

Next Generation Sequencing و سرطان پروستات - مزایا و چالش‌ها

چکیده

در این گفتار کوتاه نگاهی اجمالی به اطلاعات تشخیصی و کاربردهای بالینی NGS خواهد شد. پیشرفت‌های سریع تکنولوژی سبب بکارگیری گسترده از این تکنیک مدرن در زمینه ژنتیک پزشکی و خصوصاً سرطان گردید. همچنین سعی شده است مزایا و چالش‌های موجود استفاده از NGS در زمینه تشخیص سرطان با تاکید بر سرطان پروستات پرداخته شود.

کلید واژگان: توالی‌یابی نسل جدید، توالی‌یابی کل‌اگزوم، سرطان، پروستات، تشخیص بالینی.

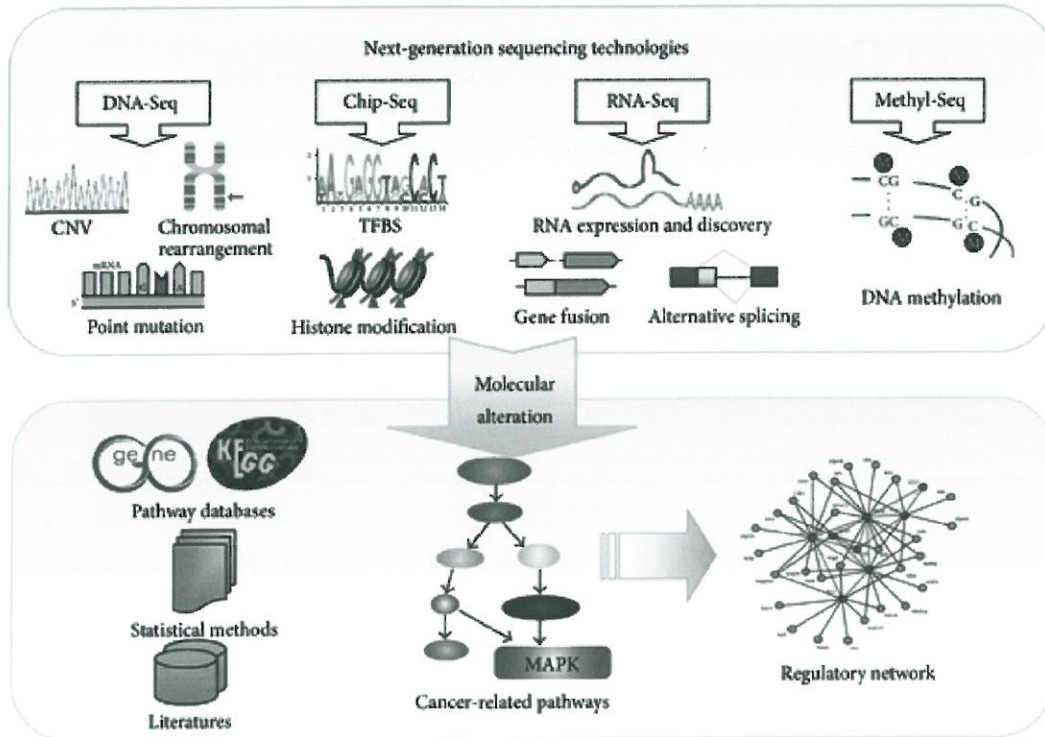
پیشگفتار

پیشرفت‌های تکنولوژی سبب معرفی و ورود NGS به حیطه سرطان شده است. NGS با قابلیت توالی‌یابی گسترده با سرعت بالا بیشترین کمک را به شناسایی ژنوم سرطان می‌کند. کاربردهای NGS بسته به نوع DNA یا RNA بسیار متفاوت می‌باشد.

توالی‌یابی DNA شامل توالی‌یابی کل ژنوم (WGS)، توالی‌یابی کل اگزومها (WES) و یا توالی‌یابی ژن‌های هدف می‌باشد که بر روی یک ژن خاص مربوط به یک بیماری مشخص تمرکز می‌کند. توالی‌یابی RNA به شناسایی رونوشت‌های ژنی، تغییرات پس از نسخه برداری، ترکیبات ژنی و تغییرات بیان ژن‌ها کمک می‌کند. بیشتر کاربردهای NGS در زمینه تحقیقات سرطان می‌باشد. کاربرد تکنولوژی‌های مدرن NGS در مقایسه با روش‌های سنتی موجب پیشرفت چشم‌گیر در تشخیص مولکولی سرطان گردیده که پیشرفت‌های گسترده‌ای در تشخیص تومورهای سرطانی ایجاد نموده است. بیشترین تمرکز دانش امروزه مربوط به تشخیص تومورهای سرطانی است که در سال‌های اخیر بر روی سرطان خون بیشتر متمرکز شده است.



در این گفتار کوتاه به اطلاعات تشخیصی و کاربردهای کلینیکی NGS اشاره خواهد شد، علاوه بر این به علت اینکه حجم اطلاعات خروجی از NGS بسیار عظیم و تفسیر آن نیز پیچیده است به بحث‌های بیوانفورماتیک و بانک اطلاعاتی و اهمیت آن اشاره خواهیم کرد.



شکل ۱: مسیرهای انجام توالی‌یابی نشانگرهای سرطان با استفاده از NGS

سرطان پروستات

سرطان پروستات در بسیاری از کشورها علت اصلی مرگ و میر در مردان می‌باشد. هتروژنیته بالا نشان می‌دهد عوامل ژنتیکی زیادی در انواع ملایم و پیشرفته سرطان دخیل می‌باشد. بسیاری از مردانی که تشخیص سرطان پروستات در آنها داده شده از نظر بالینی در مرحله خوش‌خیم بیماری بوده که نیاز به درمان سریع و فوری نداشته‌اند و درمان اضافه در این گونه موارد سبب حاد شدن بیماری می‌گردد.

واکنش‌های بالینی به روش‌های درمانی در بیماران مختلف متفاوت است، گاهی بلافاصله پس از درمان برخی از آنها عود می‌کنند، درحالی که برخی دیگر تا مدت زمان زیادی عود نمی‌کنند. پیشرفت‌های اخیر در تکنولوژی NGS به درک بهتر مفاهیم زیستی و تفاوت‌های بالینی سرطان پروستات کمک شایانی نموده است. بطور اختصاصی استفاده از روش‌های توالی‌یابی DNA-Seq, RNA-Seq و آزمایش‌های سکانس‌های متیله با دقت بالا مسیرهای اصلی تومورهای پروستات را شناسایی می‌کند که شامل سیگنال‌های AR, P13K-PTEN-Akt و مسیرهای RTK-Ras-MAPK است.

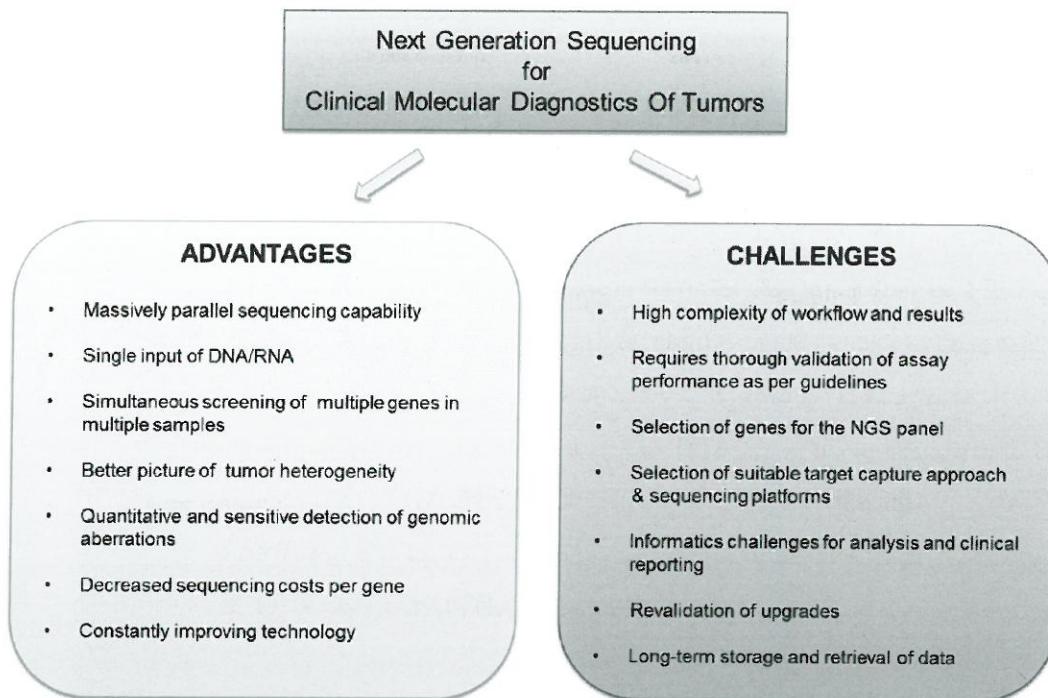
با ترکیب اطلاعات به دست آمده از مطالعات NGS و مطالعات پاتولوژی بالینی و اطلاعات رادیولوژی، تشخیص دقیق‌تر سرطان پروستات امکان پذیر می‌باشد. علاوه بر این با علم به هتروژنیته سلول‌های توموری سرطان پروستات با استفاده از تکنیک‌های توالی‌یابی ملکول‌های منفرد، تشخیص قوی‌تر و تجویز داروهای اختصاصی مربوط به بیمار امکان پذیر می‌باشد. بنابراین آشنائی مفاهیم مختلف تکنیک NGS و نتایج حاصل از آن برای متخصص ارولوژی بسیار حائز اهمیت می‌باشد.

مزایا و چالش‌ها

علاوه بر کاربردهای این نسل از توالی‌یابی که ذکر شد، می‌توان به ویژگی‌هایی از جمله پوشش دهی بالا، عمق پوشش دهی، نیاز به میزان کم از نمونه ژنومی، توالی‌یابی تک مرحله‌ای، مقیاس پذیری بسیار بالا، کمی‌سازی با کیفیت بسیار بالا، پروتکل‌های آماده‌سازی نمونه سریع و مستقیم و کاهش زمان و هزینه اشاره نمود. این در حالی است که این روش چالش‌هایی نیز در پیش رو دارد. بزرگ‌ترین آنها، تجزیه و تحلیل داده‌ها است که در سطح آزمایش‌های تحقیقاتی قابل انجام بوده اما در سطح

پیامدهای قانونی و اخلاقی تعیین توالی بسیار زیاد است و تا کنون به طور کامل به آن پرداخته نشده است. به اشتراک گذاری اطلاعات ژنتیکی فرد با کارفرمایان و شرکت‌های بیمه ممکن است منجر به تبعیض مبتنی بر مطالعات ژنتیکی شود که می‌تواند پیامدهای قانونی داشته باشد.

بالینی هنوز نیاز به تسریع استفاده از این داده‌ها و ترجمه جفت بازهای توالی در برنامه‌های کاربردی بالینی وجود دارد. چالش بعدی، زیر ساخت‌های محاسباتی است. در واقع مقدار داده‌های اولیه در سیستم‌های NGS از ظرفیت محاسباتی‌ترین سیستم‌ها نیز پیشی گرفته‌اند. چالش بحث برانگیز دیگر، مسائل حقوقی و اخلاقی این روش است.



شکل ۲: مزایا و چالش‌های استفاده از تکنیک NGS در تشخیص‌های بالینی تومور ها

Reference:

1. N ext-generation sequencing: advances and applications in cancer diagnosis Simona Serrat?, Simona De Summa, Brunella Pilato, Daniela Petriella, Rosanna Lacalamita, Stefania Tommasi, and Rosamaria Pinto. *Onco Targets Ther.* 2016; 9: 7355-7365.
2. The Role of Next-Generation Sequencing in Castration-Resistant Prostate Cancer Treatment. Daniel H. Hovelson; Scott A. Tomlins. *The Cancer Journal.* 22(5):357-361
3. Desai AN, Jere A. (2012) Next?generation sequencing: ready for the clinics. *Clinical genetics.* 1;81(6):503-10.
4. Dinwiddie DL, Smith LD, Miller NA, Atherton AM, Farrow EG, Strenk ME, Soden SE, Saunders CJ, Kingsmore SF. (2013) Diagnosis of mitochondrial disorders by concomitant next-generation sequencing of the exome and mitochondrial genome. *Genomics.* 30;102(3):148-56.
5. Arnedos, M., et al., The genetic complexity of common cancers and the promise of personalized medicine: is there any hope? *J Pathol*, 2014(1096-9896 (Electronic)).