

فناوری میکرو آرایه در غربالگری و تشخیص آزمایشگاهی زود هنگام سرطان

● زینب مشایخ

دانشجوی دکتری ژنتیک مولکولی دانشگاه اصفهان، دانشگاه اصفهان، دانشکده علوم و فناوری های زیستی، گروه زیست شناسی سلولی و مولکولی و میکروبیولوژی، بخش ژنتیک



● زهرا عماد زاده

دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک مولکولی دانشگاه اصفهان، دانشگاه اصفهان، دانشکده علوم و فناوری های زیستی، گروه زیست شناسی سلولی و مولکولی و میکروبیولوژی، بخش ژنتیک



● دکتر صادق ولیان بروجنی

متخصص ژنتیک پزشکی، استناد تمام ژنتیک دانشگاه اصفهان، دانشگاه اصفهان، دانشکده علوم و فناوری های زیستی، گروه زیست شناسی سلولی و مولکولی و میکروبیولوژی، بخش ژنتیک



□ چکیده

فناوری میکرو آرایه به عنوان یکی از ابزارهای پیشرفته در زیست شناسی مولکولی، امکان بررسی بیان هزاران ژن را به طور هم زمان فراهم می سازد و به طور گسترده در مطالعات مرتبط با سرطان مورد استفاده قرار گرفته است. این تکنولوژی با تحلیل الگوهای بیانی ژن ها و تغییرات ژنتیکی، توانسته است نقش موثری در گروه بندی مولکولی سرطان، تشخیص زود هنگام، پیش آگهی سرطان و انتخاب درمان های هدفمند ایفا کند. در این مقاله مروری، ضمن معرفی اصول پایه ای عملکرد تکنولوژی میکرو آرایه، به کاربردهای آن در حوزه سرطان شناسی پرداخته شده و نمونه هایی از مطالعات موفق در این زمینه بررسی شده اند. همچنین، مزایا و محدودیت های این روش در کنار جایگاه آن در آینده پزشکی فرد محور مورد بحث قرار گرفته است. هدف از این مطالعه، درک بهتر قابلیت های میکرو آرایه و جایگاه آن در تشخیص های آزمایشگاهی سرطان می باشد.

کلمات کلیدی: میکرو آرایه، سرطان، تشخیص زود هنگام، درمان هدفمند، بیان ژن

□ مقدمه

میکرو آرایه 'یک فناوری آزمایشگاهی پیشرفته است که برای مطالعه و تحلیل مولکول های زیستی، به ویژه DNA و پروتئین ها، به کار می رود. در این روش، پروب مورد نظر (مولکولی که برای شناسایی هدف خاصی طراحی شده است) در یک الگوی شبکه ای منظم بر سطح یک تراشه کوچک تثبیت می شود. این فناوری کاربردهای گسترده ای دارد که از جمله می توان به تشخیص و درمان بیماری ها، کشف و توسعه داروها، تحلیل های پزشکی قانونی، شناسایی عوامل عفونی و تحقیقات پایه ای اشاره کرد.

تراشه های میکرو آرایه ابعادی بسیار کوچک دارند و اغلب از جنس شیشه، پلاستیک یا سیلیکون ساخته می شوند. اندازه این تراشه ها معمولاً بین یک تا چند سانتی متر مربع

1- Microarray



در اواخر دهه ۹۰، پاتریک براون (Patrick Brown) و همکارانش تکنیک cDNA میکرو آرایه را توسعه دادند که در آن mRNA استخراج و به cDNA تبدیل شده و برای مطالعه بیان ژن به کار گرفته شد. این روش به ویژه در مطالعات سرطان کاربرد وسیعی یافت.

در سال ۱۹۹۶، دریزی و تیمش (Derisi et al.) اولین آرایه DNA پر تراکم را روی لام شیشه‌ای ایجاد کردند. در سال ۱۹۹۹، گولاب (Golub) برای نخستین بار از میکرو آرایه cDNA در مطالعات سرطان استفاده کرد که آغاز رشد سریع بازار میکرو آرایه‌ها بود.

از اواخر دهه ۲۰۰۰، تکنولوژی میکرو آرایه به حوزه‌های گسترده‌ای مانند تشخیص بیماری‌ها، تحقیقات سرطان و مطالعات بیان ژن راه یافت و امروزه بخش مهمی از علوم زیستی محسوب می‌شود (۳).

□ کاربرد فناوری میکرو آرایه

فناوری میکرو آرایه به عنوان یک ابزار نوین و قدرتمند در زیست شناسی مولکولی، امکان آنالیز همزمان بیان هزاران ژن را فراهم می‌کند که این قابلیت، انقلابی بزرگ در مطالعات ژنتیکی و پزشکی به وجود آورده است. با استفاده از این تکنولوژی، پژوهشگران قادرند الگوهای دقیق بیان ژن‌ها را در شرایط فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی مختلف شناسایی کرده و تغییرات ژنتیکی مرتبط با انواع بیماری‌ها از جمله سرطان، اختلالات ژنتیکی و بیماری‌های عفونی را به طور جامع بررسی نمایند. اهمیت میکرو آرایه فراتر از شناسایی ژن‌های فعال است؛ این فناوری نقش اساسی در درک مکانیسم‌های مولکولی بیماری‌ها ایفا می‌کند و اطلاعات حیاتی برای طراحی درمان‌های هدفمند و پزشکی فرد محور فراهم می‌سازد. علاوه بر کاربردهای تشخیصی، میکرو آرایه در فرآیندهای تحقیقاتی، ارزیابی پاسخ دارویی و کشف داروهای جدید نیز به طور گسترده به کار گرفته می‌شود. به طور کلی، میکرو آرایه به عنوان یک تکنولوژی کلیدی در پژوهش‌های زیستی و پزشکی، به توسعه دانش ما درباره بیولوژی سلولی و مولکولی کمک شایانی کرده است و در بهبود روش‌های درمانی نقش برجسته‌ای ایفا می‌نماید (۴).

متغیر است. هر نقطه حاوی پروب، قطری کمتر از ۲۰۰ میکرومتر دارد، به طوری که هر تراشه می‌تواند هزاران تا میلیون‌ها پروب را در خود جای دهد. این تراکم بالا امکان بررسی گسترده و دقیق پدیده‌های زیستی از جمله: شناسایی توالی‌های ژنتیکی خاص، تحلیل میزان بیان یا خاموشی ژن‌ها و مطالعه برهم کنش بین پروتئین‌ها یا میان پروتئین‌ها و سایر مولکول‌های زیستی را فراهم می‌آورد (۱).

□ دسته بندی فناوری میکرو آرایه براساس نوع پروب

براساس نوع پروب‌های به کار رفته فناوری به چندین دسته مختلف تقسیم می‌شود که شامل میکرو آرایه‌های DNA (مانند cDNA، اولیگونوکلوئید و SNP)، پروتئینی (شامل انواع تحلیلی، عملکردی و فاز معکوس)، پپتیدی، بافتی، سلولی، ترکیبات شیمیایی، آنتی بادی، کربوهیدراتی، فنوتیپی و همچنین سنسورهای تصویر برداری بازتاب تداخل‌سنجی (IRIS) می‌باشند. هر یک از این انواع، کاربردهای خاص خود را در زمینه‌های مختلف زیست فناوری، تشخیص بیماری، توسعه دارو و پژوهش‌های بنیادی دارند (۲).

□ تاریخچه

ایده هیبریداسیون DNA اولین بار در سال ۱۹۷۵ توسط گرونشتاین و هوگنس (Grunstein & Hogness) معرفی شد که با استفاده از پروب‌های نشاندار، DNA کلون شده تصادفی باکتری‌ای کولای را مورد بررسی قرار دادند. در سال ۱۹۷۹، توسط گرگن (Gergen) این روش برای ساخت اولین آرایه DNA به کار گرفته شد و در اوایل دهه ۹۰، لهرک (Lehrach) روش تولید آرایه‌ها به صورت خودکار را ارائه کرد.

بین سال‌های ۱۹۹۴ تا ۱۹۹۶، فودر (Fodor) و همکارانش در شرکت Affymetrix نخستین پلتفرم تجاری میکرو آرایه DNA را توسعه دادند که برای شناسایی جهش‌های ژنی ویروس HIV طراحی شده بود. همزمان، ساترن (Southern) و همکارانش، میکرو آرایه‌های الیگونوکلوئیدی با تراکم بالا را ساختند که پایه و اساس فناوری میکرو آرایه DNA امروزی محسوب می‌شود.

□ اهمیت میکروآرایه در تشخیص سرطان

فناوری میکرو آرایه به عنوان یکی از ابزارهای پیشگام در مطالعه بیان ژن، نقش مهمی در شناسایی ویژگی‌های مولکولی سرطان ایفا کرده است. این روش با امکان بررسی همزمان هزاران ژن، بستری مناسب برای تحلیل الگوهای بیان ژنی در بافت‌های نرمال و توموری فراهم می‌سازد. تحلیل داده‌های حاصل از میکرو آرایه موجب شناسایی زیرگروه‌های بیولوژیکی متمایز درون تومورها شده و در درک ناهمگونی مولکولی میان بیماران نقش کلیدی دارد. پروفایل‌های بیان ژنی که با استفاده از میکرو آرایه به دست می‌آیند، می‌توانند اطلاعات با ارزشی در رابطه با پیش‌آگهی بیماران، احتمال پاسخ به درمان‌های خاص و مسیرهای فعال سرطان ارائه دهند. این داده‌ها به ویژه زمانی ارزشمندتر می‌شوند که با اطلاعات ژنومی مانند جهش‌ها و تغییرات کپی ژنی ترکیب شوند، زیرا امکان شناسایی مکانیسم‌های پاتولوژیک خاص را فراهم می‌کنند. علاوه بر این، الگوهای بیانی خاص شناسایی شده از طریق میکرو آرایه می‌توانند به عنوان نشانگرهای زیستی در طراحی درمان‌های هدفمند و توسعه پزشکی فرد محور مورد استفاده قرار گیرند (۵).

□ مراحل انجام میکروآرایه مبتنی بر cDNA

همان‌طور که در شکل ۱ قابل مشاهده است فرآیند میکرو آرایه مبتنی بر cDNA شامل چندین مرحله متوالی است که از جمع‌آوری نمونه تا تحلیل داده‌ها را در بر می‌گیرد:

۱. جمع‌آوری نمونه‌ها

در نخستین گام، نمونه‌های بیولوژیکی مورد نظر (مانند سلول‌ها یا بافت‌های سالم و بیمار) از موجود زنده استخراج می‌شوند. هدف از انتخاب دو گروه نمونه، مقایسه الگوهای بیان ژن در شرایط متفاوت فیزیولوژیک یا پاتولوژیک است.

۲. استخراج RNA پیام‌رسان (mRNA)

پس از جمع‌آوری نمونه‌ها، RNA کل سلولی استخراج می‌شود که شامل انواع مختلفی از RNAهاست. برای جداسازی mRNA، معمولاً از روش‌هایی چون استخراج با فنل-کلروفرم یا ستون‌های خاص استفاده می‌شود. با توجه به وجود دنباله پلی‌آ (Poly-A) در انتهای mRNA، از مهره‌هایی با دنباله پلی‌تی (Poly-T) جهت اتصال اختصاصی به mRNA بهره‌گرفته می‌شود. پس از شست و شوی ستون با بافر، mRNA خالص به دست می‌آید.

۳. ساخت cDNA نشاندار

در این مرحله، با استفاده از آنزیم ترانس کریپتاز معکوس، mRNA به رشته مکمل (cDNA) تبدیل می‌شود. سپس برای تفکیک نمونه‌های سالم (رنگ سبز) و بیمار (رنگ قرمز)، هر یک از cDNAهای حاصل با رنگ‌های فلورسنت متفاوت نشاندار می‌شوند تا در مراحل بعدی بتوان تفاوت‌ها را شناسایی کرد.

۴. هیبریداسیون (جفت شدن رشته‌ها)

cDNAهای نشاندار از هر دو نمونه بر روی اسلاید میکرو آرایه اعمال شده و امکان هیبریداسیون آن‌ها با توالی‌های مکملشان فراهم می‌شود. در پایان این مرحله، اسلاید به طور کامل شست و شو داده می‌شود تا رشته‌های غیر متصل یا غیر تخصصی حذف گردند.

۵. جمع‌آوری و تحلیل داده‌ها

برای ثبت و تحلیل نتایج، از اسکنر میکرو آرایه استفاده می‌شود. این دستگاه مجهز به لیزر، دوربین و نرم افزار تحلیل گر رایانه‌ای است. لیزر با تحریک رنگ‌های فلورسنت، سیگنال‌هایی تولید می‌کند که توسط دوربین ثبت و در رایانه ذخیره می‌شوند. سپس داده‌ها با استفاده از نرم افزار تخصصی بررسی شده و شدت تابش هر نقطه اطلاعاتی درباره میزان بیان ژن موردنظر در آن محل ارائه می‌دهد (۶).

2- Messenger RNA (mRNA)

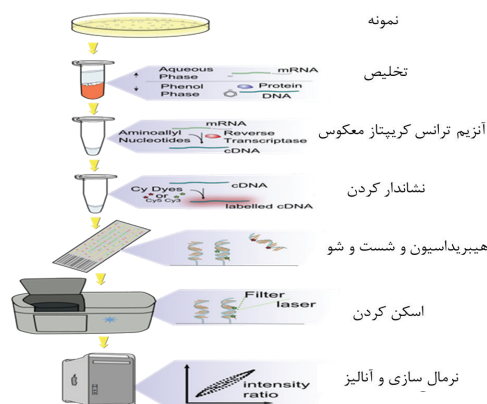
3- Spot



قابلیت سنجش همزمان تعداد زیادی هدف زیستی افزایش یافته است. یکی از راهکارهای کلیدی در این راستا، توسعه روش‌های ساخت میکرو آرایه‌هاست که به ویژه در کاربردهای تحلیل زیستی همزمان، نقش حیاتی دارند. در سال‌های اخیر، سه رویکرد اصلی: چاپ زیستی^۵، لیتوگرافی زیستی^۶ و فناوری‌های میکرو سیالات^۷ برای این منظور مورد توجه قرار گرفته‌اند (شکل ۲).

در روش‌های چاپ زیستی، پروب‌های زیستی به صورت مستقیم بر روی سطوح جامد تثبیت می‌شوند. این روش‌ها به دو دسته تماسی^۸ و غیرتماسی^۹ تقسیم می‌شوند. در شیوه‌های تماسی، پین‌ها یا سوزن‌هایی آغشته به محلول زیستی، نقاط ریز را روی سطح قرار می‌دهند. در مقابل، در چاپ غیر تماسی، از فناوری پاشیدن قطرات برای انتقال بدون تماس محلول‌ها استفاده می‌شود که دقت و سرعت بالاتری دارد و ریسک آلودگی را نیز کاهش می‌دهد. از سوی دیگر، لیتوگرافی زیستی امکان ایجاد آرایه‌هایی با الگوهای دقیق‌تر را فراهم کرده است. در فتولیتوگرافی^{۱۰}، با استفاده از تابش نوری و ماسک‌های طراحی شده، امکان سنتز در محل مولکول‌هایی مانند DNA فراهم می‌شود (شکل ۲). این روش اگر چه نیازمند تجهیزات پیشرفته است، اما دقت و یکنواختی بالایی را تضمین می‌کند. در مقابل، روش‌هایی مانند سافت لیتوگرافی^{۱۱} با استفاده از قالب‌های الاستومری، امکان الگو گذاری سریع‌تر و کم هزینه‌تری را ایجاد می‌کنند. چاپ میکروتماسی^{۱۲} یکی از زیر مجموعه‌های مهم این دسته به شمار می‌آید که از تمبرهای PDMS برای انتقال الگوها استفاده می‌شود.

در نهایت، فناوری‌های مبتنی بر میکروسیالات به عنوان نسل جدیدی از ابزارهای ساخت میکرو آرایه، امکان کنترل دقیق‌تر جریان‌های زیستی را در ابعاد بسیار کوچک فراهم

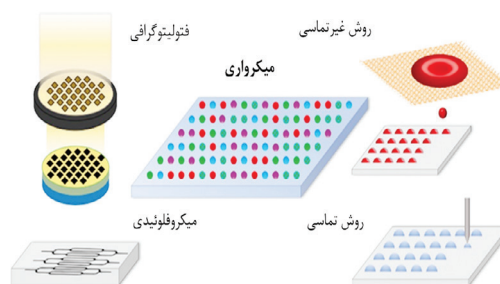


شکل ۱) مراحل انجام روش میکرو آرایه برای بررسی میزان بیان ژن با استفاده از cDNA (۷). پس از مرحله جمع آوری نمونه‌ها فرآیند جداسازی RNA صورت می‌گیرد. سپس از روی RNA جداسازی شده توسط آنزیم رونوشت بردار معکوس DNA مکمل^۸ سنتز می‌شود. در مرحله بعد نمونه‌ها با استفاده از رنگ فلورسنت رنگ آمیزی می‌شود. برای تفکیکی نمونه سرطانی و کنترل از دو رنگ مجزا استفاده می‌شود. رنگ قرمز برای نمونه سرطانی و رنگ سبز برای نمونه سالم می‌باشد و پس از هیبریداسیون یک مرحله شستشو جهت رنگ زدایی صورت می‌گیرد. در نهایت نتایج اسکن مورد تحلیل و بررسی قرار می‌گیرند.

روش‌های ساخت میکرو آرایه در راستای کاربردهای تحلیل زیستی چندگانه با پیشرفت فناوری‌های زیستی، نیاز به ابزارهایی با

- 4- Complementary DNA (cDNA)
- 5- Bio-printing
- 6- Bio-lithography
- 7- Microfluidics-based methods
- 8- Contact Printing
- 9- non- Contact Printing
- 10- Photolithography
- 11- Soft Lithography
- 12- Microcontact Printing

کرده‌اند. در این روش‌ها، کانال‌ها و محفظه‌های ریز طراحی می‌شوند تا مایعات زیستی به طور هدفمند در محل‌های مورد نظر آرایه هدایت شوند. این رویکرد نه تنها مصرف واکنش‌گرها را کاهش می‌دهد، بلکه امکان طراحی میکرو آرایه‌های با تراکم بالا و اختصاصی را نیز فراهم می‌سازد. این دسته بندی از فناوری‌ها، زمینه را برای توسعه پلتفرم‌های دقیق و قابل اطمینان در آزمایش‌های چندگانه زیستی فراهم کرده‌اند و انتخاب بین آن‌ها بسته به نوع کاربرد، سطح دقت موردنیاز و محدودیت‌های فنی، متغیر خواهد بود (۸).



شکل ۲) انواع روش‌های ساخت تراشه‌های میکرو آرایه (۸).

روش‌های برچسب گذاری در تکنولوژی میکرو آرایه
برچسب گذاری یکی از مراحل کلیدی در فرآیند میکرو آرایه است که نقش مهمی در تشخیص و اندازه‌گیری دقیق بیان ژن‌ها ایفا می‌کند. روش‌های مختلفی برای برچسب گذاری مولکول‌های زیستی مورد استفاده قرار می‌گیرند که هر کدام مزایا و محدودیت‌های خاص خود را دارند.

یکی از رایج‌ترین روش‌ها، استفاده از رنگ‌های فلورسنت است. در این روش، رنگ‌های فلورسنتی مانند Cy3 و Cy5 به طور مستقیم یا غیر مستقیم به اسیدهای نوکلئیک متصل می‌شوند تا امکان تشخیص سیگنال‌ها فراهم شود. برچسب گذاری مستقیم باعث ساده‌تر شدن فرآیند می‌شود، اما گاهی حساسیت کمتری دارد. روش غیرمستقیم با استفاده از گروه‌های شیمیایی واسطه‌ای، حساسیت بالاتری

ایجاد کرده و در نمونه‌هایی با مقدار RNA پایین کاربرد بهتری دارد.

روش دیگری که اخیراً مورد توجه قرار گرفته، برچسب گذاری با بیوتین و استفاده از استرپتاویدین است. این روش با اتصال بیوتین به مولکول هدف و سپس شناسایی آن توسط استرپتاویدین متصل به آنزیم یا فلورسنت، حساسیت و انعطاف پذیری بیشتری ارائه می‌دهد.

همچنین، به کارگیری نانو ذرات فلزی مانند نانو ذرات طلا و نقره برای برچسب گذاری، توانسته است موجب افزایش حساسیت تشخیص شود. این نانو ذرات با ویژگی‌های نوری خاص خود، امکان تقویت سیگنال‌های فلورسنت و بهبود وضوح نتایج را فراهم می‌کنند. در مجموع، انتخاب روش مناسب برچسب گذاری بسته به هدف تحقیق، نوع نمونه و میزان حساسیت مورد نیاز، متفاوت خواهد بود و پیشرفت‌های اخیر در این حوزه، امکان بهینه سازی فرآیندهای میکرو آرایه را افزایش داده‌اند (۹).

اولین مطالعه با استفاده از تکنیک میکرو آرایه بر روی انسان

تکنولوژی میکروآرای یکی از مهم‌ترین دستاوردهای زیست فناوری در دهه‌های اخیر به شمار می‌رود که امکان بررسی همزمان هزاران ژن را در یک نمونه زیستی فراهم کرده است. یکی از نخستین مطالعاتی که از این تکنولوژی بر روی داده‌های انسانی استفاده کرد، توسط Alizadeh و همکارانش در سال ۲۰۰۰ انجام شد (۱۰). در این تحقیق پیشگامانه، بیان ژن‌ها در نمونه‌های بیماران مبتلا به لنفومای بزرگ سلول (DLBCL) Diffuse Large B cell Lymphoma مورد بررسی قرار گرفت (شکل ۳). پژوهشگران با استفاده از میکروآرای موفق شدند بیش از هزار ژن را در این نمونه‌ها پروفایل سازی کرده و با تحلیل داده‌ها، دو زیر گروه مولکولی متمایز را در بین بیماران شناسایی کنند. یکی از این زیرگروه‌ها شباهت‌هایی به سلول‌های مرکز جوانه‌ای^{۱۳} و

13- Germinal Center B-like



این امکان را داده است که بیان هزاران ژن را به طور همزمان در شرایط بیولوژیکی مختلف ارزیابی کنند. این فرآیند، به منظور دستیابی به نتایج معتبر و قابل تفسیر، نیازمند چندین مرحله متوالی پردازشی و آماری است.

نخستین مرحله، پیش‌پردازش داده‌ها^{۱۴} است که شامل تصحیح سیگنال پس زمینه، نرمال سازی داده‌ها و حذف داده‌های نویزدار یا با کیفیت پایین می‌شود. هدف این مرحله، کاهش تنوع تکنیکی و آماده سازی داده برای تحلیل‌های آماری بعدی است.

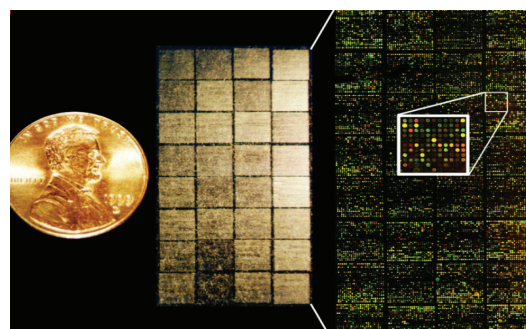
در مرحله دوم، تحلیل آماری صورت می‌گیرد. در این بخش، داده‌ها با استفاده از روش‌هایی مانند تحلیل واریانس (ANOVA)، آزمون t یا مدل‌های خطی برای شناسایی ژن‌هایی که بین دو یا چند وضعیت دارای تفاوت معنادار در بیان هستند، مورد بررسی قرار می‌گیرند. ابزارهایی مانند بسته limma در محیط Bioconductor، به طور گسترده برای این منظور استفاده می‌شوند.

سومین مرحله، تفسیر بیولوژیکی نتایج است. در این بخش، ژن‌های شناسایی شده با استفاده از تحلیل‌های عملکردی، دسته بندی‌های ژنی^{۱۶} و مسیرهای بیولوژیکی^{۱۷} مورد بررسی قرار می‌گیرند تا درک بهتری از فرآیندهای زیستی درگیر حاصل شود.

در طول این مراحل، ابزارهای مختلفی برای تحلیل داده‌های میکرو آرایه توسعه یافته‌اند. Bioconductor یکی از مهم‌ترین بسته‌های تحلیلی در محیط R است که بسته‌هایی مانند affy، gcrma و limma را برای خوانش، پیش پردازش و تحلیل داده‌ها فراهم می‌آورد. همچنین، نرم افزارهای گرافیکی مانند Chipster برای کاربرانی که ترجیح به استفاده از رابط گرافیکی دارند، محیطی ساده اما قدرتمند برای تحلیل داده‌ها فراهم می‌کنند. از سوی دیگر، GenomeStudio محصول شرکت Illumina و MARTin نیز از جمله ابزارهای تخصصی برای پلتفرم‌های خاص میکرو آرایه هستند.

دیگری به سلول‌های فعال B^{۱۸} نشان داد. این تفاوت‌ها نه تنها از نظر بیولوژیکی معنادار بودند، بلکه با پیش آگهی‌های متفاوتی در بیماران همراه بودند. به عبارت دیگر، برای نخستین بار مشخص شد که یک نوع سرطان که پیش‌تر به عنوان یک بیماری واحد در نظر گرفته می‌شد، در واقع شامل چندین زیر گروه بیولوژیکی مختلف است که می‌توان آن‌ها را بر اساس الگوی بیان ژن شناسایی کرد.

مطالعه Alizadeh و همکارانش نقطه عطفی در کاربرد تکنولوژی میکروآری در پزشکی انسان بود. این پژوهش نشان داد که تحلیل بیان ژن‌ها می‌تواند نقش مهمی در طبقه بندی دقیق تر سرطان‌ها، درک مکانیسم‌های مولکولی بیماری و حتی انتخاب روش‌های درمانی هدفمند ایفا کند. این تحقیق، مسیر توسعه پزشکی فرد محور را هموار ساخت و جایگاه میکروآری را به عنوان ابزاری حیاتی در زیست پزشکی مدرن تثبیت کرد.



شکل ۳) تراشه Lymphochip. تصویری از تراشه میکروآری "Lymphochip" که توسط تیم Alizadeh طراحی شده است. این تراشه شامل هزاران نقطه DNA است که برای بررسی بیان ژن در لنفومای بزرگ سلول B (DLBCL) استفاده شد (۱۰).

□ تحلیل داده‌های میکرو آرایه و نرم افزارهای مرتبط

تحلیل داده‌های میکرو آرایه یکی از ابزارهای کلیدی در ژنومیک عملکردی و مطالعات بیان ژن است که به محققان

- 14- Activated B-like
- 15- Preprocessing
- 16- Gene Ontology
- 17- Pathway Analysis



استفاده صحیح از این ابزارها و پیروی از مراحل استاندارد تحلیل داده‌ها، از اهمیت بالایی برخوردار است و تضمین کننده دقت، صحت و قابلیت تکرار نتایج بیولوژیکی حاصل از این تکنیک محسوب می‌شود (۱۱).

□ پایگاه‌های داده داده‌های میکرو آرایه

با پیشرفت فناوری‌های میکرو آرایه و تولید حجم بالایی از داده‌های بیان ژن، ایجاد پایگاه‌های داده عمومی برای ذخیره سازی، مدیریت و دسترسی به این داده‌ها امری حیاتی شده است. پایگاه‌های داده‌ای که به طور خاص برای ذخیره و سازماندهی داده‌های میکرو آرایه توسعه یافته‌اند، امکان اشتراک گسترده داده‌ها بین پژوهشگران را فراهم می‌کنند و به تحلیل‌های جامع‌تر و باز تولید نتایج کمک می‌کنند.

از مهم‌ترین این پایگاه‌ها، GEO^{۱۸} است که توسط مرکز ملی اطلاعات بیوتکنولوژی آمریکا (NCBI) ایجاد شده و داده‌های بیان ژن حاصل از میکرو آرایه و روش‌های توالی‌یابی RNA (RNA-Seq) را ذخیره و منتشر می‌کند. این پایگاه داده از استانداردهای MIAME (Minimum Information About a Microarray Experiment) برای تضمین کیفیت داده‌ها و قابلیت تبادل آن‌ها استفاده می‌کند. همچنین ابزارهای متعددی مانند GEO2R به پژوهشگران امکان می‌دهد تحلیل‌های اولیه آماری روی داده‌های بارگذاری شده انجام دهند.

در اروپا، پایگاه داده Array Express تحت نظر موسسه بیوانفورماتیک اروپا (EMBL-EBI) فعالیت می‌کند و به عنوان یک مخزن عمومی برای داده‌های میکرو آرایه و دیگر داده‌های زیستی شناخته می‌شود. این پایگاه نیز از استانداردهای MIAME^{۱۹} و MINSEQE پشتیبانی می‌کند و امکان ارسال داده‌ها با استفاده از ابزار Annotate

را فراهم می‌آورد. این پایگاه داده‌ها را به صورت ساختار یافته و قابل جست و جو ارائه می‌دهد تا پژوهشگران بتوانند به راحتی به داده‌های مورد نیاز خود دسترسی پیدا کنند. پایگاه‌های داده دیگری نیز وجود دارند که تمرکز ویژه‌ای بر جنبه‌های خاصی از داده‌های بیان ژن دارند؛ برای مثال، Bgee داده‌های بیان ژن را در گونه‌های مختلف جانوری گردآوری و در قالبی تطبیقی ارائه می‌کند که برای مطالعات تکاملی و زیست‌شناسی مقایسه‌ای کاربردی است. همچنین CIBEX که توسط موسسه ملی ژنتیک ژاپن مدیریت می‌شود، یکی از پایگاه‌های مهم داده‌های میکرو آرایه در آسیا محسوب می‌شود و از استانداردهای تبادل داده مبتنی بر MAGE-ML پشتیبانی می‌کند.

در نهایت، پایگاه‌های داده عمومی مانند Dryad نیز فضایی برای میزبانی داده‌های علمی فراهم کرده‌اند که در صورت عدم ذخیره سازی در پایگاه‌های تخصصی دیگر، داده‌های میکرو آرایه در آن‌ها نگهداری می‌شوند و امکان اشتراک و بازیابی آن‌ها برای پژوهشگران فراهم است.

وجود این پایگاه‌های داده، نه تنها باعث افزایش شفافیت و قابلیت باز تولید در تحقیقات میکرو آرایه می‌شود، بلکه بستری فراهم می‌کند تا داده‌ها به صورت سازمان یافته و قابل دسترس برای تحقیقات آینده ذخیره و نگهداری شوند. این امر نقش مهمی در تسریع پیشرفت‌های علمی و تولید دانش جدید در حوزه زیست‌شناسی مولکولی و ژنومیکس ایفا می‌کند (۱۲). فناوری میکرو آرایه در سال‌های اخیر به یکی از ارکان اصلی در تحلیل الگوهای بیان ژن و طبقه بندی مولکولی سرطان تبدیل شده است.

□ کاربرد فناوری میکرو آرایه در تشخیص و

کنترل سرطان

۱- سرطان پستان

18- Gene Expression Omnibus

19- Minimum Information about a high-throughput Nucleotide Sequencing Experiment



ترسیم می‌کند. بررسی ویژگی‌های زیستی نظیر آنژیوژنز، متابولیسم، تقسیم سلولی و مسیرهای دخیل در آپوپتوز در این سیستم ترکیبی، نشان دهنده قابلیت بالای این تکنولوژی در دستیابی به درک عمیق‌تری از ماهیت مولکولی سرطان است. این سطح از دقت در طبقه بندی تومورها، فرصتهایی نوین در مسیر درمان‌های هدفمند فراهم کرده است. به جای صرف توجه به ویژگی‌های کلینیکوپاتولوژیک^{۲۰} همچون اندازه تومور یا وضعیت غدد لنفاوی، تصمیم‌گیری‌های درمانی براساس اطلاعات ژنومی دقیق‌تر انجام می‌شود که نه تنها به کاهش عوارض جانبی منجر می‌گردد، بلکه تأثیر مثبتی بر کیفیت زندگی بیماران و نتایج درمانی خواهد داشت. براساس این دستاوردها، تکنولوژی میکرو آرایه به ویژه در قالب آزمون‌هایی نظیر MammaPrint و Blueprint، جایگاهی کلیدی در توسعه پزشکی دقیق^{۲۱} یافته و به عنوان ابزاری پیشرفته برای تشخیص، پیش‌آگهی و انتخاب درمان در سرطان پستان مطرح شده است (۱۴).

۲- سرطان پروستات

ترکیب فناوری‌های نوین تصویر برداری با تحلیل‌های ژنومی بر پایه میکرو آرایه، افق جدیدی را در مطالعات تومورهای بدخیم، از جمله سرطان پروستات، گشوده است. بهره‌گیری همزمان از داده‌های بافت‌شناسی دیجیتال و پروفایل‌های بیان ژنی امکان تفسیر همزمان ویژگی‌های ساختاری و عملکردی تومور را فراهم می‌آورد و زمینه ساز توسعه روش‌های غیر تهاجمی و دقیق برای ارزیابی تومورها شده است. در این راستا، استفاده از داده‌های حاصل از میکرو آرایه به عنوان منبعی برای آموزش مدل‌های یادگیری عمیق، به ویژه شبکه‌های عصبی کانولوشنی، رویکردی نوین و امید بخش در پیش‌بینی بیان ژن از روی تصاویر بافت‌شناسی تلقی می‌شود.

با طراحی مدل‌هایی که براساس هم‌بستگی‌های بیانی میان ژن‌ها آموزش دیده‌اند، امکان شبیه‌سازی الگوی

در سرطان پستان، استفاده از پروفایل‌های ژنی با استفاده از این تکنولوژی منجر به توسعه امضای ژنی ۷۰ گانه ای شده است که بر پایه تحلیل همزمان بیان چندین ژن، اطلاعات دقیقی در مورد پیش‌آگهی بیماری ارائه می‌دهد. این امضا که به عنوان پایه‌ای برای آزمون MammaPrint شناخته می‌شود، در غربالگری مولکولی بیماران مبتلا به سرطان پستان در مراحل اولیه نقش موثری ایفا می‌کند. رویکرد مذکور با تفکیک بیماران به دو دسته با خطر ژنومی بالا و پایین، امکان مداخله درمانی دقیق‌تر و اجتناب از شیمی‌درمانی غیرضروری را فراهم کرده است.

تحلیل داده‌های حاصل از این امضا در بین زنانی که از نظر بالینی در دسته پرخطر قرار می‌گیرند اما از نظر ژنومی در گروه کم‌خطر هستند، نشان داده است که حتی بدون دریافت شیمی‌درمانی، نرخ بقای پنج ساله را بدون متاستاز افزایش می‌دهد. از این یافته می‌توان چنین برآورد کرد که ارزیابی‌های ژنومی می‌تواند مکمل یا حتی جایگزین قابل‌اتکایی برای روش‌های سنتی تعیین ریسک بالینی باشد. اهمیت این نوع طبقه بندی زمانی بیشتر نمایان می‌شود که با استفاده از آن می‌توان از تجویز بی‌رویه شیمی‌درمانی در بیمارانی که سودی از آن نمی‌برند، جلوگیری کرد و در عین حال اطمینان حاصل نمود که گروه‌های پر ریسک واقعی درمان مناسب دریافت می‌کنند (۱۳).

در ادامه این پیشرفت، ادغام امضای ژنی MammaPrint با آزمون Blueprint، که یک پروفایل ساز مولکولی برپایه مسیرهای بیان ژن است، توانسته تصویری جامع‌تر از ویژگی‌های بیولوژیکی تومور ارائه دهد. Blueprint با تقسیم بندی تومورها به زیرگروه‌های مولکولی نظیر HER2-type، luminal-type و basal-like، امکان پیش‌بینی بهتر پاسخ درمانی به روش‌های مختلف را فراهم می‌آورد. ترکیب این دو آزمون نه تنها بر طبقه بندی خطر متمرکز شده است، بلکه بر مبنای ویژگی‌های عملکردی تومور، نمایی از ساز و کارهای مولکولی حاکم بر آن را نیز

20- Clinicopathologic

21- Precision Medicine



بیان ژن در نمونه‌های بافتی سرطان پروستات بدون نیاز به آزمایش‌های مستقیم ژنومی فراهم شده است. این فرآیند نه تنها سرعت تحلیل را افزایش داده، بلکه باعث کاهش هزینه و افزایش کارآمدی در غربالگری مولکولی شده است. مدل‌های آموزش دیده بر پایه داده‌های میکروآرایه توانسته‌اند الگوهای بیانی ژن‌های کلیدی مرتبط با سرطان‌زایی، پیشرفت تومور و پاسخ به درمان را با دقت قابل قبول از روی تصاویر هماتوکسیلین-ئوزین پیش بینی کنند.

قابلیت چنین رویکردی در بازسازی اطلاعات بیان ژنی از روی اسلایدهای بافتی دیجیتال، فرصتی را فراهم می‌آورد تا در محیط‌های کلینیکی، بدون نیاز به فناوری‌های پیچیده و گران قیمت مانند RNA-Seq یا میکرو آرایه مستقیم، بتوان داده‌های مولکولی ارزشمندی برای تصمیم‌گیری درمانی استخراج کرد. به ویژه در سرطان پروستات که ناهمگونی بافتی بالا و تنوع در پاسخ به درمان، چالش برانگیز است، این شیوه می‌تواند به ارتقای دقت تشخیص و پیش بینی رفتار تومور کمک شایانی کند. تحلیل توأمان ساختار بافتی و ویژگی‌های بیان ژنی مبتنی بر میکرو آرایه، امکان شخصی سازی درمان و شناسایی نشانگرهای زیستی جدید را نیز فراهم می‌سازد. کاربرد تلفیقی داده‌های میکروآرایه و هوش مصنوعی در این بستر، نشان دهنده ظرفیت بالای این تکنولوژی در گسترش طب دقیق و بهره‌برداری حداکثری از داده‌های موجود است، به گونه‌ای که بدون نیاز به استخراج RNA از نمونه، بتوان به اطلاعاتی در سطح ترنسکرپتوم دست یافت و آن را وارد چرخه تصمیم‌گیری بالینی کرد. این رویکرد به ویژه در مراکز درمانی با دسترسی محدود به تجهیزات مولکولی پیشرفته، می‌تواند راهکاری عملی و کارآمد برای تسهیل تشخیص مولکولی و انتخاب درمان هدفمند در سرطان پروستات باشد (۱۵).

۳- سرطان تخمدان

در زمینه مطالعات سرطان تخمدان، کاربرد تکنولوژی

میکرو آرایه به منظور تحلیل پروفایل‌های میکروRNA نقشی کلیدی در درک مکانیسم‌های مولکولی بیماری ایفا کرده است. این فناوری به ویژه برای شناسایی الگوهای بیانی مرتبط با بقای بیماران و پاسخ به درمان در سطح RNAهای غیرکدگذار^{۲۲}، از جمله miRNAها، کاربرد گسترده‌ای داشته است. با این حال، اختلافات فنی میان پلتفرم‌های مختلف نظیر میکرو آرایه و توالی یابی نسل جدید (NGS)^{۲۳} موجب ایجاد چالش‌هایی در تفسیر و مقایسه داده‌ها شده است.

تحلیل داده‌های استخراج شده از پروژه اطلس ژنوم سرطان (TCGA)^{۲۴} نشان داده است که میان داده‌های بیان miRNA به دست آمده از میکرو آرایه و داده‌های NGS، هم پوشانی محدودی در خصوص ارتباط با پیامد بالینی بیماران دیده می‌شود. به طور خاص، بررسی‌ها نشان داده‌اند که تنها یک miRNA توانسته در هر دو پلتفرم ارتباطی معنادار با بقای بیماران نشان دهد. این مسئله اهمیت راستی‌آزمایی و اعتبار سنجی متقابل یافته‌ها بین فناوری‌های مختلف را برجسته می‌سازد.

تفاوت در حساسیت، دقت آشکارسازی و روش‌های پردازش داده‌ها میان این دو رویکرد، می‌تواند منجر به شناسایی مجموعه‌های متفاوتی از miRNAهای دیفرانسیل بیان شده شود. در نتیجه، تکیه صرف بر داده‌های یک پلتفرم، به ویژه در طراحی نشانگرهای زیستی بالینی یا توسعه امضاهای بیانی، ممکن است موجب نتایج غیر قابل تکرار یا کم اعتبار در کاربست‌های بالینی گردد.

با این حال، میکرو آرایه به دلیل امکان دسترسی راحت‌تر، سرعت بالا در پردازش نمونه‌ها و هزینه پایین‌تر نسبت به NGS، همچنان یکی از روش‌های پرکاربرد در پروفایل سازی بیان ژن در سرطان تخمدان محسوب می‌شود. این فناوری، به ویژه در فازهای غربالگری اولیه برای انتخاب ژن‌های هدف یا microRNAهای کاندید، کارایی بالایی دارد. با این حال، استفاده ترکیبی از داده‌های حاصل از چندین

22- Noncoding RNAs (ncRNAs)

23- Next Generation Sequencing (NGS)

24- The Cancer Genome Atlas (TCGA)



پلتفرم و به کارگیری روش‌های بیوانفورماتیکی یکپارچه، توصیه می‌شود تا صحت و اعتبار یافته‌ها در تحلیل‌های بیانی به حداکثر برسد. تجربه حاصل از تحلیل داده‌های سرطان تخمدان همچنین نشان می‌دهد که یکپارچه سازی پروتکل‌ها، استانداردسازی روش‌های پیش پردازش داده‌ها و بازنگری در معیارهای انتخاب داده‌ها می‌تواند به بهبود تکرار پذیری نتایج و افزایش ارزش کاربردی داده‌های میکرو آرایه در محیط‌های تحقیقاتی و بالینی بینجامد. این درس آموخته‌ها برای سایر مطالعات میکرو آرایه در زمینه سرطان نیز قابل تعمیم است و تاکید مضاعفی بر لزوم دقت در تفسیر نتایج مبتنی بر فناوری‌های متفاوت دارد (۱۶).

۴- سرطان مغز (گلیوما)

فناوری میکرو آرایه به عنوان یک ابزار قدرتمند برای تحلیل گسترده و همزمان بیان هزاران ژن در بافت‌های توموری، نقش بسیار مهمی در درک بیولوژی مولکولی سرطان‌های مغزی از جمله گلیوما ایفا می‌کند. این فناوری امکان شناسایی دقیق ژن‌هایی را فراهم می‌آورد که در فرآیندهای مختلف زیستی مانند رشد سلولی، تکثیر، پاسخ‌های ایمنی و مسیرهای سیگنالینگ دخیل هستند و می‌توانند نقش کلیدی در پیشرفت و تهاجم تومور ایفا کنند. در این زمینه، داده‌های میکرو آرایه استخراج شده از منابع معتبر مانند پروژه TCGA و CGGA مورد تحلیل قرار گرفته‌اند تا ژن‌های دارای تغییر بیان معنادار در نمونه‌های گلیوما شناسایی شوند. پژوهش‌ها نشان داده‌اند که ژن‌هایی همچون C1QB، GPX3، LRRC8B، TRIOBP، SPI1، TSPYL5 و FBXL16 دارای نقش مهمی در فرآیندهای زیستی مختلف بوده و بیان آن‌ها به طور قابل توجهی در بافت‌های توموری تغییر یافته است. این ژن‌ها در مسیرهای تنظیم کننده پاسخ ایمنی، فرآیندهای متابولیسمی و سیگنالینگ سلولی قرار دارند که برای بقای سلول و پیشرفت سرطان حیاتی هستند.

یکی از یافته‌های کلیدی این تحلیل‌ها، دخالت فعال مسیرهای سیگنالینگ TGF- β و PI3K/AKT در گلیوما است. این مسیرها به عنوان محرک‌های اصلی رشد، بقا و مهاجرت سلولی شناخته شده‌اند و اختلال در آن‌ها موجب پیشرفت سریع‌تر و تهاجمی‌تر شدن تومورها می‌شود.

ژن‌های یاد شده به عنوان واسطه‌های اصلی این مسیرها، پتانسیل بالایی به عنوان اهداف درمانی دارند که می‌تواند زمینه ساز توسعه داروهای جدید و استراتژی‌های درمانی هدفمند باشد.

افزون بر این، شناسایی چنین نشانگرهای زیستی به کمک میکروآرایه، امکان تشخیص زودهنگام بیماری و تفکیک زیرگروه‌های مولکولی مختلف گلیوما را فراهم می‌کند که می‌تواند به تصمیم‌گیری‌های درمانی دقیق‌تر و فرد محور منجر شود. ترکیب داده‌های مولکولی با اطلاعات بالینی بیماران، چشم اندازی نوین برای بهبود پیش‌آگهی و افزایش اثربخشی درمان‌ها ایجاد می‌کند. در نهایت، این فناوری نه تنها به درک بهتر مکانیسم‌های مولکولی سرطان‌های مغزی کمک می‌کند، بلکه با ارائه داده‌های ارزشمند در سطح ژنومیک، زمینه ساز توسعه درمان‌های نوین، هدفمند و مبتنی بر ویژگی‌های اختصاصی هر بیمار خواهد بود. این روند می‌تواند تحولی در درمان گلیوما و سایر سرطان‌های مغزی ایجاد نماید و به بهبود کیفیت زندگی بیماران منجر شود (۱۷).

۵- سرطان کولورکتال

سرطان کولورکتال یکی از شایع‌ترین و مرگبارترین سرطان‌ها در سراسر جهان است که معمولاً از پولیپ‌های آدنوماتوز در روده بزرگ یا راست روده آغاز می‌شود. این بیماری، که عوامل ژنتیکی و محیطی متعددی در ایجاد و پیشرفت آن دخیل‌اند، در مراحل ابتدایی ممکن است بدون علامت باشد، اما با پیشرفت آن علائمی نظیر خونریزی گوارشی، کاهش وزن، تغییر در عادات روده‌ای و درد شکمی ظاهر می‌شوند. با توجه به نرخ بالای بقاء در صورت تشخیص زود هنگام، شناسایی زود هنگام و دقیق تغییرات مولکولی مرتبط با این سرطان از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است.

در این راستا، استفاده از فناوری‌های پیشرفته‌ای مانند میکرو آرایه در سال‌های اخیر به محققان این امکان را داده است تا الگوهای بیان ژنی مرتبط با مراحل مختلف بیماری و پاسخ به درمان را با دقت بیشتری بررسی کنند. در مطالعه‌ای جدید که در سال ۲۰۲۴ منتشر شد، از این تکنولوژی برای شناسایی ژن‌هایی استفاده کرده است که امکان دارد در ترویج متاستاز تحت تأثیر داروی شیمی



درمانی اتوپوزاید نقش داشته باشند.

و تهاجم سلول‌های سرطانی و همچنین مقاومت به دارو همراه است. فاکتور رشد تبدیل‌کننده بتا (TGF β)^{۲۷} به عنوان یکی از مهم‌ترین تنظیم‌کنندگان EMT شناخته می‌شود و فعال شدن مسیرهای سیگنالینگ مرتبط با آن نقش برجسته‌ای در پیشرفت NSCLC دارد.

تحلیل‌های انجام شده با استفاده از فناوری میکروآرایه، امکان بررسی گسترده تغییرات بیان ژن‌ها در پاسخ به تحریک با TGF β را در سلول‌های NSCLC فراهم کرده است. با استفاده از این تکنیک، گروهی از ژن‌ها که نقش کلیدی در فرآیند EMT دارند، شناسایی شدند که الگوی بیان خاصی را شکل می‌دهند. این «امضای ژنی» به عنوان یک شاخص قابل اعتماد برای پیش‌بینی بقای بدون متاستاز بیماران مطرح شده است.

این امضای ژنی شامل ژن‌هایی است که در مسیرهای سیگنال‌دهی کلیدی از جمله PI3K/Akt، MAPK و Wnt/ β -catenin دخیل هستند. فعال شدن این مسیرها باعث افزایش تکثیر سلولی، بقا، مهاجرت و مقاومت به درمان می‌شود و شناسایی آن‌ها اهمیت زیادی در انتخاب استراتژی‌های درمانی هدفمند دارد. علاوه بر این، این تحقیق نشان داد که بیان برخی از ژن‌ها مانند S100A9 و CEACAM6 به طور قابل توجهی در نمونه‌های توموری افزایش یافته است؛ این ژن‌ها به عنوان نشانگرهای زیستی بالقوه برای پیش‌بینی پاسخ بیماران به درمان و ارزیابی پیش‌آگهی بیماری مطرح هستند.

فناوری میکروآرایه در این زمینه با فراهم آوردن داده‌های گسترده و قابل اطمینان، توانسته است پیچیدگی‌های مولکولی NSCLC را بهتر نمایان سازد و امکان شناسایی دقیق‌تر اهداف درمانی را فراهم آورد. همچنین این رویکرد، تحلیل مسیرهای زیستی و شبکه‌های تنظیمی در سطح مولکولی را ممکن ساخته که برای توسعه داروهای جدید و استراتژی‌های درمانی ترکیبی اهمیت فراوانی دارد.

در نهایت، این یافته‌ها نشان می‌دهند که استفاده از امضای ژنی مرتبط با EMT می‌تواند در شناسایی بیماران با ریسک بالاتر

نتایج این تحقیق نشان داد که ژن‌های LMNB1 و JUN در سلول‌های سرطان کولورکتال تحت درمان با اتوپوزاید به طور معناداری افزایش بیان یافته‌اند. ژن LMNB1 که در پایداری ساختار هسته‌ای و تنظیم چرخه سلولی نقش دارد، پیش‌تر با رشد و مهاجرت سلول‌های توموری در انواع سرطان‌ها مرتبط شناخته شده بود. همچنین ژن JUN، که عضوی از کمپلکس فاکتور رونویسی AP-1 است، در فرآیندهایی نظیر تکثیر، التهاب و تهاجم توموری نقش محوری دارد. تحلیل عملکردی این ژن‌ها نشان داد که فعال‌سازی آن‌ها با مسیرهای سیگنالی مربوط به پاسخ به استرس سلولی و تنظیم بیان ژن‌هایی مرتبط با بقای سلولی در ارتباط است. این نتایج پتانسیل بالای این ژن‌ها به عنوان نشانگرهای زیستی یا اهداف درمانی بالقوه در درمان سرطان کولورکتال را رویکرد فرد محور را نشان می‌دهند. استفاده از داده‌های میکروآرایه در این مطالعه توانست اطلاعات دقیقی در مورد تغییرات بیان ژن در پاسخ به درمان ارائه دهد و بر اهمیت به کارگیری ابزارهای مولکولی پیشرفته در درک عمیق‌تر مکانیزم‌های مولکولی سرطان تاکید کند (۱۸).

۶- سرطان سلول‌های غیر کوچک ریه (NSCLC)^{۲۵}

در میان انواع مختلف سرطان ریه، نوع سلول‌های غیر کوچک ریه (NSCLC) بیشترین شیوع را دارد؛ به طوری که بیش از ۸۵ درصد موارد سرطان ریه را تشکیل می‌دهد و چالشی جدی در درمان‌های انکولوژیک به شمار می‌رود. این بیماری معمولاً در مراحل اولیه علائم چندانی ندارد و به همین دلیل بیشتر بیماران در مراحل پیشرفته تشخیص داده می‌شوند که درمان آن را بسیار دشوار می‌کند. از سوی دیگر، تنوع مولکولی بالای NSCLC و مقاومت قابل توجه آن به درمان‌های استاندارد، ضرورت شناسایی نشانگرهای زیستی جدید و مسیرهای مولکولی کلیدی را برای توسعه روش‌های درمانی هدفمند افزایش می‌دهد.

یکی از فرآیندهای حیاتی در پیشرفت سرطان ریه، انتقال اپی‌تلایل به مزانشیمی^{۲۶} (EMT) است که با افزایش توان مهاجرت

- 25- Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)
- 26- 4 Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT)
- 27- Tumor Growth Factor Beta (TGF β)



مطالعات موفق در این حوزه بررسی و مزایا و محدودیت‌های این روش مورد بحث قرار گرفت. با وجود چالش‌هایی مانند پیچیدگی داده‌ها، هزینه بالا و حساسیت به شرایط آزمایشگاهی، پیشرفت‌های اخیر در حال کاهش این موانع هستند و زمینه را برای استفاده گسترده‌تر این فناوری در بالین فراهم می‌سازند.

با حرکت علم به سوی پزشکی فرد محور، انتظار می‌رود که ابزارهای مبتنی بر میکرو آرایه نقش پر رنگ‌تری در توسعه آزمون‌های تشخیصی و درمان‌های هدفمند ایفا کنند. ادغام این فناوری در روندهای معمول آزمایشگاهی می‌تواند دقت تشخیص را افزایش داده و منجر به مدیریت بهتر و موثرتر بیماران شود. در نهایت، می‌توان گفت که فناوری میکرو آرایه نه تنها یک ابزار کارآمد در حال حاضر، بلکه نویدی برای آینده‌ای روشن در راستای دستیابی به انکولوژی دقیق است.

متاستاز و در نتیجه انتخاب درمان‌های شخصی سازی شده نقش کلیدی ایفا کند و این فناوری به عنوان یک ابزار قدرتمند در بهبود مدیریت بالینی بیماران مبتلا به NSCLC مطرح است (۱۹).

نتیجه‌گیری

فناوری میکرو آرایه به عنوان یکی از ابزارهای پیشرفته در زیست‌شناسی مولکولی، نقش مهمی در تشخیص مولکولی سرطان ایفا کرده است. این تکنولوژی با امکان بررسی همزمان بیان هزاران ژن، دیدگاه‌های دقیقی از بیولوژی تومورها ارائه داده و موجب پیشرفت چشمگیری در زمینه‌های تشخیص زود هنگام، طبقه بندی مولکولی، پیش آگاهی و انتخاب درمان‌های هدفمند شده است. در این مقاله، اصول پایه‌ای فناوری میکرو آرایه معرفی و کاربردهای آن در انکولوژی مرور شد. همچنین نمونه‌هایی از

References:

- 1- Rogers K. Microarray [Internet]. Encyclopedia Britannica. [cited 2025 May 16]. Available from: <https://www.britannica.com/technology/microarray>
- 2- News-Medical.net. Types of microarray [Internet]. 2019 Feb 26 [cited 2025 May 16]. Available from: <https://www.news-medical.net/life-sciences/Types-of-Microarray.aspx>
- 3- Chauhan T. Gene expression microarray: Principle, process, advantages, limitations and applications [Internet]. Genetic Education; 2019 Oct 4 [cited 2025 May 16]. Available from: <https://geneticeducation.co.in/gene-expression-microarray>
- 4- Fahmideh L, Kord H, Shiri Y. Importance of microarray technology and its applications. *J Curr Res Sci.* 2016;4:24-8
- 5- Creighton CJ. Gene expression profiles in cancers and their therapeutic implications. *J Clin Invest.* 2023;133(3):e171244. <https://doi.org/10.1172/JCI171244>
- 6- Aryal S. DNA microarray – definition, principle, procedure, types [Internet]. Microbe Notes. 2022 Aug 8 [cited 2025 May 16]. Available from: <https://microbenotes.com/dna-microarray>
- 7- Smith J, et al. Microarray fabrication techniques for multiplexed bioassay applications. *Biosens Bioelectron.* 2023. PMID: 37914004
- 8- Apama GM, Tetala KKR. Recent progress in development and application of DNA, protein, peptide, glycan, antibody, and aptamer microarrays. *Biomolecules.* 2023 Mar 27;13(4):602. doi: 10.3390/biom13040602. PMID: 37189350; PMCID: PMC10135839
- 9- Alizadeh, A. A., et al. (2000). "Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling." *Nature* 403(6769): 503-511.
- 10- Schena M, Shalon D, Davis RW, Brown PO. Quantitative monitoring of gene expression patterns with a complementary DNA microarray. *Science.* 1995;270(5235):467-70. doi: 10.1126/science.270.5235.467
- 11- Mehta JP, Rani S. Software and tools for microarray data analysis. In: Ranganathan S, Gribskov M, Nakai K, Schönbach C, editors. *Bioinformatics: a practical approach.* Berlin: Springer; 2011. p. 41-60. Available from: https://www.researchgate.net/publication/51620440_Software_and_Tools_for_Microarray_Data_Analysis
- 12- Bono H. All of gene expression (AOE): An integrated index for public gene expression databases. *PLoS One.* 2020 Jan 29;15(1):e0227076. doi: 10.1371/journal.pone.0227076. PMID: 31995617; PMCID: PMC6988961.
- 13- Cardoso F, van 't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloe S, et al. 70-Genes Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(8):717-29. doi:10.1056/NEJMoa1602253
- 14- Haan JC, Bhaskaran R, Ellappalayam A, Bijl Y, Griffioen CJ, Lujinovic E, et al. MammaPrint and Blueprint comprehensively capture the cancer hallmarks in early-stage breast cancer patients. *Genes Chromosomes Cancer.* 2022 Mar;61(3):148-60. doi:10.1002/gcc.23014. PMID: 34841595; PMCID: PMC9299843.
- 15- Weitz P, Anand A, Swiderska-Chadaj Z, Brieu N, Chen RJ, Beck AH. Transcriptome-wide prediction of prostate cancer gene expression from histopathology images using co-expression based convolutional neural networks. *arXiv [Preprint].* 2021. arXiv:2104.09310. doi:10.48550/arXiv.2104.09310.
- 16- Wan YW, Allen GI, Liu Z. On the reproducibility of TCGA Ovarian Cancer MicroRNA Profiles. *arXiv [Preprint].* 2013. arXiv:1304.6966. doi:10.48550/arXiv.1304.6966.
- 17- Varachev V, Susova O, Mitrofanov A, Kovylyayeva A, Zhigalina D, Ershova E, et al. Genomic profiling in glioma patients to explore clinically relevant markers. *Int J Mol Sci.* 2024;25(23):13004. doi:10.3390/ijms252313004.
- 18- Liu J, Yang H, Li P, Zhou Y, Zhang Z, Zeng Q, Zhang X, Sun Y. Microarray analysis points to LMNB1 and JUN as potential target genes for predicting metastasis promotion by etoposide in colorectal cancer. *Sci Rep.* 2024;14:23661. doi:10.1038/s41598-024-72674-8.
- 19- Gordian E, Welsh EA, Gimbrone N, Siegel EM, Shibata D, Creelan BC, Cress WD, Eschrich SA, Haura EB, Muñoz-Antonia T. Transforming growth factor β -induced epithelial-to-mesenchymal signature predicts metastasis-free survival in non-small cell lung cancer. *Oncotarget.* 2019;10:810-824. Available from: <https://www.oncotarget.com/article/26574/text/>