Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 16:32 +0430 on Wednesday July 4th 2018

REVIEW ARTICLE

The Role of Omics in Clinical and Pharmaceutical Researches

Anna Meyfour[1],
Mostafa Rezaei-Tavirani[2]

[1] PhD in Applied Proteomics, Student Research Committee, Gastroenterology and Liver Diseases Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[2] Professor, Proteomics Research Center, Faculty of Paramedical Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received August 9 , 2017 ; Accepted December 11, 2017)

Abstract

Completion of the human genome project revealed that the molecular mechanisms of cellular responses to different situations cannot be predicted from the sequence of their genes. Hence, most biological researches are focused on the roles of proteins which are much more challenging tasks. Omics technologies, instead of analyzing individual components of an organism by conventional biochemical methods such as the function of a gene, protein or biochemical reaction, study all the components and their interactions within a global site. In the past two decades, omics technologies have been used as efficient and powerful tools in almost all aspects of clinical and pharmaceutical researches, including biomarker discovery, drug target discovery, evaluation of the efficacy of drugs, safety assessment, and personalized medicine. In this article, omics technologies such as genomics, transcriptomics, proteomics and metabolomics, and their advances are reviewed and their applications in clinical and pharmaceutical researches, particularly in the areas of drug targets, biomarkers, and personalized medicine are discussed.

Keywords: proteomics, genomics, metabolomics, biomarker, personalized medicine, Omics

J Mazandaran Univ Med Sci 2018; 28 (161):166- 184 (Persian).

Archive of SID

www.SID.ir

مـــروری

مجـلـــه دانـشـــگاه عـلـــوم پـــزشـــکـــی مـــازنـــدران
دوره بیست و هشتم شماره ۱۶۱ خرداد سال ۱۳۹۷ (۱۸۴-۱۶۶)

نقش امیکس ها در تحقیقات بالینی- دارویی

آنا میفور[۱]
مصطفی رضایی طاویرانی[۲]

چکیده

با به پایان رسیدن پروژه ژنوم انسان مشخص شد که مکانیسم مولکولی رفتار سلول‌ها در شرایط مختلف را نمی توان از روی توالی ژن های آن ها پیشگویی کرد. در نتیجه، تمرکز اکثر پژوهش‌های زیستی فراتر از ژنوم رفته و بر روی موضوع بسیار چالش بر انگیز یعنی نقش محصولات ژن ها متمرکز شده است. امیکس‌ها به جای تجزیه و تحلیل تک تک اجزای یک ارگانیسم از طریق روش‌های معمول بیوشیمیایی، مانند عملکرد یک ژن، پروتئین و یا واکنش بیوشیمیایی آن به بررسی همه اجزا و اثرات متقابل آن ها روی یکدیگر در یک مکان می پردازند. در دو دهه گذشته، فن آوری های امیکس تقریباً در همه جنبه‌های تحقیقات بالینی و دارویی، از جمله کشف نشانگر زیستی، کشف هدف دارو، ارزیابی اثربخشی، ارزیابی ایمنی، مکانیسم عمل دارو و پزشکی شخصی به عنوان ابزارهای کارآمد و قدرتمند مورد استفاده قرار گرفته‌اند. این مطالعه ابتدا به معرفی و پیشرفت های موجود در فن آوری های امیکس هم چون ژنومیکس، ترنسکریپتومیکس، پروتئومیکس و متابولومیکس می پردازد و سپس به کاربرد و چشم انداز پیش روی کاربردهای علوم امیکس در تحقیقات بالینی، دارویی، به ویژه در زمینه های کشف اهداف دارویی، نشانگرهای زیستی بیماری ها و پزشکی شخصی اشاره خواهد کرد.

واژه های کلیدی: پروتئومیکس، ژنومیکس، متابولومیکس، بیومارکر، پزشکی شخصی، امیکس

مقدمه

از اواخر قرن ۲۰ تا به حال، پژوهش‌های زیست شناسی شاهد نوآوری های بسیاری در سطح خرد و کلان بوده است. انتشار توالی کامل ژنوم انسان در سال ۲۰۰۳ توسط کنسرسیوم بین المللی ژنوم انسان، یک نقطه عطف مهم در تاریخ تحقیقات ژنتیک بود که راه را برای تحقیقات روی "ژنوم" هموار کرد، در واقع دوران فرا ژنومی در تحقیقات زیست پزشکی آغاز شده بود(۱). در دوران فرا ژنومی، تعیین توالی اولیه ماکرومولکول های اطلاعاتی، دیگر به عنوان یک عامل محدود کننده در شناسایی عملکرد زیستی سلول ها و موجودات نمی‌باشد(۲). با تکمیل پروژه ژنوم انسان مشخص شد که مکانیسم مولکولی رفتار سلول ها در شرایط مختلف را نمی توان از روی توالی ژن های آن ها پیشگویی کرد. در نتیجه، تمرکز اکثر پژوهش های زیستی فراتر از ژنوم رفته و بر روی موضوع بسیار چالش بر انگیز یعنی نقش ژن ها متمرکز شده است. از جمله می توان به درک تنظیم رونویسی ژن ها، عملکردهای بیوشیمیایی محصولات ژن ها، بر هم کنش آن ها و چگونگی تاثیر آن ها روی مواد شیمیایی که بیوشیمی و متابولیسم سلولی را کنترل می کنند اشاره کرد(۳، ۴).

مولف مسئول: مصطفی رضایی- تهران: تجریش، میدان قدس، ابتدای خیابان دربند، دانشکده پیراپزشکی شهید بهشتی، پلاک ۴۱ Email: tavirani@sbmu.ac.ir

۱. دکتری تخصصی پروتئومیکس کاربردی، کمیته پژوهشی دانشجویان، مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۲. استاد، مرکز تحقیقات پروتئومیکس، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

تاریخ دریافت : ۱۳۹۶/۵/۱۸ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۳۹۶/۵/۲۵ تاریخ تصویب : ۱۳۹۶/۹/۲۰

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 16:32 +0430 on Wednesday July 4th 2018
Archive of SID
www.SID.ir

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 16:32 +0430 on Wednesday July 4th 2018

از این رو پس از واژه ی "ژنومیک"، تعدادی از کلمات با پسوند "ome-" و "omics-" مانند ترانسکریپتومیکس، پروتئومیکس، متابولومیکس، گلیکومیکس و لیپیدومیکس در دو دهه گذشته ایجاد شده اند. روش های بیوشیمیایی سنتی بسیار وقت گیر و کم کارآمد هستند، در حالی که روش های مورد استفاده در علوم امیکس مانند ریز آرایه، الکتروفورز دوبعدی و کروماتوگرافی دو بعدی- طیف سنجی جرمی، روش های تحلیلی جامع و پر توانی هستند که داده هایی در مقیاس های بزرگ تولید می کنند. با استفاده از ابزارهای بیوانفورماتیک و مدل سازی های کامپیوتری انتظار می رود که امیکس ها دیدگاه های بیشماری را به سمت فرآیندها و برهم کنش های زیستی ایجاد کنند(۵).

دوران فرا ژنوم، در عین اشاره به پیشرفت در فن‌آوری‌های امیکس، به کاربردهای آن ها در تحقیقات بالینی و داروسازی هم اشاره دارد. در مقایسه با روش‌های پژوهش سنتی، امیکس‌ها امکان جستجوی گسترده ژنوم، ترانسکریپتوم، و پروتئوم با حساسیت و وضوح بیش تر را فراهم می کنند و راه‌حل‌هایی را برای کشف اهداف دارویی و اعتبار سنجی، مسمومیت دارویی و ارزیابی ایمنی دارو، پیش‌آگهی و تشخیص مولکولی بیماری جهت سلامت و درمان شخصی ارائه می دهند. در عین حال، فن‌آوری‌های امیکس مقدار زیادی داده تولید می‌کنند که چگونگی مقابله با چنین داده‌های پیچیده‌ای یک چالش بزرگ است. بیوانفورماتیک به عنوان یک ابزار ضروری برای امیکس‌ها است که با بازیابی و تجزیه و تحلیل اطلاعات کد ژنتیکی، نتایج تجربی حاصل از آزمایشات مختلف، آمار بیماری و مرور منابع موجود به تجزیه و تحلیل کامپیوتری داده‌های امیکس‌ها می‌پردازد. بیوانفورماتیک روش‌های جدیدی برای پردازش، تجزیه و تحلیل و تفسیر کارآمد داده های امیکس در طی ۲۰ سال گذشته ایجاد کرده است و ترکیب علوم امیکس‌ها و بیوانفورماتیک ما را قادر به آنالیز کامل داده‌های چندگانه امیکس کرده است. به طور کلی در حال حاضر از نظر محققین، تحقیقی کارآمد و کامل است که یک فرآیند بیولوژیکی از دیدگاه های چندگانه به عنوان مثال از نظر سلول، کروموزوم، DNA، RNA، پروتئین و متابولیت را مورد بررسی قرار دهد.

بنابراین آیا می‌توان علوم امیکس را همان بیوشیمی نامید؟ باید گفت که امیکس ها به جای تجزیه و تحلیل تک تک اجزای یک ارگانیسم از طریق روش های معمول بیوشیمیایی، مانند عملکرد یک ژن، پروتئین و یا واکنش بیوشیمیایی آن، به بررسی همه اجزا و اثرات متقابل آن‌ها روی یکدیگر در یک مکان می‌پردازند. دانش امیکس نشان دهنده تکامل افکار و داده های جمعی است و اغلب به عنوان ضروری ترین بخش زیست شناسی سیستمی در نظر گرفته می‌شود. امروزه، تعداد زیادی از راهکارهای پربازده و پرتوان برای جمع آوری داده های ارزشمند در مقیاس امیکس به صورت روتین قابل استفاده شده‌اند. به طور کلی داده‌های امیکس تمامیت سیستم های زیستی را توصیف می کنند و ممکن است در ظاهر اطلاعات مفیدی را به طور مستقیم یا به جزئیات ارائه ندهند ولی پس از آنالیزهای بیوانفورماتیکی داده ها، اطلاعات بسیار مهمی مانند نشانگر زیستی تشخیصی، هدف های بالقوه و مسیرهای کلیدی به دست خواهد آمد. زیست شناسی شبکه یکی دیگر از ابزارهای مهم برای پردازش داده ها به ویژه داده‌های چند امیکسی است. شبکه مولکولی می تواند داده‌های چند امیکسی را به تصویر بکشد و روابط فی ما بین مولکول های مختلف عملکردی را که برای درک کامل فرایند زیستی از چندین دیدگاه ضروری است، آشکار سازد. در حال حاضر پایگاه داده ها در اینترنت نقش مهمی در تحقیقات بیولوژیکی بازی می کنند و بیوانفورماتیک پلی‌ما بین آن‌ها و داده‌های تجربی امیکس می‌باشد. بنابراین، با استفاده از داده‌های امیکس، پایگاه های داده و شبکه مولکولی، امکان مشاهده

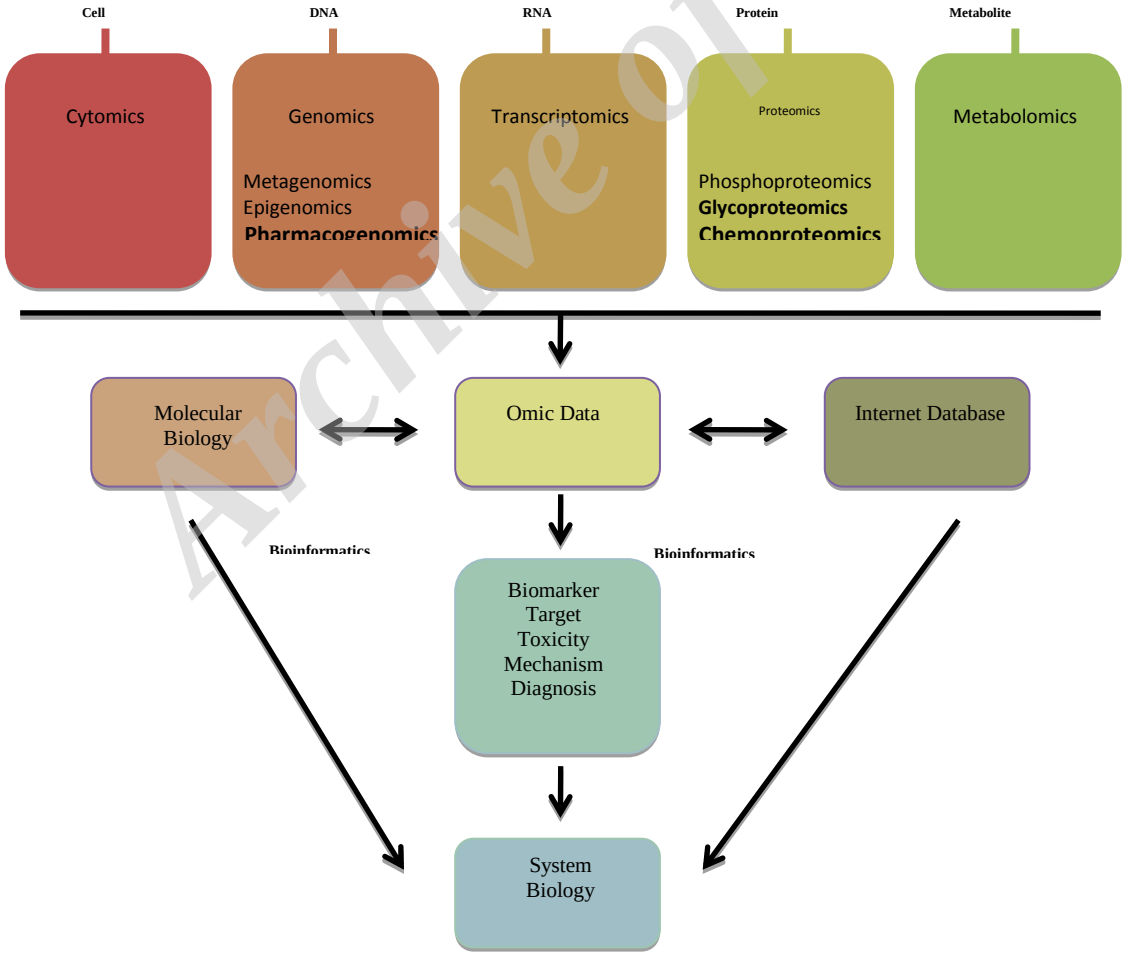
Archive of SID

www.SID.ir

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 16:32 +0430 on Wednesday July 4th 2018

پروسه‌های زیستی بر روی نقشه، برهم کنش پروتئین‌ها، ارتباطات ژن - بیماری، مکانیسم عمل داروها و پزشکی شخصی... فراهم شده است که خود یکی از اهداف زیست شناسی سیستمی می‌باشد(۶). امیکس های مختلف خصوصاً ژنومیکس، ترانسکریپتومیکس و پروتئومیکس، بیوانفورماتیک و زیست شناسی سیستمی همان طور که در تصویر شماره ۱ نشان داده شده است، دارای ارتباط نزدیکی با یکدیگر هستند.

در دو دهه گذشته، امیکس‌ها به یک ابزار کارآمد برای مطالعه جامع برهم کنش ها میان داروها و مولکول‌های عملگر زیستی تبدیل شده است. نتایج حاصل از برهم کنش‌های یک ژن – دارو یا یک پروتئین – دارو برای توصیف فنوتیپ های پیچیده کافی نیستند و باید پاسخ‌های دارویی در سطح کل سیستم شناسایی شوند. امیکس اغلب یک مجموعه کامل از همه اجزای موجود در یک کلاس را مورد بررسی قرار می‌دهد. لذا در این مطالعه از واژه‌های کلیدی ژنومیکس، ترانسکریپتومیکس، پرتئومیکس، متابولومیکس، بیومارکر و پزشکی شخصی برای جستجو در پایگاه داده PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) و بازیابی مقالات استفاده شده است و با مرور آن ها به پیشرفت‌های موجود در فن آوری های امیکس به همراه تاریخچه و چشم انداز پیش‌روی کاربردهای علوم امیکس در تحقیقات بالینی، دارویی، به ویژه در زمینه‌های کشف اهداف دارویی، نشانگرهای زیستی بیماری‌ها، پزشکی شخصی و.. اشاره خواهد شد.



تصویر شماره ۱: نقش فن آوری های امیکس در تحقیقات بالینی– دارویی و زیست شناسی سیستمی

Archive of SID
www.SID.ir

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 16:32 +0430 on Wednesday July 4th 2018

فن آوری های امیکس

ژنومیکس

ژنومیکس مطالعه ژن ها و عملکردشان است. یکی از شاخه‌های علمی شناخته شده در حوزه زیست‌شناسی، ژنتیک است که در واقع علم مطالعه توارث یا انتقال صفات از نسلی به نسل دیگر است. ژن‌ها حامل دستورالعمل‌های لازم برای ساختن پروتئین ها هستند که به نوبه خود فعالیت‌های سلول و اعمال مختلف بدن را تعیین می کنند و به این ترتیب در بروز صفات گوناگون نقش دارند. به تازگی دانشمندان در قالب حوزه جدیدی از علم با عنوان ژنومیکس به مطالعه این دستورالعمل‌های ژنتیکی پرداخته‌اند. در حقیقت ژنومیکس واژه جدیدی است که به مطالعه همه ژن‌های موجود در بدن یک ارگانیسم (ژنوم) و نیز تعامل این ژن‌ها با یکدیگر و با محیط اطراف او می‌پردازد و به عبارتی توالی، ساختار و عملکرد ژنوم را مطالعه می کند. تمرکز این شاخه علمی نوین بر مطالعه و تفسیر اطلاعات ژنتیکی یا همان ژنوم ارگانیسم است. این اطلاعات شامل اعمال هر یک از ژن‌ها به تنهایی، شیوه تنظیم فعالیت آن‌ها و چگونگی تاثیرپذیری این ژن‌ها از ژن‌های دیگر ومحیط اطرافشان می‌شود. ژنومیکس شناخت ما از ارگانیسم‌های زنده را از سطح مولکولی تا سلول در همه ارگانیسم‌ها و بالاخره در سطح جمعیت متحول می کند و درکمان را از تکامل و روابط بین گونه‌ها ارتقا می‌دهد. به‌طورکلی، تحقیقات ژنومیکس شامل ژنومیک ساختاری و ژنومیک عملکردی است. ژنومیک ساختاری به دنبال توصیف ساختارهای سه بعدی پروتئین‌های کد شده توسط ژنوم است و از طریق ترکیب روش‌های تجربی و مدل‌سازی به‌دنبال یک روش پر بازده برای تعیین ساختار است. تا به امروز هنوز هم شاخه اصلی آن با تعیین توالی ژنوم موجودات مختلف، به خصوص با الگوهای بیان ژن در شرایط متفاوت، مورد توجه است. ژنومیک عملکردی، عملکرد ژن و پروتئین و برهم کنش آن‌ها را توصیف می کند. ریزآرایه و بیوانفورماتیک، مهم‌ترین ابزارهای ژنومیکس برای آنالیز سریالی بیان ژن (serial analysis of gene expression (SAGE))، ریزآرایه‌های DNA حلقوی و تراشه DNA هستند. ژنومیکس مفهوم گسترده ای دارد که می‌تواند در موضوعات مختلف پژوهشی همچون اپی‌ژنومیکس، متاژنومیکس و فارماکوژنومیکس استفاده شود(۷). هر فردی نسبت به دیگر انسان‌ها دارای تفاوت‌های منحصر به فردی در ژنوم خود است که منجر به پاسخ‌های متفاوت فردی به دارو می‌شود. فارماکوژنومیکس مطالعه چگونگی تاثیر ژن‌های یک فرد در پاسخ به دارو است، بنابراین داروهای موثر و بی‌خطر و میزان دوز مورد استفاده را مشخص می کند(۸،۹). Visscher و همکارانش یک پیش بینی فارماکوژنومیکی anthracycline-induced cardiotoxicity (ACT) را در کودکان گزارش کردند. در آن کودکان، تنوع ژنتیکی متعددی در ژن های SLC28A3 و دیگر ژن‌ها (ABCB1، ABCB4 و ABCC1) در ارتباط با ACT شناسایی شدند که ممکن است برای شناسایی بیماران در معرض خطر مورد استفاده قرار گیرد(۱۰).

واژه متاژنومیکس اولین بار توسط Handelsman و همکارانش در سال ۱۹۹۸ مورد استفاده قرار گرفت. تعداد زیادی میکروارگانیسم در دستگاه گوارش انسان و حیوانات وجود دارد. مطالعات نشان داده اند که در جمعیت باکتریایی روده در انسان حدود ۳ میلیون ژن وجود دارد که تقریباً ۱۵۰ بار بیش‌تر از تعداد ژن‌های انسان است(۱۱) و جالب این که آن‌ها به عملکردهای فیزیولوژیکی میزبان بسیار مرتبط هستند. اولین مطالعه متاژنومیکس روی نمونه ماموت پشمالو (primigenius Mammuthus) با استفاده از واکنش امولسیون زنجیره‌ای پلیمراز و تکنیک pyrosequencing انجام شد(۱۲). جمعیت‌های میکروبی، نقش کلیدی در حفظ سلامت انسان ایفا می کنند. متاژنومیکس به طور گسترده‌ای در تحقیقات چاقی استفاده می‌شود که خود شاهدی برای نقش مهم میکروب‌های روده در چاقی است(۱۳). اپی ژنتیک اشاره به تغییرات ذاتی در بیان ژن

www.SID.ir

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 16:32 +0430 on Wednesday July 4th 2018

بدون هیچ گونه تغییر در توالی DNA دارد. اپی ژنومیک آنالیز جامع تغییرات اپی‌ژنتیکی در سراسر ژنوم است. هدف آن علاوه بر توالی DNA، آشکارسازی اطلاعات ژنتیکی است که ممکن‌است درعملکرد ژن تاثیرگذار باشد. تنظیمات اپی ژنتیکی را می‌توان با پنج مکانیسم توصیف کرد: متیلاسیونDNA(۱۴)، تغییرات پس از ترجمه‌ای هیستون(۱۵)، انواع هیستون(۱۶)، تداخل RNA (۱۷) و سازماندهی هسته‌ای(۱۸) که هر یک توانایی تغییر عملکرد ژنوم تحت تاثیر شرایط خارجی را دارند(۱۹) و گزارشات متعددی مبنی بر نقششان در سرطان‌های مختلف از جمله سرطان معده، روده و ملانوما... وجود دارد(۲۰-۲۳).

ترانسکریپتومیکس

ترانسکریپتوم مجموعه‌ای از تمام مولکول‌های RNA، از جمله mRNA، rRNA، tRNA و دیگر RNAهای غیر کدکننده موجود در سلول است که بر خلاف ژنوم، تحت تاثیر شرایط محیط خارجی تغییر خواهد کرد. به بیان دیگر، ترانسکریپتوم هر سلول تحت تاثیر ژن‌هایی است که به‌طور فعال در زمانی خاص بیان می‌شوند. به علاوه، تخریبmRNA نیز آن را تحت تاثیر قرار می‌دهد. توالی RNA، آینه‌ای از توالی DNA است که از روی آن رونویسی شده است و پروسه رونویسی سنتز RNA اولین مرحله از بیان ژن است. از این رو، اگرچه ژنوم یکسان در همه سلول‌های انسان و یا سایر موجودات زنده وجود دارد، اما سلول‌های مختلف، مجموعه‌های متفاوتی از ژن‌ها را بیان می‌کنند. بازیابی اطلاعات از یک پایگاه داده ترانسکریپتوم می‌تواند به محقق جهت شناسایی زمان و مکان خاموش یا روشن بودن ژن کمک شایانی بکند که خود سرنخی برای عملکرد احتمالی آن ژن است. محققان با جمع‌آوری و مقایسه انواع مختلف ترانسکریپتوم از سلول‌های موجودات زنده در حالت سالم یا بیمار، می‌توانند اجزای عملکردی ژنوم را تفسیر کنند تا درک بهتری از عملکردهای زیستی سلول‌های مختلف به دست آید. در حال حاضر، راهکارهای موجود برای کسب و به‌دست آوردن اطلاعات ترانسکریپتوم بیش تر مبتنی بر فن آوری تراشه می‌باشد که شامل روش ریزآرایه DNA حلقوی و تراشه‌های الیگونوکلئوتیدی تراشه (۲۴)، SAGE (۲۵)، و (MPSS) Massively Parallel Signature Signaling است(۲۶).

RNA-Seq یک راهکار جدید برای تهیه الگوی ترانسکریپتوم است که با استفاده از روش‌های توالی‌یابی، تصویری از حضور و مقدار RNA در یک لحظه معین را نشان می‌دهد(۲۷). دانش ترانسکریپتومیکس می‌تواند بیان ژن‌های مرتبط با بیماری را شناسایی کند، در نتیجه انتظار می‌رود که برای تشخیص‌های بالینی مورد استفاده قرار گیرد. به عنوان مثال، ترانسکریپتوم نورون‌ها در بیماری آلزایمر (AD) می‌تواند به عنوان یک منبع بالقوه برای کشف نشانگرهای زیستی این بیماری باشد(۲۹،۲۸). ترانسکریپتومیکس برای تشخیص بیماری‌های فاقد استاندارد طلایی، مانند اوتیسم(۳۰) می‌تواند ارزشمند باشد. درحال حاضر تشخیص اوتیسم براساس ارزیابی‌های بالینی بیش از ده ساعت زمان می‌برد، درحالی‌که با مقایسه ترانسکریپتوم بین افراد سالم وبیمار، می‌توان بیان اختصاصی ژن‌های مربوط به بیماری را جهت تشخیص اوتیسم کشف کرد. هم‌چنین کاربرد ترانسکریپتومیکس در پزشکی شخصی(۳۱) و تحقیقات شناسایی سمیت داروها(۳۲)، سرطان(۳۳) و سلول‌های بنیادی(۳۴) گزارش شده است.

پروتئومیکس

واژه پروتئوم اولین بار توسط Wilkins برای اشاره به کلیه پروتئین‌های بیان شده توسط یک سلول، بافت یا اندام در زمانی خاص به‌کار گرفته شد(۳۵). پروتئومیکس به مطالعه پروتئوم گفته می‌شود و مستلزم بررسی پروتئین‌ها، به خصوص ساختار، کارکرد زیستی و برهم‌کنش آن‌ها با سایر پروتئین‌ها در مقیاس گسترده است(۳۶-۳۹). عوامل زیادی روی پروتئوم تأثیر دارند که به سادگی با تحلیل ژنوم یا ترنسکریپتوم مشخص نمی‌شوند. برخی از این عوامل عبارتند از تجزیه

Archive of SID
www.SID.ir

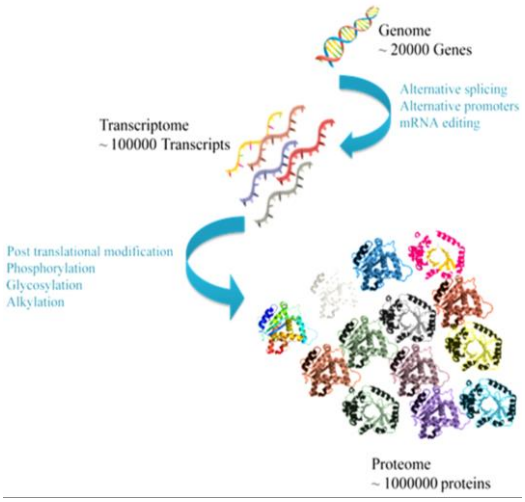
Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 16:32 +0430 on Wednesday July 4th 2018

mRNA و کارآیی ترجمه، پیرایش متفاوت، تغییرات پس از ترجمه و سرعت تجزیه پروتئین(۳۸).

بر خلاف ژنوم که دارای ماهیتی ثابت و بدون تغییر در یک جاندار است، پروتئین‌ها ذاتاً پویا و متغیر بوده و بسته به نوع بافت، سلول، اندامک و شرایط محیطی، نوع، ترکیب و مقدار آن‌ها در یک جاندار متفاوت است. بدین دلیل در پروتئومیکس با اصطلاحاتی نظیر پروتئوم چشم، پروتئوم قلب، پروتئوم سرم خون، پروتئوم بافت پیوندی، پروتئوم برگ، پروتئوم ریشه، پروتئوم هسته، پروتئوم میتوکندری و پروتئوم غشاها روبرو می‌شویم.

با به پایان رسیدن پروژه‌های ژنوم انسان، آرابیدوپسیس و برنج، عصر فرا ژنومی آغاز شده است. حاصل این پروژه‌ها تولید میلیاردها توالی است که تصویری بی‌روح از سلول و اجزاء آن ترسیم می‌کند، در حالی که زندگی سلول، فرآیندی پویا و فوق العاده پیچیده می‌باشد. تعیین کلیه توالی‌های DNA یک موجود امکان شناسایی ژن‌های آن را با روش های Insilco فراهم می‌کند. با تعیین توالی یک ژنوم، اطلاعاتی در مورد ژن ها و بیان آن‌ها فراهم می‌گردد، اما این اطلاعات به دست آمده که مانند داده‌های خام می‌باشند، به اندازه‌ای کافی نیست که وظیفه و عمل ژن‌ها را به‌طور کامل تشریح کند.

در حال حاضر دانش اندکی در مورد تقریباً دو سوم از ۲۰۰۰۰ ژن کدکننده پروتئین انسانی که در پروژه ژنوم مطرح شده است، وجود دارد. بر اساس داده‌های موجود در پایگاه داده NeXtProt، در حدود ۳۸۴۴ ژن در آزمایشگاه، فاقد شاهد پروتئینی می‌باشند و برای اکثر آن‌ها اطلاعات بسیار کمی در مورد عملکرد، برهم‌کنش، توزیع و محل قرارگیری پروتئین در سلول موجود است(۴۰،۴۲). فضای پروتئومیکی ایجاد شده از این ژن‌ها بسیار زیاد است و تا یک میلیون پروتئین تخمین زده می‌شود که حاصل نوترکیبی DNA، پیرایش‌های متفاوت از رونوشت‌های مختلف و تعداد زیادی تغییرات پس از ترجمه که بستگی به زمان، مکان و اختلالات پاتوژنیکی دارد می‌باشد (تصویر شماره ۲).



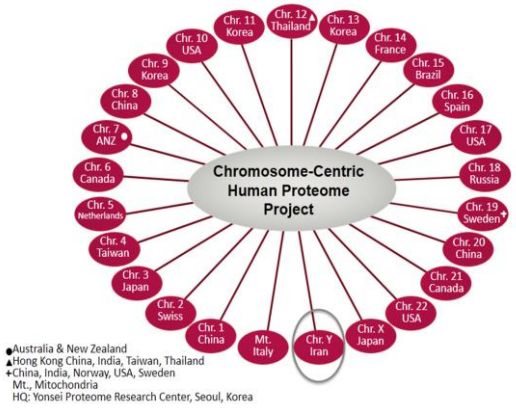
تصویر شماره ۲: دوران فرا ژنوم و پیچیدگی پروتئوم. پس از پروژه ژنوم انسان، مشخص شدکه درحدود ۲۰۰۰۰ ژن کدکننده پروتئین روی ژنوم انسان وجود دارد و تخمین زده می شود که در حدود ۱۰۰۰۰۰ رونوشت وجود داشته باشد. اما تعداد پروتئین حاصله تا یک میلیون پروتئین هم تخمین زده می شود که می تواند ناشی از تغییرات پس از ترجمه باشد.

بعد از پروژه ژنوم انسان، پروژه پروتئوم انسان (HPP) به منظور تهیه نقشه کامل پروتئوم انسان در یک تلاش جامع با استفاده از تکنیک‌های در دسترس و در حال ظهور طراحی شده است. پروژه پروتئوم انسان، کاربردهای عملی و زودبازده در عرصه بیولوژی انسان در سطح سلولی و پزشکی دارد. هم‌چنین این پروژه می‌تواند اطلاعات گسترده‌ای در زمینه علوم پایه و داروسازی فراهم ساخته و در پیدا نمودن مارکرهای مناسب برای شناسایی بیماری‌های مختلف نقش موثری داشته باشد. از طریق این پروژه می‌توان نه تنها اثرات داروها بر روی سلول‌های بدن را بررسی نمود، بلکه داروهای جدید و موثرتری را شناسایی و معرفی نمود(۴۳). سازمان پروتئوم انسانی (HUPO) در سال ۲۰۱۰ به این نتیجه رسید که تهیه نقشه پروتئوم انسان با توجه به پیشرفت‌های اخیر ایجاد شده در تکنولوژی‌های پروتئومیکی همچون طیف سنجی جرمی کمی، به دام‌اندازی پروتئین‌ها با کمک آنتی‌بادی‌ها و بیوانفورماتیک امری میسر خواهد بود(۴۴،۴۵).

Archive of SID
www.SID.ir

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 16:32 +0430 on Wednesday July 4th 2018

هدف اولیه پروژه پروتئوم انسان، شناسایی حداقل یک محصول پروتئینی برای هر ۲۰۰۰۰ ژن کدکننده پروتئین است، اهداف بعدی شامل موارد زیر می‌باشند: شناسایی پپتیدهای مرجع برای هر پروتئین، انجام مطالعات کمی و محل قرارگیری پروتئین‌ها در بافت با استفاده از فن‌آوری طیف سنجی جرمی و آنتی‌بادی و شناسایی مجموعه‌ای از ایزوفرم‌های کد شده از هر ژن انسانی که ناشی از پیرایش‌های متناوب (Alternative splicing) و nsSNPs (non synonymous single nucleotide polymorphisms) می‌باشند(۴۶). در این پروژه جهانی، ۲۲ کروموزوم غیرجنسی به همراه ۲ کروموزوم جنسی میان کشورهای حاضر در این پروژه تقسیم شده‌اند. کروموزوم‌ها در ۲۲ کشور حاضر در این پروژه از جمله کشورهای ایران، آمریکا، استرالیا، کانادا، فرانسه، سوئیس، سوئد، هلند، روسیه، چین، ژاپن، کره و هنگ کنگ، سنگاپور، تایلند و هند در حال مطالعه هستند. ۴ کشور هنگ کنگ، سنگاپور، تایلند و هند با هم بر روی یک کروموزوم و آمریکا و چین بر روی ۳ کروموزوم مطالعه می‌کنند. ایران بر روی کروموزوم Y مطالعه می‌کند (تصویر شماره ۳).



تصویر شماره ۳: کشورهای حاضر در پروژه جهانی پروتئوم انسان. ایران مسئول انجام پروژه پروتئوم کروموزم Y است (www.c-hpp.org).

همزمان با پیشرفت فن‌آوری‌های تحلیلی پربازده و طیف سنجی جرمی،پروتئومیکس به‌سرعت در زمینه‌های تحقیقاتی مختلف توسعه یافته است. الکتروفورز دو بعدی(۴۷-۴۹)، کروماتوگرافی دو بعدی- طیف سنجی جرمی(۵۰)، الکتروفورز دو بعدی-کروماتوگرافی مایع- طیف سنجی جرمی(۵۱) و الکتروفورز لوله موئین- طیف سنجی جرمی(۵۲) از جمله تکنیک‌هایی هستند که در پروتئومیکس استفاده می‌شوند. در کنار آن‌ها، روش‌های مقایسه‌ای مبتنی بر طیف سنجی جرمی از جمله iTRAQ (۵۳)، SILAC (۵۴)، ICAT (۵۵)، SELDI و روش‌های بدون نشانه‌گذاری(۵۶) هم وجود دارند که در پروتئومیکس بالینی استفاده می‌شوند(۵). پروتئومیکس ایده‌های جدید پژوهشی در زمینه علوم پزشکی و زیستی فراهم کرده است و دستاوردهای قابل توجهی در دو دهه گذشته تولید کرده است. در زمینه سرطان، خصوصاً تشخیص بالینی زود هنگام، تعدادی پروتئین مرتبط با سرطان، مانند cathepsin B (۵۷)، پروتئین شوک حرارتی 27 (۵۸)، پروتئین P62 (۵۹)، پروتئین مرتبط با کارسینوما سلول سنگفرشی دهان از HPA/sAa/K-10/GA-HAS(۶۰)، و pfetin (۶۱) شناسایی شده است. توسعه دارو هم یکی از زمینه‌های امیدوارکننده در برنامه‌های کاربردی پروتئومیکس است. پروتئومیکس می‌تواند در کشف و اعتبارسنجی اهداف دارویی، مکانیسم عمل دارو، تست سم‌شناسی وتحقیقات متابولیکی دارو استفاده می‌شود(۶۲). از آن‌جاکه پروتئین‌ها پس از ترجمه دچار تغییرات پس از ترجمه‌ای همچون فسفریلاسیون و گلیکوزیلاسیون می‌شوند، علم پروتئومیکس دارای زیر شاخه‌های فسفوپروتئومیکس، گلیکوپروتئومیکس هم می‌باشد. فسفوریلاسیون پروتئین تقریباً همه جنبه‌های زندگی یک سلول از جمله بیان ژن، پیام‌رسانی، متابولیسم، رشد سلول، تقسیم، تمایز و نمو را تنظیم می‌کند و اختلال در نظم فسفوریلاسیون پروتئین ممکن است منجر به بسیاری از بیماری‌های انسان، به ویژه سرطان، دیابت، بیماری‌های قلبی و آلزایمر شود. نقش فسفوپروتئومیکس در مطالعات دارویی و پاتوژنز بیماری‌ها، شناسایی و تشخیص پروتئین‌های فسفریله

Archive of SID
www.SID.ir

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 16:32 +0430 on Wednesday July 4th 2018

شده، شناسایی هدف‌های دارویی خصوصاً جایگاه های فسفریله شده و شناسایی مارکرهای تشخیص بیماری با مقایسه فراوانی پروتئین‌های فسفریله شده در پروفایل پروتئینی افراد بیمار و سالم می‌باشد. اخیراً مطالعات فسفوپروتئومیکس در بیماری‌های کلیوی بسیار مورد استفاده قرارگرفته است(۶۳-۶۵). Gonzales و همکارانش(۶۶) نشان داده‌اند که سایت‌های فسفوریلاسیون در سرین ۸۱۱ در NaCl cotransporter (NCC) می‌تواند یک هدف بیولوژیکی بالقوه برای بیماری کلیوی باشد و یک جایگاه فسفوریلاسیون دیگر در سرین ۲۵۶ در AQP2 می‌تواند برای ارزیابی فعالیت وازوپرسین و نظارت بر روند بیماری مورد استفاده قرار گیرد(۶۷).

گلیکوزیلاسیون پروتئین در انواع پروسه‌های زیستی همچون ایمنی سلولی، چسبندگی سلولی، تنظیم ترجمه پروتئین، تخریب پروتئین و ... مشارکت دارد. تحقیقات گلیکومیکس شامل شناسایی گلیکوپروتئین‌ها و جایگاه‌های گلیکوزیلاسیون و آنالیز ساختار و عملکرد پروتئین ها است. گلیکوزیلاسیون پروتئین‌ها ممکن است در طول فرآیند ایجاد تومور تغییر کند که در این صورت به تشخیص زود هنگام سرطان و بررسی روند پیشرفت بیماری کمک می‌کند. علاوه بر این، تغییر گلیکوزیلاسیون پروتئین در طول پروسه تشکیل تومور ممکن است مکانیسم‌های تنظیمی سلول تومور را در سطح مولکولی نشان دهد. در حال حاضر مطالعات گسترده گلیکوپروتئومیکی برای شناسایی نشانگرهای زیستی جهت تشخیص سرطان و سایر بیماری‌ها، مانند سرطان پستان(۶۸،۶۹)، ریه(۷۰)، معده(۷۱) و سرطان تخمدان(۷۲)، فیبروز کبدی(۷۳) و بیماری آلزایمر(۷۴) انجام شده است.

متابولومیکس

متابولومیکس مطالعه علمی فرایندهای شیمیایی مربوط به متابولیت است. به طور خاص، متابولومیکس مطالعه سیستماتیک پروفایل متابولیت‌های کوچک درگیر در فرایندهای سلولی است. متابولوم نشان دهنده مجموعه‌ای از تمام متابولیت‌های موجود در یک سلول، بافت، ارگان‌های زیستی و یا ارگانیسم است که محصولات نهایی فرآیندهای سلولی هستند(۷۵). رزونانس مغناطیس هسته، کروماتوگرافی مایع- طیف سنجی جرمی و کروماتوگرافی گاز- طیف سنجی جرمی فن‌آوری‌های رایج در تحقیق متابولومیکس هستند. داده‌ها در تحقیقات متابولیکی شامل اندازه‌گیری متابولیت‌ها تحت شرایط خاص متابولومیکی می‌باشد. در حال حاضر چند روش تشخیص الگو و برنامه‌های آماری مانند PCA و PLS برای آنالیز داده‌های رزونانس مغناطیس هسته و طیف سنجی جرمی در دسترس است. هرگونه اختلال در سیستم‌های زنده، بدون درنظرگرفتن عوامل فیزیولوژیکی، پاتولوژیکی و یا دیگر عوامل باعث ایجاد تغییرات در متابولیت‌ها می‌شود. بنابراین متابولوم نشان دهنده وضعیت فیزیولوژیکی و یا پاتولوژیکی موجودات می‌باشد و متابولومیکس می‌تواند در سم‌شناسی(۷۶)، تشخیص بیماری(۷۷-۸۰) و آسیب شناسی مولکولی استفاده شود(۸۱).

فارماکومتابولومیکس اولین بار در سال ۲۰۰۶ توسط Clayton پیشنهاد شد(۸۲). فارماکومتابولومیکس می‌تواند یک نقشه دقیق از اثرات دارو روی مسیرهای متابولیکی تهیه کند و تنوع مکانیسم پاسخ به دارو و درمان را در افراد مختلف نشان دهد. پزشکی شخصی یکی از کاربردهای مهم فارماکومتابولومیکس می‌باشد. Clayton از رزونانس مغناطیس هسته برای مطالعه مدل مسمومیت کبدی ناشی از استامینوفن استفاده کرد. برای اولین بار او نشان داد که پاسخ افراد به دارو را می‌توان با متابولوم آن‌ها پیش‌بینی کرد و بین ترکیب ادرار قبل از دوز و میزان آسیب کبدی پایدار پس از تجویز پاراستامول ارتباط وجود دارد(۸۲).

کاربرد فن آوری های امیکس در پزشکی

امیکس ها در شناسایی نشانگر زیستی

برای چندین دهه است که مفهوم تشخیص زود هنگام، توجه پزشکان و محققان را به خود جلب کرده

www.SID.ir

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 16:32 +0430 on Wednesday July 4th 2018

است و در نتیجه واژه نشانگر زیستی "بیومارکر" تعریف شده است(۸۳). مطابق با تعریف موسسه ملی سرطان آمریکا، بیومارکر مولکولی است در خون یا مایعات فیزیولوژیکی یا بافت که نشانه ای از یک فرایند طبیعی یا غیر طبیعی یا بیماری است. بیومارکر ممکن است برای بررسی پاسخ‌های بدن به درمان یک بیماری مورد استفاده قرار گیرد. یک نشانگر زیستی ایده‌آل باید به راحتی قابل تشخیص، دارای حساسیت و اختصاصیت بالا برای فنوتیپ هدفش و از لحاظ اقتصادی امکان‌پذیر باشد(۸۵،۸۴). این نشانگر می تواند هر نوع مولکول اعم از DNA، RNA، پروتئین یا متابولیت باشد(۸۶). پیشرفت‌های زیادی که در دهه گذشته در زمینه تحقیقات پربازده صورت گرفته منجر به آغاز دوران جدیدی در علوم زیست‌شناسی شده است. در حالی که ژنومیکس کمک شایانی به درک اساس مولکولی بیماری کرده است، اما در نهایت پروتئومیکس واحدهای عملیاتی یک سلول یعنی پروتئین‌ها، شبکه‌های پیچیده برهم‌کنش آن‌ها و مسیرهای پیام رسانی را در سلامت و بیماری مشخص می کند(۸۸،۸۷). شناسایی هزاران پروتئین از نظر کمی و کیفی و برهم‌کنش آن‌ها با یکدیگر در سیستم‌های پیچیده زیستی با استفاده از استراتژی‌های چند بعدی جز به جز کردن نمونه، طیف سنجی جرمی و ریزآرایه پروتئین بسیار بهبود یافته است. آنالیز مقایسه‌ای/کمی پروتئوم بیوپسی‌های سرطانی با کیفیت بالا می‌تواند با اندازه‌گیری میزان تغییر بیان، تغییرات پس از ترجمه و اشکال متفاوت واریته‌های پروتئینی، بیومارکرهای پپتیدی/پروتئینی مسئول بیماری را شناسایی کند(۸۹-۹۳). در حال حاضر با شناخت طیف جرمی هزاران پروتئین موجود در بیوسیستم‌های پیچیده همچون سرم، ادرار و بافت می‌توان بعضی از بیماری‌ها همچون نفروپاتی و سرطان تخمدان را زود هنگام تشخیص داد(۹۵،۹۴). با کمک روش‌های پروتئومیکس، مجموعه‌ای شامل ۱۷۷ نشانگر پروتئینی در ارتباط با بیماری قلبی- عروقی و سکته گزارش شده است(۹۷،۹۶). در مدل‌های جانوری دارای ناراحتی قلبی نیز در مقایسه با گروه کنترل، تفاوت‌هایی از جمله تغییرات پس از ترجمه در برخی پروتئین‌ها از جمله رشته سبک میوزین ۲ گزارش شده است(۹۸). ژنومیکس و پروتئومیکس تحولات توانایی بی‌سابقه‌ای برای شناسایی، دسته‌بندی و درمان بیماران اتوایمن ایجاد کرده‌اند. روش‌های شناسایی بیومارکرهای اتوایمن علاوه بر الکتروفورز دو بعدی و طیف سنجی جرمی، ریزآرایه‌های اتوآنتی ژن، آرایه‌های آنتی‌بادی و آنالیزهای فلوسایتومتری هستند(۱۰۰-۹۸). با انجام آزمایشاتی بر روی پروتئوم غشای سلول‌های قرمز خون در بیماری سلول داسی شکل با استفاده از الکتروفورز روی ژل مشخص شده است که میزان محتوی برخی پروتئین‌های غشایی سلول داسی شکل در مقایسه با سلول‌های کنترل حداقل دو تا پنج برابر تغییر را نشان می‌دهد. شاید بهترین راه برای درک تفاوت‌ها در شدت بیماری کم خونی داسی شکل، به دست آوردن درک کاملی از تغییرات ویژه در پروتئوم سلول‌های خونی می‌باشد(۱۰۱).

امیکس ها در تحقیقات دارویی

امروزه تحقیقات دارویی به‌طور فزاینده‌ای متکی بر ژنومیکس،ترانسکریپتومیکس، پروتئومیکس و متابولومیکس و حتی ترکیبی از امیکس‌های متعدد شده‌اند. فن‌آوری‌های امیکس تقریباً در همه جنبه‌های تحقیقات دارویی، از جمله کشف هدف، ارزیابی اثربخشی، ارزیابی ایمنی، مکانیسم عمل دارو و پزشکی شخصی می‌توانند به عنوان ابزارهای کارآمد و قدرتمند استفاده شوند. مطالعات امیکس مهم‌ترین قسمت زیست‌شناسی سیستمی و زیست‌شناسی شبکه هستند که امکان درک کامل فرآیندهای پاتولوژیک بیماری‌ها را فراهم می کنند و مسیرهای کلیدی و مکانیسم‌های احتمالی داروها و درمان را نشان می‌دهند. ژنومیکس و پروتئومیکس جز اولین امیکس‌هایی هستند که در کشف هدف مورد استفاده قرار گرفتند. آنالیزهای ریز آرایه به طور همزمان می‌توانند با مقایسه داده های تراشه در دو گروه بیماری

www.SID.ir

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 16:32 +0430 on Wednesday July 4th 2018

و گروه کنترل ژن‌های مرتبط با بیماری یا دارو را غربالگری و شناسایی کنند. هم‌چنین با مطالعه شبکه پروتئینی بیماری‌های حاصل از مطالعات پروتئومیکسی می‌توانند اهداف دارویی را نیز شناسایی کنند(۱۰۲). نمونه‌های خوبی از مطالعات موفق(۱۰۳) خصوصاً در زمینه شناسایی اهداف دارویی در بیماری آلزایمر(۱۰۴)، بیماری پارکینسون(۱۰۵) و سرطان(۱۰۶) وجود دارد. پروتئومیکس با آنالیز مقایسه‌ای پروتئوم سلول‌های طبیعی و بیمار به راحتی می‌تواند پروتئین‌های مرتبط با بیماری را تشخیص دهد و این پروتئین‌ها ممکن است اهداف بالقوه‌ای برای توسعه دارو باشند.

Fong و همکاران نشان داده‌اند که TROP2 یک نشانگر تشخیصی بالقوه برای سرطان سلول‌های دهانی است و انتظار می‌رود که این پروتئین به عنوان یک هدف برای تولید داروی آنتی سلول سنگفرشی دهان مورد استفاده قرار گیرد(۱۰۷).

سمیت یکی از شایع‌ترین علل پایان دادن به یک فرآیند توسعه دارو است. مسمومیت دارویی می‌تواند راهنمای خوبی برای مراقبت‌های پزشکی باشد و عوارض جانبی دارو را کاهش دهد. در ۲۰ سال گذشته، یک سری از فن‌آوری‌های امیکس در سم شناسی استفاده شده‌اند. توکسیکوژنومیکس ارتباط میان سمیت دارو و تغییرات در بیان ژن را مشخص می‌کند و سپس به شناسایی سموم ژنتیکی بالقوه و درک مکانیسم اثر آن‌ها خواهد پرداخت. در توکسیکوژنومیکس با این دیدگاه که همه واکنش‌های سمی همراه با تغییر در بیان ژن‌هاست، بیش‌تر از روش ریزآرایه استفاده می‌شود(۱۰۸). به‌عنوان مثال، بیان ژن‌هایی که در ترمیم DNA آسیب دیده مشارکت دارند ممکن است نشانه‌ای از genotoxicity (مولکول‌هایی که نشان دهنده تخریب اطلاعات ژنتیکی هستند) باشد(۱۰۹). توکسیکوپروتئومیکس پروتئین‌های حیاتی و مسیرهای بیوشیمیایی که در اثر تماس‌های محیطی و مواد شیمیایی نامطلوب تحت تاثیر قرار می‌گیرند و به آن‌ها پاسخ می‌دهند را شناسایی می‌کند.

در توکسیکوپروتئومیکس سه رشته سم‌شناسی سنتی، آسیب شناسی و آنالیز مقایسه‌ای بیان پروتئین‌ها ادغام شده‌اند. در حال حاضر، این رویکرد می‌تواند کاهش بیان پروتئین‌ها را که ناشی از مواد سمی است نشان دهد، و هم‌چنین می‌تواند به مطالعه تغییرات پس از ترجمه و برهم‌کنش پروتئین- پروتئین بپردازد(۱۱۰).

به عنوان مثال، یاماموتو و همکارانش الگوی بیانی پروتئین‌ها در بافت کبدی که در معرض ۴ داروی دارای خاصیت سمی برای آن بافت (استامینوفن، آمیودارون، تتراسایکلین، و تتراکلرید کربن) بودند را مورد مطالعه قرار دادند. نتایج نشان دادند که بیان هشت پروتئین هم‌چون CA3، HSP60 و AK4 به میزان قابل توجهی در کبد آسیب دیده تغییر کرده است(۱۱۱).

امیکس ها در پزشکی شخصی

عوامل ژنتیکی، محیطی و شیوه زندگی ممکن است در روند انتقال دارو یک ارگانیسم تاثیرگذار باشد و منجر به تفاوت پاسخ به دارو بین افراد شود. با این حال، پزشکان معمولاً برای درمان یک بیماری دوز یکسان دارو تجویز می‌کنند که ممکن است عوارض جانبی جدی ایجاد کند. علاوه بر این، تقریباً در تمام کشورهای دنیا، دوز تجویزی یک دارو اغلب برابر همان دوزی است که برای یک گروه محلی به دست آمده است و ممکن است آن دوز برای جمعیت کشورهای دیگر مناسب نباشد یا اثر بخشی ضعیفی داشته باشد و یا حتی واکنش‌های جانبی جدی ایجاد کند. بنابراین، نیاز به گسترش تحقیقات در زمینه طب شخصی وجود دارد. مفهوم پزشکی شخصی ابتدا در سال ۱۹۹۰ مطرح شد، زمانی که محققین پروژه ژنوم انسان، ارتباط نزدیکی را بین ویژگی‌های ژنتیکی افراد و فنوتیپ بیماری یافتند، به ویژه این که پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی (SNP ها) را یافتند و از آن‌ها برای پیش بینی پاسخ افراد به دارو استفاده کردند(۱۱۲). پزشکی شخصی چالش اصلی سلامت در پزشکی قرن ۲۱ است و انتظار می‌رود درمان

www.SID.ir

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 16:32 +0430 on Wednesday July 4th 2018

بهینه‌ای را برای بیماران فراهم کنـد(۱۱۳). پزشـکی شخصـی شامل پـیش‌بینـی حساسـیت فـردی، تشـخیص، درمـان و ارزیابی درمان است. با پیشرفت سریع روش‌های تحلیلـی پربازده در سال‌های اخیـر، تحقیقـات در زمینـه پزشـکی شخصی مورد توجه بسیاری از محققین قرار گرفته است. فارمـاکوژنومیکس در درمـان فشـار خـون بـالا (۱۱۴)، آسـم(۱۱۵)، کلسـترول بـالا (۱۱۶)، اخـتلالات غـدد درون ریز(۱۱۷)، سرطان(۱۱۸)، و بیماری های دیگر به کار رفته است. برای مثال فراری و همکارانش یـک پـروتئین اسکلت سلولی شناسایی کردندکه که پلی مورفیسـم ژن آن با بروز فشارخون بـالا، حساسیت سـدیمی و اثـرات داروهای ضد فشارخون دیورتیک ارتباط داشـت. بنـابراین، قبل از درمان فشـار خـون بـا داروهـای دیورتیـک، لازم است یک تسـت ژنتیکـی انجـام شـود تـا در مـورد نـوع داروی مصـــرفی تصـــمیم‌گیـــری شـــود(۱۱۹). Wang و همکارانش در یک مطالعه متابولومیکی، مـدلی را بـرای پیش بینی حساسیت شـیمیایی در یـک مـدل زنوگرافـت انسـانی از سـرطان معـده ارائـه کردنـد(۱۲۰). کـن و همکارانش برای آنالیـز نمونه‌هـای سـرم بیمـاران مبتـلا به سـرطان سینه در مراحـل اولیـه از فـارمـامتابولومیکس استفاده کردند و توانستند اثرات شـیمی درمـانی را روی وزن بدن پیش‌بینی کنند(۱۲۱).

در دوران فراژنوم، امیکس‌هـا بـرخلاف روش‌هـای پژوهش سنتی گذشته امکان جستجوی گسترده ی ژنوم، ترانسکریپتوم، پروتئوم و متـابولوم را از طریـق ابزارهـای پیشرفته و تولید داده‌هایی در مقیاس بزرگ با حساسیت و وضـوح بـیش‌تـر فـراهم کـرده‌انـد و بـا بهـره‌گیـری از ابزارهـای بیوانفورماتیـک و مـدل‌سـازی کـامپیوتری، آغـازگر انقلابـی نـوین در تحقیقـات دارویـی از جملـه کشف اهداف دارویی و اعتبار سنجی، مسـمومیت دارویـی و ارزیابی ایمنی دارو و تحقیقات بالینی با پـیش آگهـی، تشخیص زود هنگام و تشخیص مولکولی بیماری هستند. در نهایت مطالعات امیکس مهم‌ترین قسمت زیست‌شناسـی سیستمی و زیست‌شناسی شـبکه هسـتند کـه امیـد اسـت بـا ایجاد درک کامل از فرآیندهای پاتولوژیک بیماری هـا و مکانیسم‌های احتمالی داروها، راه حل‌هـای کلیـدی را جهـت سـلامت و درمـان شخصـی کـه چـالش اصـلی سلامت در پزشکی قرن ۲۱ است، ارائه دهند.

References

1. Cavalli-Sforza LL. The Human Genome Diversity Project: past, present and future. Nat Rev Genet 2005; 6(4): 333-340.
2. Kandpal R, Saviola B, Felton J. The era of 'omics unlimited. Biotechniques 2009; 46(5): 351-352, 354-355.
3. Safaei A, Rezaei Tavirani M, Arefi Oskouei A, Zamanian Azodi M, Mohebbi SR, Nikzamir AR. Protein-protein interaction network analysis of cirrhosis liver disease. Gastroenterol Hepatol Bed Bench 2016; 9(2): 114-123.
4. ZamanianAzodi M, Peyvandi H, Rostami-Nejad M, Safaei A, Rostami K,Vafaee, R, et al. Protein-protein interaction network of celiac disease. Gastroenterol Hepatol Bed Bench 2016; 9(4): 268-277.
5. Meyfour A, Rezaie MT, Sadeghi MR. Common Proteomic Technologies, Applications, and their Limitations. Journal of Paramedical Sciences .2013; 4:115-125
6. Yan SK, Liu RH, Jin HZ, Liu XR, Ye J, Shan L, et al. "Omics" in pharmaceutical research: overview, applications ,challenges, and future perspectives. Chin J Nat Med 2015; 13(1): 3-21.
7. Wang L. Pharmacogenomics: a systems approach. Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med 2010; 2(1): 3-22.
8. D'Alessandro A, Zolla L. Pharmacoproteomics: a chess game on a protein field. Drug Discov Today 2010; 15 (23-24): 1015-1023.

Archive of SID
www.SID.ir

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 16:32 +0430 on Wednesday July 4th 2018

9. Beijer HJ, de Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. Pharm World Sci 2002; 24(2): 46-54.
10. Visscher H, Ross CJ, Rassekh SR, Barhdadi A, Dubé MP, Al-Saloos H, et al. Pharmacogenomic prediction of anthracycline-induced cardiotoxicity in children. J Clin Oncol 2012; 30(13): 1422-1428.
11. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. Nature 2010; 464 (7285): 59-65.
12. Poinar HN, Schwarz C, Qi J, Shapiro B, Macphee RD, Buigues B. Metagenomics to paleogenomics: large-scale sequencing of mammoth DNA. Science 2006; 311(5759): 392-394.
13. Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. Proc Natl Acad Sci U S A 2005; 102(31): 11070-11075.
14. Laird PW. Principles and challenges of genomewide DNA methylation analysis. Nat Rev Genet 2010; 11(3): 191-203.
15. Jenuwein T, Allis CD. Translating the histone code. Science 2001; 293 (5532): 1074-1080.
16. Hake SB, Allis CD. Histone H3 variants and their potential role in indexing mammalian genomes: the "H3 barcode hypothesis". Proc Natl Acad Sci U S A 2006; 103(17): 6428-6435.
17. Grewal SI, Elgin SC. Transcription and RNA interference in the formation of heterochromatin. Nature 2007; 447(7143): 399-406.
18. Fraser P, Bickmore W. Nuclear organization of the genome and the potential for gene regulation. Nature 2007; 447(7143): 413-417.
19. Sandoval J, Esteller M. Cancer epigenomics: beyond genomics. Curr Opin Genet Dev 2012; 22(1): 50-55.
20. Bradbury J. Human epigenome project--up and running. PLoS Biol 2003; 1(3): E82.
21. Kulis M, Esteller M. DNA methylation and cancer. Adv Genet 2010; 70: 27-56.
22. Strahl BD, Allis CD. The language of covalent histone modifications. Nature 2000; 403(6765): 41-45.
23. Rezaei-Tavirani M, SafaeiA, Zali MR, The Association between Polymorphismsin Insulin and Obesity Related Genesand Risk of Colorectal Cancer. Iran J Cancer Prev 2013, 6 (4): 179-185 (Persian).
24. Maskos U, Southern EM. Oligonucleotide hybridizations on glass supports: a novel linker for oligonucleotide synthesis and hybridization properties of oligonucleotides synthesised in situ. Nucleic Acids Res 1992; 20(7): 1679-1684.
25. Velculescu VE, Zhang L, Vogelstein B, Kinzler KW. Serial analysis of gene expression. Science 1995; 270 (5235): 484-487.
26. Brenner S, Johnson M, Bridgham J, Golda G, Lloyd DH, Johnson D. Gene expression analysis by massively parallel signature sequencing (MPSS) on microbead arrays. Nat Biotechnol 2000; 18(6): 630-634.
27. Morin R, Bainbridge M, Fejes A, Hirst M, Krzywinski M, Pugh T. Profiling the HeLa S3 transcriptome using randomly primed cDNA and massively parallel short-read sequencing. Biotechniques 2008; 45(1): 81-94.
28. Sutherland GT, Janitz M, Kril JJ. Understanding the pathogenesis of Alzheimer's disease: will RNA-Seq realize the promise of transcriptomics? J Neurochem 2011; 116(6): 937-946.
29. Fehlbaum-Beurdeley P, Sol O, Désiré L, Touchon J, Dantoine T, Vercelletto M, et al. Validation of AclarusDx, a blood-based

Archive of SID
www.SID.ir

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 16:32 +0430 on Wednesday July 4th 2018

transcriptomic signature for the diagnosis of Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis 2012; 32(1): 169-181.

30. Voineagu I, Wang X, Johnston P, Lowe JK, Tian Y, Horvath S, et al. Transcriptomic analysis of autistic brain reveals convergent molecular pathology. Nature 2011; 474(7351): 380-384.
31. Heidecker B, Hare JM. The use of transcriptomic biomarkers for personalized medicine. Heart Fail Rev 2007; 12(1): 1-11.
32. Cui Y, Paules RS. Use of transcriptomics in understanding mechanisms of drug-induced toxicity. Pharmacogenomics 2010; 11(4): 573-585.
33. Curtis C, Shah SP, Chin SF, Turashvili G, Rueda OM, Dunning MJ, et al. The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups. Nature 2012; 486(7403): 346-352.
34. Labbé RM, Irimia M, Currie KW, Lin A, Zhu SJ, Brown DD, et al. A comparative transcriptomic analysis reveals conserved features of stem cell pluripotency in planarians and mammals. Stem Cells 2012; 30(8): 1734-1745.
35. Wilkins MR, Sanchez JC, Gooley AA, Appel RD, Humphery-Smith I, Hochstrasser DF, et al. Progress with proteome projects: why all proteins expressed by a genome should be identified and how to do it. Biotechnol Genet Eng Rev 1996; 13: 19-50.
36. Tyers M, Mann M. From genomics to proteomics. Nature 2003; 422(6928): 193-197.
37. Wilkins MR, Pasquali C, Appel RD, Ou K, Golaz O, Sanchez JC, et al. From proteins to proteomes: large scale protein identification by two-dimensional electrophoresis and amino acid analysis. Biotechnology (NY) 1996; 14(1): 61-65.
38. Anderson N L, Anderson N G. Proteome and proteomics: new technologies, new concepts, and new words. Electrophoresis 1998; 19(11): 1853-1861.
39. Blackstock WP, Weir MP. Proteomics: quantitative and physical mapping of cellular proteins. Trends Biotechnol 1999; 17(3): 121-127.
40. Legrain P, Aebersold R, Archakov A, Bairoch A, Bala K, Beretta L, et al. The human proteome project: current state and future direction. Mol Cell Proteomics 2011; 10(7): M111 009993.
41. Gaudet P, Argoud-Puy G, Cusin I, Duek P, Evalet O, Gateau A, et al. neXtProt: organizing protein knowledge in the context of human proteome projects. J Proteome Res 2013; 12(1): 293-298.
42. Lane L, Bairoch A, Beavis RC, Deutsch EW, Gaudet P, Lundberg E, et al. Metrics for the Human Proteome Project 2013-2014 and strategies for finding missing proteins. J Proteome Res 2014; 13(1): 15-20.
43. Paik YK, Omenn GS, Uhlen M, Hanash S, Marko-Varga G, Aebersold R, et al. Standard guidelines for the chromosome-centric human proteome project. J Proteome Res 2012; 11(4): 2005-2013.
44. The call of the human proteome. Nat Methods 2010; 7(9): 661.
45. Nilsson T, Mann M, Aebersold R, Yates JR 3rd, Bairoch A, Bergeron JJ. Mass spectrometry in high-throughput proteomics: ready for the big time. Nat Methods 2010; 7(9): 681-685.
46. Meyfour A, Pahlavan S, Sobhanian H, Salekdeh GH. 17th Chromosome-Centric Human Proteome Project Symposium in Tehran. Proteomics 2018; 18(7): e1800012.
47. Marouga R, David S, Hawkins E. The development of the DIGE system: 2D

Archive of SID
www.SID.ir

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 16:32 +0430 on Wednesday July 4th 2018

fluorescence difference gel analysis technology. Anal Bioanal Chem 2005; 382(3): 669-678.

48. Tannu NS, Hemby SE. Two-dimensional fluorescence difference gel electrophoresis for comparative proteomics profiling. Nat Protoc 2006; 1(4): 1732-1742.
49. Ardekani AM, Maghsudi N, Meyfour A, Ghasemi R, Lakpour N, Nooshinfar E, et al. Stress-induced proteomic changes in the hippocampus of pregnant wistar rats. Avicenna J Med Biotechnol 2011; 3(4): 157-166.
50. Bennett KL, Funk M, Tschernutter M, Breitwieser FP, Planyavsky M, Ubaida Mohien C, et al. Proteomic analysis of human cataract aqueous humour: Comparison of one-dimensional gel LCMS with two-dimensional LCMS of unlabelled and iTRAQ(R)-labelled specimens. J Proteomics 2011; 74(2): 151-166.
51. Irar S, Brini F, Masmoudi K, Pagès M. Combination of 2DE and LC for plant proteomics analysis. Methods Mol Biol 2014; 1072: 131-140.
52. Stalmach A, Albalat A, Mullen W, Mischak H. Recent advances in capillary electrophoresis coupled to mass spectrometry for clinical proteomic applications. Electrophoresis 2013; 34(11): 1452-1464.
53. Zieske L R. A perspective on the use of iTRAQ reagent technology for protein complex and profiling studies. J Exp Bot 2006; 57(7): 1501-1508.
54. Schwanhäusser B, Gossen M, Dittmar G, Selbach M. Global analysis of cellular protein translation by pulsed SILAC. Proteomics 2009; 9(1): 205-209.
55. Gygi SP, Rist B, Gerber SA, Turecek F, Gelb MH, Aebersold R. Quantitative analysis of complex protein mixtures using isotope-coded affinity tags. Nat Biotechnol 1999; 17 (10): 994-999.
56. Asara JM, Christofk HR, Freimark LM, Cantley LC. A label-free quantification method by MS/MS TIC compared to SILAC and spectral counting in a proteomics screen. Proteomics 2008; 8(5): 994-999.
57. Chen J , Kähne T, Röcken C, Götze T, Yu J, Sung JJ, et al. Proteome analysis of gastric cancer metastasis by two-dimensional gel electrophoresis and matrix assisted laser desorption/ionization-mass spectrometry for identification of metastasis-related proteins. J Proteome Res 2004; 3(5): 1009-1016.
58. Ping S, Wang S, Zhang J, Peng X. Effect of all-trans-retinoic acid on mRNA binding protein p62 in human gastric cancer cells. Int J Biochem Cell Biol 2005; 37(3): 616-627.
59. Poon TC, Sung JJ, Chow SM, Ng EK, Yu AC, Chu ES, et al. Diagnosis of gastric cancer by serum proteomic fingerprinting. Gastroenterology 2006; 130(6): 1858-1864.
60. Mu AK, Chan YS, Kang SS, Azman SN, Zain RB, Chai WL, et al. Detection of host-specific immunogenic proteins in the saliva of patients with oral squamous cell carcinoma. J Immunoassay Immunochem 2014; 35(2): 183-193.
61. Kubota D, Mukaihara K, Yoshida A, Suehara Y, Saito T, Okubo T, et al. The prognostic value of pfetin: a validation study in gastrointestinal stromal tumors using a commercially available antibody. Jpn J Clin Oncol 2013; 43(6): 669-675.
62. Rezaei Tavirani M, Moghaddamnia SH, Ranjbar B, Amani M, Marashi SA. Conformational study of human serum albumin in pre-denaturation temperatures by differential scanning calorimetry, circular dichroism and

Archive of SID

www.SID.ir

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 16:32 +0430 on Wednesday July 4th 2018

UV spectroscopy. J Biochem Mol Biol 2006; 39(5): 530-536.

63. Bolger SJ, Hurtado PA, Hoffert JD, Saeed F, Pisitkun T, Knepper MA. Quantitative phosphoproteomics in nuclei of vasopressin-sensitive renal collecting duct cells. Am J Physiol Cell Physiol 2012; 30(10): C1006-1020.
64. Rinschen MM, Yu MJ, Wang G, Boja ES, Hoffert JD, et al. Pisitkun T Quantitative phosphoproteomic analysis reveals vasopressin V2-receptor-dependent signaling pathways in renal collecting duct cells. Proc Natl Acad Sci U S A 2010; 107(8): 3882-3887.
65. Zhao B, Knepper MA, Chou CL, Pisitkun T. Large-scale phosphotyrosine proteomic profiling of rat renal collecting duct epithelium reveals predominance of proteins involved in cell polarity determination. Am J Physiol Cell Physiol 2012; 302(1): C27-45.
66. Gonzales PA, Pisitkun T, Hoffert JD, Tchapyjnikov D, Star RA, Kleta R, et al. Large-scale proteomics and phosphoproteomics of urinary exosomes. J Am Soc Nephrol 2009; 20(2): 363-379.
67. Hoffert JD, Pisitkun T, Wang G, Shen RF, Knepper MA. Quantitative phosphoproteomics of vasopressin-sensitive renal cells: regulation of aquaporin-2 phosphorylation at two sites. Proc Natl Acad Sci U S A 2006; 103(18): 7159-7164.
68. Kameyama A, Kikuchi N, Nakaya S, Ito H, Sato T, Shikanai T, et al. A strategy for identification of oligosaccharide structures using observational multistage mass spectral library. Anal Chem 2005; 77(15): 4719-4725.
69. Yen TY, Haste N, Timpe LC, Litsakos-Cheung C, Yen R, Macher BA. Using a cell line breast cancer progression system to identify biomarker candidates. J Proteomics 2014; 96: 173-183.
70. Ahn JM, Sung HJ, Yoon YH, Kim BG, Yang WS, Lee C, et al. Integrated glycoproteomics demonstrates fucosylated serum paraoxonase 1 alterations in small cell lung cancer. Mol Cell Proteomics2014; 13(1): 30-48.
71. Bones J, Byrne JC, O'Donoghue N, McManus C, Scaife C, Boissin H, et al. Glycomic and glycoproteomic analysis of serum from patients with stomach cancer reveals potential markers arising from host defense response mechanisms. J Proteome Res 2011; 10(3):1246-1265
72. Wu J, Xie X, Liu Y, He J, Benitez R, Buckanovich RJ, et al. Identification and confirmation of differentially expressed fucosylated glycoproteins in the serum of ovarian cancer patients using a lectin array and LC-MS/MS. J Proteome Res 2012; 11(9): 4541-4552.
73. Ito K, Kuno A, Ikehara Y, Sugiyama M, Saito H, Aoki Y, et al. LecT-Hepa, a glyco-marker derived from multiple lectins, as a predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. Hepatology 2012; 56(4): 1448-1456.
74. Butterfield DA, Owen JB. Lectin-affinity chromatography brain glycoproteomics and Alzheimer disease: insights into protein alterations consistent with the pathology and progression of this dementing disorder. Proteomics Clin Appl 2011; 5(1-2): 50-56.
75. Jordan KW, Nordenstam J, Lauwers GY, Rothenberger DA, Alavi K, Garwood M, et al. Metabolomic characterization of human rectal adenocarcinoma with intact tissue magnetic resonance spectroscopy. Dis Colon Rectum 2009; 52(3): 520-525.

Archive of SID

www.SID.ir

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 16:32 +0430 on Wednesday July 4th 2018

76. Robertson DG. Metabonomics in toxicology: a review. Toxicol Sci 2005; 85(2): 809-822.
77. Sabatine MS, Liu E, Morrow DA, Heller E, McCarroll R, Wiegand R. Metabolomic identification of novel biomarkers of myocardial ischemia. Circulation 2005; 112(25): 3868-3875.
78. Zhang A, Sun H, Yan G, Wang P, Han Y, Wang X. Metabolomics in diagnosis and biomarker discovery of colorectal cancer. Cancer Lett 2014; 345(1): 17-20.
79. Nobakht M Gh BF, Aliannejad R, Rezaei-Tavirani M, Taheri S, Oskouie AA. The metabolomics of airway diseases, including COPD, asthma and cystic fibrosis. Biomarkers 2015; 20(1): 5-16.
80. Safaei A, Arefi Oskouie A, Mohebbi SR, Rezaei-Tavirani M, Mahboubi M, Peyvandi M, et al. Metabolomic analysis of human cirrhosis, hepatocellular carcinoma, non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis diseases. Gastroenterol Hepatol Bed Bench 2016; 9(3): 158-173.
81. Denkert C, Budczies J, Weichert W, Wohlgemuth G, Scholz M, Kind T, et al. Metabolite profiling of human colon carcinoma--deregulation of TCA cycle and amino acid turnover. Mol Cancer 2008; 7: 72.
82. Clayton TA, Lindon JC, Cloarec O, Antti H, Charuel C, Hanton G, et al. Pharmaco-metabonomic phenotyping and personalized drug treatment. Nature 2006; 440(7087): 1073-1077.
83. Etzioni R, Urban N, Ramsey S, McIntosh M, Schwartz S, Reid B, et al. The case for early detection. Nat Rev Cancer 2003; 3(4): 243-252.
84. Lakhan SE. Schizophrenia proteomics: biomarkers on the path to laboratory medicine? Diagn Pathol 2006; 1: 11.
85. Kulasingam V, Diamandis EP. Strategies for discovering novel cancer biomarkers through utilization of emerging technologies. Nat Clin Pract Oncol 2008; 5(10): 588-599.
86. Hayes DF, Bast RC, Desch CE, Fritsche H Jr, Kemeny NE, Jessup JM, et al. Tumor marker utility grading system: a framework to evaluate clinical utility of tumor markers. J Natl Cancer Inst 1996; 88(20): 1456-1466.
87. Safari-Alighiarloo N, Taghizadeh M, Tabatabaei SM, Shahsavari S, Namaki S, Khodakarim S, et al. Identification of new key genes for type 1 diabetes through construction and analysis of protein-protein interaction networks based on blood and pancreatic islet transcriptomes. J Diabetes 2017; 9(8): 764-777.
88. Safari-Alighiarloo N, Rezaei-Tavirani M, Taghizadeh M, Tabatabaei SM, Namaki S. Network-based analysis of differentially expressed genes in cerebrospinal fluid (CSF) and blood reveals new candidate genes for multiple sclerosis. Peer J 2016; 4: e2775.
89. Hassanein M, Rahman JS, Chaurand P, Massion PP. Advances in proteomic strategies toward the early detection of lung cancer. Proc Am Thorac Soc 2011; 8(2): 183-188.
90. Bouchal P, Roumeliotis T, Hrstka R, Nenutil R, Vojtesek B, Garbis SD. Biomarker discovery in low-grade breast cancer using isobaric stable isotope tags and two-dimensional liquid chromatography-tandem mass spectrometry (iTRAQ-2DLC-MS/MS) based quantitative proteomic analysis. J Proteome Res 2009; 8(1): 362-373.
91. Paul D, Kumar A, Gajbhiye A, Santra MK, Srikanth R. Mass spectrometry-based proteomics in molecular diagnostics: discovery of cancer biomarkers using tissue culture. Biomed Res Int 2013; 2013: 783131.

Archive of SID

www.SID.ir

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 16:32 +0430 on Wednesday July 4th 2018

92. Zamanian-Azodi M, Rezaei-Tavirani M, Hasanzadeh H, Rahmati Rad S, Dalilan S. Introducing biomarker panel in esophageal, gastric, and colon cancers; a proteomic approach. Gastroenterol Hepatol Bed Bench 2015;8(1): 6-18.
93. Rezaei-Tavirani M, Rezaei-Tavirani M, Mansouri V, Mahdavi SM, Valizadeh R, Rostami-Nejad M, et al. Introducing crucial protein panel of gastric adenocarcinoma disease. Gastroenterol Hepatol Bed Bench 2017; 10(1): 21-28.
94. Conrads TP, Zhou M, Petricoin EF 3rd, Liotta L, Veenstra TD. Cancer diagnosis using proteomic patterns. Expert Rev Mol Diagn 2003; 3(4): 411-420.
95. Kalantari S, Rutishauser D, Samavat S, Nafar M, Mahmudieh L, Rezaei-Tavirani M, et al. Urinary prognostic biomarkers and classification of IgA nephropathy by high resolution mass spectrometry coupled with liquid chromatography. PLoS One 2013; 8(12): e80830.
96. Sinha A, Singh C, Parmar D, Singh MP. Proteomics in clinical interventions: achievements and limitations in biomarker development. Life Sci 2007; 80(15): 1345-1354.
97. Anderson L. Candidate-based proteomics in the search for biomarkers of cardiovascular disease. J Physiol 2005; 563(Pt 1): 23-60.
98. Hanash S. Disease proteomics. Nature 2003; 422(6928): 226-232.
99. Hueber W, Robinson WH. Proteomic biomarkers for autoimmune disease. Proteomics 2006; 6(14): 4100-4105.
100. Boguski MS, McIntosh MW. Biomedical informatics for proteomics. Nature 2003; 422(6928): 233-237.
101. Kakhniashvili DG, Griko NB, Bulla LA Jr, Goodman SR. The proteomics of sickle cell disease: profiling of erythrocyte membrane proteins by 2D-DIGE and tandem mass spectrometry. Exp Biol Med (Maywood) 2005; 230(11): 787-792.
102. Rezaei-Tavirani M, Zamanian-Azodi M, Rajabi S, Masoudi-Nejad A, Rostami-Nejad M, Rahmatirad S. Protein Clustering and Interactome Analysis in Parkinson and Alzheimer's Diseases. Arch Iran Med 2016; 19(2): 101-109 (Persian).
103. Jayapal M, Melendez AJ. DNA microarray technology for target identification and validation. Clin Exp Pharmacol Physiol 2006; 33(5-6): 496-503.
104. Ricciarelli R, d'Abramo C, Massone S, Marinari U, Pronzato M, Tabaton M. Microarray analysis in Alzheimer's disease and normal aging. IUBMB Life 2004; 56(6): 349-354.
105. Grünblatt E, Mandel S, Maor G, Youdim MB. Gene expression analysis in N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mice model of Parkinson's disease using cDNA microarray: effect of R-apomorphine. J Neurochem 2001; 78(1): 1-12.
106. Stam RW1, den Boer ML, Meijerink JP, Ebus ME, Peters GJ, Noordhuis P, et al. Differential mRNA expression of Ara-C-metabolizing enzymes explains Ara-C sensitivity in MLL gene-rearranged infant acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2003; 101(4): 1270-1276.
107. Fong D, Spizzo G, Gostner JM, Gastl G, Moser P, Krammel C, et al. TROP2: a novel prognostic marker in squamous cell carcinoma of the oral cavity. Mod Pathol 2008; 21(2): 186-191.
108. Gresham V, McLeod HL. Genomics: applications in mechanism elucidation. Adv Drug Deliv Rev 2009; 61(5): 369-374.

Archive of SID

www.SID.ir

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 16:32 +0430 on Wednesday July 4th 2018

109. Attia SM, Ahmad SF, Okash RM, Bakheet SA. Aroclor 1254-induced genotoxicity in male gonads through oxidatively damaged DNA and inhibition of DNA repair gene expression. Mutagenesis 2014; 29(5): 379-384.
110. Wetmore BA, Merrick BA. Toxicoproteomics: proteomics applied to toxicology and pathology. Toxicol Pathol 2004; 32(6): 619-642.
111. Yamamoto T, Kikka R, Yamada H. Invvestigation of proteomic biomarkers in in vivo hepatotoxicity study of rat liver: toxicity differentiation in hepatotoxicants. J Toxicol Sci 2006; 31(1): 49-60.
112. Giacomini KM, Krauss RM, Roden DM, Eichelbaum M, Hayden MR, Nakamura Y. When good drugs go bad. Nature 2007; 446(7139): 975-977.
113. Loscalzo J, Kohane I, Barabasi AL. Human disease classification in the postgenomic era: a complex systems approach to human pathobiology. Mol Syst Biol 2007; 3: 124.
114. Johnson JA. Advancing management of hypertension through pharmacogenomics. Ann Med 2012; 44 (Suppl 1): S17-22.
115. Gupta S, Awasthi S. Pharmacogenomics of pediatric asthma. Indian J Hum Genet 2010; 16(3): 111-118.
116. Aslibekyan S, Straka RJ, Irvin MR, Claas SA, Arnett DK. Pharmacogenomics of high-density lipoprotein-cholesterol-raising therapies. Expert Rev Cardiovasc Ther 2013; 11(3): 355-364.
117. Ingle JN. Pharmacogenomics of endocrine therapy in breast cancer. J Hum Genet 2013; 58(6): 306-312.
118. Lee W, Lockhart AC, Kim RB, Rothenberg ML. Cancer pharmacogenomics: powerful tools in cancer chemotherapy and drug development. Oncologist 2005; 10(2): 104-111.
119. Ferrari P, Binachi G. Genetic mapping and tailored antihypertensive therapy. Cardiovasc Drugs Ther 2000; 14(4): 387-95.
120. Wang X, Yan SK, Dai WX, Liu XR, Zhang WD, Wang JJ. A metabonomic approach to chemosensitivity prediction of cisplatin plus 5-fluorouracil in a human xenograft model of gastric cancer. Int J Cancer 2010; 127 (12): 2841-2850.
121. Chan CWH, Law BMH, So WKW, Chow KM, Waye MMY. Novel Strategy on Personalized Medicine for Breast Cancer Treatment: An Update. Int J Mol Sci 2017; 18(11): 2423.

Archive of SID

www.SID.ir