

The Role of Omics in Clinical and Pharmaceutical Researches

Anna Meyfour¹,
Mostafa Rezaei-Tavirani²

¹ PhD in Applied Proteomics, Student Research Committee, Gastroenterology and Liver Diseases Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

² Professor, Proteomics Research Center, Faculty of Paramedical Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received August 9, 2017; Accepted December 11, 2017)

Abstract

Completion of the human genome project revealed that the molecular mechanisms of cellular responses to different situations cannot be predicted from the sequence of their genes. Hence, most biological researches are focused on the roles of proteins which are much more challenging tasks. Omics technologies, instead of analyzing individual components of an organism by conventional biochemical methods such as the function of a gene, protein or biochemical reaction, study all the components and their interactions within a global site. In the past two decades, omics technologies have been used as efficient and powerful tools in almost all aspects of clinical and pharmaceutical researches, including biomarker discovery, drug target discovery, evaluation of the efficacy of drugs, safety assessment, and personalized medicine. In this article, omics technologies such as genomics, transcriptomics, proteomics and metabolomics, and their advances are reviewed and their applications in clinical and pharmaceutical researches, particularly in the areas of drug targets, biomarkers, and personalized medicine are discussed.

Keywords: proteomics, genomics, metabolomics, biomarker, personalized medicine, Omics

J Mazandaran Univ Med Sci 2018; 28 (161):166- 184 (Persian).

نقش امیکس ها در تحقیقات بالینی- دارویی

آنا میفورا^۱مصطفی رضایی طاویرانی^۲

چکیده

با به پایان رسیدن پروژه ژنوم انسان مشخص شد که مکانیسم مولکولی رفتار سلول ها در شرایط مختلف را نمی توان از روی توالی ژن های آن ها پیشگویی کرد. در نتیجه، تمرکز اکثر پژوهش های زیستی فراتر از ژنوم رفته و بر روی موضوع بسیار چالش بر انگیز یعنی نقش محصولات ژن ها متمرکز شده است. امیکس ها به جای تجزیه و تحلیل تک تک اجزای یک ارگانیسم از طریق روش های معمول بیوشیمیایی، مانند عملکرد یک ژن، پروتئین و یا واکنش بیوشیمیایی آن به بررسی همه اجزا و اثرات متقابل آن ها روی یکدیگر در یک مکان می پردازند. در دو دهه گذشته، فن آوری های امیکس تقریباً در همه جنبه های تحقیقات بالینی و دارویی، از جمله کشف نشانگر زیستی، کشف هدف دارو، ارزیابی اثربخشی، ارزیابی ایمنی، مکانیسم عمل دارو و پزشکی شخصی به عنوان ابزارهای کارآمد و قدرتمند مورد استفاده قرار گرفته اند. این مطالعه ابتدا به معرفی و پیشرفت های موجود در فن آوری های امیکس هم چون ژنومیکس، ترنسکریپتومیکس، پروتئومیکس و متابولومیکس می پردازد و سپس به کاربرد و چشم انداز پیش روی کاربردهای علوم امیکس در تحقیقات بالینی، دارویی، به ویژه در زمینه های کشف اهداف دارویی، نشانگرهای زیستی بیماری ها و پزشکی شخصی اشاره خواهد کرد.

واژه های کلیدی: پروتئومیکس، ژنومیکس، متابولومیکس، بیومارکر، پزشکی شخصی، امیکس

مقدمه

موجودات نمی باشد (۲). با تکمیل پروژه ژنوم انسان مشخص شد که مکانیسم مولکولی رفتار سلول ها در شرایط مختلف را نمی توان از روی توالی ژن های آن ها پیشگویی کرد. در نتیجه، تمرکز اکثر پژوهش های زیستی فراتر از ژنوم رفته و بر روی موضوع بسیار چالش بر انگیز یعنی نقش ژن ها متمرکز شده است. از جمله می توان به درک تنظیم رونویسی ژن ها، عملکردهای بیوشیمیایی محصولات ژن ها، برهم کنش آن ها و چگونگی تاثیر آن ها روی مواد شیمیایی که بیوشیمی و متابولیسم سلولی را کنترل می کنند اشاره کرد (۳، ۴).

از اواخر قرن ۲۰ تا به حال، پژوهش های زیست شناسی شاهد نوآوری های بسیاری در سطح خرد و کلان بوده است. انتشار توالی کامل ژنوم انسان در سال ۲۰۰۳ توسط کنسرسیوم بین المللی ژنوم انسان، یک نقطه عطف مهم در تاریخ تحقیقات ژنتیک بود که راه را برای تحقیقات روی "ژنوم" هموار کرد، در واقع دوران فرا ژنومی در تحقیقات زیست پزشکی آغاز شده بود (۱). در دوران فرا ژنومی، تعیین توالی اولیه ماکرومولکول های اطلاعاتی، دیگر به عنوان یک عامل محدود کننده در شناسایی عملکرد زیستی سلول ها و

Email: tavirani@sbmu.ac.ir

مؤلف مسئول: مصطفی رضایی - تهران: تجریش، میدان قدس، ابتدای خیابان دربند، دانشکده پیراپزشکی شهید بهشتی، پلاک ۴۱

۱. دکتر تخصصی پروتئومیکس کاربردی، کمیته پژوهشی دانشجویان، مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۲. استاد، مرکز تحقیقات پروتئومیکس، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۵/۱۸ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۶/۵/۲۵ تاریخ تصویب: ۱۳۹۶/۹/۲۰

از این رو پس از واژه ی "ژنومیک"، تعدادی از کلمات با پسوند "ome" و "omics" مانند ترانسکریپتومیکس، پروتئومیکس، متابولومیکس، گلیکومیکس و لیپیدومیکس در دو دهه گذشته ایجاد شده اند. روش های بیوشیمیایی سنتی بسیار وقت گیر و کم کارآمد هستند، در حالی که روش های مورد استفاده در علوم امیکس مانند ریز آرایه، الکتروفورز دوبعدی و کروماتوگرافی دو بعدی- طیف سنجی جرمی، روش های تحلیلی جامع و پرتوانی هستند که داده هایی در مقیاس های بزرگ تولید می کنند. با استفاده از ابزارهای بیوانفورماتیک و مدل سازی های کامپیوتری انتظار می رود که امیکس ها دیدگاه های بیشماری را به سمت فرآوردها و برهم کنش های زیستی ایجاد کنند(۵).

دوران فرا ژنوم، در عین اشاره به پیشرفت در فن آوری های امیکس، به کاربردهای آن ها در تحقیقات بالینی و داروسازی هم اشاره دارد. در مقایسه با روش های پژوهش سنتی، امیکس ها امکان جستجوی گسترده ژنوم، ترانسکریپتوم، و پروتئوم با حساسیت و وضوح بیش تر را فراهم می کنند و راه حل هایی را برای کشف اهداف دارویی و اعتبار سنجی، مسمومیت دارویی و ارزیابی ایمنی دارو، پیش آگهی و تشخیص مولکولی بیماری جهت سلامت و درمان شخصی ارائه می دهند. در عین حال، فن آوری های امیکس مقدار زیادی داده تولید می کنند که چگونگی مقابله با چنین داده های پیچیده ای یک چالش بزرگ است. بیوانفورماتیک به عنوان یک ابزار ضروری برای امیکس ها است که با بازیابی و تجزیه و تحلیل اطلاعات کد ژنتیکی، نتایج تجربی حاصل از آزمایشات مختلف، آمار بیماری و مرور منابع موجود به تجزیه و تحلیل کامپیوتری داده های امیکس ها می پردازد. بیوانفورماتیک روش های جدیدی برای پردازش، تجزیه و تحلیل و تفسیر کارآمد داده های امیکس در طی ۲۰ سال گذشته ایجاد کرده است و ترکیب علوم امیکس ها و

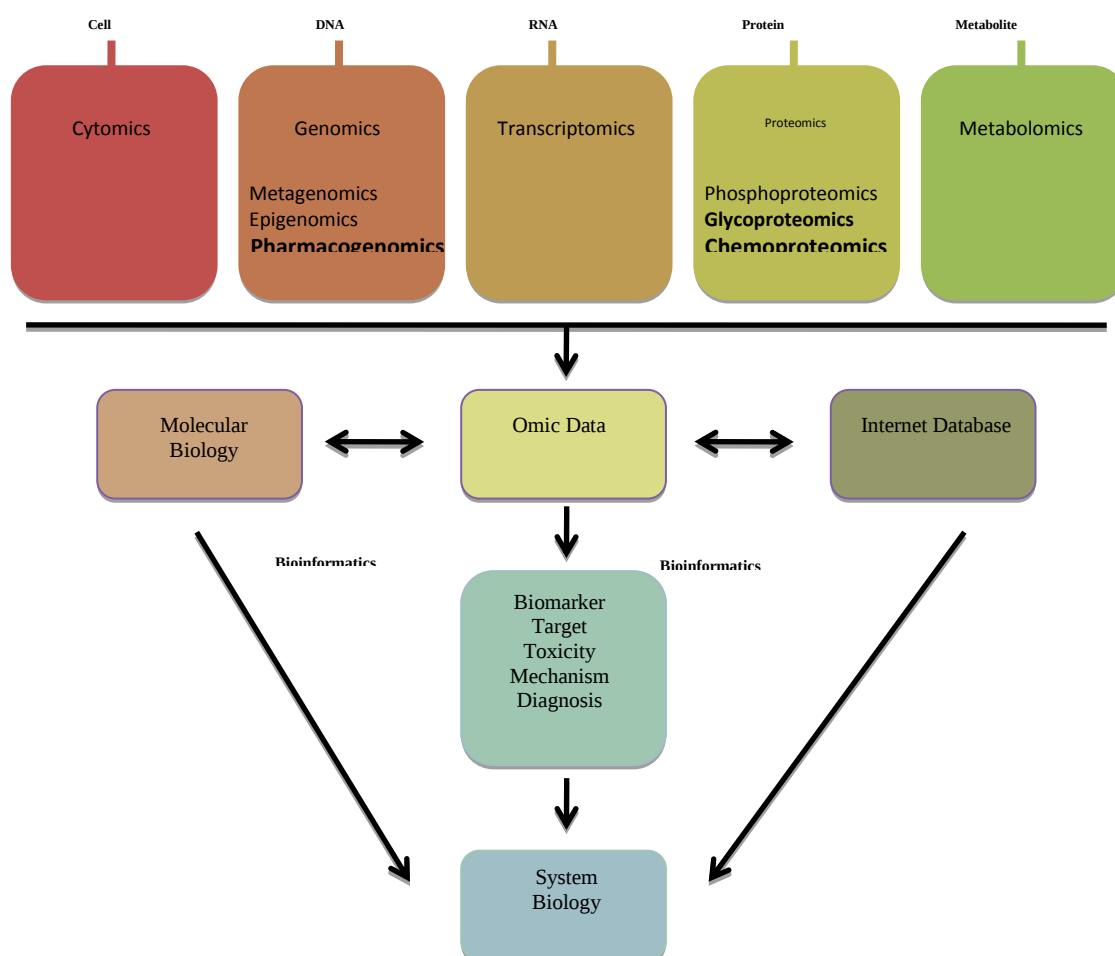
بیوانفورماتیک ما را قادر به آنالیز کامل داده های چندگانه امیکس کرده است. به طور کلی در حال حاضر از نظر محققین، تحقیقی کارآمد و کامل است که یک فرآیند بیولوژیکی از دیدگاه های چندگانه به عنوان مثال از نظر سلول، کروموزوم، DNA، RNA، پروتئین و متابولیت را مورد بررسی قرار دهد.

بنابراین آیا می توان علوم امیکس را همان بیوشیمی نامید؟ باید گفت که امیکس ها به جای تجزیه و تحلیل تک تک اجزای یک ارگانیسم از طریق روش های معمول بیوشیمیایی، مانند عملکرد یک ژن، پروتئین و یا واکنش بیوشیمیایی آن، به بررسی همه اجزا و اثرات متقابل آن ها روی یکدیگر در یک مکان می پردازند. دانش امیکس نشان دهنده تکامل افکار و داده های جمعی است و اغلب به عنوان ضروری ترین بخش زیست شناسی سیستمی در نظر گرفته می شود. امروزه، تعداد زیادی از راهکارهای پربازده و پرتوان برای جمع آوری داده های ارزشمند در مقیاس امیکس به صورت روتین قابل استفاده شده اند. به طور کلی داده های امیکس تمامیت سیستم های زیستی را توصیف می کنند و ممکن است در ظاهر اطلاعات مفیدی را به طور مستقیم یا به جزئیات ارائه ندهند ولی پس از آنالیزهای بیوانفورماتیکی داده ها، اطلاعات بسیار مهمی مانند نشانگر زیستی تشخیصی، هدف های بالقوه و مسیرهای کلیدی به دست خواهد آمد. زیست شناسی شبکه یکی دیگر از ابزارهای مهم برای پردازش داده ها به ویژه داده های چند امیکسی است. شبکه مولکولی می تواند داده های چند امیکسی را به تصویر بکشد و روابطی بین مولکول های مختلف عملکردی را که برای درک کامل فرایند زیستی از چندین دیدگاه ضروری است، آشکار سازد. در حال حاضر پایگاه داده ها در اینترنت نقش مهمی در تحقیقات بیولوژیکی بازی می کنند و بیوانفورماتیک پلی ما بین آن ها و داده های تجربی امیکس می باشد. بنابراین، با استفاده از داده های امیکس، پایگاه های داده و شبکه مولکولی، امکان مشاهده

پروسه‌های زیستی بر روی نقشه، برهم کنش پروتئین‌ها، ارتباطات ژن - بیماری، مکانیسم عمل داروها و پزشکی شخصی... فراهم شده است که خود یکی از اهداف زیست شناسی سیستمی می‌باشد (۶). امیکس‌های مختلف خصوصاً ژنومیکس، ترانسکریپتومیکس و پروتئومیکس، بیوانفورماتیک و زیست شناسی سیستمی همان طور که در تصویر شماره ۱ نشان داده شده است، دارای ارتباط نزدیکی با یکدیگر هستند.

در دو دهه گذشته، امیکس‌ها به یک ابزار کارآمد برای مطالعه جامع برهم کنش‌ها میان داروها و مولکول‌های عملگر زیستی تبدیل شده است. نتایج حاصل از برهم کنش‌های یک ژن - دارو یا یک پروتئین - دارو برای توصیف فنوتیپ‌های پیچیده کافی نیستند و باید

پاسخ‌های دارویی در سطح کل سیستم شناسایی شوند. امیکس اغلب یک مجموعه کامل از همه اجزای موجود در یک کلاس را مورد بررسی قرار می‌دهد. لذا در این مطالعه از واژه‌های کلیدی ژنومیکس، ترانسکریپتومیکس، پروتئومیکس، متابولومیکس، بیومارکر و پزشکی شخصی برای جستجو در پایگاه داده PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) و بازایی مقالات استفاده شده است و با مرور آن‌ها به پیشرفت‌های موجود در فن آوری‌های امیکس به همراه تاریخچه و چشم انداز پیش‌روی کاربردهای علوم امیکس در تحقیقات بالینی، دارویی، به ویژه در زمینه‌های کشف اهداف دارویی، نشانگرهای زیستی بیماری‌ها، پزشکی شخصی و.. اشاره خواهد شد.



تصویر شماره ۱: نقش فن آوری‌های امیکس در تحقیقات بالینی- دارویی و زیست شناسی سیستمی

فن آوری های امیکس

ژنومیکس

ژنومیکس مطالعه ژن ها و عملکردشان است. یکی از شاخه های علمی شناخته شده در حوزه زیست شناسی، ژنتیک است که در واقع علم مطالعه توارث یا انتقال صفات از نسلی به نسل دیگر است. ژن ها حامل دستورالعمل های لازم برای ساختن پروتئین ها هستند که به نوبه خود فعالیت های سلول و اعمال مختلف بدن را تعیین می کنند و به این ترتیب در بروز صفات گوناگون نقش دارند. به تازگی دانشمندان در قالب حوزه جدیدی از علم با عنوان ژنومیکس به مطالعه این دستورالعمل های ژنتیکی پرداخته اند. در حقیقت ژنومیکس واژه جدیدی است که به مطالعه همه ژن های موجود در بدن یک ارگانیسم (ژنوم) و نیز تعامل این ژن ها با یکدیگر و با محیط اطراف او می پردازد و به عبارتی توالی، ساختار و عملکرد ژنوم را مطالعه می کند. تمرکز این شاخه علمی نوین بر مطالعه و تفسیر اطلاعات ژنتیکی یا همان ژنوم ارگانیسم است. این اطلاعات شامل اعمال هر یک از ژن ها به تنهایی، شیوه تنظیم فعالیت آن ها و چگونگی تاثیرپذیری این ژن ها از ژن های دیگر و محیط اطرافشان می شود. ژنومیکس شناخت ما از ارگانیسم های زنده را از سطح مولکولی تا سلول در همه ارگانیسم ها و بالاخره در سطح جمعیت متحول می کند و درکمان را از تکامل و روابط بین گونه ها ارتقا می دهد. به طور کلی، تحقیقات ژنومیکس شامل ژنومیک ساختاری و ژنومیک عملکردی است. ژنومیک ساختاری به دنبال توصیف ساختارهای سه بعدی پروتئین های کد شده توسط ژنوم است و از طریق ترکیب روش های تجربی و مدل سازی به دنبال یک روش پر بازده برای تعیین ساختار است. تا به امروز هنوز هم شاخه اصلی آن با تعیین توالی ژنوم موجودات مختلف، به خصوص با الگوهای بیان ژن در شرایط متفاوت، مورد توجه است. ژنومیک عملکردی، عملکرد ژن و پروتئین و برهم کنش آن ها را توصیف می کند. ریزآرایه و بیوانفورماتیک، مهم ترین ابزارهای ژنومیکس برای آنالیز سریالی بیان ژن

(serial analysis of gene expression (SAGE))

ریزآرایه های DNA حلقوی و تراشه DNA هستند. ژنومیکس مفهوم گسترده ای دارد که می تواند در موضوعات مختلف پژوهشی همچون اپی ژنومیکس، متاژنومیکس و فارماکوژنومیکس استفاده شود (۷). هر فردی نسبت به دیگر انسان ها دارای تفاوت های منحصر به فردی در ژنوم خود است که منجر به پاسخ های متفاوت فردی به دارو می شود. فارماکوژنومیکس مطالعه چگونگی تاثیر ژن های یک فرد در پاسخ به دارو است، بنابراین داروهای موثر و بی خطر و میزان دوز مورد استفاده را مشخص می کند (۹۸). Visscher و همکارانش یک پیش بینی فارماکوژنومیکی anthracycline-induced cardiotoxicity (ACT) را در کودکان گزارش کردند. در آن کودکان، تنوع ژنتیکی متعددی در ژن های SLC28A3 و دیگر ژن ها (ABCB1، ABCB4 و ABCC1) در ارتباط با ACT شناسایی شدند که ممکن است برای شناسایی بیماران در معرض خطر مورد استفاده قرار گیرد (۱۰).

واژه متاژنومیکس اولین بار توسط Handelsman و همکارانش در سال ۱۹۹۸ مورد استفاده قرار گرفت. تعداد زیادی میکروارگانیسم در دستگاه گوارش انسان و حیوانات وجود دارد. مطالعات نشان داده اند که در جمعیت باکتریایی روده در انسان حدود ۳ میلیون ژن وجود دارد که تقریباً ۱۵۰ بار بیش تر از تعداد ژن های انسان است (۱۱) و جالب این که آن ها به عملکردهای فیزیولوژیکی میزبان بسیار مرتبط هستند. اولین مطالعه متاژنومیکس روی نمونه ماموت پشمالو (Mammuthus primigenius) با استفاده از واکنش امولسیون زنجیره ای پلیمرز و تکنیک pyrosequencing انجام شد (۱۲). جمعیت های میکروبی، نقش کلیدی در حفظ سلامت انسان ایفا می کنند. متاژنومیکس به طور گسترده ای در تحقیقات چاقی استفاده می شود که خود شاهی برای نقش مهم میکروب های روده در چاقی است (۱۳). اپی ژنتیک اشاره به تغییرات ذاتی در بیان ژن

بدون هیچ گونه تغییر در توالی DNA دارد. اپی ژنومیک آنالیز جامع تغییرات اپی ژنتیکی در سراسر ژنوم است. هدف آن علاوه بر توالی DNA، آشکارسازی اطلاعات ژنتیکی است که ممکن است در عملکرد ژن تأثیر گذار باشد. تنظیمات اپی ژنتیکی را می توان با پنج مکانیسم توصیف کرد: متیلاسیون DNA (۱۴)، تغییرات پس از ترجمه ای هیستون (۱۵)، انواع هیستون (۱۶)، تداخل RNA (۱۷) و سازماندهی هسته ای (۱۸) که هر یک توانایی تغییر عملکرد ژنوم تحت تأثیر شرایط خارجی را دارند (۱۹) و گزارشات متعددی مبنی بر نقششان در سرطان های مختلف از جمله سرطان معده، روده و ملانوما... وجود دارد (۲۰-۲۳).

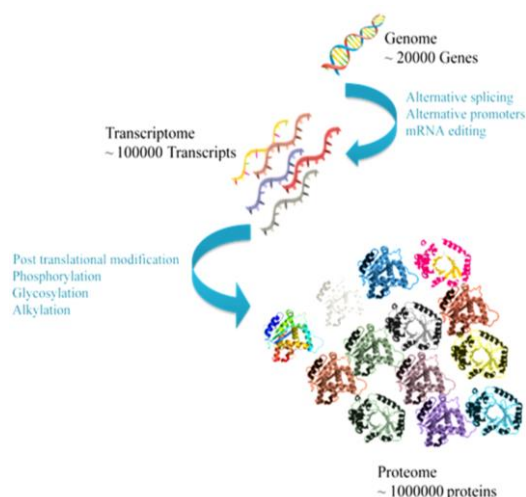
ترانسکریپتومیکس

ترانسکریپتوم مجموعه ای از تمام مولکول های RNA، از جمله mRNA، tRNA و دیگر RNA های غیر کد کننده موجود در سلول است که بر خلاف ژنوم، تحت تأثیر شرایط محیط خارجی تغییر خواهد کرد. به بیان دیگر، ترانسکریپتوم هر سلول تحت تأثیر ژن هایی است که به طور فعال در زمانی خاص بیان می شوند. به علاوه، تخریب mRNA نیز آن را تحت تأثیر قرار می دهد. توالی RNA، آینه ای از توالی DNA است که از روی آن رونویسی شده است و پروسه رونویسی سنتز RNA اولین مرحله از بیان ژن است. از این رو، اگرچه ژنوم یکسان در همه سلول های انسان و یا سایر موجودات زنده وجود دارد، اما سلول های مختلف، مجموعه های متفاوتی از ژن ها را بیان می کنند. بازیابی اطلاعات از یک پایگاه داده ترانسکریپتوم می تواند به محقق جهت شناسایی زمان و مکان خاموش یا روشن بودن ژن کمک شایانی بکند که خود سرنخی برای عملکرد احتمالی آن ژن است. محققان با جمع آوری و مقایسه انواع مختلف ترانسکریپتوم از سلول های موجودات زنده در حالت سالم یا بیمار، می توانند اجزای عملکردی ژنوم را تفسیر کنند تا درک بهتری از عملکردهای زیستی سلول های مختلف به دست آید. در حال حاضر،

راهکارهای موجود برای کسب و به دست آوردن اطلاعات ترانسکریپتوم بیش تر مبتنی بر فن آوری تراشه می باشد که شامل روش ریز آرایه DNA حلقوی و تراشه های الیگونیوکلئوتیدی تراشه (۲۴)، SAGE (۲۵) و (MPSS) Massively Parallel Signature Signaling است (۲۶). RNA-Seq یک راهکار جدید برای تهیه الگوی ترانسکریپتوم است که با استفاده از روش های توالی یابی، تصویری از حضور و مقدار RNA در یک لحظه معین را نشان می دهد (۲۷). دانش ترانسکریپتومیکس می تواند بیان ژن های مرتبط با بیماری را شناسایی کند، در نتیجه انتظار می رود که برای تشخیص های بالینی مورد استفاده قرار گیرد. به عنوان مثال، ترانسکریپتوم نوروها در بیماری آلزایمر (AD) می تواند به عنوان یک منبع بالقوه برای کشف نشانگرهای زیستی این بیماری باشد (۲۸، ۲۹). ترانسکریپتومیکس برای تشخیص بیماری های فاقد استاندارد طلایی، مانند اوتیسم (۳۰) می تواند ارزشمند باشد. در حال حاضر تشخیص اوتیسم براساس ارزیابی های بالینی بیش از ده ساعت زمان می برد، در حالی که با مقایسه ترانسکریپتوم بین افراد سالم و بیمار، می توان بیان اختصاصی ژن های مربوط به بیماری را جهت تشخیص اوتیسم کشف کرد. هم چنین کاربرد ترانسکریپتومیکس در پزشکی شخصی (۳۱) و تحقیقات شناسایی سمیت داروها (۳۲)، سرطان (۳۳) و سلول های بنیادی (۳۴) گزارش شده است.

پروتئومیکس

واژه پروتئوم اولین بار توسط Wilkins برای اشاره به کلیه پروتئین های بیان شده توسط یک سلول، بافت یا اندام در زمانی خاص به کار گرفته شد (۳۵). پروتئومیکس به مطالعه پروتئوم گفته می شود و مستلزم بررسی پروتئین ها، به خصوص ساختار، کارکرد زیستی و بهم کنش آن ها با سایر پروتئین ها در مقیاس گسترده است (۳۶-۳۹). عوامل زیادی روی پروتئوم تأثیر دارند که به سادگی با تحلیل ژنوم یا ترانسکریپتوم مشخص نمی شوند. برخی از این عوامل عبارتند از تجزیه



تصویر شماره ۲: دوران فرا ژنوم و پیچیدگی پروتئوم. پس از پروژه ژنوم انسان، مشخص شد که در حدود ۲۰۰۰۰ ژن کدکننده پروتئین روی ژنوم انسان وجود دارد و تخمین زده می شود که در حدود ۱۰۰۰۰۰ رونوشت وجود داشته باشد. اما تعداد پروتئین حاصله تا یک میلیون پروتئین هم تخمین زده می شود که می تواند ناشی از تغییرات پس از ترجمه باشد.

بعد از پروژه ژنوم انسان، پروژه پروتئوم انسان (HPP) به منظور تهیه نقشه کامل پروتئوم انسان در یک تلاش جامع با استفاده از تکنیک های در دسترس و در حال ظهور طراحی شده است. پروژه پروتئوم انسان، کاربردهای عملی و زودبازده در عرصه بیولوژی انسان در سطح سلولی و پزشکی دارد. هم چنین این پروژه می تواند اطلاعات گسترده ای در زمینه علوم پایه و داروسازی فراهم ساخته و در پیدا نمودن مارکرهای مناسب برای شناسایی بیماری های مختلف نقش موثری داشته باشد. از طریق این پروژه می توان نه تنها اثرات داروها بر روی سلول های بدن را بررسی نمود، بلکه داروهای جدید و موثرتری را شناسایی و معرفی نمود (۴۳). سازمان پروتئوم انسانی (HUPO) در سال ۲۰۱۰ به این نتیجه رسید که تهیه نقشه پروتئوم انسان با توجه به پیشرفت های اخیر ایجاد شده در تکنولوژی های پروتئومیکسی همچون طیف سنجی جرمی کمی، به دام اندازی پروتئین ها با کمک آنتی بادی ها و بیوانفورماتیک امری میسر خواهد بود (۴۵،۴۴).

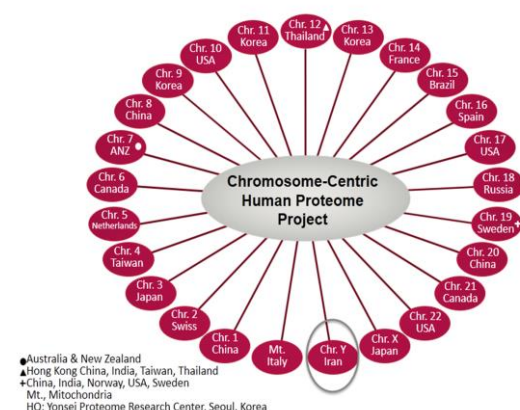
mRNA و کارآیی ترجمه، پیرایش متفاوت، تغییرات پس از ترجمه و سرعت تجزیه پروتئین (۳۸).

بر خلاف ژنوم که دارای ماهیتی ثابت و بدون تغییر در یک جاندار است، پروتئین ها ذاتاً پویا و متغیر بوده و بسته به نوع بافت، سلول، اندامک و شرایط محیطی، نوع، ترکیب و مقدار آن ها در یک جاندار متفاوت است. بدین دلیل در پروتئومیکس با اصطلاحاتی نظیر پروتئوم چشم، پروتئوم قلب، پروتئوم سرم خون، پروتئوم بافت پیوندی، پروتئوم برگ، پروتئوم ریشه، پروتئوم هسته، پروتئوم میتوکندری و پروتئوم غشاها روبرو می شویم.

با به پایان رسیدن پروژه های ژنوم انسان، آرایه و پسیس و برنج، عصر فرا ژنومی آغاز شده است. حاصل این پروژه ها تولید میلیارد ها توالی است که تصویری بی روح از سلول و اجزاء آن ترسیم می کند، در حالی که زندگی سلول، فرآیندی پویا و فوق العاده پیچیده می باشد. تعیین کلیه توالی های DNA یک موجود امکان شناسایی ژن های آن را با روش های Insilco فراهم می کند. با تعیین توالی یک ژنوم، اطلاعاتی در مورد ژن ها و بیان آن ها فراهم می گردد، اما این اطلاعات به دست آمده که مانند داده های خام می باشند، به اندازه ای کافی نیست که وظیفه و عمل ژن ها را به طور کامل تشریح کند.

در حال حاضر دانش اندکی در مورد تقریباً دو سوم از ۲۰۰۰۰ ژن کدکننده پروتئین انسانی که در پروژه ژنوم مطرح شده است، وجود دارد. بر اساس داده های موجود در پایگاه داده NeXtProt، در حدود ۳۸۴۴ ژن در آزمایشگاه، فاقد شاهد پروتئینی می باشند و برای اکثر آن ها اطلاعات بسیار کمی در مورد عملکرد، برهم کنش، توزیع و محل قرارگیری پروتئین در سلول موجود است (۴۰،۴۲). فضای پروتئومیکسی ایجاد شده از این ژن ها بسیار زیاد است و تا یک میلیون پروتئین تخمین زده می شود که حاصل نوترکیبی DNA، پیرایش های متفاوت از رونوشت های مختلف و تعداد زیادی تغییرات پس از ترجمه که بستگی به زمان، مکان و اختلالات پاتوفیزیکی دارد می باشد (تصویر شماره ۲).

هدف اولیه پروژه پروتئوم انسان، شناسایی حداقل یک محصول پروتئینی برای هر ۲۰۰۰۰ ژن کدکننده پروتئین است، اهداف بعدی شامل موارد زیر می‌باشند: شناسایی پپتیدهای مرجع برای هر پروتئین، انجام مطالعات کمی و محل قرارگیری پروتئین‌ها در بافت با استفاده از فن‌آوری طیف سنجی جرمی و آنتی‌بادی و شناسایی مجموعه‌ای از ایزوفرم‌های کد شده از هر ژن انسانی که ناشی از پیرایش‌های متناوب (Alternative splicing) و nsSNPs (non synonymous single nucleotide polymorphisms) می‌باشند (۴۶). در این پروژه جهانی، ۲۲ کروموزوم غیرجنسی به همراه ۲ کروموزوم جنسی میان کشورهای حاضر در این پروژه تقسیم شده‌اند. کروموزوم‌ها در ۲۲ کشور حاضر در این پروژه از جمله کشورهای ایران، آمریکا، استرالیا، کانادا، فرانسه، سوئیس، سوئد، هلند، روسیه، چین، ژاپن، کره و هنگ کنگ، سنگاپور، تایلند و هند در حال مطالعه هستند. ۴ کشور هنگ کنگ، سنگاپور، تایلند و هند با هم بر روی یک کروموزوم و آمریکا و چین بر روی ۳ کروموزوم مطالعه می‌کنند. ایران بر روی کروموزوم Y مطالعه می‌کند (تصویر شماره ۳).



تصویر شماره ۳: کشورهای حاضر در پروژه جهانی پروتئوم انسان. ایران مسئول انجام پروژه پروتئوم کروموزوم Y است (www.c-hpp.org).

همزمان با پیشرفت فن‌آوری‌های تحلیلی پربازده و طیف سنجی جرمی، پروتئومیکس به سرعت در زمینه‌های

تحقیقاتی مختلف توسعه یافته است. الکتروفورز دو بعدی (۴۷-۴۹)، کروماتوگرافی دو بعدی - طیف سنجی جرمی (۵۰)، الکتروفورز دو بعدی - کروماتوگرافی مایع - طیف سنجی جرمی (۵۱) و الکتروفورز لوله موئین - طیف سنجی جرمی (۵۲) از جمله تکنیک‌هایی هستند که در پروتئومیکس استفاده می‌شوند. در کنار آن‌ها، روش‌های مقایسه‌ای مبتنی بر طیف سنجی جرمی از جمله iTRAQ (۵۳)، SILAC (۵۴)، ICAT (۵۵)، SELDI و روش‌های بدون نشانه‌گذاری (۵۶) هم وجود دارند که در پروتئومیکس بالینی استفاده می‌شوند (۵). پروتئومیکس ایده‌های جدید پژوهشی در زمینه علوم پزشکی و زیستی فراهم کرده است و دستاوردهای قابل توجهی در دو دهه گذشته تولید کرده است. در زمینه سرطان، خصوصاً تشخیص بالینی زود هنگام، تعدادی پروتئین مرتبط با سرطان، مانند cathepsin B (۵۷)، پروتئین شوک حرارتی ۲۷ (۵۸)، پروتئین P62 (۵۹)، پروتئین مرتبط با کارسینوما سلول سنگفرشی دهان از HPA/sAa/K-10/GA-HAS (۶۰)، و pfetin (۶۱) شناسایی شده است. توسعه دارو هم یکی از زمینه‌های امیدوارکننده در برنامه‌های کاربردی پروتئومیکس است. پروتئومیکس می‌تواند در کشف و اعتبارسنجی اهداف دارویی، مکانیسم عمل دارو، تست سم‌شناسی و تحقیقات متابولیکی دارو استفاده می‌شود (۶۲). از آن‌جا که پروتئین‌ها پس از ترجمه دچار تغییرات پس از ترجمه‌ای همچون فسفریلاسیون و گلیکوزیلاسیون می‌شوند، علم پروتئومیکس دارای زیر شاخه‌های فسفوپروتئومیکس، گلیکوپروتئومیکس هم می‌باشد. فسفوریلایون پروتئین تقریباً همه جنبه‌های زندگی یک سلول از جمله بیان ژن، پیام‌رسانی، متابولیسم، رشد سلول، تقسیم، تمایز و نمو را تنظیم می‌کند و اختلال در نظم فسفوریلایون پروتئین ممکن است منجر به بسیاری از بیماری‌های انسان، به ویژه سرطان، دیابت، بیماری‌های قلبی و آلزایمر شود. نقش فسفوپروتئومیکس در مطالعات دارویی و پاتوژنز بیماری‌ها، شناسایی و تشخیص پروتئین‌های فسفریله

شده، شناسایی هدف های دارویی خصوصاً جایگاه های فسفریله شده و شناسایی مارکرهای تشخیص بیماری با مقایسه فراوانی پروتئین های فسفریله شده در پروفایل پروتئینی افراد بیمار و سالم می باشد. اخیراً مطالعات فسفو پروتئومیکس در بیماری های کلیوی بسیار مورد استفاده قرار گرفته است (۶۳-۶۵). Gonzales و همکارانش (۶۶) نشان داده اند که سایت های فسفوریلاسیون در سرین ۸۱۱ در NaCl cotransporter (NCC) می تواند یک هدف بیولوژیکی بالقوه برای بیماری کلیوی باشد و یک جایگاه فسفوریلاسیون دیگر در سرین ۲۵۶ در AQP2 می تواند برای ارزیابی فعالیت وازوپرسین و نظارت بر روند بیماری مورد استفاده قرار گیرد (۶۷).

گلیکوزیلاسیون پروتئین در انواع پروسه های زیستی همچون ایمنی سلولی، چسبندگی سلولی، تنظیم ترجمه پروتئین، تخریب پروتئین و ... مشارکت دارد. تحقیقات گلیکومیکس شامل شناسایی گلیکوپروتئین ها و جایگاه های گلیکوزیلاسیون و آنالیز ساختار و عملکرد پروتئین ها است. گلیکوزیلاسیون پروتئین ها ممکن است در طول فرآیند ایجاد تومور تغییر کند که در این صورت به تشخیص زود هنگام سرطان و بررسی روند پیشرفت بیماری کمک می کند. علاوه بر این، تغییر گلیکوزیلاسیون پروتئین در طول پروسه تشکیل تومور ممکن است مکانیسم های تنظیمی سلول تومور را در سطح مولکولی نشان دهد. در حال حاضر مطالعات گسترده گلیکوپروتئومیکی برای شناسایی نشانگرهای زیستی جهت تشخیص سرطان و سایر بیماری ها، مانند سرطان پستان (۶۸، ۶۹)، ریه (۷۰)، معده (۷۱) و سرطان تخمدان (۷۲)، فیروز کبدی (۷۳) و بیماری آلزایمر (۷۴) انجام شده است.

متابولومیکس

متابولومیکس مطالعه علمی فرایندهای شیمیایی مربوط به متابولیت است. به طور خاص، متابولومیکس مطالعه سیستماتیک پروفایل متابولیت های کوچک در گیر در فرایندهای سلولی است. متابولوم نشان دهنده

مجموعه ای از تمام متابولیت های موجود در یک سلول، بافت، ارگان های زیستی و یا ارگانیزم است که محصولات نهایی فرایندهای سلولی هستند (۷۵). رزونانس مغناطیس هسته، کروماتوگرافی مایع- طیف سنجی جرمی و کروماتوگرافی گاز- طیف سنجی جرمی فن آوری های رایج در تحقیق متابولومیکس هستند. داده ها در تحقیقات متابولیکی شامل اندازه گیری متابولیت ها تحت شرایط خاص متابولومیکی می باشد. در حال حاضر چند روش تشخیص الگو و برنامه های آماری مانند PCA و PLS برای آنالیز داده های رزونانس مغناطیس هسته و طیف سنجی جرمی در دسترس است. هرگونه اختلال در سیستم های زنده، بدون در نظر گرفتن عوامل فیزیولوژیکی، پاتولوژیکی و یا دیگر عوامل باعث ایجاد تغییرات در متابولیت ها می شود. بنابراین متابولوم نشان دهنده وضعیت فیزیولوژیکی و یا پاتولوژیکی موجودات می باشد و متابولومیکس می تواند در سم شناسی (۷۶)، تشخیص بیماری (۷۷-۸۰) و آسیب شناسی مولکولی استفاده شود (۸۱).

فارماکومتابولومیکس اولین بار در سال ۲۰۰۶ توسط Clayton پیشنهاد شد (۸۲). فارماکومتابولومیکس می تواند یک نقشه دقیق از اثرات دارو روی مسیرهای متابولیکی تهیه کند و تنوع مکانیسم پاسخ به دارو و درمان را در افراد مختلف نشان دهد. پزشکی شخصی یکی از کاربردهای مهم فارماکومتابولومیکس می باشد. Clayton از رزونانس مغناطیس هسته برای مطالعه مدل مسمومیت کبدی ناشی از استامینوفن استفاده کرد. برای اولین بار او نشان داد که پاسخ افراد به دارو را می توان با متابولوم آن ها پیش بینی کرد و بین ترکیب ادرار قبل از دوز و میزان آسیب کبدی پایدار پس از تجویز پاراستامول ارتباط وجود دارد (۸۲).

کاربرد فن آوری های امپکس در پزشکی امپکس ها در شناسایی نشانگر زیستی

برای چندین دهه است که مفهوم تشخیص زود هنگام، توجه پزشکان و محققان را به خود جلب کرده

است و در نتیجه واژه نشانگر زیستی "بیومارکر" تعریف شده است (۸۳). مطابق با تعریف موسسه ملی سرطان آمریکا، بیومارکر مولکولی است در خون یا مایعات فیزیولوژیکی یا بافت که نشانه ای از یک فرایند طبیعی یا غیر طبیعی یا بیماری است. بیومارکر ممکن است برای بررسی پاسخ‌های بدن به درمان یک بیماری مورد استفاده قرار گیرد. یک نشانگر زیستی ایده‌آل باید به راحتی قابل تشخیص، دارای حساسیت و اختصاصیت بالا برای فنوتیپ هدفش و از لحاظ اقتصادی امکان‌پذیر باشد (۸۵، ۸۴). این نشانگر می‌تواند هر نوع مولکول اعم از DNA، RNA، پروتئین یا متابولیت باشد (۸۶). پیشرفت‌های زیادی که در دهه گذشته در زمینه تحقیقات پربازده صورت گرفته منجر به آغاز دوران جدیدی در علوم زیست‌شناسی شده است. در حالی که ژنومیکس کمک شایانی به درک اساس مولکولی بیماری کرده است، اما در نهایت پروتئومیکس واحدهای عملیاتی یک سلول یعنی پروتئین‌ها، شبکه‌های پیچیده برهم کنش آن‌ها و مسیرهای پیام‌رسانی را در سلامت و بیماری مشخص می‌کند (۸۸، ۸۷). شناسایی هزاران پروتئین از نظر کمی و کیفی و برهم کنش آن‌ها با یکدیگر در سیستم‌های پیچیده زیستی با استفاده از استراتژی‌های چند بعدی جز به جز کردن نمونه، طیف سنجی جرمی و ریزآرایه پروتئین بسیار بهبود یافته است. آنالیز مقایسه‌ای/کمی پروتئوم بیوپسی‌های سرطانی با کیفیت بالا می‌تواند با اندازه‌گیری میزان تغییر بیان، تغییرات پس از ترجمه و اشکال متفاوت واریته‌های پروتئینی، بیومارکرهای پیش‌بینی/پروتئینی مسئول بیماری را شناسایی کند (۸۹-۹۳). در حال حاضر با شناخت طیف جرمی هزاران پروتئین موجود در بیوسystem‌های پیچیده همچون سرم، ادرار و بافت می‌توان بعضی از بیماری‌ها همچون نفروپاتی و سرطان تخمدان را زود هنگام تشخیص داد (۹۴، ۹۵). با کمک روش‌های پروتئومیکس، مجموعه‌ای شامل ۱۷۷ نشانگر پروتئینی در ارتباط با بیماری قلبی - عروقی و سکتة گزارش شده است (۹۶، ۹۷). در مدل‌های جانوری

دارای ناراحتی قلبی نیز در مقایسه با گروه کنترل، تفاوت‌هایی از جمله تغییرات پس از ترجمه در برخی پروتئین‌ها از جمله رشته سبک میوزین ۲ گزارش شده است (۹۸). ژنومیکس و پروتئومیکس تحولات توانایی بی‌سابقه‌ای برای شناسایی، دسته‌بندی و درمان بیماران اتوایمن ایجاد کرده‌اند. روش‌های شناسایی بیومارکرهای اتوایمن علاوه بر الکتروفورز دو بعدی و طیف سنجی جرمی، ریزآرایه‌های اتوآنتی ژن، آرایه‌های آنتی‌بادی و آنالیزهای فلوسایتومتری هستند (۹۹-۱۰۰). با انجام آزمایشاتی بر روی پروتئوم غشای سلول‌های قرمز خون در بیماری سلول داسی شکل با استفاده از الکتروفورز روی ژل مشخص شده است که میزان محتوی برخی پروتئین‌های غشایی سلول داسی شکل در مقایسه با سلول‌های کنترل حداقل دو تا پنج برابر تغییر را نشان می‌دهد. شاید بهترین راه برای درک تفاوت‌ها در شدت بیماری کم خونی داسی شکل، به دست آوردن درک کاملی از تغییرات ویژه در پروتئوم سلول‌های خونی می‌باشد (۱۰۱).

امیکس‌ها در تحقیقات دارویی

امروزه تحقیقات دارویی به‌طور فزاینده‌ای متکی بر ژنومیکس، ترانسکریپتومیکس، پروتئومیکس و متابولومیکس و حتی ترکیبی از امیکس‌های متعدد شده‌اند. فن‌آوری‌های امیکس تقریباً در همه جنبه‌های تحقیقات دارویی، از جمله کشف هدف، ارزیابی اثربخشی، ارزیابی ایمنی، مکانیسم عمل دارو و پزشکی شخصی می‌توانند به عنوان ابزارهای کارآمد و قدرتمند استفاده شوند. مطالعات امیکس مهم‌ترین قسمت زیست‌شناسی سیستمی و زیست‌شناسی شبکه هستند که امکان درک کامل فرآیندهای پاتولوژیک بیماری‌ها را فراهم می‌کنند و مسیرهای کلیدی و مکانیسم‌های احتمالی داروها و درمان را نشان می‌دهند. ژنومیکس و پروتئومیکس جز اولین امیکس‌هایی هستند که در کشف هدف مورد استفاده قرار گرفتند. آنالیزهای ریز آرایه به‌طور همزمان می‌توانند با مقایسه داده‌های تراشه در دو گروه بیماری

و گروه کنترل ژن‌های مرتبط با بیماری یا دارو را غربالگری و شناسایی کنند. هم‌چنین با مطالعه شبکه پروتئینی بیماری‌های حاصل از مطالعات پروتئومیکسی می‌توانند اهداف دارویی را نیز شناسایی کنند (۱۰۲). نمونه‌های خوبی از مطالعات موفق (۱۰۳) خصوصاً در زمینه شناسایی اهداف دارویی در بیماری آلزایمر (۱۰۴)، بیماری پارکینسون (۱۰۵) و سرطان (۱۰۶) وجود دارد. پروتئومیکس با آنالیز مقایسه‌ای پروتئوم سلول‌های طبیعی و بیمار به راحتی می‌تواند پروتئین‌های مرتبط با بیماری را تشخیص دهد و این پروتئین‌ها ممکن است اهداف بالقوه‌ای برای توسعه دارو باشند.

Fong و همکاران نشان داده‌اند که TROP2 یک نشانگر تشخیصی بالقوه برای سرطان سلول‌های دهانی است و انتظار می‌رود که این پروتئین به عنوان یک هدف برای تولید داروی آنتی سلول سنگفرشی دهان مورد استفاده قرار گیرد (۱۰۷).

سمیت یکی از شایع‌ترین علل پایان دادن به یک فرآیند توسعه دارو است. مسمومیت دارویی می‌تواند راهنمای خوبی برای مراقبت‌های پزشکی باشد و عوارض جانبی دارو را کاهش دهد. در ۲۰ سال گذشته، یک سری از فن‌آوری‌های امیکس در سم شناسی استفاده شده‌اند. توکسیکوژنومیکس ارتباط میان سمیت دارو و تغییرات در بیان ژن را مشخص می‌کند و سپس به شناسایی سموم ژنتیکی بالقوه و درک مکانیسم اثر آن‌ها خواهد پرداخت. در توکسیکوژنومیکس با این دیدگاه که همه واکنش‌های سمی همراه با تغییر در بیان ژن‌هاست، بیش‌تر از روش ریزآرایه استفاده می‌شود (۱۰۸). به‌عنوان مثال، بیان ژن‌هایی که در ترمیم DNA آسیب دیده مشارکت دارند ممکن است نشانه‌ای از genotoxicity (مولکول‌هایی که نشان دهنده تخریب اطلاعات ژنتیکی هستند) باشد (۱۰۹). توکسیکوژنومیکس پروتئین‌های حیاتی و مسیرهای بیوشیمیایی که در اثر تماس‌های محیطی و مواد شیمیایی نامطلوب تحت تاثیر قرار می‌گیرند و به آن‌ها پاسخ می‌دهند را شناسایی می‌کند.

در توکسیکوژنومیکس سه رشته سم‌شناسی سنتی، آسیب شناسی و آنالیز مقایسه‌ای بیان پروتئین‌ها ادغام شده‌اند. در حال حاضر، این رویکرد می‌تواند کاهش بیان پروتئین‌ها را که ناشی از مواد سمی است نشان دهد، و هم‌چنین می‌تواند به مطالعه تغییرات پس از ترجمه و برهم‌کنش پروتئین- پروتئین پردازد (۱۱۰).

به عنوان مثال، یاماموتو و همکارانش الگوی بیانی پروتئین‌ها در بافت کبدی که در معرض ۴ داروی دارای خاصیت سمی برای آن بافت (استامینوفن، آمیودارون، تراسایکلین، و تتراکلرید کربن) بودند را مورد مطالعه قرار دادند. نتایج نشان دادند که بیان هشت پروتئین هم‌چون CA3، HSP60 و AK4 به میزان قابل توجهی در کبد آسیب دیده تغییر کرده است (۱۱۱).

امیکس ها در پزشکی شخصی

عوامل ژنتیکی، محیطی و شیوه زندگی ممکن است در روند انتقال دارو یک ارگانیزم تاثیرگذار باشد و منجر به تفاوت پاسخ به دارو بین افراد شود. با این حال، پزشکان معمولاً برای درمان یک بیماری دوز یکسان دارو تجویز می‌کنند که ممکن است عوارض جانبی جدی ایجاد کند. علاوه بر این، تقریباً در تمام کشورهای دنیا، دوز تجویزی یک دارو اغلب برابر همان دوزی است که برای یک گروه محلی به دست آمده است و ممکن است آن دوز برای جمعیت کشورهای دیگر مناسب نباشد یا اثر بخشی ضعیفی داشته باشد و یا حتی واکنش‌های جانبی جدی ایجاد کند. بنابراین، نیاز به گسترش تحقیقات در زمینه طب شخصی وجود دارد. مفهوم پزشکی شخصی ابتدا در سال ۱۹۹۰ مطرح شد، زمانی که محققین پروژه ژنوم انسان، ارتباط نزدیکی را بین ویژگی‌های ژنتیکی افراد و فنوتیپ بیماری یافتند، به ویژه این که پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی (SNP ها) را یافتند و از آن‌ها برای پیش‌بینی پاسخ افراد به دارو استفاده کردند (۱۱۲). پزشکی شخصی چالش اصلی سلامت در پزشکی قرن ۲۱ است و انتظار می‌رود درمان

به سرطان سینه در مراحل اولیه از فارما متابولومیکس استفاده کردند و توانستند اثرات شیمی درمانی را روی وزن بدن پیش‌بینی کنند (۱۲۱).

در دوران فراژنوم، امیکس‌ها برخلاف روش‌های پژوهش سنتی گذشته امکان جستجوی گسترده‌ی ژنوم، ترانسکریپتوم، پروتئوم و متابولوم را از طریق ابزارهای پیشرفته و تولید داده‌هایی در مقیاس بزرگ با حساسیت و وضوح بیش‌تر فراهم کرده‌اند و با بهره‌گیری از ابزارهای بیوانفورماتیک و مدل‌سازی کامپیوتری، آغازگر انقلابی نوین در تحقیقات دارویی از جمله کشف اهداف دارویی و اعتبار سنجی، مسمومیت دارویی و ارزیابی ایمنی دارو و تحقیقات بالینی با پیش‌آگهی، تشخیص زود هنگام و تشخیص مولکولی بیماری هستند. در نهایت مطالعات امیکس مهم‌ترین قسمت زیست‌شناسی سیستمی و زیست‌شناسی شبکه هستند که امید است با ایجاد درک کامل از فرآیندهای پاتولوژیک بیماری‌ها و مکانیسم‌های احتمالی داروها، راه‌حل‌های کلیدی را جهت سلامت و درمان شخصی که چالش اصلی سلامت در پزشکی قرن ۲۱ است، ارائه دهند.

بهینه‌ای را برای بیماران فراهم کند (۱۱۳). پزشکی شخصی شامل پیش‌بینی حساسیت فردی، تشخیص، درمان و ارزیابی درمان است. با پیشرفت سریع روش‌های تحلیلی پربازده در سال‌های اخیر، تحقیقات در زمینه پزشکی شخصی مورد توجه بسیاری از محققین قرار گرفته است. فارماکوژنومیکس در درمان فشارخون بالا (۱۱۴)، آسم (۱۱۵)، کلسترول بالا (۱۱۶)، اختلالات غدد درون ریز (۱۱۷)، سرطان (۱۱۸)، و بیماری‌های دیگر به کار رفته است. برای مثال فراری و همکارانش یک پروتئین اسکلت سلولی شناسایی کردند که پلی مورفیسم ژن آن با بروز فشارخون بالا، حساسیت سدیمی و اثرات داروهای ضد فشارخون دیورتیک ارتباط داشت. بنابراین، قبل از درمان فشارخون با داروهای دیورتیک، لازم است یک تست ژنتیکی انجام شود تا در مورد نوع داروی مصرفی تصمیم‌گیری شود (۱۱۹). Wang و همکارانش در یک مطالعه متابولومیک، مدلی را برای پیش‌بینی حساسیت شیمیایی در یک مدل زئوگرافت انسانی از سرطان معده ارائه کردند (۱۲۰). کن و همکارانش برای آنالیز نمونه‌های سرم بیماران مبتلا

References

1. Cavalli-Sforza LL. The Human Genome Diversity Project: past, present and future. *Nat Rev Genet* 2005; 6(4): 333-340.
2. Kandpal R, Saviola B, Felton J. The era of 'omics unlimited. *Biotechniques* 2009; 46(5): 351-352, 354-355.
3. Safaei A, Rezaei Tavirani M, Arefi Oskouei A, Zamanian Azodi M, Mohebbi SR, Nikzamir AR. Protein-protein interaction network analysis of cirrhosis liver disease. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2016; 9(2): 114-123.
4. ZamanianAzodi M, Peyvandi H, Rostami-Nejad M, Safaei A, Rostami K, Vafaei R, et al. Protein-protein interaction network of celiac disease. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2016; 9(4): 268-277.
5. Meyfour A, Rezaie MT, Sadeghi MR. Common Proteomic Technologies, Applications, and their Limitations. *Journal of Paramedical Sciences* .2013; 4:115-125
6. Yan SK, Liu RH, Jin HZ, Liu XR, Ye J, Shan L, et al. "Omics" in pharmaceutical research: overview, applications ,challenges, and future perspectives. *Chin J Nat Med* 2015; 13(1): 3-21.
7. Wang L. Pharmacogenomics: a systems approach. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* 2010; 2(1): 3-22.
8. D'Alessandro A, Zolla L. Pharmacoproteomics: a chess game on a protein field. *Drug Discov Today* 2010; 15 (23-24): 1015-1023.

9. Beijer HJ, de Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci* 2002; 24(2): 46-54.
10. Visscher H, Ross CJ, Rassekh SR, Barhdadi A, Dubé MP, Al-Saloos H, et al. Pharmacogenomic prediction of anthracycline-induced cardiotoxicity in children. *J Clin Oncol* 2012; 30(13): 1422-1428.
11. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464 (7285): 59-65.
12. Poinar HN, Schwarz C, Qi J, Shapiro B, Macphee RD, Buigues B. Metagenomics to paleogenomics: large-scale sequencing of mammoth DNA. *Science* 2006; 311(5759): 392-394.
13. Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102(31): 11070-11075.
14. Laird PW. Principles and challenges of genomewide DNA methylation analysis. *Nat Rev Genet* 2010; 11(3): 191-203.
15. Jenuwein T, Allis CD. Translating the histone code. *Science* 2001; 293 (5532): 1074-1080.
16. Hake SB, Allis CD. Histone H3 variants and their potential role in indexing mammalian genomes: the "H3 barcode hypothesis". *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103(17): 6428-6435.
17. Grewal SI, Elgin SC. Transcription and RNA interference in the formation of heterochromatin. *Nature* 2007; 447(7143): 399-406.
18. Fraser P, Bickmore W. Nuclear organization of the genome and the potential for gene regulation. *Nature* 2007; 447(7143): 413-417.
19. Sandoval J, Esteller M. Cancer epigenomics: beyond genomics. *Curr Opin Genet Dev* 2012; 22(1): 50-55.
20. Bradbury J. Human epigenome project--up and running. *PLoS Biol* 2003; 1(3): E82.
21. Kulis M, Esteller M. DNA methylation and cancer. *Adv Genet* 2010; 70: 27-56.
22. Strahl BD, Allis CD. The language of covalent histone modifications. *Nature* 2000; 403(6765): 41-45.
23. Rezaei-Tavirani M, Safaei A, Zali MR, The Association between Polymorphisms in Insulin and Obesity Related Genes and Risk of Colorectal Cancer. *Iran J Cancer Prev* 2013, 6 (4): 179-185 (Persian).
24. Maskos U, Southern EM. Oligonucleotide hybridizations on glass supports: a novel linker for oligonucleotide synthesis and hybridization properties of oligonucleotides synthesised in situ. *Nucleic Acids Res* 1992; 20(7): 1679-1684.
25. Velculescu VE, Zhang L, Vogelstein B, Kinzler KW. Serial analysis of gene expression. *Science* 1995; 270 (5235): 484-487.
26. Brenner S, Johnson M, Bridgham J, Golda G, Lloyd DH, Johnson D. Gene expression analysis by massively parallel signature sequencing (MPSS) on microbead arrays. *Nat Biotechnol* 2000; 18(6): 630-634.
27. Morin R, Bainbridge M, Fejes A, Hirst M, Krzywinski M, Pugh T. Profiling the HeLa S3 transcriptome using randomly primed cDNA and massively parallel short-read sequencing. *Biotechniques* 2008; 45(1): 81-94.
28. Sutherland GT, Janitz M, Kril JJ. Understanding the pathogenesis of Alzheimer's disease: will RNA-Seq realize the promise of transcriptomics? *J Neurochem* 2011; 116(6): 937-946.
29. Fehlbaum-Beurdeley P, Sol O, Désiré L, Touchon J, Dantoine T, Vercelletto M, et al. Validation of AclarusDx, a blood-based

- transcriptomic signature for the diagnosis of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2012; 32(1): 169-181.
30. Voineagu I, Wang X, Johnston P, Lowe JK, Tian Y, Horvath S, et al. Transcriptomic analysis of autistic brain reveals convergent molecular pathology. *Nature* 2011; 474(7351): 380-384.
 31. Heidecker B, Hare JM. The use of transcriptomic biomarkers for personalized medicine. *Heart Fail Rev* 2007; 12(1): 1-11.
 32. Cui Y, Paules RS. Use of transcriptomics in understanding mechanisms of drug-induced toxicity. *Pharmacogenomics* 2010; 11(4): 573-585.
 33. Curtis C, Shah SP, Chin SF, Turashvili G, Rueda OM, Dunning MJ, et al. The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups. *Nature* 2012; 486(7403): 346-352.
 34. Labbé RM, Irimia M, Currie KW, Lin A, Zhu SJ, Brown DD, et al. A comparative transcriptomic analysis reveals conserved features of stem cell pluripotency in planarians and mammals. *Stem Cells* 2012; 30(8): 1734-1745.
 35. Wilkins MR, Sanchez JC, Gooley AA, Appel RD, Humphery-Smith I, Hochstrasser DF, et al. Progress with proteome projects: why all proteins expressed by a genome should be identified and how to do it. *Biotechnol Genet Eng Rev* 1996; 13: 19-50.
 36. Tyers M, Mann M. From genomics to proteomics. *Nature* 2003; 422(6928): 193-197.
 37. Wilkins MR, Pasquali C, Appel RD, Ou K, Golaz O, Sanchez JC, et al. From proteins to proteomes: large scale protein identification by two-dimensional electrophoresis and amino acid analysis. *Biotechnology (NY)* 1996; 14(1): 61-65.
 38. Anderson N L, Anderson N G. Proteome and proteomics: new technologies, new concepts, and new words. *Electrophoresis* 1998; 19(11): 1853-1861.
 39. Blackstock WP, Weir MP. Proteomics: quantitative and physical mapping of cellular proteins. *Trends Biotechnol* 1999; 17(3): 121-127.
 40. Legrain P, Aebersold R, Archakov A, Bairoch A, Bala K, Beretta L, et al. The human proteome project: current state and future direction. *Mol Cell Proteomics* 2011; 10(7): M111 009993.
 41. Gaudet P, Argoud-Puy G, Cusin I, Duek P, Evalet O, Gateau A, et al. neXtProt: organizing protein knowledge in the context of human proteome projects. *J Proteome Res* 2013; 12(1): 293-298.
 42. Lane L, Bairoch A, Beavis RC, Deutsch EW, Gaudet P, Lundberg E, et al. Metrics for the Human Proteome Project 2013-2014 and strategies for finding missing proteins. *J Proteome Res* 2014; 13(1): 15-20.
 43. Paik YK, Omenn GS, Uhlen M, Hanash S, Marko-Varga G, Aebersold R, et al. Standard guidelines for the chromosome-centric human proteome project. *J Proteome Res* 2012; 11(4): 2005-2013.
 44. The call of the human proteome. *Nat Methods* 2010; 7(9): 661.
 45. Nilsson T, Mann M, Aebersold R, Yates JR 3rd, Bairoch A, Bergeron JJ. Mass spectrometry in high-throughput proteomics: ready for the big time. *Nat Methods* 2010; 7(9): 681-685.
 46. Meyfour A, Pahlavan S, Sobhanian H, Salekdeh GH. 17th Chromosome-Centric Human Proteome Project Symposium in Tehran. *Proteomics* 2018; 18(7): e1800012.
 47. Marouga R, David S, Hawkins E. The development of the DIGE system: 2D

- fluorescence difference gel analysis technology. *Anal Bioanal Chem* 2005; 382(3): 669-678.
48. Tannu NS, Hemby SE. Two-dimensional fluorescence difference gel electrophoresis for comparative proteomics profiling. *Nat Protoc* 2006; 1(4): 1732-1742.
 49. Ardekani AM, Maghsudi N, Meyfour A, Ghasemi R, Lakpour N, Nooshinfar E, et al. Stress-induced proteomic changes in the hippocampus of pregnant wistar rats. *Avicenna J Med Biotechnol* 2011; 3(4): 157-166.
 50. Bennett KL, Funk M, Tschernutter M, Breitwieser FP, Planyavsky M, Ubaida Mohien C, et al. Proteomic analysis of human cataract aqueous humour: Comparison of one-dimensional gel LCMS with two-dimensional LCMS of unlabelled and iTRAQ(R)-labelled specimens. *J Proteomics* 2011; 74(2): 151-166.
 51. Irar S, Brini F, Masmoudi K, Pagès M. Combination of 2DE and LC for plant proteomics analysis. *Methods Mol Biol* 2014; 1072: 131-140.
 52. Stalmach A, Albalat A, Mullen W, Mischak H. Recent advances in capillary electrophoresis coupled to mass spectrometry for clinical proteomic applications. *Electrophoresis* 2013; 34(11): 1452-1464.
 53. Zieske L R. A perspective on the use of iTRAQ reagent technology for protein complex and profiling studies. *J Exp Bot* 2006; 57(7): 1501-1508.
 54. Schwanhäusser B, Gossen M, Dittmar G, Selbach M. Global analysis of cellular protein translation by pulsed SILAC. *Proteomics* 2009; 9(1): 205-209.
 55. Gygi SP, Rist B, Gerber SA, Turecek F, Gelb MH, Aebersold R. Quantitative analysis of complex protein mixtures using isotope-coded affinity tags. *Nat Biotechnol* 1999; 17(10): 994-999.
 56. Asara JM, Christofk HR, Freemark LM, Cantley LC. A label-free quantification method by MS/MS TIC compared to SILAC and spectral counting in a proteomics screen. *Proteomics* 2008; 8(5): 994-999.
 57. Chen J, Kähne T, Röcken C, Götze T, Yu J, Sung JJ, et al. Proteome analysis of gastric cancer metastasis by two-dimensional gel electrophoresis and matrix assisted laser desorption/ionization-mass spectrometry for identification of metastasis-related proteins. *J Proteome Res* 2004; 3(5): 1009-1016.
 58. Ping S, Wang S, Zhang J, Peng X. Effect of all-trans-retinoic acid on mRNA binding protein p62 in human gastric cancer cells. *Int J Biochem Cell Biol* 2005; 37(3): 616-627.
 59. Poon TC, Sung JJ, Chow SM, Ng EK, Yu AC, Chu ES, et al. Diagnosis of gastric cancer by serum proteomic fingerprinting. *Gastroenterology* 2006; 130(6): 1858-1864.
 60. Mu AK, Chan YS, Kang SS, Azman SN, Zain RB, Chai WL, et al. Detection of host-specific immunogenic proteins in the saliva of patients with oral squamous cell carcinoma. *J Immunoassay Immunochem* 2014; 35(2): 183-193.
 61. Kubota D, Mukaiharu K, Yoshida A, Suehara Y, Saito T, Okubo T, et al. The prognostic value of pftin: a validation study in gastrointestinal stromal tumors using a commercially available antibody. *Jpn J Clin Oncol* 2013; 43(6): 669-675.
 62. Rezaei Tavarani M, Moghaddamnia SH, Ranjbar B, Amani M, Marashi SA. Conformational study of human serum albumin in pre-denaturation temperatures by differential scanning calorimetry, circular dichroism and

- UV spectroscopy. *J Biochem Mol Biol* 2006; 39(5): 530-536.
63. Bolger SJ, Hurtado PA, Hoffert JD, Saeed F, Pisitkun T, Knepper MA. Quantitative phosphoproteomics in nuclei of vasopressin-sensitive renal collecting duct cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2012; 30(10): C1006-1020.
 64. Rinschen MM, Yu MJ, Wang G, Boja ES, Hoffert JD, et al. Pisitkun T Quantitative phosphoproteomic analysis reveals vasopressin V2-receptor-dependent signaling pathways in renal collecting duct cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107(8): 3882-3887.
 65. Zhao B, Knepper MA, Chou CL, Pisitkun T. Large-scale phosphotyrosine proteomic profiling of rat renal collecting duct epithelium reveals predominance of proteins involved in cell polarity determination. *Am J Physiol Cell Physiol* 2012; 302(1): C27-45.
 66. Gonzales PA, Pisitkun T, Hoffert JD, Tchapyjnikov D, Star RA, Kleta R, et al. Large-scale proteomics and phosphoproteomics of urinary exosomes. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(2): 363-379.
 67. Hoffert JD, Pisitkun T, Wang G, Shen RF, Knepper MA. Quantitative phosphoproteomics of vasopressin-sensitive renal cells: regulation of aquaporin-2 phosphorylation at two sites. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103(18): 7159-7164.
 68. Kameyama A, Kikuchi N, Nakaya S, Ito H, Sato T, Shikanai T, et al. A strategy for identification of oligosaccharide structures using observational multistage mass spectral library. *Anal Chem* 2005; 77(15): 4719-4725.
 69. Yen TY, Haste N, Timpe LC, Litsakos-Cheung C, Yen R, Macher BA. Using a cell line breast cancer progression system to identify biomarker candidates. *J Proteomics* 2014; 96: 173-183.
 70. Ahn JM, Sung HJ, Yoon YH, Kim BG, Yang WS, Lee C, et al. Integrated glycoproteomics demonstrates fucosylated serum paraoxonase 1 alterations in small cell lung cancer. *Mol Cell Proteomics* 2014; 13(1): 30-48.
 71. Bones J, Byrne JC, O'Donoghue N, McManus C, Scaife C, Boissin H, et al. Glycomic and glycoproteomic analysis of serum from patients with stomach cancer reveals potential markers arising from host defense response mechanisms. *J Proteome Res* 2011; 10(3): 1246-1265.
 72. Wu J, Xie X, Liu Y, He J, Benitez R, Buckanovich RJ, et al. Identification and confirmation of differentially expressed fucosylated glycoproteins in the serum of ovarian cancer patients using a lectin array and LC-MS/MS. *J Proteome Res* 2012; 11(9): 4541-4552.
 73. Ito K, Kuno A, Ikehara Y, Sugiyama M, Saito H, Aoki Y, et al. LecT-Hepa, a glyco-marker derived from multiple lectins, as a predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *Hepatology* 2012; 56(4): 1448-1456.
 74. Butterfield DA, Owen JB. Lectin-affinity chromatography brain glycoproteomics and Alzheimer disease: insights into protein alterations consistent with the pathology and progression of this dementing disorder. *Proteomics Clin Appl* 2011; 5(1-2): 50-56.
 75. Jordan KW, Nordenstam J, Lauwers GY, Rothenberger DA, Alavi K, Garwood M, et al. Metabolomic characterization of human rectal adenocarcinoma with intact tissue magnetic resonance spectroscopy. *Dis Colon Rectum* 2009; 52(3): 520-525.

76. Robertson DG. Metabonomics in toxicology: a review. *Toxicol Sci* 2005; 85(2): 809-822.
77. Sabatine MS, Liu E, Morrow DA, Heller E, McCarroll R, Wiegand R. Metabolomic identification of novel biomarkers of myocardial ischemia. *Circulation* 2005; 112(25): 3868-3875.
78. Zhang A, Sun H, Yan G, Wang P, Han Y, Wang X. Metabolomics in diagnosis and biomarker discovery of colorectal cancer. *Cancer Lett* 2014; 345(1): 17-20.
79. Nobakht M Gh BF, Aliannejad R, Rezaei-Tavirani M, Taheri S, Oskouie AA. The metabolomics of airway diseases, including COPD, asthma and cystic fibrosis. *Biomarkers* 2015; 20(1): 5-16.
80. Safaei A, Arefi Oskouie A, Mohebbi SR, Rezaei-Tavirani M, Mahboubi M, Peyvandi M, et al. Metabolomic analysis of human cirrhosis, hepatocellular carcinoma, non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis diseases. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2016; 9(3): 158-173.
81. Denkert C, Budczies J, Weichert W, Wohlgemuth G, Scholz M, Kind T, et al. Metabolite profiling of human colon carcinoma--deregulation of TCA cycle and amino acid turnover. *Mol Cancer* 2008; 7: 72.
82. Clayton TA, Lindon JC, Cloarec O, Antti H, Charuel C, Hanton G, et al. Pharmacometabonomic phenotyping and personalized drug treatment. *Nature* 2006; 440(7087): 1073-1077.
83. Etzioni R, Urban N, Ramsey S, McIntosh M, Schwartz S, Reid B, et al. The case for early detection. *Nat Rev Cancer* 2003; 3(4): 243-252.
84. Lakhan SE. Schizophrenia proteomics: biomarkers on the path to laboratory medicine? *Diagn Pathol* 2006; 1: 11.
85. Kulasingam V, Diamandis EP. Strategies for discovering novel cancer biomarkers through utilization of emerging technologies. *Nat Clin Pract Oncol* 2008; 5(10): 588-599.
86. Hayes DF, Bast RC, Desch CE, Fritsche H Jr, Kemeny NE, Jessup JM, et al. Tumor marker utility grading system: a framework to evaluate clinical utility of tumor markers. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88(20): 1456-1466.
87. Safari-Alighiarloo N, Taghizadeh M, Tabatabaei SM, Shahsavari S, Namaki S, Khodakarim S, et al. Identification of new key genes for type 1 diabetes through construction and analysis of protein-protein interaction networks based on blood and pancreatic islet transcriptomes. *J Diabetes* 2017; 9(8): 764-777.
88. Safari-Alighiarloo N, Rezaei-Tavirani M, Taghizadeh M, Tabatabaei SM, Namaki S. Network-based analysis of differentially expressed genes in cerebrospinal fluid (CSF) and blood reveals new candidate genes for multiple sclerosis. *Peer J* 2016; 4: e2775.
89. Hassanein M, Rahman JS, Chaurand P, Massion PP. Advances in proteomic strategies toward the early detection of lung cancer. *Proc Am Thorac Soc* 2011; 8(2): 183-188.
90. Bouchal P, Roumeliotis T, Hrstka R, Nenutil R, Vojtesek B, Garbis SD. Biomarker discovery in low-grade breast cancer using isobaric stable isotope tags and two-dimensional liquid chromatography-tandem mass spectrometry (iTRAQ-2DLC-MS/MS) based quantitative proteomic analysis. *J Proteome Res* 2009; 8(1): 362-373.
91. Paul D, Kumar A, Gajbhiye A, Santra MK, Srikanth R. Mass spectrometry-based proteomics in molecular diagnostics: discovery of cancer biomarkers using tissue culture. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 783131.

92. Zamanian-Azodi M, Rezaei-Tavirani M, Hasanzadeh H, Rahmati Rad S, Dalilan S. Introducing biomarker panel in esophageal, gastric, and colon cancers; a proteomic approach. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2015;8(1): 6-18.
93. Rezaei-Tavirani M, Rezaei-Tavirani M, Mansouri V, Mahdavi SM, Valizadeh R, Rostami-Nejad M, et al. Introducing crucial protein panel of gastric adenocarcinoma disease. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2017; 10(1): 21-28.
94. Conrads TP, Zhou M, Petricoin EF 3rd, Liotta L, Veenstra TD. Cancer diagnosis using proteomic patterns. *Expert Rev Mol Diagn* 2003; 3(4): 411-420.
95. Kalantari S, Rutishauser D, Samavat S, Nafar M, Mahmudieh L, Rezaei-Tavirani M, et al. Urinary prognostic biomarkers and classification of IgA nephropathy by high resolution mass spectrometry coupled with liquid chromatography. *PLoS One* 2013; 8(12): e80830.
96. Sinha A, Singh C, Parmar D, Singh MP. Proteomics in clinical interventions: achievements and limitations in biomarker development. *Life Sci* 2007; 80(15): 1345-1354.
97. Anderson L. Candidate-based proteomics in the search for biomarkers of cardiovascular disease. *J Physiol* 2005; 563(Pt 1): 23-60.
98. Hanash S. Disease proteomics. *Nature* 2003; 422(6928): 226-232.
99. Hueber W, Robinson WH. Proteomic biomarkers for autoimmune disease. *Proteomics* 2006; 6(14): 4100-4105.
100. Boguski MS, McIntosh MW. Biomedical informatics for proteomics. *Nature* 2003; 422(6928): 233-237.
101. Kakhniashvili DG, Griko NB, Bulla LA Jr, Goodman SR. The proteomics of sickle cell disease: profiling of erythrocyte membrane proteins by 2D-DIGE and tandem mass spectrometry. *Exp Biol Med (Maywood)* 2005; 230(11): 787-792.
102. Rezaei-Tavirani M, Zamanian-Azodi M, Rajabi S, Masoudi-Nejad A, Rostami-Nejad M, Rahmatirad S. Protein Clustering and Interactome Analysis in Parkinson and Alzheimer's Diseases. *Arch Iran Med* 2016; 19(2): 101-109 (Persian).
103. Jayapal M, Melendez AJ. DNA microarray technology for target identification and validation. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006; 33(5-6): 496-503.
104. Ricciarelli R, d'Abramo C, Massone S, Marinari U, Pronzato M, Tabaton M. Microarray analysis in Alzheimer's disease and normal aging. *IUBMB Life* 2004; 56(6): 349-354.
105. Grünblatt E, Mandel S, Maor G, Youdim MB. Gene expression analysis in N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mice model of Parkinson's disease using cDNA microarray: effect of R-apomorphine. *J Neurochem* 2001; 78(1): 1-12.
106. Stam RW1, den Boer ML, Meijerink JP, Ebus ME, Peters GJ, Noordhuis P, et al. Differential mRNA expression of Ara-C-metabolizing enzymes explains Ara-C sensitivity in MLL gene-rearranged infant acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2003; 101(4): 1270-1276.
107. Fong D, Spizzo G, Gostner JM, Gastl G, Moser P, Krammel C, et al. TROP2: a novel prognostic marker in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Mod Pathol* 2008; 21(2): 186-191.
108. Gresham V, McLeod HL. Genomics: applications in mechanism elucidation. *Adv Drug Deliv Rev* 2009; 61(5): 369-374.

109. Attia SM, Ahmad SF, Okash RM, Bakheet SA. Aroclor 1254-induced genotoxicity in male gonads through oxidatively damaged DNA and inhibition of DNA repair gene expression. *Mutagenesis* 2014; 29(5): 379-384.
110. Wetmore BA, Merrick BA. Toxicoproteomics: proteomics applied to toxicology and pathology. *Toxicol Pathol* 2004; 32(6): 619-642.
111. Yamamoto T, Kikka R, Yamada H. Investigation of proteomic biomarkers in in vivo hepatotoxicity study of rat liver: toxicity differentiation in hepatotoxicants. *J Toxicol Sci* 2006; 31(1): 49-60.
112. Giacomini KM, Krauss RM, Roden DM, Eichelbaum M, Hayden MR, Nakamura Y. When good drugs go bad. *Nature* 2007; 446(7139): 975-977.
113. Loscalzo J, Kohane I, Barabasi AL. Human disease classification in the postgenomic era: a complex systems approach to human pathobiology. *Mol Syst Biol* 2007; 3: 124.
114. Johnson JA. Advancing management of hypertension through pharmacogenomics. *Ann Med* 2012; 44 (Suppl 1): S17-22.
115. Gupta S, Awasthi S. Pharmacogenomics of pediatric asthma. *Indian J Hum Genet* 2010; 16(3): 111-118.
116. Aslibekyan S, Straka RJ, Irvin MR, Claas SA, Arnett DK. Pharmacogenomics of high-density lipoprotein-cholesterol-raising therapies. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2013; 11(3): 355-364.
117. Ingle JN. Pharmacogenomics of endocrine therapy in breast cancer. *J Hum Genet* 2013; 58(6): 306-312.
118. Lee W, Lockhart AC, Kim RB, Rothenberg ML. Cancer pharmacogenomics: powerful tools in cancer chemotherapy and drug development. *Oncologist* 2005; 10(2): 104-111.
119. Ferrari P, Binachi G. Genetic mapping and tailored antihypertensive therapy. *Cardiovasc Drugs Ther* 2000; 14(4): 387-95.
120. Wang X, Yan SK, Dai WX, Liu XR, Zhang WD, Wang JJ. A metabonomic approach to chemosensitivity prediction of cisplatin plus 5-fluorouracil in a human xenograft model of gastric cancer. *Int J Cancer* 2010; 127 (12): 2841-2850.
121. Chan CWH, Law BMH, So WKW, Chow KM, Waye MMY. Novel Strategy on Personalized Medicine for Breast Cancer Treatment: An Update. *Int J Mol Sci* 2017; 18(11): 2423.