

بخش اول: مقدمه (Review) و پاراگراف اول

عنوان :اطلس ژنوم سرطان (TCGA) : منبعی بیکران از دانش

بخش معرف (Review) : اطلس ژنوم سرطان (TCGA) یک پروژه با بودجه دولتی است که هدف آن فهرستبندی و کشف تغییرات ژنومی عمده‌ی مسبب سرطان است تا یک "اطلس" جامع از پروفایل‌های ژنومی سرطان ایجاد کند. محققان TCGA تا کنون، با استفاده از توالی‌یابی در مقیاس بزرگ ژنوم و تحلیل‌های چند بعدی یکپارچه، گروه‌های بزرگی از بیش از ۳۰ تومور انسانی را تحلیل کرده‌اند. مطالعات انجام شده بر روی انواع سرطان به صورت انفرادی، و همچنین تحلیل‌های جامع در سطح "پان‌سرطان"

"، دانش فعلی ما در مورد تومور‌زایی (سرطان‌زایی) را گسترش داده‌اند. یک هدف اصلی این پروژه، ارائه مجموعه‌داده‌های در دسترس عموم بود تا بهبود روش‌های تشخیصی، استانداردهای درمانی و در نهایت پیشگیری از سرطان کمک کند. این مقاله وضعیت فعلی ساختار، هدف و دستاوردهای شبکه تحقیقاتی TCGA را مورد بحث قرار می‌دهد.

نکات کلیدی برای یادگیری

- TCGA چیست؟ یک پروژه دولتی بزرگ که هدفش ساخت یک "اطلس جامع" از تمام تغییرات ژنومی عامل سرطان است.
- روش کار: تحلیل گروه‌های بزرگی از بیش از ۳۰ نوع تومور انسانی با استفاده از توالی‌یابی ژنوم در مقیاس بزرگ و تحلیل‌های چند بعدی یکپارچه.
- دستاوردهای اولیه: گسترش دانش درباره تومور‌زایی (سرطان‌زایی) از طریق مطالعات فردی روی سرطان‌ها و همچنین تحلیل‌های پان‌سرطان (مقایسه انواع سرطان با هم).
- هدف اصلی: در دسترس قرار دادن داده‌های عمومی برای بهبود تشخیص، درمان و پیشگیری از سرطان.

بخش دوم: مقدمه (New roads to conquer cancer)

پاراگراف دوم : سرطان به عنوان یکی از مهم‌ترین چالش‌های سلامت عمومی، علت اصلی مرگ و میر در بسیاری از کشورها در نظر گرفته می‌شود. این بیماری نه یک بیماری واحد، بلکه گروهی از بیماری‌ها با ویژگی‌های مولکولی متمایز است. ظهور فناوری‌های توالی‌یابی ژنوم با توان عملیاتی بالا (High-throughput sequencing) فرستی بی‌سابقه برای بررسی دقیق ساختار ژنوم و رونویسی در بیماری فراهم کرده است. این داده‌های بزرگ (Big Data) در حال تعریف مجدد سرطان به عنوان یک بیماری با اساس ژنومی هستند. در اوایل قرن بیستم، دو ایده غالب مطرح شد: "جهش‌های سوماتیک" (Somatic Mutation) و "اثر واربورگ". Warburg Effect). ایده جهش‌های سوماتیک، که توسط بووری (Boveri) مطرح شد، پیشنهاد می‌کرد که جهش‌های سوماتیک در سلول‌های تومور ممکن است فرآیند سرطان‌زایی را آغاز کنند.

نکات کلیدی برای یادگیری

- **اهمیت سرطان**: یکی از بزرگ‌ترین چالش‌ها و عامل اصلی مرگ و میر در بسیاری از کشورهای است.
- **تعريف سرطان**: سرطان یک بیماری واحد نیست، بلکه گروهی از بیماری‌ها با ویژگی‌های مولکولی متمایز است.
- **نقش فناوری‌های توالی‌بایی**: با توان عملیاتی بالا انقلابی در بررسی ژنوم و رونویسی سرطان ایجاد کرده و سرطان را به عنوان یک بیماری با اساس ژنومی بازتعریف می‌کنند.
- **ایده‌های تاریخی**:

 - جهش‌های سوماتیک (Somatic Mutation): جهش‌هایی در سلول‌های تومور که شروع‌کننده سرطان‌بایی هستند (نظریه بووری).
 - اثر واربورگ (Warburg Effect): در این پاراگراف فقط به آن اشاره شده و توضیحی داده نشده است)

بخش سوم: مقدمه از genomics تا Boveri

ترجمه

پاراگراف سوم: نظریه بووری (Boveri's theory) در دهه ۱۸۹۰ مطرح شد، اما تنها در دهه‌های اخیر، با پیشرفت‌های عظیم در فناوری‌های ژنومی بود که زمینه علمی برای اثبات آن فراهم شد. مفهوم سرطان به عنوان یک بیماری با اساس ژنومی، مستلزم ایجاد ابزارهای قدرتمندی برای نقشه‌برداری، درک و مقایسه تغییرات ژنومی مرتبط با سرطان است.

در سال ۲۰۰۵، مؤسسه ملی سرطان (NCI) و مؤسسه ملی تحقیقات ژنوم انسانی (NHGRI)، دو سازمان زیرمجموعه مؤسسه ملی بهداشت (NIH)، پروژه اطلس ژنوم سرطان (TCGA) را آغاز کردند. این پروژه تلاشی مشترک برای استفاده از فناوری‌های توالی‌بایی در مقیاس بالا برای شناسایی و فهرست‌بندی تغییرات ژنومی کلیدی بود که در بیش از ۲۰ نوع سرطان رایج و نادر نقش دارند. هدف نهایی، شتاب بخشیدن به درک مولکولی سرطان و بهبود روش‌های پیشگیری، تشخیص و درمان آن بود.

نکات کلیدی برای یادگیری

- تأیید نظریه بووری: نظریه جهش‌های سوماتیک بووری (که سرطان را ناشی از جهش‌های ژنومی می‌داند)، در دهه ۱۸۹۰ مطرح شد، اما اثبات آن تا دهه‌های اخیر و پیشرفت فناوری‌های ژنومی طول کشید.
- نیاز به ابزارها: درک سرطان به عنوان یک بیماری ژنومی، نیازمند ابزارهای قوی برای نقشه‌برداری، درک و مقایسه تغییرات ژنومی است.
- TCGA: تاریخچه:

 - سال آغاز: ۲۰۰۵.

- نهادهای بانی: مؤسسه ملی سرطان (NCI) و مؤسسه ملی تحقیقات ژنوم انسانی (NHGRI) که هر دو زیرمجموعه NIH هستند.
- مأموریت: استفاده از فناوری توالی‌یابی در مقیاس بالا برای شناسایی جهش‌های کلیدی در بیش از ۲۰ نوع سرطان.
- چشم‌انداز: شتاب بخشیدن به درک مولکولی سرطان و بهبود روش‌های پیشگیری، تشخیص و درمان.

بخش چهارم: ساختار شبکه (TCGA Research Network Structure)

ترجمه

پاراگراف چهارم TCGA: با موفقیت، نمونه‌های مورد نیاز (کوهورت‌ها) را برای بیش از ۲۰ نوع سرطان از طریق مراکز جمع‌آوری نمونه سرطان (CPSC) که با مراکز سرطان در سراسر ایالات متحده و کانادا قرارداد بسته‌اند، به دست آورد. هر نمونه در مراکز کنترل کیفیت نمونه (SQCCs) با هدف اطمینان از خلوص، یکپارچگی و وجود بافت کافی برای تحلیل‌های مختلف، مورد ارزیابی قرار گرفت.

از آنجا که TCGA تلاش می‌کند تا یک اطلس ژنومی جامع ایجاد کند، چندین پلتفرم فناوری در طول پروژه استفاده شده‌اند. انواع داده‌های تولید شده در TCGA شامل تغییرات عدد کپی (Copy Number Variation - CNV)، توالی‌یابی اگزوم (Gene expression)، توالی‌یابی کل ژنوم (Whole-genome sequencing)، بیان ژن (Exome sequencing)، توالی‌یابی (miRNA)، پروتئومیکس (Proteomics)، و وضعیت متیلاسیون DNA است.

نکات کلیدی برای یادگیری

- جمع‌آوری نمونه: نمونه‌ها توسط مراکز جمع‌آوری نمونه سرطان (CPSC) که با مراکز سرطان در آمریکا و کانادا همکاری می‌کنند، جمع‌آوری شدند.
- کنترل کیفیت (QC): نمونه‌ها قبل از تحلیل، در مراکز کنترل کیفیت نمونه (SQCCs) برای اطمینان از خلوص، یکپارچگی و کافی بودن بافت ارزیابی شدند.
- تولید داده‌های چند بعدی (Multi-platform): TCGA برای ایجاد اطلس جامع، از چندین فناوری استفاده کرد و انواع داده‌های مختلفی را تولید کرد. مهم‌ترین این داده‌ها عبارتند از:
 - ۱. تغییرات عدد کپی (CNV): تغییرات در تعداد نسخه‌های یک قطعه DNA.
 - ۲. توالی‌یابی اگزوم و کل ژنوم: برای شناسایی جهش‌ها.
 - ۳. بیان ژن و miRNA: برای بررسی فعالیت ژن‌ها.

4. متیلاسیون DNA : برای بررسی تغییرات اپیژنومی.

5. پروتئومیکس : برای بررسی پروتئین‌ها.

بخش پنجم: ساختار شبکه TCGA (ادامه) – تحلیل داده‌ها

ترجمه

پاراگراف پنجم : داده‌های تولید شده در مراکز ژنوم (Genome Centers) به مراکز داده و تحلیل (Data Coordinating Centers) مسئول ارائه یک پلتفرم تحلیل جامع و یکپارچه‌سازی (DCACs and Analysis Centers - DCACs) منتقل می‌شوند. مراکز DCACs مسئول انجام تحلیل‌ها در مراکز تحلیل ژنومی سرطان (Genome Cancer Analysis Centers - GCACs) انجام شدن. مراکز GCACs ابزارهای استاندارد شده و تأیید شده‌ای را برای تحلیل داده‌های خام (مانند داده‌های توالی‌یابی و بیان ژن) به داده‌های معنادار (مانند فهرست جهش‌های سوماتیک، تغییرات عدد کپی، تغییرات بیان ژن و پروفایل‌های متیلاسیون) به کار گرفتند.

تمامی داده‌های خام و داده‌های پردازش شده، به طور کامل از طریق پورتال داده‌های سرطان (Cancer Genome Atlas) در دسترس محققان قرار گرفتند (TCGA Data Portal). یکی از بزرگ‌ترین مجموعه داده‌های ژنومی را به صورت عمومی منتشر کرده است که این امر امکان تحلیل جامع و مقایسه‌ای را برای محققان در سراسر جهان فراهم می‌کند.

نکات کلیدی برای یادگیری

• مسیر داده‌ها و تحلیل:

1. مراکز ژنوم : داده‌ها (مانند توالی‌های DNA) در اینجا تولید می‌شوند.

2. مراکز داده و تحلیل (DCACs) : مسئول یکپارچه‌سازی و فراهم کردن یک پلتفرم جامع برای تحلیل داده‌های مولتی‌پلتفرم (انواع مختلف داده) بودند.

3. مراکز تحلیل ژنومی سرطان (GCACs) : مسئول انجام تحلیل‌های اصلی بودند. آنها داده‌های خام را به داده‌های معنادار (مانند جهش‌ها، CNV و ...) تبدیل می‌کردند.

• در دسترس بودن عمومی (Public Accessibility) :

○ تمام داده‌های خام و پردازش شده، کاملاً به صورت عمومی از طریق پورتال داده‌های سرطان (Cancer Genome Atlas Data Portal) منتشر شدند.

○ این اقدام TCGA را به یکی از بزرگ‌ترین مجموعه داده‌های ژنومی عمومی تبدیل کرد و امکان تحلیل مقایسه‌ای را در سطح جهانی فراهم ساخت.

بخش ششم: دستاوردهای TCGA (TCGA's Achievements)

ترجمه

پاراگراف ششم: دستاوردهای TCGA را می‌توان به دو دسته تقسیم کرد: ۱. تحلیل ژنومی جامع برای انواع سرطان‌های مجزا و ۲. تحلیل‌های جامع و مقایسه‌ای در سطح پان‌سرطان (Pan-cancer).

۱. تحلیل‌های سرطان مجزا:

تحلیل‌های اولیه TCGA بر روی سه نوع سرطان کلیدی متمرکز بود: گلیوبلاستوما مولتی‌فرم (Glioblastoma multiforme)، سرطان تخمدان و کارسینوم سلول سنگفرشی ریه. این مطالعات جامع، به عنوان نمونه‌هایی از تحلیل‌های چندبعدی در مقیاس بالا، راه‌های تازه‌ای را برای تحقیقات سرطان هموار کردند. به طور مثال، یافته‌های کلیدی در این مطالعات شامل موارد زیر است:

- گلیوبلاستوما مولتی‌فرم (GBM): کشف جهش‌های متمایز کننده بین تومورهای اولیه و ثانویه.
- سرطان تخمدان: کشف اینکه تقریباً نیمی از تومورها دارای تغییراتی در مسیرهای ژنی ترمیم DNA و کروماتین هستند.
- سرطان سینه (Breast Cancer): مطالعه سرطان سینه، چهار زیرگروه مولکولی متمایز را تأیید کرد و همچنین یک زیرگروه پنجم به نام IntClust10 را شناسایی کرد.

این یافته‌ها منجر به اصلاح طبقه‌بندی مولکولی برای انواع مختلف سرطان‌ها و درک بهتر مکانیسم‌های مولکولی پشت تومورزایی شدند.

نکات کلیدی برای یادگیری

- دستاوردهای اصلی TCGA: در دو سطح دسته‌بندی می‌شوند: مطالعات سرطان‌های مجزا و تحلیل‌های پان‌سرطان (مقایسه‌ای).
- مطالعات مجزا (نمونه‌ها):
 - گلیوبلاستوما: تمایز جهش‌ها بین تومورهای اولیه و ثانویه کشف شد.
 - سرطان تخمدان: مشخص شد که تقریباً نیمی از تومورها دارای مشکل در مسیرهای ترمیم DNA و کروماتین هستند.
 - سرطان سینه: چهار زیرگروه مولکولی قبلی تأیید شد و یک زیرگروه جدید به نام IntClust10 شناسایی شد.
 - اثر کلی: یافته‌ها به اصلاح طبقه‌بندی مولکولی سرطان‌ها و درک عمیق‌تر از مکانیسم‌های مولکولی کمک کردند.

بخش هفتم: دستاوردهای TCGA (ادامه) – تحلیل‌های پان‌سرطان (Pan-cancer)

ترجمه

پاراگراف هفتم: بیشترین تأثیرگذاری TCGA از طریق پروژه پان‌سرطان (Pan-cancer) به دست آمد. هدف از تحلیل‌های پان‌سرطان، مقایسه پروفایل‌های مولکولی انواع مختلف سرطان‌ها بود تا الگوهای مشترک و منحصر به فرد در سرطان‌زاوی را کشف کند. این رویکرد، درک ما را از اینکه چگونه یک مسیر یا ژن معیوب می‌تواند در چندین بافت توموری مختلف نقش‌آفرینی کند، تعمیق بخشد.

تحلیل‌های پان‌سرطان، که بیش از ۱۲ نوع سرطان را دربرمی‌گرفتند، منجر به کشف‌های متعددی شدند، از جمله:

- الگوهای مشترک تغییر عدد کپی (CNV): شناسایی الگوهای مشترک در تغییرات تعداد کپی ژن‌ها در انواع سرطان‌ها.
- امضاهای ژنومی مشترک: شناسایی ژن‌هایی که به طور مکرر در چندین سرطان جهش یافته یا تغییر یافته بودند.
- اثرات متیلاسیون: کشف الگوهای متیلاسیون DNA که مژهای سنتی بافت‌شناسی (هیستولوژی) را نادیده می‌گرفتند و سرطان‌ها را بر اساس شباهت مولکولی تقسیم‌بندی می‌کردند.
- خانواده microRNA انکوژنیک (سرطان‌زا): شناسایی خانواده‌هایی از microRNA‌های سرطان‌زا که در چندین نوع سرطان فعال هستند.
- نقش ویروس‌ها: توصیف چشم‌انداز بیان ویروسی و همجوشی ژنی در سرطان‌های انسانی.

این مطالعات، به ویژه کار Hoadley و همکاران در سال ۲۰۱۴، نشان داد که برخی از تومورها از نظر مولکولی به سرطان‌های بافت‌های دیگر شبیه‌تر هستند تا به همتایان بافتی خود (به عنوان مثال، برخی تومورهای ریه بیشتر شبیه تومورهای تخم‌دان هستند تا به انواع دیگر تومورهای ریه).

نکات کلیدی برای یادگیری

- مفهوم پان‌سرطان (Pan-cancer): مقایسه پروفایل‌های مولکولی چندین نوع سرطان (بیش از ۱۲ نوع) برای پیدا کردن الگوهای مشترک و منحصر به فرد در سرطان‌زاوی.
- هدف اصلی: درک اینکه چگونه یک ژن یا مسیر معیوب می‌تواند در چندین بافت مختلف نقش‌آفرینی کند.
- کشف‌های کلیدی:
 - شناسایی الگوهای مشترک در تغییرات عدد کپی (CNV).
 - کشف امضاهای ژنومی و متیلاسیون که بر اساس شباهت مولکولی و نه صرفاً بافت مبدأ، سرطان‌ها را طبقه‌بندی می‌کنند.

- شناسایی خانواده‌های microRNA سرطان‌زا که در چندین سرطان مشترک هستند.
- اهمیت طبقه‌بندی مجدد: این تحلیل‌ها نشان دادند که در سطح مولکولی، برخی سرطان‌ها به سرطان‌های بافت‌های دیگر شباهت بیشتری دارند تا به انواع مشابه خود در همان بافت. این موضوع منجر به بازنگری در طبقه‌بندی و تشخیص سرطان بر اساس ژنوم شد.

(Conclusion and future perspectives)

ترجمه

پاراگراف هشتم و پایانی: پروژه اطلس ژنوم سرطان (TCGA) داده‌های جامع ژنومی را از بیش از ۱۱۰۰۰ نمونه تومور، شامل ۳۳ نوع سرطان (بیش از ۳۰ نوع که در ابتدای مقاله اشاره شد) تولید کرده است TCGA. به عنوان سنگ بنای تحقیقات سرطان ژنومی، دانش ما را در مورد مکانیسم‌های مولکولی سرطان گسترش داده و چارچوبی را برای طبقه‌بندی مولکولی بیماری‌ها فراهم کرده است. هدف نهایی، دستیابی به پزشکی شخصی‌سازی شده (Personalized Medicine) است، که در آن درمان‌ها بر اساس ویژگی‌های مولکولی منحصر به فرد تومور هر بیمار انتخاب می‌شوند.

داده‌های TCGA منجر به توسعه بیش از ۱۰۰۰ مقاله علمی با داوری همتا (Peer-reviewed) شده است که نقش TCGA را به عنوان یک منبع علمی غیرقابل اندازه‌گیری تثبیت می‌کند.

اگرچه TCGA با موفقیت پروفایل‌های ژنومی و اپی‌ژنومی (مانند متیلاسیون) بسیاری از سرطان‌ها را تعریف کرده است، اما هنوز زمینه‌هایی برای بهبود وجود دارد. یکی از بزرگ‌ترین چالش‌ها، یکپارچه‌سازی داده‌های بالینی (Clinical data) غنی با داده‌های ژنومی تولید شده است. علاوه بر این، برای دستیابی به درک کامل سرطان، باید تحلیل‌های پروتئومیکس و متابولومیکس (متاپولیسیم) را نیز در مقیاس وسیع‌تر با داده‌های ژنومی ادغام کنیم. با این حال، TCGA یک مدل تحقیقاتی بر جسته را ایجاد کرد و به عنوان یک الگو برای پروژه‌های بزرگ مقیاس آینده عمل خواهد کرد.

✿ نکات کلیدی برای یادگیری

- داده‌های نهایی TCGA: داده‌های بیش از ۱۱۰۰۰ نمونه تومور را از ۳۳ نوع سرطان تولید کرده است.
- اثرگذاری TCGA:
- سنگ بنای تحقیقات: به عنوان پایه و اساس تحقیقات ژنومی سرطان عمل کرده است.
- طبقه‌بندی مولکولی: چارچوبی برای طبقه‌بندی مجدد سرطان‌ها بر اساس ویژگی‌های مولکولی آن‌ها فراهم کرد.
- پزشکی شخصی‌سازی شده: هدف نهایی، استفاده از این داده‌ها برای توسعه درمان‌های شخصی‌سازی شده است، به طوری که درمان بر اساس ژنوم منحصر به فرد تومور انتخاب شود.

- منبع علمی TCGA: منجر به انتشار بیش از ۱۰۰۰ مقاله علمی شده و ارزش علمی بیاندازهای دارد.
- چالش‌های آینده:
 1. یکپارچه‌سازی داده‌های بالینی: بزرگ‌ترین چالش، ترکیب داده‌های غنی ژنومی با اطلاعات دقیق بالینی (مانند پاسخ به درمان یا تاریخچه بیمار) است.
 2. ادغام سایر داده‌ها: نیاز به ادغام داده‌های پروتئین‌ها و متابولومیکس (متabolism سلول) با داده‌های ژنومی در مقیاس بزرگ‌تر وجود دارد.
- نتیجه‌گیری TCGA: یک مدل تحقیقاتی موفق و یک الگو برای پژوهش‌های بزرگ مقیاس در آینده است.