

# بررسی نشانگرهای زیستی و کاربرد آنها در پیش‌آگهی، تشخیص و درمان سرطان و سایر بیماری‌ها

سارا طالع احمد<sup>۱\*</sup>، فاطمه طالع احمد<sup>۲</sup>

- ۱- پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست‌شناسی و فناوری سلول‌های بنیادی جهاد دانشگاهی، مرکز تحقیقات علوم سلولی، گروه سلول‌های بنیادی و زیست‌شناسی تکوینی، تهران، ایران.
- ۲- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران.

\* نویسنده مسئول:

دکتر سارا طالع احمد. پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست‌شناسی و فناوری سلول‌های بنیادی جهاد دانشگاهی، مرکز تحقیقات علوم سلولی، گروه سلول‌های بنیادی و زیست‌شناسی تکوینی، تهران، ایران. ایمیل: s.taleahmad@royan-rc.ac.ir

## Investigation of biomarkers and their use in prognosis, diagnosis and treatment of cancer and other diseases

Sara Taleahmad<sup>1,\*</sup>, Fatemeh Taleahmad<sup>2</sup>

- 1- Department of Stem Cells and Developmental Biology, Cell Science Research Center, Royan Institute for Stem Cell Biology and Technology, ACECR, Tehran, Iran.
- 2- Department of Physiology, Medicinal Plant Research Center, School of Medicine, Shahed University, Tehran, Iran.

### \* Corresponding author:

Dr. Sara Taleahmad, Department of Stem Cells and Developmental Biology, Cell Science Research Center, Royan Institute for Stem Cell Biology and Technology, ACECR, Tehran, Iran. Tel: +98 21 22338950, ORCID, [0000-0003-4666-1907](https://orcid.org/0000-0003-4666-1907). Email: s.taleahmad@royan-rc.ac.ir

## **Abstract**

Biological markers, or biomarkers, are vital tools in the diagnosis, prediction, and management of diseases. In recent decades, the use of these markers as early warning systems for assessing disease risk has significantly increased. The application and identification of biological markers in the medical and clinical fields have had a considerable impact on public health, allowing for the prediction of outcomes and the provision of effective treatment solutions by assessing the sensitivity and severity of diseases in each individual. Furthermore, biomarkers are essential tools for selecting suitable patients for treatment with specific medications, and in personalized medicine, the use of these tools enables the delivery of appropriate treatment at the right dosage and time to the patient. In biomarker studies, the identification and classification of these markers are of paramount importance. Biomarkers can serve as imaging markers, enzymes, proteins, RNA, DNA, or other molecules used in research and disease diagnosis. In this article, the history, classification, discovery, and types of biological markers, their applications in disease prediction, as well as the challenges and future opportunities in this field are discussed. Moreover, examples of important biomarkers in various diseases such as cancer, cardiovascular diseases, and other illnesses are examined. This study aims to inspire readers to explore new avenues in research and development of biological markers.

**Keywords:** Biological markers, Diagnosis, and prediction, Cancer, Diseases

## چکیده

نشانگرهای زیستی، یا بیومارکرها، ابزارهای حیاتی در تشخیص، پیش‌آگهی و مدیریت بیماری‌ها محسوب می‌شوند. در دهه‌های اخیر، استفاده از این نشانگرها به عنوان سیستم‌های هشدار اولیه برای ارزیابی خطر بیماری‌ها به طور چشمگیری افزایش یافته است. کاربرد و شناسایی نشانگرهای زیستی در زمینه پزشکی و بالینی، تأثیر بسزایی بر سلامت جامعه داشته و در ارزیابی حساسیت و شدت بیماری در هر فرد امکان پیش‌بینی پیامدها و ارائه راهکارهای درمانی مؤثر را فراهم می‌کند. همچنین نشانگرهای زیستی ابزارهای ضروری برای انتخاب بیماران مناسب برای درمان با داروهای خاص هستند و در پزشکی مبتنی بر فرد با استفاده از این ابزار می‌توان درمان مناسب در دوز و زمان مناسب را به بیمار ارائه داد. در مطالعات بیومارکرها، شناسایی و طبقه‌بندی آن‌ها از اهمیت بالایی برخوردار است. بیومارکرها می‌توانند به عنوان نشانگرهای تصویربرداری، آنزیم‌ها، پروتئین‌ها، RNA یا DNA و یا دیگر مولکول‌های مورد استفاده در تحقیقات و تشخیص بیماری مورد استفاده قرار گیرند. در همین راستا در این مقاله به تاریخچه، طبقه‌بندی، کشف و انواع نشانگرهای زیستی، کاربردهای آن‌ها در پیش‌آگهی بیماری‌ها، و چالش‌ها و فرصت‌های پیش‌رو در این حوزه پرداخته شده است. همچنین، نمونه‌هایی از بیومارکرها مهم در بیماری‌های گوناگون از جمله سرطان، بیماری‌های قلبی عروقی و سایر بیماری‌ها مورد بررسی قرار می‌گیرد. هدف این مطالعه، الهام بخشیدن به خوانندگان برای کشف راه‌های جدید در تحقیق و توسعه نشانگرهای زیستی است.

**کلمات کلیدی:** نشانگرهای زیستی، تشخیص و پیش‌آگهی، سرطان، بیماری‌ها

نشانه‌های زیستی مولکول‌ها، ژن‌ها یا شاخص‌های زیستی هستند که می‌توانند اطلاعات ارزشمندی را درباره وضعیت فیزیولوژیکی یا پاتولوژیکی بدن فراهم کنند. استفاده از این مولکول‌ها در پزشکی دقیق به پزشکان کمک می‌کند تا بیماری‌ها را در مراحل اولیه شناسایی نموده، روند پیشرفت بیماری را پیش‌بینی و پاسخ به درمان‌ها را ارزیابی کنند. در سال‌های اخیر، استفاده از نشانه‌های زیستی در اکتشافات دارویی، شناسایی مکانیسم اثر دارو، بررسی سمیت و سیگنال‌های اثربخشی در مراحل اولیه فرآیند توسعه، و شناسایی بیمارانی که احتمالاً به درمان پاسخ می‌دهند، اهمیت فزاینده‌ای پیدا کرده است. علاوه بر این، در زمینه‌های مختلف علوم، ابزارهای بالقوه قوی و متعددی برای رمزگشایی چنین پیچیدگی‌هایی در حال ظهور هستند و کاربرد چنین دانشی در پزشکی شخصی افزایش یافته است (۱). نشانه‌های زیستی یا توسط اندام‌هایی که با بیماری مبارزه می‌کنند (به عنوان مثال، تومورها) یا توسط بدن در پاسخ به بیماری‌های مختلف ایجاد می‌شوند. این نشانه‌ها قبل از تشخیص، برای غربالگری و ارزیابی خطر و توسعه یک بیماری جهت تعیین درجه‌بندی و انتخاب درمان اولیه استفاده شده، و پس از تشخیص برای پیش‌درمان، انتخاب درمان اضافی، یا نظارت بر بیماری‌های عودکننده کاربرد دارند. به طور خاص، یک نشانه‌گر زیستی نشان‌دهنده تغییر در بیان یا وضعیت یک پروتئین است که با خطر یا پیشرفت یک بیماری، یا با حساسیت بیماری به یک درمان مشخص مرتبط است.

شناسایی نشانه‌های زیستی ایده‌آل یک پتانسیل کلیدی برای پزشکی شخصی‌سازی شده می‌باشد. همانطور که در شکل ۱ نشان داده شده است، یک نشانه‌گر زیستی ایده‌آل دارای ویژگی‌های خاصی است که آن را برای تشخیص یک بیماری خاص مناسب می‌کند. کشف و استفاده گسترده از نشانه‌های زیستی به ما کمک می‌کند تا اطمینان حاصل کنیم که بیماران داروها را مطابق بهترین استراتژی‌های درمانی موجود دریافت می‌کنند، درمان‌های غیرضروری و سمیت‌های مرتبط را به حداقل می‌رسانند و در نهایت هزینه‌های کلی سلامت را کاهش می‌دهند. استفاده از نشانه‌های زیستی برای کاربردهای بالینی به کارایی آنها از نظر تشخیص بیماری، مرحله بندی بیماری و انتخاب درمان بستگی دارد (۲). همچنین برای بسیاری از بیماری‌ها، نقاط پایانی بالینی مانند مرگ و میر یا عود بیماری ممکن است زمان‌بر باشد در حالی که نشانه‌های زیستی با ارائه داده‌های اولیه امکان مطالعات را در زمان کوتاه‌تر و کارآمدتر فراهم می‌کنند. برای نشان دادن پتانسیل کامل نشانه‌های زیستی در تحقیقات زیست پزشکی، مطالعه حاضر بر تاریخچه،

ویژگی‌ها و کشف نشانگرهای زیستی تاکید می‌کند. علاوه بر این، دستاوردهای اصلی در استفاده از نشانگرهای زیستی در تشخیص، پیش‌آگهی و درمان بیماری‌های را نیز بررسی نموده و به چالش‌های موجود می‌پردازد.

## ۱. تاریخچه و تعریف نشانگرهای زیستی

نشانگرهای زیستی برای مدت قابل توجهی در تحقیقات پیش‌بالینی و تشخیص بالینی مورد استفاده قرار گرفته‌اند. به عنوان مثال، دمای بدن یک نشانگر زیستی شناخته شده برای تب است. فشار خون برای تعیین خطر سکته مغزی استفاده می‌شود. همچنین مقادیر کلسترول یک نشانگر زیستی و نشانگر خطر برای بیماری عروق کرونر و عروقی است و پروتئین واکنشی C (CRP) یک نشانگر برای التهاب است.

در طول پنج دهه گذشته، تعاریف مختلفی برای نشانگرهای زیستی نشان داده شده و با توجه به تحقیقات علمی و پیشرفت بالینی به تدریج اصلاح شده است. اصطلاح "بیومارکر" برای اولین بار در سال ۱۹۷۳ توسط رو و همکاران تحت عنوان وجود یا عدم وجود مواد بیولوژیکی خاص استفاده شد. اگرچه، این اصطلاح قدیمی‌تر است در سال‌های بعد در مطالعات عنوان "نشانگرهای بیوشیمیایی" و "نشانگرهای بیولوژیکی" مورد استفاده قرار گرفت (۳). تحقیقات نشان می‌دهد که استفاده از واژه "نشانگر" در مقایسه با سایر اصطلاحات بیشتر بکار رفته است. اصطلاح نشانگر زیستی نسخه کوتاه شده "نشانگر بیولوژیکی" است. نشانگر زیستی یا نشانگر بیولوژیک توسط مؤسسه ملی سلامت در سال ۲۰۰۰ تعریف شد (۴). بر اساس این تعریف، نشانگرهای زیستی شاخص‌های فرآیندهای بیولوژیکی و بیماری‌زای طبیعی یا پاسخ‌های دارویی به یک مداخله درمانی هستند که اغلب اندازه‌گیری و ارزیابی می‌شوند. این تعریف به طور گسترده به عنوان تعریف بین‌المللی نشانگر زیستی در فارماکولوژی بالینی پذیرفته شده است. علاوه بر این، WHO بیومارکر را به عنوان "یک شاخص قابل اندازه‌گیری که منعکس کننده تعامل بین یک سیستم بیولوژیکی و یک خطر بالقوه، که ممکن است شیمیایی، فیزیکی یا بیولوژیکی باشد" تعریف کرده است.

## ۲. طبقه‌بندی نشانگرهای زیستی

بیومارکرها بر اساس پارامترهای مختلف از جمله ویژگی‌های آنها، کاربردهای بالینی و در نهایت روش‌های زیست‌شناسی ژنتیکی و مولکولی طبقه‌بندی شده‌اند که در زیر به این دسته‌بندی پرداخته شده است.

## ۲.۱. ویژگی نشانگرهای زیستی

بیومارکرها با توجه به ویژگی هایشان به سه نوع نشانگرهای زیستی مولکولی، سلولی و تصویربرداری تقسیم می‌شوند.

### • نشانگرهای زیستی مولکولی

نشانگرهای مولکولی که بر اساس تکنیک‌های پروتئومی و ژنومی اندازه‌گیری می‌شوند، برای تشخیص بیماری‌ها با کاربرد در اپیدمیولوژی تحلیلی، کارآزمایی‌های بالینی، پیشگیری از بیماری و پیش‌آگهی ضروری هستند. این نشانگرها در نمونه‌های بیولوژیکی مانند سرم، پلاسما، مایع مغزی نخاعی، مایع شستشوی برونش آلوئولار و بیوپسی قابل ردیابی هستند. آنها شامل طیف گسترده‌ای از مولکول‌های کوچک تا بزرگ مانند پپتیدها، پروتئین‌ها، لیپیدها، اسیدهای نوکلئیک (DNA و RNA) و .. هستند (۵). بیومارکهای مولکولی به سه زیر گروه تقسیم می‌شوند: نشانگرهای شیمیایی، پروتئین‌ها و ژن‌ها.

نشانگرهای شیمیایی: این نشانگرها شامل داده‌های مربوط به متابولیسم یا شرایط ژنتیکی سرطان‌ها، اختلالات متابولیک، انواع بیماری‌های عفونی، دریافت رژیم غذایی، دارو، مواد شیمیایی و قرار گرفتن در معرض آلودگی است. برای مثال متابولیت‌های ادراری به طور گسترده به عنوان نشانگرهای زیستی برای ارزیابی قرار گرفتن انسان در معرض هیدروکربن‌های آروماتیک چند حلقه‌ای PAH<sup>۱</sup> استفاده شده است (۶). بسیاری از نشانگرهای زیستی شیمیایی را می‌توان به صورت کمی و دقیق با دقت و قابلیت اطمینان بالا تعیین کرد.

نشانگرهای زیستی پروتئینی: این دسته از نشانگرهای زیستی برای تشخیص تغییرات بیولوژیکی مختلف مفید هستند. به عنوان شاخص‌های التهاب، ایمنی، استرس یا بیماری‌های مرتبط مانند سرطان، دیابت، اختلالات قلبی عروقی، عصبی و سایر سندرم‌ها استفاده می‌شوند (۷). پایگاه داده MarkerDB (<https://markerdb.ca>) حاوی ۱۴۲ بیومارکر پروتئینی که بیش از ۱۶۰ بیماری را پوشش می‌دهد. یکی از این نشانگرها هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c) است که به عنوان بیومارکر پروتئین شناخته می‌شود و با یک آزمایش خون رایج برای پیش‌دیابت نوع ۱ و ۲ استفاده می‌شود. همچنین آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین یک دی‌پپتیدیل

---

<sup>1</sup> Polycyclic aromatic hydrocarbons

کربوکسی پپتیداز و یک جزء مرکزی سیستم رنین-آنژیوتانسین است که به عنوان یک بیومارکر مطلوب نقش حیاتی در تشخیص و پیش آگهی بیماری‌های مختلف ایفا می‌کند.

نشانه‌های زیستی ژنتیکی: تغییرات ژنتیکی (جهش DNA، پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی DNA، کاریوتیپی) به طور گسترده به عنوان نشانه‌های زیستی برای تشخیص اختلالات در چند دهه گذشته استفاده شده‌اند. پایگاه داده MarkerDB شامل ۲۶۳۰۰ بیومارکر ژنتیکی و ۱۵۴ نشانه‌گر زیستی کاریوتایپ می‌باشد. بیومارکرهای DNA بزرگترین نشانه‌های زیستی مرتبط با بیش از ۳۱۹ بیماری هستند. نشانه‌های زیستی ژنتیکی را می‌توان در DNA تمام سلول‌های هسته‌دار استخراج‌شده از هر نمونه بیولوژیکی، به‌ویژه در تومورهای سرطانی، ردیابی کرد (۸).

- نشانه‌های زیستی سلولی

نشانه‌های زیستی سلولی شاخص‌های بیولوژیکی و قابل اندازه‌گیری هستند که می‌توانند در آزمایش‌های بالینی و آزمایشگاهی مورد استفاده قرار گیرند. بیومارکرهای سلولی اغلب در خون، مایع بدن یا بافت نرم برای پیش آگهی یا احتمال پاسخ به یک درمان خاص اندازه‌گیری و ارزیابی می‌شوند. این نوع نشانه‌های زیستی امکان جداسازی، کمی‌سازی و مشخصه‌یابی سلول‌ها را بر اساس مورفولوژی و ویژگی‌های فیزیولوژیکی آنها فراهم می‌کنند (۹).

- نشانه‌های زیستی تصویربرداری

بیومارکرهای تصویربرداری به دلیل در دسترس بودن، مقرون به صرفه و غیرتهاجمی بودن یکی از رایج‌ترین رویکردهای مورد استفاده در مطالعات بالینی هستند. تشخیص زودهنگام بیماری با استفاده از این نشانه‌ها در مقایسه با بیومارکرهای مولکولی یک مزیت بالینی است. این نشانه‌ها به طور عینی به عنوان شاخصی از فرآیندهای بیماری‌زایی طبیعی، فرآیندهای بیولوژیکی یا پاسخ‌های دارویی به یک مداخله درمانی ارزیابی و اندازه‌گیری می‌شوند. بیومارکرهای تصویربرداری دارای سه زیرگروه هستند: توموگرافی گسیل پوزیترون<sup>۱</sup> (PET)، توموگرافی کامپیوتری<sup>۲</sup> (CT) و تصویربرداری رزونانس مغناطیسی<sup>۳</sup> (MRI). PET با ردیابی و اندازه‌گیری جذب گلوکز در سلول‌های بدن، برای ارزیابی اثربخشی درمان‌های انکولوژیک استفاده می‌شود. CT یک روش تشخیصی

---

<sup>1</sup> Positron emission tomography

<sup>2</sup> Computed tomography

<sup>3</sup> Magnetic resonance imaging

است که از پرتوهای یونیزان برای بررسی وضعیت تومور و به دست آوردن تصاویر متقاطع و تصاویر سه بعدی (D<sup>3</sup>) از بدن انسان استفاده می‌کند. تکنیک MRI با تصاویر با وضوح بسیار بالا بیشترین کاربرد را برای درک بیماری‌های عصبی و سرطانی دارد (۱۰). MRI مزایای زیادی دارد، از جمله می‌توان به وضوح بالای آن، کنتراست برتر بافت نرم، توانایی آن در ارزیابی فیزیولوژی اندام و توانایی آن برای به دست آوردن کنتراست‌های متعدد در یک معاینه اشاره کرد. در حال حاضر برخی از نشانگرهای زیستی MRI برای استفاده بالینی و ارزیابی انکولوژیک ایجاد شده‌اند که شامل سیستم گزارش و داده تصویربرداری پروستات (PI-RADS)، گزارش‌گیری و سیستم داده تصویربرداری پستان و سیستم گزارش و داده تصویربرداری کبد که به ترتیب برای تشخیص سرطان سینه پروستات و سلول‌های کبدی هستند. لازم به ذکر است که روش‌های دیگری مانند اشعه ایکس، آندوسکوپی، توموگرافی انسجام نوری، ماموگرافی، سونوگرافی و طیف‌سنجی نزدیک مادون قرمز نیز به عنوان نشانگرهای زیستی تصویربرداری برای به دست آوردن اطلاعات برای تشخیص بیماری‌های مختلف مورد استفاده قرار گرفته است.

## ۲.۲. کاربردهای بالینی نشانگرهای زیستی

همانگونه که در شکل ۱ دیده می‌شود با توجه به کاربردهای بالینی بیومارکرها در مراحل مختلف بیماری، می‌توان آنها را به بیومارکهای تشخیصی، پیش‌آگهی، درمانی، پیش‌بینی‌کننده، التهابی و متابولیک طبقه‌بندی کرد. لازم است بین بیومارکهای مرتبط با بیماری و مربوط به دارو تمایز قائل شد. نشانگرهای زیستی مرتبط با بیماری نشانه‌ای از تأثیر احتمالی درمان بر روی بیمار (شاخص خطر یا بیومارکهای پیش‌بینی‌کننده)، اگر بیماری از قبل وجود داشته باشد (بیومارکر تشخیصی)، یا اینکه چگونه چنین بیماری ممکن است در یک فرد بدون توجه به نوع درمان ایجاد شود، را نشان می‌دهند (بیومارکر پیش‌آگهی) (۱۱). در مقابل، نشانگرهای زیستی مرتبط با دارو نشان می‌دهند که آیا یک دارو در یک بیمار خاص موثر خواهد بود یا خیر و بدن بیمار چگونه آن را پردازش می‌کند.





شکل ۱: تقسیم بندی بیومارکرها بر اساس کاربردهای بالینی

## نشانه‌های تشخیصی

از این نشانه‌ها برای شناسایی وجود بیماری در مراحل اولیه استفاده می‌شود. برای مثال بیان بالای PSA به عنوان آنتی ژن اختصاصی پروستات نشان‌دهنده وجود سرطان پروستات است و بیماران با سطح بالای CA-125 نشان از سرطان تخمدان دارند. در بیماری‌هایی مانند تروپونین قلبی و تشخیص آسیب عضله قلب، توزیع اسیدهای چرب ۳-هیدروکسی برای پلانکتومیست‌ها، مجموعه‌ای از گلیکان‌ها به عنوان نشانه‌های زیستی سرطان، گلو تامات برای چاقی احشایی و متابولیسم تغییر یافته، پاتستاتین برای پاسخ به استرس روانی مرتبط با افزایش مرگ و میر در بیماران قلبی، سیستاتین-C برای فیلتراسیون گلوبومرولی و پروتئین اتصال دهنده به اسید چرب نوع کبد (L-FABP) به عنوان یک نشانه‌گر زیستی تشخیصی برای تخمین شدت آسیب کلیوی یا استرس اکسیداتیو مورد استفاده قرار می‌گیرند (۱۲). تاکنون ۲۵۵۶۲ بیومارکر تشخیصی برای بیماری‌های مختلف در پایگاه داده MarkerDB گزارش شده است. تشخیص زودهنگام سرطان سینه به عنوان شایع‌ترین سرطان در بین زنان، میزان بقا و اثربخشی درمان را افزایش می‌دهد. در مطالعه‌ای که توسط شریفی و همکاران صورت گرفت نشانه‌های تشخیصی بر پایه microRNAها برای تشخیص زودهنگام سرطان سینه ارائه گردید. در این بررسی برای کشف miRNA های بیان شده متفاوت (DEMs) در سرم بیماران و افراد سالم مجموعه‌ای از داده‌های اومیکس مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و در نهایت شش بیومارکر miRNA مبتنی بر سرم (miR-23b-، miR-92a-3p)

3p, miR-191-5p, miR-141-3p, miR-590-5p و miR-190a-5p شناسایی شدند (۱۳). در مطالعه‌ای که توسط بریمی پور و همکاران در سال ۲۰۲۳ بر روی بیماران رتینوبلاستوما صورت گرفت، تجزیه و تحلیل‌های بیوانفورماتیک یکپارچه و منظم نشان داد که miRNAهای مهمی در بیماران وجود دارد و miR-20a, miR-191 و miR-135a می‌توانند رتینوبلاستوما غیر تهاجمی و تهاجمی را تشخیص دهند و به عنوان نشانگرهای تشخیصی پیشنهادی برای این بیماران مورد استفاده قرار گیرند (۱۴).

### نشانگرهای پیش‌آگهی

این نشانگرها برای پیش‌بینی روند پیشرفت بیماری و نتایج آن به کار رفته و با غربالگری و پایش بیماری اطلاعاتی را در مورد وضعیت بیماری ارائه می‌دهند (۱۵). به عنوان مثال، افزایش بیان ژن HER2/neu در سرطان پستان با پیش‌آگهی بدتر و پاسخ بهتر به درمان‌های هدفمند مرتبط است. وجود کروموزوم فیلادلفیا (BCR-ABL) در لوسمی میلوئید مزمن<sup>۱</sup> (CML) به پیش‌آگهی و پاسخ به درمان با ایماتینیب کمک می‌کند. فشار خون و کلسترول (برای بیماری‌های قلبی عروقی)، N-استیل-بتا-d-گلوکوزامینیداز (برای نارسایی قلبی و کلیوی)، D-سرین (برای پاسخ ضد افسردگی به کتامین)، و استئوکلسین (برای متاستاز استخوان و اسکلتی) به عنوان نشانگرهای زیستی پیش‌آگهی استفاده می‌شوند.

### نشانگرهای درمانی

این نشانگرها در درمان بیماری‌ها مؤثر بوده و نقش اساسی در نظارت بر پاسخ بالینی و تأثیر درمان دارند. بیومارکرهای درمانی پروتئین‌هایی مانند miRNAها و آگزوزوم‌ها هستند که می‌توانند برای درمان‌های هدفمند استفاده شوند. لیپوپروتئین کم چگالی اصلاح شده با مالون دی‌آلدهید توسط Takamura و همکاران به عنوان یک بیومارکر کننده خوب برای نتایج بالینی در بیماران پس از درمان اندوواسکولار مبتلا به بیماری شریان محیطی استفاده شد (۱۶). تحقیقات بالینی روی D-سرین اثربخشی آن را به عنوان یک نشانگر زیستی-درمانی در بیماران اسکیزوفرنی و افسردگی نشان داد. CA15-3 به عنوان بیومارکر تومور سرم، برای درمان سرطان پستان مفید است. همچنین HbA1c (هموگلوبین گلیکوزیله A1c) برای درمان بیماران دیابتی استفاده می‌شود (۱۲).

---

<sup>1</sup> Chronische myeloïde leukemie

## نشانه‌های التهابی

این نشانه‌ها معمولاً در پاسخ به واکنش‌های التهابی در بدن افراد تولید شده و می‌توانند به عنوان شاخصی از بیماری‌های مختلف به کار روند. برای مثال افزایش سطح CRP (پروتئین واکنش‌گر C) می‌تواند نشان‌دهنده وجود التهاب و بیماری‌های قلبی-عروقی باشد. همچنین میزان بالای ESR (سرعت رسوب گلبول‌های قرمز افزایش) نشان‌دهنده وجود التهاب در بدن بوده و در بیماری‌هایی مانند آرتریت روماتوئید و عفونت‌ها مشاهده می‌شود. تحلیل نشانه‌های التهابی می‌تواند به ما کمک کند تا مکانیسم‌های اساسی التهابی که در بروز و توسعه بیماری‌های مختلف نقش دارند، را بهتر درک کنیم. استفاده از نشانه‌های التهابی به عنوان یک ابزار تشخیصی پیشرفته، می‌تواند به بهبود روش‌های پیشگیری، تشخیص و درمان بیماری‌های مرتبط با التهاب کمک کند. این نشانه‌ها می‌توانند عوارض جانبی درمان‌ها را نیز پیش‌بینی کرده و در تنظیم درمان‌ها به شدت شخصی شده کمک کنند.

## نشانه‌های متابولیک

این نشانه‌ها نشان‌دهنده وضعیت متابولیک بدن و عملکرد اندام‌ها هستند. برای مثال بررسی سطح LDL-C (کلسترول لیپوپروتئین با چگالی کم) و فشار خون به عنوان شاخصی از خطر بیماری‌های قلبی-عروقی استفاده می‌شود. یکی از مزایای کلیدی نشانه‌های متابولیک، قابلیتشان برای شناسایی تغییرات ظریف در متابولیسم است که حتی ممکن است قبل از ظهور علائم بالینی رخ دهند. این شناسایی زودهنگام، امکان مداخله به موقع را فراهم می‌کند که ممکن است از پیشرفت یک بیماری جلوگیری یا بهبود نتایج درمان را به همراه داشته باشد. نشانه‌های متابولیک به طور گسترده در زمینه شرایط سلامتی گوناگون، از جمله دیابت، بیماری‌های قلبی-عروقی و سرطان مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. با تجزیه و تحلیل سطوح متابولیت‌های خاص در نمونه‌های بیولوژیکی مانند خون، ادرار یا بافت، محققان می‌توانند به درک مسیرهای متابولیکی زیرین که در توسعه و پیشرفت این بیماری‌ها دخیل هستند، دست یابند.

## ۲.۳. روش‌های زیست‌شناسی ژنتیکی و مولکولی

با توجه به روش زیست‌شناسی ژنتیکی و مولکولی، بیومارکرها به سه نوع دسته‌بندی می‌شوند: نوع ۰، ۱، و ۲. نوع ۰ یک نشانگر زیستی است که در مطالعات بالینی فاز ۰ بیماری اندازه‌گیری می‌شود و با نتایج بالینی بیش از حد مرتبط است. نوع ۱، شامل بیومارکر

دارویی است که مداخلات، اثرات درمانی، مکانیسم اثر و اثرات سم‌شناسی یک دارو را نشان می‌دهد. نوع ۲ یک نشانگر زیستی جایگزین برای ارزیابی پیامدهای بالینی بیماری در نظر گرفته می‌شود و به پیش بینی پاسخ به یک مداخله درمانی کمک می‌کند.

### ۳. کشف نشانگرهای زیستی

فرآیند کشف نشانگر زیستی شامل شناسایی، اندازه‌گیری و اعتبارسنجی پروتئین‌ها، پپتیدها، هورمون‌ها یا DNA/RNA در نمونه‌های بیولوژیکی و در نهایت انتخاب نامزدهای بالقوه برای کاربردهای مختلف تحقیق و توسعه است (شکل ۲). این فرآیند برای شناسایی مکانیسم اثر دارو، بررسی سیگنال‌های سمیت و اثربخشی در طول توسعه اولیه، اندازه‌گیری فارماکوکینتیک/فارماکودینامیک دارو (PK/PD) و شناسایی بیمارانی که احتمالاً به درمان‌های خاص پاسخ می‌دهند ضروری است (۱۷).



شکل ۲: فرآیند کشف و توسعه نشانگرهای زیستی

### ۳.۱. روش‌های شناسایی و دستیابی به نشانگرهای زیستی برای بیماری‌های خاص

به دلیل ظهور فناوری‌های پیشرفته و ارتقای شیمی و فیزیک در دهه گذشته، پیشرفت‌های متعددی در تشخیص و بررسی بیماری‌ها ایجاد شده است. این پیشرفت‌ها منجر به کشف نشانگرهای جدید مرتبط با اختلالات خودایمنی، بدخیمی‌ها، بیماری‌های غدد درون ریز، اختلالات ژنتیکی، آسیب‌های حسی، بیماری‌های رودهای و غیره شده است. یکی از روش‌های دستیابی به بیومارکرها استفاده از مطالعات اومیکس (ژنومیک، پروتئومیک، ترانسکریپتومیک و متابولومیک) است که در زیر به آن پرداخته شده است.

مطالعات ژنومیک: مطالعات ژنومیک از طریق تحلیل ژن‌های بیماران و مقایسه آن‌ها با افراد سالم به شناسایی نشانگرهای زیستی مرتبط با بیماری‌های خاص پرداخته و با استفاده از توالی‌یابی ژنوم (بررسی توالی کامل ژنوم افراد مبتلا و غیر مبتلا) و مطالعات هم‌گروهی (مقایسه تفاوت‌های ژنتیکی بین گروه‌های بیمار و سالم) انجام می‌شود.

مطالعات پروتئومیک: پروتئومیک به بررسی مجموعه‌ای از پروتئین‌ها در سلول‌ها و بافت‌ها می‌پردازد. تغییرات در الگوی پروتئین‌ها می‌تواند نشانگر وجود بیماری باشد. این روش با استفاده از اسپکتروسکوپی جرمی (Mass Spectrometry) برای شناسایی و کمی‌سازی پروتئین‌ها و الکتروفورز دوبعدی برای تفکیک پروتئین‌ها بر اساس بار الکتریکی و اندازه صورت می‌گیرد.

مطالعات ترانسکریپتومیک: ترانسکریپتومیک به بررسی مجموعه RNA‌های پیام‌رسان (mRNA) در سلول‌ها می‌پردازد. تغییرات در الگوی بیان ژن‌ها می‌تواند به شناسایی نشانگرهای زیستی منجر شود. این تکنیک با استفاده از RNA-seq (برای تعیین توالی و کمی‌سازی RNA) و ریزآرایه‌های DNA (برای بررسی بیان ژن‌ها در مقیاس بزرگ) انجام می‌شود.

مطالعات متابولومیک: متابولومیک به تحلیل متابولیت‌های کوچک مولکول در سلول، بافت و مایعات بدن می‌پردازد. تغییرات در متابولیت‌ها با استفاده از کروماتوگرافی مایع-طیف‌سنجی جرمی (LC-MS) برای تحلیل متابولیت‌ها و کروماتوگرافی گازی-طیف‌سنجی جرمی (GC-MS) برای تشخیص و اندازه‌گیری متابولیت‌های کوچک انجام می‌شود.

## ۳،۲. تاثیر روش‌های مبتنی بر یادگیری ماشین در شناسایی نشانگرهای زیستی

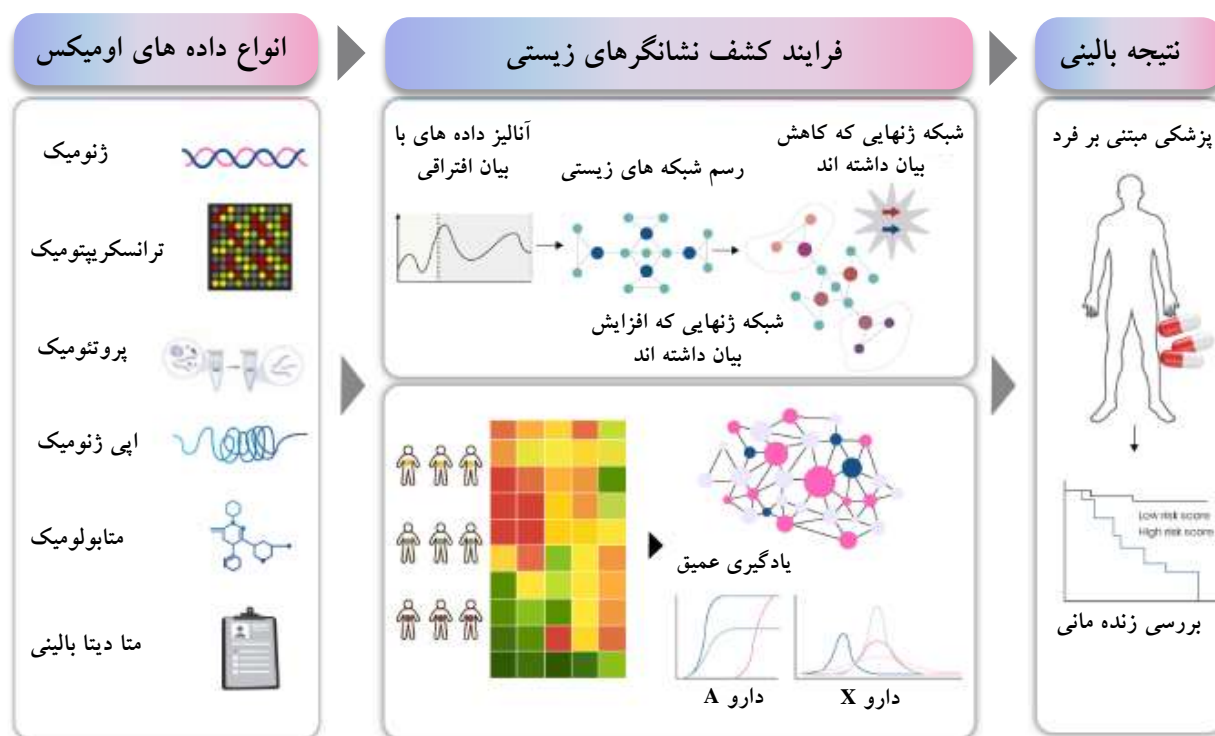
در دسترس بودن داده‌های حجیم اومیکس و پیشرفت در قدرت محاسباتی، اجرای الگوریتم‌های هوش مصنوعی و یادگیری ماشین<sup>۱</sup> (AI/ML) فرایند کشف و توسعه اولیه بیومارکرها را سرعت بخشیده است. پیشرفت‌های سریع در AI/ML و یادگیری عمیق<sup>۲</sup> (DL) پیش‌بینی پاسخ و مقاومت دارویی پیچیده را بر اساس انواع مختلف داده‌های ورودی ژنومی، ترانسکریپتومی، پروتئومی و متابولومیک تسهیل می‌کند (۱۵). همانطور که در شکل ۳ نشان داده شده است پیش پردازش داده‌ها گامی مهم در کشف نشانگر زیستی مبتنی ML است. داده‌های از پیش پردازش شده برای ساخت و آموزش مدل‌های ML استفاده می‌شوند (۱۸).

---

<sup>1</sup> Machine Learning

<sup>2</sup> Deep Learning

مرحله اولیه آموزش مدل برای پیش‌بینی پاسخ دارویی، شامل بررسی ویژگی‌های بیمار با هدف شناسایی کاندیدهای نشانگر زیستی بر اساس پاسخ پیش‌بینی‌شده بیمار به درمان دارویی شبیه‌سازی‌شده است. پس از ارزیابی پیش‌بینی‌های انجام‌شده توسط مدل ML/DL، می‌توان نشانگرهای زیستی را به‌عنوان نماینده اثربخشی دارو طبقه‌بندی کرد. مدل آموزش دیده ML/DL باید یاد بگیرد که با اصلاح ویژگی‌ها یا تغییر نشانگرهای زیستی، به طور دقیق بین نمونه‌های طبیعی و بیماری تمایز قائل شود. برای اعتبارسنجی، جفت‌های بیومارکر-دارو شناسایی شده که به‌عنوان موارد مثبت واقعی پیش‌بینی شده‌اند، می‌توانند با نداشتن به مجموعه داده‌های مرجع مانند ژنومیک حساسیت دارویی در سرطان<sup>۱</sup> (GDSC)، داروهای مورد تأیید FDA، ClinicalTrials.gov و غیره تأیید شوند. طراحی مطالعه، روش جمع‌آوری نمونه، اندازه‌گیری نمونه، تجزیه و تحلیل داده‌ها از جمله پارامترهای مهم در مطالعات کشف نشانگرهای زیستی هستند.



شکل ۳: روش کار کشف نشانگرهای زیستی با استفاده از مطالعات عمیق و یادگیری ماشین (۱۹).

<sup>1</sup> Genomics of Drug Sensitivity in Cancer

## ۴. کاربردهای نشانگرهای زیستی در پیش‌آگهی بیماری‌ها

کاربردهای بالقوه بیومارکرها در پزشکی برای غربالگری، تشخیص، پیش‌آگهی و درمان بیماری‌ها به طور قابل توجهی گسترش یافته است. در بخش‌های بعدی، برخی از کاربردهای مختلف نشانگرهای زیستی در بیماری‌های مطرح شده است.

### ۴.۱. سرطان

سرطان به عنوان مهم‌ترین علت مرگ و میر در سراسر جهان، یک بیماری ژنتیکی و پیچیده است که با متاستاز در اندام‌های حیاتی بدن مشخص می‌شود. در حال حاضر، درمان موثر تنها برای درصد کمی از بیماران سرطانی در دسترس است. علاوه بر این، بسیاری از بیماران سرطانی در مرحله‌ای تشخیص داده می‌شوند که سرطان بیش از حد پیشرفت کرده است که قابل درمان نیست. بیومارکرها این توانایی را دارند که تشخیص سرطان و فرآیند درمان و تولید دارو را تا حد زیادی افزایش دهند. بنابراین به پزشکان این امکان را می‌دهد که داروهای خاص را برای نوع تومور بیمار خود تنظیم کنند. با انجام این کار، میزان پاسخ به دارو بهبود یافته، سمیت دارویی محدود شده و هزینه‌های مرتبط با آزمایش درمان‌های مختلف و درمان متعاقب آن برای عوارض جانبی کاهش می‌یابد.

در سال‌های اخیر، دانش نشانگرهای سرطان به طور قابل توجهی پیشرفت کرده است. این نشانگرها را می‌توان در گردش خون (خون کامل، پلاسما، یا سرم)، در ترشحات (ادرار، مدفوع، خلط، یا ترشحات نوک سینه) یا در سایر مایعات بیولوژیکی انسان یافت و بنابراین به راحتی می‌توان آنها را به صورت سریالی و غیرتهاجمی ارزیابی نمود. همچنین می‌توانند مشتق شده از بافت باشند و از طریق بیوپسی یا برداشتن جراحی مورد بررسی قرار گیرند. بیومارکری که برای سرطان مورد استفاده قرار می‌گیرد باید ویژگی‌های زیر را دارا باشد:

- فقط توسط سلول‌های تومور تولید شوند.
- در مراحل اولیه بالینی در خون (با سایر مایعات بیولوژیکی انسان) بیماران سرطانی (ترجیحاً فقط در یک نوع سرطان) قابل تشخیص باشند.
- در خون (یا سایر مایعات بیولوژیکی) افراد سالم یا مبتلایان به بیماری‌های خوش‌خیم غیرقابل تشخیص (با در سطوح بسیار پایین) باشند

- اندازه‌گیری آسان، حتی در مقادیر کم؛ با استفاده از یک آزمایش قابل اعتماد، مقرون به صرفه، و همراه با ویژگی تحلیلی بالا (درصد افراد بدون سرطان که تست نشانگر زیستی منفی می شود)
  - حساسیت (درصد از افراد مبتلا به سرطان که آزمایش آنها برای نشانگر زیستی مثبت است) بالایی داشته باشند.
- علاوه بر این، بیوپسی مایع به عنوان یک نشانگر زیستی جدید تومور، نوآورانه‌ترین ابزار در انکولوژی پزشکی است. پروتئین‌ها، متابولیت‌ها، اسیدهای نوکلئیک و وزیکول‌های خارج سلولی را می‌توان در ادرار، که جزء بیوپسی مایع است، شناسایی کرد که یک روش غیرتهاجمی و مقرون به صرفه است.

## ۴.۲. نارسایی قلبی

بیومارکرهای تصویربرداری بینش مهمی در مورد ناهنجاری‌های عملکردی و ساختاری قلب ارائه می‌کنند، اما این نشانگرها قادر به شناسایی مراحل تحت بالینی و اولیه HF نیستند. بیومارکرهای پروتئینی که اکنون برای پیش‌بینی و پیش‌آگهی HF مورد استفاده قرار می‌گیرند، یا از قلب آزاد شده و به عنوان یک نشانگر، آسیب بافت قلب را نشان می‌دهند، یا به عنوان یک پاسخ سیستمیک به HF از سلول‌های دیگر آزاد می‌شوند. علاوه بر ویژگی بافتی، نیمه عمر بیومارکرهای پروتئین اغلب مهمترین جنبه از کاربرد بالقوه آن به عنوان یک نشانگر زیستی است. پپتیدهای نatriورتیک (NP)، به عنوان مثال، پپتید نatriورتیک نوع مغز (BNP) و پروهورمون N ترمینال BNP، و اندازه‌گیری تروپونین قلبی در دستورالعمل‌های درمان HF و تشخیص انجمن قلب آمریکا و اروپا گنجانده شده است (۲۰). کاربرد پیش‌بینی نشانگرهای زیستی NT-proBNP و BNP در HF مزمن یا حاد، توسط مطالعات مختلف مورد بررسی قرار گرفته است و شواهد قوی از ارزش افزایشی آنها ارائه می‌نماید. در یک مطالعه شامل ۱۲۲ بیمار که نارسایی حاد قلبی جبران نشده و کاهش عملکرد کلیه داشتند، سطح BNP اندازه‌گیری شد. نتایج نشان از کاهش قابل توجه BNP به میزان  $\leq 4.0\%$  در طول بستری شدن، یعنی از ابتدای شروع تا ترخیص داد که ارزش پیش‌آگهی مثبتی در کاهش بستری مجدد داشت (۲۱). سایر نشانگرهای زیستی تشخیصی شامل مواردی هستند که برای استرس اکسیداتیو (مانند فاکتور تمایز رشد ۱۵)، بازسازی قلب (گالکتین-۳)، و التهاب (گیرنده ST2 محلول) در درمان HF کاربرد دارند.

## ۴.۳. بیماری‌های کلیوی



کلیه‌ها به عنوان ارگانی برای تصفیه خون، ایجاد ادرار، حذف سموم و کنترل حجم مایعات مختلف بدن انسان عمل می‌کنند. میکروآلبومین، N-استیل-β-گلوکوزامینیداز، پروتئین‌های اتصال دهنده به اسید چرب و پروتئین‌های غنی از سیستئین به عنوان بیومارکرهای موفق در بیماری‌های کلیه استفاده شده‌اند. هپسیدین-۲۵ یک پروتئین متصل به آهن است که با آسیب حاد کلیه مرتبط است و به عنوان یک نشانگر زیستی در نمونه‌های سرم و ادرار برای عوارض جانبی عمده کلیوی پس از جراحی قلب استفاده می‌شود. اخیراً FDA پانلی از شش نشانگر زیستی موجود در ادرار، از جمله clusterin, cystatin C, مولکول آسیب کلیوی ۱، N-استیل-β-D-گلوکوزامینیداز، لیپوکالین مرتبط با ژلاتیناز نوتروفیل و استئوپونین را برای تشخیص آسیب کلیوی ناشی از ASO پیش بالینی را تایید کرده است. سطح D-Serine در پلاسما و ادرار معمولاً به صورت نشانگر زیستی دوگانه برای بازتاب عملکرد کلیه و سایر بیماری‌ها استفاده می‌شود (۲۲).

#### ۴.۴. بیماری‌های دستگاه گوارش

بیماری‌های گوارشی به بیماری‌هایی اطلاق می‌شود که از دهان تا مقعد شامل تمام اندام‌های دستگاه گوارش انسان است. محصولات واسطه متابولیسم، بیومارکرهای ارزشمندی برای تشخیص بیماری‌های گوارشی با استفاده از روش‌های غیرتهاجمی هستند. ترکیبات آلی فرار مانند استون، آمونیاک، اتانول، ایندول، دی سولفید کربن، ۲،۳-بوتانادیون و استیک اسید را می‌توان به عنوان نشانگر زیستی استفاده کرد. این ترکیبات با وزن مولکولی کم در دستگاه گوارش تولید شده و در جریان خون منتقل می‌شود و به ریه‌ها می‌رسند. کالپروتکتین، به عنوان یک بیومارکر غیرتهاجمی، در درجه اول از نظر بالینی برای بیماری التهابی روده (IBD) و اختلالات گوارشی مفید است (۲۳). لاکتوفرین، یک نشانگر زیستی آزمایشگاهی است که برای تشخیص عفونت کلسترییدیوم دیفیسیل استفاده می‌شود. پروتئین اتصال دهنده به اسید چرب نیز به عنوان یک نشانگر تشخیصی در بیماری‌های گوارشی ارزیابی شده است. متابولومیک‌های ادراری مانند اسید تری کربوکسیلیک و اسیدهای آمینه در بیماران IBD و سایر افراد متفاوت بوده و به عنوان نشانگرهای زیستی غیرتهاجمی برای بیماری‌های گوارشی استفاده می‌شود (۲۴).

#### ۴.۵. بیماری‌های کبدی

کبد عضوی حیاتی در بدن انسان است که وظایف مهم بسیاری از جمله هضم غذا، توزیع مواد مغذی، تبدیل غذا به انرژی و ذخیره آن و کمک به فیلتر کردن مواد سمی و حذف سموم از جریان خون برعهده دارد. بسیاری از بیماری‌های کبدی مانند هپاتیت، بیماری کبد چرب، سرطان، سیروز، هموکروماتوز، نارسایی مزمن کبد و شرایط خودایمنی توسط عوامل محیطی و شرایط مختلفی از جمله ویروس‌ها ایجاد می‌شوند. علائم بیماری‌های کبدی بسته به علت زمینه‌ای و شدت بیماری متفاوت است و با توجه به مشترک بودن علائم با سایر بیماری‌ها، تشخیص بیماری‌های کبدی اغلب دشوار است. در نتیجه، نشانگرهای زیستی ابزاری مفید برای تشخیص و پیگیری بیماری‌های کبدی هستند (۲۵). آسیب کبدی را می‌توان با آزمایش‌های عملکرد کبدی از جمله آلومین، آلانین آمینوترانسفراز، لاکتات دهیدروژناز و آسپاراتات ترانس آمیناز مرتبط با آلکالین فسفاتاز و گاما گلوتامیل ترانسفراز تعیین کرد. آلانین آمینوترانسفراز یک نشانگر زیستی جایگزین است که برای بیماری‌های کبدی بسیار اختصاصی است و در جریان خون حضور دارد. هیالورونیک اسید، بیلی روبین، سیتوکین‌ها، لامینین نیز به عنوان نشانگرهای زیستی بیماری کبد استفاده می‌شوند (۲۶).

#### ۴.۶. بیماری‌های عضله اسکلتی و استخوان

یک اسکلت سالم به تجدید و نگهداری مداوم بافت استخوان نیاز دارد. عضله اسکلتی ممکن است در طول زندگی در اثر ورزش، انقباض، نقص در سیستم ایمنی یا عضله آسیب ببیند. در حال حاضر از MRI و طیف سنجی تشدید مغناطیسی پروتون برای توصیف و ارزیابی بیماری نادر دژنراتیو عضله اسکلتی، یعنی میوپاتی GNE استفاده می‌شود، همچنین MRI در ارزیابی تغییرات محتوای چربی و بافت فیبری عضلات کاربرد دارد (۲۷). اندازه‌گیری پیریدینولین، دنوکسی پیریدینولین و استئوکلسین برای پیش‌بینی بیماری‌های استخوانی در آینده با استفاده از نتایج بالینی بکار می‌رود. اینترلوکین ۶ پلاسما به عنوان نشانگر التهابی شناخته شده جهت پیش‌بینی تغییرات طولانی مدت در توقف رشد، انقباضات مفصلی و دیسپلازی هیپ کاربرد دارد (۲۸). استفاده از اسیدهای آمینه، به ویژه سیستین، متیونین، تورین و گلوتامین، به عنوان بخشی ضروری از عضلات اسکلتی، می‌تواند برای پیشگیری و تشخیص عضلات اسکلتی بکار روند. یکی دیگر از بیماری‌های سیستم اسکلتی پوکی استخوان است که یک بیماری خاموش و بدون علامت می‌باشد. تشخیص زودهنگام پوکی استخوان مسئله کلیدی برای درمان موثر و شناسایی بیماران پوکی استخوان با خطر بالای شکستگی است. نشانگرهای زیستی مختلفی در حال حاضر برای ارزیابی میزان تشکیل استخوان و تحلیل استخوان در دسترس هستند. به

عنوان مثال، نشانگرهای زیستی تشکیل استخوان عبارتند از: آلکالین فسفاتاز تام (ALP)، آلکالین فسفاتاز اختصاصی استخوان (BALP)، استئوکلسین (OC)، پروپیتید N ترمینال پروکلاژن نوع ۱ (PINP) و پروپیتید C ترمینال پروکلاژن نوع ۱ (PICP).

#### ۵. خصوصیات یک بیومارکر مناسب

یک بیومارکر مناسب برای تشخیص، پیش‌آگهی و مدیریت بیماری‌ها باید دارای ویژگی‌های زیر باشد:

- دقت و حساسیت بالا: بیومارکر باید قادر به شناسایی بیماری در مراحل اولیه و با دقت (توانایی بیومارکر در شناسایی صحیح بیماران مبتلا و غیرمبتلا) و حساسیت بالا (توانایی بیومارکر در تشخیص موارد مثبت واقعی (True Positives) باشد.
- تخصصی بودن: بیومارکر باید اختصاصیت توانایی بیومارکر در شناسایی صحیح موارد منفی (True Negatives) و عدم شناسایی نادرست افراد سالم) بالایی داشته باشد، به این معنی که فقط در بیماری مورد نظر افزایش یابد و در شرایط دیگر نرمال باشد.
- قابلیت تکرارپذیری و پایایی: ثبات نتایج بیومارکر در طول زمان و تحت شرایط مختلف آزمایشگاهی.
- غیرتهاجمی بودن: ترجیحاً بیومارکرها باید از نمونه‌های غیرتهاجمی مانند خون، ادرار یا بزاق قابل اندازه‌گیری باشند.
- سهولت و سرعت اندازه‌گیری.
- قابلیت پیش‌آگهی و پیش‌بینی: بیومارکر باید قادر به پیش‌بینی پیشرفت بیماری و پاسخ بیمار به درمان‌های مختلف باشد.
- مقرون به صرفه بودن.
- ارتباط با مکانیزم بیماری: بیومارکر باید ارتباط مستقیمی با مکانیزم بیماری داشته باشد تا نتایج حاصل از آن قابل تفسیر و معتبر باشد.
- قابلیت استفاده در جمعیت‌های مختلف: بیومارکر باید در جمعیت‌های مختلف از نظر جنس، سن، نژاد و سایر فاکتورها قابل استفاده و معتبر باشد.
- عمومیت: عدم تأثیرگذاری فاکتورهای جمعیتی بر دقت و صحت بیومارکر.
- پذیرش بالینی: بیومارکر باید توسط جامعه پزشکی و مراکز درمانی مورد پذیرش و استفاده قرار گیرد.

#### ۶. چالش‌ها و امیدها در استفاده از بیومارکرها

اگرچه نشانگرهای زیستی ابزارهای قدرتمندی در پزشکی مدرن هستند، اما با چالش‌هایی نیز مواجه‌اند. یکی از این چالش‌ها، عدم دقت کافی و نیاز به استانداردهای بیشتری است. همچنین، هزینه‌های بالای توسعه و استفاده از بیومارکرها نیز یک مانع مهم است. با این حال، پیشرفت در فناوری‌های ژنومی و پروتئومیک، فرصت‌های جدیدی برای کشف و استفاده از بیومارکرهای جدید فراهم کرده است. در زیر به برخی از این چالش‌ها و راه‌حل‌های موجود پرداخته شده است.

- دقت و صحت محدود: بسیاری از بیومارکرها ممکن است دقت و صحت کافی برای تشخیص بیماری‌ها در تمامی شرایط را نداشته باشند. یعنی ممکن است نتایج کاذب مثبت یا منفی به دلیل عدم اختصاصیت یا حساسیت کافی بیومارکرها رخ دهد. با تحقیقات بیشتر برای بهبود ویژگی‌های بیومارکرها و استفاده از ترکیبی از بیومارکرها برای افزایش دقت تشخیص می‌توان این نقص را برطرف نمود.
- استانداردهای: نبود استانداردهای یکسان برای اندازه‌گیری و تفسیر نتایج بیومارکرها می‌تواند به تفاوت‌های زیاد در نتایج منجر شود که این امر ناشی از تفاوت در روش‌های آزمایشگاهی و تجهیزات مورد استفاده است که با توسعه استانداردهای جهانی برای آزمایش و تفسیر بیومارکرها می‌توان بر آن فائق آمد.
- هزینه‌های بالا: توسعه و استفاده از بیومارکرهای جدید خصوصاً در بخش تحقیق و توسعه، تولید و تست بالینی گاهی هزینه بردار است که با سرمایه‌گذاری در تحقیق و توسعه برای کاهش هزینه‌ها و ایجاد همکاری بین صنایع و مراکز تحقیقاتی می‌توان هزینه‌ها را کاهش داد.
- پیچیدگی بیولوژیکی: سیستم‌های زیستی بسیار پیچیده هستند و ممکن است عوامل زیادی بر نتایج بیومارکرها تأثیر بگذارند که با تحقیقات جامع‌تر برای درک بهتر تعاملات بیولوژیکی و استفاده از مدل‌های پیش‌بینی پیچیده‌تر می‌توان تا حدودی بر آن فائق آمد.

## نتیجه‌گیری

همانگونه که ذکر شد بیومارکرها ابزارهای حیاتی در تشخیص، پیش‌آگهی و درمان بیماری‌ها هستند. آن‌ها می‌توانند به تشخیص زودهنگام بیماری‌ها، پیش‌بینی پیشرفت بیماری، ارزیابی پاسخ به درمان، شخصی‌سازی درمان، کاهش هزینه‌های درمانی، بهبود کیفیت زندگی بیماران و پیشگیری از بیماری‌ها کمک کنند. استفاده گسترده از بیومارکرها در پزشکی دقیق و نوین می‌تواند تأثیر بسزایی در

بهبود نتایج درمانی و ارتقاء سلامت جامعه داشته باشد. یک بیومارکر مناسب باید دارای ویژگی‌های دقت، حساسیت، تخصصیت، قابلیت تکرارپذیری، غیر تهاجمی بودن، سهولت و سرعت اندازه‌گیری، قابلیت پیش‌آگهی، مقرون به صرفه بودن، قابلیت استفاده در جمعیت‌های مختلف و پذیرش بالینی باشد. رعایت این ویژگی‌ها می‌تواند به بهبود تشخیص، پیش‌آگهی و درمان بیماری‌ها کمک کند و تأثیر بسزایی در ارتقاء کیفیت مراقبت‌های بهداشتی داشته باشد. سرمایه‌گذاری در تحقیق و توسعه، استانداردسازی و رعایت اصول اخلاقی می‌تواند به تحقق پتانسیل‌های بیومارکرها کمک کند و نتایج مثبتی برای جامعه به ارمغان آورد.

## تعارض در منافع

نویسندگان تعهد می‌نمایند که هیچ گونه تعارض مالی ندارند.

## منابع:

1. De Gramont A, Watson S, Ellis LM, Rodón J, Tabernero J, De Gramont A, et al. Pragmatic issues in biomarker evaluation for targeted therapies in cancer. 2015;12(4):197-212.
2. Antoniou M, Kolamunnage-Dona R, Wason J, Bathia R, Billingham C, Bliss J, et al. Biomarker-guided trials: challenges in practice. 2019;16:100493.
3. Porter KJBjoep. Effect of homologous bone marrow injections in x-irradiated rabbits. 1957;38(4):401.
4. Group BDW, Atkinson Jr AJ, Colburn WA, DeGruttola VG, DeMets DL, Downing GJ, et al. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. 2001;69(3):89-95.
5. Lukas A, Heinzl A, Mayer Bjb. Biomarkers for capturing disease pathology as molecular process hyperstructure. 2019:573402.
6. Luo K, Stepanov I, Hecht SSJAoCE. Chemical biomarkers of exposure and early damage from potentially carcinogenic airborne pollutants. 2019;3.
7. Mardpour S, Hamidieh AA, Taleahmad S, Sharifzad F, Taghikhani A, Baharvand HJJocp. Interaction between mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles and immune cells by distinct protein content. 2019;234(6):8249-58.
8. Wishart DS, Bartok B, Oler E, Liang KY, Budinski Z, Berjanskii M, et al. MarkerDB: an online database of molecular biomarkers. 2021;49(D1):D1259-D67.
9. Eggener SE, Rumble RB, Armstrong AJ, Morgan TM, Crispino T, Cornford P, et al. Molecular biomarkers in localized prostate cancer: ASCO guideline. 2020;38(13):1474-94.
10. Ghantous CM, Kamareddine L, Farhat R, Zouein FA, Mondello S, Kobeissy F, et al. Advances in cardiovascular biomarker discovery. 2020;8(12):552.
11. Težak Ž, Kondratovich MV, Mansfield EJPM. US FDA and personalized medicine: in vitro diagnostic regulatory perspective. 2010;7(5):517-30.
12. Bodaghi A, Fattahi N, Ramazani A. Biomarkers: promising and valuable tools towards diagnosis, prognosis and treatment of COVID-19 and other diseases. Heliyon 9, e13323. 2023.

13. Sharifi Z, Talkhabi M, Taleahmad SJSR. Identification of potential microRNA diagnostic panels and uncovering regulatory mechanisms in breast cancer pathogenesis. 2022;12(1):20135.
14. Bereimipour A, Karimi S, Faranoush M, Hedayati Asl AA, Miri MS, Satarian L, et al. Identification of miR-20a as A Potential Discerning Biomarker for Non-Invasive versus Invasive Retinoblastoma. 2024;26(4):250-8.
15. Dhama K, Latheef SK, Dadar M, Samad HA, Munjal A, Khandia R, et al. Biomarkers in stress related diseases/disorders: diagnostic, prognostic, and therapeutic values. 2019;6:465402.
16. Takamura T-a, Tsuchiya T, Oda M, Watanabe M, Saito R, Sato-Ishida R, et al. Circulating malondialdehyde-modified low-density lipoprotein (MDA-LDL) as a novel predictor of clinical outcome after endovascular therapy in patients with peripheral artery disease (PAD). 2017;263:192-7.
17. Seyhan AAJEBR. Biomarkers in drug discovery and development. 2010;5:19-25.
18. Ng S, Masarone S, Watson D, Barnes MRJC, Research T. The benefits and pitfalls of machine learning for biomarker discovery. 2023;394(1):17-31.
19. Mathema VB, Sen P, Lamichhane S, Orešič M, Khoomrung SJC, Journal SB. Deep learning facilitates multi-data type analysis and predictive biomarker discovery in cancer precision medicine. 2023;21:1372-82.
20. van Kimmenade RR, Januzzi Jr JIJCC. Emerging biomarkers in heart failure. 2012;58(1):127-38.
21. Stolfo D, Stenner E, Merlo M, Porto A, Moras C, Barbati G, et al. Prognostic impact of BNP variations in patients admitted for acute decompensated heart failure with in-hospital worsening renal function. 2017;26(3):226-34.
22. Sandelius Å, Basak J, Hölttä M, Sultana S, Hyberg G, Wilson A, et al. Urinary kidney biomarker panel detects preclinical antisense oligonucleotide-induced tubular toxicity. 2020;48(8):981-93.
23. McMahon CW, Chhabra RJJoL, Medicine P. The role of fecal calprotectin in investigating digestive disorders. 2018;3(3).
24. Sarosiek I, Schicho R, Blandon P, Bashashati MJWjogo. Urinary metabolites as noninvasive biomarkers of gastrointestinal diseases: A clinical review. 2016;8(5):459.
25. Fu S, Wu D, Jiang W, Li J, Long J, Jia C, et al. Molecular biomarkers in drug-induced liver injury: Challenges and future perspectives. 2020;10:1667.
26. Arsik I, Frediani JK, Frezza D, Chen W, Ayer T, Keskinocak P, et al. Alanine aminotransferase as a monitoring biomarker in children with nonalcoholic fatty liver disease: a secondary analysis using TONIC trial data. 2018;5(6):64.
27. Liu C-Y, Yao J, Kovacs WC, Shrader JA, Joe G, Ouwerkerk R, et al. Skeletal muscle magnetic resonance biomarkers in GNE myopathy. 2021;96(5):e798-e808.
28. Rehman T, Shabbir MA, Inam-Ur-Raheem M, Manzoor MF, Ahmad N, Liu ZW, et al. Cysteine and homocysteine as biomarker of various diseases. 2020;8(9):4696-707.