REVIEW ARTICLE

Decoding and Overcoming Cancer Drug Resistance through the Integration of Artificial Intelligence and Network Pharmacology: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Vulnerabilities

Fahimeh Safaeinejad[1]
Mohammad Soltany-Rezaee-Rad[2]
Negar Mottaghi-Dastjerdi[3]

[1] Assistant Professor, Department of Pharmacology and Toxicology, School of Pharmacy, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[2] PharmD, PhD in Pharmaceutical Biotechnology, Behestan Innovation Factory, Behestan Darou, Tehran, Iran
[3] Associate Professor, Department of Pharmacognosy and Pharmaceutical Biotechnology, School of Pharmacy, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received August 2, 2026; Accepted September 30, 2026)

Abstract

Cancer drug resistance is an evolutionary process driven by genetic alterations, epigenetic reprogramming, drug transport and metabolism, DNA repair, dysregulated cell death, activation of compensatory pathways, phenotypic plasticity, and interactions with the tumour microenvironment. Interactions among these mechanisms limit treatment efficacy and challenge explanations of resistance based on single molecular targets. Artificial intelligence (AI) can analyse molecular, imaging, pharmacological, and clinical data to uncover patterns, predict drug responses, identify biomarkers, and stratify patients. However, predictive performance alone does not establish mechanistic validity or clinical utility. Network pharmacology provides a complementary framework for mapping interactions among genes, proteins, pathways, drugs, and molecular targets. This critical narrative review, informed by a structured literature search conducted through August 2026, examines how integrating AI with network pharmacology can help elucidate adaptive drug resistance and identify therapeutically actionable vulnerabilities. It distinguishes the respective contributions of machine learning, deep learning, graph modelling, single-cell analysis, multi-omics integration, explainable AI, and generative AI and network-based analytical methods, and evaluates their combined use in biomarker discovery, target prioritisation, drug repurposing, the prediction of synergistic drug combinations, and personalised treatment design. Selected studies across major cancer types are compared according to the strength of evidence supporting statistical associations, predictive performance, experimentally validated mechanisms, and clinical applications. Particular attention is given to resistance mediated by bypass pathways, efflux transporters, drug-target alterations, DNA repair, cancer stem cells, metabolic adaptation, and interactions within the tumour microenvironment. Clinical translation remains constrained by data heterogeneity, limited sample sizes, overfitting, algorithmic and population biases, incomplete biological networks, limited interpretability, poor reproducibility, and insufficient external or prospective validation. Future progress will require standardised datasets, transparent reporting, robust model evaluation, and multidisciplinary workflows that link computational predictions to pharmacological and clinical evidence. Integrating predictive models with mechanistic network analysis and experimental validation may provide a more reliable route from computational predictions to experimentally testable hypotheses and rational therapeutic strategies for overcoming drug resistance.

Keywords: cancer drug resistance, artificial intelligence, network pharmacology, adaptive resistance, multi-omics drug repurposing; combination thrapy, precision oncology

J Mazandaran Univ Med Sci 2026; 36 (Supple 1): 218-233 (Persian).

[33]
Corresponding Author: Negar Mottaghi-Dastjerdi - School of Pharmacy, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. (E-mail: Mottaghi.n@iums.ac.ir)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-16]

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و ششم شماره ویژه نامه آبان سال ۱۴۰۵ (۲۳۳-۲۱۸)

رمزگشایی و غلبه بر مقاومت دارویی سرطان با فارماکولوژی شبکه‌ای مبتنی بر هوش مصنوعی: از سازوکارهای مولکولی تا آسیب‌پذیری‌های درمانی

فهیمه صفائی نژاد[۱]
محمد سلطانی رضایی راد[۲]
نگار متقی دستجردی[۳]

چکیده

مقاومت دارویی در سرطان فرایندی تکاملی است که بر اثر تغییرات ژنتیکی، بازبرنامه‌ریزی اپی‌ژنتیکی، تغییر در انتقال و متابولیسم دارو، نقص در ترمیم DNA، اختلال در مرگ سلولی، فعال‌شدن مسیرهای جبرانی، انعطاف‌پذیری فنوتیپی و اثرات ریزمحیط تومور شکل می‌گیرد. تعامل این سازوکارها پاسخ به درمان را محدود می‌کند و توضیح مقاومت بر پایه یک هدف را ناکافی می‌سازد. هوش مصنوعی می‌تواند داده‌های مولکولی، تصویربرداری، فارماکولوژیک و بالینی را تحلیل کند و برای شناسایی الگوهای پنهان، پیش‌بینی پاسخ دارویی، کشف نشانگرهای زیستی و طبقه‌بندی بیماران به کار رود. بااین‌حال، عملکرد پیش‌بینی به‌تنهایی سازوکار زیستی یا سودمندی بالینی را اثبات نمی‌کند. فارماکولوژی شبکه‌ای با ترسیم ژن‌ها، پروتئین‌ها، مسیرها، داروها و اهداف مولکولی در شبکه‌های برهم‌کنشی، چارچوبی تحلیلی فراهم می‌کند. این مرور روایتی انتقادی، با پشتیبانی جست‌وجوی ساختاریافته منابع تا اوت ۲۰۲۶، بررسی می‌کند که ادغام هوش مصنوعی و فارماکولوژی شبکه‌ای چگونه می‌تواند به رمزگشایی مقاومت تطبیقی دارویی و شناسایی آسیب‌پذیری‌های درمانی قابل‌هدف کمک کند. مقاله نقش‌های متمایز یادگیری ماشین، یادگیری عمیق، مدل‌سازی گرافی، تحلیل تک‌سلولی، ادغام چنداُمیکس، هوش مصنوعی توضیح‌پذیر و هوش مصنوعی مولد را از روش‌های شبکه‌ای تفکیک می‌کند و سپس کاربرد تلفیقی آن‌ها را در کشف نشانگر، اولویت‌بندی اهداف، بازموضع‌یابی دارو، پیش‌بینی ترکیبات هم‌افزا و طراحی درمان شخصی‌سازی‌شده ارزیابی می‌کند. مطالعات منتخب در انواع اصلی سرطان بر اساس سطح شواهد برای ارتباط آماری، پیش‌بینی اعتبارسنجی‌شده، سازوکار تجربی یا کاربرد بالینی مقایسه می‌شوند. توجه ویژه به مقاومت ناشی از مسیرهای فرار، ناقل‌های خروجی، تغییر اهداف دارویی، ترمیم DNA، سلول‌های بنیادی سرطانی، سازگاری متابولیک و تعاملات ریزمحیطی اختصاص یافته است. انتقال این رویکرد به بالین همچنان با ناهمگونی داده‌ها، حجم نمونه محدود، بیش‌برازش، سوگیری الگوریتمی و جمعیتی، شبکه‌های زیستی ناقص، تفسیرپذیری محدود، بازتولیدپذیری ناکافی و کمبود اعتبارسنجی خارجی یا آینده‌نگر مواجه است. ادغام مدل‌های پیش‌بینی با تحلیل شبکه‌ای سازوکارمحور و اعتبارسنجی آزمایشگاهی می‌تواند مسیر قابل‌اعتمادتری از سیگنال‌های محاسباتی به فرضیه‌های بالینی و راهبردهای منطقی غلبه بر مقاومت فراهم کند.

واژه های کلیدی: مقاومت دارویی سرطان، هوش مصنوعی، فارماکولوژی شبکه‌ای، مقاومت تطبیقی، چنداُمیکس، بازموضع‌یابی دارو، درمان ترکیبی، انکولوژی دقیق

مولف مسئول:: نگار متقی دستجردی - تهران، شاهین شمالی، بلوار کبیری طامه، خیابان شهید بصارتی، دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی ایران
E-mail: Mottaghi.n@iums.ac.ir

۱. استادیار، گروه فارماکولوژی و سم شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم‌پزشکی ایران، تهران، ایران.
۲. دکترای عمومی داروسازی، دکترای تخصصی بیوتکنولوژی دارویی، کارخانه نوآوری بهستان، شرکت بهستان دارو، تهران، ایران
۳. دانشیار، دپارتمان فارماکوگنوزی و بیوتکنولوژی دارویی،دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

تاریخ دریافت : ۱۴۰۵/۵/۱۱ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۴۰۵/۵/۲۰ تاریخ تصویب : ۱۴۰۵/۷/۸

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-16]

مقدمه

مقاومت دارویی مهم‌ترین مانع در دستیابی به پاسخ پایدار در بسیاری از بدخیمی‌هاست. این پدیده الزاماً یک وضعیت ثابت یا دوگانه «حساس/مقاوم» نیست؛ بلکه می‌تواند از تحمل گذرا و تغییرات برگشت‌پذیر در کروماتین، متابولیسم و حالت سلولی آغاز شود و تحت فشار درمانی به مقاومت پایدار ژنتیکی یا اپی‌ژنتیکی تکامل یابد. داده‌های تک‌سلولی و مطالعات طولی نشان داده‌اند که جمعیت‌های سلولی مختلف ممکن است در مسیرهای متفاوتی به سمت مقاومت حرکت کنند و کلون‌های کم‌فراوان پیش از درمان یا حالت‌های drug-tolerant persister پس از مواجهه با دارو، بستر عود و شکست درمان را فراهم سازند(۳-۱). در سطح سازوکار، مقاومت می‌تواند از تغییر مستقیم هدف دارویی، تغییر انتقال یا مواجهه دارو، تقویت ترمیمDNA ، تغییر آستانه مرگ سلولی، فعال‌شدن مسیرهای سیگنال‌دهی فرعی (bypass signalling)، بازبرنامه‌ریزی اپی‌ژنتیکی و متابولیک، انعطاف‌پذیری فنوتیپی و تعاملات ریزمحیط تومور ناشی شود(۶-۴). این سازوکارها اغلب هم‌زمان رخ می‌دهند؛ ازاین‌رو، تمرکز بر یک ژن یا یک پروتئین منفرد ممکن است تنها بخشی از معماری مقاومت را آشکار کند.هوش مصنوعی برای مواجهه با این پیچیدگی مزیت روش‌شناختی مهمی دارد. الگوریتم‌های یادگیری ماشین و یادگیری عمیق می‌توانند داده‌های ژنومی، ترنسکریپتومی، اپی‌ژنومی، پروتئومی، متابولومی، تک‌سلولی، تصویربرداری و اطلاعات بالینی را به‌صورت هم‌زمان تحلیل کنند و الگوهایی را بیابند که با پاسخ یا مقاومت مرتبط‌اند(۱۰-۷). بااین‌حال، یک مدل با قدرت پیش‌بینی بالا لزوماً توضیح نمی‌دهد که چرا یک بیمار مقاوم می‌شود، کدام جزء شبکه زیستی برای حفظ فنوتیپ مقاوم ضروری است یا مداخله بر کدام هدف می‌تواند پاسخ را بازگرداند. بنابراین، «پیش‌بینی» (prediction) به‌تنهایی با «سازوکار» (mechanism) یا «علیت» (causality) معادل نیست(۱۱).

فارماکولوژی شبکه‌ای این خلأ تفسیری را از زاویه دیگری هدف می‌گیرد. این رویکرد، ژن‌ها، پروتئین‌ها، مسیرها، داروها و اهداف را در قالب شبکه‌های به‌هم‌پیوسته مطالعه می‌کند و می‌تواند ماژول‌های مقاومت، گره‌های تنظیمی، مسیرهای جبرانی و فاصله شبکه‌ای میان دارو و زیرشبکه بیماری را مشخص سازد(۹، ۱۲). محدودیت آن نیز روشن است، شبکه‌ها به کیفیت و پوشش پایگاه‌های برهم‌کنش وابسته‌اند و «مرکزیت» یک گره به‌تنهایی اثبات نمی‌کند که مهار آن در بافت و بیمار واقعی، اثر درمانی و پنجره ایمنی مطلوب ایجاد خواهد کرد.

مرورهای اخیر هر یک بخشی از این حوزه را پوشش داده‌اند؛ برخی بر هوش مصنوعی در مقاومت توموری، برخی بر روش‌های شبکه‌ای، و برخی بر کاربردهای خاص داده‌های چنداُمیکی تمرکز دارند. ارزش افزوده مقاله حاضر در تمرکز هم‌زمان بر مقاومت دارویی و «ادغام واقعی AI با فارماکولوژی شبکه‌ای است: از شناسایی الگوی پیش‌بینی تا نگاشت آن بر مسیرهای زیستی، اولویت‌بندی هدف یا دارو و تعیین سطح شواهد. بدین‌ترتیب، مقاله حاضر صرفاً فهرستی از کاربردهای موازی دو رویکرد ارائه نمی‌کند.

این تمرکز ضروری است، زیرا عملکرد بالای الگوریتم به‌تنهایی سازوکار زیستی را اثبات نمی‌کند و تحلیل شبکه‌ای نیز بدون اعتبارسنجی مستقل می‌تواند صرفاً فرضیه‌ساز باشد. بنابراین، در سراسر مقاله میان «ارتباط» (association) ، پیشبینی(prediction) ،استنتاج سازوکاری (mechanistic inference) و «کاربردبالینی» (clinical utility)تمایز قائل می‌شویم و نمونه‌های منتخب بر اساس نوع داده، روش محاسباتی، تحلیل شبکه و سطح اعتبارسنجی مقایسه می‌شوند.

مقاله چهار پرسش را دنبال می‌کند: کدام سازوکارهای مقاومت برای تحلیل چندلایه مناسب‌ترند؛ AI و فارماکولوژی شبکه‌ای چه نقش‌های متمایزی دارند؛ ادغام آنها چگونه به کشف هدف، بازموضع‌یابی

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-16]

دارو و درمـان ترکیبـی کمـک مـی‌کنـد؛ و چـه محدودیت‌هایی مانع ترجمه این یافته‌ها به انکولوژی دقیق می‌شود (تصویر شماره ۱).

مواد وروش ها

این مقاله یک مرور روایتیِ انتقادی است که برای افزایش شفافیت با جست‌وجوی ساختاریافته منابع همراه شده است و ادعای مرور نظام‌مند یا فراتحلیل ندارد. جست‌وجو در PubMed/MEDLINE، Scopus، Web of Science و Google Scholar انجام و منابع مرتبط تا اوت ۲۰۲۶ بررسی شدند. برای موضوعات سریع‌التغییر، منابع جدیدتر در اولویت بودند و مطالعات بنیادی قدیمی‌تر در صورت ضرورت حفظ شدند.

واژگان جست‌وجو در چهار خوشه اصلی انتخاب شدند: سرطان؛ مقاومت دارویی و مقاومت تطبیقی؛ روش‌های هوش مصنوعی؛ و فارماکولوژی/پزشکی شبکه‌ای. فهرست انگلیسی اصطلاحات اصلی جست‌وجو در بخش زیر آمده است.

مطالعاتی در اولویت قرار گرفتند که مستقیماً به مقاومت درمانی سرطان مرتبط بودند و شامل مدل پیش‌بینی، تحلیل شبکه یا مسیر، اعتبارسنجی تجربی/بالینی، یا کاربرد در کشف هدف، بازموضع‌یابی و درمان ترکیبی بودند. منابع نامرتبط، مطالعات صرفاً توصیفی بدون پیوند روشن با مقاومت و گزارش‌های فاقد اطلاعات کافی کنار گذاشته شدند. در صورت وجود شواهد مناسب، مطالعات اولیه بر مرورهای ثانویه ترجیح داده شدند.

برای مقایسه انتقادی، شواهد در چهار سطح تفسیر شدند: «ارتباط» برای یافته‌های همبستگی؛ «پیش‌بینی» برای مدل‌های اعتبارسنجی‌شده؛ «سازوکار» برای یافته‌های دارای پشتیبانی عملکردی یا مداخله‌ای؛ و «کاربرد بالینی» برای شواهد حاصل از بیماران، مطالعات آینده‌نگر یا کارآزمایی. این طبقه‌بندی از تبدیل پیش‌بینی محاسباتی به ادعای درمانی قطعی جلوگیری می‌کند.

Search terms: cancer; tumour; neoplasm; drug resistance; therapy resistance; adaptive resistance; drug-tolerant persister; artificial intelligence; machine learning; deep learning; graph neural network; generative AI; explainable AI; network pharmacology; network medicine; protein-protein interaction; drug-target network; pathway analysis; single-cell; multi-omics; drug-response prediction; biomarker; drug repurposing; combination therapy; causal inference; external validation.

۳. مبانی زیستی و فارماکولوژیک مقاومت دارویی در سرطان

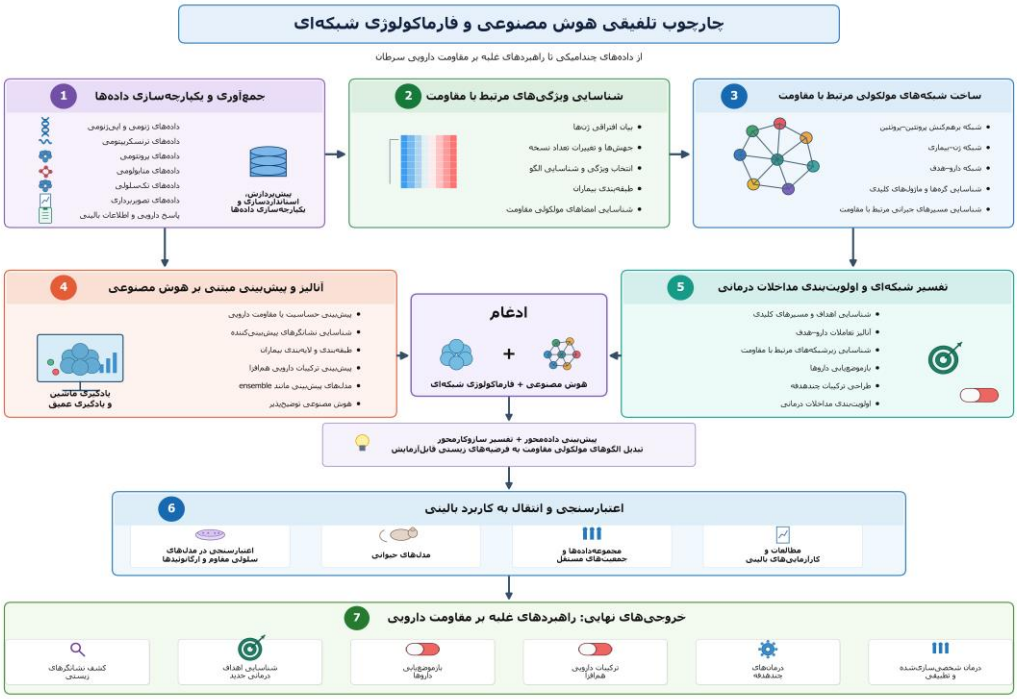
۳-۱. مقاومت ذاتی، اکتسابی و حالت‌های تطبیقی

مقاومت ذاتی زمانی وجود داردکه تومور پیش از درمان ویژگی‌هایی مانند فقدان یا کاهش بیان هدف، جهش‌های فعال‌کننده پایین‌دستی، فعالیت مسیرهای جایگزین، نفوذ ناکافی دارو یا زیرجمعیت‌های مقاوم داشته باشد. ناهمگونی درون‌توموری سبب می‌شود درمان، سلول‌های حساس را حذف کند، درحالی‌که جمعیت‌های کم‌فراوان مقاوم باقی بمانند و به‌تدریج غالب شوند(۵).

مقاومت اکتسابی پس از یک دوره پاسخ ظاهر می‌شود و حاصل تکامل تومور تحت فشار انتخابی درمان است. جهش ثانویه در هدف، افزایش تعداد نسخه ژن، فعال‌شدن مسیرهای جبرانی، بازبرنامه‌ریزی اپی‌ژنتیکی یا تغییر فنوتیپ می‌توانند آن را ایجاد کنند. مطالعات طولی نشان می‌دهند گذار از حساسیت به مقاومت از حالت‌های سلولی میانی عبور می‌کند و با افزایش برازش، انعطاف‌پذیری فنوتیپی و بازآرایی متابولیک همراه است(۳).

مقاومت متقاطع پاسخ به داروهای دارای هدف یا سازوکار مشترک را کاهش می‌دهد و مقاومت چنددارویی به کاهش پاسخ در برابر چند داروی متفاوت اشاره دارد. افزایش ناقل‌های خروجی، تقویت ترمیم DNA و بالا رفتن آستانه مرگ سلولی می‌توانند فنوتیپی عمومی ایجاد کنند که سلول را هم‌زمان در برابر چند درمان محافظت کند(۱۳).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-16]



تصویر شماره ۱: چارچوب تلفیقی هوش مصنوعی و فارماکولوژی شبکه‌ای برای شناسایی سازوکارهای مقاومت دارویی و اولویت‌بندی راهکارهای درمانی در سرطان. داده‌های چندأمیکی، اطلاعات بالینی و داده‌های پاسخ دارویی پس از پیش‌پردازش و یکپارچه‌سازی، وارد آنالیزهای مبتنی بر هوش مصنوعی برای انتخاب ویژگی، پیش‌بینی پاسخ یا مقاومت و شناسایی الگوهای مرتبط می‌شوند. ویژگی‌های منتخب با استفاده از فارماکولوژی شبکه‌ای در بستر شبکه‌های ژن–پروتئین، پروتئین–پروتئین، دارو-هدف و مسیرهای زیستی تفسیر می‌شوند تا گره‌های کلیدی، زیرشبکه‌های مقاومت و مسیرهای جبرانی شناسایی شوند. این اطلاعات برای اولویت‌بندی اهداف درمانی، بازموضع‌یابی داروها، پیش‌بینی ترکیبات دارویی و طراحی راهبردهای چندهدفه به کار می‌روند. کاندیداهای منتخب سپس از طریق اعتبارسنجی آزمایشگاهی، مدل‌های پیش‌بالینی و مطالعات بالینی ارزیابی می‌شوند و داده‌های حاصل از این مراحل می‌توانند برای پالایش مجدد مدل‌ها و به‌روزرسانی راهبردهای درمانی به چارچوب بازگردانده شوند

سلول‌های persister tolerant-drug جایگاهی میانی و مهم در طیف مقاومت دارند. این سلول‌ها ممکن است بدون جهش مقاومت‌زای پایدار، از مواجهه دارویی جان سالم به در ببرند و با تغییرات برگشت‌پذیر در کروماتین، متابولیسم، پاسخ به تنش و حالت بنیادی سازگار شوند. ادامه فشار درمانی می‌تواند فرصت لازم را برای تثبیت تغییرات ژنتیکی یا اپی‌ژنتیکی فراهم کند و تحمل گذرا را به مقاومت پایدار تبدیل نماید(۲، ۳).

۳-۲. *سازوکارهای مولکولی، سلولی و ریزمحیطی*

تغییر هدف و تغییر مقدار هدف: جهش در محل اتصال دارو، تغییر ساختار پروتئین، افزایش بیان هدف، تکثیر ژن یا تولید ایزوفرم جایگزین می‌تواند اثر مهاری دارو را کاهش دهد. در درمان‌های هدفمند، جهش ثانویه ممکن است فعالیت زیستی هدف را حفظ کند اما میل اتصال دارو را کاهش دهد(۱۴).

مسیرهای جبرانی و signalling bypass: مهار یک گیرنده یا کیناز می‌تواند با فعال‌شدن گیرنده‌ای دیگر، رفع بازخورد مهاری یا تغییر وابستگی سلول به مسیر موازی جبران شود. mTOR–AKT-K۳PI، RAS–ERK–MEK–RAF و STAT–JAK در بسیاری از پاسخ‌های جبرانی نقش دارند؛ بنابراین قابلیت هدف‌گیری دارویی یک مسیر، لزوماً پاسخ پایدار را تضمین نمی‌کند(۱۴، ۱۵).

انتقال و مواجهه دارویی: ناقل‌های ATP-binding cassette، به‌ویژه ABCB۱، ABCG۲ و ABCC۱، با خروج فعال دارو مواجهه داخل‌سلولی را کاهش می‌دهند. کاهش ورود، محبوس‌شدن در اندامک‌ها و

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-16]

تغییر آنزیم‌های فعال‌کننده یا غیرفعال‌کننده دارو نیز می‌تواند مقاومت ایجاد کند(۱۳).

ترمیم DNA و حفاظت از همانندسازی: افزایش ترمیم شکست‌های DNA، حفاظت از چنگال همانندسازی و فعال‌شدن نقاط وارسی چرخه سلولی، بقای سلول‌های تحت درمان با عوامل آسیب‌زننده DNA را افزایش می‌دهد. تومور حساس نیز ممکن است با بازگرداندن عملکرد مسیر ترمیم یا استفاده از مسیر جایگزین، مقاومت اکتسابی پیدا کند(۱۶).

آپوپتوز، اتوفاژی و بقا: افزایش پروتئین‌های ضدآپوپتوز، کاهش عوامل پیش‌آپوپتوز، اختلال عملکرد p^{53} و تغییر گیرنده‌های مرگ، آستانه مرگ برنامه‌ریزی‌شده را بالا می‌برند. اتوفاژی بسته به زمینه می‌تواند به بقای سلول تحت فشار درمان کمک کند(۱۷، ۱۸). افزایش بیان Humanin نیز در سرطان معده با مقاومت به شیمی درمانی گزارش شده است(۱۹).

اپی‌ژنتیک، EMT، سلول‌های بنیادی و انعطاف‌پذیری فنوتیپی: بازبرنامه‌ریزی اپی‌ژنتیک و تغییر حالت سلولی می‌تواند وابستگی به مسیر هدف‌گیری‌شده را کاهش دهد. سلول‌های بنیادی سرطانی به‌دلیل خودنوزایی، تکثیر کم، فعالیت ناقل‌های خروجی و ظرفیت ترمیم DNA می‌توانند پس از درمان باقی بمانند و تومور را بازسازی کنند(۳، ۱۷، ۲۰).

ریزمحیط تومور و فرار ایمنی: فیبروبلاست‌ها، سلول‌های ایمنی سرکوبگر، اندوتلیوم و ماتریکس خارج‌سلولی با فاکتورهای رشد، سیتوکین‌ها، وزیکول‌ها و تماس سلولی، مسیرهای بقای تومور را تقویت می‌کنند. هیپوکسی، اسیدیته و عروق غیرطبیعی نیز نفوذ و عملکرد دارو را تغییر می‌دهند(۴، ۲۱، ۲۲).

۴. *هوش مصنوعی در رمزگشایی مقاومت دارویی*

۴-۱. یادگیری ماشین و مدل‌سازی پیش‌بینی پاسخ دارویی

الگوریتم‌های یادگیری ماشین مانند Random Forest، Support Vector Machine و روش‌های boosting برای انتخاب ویژگی، طبقه‌بندی بیمار و پیش‌بینی حساسیت یا مقاومت استفاده می‌شوند. ارزش این مدل‌ها به طراحی ارزیابی وابسته است: تفکیک داده باید در سطح بیمار یا نمونه مستقل انجام شود، انتخاب ویژگی (feature selection) باید درون حلقه اعتبارسنجی قرارگیرد، و عملکرد علاوه بر discrimination با calibration و اعتبارسنجی خارجی سنجیده شود(۲۵-۲۳). در یک مرور اختصاصی درباره مقاومت دارویی سرطان معده نیز ظرفیت هوش مصنوعی برای پیش‌بینی مقاومت و پشتیبانی از درمان دقیق بررسی شده است(۲۶).

۴-۲. یادگیری عمیق و مدل‌های گرافی

یادگیری عمیق می‌تواند روابط پیچیده و غیرخطی میان ویژگی‌های مولکولی، مشخصات دارو و پیامد درمان را مدل‌سازی کند(۷، ۲۷). شبکه‌های عصبی گرافی با نمایش ژن، پروتئین یا دارو به‌صورت گره و برهم‌کنش‌ها به‌صورت یال، امکان واردکردن دانش زیستی پیشین به مدل را فراهم می‌کنند؛ نمونه‌هایی مانند GADRP و DRPreter نشان می‌دهند که استفاده از ساختارهای گرافی می‌تواند هم برای پیش‌بینی پاسخ و هم برای افزایش تفسیرپذیری سودمند باشد(۲۸؛۲۹).

۴-۳. تک‌سلولی، چنداُمیکس و کشف نشانگر

داده‌های ورودی می‌توانند شامل بیان ژن، جهش، تغییرات تعداد نسخه، اپی‌ژنتیک، پروتئومیک، متابولومیک، داده‌های تک‌سلولی، غربالگری دارویی، تصاویر پاتولوژی و اطلاعات بالینی باشند. ادغام این منابع تصویری جامع‌تر از تومور فراهم می‌کند، اما خطر batch effect و ناهمگونی تعریف پاسخ را نیز افزایش PERCEPTION نمونه‌ای از استفاده از ترنسکریپتومیک تک‌سلولی برای پیش‌بینی پاسخ و مقاومت در سطح بیمار است(۸).

۴-۴. *هوش مصنوعی توضیح‌پذیر و ابزارهای مولد*

روش‌های Explainable AI می‌توانند سهم نسبی ویژگی‌ها را در پیش‌بینی نشان دهند و مدل را برای

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-16]

پژوهشگر قابل‌بررسی‌تر کنند؛ اما توضیح مدل با سازوکار علّی برابر نیست(۳۰). همچنین ابزارهای مولد و مدل‌های زبانی بزرگ می‌توانند دراستخراج شواهد، اتصال اطلاعات متنی و ساخت فرضیه نقش داشته باشند، ولی خطاهای محتوایی، عدم قطعیت در منبع، سوگیری داده و نبود ارزیابی استاندارد، استفاده مستقل بالینی از آن ها را محدود می کند(۳۳- ۳۱).

۵. فارماکولوژی شبکه‌ای: از نقشه‌های مولکولی تا آسیب‌پذیری‌های درمانی

فارماکولوژی شبکه‌ای روابط میان داروها، اهداف مولکولی، ژن‌ها، پروتئین‌ها و مسیرهای زیستی را به‌طور هم‌زمان بررسی می‌کند. برخلاف الگوی «یک دارو- یک هدف»، این رویکرد می‌پذیرد که مقاومت از بازآرایی چند مسیر مرتبط ناشی می‌شود و اثر دارو ممکن است از طریق اهداف فرعی و مسیرهای وابسته در شبکه گسترش یابد(۳۴).

۵-۱. انواع شبکه‌ها و منابع داده

شبکه برهم‌کنش پروتئین-پروتئین برای شناسایی پروتئین‌های کلیدی و ماژول‌های بیماری؛ شبکه دارو- هدف یا دارو-ژن برای نگاشت اثرات دارویی؛ شبکه ژن- بیماری برای اتصال تغییرات مولکولی به فنوتیپ؛ و شبکه مسیرها برای تفسیر فرایندهای تکثیر، ترمیمDNA ، آپوپتوز و متابولیسم به کار می‌روند. منابع پرکاربرد شامل STRINGبرای شبکه‌های پروتئینی (۳۵)، DGIdb برای تعامل دارو-ژن(۳۶)، DisGeNET برای ارتباط ژن- بیماری(۳۷)، DrugBank برای داده‌های دارو و هدف(۳۸)، Reactomeبرای مسیرهای زیستی(۳۹) و iLINCS برای امضاهای مداخله‌ای(۴۰) هستند.

۵-۲. کاربردها و محدودیت تفسیر شبکه

تحلیل شبکه برای شناسایی گره‌های تنظیمی، اولویت‌بندی اهداف، بازموضع‌یابی دارو و طراحی درمان چندهدفه مفید است. GraphRepurبا ادغام پروفایل بیان پس از مواجهه دارویی و روابط دارو-دارو، نامزدهای بازموضع‌یابی در سرطان پستان را رتبه‌بندی‌کرده است(۴۱)؛ همچنین PATHOME-Drugاز زیرمسیرهای مختل و چندهدف‌گیری برای اولویت‌بندی داروها استفاده کرده است(۴۲). بااین‌حال، هدف مناسب الزاماً پراتصال‌ترین گره شبکه نیست بلکه جایگاه عملکردی، شواهد perturbation، قابلیت داروشدن و پنجره درمانی باید همراه توپولوژی شبکه سنجیده شوند(۱۲، ۴۳). به طور مثال، مدل‌سازی شبکه ژنی در سرطان معده برای شناسایی مسیرهای درگیر در پاتوژنز و مقاومت دارویی به کار رفته است(۴۴). همچنین، در مطالعه‌ای دیگر، ژن‌های CTGF، FN1، IL-6، THBS1 و WISP1 همراه با مسیر PI3K–Akt به‌عنوان نشانگرهای بالقوه پیش‌آگهی و اهداف درمانی پیشنهاد شده‌اند(۴۵).

۶. چارچوب ادغام هوش مصنوعی و فارماکولوژی شبکه‌ای

۶-۱. جمع‌آوری و همسان‌سازی داده‌ها

داده‌های ژنومی، اپی‌ژنومی، ترنسکریپتومی، پروتئومی، متابولومی، تک‌سلولی، تصویری و بالینی با فنوتیپ پاسخ دارویی یکپارچه می‌شوند. پیش از ادغام، batch effect، داده گمشده، تفاوت پلتفرم ها و ناهمگونی تعریف پاسخ باید مدیریت شود(۲۳، ۲۷).

۶-۲. انتخاب ویژگی و ساخت مدل پیش‌بینی

ژن‌ها، جهش‌ها، تغییرات تعداد نسخه، امضاهای مولکولی و ویژگی‌های شبکه‌ای استخراج می‌شوند. انتخاب ویژگی باید درون حلقه اعتبارسنجی انجام شود و تکرارپذیری، calibration و تعمیم‌پذیری مدل در کنار عملکرد طبقه‌بندی سنجیده شود.

۶-۳. نگاشت خروجی مدل بر شبکه زیستی

ویژگی‌های پیش‌بینی‌کننده درشبکه‌های برهم‌کنش پروتئین-پروتئین(PPI)، تنظیمی، مسیرهای زیستی و دارو-

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-16]

هـدف (target–drug) قـرار می‌گیرنـد تـا زیرشـبکه‌های مقاومـت، تنظیم‌کننـده‌های بالادسـتی و مسـیرهای جبرانـی شناسایی شوند. ایـن مرحلـه خروجـی آمـاری را بـه فرضـیه زیستی قابل‌آزمون نزدیک می‌کند(۲۹، ۴۶).

۶-۴. *اولویت‌بندی مداخله*

اهـداف و داروهـا بـر اسـاس پوشـش زیرشـبکه مقاومت، شواهد عملکردی، قابلیت هدف‌گیری دارویی (druggability)، سـمیت، امکـان دسـت‌یابی بـه غلظـت درمانی و احتمال مهار مسیر جبرانی رتبه‌بنـدی می‌شـوند (۴۷، ۴۸). بـرای درمـان ترکیبـی، هم‌افزایـی و عـدم همپوشانی سمی باید همراه بـا اعتبارسـنجی در مـدل‌های مناسـب ارزیـابی شـود(۴۹، ۵۰). زمان‌بنـدی تجـویز نیـز می‌تواند بر تکامل مقاومت اثر بگذارد.

۶-۵. *اعتبارسنجی سلسله‌مراتبی*

خروجی محاسباتی باید به‌ترتیب در رده‌های سلولی مقـاوم، مـدل‌های سـه‌بعدی و ارگانوئیـدها، مـدل هـای حیـوانی و در صـورت وجـود توجیـه، مطالعـات بـالینی بررسی شود. عبور از هر مرحلـه نیازمنـد شـواهد مسـتقل است و یافتـه هـای in silico بـه‌تنهایی معـادل اثربخشـی درمانی نیست(۵۲- ۵۰).

جـدول شـماره ۱: چـارچوب مفهـومی ادغـام هـوش مصـنوعی و فارماکولوژی شبکه‌ای برای مطالعه مقاومت دارویی

گام	خروجی	محتوا
۱	داده‌ها	چندأمیکس، تک‌سلولی، پاسخ دارویی، تصویر و داده بالینی
۲	مدل پیش‌بینی	انتخاب ویژگی، ML/DL/GNN، اعتبارسنجی و کالیبراسیون
۳	تفسیر شبکه‌ای	PPI، target–drug، مسیرها، ماژول‌های مقاومت و bypass
۴	اولویت‌بندی درمانی	هدف جدید، بازموضع‌یابی، درمان ترکیبی، سمیت و PK
۵	اعتبارسنجی	سلول مقاوم ارگانوئید حیوان مطالعه بالینی

۷. *از ارتباط آماری تا سازوکار قابل‌آزمون: مرزهای استنتاج*

یکـی از منـابع اصـلی ابهـام در ادبیـات پژوهشـی، استفاده یکسان از واژه‌هایی مانند «نشانگر»، «مکانیسـم» و «هدف درمانی» برای شواهدی با قدرت متفـاوت اسـت. در این مقاله، یک ویژگی مولکولی که فقط با مقاومـت همبسـته اسـت بـه‌عنوان *association* گـزارش می‌شـود؛ مـدلی کـه روی داده مسـتقل عملکـرد قابـل‌قبول دارد *prediction* فراهم می‌کند؛ ادعـای *mechanism* نیازمنـد شـواهد زمـانی یـا *perturbation*، دسـت‌کاری هـدف و ترجیحاً rescue اسـت؛ و *utility lclinica* تنهـا زمـانی قابل طرح است که انتخاب درمان بـر اسـاس آن راهبـرد در محیط بالینی ارزیابی شده باشد(۱۱، ۵۲).

جدول شماره ۲: چارچوب طبقه‌بندی سطح شواهد برای تفسیر مطالعات هوش مصنوعی و فارماکولوژی شبکه‌ای در مقاومت دارویی سرطان

سطح شواهد	حداقل شواهد مورد انتظار	کاربرد مجاز	محدودیت تفسیر
ارتباط (Association)	همبستگی یا تفاوت گروهی	اکتشاف ژن/مسیر مرتبط	بدون ادعای علّی یا درمانی
پیش‌بینی (nPredictio)	اعتبارسنجی داخلی/خارجی، کالیبراسیون	پیش‌بینی پاسخ یا مقاومت	تعمیم‌پذیری باید نشان داده شود؛ علت را ثابت نمی‌کند
سازوکار (Mechanism)	perturbation، knockdown/knockout، rescue، شواهد زمانی	نشان‌دادن نقش عملکردی مسیر/هدف	قوی‌تر از association؛ وابسته به مدل آزمایشی
کاربرد بالینی (clinical (utility	مطالعه آینده‌نگر/مداخله‌ای یا تصمیم بالینی قابل ارزیابی	انتخاب درمان و پیامد بیمار	بالاترین سطح برای ادعای utility؛ نیازمند ایمنی و سود بالینی

۸ *راهبردهای غلبه بر مقاومت دارویی*

۸-۱. *کشف و اولویت‌بندی اهداف جدید*

کشـف هـدف در سـرطان مقـاوم بایـد بـر وابستگی‌هایی متمرکز شود کـه پـس از ایجـاد مقاومـت ظـاهر یـا تقویـت شـده‌اند. نقشـه‌های وابسـتگی ژنتیکـی می‌توانند ژن‌های ضـروری بـرای بقـای سـلول مقـاوم را آشکار کنند(۴۳، ۵۳، ۵۴). شـواهد شـبکه‌ای زمان‌منـد نیـز می‌تواننـد مسـیرهای تطبیقـی پـس از درمـان را نشـان دهند(۵۵). اولویت نهایی باید شواهد عملکردی، قابلیـت داروشدن، بیان در بافت سالم و امکـان فعال‌شـدن مسـیر فرار را نیز لحاظ کند.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-16]

۸-۲. تغییر کاربری (بازموضع‌یابی) داروها

بازموضع‌یابی از اطلاعات ایمنی و فارماکوکینتیک داروهای شناخته‌شده بهره می‌گیرد و با تطبیق امضاهای بیان، نگاشت دارو-هدف و فاصله شبکه‌ای می‌تواند نامزدهای جدید پیشنهاد کند(۵۸- ۵۶). بااین‌حال، غلظت مؤثر در مدل سلولی ممکن است در بیمار قابل‌دستیابی نباشد؛ بنابراین فراهمی و دسترسی دارویی، توزیع بافتی، تداخلات و حداکثر دوز قابل‌تحمل(۵۹) باید در فرآیند رتبه‌بندی لحاظ شوند.

۸-۳. طراحی درمان‌های ترکیبی

ترکیب منطقی باید مسیر محرک تومور و مسیر جبرانی یا سازوکار بقای ناشی از درمان را به‌طور مکمل هدف قرار دهد(۱۵). هم‌افزایی نباید تنها براساس کاهش زنده‌مانی یک رده سلولی تعریف شود؛ تکرارپذیری در ارگانوئید، مدل حیوانی یا نمونه بیمار و ارزیابی سمیت ضروری است(۴۹، ۵۰) زمان‌بندی تجویز نیز می‌تواند بر تکامل مقاومت اثر بگذارد(۶۰). مدل‌های شبکه‌ای و یادگیری عمیق می‌توانند فضای جست‌وجوی ترکیبات را محدود کنند(۴۸، ۶۱)، اما انتخاب نهایی نیازمند آزمایش تجربی است.

۹. مطالعات منتخب و شواهد ترجمانی

جدول شماره ۳ مجموعه‌ای از مطالعات منتخب را برای نمایش تفاوت در نقش هوش مصنوعی، تحلیل شبکه، نوع داده و سطح شواهد خلاصه می‌کند. هدف جدول رتبه‌بندی مطالعات نیست؛ بلکه نشان‌دادن این است که «مدل دقیق»، «تفسیر شبکه‌ای» و «اعتبار بالینی» سه مؤلفه متفاوت‌اند و لزوماً در یک مطالعه واحد جمع نمی‌شوند.

جدول شماره ۳: کاربرد فارماکولوژی شبکه‌ای و هوش مصنوعی در شناسایی و اولویت‌بندی راهکارهای غلبه بر مقاومت دارویی در سرطان

مطالعه	نوع سرطان	نوع داده	روش AI	روش شبکه‌ای	خروجی اصلی	سطح شواهد
Sinha et al. (۸)	چند سرطان	cell -single transcriptomics	مدل پیش‌بینی پاسخ در سطح بیمار	اطلاعات حالت سلولی/کلونی	پیش‌بینی پاسخ و مقاومت	پیش‌بینی با داده بیمار؛ نیازمند تعمیم بیشتر
Wang et al. (۲۸)	پنل‌های سرطان	اُمیکس + پاسخ دارویی	GCN + autoencoder	PPI/گراف زیستی	پیش‌بینی پاسخ دارویی	محاسباتی/پیش‌بینی
Shin et al. (۲۹)	چند سرطان	اُمیکس و drug response	guided GNN -knowledge transformer +	شبکه دانش و مسیر	ویژگی‌های قابل تفسیر پاسخ	پیش‌بینی؛ تفسیرپذیری مدل
Cui et al. (۴۱)	سرطان پستان	exposure -drug expression	Graph neural network	drug links–drug	نامزدهای بازموضع‌یابی	محاسباتی؛ نیازمند اعتبارسنجی تجربی
Rosenberger et al. (۵۵)	کولورکتال	فسفوپروتئومیک زمان‌مند	تحلیل محاسباتی شبکه	& kinase/substrate signalling network	شبکه‌های سازگاری و مقاومت	سازوکارمحور/پیش‌بالینی
Yang et al. (۴۸)	چند سرطان	سلول–دارو + شبکه	inspired deep -network learning	PPI و target–drug	پیش‌بینی هم‌افزایی ترکیبات	محاسباتی/پیش‌بینی
Rafiei et al. (۶۱)	پنل‌های سرطان	چندوجهی	deep learning + transformer	نمایش چندوجهی دارو/سلول	ترکیبات هم‌افزا	محاسباتی/پیش‌بینی
Iida et al. (۶۲)	چند سرطان	omics-trans	مدل شبکه‌محور	شبکه‌های omics-trans	ترکیبات هم‌افزا	محاسباتی + اعتبارسنجی تجربی گزارش‌شده
Pacini et al. (۴۳)	۲۷ نوع سرطان	dependency screens clinical + annotation	تحلیل اولویت‌بندی	dependency network	اهداف وابستگی قابل اولویت	پیش‌بالینی/هدف‌یابی
Yazdani et al. (۶۳)	سرطان مری، مقاومت T-DM۱	ترنسکریپتومیک	بیوانفورماتیک	PPI + pathway enrichment	ژن‌ها و مسیرهای مرتبط با مقاومت	association/network hypothesis
Bianchi et al-Sartore (۶۴)	mCRC ضد EGFR	ctDNA طولی	—	پایش تکامل کلونال	انتخاب hallengerec براساس ctDNA	شواهد بالینی فاز ۲
Benboubker et al. (۵۰)	کولورکتال	ارگانوئید مشتق از بیمار	—	—	اعتبارسنجی ترکیب درمانی	پیش‌بالینی نزدیک به بیمار

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-16]

در سرطان کولورکتال متاستاتیک، مقاومت به درمان ضد EGFR با تغییرات RAS، BRAF، EGFR یا ERBB۲ همراه می‌شود. پایش DNAct در مطالعه CHRONOS برای انتخاب بیماران واجد شرایط برای بازچالش با panitumumab به کار رفت(۶۴). این نمونه نشان می‌دهد که داده‌های مولکولی طولی می‌توانند انتخاب درمان را هدایت کنند، اما ارزش بالینی آنها به طراحی و اعتبارسنجی مطالعه وابسته است.

در تومورهای HER۲ مثبت پستان و دستگاه گوارش، ناهمگونی HER۲ و فعال‌شدن مسیرهای فرار مانند AKT–K۳PI می‌تواند پاسخ را محدود کند(۶۵،۶۶). تحلیل شبکه‌ای برای شناسایی مسیرهای مکمل مفید است، اما پیشنهاد ترکیب درمانی تا زمان تأیید تجربی و بالینی در سطح فرضیه باقی می‌ماند.

در سرطان ریه دارای جهش EGFR، مقاومت می‌تواند از تغییرات ثانویه EGFR، تقویت MET یا ERBB۲، فعال‌شدن مسیرهای جایگزین یا تغییر بافت‌شناختی ناشی شود(۱۴). ادغام داده‌های مولکولی و شبکه‌ای می‌تواند سازوکار غالب هر بیمار را برای بررسی درمان‌های بعدی اولویت‌بندی کند.

در سرطان پستان گیرنده‌استروژن مثبت، جهش ESR۱، بازبرنامه‌ریزی اپی‌ژنتیک و مسیرهای رشد در مقاومت نقش دارند(۶۷). مدل‌های چندأمیکی می‌توانند زیرگروه‌های مقاوم را شناسایی کنند و تحلیل شبکه‌ای مسیرهای مرتبط با چرخه سلولی و AKT–K۳PI را برای آزمون بیشتر مشخص سازد.

در سرطان مری، مقایسه ترنسکریپتومیک سلول‌های حساس و مقاوم به DM-T۱ تغییر هماهنگ مجموعه‌ای از ژن‌ها و مسیرها را نشان داد(۶۳). این مثال نشان می‌دهد مقاومت لزوماً به یک ژن منفرد محدود نیست و تفسیر شبکه‌ای برای اولویت‌بندی سازوکارها مفید است.

در مقاومت به ایمن‌درمانی، تغییر ارائه آنتی‌ژن، کاهش MHC، فرسودگی سلول T و اجزای ریزمحیط نیز نقش دارند(۲۲، ۶۸). داده‌های تک‌سلولی و spatial omics می‌توانند جمعیت‌های مقاوم و روابط فضایی آنها را تفکیک کنند؛ بااین‌حال، این الگوها پیش از کاربرد درمانی به تأیید عملکردی و بالینی نیاز دارند.

۱۰. محدودیت‌های روش‌شناختی، سطح شواهد و ترجمه بالینی

ناهمگونی داده‌های زیستی و بالینی نخستین محدودیت است. تفاوت نوع نمونه، پلتفرم، زمان نمونه‌گیری، رژیم درمانی و تعریف پاسخ می‌تواند سیگنال فنی را جایگزین زیست‌شناسی مقاومت کند. هماهنگ‌سازی بدون توجه به متغیرهای بالینی نیز ممکن است تفاوت واقعی را حذف کند. بنابراین، استانداردسازی باید همراه با مستندسازی دقیق و تحلیل حساسیت انجام شود.

خطر بیش‌برازش(Overfitting) و نشت اطلاعات در مطالعات با هزاران ویژگی و تعداد محدود بیمار بالاست. انجام normalization ، oversamplingیا feature selection پیش از تقسیم داده می‌تواند عملکرد کاذب ایجاد کند؛ به همین دلیل pipeline باید در هر foldاز نو برازش شود و اعتبارسنجی خارجی در جمعیت و پلتفرم مستقل، به‌ویژه برای ادعای کاربرد بالینی، ضروری است(۲۴، ۲۵، ۶۹).

سوگیری داده و کم‌نمایی جمعیت‌ها می‌تواند مدل را در گروه‌های سنی، جنسی، قومی یا جغرافیایی کمترنماینده تضعیف کند. گزارش عملکرد کلی بدون ارزیابی زیرگروه‌ها ممکن است این مشکل را پنهان کند. در انکولوژی دقیق، fairness بخشی از اعتبار بالینی است، نه ملاحظه‌ای ثانویه.

فارماکولوژی شبکه‌ای نیز محدودیت‌های خاص خود را دارد. پایگاه‌های برهم‌کنش از نظر پوشش، بافت، دوز و نوع شواهد ناهمگن‌اند و برخی یال‌ها از پیش‌بینی محاسباتی، نه آزمایش مستقیم، حاصل شده‌اند. شبکه ثابت نیز پویایی زمانی مقاومت را به‌طور کامل نمایش نمی‌دهد. بنابراین، نوع شواهد هر یال و وابستگی نتیجه به پایگاه یا پارامتر شبکه باید روشن باشد(۷۰).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-16]

Explainable AI می‌تواند سهم ویژگی‌ها را نمایش دهد، اما انتساب (Attribution) با «علّیت(Causality) برابر نیست و برای ادعای سازوکار، آزمایش perturbation، ارزیابی مسیر پایین‌دستی و در صورت امکان rescue لازم است(۱۱). به همین ترتیب، یک target با centrality بالا لزوماً هدف درمانی مناسب نیست و باید druggability، اختصاصیت بافتی، مواجهه دارویی و سمیت بررسی شود(۱۲، ۴۳).

بازتولیدپذیری نیز یک محدودیت مستقل است. تفاوت در پیش‌پردازش، انتخاب ویژگی، تقسیم داده، تنظیم ابرپارامترها و بذرهای تصادفی می‌تواند نتایج متفاوتی ایجاد کند. بنابراین، گزارش شفاف pipeline تحلیلی، نسخه داده و نرم‌افزار، پارامترهای مدل و روش اعتبارسنجی، و در صورت امکان دسترسی به کد و مدل آموزش‌دیده ضروری است. تکرار مستقل نتایج در مجموعه‌داده‌ها، پلتفرم‌ها و مراکز دیگر باید پیش از ادعای تعمیم‌پذیری یا کاربرد بالینی انجام شود(۲۵).

در نهایت، ادعاهای پزشکی دقیق باید با سطح شواهد سازگار باشند. خروجی محاسباتی برای اولویت‌بندی و تولید فرضیه (*hypothesis generation*) ارزشمند است؛ شواهد پیش‌بالینی برای حمایت از قابلیت پذیرش علمی (plausibility) لازم‌اند؛ و توصیه درمانی برای بیمار به اعتبارسنجی بالینی آینده‌نگر، ایمنی، سود بالینی و چارچوب نظارتی نیاز دارد(۵۲) . در این مقاله، هرجا شواهد محدود به ارتباط(association) یا پیشبینی (prediction) بوده، از تبدیل آن به ادعای قطعی درمانی خودداری شده است.

۱۱. چشم‌انداز آینده

آینده این حوزه به مدل‌سازی ناهمگونی مولکولی، سلولی، مکانی و زمانی تومور وابسته است. داده‌های تک‌سلولی و spatial omics زیرجمعیت‌های مقاوم و تعامل آنها با ریزمحیط را آشکار می‌کنند و ادغام آنها با داده‌های چنداُمیکی می‌تواند تحلیل شبکه‌ای دقیق‌تری فراهم سازد(۲۲، ۷۱) .

نمونه‌برداری مکرر، بیوپسی مایع و داده‌های طولی امکان به‌روزرسانی مدل در طول درمان را فراهم می‌کنند. دوقلوهای دیجیتال نیز در صورت داشتن مدل زیستی معتبر و داده‌های طولی کافی، می‌توانند برای شبیه‌سازی پاسخ‌های محتمل بررسی شوند؛ هرچند شواهد بالینی آنها هنوز محدود است(۷۲).

AI Generative و عامل‌های هوشمند می‌توانند جست‌وجوی شواهد، طراحی فرضیه و طراحی مولکول را تسریع کنند(۳۲، ۷۳، ۷۴). اما کاربرد بالینی آنها به کنترل، منشاء (*provenance*) توهم‌زایی (*hallucination*) منابع، حریم خصوصی، تکرارپذیری و نظارت تخصصی نیاز دارد. پیشرفت این حوزه باید با اعتبارسنجی آینده‌نگر و استانداردهای گزارش‌دهی همراه باشد(۹، ۳۰).

در پایان می توان نتیجه گیری کرد که مقاومت دارویی سرطان حاصل تعامل سازوکارهای مولکولی، سلولی و ریزمحیطی است و در طول درمان تکامل می‌یابد؛ بنابراین، تحلیل تک‌هدفه یا پیش‌بینی بدون زمینه زیستی برای توضیح آن کافی نیست. هوش مصنوعی می‌تواند الگوهای مقاومت و پاسخ را در داده‌های چندبعدی شناسایی کند، در حالی که فارماکولوژی شبکه‌ای این الگوها را در قالب مسیرها، اهداف و شبکه‌های دارویی تفسیر می‌کند. ادغام این دو رویکرد می‌تواند کشف نشانگر، اولویت‌بندی اهداف، تغییر کاربری (بازموضع‌یابی) داروها و طراحی درمان‌های ترکیبی را هدفمندتر سازد. بااین‌حال، ارزش نتایج به کیفیت و نمایندگی داده، کنترل بیش‌برازشو نشت اطلاعات، تفسیرپذیری، اعتبارسنجی خارجی و تأیید عملکردی وابسته است. مهم‌تر آنکه ارتباط (association)، پیشبینی (prediction)، سازوکار (mechanism) و کاربرد بالینی (clinical utility) سطوح متفاوت شواهد هستند و نباید معادل تلقی شوند. کاربرد بالینی زمانی توجیه‌پذیر است که یافته‌های محاسباتی در مدل‌های مناسب، مجموعه‌های مستقل و در نهایت مطالعات بالینی اعتبارسنجی شوند.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-16]

References

1- Maynard A, McCoach CE, Rotow JK, Harris L, Haderk F, Kerr DL, et al. Therapy-induced evolution of human lung cancer revealed by single-cell RNA sequencing. Cell 2020; 182(5): 1232-1251.e22. PMID: 32822576

2- Pu Y, Li L, Peng H, Liu L, Heymann D, Robert C, et al. Drug-tolerant persister cells in cancer: the cutting edges and future directions. Nat Rev Clin Oncol 2023; 20(11): 799-813. PMID: 37749382

3- França GS, Baron M, King BR, Bossowski JP, Bjornberg A, Pour M, et al. Cellular adaptation to cancer therapy along a resistance continuum. Nature 2024; 631(8022): 876-883. PMID: 38987605

4- Salemme V, Centonze G, Avalle L, Natalini D, Piccolantonio A, Arina P, et al. The role of tumor microenvironment in drug resistance: emerging technologies to unravel breast cancer heterogeneity. Front Oncol 2023; 13: 1170264. PMID: 37265795

5- Lei ZN, Tian Q, Teng QX, Wurpel JND, Zeng L, Pan Y, et al. Understanding and targeting resistance mechanisms in cancer. MedComm (2020) 2023; 4(3): e265. PMID: 37229486

6- Ge M, Chen XY, Huang P, Fleishman JS, Yang DH, Wu ZX, et al. Understanding and overcoming multidrug resistance in cancer. Nat Rev Clin Oncol 2025; 22(10): 760-780. PMID: 40731166

7- Partin A, Brettin TS, Zhu Y, Narykov O, Clyde A, Overbeek J, et al. Deep learning methods for drug response prediction in cancer: predominant and emerging trends. Front Med (Lausanne) 2023; 10: 1086097. PMID: 36873816

8- Sinha S, Vegesna R, Mukherjee S, Kammula AV, Dhruba SR, Wu W, et al. PERCEPTION predicts patient response and resistance to treatment using single-cell transcriptomics of their tumors. Nat Cancer 2024; 5(6): 938-952. PMID: 38637658

9- Mao Y, Shangguan D, Huang Q, Xiao L, Cao D, Zhou H, et al. Emerging artificial intelligence-driven precision therapies in tumor drug resistance: recent advances, opportunities, and challenges. Mol Cancer 2025; 24(1): 123. PMID: 40269930

10- Mottaghi-Dastjerdi N, Soltany-Rezaee-Rad M. Advancements and applications of artificial intelligence in pharmaceutical sciences: a comprehensive review. Iran J Pharm Res 2024; 23(1): e150510. PMID: 39895671

11- Prosperi M, Guo Y, Sperrin M, Koopman JS, Min JS, He X, et al. Causal inference and counterfactual prediction in machine learning for actionable healthcare. Nat Mach Intell 2020; 2(7): 369-375.

12- Rintala TJ, Ghosh A, Fortino V. Network approaches for modeling the effect of drugs and diseases. Brief Bioinform 2022; 23(4): bbac229. PMID: 35704883

13- Xiao H, Zheng Y, Ma L, Tian L, Sun Q. Clinically-relevant ABC transporter for anti-cancer drug resistance. Front Pharmacol 2021; 12: 648407. PMID: 33953682

14- Passaro A, Jänne PA, Mok T, Peters S. Overcoming therapy resistance in EGFR-mutant lung cancer. Nat Cancer 2021; 2(4): 377-391. PMID: 35122001

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-16]

15- Perurena N, Situ L, Cichowski K. Combinatorial strategies to target RAS-driven cancers. Nat Rev Cancer 2024; 24(5): 316-337. PMID: 38627557

16- Hopkins JL, Lan L, Zou L. DNA repair defects in cancer and therapeutic opportunities. Genes Dev 2022; 36(5-6): 278-293. PMID: 35318271

17- Safa AR. Drug and apoptosis resistance in cancer stem cells: a puzzle with many pieces. Cancer Drug Resist 2022; 5(4): 850-872. PMID: 36627897

18- Salehi S, Mottaghi-Dastjerdi N, Shahbazi B, Ahmadi K, Ghorbani A, Soltany-Rezaee-Rad M, et al. Autophagy-centered gene networks reveal prognostic biomarkers and therapeutic targets in esophageal cancer. Discov Oncol 2026; 17: 1071.

19- Mottaghi-Dastjerdi N, Soltany-Rezaee-Rad M, Sepehrizadeh Z, Roshandel G, Ebrahimifard F, Setayesh N. Genome expression analysis by suppression subtractive hybridization identified overexpression of Humanin, a target gene in gastric cancer chemoresistance. Daru 2014; 22(1): 14. PMID: 24401285

20- Li Y, Wang Z, Ajani JA, Song S. Drug resistance and cancer stem cells. Cell Commun Signal 2021; 19(1): 19. PMID: 33588867

21- Liu Y, Liang J, Zhang Y, Guo Q. Drug resistance and tumor immune microenvironment: an overview of current understandings (Review). Int J Oncol 2024; 65(4): 96. PMID: 39219258

22- Liu W, Puri A, Fu D, Chen L, Wang C, Kellis M, et al. Dissecting the tumor microenvironment in response to immune checkpoint inhibitors via single-cell and spatial transcriptomics. Clin Exp Metastasis 2024; 41(4): 313-332. PMID: 38261139

23- Adam G, Rampášek L, Safikhani Z, Smirnov P, Haibe-Kains B, Goldenberg A. Machine learning approaches to drug response prediction: challenges and recent progress. NPJ Precis Oncol 2020; 4(1): 19. PMID: 32566759.

24- Demircioğlu A. Measuring the bias of incorrect application of feature selection when using cross-validation in radiomics. Insights Imaging 2021; 12(1): 172. PMID: 34817715

25- de Hond AAH, Leeuwenberg AM, Hooft L, Kant IMJ, Nijman SWJ, van Os HJA, et al. Guidelines and quality criteria for artificial intelligence-based prediction models in healthcare: a scoping review. NPJ Digit Med 2022; 5(1): 2. PMID: 35013569

26- Mottaghi-Dastjerdi N, Soltany-Rezaee-Rad M. AI-powered insights into drug resistance in gastric cancer: a path toward precision therapy. Iran J Pharm Res 2025; 24(1): e159954. PMID: 40708930

27- Sharma A, Lysenko A, Boroevich KA, Tsunoda T. DeepInsight-3D architecture for anti-cancer drug response prediction with deep-learning on multi-omics. Sci Rep 2023; 13(1): 2483.

28- Wang H, Dai C, Wen Y, Wang X, Liu W, He S, et al. GADRP: graph convolutional networks and autoencoders for cancer drug response prediction. Brief Bioinform 2023; 24(1): bbac501. PMID: 36460622

29- Shin J, Piao Y, Bang D, Kim S, Jo K. DRPreter: interpretable anticancer drug response prediction using knowledge-guided graph neural networks and transformer. Int J Mol Sci 2022; 23(22): 13919. PMID: 36430395

30- Klauschen F, Dippel J, Keyl P, Jurmeister P, Bockmayr M, Mock A, et al. Toward

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-16]

explainable artificial intelligence for precision pathology. Annu Rev Pathol 2024; 19: 541-570. PMID: 37871132

31- Carl N, Schramm F, Haggenmüller S, Kather JN, Hetz MJ, Wies C, et al. Large language model use in clinical oncology. NPJ Precis Oncol 2024; 8(1): 240. PMID: 39443582

32- Lammert J, Dreyer T, Mathes S, Kuligin L, Borm KJ, Schatz UA, et al. Expert-guided large language models for clinical decision support in precision oncology. JCO Precis Oncol 2024; 8: e2400478.

33- Truhn D, Azizi S, Zou J, Cerda-Alberich L, Mahmood F, Kather JN. Artificial intelligence agents in cancer research and oncology. Nat Rev Cancer 2026; 26(4): 256-269. PMID: 41526721

34- Nogales C, Mamdouh ZM, List M, Kiel C, Casas AI, Schmidt HHHW. Network pharmacology: curing causal mechanisms instead of treating symptoms. Trends Pharmacol Sci 2022; 43(2): 136-150. PMID: 34895945

35- Szklarczyk D, Kirsch R, Koutrouli M, Nastou K, Mehryary F, Hachilif R, et al. The STRING database in 2023: protein-protein association networks and functional enrichment analyses for any sequenced genome of interest. Nucleic Acids Res 2023; 51(D1): D638-D646. PMID: 36370105

36- Freshour SL, Kiwala S, Cotto KC, Coffman AC, McMichael JF, Song JJ, et al. Integration of the Drug-Gene Interaction Database (DGIdb 4.0) with open crowdsource efforts. Nucleic Acids Res 2021; 49(D1): D1144-D1151. PMID: 33237278

37- Piñero J, Ramírez-Anguita JM, Saüch-Pitarch J, Ronzano F, Centeno E, Sanz F, et al. The DisGeNET knowledge platform for disease genomics: 2019 update. Nucleic Acids Res 2020; 48(D1): D845-D855. PMID: 31680165

38- Knox C, Wilson M, Klinger CM, Franklin M, Oler E, Wilson A, et al. DrugBank 6.0: the DrugBank knowledgebase for 2024. Nucleic Acids Res 2024; 52(D1): D1265-D1275. PMID: 37953279

39- Gillespie M, Jassal B, Stephan R, Milacic M, Rothfels K, Senff-Ribeiro A, et al. The Reactome pathway knowledgebase 2022. Nucleic Acids Res 2022; 50(D1): D687-D692. PMID: 34788843

40- Pilarczyk M, Fazel-Najafabadi M, Kouril M, Shamsaei B, Vasiliauskas J, Niu W, et al. Connecting omics signatures and revealing biological mechanisms with iLINCS. Nat Commun 2022; 13(1): 4678. PMID: 35945222

41- Cui C, Ding X, Wang D, Chen L, Xiao F, Xu T, et al. Drug repurposing against breast cancer by integrating drug-exposure expression profiles and drug-drug links based on graph neural network. Bioinformatics 2021; 37(18): 2930-2937. PMID: 33739367

42- Nam S, Lee S, Park S, Lee J, Park A, Kim YH, et al. PATHOME-Drug: a subpathway-based polypharmacology drug-repositioning method. Bioinformatics 2022; 38(2): 444-452. PMID: 34515762

43- Pacini C, Duncan E, Gonçalves E, Gilbert J, Bhosle S, Horswell S, et al. A comprehensive clinically informed map of dependencies in cancer cells and framework for target prioritization. Cancer Cell 2024; 42(2): 301-316.e9. PMID: 38215750

44- Mottaghi-Dastjerdi N, Ghorbani A, Montazeri H, Guzzi PH. A systems biology approach to pathogenesis of gastric cancer: gene network modeling and pathway analysis. BMC Gastroenterol 2023; 23(1): 248. PMID: 37488524

45- Khoshdel F, Mottaghi-Dastjerdi N, Yazdani F, Salehi S, Ghorbani A, Montazeri H, et al. CTGF, FN1, IL-6, THBS1, and WISP1 genes and PI3K-Akt signaling pathway as prognostic and therapeutic targets in gastric cancer identified by gene network modeling. Discov Oncol 2024; 15(1): 344. PMID: 39133458

46- Zhang L, Fan S, Vera J, Lai X. A network medicine approach for identifying diagnostic and prognostic biomarkers and exploring drug

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-16]

repurposing in human cancer. Comput Struct Biotechnol J 2023; 21: 34-45.

47- Federico A, Fratello M, Scala G, Möbus L, Pavel A, Del Giudice G, et al. Integrated network pharmacology approach for drug combination discovery: a multi-cancer case study. Cancers (Basel) 2022; 14(8): 2043. PMID: 35454948

48- Yang J, Xu Z, Wu WKK, Chu Q, Zhang Q. GraphSynergy: a network-inspired deep learning model for anticancer drug combination prediction. J Am Med Inform Assoc 2021; 28(11): 2336-2345. PMID: 34472609

49- Duarte D, Vale N. Evaluation of synergism in drug combinations and reference models for future orientations in oncology. Curr Res Pharmacol Drug Discov 2022; 3: 100110. PMID: 35620200

50- Benboubker V, Ramzy GM, Jacobs S, Nowak-Sliwinska P. Challenges in validation of combination treatment strategies for CRC using patient-derived organoids. J Exp Clin Cancer Res 2024; 43(1): 259. PMID: 39261955

51- de Hond AAH, Leeuwenberg AM, Hooft L, Kant IMJ, Nijman SWJ, van Os HJA, et al. Guidelines and quality criteria for artificial intelligence-based prediction models in healthcare: a scoping review. NPJ Digit Med 2022; 5(1): 2. PMID: 35013569

52- El Naqa I, Karolak A, Luo Y, Folio L, Tarhini AA, Rollison D, et al. Translation of AI into oncology clinical practice. Oncogene 2023; 42(42): 3089-3097. PMID: 37697031

53- Shi X, Gekas C, Verduzco D, Petiwala S, Jeffries C, Lu C, et al. Building a translational cancer dependency map for The Cancer Genome Atlas. Nat Cancer 2024; 5(8): 1176-1194. PMID: 39009815

54- Pacini C, Dempster JM, Boyle I, Gonçalves E, Najgebauer H, Karakoc E, et al. Integrated cross-study datasets of genetic dependencies in cancer. Nat Commun 2021; 12(1): 1661. PMID: 33712601

55- Rosenberger G, Li W, Turunen M, He J, Subramaniam PS, Pampou S, et al. Network-based elucidation of colon cancer drug resistance mechanisms by phosphoproteomic time-series analysis. Nat Commun 2024; 15(1): 3909. PMID: 38724493

56- Weth FR, Hoggarth GB, Weth AF, Paterson E, White MPJ, Tan ST, et al. Unlocking hidden potential: advancements, approaches, and obstacles in repurposing drugs for cancer therapy. Br J Cancer 2024; 130(5): 703-715. PMID: 38012383

57- Sadegh S, Skelton J, Anastasi E, Bernett J, Blumenthal DB, Galindez G, et al. Network medicine for disease module identification and drug repurposing with the NeDRex platform. Nat Commun 2021; 12(1): 6848. PMID: 34824199

58- Xia Y, Sun M, Huang H, Jin WL. Drug repurposing for cancer therapy. Signal Transduct Target Ther 2024; 9(1): 92. PMID: 38637540

59- Wu K, Kwon SH, Zhou X, Fuller C, Wang X, Vadgama J, et al. Overcoming challenges in small-molecule drug bioavailability: a review of key factors and approaches. Int J Mol Sci 2024; 25(23): 13121. PMID: 39684832

60- Patwardhan GA, Marczyk M, Wali VB, Stern DF, Pusztai L, Hatzis C. Treatment scheduling effects on the evolution of drug resistance in heterogeneous cancer cell populations. NPJ Breast Cancer 2021; 7(1): 60. PMID: 34040000

61- Rafiei F, Zeraati H, Abbasi K, Ghasemi JB, Parsaeian M, Masoudi-Nejad A. DeepTraSynergy: drug combinations using multimodal deep learning with transformers. Bioinformatics 2023; 39(8): btad438. PMID: 37467066

62- Iida M, Kuniki Y, Yagi K, Goda M, Namba S, Takeshita JI, et al. A network-based trans-omics approach for predicting synergistic drug combinations. Commun Med (Lond) 2024; 4(1): 154. PMID: 39075184

63- Yazdani F, Mottaghi-Dastjerdi N, Shahbazi B, Ahmadi K, Ghorbani A, Soltany-Rezaee-Rad M,

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-16]

et al. Identification of key genes and pathways involved in T-DM1-resistance in OE-19 esophageal cancer cells through bioinformatics analysis. Heliyon 2024; 10(18): e37451. PMID: 39309859

64- Sartore-Bianchi A, Pietrantonio F, Lonardi S, Mussolin B, Rua F, Crisafulli G, et al. Circulating tumor DNA to guide rechallenge with panitumumab in metastatic colorectal cancer: the phase 2 CHRONOS trial. Nat Med 2022; 28(8): 1612-1618. PMID: 35915157

65- Marra A, Chandarlapaty S, Modi S. Management of patients with advanced-stage HER2-positive breast cancer: current evidence and future perspectives. Nat Rev Clin Oncol 2024; 21(3): 185-202. PMID: 38191924

66- Yoon J, Oh DY. HER2-targeted therapies beyond breast cancer — an update. Nat Rev Clin Oncol 2024; 21(9): 675-700. PMID: 39039196

67- Will M, Liang J, Metcalfe C, Chandarlapaty S. Therapeutic resistance to anti-oestrogen therapy in breast cancer. Nat Rev Cancer 2023; 23(10): 673-685. PMID: 37500767

68- Konen JM, Wu H, Gibbons DL. Immune checkpoint blockade resistance in lung cancer: emerging mechanisms and therapeutic opportunities. Trends Pharmacol Sci 2024; 45(6): 520-536. PMID: 38744552

69- Demircioğlu A. Applying oversampling before cross-validation will lead to high bias in radiomics. Sci Rep 2024; 14(1): 11563. PMID: 38773156

70- Li L, Yang L, Yang L, He C, He Y, Chen L, et al. Network pharmacology: a bright guiding light on the way to explore the personalized precise medication of traditional Chinese medicine. Chin Med 2023; 18(1): 146. PMID: 37941061

71- Valous NA, Popp F, Zörnig I, Jäger D, Charoentong P. Graph machine learning for integrated multi-omics analysis. Br J Cancer 2024; 131(2): 205-211. PMID: 38729996

72- Kemkar S, Tao M, Ghosh A, Stamatakos G, Graf N, Poorey K, et al. Towards verifiable cancer digital twins: tissue level modeling protocol for precision medicine. Front Physiol 2024; 15: 1473125. PMID: 39507514

73- Munson BP, Chen M, Bogosian A, Kreisberg JF, Licon K, Abagyan R, et al. De novo generation of multi-target compounds using deep generative chemistry. Nat Commun 2024; 15(1): 3636. PMID: 38710699

74- Truhn D, Azizi S, Zou J, Cerda-Alberich L, Mahmood F, Kather JN. Artificial intelligence agents in cancer research and oncology. Nat Rev Cancer 2026; 26(4): 256-269. PMID: 41526721

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-16]