-rich repeat proteins. J. Mol. Biol. 277:519 – 27
50. Van Hiel MB, Vandersmissen HP, Van Loy T, Vanden Broeck J. 2012. An evolutionary comparison of leucine-rich repeat containing G protein-coupled receptors reveals a novel LGR subtype. Peptides 34:193 – 200
51. Hsu SY, Kudo M, Chen T, Nakabayashi K, Bhalla A, et al. 2000. The three subfamilies of leucinerich repeat-containing G protein-coupled receptors (LGR): identification of LGR6 and LGR7 and the signaling mechanism for LGR7. Mol. Endocrinol. 14:1257–71
52. Kumagai J, Hsu SY, Matsumi H, Roh JS, Fu P, et al. 2002. INSL3/Leydig insuline-like peptide activates the LGR8 receptor important in testis descent. J. Biol. Chem. 277:31283–86
53. Hsu SY, Liang SG, Hsueh AJ. 1998. Characterization of two LGR genes homologous to gonadotropin and thyrotropin receptors with extracellular leucine-rich repeats and a G protein-coupled, seventransmembrane region. Mol. Endocrinol. 12:1830 – 45
54. McDonald T, Wang R, Bailey W, Xie G, Chen F, et al. 1998. Identification and cloning of an orphan G protein-coupled receptor of the glycoprotein hormone receptor subfamily. Biochem. Biophys. Res. Commun. 247:266 – 70
55. Carmon KS, Gong X, Lin Q, Thomas A, Liu Q. 2011. R-spondins function as ligands of the orphan receptors LGR4 and LGR5 to regulate Wnt/ß-catenin signaling. PNAS 108:11452 – 57
56. Carmon KS, Lin Q, Gong X, Thomas A, Liu Q. 2012. LGR5 interacts and co-internalizes with Wnt receptors to modulate Wnt/ß-catenin signaling. Mol. Cell Biol. 32:2054–64
57. de Lau W, Barker N, Low TY, Koo BK, Li VS, et al. 2011. Lgr5 homologues associate with Wnt receptors and mediate R-spondin signaling. Nature 476:293 – 97
58. Glinka A, Dolde C, Kirsch N, Huang YL, Kazanskaya O, et al. 2011. LGR4 and LGR5 are R-spondin receptors mediating Wnt/ß-catenin and Wnt/PCP signaling. EMBO Rep. 12 1055 –61
59. Ruffner H, Sprunger J, Charlat O, Leighton-Davies J, Grosshans B, et al. 2012. R-spondin potentiates Wnt/ß-catenin signaling through orphan receptors LGR4 and LGR5. PLOS ONE 7:e40976
60. Gong X, Carmon KS, Lin Q, Thomas A, Yi J, et al. 2012. LGR6 is a high affinity receptor of R-spondins and potentially functions as a tumor suppressor. PLOS ONE 7:e37137
61. Barker N, Clevers H. 2010. Leucine-rich repeat-containing G-protein-coupled receptors as markers of adult stem cells. Gastroenterology 138:1681–96
62. Barker N, Tan S, Clevers H. 2013. Lgr proteins in epithelial stem cell biology. Development 140:2484–94
63. Klapproth H, Reinheimer T, Metzen J, Munch M, Bittinger F, et al. 1997. Non-neuronal acetylcholine, a signaling molecule synthesized by surface cells of rat and man. Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 355:515–23
64. Hirota CL, McKay DM. 2006. Cholinergic regulation of epithelial ion transport in the mammalian intestine. Br.J.Pharmacol. 149:463–79
65. Yajima T, Inoue R, Matsumoto M, Yajima M. 2011. Non-neuronal release of ACh plays a key role in secretory response to luminal propionate in rat colon. J. Physiol. 589:953–62
66. Kawashima K, Fujii T. 2003. The lymphocytic cholinergic system and its contribution to the regulation of immune activity. Life Sci. 74:675 – 96
67. Danielson P, Alfredson H, Forsgren S. 2006. Immunohistochemical and histochemical findings favoring the occurrence of autocrine/paracrine as well as nerve-related cholinergic effects in chronic painful patellar tendon tendinosis. Microsc. Res. Tech. 69:808 –19
68. Kurzen H, Henrich C, Booken D, Poenitz N, Gratchev A, et al. 2006. Functional characterization of the epidermal cholinergic system in vitro. J. Investig. Dermatol. 126:2458–72
69. Kummer W, Wiegand S, Akinci S, Wessler I, Schinkel AH, et al. 2006. Role of acetylcholine and polyspecific cation transporters in serotonin-induced bronchoconstriction in the mouse. Respir. Res. 7:65

70. Schlereth T, Birklein F, Haack K, Schiffmann S, Kilbinger H, et al. 2006. In vivo release of non-neuronal acetylcholine from the human skin as measured by dermal microdialysis: effect of botulinum toxin. Br. J. Pharmacol. 147:183 – 87
71. Kakinuma Y, Akiyama T, Sato T. 2009. Cholinoceptive and cholinergic properties of cardiomyocytes involving an amplification mechanism for vagal efferent effects in sparsely innervated ventricular myocardium. FEBS J. 276:5111 – 25
72. Kakinuma Y, Akiyama T, Okazaki K, Arikawa M, Noguchi T, et al. 2012. A non-neuronal cardiac cholinergic system plays a protective role in myocardium salvage during ischemic insulta. PLOS ONE 7:e50761
73. Oikawa S, Iketani S, Kakinuma Y. 2014. A non-neuronal cholinergic system regulates cellular ATP levels to maintain cell viability. Cell Physiol. Biochem. 34:781 – 89
74. Fujii T, Kawashima K. 2001. An independent non-neuronal cholinergic system in lymphocytes. Jpn. J. Pharmacol. 85:11–15
75. Mashimo M, Yurie Y, Kawashima K, Fujii T. 2016. CRAC channels are required for [Caoscillations and c-fos gene expression after muscarinic acetylcholine receptor activation in leukemic T cells. Life Sci. 161:45 – 50
76. Paraoanu LE, Steinert G, Koehler A, Wessler I, Layer PG. 2007. Expression and possible functions of the cholinergic system in a murine embryonic stem cell line. Life Sci. 80:2375 – 79
77. Landgraf D, Barth M, Layer PG, Sperling LE. 2010. Acetylcholine as a possible signaling molecule in embryonic stem cells: studies on survival, proliferation and death. Chem. Biol. Interact. 187:115 – 19
78. Ishizuka T, Ozawa A, Goshima H, Watanabe Y. 2012. Involvement of nicotinic acetylcholine receptor in the proliferation of mouse induced pluripotent stem cells. Life Sci. 90:637 48-
79. Bartfeld S, Clevers H. 2017. Stem cell-derived organoids and their application for medical research and patient treatment. J. Mol. Med. 95:729 – 38
80. Barker N, Huch M, Kujala P, van de Wetering M, Snippert HJ, et al. 2010. Lgr5 stem cells drive self -renewal in the stomach and build long-lived gastric units in vitro. Cell Stem Cell 6:25 – 36
81. Stange DE, Koo B-K, Huch M, Sibbel G, Basak O, et al. 2013. Differentiated Troy chief cells act as reserve stem cells to generate all lineages of the stomach epithelium. Cell 155:357 68-
82. Bartfeld S, Bayram T, van de Wetering M, Huch M, Begthel H, et al. 2015. In vitro expansion of human gastric epithelial stem cells and their responses to bacterial infection. Gastroenterology 148:126–36
83. Huch M, Bonfanti P, Boj SF, Sato T, Loomans CJ, et al. 2013. Unlimited in vitro expansion of adult bi-potent pancreas progenitors through the Lgr5/R-spondin axis. EMBO J. 32:2708 – 21
84. Boj SF, Hwang C-I, Baker LA, Chio IIC, Engle DD, et al. 2015. Organoid models of human and mouse ductal pancreatic cancer. Cell 160:324 – 38
85. Greggio C, Franceschi FD, Figueirdo-Larsen M, Gobaa S, Ranga A, et al. 2013. Artificial threedimensional niches deconstruct pancreas development in vitro. Development 140:4452 – 62
86. Huch M, Gehart H, van Boxtel R, Hamer K, Blokzijl F, et al. 2015. Long-term culture of genome-stable bipotent stem cells from adult human liver. Cell 160:299 – 312
87. Karthaus WR, Iaquinta PJ, Drost J, Gracanin A, van Boxtel R, et al. 2014. Identification of multipotent luminal progenitor cells in human prostate organoid cultures. Cell 159:163 – 75
88. Chua CW, Shibata M, Lei M, Toivanen R, Barlow LJ, et al. 2014. Single luminal epithelial progenitors can generate prostate organoids in culture. Nat. Cell Biol. 16:951– 61
89. DeWard AD, Cramer J, Lagasse E. 2014. Cellular heterogeneity in the esophagus implicates the presence of a nonquiescent epithelial stem cell population. Cell Rep. 9:701–11
90. Scanu T, Spaapen RM, Bakker JM, Pratap CB, Wu L, et al. 2015. Salmonella manipulation of host signaling pathways provokes cellular transformation associated with gallbladder carcinoma. Cell Host Microbe. 17:763 – 74
91. Lugli N, Kamileri I, Keogh A, Malinka T, Sarris ME, et al. 2016. R-spondin 1 and noggin facilitate expansion of resident stem cells from non-damaged gallbladders. EMBO Rep. 17:769 – 79
92. Ren W, Lewandowski BC, Watson J, Aihara E, Iwatsuki K, et al. 2014. Single Lgr-5 or Lgr-6expressing

taste stem/progenitor cells generate taste bud cells ex vivo. PNAS 111:16401–6
93. Spence JR, Mayhew CN, Rankin SA, Kuhar MF, Vallance JE, et al. 2011. Directed differentiation of human pluripotent stem cells into intestinal tissue in vitro. Nature 470:105–9
94. Wong AP, Bear CE, Chin S, Pasceri P, Thompson TO, et al. 2012. Directed differentiation of human pluripotent stem cells into mature airway epithelia expressing functional CFTR protein. Nat. Biotechnol. 30:876–82
95. Dye BR, Hill DR, Ferguson MA, Tsai Y-H, Nagy MS, et al. 2015. In vitro generation of human pluripotent stem cell derived lung organoids. eLife 4:e05098
96. Huang SX, Islam MN, O'Neill J, Hu Z, Yang Y-G, et al. 2014. Efficient generation of lung and airway epithelial cells from human pluripotent stem cells. Nat. Biotechnol. 32:84 –91
97. Takebe T, Sekine K, Enomura M, Koike H, Kimura M, et al. 2013. Vascularized and functional human liver from an iPSC-derived organ bud transplant. Nature 499:481–84
98. Kurmann AA, Serra M, Hawkins F, Rankin SA, Mori M, et al. 2015. Regeneration of thyroid function by transplantation of differentiated pluripotent stem cells. Cell Stem Cell17:527–42
99. Longmire TA, Ikonomou L, Hawkins F, Christodoulou C, Cao Y, et al. 2012. Efficient derivation of purified lung and thyroid progenitors from embryonic stem cells. Cell Stem Cell 10:398 – 411
100. McCracken KW, Cat´a EM, Crawford CM, Sinagoga KL, Schumacher M, et al. 2014. Modeling human development and disease in pluripotent stem-cell-derived gastric organoids. Nature 516:400– 4
101. Noguchi TK, Ninomiya N, Sekine M, Komazaki S, Wang P-C, et al. 2015. Generation of stomach tissue from mouse embryonic stem cells. Nat. Cell Biol.17:984 –93
102. Huang L, Holtzinger A, Jagan I, BeGora M, Lohse I, et al. 2015. Ductal pancreatic cancer modeling and drug screening using human pluripotent stem cell- and patient-derived tumor organoids. Nat. Med. 21:1364–71
103. Ogawa M, Ogawa S, Bear CE, Ahmadi S, Chin S, et al. 2015. Directed differentiation of cholangiocytes from human pluripotent stem cells. Nat. Biotechnol. 33:853–61
104. Xia Y, Nivet E, Sancho-Martinez I, Gallegos T, Suzuki K, et al. 2013. Directed differentiation of human pluripotent cells to ureteric bud kidney progenitor-like cells. Nat. Cell Biol.15:1507–15
105. Taguchi A, Kaku Y, Ohmori T, Sharmin S, Ogawa M, et al. 2014. Redefining the in vivo organ of metanephric nephron progenitors enables generation of complex kidney structures from pluripotent stem cells. Cell Stem Cell 14:53– 67
106. Takasato M, Er PX, Becroft M, Vanslambrouck JM, Stanley EG, et al. 2014. Directing human embryonic stem cell differentiation towards a renal lineage generates a self-organizing kidney. Nat. Cell Biol.16:118–26
107. Takasato M, Er PX, Chiu HS, Maier B, Baillie GJ, et al. 2015. Kidney organoids from human iPS cells contain multiple lineages and model human nephrogenesis. Nature 526:564–68
108. Taguchi A, Nishinakamura R. 2017. Higher-order kidney organogenesis from pluripotent stem cells. Cell Stem Cell 21:730–46
109. Kessler M, Hoffmann K, Brinkmann V, Thieck O, Jackisch S, et al. 2015. The Notch and Wnt pathways regulate stemness and differentiation in human fallopian tube organoids. Nat. Commun. 6:8989
110. Eiraku M, Takata N, Ishibashi H, Kawada M, Sakakura E, et al. 2011. Self-organizing optic-cup morphogenesis in three-dimensional culture. Nature 472:51–56
111. Nakano T, Ando S, Takata N, Kawada M, Muguruma K, et al. 2012. Self-formation of optic cups and storable stratified neural retina from human ESCs. Cell Stem Cell 10:771–85
112. Muguruma K, Nishiyama A, Kawakami H, Hashimoto K, Sasai Y. 2015. Self-organization of polarized cerebellar tissue in 3D culture of human pluripotent stem cells. Cell Rep.10:537–50
113. Sakaguchi H, Kadoshima T, Soen M, Narii N, Ishida Y, et al. 2015. Generation of functional hippocampal neurons from self-organizing human embryonic stem cell-derived dorsomedial telencephalic tissue. Nat. Commun. 6:8896
114. Suga H, Kadoshima T, Minaguchi M, Ohgushi M, Soen M, et al. 2011. Self-formation of functional adenohypophysis in three-dimensional culture. Nature 480:57–62
115. Wessler I, Kirkpatrick CJ. 2008. Acetylcholine beyond neurons: the non-neuronal cholinergic system in humans. Br.J.Pharmacol.154:1558–71

116. Eglen RM, Randle DH. 2015. Drug discovery goes three-dimensional: goodbye to flat high-throughput screening? Assay Drug Dev. Technol. 13:262–65
117. Martin U. 2015. Pluripotent stem cells for disease modeling and drug screening: new perspectives for treatment of cystic fibrosis? Mol. Cell Pediatr. 2:15
118. Sampaziotis F, Cardoso De Brito M, Madrigal P, Bertero A, Saeb-Parsy K, et al. 2015. Cholangiocytes derived from human induced pluripotent stem cells for disease modeling and drug validation. Nat. Biotechnol. 33:845–52
119. Dedhia PH, Bertaux-Skeirik N, Zavros Y, Spence JR. 2016. Organoid models of human gastrointestinal development and disease. Gastroenterology 150:1098–112
120. Hynds RE, Giangreco A. 2013. Concise review: the relevance of human stem cell-derived organoids models for epithelial translational medicine. Stem Cells 31:417–22
121. Walsh AJ, Cook RS, Sanders ME, Arteaga CL, Skala MC. 2016. Drug response in organoids generated from frozen primary tumor tissues. Sci. Rep. 6:18889
122. van de Wetering M, Francies HE, Francis JM, Bounova G, Iorio F, et al. 2015. Prospective derivation of a living organoid biobank of colorectal cancer patients. Cell 161:933–45
123. Fujii M, Shimokawa M, Date S, Takano A, Matano M, et al. 2016. A colorectal tumor organoid library demonstrates progressive loss of niche factor requirements during tumorigenesis. Cell Stem Cell 18:827–38
124. Dekkers JF, Berkers G, Kruisselbrink E, Vonk A, de Jonge HR, et al. 2016. Characterizing responses to CFTR-modulating drugs using rectal organoids derived from subjects with cystic fibrosis. Sci. Transl. Med. 8:344ra84
125. de Law W, Peng WC, Gros P, Clevers H. 2014. The R-spondin/Lgr5/Rnf43 module: regulator of Wnt signal strength. Genes Dev. 28:305–16
126. Spurrier RG, Grikscheit TC. 2013. Tissue engineering the small intestine. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 11:354–58
127. Forster R, Chiba K, Schaeffer L, Regalado SG, Lai CS, et al. 2014. Human intestinal tissue with adult stem cell properties derived from pluripotent stem cells. Stem Cell Rep. 2:838–52
128. Todhunter ME, Jee NY, Hughes AJ, Coyle MC, Cerchiari A, et al. 2015. Programmed synthesis of three-dimensional tissues. Nat. Methods 12:975–81
129. Huang L, Holtzinger A, Jagan I, Begora M, Lohse I, et al. 2015. Ductal pancreatic cancer modeling and drug screening using human pluripotent stem cell- and patient-derived tumor organoids. Mat. Med. 21:1364–71
130. Nielsen MF, Mortensen MB, Detlefsen S. 2016. Key players in pancreatic cancer-stroma interaction: cancer-associated fibroblasts, endothelial and inflammatory cells. World J. Gastroenterol. 22:2678–700
131. Seino T, Kawasaki S, Shimokawa M, Tamagawa H, Toshimitsu K, et al. 2018. Human pancreatic tumor organoids reveal loss of stem cell niche factor dependence during disease progression. Cell Stem Cell 22:454–67.e6
132. Vaira V, Fedele G, Pyne S, Fasoli E, Zadra G, et al. 2010. Preclinical model of organotypic culture for pharmacodynamic profiling of human tumors. PNAS 107:8352–56
133. Rookmaaker MB, Schutgens F, Verhaar MC, Clevers H. 2015. Development and application of human adult stem or progenitor cell organoids. Nat. Rev. Nephrol. 11:546–54
134. Schwank G, Koo B-K, Sasselli V, Dekkers JF, Heo I, et al. 2013. Functional repair of CFTR by CRISPR/Cas9 in intestinal stem cell organoids of cystic fibrosis patients. Cell Stem Cell 13:653–58
135. Koo B-K, Stange DE, Sato T, Karthaus W, Farin HF, et al. 2012. Controlled gene expression in primary Lgr5 organoid cultures. Nat. Methods 9:81–83
136. Sugimoto S, Ohta Y, Fujii M, Matano M, Shimokawa M, et al. 2018. Reconstruction of the human colon epithelium in vivo. Cell Stem Cell 22:171–76.e5
137. O'Rourke KP, Loizou E, Livshits G, Schattoff EM, Baslan T, et al. 2017. Transplantation of engineering organoids enables rapid generation of metastatic mouse models of colorectal cancer. Nat. Biotechnol. 35:577–82
138. Roper J, Tammela T, Cetinbas NM, Akkad A, Roghanian A, et al. 2017. In vivo genome editing and organoid transplantation models of colorectal cancer and metastasis. Nat. Biotechnol. 35:569–76

پزشکی دقیق در سرطان متاستاتیک پستان - محدودیتها و راه حلها

مترجم : ملیحه حسین پور
کارشناسی ارشد ژنتیک، دانشگاه اراک، اراک، ایران
مرکز تحقیقات پزشکی شخصی شرکت دانش بنیان گروه توسعه فناوری پزشکی آمیتیس ژن

چکیده :

پیشرفت پزشکی دقیق برای مدیریت سرطان متاستاتیک پستان یک مفهوم جذاب است؛ با این حال، چالش های عمده علمی و منطقی مانع اجرای آن در کلینیک می شود. شناسایی رویدادهای محرک موتاسیون همچنان بزرگترین چالش است؛ چرا که، به استثناء HER2، ER، PIK3CA و AKT1، هیچ محرک اونکوژنیک مورد تاییدی در سرطان پستان وجود ندارد. توسعه ابزارهای بیوانفورماتیک برای کمک به شناسایی جهش های محرک، همراه با ارزیابی فعالسازی مسیر و وابستگی، باید این مسئله را در آینده حل کند. وقوع مقاومت ثانویه، مانند جهش ESR1، پس از درمان غدد درون ریز، یک چالش دیگر را ایجاد می کند. تعیین توالی فوق العاده عمیق و نظارت بر توالی تومور گردشی(ctDNA) میتواند به تشخیص زودهنگام وقایع ژنتیکی تحت مقاومت و اطلاع از رویکردهای ترکیبی درمانی کمک کند. علاوه بر این چالش های علمی، مسائل عملیاتی ومنطقی یک محدودیت عمده برای توسعه پزشکی دقیق است. به عنوان مثال، شیوع پایین، بیشترین کاندیدهای تغییرات ژنوم مانع از آزمایشات تصادفی می شود، زیرا تعداد بیماران مورد بررسی بسیار بالا می باشد. ما درباره این محدودیت ها و راه حل هایی که شامل افزایش تعداد بیماران مورد آزمایش برای شناسایی تغییر ژنوم، خوشه بندی تغییرات ژنومی در مسیرها است و توسعه آزمایش های پزشکی شخصی بحث میکینم.

کلمات کلیدی:
سرطان متاستاتیک پستان، توالی تومور گردشی(ctDNA)، آزمایش های پزشکی شخصی

مقدمه:

کشف گیرنده استروژن(ER1) و گیرنده پروتئین گیاهی اپیدرمال انسانی ۲ (HER 2) ۲ به عنوان اهداف درمانی در بیماران مبتلا به سرطان پستان، قادر است موفقیت درمان را در مورد بیمارانی که درمانشان با ER یا HER 2 مسدود شده است، (۳-۴) و مرحله ای برای پیشرفت داروهای طبقه بندی شده ایجاد کند. علاوه بر این، پیشرفت در تحقیقات ژنومی سرطان در چند دهه گذشته، این باور را تقویت کرده است که سرطان به گزینه های مختلف ژنومی تقسیم می شود (۵). نتیجه طرح های بین المللی مختلف مانند (TCGA) Atlas Cancer Genome یا کنسرسیوم بین المللی ژنوم سرطان(ICGC)، استفاده از توالی نسل بعدی (NGS)به تعریف پدیده ژنتیکی سرطان پستان اولیه کمک کرده است (۶). مطالعات نشان داده است که سطح ناهمگونی تومور برای هر تومور سینه که شامل چندین زیر مجموعه مولکولی است، به واسطه تغییرات مولکولی متمایز هدایت می شود و نشان می دهد که تومورها می توانند با توجه به دیدگاه مولکولی شان درمان شوند. با وجود پتانسیل هیجان انگیز پزشکی شخصی، ER وHER2 در حال حاضر تنها تغییرات مولکولی قابل ارزیابی با ارزش تشخیصی و پیش بینی شده مورد تایید هستند(۳،۴). دیگر درمان های هدفمند مانند مهار کننده های mTOR و CDK4 / ۶ بر اساس اثربخشی آنها در جمعیت های زیر گروه مورد تایید قرار گرفته است، اما هیچ نشانگر زیست شناسی پیش گوبانه ای یافت نشده است (۷،۸). در این بررسی، ما در مورد کاربرد های بالقوه ژنومی ها برای بهبود مدیریت سرطان متاستاتیک پستان (MBC) را بحث میکنیم و چالش هایی که پزشکی دقیق باید بر آن غلبه کند قبل از اینکه بتواند آن را در کلینیک به طور گسترده ای اجرا کند، در نظر میگیریم، مهمتر از آن، چالش هایی که مربوط به پیچیدگی قابل توجه سلولی این نوع سرطان است.

چشم انداز ژنومی سرطان پستان

تجزیه و تحلیل ویژگی های مولکولی سرطان پستان اولیه با استفاده از NGS منجر به توصیف چشم انداز ژنوم این بیماری شده است. این تحقیق تایید کرده است که جهش های TP53 و PIK3CA شایع ترین تغییرات ژنومی در کلیه انواع طبیعی (۲۸٪ برای هر دو ژن) است. تقویت در ERBB2، FGFR1 و CCND1 در فرکانس آنهاست که در ۱۰ تا ۲۰ درصد از کل زیر سرطان های پستان مشاهده می شود. تغییرات اضافی کمتر روی میدهد، اما می تواند بسیار بالینی باشد، از جمله جهش های PTEN و حذف، و AKT1، RB1 BRCA1 یا جهش BRCA2. تجزیه و تحلیل توالی ها جهش هایی را در سایر ژن ها نشان داده است که ممکن است برخی از علایم بالینی در سرطان پستان، از جمله KRAS، NF1، APC، SKT11، MAP2K4، MAP3K1 و AKT2.6 را داشته باشند. یک مطالعه ژنتیکی مشابه در بیماران مبتلا به سرطان پستان سه گانه منفی (TNBC) مشخصات مولکولی ناهمگن را نشان داد، و برخی از تومورها فقط چند تغییرات مولکولی داشتند، در حالی که تعدادی دیگر صدها تغییر را نشان میدادند(۹).

نکات کلیدی:

- داده های تحقیقاتی اخیر که در زمینه چشم انداز ژنوم سرطان پستان ارائه میشوند، این باور را تقویت کرده اند که این بیماری توسط تغییرات ژنوم تحریک شده است
- تا کنون تعداد بسیار کمی از ژن های محرک تایید شده در سرطان پستان شناسایی شده اند، از جمله ESR1، ERBB2، PIK3CA و ATK1
- شناسایی محرک ها، مشخص کردن کلون های مقاوم، شناسایی نقص های ترمیم DNA و مکانیزم های سرکوب ایمنی، استفاده های بالقوه از ژنوم در پزشکی شخصی هستند.
- پیشرفت پزشکی دقیق برای درمان سرطان پستان دارای چندین چالش عمده از جمله، فرکانس پایین تغییرات مولکولی هدفمند، امکان پذیر بودن فن آوری هایی با توان بالا و دسترسی به درمان هدفمند است

جدول ۱. تغییرات ژنومی هدفمند در سرطان پستان

ژن	تغییر	فرکانس (%)	داروی کاندید شده	سطح شواهد برای هدف
گیرنده های فاکتور رشد				

Amplifcations: تشدید Inhibitor:مهارکننده Not known:شناخته نشده Resistance to:مقاوم به

ERBB2	Amplifications Mutations	>10	HER2 inhibitor	1 3
FGF3	Amplifications	5–10	FGFR inhibitor	4
FGFR1	Amplifications	5–10	FGFR inhibitor	2
FGFR2	Amplifications	1–5	FGFR inhibitor	2
IGF1R	Amplifications	1–5	IGFR inhibitor	4
EGFR	Amplifications	1–5	EGFR inhibitor	2
PI3K/AKT/mTOR				
PIK3CA	Amplifications Mutations	>10	PI3K inhibitor	1–2
PIK3R1	Mutations	1–5	Not known	4
PTEN	Mutations Deletions	5–10	AKT inhibitor	3
AKT1	Amplifications Mutations	1–5	AKT inhibitor	2
AKT2	Amplifications	1–5	AKT inhibitor	2
AKT3	Amplifications	1–5	AKT inhibitor	4
INPP4B	Deletions	1–5	AKT inhibitor	NA
MEK pathway				
NF1	Mutations	1–5	MEK inhibitor	2c
KRAS	Amplifications	1–5	MEK inhibitor	2c
BRAF	Amplifications	1–5	MEK inhibitor	2c
JNK pathway				
MAP2K4	Mutations Deletions	5–10	Not known	NA
MAP3K1	Mutations Deletions	5–10	Not known	NA
GPS2	Mutations	1–5	Not known	NA
Cell cycle				
CCND1	Amplifications	>10	CDK4 inhibitor	4
CDKN2A	Deletions	5	Not known	NA
CDKN1B	Alterations	1–5	Not known	NA
CDK4	Amplifications	1–5	CDK4 inhibitor	4
Rb	Mutations Deletions	5–10	Resistance to CDK4 inhibitor	3
DNA repair				
BRCA1	Mutations Deletions	1–5	PARP inhibitor	1

Table 1 (cont.) | Targetable genomic alterations in breast cancer

Gene	Alteration	Frequency (%)	Candidate drug	Level of evidence for the target
DNA repair (cont.)				
BRCA2	Mutations Deletions	1–5	PARP inhibitor	1
ATM	Mutations	1–5	PARP inhibitor	3
ATR	Mutations	1–5	PARP inhibitor	3
MDM2	Amplifications	1–5	MDM2 inhibitor	4
P53	Mutations	>10	Not known	NA
ER signalling				
ESR1	Mutations Amplifications Translocations	>10% in metastatic ER+ MBC resistant to endocrine therapy	Not known	2
GATA3	Mutations	5–10	Endocrine therapy	3
FoxA1	Mutations	1–5	Endocrine therapy	3
Epigenetics				
KMT2C	Mutations	5–10	Drug targeting epigenetics	4
KMT2B	Mutations	1–5	Drug targeting epigenetics	4
KDM6A	Mutations	1–5	Drug targeting epigenetics	4
SETD2	Mutations	1–5	Drug targeting epigenetics	4
Others				
NOTCH3	Amplifications	1–5	NOTCH inhibitor	4

Abbreviations: HDAC, histone deacetylases; NA, not available.

جالب توجه است، مقایسه توالی RNA بـا ژنـوم در این مطالعه نشان داد که تنها ۳۶٪ از تغییرات نوکلئوتیدی منـفرد طبیعی در توالی ترانسکتوموم مشاهده شده است، که در مورد استفاده از NGS به تنهایی برای شناسایی محرکهای بالقوه سرطان پستان مطرح است. در نهایت، تجزیه پروتئومی در ارتباط با مجموعـه داده TCGA در مرحله اولیه سرطان پستان نشان داده است که سه مسیر بطور برجسته در تمام زیرتیپها PI3K / AKT / mTOR ، p53 و Rb.6 / CDK4 / CCND1 فعال شده است: بخش بـزرگی از تغییرات مولکولی می تواند توسط درمان های جدید هـدف قرار گیرد؛ یک فهرست ناکامل از نابهنجاری ژنومی در جدول۱ نشان داده شده است.

تجزیه و تحلیل مولکولی از سرطان هـای متـاستاتیـک پستان نشان می دهد که سرطان پستان با گـذشت زمان، از بین رفته و یا تغییرات جدید ایجاد میشود. به عنوان مثال، اختـلاف نظر در ER، پروژسترون گیرنده (PgR) و وضعیتHER2 بین تـومور اولیه و متاستاز بترتیب در حدود ۱۶٪، ۴۰٪ و۱۰٪ از بیمـاران گزارش شده است (۱۰) با از بین رفتن بیان HER2 در حـدود ۲۴٪ از بیماران گزارش شده است (۱۱) . مطـالعات متعـددی، چشم انداز ژنوم سرطان پستان را از ابتدای بیماری متاستاتیک بررسی کرده اند، شناسایی جهش های ESR1 به عنوان یکی از تغییرات ژنومی که باعث مقاومت در برابر مهارکننده های آروماتاز می شود (AI) (۱۲،۱۳). جـهش های ESR1 در ۳۰-۱۰ درصد از MBC ER-مثبت رخ می دهند که به AI ها مقاوم هـستند و منجر به فعال شدن لیگاند مستقل از ER می شود. این موضوع که وقتی سرطان ایجاد می شود ، آیا جهش های ESR1 به عنوان یک Subclone جزئـی وجود دارند یا در طـول درمـان به دست می آیند، هنوز ناشناخته است؛ با این حال، درصـد این جهش ها تحت فشار انتخابی درمان افزایش می یابد و قادر به تحریک مقاومت است. تا کنون، چند تجزیه و تحلیل بزرگ جامع، چشم انداز ژنومی سرطان متاستاتیک پستان را گزارش کرده اند. یکی از این مطالعات توالی exome93 نمونه بیوپسی از بیماران مبتلا به MBC را انجام داد و علاوه بر انحرافات مولکولی شناخته شده در تنظیم زودرس، بیشترین شـیوع جهش TSC1 / TSC2 را در بر داشت. در این مطالعه که توسط Toy و همکاران انجام شد(۱۲) ، TP53، PIK3CA و GATA3 بیشترین تغییرات مولکولی شناخته شده را داشتند. علاوه بر جهش های قبلی در ESR1، این محققان جهش در RPTOR و ERBB3 را نسبـت به موارد TGCA بسیار بیشتر گزارش کرده اند. در آخرین تجزیه و تحلیل موقت آزمایش MOSCATO-01 که در حـال حاضر در حـال انجـام اسـت(۱۵) آزمایش غربالگری از ۷۰۰ بیمار مبتلا به سرطان پیشرفتـه، از جمله ۷۰ بیمار مبتلا به سرطان متاستاتیک پستان انجام شد تغییـرات مسیـر PTEN / PI3K / AKT و FGFR / FGF دو روش اغلب تشخیصی قابل اجرا در تمام انواع تومور تعـیین شـد. در حال حاضر تکامل ثابت شده سرطـان پستان در طـول زمـان، مبنای ارزیابی متاستازها برای درمان مستقـیم در آزمـایشـات پزشکی دقیق است. دیگر مکانیسم های بالقوه مقاومت به دست آمده در سایر زیرتیپ های بیماری گزارش شده است، از جمله برگشت جهش های BRC A1/2 به عنوان مکـانیسم مقاومـت ثانویه به مهارکننده های PARP16 و یا در بخشHER2-مثبت، اکتساب جهش های ERBB2. این مکانیسم ها نیاز به تأیید دارد، و ابعاد احتمالی جدید هنوز مشخص نشده است.

ابزار هایی برای پزشکی دقیق

تشخیص تغـییرات ژنومی در بیمـاران مبتلا به سرطان پستان می تواند به درمان مناسب کمک کند. در طول زمان، چـندین ابزار مولکولی برای خدمت به این نوع درمان شخصی در سرطان پستان ایجاد شده است. از لحاظ تاریخی از ایمونوهیستوشیمی برای طبقه بندی بیماران مبتلا به سرطان پسـتان با توجـه به حضور بیومارکرهای خاص استفاده شده است و در حـال حاضر برای تعیین بیان ER و HER2 استفاده شده است (۱۸،۱۹).

سپس تجزیه و تحلیل فلورسانس در جای پیوند زنی (FISH) به عنوان یک روش برای تعیین تعداد کپی توسـعه یافت. در حال حاضر شناسایی تقویت ERBB2، کاربرد اصلی این تکنیک است. در آینده، این روش را نیز می توان برای تعیین خاصیت دیـگر تقویت کننده ها مانند FGFR1 یاCCND1 استفاده کرد.چندین آزمایش نیز برای تعیین بیان ژن با استفاده از آرایه DNA (Mammaprint*) ، RT-PCR (Oncotype DX*) (۲۱) یا فناوری NanoString (ProsignaTM) (۲۲) انجام شده است. این آزمایشها در حال حاضر در مراحل اولیه سرطان پستان استفاده می شود. این آزمایشها برای طبقه بندی بیماران با توجه به خطر ابتلا به عود استفاده میشود، اما این تکنولوژی ها می تواند به سایر برنامه های کاربردی در محیط متاستاتیک اعمال شود. به عنوان مثال، آرایه های بیان ژن می توانند به طور دقیق بیان ژن را اندازه گیری کنند و بنابر این مسیرهایی را که ممکن است فعال شوند ، مانند mTOR23 یا MEK، (۲۴)را به منظور هدفگیری مسیر مناسب در یک تومور خاص تعیین میکـنند. اخـیرا، آرایه های نسبی هـیبریداسیون ژنوم (CGH)و پلی مورفیسم تک نوکلئوتید (SNP)برای شناسایی تغییرات ژنوم هدفمند در سرطـان پستـان مورد استفـاده قرار گرفته اند(۲۵). این تکنیک ها تعداد کپی DNA در کل ژنوم را تعیین می کنند و قادر به تشخیص از بین رفتن ژن و تقویت ژن هستند و کـاربرد آنهـا در عمل بالـینی در حدود ۷۰ درصد از بیماران امکان پذیر است (۲۵،۲۶). همانطور که قبلا ذکر شد، تغییرات ژنومی اصلی در سرطان پستان شامل تقویت FGFR1، CCND1، ERBB2، MDM2، EGFR، AKT3 و حذفPTEN است. NGSدر حال حاضر برای تشخیص جهش ها(و در برخی موارد، تغییرات نسخه کپی) مورد استفاده قرار می گیرد و دارای چند برنامه بالقوه در کلینیک است. در اغلب آزمایشـات، NGS برای تشخیص جهش های غالب در قطعه چند ژنی مورد استفاده قرار می گیرد، اگرچه توالی یابی فـوق الـعاده عمیق می تواند برای تشخیص تغییرات ساب کلونال جزئی استفاده شود که به طـور بالقوه به درمان مقاوم هستند. بعضی از مراکز در حال استفاده از WESدر محیط بالینی هستند (۲۷). در زمینه سرطان پستان، WES می تواند به ویژه برای تشخیص زخم های ژنومی بکار رود که به وسیله نقص های ترمیـم DNA میـانجیگری میشونـد، و می تواند به عنوان یک نشانگر پیش بینی کننده برای استفاده

از مهار کننده های PARP مورد استفاده قرار گیرد (۲۸). دیگر برنامه هـای کـاربردی شامـل تشخیـص تغییرات درایـور و نئو آنتیژن ها هستند. ابزارهای جدید نیز در حال توسعـه است که می تواند بطور کامل به انواع قبلی اشاره کند. به عنـوان مثـال، RNA-seq میتوانـد برای بیـان بیان RNA و شنـاسایی تغییرات ساختاری مانند جهش و انتقال آن استفـاده شـود. هـمچنین، تشخیص ctDNA طور فزاینده ای متداول است و نشان داده شده است که در ارائه باز خوانی چشم انداز ژنوم تومور در بیماران مبتلا به سرطان پستان امکان پذیر است (۲۹،۳۰). این تکنولوژی به عنوان یک جایگزین غیر تهاجمی برای بیوپسی ها در مورد نظارت بر اثربخشی دارو و شناسایی تغییرات ژنومی درگیر در مقاومت ایجاد می شود. در نهایت، فن آوری های متمرکز بر تشخـیص اسید نوکلیک برای به دست آوردن مشخصات مولـکولی جامع تومور کافی نخواهد بود، زیرا الگوهای بیان پروتئین نیز باید مورد توجه قرار گیرد. تکنولوژی های متعددی در حال توسعه هستند و شامل آزمایش Theranostics Health TheraLink است که سطح فسفو پروتئین را در نمونه های تومور اندازه گیری می کـند تا مسیرهایی را که فعال هستند شناسایی کند. بنابراین می توان فرض کـرد که تعیین مقدار HER2، ER، mTOR و بیان CDK4 می تواند مفید باشد برای شناسایی زیر مجموعه ای از بیماران که از درمان های تایید شده سود می برند.

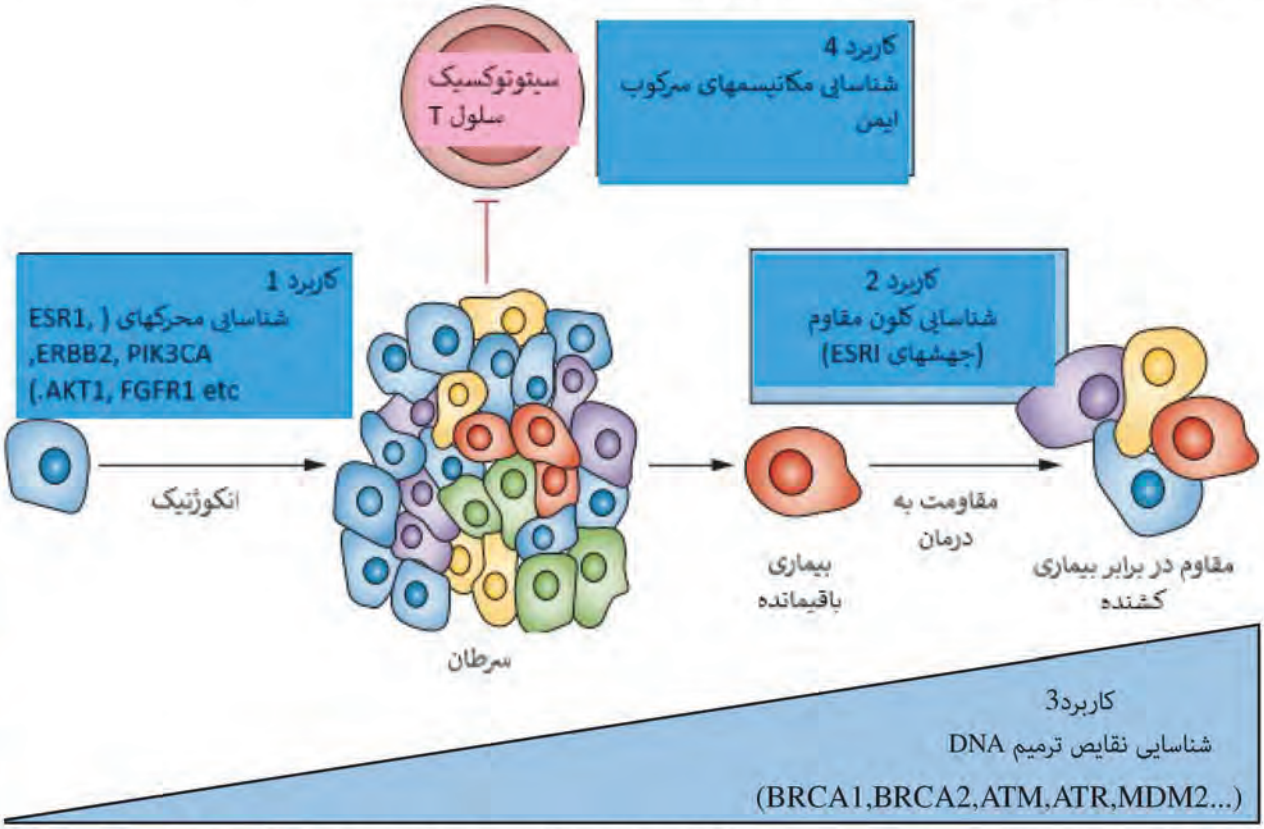
ژنومی و سرطان پستان کشنده

در زمینه سرطان متاستاتیک پستان ، چهار کاربرد بالقوه ژنومی برای بهبـود نتـایج بیمـاران در حـال حـاضر در دسترس است (شکل ۱). یکی از اولین کاربردها، شناسایی محرکهای آنکوژنیک است. یک محرک ژنومی، می تواند به عنوان تغییرات مولکولی که مسئول رشد پیشرفت سرطان هستند، تعریف شود، بنابراین هدف قرار دادن این ژن به عنوان یک اثر درمانی، یعنی دور زدن اعتیاد به انکوژن است. ERو HER2 محرک های قدیمی سرطان پستان هستند (۳۱). سایر محرکهای بالقوه کـه توسط فناوری های با کارایی بالا شناسایی شده اند، اهداف بالقوه توسعه داروی محرک ژنوم هستند [۶،۱۴،۳۲]. اکثر این ژن های جهش یافته، بجز PIK3CA، در فرکانس های پایین (<۱۰٪)تا به حال مورد تایید نبوده است. از طرفی، در حال حاضر چندین تغییرات ژنومی با یک پاسخ عینی مرتبط شده اند که از لحاظ بالینی هدف قرار می گیرند. این تغییرات شامل جهش های PIK3CA(۳۳)، تقویت FGFR1 (۳۴،۳۵)، جهـش هـای AKT1، (۲۵)وEGFR تقـویت شده است. علاوه بر این، جهش هایERBB2 پایه و اساس پیش بالینی بسیار قوی دارند (۳۶). از سوی دیگر، برخی از تغییرات ژنتیکی به عنوان محرکهای کاندید، گزارش شده اند، امـا برای اثربخشی درمان های هدفمند پیش بینی نشده است. این مورد مربوط به تقویت CCND1 و پلبوکیسلیب مهارکننده CDK4 /6 بود (۳۷). این یافته نشـان می دهـد کـه برخـی از محرکهـای پیشرفت سرطان می توانند از طریق تجزیه و تحلیل در سطح RNA / پروتئین و نه تنها در سطح DNA شناسایی شوند. در واقع، بیان ER مهم ترین نیروی محرکه پیشرفت سرطان است و بـه طور خاص، تغییرات DNA در ESR1 در اکثر بیماران تشخیص داده نمی شود. همان قاعده می تواند برای مهارmTORوCDK4 باشد، زیرا این مسیر ها در بیشتر نمونه هـای تومـور حـتی در غیاب هر مسیر تغییرات ژنومی خاص فعال می شوند (۳۸،۳۹). بنابراین، نیاز به توسعه ابزار مولکولی است که فعال سازی مسیر را اندازه گیری کنـد، نسبت به تقویت ژن ها یا جهش ها، یا از طریق بیان RNA یا پروتئین.

کاربرد دوم ژنومیک در سرطـان پستـان پیشرفته، شنـاسـایی تغییرات ژنومی است که مسئول مقاومت ثانویه است. همانطور که قبلا بحث شد، جهش های ESR1 با فرکـانس هـای بالای ۱۰-۳۰٪ در تومورهایی که قبلا با AI درمان شده اند، مشاهده می شود (۱۲، ۱۳). علاوه بر این، مطالعات پـیشین نشان داده است که حضور این جهش هـا سبب ایجـاد حسـاسیت سلـول سرطانی به AI ها می شود، اما تا حدی به درمان غـدد درون ریز که ER ها را به طور مستقیم هدف قرار می دهند، حساس هستند. زیرا این جهش ها، که عمدتـا بر دامنه اتصـال لیگـاند تاثیر می گذارد، تولید گیرنده فعال سازنده را با یـک سـاختار سازمانی متناسب تحریک می کنند که اتصال دهنده هـا را به گیرنده محدود می کند(۱۲). مقایسه نتایج TCGA وWES نشان داده است که این تغییرات مولکولی در نمونه های قبل از درمان در سطوح بسیار پایین و حتی در تشخیص با تـوالی یابی فوق الـعـاده عمیـق وجود نـدارد. (۱۲،۱۳) در آوریل ۲۰۱۵ عـامل GDC- 0810 فعالیت ضد تومور را در بیماران مبتلا به تومورهای ER مثبت را نشان داد، حتی زمانی که تومورها دارای جهش ESR1 هستند. بنابراین، تشخیص جهش هایESR1 یا هر جهش ثانویه دیگر در بیماران مبتلا به مرحله پیشرفته سرطان پستان می تواند یک درمان خاص هدفمند را فعـال کند. توجه داشته باشید که سایر تغییرات مولکولی که می توانند در مقاومت ثانویه غدد درون ریز دخیل باشند عبارتند از جهش های TSC1/2 که می توانند با استفاده از مهارکننده mTOR مورد هـدف قرار گیرند (۱۴). به طور مشابه، دیگر تغییرات ژنومی که ممکن است در مقاومت در برابر درمان های هدفمند دخیل باشند، از قبیل جهش ها و حذف های PTEN، به عنوان میانجی کننده مقاومت در برابر مهارکننده های αPI3K- انتخابی گزارش شده اند (۴۱). رویدادهای جـهشی ثـانویه می تواند با انجـام تجزیه و تحلـیل ctDNA و توالی فراگیر انجام شود؛ تجزیه و تحلیل ctDNA ممکن است این تغییرات ژنومی را در اوایل تکامل بیماری (حتی قبل از عود) تشخیص دهد و توالی یابی فوق العاده عمیق می تواند تشخیص این جهش ها را به محض اینکه تومور قابل شناسایی باشد، فعال کند. با این وجود باید اذعان کرد که هیچ شواهدی در مورد سرطان پستان وجود ندارد که تـوالی یابی فوق العاده عمیق قادر باشد تغییرات زیر کـلنال جزئی مانند جـهش های قبلی ESR1 یا PTENرا شناسایی کند. این که آیا تشخیص این تغییرات ژنومی در اوایـل دوره بیماری منجر به بهبود در نتایج می شود یک سوال مهم بالینی در زمینه پزشکی دقیق است.

کاربرد سوم ژنومی در سرطان کشنده ، شناسایی نقایص ترمیم

DNA، فرایندهای جهشی و نقص در مکانیسم تکثیر DNA است. در واقع، استفاده از WES با کارایی بالا می تواند مسیر ترمیم ناقص DNA را در هر بیمار شناسایی کند. به عنوان مثال، مطالعه ای که با استفاده از WES برای تحلیل تومورهای اولیه پستان و نمونه های DNA طبیعی تطبیق یافته از همان افراد (۴۲) انجام شد (۲۱)، پنج نشانه جهشی متمایز بیولوژیکی موجود در این سرطانها (بنام A-E) را با نمایه های بیان متفاوت و اندازه های متفاوت شناسایی کرد (۴۲). همچنین، این مطالعه آنزیم آپولیپوپروتئین B mRNA خانواده پلیپپتید کاتالیزوری (APOBEC) سیتیدین دامیناز را شناسایی کرد زیرا در تولید نشانه های جهشی وسیع ژنوم خاص نقش دارد، مانند جهش بزرگ موضعی (kataegis).



شکل ۱. برنامه های کاربردی ژنومی برای درمان شخصی MBC. اولین برنامه شناسایی محرک های جدید ژن MBC است، به غیر از ER، ERBB2، PIK3CA و AKT1. برنامه های کاربردی دیگر عبارتند از توصیف تغییرات مولکولی خاص برای کلون مقاوم (کاربرد دوم)، از قبیل وجود جهش های ESR1 در بیمارانی که قبلا با مهار کننده آروماتاز درمان شده بودند؛ شناسایی نقص های ترمیم DNA که ممکن است بر تصمیم گیری در درمان (کاربرد III) تأثیر داشته باشد و مشخص کردن مکانیزم های محرک ایمنی که توسط سلول های تومور ایجاد می شود (کاربرد IV).

در واقع، آنزیم APOBEC، که به عنوان بازیکن کلیدی در ایمنی طبیعی و سازگاری تکامل یافته است، برای کمک به پیشرفت سرطان و تکامل کلونال سرطان ، با ایجاد علایم آسیب ژنوم جانبی به دلیل فعالیت DNA دامیناز خود، پیشنهاد شده است (۴۲). همچنین داده ها نشان میدهند که فعالیت APOBEC منبع جهش های PIK3CA در دامنه سیلیکونی است، در حالی که در تومورهای با فعالیت APOBEC کم، PIK3CA به طور مساوی در نقطه داغ ناحیه کیناز و منطقه مارپیچ جهش می یابد(۴۳). نقایص ترمیم DNA نیز می تواند با استفاده از فن آوری های دیگر شناسایی شود. به عنوان مثال، استفاده از آرایه های SNP می تواند به تشخیص این تومور ها با نقایص نوترکیب هومولوگ که ممکن است حساس به مهار PARP باشد، کمک کند (۴۴). توالی ژنهای کاندید می تواند به شناسایی نقایص DNA در تومور کمک کند و منجر به توسعه استراتژی های درمان فردی شود.

به عنوان مثال، مهارکننده های PARP به ویژه در بیماران مبتلا به جهش های BRCA1/2 موثر است (۴۵). دیگر ژنهای موثر در این دسته شامل ATM و ATR میباشند (۴۶،۴۷). در نهایت، تشخیص تقویت های TOP2A برای تعیین اینکه بیماران باید آنتراسیکلین دریافت کنند، می تواند مفید باشد (۴۸).

چهارمین کاربرد بالقوه فن آوری هایی با کارایی بالا در درمان سرطان پستان پیشرفته، شناسایی مکانیزم های فرار از سیستم ایمنی در سطح فردی است. درمان های آنتی- PD1 فعالیت ضد تومور را به عنوان یک درمان در TNBC ، با پاسخ هدف ۱۸/۵ درصد نشان داده اند (۴۹). با این حال، ابزارهایی که می تواند اثربخشی چنین داروهایی را پیش بینی کنند، در حال حاضر کم هستند و نیاز به توسعه سایر داروهای ایمونوتراپی وجود دارد. ژنومی به طور بالقوه می تواند برای ارزیابی پنج جنبه مختلف از سیستم ایمنی بدن برای استفاده از پزشکی دقیق بکار رود.

اول، از مطالعات انجام شده در مورد بیماران مبتلا به ملانوم و سرطان ریه پیشنهاد شده است که تشخیص نئوتیژنها و بار جهش یافته می تواند اثربخشی مدولاتورهای بازرسی ایمنی را پیش بینی کند (۵۰). کاربرد چنین مفهومی در مورد سرطان پستان هنوز ناشناخته است. دوم، ژنومی می تواند برای اندازه گیری لیگاندهای پروتئین های بازرسی ایمنی استفاده شود. سوم، توالی و تجزیه و تحلیل بیان ژن می تواند سلول های سرطانی را که مقاوم به سلول های سیتوتوکسیک لنفوسیت T (CTL) هستند شناسایی کند. به عنوان مثال، برخی از سلول های سرطانی جهش TAP1 یا MHC کلاس I را بیان می کنند؛ هر دو آنها مقاومت به CTL را تضمین می کنند (۵۱). چهارم، از ژنومی می توان برای تعیین سیستم ایمنی محلی استفاده کرد. به عنوان مثال، نفوذ سلول های T + CD8 می تواند اثربخشی درمان ضد PD1 را پیش بینی کند (۵۲)؛ بنابراین، تجزیه و تحلیل بیان ژن می تواند چنین نفوذی را اندازه گیری و سطح پاسخ ایمنی Th1 برای یک تومور مشخص را تعیین کند (۵۳).

در نهایت، ژنومی می تواند برای شناسایی پلی مورفیسم های ژنتیکی که با نقص ایمنی مرتبط است، مورد استفاده قرار گیرد. توجه داشته باشید که برخی از سرطان های سینه SNPs در TLR4 و P2RX7 وجود دارد که می تواند با سرکوب ایمنی و عدم پاسخ به ایمونوتراپی یا شیمی درمانی همراه باشد (۵۴). تمام این روش ها می توانند کاربرد بالینی داشته باشند و استفاده از آنها به ویژه در مورد نئونتیژنها امیدوار کننده به نظر می رسد.

محدودیت های پزشکی دقیق

علیرغم پیشرفت های مداوم در فن آوری های پیشرفته و برنامه های متعدد در زمینه سرطان، چالش های متعددی وجود دارد که باید قبل از اینکه بتوان آنها را برای پزشکی شخصی در سرطان متاستاتیک پستان مورد استفاده قرار داد حل کرد (شکل ۲). مهمترین محدودیت ها و برخی راه حل های بالقوه در زیر شرح داده شده است. این چالش ها را می توان به چالش های علمی در مقابل چالش های منطقی و عملیاتی تقسیم کرد (جدول ۲).

جدول۲. محدودیتهای پزشکی شخصی برای سرطان پستان و راه حلهای ممکن

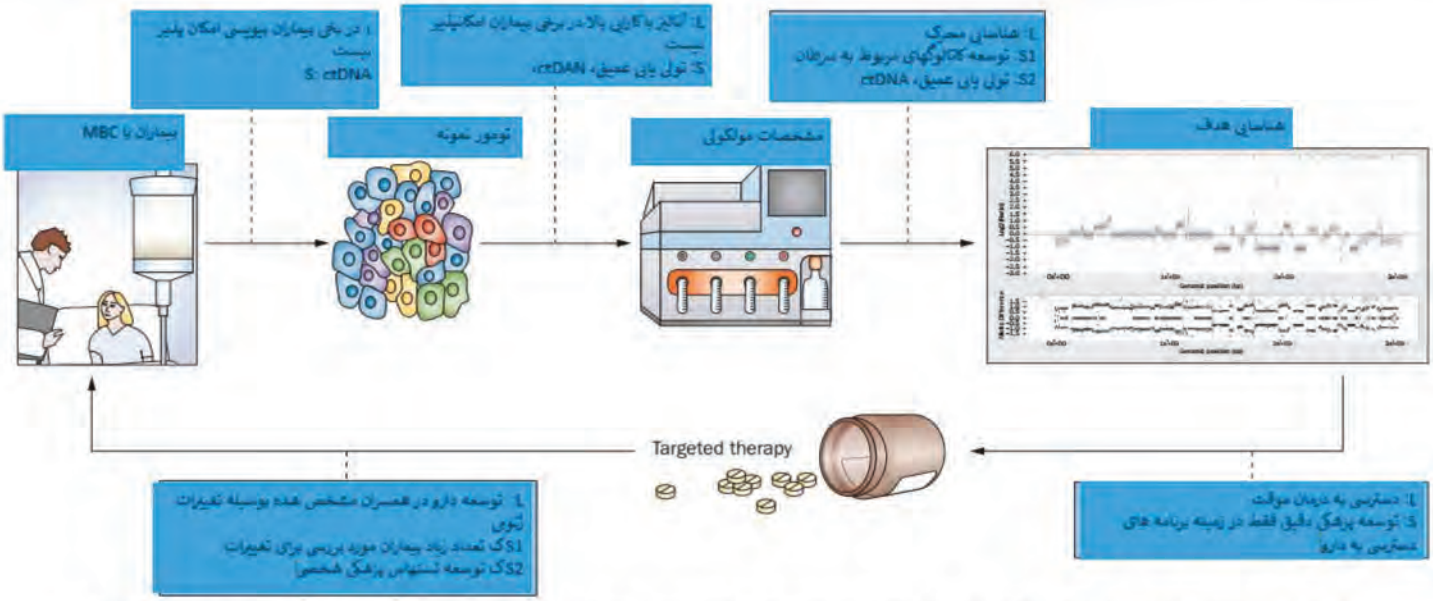
محدودیتها	شواهد	راه حلهای ممکن
چالشهای عملیاتی و منطقی		
تکمیل آزمایشات بررسی دارو در بخش ژنوم چالش برانگیز است	تغییرات ژنومی نادر هستند، اما آزمایشهای بالینی تصادفی هنوز برای تایید لازم است	افزایش به نسبت ثابت غربالگری مولکولی و تغییرات ژنوم خوشه ای در مسیرهای انتقال به پزشکی شخصی پیشگیری سریع بر اساس مقایسه با کنترل های تاریخی
نتایج ژنومی برای تعداد قابل توجهی از بیماران امکان پذیر نیست	بیوپسی در تمام بیماران امکان پذیر نیست، درصد کمی از سلول های سرطانی در برخی از بیماران	مجموعه ای از ctDNA و تجزیه و تحلیل با استفاده از عمق NGS
تعداد بیماران با یک محرک انکوژنی شناسایی شده کم است	تعداد ژن های غربالگری بسیار کم است. تغییرات شناخته شده DNA سرطان را توضیح نمی دهد	استفاده از تست های چندتایی
	پیشرفت در تعداد زیادی از بیماران	استفاده از RNA و تستهای پروتئین پایه برای شناسایی محرکها
دسترسی به دارو محدود است	توسعه دارو محدود به تعداد کمی از مکان ها و بیماران است	برنامه های دسترسی به دارو را توسعه دهید. ژن های پانلی را برای کسانیکه دارو در دسترس دارند، محدود کنید
تست های ژنومی بسیار گران هستند و از این رو برای اکثریت قابل پیشنهاد نیستند	آزمایشات ژنومی برای استفاده بالینی توسط شرکت های خصوصی انجام می شود	آزمایشات ژنومی را در مراکز علمی انجام دهید تا دسترسی به نوآوری برای همه بیماران امکان پذیر باشد
چالشهای علمی		

نرخ پاسخ کم است	عدم شناسایی محرکهای انکوژنیک مسیرهای چندگانه فعال شده ناهمگونی اینتراتومور	بهبود ابزارهای شناسایی محرکها بهبود پش بینی کننده های پروتئین پایه و RNA توسعه درمان یا ترکیبهای دارویی مستثنی کردن بیماران با ناهمگونی اینتراتومور بالا ؟
مقاومت ثانویه رخ می دهد	تغییرات ژنوم اضافی تحت فشار درمان تطابق با تومور با استفاده از شبکه های پروتئینی تکامل تومور	ctDNA و توالی یابی فوق العاده عمیق برای تشخیص مقاومت در اوایل و سازگاری با درمان شناسایی حلقه های بازخورد و ترکیب درمانها ترکیب با داروهایی که میزبان را هدف قرار میدهند (ایمونوتراپی) و فاکتورهای محرک رشد تومور (نقص ترمیم DNA)

شناسایی محرکها

اکثر آزمایشات محرک ژنوم، سطح بالای فعالیت ضد تومور درمانی را در بیماران مبتلا به سرطان متاستاتیک پستان گزارش نموده اند (۲۳،۳۴،۵۵). بزرگترین چالش برای توسعه پزشکی دقیق در سرطان پستان، افزایش میزان اثرات ضد تومور در ارتباط با چنین رویکردی است. بنابراین، شناسایی و هدف گیری کردن رویدادهای محرک ژنوم و تعیین آنها از حوادث مسافرتی،از اهمیت بالایی برخوردار است. این یک مسئله مهم است چرا که (به استثنا ER، ERBB2 و PIK3CA) هیچ یک از تغییرات ژنومی در هیچ یک از پروژه های توالی یابی معتبر به عنوان یک هدف در تنظیمات پیش بالینی یا بالینی گزارش نشده است (۶،۳۲). انتظار می رود که تغییرات محرک در کاتالوگ ژن «سرطان» پیشنهاد شده توسط موسسه Broad در ۲۰۱۳ ارائه شود (۵۶). همچنین، انتظار می رود که این تغییرات از لحاظ کلونالی برتری داشته باشد و منجر به تغییراتی در عملکرد پروتئین شود (از جمله فعال شدن جهش، از دست دادن دیواره سلولی یا تقویت سطح بالایی در یک آمپلیکون باریک). تعریف ژن های مرتبط با سرطان همراه با فهرست ویژگی های محرک، تلاش مداوم بیوانفورماتیک ها برای تولید الگوریتمی است که به شناسایی این محرکهای واقعی کمک خواهد کرد. بیشتر روش های بیوانفورماتیک برای شناسایی ژن های مجرک از عود تغییرات برای شناسایی ژن هایی که در هنگام تغییر، در سلول های تومور زنده میمانند ، بهره می گیرند. به طور خاص، روش هایی مانند Gistic257 یا RAE، قادر به تشخیص مکانهایی با تقویت یا کاهش کپی تعداد، و شناسایی عملکرد تغییرات کپی تعداد هستند. به تازگی، با افزایش تعداد پروژه های توالی در مقیاس بزرگ و کاتالوگ های مربوط به جهش های طبیعی، زیست شناسان محاسباتی، بر توسعه روش های شناسایی ژن های بسیار جهش یافته متمرکز شده اند. هدف این روش ها شناسایی ژن هایی است که ویژگی های انتخاب مثبت را با محاسبه بار جهشی ژن و مقایسه آن با نرخ جهش پس زمینه همراه با ویژگی های اضافی (۵۶،۵۹-۶۱) مانند سطح بیان ژن و میزان تکرار یا محلی سازی جهش ها و اثرات پیش بینی شده آنها بر فعالیت پروتئین است. (۶۱) مهم این است که این روش ها همچنین به دسته بندی تغییرات طبیعی مانند افزایش یا کاهش عملکرد کمک می کنند و از این رو تعیین ژن به عنوان آنکوژن یا سرکوب کننده تومور، در نهایت منجر به توسعه درمان های هدفمند میشود (۶۱).

بنابراین، در حالی که این روش ها عمدتا از تغییرات DNA استفاده می کنند، مهم است که سطوح بیان RNA را (که به واسطه آرایه بیان ژن تعیین شده اند) که با موفقیت برای شناسایی نقاط تمایل سلول های تومور مورد استفاده قرار گرفته اند محاسبه کرد و این موضوع باید با تغییرات DNA برای پیش بینی بهتر مسیرهای قابل دسترس در سرطان یکپارچه شود (۶۳) ER بیشترین هدف تأیید شده در تاریخ سرطان پستان است، در حالی که بیان پروتئین تغییر یافته، یکی از ویژگی های کلیدی است؛ هر هدف جدید باید به واسطه بیان ژن بسیار قوی پروتئین و / یا فعال شدن مسیر، به جای تغییرات DNA به تنهایی تعریف شود . چندین استدلال از این فرضیه حمایت می کند که فعال شدن مسیر و پروتئین می تواند همانند جهش های DNA در سرطان پستان باشد. در ابتدا، درصد قابل توجهی (حدود ۵۰ درصد) از بیماران مبتلا به سرطان پستان تغییرات مولکولی قابل توجه در ژن های مربوط به سرطان را نشان نمی دهند (۲۵). دوم، فعال سازی مسیرها و پروتئین ها که توسط بیان ژن (۲۳) یا فسفوریلاسیون پروتئین (۶۴)مورد ارزیابی قرار می گیرد، پیش بینی کننده اثر درمان هدفمند است. در نهایت، حضور یک هدف لزوما منجر به فعال شدن مسیر نمی شود. به عنوان مثال، بیماران با تقویت ERBB2 سطح بالایی از عدم همبستگی بین دو طرفه را در مورد فسفوریلاسیون AKT نشان می دهند. با وجود این ناهمگونی، بین تقویت ERBB2 و فسفوریلاسیون AKT همبستگی وجود دارد، اما در همه موارد بیماری مثبت ERBB2 همواره وجود ندارد(۶۵). به طور کلی، با چند استثناء، یک محرک در سطح فردی در سرطان پستان تعریف نمی شود، اگر چه تلاش هایی برای ارائه ابزارهای بیوانفورماتیک که بر این مسئله غلبه کند، صورت میگیرد. یک منطق قوی برای حمایت از ارزیابی فعال سازی مسیر نسبت به، فقط تغییر DNA، برای شناسایی مجرکهای احتمالی قابل استفاده در سرطان پستان وجود دارد.



شکل ۲. محدودیت ها و راه حل های پزشکی دقیق در MBC. محدودیت های متعدد و راه حل های ممکن برای توسعه رویکرد پزشکی دقیق برای مدیریت MBC در این شکل نشان داده شده است. برخی از محدودیت ها مربوط به نمونه تومور و مشخصات مولکولی آن است. در حالی که دیگر محدودیتها مربوط به تغییرات ژنوم محرک برای هدایت درمان هدفمند هستند. حتی زمانی که یک محرک بالقوه شناخته شده است، در انتخاب درمان هدفمند چالشهای متعددی ایجاد میشود، از جمله در دسترس بودن درمان بهینه و توسعه دارو در گروه هایی که توسط یک تغییر ژنوم تعریف شده است. راه حل های ممکن نیز گزارش شده است. اختصارات: ctDNA، DNA تومور رونده؛ L، محدودیت؛ MBC، سرطان متاستاتیک پستان ؛ S، راه حل

هدف قرار دادن تغییرات مولکولی: داروی مناسب

عدم ارائه پزشکی شخصی در اغلب موارد با کمبود داروهای بسیار زیست فعال و خاص همراه است. به عنوان مثال، جهش های PIK3CA در تقریبا ۲۵٪ سرطان های پستان رخ می دهد و به عنوان محرکهای این بیماری گزارش شده است (۳۲). با این وجود، استفاده از مهارکننده های غیر اختصاصی PI3K منجر به میزان پاسخ منفی (۴٪) در آزمایش های بالینی اولیه در هنگام مونوتراپی شد (۶۶). نسل دوم مهار کننده های α-selective، PI3K بسیار ویژه هستند و مهار بهتری را درون بدن مدل های حیوانی تولید می کنند (۶۷). در واقع، نتایج اولیه با این مهار کننده های جدید نشان می دهد که حدود ۶٪ از پاسخ های جزئی در بیماران مبتلا به سرطان پستان جهش یافته با PIK3CA است، در حالیکه در بیماران مبتلا به تومورهای نوع PIK3CA هیچ پاسخی مشاهده نشده است (۶۸). بنابراین، تولید داروهایی با هدف بالاترین خاصیت و زیست فعال، بسیار مهم است.

پیش بسوی درمانهای ترکیبی

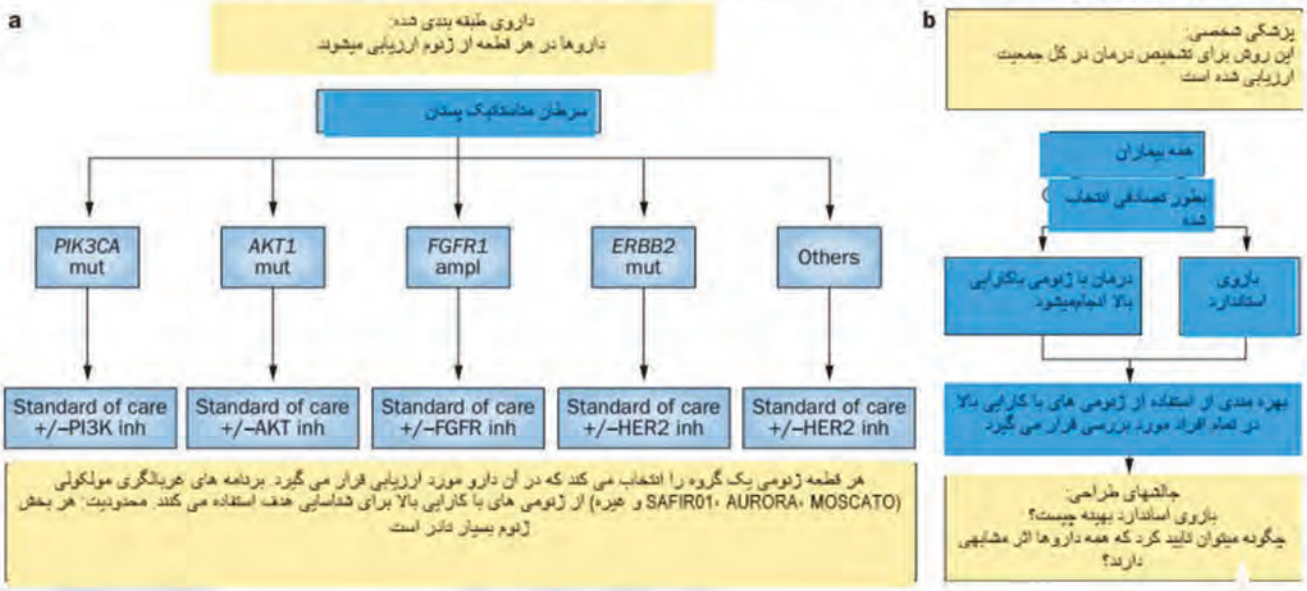
هدف قرار دادن یک محرک جهش یافته باید منجر به پاسخ ضد تومور شود. با این وجود، ناهمگونی اینتراتومور می تواند برخی از مقاومتهای اولیه به درمان را توضیح دهد. وجود دو یا چند تغییر در ژن های مرتبط با سرطان، با مقاومت در برابر درمان های هدفمند در آزمایشگاه و آزمایشات بالینی همراه است (۶۹). جالب توجه است که Stephens و همکارانش (۶) گزارش دادند که ۶۷٪ از نمونه های سرطان پستان دارای دو یا چند تغییر ژنومی بودند. چندین نمونه از این دست در سرطان پستان وجود دارد. به عنوان مثال، همزیستی جهش های PIK3CA و تقویت ERBB2 با مقاومت در برابر داروهای هدفمند ERBB2 و تراستوزوماپ و لاپاتینیپ (۷۰) همراه است .مهارکننده های PI3K و HER2 در بررسیهای مختلف کلینیکی ترکیب شده اند. جالب توجه است، این مقاومت در برابر درمان ضد HER2 با وجود جهش های PIK3CA، زمانی که انسداد HER2 دوتایی از طریق استفاده از دو آنتی بادی منوکلونال (۷۱) و یا در آزمایش های انجام شده در محیط اولیه حاصل شد، مشاهده نشد، جایی که حضور جهش های PIK3CA در حال حاضر آشکار است (۷۲). علاوه بر این، در فاز III آزمایش BOLERO2، که مهار کننده mTOR اورولیموس را در ترکیب با مهارکننده آروماتاز exemestane در بیماران مبتلا به سرطان پستان negative-ER-positive / HER2 در مرحله پیشرفته، وجود تغییرات متعدد در مسیرهای مختلف (یعنی FGFR1 / 2، CCDN1، PTEN و PIK3CA) ، به مقاومت در برابر مهار mTOR ترجمه شده است (۷). شناسایی یک محرک برای موفقیت درمان هدفمند بسیار مهم است، گرچه، لازم به ذکر است که مقاومت ثانویه در اکثریت قریب به اتفاق بیماران مبتلا به بیماری پیشرفته رخ می دهد. این مقاومت، نتیجه انطباق تومور در سطح DNA یا پروتئین تحت فشار انتخابی درمان است (۷۳،۷۴). در حال حاضر استخراج جهش های ESR1 در حین درمان غدد درون ریز بهترین مدل تکامل ژنوم در پاسخ به درمان هدفمند است. پیشرفت ثانویه مقاومت با منشا کلونهای مقاوم می تواند منجر به سطح بالایی از ناهمگونی اینتراتومور شود. گزارش های متعدد بر اهمیت ناهمگونی اینتراتومور و تکامل کلونال در بیماران مبتلا به سرطان پستان تاکید می کنند. سرطانها به وسیله فرایند گسترش کلونال، تنوع ژنتیکی و انتخاب کلونال با دینامیک پیچیده و با الگوهای بسیار متغیر تنوع ژنتیکی و برایند معماری کلونال رشد میکنند. مداخله درمانی ممکن است کلون های سرطانی را تخریب کند، اما همچنین ممکن است گسترش نوع دیگری از مقاومت را افزایش دهد (۷۵،۷۶). از دیدگاه

بالینی، تشخیص زود هنگام مقاومت برای بهینه سازی درمـان ضروری است و با استفاده از توالی یـابی فوق العـاده عمیق در مناطق مختلف بیوپسی، همراه با نظارت بر رشد تومور از طریق ctDNA (۲۹) این اعمال می تواند انجام شود. علاوه بر این، برخی مطالعات ناهمگنی مکانهای های مختلف متاستاز را نشان داده و بیان میکنند که تغییرات ژنتیکی متفاوتی وجـود دارد (۷۸) و نحوه برخورد با این سطح ناهمگونی هنوز مشخص نیست. می توان استدلال کرد که آزمایشات تحقیقی در پزشکی دقیق باید تغییرات ژنومی را تنها در مکانهای متاستاز که نشان دهنده پیشرفت بیماری است ارزیابی کند، اما نه در مکان هایی که تحت کنترل هستند. این روش در یک بررسی بالینی مداوم (MATCH-R) مورد ارزیابی قرار گرفته است که به طور پیوسته رشد معماری کلونال را در تومورهای بیمارانی که پس از یک سود اولیه از یک عامل هدفمند، تجربه پیشرفت بیماری را داشتند، بررسی می کند. این بیماران بیوپسی ضایعات پیشرونده را به منظور شناسایی مکانیزم های درگیر در مقاومت تحمل میکنند و در بعضی از موارد موشهای آواتار برای شناسایی بهترین درمان اختصاصی تولید می شوند. مکـانیسم دوم سازگاری تومور ،شامل فعال سازی شبکه هـای پروتئینی جایگزین است کـه از مهـار هدف دور می شوند. این مکانیسم مقاومت در بیماران تحت درمـان با مهـارکننده های mTOR ثبت شده است، در حالیکه یک حلقه بازخوردی توسط mTORC2 مشاهده شده است که به دلیـل فسفـوریـلاسیـون گیرنده فاکتور رشد (از جمله IR-IGF1) (۷۹) باعث فعال شدن AKT می شود، و پایه و اساس ترکیب این عوامل با یکی از مهار کننده های IR80-IGF (۸۰) یا PI3K81 (۸۱) را فراهم میکند. در نهایت، می تـوان استدلال کرد که با کمک درمان هایی که باعث ریشه کن شدن سلول های سرطانی میشود، می تـوان از مقاومت ثانویه جلوگیری کرد. به عنوان مثال، ترکیبی از درمان های هدفمند و تحریک بازرسی ایمنی می تواند سلول های تومور را ریشه کن کند (۷۳). ترکیب تراستوزوآب و پمبرولیزواب، یک عامل ضد PD1، در سرطـان هـای پستان در بیان بیش از حد HER2 در حال بررسی است (۸۲).

چالشهای منطقی و عملیاتی

پزشکی دقیق شامل دو روش متفاوت است، یعنی پزشکی طبقه بندی شده و پزشکی شخصی (شکل۳). طبق شکل (شکل 3a)، پزشکی طبقه بندی شده شامل بررسی دارو در جمعیت تعریف شده توسط یک تغییرات ویژه مولکولی است، در حالیکه پزشکی شخصی (شکل 3b) بررسی می کـند که آیا مفهوم فرد گرایی درمان باعث بهبود نتایج در همه افراد می شود. غربالگری بیماران برای آزمایشات بالینی محدودیت بزرگ توسعه پزشکی طبقه بندی شده در MBC است، زیرا بیشتر محرکهای کاندید فعلی در کمتر از ۱۰٪ از بیماران قابل تشخیص هستند. اگر ما رشد مهارکننده های FGFR1 را در نظر بگیریم و آنالیزهای آماری مشابه را در آزمایش BOLERO-2 (۸۳) فرض کنیم ، در مجموع ۵۲۸ رویداد پیشرفت بدون بقاء (PFS) بـرای ایجاد نسبت خطر ۰/۷۴ با ۹۰٪ قدرت بدست می آید و با فرض متوسط PFS ۳,۷ ماه در گروه کنترل

و نسبت تصادفی ۲: ۱ به نفع بازوی تحقیقاتی، ۷۰۵ بیمار باید مورد بررسی قرار گیرند. اگر ما فرض کنیم که تقویت FGFR1 در حدود ۱۰٪ از بیماران و میزان شکست در غربالگری در حدود ۱۵٪ مشاهده می شود، در این صورت در مجموع ۸۲۹۴ بیمار مورد بررسی قرار خواهند گرفت تا این مطالعه امکان پذیر باشد. این رویکرد، دو مساله مهم را ایجاد می کند : اول اینـکه وقتی یک بیمار برای تغییر یک ژن منفرد آزمایش می شود، احتمال آن مثبت است و بنابراین با یک دارو که با یک تغییر ژنوم بسیار کم همراه شده است درمان میشود. یـک راه حل برای حل این مسئله این است که از روش های ژنوم با کارایی بالا برای شناسایی تمام تغییرات ژنوم موجود استفاده شود و بیمار به یک آزمایش خاص درمانی اختصاص یابد. موضوع دوم نیـاز به غربال تعداد زیادی از بیماران برای انجام آزمایش بالینی است. اگر سناریوی توسعه دارو در یک جمعیت جهش AKT1 (۴٪ از همه سرطان های پستان) را در نظر بگـیریم، لازم است که حدود ۱۰،۰۰۰ بیمار مبتلا به MBC را غربال کنیم تا قادر به انجام یک بررسی بالینی تصادفی که شامل ۴۰۰ بیمار باشیم.



شکل ۳. توسعه پزشکی دقیق MBC. دو روش اصلی برای پیاده سازی پزشک شخصی در مدیریت سرطان پستان پیشرفته وجود دارد. a) روش پزشکی طبقه بندی شده: تغییرات مولکولی خاص در یک نمونه تومور (پیش غربالگری) تعیین می شود. تنها تومورهایی که دارای انحراف ژنومی هستند با داروهایی با تغییرات خاص درمان می شوند . در مورد منفی بودن این انحراف مولکولی، به طور بالقوه ممکن است تغییرات دیگری برای انتخاب سایر درمان های هدفمند تعیین شود. این اهداف نیز ممکن است در چارچوب برنامه های غربالگری مولکولی شناسایی شوند که از تکنولوژی های بالا استفاده می کنند تا چندین تغییرات مولکولی را به موازات شناسایی کنند. محدودیت اصلی این رویکرد، فرکانس پایین است که در آن اکثر این انحرافات ژنومی موجود است. b) رویکرد پزشکی شخصی: هدف این است که آزمایشاتی انجام شود که نشان دهد یک دارو در یک گروه از بیماران تعریف شده،با یک تغییر ژنوم موثر است، زیرا این رویکرد ارزیابی می کند که آیا درمان فرد مبتنی بر ژنومی یا کارایی بالا باعث بهبود نتیجه در همه افراد در مقایسه با درمان استاندارد میشود. چالش اصلی این روش تعیین بازوی استاندارد (مانند درمان هدفمند اما انتخاب نشده یا استاندارد مراقبت) است. اختصارات: inh، inhibitor؛ MBC، سرطان متاستاتیک پستان .

توسعه دارو در قطعات نادر ژنوم

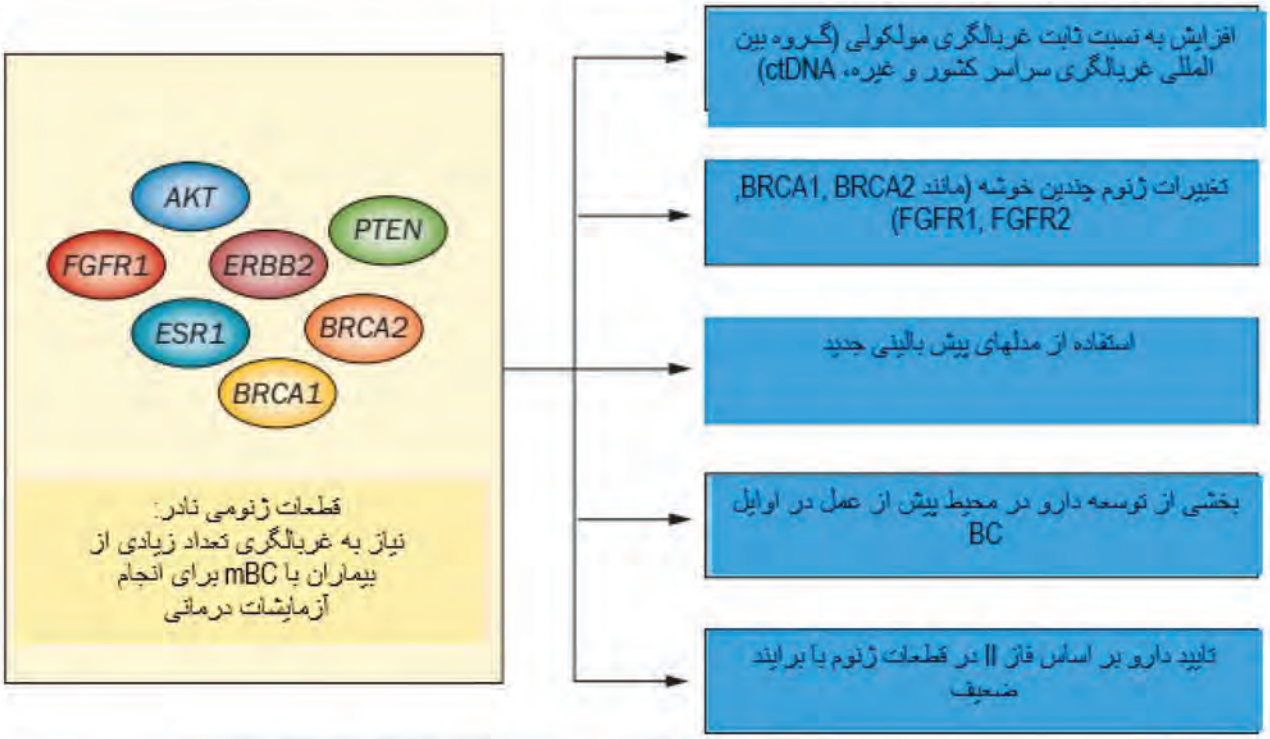
برای غلبه بر مسئله تغلق پذیری بیمار در آزمایشات پزشکی طبقه بندی شده، ما پنج راه حل ممکن را پیشنهاد می کنیم (شکل ۴). اول، نیاز به افزایش تعداد بیماران غربال شده برای وجود یک تغییر ژنوم است. یک رویکرد احتمالی شامل توسعه برنامه های غربالگری مولکولی بزرگ برای جلوبردن آزمایشات درمانی در بیماران با تغییر ژنوم کاندید می باشد. دو نوع از برنامه های غربالگری مولکولی برای پزشکی طبقه بندی شده موجود است: آزمایش های سبد و آزمایشات چتر. آزمایشات سبد اثر یک دارو واحد را بر روی تغییرات مولکولی در انواع مختلف سرطان آزمایش می کند. این طراحی نه تنها برای شناسایی سریعتر بیماران کاندید شده است، بلکه همچنین به ارزیابی ارزش بالقوه این درمان هدفمند در انواع مختلف تومور کمک می کند. نمونه ای از اطلاعات مفید برای سرطان پستان یک مطالعه بالینی است که تجویز تراتینیب را در بیماران مبتلا به تومورهای جامد با فعال شدن جهش های ERBB، از جمله HER2، EGFR و HER3 بررسی می کند. این مطالعه شامل چندین گروه سرطان مجزا از جمله سرطان مثانه / ادراری، سرطان پستان، سرطان کولورکتال، سرطان آندومتر، سرطان معده /مری، سرطان تخمدان، و سایر تومورهای جامد با جهش HER2، سرطان مغزی اولیه EGFR جهش یافته و / یا تقویت شده و تومورهای جامد با جهش HER3 است(NCT01953926)(۸۴). این آزمایش تعیین خواهد کرد که آیا بیماران مبتلا به سرطان پستان با جهش ERBB2 حساس به نیراتینیب مهار کننده pan-HER هستند. داده های اولیه برای گروه سرطان ریه غیر سلولی کوچک (NSCLC) نشان می دهد که ۱۳ بیمار در آزمایشی که مونوتراپی نیراتینیب را دریافت کردند، هیچ کدام یک پاسخ جزئی (PR) نداشت، ۷ نفر (۵۴٪) از بیماران مبتلا به بیماری پایدار) و ۴ نفر (۳۱٪) بیماران دارای مزایای بالینی (به عنوان PR یا SD برای ۱۲ یا هفته بیشتر تعریف شده) (۸۵). سایر آزمایشات سبد به تازگی توسعه یافته است، اما به دلیل کمبود تغییرات مولکولی مورد بررسی ، کمتر برای سرطان پستان مناسب هستند. این آزمایشات شامل ارزیابی مورافنیب در سرطانهای BRAFV600E-مثبت (NCT01524978) (۸۶)یا سریزوتینیب در بیماران مبتلا به تغییرات مولکولی در ژنهای ALK, MET یا ROS (NCT02034981) (۸۷) است. آزمایشات چتر تاثیر داروهای مختلف در تغییرات مختلف مولکولی را در یک یا چند تومور ارزیابی میکنند. دو مطالعه چتر به طور خاص به سرطان پستان، SAFIR01 و آزمایش های AURORA اختصاص داده شده است. آزمایش SAFIR01 شامل ۴۰۳ بیمار بود که ۵۲ (۱۳٪) که به هدف درمان با تغییر ژنوم تعریف شده ، اختصاص یافتند. آزمایش AURORA یک برنامه غربالگری مولکولی است که شامل ۱۳۰۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان پیشرفته برای انجام توالی یابی NGS و RNA با پوشش بالا در نمونه های تطبیق یافته و متاستاز می باشد (۸۸). سایر نمونه ها از برنامه های غربالگری مولکولی که شامل سرطان های سینه در میان سایر زیرتیپ های بیماری هستند نیز موجود است. برنامه NCI-MATCH شامل ۳۰۰۰ بیمار مبتلا به انواع مختلف سرطان خواهد شد تا سیگنال های اولیه ای از پاسخ به درمان های هدفمند را بیابند. در نهایت، بهترین توصیف برنامه غربالگری مولکولی برای ثبت دارو، پروتکل Lung-MAP MASTER (۸۹) برای بیماران مبتلا به سرطان ریه است. این آزمایش ۱۰،۰۰۰ بیمار را برای شناسایی افرادی که برای یکی از پنج آزمایش ثبت تصادفی مناسب هستند، را عربالگری میکند. تا کنون، نمونه ای از این تحقیق بزرگ در سرطان پستان وجود ندارد، زیرا اکثر برنامه های غربالگری مولکولی توسط موسسات منفرد برای گنجاندن در بررسیهای فاز I خودشان توسعه می یابند (۹۰). تنها دو برنامه غربالگری بزرگ مولکولی که هر دو در مورد یک نوع تومور هستند ، و قبلا برای آزمایش SAFIR01 در بیماران مبتلا به سرطان پستان (۲۵) و آزمایش BATTLE برای (۹۱)NSCLC، اشاره شد ، موجود است.

راه حل دوم، جلوگیری از وقوع کم تغییرات هآدمند از جمله خوشه بندی چند تغییر ژنوم به عنوان یک پیش بینی کننده واحد است. به عنوان مثال، در آزمایش تصادفی بودن، دوویتینیب مهار کننده FGFR1 ، FGFR، FGFR2 و تقویت FGF3 در یک جمعیت واحد به نام "سرطان پستان تقویت شده توسط FGF-pathway" خوشه بندی شد (۳۴) . به دنبال یک اصل مشابه، حامل های جهش BRCA1 و BRCA2 معمولا در آزمایشهای بالینی با مهارکننده های PARP بررسی می شوند (۹۲).

روشی سوم این است که اکثر پیشرفت دارو در محیط پیش از عمل انجام شود. فرآیند توسعه دارو معمولا شامل چند آزمایش برای اثبات مفهوم، بهینه سازی دوز، اعتبار سنجی بیومارکر و توسعه درمان ترکیبی است. رویهم رفته در مرحله اولیه سرطان پستان بیش از ۸۰٪ از آنها تشخیص داده می شود، بنابراین در آزمایشهای پیش از عمل جراحی می تواند چندین آزمایش انجام شود نسبت به بیماران مبتلا به بیماری متاستاتیک که روند آن سریعتر است.

راه حل بالقوه چهارم، استفاده از مدل های جدید پیش بالینی (مانند پیوند خارجی حاصل از بیمار و کشت سلول های سرطانی تومور ex-vivo (CTC)) است. به عنوان مثال، مطالعاتی از کشت سلولهای تومور سینه در خارج از بدن فرد برای بررسی حساسیت فرد به دارو استفاده میکنند انجام شد (۹۳)، از جمله آزمایش در محیط های CTC از شش بیمار مبتلا به سرطان پستان ER مثبت که تومور ژنیک در موش بودند، توالی یابی ژنوم خطـوط CTC انجام شد، و بررسی حساسیت داروئی هدف بالقوه درمانی جدید را نشان داد (۹۳). استفاده از CTC ها امکان استفـاده از توالی یابی ژنوم برای شناسایی تغییرات مولکولی موجـود از گذشته یا جدید را به وجود می آورد و آزمایش حسـاسیت دارو بـرای شناسایی بهترین درمان بیماران سرطانی فراهم میکند.

علاوه بر این، داروهای مورد تایید براساس آزمایشات فاز I / II میتواند به طور چشمـگیری پیشرفـت دارو را سـرعت بخشد ، همانطور که از طریق متالی از مهارکننده های ALK در سرطان ریه نشان داده شده است. این روش نیـاز به شناسایی اولیه زیر گروههای مولکولی با نتایج بسیار ضعیف دارد. جهش های ESR1 با نتایج بسیار ضعیفی در بیماران مبتلا به MBC14 مرتبط بوده و می توانند جمعیتی را ایجاد کنند که در آن داروهـا براساس نتایج آزمایشات فاز II مورد تایید قرار می گیرند. توجه داشـته باشید که این استراتژی تنها در صورتی موثر است که قطعه ژنوم مرتبط با نتایج ضعیف نیز جمعیتی را کـه حسـاس به درمـان هدفمند است، تعریف کند.



شکل ۴. غلبه بر چالش های تعلق پذیری رویکردهای پزشکی طبقه بندی شده. راه حل های مختلف بالقوه شامل غربالگری مولکولی با استفاده از روش های کمتر تهاجمی و قابل دسترس مانند ctDNA یا ایجاد برنامه های بزرگ بین المللی غربالگری؛ توسعه مدل های پیش بالینی جدید؛ استفاده از محیط پیش از عمل در توسعه دارو برای اعتبار سنجی زیستی نشانهای بالقوه یا تعیین اثر بیولوژیکی یک دارو؛ و تأیید دارو براساس آزمایشات بالینی فاز II در قطعات نادر ژنومی با برایند بدتر. اختصارات: BC، سرطان پستان؛ DNA، ctDNA تومور در گردش .

امکان انجام بیوپسی و آزمایش ژنوم

در حالی که تعلق پذیری بزرگترین چالش برای توسعه پزشکی طبقه بندی شده برای بیماران مبتلا به سرطان پستـان اسـت، اما دیگر ملاحظات لجستیکی باید مورد توجه قـرار گیرد. یکی از مهمترین موارد این است که انجام آزمـایش های ژنومـی در بخش قابل توجهی از بیماران غیرممکن است که به علت محل های دشوار تومور (متاستاتیک)(مانند متاستاز استخوان)(۹۴) و درصد کم سلول های سرطانی در برخی از نمونه ها می باشد. روش های متعددی برای غلبه بر این محدودیت ها وجود دارد. در ابتدا، تجزیه و تحلیل ctDNA (۲۹) می تواند جایگزین استفاده از بیوپسی ها شود در زمانی که نمی توان بیوپسی را انجام داد، و یا زمانی که محل تومور با استخراج DNA سازگار نیست. با این حال، برای تعیین اختلالات کپی تعداد با استفاده از این تکنولوژی توانایی کمی وجود دارد. انجام بیوپسی تنها یک مسئله در بیماران مبتلا به تومور با دسترسی در مکان های دشوار نیست، به نظر می رسد که ظرفیت امکانات تشخیصی رادیولوژی مجاز به نمونه گیری بیوپسی در تمام بیماران نخواهد بود. دوم، انجام توالی یابی عمیق می تواند قادر به تجزیه و تحلیل نمونه ها با درصد کم سلول های سرطانی باشد، همانطور که در آزمایش MOSCATO نشان داده شده است، معرفی NGS (۱۰۰۰ ×) امکان سنجی آزمایش گسترده ژنوم را افزایش داد (۱۵).

کاربرد بالینی پروفیل چند ژنی در MBC

طب سوزنی در حال حاضر مدل غالب در تحقیقات سرطان پستان است، اگر چه پایداری آن در بلند مدت مشکوک است. در حقیقت، با تکامل فن آوری ها و پیشرفت های زیست شناسی، ماهیت ژنومی نادر تشخیص داده می شود، که منجر به چالش های بیشتری برای تعلق پذیری بیمار می شود و آزمایش های بالینی را غیرممکن می کند. یک مدل مناسب تر برای ایجاد پزشکی دقیق در بیماران مبتلا به MBC می تواند شامل ارزیابی مفهوم پزشکی شخصی شود، بجای پزشکی طبقه بندی شده. در این مدل، فرضیه تحقیقات بالینی این است که استفاده از پروفیل چندژنی نتایج را در کل جمعیت بهبود می بخشد (شکل 3b). این آزمایشات بازوی درمانی استاندارد را با یک بازو مقایسه می کند که در آن طبقه بندی بر اساس پروفیل مولکولی بررسی می شود. در بیماران مبتلا به سرطان پستان، آزمایش SAFIR02 (۹۵) برای مقایسه شیمی درمانی نگهدارنده با هشت درمان متفاوت هدفمند بر اساس مشخصات ژنومی فرد (که توسط NGS و CGHشناسایی شده است) انجام می شود. بنابراین، این آزمایش، بررسی می کند که آیا رویکرد کلی پزشکی شخصی باعث بهبود نتیجه در مقایسه با درمان نگهدارنده استاندارد می شود. چندین مطالعه دیگر این استراتژی را بررسی کردند؛ بسیاری از آنها شامل انواع مختلف تومور است (۹۰). مزیت اصلی این روش این است که نیازی به جمع آوری هزاران بیمار برای پاسخ به یک سوال پژوهشی نیست. با این وجود، نگرانی های اصلی در مورد طراحی آزمایش هنوز باقی مانده است. اولین مورد مربوط به انتخاب بازوی استاندارد است. در واقع، بهترین بازوی استاندارد باید به لحاظ نظری شامل درمان های مشابه با کسانی باشد که از بازوی پزشکی شخصی استفاده میکنند ، اما به صورت تصادفی، به منظور داشتن داروهای مشابه در هر دو بازوی درمانی استاندارد و شخصی . این استراتژی در آزمایش NCI-MPACT (۹۶) که اثربخشی پزشکی شخصی در بین انواع تومورها، از جمله سرطان پستان را بررسی میکند، انجام میشود. سوال دوم مربوط به این است که آیا تأثیری که در کل جمعیت دیده می شود، اثری است که در همه داروهای مورد بررسی رایج است یا تنها برای چند دارو است. بنابراین، باید ابزارهای آماری متعددی برای حذف این تعصب از قبیل آزمایشات متقابل برای حذف فرضیه مبنی بر اینکه برخی از درمانها بهتر از سایرین است، توسعه یابد. اندازه نمونه این آزمایشات می تواند بر اساس آن محاسبه شود.

چالش های منطقی و عملیاتی دیگری نیز وجود دارد، اما در حال حاضر آنها به عنوان عوامل محدودکننده مهمی برای توسعه پزشکی دقیق در نظر گرفته نمی شوند، و شامل این واقعیت است که تغییرات اژنتیکی در هر بیمار قابل شناسایی نیست. در این زمینه، استفاده از یک قطعه بزرگ ژن، می تواند احتمال دریافت یک درمان تطبیق یافته را برای بیمار به حداکثر برساند. همچنین، توسعه فن آوری های جایگزین برای شناسایی محرکها، از جمله بیان ژن یا آزمایشات مبتنی بر پروتئین، قطعا تعداد بیماران را برای یک محرک مشخص افزایش خواهد داد. به عنوان مثال، آزمایش WINTHER انجام دهنده آرایه های بیان ژن در بیمارانی است که هیچگونه تغییرDNA در آنها قابل مقایسه با بیان ژن در بافت طبیعی (به جز سرطان) برای شناسایی درمان بالقوه وجود ندارد. دشواری دسترسی به داروهای مناسب یا موجود، یک مسئله ثانویه مهم است. در واقع، در مطالعه SAFIR01، تنها ۲۸٪ از بیماران مبتلا به تغییرات ژنتیکی به درمان هدفمند دسترسی داشتند، یا به دلیل این است که آزمایش بالینی یک عامل هدف خاص ، بیماران مبتلا به سرطان پستان را قبول نمیکند یا به دلیل فقدان شکاف درمانی موجود است. این مسائل نشان می دهد که آزمون های ژنومی باید فقط در زمینه یک برنامه دسترسی به دارو، در واحد های فاز I یا در کنسرسیوم با حفظ دسترسی به دارو انجام شود. سرانجام، شیوه اجرای پزشکی دقیق نیز باید مورد توجه قرار گیرد. در واقع، دو مدل پزشکی دقیق در دسترس است. در یک مدل، برخی از شرکت های بیومارکر، آزمون را انجام می دهند، در حالی که از سوی دیگر، مراکز دولتی آنها را به صورت رایگان انجام خواهند داد. به عنوان مثال، در مورد آخری، موسسه ملی سرطان فرانسه مجموعه ای از ۲۸ مرکز ژنومی واقع در بیمارستان های دانشگاهی را برای ارائه دسترسی آزاد و برابر به ژنومی برای همه بیماران مبتلا به سرطان ایجاد کرده است (۸۳).

نتیجه گیری

مفهوم پزشکی دقیق مبتنی بر ژنومی برای MBC جذاب است؛ با این حال، هیچ مدرکی وجود ندارد که می تواند وضعیت بیمار را بهبود بخشد. این شکست ناشی از مسائل علمی و منطقی است. بزرگترین مشکل در زمینه سرطان پستان، فقدان محرکهای مشخص است، با استثناء ERBB2 ، ER، PIK3CA و AKT1. تهیه کاتالوگ ژن های مربوط به سرطان همراه با روش های ارزیابی فعال سازی مسیر می تواند شناسایی بهتر چنین محرکهایی را در آینده انزدیک فراهم کند. توصیف ویژگیهای اختصاصی چشم انداز ژنوم تومورها و شبکه پروتئین فعال، درمان های ترکیبی را برای بهینه سازی اثرات درمانی فراهم می کند. در نهایت، چالش های منطقی و عملیاتی باید مورد توجه قرار گیرد. در این راستا، تغییر به سوی پزشکی شخصی نسبت به یک رویکرد پزشکی طبقاتی می تواند مدیریت بیماران را بهبود بخشد.

منابع

1. Jensen, E. V. & DeSombre, E. R. Oestrogenreceptor interaction. Science182, 126 –134 (1973).
2. Slamon, D. J. et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER2-/neu oncogene. Science 235, 177–182 (1987).
3. Osborne, C. K. Tamoxifen in the treatment of breast cancer. N. Engl. J. Med. 339, 1609 –1618 (1998).

4. Dawood, S., Broglio, K., Buzdar, A. U., Hortobagyi, G. N. & Giordano, S. H. Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: an institutional -based review. J. Clin. Oncol. 28, 92–98 (2010).
5. Kandoth, C. et al. Mutational landscape and significance across 12 major cancer types. Nature 502, 333–339 (2013).
6. Stephens, P. J. et al. The landscape of cancer genes and mutational processes in breast cancer. Nature 486, 400–404 (2012).
7. Hortobagyi, G. N. et al. Correlation of molecular alterations with efficacy of everolimus in hormone receptor–positive, HER-2negative advanced breast cancer: results from BOLERO2- [abstract]. J. Clin. Oncol. 31 (Suppl.), LBA 509 (2013).
8. Treilleux, I. et al. Translational studies within the TAMRAD randomized GINECO trial: evidence for mTORC1 activation marker as a predictive factor for everolimus efficacy in advanced breast cancer. Ann. Oncol. 26, 120–125 (2015).
9. Shah, S. P. et al. The clonal and mutational evolution spectrum of primary triple-negative breast cancers. Nature 486, 395–399 (2012).
10. Amir, E. et al. Prospective study evaluating the impact of tissue confirmation of metastatic disease in patients with breast cancer. J. Clin. Oncol. 30, 587–592 (2012).
11. Niikura, N. et al. Loss of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) expression in metastatic sites of HER-2overexpressing primary breast tumours. J. Clin. Oncol. 30, 593–599 (2012).
12. Toy, W. et al. ESR1 ligand-binding domain mutations in hormone-resistant breast cancer. Nat. Genet. 45, 1439–1445 (2013).
13. Robinson, D. R. et al. Activating ESR1 mutations in hormone-resistant metastatic breast cancer. Nat. Genet. 45, 1446–1451 (2013).
14. Arnedos, M. et al. Genomic and immune characterization of metastatic breast cancer (mBC): And ancillary study of the SAFIR01 & MOSCATO trials [abstract]. Ann. Oncol. 25, a351O (2014).
15. Massard, C. et al. Enriching phase I trials with molecular alterations: Interim analysis of 708 patients enrolled in the MOSCATO 01 trial [abstract]. 13th International Congress on Targeted Anticancer Therapies, Paris, France, aO 3.7 (2015).
16. Lord, C. J. & Ashworth, A. Mechanisms of resistance to therapies targeting BRCA-mutant cancers. Nat. Med. 19, 1381–1388 (2013).
17. Wagle, N. et al. Whole exome sequencing (WES) of HER+2 metastatic breast cancer (MBC) from patients with or without prior trastuzumab (T): A correlative analysis of TBCRC003. Cancer Res. 75, PD3–PD5 (2015).
18. Hammond, M. E. et al. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of oestrogen and progesterone receptors in breast cancer. J. Clin. Oncol. 28, 2784–2795 (2010).
19. Wolff, A. C. et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. J. Clin. Oncol. 31, 3997–4013 (2013).
20. Paik, S. et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. N. Engl. J. Med. 351, 2817–2826 (2004).
21. van de Vijver, M. J. et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. N. Engl. J. Med. 347, 1999–2009 (2002).

22. Sorlie, T. et al. Repeated observation of breast tumour subtypes in independent gene expression data sets. Proc. Natl Acad. Sci. USA 100, 8418 – 8423 (2003).
23. Loi, S. et al. PIK3CA genotype and a PIK3CA mutation-related gene signature and response to everolimus and letrozole in oestrogen receptor positive breast cancer. PLoS ONE 8,e53292(2013).
24. Balko, J. M. et al. A gene expression signature of MEK pathway activation to predict survival in triple-negative breast cancer [abstract]. J. Clin. Oncol. 30 (Suppl.), a1024 (2012).
25. Andre, F. et al. Comparative genomic hybridisation array and DNA sequencing to direct treatment of metastatic breast cancer: a multicentre, prospective trial (SAFIR01/UNICANCER). Lancet Oncol.15, 267–274 (2014).
26. Arnedos, M. et al. Array CGH and PIK3CA/AKT1 mutations to drive patients to specific targeted agents: a clinical experience in 108 patients with metastatic breast cancer. Eur. J. Cancer 48,2293–2299 (2012).
27. Van Allen, E. M. et al. Whole-exome sequencing and clinical interpretation of formalin-fixed, paraffin-embedded tumour samples to guide precision cancer medicine. Nat. Med. 20, 682–688 (2014).
28. Watkins, J. A., Irshad, S., Grigoriadis, A. & Tutt, A. N. Genomic scars as biomarkers of homologous recombination deficiency and drug response in breast and ovarian cancers. Breast Cancer Res. 16, 211 (2014).
29. Dawson, S. J. et al. Analysis of circulating tumour DNA to monitor metastatic breast cancer. N. Engl. J. Med.368,1199–1209 (2013).
30. Murtaza, M. et al. Non-invasive analysis of acquired resistance to cancer therapy by sequencing of plasma DNA. Nature 497, 108–112 (2013).
31. Garnett, M. J. et al. Systematic identification of genomic markers of drug sensitivity in cancer cells. Nature 483, 570–575 (2012).
32. Cancer Genome Atlas, N. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. Nature 490, 61–70 (2012).
33. Janku, F. et al. PI3K/AKT/mTOR inhibitors in patients with breast and gynecologic malignancies harbouring PIK3CA mutations. J. Clin. Oncol. 30,777–782 (2012).
34. Andre, F. et al. Targeting FGFR with dovitinib (TKI258): preclinical and clinical data in breast cancer. Clin. Cancer Res.19,3693–3702 (2013).
35. Soria, J. C. et al. Phase I/IIa study evaluating the safety, efficacy, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of lucitanib in advanced solid tumours. Ann. Oncol. 25, 2244 –2251 (2014).
36. Bose, R. et al. Activating HER2 mutations in HER2 gene amplification negative breast cancer. Cancer Discov. 3 , 224–237 (2013).
37. Finn, R. S. et al. The cyclin-dependent kinase 6/4 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2negative, advanced breast cancer (PALOMA1-/ TRIO18-): a randomised phase 2 study. Lancet Oncol. 16, 25–35 (2015).
38. Malumbres, M. & Barbacid, M. Cell cycle, CDKs and cancer: a changing paradigm. Nat. Rev. Cancer 9,153–166 (2009).
39. Zoncu, R., Efeyan, A. & Sabatini, D. M. mTOR: from growth signal integration to cancer, diabetes and ageing. Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.12, 21–35 (2011).
40. Dickler, M. et al. A first-in-human phase I study to evaluate the oral selective oestrogen receptor degrader GDC0810- (ARN810-) in postmenopausal women with oestrogen receptor+ HER2–, advanced/metastatic breast cancer. AACR [abstract CT2015) [231).

41. Juric, D. et al. Convergent loss of PTEN leads to clinical resistance to a PI(3)Kalpha inhibitor. Nature 518 , 240 – 244 (2015).
42. Alexandrov, L. B. et al. Signatures of mutational processes in human cancer. Nature 500, 415 – 421 (2013).
43. Henderson, S., Chakravarthy, A., Su, X., Boshoff, C. & Fenton, T. R. APOBEC-mediated cytosine deamination links PIK3CA helical domain mutations to human papillomavirusdriven tumour development. Cell Rep.7 , 1833 –1841 (2014).
44. Swisher, E. et al. ARIEL2: A phase 2 study to prospectively identify ovarian cancer patients likely to respond to rucaparib [abstract]. 26th EORTC-NCI-AACR Symposium on Molecular Targets and Cancer Therapeutics, a215 (2014).
45. Tutt, A. et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. Lancet 376, 235 – 244 (2010).
46. Cui, Y., Palii, S. S., Innes, C. L. & Paules, R. S. Depletion of ATR selectively sensitizes ATMdeficient human mammary epithelial cells to ionizing radiation and DNA-damaging agents. Cell Cycle 13, 541– 550 (2014).
47. Weber, A. M. & Ryan, A. J. ATM and ATR astherapeutic targets in cancer. Pharmacol. Ther. 149, 124 – 138 (2015).
48. Bartlett, J. M. et al. Predicting anthracycline benefit: TOP2A and CEP-17not only but also. J. Clin. Oncol. 33, 1680 –1687 (2015).
49. Nanda, R. et al. A phase Ib study of pembrolizumab (MK3475-) in patients with advanced triple-negative breast cancer [abstract]. Cancer Res. 75, S1- 09 (2015).
50. Snyder, A. et al. Genetic basis for clinical response to CTLA4- blockade in melanoma. N. Engl. J. Med. 371, 2189 –2199 (2014).
51. Seliger, B. et al. Immune escape of melanoma: first evidence of structural alterations in two distinct components of the MHC class I antigen processing pathway. Cancer Res. 61, 8647 – 8650 (2001).
52. Tumeh, P. C. et al. PD1- blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. Nature 515, 568 – 571 (2014).
53. Ignatiadis, M. et al. Gene modules and response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer subtypes: a pooled analysis. J. Clin. Oncol. 30 , 1996 – 2004 (2012).
54. Vacchelli, E. et al. Loss-of-function alleles of P2RX7 and TLR4 fail to affect the response to chemotherapy in non-small cell lung cancer. Onco-immunology 1 , 271 – 278 (2012).
55. Bendell, J. C. et al. Phase I, dose-escalation study of BKM120, an oral pan-class I PI3K inhibitor, in patients with advanced solid tumours. J. Clin. Oncol. 30 , 282 – 290 (2012) .

آزمایشات هوشمند "SMARTests"

اطلاعات بسیاری از قبیل سلامتی در ژن های ما پنهان می باشند که مبحث پزشکی شخصی با بهره گیری از مجموعه آزمایشات هوشمند به اطلاعات سودمندی در مورد بدنمان دسترسی پیدا می کند که به ما کمک می کند شیوه ی صحیحی از سبک زندگی مختص خود را در پیش بگیریم. خدمات آزمایش های هوشمند به صورت منحصربه هر فرد با استفاده از به روز ترین فن آوری ها و روش ها با دقت بسیار بالایی صورت می گیرد. انجام این ازمایش بسیار ساده و بدون درد تنها با چند قطره از خون و یا نمونه ای از بزاق دهانمان قابل انجام است.

مجموعه آزمایشات هوشمند به غربالگری و بررسی مارکرهای مرتبط با داشتن پوستی زیبا، تناسب اندام و سبک زندگی سالم، پیش آگاهی از بیماری هایی که زمینه ابتلاء به آنان در ما وجود دارد و تشخیص بسیاری از اختلالات چند عاملی ژنتیکی، سلامت فرزندان نسل آینده، داروهایی تاثیر گذار و حتی خطرناک برای هر فرد می باشد

همچنین تغذیه و ورزش متناسب و بسیاری اطلاعات مهم مرتبط با سلامتی ما اکنون با انجام این آزمایش در دسترس می باشد.

- آزمایش هوشمند- پوست
- آزمایش هوشمند - تغذیه و تناسب اندام
- آزمایش هوشمند- تندرستی
- آزمایش هوشمند -کودک
- آزمایش هوشمند- سرطان
- آزمایش هوشمند- واکنش دارویی
- آزمایش هوشمند- دیابت
- آزمایش هوشمند- ناباروری و نازایی
- آزمایش هوشمند- سقط مکرر
- آزمایش هوشمند- HLA

It's time to know more about your Health

Email: info@Smartests.ir
Tel: +۹۸(۲۱)۸۸۹۸۵۲۹۱-۳
Tel: +۹۸(۲۱)۶۶۴۰۵۰۴۰
Fax: +۹۸(۲۱)۸۸۹۵۵۲۰۵

برای اطلاعات بیشتر لطفا با ما تماس بگیرید

www.SMARTests.ir

پزشکی شخصی در بیماری های قلبی -عروقی: تعریف و روش شناسی

ساجده خانمحمدی

مترجم : ساجده خانمحمدی

کارشناسی ارشد ژنتیک، آزمایشگاه تحقیقات نوین زیست شناسی، دانشگاه اراک، اراک ایران

مرکز تحقیقات پزشکی شخصی شرکت دانش بنیان گروه توسعه فناوری پزشکی آمیتیس ژن

چکیده

اهداف اولیه پزشکی فردی، بهینه سازی فرآیند های تشخیص و درمان از طریق متناسب کردن آنها با ویژگی های فردی بیمار است. در این بررسی، مفاهیم و روش های اصلی شخصی سازی بیماری های قلبی عروقی را مطرح میکنیم. توصیف فردی نمونه در مطالعه بیماران با استفاده از روش های استاندارد، جزء محوری طراحی مطالعه در پزشکی فردی است. استاندارد سازی و تضمین کیفیت داده های بالینی نیز از اهمیت بالایی برخوردار است، اما تعریف های مبهم متغیرهای بالینی می تواند قدرت تشخیص را کاهش دهد و انحراف در داده ها ایجاد کند، بطوریکه اعتبار داده ها به دست آمده و همچنین قابلیت بالقوه بالینی آنها را محدود می کند. روش های آماری در پزشکی فردی شامل تغییر از نتایج دوگانه به سوی متغیرهای پیوسته اندازه گیری شده است، مدل پیش بینی کننده، تجزیه و تحلیل زیر گروه، و استراتژی های تحلیل داده ای است. انواع روشهای پزشکی فردی در تحقیقات قلب و عروق وجود دارد که میتواند روشهای تشخیصی و درمانی مجزایی را برای افراد پدید آورد. برای بعضی از روشهای در حال ظهور، مانند تحلیل داده ای ، هنوز روش کارآمدتری برای استفاده از این ابزار به طور کامل درک نشده است. علاوه بر این، مدل های پیش بینی کننده، هرچند امیدوار کننده هستند، اما هنوز به اندازه کافی رشد نیافته اند و احتمالا با استفاده از مجموعه داده هایی در مقیاس بزرگ بهبود می یابند.

کلمات کلیدی:
بیماری های قلبی و عروقی، پزشکی شخصی، پروژه ژنوم انسانی

مقدمه:

تکمیل پروژه های ژنوم انسان (۱)و نقشه هاپلوتایپ ها (HapMap) (۲)، به همراه توسعه در روش های توالی یابی و دیگر فن آوری های مطالعه ژنوم، امید پیشرفت های عمده در پزشکی قلبی عروقی فردی را به وجود آورده است. تعریف واضحی از این اصطلاح وجود ندارد، اما اهداف اولیه پزشکی فردی، بهینه سازی استراتژی های تشخیصی و درمان بوسیله متناسب کردن آنها با ویژگی های خاص یک فرد بیمار است. یکی از انتظارات اصلی این است، هنگامی که عملکرد بالینی انجام شد، اصول پزشکی فردی، وضعیت بالینی بیماران را بهبود خواهد بخشید و هزینه های مراقبت های بهداشتی را کاهش می دهد.

افزایش آگاهی عمومی از پزشکی فردی، همراه با رشد تعداد پروژه های تحقیقاتی در این زمینه، لزوما نشانه تازگی این مفهوم نیست. در واقع، در حال حاضر، اکثر تصمیم گیری های بالینی ترکیب خاصی از علائم، یافته ها، و همزمانی دو بیماری در فرد بیمار را در نظر می گیرد. به عنوان مثال، شروع داروهای ضد فشار خون و یا کاهش چربی به طور قابل ملاحظه ای تحت تاثیر عوامل خطر بیماری های قلبی-عروقی است (۳). همچنین انتخاب یک کلاس خاص از داروهای ضد فشار خون بستگی به عوامل مختلفی از جمله فشار خون فعلی بیمار، افزایش فشار خون اندام تحتانی، و همزمانی دو بیماری است (۴،۵).

تصمیمات در مورد اینکه چطور و چگونه درمان فشار خون یا چربی خون در حال حاضر یک اصل فردی است ، در حالی که تصمیمات بالینی در مورد دیگر بیماری های قلبی عروقی کمتر فردی سازی شده هستند. به عنوان مثال، نارسایی قلبی با رشد زیاد ، یک مشکل عمده سلامت عمومی را نشان می دهد، اما یک رژیم درمانی خاص هنوز مشخص نشده است (۴،۵). در نتیجه، بیماران مبتلا به نشانه های نارسایی قلبی با رشد فزاینده در حال حاضر با استراتژی های درمانی که برای بیماران مبتلا به نارسایی قلبی عادی استفاده میشود، درمان میشوند. با این حال، فاکتورهای فردی در بیماران مبتلا به زیرگروه های متفاوت از بیماری ، هم چنین به پاسخ های فرضی مختلف به استراتژی های درمانی باید برای یافتن فرآیند های تشخیصی و درمانی مناسب شناسایی شوند.

پیشرفت هایی در پزشکی فردی با استفاده از فناوری مطالعه ژنومی صورت گرفته است که میتواند به شناسایی نشانگرهای زیستی که خطر بیماری فردی و بهبود تصمیم گیری در پزشکی را پیش بینی میکنند، کمک کند. به عنوان مثال، استخراج فاکتور های پیش بینی کننده از یک مجموعه جامع از اطلاعات فردی بیمار، میتواند یک گروه از بیماران که از نظر بالینی یکسان هستند را به زیرگروه هایی با وضعیتهای بالینی متمایز تقسیم کند. در این بررسی، ما مسائل روش های مهمی را که باید برای فردی سازی پزشکی قلب و عروق در نظر گرفت را بطور مختصر بیان می کنیم. ما بر جنبه های طراحی مطالعه و روش های آماری که مخصوصا برای پزشکی شخصی مورد توجه هستند تمرکز میکنیم.

نکات کلیدی:

ـ اهداف اولیه پزشکی فردی، بهینه سازی استراتژی های تشخیصی و درمانی از طریق متناسب کردن آنها با ویژگی های خاص بیمار است.
ـ با وجود برخی استثناها در درمان ضد پلاکت و ضد انعقاد، در حال حاضر علم مارکر های ژنتیکی دارای کاربرد عملی کمی در پزشکی قلب و عروق فردی است.
ـ مطالعات در جمعیت بزرگ، جامع و استاندارد باعث می شود تا گروه های ناشناخته ای از جمعیت با ظاهرا همگن بالینی پیدا شوند اما اقدامات بالینی به طور استاندارد بستگی به روش های تشخیصی دارد.
ـ برای ورود به اقدامات بالینی، نشانگرهای جدید خطر ناشی از فناوریهای مطالعه ژنومی یا "تصویربرداری" باید ارزش پیش بینی بیشتری را بیش از نشانگرهای تعیین شده ایجاد کنند.
ـ روش های آماری برای شناسایی زیر گروه هایی از بیماران که با ترکیبات خاصی از پیش بینی کننده ها مشخص شدند، موجود است، اما این روش ها در تحقیقات قلب و عروق به طور معمول استفاده نمی شود.
ـ روش کارآمدتری برای استفاده از برخی از روش های در حال ظهور، مانند تحلیل داده ای جمعیت بزرگ، هنوز به طور کامل درک نشده است و مدل های پیش بینی شده - اگر چه امیدوارکننده اند - کامل نیستند

جنبه های طراحی مطالعه

توصیف جامع بیماران

پیشرفتهای تکنولوژیکی در روشهای تحلیلی و تصویربرداری، که هر دو اطلاعات عمیق در مورد عوامل خطر و بیماری را فراهم می کنند، نشانه کلیدی تحقیق در زمینه پزشکی فردی است. تحقیقات ژنومی به طور قابل ملاحظه ای تحت تاثیر استراتژی های فردی در انکولوژی قرار دارند و ما می توانیم پیشرفت های بیشتری را در این تکنولوژی ها برای تقویت این روند در سایر رشته های پزشکی انتظار داشته باشیم. (۹،۱۰).
در طی چند سال گذشته، گوناگونی های ژنتیکی مرتبط با بیماری های چند عاملی متداول، از جمله بیماری های بسیار شایع قلب و عروق و متابولیسم، مانند بیماری عروق کرونر، نارسایی قلبی و دیابت نوع ۲، در مطالعات مربوط به ژنوم (GWAS) شناسایی شده است(۱۱-۱۴). در مقایسه بافرضیه های مشتق از رویکرد های تک ژنی، GWAS چندین رابطه بسیار سازگار میان عوامل ژنتیکی و صفات پیچیده را نشان میدهد و یک مزیت اصلی علمی آن نسبت به فناوری های قدیمی پوشش دادن بخش بزرگی از ژنوم است(۱۵). علاوه بر این، داده های GWAS، برای اکثر محققان می تواند در مقادیر زیادی با قیمت نسبتا کم تولید شود، بدون نیاز به امکانات ریزآرایه اختصاصی در دسترس است و مجموعه داده هایی را که بین گروه های تحقیق قابل مقایسه هستند تولید میکنند و منجر به فرصت های جدید برای مشارکت بین المللی میشوند.
ارتباطات مداومی بین عوامل ژنتیکی، نشانگرهای زیستی گردش سرم و شرایط قلب و عروق و متابولیسم گزارش شده است، اما آیا نشانگرهای زیستی شناسایی شده توسط فناوری مطالعه ژنومی، پیش بینی خطر مطلق بیماری اختصاصی را بهبود می بخشند، هنوز معلوم نیست. هیچ شواهد قانع کننده ای وجود ندارد که نشانگرهای ژنتیکی، هر چند که بارها و بارها با بیماری های چند فاکتوری در گروه های مختلف همراه بوده اند، به طور بالینی برای تشخیص تمایز بین افرادی که یک رویداد بالینی را ایجاد می کنند یا خیر، مفید هستند (۱۶).
توالی یابی کامل ژنوم دارای پتانسیل شناسایی تنوعات ژنتیکی است که با خطرات بیماری مرتبط است. استفاده از این فناوری میتواند برای ارزیابی خطربیماری های قلبی عروقی و متابولیکی باشد (۱۷)، اما این مشاهدات شگفت انگیز نیاز به تایید در مطالعاتی با جمعیت بزرگ دارد.
زمینه ژنتیکی در تکامل طبیعی بیماریهای قلبی عروقی چند فاکتوری به طور کامل درک نشده است و در نتیجه کاربرد بالینی آن هنوز محدود است. با این حال، اولین کاربردهای فارماکوژنومی، اشاره به توانایی نشانگرهای ژنتیکی برای درمان فردی مجزا در قلب و عروق را دارد. یک مثال، تنظیم دوز برای درمان مناسب با ضد انعقاد خون کومارین مانند وارفارین و آکنو کومارول است. مطالعات ژنتیکی و GWAS منجر به شناسایی دو پلیمورفیسم ژنتیکی از آنزیم های متابولیزه شده توسط سیتوکروم CYP4F2 و P450 (CYP) 2C9 شد و همچنین داروهای ضد انعقادی، کمپلکس ویتامین K اپوکسیید ردوکتاز زیربخش ۱ ، که در مجموع، یک بخش قابل توجه از تغییرات دوز دارو را توضیح میدهند (۱۶-۱۹). نقش ژن CYP2C19 برای مقاومت به کلوپیدوگرل نمونه دیگری است. افزایش خطر ابتلا به عوارض مضر مهم بعد از مداخلات پوستی و استفاده از کلوپیدوگرل در حاملان آلل CYP2C19 * ۲ ممکن است با جایگزینی کلوپیدوگرل با پلاسگزل کاهش یابد (۲۰).
علاوه بر GWAS، دیگر فناوری های مولکولی میتوانند برای تشخیص های فردی مفید باشند. این فن آوری ها شامل آنالیزهای اپی ژنومی، متابولیک و ترانسکریپتومی(مطالعه RNA تولیدی در سلول)، و همچنین روش های آزمایشگاهی دیگر که یک مرور کلی از نشانگرهای سرم و پلاسما ارائه می دهند.
پرونده تشخیص های فردی می تواند توسط بررسیهای تصویربرداری پیچیده مانند MRI کامل بدن، که اطلاعات گسترده ای راجع به آسیب شناسی ها و مورفولوژی ارگان ها، از جمله تظاهرات بالینی بیماری فراهم میکند، تکمیل شود (۲۳). این اطلاعات همراه با اطلاعات فردی در مورد فاکتورهای اقتصادی اجتماعی و شیوه زندگی، همزمانی دو بیماری، محیط شغلی و اجتماعی، نگرش ها و تست های عملکردی است، که می تواند یک تصویر بسیار جامع از یک فرد ایجاد کند.

اندازه نمونه

GWAS پژوهشگران را برای آنالیز داده های جمع آوری شده از ده ها هزار نفر به منظور تعیین عوامل ژنتیکی مرتبط با ویژگی های پیچیده جمعیت، ترغیب کرده است. در واقع، تحقیقات ژنتیکی تن سنجی (GIANT)(بررسی خصوصیاتی مثل شاخص توده بدنی و دورکمر و... است) داده هایی را از ۲۰۰،۰۰۰ شرکت کننده برای بررسی مبنای ژنتیکی قد (۲۴)، BMI، (۲۵)، و دور کمر (۲۶) جمع آوری کرده است. چنین اطلاعات بزرگی توانایی آماری بالایی را برای تشخیص گروههای ضعیف، و بررسی نقش انواع نادر و تجزیه و تحلیل ژن -ژن و تعاملات ژن -محیط را دارند. یکی دیگر از مزایای کنسرسیوم های بزرگ، امکان تعریف ماهیت بیماری ها است و بنابراین تعریف فنوتیپ ها را اصلاح می کند. به عنوان مثال، به طور کلی یک GWAS سکته مغزی می تواند برای برآورد تقریبی پایه ژنتیکی شرایط استفاده شود، در حالی که GWAS خاص ناشی از آمبولی، خونریزی و ایسکمی سکته مغزی می تواند برای شناسایی خیلی دقیق تر مبنای ژنتیکی بیماری استفاده شود. یک GWAS، با این حال، هیچ عامل ژنتیکی، همراه با ایسکمی سکته مغزی را شناسایی نمی کند (۲۷)که میتواند نشانه این موضوع باشد که یا هیچ پایه ژنتیکی قوی وجود ندارد یا اینکه زیر مجموعه ای از شکل ویژه سکته مغزی برای شناسایی پایه ژنتیکی مورد نیاز است. نتایج GWAS بعضی اوقات قانع کننده است به خصوص هنگامی که در یک زیر گروه از بیماران که در ابتدای بیماری قرار دارند، وجود دارد ، همانطور که در مورد محل های جدید ژنتیکی مرتبط با بیماری عروق کرونر دیده می شود (۲۸).

بسیاری از کنسرسیوم های فعلی GWAS شامل مطالعات اپیدمیولوژی با فنوتیپ جامع هستند. در این مطالعات، هنگامی که داده ها از GWAS ایجاد شده است، انواع مختلفی از تجزیه و تحلیل ها می تواند با صرفه جویی در هزینه انجام شود. اشکال عمده چنین کنسرسیومی این است که آنها فقط برای اختلالات رایج مناسب هستند. بیماریهای نادر را شامل نمیشوند، اما با این حال، داده های بیمار از GWAS می تواند برای تعداد کمی از آنالیز ها استفاده شود. GWAS کنونی، به عنوان مثال، پیش زایمانی (۲۹) یا بیماریهای عضله قلب متسع شده(۱۴) ، بر اساس مطالعه جمعیت نسبتا کوچک انجام می شود ، اما اندازه این گروه ها احتمالا با کاهش هزینه های GWAS ارتباط دارد.

فاماکوژنومی نشان می دهد که موفقیت GWAS در بررسی مبنای ژنتیک پاسخ های دارویی، بستگی به اندازه نمونه دارد. به ویژه، هنگامی که از پاسخ های دارویی به عنوان نتیجه اصلی استفاده میشود ، مطالعات فعلی مدیون تعداد نسبتا کمی از غیر پاسخ دهنده ها دارویی هستند. به طور مشابه، وقوع عوارض جانبی شدید گاهی اوقات به ندرت ۱ در ۱۰۰۰۰ یا حتی ۱ در ۱۰۰۰۰۰ بیمار تحت درمان است، که این نکته به استفاده از تعداد کافی بیماران در مقیاس بزرگ، در مطالعات آینده، تاکید میکند.

جمعیت های بزرگ مطالعاتی دارای مزایای زیادی برای GWAS هستند، اما اندازه آنها همیشه مهم نیست. جمعیت های مطالعاتی کوچک می توانند مبنای ارزشمند برای تحقیقات ژنتیکی باشند، اگر داده های استاندارد شده در دسترس باشند (در زیر بحث شده)، و ارتباطات قوی بین ژنوتیپ ها و فنوتیپ ها بتواند پیش بینی شود. در یک مطالعه که به تعیین عوامل ژنتیکی میوپاتی ناشی از استاتین می پرداخت، تجزیه و تحلیل تنها ۸۵ بیمار با این شرایط و ۹۰ کنترل ، اهمیت ژنوم را برای یک پلیمورفیسم ژنتیکی واقع در جزء فامیلی ناقل حامل آنیون ارگانیک 1B1 (SLCO1B1) نشان داد (۲۸). این نتایج، یافته های قبلی در مورد نقش این حمل کننده در قرار دادن استاتین ها را تایید میکنند (۲۹) .

به طور مشابه، تجزیه و تحلیل ترکیبی از یک زیر مجموعه از بیماران که در سه آزمایش پاسخ - استاتین بررسی شدند، نشان دهنده اهمیت ژنوم در پیش بینی پلی مورفیسم برای تغییر سطح کل کلسترول در پاسخ به استاتین ها است (۳۰). این پلی مورفیسم در ژنی قرار گرفته که برای کالمین کد گذاری شده است، پروتئینی که قبل از این مطالعه با متابولیسم لیپید ارتباط نداشته است.

استاندارد سازی جمع آوری داده ها

استاندارد سازی و کنترل دقیق کیفیت در هنگام ارائه یافته ها و مداخله گرها، اصول پایه ای در مطالعات بزرگ اپیدمیولوژی است. فنوتیپ های مناسب قابل مقایسه برای ارایه یافته های مطالعات ژنومی مورد نیاز است و اعتبار این مطالعات را بهبود می بخشد (۳۳) . استاندارد سازی داده های بالینی از اهمیت مشابهی برخوردار است، اما در عمل، تعاریف نامناسب متغیرهای بالینی می تواند قدرت تحلیل این داده را کاهش دهد و به طور بالقوه انحراف ایجاد کند که اعتبار داده های به دست آمده و کاربرد بالینی بالقوه آن را محدود کند. انتقال دانش در مورد استاندارد سازی و کنترل کیفیت در اقدامات بالینی روزانه، به سه دلیل اصلی که مربوط به مشاهده کننده، خواننده و متغیر بودن دستگاه است، متوقف می شود.

اولا، تفسیر عملیات تحقیق در اقدامات بالینی می تواند چالش برانگیز باشد، زیرا آنها به طور بالقوه مستعد انحراف هستند. برای مثال، مطالعات متعدد، دور کمر را به عنوان یک پیش بینی کننده قوی در بیماری های قلبی عروقی و مرگ و میر معرفی کردند(۳۵) . با وجود اینکه این اندازه گیری در ابتدا آسان به نظر می رسید، اما برای اندازه گیریهای معتبر دور کمر نیاز به آموزش کارمندان و تعیین نقاط اندازه گیری صحیح و اندازه گیری های دقیق افقی دارد. تغییرات کارمندان بیمارستان ها و شیوه های عمومی می تواند تغییرات مشاهده کننده را در این اندازه گیری ساده و پیش بینی کننده، نشان دهد.

دوم، متغیر خواننده می تواند نتایج مطالعاتی را به شدت منحرف کند (۳۶). اقداماتی که نیاز به تفسیرهای ذهنی دارند، مانند یافته های مبتنی بر تصویربرداری، اغلب در مدل های پیش آگهی دشوار است. خطر قابل توجهی در ارزیابی ارزش پیش بینی کننده مهارت های مشاهده کننده وجود دارد، نسبت به پیش بینی کننده هایی که مورد مطالعه هستند. در مطالعات اپیدمیولوژی، محققان تلاش زیادی را در زمینه استاندارد سازی مشاهده کننده

و خواننده انجام می دهند (۳۷). در عوض، آزمایش کنندگان در محیط بالینی، مانند افرادی که از اکوکاردیوگرافی یا MRI استفاده می کنند ، به خوبی آموزش دیده و معمولا در چند ماه اول نظارت می شوند، اما نظارت سیستماتیک بین متغیر خواننده و متغیر داخلی متغیرها معمولا انجام نمی شود.

سوم اینکه ناهمگونی قابل توجه دستگاه ممکن است بین بیمارستان ها یا حتی در یک بیمارستان وجود داشته باشد. معرفی دستگاه های جدید، به روز رسانی نرم افزار و یا هزینه های تغییر یافته برای کیت های آزمایشگاهی از دیدگاه بالینی معنی دار است، زیرا تجهیزات نسل بعد معمولا دقت بیشتری دارند و کیت های جدید می توانند در زمان و هزینه های آزمایشات صرفه جویی کنند. با این حال، چنین تغییراتی قابل مقایسه با اندازه گیری ها در طول زمان و همچنین اقدامات داخل و بین بیمارستان ها هستند. برای ارزیابی تفاوت های احتمالی در پارامترهای خاص نیاز به اندازه گیری تغییرات بین دستگاه ها وجود دارد، اما به ندرت در عمل بالینی اتفاق می افتد.

در زمینه پزشکی شخصی، برخی از روشها به دنبال استفاده از سیستم های تحلیل داده ای در پرونده های بیمار ان جهت بهبود تصمیم گیری بالینی براساس اطلاعات روزمره قبلی جمع آوری شده (که در زیر آمده است) هستند (۳۸،۳۹). داده های جمع آوری شده از جمعیت های بزرگ بیماران، خطای تصادفی را کاهش می دهند (به عنوان مثال در نتیجه آزمایشهای بدون مهارت)، در حالی که تفاوت های سیستماتیک غیرخطی ناشی از تغییرات روش به شدت این رویکرد را مختل می کند.

روشهای آماری

اغلب برداشت ها در پزشکی عمومی (مبتنی بر شواهد)، خطرات و اثرات بیماری را در کل نمونه برآورد می کنند. این برآوردها برای میانگین و (احتمالا) اکثر افراد قابل استفاده است، اما ممکن است برای افرادی که دارای ویژگی های متفاوت از میانگین هستند، کمتر مرتبط باشد. اصطلاح "پزشکی فردی" نشان می دهد که تصمیم گیری در مورد پیشگیری کننده ها، استراتژیهای تشخیصی یا درمانی با ویژگی های فردی متناسب میشوند. با این حال، در واقع، پزشکی فردی به طور معمول به تقسیم بندی بیماران ظاهرا همگن بالینی، به زیرگروه هایی با پیش آگهی بالینی مشخص یا پاسخ به درمان مشابه تقسیم می کنند. سپس اطلاعات نشانگرها برای اختصاص هر فرد به یک زیر گروه خاص استفاده می شود. البته، اصول پزشکی مبتنی بر شواهد بالینی هنوز برای پزشکی فردی معتبر است. روش های قابل استفاده ای برای استخراج متغیرهای مناسب با جمعیت شناخته شدهاست که شامل : متغیرهای توزیع شده پیوسته، مدل سازی پیش بینی کننده و تصمیم گیری های پزشکی فردی، تجزیه و تحلیل زیر گروه ها و استراتژی های تحلیل داده ای است.

متغیرهای توزیع شده پیوسته

پزشکان معمولا در روش های تشخیصی و درمانی مانند کاتتریزاسیون قلب یا جراحی از دسته هایی مانند "سالم" و "بیمار" برای تصمیم گیری در مورد درمان استفاده می کنند. به همین ترتیب، تصمیم برای شروع درمان دارویی، یک تصمیم دوجانبه است. با این حال، پیشرفت های فن آوری های دارویی میتواند به پزشکان کمک کند تا بیماران را با یک دوز منحصر به فرد از دارو بطور پیوسته درمان کنند. تعریف دوزهای فردی وارفارین با استفاده از اطلاعات مربوط به عوامل ژنتیکی و غیر زیستی برای بهینه سازی پاسخ درمانی و کاهش اثرات جانبی یکی از اولین نمونه ها در پزشکی قلب و عروق بود (۴۰) و دیگر موارد احتمالا آن را دنبال کرده اند.

یک زنجیره سلامت در برابر بیماریها به ویژه برای اختلالات قلب و عروق و متابولیسم مزمن وجود دارد. به طور مشابه، ارتباط بین عوامل خطر و بیماری ها و یا مرگ و میر اغلب یک عملکرد پیوسته بدون آستانه کاملا مشخص است. با این حال، در اقدامات بالینی، مقادیر آستانه ای که تصور میشود از نظر بالینی، نقطه برش مناسب را بازتاب میکنند، معمولا مورد استفاده قرار می گیرند. با این حال، این مقادیر آستانه، ممکن است در طول زمان (همانطور که برای سطح کلسترول LDL در تعیین شروع درمان کاهش چربی استفاده شد) تجدید نظر شود و اغلب به طور قراردادی تعریف می شود (با توجه به تعاریف BMI از اضافه وزن یا چاقی). در مقابل، متغیرهای پیوسته دارای محدوده های نامتناهی و تقسیم های افزایشی هستند. در نتیجه، استفاده از متغیرهای پیوسته در مدل های پیش گویانه، در واقع، می تواند ارزیابی پیش آگهی فردی را امکان پذیر سازد.

تمایل به تغییر از رویکرد دوگانگی به دیدگاه پیوسته در مورد سلامت و بیماری در زمینه های دیگر پزشکی بالینی نیز وجود دارد. به عنوان مثال، روش های پیچیده برای ایجاد ارزش های مرجع برای تعریف مقادیر برش مشخص در نتایج بررسی های آزمایشگاهی و قلب و عروق، متغیرهای توزیع شده پیوسته، مانند سن یا BMI، را بحساب می آورند (۴۱-۴۳). مارکر های ژنتیکی می توانند ارزش مرجع را در یک روش شخصی اصلاح کنند، همانطور که با هاپتوگلوبین پلاسما نشان داده شده بود (۴۴).

مدلسازی پیش بینی کننده

مدل های پیش گویانه برای اطلاع به پزشکان در مورد خطر پیشرفت بیمار در نتایج بالینی مشخص و هدایت مدیریت بیمار استفاده می شود. یک مدل پیش گویانه، شامل ویژگی هایی است که به طور آماری مرتبط با نتیجه است، اما لزوما علت فرآیند بیماری نیستند (۴۵،۴۶). از مجموعه داده های جامع، نشانگر های زیستی جدید با پتانسیل زیاد برای بهبود پیش بینی بیماری ها و نتایج می تواند شناسایی شود. در مقابل، نشانگرهای خطر زیادی برای اختلالات قلب و عروق در حال حاضر ایجاد شده است و امتیاز خطر برای شرایط مختلف قلبی عروقی، از جمله بیماری عروق کرونر(۴۷-۴۹) ، فشار خون بالا (۵۰)، و فیبریلاسیون دهلیزی(۵۱) در دسترس هستند. بنابراین، قبل از اینکه بیومارکرهای جدید به اقدامات بالینی منتقل شوند، شواهدی مبنی بر اینکه آنها به طور قابل توجهی به ارزش پیش گویانه ترکیب شده نشانگرهای ریسکی اضافه می شوند، مورد نیاز است. به طور کلی، مدل های پیش گویانه باید شامل پیش بینی های بالقوه باشد که به راحتی قابل انتقال به اقدامات بالینی هستند (۵۲).

عملکرد یک مدل پیش گویانه را می توان از لحاظ اندازه گیری های قدیمی،انتخابی، کالیبراسیون و طبقه بندی مجدد مورد بررسی قرار داد (۵۲-۵۵). مقیاس های رایج مناسب نشان می دهد که چگونه مجموعه ای از پیش بینی ها نتیجه را توضیح می دهند و شاملنمره بریر(Brier score) به دست آمده، تغییرات توضیح داده شده (R^2)، و معیارهای اطلاعات Akaike و Bayesian است.اندازه گیری انتخابی توصیف می کند که چگونه یک الگو، افرادی که نتایج را نسبت به دیگران بسط میدهند، جدا می کند. کالیبراسیون احتمال اینکه یک گروه از افراد با خطر پیش بینی شده عملا رویداد را تجربه کنند توصیف می کند. کالیبراسیون یک مدل را می توان با مقایسه پیش بینی فرکانس مشاهده شده یک رویداد اندازه گیری کرد.

علاوه بر این، اقدامات نوآورانه ای برای ارزیابی میزان نشانگر جدید خطر، بهبود رتبه بندی خطر در یک مدل پیش بینی شده را پیشنهاد کرده است (۵۵،۵۶).

نشانگرهای زیستی رایج، معمولا بیش از نشانگرهای خطر نیاز به بهبود پیش بینی دارند، اما استفاده از مدل های پیش بینی کننده برای آزمایش نشانگرهای زیستی غیر معمول مناسب نیست. در نتیجه، تحقیقات ژنتیکی به طور فزاینده ای بروی نقش متغیرهای ژنتیکی نادر برای بیماری های رایج متمرکز می شوند (۵۸،۵۹). بطورکلی، تنها چند نفر چنین متغیرهایی را حمل می کنند. با فرض اینکه این متغیرهای نادر به طور مستقل از نشانگرها و مسیرهای خطر یک بیماری مشخص را پیش بینی می کنند، ممکن است قدرت کافی برای بهبود کلی پیش بینی بیماری مشترک نداشته باشند، اما با این حال به شدت میتواند مربوط به افراد مبتلا به این بیماری باشد. در این سناریو پزشکی شخصی، مدل پیش بینی در یک طرح کنترل مورد استفاده قرار می گیرد.

شناسایی زیرگروهها

زیرگروه ها، فاکتورهای خطر عمومی یا علائم معرفی رژیم های درمانی را بخش میکنند. طبقه بندی جمعیت بیمار که بیشتر به مداخله واکنش نشان می دهد و تمایز بین افراد مبتلا به یک خطر جدی برای ایجاد یک بیماری می تواند نقطه عطف در مسیر پزشکی شخصی باشد.

رویکردهای آماری مانند تجزیه خوشه ای و مدل های ترکیبی ابزارهای انعطاف پذیر را برای هدف قرار دادن زیر گروه های ناشناخته (جدول ۱) فراهم می کند.

ایده تجزیه و تحلیل خوشه ای، طبقه بندی افراد با ویژگی های مشابه در یک گروه و افراد با ویژگی های متمایز به گروه های مختلف است. تجزیه و تحلیل خوشه ای شامل طیف وسیعی از تکنیک هایی است که از آنها اغلب در مدل های تقسیم بندی و سلسله مراتبی استفاده می شود (۶۰). روش های تقسیم بندی ، افراد را به یک تعداد از خوشه های از پیش تعیین شده گروه بندی میکند، در حالی که مدل های سلسله مراتبی بدون تعداد خوشه های از پیش تعریف شده کار می کنند. برنامه های کاربردی در قلب و عروق شامل تجزیه و تحلیل تقسیم بندی خوشه ای برای ارزیابی الگوهایی ازMRI مغزی (۶۱)، تجزیه و تحلیل خوشه ای سلسله مراتبی برای شناسایی بیماران قلبی در معرض خطر پایین بودن کیفیت زندگی (۶۲)و تجزیه و تحلیل خوشه ای فازی برای پیش بینی خطر بیماری های عروق کرونر با استفاده از تست فشار ورزش است (۶۳). متاسفانه، تجزیه و تحلیل خوشه ای فاقد تست آماری دقیق است و برای جداسازی مقطع عرضی از ویژگی های طولی داده ها مناسب نیست، که یک اشکال عمده در مطالعات طولی است.

مدل های ترکیبی، یک گزینه قدرتمند برای غلبه بر این کاستی ها هستند. این گروه چند منظوره از تکنیک های آماری به طور مستقیم برای پاسخ دادن به سوالات پیچیده و طولی، مناسب می باشند (۶۴،۶۵). مدلهای ترکیبی براحتی اثر اقدامات را تفسیر میکنند به عنوان مثال، احتمال وابستگی به گروه های انتخاب شده با ترکیب خاصی از علائم.

یکی از نمونه های اساسی مدل های ترکیبی، تجزیه و تحلیل طبقه نهفته است، که عمدتا برای شناسایی زیرگروه های ناشناخته بر اساس مجموعه ای از متغیرهای شناخته شده استفاده می شود. در یک مطالعه، علائم بالینی مختلف برای پیش بینی انفارکتوس حاد قلب مورد ارزیابی قرار گرفت. همچنین، محققان مدلهای مبتنی بر براورد های حساسیت و ویژگی را ارائه دادند.

برای داده های طولی، دو رویکرد مدل های ترکیبی رایج است: مدل های ترکیبی رشد و تجزیه و تحلیل گذرای نهفته (۶۶).

مدل های ترکیب رشد، همچنین به عنوان مدل های ترکیب چند سطحی یا مدل های ترکیبی طبقات پنهان شناخته شده اند، که از یک متغیر نهفته پیوسته برای نشان دادن ناهمگنی ناخواسته بین افراد استفاده می کنند، در حالی که مدل های تحلیلی انتقال پنهان قطعی هستند و تغییرات را در طول زمان محاسبه میکنند. مدل های ترکیب رشد قبلا برای شناسایی پیشگویی کننده های اکوکاردیوگرافی از مدلسازی مجدد قلب در بزرگسالان استفاده شده است (۶۷،۶۸). همچنین، این مدل ها برای پیدا کردن الگوهای تغییر در شدت علائم در طول زمان مفید هستند. برای مثال، اطلاعات مربوط به مطالعه Framingham Heart (۷۰) با استفاده از مدل های ترکیبی کلی، برای تعریف سه گروه با دوره های طبیعی متمایز فشار خون سیستولیک و شناسایی ژن هایی که ممکن است سه گروه را تعیین کند، مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. مدل های ترکیبی محدود به مطالعات مشاهداتی نیستند و همچنین برای بررسی اثرات مداخله ای مختلف بین زیرگروه ها در بررسیهای بالینی تصادفی، انجام شده است (۷۱). در این حالت، مدل های مخلوط، امکان تمایز بین اثرات داروئی و تسکینی را فراهم می کنند.

اگرچه مدلهای ترکیبی دارای مزایای فراوانی هستند، کاربرد آنها یک تمرین آماری است و می تواند زمان محاسباتی قابل توجهی را به بار بیاورد. با این وجود، اجرای دقیق مدل های ترکیبی می تواند به طور قابل ملاحظه ای برای شناسایی زیر گروه های ناشناخته کمک کند.

جدول ۱. روشهایی برای شناسایی زیرگروه ها

روش	زیرشاخه های اصلی	سودها	زیانها
تجزیه خوشه ای	مدلهای تقسیم بندی مدلهای سلسله مراتبی خوشه بندی فازی	کاربرد آسان زمان محاسباتی پایین تنظیم مدل چند منظوره	تمایز محدود بین ویژگی های مقطعی و طولی وابستگی شدید به مقدار فاصله انتخاب شده فقدان آزمونهای آماری رسمی نتایج به تنظیم مدل بسیار حساس است
مدلهای ترکیبی	آنالیز طبقه نهفته مدلهای ترکیب رشد آنالیز انتقال نهفته	در دسترس بودن معیارهای رسمی برای تصمیم گیری در مدل مناسب از جمله X^2، اقدامات مبتنی بر احتمال؛ Akaike، Bayesian، و سازگار با Akaike معیارهای اطلاعات و رویکردهای خود راه انداز ویژگی های مقطعی و طولی داده ها می تواند مورد توجه قرار گیرد خطای اندازه گیری می تواند مدل شود	تایج به تنظیم مدل بسیار حساس است دانش آماری عمیق مورد نیاز است اندازه نمونه های بزرگ برای اطمینان یافتن از مدل های پیچیده با متغیرهای دسته ای مورد نیاز است زمان محاسباتی طولانی

مقایسه زیر گروههای از پیش تعریف شده

در بسیاری از موارد، دانش پس زمینه اجازه می دهد تا زیرگروه ها بر اساس یک پیش فرض تعریف شوند. روش هـای مقایسه اثرات در زیر گروه های از پیش تعریف شده شامل تجزیه و تحلیل طبقه بندی و روابط متقابل هستند. تجزیه و تحلیل طبقه بندی شده یک ابزار مهم برای مقایسه ترکیبات افتراقـی در زیر گروه های شناخته شده است. در تحقیقات قلب و عروق، تحلیل های طبقه بندی شده معمولا برای تعریف گروه ها با توجه به جنس، قومیت و سن استفاده می شود (۷۳). کاهش قدرت آمـاری، به طور جدی کاربرد تحلیل های طبقه بندی شده را برای بررسی عوامـل خطـر و پیش بینی کننده ها، به ویژه برای نتـایج چند فاکتوری محدود میکند.

اثر یک عامل در یک نتیجه، می تواند توسط یک یا چند کو فاکتور اصلاح شود. اصلاحات اندازه گیری اثر یا تعاملات آماری نه تنها برای درک مکانیسم های بیولوژیک از عوامل خطر به بیماری ها است بلکه همچنین برای شناسایی زیر گروه هـایی است که به ویژه در معرض خطر ابتلا به بیماری هستند. اثرات افزایش دهنده در پیش بینی بیماری قلبی عروقی به خوبی تعریف شده است، که نشان دهنده تعامل بین مصرف الکل، چاقی و خطر ابتلا به فشار خون بالا است(۷۴).

مثال دیگر، تعامل آماری بین افـزایش سطـح پروتئین واکـنش دهنده C و آترواسکـلروز کـاروتید است. سطح بالایی از نشانگر التهابی پیش بینی بیماری قلبی عروقی را بهبود می بخشد اگر آترواسکلروز کاروتید همزمان وجود داشته بـاشد (۷۵). بـا این حال، در افراد بدون آترواسکلروز کاروتید، افزایش سطح پروتئین واکنش پذیر C سرم، پیش بینی بیماری های قلـبی عـروقی را بهبود نمی بخشد (۷۵).

تعاملات ژن - ژن و ژن - محیط به عنوان تجزیه و تحـلیل در GWAS می تواند وراثت پذیری از دست رفته در بیماری هـای قلبی عروقی چندگانه را کشف کند (۷۶). به طور خاص، تعاملات ژن -محیط می تواند پیشگیری فردی از خطرات ارثی را ایجاد کند، اگر عوامل خطر قابل تغییر باشند جزء زیست محیطی این تعاملات هستند.

تعاملات آماری لزوما به تعامل بیولوژیکی منتهی نمی شود (۷۷). سابقا تنها یک جمله محصول را در یک مدل آماری معنی میکرد و اغلب نه حضور و نه عدم وجود آن نمی توانست به طور مستقیم به عنوان یک تعامل بیولـوژیکی تفسیر شود. پیش شرط هـای مربوط به نتیجه گیری ها توسعه یافته است، امـا نیـاز به پیش فرض های قوی، مانند عدم وجود نامعلوم است (۷۸).

تحلیل داده ای

تحلیل داده ای یک مفهوم جدید است و بنـابراین هیچ تعریف رسمی و عمومی از این اصطـلاح وجود ندارد. با این حـال، این

اصطلاح به روند استخراج اطلاعات دقیق از مجموعه داده های پیچیده اشاره میکند. تحلیل داده ای شامل انواع ابزارهای متدولوژی شامل آمار، بهینه سازی، نتیجه گیری احتمالی و ریاضیات می باشد. الگوریتم های تحلیل داده ای به طور معمول یکی یا بیشتر از این وظایف را نشان میدهد که شامل طبقه بندی، خوشه بندی و روش های تولیدی می نامند.

طبقه بندی شامل ایجاد یا آموزش یک تابع از داده ها برای طبقه بندی متغیرها، که معمولا توسط یک بردار از اعداد به نام ویژگی ها، برای یک یا چند نتیجه (جدول ۲) نشان داده می شود.

مشکلات طبقه بندی شامل نقشه برداری از یکی از دو طبقه ممکن است ایجاد شود، که مشکلات طبقه بندی دوتایی نامیده می شود (۷۹). بعضی از نمونه های کاربردی در پزشکی قلب و عروق وجود دارد؛ برای مثال، طبقه بندی کننده ها برای پیش بینی پیش آگهی بیماران در مراقبت های بطنی مکانیکی (۸۰)، پیدا کردن طبقه بندی های سموم قلبی (۸۱) یا کشف ارتباط ژنوتیپ-فنوتیپ بین تغییرات ژن APOE و سطح لیپید پلاسما (۸۲) انتخاب شده اند.

جدول۲. روشهای طبقه بندی مورد استفاده برای داده کاوی

روش	زیرشاخه های اصلی	سودها	زیانها
روشهای مبتنی بر قانون	هیچ	قابلیت تفسیر بالا پیوستگی آسان با دانش قبلی	گزینه های محدود برای کنترل مقادیر مفقود قوانینی که معمولا بر اساس اکتشافات به دست می آیند، قوانین مهم را از دست می دهند تمایل به بیش برازش محدودیت صحت
طبقه بندی کننده خطی	ماشین بردار پشتیبانی جداکننده خطی فیشر رگرسیون لجستیک	سادگی مدل تعمیم خوب تفسیر آسان ویژگیهای مناسب انتخاب در طراحی طبقه بندی کننده ارزیابی سریع مدل	عدم پیش گویی قابلیت تفسیر پایین محدودیت گزینه ها برای کنترل مقادیر مفقود
طبقه بندی کننده غیر خطی	شبکه عصبی نزدیکترین همسایه ماشین بردار پشتیبانی با یک هسته غیرخطی	مدل قوی که میتواند برای مجموعه داده های پیچیده صحیح باشد اگر داده ها کمیاب باشند میتواند مفید باشد	عدم پیش گویی قابلیت تفسیر پایین تمایل به بیش برازش قابلیت محاسبه گران ارزیابی پیچیده مدل محدودیت گزینه ها برای کنترل مقادیر مفقود
درخت تصمیم گیری	هیچ	تعمیم خوب زمانیکه بدرستی آموزش دیده باشد تصمیمات بوسیله قوانین تفسیر میشود	محدودیت گزینه ها برای کنترل ویژگیهای پیوسته و مقادیر مفقود
مدلهای احتمالی گرافیکی	مدلهای بایاس نایاب شبکه بیزین زنجیره تصادفی مارکوف	دانش قبلی میتواند بسادگی قابل تفسیر باشد تفسیر عصبی برای پیشگوییها و روابط بین متغیرها کنترل شدید مقادیر مفقود	یادگیری ساختارهای بهینه از داده سخت است (مشکل کمینه های محلی)
			نتایج میتواند از نظر محاسباتی سخت باشد (بسته به مدل)

ماشینهـای بردار پشتیبـانی از نـمونه های اصلی تکنیک هـای طبقه بندی بر اساس طبقه بندی های خطی هستند (۸۳).
متاسفانه، هنگامی که از مدل های خطی استفـاده میشود ، به ویژه هنگام ایجاد مدل های پزشکی شخصی، یک اختلال کلیدی وجود دارد: مدل های خطی هیچ توضیحی در مورد پیش بینی ارائه نمی دهند. در مقابل، طبقه بندی کننده های غیر خطـی، ویژگی یا فضای متغیر را با استفاده از معیارهای مختلف تقسیم می کنند. (۷۹،۸۳،۸۴) . به عنوان مثال، طبقه بندی غیر خطی برای داده های ژنتیکی و بالینی به منظور جدا کردن بیماران با نیاز به دوز وارفارین هفتگی کمتر از ۲۱ میلی گرم از افرادی که به دوز بیش از ۴۹ میلیگرم نیاز دارند، است (۸۵).
الگوریتم های خوشه بندی برای شناسایی الـگوهـا در داده هـا استفاده می شود، بدون ورودی ویژه مربوط به عضویت طبقه داده (۸۸).روش های خوشه بندی در داده کاوی با آنهایی که در تجزیه خوشه ای برای تعریف زیرگروه ها مورد بحث قرار گرفتند، یکسان هستند.
مدل های تولیدی از قوانین بیزین برای پیش بینی توزیع احتمالی بین متغیرهای موقعیت و نتیجه استفاده می کنند. پیش بینی ها با انتخاب ترکیبی از متغیرهایی که این توزیع احتمالی مشترک را به حداکثر می رسانند، ایجاد می شوند (۸۷). مدل های نتایج نیز اطلاعات مربوط به وابستگی های متغیر و همبستگی را ارائه می دهند و اجازه تفسیر مدلی که تولید کرده است را میدهند. برای مثال، یک شبکه بیزین برای تشخیص بیماری قلبی عروقی با اندازه گیری و به ثمر رساندن تغییرات منطقه ای حرکتی بطن چپ تولید میشود (۸۸). این مدل برای این مطالعه روابـط بین دیواره بطنی چپ را از داده ها، با استفاده از الگوریتم یادگیری ساختار طراحی میکند.
مثال زیر پتانسیل تحلیل داده ای را برای تولید اطلاعات جدید نشان می دهد. در یک مطالعه ژاپنی، داده های طولی از ۱۱۰۰ بیمار مبتلا به نارسایی مزمن قلبی به منظور شناسایی داروهایی که بر پیشرفت بیماری تاثیر می گذارند، استفاده شد (۸۹). مهار کننده های آنژیوتانسین انکساری، انسداد گیرنده های آنژیوتنسین II و بتابلوکرها به عنوان همبستگی های یک نتیجه بهبود یافته شناسایی شدند، در حـالیـکه داروهـای انتروپوپی نتیجه خوبی نداشتند. این یافته های مطالعه مطابق با نتایج دیگر آزمایشات بالینی بزرگ بود. با این وجود تحقیقات نشان دادند که استاتین ها، مسدود کننده های گیرنده هیستامین و مهارکننده های ال -گلوکوزیداز، پیشرفت نارسایی قلبی مزمن را کاهش می دهند، بنابراین روش های جدید دارویی را برای درمان بیماری پیشنهاد می دهد. این نتایج با یک فرضیه اولیه پیش زمینه ایجاد نمی شود، بنابراین آنها باید به عنوان فرضیه تولید در نظر گرفته شوند. در همین حال، آزمایشات بالینی (که قبلا بررسی شده اند (۹۰)) نشان داده اند که استاتین ها، به ویژه هنگـامی که به بیمـاران مبتلا به نارسایی قلبی مبتنی بر بیماری قلبی عروق کرونر تزریق می شوند، شروع نارسایی قلبی بالینی را جلوگیری و به تـأخیر می اندازند ، که مطابق با یافته های تحقیق ژاپنی است (۸۹).
نتایج اولین آزمایش بالینی فاموتیدین نشان می دهد که مسدود کننده های گیرنده هیستامین می توانند در پیشگیری از نارسایی قلب بهبود یابند. علاوه بر این، مهارکننده های α-گلـوکوزیداز (۹۱) بر مدلسازی مجدد قلب در موشهای آزمایشگاهی پس از ایجاد هیپرتروفی بطن چپ، اثر مثبت داشتند (۹۲).
در آزمایش بالینی، روشهای تحلیل داده ای برای کمک به پزشکان در ارزیابی اطلاعات جامع بیمار و دانش علمی، فرصت های فوق العاده ای را به وجود می آورد. تحـلیل داده ای به طور بـالقوه می تواند به پزشکان کمک کند تا تست های تشخیصی پیچیده را تفسیر کنند، اطلاعات را از منابع مختلف ترکیب کنند، پشتیبانی از تشخیص افتراقی را ارائه دهند، و درمان های مخصوص بیمار را پیشنهـاد کنند. در نهـایت، سیستم های تحلیل داده ای نیز می توانند مورد استفاده قرار گیرند تا حالات خطر را برای تعاملات مهم دارویی، خواص نـامطـلوب ژنتیکی داروها یا اطلاعات بالینی ساده مانند آلرژی های دارویی رانشان دهند.

نتیجه گیری

فن آوریها و روش های نوین می توانند برای انتخاب بخشهـای مختلف اطلاعات به منظور پیش بینی اختلالات قلب و عروق و نتایج با دقت بالا استفاده شوند. بعلاوه، فن آوری های نوآورانه، بخش بزرگ، مشخص و استاندارد یک جمعیت را مطالعه میکنند ، و همچنین روش های آماری پیشرفته ای، در دسترس هستند که اساس تحقیق و استراتژی های تشخیصی و درمانی فردی را تشکیل می دهند. روشهای مختلفی برای دستیابی به داروهای فردی در تحقیقات قلب و عروق و اقدامات بالینی وجود دارد.
در حال حاضر، حداقل پنج مانع برای دستیـابی به این هـدف وجود دارد. اول، تحقیقات در مورد بیماری های قلبی عروقی نادر اما مهم است و نتایج درمانی باید با استفاده از جمعیت های مطالعه بزرگ انجام شود. این امر به همکاری متقابل میان دانشمندان نیاز دارد تا تعداد کافی از بیماران را بکار گیرند و به طور دقیق، جمعیت های همگن فنوتیپی را تعریف کنند. دوم، انتقال مستقیم دانش از مطالعات بزرگ و کنسرسیوم به اقدامات بالینی بوسیله مجموعه داده های غیر استاندارد در اقدامات بالینی منع میشود. تضمین کیفیت در محیط بالینی باید به طور مداوم مشاهده کننده، خواننده و متغیر بودن دستگاه را بررسی کند. سوم، نشانگرهای خطرناک متعددی برای اختلالات قلب و عروق و پاسخ درمان وجود دارد. نشانگرهای جدید خطر تولید شده از فناوری های مطالعه ژنومی یا تصویربرداری باید پیش بینی با ارزشتری نسبت به این نشانگرهای ایجاد شده داشته باشند. مدل سازی پیش گویانه گزینه ای روشمند

برای بررسی این الزام برای نشانگرهای خطر مشترک ارائه می دهد اما دارای امتیاز محدودی برای نشانگرهای ریسک نادر است که میتواند برای طبقه بندی گروه های انتخاب شده بیمار نیز وجود داشته باشد. چهارم، روشهای آماری نوآورانه، باید بیشتر در مجموعه داده های جامع در تحقیقات قلب و عروق بکار روند ، تا اینکه در بررسی ناهمگونی بالقوه زیر جمعیت ها و شناسایی رژیم های تشخیصی و درمانی شخصی استفاده شوند. در نهایت برای برخی از روش های در حال ظهور، مانند تحلیل داده ای، بهترین روش برای استفاده از این روش ها هنوز به طور کامل درک نشده است و مدل های پیش بینی شده - اگر چه امیدوار کننده هستند - رشد یافته اند و احتمالا با استفاده از مجموعه داده های موجود در مقیاس بزرگ قابل اصلاح هستند.

منابع

1. Venter, J. C. et al. The sequence of the human genome. Science 291, 1304–1351 (2001).
2. International HapMap 3 Consortium. Integrating common and rare genetic variation in diverse human populations. Nature 467, 52–58 (2010).
3. Graham, I. et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. 14 (Suppl. 2), S1–S113 (2007).
4. Stergiou, G. S. & Salgami, E. V. New European, American and international guidelines for hypertension management: agreement and disagreement. Expert Rev. Cardiovasc. Ther . 2,359–368 (2004).
5. Mancia, G. et al. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC).Eur. Heart J. 28, 1462–1536 (2007).
6. Bhatia, R. S. et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. N. Engl. J. Med. 355, 260–269 (2006).
7. Owan, T. E. et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. N. Engl. J. Med. 355, 251–259 (2006).
8. Borden, E. C. & Raghavan, D. Personalizing medicine for cancer: the next decade. Nat. Rev. Drug Discov. 9, 343–344 (2010).
9. Collins, F. Has the revolution arrived? Nature 464, 674–675 (2010).
10. O'Donnell, C. J. & Nabel, E. G. Cardiovascular genomics, personalized medicine, and the National Heart, Lung, and Blood Institute: part I: the beginning of an era. Circ. Cardiovasc. Genet. 1, 51–57 (2008).
11. Vasan, R. S. et al. Genetic variants associated with cardiac structure and function: a meta analysis and replication of genome-wide association data. JAMA 302, 168–178 (2009).
12. Reilly, M. P. et al. Identification of ADAMTS7 as a novel locus for coronary atherosclerosis and association of ABO with myocardial infarction in the presence of coronary atherosclerosis: two genome-wide association studies. Lancet 377, 383–392 (2011).
13. Strawbridge, R. J. et al. Genome-wide association identifies nine common variants associated with fasting proinsulin levels and provides new insights into the pathophysiology of type 2 diabetes. Diabetes 60, 2624–2634 (2011).
14. Villard, E. et al. A genome-wide association study identifies two loci associated with heart failure due to dilated cardiomyopathy. Eur. Heart J. 32, 1065–1076 (2011).
15. Manolio, T. A. Genomewide association studies and assessment of the risk of disease. N. Engl. J. Med. 363, 166–176 (2010).

16. Thanassoulis, G. & Vasan, R. S. Genetic cardiovascular risk prediction: will we get there? Circulation 122, 2323–2334 (2010).
17. Ashley, E. A. et al. Clinical assessment incorporating a personal genome. Lancet 1525, 375–1535 (2010).
18. Daly, A. K. Pharmacogenomics of anticoagulants: steps toward personal dosage. Genome Med.1 ,10 (2009).
19. Cooper, G. M. et al. A genome-wide scan for common genetic variants with a large influence on warfarin maintenance dose. Blood 112 ,1022–1027 (2008).
20. Takeuchi, F. et al. A genome-wide association study confirms VKORC1, CYP2C9, and CYP4F2 as principal genetic determinants of warfarin dose. PLoS Genet. 5, e1000433 (2009).
21. Teichert, M. et al. A genome-wide association study of acenocoumarol maintenance dosage. Hum. Mol. Genet.18, 3758–3768 (2009).
22. Roberts, J. D. et al. Point-of-care genetic testing for personalisation of antiplatelet treatment (RAPID GENE): a prospective, randomised, proof- of-concept trial. Lancet 379, 1705–1711 (2012).
23. Völzke, H. et al. Population imaging as valuable tool for personalized medicine. Clin. Pharmacol. Ther. 92,422–424 (2012).
24. Lango Allen, H. et al. Hundreds of variants clustered in genomic loci and biological pathways affect human height. Nature 467,832–838 (2010).
25. Speliotes, E. K. et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. Nat. Genet.42, 937–948 (2010).
26. Heid, I. M. et al. Meta-analysis identifies 13 new loci associated with waist–hip ratio and reveals sexual dimorphism in the genetic basis of fat distribution. Nat. Genet.42, 949–960 (2010).
27. Meschia, J. F. et al. Genomic risk profiling of ischemic stroke: results of an international genome-wide association meta-analysis. PLoS ONE 6, e23161 (2011).
28. Schunkert, H. et al. Large-scale association analysis identifies 13 new susceptibility loci for coronary artery disease. Nat. Genet. 2011) 338–333 ,43).
29. Horne, B. D. et al. Genome-wide significance and replication of the chromosome 12p11.22 locus near the PTHLH gene for peripartum cardiomyopathy. Circ. Cardiovasc. Genet . 4, 359–366 (2011).
30. Link, E. et al. SLCO1B1 variants and statin- induced myopathy—a genomewide study.N. Engl. J. Med.359, 789–799 (2008).
31. Ho, R. H. et al. Effect of drug transporter genotypes on pravastatin disposition in European- and African–American participants. Pharmacogenet. Genomics 17, 647–656 (2007).
32. Barber, M. J. et al. Genome-wide association of lipid-lowering response to statins in combined study populations. PLoS ONE 5, e 9763 (2010).
33. Gurwitz, D. & Pirmohamed, M. Pharmacogenomics: the importance of accurate phenotypes. Pharmacogenomics 11, 469–470 (2010).
34. Hutcheon, J. A., Chiolero, A. & Hanley, J. A.Random measurement error and regression dilution bias. BMJ 340, c 2289 (2010).
35. Jensen, M. D. Role of body fat distribution and the metabolic complications of obesity. J. Clin. Endocrinol. Metab. 93 (Suppl. 1), S57–S 63 (2008).
36. Zimmermann, M. B. et al. Toward a consensus on reference values for thyroid volume in iodine-replete schoolchildren: results of a workshop on inter-observer and inter-equipment variation in sonographic measurement of thyroid volume. Eur. J. Endocrinol.144, 213–220 (2001).
37. Völzke, H. et al. Are serum thyrotropin levels within the reference range associated with endothelial function? Eur. Heart J. 30, 217–224 (2009).

38. Catley, C., Stratti, H. & McGregor, C. Multi- dimensional temporal abstraction and data mining of medical time series data: trends and challenges. Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc .2008, 4322–4325 (2008).
39. Loukides, G., Gkoulalas-Divanis, A. & Malin, B. Anonymization of electronic medical records for
validating genome-wide association studies. Proc. Natl Acad. Sci. USA 107, 7898–7903 (2010).
40. Epstein, R. S. et al. Warfarin genotyping reduces hospitalization rates: results from the MM-WES (Medco-Mayo Warfarin Effectiveness Study). J. Am. Coll. Cardiol. 55, 2804–2812 (2010).
41. Gläser, S. et al. Influence of age, sex, body size, smoking, and ß blockade on key gas exchange exercise parameters in an adult population. Eur.J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. 17,469–476 (2010).
42. Ittermann, T. et al. Reference intervals for eight measurands of the blood count in a large population based study. Clin. Lab. 56, 9–19 (2010).
43. Koch, B. et al. Reference values for cardiopulmonary exercise testing in healthy volunteers: the SHIP study. Eur. Respir. J. 33, 389–397 (2009).
44. Shahabi, P., Siest, G., Herbeth, B., Ndiaye, N. C. & Visvikis-Siest, S. Clinical necessity of partitioning of human plasma haptoglobin reference intervals by recently-discovered rs2000999. Clin. Chim. Acta 413,1618–1624 (2012).
45. Steyerberg, E. W. et al. Assessing the performance of prediction models: a framework for traditional and novel measures. Epidemiology 21, 128–138 (2010).
46. Pearl, J. An introduction to causal inference. Int. J. Biostat. 6, Article 7 (2010).
47. Anderson, K. M., Odell, P. M., Wilson, P. W.& Kannel, W. B. Cardiovascular disease risk profiles. Am. Heart J.121, 293–298 (1991).
48. Conroy, R. M. et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur. Heart J.24, 987–1003 (2003).
49. Pencina, M. J., D'Agostino, R. B. Sr, Larson, M. G., Massaro, J. M. & Vasan, R. S. Predicting the -30year risk of cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. Circulation 119, 3078–3084 (2009).
50. Parikh, N. I. et al. A risk score for predicting near- term incidence of hypertension: the Framingham Heart Study. Ann. Intern. Med. 148, 102–110 (2008).
51. Schnabel, R. B. et al. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. Lancet 373, 739–745 (2009).
52. Steyerberg, E. W. Clinical Prediction Models: A Practical Approach to Development, Validation, and Updating (Springer, 2009).
53. Hlatky, M. A. et al. Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 119, 2408–2416 (2009).
54. McGeechan, K., Macaskill, P., Irwig, L., Liew, G. & Wong, T. Y. Assessing new biomarkers and predictive models for use in clinical practice: a clinician's guide. Arch. Intern. Med. 168, 2304–2310 (2008).
55. Pencina, M. J., D'Agostino, R. B. Sr, D'Agostino, R. B. Jr & Vasan, R. S. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. Stat. Med. 27, 157–172 (2008).
56. Pepe, M. S. et al. Integrating the predictiveness of a marker with its performance as a classifier. Am. J. Epidemiol.167, 362–368 (2008).
57. Mihaescu, R. et al. Improvement of risk prediction by genomic profiling: reclassification measures versus the area under the receiver operating characteristic curve. Am. J. Epidemiol. 172, 353–361 (2010).

58. Goldstein, D. B. Common genetic variation and human traits. N. Engl. J. Med . 360,1696–1698 (2009).
59. Schnabel, R. B., Baccarelli, A., Lin, H., Ellinor, P. T. & Benjamin, E. J. Next steps in cardiovascular disease genomic research— sequencing, epigenetics, and transcriptomics. Clin. Chem.58,113–126 (2012).
60. Tan, P.-N., Steinbach, M. & Kumar, V. Introduction to Data Mining (Pearson Education, 2006).
61. Longstreth, W. T. Jr et al. Cluster analysis and patterns of findings on cranial magneti resonance imaging of the elderly: the Cardiovascular Health Study. Arch. Neurol.58, 635–640 (2001).
62. Fukuoka, Y., Lindgren, T. G., Rankin, S. H., Cooper, B. A. & Carroll, D. L. Cluster analysis: a useful technique to identify elderly cardiac patients at risk for poor quality of life. Qual. Life Res.16, 1655–1663 (2007).
63. Peters, R. M., Shanies, S. A. & Peters, J. C. Fuzzy cluster analysis of positive stress tests, a new method of combining exercise test variables to predict extent of coronary artery disease. Am. J. Cardiol.76, 648–651 (1995).
64. Magidson, J. & Vermunt, J. K. Latent class models for clustering: a comparison with K-means. Can. J. Marketing Res.20, 37–44 (2002).
65. Skrondal, A. & Rabe-Hesketh, S. Generalized Latent Variable Modeling: Multilevel, Longitudinal, and Structural Equation Models (Monographs on Statistics and Applied Probability) (Chapman & Hall, 2004).
66. Muthén, B. Beyond SEM: general latent variable modeling. Behaviometrika 29, 81–117 (2002).
67. Cheng, S. et al. Correlates of echocardiographic indices of cardiac remodeling over the adult life course: longitudinal observations from the

بررسی عوامل خطر ابتلا به سرطان پستان

میلاد پزشکی

مترجم : ۱میلاد پزشکی، ۲جمشید انصاری *
۱- کارشناس ارشد ژنتیک، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه اراک، اراک، ایران.
۲*- استادیار، گروه انکولوژی، بیمارستان آیت الله خوانساری، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

چکیده

ازمینه و هدف: سرطان پستان یکی از رایج ترین سرطان‌ها در زنان سرتاسر دنیا می‌باشد. بروز این سرطان در زنان کشورمان نیز در حال افزایش است. عوامل خطر زیادی در ایجاد سرطان پستان دخالت دارند به گونه‌ای که بسیاری از این عوامل خطر براساس شرایط ژنتیکی، محیطی و جغرافیایی در مطالعات مختلف شناسایی شده‌اند. هدف از این مطالعه بررسی عوامل خطر سرطان پستان بود.

مواد و روش: این مطالعه در بیمارستان خوانساری اراک با شرکت ۲۴۰ فرد بیمار مبتلا به سرطان پستان و ۲۴۰ فرد سالم انجام شد. داده‌ها بر اساس پرسشنامه و با پرس و جو از افراد جمع آوری شد. سپس داده‌های حاصل با انجام آزمون کای-اسکوآر به کمک نرم افزار SPSS نسخه ۲۰ مورد بررسی و مطالعه قرار گرفت

یافته ها: آنالیزهای آماری نشان داد که داشتن سقط جنین، مرده‌زایی ، سابقه فامیلی ابتلا به سرطان پستان، قاعدگی زودرس و الگوی غذایی نامناسب خطر ابتلا به سرطان پستان را افزایش می‌دهد. به علاوه میان متغیرهای سن، تعداد فرزندان، تحصیلات و شغل با خطر ابتلا به سرطان پستان ارتباط معناداری مشاهده شد.در مقابل ارتباط معنی داری میان مصرف قرص‌های ضدبارداری، یائسگی دیررس، سن اولین زایمان و تاهل با خطر ابتلا به سرطان پستان مشاهده نشد.

نتیجه گیری: شناسایی و تعیین عوامل خطر سرطان پستان می‌تواند نقش مهمی را در جلوگیری از بروز این بیماری داشته باشد لذا انجام مطالعات گسترده تر با در نظر گیری عوامل خطر موثر بر سرطان پستان و آموزش در مورد خودآزمایی پستان و اهمیت انجام تست‌های دوره‌ای در زنان توصیه می‌شود.

کلمات کلیدی:
عوامل خطر،
سرطان پستان،
زنان استان مرکزی .

مقدمه

سرطان پستان ۲۳% کل سرطان‌ها در زنان را شامل می‌شود به گونه‌ای که شایع‌ترین و کشنده‌ترین بدخیمی در زنان محسوب شده و یکی از مهم‌ترین عوامل نگران کننده سلامتی زنان در جهان می‌باشد (۱, ۲). سرطان پستان حدود یک سوم از تمامی سرطان‌های زنان را تشکیل می‌دهد و دومین سرطان شایع بعد از ریه و شایع‌ترین علت مرگ و میر در زنان می‌باشد(۳). بر اساس گزارش سازمان جهانی بهداشت میزان بروز این بیماری سالیانه از ۱/۸ تا ۲ درصد افزایش خواهد یافت و انتظار می رود تا سال ۲۰۲۰ بیست و شش درصد افزایش در میزان کنونی سرطان پستان و بیشتر در کشورهای در حال توسعه ایجاد شود که این مسئله یکی از مهمترین مشکلات بهداشتی جهان محسوب می گردد (۴). هر چند در کشور ایران میزان وقوع سرطان پستان نسبت به سایر کشورها کمتر است (۵) اما در سال های اخیر میزان بروز آن به طور چشمگیری افزایش پیدا کرده است (۶). در طی این سال ها سرطان پستان در زنان استان مرکزی شایع‌ترین سرطان بوده است (۷). سرطان پستان بیماری است که در آن سلول های بدخیم از بافت پستان منشاء گرفته و به طور نامنظم و فزاینده‌ای تکثیر می‌یابند (۸). سرطان پستان اغلب از بافت‌های پستانی، سلول‌های پوشاننده، مجاری شیری و لوبول های اطراف مجاری (لوبولار) منشاء می‌گیرد (۹). عوامل متعددی در بروز سرطان پستان نقش دارند که به طور کلی می‌توان آن‌ها را در سه دسته کلی عوامل تغییر پذیر (عوامل مربوط به سبک زندگی) ، عوامل تغییر ناپذیرو عوامل دیگر طبقه‌بندی کرد. عوامل تغییر ناپذیر شامل: سن، جنس، شرح حال خانوادگی، استعداد ژنتیکی ، منارک زودرس و یائسگی دیررس است (۱۰). علاوه بر مونث بودن، سن دیگر فاکتور خطر مهم برای سرطان پستان محسوب می‌شود به طوری که شیوع آن پس از سن ۳۵ سالگی در زنان بیشتر شده و بعد از سن ۸۰ سالگی به یک میزان ثابت می‌رسد (۱۱). خطر سرطان پستان برای زنان دارای یک نسبت مونث درجه یک با سرطان تشخیص داده شده در مقایسه با زنان بدون شرح حال خانوادگی، ۱/۸ برابر و نیز با داشتن دو نسبت درجه یک، ۳ برابر و برای زنان با داشتن سه نسبت درجه یک یا بیشتر ۴ برابر افزایش می‌یابد (۱۰). تخمین زده می‌شود که ۵-۱۰درصد موارد سرطان پستان

در زنان و ۴-۴۰ درصد موارد در مردان، از جهش‌های ارثی ژن‌های مستعد سرطان نظیر BRCA1 و BRCA2 حاصل شود. احتمال خطر برای زنان دارای جهش در ژنBRCA1 و BRCA2 به ترتیب ۶۰ و۸۵ درصد است (۱۲). دخترانی که اولین عادت ماهانه آن‌ها قبل از سن ۱۲ سالگی شروع می شود نسبت به آن هایی که قاعدگی دیرتری دارند، در معرض خطر بیشتری قرار دارند چرا که میزان هورمون استروژن پس از بلوغ در خون افزایش می یابد و ارتباط مستقیمی با خطر ابتلا به سرطان پستان خواهد داشت (۸). سن یائسگی بالا نیز به دلیل افزایش مدت دوره بارداری و به دنبال آن قرارگیری بیشتر در معرض هورمون استروژن ارتباط مستقیمی با خطر ابتلا به سرطان پستان دارد (۱۰, ۱۳). عوامل مرتبط با سبک زندگی شامل : چاقی و اضافه وزن، تغذیه، عدم فعالیت فیزیکی، مصرف الکل، تنباکو، داروهای خوراکی پیشگیری کننده از بارداری و مصرف هورمون پس از یائسگی است (۱۰). خطر سرطان پستان پس از یائسگی، ۱/۵ برابر در زنان دارای اضافه وزن و حدود ۲ برابر در زنان چاق نسبت به زنان لاغر بیشتر است(۱۴). خطر سرطان پستان با زیادی وزن احتمالا با سطوح بالای استروژن مرتبط است، زیرا بافت چربی، بزرگ‌ترین منبع استروژن در زنان، پس از یائسگی است (۱۵). یک متاآنالیز بزرگ نشان داد که در زنان ۴۰-۴۹ ساله خطر سرطان پستان در حال پیشرفت،۱۴درصد در زنان دارای اضافه وزن و۲۶درصد در زنان چاق می‌باشد که در مقایسه با زنانی که وزن طبیعی داشتند کمتر بود (۱۶). مطالعات نشان می‌دهد که رژیم غذایی پرچرب در دوره بزرگ‌سالی، با افزایش متوسط خطر سرطان پستان در زنان قبل از یائسگی همراه بود (۱۷). مصرف گوشت قرمز بیش از۸ بار در هفته موجب بلوغ زودرس و قاعدگی زودتر از زمان معمول می‌شود که با افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان مرتبط است این ارتباط به دلیل افزایش تولید استروژن در طول زندگی یک فرد است (۱۸). افزایش فعالیت فیزیکی بعد از یائسگی خطر سرطان پستان را تا۱۰درصد کاهش می‌دهد (۱۹). مصرف الکل خطر سرطان پستان را تا حدود ۷-۱۲درصد برای هر ۱۰ گرم الکل مصرف شده در روز افزایش می‌دهد. افزایش خطر، وابسته به دوز است و بدون توجه به نوع الکل مصرف شده است (۲۰). استعمال تنباکو در زنان ارتباط مستقیمی با خطر ابتلا به سرطان پستان دارد (۲۱). مصرف داروهای پیشگیری از بارداری خوراکی ممکن است خطر سرطان پستان را تا حدود ۱۰-۳۰ درصد افزایش دهد (۱۰). هورمون‌درمانی پس از یائسگی با ترکیب استروژن و پروژسترون خطر پیشرفت و مرگ ناشی از سرطان پستان را افزایش می‌دهد و افزایش خطر بیشتر با مصرف طولانی‌تر همراه است (۲۲). از دیگر عوامل مرتبط با افزایش خطر سرطان پستان می‌توان به سقط جنین، مرده‌زایی، دانسیته پستان، سطح هورمون‌های اندوژن، حاملگی، تعداد فرزندان،سن در اولین ایمان، شیردهی و دانسیته معدنی استخوان اشاره کردبا در نظر گرفتن تمام عوامل خطر از یک طرف و شیوع بالای سرطان پستان، میزان ابتلا و مرگ و میر ناشی از آن از طرف دیگر به نظر می‌رسد بهترین، آسان‌ترین و ارزان ترین روش پیشگیری از ابتلا به سرطان پستان اجتناب از عوامل خطر شناخته شده باشد (۱۰).

با توجه به کم بودن مطالعات انجام شده، مطالعه حاضر با هدف بررسی عوامل خطر سرطان پستان و مقایسه آن با زنان گروه شاهد انجام شد و نتایج این مطالعه می‌تواند در شناخت بیشتر این عوامل در نتیجه پیشگیری از ابتلا به سرطان پستان کمک کننده باشد.

مواد و روش ها

این مطالعه موردی- شاهدی پس از دریافت مجوز (کد اخلاق IR.ARAKMU.REC.1395.288) از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اراک بر روی زنان مبتلا به سرطان پستان و زنان سالم (به عنوان کنترل) در استان مرکزی انجام شد. اسامی و مشخصات زنان مبتلا به سرطان پستان که طی سال‌های مهر ۱۳۹۵ تا اردیبهشت ۹۷ جهت معالجه به بیمارستان آیت الله خوانساری مراجعه کرده بودند، استخراج و جمع آوری گردید. پس از تکمیل ۲۴۰ پرسشنامه توسط زنان مبتلا به سرطان پستان و ۲۴۰ پرسشنامه توسط افراد سالم نتایج حاصل با استفاده از روش آماری کای-اسکوار X^2 و با در نظر گرفتن مقدار P value کوچکتر از ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی داری و محاسبه ی نسبت خطر نسبی (OR) با فاصله اطمینان (CI) 95% با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۰، مورد بررسی قرار گرفت.

یافته ها

براساس اطلاعات جمع آوری شده، میانگین سنی افراد بیمار ۴۹ سال بود که کم سن ترین آنها ۲۶ سال و مسن ترین ۸۷ سال سن داشت؛ از بین این افراد ۲۷ نفر دارای سن زیر ۴۰ سال بودند و ۲۱۳ نفر بالای ۴۰ سال سن داشتند. بیشتر افراد بیمار در گروه سنی ۵۰-۴۱ و در مقابل بیشتر افراد سالم در گروه سنی ۴۰-۳۱ قرار داشتند. براساس تست های آماری تفاوت معناداری میان سن در دو گروه بیمار و کنترل با خطر ابتلا به سرطان پستان مشاهده شد($CI:95\%, X^2=21.291, P=0.002$) لذا می‌توان گفت که با افزایش سن، خطر ابتلا به سرطان پستان افزایش می‌یابد. سطح تحصیلات از دو گروه بیمار و کنترل سوال شد که بیشتر بیماران در گروه زیر دیپلم قرار داشتند. نتایج حاصل از بررسی های آماری کای-اسکوآر نشان می دهد که بین سطح تحصیلات در دو گروه بیمار و سالم با خطر ابتلا به سرطان پستان ارتباط معناداری وجود دارد ($CI:95\%, X^2=44.532, P=0.000$) چراکه افزایش میزان تحصیلات سبب افزایش اطلاعات افراد نسبت به وضعیت سلامت خود و چگونگی پیشگیری از ابتلا به سرطان پستان مانند چکاپ ماهیانه و دوری از عوامل خطر ابتلا به این بیماری می‌گردد. وضعیت شغلی در دو گروه بیمار و کنترل مورد مطالعه قرار گرفت.

به ترتیب ۸۷/۵ و ۷۰ درصد بیماران و افراد سالم، خانه دار بودند. بر اساس تست آماری کای-اسکوآر بین وضعیت شغلی در دو گروه تفاوت معنی-داری مشاهده شد($CI:95\%, X^2=13.735, P=0.008$). در این مطالعه وضعیت تأهل در دو گروه مورد بررسی قرار گرفت به گونه‌ای که بیشتر افراد دو گروه بیمار و کنترل از لحاظ وضعیت تاهل، متاهل بودند. با نتایج محاسبات آماری بدست آمده از داده‌ها مشاهده شد که هیچ ارتباط معناداری بین وضعیت تأهل در دو گروه بیمار و سالم با خطر ابتلا به سرطان پستان وجود ندارد ($CI:95\%, X^2=2.501, P=0.286$).

پس از بررسی وضعیت یائسگی بین دو گروه مشخص شد که ۶۳/۷۵ درصد بیماران از نظر وضعیت یائسگی، یائسه بودند این مقدار در مورد افراد سالم ۵۳/۷۵ محاسبه گردید. آزمون کای-آسکوار در سطح معنی داری ۰/۰۵ نشان می‌دهد که اختلاف معناداری بین وضعیت یائسگی در دو گروه بیمار و کنترل وجود ندارد($CI;95\%, X^2=3.329, P=0.189$). بررسی سابقه مصرف قرص ضدبارداری در دو گروه کنترل و بیمار نشان داد که ۵۶/۲۵ درصد بیمارن در طول زندگی خود از قرص های ضد بارداری استفاده کردند، این مقدار در افراد سالم با اختلاف ناچیزی برابر ۵۵ درصد بود. انجام تست آماری مربع کای-اسکوار نشان داد رابطه آماری بین مصرف قرص ضدبارداری در دو گروه با خطر ابتلا به سرطان پستان وجود ندارد($CI;95\%, X^2=0.141, P=0.932$).جهت بررسی میان رژیم غذایی و خطر ابتلا به سرطان پستان از بیماران و افراد سالم در مورد میزان مصرف غذای روزانه (غذاهای خانگی یا فست فود) و نحوه ی طبخ (غذاهای سرخ کردنی یا آب‌پز) ، نوع و میزان روغن مصرفی (غذای پرچرب یا کم چرب) سوال شد. ۳۸/۷۵ درصد بیماران در طول زندگی خود از غذاهای پرچرب، سرخ کردنی و فست فود استفاده کرده بودند در حالی که این مقدار در افراد سالم ۱۲/۵درصد بود. براساس تست های آماری تفاوت معناداری بین دو گروه بیمار و کنترل و نوع رژیم غذایی وجود داشت ($CI;95\%, X^2=16.104, P=0.000$). وضعیت سن شروع قاعدگی در دو گروه مورد بررسی قرار گرفت. سن شروع قاعدگی در اکثر بیماران بین ۱۳-۱۲ سالگی بود در حالی که این متغیر در اکثر افراد سالم ۱۴ سال و بالاتر قرار داشت آزمون کای- اسکوار در سطح معنی داری ۰/۰۵ نشان می‌دهد که اختلاف معناداری بین وضعیت سن شروع قاعدگی در دو گروه بیمار و کنترل با خطر ابتلا به سرطان پستان وجود دارد ($CI;95\%, X^2=98.520, P=0.000$). از آنجایی که سقط جنین موجب قطع چرخه طبیعی هورمون های دوره بارداری می شود لذا خطر ابتلا به سرطان پستان را افزایش می دهد. بنابراین وضعیت سقط جنین در دو گروه بیمار و کنترل مورد بررسی قرار گرفت. میزان سقط جنین در گروه بیمار ۱۲ برابر افراد سالم بود. براساس تست‌های آماری تفاوت معناداری بین داشتن سقط جنین در دو گروه بیمار و کنترل با خطر ابتلا به سرطان پستان وجود داشت($CI;95\%, X^2=26.091, P=0.000$) به عبارت دیگر می‌توان گفت که سقط جنین در زنان خطر ابتلا به سرطان پستان را افزایش می دهد. همچنین وضعیت مرده زایی در دو گروه بیمار و کنترل مورد مطالعه قرار گرفت به گونه‌ای ۳۶/۵ درصد بیماران دارای حداقل یک مرده زایی در طول زندگی خود بودند که این مقدار در افراد سالم ۶/۵ درصد بود. تست های آماری تفاوت معناداری را میان داشتن مرده زایی در دو گروه بیمار و کنترل با خطر ابتلا به سرطان پستان نشان داد ($CI;95\%, X^2=15.017, P=0.001$) پس می‌توان گفت که مرده زایی در زنان خطر ابتلا به سرطان پستان را افزایش می‌دهد.

مطالعات صورت گرفته نشان می‌دهد زنانی که هرگز بچه دار نشده اند یا سن اولین زایمان آن‌ها بعد از ۳۰ سالگی بوده، در معرض خطر بیشتری قرار دارند، بنابراین از افراد شرکت کننده در دو گروه در مورد وضعیت سن آن‌ها در اولین زایمان سوال شد و سپس ارتباط آن با خطر ابتلا به سرطان پستان مورد بررسی قرار گرفت. سن زایمان بیشتر افراد در دو گروه قبل از ۳۰ سالگی بود به طوری که براساس تست های آماری تفاوت معناداری بین سن اولین زایمان در دو گروه بیمار و کنترل با خطر ابتلا به سرطان پستان وجود نداشت($CI;95\%, X^2=4.674, P=0.097$). وضعیت تعداد فرزندان به دلیل ارتباط آن با خطر ابتلا به سرطان پستان در دو گروه بیمار و کنترل مورد بررسی قرار گرفت.

۷۱/۲۵ درصد بیماران دارای ۲ یا بیش از ۲ فرزند بودند، درحالی این مقدار در مورد افراد سالم ۵۰ درصد بود. براساس تست های آماری تفاوت معناداری بین تعداد فرزندان در دو گروه بیمار و کنترل با خطرابتلا به سرطان پستان مشاهده شد ($CI;95\%, X^2=13.362, P=0.001$). از آنجایی که شرح حال خانوادگی سرطان پستان در افزایش خطر سرطان پستان نقش محسوسی دارد، بنابراین وضعیت سابقه فامیلی ابتلا به سرطان پستان در دو گروه بیمار و کنترل مورد مطالعه قرار گرفت.۱۸/۷۵درصد بیماران دارای سابقه فامیلی(درجه ۱ ، درجه ۲ و درجه ۳) ابتلا به سرطان پستان بودند درحالی که این مقدار در افرادسالم تنها ۲/۵درصد بود. براساس تست های آماری انجام شده تفاوت معناداری بین داشتن سابقه فامیلی ابتلا به سرطان پستان در دو گروه بیمار و کنترل با خطر ابتلا به سرطان پستان دیده شد ($CI;95\%, X^2=11.675, P=0.008$). نتایج حاصل از ارتباط میان عوامل خطر ابتلا به سرطان پستان در دو گروه افراد بیمار و سالم به صورت کامل در جدول زیر (جدول شماره I) آورده شده است

جدول شماره I- نتایج حاصل از ارتباط میان عوامل خطر ابتلا به سرطان پستان در دو گروه افراد بیمار و سالم.

متغیر	حالت‌های تعریف شده برای هر متغیر	درصد فراوانی در افراد بیمار	درصد فراوانی در افراد بیمار	P	Df	X^2
سن	20-30	1/25	10	0/002	6	21/291
	31-40	10	32/5			
	41-50	37/5	23/75			
	51-60	32/5	17/5			
	61-70	13/75	12/5			
	71-80	3/75	2/5			
	81-90	1/25	1/25			

وضعیت تأهل	متاهل مجرد بیوه	96/25 2/5 1/25	90 7/5 2/5	0/286	2	2/501
مصرف قرص ضد بارداری	مصرف قرص ضد بارداری عدم مصرف قرص ضد بارداری فاقد اطلاعات	56/25 25 18/75	55 27/5 17/5	0/932	2	0/141
وضعیت یائسگی	عدم یائسگی یائسه فاقد اطلاعات	31/25 63/75 5	33/75 53/75 12/5	0/189	2	3/329
تحصیلات	بیسواد زیر دیپلم دیپلم فوق دیپلم لیسانس	37/5 47/5 11/25 2/5 1/25	15 21/25 27/5 3/75 32/5	0/000	4	44/532
شغل	خانه دار کارمند کشاورز دانشجو بازنشسته	87/5 6/25 1/25 1/25 3/75	70 26/25 0 2/5 1/25	0/008	4	13/735
رژیم غذایی	مصرف غذای معمولی، کم چرب و آب پز مصرف غذای فست فود، پرچرب و سرخ کردنی فاقد اطلاعات	56/25 38/75 5	85 12/5 2/5	0/000	2	16/104
سن شروع قاعدگی	زیر ۱۲ سالگی ۱۲-۱۳ سالگی ۱۴ سالگی و بالاتر فاقد اطلاعات	31/25 66/25 2/5 0	7/5 22/5 65 5	0/000	3	98/520
داشتن سقط جنین	داشتن سقط جنین نداشتن سقط جنین فاقد اطلاعات	15 75 10	1/25 96/25 2/5	0/000	2	26/091
داشتن مرده زایی	داشتن مرده زایی نداشتن مرده زایی فاقد اطلاعات	36/5 54/75 8/75	6/5 91 2/5	0/001	2	15/017
سن در اولین زایمان	قبل از سن ۳۰ سالگی بعد از سن ۳۰ سالگی فاقد اطلاعات	65 28/75 6/25	75/25 16/25 12/5	0/097	2	4/674
تعداد فرزندان	کمتر از ۲ فرزند ۲فرزند یا بیشتر فاقد اطلاعات	16/25 71/25 12/5	42/5 50 7/5	0/001	2	13/362
سابقه فامیلی سرطان پستان	نداشتن سابقه فامیلی داشتن سابقه فامیلی فاقد اطلاعات	78/75 18/75 2/5	96/25 2/5 1/25	0/008	2	11/675

سطح معنی داری کمتر از $P<0.05$

بحث

با توجه به این مطلب که سرطان پستان یکی از متداول ترین و شایع ترین نوع سرطان های تشخیصی و بدخیم در زنان سراسر دنیا است (۲۳) و در استان مرکزی نیز به همراه سرطان پوست جز شایع‌ترین سرطان‌ها محسوب می‌گردد (۷). شناخت و درک کافی از عوامل خطر ابتلا به سرطان پستان می‌تواند نقش بسزایی در پیشگیری و در نتیجه کاهش نرخ ابتلا زنان این استان به این سرطان داشته باشد.

بررسی نتایج مربوط به سن دو گروه نشان داد که با افزایش سن در زنان خطر ابتلا به سرطان پستان افزایش می‌یابد (P=0.002). به گونه‌ای که در مطالعه صورت گرفته توسط سیما بشارت و همکاران (۱۳) ارتباط معنی داری میان افزایش سن در زنان استان گلستان و خطر ابتلا به سرطان پستان مشاهده شد (P=0.006) که با نتایج ما همخوانی دارد. خطر ابتلا به سرطان پستان با افزایش سن، افزایش می‌یابد به گونه ای که بعد از سنین ۴۰ تا ۵۰ سالگی افزایش چشمگیری در ابتلا به این بیماری مشاهده می‌شود. نتایج تحقیقات در کشورمان نشان می‌دهد که این سن ۱۰ تا ۱۵ سال کمتر از سایر کشورهاست (۸). میانگین سنی افراد بیمار ۴۹ سال بود که کم سن ترین آنها ۲۶ سال و مسن¬ترین ۸۷ سال سن داشت. بیشترین موارد ثبت شده به گروه سنی ۵۰-۴۱ سال تعلق داشت این در حالی بود که در مطالعه فاضلی و همکاران در استان مرکزی میانگین سنی افراد تشخیص بیماری ۵۰/۲۸ بود و بیشترین موارد ثبت شده به گروه سنی ۵۰-۴۱ سال تعلق داشت که با مطالعه فاضلی و همکاران در استان مرکزی (۵) و مهربانی و همکاران در استان فارس (۲۴) مطابقت داشت.

بررسی نتایج مربوط به سطح تحصیلات دو گروه نشان داد که میان سطح تحصیلات در دو گروه بیمار و سالم با خطر ابتلا به سرطان پستان ارتباط معناداری وجود دارد (P=0.000) بدین معنی که افزایش تحصیلات و سطح آگاهی زنان می‌تواند نقش بسزایی در کاهش خطر ابتلا به سرطان پستان داشته باشد. نتایج ما با داده‌های بدست آمده در ارتباط با بررسی سطح تحصیلات در مقطع زیر دیپلم و خطر ابتلا به سرطان پستان (P=0.005) توسط بهجت مرزبانی و همکاران در استان کرمانشاه همخوانی دارد این درحالی است که در دیگر مقاطع تحصیلی ارتباط معناداری میان سطح تحصیلات و خطر ابتلا به سرطان پستان مشاهده نشد (۴) که می تواند به دلیل تفاوت سطح فرهنگ و آگاهی در جامعه باشد. به علاوه نتایج بدست آمده در این پژوهش با مطالعه صورت گرفته بین ارتباط سطح تحصیلات و خطر ابتلا به سرطان پستان توسط حدیث رستاد و همکاران (۲۵) در شهر فسا مطابقت دارد(P< 0.001). افزایش میزان تحصیلات سبب پیشگیری از ابتلا به بیماری مانند چکاپ ماهیانه و دوری از عوامل خطر ابتلا به این بیماری می شود در نتیجه می‌تواند موجب کاهش ابتلا به سرطان پستان گردد.

بررسی نتایج مربوط به وضعیت شغل در دو گروه نشان داد که نوع شغل افراد می‌تواند با خطر ابتلا به سرطان پستان ارتباط داشته باشد(P=0.008). نتایج ما با داده‌های بدست آمده در ارتباط با بررسی وضعیت شغلی و خطر ابتلا به سرطان پستان توسط حدیث رستاد و همکاران (۲۵) همخوانی دارد(P < 0.001). از آنجایی که درصد فراوانی خانه دار بودن در افراد بیمار نسبت به افراد سالم بیشتر است و از طرفی فراوانی افراد شاغل (کارمند، دانشجو و بازنشسته) در افراد سالم حدود ۴/۰۷ برابر افراد شاغل در بیماران است و با توجه به این نکته که میزان آگاهی افراد شاغل به مراتب بالاتر از افراد خانه دار است، بنابراین می‌توان گفت بالا بودن آگاهی در زنان شاغل می‌تواند موجب کاهش خطر ابتلا به سرطان پستان گردد و در مقابل کم بودن میزان آگاهی در زنان خانه دار می‌تواند موجب افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان شود (۲۵). بررسی نتایج مربوط به وضعیت تاهل در دو گروه مشخص کرد که هیچ ارتباط معناداری بین وضعیت تأهل در دو گروه بیمار و سالم با خطر ابتلا به سرطان پستان وجود ندارد(P=0.286) که با مطالعه‌ی صورت گرفته در ارتباط با بررسی وضعیت تاهل و خطر ابتلا به سرطان پستان توسط بهجت مرزبانی و همکاران (۴) (P=0.55)، یاسمن جمشیدی نائینی و همکاران (۲۶) (P=0.44) و حدیث رستاد و همکاران (۲۵) همخوانی دارد. وضعیت تاهل اعم از متاهل، مطلقه و بیوه تاثیر چندانی در افزایش شانس ابتلا به سرطان پستان را نداشته و اثر محافظتی آن در حقیقت از اثر متغیر سن در هنگام اولین حاملگی منجر به زایمان است به عبارت دیگر تاخیر در سن ازدواج منجر به تاخیر سن حاملگی منجر به زایمان می‌شود(۴). مطالعه نتایج مربوط به وضعیت یائسگی در دو گروه نشان داد که هیچگونه ارتباطی میان وضعیت یائسگی و خطر ابتلا به سرطان پستان وجود ندارد (P=0.189) که با مطالعه‌ی صورت گرفته در ارتباط با بررسی وضعیت یائسگی و خطر ابتلا به سرطان پستان توسط یداله حاجیان و همکاران (۲۷) همخوانی داشته (P=0.25) و با مطالعه‌ی صورت گرفته توسط سیما بشارت و همکاران (۱۳) همخوانی ندارد(P=0.04). زنانی که سن یائسگی آن‌ها نسبت به میانگین جامعه بالاتر است، نسبت به آنان که زودتر یائسه می‌شوند، در معرض خطر بیشتری قرار دارند. هر چه یائسگی بیشتر باشد، بافت پستان به مدت بیشتری در معرض هورمون‌ها قرار گرفته و خطر ابتلا به سرطان پستان افزایش می‌یابد(۸). با در نظرگیری مطالب مذکور و مقایسه نتایج حاصل با نتایج دیگر محققان، بایستی مطالعات بیشتری در رابطه با ارتباط وضعیت یائسگی با خطر ابتلا به سرطان پستان صورت گیرد تا نتایج واضح‌تری حاصل گردد.

همچنین بررسی نتایج مربوط به وضعیت رژیم غذایی در دو گروه نشان داد که مصرف غذاهای پرچرب، سرخ کردنی و فست فود خطر ابتلا به سرطان پستان را افزایش می‌دهد (P=0.000) که با نتایج بدست آمده در مطالعه صورت گرفته در رابطه با ارتباط وضعیت رژیم غذایی با خطر ابتلا به سرطان پستان توسط کریمی و همکاران در استان تهران همخوانی دارد (۲۸). روش‌های طبخ و نگهداری مواد غذایی نقش موثری در این زمینه دارند به گونه‌ای که روش‌های نادرست طبخ مانند دود دادن، نمک سود کردن و حرارت دادن شدید مواد غذایی با ایجاد مواد سرطان‌زا مثل هیدروکربن‌های پلی سیکلیک و آمین‌های هیدروسیکلیک باعث افزایش شیوع سرطان پستان می‌گردند(۸).

بالا رفتن سطح دانش و اطلاعات جامعه نسبت به تغذیه صحیح و مواد خوراکی که بر جلوگیری از ابتلا به سرطان و سایر بیماری ها می انجامد، می تواند به ارتقای سلامت جامعه و پیشگیری از ابتلا به بیماری و به تبع آن کاهش هزینه های مالی و معنوی کمک شایانی بنماید.

در مطالعه حاضر رابطه آماری معنی داری میان رژیم غذایی و خطر ابتلا به سرطان پستان مشاهده شد(P=0.000)، که به یقین تغذیه صحیح برای سلامت فرد و جامعه ضروری می باشد. بررسی نتایج مربوط به وضعیت سن شروع قاعدگی در دو گروه مشخص کرد که قاعدگی در سنین پایین در زنان می‌تواند باعث افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان گردد (P=0.000) که با مطالعه‌ی صورت گرفته در رابطه با ارتباط وضعیت سن شروع قاعدگی با خطر ابتلا به سرطان پستان توسط خدیجه عنصری و همکاران (۸) همخوانی داشته (P< 0.01) و با مطالعه صورت گرفته توسط بهجت مرزبانی و همکاران (۴) همخوانی ندارد (P>0.05). زنانی که در طول زندگی خود قاعدگی زودتری را تجربه کرده‌اند بیشتر در معرض خطر ابتلا به سرطان پستان قرار دارند، از آن جا که بدن زنان در سیکل‌های قاعدگی ماهانه در معرض استروژن‌های تخمدان قرار می‌گیرد هر چه تعداد سال‌هایی که یک زن عادت ماهانه می‌شود بیشتر باشد، به مدت طولانی‌تری در معرض این هورمون قرار گرفته و امکان ابتلا به این سرطان افزایش می‌یابد (۸). در مطالعه حاضر رابطه آماری معنی داری میان سن شروع قاعدگی و خطر ابتلا به سرطان پستان مشاهده شد(P=0.000). مطالعه نتایج مربوط به وضعیت سقط جنین در دو گروه مشخص کرد زنانی که در طول زندگی خود سقط جنین داشته‌اند در معرض خطر بیشتری در ابتلا به سرطان پستان قرار دارند (P=0.000) که با مطالعه‌ی صورت گرفته در رابطه با ارتباط وضعیت سقط جنین با خطر ابتلا به سرطان پستان توسط Tang و همکاران (۲۹) همخوانی دارد. از آنجایی که سقط جنین موجب قطع چرخه طبیعی هورمون‌های دوران بارداری می‌شود، لذا خطر ابتلا به سرطان پستان افزایش می‌یابد. بر اساس تحقیقات صورت گرفته، افرادی که سقط جنین داشته اند ۱/۳ بار بیشتر از سایر زنان در معرض ابتلا به سرطان پستان قرار دارند(۸). همچنین بررسی نتایج مربوط به وضعیت مرده زایی در دو گروه مشخص کرد که مرده زایی می‌تواند خطر ابتلا به سرطان پستان را افزایش دهد (P=0.001). بررسی نتایج مربوط به وضعیت سن اولین زایمان در دو گروه، ارتباط معنی داری را میان این متغیر و خطر ابتلا به سرطان پستان در زنان نشان نداد (P=0.097) که با مطالعه‌ی صورت گرفته در رابطه با ارتباط وضعیت سن اولین زایمان با خطر ابتلا به سرطان پستان توسط سیما بشارت و همکاران (۱۳) در استان گلستان همخوانی داشته (P=0.77) و با مطالعه صورت گرفته توسط بهجت مرزبانی و همکاران (۴) همخوانی ندارد (P=0.004) بنابراین مطالعات بیشتری بایستی در این زمینه صورت گیرد چراکه تحقیقات صورت گرفته نشان می‌دهد که زنانی که سن اولین زایمان آن‌ها بعد از سن ۳۰ سالگی بوده در معرض خطر بیشتری قرار دارند، چراکه حاملگی در سنین پایین‌تر، تغییراتی را در بافت پستان ایجاد می‌کند که در نتیجه آن فرد را نسبت به این سرطان مقاوم می‌کند(۸). با در نظرگیری مطالب مذکور و مقایسه نتایج حاصل با نتایج دیگر محققان، بایستی مطالعات بیشتری در رابطه با ارتباط سن اولین زایمان با خطر ابتلا به سرطان پستان صورت گیرد تا نتایج واضح‌تری حاصل گردد. مطالعه نتایج مربوط به وضعیت تعداد فرزندان در دو گروه نشان داد زنانی که در طول زندگی خود ۲ فرزند یا بیشتر داشته اند در معرض خطر بیشتری در ابتلا به سرطان پستان قرار دارند (P=0.001) که با مطالعه‌ی صورت گرفته در رابطه با ارتباط وضعیت تعداد فرزندان با خطر ابتلا به سرطان پستان توسط خدیجه عنصری و همکاران مطابقت دارد چراکه بارداری بیش از دو فرزند نه تنها باعث افزایش در معرض قرار گرفتن زنان باردار در برابر استروژن می‌گردد بلکه موجب اضافه وزن شده و آزاد شدن استروژن از سلول‌های چربی باعث افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان می‌گردد(۸). مطالعه نتایج مربوط به وضعیت سابقه فامیلی سرطان پستان در دو گروه نشان داد که وجود سابقه فامیلی (درجه یک ، درجه دو و درجه ۳) در زنان خطر ابتلا به سرطان پستان را افزایش می دهد(P=0.008). به این معنا که داشتن بستگان مبتلا، خطر ابتلا به سرطان را در افراد دارای نسبت فامیلی، بالاتر می برد و می تواند نشانه ای برای پیشگیری کردن این افراد باشد. در مطالعه‌ای که توسط Colditz و همکاران(۳۰) صورت گرفت ارتباط معنی داری بین وجود سرطان در بستگان و ابتلا به بیماری وجود داشت به گونه‌ای که با نتایج بدست آمده در این مطالعه همخوانی دارد. همچنین نتایج ما با داده‌های بدست آمده در ارتباط با بررسی سابقه فامیلی سرطان پستان با بستگان درجه دو (P=0.003) توسط بهجت مرزبانی و همکاران (۴) در استان کرمانشاه همخوانی دارد.

نتیجه گیری

با توجه به شیوع بالای سرطان پستان و مرگ و میر ناشی از آن در ایران به ویژه استان مرکزی، بهترین روش کنترل آن پیشگیری (اولیه و ثانویه) می‌باشد. پیشگیری اولیه همان رعایت و دوری از عوامل خطر مذکور است و پیشگیری تانویه مربوط به انجام غربالگری‌های ویژه سرطان پستان است. شناسایی و تعیین عوامل خطر سرطان پستان می‌تواند نقش مهمی را در جلوگیری از بروز این بیماری داشته باشد. لذا انجام مطالعات گسترده‌تر با در نظر گیری عوامل خطر موثر بر سرطان پستان و همچنین آموزش در مورد خودآزمایی پستان و اهمیت انجام تست‌های غربالگری دوره‌ای در زنان می‌تواند موجب کاهش نرخ ابتلا به این بیماری، کاهش هزینه‌های درمان، افزایش سلامت جامعه و بهبود شرایط زندگی شود. براساس این تحقیق پیشنهاد می‌گردد زنانی که سن قاعدگی آن‌ها کمتر از ۱۴ سال می‌باشد، بایستی در رابطه با احتمال بروز سرطان پستان آگاهی داده شوند و در غربالگری سالیانه به طور فعال شرکت نمایند.

تشکر و قدردانی

در اینجا از ریاست و پرسنل بیمارستان آیت الله خوانساری اراک بخصوص بخش‌های انکولوژی، آزمایشگاه، اوژانس و همچنین تمام بیماران و افراد سالم شرکت کننده که با صبر و شکیبایی خود در انجام این مطالعه همکاری کرده‌اند، تشکر و سپاسگزاری می‌گردد.

منابع

1. Banegas MP, Bird Y, Moraros J, King S, Prapsiri S, Thompson B. Breast cancer knowledge, attitudes, and early detection practices in United States-Mexico border Latinas. J Womens Health (Larchmt). 2012; 21(1):7-101.
2. Nafissi N, Saghafinia M, Motamedi MH, Akbari ME. A survey of breast cancer knowledge and attitude in Iranian women. J Cancer Res Ther. 2012;8(1): 9-46.
3. Berek, Janatans. Novak E.Woltersk.Female Genital Disease15th Ed, Lippincott Williams&Wilkins, 2012 .
4. Marzbani B, Taymoori P, Nouri B. Assessment of Risk Factors for Breast Cancer Among Women Under 50 Years Old. Journal of School of Public Health and Institute of Public Health Research. 2017 Jun15;15(1):47-60.
5. Fazeli Z, Najafian Zade M, Eshtati B, Almasi Hashiani A. Five-Year Evaluation of Epidemiological, Geographical Distribution and Survival Analysis of Breast Cancer in Markazi Province, 2007-2011. Arak Medical University Journal. 2014;16 (11):73-80.
6. Yavari P, Mosavizadeh MA, Khodabakhshi R, Madani H, Mehrabi Y. Reproductive characteristics and the risk of breast cancer: a case-control study. Iranian Journal of Epidemiology. 2006 Feb15;1(3):11- 9.
7. Mohaghegh F, Hamta A. The study of cancer incidence and cancer registration in Markazi province between 2001-2006 and comparison with national statistics, Iran. Arak Medical University Journal. 2008;11(2):84-93.
8. Onsory K, Ranapoor S. Breast cancer and the effect of environmental factors involved. New Cellular and Molecular Biotechnology Journal. 2011 Oct 15;1(4):59-70.
9. Shahbazi S, Alavi S, Majidzadeh-a K, GhaffarPour M, Soleimani A, Mahdian R. BsmI but not FokI polymorphism of VDR gene is contributed in breast cancer. Medical Oncology. 2013 Mar1;30(1):393.
10. Tahergorabi Z, Moodi M, Mesbahzadeh B. Breast Cancer: A preventable disease. Journal of Birjand University of Medical Sciences. 2014 Aug1;21(2):126- 41.
11. Hortobagyi GN, de la Garza Salazar J, Pritchard K, Amadori D, Haidinger R, Hudis CA, Khaled H, Liu MC, Martin M, Namer M, O'shaughnessy JA. The global breast cancer burden: variations in epidemiology and survival. Clinical breast cancer. 2005 Dec1;6 (5):391- 401.
12. Schwartz GF, Hughes KS, Lynch HT, Fabian CJ, Fentiman IS, Robson ME, Domchek SM, Hartmann LC, Holland R, Winchester DJ. Proceedings of the international consensus conference on breast cancer risk, genetics, & risk management, April, 2007. Cancer. 2008 Nov 15;113(10):2627-37.
13. Besharat S, Motie MR, Besharat M, Roshandel G. Breast cancer risk factors in women of Golestan Province in Iran: A case-control study. The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility.2011;13(6):46-51.
14. La Vecchia C, Giordano SH, Hortobagyi GN, Chabner B. Overweight, obesity, diabetes, and risk of breast cancer: interlocking pieces of the puzzle. The oncologist. 2011 Jun1;16 (6):726-9.
15. Boyle P, Boniol M, Koechlin A, Robertson C, Valentini F, Coppens K, Fairley LL, Boniol M, Zheng T, Zhang Y, Pasterk M. Diabetes and breast cancer risk: a meta-analysis. British journal of cancer. 2012 Oct 23;107(9):1608.
16. Nelson HD, Zakher B, Cantor A, Fu R, Griffin J, O'meara ES, Buist DS, Kerlikowske K, van Ravesteyn NT, Trentham-Dietz A, Mandelblatt JS. Risk Factors for Breast Cancer for Women Aged 40 to 49 YearsA Systematic Review and Meta-analysis. Annals of internal medicine. 2012 May 1;156(9):635-48.

17. Linos E, Willett WC, Cho E, Frazier L. Adolescent diet in relation to breast cancer risk among premenopausal women. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers. 2010 Mar 2:1055_9965.
18. Rogers IS, Northstone K, Dunger DB, Cooper AR, Ness AR, Emmett PM. Diet throughout childhood and age at menarche in a contemporary cohort of British girls. Public health nutrition. 2010 Dec;13(12):2052-63.
19. Eliassen AH, Hankinson SE, Rosner B, Holmes MD, Willett WC. Physical activity and risk of breast cancer among postmenopausal women. Archives of internal medicine. 2010 Oct 25;170(19):1758-64 .
20. Allen NE, Beral V, Casabonne D, Kan SW, Reeves GK, Brown A, Green J. Moderate alcohol intake and cancer incidence in women. Journal of the National Cancer Institute. 2009 Mar 4;101(5):296-305.
21. Secretan B, Straif K, Baan R, Grosse Y, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C, Galichet L, Cogliano V. A review of human carcinogens—Part E: tobacco, areca nut , alcohol, coal smoke, and salted fish.
22. Chlebowski RT, Anderson GL, Gass M, Lane DS, Aragaki AK, Kuller LH, Manson JE, Stefanick ML, Ockene J, Sarto GE, Johnson KC. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. Jama. 2010 Oct 20;304 (15): 1684-92
23. Gohari-Lasaki S, Gharesouran J, Ghojazadeh M, Montazeri V, Saadatian H, Ardebili SM. DNA repair gene XRCC241 3Met variant and breast cancer susceptibility of Azeri population in Iranian. Genetika.2015;47(2):733- 9.
24. Mehrabani D, Almasi A, Farahmand M, Ahrari S, Rezaianzadeh A, Mehrabani G, et al. Incidence of breast cancer in Fars province, southern Iran: A hospital-based study. World journal of plastic surgery.2012;1(1):16- 21.
25. Rastad H, Shokohi L, Dehghani SL, Motamed Jahromi M. Assessment of the Awareness and Practice of Women vis-à-vis Breast Self-Examination in Fasa in 2011. Journal of Fasa University of Medical Sciences. 2013 Jun15;3(1):75-80.
26. Jamshidi Naeini Y, Akbari ME , M A, AM, DH. Association between Vitamin D Intake and Risk of Breast Cancer in Iranian Women:A Case-control Study Iranian Journal of Nutrition Sciences & Food Technology. 2015;Vol. 10, No. 1.
27. Hajian K , Gholizadehpasha A, Bozorghzadeh Sh. Association of obesity and central obesity with breast cancer risk in pre-and postmenopausal women. J Babol Univ Med Sci. 2013;15(3): 7-15.
28. Karimi Z, Houshyar-Rad A, Rashidkhani B. Dietary patterns and breast cancer among women. Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism. 2012 May15;14(1):53-62 .
29. Tang MT, Weiss NS, Malone KE. Induced abortion in relation to breast cancer among parous women: a birth certificate registry study. Epidemiology. 2000 Mar1;11(2):177-80.
30. Colditz GA, Rosner BA, Speizer FE. Risk factors for breast cancer according to family history of breast cancer. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 1996 Mar 20;88(6):365-71.

سومین کنگره بین المللی

پزشکی شخصی ایران

- رویکرد پزشکی شخصی • Personalized Medicine Approach
- ارتقاء سبک زندگی سالم • Providing Healthy Life Style
- تحقق پزشکی پیشگیرانه • Preventative Medicine Gain

سومین کنگره بین المللی پزشکی شخصی ایران

با محوریت: **سرطان، بیماری های قلب و عروق، نازایی و ناباروری**

مرکز همایش های بین المللی نیایش **۲۴-۲۶ بهمن** ماه **۱۳۹۷** ایران، تهران، سعادت آباد، میدان کاج

The 3rd International Personalized Medicine Congress of Iran

Main Topics: **Cancer, Cardiovascular Disease, Infertility**

Niyayesh International Conference Hall **13-15 February 2019** - TEHRAN,IRAN

دارای امتیاز بازآموزی

دبیرخانه دائمی کنگره

ساختمان شماره یک:
(۰۲۱)۸۸۹۸۵۲۹۱-۳
(۰۲۱)۸۹۷۷۵۱۸۱

ساختمان شماره دو:
(۰۲۱) ۲۲۱۳۵۱۲۴
(۰۲۱) ۲۲۱۳۵۶۷۹

AmitisGen Med TECH Group

تحلیل مدل کسب‌وکار شرکت 23andME

۱- مصطفی حسینی، ۲- حسن مومن دیزقندی*
۱. کارشناس مرکز راهبردی فناوری‌های همگرا، معاونت علمی و فناوری ریاست جمهوری، تهران، ایران
۲. دانشجوی دکتری بیوشیمی دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
ایمیل نویسنده مسئول: momen.has@gmail.com

چکیده

نزدیک به ۵۰ سال از اولین باری که توالی‌یابی DNA انجام شد می‌گذرد. در طی این سال‌ها، توالی‌یابی DNA مشکلات بسیار زیادی را در حوزه‌های مختلف از جمله سلامت برطرف کرده است. تا به امروز تعداد بسیار زیادی جهش در ژنوم انسانی شناخته شده است که می‌توان آنها را به صفت‌هایی در انسان مرتبط دانست. با این حال، شاید نقطه عطف این حوزه، ظهور و توسعه فناوری NGS باشد. امروزه توسعه روشهای NGS موجب کاهش چشم یر هزینه‌های توالی‌یابی ژنومی‌شده و بازار این فناوری را به صورت چشمگیری گسترش داده است. در نتیجه کاهش هزینه‌های توالی‌یابی، تحقیقات ژنومی، تشخیص‌های کلینیکی و پزشکی شخصی نیز گسترش یافته و تقاضا برای انجام NGS افزایش یافته است. گسترش روز افزون توالی‌یابی DNA ژنومی‌موجب ایجاد حجم بسیار زیادی داده‌های ژنتیکی شده که در نتیجه تقاضا برای ابزارهای تفسیر و آنالیز توالی‌های نوکلئوتیدی را نیز متعاقبا افزایش داده است.

تجزیه و تحلیل داده‌های ژنتیکی، شاید بخش بسیار مهم و حیاتی برای ارائه خدمات در حوزه NGS باشد. مشتریان غالبا تمایلی به دانستن جزئیاتی همچون توالی DNA خود ندارند و دوست دارند که از نتایج تجزیه و تحلیل داده‌های ژنتیکی خود اطلاع پیدا کنند. با این حال، تجزیه و تحلیل داده‌های NGS به شدت زمان بر است. این مشکل موجب ایجاد فرصتی منحصر به فرد برای توسعه کسب و کارهایی شده است که سعی در افزایش سرعت این آنالیزها دارند. چنین فضایی، بستر بسیار مناسبی برای ایجاد شرکت‌های بسیار زیادی در حوزه تجزیه و تحلیل داده‌های ژنتیکی فراهم کرده است.

به طور کلی، شرکت‌های فعال در حوزه تجزیه و تحلیل داده‌های ژنتیکی به دو صورت ارجاع توسط متخصص و ارائه گزارش مستقیم به مشتری فعالیت می‌کنند. ارائه گزارش مستقیم به مشتری، حوزه‌ای از فعالیت‌های NGS است که به تازگی بازار قابل توجهی را برای خود کسب کرده است. تا کنون بیش از ۳۰۰ شرکت فعال در حوزه ارائه گزارش‌های مستقیم به مشتریان ایجاد شده است که در حوزه‌های مختلفی همچون آنالیز آبا و اجدادی، خویشاوندی ژنتیکی، تعیین قانونی والدین، ازدواج و غیره به فعالیت می‌پردازند[۱]. دسته بندی کامل خدمات این شرکت‌ها در جدول ۱ ارائه شده است. در این مطالعه، به بررسی مدل کسب‌وکار شرکت ۲۳andMe در حوزه DTC، پرداخته شده است [۲].

کلمات کلیدی:
توالی یابی DNA،
نسل جدیدی توالی‌یابی(NGS)،
پزشکی شخصی،
شرکت تحلیل داده ژنتیکی،
مدل کسب و کار،
شرکت 23andMe

جدول ۱ دسته بندی خدمات ارائه شده در حوزه DTC

دسته	تعداد شرکت‌ها	درصد شرکت‌ها
آنالیز آبا و اجدادی	74	%30
ورزش قهرمانی	38	%15
استعداد فرزندان	4	%2
همسریابی	3	%1
تست‌های ژنتیکی محرمانه	34	%14
نوتروژنتیک	74	%30
تعیین والدین	88	%36
تعیین والدین قانونی	83	%34
خویشاوندی ژنتیکی	92	%37
توانایی انتقال صفات بیماری	27	%11
تنها آزمون سلامت	31	%13

شرکت 23andME

شرکت 23andME یک شرکت تحقیقات ژنومی‌است که برای کاربران خود امکان مطالعه آبا و اجدادی، ژنولوژی و صفات ارثی آنها را فراهم می‌کند. بنیـان گذاران این شرکت آن ووژچیگی ، همسر سابق سرگی برین (یکی از موسسین گوگل) و لیندا آوی هستند. سرگی برین به همراه گوگل در این شرکت ۳,۹ میلیون دلار در دور اول در سال ۲۰۰۷ سرمایه‌گذری کردند. تـا کنون در این شرکت بیش از ۴۸۶ میلیون دلار سرمایه‌گذاری شده است. برای نامگذاری این شرکت، از تعداد جفت کروموزوم انسانی الهام گرفته شده است. هدف بنیان‌گذاران این شرکت آن بوده که به مردم کمک شود تا با بهره گـیری از ایندکـس کـروموزوم‌هـا و برجسته‌سازی یافته‌های قابل توجه، درک بهتری از ژن‌های خود به دست آورند.

بخش اول: خدمات شرکت

خدمات این شرکت که به صورت DTC به مشتریان ارائه می‌شود، شامل سه بخش اصلی گزارش‌های سلامتی، گزارش‌های نیایی و مشاوره ژنتیکی است.

گزارش سلامتی

گزارش‌ها ی سلامتی شامل پنج خدمت شرایط انتقال بیماری، ارزیابی ریسک بیماری‌ها، پاسخ به داروها، گزارش صحت و گزارش صفات و ویژگی‌های فرد است.

گزارش شرایط انتقال بیماری به وجود ژن‌های ناقل و مغلوب در والدین می‌پردازد. هر فردی می‌تواند حامل ژن‌هـا و آلـل‌هـای بیماری‌زا بوده و در عین حال هیچ گونه بیماری نداشته باشد. خدمات مربوط به شرایط انتقال بیماری فرد، امکان شناخت آلل‌ها و واریانت‌های بیماری‌زا را برای مشتریان شرکت فراهم کرده و در نتیجه امکان اتخاذ تصمیماتی برای جلوگیری از انتقـال آن صفت‌های نامطلوب به فرزندان و نسل‌های بعدی را فراهم می‌کند. بیش از ۴۰ آلل و واریانت بیماری‌زا را این شرکت مورد بررسی قرار می‌دهد که در جدول ۲ آورده شده است.

جدول ۲ آلل‌ها و واریانت‌های بیماری زایی که از نظر قابلیت انتقال به نسل بعدی مورد بررسی قرار می‌گیرند.

1.	ARSACS	22 .	Limb-Girdle Muscular Dystrophy Type 2I
2.	Agenesis of the Corpus Callosum with Peripheral Neuropathy	23.	MCAD Deficiency
3.	Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease	24.	Maple Syrup Urine Disease Type 1B
4.	Beta Thalassemia and Related Hemoglobinopathies	25.	Mucolipidosis Type IV
5.	Bloom Syndrome	26.	Neuronal Ceroid Lipofuscinosis (CLN-5Related)
6.	Canavan Disease	27.	Neuronal Ceroid Lipofuscinosis (PPT-1Related)
7.	Congenital Disorder of Glycosylation Type 1a (PMM-2CDG)	28.	Niemann-Pick Disease Type A
8.	Cystic Fibrosis	29.	Nijmegen Breakage Syndrome
9.	D-Bifunctional Protein Deficiency	30.	Nonsyndromic Hearing Loss and Deafness, DFNB1 (GJB-2Related)
10.	Dihydrolipoamide Dehydrogenase Deficiency	31.	Pendred Syndrome and DFNB4 Hearing Loss

11.	Familial Dysautonomia	32.	Phenylketonuria and Related Disorders
12.	Fanconi Anemia Group C	33.	Primary Hyperoxaluria Type 2
13.	GRACILE Syndrome	34.	Rhizomelic Chondrodysplasia Punctata Type 1
14.	Gaucher Disease Type 1	35.	Salla Disease
15.	Glycogen Storage Disease Type Ia	36.	Sickle Cell Anemia
16.	Glycogen Storage Disease Type Ib	37.	Sjögren-Larsson Syndrome
17.	Hereditary Fructose Intolerance	38.	Tay-Sachs Disease
18.	Herlitz Junctional Epidermolysis Bullosa (LAMB-3related)	39.	Tyrosinemia Type I
19.	Leigh Syndrome, French Canadian Type	40.	Usher Syndrome Type 1F
20.	Limb-Girdle Muscular Dystrophy Type 2D	41.	Usher Syndrome Type 3A
21.	Limb-Girdle Muscular Dystrophy Type 2E	42.	Zellweger Syndrome Spectrum (PEX-1Related)

خدمات مربوط به خطر پذیری سلامت ژنتیکی شامل معرفی واریانت‌های ژنتیکی مرتبط با افزایش خطرپذیری برای شرایط سلامتی مشخص و همچنین مشاوره پزشکی است. با ارائه اطلاعات مربوط به خطرپذیری سلامت ژنتیکی مشتریان این شرکت می‌تواند احتمال وجود خطر ابتلا به یکی از ۷ بیماری‌های مشخص شده در جدول ۳ را متوجه شده و به آنها در مورد مشاوره ژنتیکی برای پیشگیری از آن بیماران پیشنهاد داده می‌شود. اطلاعات در مورد احتمال ابتلا به یک بیماری می‌تواند موجب اتخاذ تصمیماتی برای پیشگیری و کاهش خطر این بیماری شده و در نتیجه احتمال ابتلای این افراد به آن بیماری کاهش می‌یابد.

جدول ۳ گزارش ارزیابی ریسک به ارزیابی هفت بیماری زیر می‌پردازد.

Age-Related Macular Degeneration
Alpha1- Antitrypsin Deficiency
Celiac Disease
Hereditary Hemochromatosis (HFE Related)
Hereditary Thrombophilia
Late-Onset Alzheimer's Disease
Parkinson's Disease

یکی دیگر از خدمات این شرکت، بررسی پاسخ به داروهـا است. این شرکت پاسخ به دارو را برای ۱۲ دارو و ۵ صفت که در جدول ۴ آمده است بررسی می‌کند.

جدول ۴ بررسی پاسخ به داروها

Abacavir Hypersensitivity *
Alcohol Consumption, Smoking and Risk of Esophageal Cancer *
Antidepressant Response
Beta-Blocker Response
Caffeine Metabolism
Clopidogrel (Plavix®) Efficacy *
Floxacillin Toxicity
Fluorouracil Toxicity *
Heroin Addiction
Naltrexone Treatment Response
Oral Contraceptives, Hormone Replacement Therapy and Risk of
Venous Thromboembolism *
Postoperative Nausea and Vomiting (PONV)
Pseudocholinesterase Deficiency *
Response to Hepatitis C Treatment *
Response to Interferon Beta Therapy
Statin Response
Warfarin (Coumadin®) Sensitivity *

گزارش صحت

گزارش صحت ۲۳ اندمی‌می‌تواند به مشتریان کمک می‌کند تا انتخاب‌های آگاهانه بیشتری نسبت به نحوه زندگی سالم داشته باشند. مشتریان می‌توانند از این طریق متوجه آن شوند که چگونه توالی DNA آنها مواردی همچون مصرف کافئین، هضم لاکتوز، نوع عضلات آنها را تحت تاثیر قرار می‌دهد. لیست تمامی‌خدمات ارائه شده در جدول ۵ آمده است.

جدول ۵ فهرست خدمات و اطلاعات مربوط به گزارش صحت

Alcohol Flush Reaction	سرخی چهره در اثر مصرف مشروبات الکلی
Caffeine Consumption	مصرف کافئین
Deep Sleep	خواب عمیق
Genetic Weight	وزن ژنتیکی
Lactose Intolerance	عدم تحمل لاکتوز
Muscle Composition	ترکیب عضلانی
Saturated Fat and Weight	چربی‌های اشباع و وزن
Sleep Movement	حرکت در خواب

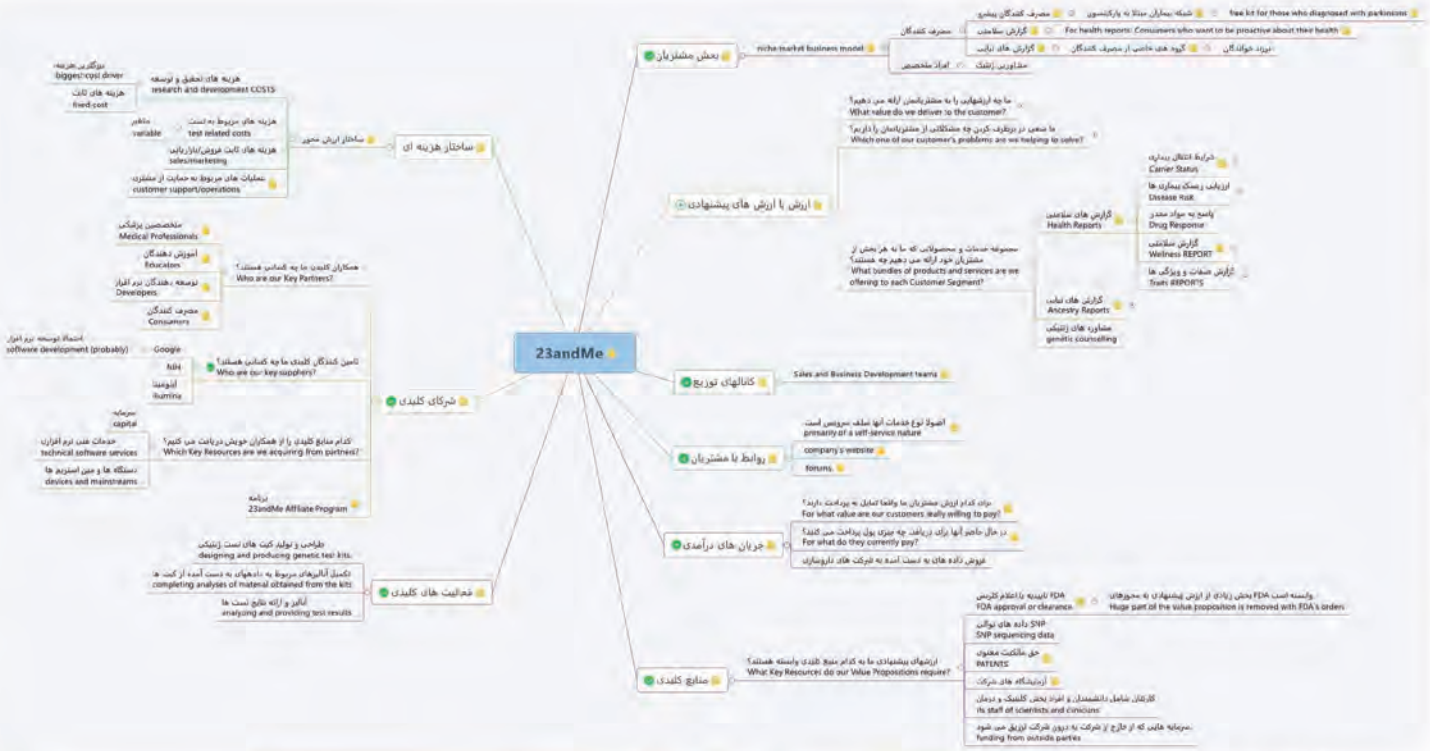
گزارش‌های نیایی

با ارائه گزارش نیـایی، مشتریـان می‌توانند درک بهتری از نژاد و ویژگی‌هـای نژادی خود داشته باشند. از سوی دیگر، از این اطـلاعـات می‌توان برای درک بهتر قرابت خویشاوندان استفاده کرد. از سوی دیگر، این اطلاعات را می‌توان با خویشاوندان خود به اشتراک گذاشته و به مقایسه اطلاعات نیایی خود با آنها بپردازند. این خدمت، به بررسی ترکیب نیایی، مشخص ساختن خویشاوندان ژنتیکی، ارائه درخت خویشاوندی 23andme و اصل و نصب والدین می‌پردازد.

مشاوره‌های ژنتیکی

علاوه بر موارد یاد شده، این شرکت به مشتریان خود مشاوره ژنتیکی در هنگام نیاز نیز ارائه می‌کند.

بخش دوم: مدل کسب وکار شرکت 23andme



شکل ۱: مدل کسب‌وکار شرکت 23andme

ارزش یا ارزش‌های پیشنهادی

اولین و شاید مهمترین ارزش پیشنهادی این شرکت، ارزان بودن خدمات آن است. خدمات این شرکت با هزینه بسیار مناسب ۹۹ دلار ارائه می‌شود که می‌تواند مشوق بسیار مناسبی برای استفاده مشتریان باشد. از سوی دیگر، دسترسی به خدمات این شرکت بسیار آسان بوده و از طریق سایت برای همه در دسترس و قابل استفاده است. این دسترسی آسان، امکان ثبت سفارش، دریافت کیت، ارسال کیت، و دریافت گزارش را به سادگی برای مشتریان خود فراهم می‌کند. تست این شرکت شامل یک کیت جمع‌آوری بزاق بوده که به سادگی و در منزل قابل استفاده است و از طریق پست برای مشتریان خود ارسال می‌کنند و از طریق پست، نمونه‌ها را پس از جمع آوری دریـافت می‌نمـایند. پس از ۶ تا ۸ هفته، گزارش مربوطه به صورت آنلاین قابل مشاهده خواهد بود. از سوی مشتریان قابل درک بوده تا آنها نیازی به مراجعه به متخصصین برای درک گزارش نـداشته بـاشند. در نهـایت، در صورت نیاز، مشتریان به سادگی می‌توانند از خدمات مشاوره‌ای شرکت نیز استفاده نمایند. همچنین، این شرکت امکان دسترسی به پایگاه داده‌های ژنتیکی خود را که یکی از بزرگترین پـایگاه داده‌هـای ژنتیکی دنیا است، به صورت آنلاین برای محققین فراهم کرده است. ارزش دیگری که این شرکت برای مشتریـان خود فراهم کرده است امکان سفارشی‌سازی خدمات است. مشتریان این شرکت می‌توانند سطح جزئیات موجود در تست‌ها را به صورت سفارشی مشخص نمایند. عموما در خدمات آبا و اجدادیی، برای رهگیری نژاد، از سوابق تـاریخچه‌ای از جمله گواهی‌هـای ازدواج، تولد و فوت استفاده می‌کنند اما این شرکت برای انجام این کار، DNA مشتریان خود را آنالیز کرده و نتایج این آزمایش را اختصاصی‌تر و دقیق‌تر ارائه می‌کند.

ارزش دیگر این شرکت عملکرد بالای خدمات آن است. صحت تخمین‌های این شرکت تا یک دهم درصد دقت داشته و همچنین آنالیز نتایج را با سطوح اطمینان مختلف در اختیار مشتریان قرار می‌دهد. از این طریق، مشتریان می‌توانند از احتمال یک گزارش یا آنالیز نیز مطلع شوند که این موضوع به درک بهتر آنها از وضعیت سلامتی و همچنین تاریخچه نیایی خود کمک قابل توجهی می‌کند.

ارزش دیگری که این شرکت به مشتریان خود ارائه می‌کند، احتمال پایین خطا در خدمات و گزارش‌ها است. این شرکت از طریق اعمال استانداردهای سختگیرانه احتمال خطا در خدمات و گزارش‌های خود را کاهش داده است. این شرکت، اولین شرکتی است که خدمات تست ژنتیک شخصی با گزارشهای دارای تاییدیه FDA را ارائه می‌کند. آزمایشگاه‌های آن استانداردهای CLIA را اجرا کرده که خود تضمینی بر کیفیت خدمات آنها است.
ارزش دیگری که این شرکت به مشتریان خود ارائه می‌کند علامت تجاری شرکت و شرایط ویژه شرکت است. استفاده از خدمات این شرکت، به دلیل ارزش بالای علامت تجاری آن که در نتیجه موفقیت خدمات به دست آمده است، از ارزش بالایی برخوردار است. پایگاه داده این شرکت دارای بیش از یک میلیون ژنوتیپ از سرتاسر دنیا است. بعلاوه، آنها بیش از ۳۲۰ میلیون نسخه داده فنوتیپی را جمع‌آوری کرده و بیش از دو میلیون پاسخ را هر هفته به صورت میانگین جمع‌آوری می‌کند. در نهایت، این شرکت بیش از ۲۰۰ مطالعه داوری همتا را در ژورنالهای علمی‌معتبر چاپ کرده اند.

بخش مشتریان

مدل کسب‌وکار و بازاریابی این شرکت به صورت بازاریابی جاویژه (نیچ مارکتینگ) بوده و در آن بر روی بخشی از بازار تاکید دارند. این نوع بازاریابی بر روی یک دموگرافی اختصاصی از مشتریان و یا محصولات و خدمات تاکید دارد. به صورت ساده‌تر، این سبک از بازاریابی با نقاط قوت خود بازی کرده و آنها را برای افرادی که با آنها کار می‌کند، شاخص می‌کند.
مشتریان این شرکت شامل متخصصین و مصرف کنندگان می‌باشند. مصرف کنندگان این شرکت کسانی هستند که از دو محصول شرکت شامل گزارش نیایی و گزارش‌های سلامتی بهره می‌برند. گزارش سلامتی برای آن دسته از مشتریانی است که نسبت به سلامت خود حساس هستند و تمایل دارند که بدانند در آینده در معرض چه خطرات احتمالی هستند. گروه‌های خاصی از مصرف کنندگان شامل فرزندخواندگان، و همچنین اشخاصی که نسبت به والدین و اجداد خود اطلاعاتی ندارند، می‌توانند مشتریان ویژه گزارش نیایی باشند. به صورت عمومی گزارش‌های نیایی نیز برای آن دسته از مشتریانی است که تمایل دارند اطلاعاتی در مورد ابا و اجداد خود داشته باشند و شناخت بیشتری نسبت به تاریخچه ژنومی خود داشته باشند.
در این میان، هنرمندان و افراد مشهور، به عنوان مصرف کنندگان پیشرو، نقش بسزایی در ترویج و شناساندن محصولات و فناوری این شرکت دارند. این شرکت، به صورت ویژه‌ای بر روی اعضاء سازمان‌های غیر دولتی همچون شبکه بیماران مبتلا به پارکینسون (که شامل افراد مبتلا و افراد سالم است) تاکید دارند. آنها، به افرادی که عضو این سازمان‌های غیر دولتی باشند و تشخیص بیماری پارکینسون آنها مثبت باشد، یک کیت رایگان می‌دهند و از این طریق اعضاء آن سازمان غیردولتی را برای مصرف این محصول تشویق می‌کند.
متخصصین شامل مشاورین ژنتیک، متخصصان حوزه سلامت و پزشکان و دیگر فعالان بخش درمان، می‌توانند نقش بسزایی ایفا نمایند. ارائه خدمات به این دسته از مشتریان شامل آموزش و اطلاع رسانی در مورد گزارش‌ها است که به وسیله آن، این متخصصین می‌توانند خدمات بهتری را به بیماران خود ارائه داده و در پیشگیری و درمان بیماری‌های آنها نقش موثری را ایفا کنند.

کانالهای توزیع

کانال اصلی فروش این شرکت تیم‌های فروش و توسعه کسب‌و کار آن است. این شرکت پیشنهادات خود را از طریق وب سایت خود، صفحات شبکه‌های اجتماعی، و تبلیغات در تلویزیون، رادیو و آنلاین ارائه می‌کند. این شرکت از طرق مختلف ائم از رسانه‌ها و اینترنت با هدف افزایش آگاهی مردم و همچنین متخصصین اطلاع رسانی می‌کند. این اطلاع رسانی به درک بهتر مردم از خدمات آنها کمک شایانی می‌کند. با این حال، این شرکت تلاش بسیار زیادی مبنی بر اطلاع رسانی دهان به دهان نیز دارد و بر روی این سبک از فروش تاکید خاصی دارد. به علاوه، نوع ارتباط بین مشتریان قدیمی‌تر با مشتریان جدید تری که رابطه خویشاوندی دارند ایجاد کرده که این کار می‌تواند از لحاظ ذهنی تاثیر قابل توجهی بر استفاده گروهی خانواده‌ها داشته باشد. علاوه بر برنامه‌های قبلی این شرکت یک برنامه پیوسته نیز دارد که در آن از افراد ثالث درخواست برای معرفی شرکت در بسترهای خود کرده و ما به ازای آن ۱۰ دلار کمیسیون به ازای سفارش هر کیت از طریق ارجاع آن می‌پردازد.

روابط با مشتریان

ذات ارتباط مشتریان با این مجموعه سلف سرویس و خودکار است. در اینجا، همانند بسیاری از خدمات حوزه فناوری اطلاعات، سعی شده که کمترین ارتباط بین پرسنل و مشتریان وجود داشته باشد. اصلی‌ترین بخش ارتباط با مشتری در این شرکت وبسایت شرکت بوده و پس از آن فروم‌های اینترنتی هستند که در آنها به بحث و تبادل نظر درباره این شرکت و محصولات آن پرداخته شده است. در وبسایت این شرکت، مشتریان می‌توانند به منابعی همچون گزارش‌ها، ویدئوها و پاسخ به سوالات متداول، دست پیدا نمایند. کاربران می‌توانند از طریق فروم‌ها مشکلات خود را مطرح کنند و راه‌حل پیشنهادی را دریافت نمایند.
به طور کلی، ثبت سفارش در این شرکت به صورت خودکار و از طریق سامانه‌های موجود در سایت صورت می‌گیرد. نمونه‌گیری از مشتری نیز توسط خود او صورت می‌گیرد و در نهایت نتایج و آنالیز نیز از طریق سایت به مشتری ارجاع شده و عموما نوع بیان این نتایج و آنالیز به گونه‌ای است که مشتری خود قادر به درک آنها است. با این حال، شرکت مشتریانی که احساس می‌کنند به اطلاعات بیشتر و یا به مشاوره نیاز دارند، را به مشاوره ژنتیک ارجاع می‌دهد.

جریان‌های درآمدی

به طور کلی، جریان درآمدی این شرکت از دو مسیر مستقیم (دریافت از مشتریان) و غیر مستقیم (فروش اطلاعات مشتریان) به دست می‌آید.
دو جریان درآمد مستقیم، حاصل خرید کیت‌های آن توسط مشتریان است. این دو کیت ۱۹۹ دلار و ۹۹ دلار به همراه قیمت حمل نقل آن ارزش دارد. با پرداخت چنین هزینه‌ای، مشتریان به بیش از ۶۰ گزارش دسترسی خواهند داشت.

جریان سوم درآمد این شرکت، فروش اطلاعات مشتریان به انواع شرکت‌های داروسازی و ... است. فروش این اطلاعات به طور کلی جریان درآمدی موثرتری است. این بخش از جریان درآمدی، از ارزش افزوده بالایی برخوردار بوده و با افزایش تعداد مشتریان دو محصول اول، حجم داده‌ها افزایش یافته و در نتیجه ارزش داده‌های این شرکت برای مشتریان جریان سوم درآمدی افزایشی نمایی خواهد داشت. برای حفظ این جریان درآمد، شرکت تنها دسترسی به پایگاه داده‌ها و جستجو در آن را فراهم کرده و داده‌ها را به صورت تجمعی به مشتریان خود ارائه می‌کند.
عموما مشتریان تمایل دارند که تنها برای آنالیز داده‌ها پرداخت داشته باشند و داده‌های خام (همچون توالی نوکلئوتیدی) برای آنها فاقد ارزش است. این موضوع در مورد پزشکان نیز صدق می‌کند و به همین دلیل است که در اینجا از روش SNP برای ارزیابی استفاده شده است. آنها می‌خواهند بدانند که خودشان یا فرزندانشان در آینده به چه بیماری‌هایی ممکن است مبتلا شوند و پیشگیری نمایند. سرویس اجدادی نیز برای افزایش دانش مردم در مورد اجداد خود اهمیت دارد و در عمل برای آنها توالی نوکلئوتیدی و ... فاقد ارزش است. برای آنها فقط نتایج آنالیز مهم است. این موضوع در مورد شرکت‌های داروسازی و دیگر شرکت‌هایی که به پایگاه داده‌های این شرکت برای تولید محصولات خود احتیاج دارند صدق نمی‌کنند. آن دسته از مشتریان با آنالیز مجدد داده‌ها ارزش افزوده برای محصولات خود تولید می‌کنند و در نتیجه، آنها تنها برای داده‌های خام تمایل به پرداخت دارند.
فروش محصولات و خدمات تنها یک بار صورت می‌گیرد و مشتریان می‌توانند تنها با یک بار پرداخت از تمامی‌خدمات و محصولات مد نظر خود برخوردار باشند. مشتریان می‌توانند هنگام اقدام خرید انتخاب‌های بیشتری را به خدمات و محصولات خود اضافه نمایند. به علاوه، مشتریان می‌توانند نتایج خدمات خود را با اقوام و خویشان به اشتراک بگذارند.

منابع کلیدی

ارزهاش پیشنهادی این شرکت به چندین عامل بستگی دارد.
در وهله اول، مهمترین و بیشترین وابستگی را به مجوزهای قانونی دارد. مجوزهای قانونی نقش به سزایی در ایجاد یا از بین رفتن ارزش‌های پیشنهادی این شرکت دارد. مجوزهای قانونی این شرکت از دو طریق، یکی از طریق دولت فدرال ایالت کالیفرنیا و یکی از طریق سازمان غذا و داروی ایالات متحده ارائه می‌شود. از مهمترین مجوزها، تاییدیه و کلیرنس FDA بوده که ارزش‌های پیشنهادی این شرکت به صورت قابل توجهی به این مجوزها وابسته است. این در حالی است که در سال ۲۰۱۳ بخش زیادی از ارزش پیشنهادی این شرکت در نتیجه دستور FDA مبنی بر عدم ارائه بخشی از خدمات سلامت از بین رفت. بعدا در سال ۲۰۱۵ این دستور ملغی شده و FDA به آنها اجازه فعالیت را تحت شرایطی داد.
در وهله دوم، ارزشهای پیشنهادی این شرکت وابستگی قابل توجهی به حجم داده‌های توالی‌یابی SNPها دارد. حجم این داده‌ها، تاثیر قابل توجهی بر کیفیت و صحت ارزشهای پیشنهادی دارد.
این شرکت به دلیل سیاست‌های درآمد زایی خود، توانسته حجم وسیعی از این داده‌ها را جمع آوری نماید.
سومین منبع کلیدی برای این شرکت، حق مالکیت معنوی است که این شرکت از طریق ثبت ۱۴ پتنت توانسته بخش قابل توجهی از تولیدات خود را از دسترس دیگر شرکت‌ها خارج نماید.
دو منبع کلیدی دیگر این شرکت شامل آزمایشگاه‌های این شرکت و همچنین پرسنل و کارکنان این شرکت شامل دانشمندان و افراد بخش کلینیکی می‌باشند.
و در نهایت، این شرکت به دلیل تاکید بسیار زیاد بر بخش تحقیق و توسعه، به صورت قابل توجهی به سرمایه تزریق شده از خارج از شرکت وابسته است. کاهش این سرمایه‌ها، به طرز قابل توجهی از رشد و توسعه این شرکت جلوگیری می‌نماید.

فعالیت‌های کلیدی

فعالیت‌های کلیدی این شرکت شامل طراحی و تولید کیت‌های تست ژنتیکی، تکمیل آنالیزهای مربوط به داده‌های به دست آمده از کیت‌ها و آنالیز و ارائه نتایج تست‌ها است.

شرکای کلیدی

همکاران کلیدی این شرکت شامل متخصصین حوزه سلامت، مصرف کنندگان، توسعه دهندگان نرم افزار، و آموزش دهندگان می‌باشند.
این شرکت، منابعی را برای افراد کلینیکی و دیگر متخصصان حوزه پزشکی ایجاد می‌کند که به آنها در درک بازه گزارش‌های ژنتیکی آنها کمک می‌کند. این منابع شامل شرایط انتقال آل‌ها و ژنها، صفت‌ها، صحت و سلامت، و گزارش‌های نیایی است. هدف از ارائه این منابع آن است که نسبت به آمادگی متخصصان بالینی برای بحث در مورد گزارش‌های بیماران اطمینان حاصل شود.
متخصصان حوزه سلامت از این جهت بسیار کلیدی محسوب می‌شوند که در صورت اطلاع رسانی مناسب و آگاهی این افراد، مشتریان آنها از یک سو می‌توانند خدمات بهتر و با کیفیت‌تری از آنها دریافت کنند و از سوی دیگر، می‌توانند مشتریان ما نیز قرار گیرند.

آموزش دهندگان

این شرکت منابعی را برای انستیتوهای دانشگاهی تولید کرده که آنها را با دانشجویان به اشتراک گذاشته تا تست‌های ژنتیکی شخصی را بهبود بخشند. منابع شامل گزارش‌های نمونه رایگان، ویدئوها، اطلس‌ها، وبینارها و ارائه تخفیف بر روی کیت‌های تست DNA است. این منابع برای مدارس از مهدکودک‌ها تا دبیرستان‌ها ارائه شده و قابلیت ارائه دارد. همکاران ویژه آن‌ها شامل دانشگاه شیکاگو، انستیتوی براد در دانشگاه MIT وهاروارد، واحد اپیدمیولوژی MRC در دانشگاه کمبریج و دانشگاه استنفورد است.
توسعه دهندگان نرم افزار
این شرکت ، که دارای یک اپلیکیشن است، توسعه دهندگان سوم شخص را قادر می‌سازد که از api انها به منظور ایجاد نرم‌افزارهای تکمیلی استفاده کرده و یا اطلاعات ژنتیکی را به درون نرم‌افزارهای موجود الحاق نمایند. آنها مثالهایی در github به صورت جاوااسکریپت، پایتون و دیگر زبان‌ها ارائه کرده‌اند.

مصرف کنندگان

این شرکت برنامه ارجاع یک دوست را اعمال کرده که از طریق آن مشتریان یک لینک ارجاع وبسایت را برای دوستان و اعضاء خانواده خود ارسال می‌کنند. اگر شخصی یک سفارش را با استفاده از لینک برای یک کیت تست در طی ۳۰ روز ثبت نماید، هنگامی که سفارش ارسال شد، آن مصرف کننده ۲۰ دلار کارت هدیه آمازون دریافت می‌کند.

تامین‌کنندگان کلیدی

این شرکت سه تامین کننده کلیدی بسیار مهم دارد که از طریق آنها سه منبع کلیدی خود یعنی خدمات فنی نرم‌افزاری، دستگاه‌ها و مین استریم‌ها و اعتبار را کسب می‌کند. شرکت گوگل احتمالا به عنوان یکی از سرمایه‌گذاران اولیه، در ارائه خدمات فنی نرم‌افزاری با آنها همکاری بسیار مهمی دارد. به دلیل وجود فناوری‌های نرم‌افزاری مشترک، گوگل می‌تواند انتخاب ایده‌آلی برای دریافت خدمات فنی نرم‌افزاری پیشرفته باشد. شرکت ایلومینا نیز به عنوان تامین کننده کلیدی، دستگاه‌ها و مین استریم‌های توالی‌یابی را در اختیار این شرکت قرار می‌دهد.

انستیتوی ملی سلامت ایالات متحده نیز با ارائه گرنت، به این شرکت اعتبار علمی داده که نقش قابل توجهی در پذیرش جامعه علمی‌داشته است[۳].

در نهایت، به دلیل اهمیت بالای بخش تحقیق و توسعه این شرکت، سرمایه نیز یکی از منابع کلیدی این شرکت است که از طرق مختلف، توسط سرمایه گذاران تامین می‌شود.

ساختار هزینه ای

این شرکت از لحاظ ساختار هزینه ارزش محور بوده و تاکید بسیار زیادی بر روی بخش تحقیق و توسعه دارد. کیفیت محصولات و خدمات برای این شرکت ارزش حیاتی دارد و صحت اطلاعات این شرکت، در حال حاضر تاثیر بسزایی در آینده و سوددهی این شرکت دارد. به طور کلی هزینه‌های این شرکت در چهار بخش هزینه‌های تحقیق و توسعه(ثابت)، هزینه‌های مربوط به تست‌ها(متغیر)، عملیات‌های مربوط به مشتری(متغیر) و هزینه‌های فروش و بازاریابی (ثابت) تقسیم می‌شود که در این میان، بخش عمده هزینه‌های مربوط به تحقیق و توسعه است. از سوی دیگر، استراتژی بازاریابی شرکت (بازاریابی نیش) نیز بر روی به دست آوردن محصولات مناسب برای افراد مشخص، در مکان مشخص و در زمان مشخص تمرکز دارد. این استراتژی به ترجیحاتی همچون منحصر به فرد بودن و نیاز خاص گروهی از مشتریان واکنش می‌دهد و به آنها خدمات یا کالایی عرضه می‌کند که خواهان آن هستند. به همین دلیل، بخش عمده‌ای از هزینه‌های به جای آنکه صرف متقاعد سازی مشتریان برای خرید محصول شود، صرف تحقیق و توسعه محصولات می‌شود

منابع

[1] P. Borry et al., “Legislation on direct-to-consumer genetic testing in seven European countries,” European Journal of Human Genetics, vol. 20, no. 7, pp. 715–721, Jul. 2012.

[2] 23andMe, “DNA Genetic Testing & Analysis - 23andMe AU, DE, FR & EU.” [Online] . Available: https://www.23andme.com/en-int/. [Accessed: -11Sep2018-].

[3] “Crunchbase: Discover innovative companies and the people behind them,” Crunchbase . [Online]. Available: https://www.crunchbase.com. [Accessed: -17Mar2018-].

Magazine Owner: AmitisGen Med TECH Group

Responsible Director: Dr.Seyed Massoud Houshmand

Editor In Chief: Seyedeh Nayyere Moslehi

Telephone: +98(21)88985293

Email: info@PersonalizedMedicineJournal.com

Release: 2018 summer

Categories Committee of Personalized Medicine Journal: Cancer, Genetics, Molecular Medicine, Pharmacogenomics, Metabolic Syndrome and Heart Disease and Vascular Diseases, Asthma and Allergies, Neuroscience, Psychology, Laboratory Science, Nutrition and Fitness,MD, Traditional

medicine Editorial Board According:
Dr.N.Afshari, Dr.M.R.Akbari, Dr.M.Allahbakhshian, Dr.A.M.Alizadeh, Dr.E.Amini, Dr.N.Ariyayan, Dr.F.Bandarian, Dr.M.Fakhretaha, Dr.F.Foruzesh, Dr.A.Hajfatali, Dr.R.Halabian, Dr.A.Heydarinejad, Dr.S.Heydarinejad,Dr .S.M.Houshmad, Dr .M.Ghar ipur , Dr .S.Ghorbian, Dr .P. Jabbarzadeh, Dr .M. Jalal i , Dr .N.Hosseinkhan, Dr.F.Khatami, Dr.K.Ghafarzadegan, Dr.Z.Maghsomi, Dr.F.Mansouri, Dr.M.A.Mousavi, Dr.J.Molaei, Dr.B.Naghavi, Dr.A.Nejatizadeh, Dr.R.Nekouian,Dr.H. Nowrozi, Dr.M. Nikpay, Dr.N.Parsa, Dr.A.A.Rahimi, Dr.Sh.Rahmati, Dr.M.Ramezanzadeh, Dr.J.Rezaei, Dr.R.Rofougaran,Dr.H.Saadat, Dr.B. Sadeghi, Dr.l.Sadeghi, Dr.A.SadeghiTabar, Dr.M.Salimi, Dr.M.A.Saremi,Dr.R.Shirkoohi, Dr.M.Shojae, Dr.Z.S.Soheili, Dr.M.Totonchi,Dr.M.Yaghubi

Responsible director speech.....1

Chief clerk speech..... 2

Engineering precision biomaterials for personalized medicine.....3

Organoids for Drug Discovery and Personalized Medicine.....12

Precision medicine for metastatic breast cancer—limitations and solutions.....27

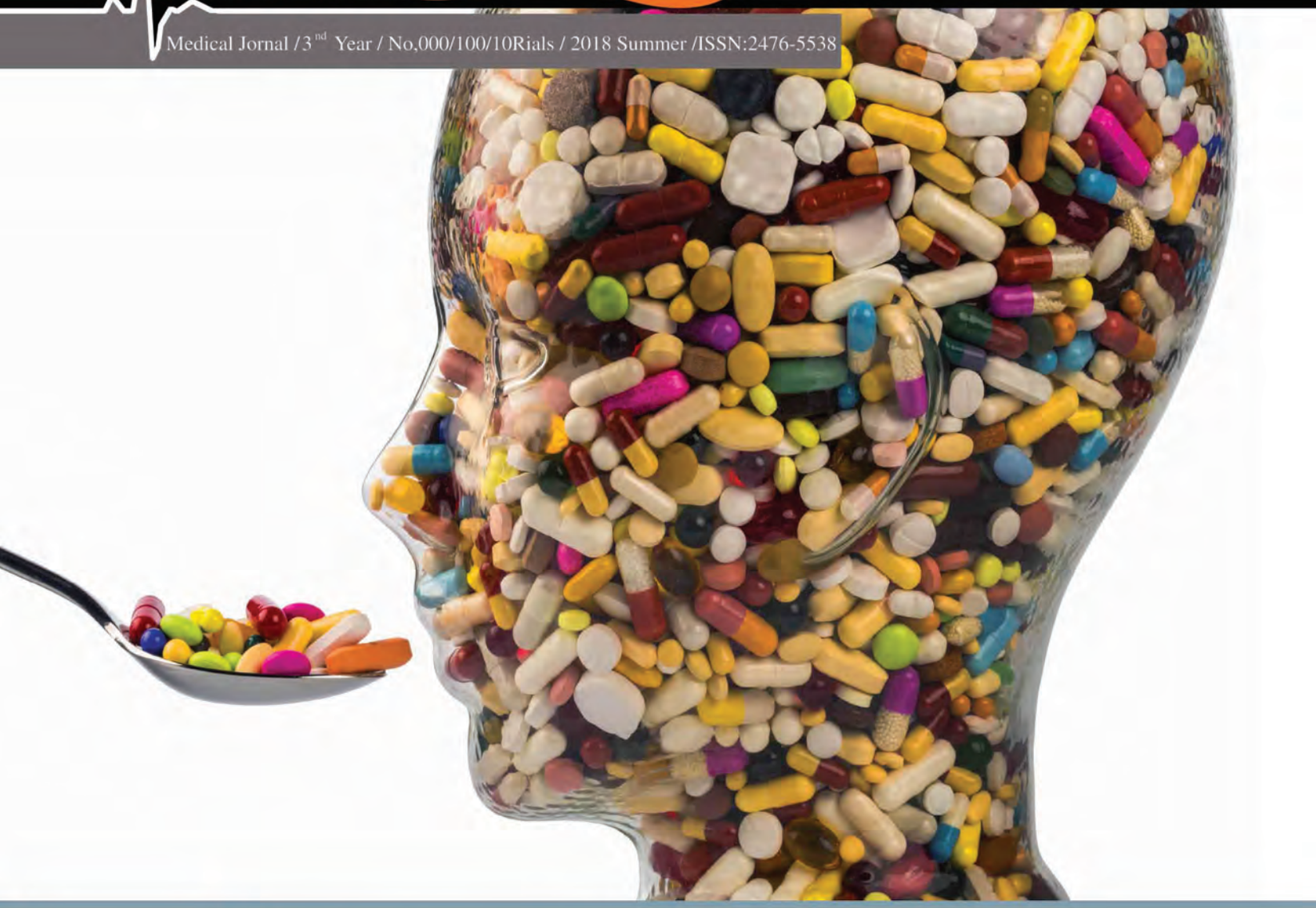
Personalized cardiovascular medicine: concepts and methodological considerations.....44

Study of breast cancer risk factors.....56

Business Model Analysis of 23andME.....64

Medicine Personalized JOURNAL

Medical Jornal /3nd Year / No,000/100/10Rials / 2018 Summer /ISSN:2476-5538



The Future of Medicine is Personalized