REVIEW ARTICLE

Immunoepigenetic Interactions in Colorectal Carcinogenesis: Introducing the PDS3 Phenotype as an Integrative Multi-Omics Framework

Behin Omidi[1]
Samin Maleki Bonehkohal[2]
Yasin SarveAhrabi[3]

[1] Associate Professor, Department of Biology, CT.C., Islamic Azad University, Tehran, Iran
[2] MSc Student in Biotechnology, Department of Biotechnology, CT.C., Islamic Azad University, Tehran, Iran
[3] Assistant Professor, Department of Biology, CT.C., Islamic Azad University, Tehran, Iran

(Received August 5, 2026; Accepted September 26, 2026)

Abstract

Background and purpose: Colorectal cancer (CRC) exhibits high genetic, epigenetic, and immunological heterogeneity, contributing to variable therapeutic responses. This study introduces a conceptual biological framework, designated as PDS3, which integrates multi-omics data to refine tumor characterization and facilitate personalized treatment strategies.

Materials and methods: This systematic review was conducted and reported in accordance with the PRISMA 2020 statement and SWiM guidelines. A comprehensive search was performed in PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Embase, and the Cochrane Library for studies published between January 2015 and December 2025. Two independent reviewers conducted study screening, data extraction, and risk of bias assessment using validated tools (Cochrane RoB 2, ROBINS-I, and the Newcastle-Ottawa Scale). Ultimately, data from 67 eligible studies on integrative multi-omics, epigenetic alterations, the tumor immune microenvironment, liquid biopsy (ctDNA), and combinatorial immunotherapy in CRC were qualitatively synthesized.

Results: Aberrant DNA methylation patterns and epigenetic dysregulation of critical cell signaling pathways were found to be closely associated with the establishment of an immunosuppressive and immune-cold tumor microenvironment. This phenotype was associated with poor clinical responses to standard immune checkpoint inhibitors (ICIs). Emerging evidence from preclinical and early-phase clinical studies suggests that the concurrent administration of epigenetic-modifying agents (e.g., DNMT or HDAC inhibitors) alongside immunotherapy may enhance antitumor immune responses and help overcome primary resistance. Furthermore, novel non-invasive modalities, particularly the analysis of circulating tumor DNA (ctDNA) via liquid biopsy, have demonstrated considerable promise as tools for longitudinal molecular profiling of tumors and real-time monitoring of disease dynamics.

Conclusion: The conceptual PDS3 framework underscores that the integrative analysis of multi-omics data holds substantial potential to deepen our understanding of CRC complexity and enable more precise treatment tailoring based on individual tumor biology. However, to translate this framework into routine clinical practice, large-scale, prospective interventional studies are imperative to rigorously validate its clinical utility and prognostic value.

Keywords: colorectal cancer, integrative biological data, immuno-epigenetic pattern, epigenetics, liquid biopsy, combination immunotherapy

J Mazandaran Univ Med Sci 2026; 36 (Supple 1): 202-219 (Persian).

Corresponding Author: Yasin SarveAhrabi - Department of Biology, CT.C., Islamic Azad University, Tehran, Iran (E-mail: Yasin.ahrabi2016@gmail.com)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03]

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و ششم شماره ویژه نامه مهر سال ۱۴۰۵ (۲۱۹-۲۰۲)

برهم‌کنش‌های ایمونواپی‌ژنتیک در سرطان‌زایی کولورکتال: معرفی فنوتیپ PDS3 به عنوان یک مدل یکپارچه‌سازی داده‌های مولتی‌اومیکس

بهین امیدی[۱]
ثمین مالکی بنه کهل[۲]
یاسین سرواهرابی[۳]

چکیده

سابقه و هدف: سرطان کولورکتال از نظر ویژگی‌های ژنتیکی، اپی‌ژنتیک و ایمنی، تنوع بسیار بالایی دارد. این ناهمگونی باعث تفاوت در پاسخ‌های درمانی بیماران می‌شود. هدف از این مطالعه، معرفی یک چارچوب مفهومی برای الگوی زیستی با نام PDS3 است که با کنار هم قرار دادن انواع داده‌های زیستی، میتواند تصویر دقیق‌تری از ناهمگونی تومور ارائه دهد و و راه را برای درمان‌های شخصی‌سازی‌شده هموار کند.

مواد و روش ها: این مرور نظام‌مند شواهد و سنتز روایی ساختاریافته، بر اساس راهنمای PRISMA 2020 و دستورالعمل SWiM طراحی و اجرا شد. جستجوی جامع در پایگاه‌های PubMed/MEDLINE، Scopus، Web of Science، Embase، Cochrane Library و پایگاه‌های ملی (SID و MagIran) برای بازه ۲۰۱۵ تا ۲۰۲۵ انجام گرفت. غربالگری، استخراج داده‌ها و ارزیابی خطر سوگیری (با ابزارهای RoB 2، ROBINS-I و NOS) به‌طور مستقل انجام شد. در نهایت، داده‌های به‌دست‌آمده از ۶۷ مطالعه واجد شرایط نهایی استخراج، تحلیل و سنتز شدند.

یافته‌ها: تغییرات غیرعادی در متیلاسیون DNA و همچنین تغییرات اپی‌ژنتیکی در مسیرهای مهم پیام‌رسانی سلولی، می‌توانند موجب ضعف واکنش ایمنی محیط تومور می‌شوند. این پدیده معمولا با پاسخ ضعیف بیماران به مهارکننده‌های ایمنی همراه است. تحقیقات نشان داده‌اند که اگر داروهای اپی‌ژنتیک را همراه با ایمونوتراپی به کار ببریم، ممکن است سیستم ایمنی بدن بتواند بهتر با تومور مبارزه کند. علاوه بر این، روش‌های نوینی مانند بررسی DNA آزاد توموری(ctDNA) در خون، به ابزارهای امیدوارکننده‌ای برای شناسایی غیرتهاجمی نوع تومور و پیگیری تغییرات آن در طول زمان تبدیل می‌شوند.

استنتاج: چارچوب مفهومی PDS3 نشان می‌دهد که با تلفیق داده‌های گوناگون زیستی، می‌توان به درک عمیق‌تری از پیچیدگی سرطان کولورکتال دست یافت و درمان را بر اساس ویژگی‌های هر بیمار تنظیم کرد. برای بهره‌گیری بالینی از این چارچوب، لازم است مطالعات بالینی آینده‌نگر انجام شوند تا کاربرد واقعی آن تأیید شود.

واژه های کلیدی: سرطان کولورکتال، داده‌های ترکیبی زیستی، الگوی ایمنی-اپی‌ژنتیک، اپی‌ژنتیک، بیوپسی مایع، ایمونوتراپی ترکیبی

مولف مسئول: یاسین سرواهرابی- تهران، دانشکده علوم پایه، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران **E-mail:** Yasin.ahrabi2016@gmail.com
۱ .دانشیار، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.
۲ .دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه زیست فناوری، دانشکده علوم و فناوری‌های همگرا، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
۳. استادیار، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
تاریخ دریافت : ۱۴۰۵/۵/۱۴ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۴۰۵/۵/۱۸ تاریخ تصویب : ۱۴۰۵/۷/۴

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03]

مقدمه

سرطان روده بزرگ و راست‌روده (سرطان کولورکتال، CRC) یکی از شایع‌ترین و کشنده‌ترین بدخیمی‌ها در جهان است و سهم قابل توجهی از مرگ‌ومیرهای مرتبط با سرطان را به خود اختصاص می‌دهد(۱). با وجود پیشرفت‌های قابل توجه در برنامه‌های غربالگری، تشخیص زودهنگام و توسعه درمان‌های هدفمند و ایمنی‌درمانی، پیش‌آگهی بیماران در مراحل پیشرفته بیماری همچنان نامطلوب است(۲). یکی از عوامل اصلی این چالش، ناهمگونی مولکولی و زیستی قابل توجه در سرطان کولورکتال است که می‌تواند منجر به تفاوت‌های چشمگیر در رفتار تومور، پیشرفت بیماری و پاسخ به درمان شود. در گذشته، طبقه‌بندی سرطان کولورکتال عمدتاً بر پایه مرحله‌بندی آناتومیک و بررسی برخی مسیرهای ژنتیکی شناخته‌شده، از جمله تغییرات در ژن‌هایی مانند APC، KRAS و TP53، انجام می‌شد. اگرچه این چارچوب‌ها در درک پاتوژنز بیماری نقش مهمی داشته‌اند، برای توضیح کامل ناهمگونی زیستی تومورها و پیش‌بینی دقیق پاسخ درمانی در بسیاری از بیماران کافی نیستند(۳). در دهه اخیر، توسعه فناوری‌های مولتی‌امیکس زیستی امکان بررسی همزمان لایه‌های مختلف اطلاعات مولکولی، از جمله ژنومیک، اپی‌ژنومیک، ترانسکریپتومیک و ویژگی‌های محیط ایمنی تومور را فراهم کرده است. این رویکردهای یکپارچه نشان داده‌اند که تعامل پیچیده میان تغییرات ژنتیکی، تنظیمات اپی‌ژنتیکی و وضعیت ایمنی تومور نقش مهمی در تعیین رفتار بیولوژیک سرطان کولورکتال ایفا می‌کند(۴). مطالعات مولتی‌امیکس همچنین نشان داده‌اند که در کنار زیرگروه‌های شناخته‌شده مولکولی، مجموعه‌ای از تومورها دارای ترکیبی از ویژگی‌های خاص هستند، از جمله بار جهشی نسبتاً پایین، پایداری ریزماهواره‌ای، تغییرات اپی‌ژنتیکی گسترده در تنظیم بیان ژن‌ها و نشانه‌هایی از یک ریزمحیط ایمنی کم‌فعال یا سرکوب‌شده تومور اگرچه این مجموعه ویژگی‌ها در طبقه‌بندی‌های مولکولی رایج به‌عنوان یک زیرگروه مستقل تعریف نشده‌اند، برخی تحلیل‌های اکتشافی وجود چنین الگوهایی را در بخشی از تومورهای CRC گزارش کرده‌اند و این ترکیب را با ویژگی‌های زیستی و درمانی خاصی مرتبط دانسته‌اند(۵). بر این اساس، در مقاله حاضر از اصطلاح فنوتیپ ایمونواپی‌ژنتیک PDS3 به‌عنوان یک چارچوب مفهومی پیشنهادی برای توصیف چنین الگوهایی استفاده می‌شود. در این چارچوب،PDS3 به‌عنوان یک زیرنوع مولکولی تثبیت‌شده در نظر گرفته نمی‌شود، بلکه مدلی تحلیلی برای بررسی تومورهایی است که هم زمان بار جهشی نسبتاً پایین، تغییرات اپی‌ژنتیکی قابل توجه و نشانه‌های سرکوب ایمنی در ریزمحیط تومور دارند. این دیدگاه می‌تواند به درک بهتر تعامل میان لایه‌های مختلف تنظیم زیستی در سرطان کولورکتال کمک کند و زمینه‌ای برای بررسی فرضیات جدید در زمینه پاسخ به درمان فراهم سازد. تنظیمات اپی‌ژنتیکی، از جمله متیلاسیون DNA و اصلاحات هیستونی، از عوامل کلیدی در کنترل بیان ژن‌ها و سازمان‌دهی عملکردی ژنوم محسوب می‌شوند. اختلال در این مکانیسم‌ها می‌تواند بر مسیرهای مهمی مانند ارائه آنتی‌ژن، ترمیم DNA و تنظیم پاسخ‌های ایمنی اثر گذاشته و وتعامل میان سلول‌های توموری و سیستم ایمنی را دستخوش تغییر کند(۶). چنین تغییراتی ممکن است به شکل‌گیری ریزمحیطی منجر شوند که با نفوذ کمتر سلول‌های T مؤثر و افزایش حضور جمعیت‌های سرکوبگر ایمنی، از جمله سلول‌های T تنظیمی، ماکروفاژهای مرتبط با تومور و سلول‌های سرکوبگر مشتق از میلوئید، مشخص می‌شود(۷). این وضعیت می‌تواند فعالیت ضدتوموری سیستم ایمنی را محدود کرده و در برخی موارد با پاسخ ضعیف‌تر به درمان‌های مبتنی بر مهار نقاط بازرسی ایمنی همراه باشد. با این حال، شواهد پیش‌بالینی و برخی مطالعات بالینی اولیه نشان داده‌اند که دستکاری مسیرهای اپی‌ژنتیکی ممکن است بتواند ویژگی‌های ایمنی ریزمحیط تومور را تغییر دهد و

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03]

حساسیت به ایمونوتراپی را افزایش دهد(۸). این یافته‌ها نشان می‌دهد که عواملی فراتر از بار جهشی تومور، از جمله وضعیت اپی‌ژنتیکی و تعاملات پیچیده میان سلول‌های توموری و اجزای محیط ایمنی تومور، می‌توانند در تعیین پاسخ درمانی نقش داشته باشند(۹). در سال‌های اخیر، بیوپسی مایع نیز به‌عنوان رویکردی نوین و غیرتهاجمی برای مطالعه پویایی مولکولی سرطان‌ها مورد توجه قرار گرفته است. تحلیل DNA توموری در گردش (ctDNA) و بررسی الگوهای مولکولی یا اپی‌ژنتیکی در خون محیطی می‌تواند اطلاعات ارزشمندی درباره وضعیت تومور، پایش پاسخ درمانی و تشخیص زودهنگام عود بیماری فراهم کند(۱۰). ادغام داده‌های حاصل از بیوپسی مایع با اطلاعات چندأمیکسی بافتی، امکان دستیابی به پروفایل‌های مولکولی جامع‌تر و طراحی راهبردهای درمانی شخصی‌سازی‌شده‌تر را میسر می‌سازد(۱۱). با توجه به این پیشرفت‌ها، درک بهتر تعامل میان تغییرات اپی‌ژنتیکی، سیستم ایمنی و ویژگی‌های مولکولی تومور می‌تواند به شناسایی اهداف درمانی جدید و توسعه راهبردهای درمانی ترکیبی در سرطان کولورکتال کمک کند. در این راستا، ترکیب ایمونوتراپی با عوامل تعدیل‌کننده اپی‌ژنتیک و استفاده از ابزارهایی مانند بیوپسی مایع برای پایش پویا و هدایت درمان، به‌عنوان رویکردهایی امیدوارکننده در مدیریت برخی تومورهای مقاوم CRC مطرح شده‌اند(۱۲). بر این اساس، هدف از این مطالعه مرور نظام‌مند شواهد، شناسایی و تحلیل یکپارچه ویژگی‌های ایمونواپی‌ژنتیکی مرتبط با فنوتیپ پیشنهادی PDS3، سنتز شواهد بالینی پیرامون کاربرد بیوپسی مایع ctDNAدر پایش مولکولی، و ارزیابی نظام‌مند راهبردهای درمانی ترکیبی (هم‌افزایی مهارکننده‌های اپی‌ژنتیک و ایمونوتراپی) در سرطان کولورکتال بر اساس دستورالعمل PRISMA 2020 است. این رویکرد ساختاریافته می‌تواند به ایجاد پیوندی مبتنی بر شواهد میان لایه‌های مولکولی و تصمیم‌گیری‌های بالینی در چارچوب انکولوژی دقیق کمک کند.

مواد و روش‌ها

این مطالعه به‌صورت مرور نظام‌مند با رویکرد سنتز روایی یکپارچه بر اساس بیانیه ارتقای گزارش‌دهی مرورهای نظام‌مند و متاآنالیزها (PRISMA 2020) و دستورالعمل سنتز بدون متاآنالیز (SWiM) طراحی، اجرا و گزارش شد(۱۳). هدف این مطالعه، بررسی جامع شواهد مربوط به تعامل میان ویژگی‌های مولکولی، اپی‌ژنتیکی و ایمنی در سرطان کولورکتال و ارتباط آن با بیومارکرهای بیوپسی مایع و پاسخ به ایمونوتراپی بود. در این بستر، مفهوم فنوتیپ ایمونواپی‌ژنتیک پیشنهادی PDS3 به‌عنوان یک مدل فرضی برای یکپارچه‌سازی یافته‌های چندأمیکسی بررسی شد.

استراتژی جستجو و منابع اطلاعاتی

جستجوی جامع و ساختاریافته در پایگاه‌های اطلاعاتی بین‌المللی شامل PubMed/MEDLINE، Scopus، Web of Science Core Collection، Embase و Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) انجام شد. همچنین رجیستری ClinicalTrials.gov برای ثبت کارآزمایی‌های مرتبط و پایگاه‌های استنادی فارسی شامل SID و MagIran برای مقالات ملی مورد جستجو قرار گرفتند(۱۴). بازه زمانی جستجو از ۱ ژانویه ۲۰۱۵ تا دسامبر ۲۰۲۵ تعیین شد و جستجوی دستی منابع مقالات منتخب (Citation Pearl Growing) نیز صورت گرفت. راهبرد جستجو با ترکیب اصطلاحات کنترل‌شده (Medical Subject Headings [MeSH] و Emtree) و واژگان آزاد در فیلدهای Title/Abstract با بهره‌گیری از عملگرهای منطقی بولی (AND/OR) تدوین شد. استراتژی نمونه اجراشده در PubMed به‌صورت زیر پیاده‌سازی و برای سایر پایگاه‌ها بازنویسی شد:

("Colorectal Neoplasms"[Mesh] OR "colorectal cancer"[Title/Abstract] OR "colon cancer"[Title/Abstract] OR "rectal cancer"[Title/Abstract])

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03]

AND
("Epigenomics"[Mesh] OR "DNA Methylation"[Mesh] OR "epigenetic regulation"[Title/Abstract] OR "multi-omics"[Title/Abstract] OR "genomic profiling"[Title/Abstract])
AND
("Tumor Microenvironment"[Mesh] OR "immune evasion"[Title/Abstract] OR "immune checkpoint"[Title/Abstract] OR "tumor infiltrating lymphocytes"[Title/Abstract])
AND
("Liquid Biopsy"[Mesh] OR "Circulating Tumor DNA"[Mesh] OR "ctDNA"[Title/Abstract] OR "cell-free DNA"[Title/Abstract])
AND
("Immunotherapy"[Mesh] OR "Immune Checkpoint Inhibitors"[Mesh] OR "combination immunotherapy"[Title/Abstract])

از آنجا که اصطلاح PDS3 یک طبقه‌بندی استاندارد نیست، استراتژی جستجو بر مشخصات مولکولی و ایمونواپی‌ژنتیکی متمرکز گردید تا هیچ مطالعه مرتبطی به دلیل محدودیت نام‌گذاری حذف نشود(۱۵).

معیارهای ورود و خروج

معیارهای ورود

مطالعات پژوهشی اصیل انسانی (Original Articles)، کارآزمایی‌های بالینی فاز I تا III، مطالعات هم‌گروهی و مقطعی آینده‌نگر یا گذشته‌نگر معتبر که به بررسی هم‌زمان یا مجزای الگوهای اپی‌ژنتیکی (مانند وضعیت CIMP، متیلاسیون DNA و متیلاسیون هیستونی)، ریزمحیط ایمنی تومور (TME)، کاربرد ctDNA در پایش بیماری، و رژیم‌های درمانی مبتنی بر مهارکننده‌های چک‌پوینت ایمنی (ICIs) در CRC پرداخته بودند(۱۶).

معیارهای خروج

گزارش‌های موردی (Case reports)، مجموعه‌های موردی کوچک (n < ۱۰)، چکیده همایش‌ها، مکاتبات، مقالات مروری قبلی، مدل‌های کامپیوتری فاقد اعتبارسنجی آزمایشگاهی یا بالینی، مطالعات منحصراً آزمایشگاهی سلولی یا حیوانی بدون ارتباط انتقالی به نمونه‌های انسانی، و مقالاتی که داده‌های روش‌شناختی ناقص داشتند(۱۷).

فرایند انتخاب مقالات و مدیریت داده‌ها

فرایند غربالگری مطابق الگوی چهارمرحله‌ای PRISMA 2020 انجام شد (تصویر شماره ۱). در مرحله شناسایی اولیه، مجموعاً ۳/۴۸۰ رکورد از تمامی پایگاه‌ها استخراج و وارد نرم‌افزار EndNote شد؛ پس از حذف موارد تکراری(۱، ۱۲۰)، تعداد ۲/۳۶۰ مقاله باقی ماند. در گام دوم، عنوان و چکیده مقالات به‌طور مستقل و کور همسان توسط دو ارزیاب غربال شدند که منجر به خروج ۲،۰۴۵ مطالعه نامرتبط گردید. در گام سوم، متن کامل ۳۱۵ مقاله ارزیابی گردید که در نهایت ۲۴۸ مقاله به دلایل مستند زیر حذف شدند:

- عدم ارائه داده‌های تفکیک‌شده پیرامون ایمونواپی‌ژنتیک تومور (n=۶۱)؛
- حجم نمونه بسیار کم یا عدم اعتبارسنجی نشانگرهای ctDNA (n=۵۳)؛
- گزارش‌دهی ناقص پیامدهای درمانی در مداخلات ایمونوتراپی (n=۷۱)؛
- مداخله خارج از سرطان کولورکتال (n=۶۳).

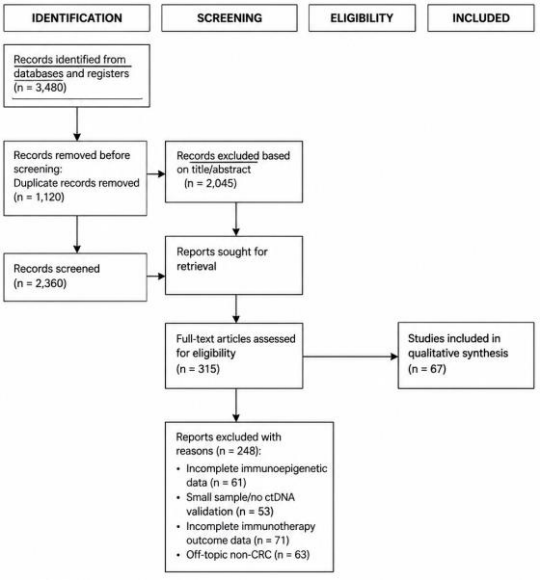
در نهایت، تعداد ۶۷ مطالعه واجد شرایط نهایی وارد مرحله استخراج داده‌ها و سنتز کیفی شدند. ضریب توافق میان ارزیابان بر اساس شاخص کاپا کوهن (κ Cohen's) ارزیابی شد (κ=۰/۸۶) و موارد عدم‌توافق با داوری پژوهشگر سوم حل‌وفصل گردید.

ارزیابی کیفیت و خطر سوگیری

خطر سوگیری و کیفیت متدولوژیک مطالعات واردشده به‌صورت مستقل توسط دو پژوهشگر ارزیابی شد:

- برای کارآزمایی‌های بالینی تصادفی‌سازی‌شده (RCTs) از ابزار Cochrane RoB 2 استفاده شد.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03]



تصویر شماره ۱: نمودار جریان PRISMA 2020 برای فرایند شناسایی، غربالگری، ارزیابی واجدیت شرایط و ورود مطالعات به مرور نظام‌مند

- برای مطالعات غیرتصادفی‌سازی‌شده و هم‌گروهی، از ابزار ROBINS-I یا مقیاس نیوکاسل-اوتاوا (Newcastle-Ottawa Scale; NOS)استفاده شد و مطالعات بر اساس امتیاز کیفی (ضعیف، متوسط، بالا) طبقه‌بندی شدند.

- در صورت بروز اختلاف در امتیازدهی، موارد از طریق بحث جمعی به اجماع رسید. مقالات دارای خطر سوگیری بسیار بالا (High Risk of Bias) در تحلیل نهایی شواهد با وزن کمتری در نظر گرفته شدند یا در تحلیل حساسیت بررسی شدند(۱۸).

استخراج و سنتز داده‌ها

داده‌ها با فرم استاندارد و پیش‌طراحی‌شده شامل اطلاعات نویسنده/سال، مشخصات جمعیت‌شناختی و مرحله تومور، مارکرهای ژنومی و اپی‌ژنتیکی (MSI/MSS، TMB، وضعیت متیلاسیون)، پروفایل ایمنی TME (نفوذ CD8+ TILs، بیان PD-L1)، عملکرد ctDNA (حساسیت و ویژگی در عود/پایش)، و پیامدهای انکولوژیک (ORR، PFS، OS، و حوادث ناخواسته) استخراج شدند. به دلیل ناهمگونی بالا در اهداف بیولوژیک و پلتفرم‌های آزمایشگاهی، ادغام آماری متغیرها در قالب متاآنالیز مقدور نبود؛ بنابراین سنتز داده‌ها بر اساس دستورالعمل SWiM به‌صورت سنتز روایی ساختاریافته در قالب جداول ماتریسی مقایسه‌ای و تحلیل مضمونی اجرا شد(۱۹).

یافته‌ها

در مجموع، ۶۷ مطالعه پژوهشی واجد معیارهای ورود نهایی تشخیص داده شدند که شامل ۲۸ مطالعه هم‌گروهی و ترنسلیشنال انسانی، ۱۹ کارآزمایی بالینی (فاز I تا III)، و ۲۰ مطالعه پروفایل‌سازی ژنومی/اپی‌ژنومیک بر روی بیومارکرهای بافتی و بیوپسی مایع بودند. ارزیابی کیفیت متدولوژیک با ابزارهای RoB 2، ROBINS-I و مقیاس نیوکاسل-اوتاوا (NOS) نشان داد که ۸۲ درصد مطالعات واردشده دارای کیفیت بالا و ریسک سوگیری پایین تا متوسط بوده و تنها ۱۲ مطالعه دارای ریسک سوگیری متوسط رو به بالا در گزارش‌دهی پیامدها بودند که در سنتز روایی نهایی با احتیاط تفسیر شدند. یافته‌های حاصل از سنتز این مطالعات در پنج محور اصلی زیر ساختاردهی گردید.

۱- چارچوب مولکولی ناهمگونی در سرطان کولورکتال و محدودیت‌های طبقه‌بندی‌های موجود

مطالعات ژنومیک گسترده طی دو دهه گذشته نشان داده‌اند که سرطان CRC از نظر مولکولی بیماری‌ای به‌شدت ناهمگون است. پروژه‌های بزرگ‌مقیاس مانند پروژه اطلس ژنوم سرطان(The Cancer Genome Atlas; TCGA) و تحلیل‌های یکپارچه چندین کوهورت مستقل نشان داده‌اند که تغییرات ژنتیکی، اپی‌ژنتیکی و ترانسکریپتومیک در این سرطان به‌صورت شبکه‌های پیچیده با یکدیگر تعامل دارند(۲۰، ۲۱). یکی از مهم‌ترین تلاش‌ها برای سامان‌دهی این ناهمگونی، معرفی طبقه‌بندی زیرگروه‌های مولکولی اجماعی (Consensus Molecular Subtypes; CMS)بود که CRC را به چهار زیرگروه اصلی تقسیم می‌کند: CMS1 (ایمونولوژیک و اغلب MSI-H)، CMS2 (اپی‌تلیال با

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03]

فعال‌سازی مسیر WNT/MYC)، CMS3 (متابولیک) و CMS4 (مزانشیمی با فعال‌سازی مسیر TGF-β) (۲۲). این طبقه‌بندی توانسته است بخش مهمی از تنوع بیولوژیک CRCرا توضیح دهد و با تفاوت‌های قابل توجه در پیش‌آگهی و پاسخ به درمان نیز همراه است(۲۳). با وجود این پیشرفت‌ها، تحلیل‌های عمیق‌تر مولتی‌امیکس نشان داده‌اند که همه تومورها را نمی توان به‌طور کامل در این چارچوب چهارگانه قابل دسته‌بندی کرد(۲۴). در برخی کوهورت‌ها، به‌ویژه در میان تومورهای MSS با بار جهشی پایین، الگوهایی مشاهده شده‌اند که ترکیبی از ویژگی‌های اپی‌ژنتیکی گسترده و فعالیت ایمنی محدود را نشان می‌دهند و به‌طور کامل با مشخصات کلاسیک CMS مطابقت ندارند(۲۵). چنین یافته‌هایی نشان می‌دهند که لایه‌های تنظیمی غیرژنتیکی، به‌ویژه تغییرات اپی‌ژنتیکی و تعاملات ریزمحیطی، ممکن است در شکل‌دهی رفتار زیستی برخی تومورها نقش تعیین‌کننده‌ای داشته باشند(۲۶). از این منظر، استفاده از چارچوب‌های مفهومی برای تفسیر یکپارچه داده‌های ژنومیک، اپی‌ژنومیک و ایمونولوژیک اهمیت فزاینده‌ای یافته است(۲۷). در این زمینه، مفهوم فنوتیپ ایمونواپی‌ژنتیک پیشنهادی PDS3 به‌عنوان یک مدل تحلیلی مطرح می‌شود که برای توصیف هم‌گرایی برخی ویژگی‌های مولکولی در تومورهای MSS با بارجهشی پایین بکارمی رود. این مفهوم به‌جای معرفی یک زیرنوع مولکولی تثبیت‌شده، بیشتر چارچوبی برای توضیح ارتباط میان تغییرات اپی‌ژنتیکی گسترده و وضعیت ایمنی سرکوب‌شده ریزمحیط تومور است.

۲- تغییرات اپی‌ژنتیکی و بازبرنامه‌ریزی بیان ژن در سرطان کولورکتال

تنظیم اپی‌ژنتیکی یکی از مهم‌ترین لایه‌های تنظیم بیان ژن در سلول‌های یوکاریوتی است و شامل مکانیسم‌هایی مانند متیلاسیون DNA، اصلاحات هیستونی و تنظیم توسط RNAهای غیرکدکننده می‌شود(۲۸). در سرطان کولورکتال، اختلال در این سیستم‌های تنظیمی می‌تواند بدون ایجاد جهش‌های مستقیم در توالی DNA منجر به تغییرات پایدار در الگوهای بیان ژنی شود(۲۹). یکی از شناخته‌شده‌ترین پدیده‌های اپی‌ژنتیکی در CRC، متیلاسیون نواحی CpG در پروموتر ژن‌ها است که معمولاً سرکوب رونویسی ژن‌های هدف را به همراه دارد(۳۰). این تغییرات می‌توانند ژن‌های دخیل در کنترل چرخه سلولی، ترمیم DNA، تمایز سلولی و پاسخ ایمنی را تحت تأثیر قرار دهند(۳۱). مطالعات ژنوم‌گسترده متیلاسیون نشان داده‌اند که در برخی زیرمجموعه‌هایCRC الگوهای پیچیده‌ای از هیپرمتیلاسیون و هیپومتیلاسیون هم‌زمان در نواحی مختلف ژنوم مشاهده می‌شود که می‌تواند منجر به بازآرایی شبکه‌های تنظیمی سلولی شود(۳۲). علاوه بر متیلاسیون DNA، تغییرات در اصلاحات هیستونی نیز نقش مهمی در تنظیم دسترسی کروماتین به ماشین رونویسی دارند(۳۳). برای مثال، افزایش مارکرهای سرکوبگر کروماتینی مانند H3K27me3یا H3K9me3 می‌تواند باعث فشرده شدن ساختار کروماتین و کاهش بیان ژن‌های خاص شود، در حالی که کاهش مارکرهای فعال‌کننده مانند H3K27ac ممکن است با خاموشی مسیرهای مرتبط با پاسخ ایمنی یا تمایز سلولی همراه شود(۳۴). RNAهای غیرکدکننده نیز لایه مهم دیگری از تنظیم اپی‌ژنتیکی را تشکیل می‌دهند. مطالعات ترانسکریپتومیک نشان داده‌اند کهmicroRNA ها و long non- coding RNAها قادرند از طریق تنظیم پسارونویسی ژن‌ها، شبکه‌های سیگنالینگ مرتبط با تکثیر سلولی، مهاجرت، متابولیسم و پاسخ ایمنی را تغییر دهند(۳۵). در CRC، تغییر در بیان برخیmicroRNA ها با فعال‌سازی مسیرهای انکوژنیک یا مهار مسیرهای سرکوبگر تومور مرتبط دانسته شده است(۳۶). در مجموع، این تغییرات اپی‌ژنتیکی می‌توانند به شکل‌گیری فنوتیپ‌های توموری با رفتارهای زیستی متمایز کمک کنند.

۳- ویژگی‌های محیط ایمنی در تومورهای MSS با بار جهشی پایین

محیط ایمنی تومور یکی از عوامل کلیدی تعیین‌کننده پیشرفت بیماری و پاسخ به درمان در سرطان کولورکتال

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03]

است(۳۷). مطالعات ایمونولوژیک نشان داده‌اند که تومورهای MSI- H معمولاً با نفوذ قابل توجه سلول‌های T سیتوتوکسیک و فعال‌سازی مسیرهای اینترفرونی همراه هستند، درحالی که بسیاری از تومورهای MSS با بار جهشی پایین دارای محیط ایمنی تومور کم‌فعال یا اصطلاحاً immune- cold هستند(۳۸). در چنین تومورهایی، میزان نفوذ لنفوسیت‌های +CD8 که نقش اصلی در حذف سلول‌های سرطانی دارند کاهش یافته است(۳۹). در مقابل، افزایش نسبی جمعیت‌هایی از سلول‌های ایمنی با نقش سرکوبگر مشاهده شده است. از جمله این سلول‌ها می‌توان به سلول‌های T تنظیم‌کننده، ماکروفاژهای مرتبط با تومور با فنوتیپ M2 و سلول‌های سرکوبگر مشتق از میلوئید (MDSC) اشاره کرد(۴۰). این سلول‌ها با ترشح سیتوکین‌هایی مانند IL- 10 و TGF- β و تولید متابولیت‌های سرکوبگر ایمنی می‌توانند فعالیت سلول‌های T مؤثر را مهار کنند(۴۱). علاوه بر این، تحلیل‌های بیان ژنی نشان داده‌اند که در برخی از این تومورها بیان مارکرهای مرتبط با خستگی سلول‌های T مانند PD- 1، LAG- 3، TIM- 3 و TIGIT افزایش یافته است(۴۲). این وضعیت نشان‌دهنده کاهش توان عملکردی سلول‌های T نفوذی و اختلال در تولید سیتوکین‌های مؤثر است و می‌تواند توضیح‌دهنده پاسخ محدود بسیاری از تومورهای MSS به مهارکننده‌های نقاط بازرسی ایمنی باشد؛ پدیده‌ای که در چندین کارآزمایی بالینی نیز مشاهده شده است(۴۳).

۴- *نقش بیوپسی مایع و DNA توموری در گردش در پایش مولکولی سرطان کولورکتال*

بیوپسی مایع در سال‌های اخیر به‌عنوان یکی از مهم‌ترین ابزارهای غیرتهاجمی برای بررسی دینامیک مولکولی تومورها مطرح شده است(۴۴). در سرطان کولورکتال، ctDNA که از سلول‌های توموری در حال مرگ یا فعال به جریان خون آزاد می‌شود، می‌تواند اطلاعات ارزشمندی درباره وضعیت مولکولی تومور فراهم کند(۴۵). مطالعات آینده‌نگر نشان داده‌اند که حضور ctDNA پس از جراحی تومور اولیه می‌تواند شاخص قدرتمندی برای پیش‌بینی بیماری باقیمانده حداقلی (MRD) باشد(۴۶). در بیمارانی که ctDNA پس از رزکسیون تومور قابل شناسایی است، خطر عود بیماری به‌طور قابل توجهی بالاتر گزارش شده است(۴۷). علاوه بر این، تغییرات در سطح ctDNA در طول درمان می‌تواند اطلاعاتی درباره پاسخ یا مقاومت به درمان ارائه دهد و در برخی موارد حتی زودتر از روش‌های تصویربرداری تغییرات بیماری را منعکس کند(۴۸). در کنار بررسی جهش‌های ژنتیکی، تحلیل الگوهای متیلاسیون ctDNA نیز به‌عنوان رویکردی نوظهور مورد توجه قرار گرفته است. برخی مطالعات نشان داده‌اند که امضاهای متیلاسیونی خاص می‌توانند برای تشخیص زودهنگام CRC یا تمایز زیرگروه‌های مولکولی مورد استفاده قرار گیرند(۴۹). با این حال، کاربرد گسترده این فناوری در طبقه‌بندی دقیق فنوتیپ‌های مولکولی همچنان نیازمند مطالعات اعتبارسنجی در کوهورت‌های بزرگ و چندمرکزی است.

۵- *راهبردهای نوین درمانی و نقش درمان‌های ترکیبی*

درمان سرطان کولورکتال در سال‌های اخیر با ورود ایمونوتراپی دچار تحول قابل توجهی شده است. با این حال، اثربخشی مهارکننده‌های نقاط بازرسی ایمنی عمدتاً به بیماران دارای تومورهای MSI- H یا نقص در سیستم ترمیم عدم تطابق محدود بوده است. در مقابل، اکثر تومورهای MSS که بخش عمده بیماران CRC را تشکیل می‌دهند پاسخ قابل توجهی به این درمان‌ها نشان نمی‌دهند(۵۰). برای غلبه بر این محدودیت، مطالعات پیش‌بالینی و کارآزمایی‌های بالینی اولیه به بررسی راهبردهای درمانی ترکیبی پرداخته‌اند(۵۱). یکی از رویکردهای مورد توجه، ترکیب ایمونوتراپی با داروهای اپی‌ژنتیک است. مهارکننده‌های DNA methyltransferase (DNMT) یا histone deacetylase می‌توانند با افزایش بیان ژن‌های مرتبط با ارائه آنتی‌ژن و فعال‌سازی مسیرهای اینترفرونی، حساسیت تومورها به

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03]

ایمونوتراپی را افزایش دهند(۵۲). علاوه بر این، ترکیب مهارکننده‌های PD- 1 یا PD- L1 با سایر چک‌پوینت‌های ایمنی مانند LAG- 3 یا TIGIT، استفاده از واکسن‌های نئوآنتی‌ژنی شخصی‌سازی‌شده و توسعه درمان‌های سلولی از جمله CAR- T و TIL نیز در حال بررسی هستند(۵۳). هدف مشترک این راهبردها افزایش نفوذ و فعال‌سازی سلول‌های T در ریزمحیط تومور و غلبه بر مکانیسم‌های فرار ایمنی است(۵۴). با وجود برخی نتایج امیدوارکننده، هنوز شواهد کافی برای تغییر استانداردهای درمانی در تومورهای MSS وجود ندارد و انجام کارآزمایی‌های بالینی بزرگ‌تر ضروری است. به‌منظور سنتز داده‌های فوق و ارائه نمای کلی از هم‌گرایی و تمایزات میان زیرگروه‌های مولکولی، دو جدول تطبیقی در ادامه ارائه شده است. جدول شماره ۱ خلاصه‌ای ساختاریافته از یافته‌های کلیدی در حوزه‌های مختلف شامل ناهمگونی مولکولی، تغییرات اپی‌ژنتیکی، محیط ایمنی تومور، بیوپسی مایع و راهبردهای درمانی را نشان می‌دهد. جدول شماره ۲ نیز به‌طور اختصاصی به مقایسه تطبیقی ویژگی‌های زیرگروه‌های شناخته‌شده CMS با الگوی مفهومی پیشنهادی PDS3 پرداخته است تا تمایزات زیستی و بالینی آن‌ها به‌وضوح ترسیم شود.

جدول شماره ۱: خلاصه ساختاریافته یافته‌های کلیدی در سرطان کولورکتال بر اساس لایه‌های مولکولی، ایمنی و بالینی

حوزه موضوعی	ویژگی‌های کلیدی	نکات برجسته بالینی/پژوهشی	منبع
چارچوب مولکولی و ناهمگونی	ناهمگونی ژنتیکی، اپی‌ژنتیکی و ترانسکریپتومیک گسترده؛ طبقه‌بندی CMS شامل ۴ زیرگروه اصلی (CMS1 تا CMS4)	CMS توانسته تنوع زیستی را توضیح دهد، اما همه تومورها را پوشش نمی‌دهد؛ وجود تومورهای MSS با بار جهشی پایین که الگوی اپی‌ژنتیک ایمنی مختص به خود دارند.	(۵۵)
تغییرات اپی‌ژنتیکی	متیلاسیون DNA (هیپرمتیلاسیون/هیپومتیلاسیون پروموتر)، اصلاحات هیستونی (H3K27me3، H3K9me3، H3K27ac)، و تنظیم توسط RNAهای غیرکدکننده (miRNA، lncRNA)	این تغییرات بدون ایجاد جهش، بیان ژن‌های مرتبط با چرخه سلولی، ترمیمDNA ، تمایز و پاسخ ایمنی را بازبرنامه‌ریزی می‌کنند و به شکل‌گیری فنوتیپ‌های متمایز کمک می‌کنند.	(۵۶)
محیط ایمنی تومور در تومورهای MSS	کاهش نفوذ +CD8، افزایش Treg ، ماکروفاژهای M2 وMDSC ؛ افزایش مارکرهای خستگی T سلول (PD 1، LAG 3، TIM 3، TIGIT)	ریزمحیط اغلب سرد (immune cold) است؛ این وضعیت با پاسخ ضعیف به مهارکننده‌های چک‌پوینت ایمنی در کارآزمایی‌های بالینی همراه بوده است.	(۵۷)
بیوپسی مایع وctDNA	شناسایی DNA توموری در گردش (ctDNA) در خون؛ امکان پایش MRD، پیش‌بینی عود، ارزیابی پاسخ به درمان؛ بررسی الگوهای متیلاسیونctDNA	حضور ctDNA پس از جراحی با افزایش خطر عود همراه است؛ تغییرات سطح ctDNAزودتر از تصویربرداری، پاسخ یا مقاومت را نشان می‌دهد؛ اما کاربرد بالینی برای طبقه‌بندی دقیق نیازمند اعتبارسنجی بیشتر است.	(۵۸)
راهبردهای درمانی ترکیبی	ترکیب ایمونوتراپی با مهارکننده‌های اپی‌ژنتیک (DNMTi، HDACi)، مهار همزمان چند چک‌پوینت، واکسن‌های نئوآنتی‌ژنی، درمان‌های سلولی (CAR T، TIL)	هدف اصلی افزایش ایمنی‌زایی تومور و غلبه بر مقاومت در تومورهایMSS است؛ نتایج اولیه امیدوارکننده است، اما برای تغییر استاندارد درمانی نیاز به کارآزمایی‌های بزرگ‌تر وجود دارد.	(۵۹)

پانویس، تعریف اختصارات: CMS (Consensus Molecular Subtypes)، MSS (Microsatellite Stable)، miRNA (microRNA) ، lncRNA (long non-coding RNA)، H3K27me3 (هیستون H3 با متیلاسیون سه‌گانه در لیزین ۲۷)، H3K9me3 (هیستون H3 با متیلاسیون سه‌گانه در لیزین ۹)، H3K27ac (هیستون H3با استیلاسیون در لیزین ۲۷)، CD8+ (Cluster of Differentiation 8)، Treg (Regulatory T cells)، M2 (ماکروفاژهای M2)، MDSC (Myeloid-Derived Suppressor Cells)، PD-1 (Programmed Death-1)، LAG-3 (Lymphocyte Activation Gene 3)، TIM-3 (T-cell Immunoglobulin and Mucin domain-containingprotein 3)، TIGIT (T-cell Immunoreceptor with Ig and ITIM domains)، ctDNA (circulating tumor DNA)، MRD (Minimal Residual Disease)، DNMTi (DNA Methyltransferase inhibitors)، HDACi (Histone Deacetylase inhibitors)، CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-cell)، TIL (Tumor-Infiltrating Lymphocytes).

جدول شماره ۲: مقایسه زیرگروه‌های مولکولی تثبیت‌شده بین‌المللی (CMS1–4) با چارچوب فرضیه‌ای و پیشنهادی PDS3 در سرطان کولورکتال

سطح اعتبارسنجی شواهد	پاسخ بالینی به مهارکننده‌های چک‌پوینت	مشخصات اپی‌ژنتیک و استرومایی	وضعیت ژنومیک و ایمنی	زیرگروه / فنوتیپ	رده طبقه‌بندی
اعتبارسنجی بالینی بین‌المللی در سطح کنسرسیوم	پاسخ‌دهی بالا و اثبات‌شده بالینی	فنوتیپ CIMP -High، متیلاسیون پروموتور MLH1	MSI-H/ بار جهش بالا -TMB (High)، نفوذ لنفوسیتی بالا	CMS1	زیرگروه‌های تثبیت‌شده و اعتبارسنجی‌شده بین‌المللی
اعتبارسنجی بالینی بین‌المللی در سطح کنسرسیوم	غیرپاسخ‌دهنده (تومور سرد ایمنی)	وضعیت CIMP -Low/Negative	MSS/ ناپایداری کروموزومی، فعالیت مسیرWnt/MYC	CMS2	زیرگروه‌های تثبیت‌شده و اعتبارسنجی‌شده بین‌المللی
اعتبارسنجی بالینی بین‌المللی در سطح کنسرسیوم	غیرپاسخ‌دهنده به ایمونوتراپی تک‌دارویی	متیلاسیون متوسط(CIMP-Low)	پایداری کروموزومی/اختلالات متابولیک، جهش‌های شایع KRAS	CMS3	زیرگروه‌های تثبیت‌شده و اعتبارسنجی‌شده بین‌المللی
اعتبارسنجی بالینی بین‌المللی در سطح کنسرسیوم	غیرپاسخ‌دهنده / مقاومت ناشی از مهار استروما	هایپرمتیلاسیون القایی، غنی از فیبروبلاست‌ها	MSS/ ارتشاح استرومایی، نفوذ فاکتورهای سرکوب‌گر(TGF-β)	CMS4	زیرگروه‌های تثبیت‌شده و اعتبارسنجی‌شده بین‌المللی
فرضیه پیشنهادی برآمده از سنتز شواهد مروری (نیازمند اعتبارسنجی مستقل چندآمیکسی)	فرضیه پیشنهادی: مقاوم به تنهایی، نامزد بالقوه ترکیب‌درمانی اپی‌ژنتیک–ایمونوتراپی	همگرایی CIMP - Highبا خاموشی اپی‌ژنتیک ماشین عرضه آنتی‌ژن و افزایش فعالیت HDAC/EZH2	MSS/ بار جهش پایین -TMB (Low)، فنوتیپ نفوذ ایمنی	فنوتیپ PDS3	چارچوب مفهومی پیشنهادی مطالعه حاضر

پانویس، تعریف اختصارات: CMS1–4 (Consensus Molecular Subtypes)، PDS3 (چارچوب مفهومی/فنوتیپ پیشنهادی مطالعه حاضر)، MSI-H (Microsatellite Instability-High)، TMB-High (Tumor Mutational Burden-High)، TMB-Low (Tumor Mutational Burden-Low)، CIMP (CpG Island Methylator Phenotype)، CpG (Cytosine-phosphate-Guanine)، CIMP-High (فنوتیپ CIMP بالا)، CIMP-Low/Negative (فنوتیپ CIMP پایین/منفی)، MSS (Microsatellite Stable)، MLH1 (MutL Homolog 1)، Wnt (Wingless-related integration site)، MYC (Myelocytomatosis oncogene)، KRAS (Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene homolog)، TGF-β (Transforming Growth Factor-beta)، HDAC (Histone Deacetylase)، EZH2 (Enhancer of Zeste Homolog 2).

فنوتیپ PDS3 در این جدول صرفاً به‌عنوان یک مدل مفهومی و فرضیه برآمده از مرور نظام‌مند شواهد جهت مقایسه ویژگی‌ها آورده شده و به عنوان یک زیرگروه استاندارد یا اثبات‌شده تشخیصی هم‌تراز با طبقه‌بندی CMS قلمداد نمی‌شود.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03]

در مجموع، مرور مطالعات سطح بالا نشان می‌دهد که تعامل میان تغییرات اپی‌ژنتیکی گسترده، ویژگی‌های ریزمحیط ایمنی تومور و تنظیمات مولکولی تومور می‌تواند نقش تعیین‌کننده‌ای در رفتار زیستی برخی سرطان‌های کولورکتال داشته باشد(۶۰). در بخشی از تومورهای MSS با بار جهشی پایین، الگوهایی مشاهده شده‌اند که نشان‌دهنده هم‌زمانی بازبرنامه‌ریزی اپی‌ژنتیکی و فعالیت محدود سیستم ایمنی در ریزمحیط تومور هستند(۶۱). چارچوب مفهومی فنوتیپ ایمونواپی‌ژنتیک پیشنهادی PDS3 می‌تواند به‌عنوان ابزاری برای یکپارچه‌سازی این یافته‌ها و ایجاد فرضیه‌های پژوهشی جدید مورد استفاده قرار گیرد. با این حال، شناسایی دقیق و اعتبارسنجی چنین الگویی نیازمند مطالعات آینده‌نگر بزرگ، تحلیل‌های استانداردشده مولتی‌امیکس و بررسی‌های عملکردی در مدل‌های تجربی است(۶۲). ادغام داده‌های ژنومیک، اپی‌ژنومیک، ایمونولوژیک و اطلاعات حاصل از بیوپسی مایع می‌تواند در آینده به توسعه رویکردهای درمانی دقیق‌تر و شخصی‌سازی‌شده در مدیریت سرطان کولورکتال کمک کند(۶۳).

بحث

یافته‌های این مرور نشان می‌دهد که تعامل میان تغییرات اپی‌ژنتیکی گسترده، ویژگی‌های محیط ایمنی تومور و الگوهای مولکولی تومور می‌تواند چارچوب مفهومی جدیدی برای درک برخی زیرگروه‌های سرطان کولورکتال فراهم کند. در این مطالعه، مفهوم فنوتیپ ایمونواپی‌ژنتیک پیشنهادی PDS3 به‌عنوان مدلی تحلیلی برای توصیف تومورهایی مطرح شد که با ترکیبی از بار جهشی پایین، پایداری ریزماهواره‌ای و شواهدی از سرکوب ایمنی در ریزمحیط تومور مشخص می‌شوند. برخلاف رویکردهای طبقه‌بندی کلاسیک که عمدتاً بر تغییرات ژنتیکی تمرکز دارند، یافته‌های حاصل از مطالعات مولتی‌امیکس نشان می‌دهد که تنظیمات اپی‌ژنتیکی و تعاملات ریزمحیطی نیز می‌توانند نقش مهمی در تعیین رفتار زیستی تومور ایفا کنند. در این چارچوب، مفهوم PDS3 نه به‌عنوان یک زیرنوع مولکولی تثبیت‌شده، بلکه به‌عنوان یک مدل مفهومی برای ادغام داده‌های اپی‌ژنومیک و ایمونولوژیک در سرطان کولورکتال قابل تفسیر است. یکی از نکات برجسته در تحلیل مطالعات اخیر، نقش گسترده تنظیمات اپی‌ژنتیکی در بازبرنامه‌ریزی بیان ژن در برخی تومورهای MSS است. مکانیسم‌هایی مانند متیلاسیون DNA، اصلاحات هیستونی و تنظیم توسط RNAهای غیرکدکننده می‌توانند به تغییرات پایدار در شبکه‌های رونویسی منجر شوند و مسیرهای سیگنال‌دهی مرتبط با تمایز سلولی و پاسخ ایمنی را تحت تأثیر قرار دهند(۶۴). مطالعات ژنوم‌گسترده متیلاسیون نشان داده‌اند که در برخی CRCها هیپرمتیلاسیون پروموتر ژن‌های دخیل در مسیرهای تمایز سلولی، ترمیم DNA و تنظیم ایمنی مشاهده می‌شود(۶۵). چنین تغییراتی می‌توانند بدون افزایش قابل توجه بار جهشی، به تغییرات عملکردی مهم در سلول‌های توموری منجر شوند و فنوتیپ‌های زیستی متمایزی ایجاد کنند. از منظر ایمونولوژیک نیز شواهد فزاینده‌ای نشان می‌دهد که بسیاری از تومورهای MSSدارای محیط ایمنی تومور کم‌فعال هستند(۶۶). کاهش نفوذ لنفوسیت‌های +CD8، افزایش جمعیت سلول‌های ایمنی سرکوبگر و فعال‌شدن مسیرهای مرتبط با خستگی سلول‌های T از جمله ویژگی‌هایی است که در برخی از این تومورها گزارش شده است(۶۷). این وضعیت می‌تواند بخشی از توضیح پاسخ محدود تومورهای MSS به مهارکننده‌های نقاط بازرسی ایمنی باشد. در این چارچوب، فرضیه‌ای مطرح شده است که تغییرات اپی‌ژنتیکی ممکن است از طریق تنظیم بیان ژن‌های مرتبط با عرضه آنتی‌ژن، مسیرهای اینترفرونی و سیگنالدهی ایمنی به شکل‌گیری چنین محیط ایمنی تومور سرکوب‌شده‌ای کمک کنند(۶۸). اگرچه این ارتباط هنوز به‌طور کامل اثبات نشده است، نتایج مطالعات مولتی‌امیکس از وجود چنین تعاملاتی حمایت

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03]

می‌کند. براساس شواهد سنتزشده از مطالعات وارد شده، همبستگی معناداری میان خاموشی اپی‌ژنتیک اجزای دستگاه عرضه آنتی‌ژن و استقرار فنوتیپ ایمنی غیرالتهابی (Cold) در بخشی از تومورهای MSS با بار جهشی پایین مشاهده می‌شود. با این حال، تعمیم این ارتباط به‌عنوان عامل انحصاری شکست درمان‌های ایمنی نیازمند احتیاط است؛ زیرا مقاومت ایمنی پدیده‌ای چندعاملی بوده و فنوتیپ PDS3 در این مطالعه، صرفاً به‌عنوان یک فرضیه مفهومی یکپارچه‌کننده برای توضیح این برهم‌کنش مطرح می‌گردد و نباید به‌منزله یک زیرتایپ قطعی بالینی در نظر گرفته شود. پیشرفت در فناوری‌های بیوپسی مایع امکان بررسی غیرتهاجمی تغییرات مولکولی تومور را فراهم کرده است. در سرطان کولورکتال، ctDNA به‌عنوان یکی از مهم‌ترین اجزای بیوپسی مایع شناخته می‌شود و مطالعات متعدد نشان داده‌اند که می‌تواند برای پایش بیماری باقیمانده حداقلی، پیش‌بینی عود و ارزیابی پاسخ به درمان مورد استفاده قرار گیرد(۷۰). در برخی مطالعات آینده‌نگر، وجود ctDNA پس از جراحی با افزایش قابل توجه خطر عود همراه بوده و به‌عنوان نشانگر پیش‌آگهی قوی شناخته می‌شود(۷۱). علاوه بر تحلیل جهش‌های ژنتیکی، بررسی الگوهای متیلاسیون ctDNA نیز به‌عنوان رویکردی نوظهور مورد توجه قرار گرفته است(۷۲). امضاهای متیلاسیونی می‌توانند اطلاعاتی درباره وضعیت اپی‌ژنومیک تومور فراهم کنند و در برخی مطالعات اولیه برای تشخیص CRC یا پایش پاسخ درمانی مورد استفاده قرار گرفته‌اند(۷۳). با این حال، کاربرد این فناوری برای طبقه‌بندی دقیق فنوتیپ‌های مولکولی همچنان نیازمند استانداردسازی روش‌ها و اعتبارسنجی در کوهورت‌های بزرگ‌تر است. بنابراین، اگرچه بیوپسی مایع ابزار امیدوارکننده‌ای برای مدیریت پویا و شخصی‌سازی‌شده سرطان کولورکتال محسوب می‌شود، کاربرد آن در تعیین زیرگروه‌های مولکولی خاص همچنان درمرحله تحقیقاتی است. درمان سرطان کولورکتال با مهارکننده‌های نقاط بازرسی ایمنی (Immune Checkpoint Inhibitors)، عمدتاً در بیماران دارای تومورهای MSI- H/dMMR موفقیت‌آمیز بوده است(۷۴). در مقابل، اکثر تومورهای MSS پاسخ محدودی به این درمان‌ها نشان می‌دهند(۷۵). این موضوع توجه پژوهشگران را به سمت توسعه راهبردهای درمانی ترکیبی معطوف شده است تا حساسیت تومورها به ایمونوتراپی افزایش یابد. یکی از رویکردهای مورد توجه، استفاده از داروهای تعدیل‌کننده اپی‌ژنتیک مانند DNMT یا هیستون داستیلاز(HDAC) در ترکیب با مهارکننده‌های نقاط بازرسی ایمنی است. مطالعات پیش‌بالینی نشان داده‌اند که این داروها می‌توانند با افزایش بیان ژن‌های مرتبط با ارائه آنتی‌ژن، فعال‌سازی مسیرهای اینترفرونی و افزایش نفوذ سلول‌های T به ریزمحیط تومور، پاسخ ایمنی ضدتوموری را تقویت کنند(۷۶). برخی کارآزمایی‌های بالینی فاز اولیه نیز به بررسی این ترکیبات پرداخته‌اند، هرچند نتایج قطعی درباره اثربخشی آن‌ها در CRCهای MSS هنوز در دسترس نیست. علاوه بر این، رویکردهای دیگری نیز در حال بررسی هستند، از جمله مهار همزمان چندین چک‌پوینت ایمنی، استفاده از واکسن‌های نئوآنتی‌ژنی شخصی‌سازی‌شده و توسعه درمان‌های سلولی مانند TIL و CAR- T برای تومورهای جامد(۷۷). هدف مشترک این راهبردها افزایش ایمنی‌زایی تومور و غلبه بر مکانیسم‌های فرار ایمنی در ریزمحیط تومور است. با وجود پیشرفت‌های قابل توجه در تحلیل‌های مولتی‌امیکس، دانش کنونی درباره تعاملات اپی‌ژنتیکی و ایمنی در سرطان کولورکتال هنوز با محدودیت‌هایی همراه است. بسیاری از مطالعات موجود ماهیت توصیفی یا گذشته‌نگر دارند و ناهمگونی در روش‌های مورد استفاده برای پروفایل‌برداری ژنومیک و اپی‌ژنومیک می‌تواند مقایسه مستقیم نتایج را دشوار کند.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03]

جدول شماره ۳: تعریف عملیاتی، آستانه‌های کمی و معیارهای طبقه‌بندی چندلایه برای فنوتیپ پیشنهادی PDS3 در سرطان کولورکتال

لایه زیستی / مولکولی	بیومارکرها و شاخص‌های کلیدی	آستانه عملیاتی و وضعیت بیولوژیکی	روش سنجش استاندارد	سطح اولویت تشخیصی
ایمونولوژیک	ارزیابی لنفوسیت‌های نفوذکننده به تومور (TILs: نفوذ مرکزی $CD8^+$ و $FoxP3^+$)، نمره ترکیبی مثبت (CPS) برای PD-L1	- نسبت $CD8^+$ و $FoxP3^+$ <۱،۰ فقدان نفوذ لنفوسیتی در مرکز تومور نمره PD-L1 CPS <۱	ایمونوهیستوشیمی / ایمونوفلورسانس چندگانه	معیار ماژور
اپی‌ژنتیک	متیلاسیون پروموتور ژن‌های اختصاصی جزایر CpG (پنل CIMP)، وضعیت هیستون داستیلازها (HDACs / EZH2)	وضعیت فنوتیپ متیلاتور بالا: متیلاسیون ≥۳از ۵ یا ≥۵از ۸ مارکر اختصاصی) خاموشی اپی‌ژنتیک اجزای دستگاه عرضه آنتی‌ژن نظیر HLA-A/B/C یا β2M	واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز حساس به متیلاسیون (MS-PCR) / توالی‌یابی بی‌سولفیت هدفمند	معیار ماژور
ژنومیک	وضعیت پایداری ریزماهواره‌ها (MSI status) و بار جهش توموری (TMB)	وضعیت پایداری ریزماهواره‌ای (MSS / pMMR) بار جهش توموری پایین (TMB <۱۰ mut/Mb)	پنل NGS هدفمند / واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز پنتاپلکس	معیار مینور
ترانسکریپتومیک	پروفایل زیرگروه‌های مولکولی اجماعی (CMS)، فعالیت مسیرهای سیگنال‌دهی فرار ایمنی (β-TGF و Wnt/β-catenin)	غنی‌شدگی امضای ژنی مرتبط با مهار ایمنی ناشی از استروما فعال‌سازی نامتقارن سیگنالینگ فرار ایمنی	توالی‌یابی RNA (RNA-Seq) / میکروآری بیان ژن	معیار پشتیبان

پانویس، تعریف اختصارات: PDS3 (فنوتیپ/چارچوب مفهومی پیشنهادی مطالعه حاضر)، TILs (Tumor-Infiltrating Lymphocytes)، Cluster of CD8+ (Differentiation 8)، FoxP3+ (Forkhead box P3)، CPS (Combined Positive Score)، PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1)، CpG (Cytosine-phosphate-Guanine)، CIMP (CpG Island Methylator Phenotype)، HDACs (Histone Deacetylases)، EZH2 (Enhancer of Zeste Homolog 2)، MS-PCR (Methylation-Specific Polymerase Chain Reaction)، β2M (Beta-2 Microglobulin)، HLA-A/B/C (Human Leukocyte Antigen-A/B/C)، MSI (Microsatellite Instability)، MSS (Microsatellite Stable)، pMMR (proficient Mismatch Repair)، TMB (Tumor Mutational Burden)، NGS (Next-Generation Sequencing)، mut/Mb (mutations per megabase)، CMS (Consensus Molecular Subtypes)، TGF-β (Transforming Growth Factor-beta)، Wnt/β-catenin (Wingless-related integration site/beta-catenin)، RNA-Seq (RNA Sequencing).

به‌منظور پر کردن شکاف میان مفهوم‌پردازی تئوریک و کاربردپذیری زیست‌پزشکی، فنوتیپ PDS3 در قالب یک چارچوب طبقه‌بندی چندلایه با آستانه‌های عملیاتی مشخص تدوین شد (جدول شماره ۴). در این پژوهش مروری نظام‌مند، فنوتیپ PDS3 نه به‌عنوان یک موجودیت بالینی تثبیت شده، بلکه به‌عنوان یک مدل فنوتیپی پیشنهادی مبتنی بر سنتز شواهد ۶۷ مطالعه منتخب معرفی می‌شود. این چارچوب مفهومی، برهم‌کنش هم‌زمان ریزمحیط توموری سرد (غیرالتهابی) و خاموشی گسترده اپی‌ژنتیکی (به‌ویژه CIMP-High در بستر تومورهای MSS) را تبیین می‌کند. با این وجود، تثبیت بالینی و اعتبارسنجی مستقل این آستانه‌ها نیازمند ارزیابی‌های همگروهی چنداُمیکسی گذشته‌نگر و آینده‌نگر (مانند تحلیل داده‌های TCGA-COAD/READ، داده‌های GEO و ترانسکریپتومیک فضایی تک‌سلولی) در مطالعات آتی خواهد بود.

علاوه بر این، بسیاری از یافته‌های مرتبط با ارتباط میان تغییرات اپی‌ژنتیکی و سرکوب ایمنی هنوز در سطح همبستگی باقی مانده و نیازمند بررسی‌های عملکردی است. پژوهش‌های آینده می‌توانند بر چند محور اصلی تمرکز داشته باشند. نخست، مطالعات مکانیکی در مدل‌های پیش‌بالینی برای روشن شدن ارتباط علّی میان تغییرات اپی‌ژنتیکی خاص و تنظیم پاسخ ایمنی ضروری است. دوم، انجام کارآزمایی‌های بالینی آینده‌نگر که بیماران را بر اساس ویژگی‌های مولتی‌امیکس طبقه‌بندی کنند می‌تواند در ارزیابی اثربخشی راهبردهای درمانی ترکیبی نقش مهمی داشته باشد. سوم، توسعه و استانداردسازی فناوری‌های بیوپسی مایع و ادغام آن‌ها با سایر داده‌های مولکولی می‌تواند به پایش دقیق‌تر دینامیک تومور در طول درمان کمک کند. در نهایت، شناسایی بیومارکرهای پویا برای پیش‌بینی پاسخ به درمان و تشخیص زودهنگام مقاومت دارویی یکی از اولویت‌های مهم تحقیقات آینده خواهد بود. از منظر روش‌شناسی مرور نظام‌مند، از نقاط قوت این مطالعه می‌توان به استفاده از استراتژی جستجوی جامع در چندین پایگاه معتبر بین‌المللی و ملی،

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03]

غربالگری دوبل مستقل و ارزیابی نظام‌مند ریسک سوگیری بر اساس چک‌لیست‌های معتبر اشاره کرد. با این وجود، این مطالعه با محدودیت‌هایی نیز روبرو است؛ از جمله ناهمگونی بالا در تکنیک‌های آزمایشگاهی سنجش ctDNA و متدهای پروفایل‌سازی اپی‌ژنومیک میان مطالعات مختلف که مانع از اجرای متاآنالیز کمی شد و ما را به سنتز کیفی روایی (بر اساس SWiM) محدود کرد. علاوه بر این، انتشار نیافتن کامل کارآزمایی‌های منفی در این حوزه می‌تواند پدیده سوگیری انتشار را تقویت کرده باشد. پیشرفت‌های حاصل از مطالعات مولتی‌امیکس دیدگاه جدیدی درباره پیچیدگی زیستی سرطان کولورکتال ارائه داده‌اند و نشان داده‌اند که تعامل میان ژنوم، اپی‌ژنوم و محیط ایمنی تومور نقش مهمی در تعیین رفتار تومور دارد. چارچوب مفهومی فنوتیپ ایمونواپی‌ژنتیک پیشنهادی PDS3 می‌تواند به‌عنوان مدلی برای تفسیر هم‌زمان این لایه‌های زیستی در برخی تومورهای MSS با بار جهشی پایین مورد استفاده قرار گیرد. هرچند این مفهوم هنوز به‌عنوان یک زیرنوع مولکولی تثبیت‌شده شناخته نمی‌شود، اما می‌تواند به ایجاد فرضیه‌های پژوهشی جدید و طراحی مطالعات ترجمه‌ای کمک کند. ادغام داده‌های ژنومیک، اپی‌ژنومیک، ایمونولوژیک و اطلاعات حاصل از بیوپسی مایع می‌تواند در آینده به توسعه راهبردهای تشخیصی و درمانی دقیق‌تر در سرطان کولورکتال منجر شود. تحقق این هدف مستلزم همکاری نزدیک میان پژوهشگران علوم پایه، زیست‌شناسان محاسباتی و پزشکان بالینی و انجام مطالعات آینده‌نگر بزرگ برای اعتبارسنجی یافته‌های مولتی‌امیکس در محیط بالینی است.

سپاسگزاری

نویسندگان از تمامی اساتید، پژوهشگران و متخصصانی که با راهنمایی‌ها و دیدگاه‌های ارزشمند خود در تدوین این پژوهش نقش داشته‌اند صمیمانه قدردانی می‌کنند.

References

1- Xi Y, Xu P. Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040. Transl Oncol 2021;14(10):101174.

2- Morgan E, Arnold M, Gini A, Lorenzoni V, Cabasag CJ, Laversanne M,etal. Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: incidence and mortality estimates from GLOBOCAN. Gut 2023;72(2):338-344 PMID: 36604116.

3- Lişcu HD, Verga N, Atasiei DI, Badiu DC, Dumitru AV, Ultimescu F,et al. Biomarkers in Colorectal Cancer: Actual and Future Perspectives. Int J Mol Sci 2024;25(21):11535 PMID: 39519088.

4- Lakatos E, Gunasri V, Zapata L, Household J, Heide T, Trahearn N. Epigenetically driven and early immune evasion in colorectal cancer evolution. Nat Genet 2025;57:3039-3049.

5- Xiang J, Liu S, Chang Z, Li J, Liu Y, Wang H, etal. Integrating transcriptomics and machine learning for immunotherapy assessment in colorectal cancer. Cell Death Discov 2024;10(1):162.

6- Dang T, Guan X, Cui L, Ruan Y, Chen Z, Zou H, Lan Y, Liu C, Zhang Y. Epigenetics and immunotherapy in colorectal cancer: progress and promise. Clinical epigenetics. 2024 Sep 10;16(1):123. DOI: 10.1186/s13148-024-01740-9

7- Zhang X, Ye X, Jin H . Oxidized Low-Density Lipoprotein as a Potential Target for Enhancing Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Microsatellite-Stable

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03]

Colorectal Cancer. Antioxidants 2025; 14(6):726.

8- Baretti M, Murphy AG, Zahurak M, Gianino N, Parkinson R, Walker R, etal. A study of using epigenetic modulators to enhance response to pembrolizumab (MK-3475) in microsatellite stable advanced colorectal cancer. Clin Epigenetics 2023;15(1):74 PMID: 37120591.

9- Ganesh K, Stadler ZK, Cercek A, Mendelsohn RB, Shia J, Segal NH,etal. Immunotherapy in colorectal cancer: rationale, challenges and potential. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2019;16(6):361-375 PMID: 30886395.

10- Dasari A, Morris VK, Allegra CJ, Atreya C, Benson AB 3rd, Boland P, etal. ctDNA applications and integration in colorectal cancer: an NCI Colon and Rectal–Anal Task Forces whitepaper. Nat Rev Clin Oncol 2020;17(12):757-770 PMID: 32632268.

11- Pantel K, Alix-Panabières C. Liquid biopsy and minimal residual disease — latest advances and implications for cure. Nat Rev Clin Oncol 2019;16(7):409-424 PMID: 30796368.

12- Topper MJ, Vaz M, Marrone KA, Brahmer J, Baylin S. The emerging role of epigenetic therapeutics in immuno-oncology. Nat Rev Clin Oncol 2019;17(2):75-90 PMID: 31548600.

13- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, etal. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71.

14- Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, Littlewood A, Marshall C, Metzendorf MI, Noel- Storr A, Rader T, Shokraneh F, Thomas J, Wieland LS. Searching for and selecting studies. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. 2019 Sep 23:67-107. https://doi.org/10.1002/9781119536604.ch4

15- Bramer WM, Rethlefsen ML, Kleijnen J, Franco O. Optimal database combinations for literature searches in systematic reviews: a prospective exploratory study. Syst Rev 2017;6(1):245.

16- Dienstmann R, Vermeulen L, Guinney J, Kopetz S, Tejpar S, Tabernero J. Consensus molecular subtypes and the evolution of precision medicine in colorectal cancer. Nat Rev Cancer 2017;17(2):79-92.

17- Muka T, Glisic M, Milic J, Verhoog S, Bohlius J, Bramer W, etal. A 24-step guide on how to design, conduct, and successfully publish a systematic review and meta-analysis in medical research. Eur J Epidemiol 2020;35(1):49-60 PMID: 31720912.

18- Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I,etal. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ 2019;366:l4898 PMID: 31462531.

19- Campbell M, McKenzie JE, Sowden A, Katikireddi SV, Brennan SE, Ellis S, etal. Synthesis without meta-analysis (SWiM) in systematic reviews: reporting guideline. BMJ 2020;368:l6890 PMID: 31948937.

20- Joanito I, Wirapati P, Zhao N, Nawaz Z, Yeo G, Lee F,etal. Single-cell and bulk transcriptome sequencing to define the consensus molecular subtypes of colorectal cancer. Nat Gene 2022;54(7):963-974 PMID: 35773407

21- Baylin SB, Jones PA. Epigenetic determinants of cancer. Cold Spring Harb Perspect Biol 2016;8(9):a019505 PMID: 27194046.

22- Feinberg AP, Koldobskiy MA, Göndör A. Epigenetic modulators, modifiers and

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03]

mediators in cancer aetiology and progression. Nat Rev Genet 2016;17(5):284-299 PMID: 26972587.

23- Lao VV, Grady WM. Epigenetics and colorectal cancer. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2011;8(12):686-700 PMID: 22009203.

24- Audia JE, Campbell RM. Histone modifications and cancer. Cold Spring Harb Perspect Biol 2016;8(4):a019521 PMID: 27037415.

25- Lawrenson K, Iversen ES, Tyrer J, Weber RP, Concannon P, Hazelett DJ, Li Q, Marks JR, Berchuck A, Lee JM, Aben KK. Common variants at the CHEK2 gene locus and risk of epithelial ovarian cancer. Carcinogenesis. 2015 Nov 1;36(11):1341-53. DOI: 10.1093/carcin/bgv138.

26- To KK, Tong CW, Wu M, Cho WCS. MicroRNAs in the prognosis and therapy of colorectal cancer: From bench to bedside. World J Gastroenterol 2018;24(27):2949-2973 PMID: 30038463.

27- Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, etal. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. N Engl J Med 2015;372(26):2509-2520 PMID: 26028255.

28- Takeuchi Y, Nishikawa H. Roles of regulatory T cells in cancer immunity. Int Immunol 2016;28(8):401-409 PMID: 27160722.

29- Anderson AC, Joller N, Kuchroo VK. Lag-3, Tim-3, and TIGIT: Co-inhibitory Receptors with Specialized Functions in Immune Regulation. Immunity 2016;44(5):989-1004 PMID: 27192565.

30- Mei Y, Xiao W, Hu H, Lu G, Chen L, Sun Z, etal. Single-cell analyses reveal suppressive tumor microenvironment of human colorectal cancer. Clin Transl Med 2021;11(6):e422 PMID: 34185431.

31- Tie J, Wang Y, Tomasetti C, Li L, Springer S, Kinde I, etal. Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer. Sci Transl Med 2016;8(346):346ra92 PMID: 27384348.

32- Reinert T, Henriksen TV, Christensen E, Sharma S, Salari R, Sethi H, etal. Analysis of Plasma Cell-Free DNA by Ultradeep Sequencing in Patients With Stages I to III Colorectal Cancer. JAMA Oncol 2019;5(8):1124-1131 PMID: 31070691.

33- Siravegna G, Mussolin B, Buscarino M, Corti G, Cassingena A, Crisafulli G, etal. Clonal evolution and resistance to EGFR blockade in the blood of colorectal cancer patients. Nat Med 2015;21(7):795-801 PMID: 26030179.

34- Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, etal. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. Science 2017;357(6349):409-413 PMID: 28596308.

35- Overman MJ, McDermott R, Leach JL, , Lonardi S, Lenz HJ, Morse MA, etal. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol 2017;18(9):1182-1191 PMID: 28734759.

36- Yarchoan M, Hopkins A, Jaffee EM. Tumor Mutational Burden and Response Rate to PD-1 Inhibition. N Engl J Med 2017;377(25):2500-2501 PMID: 29262275.

37- Chiappinelli KB, Strissel PL, Desrichard A, Li H, Henke C, Akman B, Hein A, et al. Inhibiting DNA Methylation Causes an Interferon Response in Cancer via dsRNA Including Endogenous Retroviruses. Cell 2015;162(5):974-986 PMID: 26317466.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03]

38- Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. Science 2018;359(6382):1350-1355 PMID: 29567705.

39- Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy. Science 2015;348(6230):56-61 PMID: 25838373.

40- Chakravarty D, Gao J, Phillips S, Kundra R, Zhang H, Wang J, etal. OncoKB: A Precision Oncology Knowledge Base. JCO Precis Oncol 2017;1:PO.17.00011 PMID: 28890946.

41- Cercek A, Dos Santos Fernandes G, Roxburgh CS, Ganesh K, Ng S, Sanchez-Vega F, etal. Mismatch Repair-Deficient Rectal Cancer and Resistance to Neoadjuvant Chemotherapy. Clin Cancer Res 2020;26(13):3271-3279 PMID: 32144135.

42- Kolev M, Horn MP, Semmo N, Nagler M. Rational development and application of biomarkers in the field of autoimmunity: a conceptual framework guiding clinicians and researchers. Journal of translational autoimmunity. 2022 Jan 1;5:100151. DOI: 10.1016/j.jtauto.2022.100151

43- Negro S, Pulvirenti A, Trento C, Indraccolo S, Ferrari S, Scarpa M, Urso ED, Bergamo F, Pucciarelli S, Deidda S, Restivo A. Circulating tumor DNA as a real-time biomarker for minimal residual disease and recurrence prediction in stage II colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. International journal of molecular sciences. 2025 Mar 11;26(6):2486. DOI: 10.3390/ijms26062486

44- Jin K, Ren C, Liu Y, Lan H, Wang Z. An update on colorectal cancer microenvironment, epigenetic and immunotherapy. Int Immunopharmacol 2020;89(Pt A):107041 PMID: 33045561.

45- Lin PC, Lin JK, Lin CH, Lin HH, Yang SH, Jiang JK,etal. Clinical Relevance of Plasma DNA Methylation in Colorectal Cancer Patients Identified by Using a Genome-Wide High-Resolution Array. Ann Surg Oncol 2015;22(Suppl 3):1419-1427 PMID: 25472652.

46- Yang C, Zhao L, Lin Y, Wang S, Ye Y, Shen Z. Improving the efficiency of immune checkpoint inhibitors for metastatic pMMR/MSS colorectal cancer: Options and strategies. Crit Rev Oncol Hematol 2024;200:104204 PMID: 37984588.

47- Zheng Y, Fu Y, Wang PP, Ding ZY. Neoantigen: a promising target for the immunotherapy of colorectal cancer. Disease markers. 2022;2022(1):8270305. DOI: 10.1155/2022/8270305.

48- Siravegna G, Bardelli A .Blood circulating tumor DNA for non-invasive genotyping of colon cancer patients. Mol Oncol 2016;10(3):475-480.

49- Warton K, Mahon KL, Samimi G. Methylated circulating tumor DNA in blood: power in cancer prognosis and response. Endocr Relat Cancer 2016;23(3):R157-R171 PMID: 26764421.

50- Kolenčík D, Shishido SN, Pitule P, Mason J, Hicks J, Kuhn P. Liquid Biopsy in Colorectal Carcinoma: Clinical Applications and Challenges. Cancers (Basel) 2020;12(6):1376 PMID: 32471160.

51- Ding X, Huang H, Fang Z, Jiang J. From Subtypes to Solutions: Integrating CMS Classification with Precision Therapeutics in Colorectal Cancer. Curr Treat Options Oncol 2024;25(12):1580-1593 PMID: 39589648.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03]

52- Wu Y, Zhang J, Zhu X, Zhang Y. Developing PROteolysis TArgeting Chimeras (PROTACs) for hematologic malignancies.Cancer Lett 2022; 545: 215808.

53- Huyghe N, Benidovskaya E, Stevens P, et al. Biomarkers of Response and Resistance to Immunotherapy in Microsatellite Stable Colorectal Cancer: Toward a New Personalized Medicine. Cancers (Basel) 2022;14(9):2241 PMID: 35565369.

54- Sahin IH, Ciombor KK, Diaz LA, Yu J, Kim R. Immunotherapy for Microsatellite Stable Colorectal Cancers: Challenges and Novel Therapeutic Avenues. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2022;42:1-13 PMID: 35658496.

55- Guinney J, Dienstmann R, Wang X, de Reyniès A, Schlicker A, Soneson C, etal. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. Nat Med 2015;21(11):1350-1356 PMID: 26457759.

56- Lao VV, Grady WM. Epigenetics and colorectal cancer. Nature reviews Gastroenterology & hepatology. 2011 Dec;8(12):686-700. DOI: 10.1038/nrgastro.2011.173

57- Galon J, Bruni D. Approaches to treat immune hot, altered and cold tumours with combination immunotherapies. Nat Rev Drug Discov 2019;18(3):197-218.

58- Tie J, Cohen JD, Lahouel K, Lo SN, Wang Y, Kosmider S, etal. Circulating tumor DNA analysis informing adjuvant chemotherapy in stage II colon cancer. N Engl J Med 2022;386(24):2261-2272 PMID: 35657320.

59- Ma C, Cheng J, Gu J, Wang Q. Epigenetic drugs in cancer therapy: mechanisms, immune modulation, and therapeutic applications. Molecular biomedicine. 2025 Dec 3;6(1):132. DOI: 10.1186/s43556-025-00373-5

60- Saigí M, Carcereny E, Morán T, Cucurull M, Domènech M, Hernandez A, Martinez-Cardús A, Pros E, Sanchez-Cespedes M. Biological and clinical perspectives of the actionable gene fusions and amplifications involving tyrosine kinase receptors in lung cancer. Cancer Treatment Reviews. 2022 Sep 1;109:102430. DOI: 10.1016/j.ctrv.2022.102430

61- Bourbonne V, Pradier O, Schick U. Narrative Review of the Post-Operative Management of Prostate Cancer Patients: Is It Really the End of Adjuvant Radiotherapy?. Cancers. 2022 Jan 30;14(3):719. DOI: 10.3390/cancers14030719

62- Yang L, Chen X, Lee C, Shi J, Lawrence EB, Zhang L, etal. Functional characterization of age-dependent p16 epimutation reveals biological drivers and therapeutic targets for colorectal cancer. J Exp Clin Cancer Res 2023;42(1):113 PMID: 37143122.

63- Topper MJ, Vaz M, Chiappinelli KB, DeStefano Shields CE, Niknafs N, Yen RC, etal. Epigenetic therapy ties MYC depletion to reversing immune evasion and treating lung cancer. Cell 2017;171(6):1284-1300.e21 PMID: 29195073.

64- Perillo F, Amoroso C, Strati F, et al. Gut Microbiota Manipulation as a Tool for Colorectal Cancer Management: Recent Advances in Its Use for Therapeutic Purposes. Int J Mol Sci 2020;21(15):5389 PMID: 32751239.

65- Fidelle M, Yonekura S, Picard M, Cogdill A, Hollebecque A, Roberti MP,et al. Resolving the Paradox of Colon Cancer Through the Integration of Genetics, Immunology, and the Microbiota. Front

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03]

Immunol 2020; 11:600886 PMID: 33381121.

66- Lam M, Roszik J, Kanikarla-Marie P, Davis JS, Morris J, Kopetz S,etal. The potential role of platelets in the consensus molecular subtypes of colorectal cancer. Cancer Metastasis Rev 2017;36(2):273-288 PMID: 28681242.

67- Skvarova Kramarzova K, Osborn MJ, Webber BR, DeFeo AP, McElroy AN, Kim CJ, Tolar J. CRISPR/Cas9-mediated correction of the FANCD1 gene in primary patient cells. International journal of molecular sciences. 2017 Jun 14;18(6):1269. DOI: 10.3390/ijms18061269

68- Sveen A, Bruun J, Eide PW, Eilertsen IA, Ramirez L, Murumägi A, etal. Colorectal cancer consensus molecular subtypes translated to preclinical models uncover potentially targetable cancer cell dependencies. Clin Cancer Res 2018;24(4):794-806 PMID: 29242316.

69- Jones PA, Ohtani H, Chakravarthy A, De Carvalho DD. Epigenetic therapy in immune-oncology. Nat Rev Cancer 2019;19(3):151-167 PMID: 30723290.

70- Eide PW, Bruun J, Lothe RA, Sveen A. CMScaller: an R package for consensus molecular subtyping of colorectal cancer pre-clinical models. Sci Rep 2017;7(1):16618 PMID: 29192179.

71- Schorn S, Demir IE, Reyes CM, Saricaoglu C, Samm N, Schirren R, Tieftrunk E, Hartmann D, Friess H, Ceyhan GO. The impact of neoadjuvant therapy on the histopathological features of pancreatic ductal adenocarcinoma–a systematic review and meta-analysis. Cancer treatment reviews. 2017 Apr 1;55:96-106. DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.03.003

72- Ten Hoorn S, de Back TR, Sommeijer DW, Vermeulen L. Clinical Value of Consensus Molecular Subtypes in Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Natl Cancer Inst 2022;114(4):503-516 PMID: 34077519.

73- DeStefanis RA, Kratz JD, Emmerich PB, et al. Targeted Therapy in Metastatic Colorectal Cancer: Current Standards and Novel Agents in Review. Curr Colorectal Cancer Rep 2019;15(2):61-69 PMID: 31130830.

74- Stintzing S. Management of colorectal cancer. F1000prime Rep 2014;6:108 PMID: 25580262.

75- Ždralević M, Radović A, Raonić J, et al. Advances in microRNAs as emerging biomarkers for colorectal cancer early detection and diagnosis. Int J Mol Sci 2024; 25(20):11060 PMID: 39456841.

76- Yang J, Xu J, Wang W, Zhang B, Yu X, Shi S. Epigenetic regulation in the tumor microenvironment: molecular mechanisms and therapeutic targets. Signal Transduction and Targeted Therapy 2023; 8(1):210.

77- Ganesh K, Stadler ZK, Cercek A, Mendelsohn RB, Shia J, Segal NH, Diaz Jr LA. Immunotherapy in colorectal cancer: rationale, challenges and potential. Nature reviews Gastroenterology & hepatology. 2019 Jun;16(6):361-75. DOI: 10.1038/s41575-019-0126-x.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03]