نقشه‌ی راه ایمونولوژی شخصی

عباس اردلان[1]

۱- کارشناسی ارشد ژنتیک، دانشگاه اراک، اراک، ایران
پژوهشگر مرکز تحقیقات پزشکی شخصی آمیتیس ژن

خلاصه

ایجاد کلان‌داده و پردازش محاسباتی، پزشکی را قادر می‌سازد تا از رویکرد «یک راهکار مناسب برای همه» به طبقه‌بندی و درمان دقیق بیمار دست یابد. دستاوردهای قابل توجهی با استفاده از داده‌های امیکس، به خصوص در انکولوژی شخصی‌سازی‌شده، به دست آمده است. با این حال، سلول‌های ایمنی، نسبت به سلول‌های تومور، درجه بسیار بالاتری از پیچیدگی را در ناهمگونی، پویایی، قابلیت حافظه، انعطاف‌پذیری و تعاملات »اجتماعی« نشان می‌دهند. هنوز راه درازی در راه ترجمه توانایی ما برای شناسایی بیومارکرهای شخصی سازی شده بالقوه قابل هدف به درمان شخصی موثر در بیماری‌های متمرکز بر سیستم ایمنی وجود دارد. در اینجا، ما پیشرفت‌های اخیر و کاربردهای موفق در استفاده از داده‌های امیکس و آنالیز شبکه بر روی نمونه‌های آزمایش‌ها و مطالعات بالینی بیماران، و همچنین چالش‌ها و استراتژی‌های اصلی در جهت طبقه‌بندی شخصی و درمان بیماری‌های التهابی عفونی یا غیرواگیر (مانند بیماریهای خود ایمنی یا آلرژی) را مورد بحث قرار می‌دهیم. ما یک نقشه راه ارائه می دهیم و آنالیز تجربی، بالینی، محاسباتی، مدیریت داده ها، و مسائل اخلاقی و مقرراتی را برای تسریع اجرای ایمونولوژی شخصی سازی شده برجسته می‌کنیم.

مقدمه

پیشرفت‌های مستمر در فناوری‌های آزمایشگاهی و زیست‌پزشکی محاسباتی، تولید و پردازش حجم وسیعی از داده‌ها را امکان‌پذیر کرده است، پیش نیازهایی که به پزشکی اجازه می‌دهد از رویکرد »یک راهکار مناسب«

به طبقه‌بندی دقیق‌تر بیمار و درمان شخصی‌سازی شده در آینده تکامل یابد. با انتشـــار گزارش دوره‌ای در مورد ابتکار پزشـــکی دقیق در ســـال ۲۰۱۱ و اعلامیه رئیس جمهور ایالات متحده آمریکا اوباما در ســـخنرانی خود در اتحادیه در ســـال ۲۰۱۵، پزشکی دقیق/شخصی به یکی از حوزه‌های مورد توجه در تحقیقات زیســـت پزشکی در سراسر جهان تبدیل شده است. رویکردهای سنتی مبتنی بر علائم بالینی و چند مارکر آزمایشگاهی کلاسیک تنها می‌توانند اطلاعـــات ناقصی در مـــورد تظاهرات بیماری ارائـــه دهند. علاوه بر این، ناهمگونـــی مولکولی و بالینی در بیـــن بیماران در بســـیاری از بیماری‌هـــا، به ویژه در بیماری‌های پیچیده چند عاملی بسیار شایع است. برای مثال، پاســـخ‌های ایمنی بدنبال همـــان درمان‌ها ممکن اســـت مختص فرد باشـــد. به عنوان یک نتیجه بالینی، برخی از داروهایی که به طور معمول اســـتفاده می‌شوند، به عنوان مثال، اســـتاتین‌ها، که به طور گســـترده برای کاهش کلسترول تجویز می‌شـــوند، می‌توانند تنها برای بخش کوچکی از بیماران مفید باشند، در حالی که سایر داروها حتی ممکن است برای گروه‌های قومی خاص مضر باشـــند. بنابراین، برای محققان و پزشکان ضروری است کـــه عوامل مولکولی و محیطـــی را که تعیین می‌کنند و چگونه یـــک بیمار به یک درمان خاص پاســـخ می‌دهد، شناسایی کنند.

حرکت به ســـمت درمان شخصی‌شـــده ابتـــدا نیازمند آنالیز بی‌طرفانه در مقیاس بـــزرگ از ویژگی‌های ژنومی و مولکولی افرادی اســـت که شرایط بیماری تعریف‌شده را تجربـــه می‌کنند تـــا بیومارکرهای قابـــل اعتماد ویژه بیمار را که ژنوتیپ‌ها، پروفایل‌ها/اندوتیپ‌های مولکولی، پیشـــرفت بیماری و داده‌های امیکـــس را به هم مرتبط می‌کننـــد و پردازش کند. تـــا کنون تحقیقـــات زیادی برای شناســـایی بیومارکرهای حوزه‌ی پزشـــکی شخصی انجام شـــده اســـت که در یکـــی از بلندپروازانه‌ترین آنها (NCT02465060، معروف بـــه NCI-MATCH، که در ســـال ۲۰۱۵ راه‌اندازی شـــد) کارآزمایی بالینی بر روی هزاران شـــرکت‌کننده برای درمان متفاوت بیماران مبتلا به تومورهای جامد یا لنفوم‌ها، با توجه به ناهنجاری‌های ژنتیکی، با یکی از ۲۳ داروی منتخب بوده است. در سال ۲۰۱۷، دو مطالعه، رویکردهای درمانی را با اســـتفاده از واکسیناسیون شخصی با هدف قرار دادن نئوآنتی ژن‌های تومور جهش‌یافته خاص بیمـــار توصیف کردند که نتایج امیدوارکننده‌ای را به همراه داشت و انتظارات را در مورد پزشـــکی شخصی، حداقل در سرطان، افزایش داد. جالب توجه است که این دســـتاوردهای اخیر، عمدتاً در ایجاد ایمنی ضدتومور مؤثر اســـت. بنابراین، می توان به طوری ایمونولوژی شخصی‌ســـازی شده را توسعه داد که نه تنها به آزمایش بیومارکرهای شـــخصی شـــده بپرازد، بلکه به شناسایی مارکرهای مولکولی عملکردی قابل هدف‌گیری پایین دست نیز منجر شود.

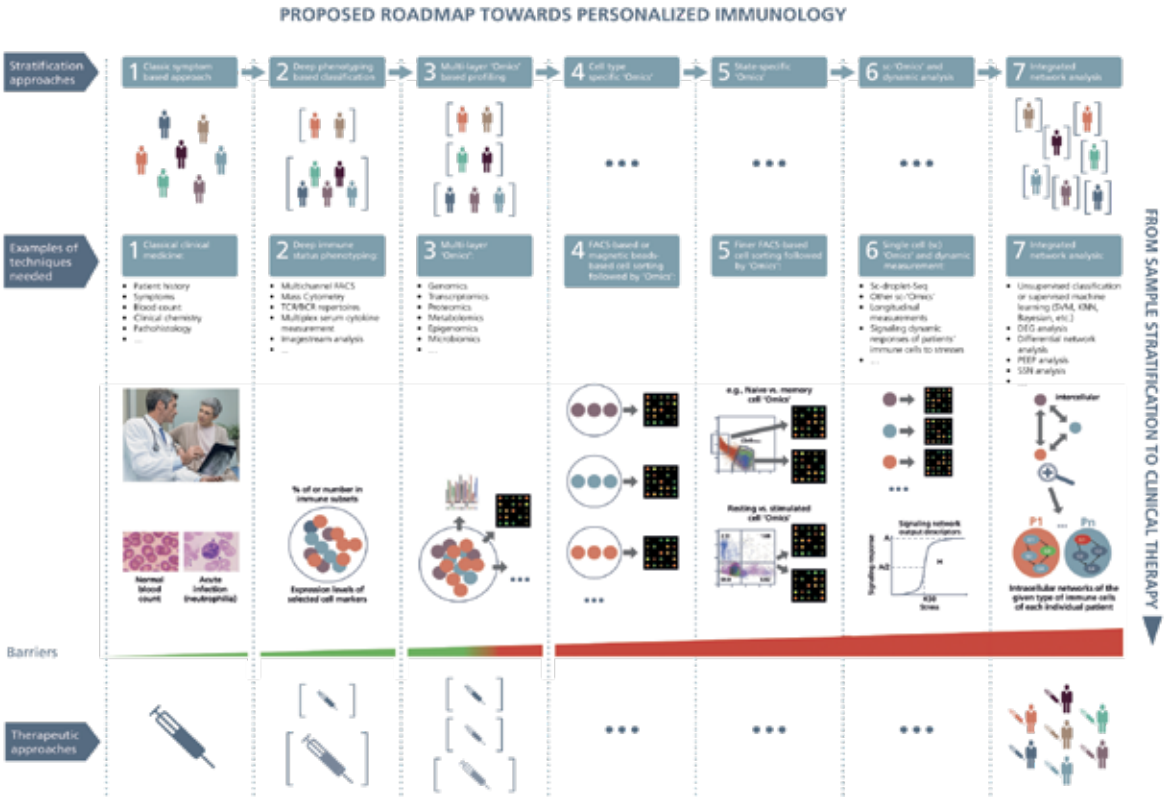
نیاز به ایمونولوژی شخصی

اگرچه مفهوم پزشکی شخصی‌ســـازی شده به طور کلی مدتی اســـت در این زمینه مطرح شـــده است، اما عمده کاربردهای موفق آن در زمینه ســـرطان به دســـت آمده است.

ویژگی منحصر به فرد ســـلول‌های ایمنی در مقایســـه با انواع سلول‌های دیگر (به عنوان مثال، سلول‌های تومور) در بدن انسان، توانایی آن‌ها برای جابجایی بین حالت‌های فعال‌سازی چندگانه حتی در شرایط فیزیولوژیکی است. اگر مناطق خاکســـتری یا مناطق زنجیـــره‌ای که اغلب وجود دارند را در نظر نگیریم، ســـلول‌های ایمنی حداقل می‌توانند بین دو حالت، حالت استراحت و حالت تحریک شـــده، تغییر حالت دهند. سیستم ایمنی بدن ما حالات پیچیده‌تری اعم از نابالغ/بالغ، خسته، »بی حسی«، پیر و بسیاری دیگر را دارد. این ویژگی‌ها ایمونولوژی را لایه‌ای از پیچیدگی خاص می‌ســـازد و مشـــکلات را در تعیین شـــبکه‌های دینامیکـــی زیربنایی بـــرای تعیین الگوهای پاســـخ ایمنی و تنظیم واریانس آنها در بین افراد افزایش می‌دهد. پیچیدگی عظیم سیستم‌های ایمنی به شدت به کاربرد زیست شناسی/پزشکی سیستم‌ها در ایمونولوژی نیاز دارد. تمرکز اساسی زیست‌شناسی سامانه‌ای، مطالعه ویژگی‌های در حال ظهور لایه‌های مختلف شـــبکه‌های مولکولی، ســـلولی و اکولوژیکی به جـــای اجزای منفرد مبتنی بر تقلیل‌گرایی از شبکه‌های سلولی و مولکولی در هم تنیده است. بنابراین، ویژگی‌های نوظهور سیستم‌های ایمنی به خاطر وجود بیش از حد شـــبکه‌های ایمنی بین سلولی و درون ســـلولی بدون مشارکت مناسب و توسعه بیشتر سیستم‌های زیست پزشکی که قبلاً با موفقیت در جنبه‌های مختلف مرتبط با آن به اثبات رســـیده اســـت،

آشکار نمی‌شـــوند. بنابراین، ما باید به طور سیستماتیک صدها زیرجمعیت مختلف ایمنی را در هر بیمار مشخص کنیـــم و پروفایـــل تهیه کنیـــم، که تمرکز سیســـتم-ایمونولوژی است.

در مقایسه با ســـلول‌های تومور، قابلیت حافظه سیستم ایمنی ما لایه دیگری از پیچیدگی را به ویژگی‌های خاص ایمونولوژی شخصی می‌افزاید. در واقع، پاسخ‌های سیستم ایمنـــی ما نه تنها توســـط عوامل ژنتیکی، بلکه توســـط عناصر محیطی نیز تعیین می‌شـــود. بیماری‌های پیچیده مرتبط با سیســـتم ایمنی اغلـــب ترکیبی از علائم بالینی مختلف را نشان می‌دهند و به طور سنتی، پزشکان عمدتاً بیماران را به زیر گروه‌هایی با یک بیماری منفرد بر اساس علائمشان یا در ترکیب با برخی مارکرهای خونی تقسیم می‌کنند (شـــکل ۱، مرحله ۱). بـــه دلیل قضاوت ذهنی علائم، پزشکان نمی توانند به راحتی و با دقت بیماران را تنها بر اساس علائم بالینی طبقه بندی کنند. برای اینکه بتوان بیماران را برای درمان دقیق و شخصی طبقه بندی کرد، نیاز شـــدیدی به شناســـایی بیومارکرهای مولکولی قابـــل اعتماد وجود دارد. با توســـعه تکنیک‌های مختلف توان عملیاتی بالا، ما اکنون رویکردهایی داریم که به طور سیســـتماتیک فرکانس زیرجمعیت‌های مختلف ایمنی و ســـطوح ترکیبات مختلف بیومارکرهای فعال‌کننده و یا بازدارنده را اندازه گیری می‌کنند و همچنین مولکول‌های کوچک و ماکرو در مقیاس ژنوم را از کل بافت تا ســـطوح



شکل ۱: نقشه راه ارائه شده برای ایمونولوژی شخصی: به طور عمودی، برای ترجمه طبقه‌بندی نمونه به درمان‌های بالینی، ما باید از آنالیز پیشرفته "Omics" و رویکردهای یکپارچه‌سازی شبکه برای طبقه بندی بیماران در زیرگروه‌ها و سپس پیاده‌سازی رویکردهای درمانی شخصی برای درمان بیماران استفاده کنیم. به طور افقی: ممکن است لازم باشد حداقل ۷ مرحله را برای فعال کردن ایمونوتراپی‌های شخصی‌سازی شده طی کنیم، ۱) رویکرد مبتنی بر علائم کلاسیک، ۲) رویکرد فنوتیپینگ عمیق، ۳) پروفایل سازی چند لایه مبتنی بر امیکس، ۴) امیکس خاص سلولی ۵) امیکس اختصاصی حالت، ۶) امیکس تک سلول و آنالیز پاسخ پویا سلول‌های ایمنی، ۷) آنالیز یکپارچه‌ی یکپارچه ، مرتب سازی سلولی فعال شده با فلورسانس (FACS)، گیرنده سلول T و گیرنده سلول B (TCR / BCR)، افتراق بیان ژن (DEG)، پروفایل انحراف بیان شخصی (PEEP)، شبکه خاص نمونه (SSN). در زیر لایه اول (به اصطلاح لایه بندی)، رنگ‌های مختلف بیماران نشان دهنده بیماران فردی با پروفایل‌های سلولی و یا مولکولی متفاوت است در حالی که براکت‌ها نشان دهنده زیر گروه‌های بیمار هستند. در زیر لایه دوم (به اصطلاح لایه‌های تکنیک)، دایره‌های کوچک مختلف با رنگ‌های متمایز نشان‌دهنده سلول‌های ایمنی مختلف هستند در حالی که دایره‌های بزرگ نشان‌دهنده گروه‌های (زیر) بیماران هستند. در زیر لایه‌های تکنیکی، عکس فوری از ریزآرایه که آنالیز رونوشت مبتنی بر ریزآرایه یا مبتنی بر RNA-seq را نشان می‌دهد. در زیر لایه سوم (به اصطلاح لایه درمانی)، سرنگ ها با رن ها یا تونالیته‌های مختلف رویکردهای درمانی متفاوتی را نشان می دهند. P1،....Pn در مرحله ۷ بیماران مختلف را تعیین می‌کند. G1، G2، G3، G4 ژن‌های مختلف را نشان می دهند، فلش‌های بین آنها نشان دهنده روابط تنظیمی است. سه تصویر در لایه دوم مرحله ۱ با مجوزهای Fotolia.com استفاده می شود.

سلولی اندازه گیری می‌کنند. برای مثال، اکنون می‌توانیم فنوتیپ‌سازی عمیق زیرمجموعه ایمنی، توالی‌یابی مجموعه گیرنده‌های سلول‌های T و یا B (TCR/BCR)، توالی‌یابی ژنوم، توالی‌یابی ریزآرایه RNA، پروتئومیکس، متابولومیک، اپی ژنومیک، میکروبیومیکس و سایر آنالیزهای در مقیاس بزرگ انجام دهیم. بنابراین، ما در حال حاضر فرصت‌هایی برای به دست آوردن داده‌های با ابعاد بالا داریم، که اطلاعات بسیار غنی‌تر هستند و می‌توانند به عنوان پایه‌ای برای اکتشافات بیومارکرها و طبقه بندی بیماران استفاده شوند.

نسل بعدی ایمونولوژی، سیستم‌ها ایمونولوژی شخصی‌شده است که نه تنها از رویکردهای سیستم بیولوژی برای بررسی ایمونولوژی پایه، ترجمه‌ای و بالینی استفاده می‌کند، بلکه هدف آن شناسایی بیومارکرهای شخصی‌شده بر اساس امیکس زمانی چندلایه و داده‌های بالینی برای طبقه‌بندی دقیق‌تر مربوط به سیستم ایمنی است. بیماری ها و به طور متوالی درمان ها را شخصی سازی کنید (شکل ۱، مرحله ۳-۱). از نقطه نظر بیماری، ایمونولوژی شخصی‌شده بر بیماری‌های التهابی، عفونی، خودایمنی، آلرژیک و سایر بیماری‌های مرتبط با ایمنی تمرکز می‌کند که ظاهراً خارج از حوزه اصلی انکولوژی شخصی‌شده هستند. به طور خلاصه، ما نیاز به بالا بردن و توسعه ایمنی شناسی شخصی داریم، نه تنها به دلیل پیچیدگی بسیار بالا در سیستم ایمنی، بلکه به بیماری‌های کاملاً متمایز نیز نسبت داده می شود. ما در اینجا چند نمونه از بیماری‌های مرتبط با ایمنی مانند بیماری‌های عفونی، بیماری‌های خودایمنی و آلرژی‌ها را توضیح می‌دهیم.

نمونه‌های منتخب در ایمونولوژی شخصی

در رابطه با کامات کلیدی «systems medicine» یا «systems biology»، تنها چند مطالعه در پایگاه داده اصلی کارآزمایی بالینی (https://clinicaltrials.gov/) ثبت شده است. همانطور که انتظار می‌رفت، خیلی‌ها به «personalized» / «precision» و / «immunology» «inflammation» توجه نداشتند (فقط ۲۰۰ مطالعه). حتی در بین آن ها، اکثریت هنوز به رشته انکولوژی مربوط می شود. در جدول ۱، فهرست غیر جامعی از کارآزمایی‌ها با جنبه‌های ایمونولوژیک دقیق را می‌توان یافت (اچ‌آی‌وی حذف شد زیرا تمرکز این بررسی نیست). شایان ذکر است، تنها تعداد کمی از این مطالعات بیماری ایمونولوژی فهرست شده بر روی سنجش داده‌های امیکس تمرکز دارند، در حالی که بسیاری دیگر هنوز تنها جنبه‌های منفرد یک بیماری یا، در سناریوی بهتر، ترکیبی از چندین جنبه خاص را بررسی می کنند که به وضوح مشخص نمی‌شود. یک ارزیابی در مقیاس ژنوم، نشان‌دهنده تقاضای بالا برای توسعه بیشتر ایمونولوژی شخصی است.

کد کارآزمایی بالینی	بیماری مورد مطالعه	نوع نمونه‌های مورد آنالیز	آنچه سنجیده و یا برنامه‌ریزی می‌شود	وضعیت مطالعه
NCT02437084	دیابت تایپ ۲	خون	«پروفایل omics یکپارچه» تحمل گلوکز LDL ،(OGTT)، تری گلیسیرید	فعال
NCT02654704	واکسیناسیون پنوموکوک	خون	بیان RNA، پروفایل‌های پروتئین و کوچک مولکولی روی سلول‌های ایمنی که در طول زمان قبل و بعد از فعال‌سازی ایمنی توسط واکسن تغییر می‌کنند ⟵ پروفایل امیکس یکپارچه	فعال
NCT02183818	COPD	مشخص نیست، احتمالا خون	مجموعه داده‌های امیکس شامل ژنتیک، اپی ژنتیک (متیلاسیون)، بیان ژن، microRNA و سطوح متابولومیک	فعال
NCT02931955	آلرژی به سم حشرات و گرده	خون، مدفوع	ترنسکریپتوم زمانی زیر مجموعه‌های مختلف CD۴+ مرتب شده، سایتوکاین‌های سرم، فنوتیپ عمیق سلول‌های ایمنی PBMC	فعال
NCT00897715	التهاب در بیماری مزمن کلیه و بیماری قلبی عروقی	مشخص نیست، احتمالا خون	پلی مورفیسم/هاپلوتیپ ها، ترکیبات ژنوتیپ و برهمکنش‌های ژن-محیطی که می‌تواند بر التهاب تاثیر بگذارد.	تکمیل شد
NCT01423461	خس خس و آسم دوران کودکی	مشخص نیست، احتمالا خون	"داده‌های ژنتیکی"	تکمیل شد
NCT01681732	آسم کودکان	بزاق، احتمالا خون، آزمایشات عملکرد ریه	«تست‌های ژنتیکی»، تست‌های عملکرد ریه	تکمیل شد
NCT01750411	آسم	خون، آزمایشات عملکرد ریه	تأثیرات ژنتیکی بر شدت بیماری و استفاده از تکنیک‌های مدل‌سازی آماری برای درک بهتر فنوتیپ‌های بیماری	فعال
NCT02721134	سپسیس	خون	«بیومارکرهای جدید» (به نحوی بر اساس یک سنجش LPS- از توضیحات مشخص نیست)	فعال
NCT03109288	Ms	خون، اشک، مایع نخاعی	بیومارکر	فعال
NCT00942214	Ms	خون	آلل HLA «بیومارکر» بیشتر مشخص نشده است	تکمیل شد

کد کارآزمایی بالینی	بیماری مورد مطالعه	نوع نمونه‌های مورد آنالیز	آنچه سنجیده و یا برنامه‌ریزی می‌شود	وضعیت مطالعه
NCT01060410	لوپوس اریتماتوی سیستمیک	خون	پلی مورفیسم‌های ژنتیکی آنزیم‌های متابولیزه کننده دارو و فارماکوکینتیک سیکلوفسفامید	فعال
NCT03033095	اسپوندیلوآرتریت	خون	کمپلکس پروتئین متصل شونده به کلسیم S100A8/A9، پری آلبومین، هاپتوگلوبین (Hapto)، پروتئین C-reactive (CRP)، آنتی تریپسین α۱، آپولیپوپروتئین(ApoA1) A1، فاکتور پلاکتی ۴ (PF4)، پروتئین S100A12	فعال
NCT00251017	بیمارانی که وانکومایسین دریافت می کنند	خون	پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی (SNP) OAT1، OAT3، و OCT2، غلظت کراتینین پلاسما و وانکومایسین	تکمیل شد
NCT03015610	رفلاکس معده و آسم کودکان	آزمایش خون و عملکرد ریه	تاثیر ژن‌های CYP2C19 و ABCB1 بر فارماکوکینتیک لانزوپرازول، پرسشنامه، تست‌های عملکرد ریه	هنوز باز نشده است.
NCT00895271	نقص ایمنی و تنظیم ایمنی	نمونه‌های پوست	تبدیل نمونه‌های پوست به سلول‌های بنیادی پرتوان برای رویکردهای ژن درمانی	فعال
NCT02508584	آرتریت سپتیک مایکوپلاسما هومینیس مزمن شخصی شده.	-	Hominis anti IgG	فعال
NCT01699893	پاسخ سیستم ایمنی به طور کلی	خون، سواب بینی، مدفوع، بیوپسی پوست	مشخص نشده است	تکمیل شد
NCT02690285	داوطلبان سالم، بعداً بیماران مبتلا به کمبود کمپلکس پیروات دهیدروژناز را هدف قرار دادند	خون	وضعیت هاپلوتیپ گلوتاتیون ترانسفراز زتا ۱ (GSTZ1).	تکمیل شد
NCT02929745	پسوریازیس	بیوپسی خون، پوست	مقایسه ضایعات پوستی پسوریازیس مثبت/منفی HLA-Cw6 در سطح تک سلول	فعال

در حالی که برخی از مسائل، از جمله جمع آوری به موقع نمونه‌های سری زمانی، با موفقیت در بسیاری از کارآزمایی‌های بالینی کلاسیک انجام شده است، هنوز در چندین زمینه چالش‌های دیگری مانند هماهنگی، تایید اخلاق، حفاظت از داده ها، وجود دارد. هماهنگ کردن آزمایش‌های بالینی پیچیده برای به دست آوردن داده‌های چند لایه‌ی امیکس در حال حاضر چالش برانگیز است. یعنی متقاعد کردن برای سازماندهی و همگام‌سازی فعالیت‌های شرکای مختلف مانند شرکای بالینی، بانک زیستی، آزمایشگاه‌ها، مدیران داده‌ها، گروه‌های آنالیز محاسباتی، و لجستیک حمل و نقل نمونه در میان شرکای مختلف، مستلزم مشارکت رهبری سطح بالا است. همچنین بسیاری از فرآیندهای بیولوژیکی، مانند رونویسی و متابولیسم، بسیار سریع تغییر می‌کنند و تقریباً تمام فرآیندهای بیولوژیکی و عملکرد سلول‌های ایمنی تحت تنظیم ریتم‌های شبانه‌روزی و سایر مکانیسم‌های مبتنی بر بازخورد منفی هستند. ممکن است طبق قضیه نمونه‌گیری نایکویست-شانون مجبور به گرفتن نمونه‌های سری زمانی با فواصل زمانی کوتاه برای برخی بیماری‌های ایمنی باشیم. بر اساس تجربه ما در کارآزمایی‌های بالینی، انجام نمونه‌برداری سری‌های زمانی با فواصل زمانی، به تلاش‌ها و منابع متفاوتی نیاز دارد. به ترتیب سال، ماه، روز، ساعت یا دقیقه. تاکنون، اکثر گروه‌های طولی عمدتاً از بیماران با فاصله سال‌ها/ماه یا در بهترین موارد هفته‌ها یا روزها نمونه‌برداری می‌کنند، که هنوز فقط مستلزم تلاش‌های معمول است. به علاوه نحوه استفاده کامل از همان مقادیر کوچک نمونه‌های بیمار یا بیوپسی برای سنجش همزمان انواع مختلف مولکول‌ها و سلول‌ها نیز با چالش‌هایی همراه است زیرا انواع مختلف مولکول‌ها ممکن است به روش‌های بسیار متفاوتی برای آماده‌سازی نمونه نیاز داشته باشند. یک چالش بزرگ دیگر، ادغام مجموعه‌های داده چند لایه‌ی امیکس با داده‌های بالینی است، زیرا ما کاملاً از دشواری مدیریت حتی یک نوع مجموعه داده در مقیاس ژنومی آگاه هستیم. باید توجه داشت که آنچه در جنبه‌های مجوز اخلاقی و حفاظت از داده‌های بیمار ساده به نظر می‌رسد، در واقعیت، بسیار چالش برانگیز است که در بخش‌های بعدی مورد بحث قرار خواهد گرفت. آخرین اما نه کم‌اهمیت، ما همچنین باید بر جنبه‌های پیچیده دیگری فائق آییم، برای نام بردن چند مورد، بار هزینه‌های مالی بالای رویکردهای مولتی امیکس، که نه تنها به سنجش در مقیاس ژنوم، بلکه به تعداد بیشتری از پرسنل مورد نیاز برای نمونه برداری متراکم سری زمانی، و برای غلبه بر موانع تخصص متمایز و استانداردهای آزمایشگاه ها/گروه‌های محاسباتی درگیر (جدول ۲). مطالعه در حال انجام ما (NCT02931955) که فقط بر روی یک بیماری مدل تمرکز می کند تا یک رویکرد سری زمانی چند لایه را برای درک ویژگی‌های ژنتیکی و مولکولی آن ایجاد کند، باید بر همه مسائل ذکر شده غلبه کند. در پاراگراف‌های بعدی، چند نمونه را برجسته می‌کنیم و تمرکزهای بالقوه آینده حوزه‌های منتخب تحقیقات بالینی و بالینی را مورد بحث قرار می‌دهیم.

چالش‌های اصلی	راه حل‌های بالقوه
آنالیز در مقیاس ژنومی یا در مقیاس دقیق‌تر بر روی داده‌های «میانگین» انواع سلول‌های هتروژنوس از مایعات بدن (به عنوان مثال، خون یا PBMC) یا بیوپسی	آنالیز امیکس اختصاصی نوع سلول و حالت خاص بر روی سلول‌های ایمنی طبه بندی شده
میانگین نتایج سلول‌های ایمنی فردی هتروژنوس	امیکس تک سلول
عدم پیشرفت بیماری و بیومارکرهای پیش‌بینی کننده، پیش‌آگهی و هشدار دهنده اولیه بیماری	سنجش و تحلیل سری زمانی داده‌های امیکس در طول مطاعات
عدم وجود پروفایل جامع انواع مختلف مولکول‌ها	امیکس چند لایه و آنالیز تجربی و محاسباتی یکپارچه
تمرکز روی سلول‌های انسانی خودمان	آنالیز میکروبیوم پوست، ریه، روده و دستگاه تناسلی

چالش‌های اصلی	راه حل‌های بالقوه
عدم تأثیر زیاد SNVهای شناسایی شده بر بیماری‌ها یا علائم	انتخاب بیماران یا افراد با معیارهای ورود یا خروج تعریف‌شده‌تر، به‌عنوان مثال، حذف افراد مبتلا به چند بیماری همزمان؛ اثرات ترکیبی تعداد بیشتر SNV با کامپیوترهای قدرتمندتر
در دسترس بودن ابزارهای آنالیز ژنتیکی متمرکز بر تحقیق	ابزارهای استاندارد آنالیز ژنتیکی مبتنی بر کلینیک با دقت، پایداری و قدرت محاسباتی بالاتر
تنها بخش کوچکی از بیماران با بیومارکرهای تنظیم‌شده بالا یا پایین با رویکردهای گروهی شناسایی شده‌اند.	پروفایل‌های آشفتگی بیان مربوط به هر فرد
تفسیر زیست پزشکی برای محققان یا پزشکان زیست پزشکی با استفاده از رویکردهای طبقه بندی مبتنی بر یادگیری ماشین هنوز ارائه نشده است	پروفایل‌های آشفتگی بیان مربوط به هر فرد
غیرقابل اطمینان و تکرار ناپذیری در یک یا پانل شناسایی شده از بیومارکرهای مولکولی	استانداردسازی در روش‌های نمونه گیری بالینی، سنجش نمونه، مدیریت و آنالیز داده‌ها؛ تعیین کمیت مطلق بیومارکرهای مورد نظر با استفاده از تعداد زیادی مجموعه داده امیکس به عنوان یک مرجع مشترک قابل اعتماد. شبکه اختصاصی نمونه شخصی (SSN)
سلول‌های ایمنی مرتبط یا مولکول‌های مورد علاقه اغلب ویژگی‌های دینامیکی غیرخطی را نشان می‌دهند	تحلیل وضعیت فضایی سری زمانی
ناپایداری ترنسکریپت‌ها و متابولیت‌ها	آنالیز مبتنی بر پروتئومیکس
فقدان اطلاعات سلول‌های ایمنی در مورد مواجهه محیطی	آنالیز مبتنی بر اپی ژنومیک
داده‌های بالینی عظیم بدون ساختار و غیر استاندارد	ابزارهای متن کاوی قابل اعتماد و کارآمد
عدم ادغام دانش قبلی از مکانیسم‌های بیماری با بیومارکرهای بالقوه	ایجاد نقشه‌های مولکولی برای بیماری‌های مختلف
کلان داده‌های تکه تکه شده، غیر استاندارد، ناامن، دیجیتالی نشده، ساختار نیافته، غیرمتمرکز و در حال افزایش	پلتفرم‌های اختصاصی مدیریت کلان داده و زیرساخت مشترک ملی و بین‌المللی با به روز رسانی طولانی مدت.
رضایت آگاهانه کلاسیک (ICs) با مدت زمان مشخص و اهداف تحقیقاتی.	ICsهای گسترده یا پویا
تهدید حریم خصوصی داده‌های بیمار به دلیل استفاده گسترده از رسانه‌های اجتماعی یا اطلاعات بالینی یا رفتاری مشتق از ابزار پوشیدنی	رویکردهای جدید ناشناس سازی و نام مستعار برای شناسایی بیماران
رویکردهای گروهی برای ارزیابی اثربخشی و ایمنی داروهای کاندیدا	ارزیابی جداگانه اثرات روی افراد یا زیر گروه‌های بیماران
هزینه مالی بالا و طولانی مدت	برای تعدیل و تمدید چارچوب دوره مالی جاری برای اکثر آژانس ها؛ همکاری نزدیک با ارائه دهندگان بیمه سلامت برای درمان متفاوت زیر گروه‌های بیمار
خطوط لوله تولید دارویی یک برش	خطوط لوله تولید سفارشی با هدایت چند امیکس

بیماری‌های خود ایمنی - لوپوس اریتماتوز سیستمیک (SLE)

SLE یک بیماری خودایمنی است که عمدتاً زنان جوان را تحت تأثیر قرار می‌دهد، با تظاهرات پوستی، عروقی و سایر تظاهرات خود التهابی. به خصوص درگیری کلیه به شکل نفریت پیش آگهی را تعیین می کند. از امروز، هیچ درمان واحدی درمانی نیست و ناهمگونی بسیار زیادی در الگوهای بالینی و مولکولی وجود دارد. بنابراین، طبقه بندی بیماران برای بهبود درمان‌های شخصی ضروری است. برای این منظور، Banchereau و همکاران. ابتدا از صدها بیمار SLE کودکان از طریق یک کوهورت طولی نمونه خون گرفت و ترنسکریپتوم خون کامل را آنالیز کرد. به دنبال آن، رویکردهای آنالیز شبکه هم‌بیان ژن وزن را برای شناسایی ماژول‌های هم‌بیان خاص بیمار که بهترین همبستگی را با ویژگی‌های بالینی در طول زمان داشتند، به کار بردند. آن‌ها سپس از ماژول‌های مربوط به بیمار خاص برای خوشه‌بندی و طبقه‌بندی بیماران در هفت گروه بیمار استفاده کردند. بر این اساس، آن‌ها همچنین قادر به طبقه بندی دقیق بیماران آزمایش اضافی در زیر گروه‌های مربوطه بودند. این ماژول‌های بیان مشترک ممکن است برای طبقه‌بندی بیماران به زیرگروه‌هایی که نیاز به نمونه‌گیری طولی دارد، بسیار ارزشمند باشند. با این حال، ممکن است برای اکثر بیماران در دسترس نباشد.

در حالی که این یک گام مهم رو به جلو است، این مفهوم هنوز باید به عمل بالینی تبدیل شود تا بتوان از طبقه‌بندی بیمار برای شناسایی یک رویکرد درمانی بالقوه یا نظارت بر بیماری استفاده کرد. برای ارزیابی بیشتر این پتانسیل، ادغام لایه‌های ژنومیک، متابولومیک و دیگر داده‌ها مورد نیاز است. علاوه بر این، اطلاعات ترنسکریپتوم خون کامل هم ممکن است تا حدی تمام تظاهرات SLE را منعکس کند، و حتی ممکن است برخی از تغییرات متداول مهم بیماری خاص یا خاص بیمار را نادیده گرفت. ژن‌های داده شده ممکن است در انواع مختلفی از سلول‌های ایمنی بیان شوند.

به موازات آن، ما همچنین می‌توانیم بیماران مبتلا به SLE را با استفاده از اطلاعات پروتئینی، مانند اتوآنتی‌بادی‌ها، طبقه‌بندی کنیم. Budde و همکارانش اخیراً یک سنجش در مقیاس متوسط با حداکثر ۸۶ آنتی ژن برای تشخیص اتوآنتی بادی‌های متنوع درگیر در مسیرهای مختلف ایجاد کرده‌اند. با استفاده از چنین رویکردی، آن‌ها توانستند بیماران SLE را به پنج خوشه جدا کنند. چنین رویکرد مبتنی بر اتوآنتی بادی همچنین ممکن است به طبقه بندی دقیق بیمار، به ویژه برای بیماری‌های خود ایمنی کمک کند. ما بر این باوریم که با اطلاعات اضافی در مورد لایه‌های دیگر داده‌های امیکس و گسترش به طیف گسترده‌تری از آنتی‌بادی‌ها، طبقه‌بندی دقیق‌تر بیماران SLE باید در آینده نزدیک امکان‌پذیر باشد.

بیماری‌های آلرژیک - ایمونوتراپی آلرژن

آلرژی بیش از ۱۰ درصد از جمعیت بیشتر کشورها را تحت تأثیر قرار می دهد و عامل بیماری‌های ثانویه و بار مالی قابل توجهی است. در حال حاضر، تنها گزینه درمانی، ایمونوتراپی آلرژن (IT) است. این دارو از طریق فرآیندهای پیچیده ایمونولوژیکی عمل می‌کند که با حساسیت‌زدایی از ماست سل و بازوفیل شروع می‌شود که منجر به تغییرات در بخش سلول T و در نهایت تغییرات در سلول‌های B و همچنین ماست سل‌ها، بازوفیل‌ها و الگوهای پاسخ آلرژن ائوزینوفیل می‌شود.

خصوصیات اجزای آلرژن‌ها به طور قابل توجهی تشخیص مولکولی آلرژی‌ها را بهبود بخشیده است، به عنوان مثال، تمایز بین حساسیت مضاعف به زهر زنبور و زنبور و حساسیت متقابل، که به ایجاد IT مناسب کمک می‌کند. علاوه بر این، با آنالیز مؤلفه‌های با وضوح بالاتر، ما توانستیم نشان دهیم که حساسیت IgE غالب به Api m ۱۰ در بیماران منفرد ممکن است مارکر پیش‌بینی‌کننده خوبی برای شکست در درمان آلرژی زهر زنبور عسل در فناوری اطلاعات باشد. با این حال، موفقیت درمان را نمی‌توان با رویکردهای کلاسیک از جمله سنجش IgE یا IgG4 خاص، آزمایش پوست یا تست‌های فعال سازی بازوفیل پیش بینی کرد.

به منظور پیش بینی بهتر موفقیت فناوری اطلاعات، رایان و همکارانش رپرتوار TCR و فهرستی از بیان ۲۴ ژن از لنفوسیت‌های T تک CD4+ را در بیماران مبتلا به آلرژی به بادام زمینی که تحت IT خوراکی قرار می‌گیرند، و افراد کنترل سالم را آنالیز کرده‌اند. سلول‌های CD4+ T بیماران را می‌توان به هفت گروه خوشه‌بندی کرد که

تغییرات فنوتیپی پیچیده‌ای را در لنفوسیت‌های CD4+ در طول دوره IT خوراکی نشان دادند، و تغییرات زمانی مشخص به‌ویژه در لنفوسیت‌های CD4+ اختصاصی آنتی‌ژن مشاهده شد. بیمارانی که با موفقیت یک چالش خوراکی دوسوکور کنترل شده با دارونما را پشت سر گذاشتند، تنها ۳ ماه پس از القای IT، تغییر به سمت فنوتیپ «Th2 متحمل» را نشان دادند.

اگرچه چنین آنالیزی طیف گسترده‌ای در پیش‌بینی موفقیت IT بسیار قدرتمند است، این اطلاعات تنها بخش کوچکی از تمام تظاهراتی را نشان می‌دهد که واقعاً نمایه‌های ایمونولوژیکی بیماران را منعکس می‌کند. فنوتیپ عمیق سطح سیستمیک زیرمجموعه‌های ایمنی مرتبط مختلف و پروفایل بیان مقیاس ژنوم یا سطوح غلظت رونوشت‌ها، پروتئین‌ها و متابولیت‌های هر نوع سلول ایمنی مربوطه باید توصیف و طبقه‌بندی مولکولی بسیار دقیق‌تر و بی‌طرف‌تری را در ترکیب با اطلاعات بالینی کلاسیک ارائه دهد. به عنوان مثال در کارآزمایی بالینی که توسط ما آغاز شده است (NCT02931955، جدول ۱) دنبال می شود.

IT خود کانون تحقیقات آینده خواهد بود و در سال‌های آینده دقیق تر و متناسب با افراد خواهد شد. به عنوان یک ابتکار، آلرژن‌های نوترکیب که برای اهداف تشخیصی تولید می‌شوند، گزینه جالبی برای IT شخصی متناسب با آینده ارائه می‌کنند و ممکن است جایگزین عصاره‌های خام کل آلرژن امروزی شوند که ممکن است در ترکیبشان متفاوت باشد. این ممکن است به کاهش تعداد بیمارانی که از عوارض جانبی درمان رنج می‌برند کمک کند، زیرا تا ۴۰٪ از بیماران تحت IT زیر جلدی را تحت تأثیر قرار می‌دهد، که برای اطمینان از پایبندی بیمار، با کمک طبقه‌بندی مبتنی بر امیکس باید کاهش یابد.

بیماری‌های عفونی

بیماری‌های عفونی عامل اصلی مرگ و میر در سرتاسر جهان هستند که به دلیل عدم کارایی تشخیص و دسترسی ضعیف به درمان، به ویژه در کشورهای در حال توسعه، تقویت می‌شوند، در حالی که افزایش مقاومت ضد میکروبی به عنوان یک چالش اصلی برای سلامت عمومی جهانی به نظر می‌رسد. نظارت و درمان بیماری‌های عفونی به‌ویژه از دیدگاه پزشکی شخصی چالش‌برانگیز است، زیرا ابتدا نیاز به درک جامع از ویژگی‌های فردی میزبان و پاتوژن قبل از روشن شدن چگونگی تأثیرات متقابل آن‌ها در تعیین پیامدهای عفونت در بیماران مختلف دارد. مطالعات رونویسی سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی (PBMCs)، سلول‌های T CD4+ و CD8+ در طول دوره عفونت برای شناسایی ژن‌های مرتبط با بقا، خستگی یا فنوتیپ حافظه مورد بررسی قرار گرفت. با این حال، این مطالعات ارزش‌های نشانگر زیستی پیش‌بینی‌کننده را به فهرست‌های شناسایی‌شده ژن‌ها اختصاص ندادند.

تنوع بین فردی و درون فردی در ایمنی انطباقی و ذاتی، همچنین سن، جنسیت، قومیت، میکروبیوم، عوامل محیطی (همچنین به عنوان اکسپوزوم شناخته می شود) یا بیماری‌های موجود بر پاسخ‌های کلی به آنتی ژن‌ها تأثیر می‌گذارد. مطالعات سیستمیک این پارامترها با توجه به پاسخ به واکسن‌ها احتمالاً به پیش‌بینی پیامدهای واکسیناسیون، با شناسایی امضاهای مولکولی ایجاد شده پس از واکسیناسیون، کشف مکانیسم‌های بیولوژیکی ایجادکننده آن‌ها، و ارزیابی ارزش پیش‌بینی آن‌ها نسبت به وضعیت پاسخ‌دهنده کمک خواهد کرد. در این راستا، سیستم واکسینولوژی می‌تواند امکان شناسایی امضاهای مولکولی شخصی‌شده اولیه مرتبط با واکسیناسیون را فراهم کند، که می‌تواند اثربخشی یک استراتژی واکسیناسیون خاص را نظارت یا پیش‌بینی کند یا می‌تواند به شناسایی بیماران در معرض خطر واکنش‌های سیستمیک پس از واکسیناسیون کمک کند. از طریق تجزیه و تحلیل رونویسی، فوراتی و همکارانش یک امضای مرتبط با سن و یک امضای ۱۵ ژنی را شناسایی کردند که پیش‌بینی کننده پاسخ کم واکسن به آنتی ژن سطحی ویروس هپاتیت B در افراد مسن بود. احتمالاً به دلیل این واقعیت است که آنالیز ترانسکریپتومیک بر اساس نمونه‌های خون کامل بود که قدرت پیش بینی آنها کاملاً محدود است. این مثال‌ها نشان می‌دهند که اولین عکس‌ها با استفاده از رویکردهای مشابه »ایمن‌شناسی شخصی« برای بیماری‌های عفونی، نه تنها محققان را قادر می‌سازد تا تغییراتی را که در میزبان پس از انتقال پاتوژن یا همتای واکسن آن رخ می‌دهد، مستند کنند، بلکه ابزار اصلی برای پیش‌بینی پیامدهای عفونت یا واکسیناسیون قبل از وقوع است.

چالش‌های اصلی برای ایمونولوژی شخصی

از بافت کامل گرفته تا امیکس خاص سلول و خاص حالت خاص.

تاکنون، اکثر مطالعات در سطح ژنوم، نتایج «میانگین»زیرجمعیت‌های مختلف ایمنی را گزارش کرده‌اند، به عنوان مثال، از PBMCs یا حتی خون کامل یا سایر مایعات بدن یا نمونه‌برداری‌ها (جدول ۲).. اگرچه اخیراً رویکردهای پیشرفته دکانولوشن سلولی in-silico برای استخراج اطلاعات خاص نوع سلولی از بافت‌های کامل ایجاد شده است، اما آنها از محدودیت‌های جدی رنج می‌برند. برای مثال، عمدتاً می‌توانند گروه‌هایی از بیماران را در مقابل افراد سالم آنالیز کند، که در تضاد با الزامات پزشکی شخصی‌شده است. بنابراین، شناسایی بازیکنان کلیدی مولکولی و سلولی در ایمونولوژی شخصی‌شده تنها زمانی می‌تواند موفقیت‌آمیز باشد که زیرجمعیت‌های سلولی خاص جدا شده با توجه به داده‌های امیکس آن‌ها در سطح دقیق‌تری ارزیابی شوند، به عنوان مثال، از آنالیز سلول‌های CD4+ T و سپس جداسازی بیشتر آنها به زیرگروه‌های آنها (به عنوان مثال، سلول‌های T تنظیمی (Tregs)، Th1، Th2، Th17) استفاده شود. یک قدم جلوتر، بسیاری از بیماری‌ها عمدتاً با اختلال عملکرد در زیرمجموعه‌های خاصی از سلول‌های ایمنی در حالت فعال‌سازی خاص یا سایر حالت‌های عملکردی مشخص می‌شوند در حالی که رشد آن سلول‌های ایمنی دست نخورده است. برای مثال، تومورهایی که به سلول‌های CD8+ T نفوذ می‌کنند، عمدتاً یک فنوتیپ (حالت) خسته را نشان می‌دهند، و میزان تقویت مجدد سلول‌های T خسته‌شده محیطی در رابطه با بار تومور قبل از درمان، نتایج بالینی بیماران را تعیین می‌کند. مگر اینکه ما آنالیز امیکس را روی زیرمجموعه‌های بسیار مرتب‌شده سلول‌های ایمنی در حالت‌های داده شده انجام دهیم، از جمله، استراحت در مقابل تحریک‌شده، خسته در مقابل سلول‌های T غیر خسته۴۵ (شکل ۱، مرحله ۵-۴). ما نمی‌توانیم بی‌طرفانه حقایق بی‌شماری را کشف کنیم که آیا و چگونه زیرمجموعه‌های خاصی از سلول‌های ایمنی در حالت‌های معین می‌توانند به پیامدهای بالینی بیماران خاص پس از درمان کمک کنند یا آن‌ها را پیش‌بینی کنند. این تقاضا برای بررسی عمیق‌تر آنالیز امیکس خاص نوع سلول و حالت خاص (شکل ۱، مرحله ۵-۴) توسط سلول‌های ایمنی ساکن بافت پیچیده‌تر می‌شود، که ممکن است الگوهای مولکولی کاملاً متفاوتی را بین بافت‌های مختلف(به عنوان مثال سلول‌های T حافظه انسان از مغز استخوان و PBMC) نشان دهند. سلول‌های ایمنی ساکن بافت نیز ممکن است در پاتوژنز بسیاری از بیماری ها نقش داشته باشند. پیشرفته‌ترین مرتب‌سازی سلول‌های فعال شده با فلورسانس چند کاناله (FACS) به دنبال آنالیزامیکس چنین ارزیابی فوق‌الذکر را مجاز می‌سازد.

امیکس تک سلول (sc)

رویکردهای «حد وسط» مبتنی بر نوع سلول سهم عمده‌ای در درک شبکه‌های مولکولی و عملکرد سلول‌ها داشته‌اند. با این حال، هیچ سلول واحدی حتی برای یک نوع سلول یکسان نیست و ما نمی‌دانیم که مقادیر «حد وسط» دقیقاً به چه معنا هستند (جدول ۲). چنین تمایزی در بین سلول‌های فردی مختلف می تواند ناشی از جهش، تغییرات تصادفی یا اختلالات محیطی باشد. این تفاوت ممکن است در سطوح مختلف مولکولی (DNA، رونویسی کدکننده و غیرکدکننده، ترجمه، متابولیسم، تغییرات اپی ژنتیکی و سطوح دیگر) منعکس شود. هتروژنیتی مولکولی در بین سلول‌های منفرد ممکن است در نهایت باعث هتروژنیتی عملکردی شود. چنین ناهمگونی مولکولی نیز ممکن است به مراحل مختلف فعال سازی نسبت داده شود، که ممکن است به ویژه برای سلول‌های ایمنی صادق باشد.

بر اساس پیشرفت‌های اخیر (شکل ۱، مرحله ۶) در sc-transscriptomics، sc-proteomics و حتی سنجش همزمان اپی‌توپ و رونویسی در سلول‌های منفرد، ما اکنون در موقعیت منحصر به فردی برای توصیف هتروژنیسیتی مولکولی و عملکردی جمعیت‌های سلولی نادر هستیم. پیشرفت قابل توجهی در مطالعات sc-s برای توصیف بهتر ناهمگنی سلول‌های تومور در سرطان و مغز و همچنین برای نشان دادن ناهمگنی برخی از سلول‌های ایمنی، به عنوان مثال، ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک صورت گرفته است.

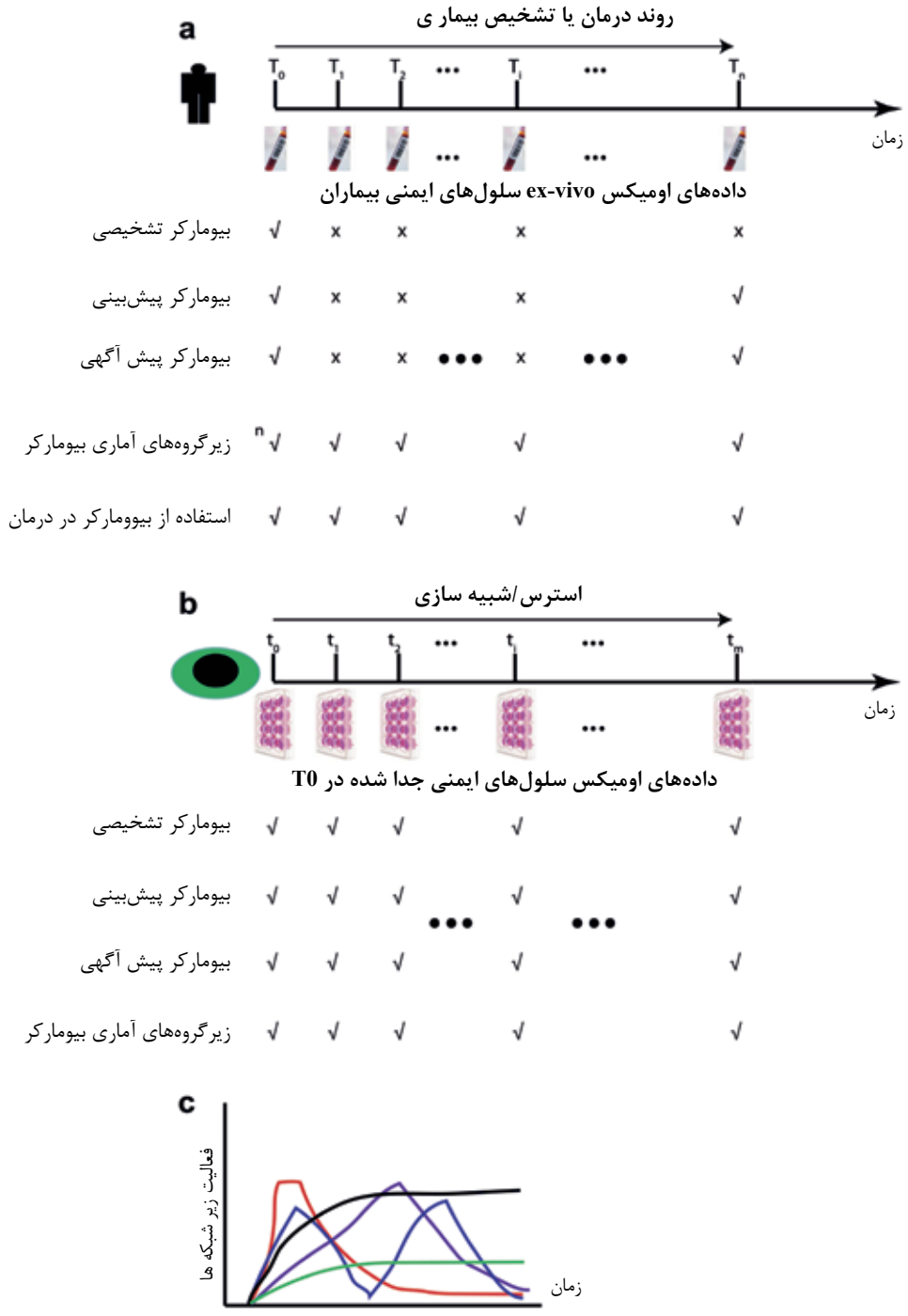
علاوه بر این، پیشرفت‌های اخیر در اپی ژنتیک به ما این امکان را داده است که آنالیز sc-epigenomic را

در انواع مختلف سلول‌ها، مانند جنین، آدنوکارسینوم اولیه ریه، فیبروبلاست‌ها و سلول‌های کبدی انجام دهیم. جالب‌تر اینکه، تکنیک‌های پیشرفته‌ای نیز برای آنالیز sc-metabolomics، به‌ویژه برای آنالیز سلول‌های سرطانی در گردش که منجر به متاستاز می‌شوند، ایجاد شده‌اند. با این حال، این رویکردها هنوز به طور جامع برای جمعیت‌های نادر سلول‌های ایمنی، از جمله Tregs، سلول‌های کشنده طبیعی، سلول‌های لنفوئیدی ذاتی و سایر موارد به کار گرفته نشده اند. در مراحل بعدی، این روش‌ها را می‌توان با تکنیک‌های تصویربرداری، به‌عنوان مثال، ImageStream که قدرت فلوسایتومتری و میکروسکوپ را ترکیب می‌کند، ترکیب کرد تا دانش در مورد عملکرد سلول‌های ایمنی، تعامل پروتئین-پروتئین و تعامل سلول-سلول را افزایش دهد. استفاده از این رویکردهای مولتی‌امیکس در یک محیط وسیع‌تر به حداکثر کردن پوشش، دقت و تکرارپذیری در سال‌های آینده متکی است و امکان پیش‌بینی دقیق‌تر از ژنوتیپ تا اندوتیپ تا فنوتیپ را فراهم می‌کند.

سوال چالش برانگیز بعدی این است که تا چه حد می توانیم آنالیز مبتنی بر تک سلول را برای اهداف تشخیصی یا پیش آگهی در تنظیمات بالینی واقعی اعمال کنیم، زیرا هتروژنیتی در بین سلول‌های ممکن است حتی بیشتر از هتروژنیتی در بین بیماران فردی باشد. می توان تصور کرد که درجه هتروژنیتی برای یک نوع سلول خاص ممکن است در بیماران مبتلا به بیماری‌های خاص افزایش یا کاهش یابد. در این صورت، درجه هتروژنیتی یا فرکانس ها یا خوشه‌های زیرمجموعه‌های سلولی با مشخصه ریز می توانند به عنوان بیومارکر استفاده شوند. تعداد سلول‌های منفرد مورد نیاز برای ارائه بینش قابل اعتماد در مورد هتروژنیتی بیان ژن، متیلاسیون یا متابولیسم باید بین هزینه آنالیز و توان آماری مورد نیاز متعادل شود. با کاهش هزینه در تکنیک‌های توالی‌یابی، ما قدرت بیشتری برای شناسایی مارکرهای تشخیصی و پیش آگهی قابل اعتماد از سلول‌های ایمنی منفرد جدا شده برای بیماری‌های مرتبط با ایمنی خواهیم داشت. اگرچه چند کارآزمایی بالینی در حال انجام است یا به تازگی به پایان رسیده است (به عنوان مثال، NCT02929745 و دیگران، جدول ۱)، هیچ کدام تاکنون استفاده از ترانسکریپتوم تک سلول را برای شناسایی بیومارکرها پیش بینی کننده تشخیصی یا درمانی در مطالعات بالینی گزارش نکرده است. در سال‌های آینده پیش‌بینی شده است.

مطالعات طولی و تحلیل دینامیکی

در حالی که مفهوم پیگیری طولی آینده نگر یک عنصر کلیدی در مطالعات بالینی برای کمک به شناسایی عوامل خطر آینده نگر، بیومارکر پیش آگهی و اثربخشی درمان برای بیماری ها است (شکل ۲)، این هنوز باید در تحقیقات مبتنی بر امیکس مدرن اجرا شود (جدول ۲). همانطور که در مورد اکتساب جهش در سلول‌های سرطانی نشان داده شده است، ممکن است با ایجاد یک درخت ردیابی نسب به صورت گذشته نگر پشتیبانی شود. علاوه بر این، ایجاد مطالعات کوهورت طولی برای بیومارکر پیش‌بینی‌کننده از آنالیز امیکس ضروری است، به عنوان مثال، بیومارکر هشدار اولیه انتقال بحرانی (شکل ۲a)، قبل از ظهور علائم بالینی آشکار، زمانی که ممکن است برای درمان مؤثر یا درمان بسیاری از بیماری‌های مزمن خیلی دیر باشد. شناسایی آن بیومارکر هشداردهنده اولیه می‌تواند عمیقاً به ما کمک کند تا در مورد زمان و نحوه اعمال درمان‌های پیشگیرانه برای بسیاری از بیماری‌های مزمن که تاکنون غیرقابل درمان هستند، تصمیم بگیریم (جدول ۲). سپس باید این امر به روشی شخصی سازی شده در یک رویکرد آینده نگر اعمال شود. هتروژنیسیتی در بیماران نه تنها در سطح بیان ژن‌ها و پروتئین‌های کدکننده و غیرکدکننده، غلظت متابولیت‌ها، فعالیت پروتئین‌های انتقال سیگنال یا ترکیبی از آن‌ها اثر خود را نشان می دهد بلکه در شبکه‌های برهمکنش مولکولی حاصل، به‌ویژه در الگوهای پاسخ پویا و خروجی عملکردی شبکه‌ها به دنبال استرس فیزیولوژیکی یا پاتولوژیک نیز اثر خود را اعمال می کند. با این حال، همه بیومارکرهای »ایستا« فاقد اطلاعات در مورد مکانیسم مولکولی زیربنایی هستند، که حداقل تا حدی، معمای فعلی را توضیح می‌دهد که چرا اغلب بیومارکرها لزوماً اهداف درمانی یا پیش آگهی مناسبی نیستند. به منظور ارائه بیومارکرها مبتنی بر مکانیسم و طبقه بندی زیر بیماران، پیشگامان، به عنوان مثال، Kholodenko و همکارانش، قبلاً شروع به کشف مارکرهای پیش آگهی جدید با شبیه سازی خروجی پویا مسیرهای انتقال



شکل ۲: مطالعات طولی و اندازه‌گیری دینامیکی برای کشف انواع مختلف بیومارکرها حیاتی هستند. a) پیگیری طولی بیماران فردی با آنالیز امیکس چند لایه برای شناسایی انواع مختلف بیومارکرها ضروری است. مارکرها بررسی در نقطه زمانی معین، اندازه‌گیری و ارزیابی بالینی امیکس لازم را برای آشکار کردن نوع معین بیومارکر نشان می‌دهد در حالی که نماد متقاطع نشان‌دهنده دخالت غیرضروری در نقطه زمانی معین برای نوع معین بیومارکر است. b) آنالیز سری زمانی امیکس سلول‌های ایمنی جدا شده کشت شده از اولین بازدید (T۰ در پانل a) به دنبال تحریک یا استرس خاص نیز می تواند به استخراج انواع مختلف بیومارکرها کمک کند. c) انواع مختلفی از الگوهای دینامیکی مسیرها یا ماژول ها یا زیرشبکه‌های مختلف نوع مربوطه سلول‌های ایمنی جدا شده از PBMC یا سایر بافت‌های بیماران منفرد ممکن است برای طبقه بندی زیرگروه بیماران ارزشمند باشند. فعالیت‌های زیرشبکه در زمان معین را می‌توان با سطوح بیان ژن‌های هم‌بیان شده، یا با سطوح بیان ژن‌های مؤثر (مانند سیتوکین‌ها) یا هر بازخوانی دیگری که می‌تواند فعالیت‌ها یا خروجی‌های مسیر معین را تعریف کند.

سیگنال مربوطه بر اساس سطوح بیان رونویسی اندازه گیری شده در به طور قابل توجهی، آنها قبلا با موفقیت نشان داده‌اند که شاخص‌های خروجی مختلف، مانند دامنه حداکثر (A)، آستانه فعال سازی (K۵۰)، و توان هیل (H) کیناز N ترمینال Jun پاسخ‌های سیگنالینگ سلول‌های تومور (شکل ۱، مرحله ۶)، می‌تواند برای پیش بینی بقای ضعیف یا مطلوب بیماران مبتلا به نوروبلاستوما استفاده شود.

در سیستم ایمنی، درجه هتروژنیسیتی نه تنها در مورد انواع متعدد سلول‌های ایمنی، بلکه در مورد وضعیت‌های مختلف سلول‌های ایمنی، و حتی انواع سلول‌های گذرا با انعطاف‌پذیری دو جهته، پیچیده‌تر است. درجه هتروژنیسیتی با تعاملات چنین طیف وسیعی از سلول‌های ایمنی پیچیده‌تر می‌شود. در سطح مولکولی، قبلاً نشان داده شده است که ماژول‌های ژنی که بر اساس الگوهای بیان رونوشت در خون محیطی افراد مسن سازمان‌دهی شده‌اند، می‌توانند برای طبقه‌بندی آن افراد در دو حالت بالینی و ایمنی کاملاً متفاوت استفاده شوند. انتظار می‌رود کار به توصیف انواع مختلفی از مولکول‌ها، نه تنها در دینامیک انتقال سیگنال (شکل ۱، مرحله۶)، بلکه در الگوهای دینامیکی بیان ژن و اصلاح اپی ژنتیکی (جدول ۲) زیر مجموعه‌های ایمنی جدا شده خاص که باید قادر باشند، مشخص کند. برای ارائه قدرت پیش‌بینی و طبقه‌بندی بسیار بهتر (شکل ۲b، c). تا جایی که ما می‌دانیم، متاسفانه این مسیر امیدوارکننده هنوز در ایمونولوژی وجود ندارد.

با امکان به دست آوردن اندازه‌گیری‌های مقیاس بزرگ سری زمانی بر روی انواع مختلف مولکول‌ها و سلول‌های ایمنی بیماران در گروه‌های طولی به خوبی طراحی‌شده، در موقعیت قدرتمندی منحصربه‌فرد قرار خواهیم گرفت. ما نه تنها می‌توانیم الگوهای دینامیکی مولکولی و سلولی را توصیف کنیم (شکل ۲a-c)، بلکه می‌توانیم تغییرات احتمالی وضعیت ایمنی آینده بیماران را نیز پیش‌بینی کنیم. مدل‌های وضعیت فضایی تثبیت‌شده‌ای که به‌طور گسترده در زمینه‌های مختلف مانند مالی، بوم‌شناسی، پویایی جمعیت و پیش‌بینی آب‌وهوا استفاده می‌شوند، باید در پیش‌بینی وضعیت ایمنی با استفاده از مجموعه‌های داده سری زمانی گروه‌های طولی سازگار و قابل استفاده باشند (جدول ۲). حداقل سه راه برای پیش‌بینی وضعیت‌های بیماری ایمنی وجود دارد که در ریاضیات به عنوان جاذبه‌ها نیز شناخته می‌شوند. می‌توان با استفاده از اندازه‌گیری‌های دینامیکی لایه‌های مختلف مولکول‌ها در هر نوع سلول ایمنی مرتبط، یا با استفاده از اندازه‌گیری‌های دینامیکی فرکانس‌ها و مارکرها عملکردی، مانند فعال کردن یا مهار گیرنده‌ها یا سیتوکین‌ها/کموکاین‌ها، یا واسطه‌های سیتوتوکسیک هر یک، مدل‌های فضای حالت ساخت. نوع سلول‌های ایمنی مربوطه در حالت ایده‌آل، ممکن است نیاز به ترکیب هر دو الگوی دینامیکی لایه‌های مختلف مولکول‌ها و انواع مختلف سلول‌های ایمنی باشد، زیرا با گیرنده‌های فعال یا بازدارنده شناخته شده به تنهایی نمی‌توانیم تمام جنبه‌های عملکردی و پتانسیل پاسخ سلول‌های ایمنی داده شده را آشکار کنیم. تنها از این طریق، می‌توان از مجموعه‌های داده‌های در مقیاس بزرگ سری زمانی برای پیش‌بینی اختلالات ایمنی آینده یا پیشرفت بیماری استفاده کامل کرد و در عین حال اشکالات ظاهری مدل‌های فضای حالت فعلی، مانند ناتوانی در پیش‌بینی طولانی مدت را در نظر داشت.

آنالیز میکروبیوم

ارتباط واضحی بین میکروبیوم روده انسان و ایجاد بیماری‌های مرتبط با سیستم ایمنی، مانند بیماری التهابی روده و آلرژی وجود دارد. به طور کلی، تنوع بیشتر میکروبیوتای یک فرد با کاهش خطر ابتلا به آسم و سایر آلرژی ها مرتبط است و حتی می تواند تا حدودی ایجاد آلرژی را پیش‌بینی کند. با استفاده از یک رویکرد یادگیری ماشینی، از داده‌های میکروبیوم استفاده شد(به عنوان مثال، برای طبقه بندی بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک پذیر با موفقیت در زیر گروه ها) (شکل ۱، مرحله ۳). تژدو و همکاران توانستند بیماران مبتلا به بیماری کرون را بر اساس ترکیب میکروبیوتای مدفوع به درستی شناسایی کنند. در حالی که ریه از نظر تاریخی بدون میکروب در نظر گرفته می شد، دانش در مورد میکروبیوم ریه انسان به لطف مزایای تکنیک‌های مبتنی بر توالی‌یابی نسل بعدی، در سال‌های گذشته به طور پیوسته در حال افزایش است. مجموعه داده‌های میکروبیوم انسانی (http://hmpdacc.org) نشان می‌دهد که گونه‌های باکتریایی فراوانی در ریه وجود دارد و این

کلونی سازی در افراد مبتلا به آسم در مقایسه با افراد سالم متفاوت است. علاوه بر این، کاهش تنوع میکروبیوتا پس از درمان آنتی بیوتیکی از نظر بالینی با کاهش بیش از حد پاسخ دهی برونش ارتباط دارد. این به تداخل بین میکروبیوم ریه و توسعه آسم اشاره دارد. کاهش تنوع میکروبیوتای پوست نیز در بیماران مبتلا به درماتیت آتوپیک یا پسوریازیس مشاهده شد. این مطالعات نشان می‌دهد که میکروبیوم پوست، روده و ریه می‌تواند به طور بالقوه به عنوان بیومارکر تشخیصی و اثربخشی درمان در زمینه بسیاری از بیماری‌های دیگر با واسطه ایمنی مورد استفاده قرار گیرد. علاوه بر این، تفاوت‌های بین فردی گزارش‌شده در محتوای ژن گونه‌های باکتریایی روده انسان ممکن است ضرورت توسعه رویکردهایی را برای استفاده از لایه‌های اطلاعات اضافی در میکروبیوم خاص بیمار برای طبقه‌بندی دقیق زیر گروه‌های بیمار نشان دهد (جدول ۲). در نهایت، این نه تنها باید جنبه‌های تشخیصی یا پیش‌آگهی را پوشش دهد، بلکه باید به سمت رویکردهای درمانی نیز حرکت کند.

شبکه شخصی و تحلیل محاسباتی

پس از تولید داده‌های آنالیز در مقیاس بزرگ، مرحله چالش برانگیز بعدی آنالیز محاسباتی این داده‌ها برای طبقه‌بندی دقیق بیماران به زیرگروه‌هایی بر اساس مجموعه‌های مختلف بیومارکرها در لایه‌های مولکولی مختلف در ترکیب با فرکانس‌های زیرمجموعه‌های سلول‌های ایمنی، اطلاعات بالینی است. و داده‌های اپیدمیولوژیک تلاش‌های قابل توجهی در حال حاضر برای شناسایی وریته‌های ژنتیکی که با صفات خاصی مرتبط هستند (به عنوان مثال، شناسایی ارتباط قوی بین وریته تک نوکلئوتیدی (SNV) با صفات منفرد یا بیماری‌های پیچیده) انجام شده است. اگرچه الگوریتم‌های محاسباتی زیادی برای این منظور توسعه داده شده‌اند، متأسفانه اکثر SNVهای شناسایی شده تأثیرات بسیار کمی بر صفات یا بیماری‌های داده شده دارند. بدون ذکر نوع دیگری از داده‌های امیکس، با حجم بی سابقه ای از داده‌های توالی ژنومی پس از اعلام ابتکار پزشکی دقیق در بسیاری از کشورها، ما قطعا به الگوریتم‌های تراز و مونتاژ قدرتمندتری نیاز داریم. این رویکردها برای توانمندسازی ما برای انجام فراخوانی دقیق‌تر واریته و آنالیز توالی ژنومی دقیق‌تر برای شناسایی وریته‌های خاص بیمار که در پاتوژنز یک بیماری خاص در یک بیمار خاص نقش دارند، حیاتی هستند. در این زمینه، ابزارهای آنالیز ژنتیکی مبتنی بر کلینیک در مقابل پژوهش متمرکز که به دقت، ثبات، و قدرت/سرعت محاسباتی بالاتری نیاز دارند، هنوز توسعه نیافته‌اند.

به طور سنتی، پزشکان قبلاً از اطلاعات غلظت متابولیت‌ها، به عنوان مثال، سطح گلوکز سرم برای اهداف تشخیصی استفاده می‌کردند (شکل ۱، مرحله ۱). اخیراً، محققان قبلاً ابزارهای بیوانفورماتیک مختلفی را برای استفاده از کلان داده‌ها، به عنوان مثال، داده‌های متابولومیک برای جستجوی بیومارکرها توسعه داده و به کار گرفته‌اند (شکل ۱، مرحله ۳). به عنوان مثال، محققان قبلاً شروع به استفاده از داده‌های متابولومیک به عنوان بیومارکرها پاسخ درمانی اولیه سرطان، تشخیصی و درمانی کرده‌اند. محققان همچنین از داده‌های متابولومیک به عنوان بیومارکرها برای بیماری‌های خودایمنی مختلف مانند بیماری کرون و اخیراً بیماری‌های روماتیسمی استفاده کرده‌اند. از آنجایی که متابولیت‌ها در یکی از لایه‌های موثر عملکردهای سلولی قرار دارند، مزایای خاصی برای استفاده از داده‌های متابولومیک به عنوان بیومارکرها وجود دارد. اگرچه از نظر فنی در مقایسه با آنالیزهای mRNA چالش برانگیزتر است، اما متابولوم درون سلولی نوع خاصی از سلول‌های ایمنی باید نه تنها بینش جدیدی در مورد متابولیسم ایمنی، بلکه بیومارکرها خاص نوع سلولی نیز ارائه دهد.

تلاش‌های کنونی برای شناسایی بیومارکرها و طبقه‌بندی زیرگروه‌های بیمار عمدتاً بر روی داده‌های ترنسکریپتوم انجام می‌شود که یا از سنجش ریزآرایه‌ای از پیش انتخاب‌شده توسط پروب یا تکنیک‌های مبتنی بر توالی‌یابی RNA بی‌طرف به دست می‌آیند. بسیاری از رویکردهای آماری برای شناسایی بیومارکرها با بیان متفاوت استفاده شد (شکل ۱، مراحل ۳ و ۷). با این حال، بیومارکرها کشف‌شده بر اساس این رویکردهای گروهی، تنها در بخش کوچکی از گروه‌های بیمار در مقایسه با گروه‌های سالم تنظیم می‌شوند. علاوه بر این، به دلیل تعداد محدود نمونه‌های آموزشی، بیوانفورماتیکان اغلب فهرستی طولانی از بیومارکرها با بیان متفاوت تولید می‌کنند. با این حال، برای اعمال موفقیت آمیز

این مـــورد در زندگی واقعـــی تنظیمـــات بالینی، تعداد بیومارکرهـــا در پانل ها باید محدود باشـــد. رویکردهای یادگیری ماشـــین، ماننـــد طبقه‌بندی‌کننده‌های بیزی و ماشین بردار پشـــتیبان، با موفقیت در مطالعات مختلف برای طبقه‌بندی گروه‌های بیمار به کار گرفته شده‌اند. با این حال، رویکردهای یادگیری ماشین برای اکثر زیست شناســـان و پزشکان جعبه سیاه هســـتند که به سختی می توانند تفســـیر زیست پزشـــکی ارائه دهند (شکل ۱، مرحله ۷). بـــرای پرداختن به این محدودیت و همچنین هتروژنیســـیتی‌های عظیم در بین بیماران مختلف حتی بـــرای بیماری‌های مشـــابه، Barabasi و گروهش اخیراً رویکردی را برای اســـتفاده از پروفایل‌های اختلال بیان شخصی هر فرد بر اساس سنجش ترنسکریپتوم به عنوان بارکد برای هـــر فرد ایجاد کرده‌اند. آن‌هـــا دریافتند که کســـری از ژن ها از ماژول بیماری شناسایی شده که در یک فرد مختل می شـــود، می تواند وضعیت فرد معین را به دقت پیش بینی کند (شکل ۱، مرحله ۷). در مقایسه بـــا رویکردهای یادگیری ماشـــین، این مدل ترکیبی می تواند واضح تر باشد. با این حال، مانند هر روش دیگری، این رویکرد نیز محدودیت‌های خاص خود را دارد، مانند اینکه ابتدا باید تصمیم گرفت و آســـتانه را بهینه کرد تا مشـــخص شـــود که آیا ژن‌ها مختل هستند یا نه و هنوز مطمئن نیستیم که آیا این روش برای طبقه‌بندی بیشتر (از بیمـــاران مبتـــلا به بیماری‌های مشـــابه به گروه‌های فرعی) مفید است یا خیر.

غیرقابل اعتماد بـــودن و تکرارناپذیـــری در یک یا پانل مشخص شده از بیومارکرهای مولکولی، نگرانی‌های زیادی را هم از ســـوی دانشگاه‌ها و هم شـــرکت‌های داروسازی به‌وجـــود آورده اســـت. چنین تکرار ناپذیـــری می تواند ناشی از مســـائل فنی یا خود واریانس بیولوژیکی ذاتی یا ترکیبی از هر دو عامل باشد. وجود نتایج زیست پزشکی غیرقابل تکرار نیز می تواند به عدم استانداردســـازی در امور مســـتعد خطا، مانند آماده ســـازی نمونه، سنجش نمونـــه، آنالیز داده ها یا ترکیبی از همه مراحل نســـبت داده شـــود (جدول۲). به عنوان مثال، در مورد سنجش نمونـــه بالینـــی، استانداردســـازی جهانـــی یک تســـت تشخیصی توســـعه نسبت نرمال شده بین المللی (INR) برای ســـنجش مسیر بیرونی انعقاد است. در ابتدا از زمان پروترومبین اســـتفاده می شد اما آزمایشگاه‌های مختلف که نتایج را ارائه می‌دادند بسیار متفاوت بود. بنابراین یک شاخص حساسیت بین‌المللی معرف‌های مورد استفاده با آزمایش یک فاکتور بافت مرجع بین‌المللی (ISI) تعیین می‌شود. یک رویکرد مشابه ممکن است گسترش یافته و با سنجش‌های مختلف امیکس تطبیق داده شود.

در عیـــن حـــال، بازیابی بیان یـــا تغییر ســـطح غلظت گزارش‌شـــده مولکول‌هـــای منفـــرد ماننـــد mRNAها، پروتئین‌ها یا متابولیت‌ها دشـــوار اســـت، نه تنها به دلیل ویژگی‌هـــای دینامیکی غیرخطی آن‌ها، مانند نوســـانات ناشی از ریتم شبانه‌روزی و چالش‌های فنی، بلکه به دلیل بـــه تأثیرات محیطی، تغذیه‌ای یا حتی عاطفی. به منظور کاهش چالش‌های فنی که تا حدی مسئول تکرارناپذیری داده‌ها در اندازه‌گیری mRNA در مقیاس ژنوم هســـتند، سیتا و همکارانش از تعداد زیادی مجموعه داده ریزآرایه به عنوان مرجع مشترک برای تخمین مقادیر بیان مطلق هر ژن مورد نظر اســـتفاده کرده‌اند (جـــدول ۲). به این ترتیب، حداقـــل می‌توان فرصت‌هایی برای تعیین کمیت بیومارکرهای مورد نظر، مقایســـه دقیق‌تر آنها با همتایان گروه‌هـــای کنترل بـــه منظور حمایـــت از تصمیم‌گیری بالینی داشـــت. در غیر این صورت، به دلیل تنوع ناشی از چالش‌های فنی به تنهایـــی، نمی‌توان تعیین کرد که آیا ژن‌های داده شـــده یا سایر بیومارکرهای واقعاً در بیماران خاص تنظیم‌شـــده یا پایین‌تر شـــده‌اند و بنابراین ممکن اســـت تشـــخیص اشـــتباهی به‌عمل آید یا حتی درمان نامناسبی پیشنهاد شود. اخیراً، چن و همکارانش پیشنهاد کرده‌اند به جای بیومارکرهای تک مولکولی از شبکه‌هایی اســـتفاده کنند که قرار است در برابر واریانس‌های فنی و بیولوژیکی مقاوم‌تر باشـــند (جدول ۲). آنها بیومارکرهای SSN شخصی شـــده را با محاسبه شبکه‌های همبستگی افتراقـــی بیـــن گروه‌های مرجـــع و آن گـــروه هدف که گروه‌هـــای مرجع را بـــا نمونه‌ای از بیمار مـــورد علاقه با اســـتفاده از داده‌های ترنســـکریپتوم ترکیـــب می‌کند، شناســـایی کردند (شـــکل ۱، مرحله ۷). آنها با موفقیت عملکرد بسیار بالایی (دقت بیش از ۹۸ درصد) را هنگام طبقه بندی نمونه‌های تومور نشـــان داده اند. نکته مهم، با اســـتفاده از رویکردهای خود، آنها شناسایی کردند که بیشتر ژن‌های هاب در شبکه‌های همبستگی دیفرانسیل به‌صورت غیرمتمایز بیان می‌شـــوند و اهمیت عملکردی خـــود را در مقاومت دارویی به‌طور تجربی تأیید کرده‌اند.

به طور تصادفی، کشف ژن‌های کلیدی غیرمتمایز بیان شده نیز توسط کار قبلی ما نشان داده شده است. این بیومارکرهای شبکه نشان دهنده یک جهت جدید در آینده است که احتمالاً تعریف بیومارکرهای معمول را تجدید می کند و می تواند به طور گسترده در پزشکی شخصی از جمله ایمونولوژی شخصی استفاده شود، زیرا فقط به یک نمونه برای هر فرد نیاز دارد. با این حال، به دلیل ویژگی‌های دینامیکی اضافی انواع مختلف سلول‌های ایمنی در طول پیشرفت بیماری و حتی فقط به دلیل ریتم شبانه‌روزی بیولوژیکی، باید احتیاط کرد. پس از فعال‌سازی، اگر ویژگی‌های دینامیکی سلول‌های ایمنی مربوطه یا مولکول‌های مورد علاقه غیرخطی را نشان دهند، که ممکن است در بسیاری از موقعیت‌ها وجود داشته باشد، یک رویکرد طبقه‌بندی ساده مبتنی بر شبکه دیگر چندان کارآمد نخواهد بود.

با توجه به پایداری نسبی پروتئین ها، رویکردهای محاسباتی مبتنی بر پروتئومیکس برای شناسایی بیومارکرهای قوی‌تر، به ویژه در زمینه انکولوژی، توسعه یافته است. تعداد فزاینده‌ای از شواهد نشان می‌دهد که بسیاری از بیماری‌ها به دنبال قرار گرفتن در معرض انواع مختلف عوامل محیطی حاد یا مزمن ایجاد می شوند (شکل ۱، مرحله ۳)، بنابراین ارزیابی اثرات آنها بر وضعیت‌های اپی‌ژنتیک انواع سلول‌های مختلف از جمله سلول‌های ایمنی منطقی است. با این حال تاکنون روش‌های کمی برای شناسایی بیومارکرهای اپی‌ژنتیک ایجاد شده است. به منظور بهبود بیشتر سطح دقت و اطمینان، که در محیط بالینی بسیار مهم است، ادغام لایه‌های مختلف مولکول‌ها و اطلاعات بالینی برای شناسایی بیومارکرهای چندلایه قابل اعتماد و طبقه‌بندی دقیق‌تر بیماران در گروه‌های مناسب برای درمان شخصی ضروری است (شکل ۱، مرحله ۳). برای مثال، در محیط‌های بالینی، نرخ‌های منفی کاذب تشخیصی ممکن است در بسیاری از انواع بیماری‌ها مضرتر از میزان مثبت کاذب باشد و برای بسیاری دیگر از روش‌های دیگر. برعکس، در زمینه تحقیق، ممکن است این دو نوع نرخ به طور یکسان مورد بررسی قرار گیرند. آخرین اما نه کم‌اهمیت، ما همچنین نیاز به توسعه ابزارهای متن‌کاوی قابل اعتماد و سریع داریم تا اطلاعات بالینی را از داده‌های بالینی ساختار نیافته و غیراستاندارد استخراج کنیم (جدول ۲). این جنبه نیز بی‌اهمیت نیست، زیرا داده‌های بالینی در بسیاری از بیمارستان‌ها یا مراکز بالینی هنوز تجویز یا توصیف ساختاریافته و استاندارد شده را اجباری نمی‌کنند، در حالی که حجم چنین داده‌هایی به طور تصاعدی در حال افزایش است.

با توسعه و انباشت درک ما در مورد مکانیسم‌های مولکولی طیف گسترده‌ای از بیماری‌ها، محققان مفاهیم و رویکردهایی را برای بازسازی، تجسم و آنالیز نقشه‌های مولکولی بیماری‌ها، مانند نقشه بیماری آلزایمر و نقشه بیماری پارکینسون، آغاز کرده‌اند. ما متقاعد شده‌ایم که با پشتیبانی از دانش قبلی، یعنی نقشه‌های بیماری (جدول ۲)، نه تنها باید بتوانیم بیماران را با توجه به مسیرها و یا شبکه‌های خاصی که در بیماران خاص شناسایی شده‌اند، با دقت بیشتری طبقه بندی کنیم، بلکه در روشی بسیار شهودی برای حمایت از پزشکان برای درک بهتر مکانیسم‌های پاتولوژیک، تصمیم‌گیری و درمان متفاوت بیماران نیز عمل کنیم. با این حال، برخلاف نقشه‌های متمرکز بر نورون در بیماری‌های تخریب‌کننده عصبی، انواع مختلف سلول‌های ایمنی با مراحل دینامیکی مختلف که اغلب در اختلالات مرتبط با ایمنی درگیر هستند، توسعه چنین نقشه‌های بیماری را چالش‌برانگیزتر می‌کنند. محدودیت اساسی در طبقه‌بندی بیماران با استفاده از نقشه‌های بیماری این است که آیا می‌توانیم زیرگروه جدیدی از بیماران مورد علاقه را بر اساس دانش قبلی شناسایی کنیم، که اگر مکانیسم‌های متنوع زیربنای بیماری خاص به خوبی درک شده باشند، ممکن است دیگر چندان مهم نباشد.

تا کنون، بیشتر رویکردهای تحلیل شبکه مبتنی بر داده‌های امیکس تک لایه است. با این حال، شبکه‌های مولکولی و سلولی ما در واقع از انواع مختلفی از حجم مولکول ها مانند DNA ژنومی، DNA میتوکندری، mRNA کد کننده، mRNA غیر کد کننده، پروتئین ها، متابولیت ها و تغییرات اپی ژنتیکی تشکیل شده اند. علاوه بر این، بدن ما نه تنها از سلول‌های خودمان، بلکه از میلیاردها میکروارگانیسم همزیست تشکیل شده است که می‌توانند برای سیستم ایمنی بدن ما مفید یا آسیب‌شناس باشند (به بالا مراجعه کنید). بنابراین، برای ما ضروری است که انواع / لایه‌های مختلف امیکس و داده‌های بالینی را برای ایجاد مدل‌های شبکه چند مقیاسی و چند لایه جامع‌تر برای طبقه‌بندی زیرگروه‌های بیماران برای بیماری‌های پیچیده

مورد نظر (شکل ۱، مرحله ۳) ادغام کنیم. دستیابی به این هدف به دلایل مختلفی مانند هزینه‌های مالی بالا، عدم وجود رویکردهای محاسباتی مناسب، عدم درک مشترک از تخصص مشترک و موارد دیگر راه درازی در پیش است.

مدیریت کلان داده

برای کارآمدتر، سازگارتر و ایمن‌تر، همه مجموعه داده‌های پزشکی و کلان داده‌ی امیکس بیماران، صرف نظر از بیماری‌هایی که مربوط می‌شوند، باید دیجیتالی، یکپارچه، ساختاریافته، متمرکز، ایمن و استاندارد شوند (به اختصار، "DISCSS"، جدول ۲). نه تنها استانداردسازی در روش‌های نمونه‌گیری تجربی و بالینی مورد نیاز است، بلکه استانداردسازی در قالب‌بندی، توصیف، مخزن، تجزیه و تحلیل، ادغام و اشتراک‌گذاری داده‌های بزرگ نیز برای موفقیت ایمونولوژی شخصی‌شده حیاتی است (جدول ۲). علاوه بر این، داده‌های تصویربرداری پزشکی با وضوح بالا، داده‌های رفتاری و علائم/فنوتیپی که از رسانه‌های اجتماعی و ابزارهای پوشیدنی و تلفن‌های هوشمند به دست می‌آیند، حجم بی‌سابقه فزاینده‌ای از داده‌های مرتبط بالینی را تولید خواهند کرد. برای این منظور، پلتفرم‌های مدیریت داده‌های زیست‌پزشکی در مقیاس بزرگ، مانند FAIRDOM، TranSMART و موارد دیگر به شدت برای مطالعات بالینی یا پیش بالینی مختلف مورد نیاز هستند. زیرساخت‌های مشترک بین‌المللی یا ملی در زمینه ذخیره‌سازی، آنالیز و آموزش کلان داده‌ها با بالاترین استانداردها برای به حداکثر رساندن ارزش فراداده‌های زیست پزشکی، مانند همکاری اروپایی برای مدیریت داده‌ها در علوم زیستی، که به ELIXIR و BD2K نیز معروف است (Big Data to Knowledge). ابتکار عمل باید بیشتر توسعه یابد و در سراسر جهان رایج شود. این حداقل با مفهوم سلامت الکترونیک توسط کمیسیون اروپا در چارچوب ابتکار H2020 مطابقت دارد (https://ec.europa.eu/digital-single-market/en/policies/ehealth). با محوریت مراقبت‌های بهداشتی بیمار محور. رعایت جنبه‌های قانونی و نظارتی (مثلاً مقررات عمومی حفاظت از داده‌ها) ممکن است از مفهوم سلامت الکترونیکی فرامرزی جلوگیری کند یا به آن آسیب برساند، که برای اروپا که جابجایی کارگران در کشورهای مختلف در حال تبدیل شدن به امری عادی است، بسیار مهم است. فایل‌های متمرکز بیمار با رشد انفجاری حجم داده‌های مولکولی امیکس به روز رسانی طولانی مدت برای ظرفیت‌های فناوری مانند فضای ذخیره سازی داده ها در سرورها، الگوریتم‌های فشرده سازی/فشرده سازی بهتر و سریع‌تر و دسترسی کاربر پسند برای پزشکان نیاز دارد. پزشکان عمومی ممکن است نتوانند از عهده هزینه‌ها برآیند، به این معنی که پرونده‌های بیماران فقط از مراکز مراقبت‌های بهداشتی بزرگ‌تر قابل دسترسی است. امیدواریم زیرساخت‌های سلامت فردا توسط پزشکی شخصی‌سازی‌شده متحول شده و در نهایت از آن حمایت شود.

نتایج

همانطور که در بالا ذکر شد، ما چالش‌های متعدد را مورد بحث قرار می‌دهیم و یک نقشه راه را پیشنهاد می‌کنیم، نه تنها در جنبه‌های علمی و بالینی، بلکه در مدیریت کلان داده‌ها، جنبه‌های قانونی و نظارتی به سمت ایمونولوژی شخصی‌شده. از جمله، آنالیز امیکس چند لایه در امتداد مطالعات کوهورت طولی به شدت مورد نیاز است تا به طور همزمان انواع مختلفی از بیومارکرهای قابل اعتماد را بدست آوریم. در حال حاضر، به نظر می‌رسد رویکردهای توسعه یافته برای طبقه بندی زیر گروه بیماران نسبت به درمان‌های شخصی کاملاً پیشرفته است. یکی از موانع اساسی که باید در آینده نزدیک برطرف شود، تبدیل طبقه بندی زیر گروه بیماران به درمان شخصی است. در حال حاضر، موفقیت ما هنوز عمدتاً با طبقه بندی بیماران مرتبط است. توسعه بیشتر روش‌های اندازه‌گیری و تحلیل محاسباتی کاربردی بالینی در پزشکی شخصی فرصتی باورنکردنی برای افزایش سلامت جهانی است، مشروط بر اینکه بازده سرمایه‌گذاری نه تنها از نظر سود مالی، بلکه از نظر رفاه بیمار نیز ارزیابی شود. به عبارت دیگر، ما باید به خودمان ابزاری بدهیم تا اجازه دهیم ایمونولوژی شخصی‌سازی‌شده پیشرفتی برای سلامتی و ثروت باشد.

در دسترس بودن داده ها

هیچ مجموعه داده ای در طول مطالعه حاضر تولید یا آنالیز نشد.

منبع:

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29423275/