

Süni İntellektə Əsaslanan Tibbi Diaqnostika üçün Funksional Biomarkerlərin Tətbiqi

Mətanət Baxışova¹, Leylaxanım Məlikova², Oktay Qasımov³

^{1,2,3}ETN Biofizika İnstitutu, Bakı, Azərbaycan

²ASN Milli Onkologiya Mərkəzi, Bakı, Azərbaycan

¹matanat.baxishova93@gmail.com, ²Lmelikova20027@gmail.com, ³oktaygasimov@gmail.com,

Xülasə— Ağciyər xərçəngi dünyada bədxassəli şiş xəstəliklərindən ölüm hallarında əsas yeri tutur. Bu baxımdan erkən diaqnoz ağciyər xərçəngi xəstələrinin sağ qalma faizini artırmaq üçün çox vacibdir. Ağciyər xərçəngi üçün effektiv və qəbul edilmiş skrining üsulları mövcud deyil. Skrining metodu qeyri-invaziv, sürətli və ucuz başa gəlməlidir. Əvvəlki tədqiqatda venoz qan nümunələrindən istifadə etməklə xərçəng xəstəliyinin süni intellekt əsasında klassifikasiyası verilmişdir. Süni intellekt əsasında daha etibarlı və geniş məlumatlar əldə etmək məqsədilə insan sağlam və karsinoma ağciyər hüceyrələrindən ekstraksiya edilmiş lipidlərin temperaturdan asılı fərqli faza keçidləri FÇİQ spektroskopiyası ilə təyin edilmişdir. Nəticələr sağlam və xərçəng ağciyər lipidlərinin faza keçidlərinin bir-birindən fərqləndiyinin, 37 °C-də isə bu fərqlərin kəskin olduğunu nümayiş etdirir. Bu cəhətdən təyin edilən yeni biomarkerlər funksional xarakter daşıyır. Belə ki, temperaturdan asılı olan bu parametrlər birbaşa hüceyrə funksiyası ilə əlaqədardır. Bu məlumatların süni intellekt əsaslı maşına daxil edilməsi ilə diaqnozun dəqiqliyinin artmasına gətirib çıxaracağı gözlənilir.

Açar sözlər— süni intellekt, qeyri-invaziv biopsiya, FÇİQ, ağciyər xərçəngi, fərdi təbabət, biomarkerlər

I. GİRİŞ

21-ci əsrdə insan həyatı süni intellektə inteqrasiya olunur və bu tendensiya tibb sahəsini də əhatə edir. Proqnozlar və avtomatlaşdırma üçün istifadə olunan kompüter elminin bir qolu və ağıllı davranışın simulyasiyası olan süni intellekt, səhiyyədə bir sıra prosesləri yaxşılaşdırmaq və dəqiqliyi artırmaq üçün potensial həll yolu kimi ortaya çıxmışdır [1]. Süni intellekt son on ildə müxtəlif biotibbi problemlərin, o cümlədən xərçəngin həllinə mühüm töhfə verib.

2022-ci ildə 20 milyona yaxın yeni xərçəng hadisəsi müşahidə edilmişdir. Bundan əlavə xərçəngdən 9,7 milyon ölüm faktı qeydə alınmışdır. Ağciyər xərçəngi 2022-ci ildə ən çox diaqnoz qoyulan xərçəng növü olub. Beləki, 2,5 milyon yeni hadisəyə rast gəlinib və bu statistika dünyada hər səkkiz xərçəngdən birinin (dünya üzrə bütün xərçənglərin 12,4%-i) ağciyər xərçəngi olmasını deməyə imkan verir. Ağciyər xərçəngi həmçinin xərçəngdən ölüm hallarının əsas səbəbi olub, təqribən 1,8 milyon ölüm (18,7%) müşahidə olunmuşdur [2]. Bütün bu statistikanı nəzərə alsaq ağciyər xərçənginin vaxtında diaqnoz edilməsinin əhəmiyyətinin böyük olduğunu söyləyə bilərik.

Ağciyər xərçəngi diaqnozu qoyulan xəstələrin əksəriyyəti gecikmiş mərhələdə təyin olunur və buna görə də 5 il yaşama proqnozu aşağıdır [3, 4].

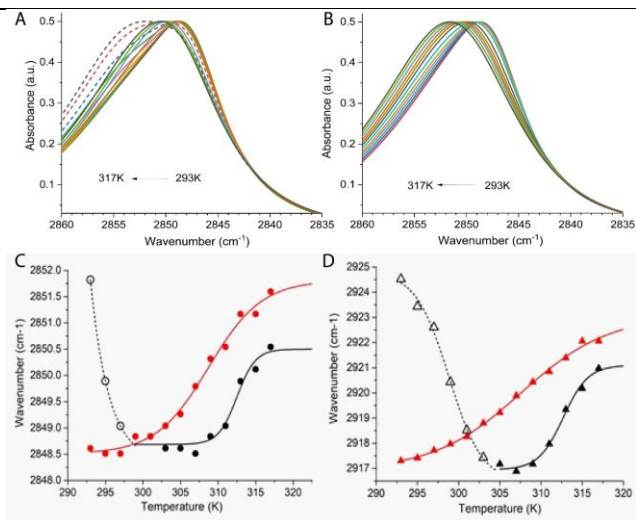
Ağciyər xərçənginin heterogenliyi onu süni intellekt tətbiqi üçün ən yaxşı sahəyə çevirir. Skrining metodunun geniş miqyasda tətbiqi üçün o, ucuz və sürətli olmalıdır. İnkişaf etmiş ölkələrdə bir çox xərçəng növlərinin skrining üsullarından geniş istifadə olunur. Lakin, bu günə qədər ağciyər xərçəngini aşkar etmək üçün təsdiqlənmiş müayinə üsulu yoxdur. Hazırda dünyanın müxtəlif institutlarında bu istiqamətdə genişmiqyaslı işlər aparılır. Onların əksəriyyəti proteomik (kütlə spektrometriya) və metabolik (biokimyəvi məlumatlar) yanaşmalardan istifadə edir [5, 6]. Bu yanaşmalar bahalı və/və ya vaxt aparandır və buna görə də geniş tətbiq üçün məqbul deyil [7].

Ucuz və sürətli fəaliyyət göstərən Furiye çevirici infraqırmızı spektroskopiyaya (FÇİQ) daha çox ağciyər biopsiyasının toxuma nümunələrinə tətbiq edilir [8]. Bununla belə, müxtəlif xərçəng növlərinin diaqnozu üçün qan nümunələrinə FÇİQ tətbiqi ilə bağlı bir sıra araşdırma var. Venoz qan nümunələrinin toplanması minimal invazivdir və geniş spektrli tətbiqlərdə asanlıqla tətbiq oluna bilər.

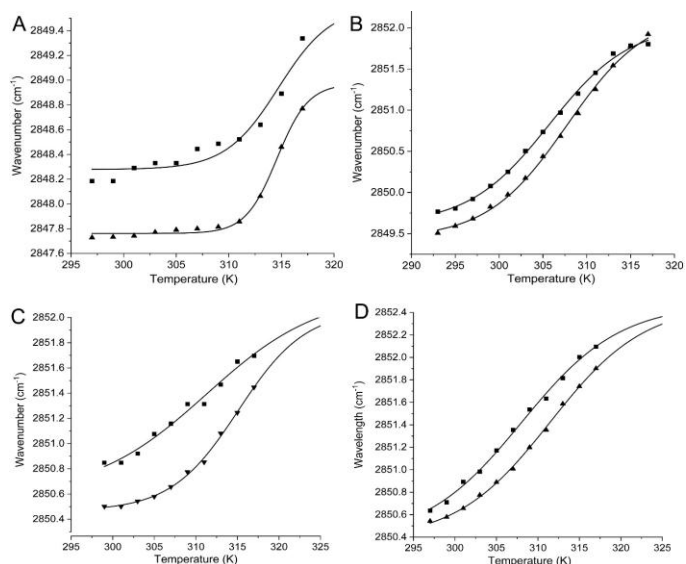
Əvvəlki tədqiqatda işimizdə süni intellektdən istifadə edərək ağciyər xərçəngi üçün potensial geniş tətbiq oluna bilən skrining metodu hazırlanmışdır. Süni intellekt əsaslı skrining metodu qan plazmasının FÇİQ spektrlərindən qurulan modelə əsaslanaraq, ağciyər xərçəngi olan şəxsləri (80-90%-ə qədər) dəqiqliklə proqnozlaşdırma bilər. Beləki, MetaboAnalyst4.0 proqramının biomarker modulunda çoxvariantlı statistik analizdən istifadə edərək ağciyər karsinoması üçün bir model yaradılmışdır. İlk məlumatlar FÇİQ spektrləri kimi yüksək ölçülü dəyişənlər üçün uyğun olan prinsipal komponent analizi (PCA), qismən ən kiçik kvadratlar diskriminant analizi (PLS-DA) və dağınıq PLS-DA (sPLS-DA) üsulları ilə tədqiq edilmiş və vizuallaşdırılmışdır.

Məlumatlar qan plazması nümunələrinin FÇİQ spektrlərindən istifadə edərək sağlam və ağciyər xərçəngi qruplarının təsnifatı üçün yaxşı proqnozu göstərir. Metod uyğun olaraq aşağıdakı prinsip əsasında işləyir (şəkil 1) [9].

Lakin ağciyər xərçənginin inkişafının hansı mərhələdə olması, differensiasiya və digər məlumatların zamanında təyin olunması ilə bağlı çətinliklər qalmaqdadır.

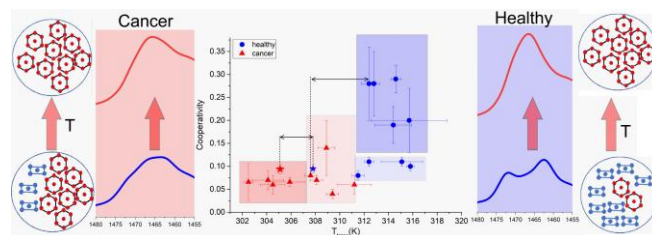


Şəkil 2. Xərçəng və qonşu normal hüceyrələrdən ekstraksiya edilən lipidlər üçün CH_2 uzunma vibrasiyasının spektral zolağının temperaturdan asılılığı. (A) və (B) müvafiq olaraq sağlam və xərçəng hüceyrələri üçün müxtəlif temperaturlarda CH_2 simmetrik uzunmasının amplituda ilə normalaşdırılmış spektral zolaqlarını təmsil edir. Müxtəlif temperaturlarda CH_2 asimmetrik uzunmasının spektral zolaqları çox oxşar nəticələri göstərir və buna görə də göstərilir. (C) və (D) müvafiq olaraq CH_2 simmetrik və asimmetrik uzunmalarına uyğun gələn zolaq maksimumlarının temperaturdan asılılığını göstərir. Bütöv qara dairə və üçbucaq simvolları sağlam hüceyrələri, bütöv qırmızı dairə və üçbucaq simvolları isə xərçəng hüceyrələrini təmsil edir. İçi boş dairə və üçbucaq simvolları sonrakı nəticələrə uyğun gəlməyən eksperimental məlumat nöqtələrini göstərir.



Şəkil 3. Xərçəng və qonşu normal ağciyər hüceyrələrdən ekstraksiya edilmiş lipid üçün CH_2 simmetrik uzunması ilə əlaqəli vibrasiya zolaqlarının maksimumlarının temperaturdan asılılığı (sağlam və xərçəng hissələrinin nəticələri oxşar olmuşdur).

Ağciyər hüceyrələrindən ekstarksiya edilən lipidlər üçün keçid temperaturu və kooperativlik arasındakı əlaqə şəkil 4-də göstərilmişdir.



Şəkil 4. Sağlam və xərçəng ağciyər hüceyrələrindən ekstraksiya edilən lipidlər üçün keçid temperaturu və kooperativlik dəyərləri arasında əlaqə. Mavi və açıq mavi uyğun olaraq sağlam, qırmızı və açıq qırmızı isə xərçəng hüceyrələri üçün xarakterik xüsusiyyətləri əhatə edən bölgələri təmsil edir.

Mavi sahə tam sağlam hüceyrələr kimi müəyyən edilə bilər, çünki həm keçid temperaturu, həm də kooperativlik dəyərləri üçün ən yüksək dəyərləri əhatə edir. Müvafiq olaraq, qırmızı sahə tam xəstə hüceyrələr üçün olacaq, çünki bu parametrlər üçün ən aşağı dəyərləri ehtiva edir.

Açıq mavi sahə xərçəng hüceyrələri ilə müqayisədə əhəmiyyətli dərəcədə yüksək keçid temperaturunu göstərən sağlam hüceyrələr üçün məlumatları təmsil edir. Keçidlərin kooperativ dəyərləri xərçəng hüceyrələrininklərinə bənzəyir. Açıq-qırmızı sahə nisbətən yüksək keçid temperaturu dəyərlərini nümayiş etdirən xərçəng hüceyrələri (bir istisna olmaqla) üçün məlumatları göstərir. Bu məlumatlardan güman etmək olar ki, sağlam hüceyrələrdən xərçəng hüceyrələrinə keçid zamanı lipidlər əvvəlcə öz assosiasiyasını genişlədir, sonra isə gauche rotamer fraksiyasını artırır.

Ağciyərin sağlam və xərçəng hüceyrələrindən ekstraksiya edilən lipidlər üçün müşahidə edilən *trans-gauche* keçidlərindəki fərqlərin lipid yığılmasına təsir göstərəcəyini gözləmək məqsəduyğundur. CH_2 qayçı tezlikləri asil zəncirinin yığılmasına yüksək həssasdır və sağlam, xərçəng ağciyər hüceyrələrinin lipid yığılmasındakı fərqləri araşdırmaq üçün istifadə edilmişdir. Müxtəlif temperaturlarda sağlam (şəkil 5 A) və xərçəng ağciyər hüceyrələrindən (şəkil 4B) ekstraksiya edilmiş lipidlər üçün CH_2 qayçı zolaqları şəkil 4-də göstərilmişdir.

Asil zəncirinin konformasiyası onun yığılma xüsusiyyətlərinə birbaşa təsir göstərir. Tamamilə *trans* konformasiya düzlüyündəki asil zəncirləri sıx qəfəsdə birləşir. Bu sıx bağlama vəziyyətində zəncirlər arasındakı qarşılıqlı təsirlər CH_2 qayçı zolağının parçalanması ilə nəticələnir.

Xəstənin sağlam ağciyər hüceyrələrindən əldə olunan lipidlər təxminən $1472,1 \text{ sm}^{-1}$ və $1462,2 \text{ sm}^{-1}$ (ortorombik zəncir yığılması) ilə CH_2 qayçı zolaqlarının parçalanmasını nümayiş etdirir (şəkil 5).

Artan temperaturla bu zirvələr altıbucaqlı yığılma ilə bir pikə birləşir. 317 K -də $1466,4 \text{ sm}^{-1}$ -də dominant tək pik aydın görünür. Bu altıbucaqlı zəncirvari düzlülük molekullararası

qarşılıqlı əlaqənin itirilməsinin tək pikə gətirib çıxardığı daha az nizamlı və yüksək mobil zəncir yığılması kimi xarakterizə olunur (şəkil 5 A).

Sağlam hüceyrələrdən fərqli olaraq, 293 K-da singlet zolağının əhəmiyyətli qatqısı müvafiq xərçəng hüceyrələrində aydın görünür (şəkil 5 B). Parçalanma zolaqları mərkəzi pikin zəif çiyinlər kimi nəzərə çarpır (şəkil 5 B).

Parçalanmış komponentlərin birləşməsi, artan temperaturda xərçəng hüceyrələrinin lipid ekstraktı üçün də aydın görünür. Xərçəng hüceyrəsindən fərqli olaraq, sağlam hüceyrələrdən olan lipid ekstraktı ortorombikdən altıbucaqlı fazaya kooperativ keçidi göstərir (şəkil 5 C, D, E). CH₂ qayçı tezliklərindən əldə edilən məlumatlar lipid zəncirlərinin ortorombik və altıbucaqlı düzlüyünün birgə mövcudluğunu göstərir.

Beləliklə, lipidlərin yığılması rotamer faza keçidlərinin tendensiyasını izləyir.

IV. YEKUN

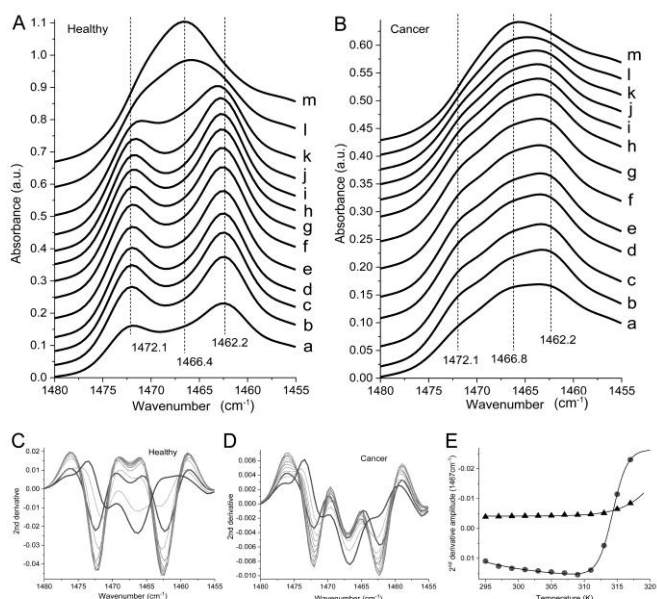
Metabolik dəyişikliklər və onkogen mutasiyalar arasında qarşılıqlı əlaqə yaxşı araşdırılmışdır [14]. Lakin, molekulyar və ya hüceyrə səviyyəsində metabolik dəyişikliklərin onkogen mutasiyaların əmələ gəlməsinə təkan verdiyini göstərən birbaşa sübutlara ədəbiyyatlarda rast gəlinir.

Bu baxımdan CH₂ simmetrik və asimmetrik uzanmaya uyğun gələn FÇİQ zolaqları, eləcə də CH₂ qayçı zolaqları ağciyər xərçəngi toxumasını müəyyən etmək üçün diaqnostik vasitələr kimi əhəmiyyətli potensiala malikdirlər. Trans konformerlər enerji baxımından əlverişlidir və buna görə də əsasən həm sağlam, həm də xərçəng hüceyrələrindən ekstraksiya edilən lipidlərdə mövcuddur. Bununla belə, asil zəncirinin qarşılıqlı təsirləri və düzülmə xassələrindəki fərqlərə görə, təxminən 310 K-də *gauche* rotamerləri əsasən xərçəng hüceyrələrindən olan lipidlərdə mövcuddur. Bunun əksinə olaraq, sağlam hüceyrələrdən olan lipidlər bu temperaturda trans konformer vəziyyətini qismən saxlayır. Bu tapıntıları əsaslanaraq, müxtəlif toxuma növləri üzrə 310 K-da aparılan FÇİQ ölçmələrinin onların diaqnostik faydasını əhəmiyyətli dərəcədə artırmaq potensialına malik olduğu qənaətinə gəlinir.

Bu araşdırmada sağlam morfolojiyə malik bəzi hüceyrələrin maddələr mübadiləsi (lipid baxımından) kimi xərçəngə malik olduğunu göstəririk. İnsan ağciyər xərçəngi və normal hüceyrələrdən ekstraksiya edilən lipidlərin struktur keçid xüsusiyyətlərinin müqayisəsi, metabolik dəyişikliklərin xərçəng inkişafında morfoloji dəyişikliklərdən əvvəl ola biləcəyini güclü şəkildə göstərir. Demək olar ki, bütün xərçəng növləri və metabolik xəstəliklər lipid dəyişikliklərini nümayiş etdirir. Buna görə də hüceyrə lipidlərinin struktur xüsusiyyətləri həm xərçəng, həm də metabolik inkişaf və irəliləmələrin etibarlı göstəricisidir.

Beləliklə, epigenetik dəyişikliklər (məsələn, metilləşmə, histon asetilasiyası) və ya genomun kodlaşdırılmayan bölgələrindəki mutasiyalar nəticəsində yaranan metabolik dəyişikliklər kodlaşdırma bölgələrində onkogen mutasiyaya səbəb ola bilər. Hüceyrə səviyyəsində metabolik profiləşdirmə, morfoloji analizə əlavə olaraq, xərçəng diaqnostikasında dəyərli köməkçi olacaqdır.

Alınan nəticələr göstərir ki, insan toxumasından əldə olunan lipidlərin gələcəkdə qan plazmasından əldə olunan lipidlərlə əvəz edilməsi və eləcə də FÇİQ spektrlərinə əsaslanan Süni İntellekt əsaslı maşın yüksək risk altında olan şəxslərin müəyyən edilməsi üçün geniş yayılmış skrining metodu kimi hazırlana bilər. Bu müayinə üsulu sürətli, minimal invaziv və ucuzdur.



Şəkil 5. Ağciyər toxumalarından ekstraksiya edilən lipidlər üçün CH₂ qayçı vibrasiyasının spektral zolaqlarının temperaturdan asılılığı. (A) və (B) müvafiq olaraq sağlam və xərçəng hüceyrələri üçün müxtəlif temperaturlarda qeydə alınmış CH₂ qayçı tezliklərinə uyğun spektral zolaqları təmsil edir. (a) ilə (m) arasındakı hərflər 2K artımla artan 293K ilə 317K arasında olan temperatur dəyərlərini təmsil edir. (C) və (D) müvafiq olaraq (A) və (B)-nin ikinci törəməsini təsvir edir. Yuxarıdan aşağıya təxminən 1466,4 sm⁻¹-də olan aşağıya doğru zirvələr 293K ilə 317K arasında olan temperaturlara uyğundur. (E) ikinci törəmə spektrlərin (C və D) amplitudlarının (1466,4 sm⁻¹-dən götürülmüş) temperaturdan asılılığıdır. İçi dolu dairə və üçbucaq simvolları uyğun olaraq sağlam və xərçəng hüceyrələrini təmsil edir.

İSTINADLAR

- [1] Le Cun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature*. 2015;521:436-444
- [2] Freddie Bray , Mathieu Laversanne, Hyuna Sung, Jacques Ferlay, Rebecca L.Siegel, Isabelle Soerjomataram, Ahmedin Jemal, Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, *CA Cancer J Clin*. 2024;74:229–263.
- [3] Luo, Y.H.; Chiu, C.H.; Scott, Kuo, C.H.; Chou, T.Y.; Yeh, Y.C.; Hsu, H.S.; Yen, S.H.; Wu, Y.H.; Yang, J.C.; Liao, B.C.; et al. Lung Cancer in Republic of China. *J. Thorac. Oncol.* 2021, 16, 519–527
- [4] Cause of Death Statistics. Available online :<https://www.mohw.gov.tw/lp-4650-2.html> (accessed on 1 October 2021)
- [5] Lia, Y., Song, X., Zhao, X., Zou, L., Xu, G., Serum metabolic profiling study of lung cancer using ultra high performance liquid chromatography/quadrupole time-of-flight mass spectrometry, *Journal of Chromatography B*, V.966, 2014, pp.147-153.
- [6] Pirman, D.A., Efu, E., Ding, X., et al. Changes in cancer cell metabolism revealed by direct sample analysis with MALDI mass spectrometry, *Plos One*, V.8, N.4, 2013, e61379R. Nicole, “Title of paper with only first word capitalized,” *J. Name Stand. Abbrev.*
- [7] Hu, J., Sun, H. Serum proton NMR metabolomics analysis of human lung cancer following microwave ablation, *Radiation Oncology*, V.13, N.40, 2018, pp.1-10.
- [8] Gajjar, K., Trevisan, J., Owens, G., et al. Fourier-transform infrared spectroscopy coupled with a classification machine for the analysis of blood plasma or serum: a novel diagnostic approach for ovarian cancer, *Analyst*, V.138, N.14, 2013, pp.3917-3926.
- [9] O.K. Gasymov, A.H. Aydemirova, L.A. Melikova, J.A. Aliyev, Artificial intelligence to classify human lung carcinoma using blood plasma FTIR spectra, *Appl. Comput. Math.*, V.20, N.2, 2021, pp.277-289
- [10] W. Szlasa, I. Zendran, A. Zalesińska, M. Tarek, J. Kulbacka, Lipid composition of the cancer cell membrane, *J. Bioenerg. Biomembr.* 52 (2020) 321–342
- [11] Bligh E.G, Dyer W.J, A rapid method of total lipid extraction and purification, *Can. J. Biochem. Physiol.* 37 (1959) 911–917.
- [12] D. Borchman, M.C. Yappert, P. Herrell, Structural Characterization of Human Lens Membrane Lipid By Infrared Spectroscopy, 32 (1991) 2404–2416.
- [13] D. Borchman, M.C. Yappert, P. Herrell, Structural Characterization of Human Lens Membrane Lipid By Infrared Spectroscopy, 32 (1991) 2404–2416.
- [14] A. Le, S. Udupa, C. Zhang, The Metabolic Interplay between Cancer and Other Diseases, *Trends in Cancer* 5 (2019) 809–821. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2019.10.012>.