

Review article

Artificial Intelligence in Cancer Immunotherapy: A Leap towards Precision Medicine

Morteza Akbari¹, Saeed Sadigh-Eteghad², Ali Bahadori³, Hossein Ghassemi Moghadam⁴,
Mojtaba Ziaee*^{5,6}

1. Department of Medical Biotechnology, Faculty of Advanced Sciences and Technologies, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

2. Neurosciences Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

3. Department of Microbiology, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

4. Department of Hematology and Oncology, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

5. Medicinal Plants Research Center, Maragheh Faculty of Medical Sciences, Maragheh, Iran

6. Integrative Medicine in Aging Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

* **Corresponding author.** Tel: +984137256920-30, Fax: +984137256919, E-mail: m.ziaee@tbzmed.ac.ir

Article info

Article history:

Received: Jun 7, 2025

Accepted: Aug 2, 2025

Keywords:

Immunotherapy

Precision Medicine

Cancer Treatment

Biomarkers

Artificial Intelligence

ABSTRACT

Immunotherapy has emerged as a promising and effective approach in cancer treatment by stimulating the body's immune system to target and eliminate malignant cells. Despite its significant therapeutic potential, several challenges remain, including accurate patient selection, identification of appropriate therapeutic targets, and the minimization of adverse effects.

Artificial intelligence (AI) plays a critical role in addressing these challenges by analyzing complex genomic, proteomic, and clinical datasets. Machine learning and deep learning algorithms can accurately identify patients likely to respond to immunotherapy, enabling the development of personalized treatment plans while avoiding unnecessary interventions in low-response individuals.

A key application of AI is predicting the efficacy of immune checkpoint inhibitors such as PD-1 and CTLA-4. By integrating medical imaging and genomic data, AI models can forecast treatment outcomes, enhance diagnostic precision, and reduce healthcare costs. Furthermore, AI is increasingly used in drug development, where it simulates novel molecular structures and predicts their therapeutic efficacy, thereby accelerating drug discovery and lowering development expenses. AI also contributes to identifying and managing side effects, improving the safety profile of immunotherapy.

Nevertheless, the implementation of AI in oncology is not without limitations. These include the need for high-quality, annotated datasets, algorithmic interpretability, and ethical concerns such as data privacy, algorithm transparency, and psychological impacts of extensive genetic testing, excessive diagnostic testing, potential treatment discrimination, and unclear legal responsibilities.

This article concludes that with robust data infrastructure and the advancement of interpretable AI models, the full potential of AI in cancer immunotherapy can be realized. This synergy promises a major leap toward precision medicine and a brighter future in cancer care.

How to cite this article: Akbari M, Sadigh-Eteghad S, Bahadori A, Ghassemi Moghadam H, Ziaee M. Artificial Intelligence in Cancer Immunotherapy: A Leap towards Precision Medicine. J Ardabil Univ Med Sci. 2025;25(1):7-25.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-Non Commercial 4.0 International License.

Extended Abstract

Cancer remains one of the most serious risks to world health, with increasing incidence and fatality rates despite breakthroughs in traditional treatments such as chemotherapy and radiation. Immunotherapy has emerged as a revolutionary paradigm, allowing the immune system to selectively target and eliminate tumor cells, resulting in long-term remissions in difficult malignancies such as melanoma, non-small cell lung cancer (NSCLC), and renal cell carcinoma. Immune checkpoint inhibitors (ICIs), such as anti-PD-1/PD-L1 and anti-CTLA-4, chimeric antigen receptor (CAR) T-cell treatments, oncolytic viruses, and tumor vaccines, are among the key techniques. However, its transformative potential is hampered by formidable obstacles: tumor heterogeneity causes unpredictable responses, with only 20-40% of patients benefiting; primary or acquired resistance undermines efficacy; and conventional biomarkers—PD-L1 expression, tumor mutational burden (TMB), and microsatellite instability (MSI)—frequently fall short in sensitivity and specificity. Adverse effects, including hyper progression and immune-related toxicities, exacerbate clinical decision-making. Precision medicine (PM) aims to address these issues by tailoring medicines to individuals' genetic, environmental, and lifestyle profiles, combining multi-omics data (genomics, transcriptomics, proteomics, and metabolomics) with imaging and clinical insights.

Artificial intelligence (AI), powered by machine learning (ML) and deep learning (DL), is at the forefront of this transition, deciphering complicated information to reveal hidden patterns and propelling immunotherapy into a new era of unparalleled customization. Unlike its inflexible rule-based predecessors, current AI uses convolutional neural networks (CNNs), graph neural networks (GNNs), and transformer-based large language models (LLMs) for multimodal processing, resulting in predicting accuracies that outperform human skills. In 2025, innovative techniques such as SCORPIO, created by researchers at Memorial Sloan Kettering and Mount Sinai, will use normal blood tests to predict ICI responses with 70-80% accuracy across a wide range of

malignancies, democratizing access by eliminating the need for intrusive biopsies. Similarly, the Compass foundation model, a 2025 invention from Harvard and Roche, incorporates pan-cancer transcriptomics to predict outcomes with AUC scores more than 0.90, generalizable across 33 tumor types and regimens, and represents a step toward universal immunotherapy guidance. AI's disruptive impact is exemplified by digital pathology, which has transformed whole-slide imaging (WSI) into a diagnostic and prognostic tool. CNN-driven algorithms can now segment tumor cells, measure PD-L1 (AUC 0.87-0.94 in NSCLC), detect MSI (AUC>0.92 in gastrointestinal malignancies), and spatially map tumor-infiltrating lymphocytes (TILs), classifying microenvironments as "inflamed" or "deserted" to determine ICI appropriateness. Models like HistoTME, introduced by NCI colleagues in early 2025, combine histology and AI to predict TME dynamics, exceeding established methods in forecasting resistance. AI serves as a "first reader" for triage and a "second reader" for validation, reducing diagnostic times by 50% and addressing pathologist shortages. Hybrid ML-DL frameworks improve interpretability by combining handcrafted features with automated extraction to reduce overfitting in uncommon malignancies.

Radiomics and imaging-omics enhance this precision by extracting quantitative information from CT, MRI, or PET scans to non-invasively investigate tumor biology. Recent 2025 studies, including those published in JAMA Oncology, verify DL models that predict ICI responses in advanced NSCLC with AUCs ranging from 0.85-0.92, and correlate radiomic signals with CD8+ TIL infiltration and PD-L1 levels. Integrating radiomics and genomes, as demonstrated by Sun et al.'s enduring 2018 architecture updated in 2024 trials, allows for real-time monitoring of spatiotemporal heterogeneity, directing adaptive therapeutics and eliminating wasteful exposures. Genomics and multi-omics integration via AI provide deeper insights by examining next-generation sequencing (NGS) outputs such as whole-exome sequencing (WES) to identify neoantigens and resistance drivers. Xie et al.'s 2020 clustering model, enhanced by 2025 validations, divides cancers into

"hyperimmune" subcategories with better prognoses. Transcriptomics, aided by AI, identifies immunogenic peptides for personalized vaccines; a 2024 Nature study combined exome data and mass spectrometry to design neoantigen therapies, resulting in 70% response rates in trials. Nuance is added by epigenetic layers, such as DNA methylation in CAR-T cells, and microbiome signatures, in which AI links *Bifidobacterium* abundance to improved ICI efficiency. According to Harel et al.'s 2019 discoveries, proteomics using high-resolution mass spectrometry indicates metabolic alterations such as enhanced oxidative phosphorylation in responders, which are extended in 2025 Protica Bio platforms. Multi-omics fusion exemplifies AI's synergy by outperforming silos. Vanguri et al.'s 2022 dynamic attention DL model, updated in 2025, combines radiology, pathology, and omics to predict PD-(L) 1 in NSCLC (AUC 0.92). Emerging tools such as COMPASS and IRRS (for colorectal cancer) use microbiomics and spatial omics to forecast synergies and toxicities. Patient-derived organoids (PDOs), AI-optimized for TME simulation, provide for high-throughput screening; 2025 Bioactive Materials evaluations highlight DL for predicting ICI synergies using cellular

necroptosis indices (CNI). Despite these accomplishments, difficulties remain: Data silos and heterogeneity impede generalizability; "black-box" models erode trust, necessitating explainable AI (XAI) such as SHAP; ethical quandaries—data privacy breaches, algorithmic bias favoring specific demographics, psychological tolls from over-testing, and liability for mispredictions—require robust frameworks. Computational demands and regulatory constraints, as mentioned in 2025 Frontiers evaluations, impede clinical use.

In the future, interpretable GNNs will model complex TME networks, real-time WSI analysis will incorporate single-cell sequencing, and AI-guided neoantigen vaccinations will tailor regimens to individuals. According to AACR estimates for 2025, adaptive trials will speed up drug development, while microbiome-modulating adjuncts will improve efficacy. By overcoming hurdles through federated learning and ethical AI, this convergence envisions a future in which immunotherapy is universally effective, equitable, and transformative, transforming cancer from a death sentence to a manageable condition and saving millions of lives globally.

هوش مصنوعی در خدمت ایمونوتراپی سرطان: گامی به سوی پزشکی دقیق

مرتضی اکبری^۱، سعید صدیق اعتقاد^۲، علی بهادری^۳، حسین قاسمی مقدم^۴، مجتبی ضیائی^{۵،۶*}

۱. گروه بیوتکنولوژی پزشکی، دانشکده علوم و فناوری‌های نوین، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۲. مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۳. گروه میکروبیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۴. گروه هماتولوژی و انکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۵. مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشکده علوم پزشکی مراغه، مراغه، ایران

۶. مرکز تحقیقات طب تلفیقی در سالمندی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

* نویسنده مسئول. تلفن: ۰۳۰-۴۱۳۷۲۵۶۹۲۰ فاکس: ۰۴۱۳۷۲۵۶۹۱۹ پست الکترونیک: m.ziaee@tbzmed.ac.ir

چکیده

ایمونوتراپی یکی از روش‌های نوین و مؤثر در درمان سرطان است که با فعال‌سازی سیستم ایمنی بدن، سلول‌های سرطانی را هدف قرار می‌دهد. با وجود اثربخشی قابل توجه، این روش با چالش‌هایی مانند انتخاب دقیق بیماران، تعیین اهداف درمانی مناسب، و کاهش عوارض جانبی همراه است.

هوش مصنوعی (AI)^۱ با توان پردازش داده‌های ژنومی، پروتئینی و بالینی، نقش مهمی در بهینه‌سازی ایمونوتراپی ایفا می‌کند. الگوریتم‌های یادگیری ماشین و یادگیری عمیق می‌توانند بیماران پاسخ‌دهنده به درمان را با دقت بالا شناسایی کنند. این شناسایی هدفمند، امکان طراحی درمان‌های شخصی‌سازی شده و اجتناب از درمان‌های غیرضروری را فراهم می‌سازد.

از دیگر کاربردهای مهم هوش مصنوعی، پیش‌بینی پاسخ به مهارکننده‌های نقاط کنترل ایمنی مانند PD-1^۱ و CTLA-4^۱ است. مدل‌های AI با ترکیب اطلاعات تصویربرداری پزشکی و داده‌های ژنتیکی می‌توانند موفقیت درمان را پیش‌بینی کرده و هزینه‌ها را کاهش دهند. همچنین، در طراحی داروهای جدید و پیش‌بینی عوارض جانبی، نقش مؤثری دارد. همچنین، هوش مصنوعی در طراحی داروهای ایمونوتراپی نقش مهمی دارد. الگوریتم‌ها می‌توانند ساختارهای مولکولی جدید را شبیه‌سازی کرده و اثربخشی آن‌ها را پیش‌بینی کنند، که زمان و هزینه توسعه دارو را کاهش می‌دهد. علاوه بر این، AI در شناسایی و مدیریت عوارض جانبی به کار می‌رود و ایمنی درمان را بهبود می‌بخشد.

با این حال، استفاده از هوش مصنوعی با محدودیت‌هایی همراه است. نیاز به داده‌های باکیفیت، چالش‌های تفسیرپذیری الگوریتم‌ها و نگرانی‌های اخلاقی در مورد حریم خصوصی بیماران، و آسیب‌های روانی ناشی از افزایش آزمایشات تشخیصی و مسئولیت‌های قانونی در صورت بروز خطا از جمله این موانع هستند. این مقاله نتیجه می‌گیرد که با توسعه زیرساخت‌های داده‌ای و الگوریتم‌های پیشرفته، می‌توان از ظرفیت کامل هوش مصنوعی در ارتقای ایمونوتراپی بهره‌برداری کرد. این هم‌افزایی، گامی مهم به سوی پزشکی دقیق و آینده‌ای روشن در درمان سرطان خواهد بود.

واژه‌های کلیدی: ایمونوتراپی، پزشکی شخصی‌سازی شده، درمان سرطان، نشانگرهای زیستی، هوش مصنوعی

دریافت: ۱۴۰۴/۳/۱۷ پذیرش: ۱۴۰۴/۵/۱۱

مقدمه

سرطان یکی از بزرگ‌ترین تهدیدات سلامت بشر به شمار می‌رود که با نرخ مرگ‌ومیر بالا و افزایش مداوم شیوع، چالش‌های جدی را به نظام‌های بهداشتی تحمیل کرده است [۱، ۲]. اگرچه تشخیص و درمان زودهنگام برخی سرطان‌ها را درمان‌پذیر کرده، اما نرخ مرگ‌ومیر سرطان‌هایی مانند پروستات، کولورکتال و دهانه رحم همچنان بالا بوده و در حال افزایش است [۳]. در سال ۲۰۲۴، پیش‌بینی شده بود که بیش از دو میلیون مورد جدید سرطان و بیش از ۶۰۰ هزار مرگ ناشی از سرطان در ایالات متحده رخ دهد [۴]. ناهمگونی بالای تومورها و فقدان روش‌های غربالگری و درمانی مؤثر، دریافت درمان به‌موقع و کارآمد را برای بیماران دشوار کرده است [۵]. پزشکی دقیق (PM)^۱ رویکردی نویدبخش است که با در نظر گرفتن ژنتیک، محیط زیست و سبک زندگی هر فرد، از طریق جمع‌آوری داده‌های مولتی-امیکس (مانند ژنومیکس، ترانسکریپتومیکس، پروتئومیکس) و چندوجهی (مانند تصاویر پزشکی و سوابق بالینی)، برنامه‌های درمانی شخصی‌سازی‌شده‌ای را طراحی می‌کند [۶]. در این میان، هوش مصنوعی (AI) با بهره‌گیری از یادگیری ماشینی (ML)^۲ و یادگیری عمیق (DL)^۳، توانایی پردازش حجم عظیمی از داده‌ها را دارد و کشف‌های نوینی را در حوزه پزشکی دقیق تسهیل می‌کند [۷].

هوش مصنوعی به توانایی ماشین یا مدل محاسباتی برای شناسایی یا «یادگیری» الگوها و روابط از داده‌های آموزشی و ارائه پیش‌بینی‌های دقیق برای داده‌های مستقل اشاره دارد. برخلاف سیستم‌های اولیه هوش مصنوعی مبتنی بر قواعد، مانند IBM Watson Oncology for که به دلیل ناکارآمدی در تصمیم‌گیری بالینی محدود ماند، ML بر یادگیری از

داده‌ها و بهبود عملکرد پیش‌بینی تمرکز دارد [۸]. این تکنیک‌ها شامل یادگیری نظارت‌شده و بدون نظارت برای کشف الگوهای نهفته است. DL، زیرمجموعه‌ای از ML، با استفاده از شبکه‌های عصبی مانند شبکه‌های کانولوشنی (CNNs)^۴، در تحلیل تصاویر پاتولوژی و رادیولوژی، پردازش زبان طبیعی (NLP)^۵ و استخراج از سوابق الکترونیکی سلامت (EHR)^۶ پیشرفت‌های چشمگیری داشته است. مدل‌های زبانی بزرگ (LLMs)^۷ مانند ترانسفورمرهای مولد از پیش‌آموزش‌دیده (GPTs)^۸، امکان تعامل با زبان طبیعی را فراهم کرده و از طریق یادگیری انتقالی برای وظایف خاص، مانند شناسایی سلول‌های سرطانی در تصاویر بیوپسی، تنظیم می‌شوند. این مدل‌ها قابلیت تحلیل چندوجهی (متن، تصویر، داده‌های مولکولی) را دارند که در اندازه‌گیری نشانگرهای زیستی و تصمیم‌گیری انکولوژی کاربرد دارد.

ایمونوتراپی تومور فرآیند استفاده از سیستم ایمنی بدن برای کنترل و ریشه‌کن کردن تومورهاست که با فعال‌سازی مجدد چرخه ایمنی تومور و بازسازی پاسخ‌های ایمنی طبیعی ضد تومور انجام می‌شود [۹]. روش‌های اصلی ایمونوتراپی شامل مهارکننده‌های نقاط کنترل ایمنی (ICIs)^۹، درمان با سلول‌های T گیرنده آنتی‌ژن کایمریک (CAR)^{۱۰}، واکسن‌های توموری و درمان‌های ویروس انکولیتیک هستند [۱۰]. مهارکننده‌های نقاط کنترل ایمنی، مانند آنتی‌بادی‌های ضد PD-1 و ضد CTLA-4، با دستیابی به پاسخ‌های پایدار در درصد قابل‌توجهی از بیماران مبتلا به سرطان‌هایی مانند ملانوما، سرطان ریه و کارسینوم سلول کلیوی، انکولوژی بالینی را متحول کرده‌اند [۱۱، ۱۲]. با وجود این پیشرفت‌ها، چالش‌هایی همچنان

^۴ Convolutional Neural Networks^۵ Natural Language Processing^۶ Electronic Health Record^۷ Large Language Models^۸ Generative Pre-trained Transformers^۹ Immune Checkpoint Inhibitors^{۱۰} Chimeric Antigen Receptor T-cell therapy^۱ Precision Medicine^۲ Machine Learning^۳ Deep Learning

باقی است: زیرگروهی از بیماران مقاومت اولیه یا اکتسابی به مهارکننده‌های نقاط کنترل ایمنی نشان می‌دهند و در برخی موارد، نتایج درمانی کمتر از درمان‌های شیمی‌درمانی سنتی است [۱۱].

بیومارکرهایی مانند بیان PD-L1، بار جهش توموری (TMB) و ناپایداری میکروسیتلایت (MSI) معمولاً برای پیش‌بینی پاسخ به ایمونوتراپی استفاده می‌شوند، اما اغلب فاقد حساسیت و ویژگی کافی برای هدایت انتخاب بیمار به‌طور مؤثر هستند [۴، ۵].

در سال‌های اخیر، هوش مصنوعی (AI) به‌عنوان ابزاری تحول‌آفرین در تحقیقات پزشکی و عمل بالینی ظهور کرده است. کاربردهای هوش مصنوعی، مانند مدل‌های یادگیری ماشین و الگوریتم‌های یادگیری عمیق، به‌طور فزاینده‌ای برای بهبود پیش‌بینی پاسخ به ایمونوتراپی مورد بررسی قرار گرفته‌اند. به‌عنوان مثال، مدل‌های مبتنی بر هوش مصنوعی داده‌های چندامتیکی (ژنی، پروتئینی و ترانسکریپتومی) را با پارامترهای بالینی ادغام می‌کنند تا امتیازهای پیش‌بینی‌کننده‌ای را توسعه دهند که بیمارانی را که احتمالاً از ایمونوتراپی بهره‌مند می‌شوند، شناسایی کنند [۶، ۷]. این پیشرفت‌ها امکان طبقه‌بندی دقیق‌تر بیماران و استراتژی‌های درمانی شخصی‌سازی‌شده را فراهم می‌کنند، محدودیت‌های بیومارکرهای سنتی را برطرف کرده و نتایج درمانی را بهبود می‌بخشند.

کاربرد هوش مصنوعی (AI) در پیش‌بینی اثربخشی ایمونوتراپی به یکی از پایه‌های اصلی انکولوژی دقیق تبدیل شده است و امکان تدوین استراتژی‌های درمانی شخصی‌سازی‌شده را فراهم می‌کند. جریان کلی پیش‌بینی مبتنی بر هوش مصنوعی شامل ایجاد یک گروه آموزشی و یک گروه اعتبارسنجی مستقل است. داده‌های پزشکی چندمقیاسی از گروه آموزشی شامل هیستوپاتولوژی، رادیومیکس (از تصاویر CT^۱، MRI^۲، PET^۳) ژنومیکس، ترانسکریپتومیکس،

پروتئومیکس و داده‌های بالینی جمع‌آوری، پیش‌پردازش و تحت استخراج و انتخاب ویژگی قرار می‌گیرند [۸، ۷]. این ویژگی‌ها سپس برای آموزش مدل‌های هوش مصنوعی، معمولاً با استفاده از الگوریتم‌های یادگیری ماشین (ML) یا یادگیری عمیق (DL)، مانند شبکه‌های کانولوشنی (CNNs) یا شبکه‌های عصبی گرافی (GNN)^۴، به کار گرفته می‌شوند تا الگوهای پیش‌بینی‌کننده پاسخ به ایمونوتراپی شناسایی شوند. مدل آموزش‌دیده سپس با استفاده از گروه اعتبارسنجی مستقل ارزیابی می‌شود تا دقت پیش‌بینی و قابلیت تعمیم آن سنجیده شود [۹].

ادغام داده‌های چندمقیاسی به هوش مصنوعی امکان می‌دهد تا امضاهای بیولوژیکی و بالینی پیچیده را ثبت کند. به عنوان مثال، رادیومیکس ویژگی‌های کمی را از داده‌های تصویری استخراج می‌کند، در حالی که ژنومیکس و پروتئومیکس اطلاعاتی در مورد پروفایل‌های جهش توموری و بیان پروتئین ارائه می‌دهند [۱۰]. نتیجه مورد انتظار، مدلی قوی از هوش مصنوعی است که قادر به پیش‌بینی پاسخ بیمار به ایمونوتراپی، مانند مهارکننده‌های نقاط کنترل ایمنی (ICIs) و شناسایی افرادی است که نیاز به ارزیابی بیشتر، مانند توالی‌یابی کل ژنوم (WGS)^۵ یا تجزیه و تحلیل میکرومحیط تومور دارند [۱۲]. علاوه بر این، مدل‌های هوش مصنوعی می‌توانند مؤثرترین عوامل ایمونوتراپی (مانند ضد PD-1 در مقابل ضد CTLA-4) یا درمان‌های ترکیبی متناسب با هر بیمار را توصیه کنند. در نتیجه نتایج درمانی را بهینه کرده و عوارض جانبی را به حداقل می‌رسانند [۱۳]. مطالعات اخیر همچنین پتانسیل هوش مصنوعی را در پیش‌بینی مقاومت به درمان و هدایت استراتژی‌های درمانی

³ Positron Emission Tomography

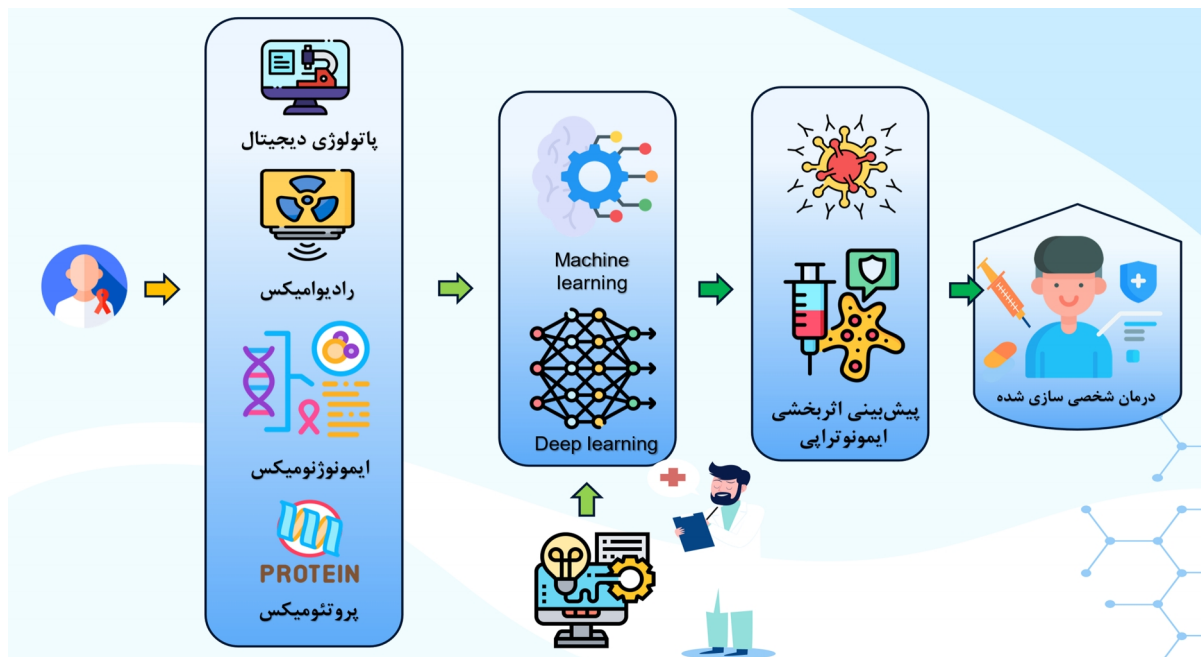
⁴ Graph Neural Networks

⁵ Whole-Genome Sequencing

¹ Computed Tomography

² Magnetic Resonance Imaging

تطبیقی بررسی کرده‌اند که کاربرد بالینی آن را بیشتر تقویت می‌کند (شکل ۱).



شکل ۱. کاربرد هوش مصنوعی در ایمونوتراپی شخصی سازی شده سرطان

جامع و به‌روز، نشان دهیم چگونه ادغام هوش مصنوعی و پزشکی دقیق می‌تواند به توسعه نشانگرهای پیش‌بینی‌کننده جدید، طراحی درمان‌های شخصی‌سازی‌شده و در نهایت ارتقاء نتایج بالینی بیماران مبتلا به سرطان بینجامد. این مرور با تمرکز خاص بر کاربردهای عملی مدل‌های هوش مصنوعی در پیش‌بینی پاسخ به مهارکننده‌های نقاط کنترل ایمنی (ICIs) و هدایت استراتژی‌های درمانی تطبیقی، تلاش می‌کند ارزش افزوده‌ای فراتر از مطالعات مروری پیشین ارائه کند.

نقش پاتولوژی دیجیتال مبتنی بر AI در تشخیص تومور

تحلیل بافت‌شناسی مقاطع بافتی همچنان استاندارد طلایی در تشخیص تومورها به شمار می‌رود و رویکردهای حیاتی درباره پیشرفت بیماری، برنامه‌ریزی درمان و پیش‌آگهی بیمار ارائه می‌دهد. این مقاطع اطلاعات غنی‌ای درباره ریزمحیط

در سال‌های اخیر، ایمونوتراپی به عنوان یکی از مؤثرترین روش‌های نوین درمان سرطان، به‌ویژه در انواع ملانوما، سرطان ریه و کلیه، تحولی در انکولوژی بالینی ایجاد کرده است. با این حال، مقاومت اولیه یا اکتسابی به ایمونوتراپی، پیش‌بینی‌ناپذیری پاسخ بیماران و ناکارآمدی بیومارکرهای سنتی، همچنان چالش‌های بزرگی در مسیر کارایی این درمان محسوب می‌شوند. در این زمینه، استفاده از مدل‌های هوش مصنوعی برای پیش‌بینی پاسخ به ایمونوتراپی و طبقه‌بندی دقیق بیماران، به‌عنوان یک استراتژی نوین و آینده‌دار مورد توجه گسترده قرار گرفته است.

مرور حاضر با تمرکز بر نقش کاربردی و نوآورانه هوش مصنوعی در بهبود اثربخشی ایمونوتراپی سرطان، به بررسی آخرین پیشرفت‌ها در به‌کارگیری الگوریتم‌های یادگیری ماشین و یادگیری عمیق در تحلیل داده‌های چندمقیاسی (شامل ژنومیکس، پروتئومیکس، رادیومیکس و داده‌های بالینی) می‌پردازد. هدف ما این است که با ارائه یک چشم‌انداز

تومور (TME)^۱ شامل لئوسیت‌های نفوذکننده به تومور (TILs)^۲، نسبت استرومای تومور (TSR)^۳، نشانگرهای ایمنی-هیستوشیمی (IHC)^۴ و ویژگی‌های مولکولی مانند ناپایداری میکروسیتلایت (MSI)^۵ و بار جهشی تومور (TMB)^۶ فراهم می‌کنند [۱۴]. با این حال، روش‌های سنتی پاتولوژی نیازمند نیروی انسانی زیاد، دارای سوگیری ذهنی و محدود به کمبود پاتولوژیست‌های متخصص هستند که منجر به تکرارپذیری ضعیف و دشواری در پاسخگویی به الزامات پزشکی دقیق می‌شوند [۱۵].

هوش مصنوعی (AI) در پاتولوژی دیجیتال با بهره‌گیری از الگوریتم‌های یادگیری ماشین (ML) و یادگیری عمیق (DL)، راهکاری تحول‌آفرین برای افزایش دقت تشخیص، پیش‌بینی پاسخ به ایمونوتراپی و بهینه‌سازی فرآیندهای بالینی فراهم ساخته است [۱۵].

هوش مصنوعی در تشخیص تومور

پاتولوژی محاسباتی مبتنی بر AI با تحلیل اسلایدهای کامل (WSIs)^۷ و توسعه سامانه‌های تشخیص یاری‌رسان (CAD)^۸، به دقتی هم‌سطح یا حتی فراتر از پاتولوژیست‌های انسانی دست یافته است [۱۶]. این سیستم‌ها توانایی تشخیص، طبقه‌بندی، تعیین درجه بدخیمی و شناسایی میکرومتاستازها را دارند و می‌توانند تغییرات مولکولی، خطر متاستاز و بقاء اختصاصی بیماری را پیش‌بینی کنند. برای نمونه، مدل‌های DL آموزش‌دیده بر تصاویر رنگ‌آمیزی H&E می‌توانند سلول‌های توموری را قطعه‌بندی کرده، میزان بیان PD-L1 را کمی‌سازی کرده و MSI

را با دقتی بالاتر از ۹۰٪ (AUC) شناسایی کنند [۱۷-۱۹].

همچنین، بازسازی سه‌بعدی ریزمحیط تومور توسط AI برای تحلیل تعاملات فضایی بین سلول‌ها، دقت تشخیص را افزایش می‌دهد. گردش کار تشخیصی AI معمولاً شامل سه مرحله است: [۱] پیش‌پردازش داده‌ها (افزایش وضوح تصویر، نرمال‌سازی رنگ، حاشیه‌نویسی)، [۲] قطعه‌بندی بافت یا هسته و [۳] آموزش و ارزیابی مدل برای پیش‌بینی تشخیص و پیش‌آگهی [۲۰].

روش‌های سنتی ML متکی به ویژگی‌های استخراج‌شده دستی هستند که تفسیرپذیر و مناسب برای تومورهای نادر با حجم نمونه محدود هستند، اما در شناسایی الگوهای پیچیده ناکارآمدند. در مقابل، مدل‌های DL به‌صورت خودکار ویژگی‌های سلسله‌مراتبی را استخراج کرده، داده‌های بزرگ را پردازش کرده و در وظایفی مانند تعیین درجه بدخیمی و شناسایی MSI عملکرد برتری دارند [۲۱]. با این حال، مدل‌های DL مستعد بیش‌برازش بوده و تفسیرپذیری کمتری دارند که اعتماد بالینی را دشوار می‌کند. مدل‌های ترکیبی ML-DL مانند آنچه سنگوپتا و همکاران برای تشخیص سرطان تخمدان طراحی کردند، با ترکیب مزایای هر دو رویکرد، دقت و تعمیم‌پذیری را بهبود می‌بخشند [۲۲].

- ادغام AI در فرآیندهای پاتولوژی، چه به‌عنوان خواننده اول، خواننده دوم یا ابزار غربالگری، با کاهش بار کاری پاتولوژیست و ترکیب با تخصص انسانی، دقت تشخیص را بهبود می‌دهد. این پیشرفت‌ها زمینه را برای مراقبت شخصی‌سازی‌شده سرطان فراهم می‌کنند [۲۳، ۲۴].

- خواننده اول: مدل هوش مصنوعی به‌عنوان تحلیل‌گر اولیه تصاویر هیستوپاتولوژیک عمل می‌کند. در این نقش، هوش مصنوعی به‌صورت مستقل تصاویر WSI را بررسی کرده و تشخیص اولیه، طبقه‌بندی یا شناسایی ویژگی‌ها (مانند سلول‌های

¹ Tumor Microenvironment

² Tumor-Infiltrating Lymphocytes

³ Tumor-to-Stroma Ratio

⁴ Immunohistochemistry

⁵ Microsatellite Instability

⁶ Tumor Mutational Burden

⁷ Whole Slide Images

⁸ Computer-Aided Diagnosis

توموری، بیان PD-L1 یا ناپایداری میکروستلایت) را ارائه می‌دهد. این ارزیابی اولیه می‌تواند ناهنجاری‌های احتمالی را مشخص کرده یا موارد را برای بررسی پاتولوژیست‌های انسانی اولویت‌بندی کند، که باعث کاهش بار کاری و تسریع فرآیند تشخیص می‌شود. برای مثال، هوش مصنوعی ممکن است نواحی مورد علاقه (مانند نواحی توموری) را شناسایی کرده یا امتیاز تشخیصی تولید کند قبل از اینکه پاتولوژیست مورد را بررسی کند [۲۵].

- خواننده دوم: مدل هوش مصنوعی به‌عنوان تحلیل گر ثانویه عمل می‌کند و پس از ارزیابی اولیه توسط پاتولوژیست انسانی، لایه دیگری از تحلیل را ارائه می‌دهد. در این نقش، هوش مصنوعی به‌عنوان ابزاری برای کنترل کیفیت عمل کرده و نظر دوم را برای تأیید یا اصلاح یافته‌های پاتولوژیست ارائه می‌دهد. این کار می‌تواند دقت تشخیص را با کاهش خطای انسانی و ذهنی بودن، به‌ویژه در موارد پیچیده مانند درجه‌بندی تومور یا پیش‌بینی پاسخ به ایمونوتراپی، افزایش دهد. تحلیل هوش مصنوعی می‌تواند اختلافات را مشخص کرده یا معیارهای کمی (مانند چگالی TIL یا وضعیت TMB) را برای پشتیبانی از تصمیم پاتولوژیست ارائه دهد [۲۶، ۲۵].

این نقش‌ها، همان‌طور که توسط هو و همکاران پیشنهاد شده و توسط مطالعات دیگر پشتیبانی شده‌اند، انعطاف‌پذیری هوش مصنوعی در جریان‌های کاری پاتولوژی را نشان می‌دهند. هوش مصنوعی همچنین می‌تواند در **تریاز** (اولویت‌بندی موارد فوری) یا غربالگری اولیه (فیلتر کردن مواردی که نیاز به بررسی دقیق دارند) عمل کند و فرآیندهای بالینی را بیشتر ساده کند [۲۷، ۲۴، ۲۳].

هوش مصنوعی در پیش‌بینی اثربخشی ایمونوتراپی

نقش AI فراتر از تشخیص بوده و شامل پیش‌بینی پاسخ به ایمونوتراپی، به‌ویژه مهارکننده‌های ایست بازرسی ایمنی (ICI) مانند PD-1/PD-L1 نیز می‌شود. بیان PD-L1 به‌عنوان یک بیومارکر کلیدی،

توسط تحلیل‌های تصویری مبتنی بر AI با دقت بالا و بهتر از روش‌های دستی ارزیابی می‌شود AUC بین ۰/۸۷ تا ۰/۹۴ در NSCLC^۲ همچنین، وضعیت MSI و نقص در ترمیم تطبیقی (dMMR)^۱ DNA که با TMB بالا مرتبط اند، توسط مدل‌های DL در سرطان‌های گوارشی با دقت بالا ($AUC > 0.92$) قابل شناسایی هستند [۲۸، ۲۹].

چگالی و توزیع فضایی TIL، به‌عنوان پیش‌بینی‌کننده‌های حیاتی پاسخ به ICI، با استفاده از شبکه‌های CNN بر روی تصاویر H&E قابل کمی‌سازی هستند. به‌عنوان نمونه، ژنگ و همکاران طبقه‌بندی‌کننده‌ای بر پایه CNN توسعه دادند که بیماران را به دو فنوتیپ A و B تقسیم می‌کرد. فنوتیپ A که دارای نفوذ بالای TIL بود، با پاسخ بهتر به ICI و پیش‌آگهی مطلوب‌تر مرتبط بود (AUC بین ۰/۸۲ تا ۰/۸۹) [۳۰، ۳۱].

بار جهش توموری (TMB) که به‌عنوان تعداد جهش‌های غیرهم‌معنی در هر مگاباز تعریف می‌شود، یکی دیگر از بیومارکرهای مهم در NSCLC^۲ و ملانوما است [۳۲]. مدل‌های AI آموزش‌دیده با تصاویر H&E توانسته‌اند وضعیت TMB را با دقتی بین ۰/۸۰ تا ۰/۹۷ پیش‌بینی کنند. همچنین، شبکه‌های عصبی گرافی (GNN) با مدل‌سازی تعاملات سلولی در TME، پیش‌بینی پاسخ به ICI را با AUC^۳ های بین ۰/۷۷ تا ۰/۸۴ بهبود می‌بخشند [۳۳].

رویکردهای DL انتها به انتها (End-to-End) با حذف نیاز به بیومارکرهای میانی و ارتباط مستقیم ویژگی‌های پاتولوژیک با نتایج بالینی، قدرت پیش‌بینی را افزایش می‌دهند. ادغام داده‌های چندوجهی (پاتولوژی، رادیومیک، ژنومیک) توسط AI، باعث استانداردسازی فرآیندها، کاهش سوگیری و بهینه‌سازی انتخاب بیماران برای ایمونوتراپی شده و

^۱ Deficient Mismatch Repair

^۲ Non-Small Cell Lung Cancer

مسیر را برای انکولوژی دقیق هموار می‌سازد [۲۵،۳۴].

هوش مصنوعی در پیش‌بینی اثربخشی ایمونوتراپی با استفاده از ویژگی‌های تصویربرداری-امیکس

پیشرفت‌های مداوم در تجهیزات و فناوری تصویربرداری پزشکی، رادیومیکس را به ابزاری قدرتمند برای انکولوژی دقیق تبدیل کرده است که فراتر از تشخیص به کمک کامپیوتر (CAD) سنتی، داده‌های قابل‌استخراج با توان بالا را از تصاویر CT، MRI یا PET ارائه می‌دهد که با چشم غیرمسلح قابل‌تشخیص نیستند [۳۵]. رادیومیکس یا تصویربرداری-امیکس، با استفاده از هوش مصنوعی، ویژگی‌های ماکروسکوپی، مولکولی و سلولی را مشخص کرده و بیومارکرهای غیرتهاجمی برای پیش‌بینی پاسخ به ایمونوتراپی فراهم می‌کند [۳۶،۳۷]. برای مثال، بیان PD-L1، یک بیومارکر معتبر برای اثربخشی مهارکننده‌های نقاط کنترل ایمنی (ICI)، با استفاده از مدل‌های هوش مصنوعی که رادیومیکس CT را با ویژگی‌های بالینی ترکیب می‌کنند، به‌صورت غیرتهاجمی ارزیابی می‌شود و در سرطان‌هایی مانند سرطان ریه غیرکوچک (NSCLC) به AUC‌های ۰/۸۵-۰/۹۲ دست می‌یابد [۳۸،۳۹]. سان و همکاران تعداد ۱۳۵ بیمار با تومورهایی در محل‌های مختلف را که از کارآزمایی‌های بالینی فاز یک با مونوتراپی PD-1/PD-L1 انتخاب شده بودند، مورد بررسی قرار دادند. آن‌ها یک مدل تصویربرداری CT طراحی کردند که با ترکیب تصاویر CT تقویت‌شده و داده‌های ژنومی RNA-seq از نمونه‌برداری بافت تومور ایجاد شده بود. این مدل قادر است سیگنال‌های CD8 نفوذکننده به تومور را تحلیل کرده و بین انواع دارای نفوذ ایمنی و انواع قابل‌شناسایی ایمنی تمایز قائل شود، که آن را به روشی کارآمد برای پیش‌بینی پیامدهای بالینی بیماران مبتلا به تومورهای جامد پیشرفته پس از ایمونوتراپی تبدیل می‌کند [۴۰].

امتیاز کیفیت رادیومیکس (RQS)^۱ اکثر مطالعات بین ۱۱ تا ۲۰ از حداکثر ۳۶ امتیاز است که نشان‌دهنده نیاز به بهبود روش‌شناختی دارد [۴۱]. پیشرفت‌های اخیر، مانند مدل‌های هوش مصنوعی چندوجهی که رادیومیکس را با ژنومیکس و داده‌های بالینی ادغام می‌کنند، دقت پیش‌بینی را بهبود بخشیده و در آزمایش‌های بالینی در حال بررسی هستند. این مدل‌ها ناهمگنی فضایی-زمانی تومورها را ثبت کرده و در انتخاب بیماران، ارزیابی خطر بیماری و پزشکی دقیق، به‌ویژه در نبود نمونه‌های هیستوپاتولوژیک، نقش مهمی ایفا می‌کنند.

هوش مصنوعی در پیش‌بینی اثربخشی ایمونوتراپی با استفاده از ژنومیکس

پیشرفت‌های فناوری توالی‌یابی نسل بعدی (NGS)^۲ حجم عظیمی از داده‌های ژنومی سرطان را تولید کرده و راهنمایی دقیق‌تری برای ایمونوتراپی فراهم کرده است. توالی‌یابی کل ژنوم (WGS)، توالی‌یابی کل اگزوم (WES) و ترانسکریپتومیکس، درایورهای تومور، پروفایل‌های سلول‌های ایمنی و تعاملات استرومایی در میکرومحیط تومور (TME) را آشکار می‌کنند [۴۲]. پیچیدگی ژنوم انسانی با بیش از ۳ میلیارد جفت باز، نیازمند هوش مصنوعی، به‌ویژه یادگیری عمیق، برای تحلیل داده‌های با ابعاد بالا و کشف روابط تنظیمی است. شیه و همکاران [۳۸] یک مدل پیش‌بینی‌کننده توسعه دادند که داده‌های ژنومی را از دیدگاه‌های مختلفی مانند بار جهشی تومور (TMB)، ناپایداری میکروماهواره‌ای (MSI) و تغییرات عددی در کپی ژن‌های سلول‌های سوماتیک، در انواع مختلف تومورها یکپارچه می‌کرد تا به‌طور مؤثری بین بیماران ایمنی «سرد» و «داغ» تمایز قائل شود. این مدل به‌طور خارجی با استفاده از داده‌های کارآزمایی‌های بالینی مورد اعتبارسنجی قرار گرفت و

^۱ Radiomics Quality Score

^۲ Next-Generation Sequencing

نشان داد که بیماران در گروه فوق‌ایمنی^۱ پاسخ‌دهی بهتری به ایمونوترابی داشته و پیش‌آگهی مطلوب‌تری داشتند [۴۳]. همچنین نشان داده شده است که سطح بیان و واریانت‌های ژن‌های مرتبط با پلاکت، ارتباط نزدیکی با پیش‌آگهی و پاسخ به ایمونوترابی در بیماران مبتلا به سرطان پستان سه‌گانه منفی^۲ دارند [۴۴]. این مطالعات مسیری را برای بررسی دلایل تفاوت در پاسخ به مهارکننده‌های ایمنی و شناسایی نشانگرهای پیش‌آگهی فراهم کرده‌اند [۴۵]. علاوه بر این، برخی عوامل موجود در ترانسکریپتوم هنوز نیاز است به تحلیل‌های ژنومی افزوده شوند تا بتوان پاسخ ایمنی را به‌طور کامل پیش‌بینی کرده و مقاومت دارویی را توضیح داد [۴۶] یا داد و همکاران با ترکیب توالی‌یابی اگزوم و ترانسکریپتوم با طیف‌سنجی جرمی^۳، پپتیدهای جهش‌یافته‌ای با ویژگی‌های ایمونوژنیک و اختصاصی برای MHC^۴ شناسایی کردند که می‌توانند برای توسعه واکسن‌های فردمحور مفید باشند [۴۷، ۴۸].

علاوه بر این، مو و همکاران یک پلتفرم غربالگری با توان بالا توسعه دادند که از صفحات ۳۸۴ خانه‌ای استفاده می‌کرد و با هم‌کشت سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی (PBMC)^۵ و سلول‌های سرطانی در هر خانه، امکان مشاهده تعاملات ایمنی-تومور، ارزیابی تکثیر و زنده‌مانی سلولی و شناسایی فنوتیپ‌های رشد سلولی را فراهم می‌ساخت. آن‌ها همچنین اثرات چندین ترکیب زیست‌فعال را بررسی کرده و سه آنتاگونیست بالقوه برای تقویت فعالیت ایمنی شناسایی کردند [۴۹].

برخی پژوهشگران نیز با استفاده از بررسی‌های اپی‌ژنتیکی نشان داده‌اند که الگوی متیلاسیون DNA در سلول‌های CART19 بیماران بر اثربخشی درمان

ایمونوترابی سلولی در بیماران مبتلا به بدخیمی‌های سلول‌های B تأثیر می‌گذارد [۵۰، ۵۱]. پیشرفت‌های اخیر شامل مدل‌های پایه مانند (COMPASS)^۶ است که از داده‌های ترانسکریپتومیک Pan-cancer برای پیش‌بینی پاسخ به ایمونوترابی در انواع سرطان‌ها و درمان‌ها استفاده می‌کند [۵۲]. علاوه بر این، ابزارهای AI که از داده‌های بالینی روتین، مانند آزمایش‌های خون ساده، استفاده می‌کنند، توسعه یافته‌اند تا پیش‌بینی کنند آیا سرطان بیمار به مهارکننده‌های نقاط کنترل ایمنی پاسخ خواهد داد، که می‌تواند در انتخاب درمان کمک کند. رویکردهای نو ظهور، مانند شبکه‌های عصبی گرافی (GNN)، داده‌های مولتی-امیکس را ادغام کرده و تعاملات TME را مدل‌سازی می‌کنند تا مقاومت به ICI و پیش‌آگهی را با دقت بالاتر پیش‌بینی کنند. این پیشرفت‌ها نقش هوش مصنوعی را در شناسایی بیومارکرهای جدید و بهینه‌سازی استراتژی‌های ایمونوترابی برجسته می‌کند، هرچند چالش‌هایی مانند استانداردسازی داده‌ها و تفسیرپذیری مدل باقی است.

پروتئومیکس و هوش مصنوعی

پروتئومیکس^۷ شاخه‌ای از بیولوژی سیستماتیک است که به مطالعه جامع پروتئین‌ها در یک سلول، بافت یا ارگانیسم در شرایط خاص می‌پردازد. برخلاف ژنوم که تقریباً ثابت است، پروتئوم بسیار پویا و متغیر است و بیان پروتئین‌ها می‌تواند بسته به شرایط محیطی، مرحله بیماری یا درمان تغییر کند. ابزار اصلی در این علم، طیف‌سنجی جرمی و الکتروفورز دوبعدی (-2D GE)^۸ است که اجازه می‌دهد هزاران پروتئین در یک نمونه شناسایی و کمی‌سازی شوند. توجه به حجم عظیم داده‌های تولیدشده در پروتئومیکس (شامل هزاران پروتئین، طیف‌های جرمی پیچیده و تعاملات بین‌مولکولی)، تحلیل این داده‌ها نیازمند روش‌هایی

^۶ Combinatorial Polyfunctionality Analysis of Antigen-Specific T-cell Subsets

^۷ Proteomics

^۸ Two-Dimensional Gel Electrophoresis

^۱ Hyperimmune

^۲ Triple-Negative Breast Cancer

^۳ Mass Spectrometry

^۴ Major Histocompatibility Complex

^۵ Peripheral Blood Mononuclear Cells

فراتر از ابزارهای آماری سنتی است. در اینجا هوش مصنوعی (AI)، به‌ویژه یادگیری ماشین (ML) و یادگیری عمیق (DL)، وارد عمل می‌شود. هوش مصنوعی می‌تواند در تحلیل و تفسیر داده‌های طیف‌سنجی، پیش‌بینی ساختار و عملکرد پروتئین‌ها، کشف بیومارکرهای جدید، ترکیب داده‌های مولتی‌اومیکس و نهایتاً با مدل‌سازی تعاملات پروتئینی برهم‌کنش آن‌ها را شناسایی کرده و مسیرهای سیگنال‌دهی سلولی را شناسایی کنند. فناوری‌های پروتئومیکس، با استفاده از طیف‌سنجی جرمی پیشرفته، امکان تحلیل هزاران پروتئین را از نمونه‌های توموری و سرمی فراهم می‌آورند. این فناوری‌ها تصویری دقیق از عملکرد مولکولی تومور و میکرومحیط آن ایجاد کرده و زمینه را برای توسعه نشانگرهای زیستی پیش‌بینی‌کننده فراهم می‌کنند. چندین مطالعه اخیر پروتئومیک با توان بالا در حال روشن کردن وضعیت در سطح ارگان و بدن هستند. مدل‌های مبتنی بر هوش مصنوعی با تحلیل داده‌های پروتئومیک مانند پروتئین‌های سرمی توانسته‌اند پیش‌بینی دقیقی از پاسخ به مهارکننده‌های ایمنی (ICIs) ارائه دهند. مطالعه‌ای کلیدی توسط هارل^۱ و همکاران با استفاده از طیف‌سنجی جرمی رزولوشن بالا، پروتئوم بیماران ملانوم دریافت‌کننده درمان با TIL یا آنتی-PD-1 را تحلیل کرد و مشخص شد که فسفوریلاسیون اکسیداتیو و متابولیسم لیپید در بیماران پاسخ‌دهنده بیشتر است داده‌هایی که می‌توان در مدل‌های پیش‌بینی هوش مصنوعی به کار برد [۵۳].

به‌تازگی، شرکت Protica Bio نیز پلتفرم اختصاصی خود را با ترکیب پروتئومیکس پیشرفته، زیست‌شناسی محاسباتی و یادگیری ماشین توسعه داده تا نشانگرهای جدید پاسخ درمانی را در ملانوم و سرطان ریه کشف کند [۵۴]. این پروژه با هدایت استنادی همچون پروفیسور تامی گایگر از مؤسسه وایزمن انجام می‌شود

¹ Harel

و با پوشش بالا در پروتئین‌ها، سیگنال‌های زیستی مرتبط با پاسخ درمانی را در زمان واقعی شناسایی می‌کند [۵۵].

همچنین، مطالعه‌ای در سال ۲۰۲۴ در مجله *Frontiers in Immunology* با استفاده از یادگیری ماشین توانست امضای زیستی مرتبط با ایمونوترابی را در ملانوم شناسایی کرده و بیماران را بر اساس خطر پاسخ‌دهی طبقه‌بندی کند که با شاخص‌هایی مانند بار جهش تومور نیز همبستگی داشت. اگرچه چالش‌هایی مانند استانداردسازی داده‌ها و تفسیر مدل‌ها همچنان پابرجاست، اما این پیشرفت‌ها نقش کلیدی هوش مصنوعی در تحلیل پروتئومیکس برای ایمونوترابی شخصی‌شده را آشکار می‌سازد [۵۶].

مالتی‌اُمیکس و هوش مصنوعی

رویکردهای مالتی اومیکس با ترکیب داده‌های ژنومیک، ترنسکریپتومیک، اپی‌ژنومیک، پروتئومیک و رادیومیک، تصویری جامع از بیماری ارائه می‌دهند که می‌تواند پیش‌بینی ایمونوترابی را بهبود بخشد. هوش مصنوعی، به‌ویژه یادگیری عمیق، توانایی بالایی در پردازش این داده‌های چندبعدی دارد و می‌تواند الگوهای پیچیده‌ای را شناسایی کند که از دست روش‌های سنتی خارج است.

مدل یادگیری عمیق مبتنی بر توجه پویا که توسط ونگوری^۲ و همکاران توسعه یافته است، با ادغام رادیولوژی، پاتولوژی و داده‌های اُمیک، دقت بیشتری نسبت به روش‌های تک‌مدی داشته و پاسخ به درمان با آنتی PD-1/PD-L1 در NSCLC را پیش‌بینی می‌کند [۵۷]. همچنین یانگ^۳ و همکاران (۲۰۲۱) مدلی بر پایه یادگیری عمیق برای پیش‌بینی ۹۰ روزه پاسخ به درمان در NSCLC توسعه دادند که اطلاعات بالینی، آزمایشگاهی و تصویربرداری را ترکیب می‌کرد [۵۸]. افزون بر آن پرلاژ^۴ و همکاران (۲۰۲۱)،

² Vanguri³ Yang⁴ Prelaj

ارگانوئیدها و هوش مصنوعی

مدل‌های ارگانوئیدی، به‌ویژه ارگانوئیدهای مشتق‌شده از بیماران (PDOs)^۳، پلتفرم‌های ارزشمندی برای غربالگری ایمونوتراپی محسوب می‌شوند زیرا محیط تومور را به‌صورت واقعی شبیه‌سازی می‌کنند [۶۳]. ادغام هوش مصنوعی با ارائه پلتفرم‌های پیشرفته برای جمع‌آوری بافت، کشت ارگانوئیدهای مشتق‌شده از بیماران (PDOs)، تحلیل رشد و غربالگری دارویی، چالش‌های ایمنی و شخصی‌سازی درمان را برطرف می‌کند. مقاله مروری منتشرشده در سال ۲۰۲۴ در *Bioactive Materials* نشان داد که الگوریتم‌های یادگیری عمیق با ادغام داده‌های مالتی‌آمیک (ژنومیک، ترنسکریپتومیک و پروتئومیک) از PDOs، دقت پیش‌بینی پاسخ به ایمونوتراپی را بهبود بخشیده و شرایط کشت آزمایشگاهی را برای شبیه‌سازی دقیق‌تر میکرومحیط تومور بهینه می‌کنند [۶۴].

ابزارهای جدید هوش مصنوعی در این زمینه برای آزمون حساسیت دارویی، پیش‌بینی هم‌افزایی دارویی و بهینه‌سازی رژیم‌های درمانی طراحی شده‌اند. همچنین، شاخص نکروز سلولی (CNI)^۴ و مسیرهای ارائه آنتی‌ژن در پیش‌بینی پاسخ به ICI‌ها مورد توجه قرار گرفته‌اند [۶۵]. اگرچه چالش‌هایی مانند تنوع سلول‌های ایمنی و تکرارپذیری داده‌ها پابرجاست، اما پیشرفت‌های آتی در ادغام هوش مصنوعی با ارگانوئیدها، توان پیش‌بینی را افزایش داده و درمان‌های ایمونوتراپی را شخصی‌تر خواهد کرد.

چالش‌ها و مسیرهای آینده

با وجود پتانسیل بالای هوش مصنوعی، چالش‌هایی همچون استانداردسازی داده‌ها، تفسیرپذیری مدل‌ها و نیاز به مجموعه داده‌های وسیع و برچسب‌خورده همچنان وجود دارند. روش‌شناسی بسیاری از مطالعات (RQS) در سطح متوسط باقی‌مانده است و

روش‌هایی را پیشنهاد داده‌اند که داده‌های ژنومیک و ترنسکریپتومیک را با ایمونوهیستوشیمی و اطلاعات بالینی تلفیق می‌کنند [۵۹]. مدل Compass نیز با استفاده از داده‌های ترنسکریپتومیک سراسر سرطان‌ها، دقت بالایی در پیش‌بینی پاسخ ایمونوتراپی نشان داده است [۵۲].

نشانگرهای زیستی مکمل و هوش مصنوعی

فراتر از نشانگرهای مرسوم نظیر بیان PD-L1، بار جهش تومور (TMB) و لنفوسیت‌های نفوذی تومور (TILs)، هوش مصنوعی مسیر کشف نشانگرهای جدید موثر بر پاسخ به ایمونوتراپی را هموار کرده است [۵۹]. مطالعات جدید به نقش میکروRNAها، جهش‌های EGFR^۱ و TP53^۲، بازآرایی‌های ALK، میکروبیوتای روده، پلی‌مورفیسم گیرنده Fcγ و سطوح کمپلمان سرم اشاره دارند [۶۰]. برای مثال، یک مقاله مروری در سال ۲۰۲۳ در مجله *Signal Transduction and Targeted Therapy* نشان داد که برخی باکتری‌ها (مثل *Lactobacillus rhamnosus* و *Bifidobacterium*) از طریق تنظیم ایمنی اثربخشی ICI‌ها را افزایش می‌دهند و تحلیل‌های هوش مصنوعی می‌توانند این امضاهای میکروبی را شناسایی کنند [۶۱]. همچنین، مدل‌های یادگیری ماشین اکنون جهش‌های EGFR و TP53 را با سایر داده‌های مالتی‌آمیک ادغام کرده و پیش‌بینی دقیق‌تری ارائه می‌دهند. مطالعه‌ای در سال ۲۰۲۴ در *Frontiers in Immunology* نشان داد که این رویکردها می‌توانند دقت پیش‌بینی پاسخ به ایمونوتراپی در NSCLC را افزایش دهند [۶۲]. ادغام این اطلاعات با داده‌های پاتولوژیک و تصویربرداری هیستولوژیک، منجر به ایجاد داده‌های یکپارچه مالتی‌آمیک شده که راه را برای درمان‌های شخصی‌شده هموار می‌سازد.

^۳ Patient-Derived Organoids

^۴ Cellular Necrosis Index

^۱ Epidermal Growth Factor Receptor

^۲ Tumor Protein 53

ادغام داده‌های مالی‌آمیک از منابع مختلف نیازمند استفاده از الگوریتم‌های پیشرفته‌ای مانند تجزیه ماتریس غیرمنفی (NMF)^۱ و تحلیل مؤلفه‌های اصلی (PCA)^۲ است. در آینده، استفاده از مدل‌های هوش مصنوعی قابل تفسیر، شبکه‌های عصبی گراف و تحلیل بلادرنگ به‌عنوان ابزاری برای مدل‌سازی زیست‌شناسی پیچیده تومور و ایجاد انقلابی در مراقبت‌های سرطان‌محور در نظر گرفته می‌شود [۶۶].

یکی از مسیرهای کلیدی در توسعه هوش مصنوعی در ایمونوترابی سرطان، تمرکز بر ادغام داده‌های زیستی متنوع از جمله ژنومیکس، پروتئومیکس، متابولومیکس و اطلاعات محیطی است. این یکپارچه‌سازی می‌تواند به شناسایی الگوهای پنهان و بهبود دقت پیش‌بینی واکنش‌های بیماران به درمان‌ها کمک کند. همچنین، توسعه مدل‌های شخصی‌سازی‌شده که ویژگی‌های مولکولی هر بیمار را در نظر می‌گیرند، می‌تواند به انتخاب درمان‌های بهینه با اثربخشی بیشتر و عوارض جانبی کمتر منجر شود. در این راستا، پیش‌بینی واکنش سیستم ایمنی به ایمونوترابی به‌عنوان یک زمینه اساسی مطرح است، که در آن هوش مصنوعی قادر است واکنش‌ها و عوارض ناخواسته را شبیه‌سازی کند. تحلیل داده‌های میکروبیوم نیز با توجه به تأثیر آن بر موفقیت ایمونوترابی در حال تبدیل شدن به بخش مهمی از پزشکی دقیق است. الگوریتم‌های هوش مصنوعی می‌توانند این داده‌ها را با سایر داده‌های بیولوژیکی ترکیب کرده و پیش‌بینی‌های دقیق‌تری از پاسخ‌های درمانی ارائه دهند. همچنین، پیشرفت در الگوریتم‌های یادگیری عمیق امکان شبیه‌سازی الگوهای پیچیده‌ای را فراهم می‌آورد که روش‌های سنتی قادر به شناسایی آن‌ها نیستند. در نهایت، این فناوری‌ها راه را برای توسعه سیستم‌های پشتیبانی از تصمیمات بالینی هموار می‌سازند که با ترکیب داده‌های بیمار و

پیش‌بینی‌های دقیق، می‌توانند پزشکان را در انتخاب بهترین گزینه درمانی یاری کنند [۶۷، ۶۸]. چالش‌های اخلاقی در استفاده از هوش مصنوعی در پزشکی شامل نگرانی‌هایی در مورد حریم خصوصی داده‌های بیماران، شفافیت الگوریتم‌ها و آسیب‌های روانی ناشی از تست‌های ژنتیکی مختلف و تعداد اسکن‌های تشخیصی، تبعیض‌های احتمالی در تصمیم‌گیری‌های درمانی است. همچنین نیاز به تضمین مسئولیت‌پذیری در برابر نتایج ناشی از تصمیمات هوش مصنوعی، از دیگر مسائل مهم در این حوزه به شمار می‌رود [۶۹].

نتیجه‌گیری

هوش مصنوعی (AI) با استفاده از مدل‌های پیش‌بینی‌کننده مبتنی بر داده، انکولوژی دقیق را متحول کرده و امکان ایمونوترابی شخصی‌سازی‌شده را فراهم کرده است. این مدل‌ها با ادغام داده‌های چندمقیاسی مانند ویژگی‌های هیستوپاتولوژیک، تصویربرداری-امیکس (رادئومیکس)، ژنومیکس، ترانسکریپتومیکس و داده‌های بالینی پاسخ به مهارکننده‌های نقاط کنترل ایمنی (ICIs) را با دقت پیش‌بینی کرده، بیومارکرهای کلیدی (مانند PD-L1، MSI، TMB) را شناسایی کرده [۷۰] و بیماران را برای استراتژی‌های درمانی بهینه طبقه‌بندی می‌کنند. مدل‌های پیشرفته‌ای مانند Compass با استفاده از داده‌های ترانسکریپتومیک، دقت پیش‌بینی بالایی (AUC تا ۰/۹۲) در انواع سرطان‌ها به دست آورده‌اند، در حالی که ابزارهای نوظهور مبتنی بر آزمایش‌های خون روتین، انتخاب بیماران برای ICIs را ساده‌تر می‌کنند [۵۲]. این پیشرفت‌ها تصمیم‌گیری بالینی را بهبود بخشیده، نتایج درمانی را ارتقا داده و با شناسایی بیمارانی که احتمالاً از ایمونوترابی سود می‌برند یا در معرض خطرهای پیرروگرسیون هستند، عوارض جانبی را کاهش می‌دهند.

^۱ Non-negative Matrix Factorization

^۲ Principal Component Analysis

با وجود این پیشرفت‌ها، چالش‌هایی باقی است. امتیاز کیفیت رادیومیکس (RQS) در بسیاری از مطالعات متوسط است که نشان‌دهنده محدودیت‌های روش‌شناختی در استانداردسازی و اعتبارسنجی است [۳۶]. تفسیرپذیری مدل‌ها، ادغام داده‌ها از منابع ناهمگن و تعمیم‌پذیری در جمعیت‌ها و انواع تومورهای متنوع نیاز به بهبود دارد [۷۱]. علاوه بر این، پیچیدگی محاسباتی مدل‌های مولتی-امیکس و نیاز به مجموعه‌های داده بزرگ و حاشیه‌نویسی‌شده، موافقی برای پذیرش بالینی ایجاد می‌کند.

سیستم‌های آینده مبتنی بر هوش مصنوعی انتظار می‌رود با بهره‌گیری از هوش مصنوعی قابل‌تفسیر، شبکه‌های عصبی گرافی (GNN) و ادغام چندوجهی، زیست‌شناسی پیچیده تومور و پاسخ‌های درمانی را با دقت بیشتری مدل‌سازی کنند. نوآوری‌هایی مانند تحلیل بلادرنگ تصاویر اسلاید کامل (WSI)، ادغام

توالی‌یابی تک‌سلولی و پیش‌بینی نتوانتی‌ژن مبتنی بر AI برای واکسن‌های شخصی‌سازی‌شده، نویدبخش تطبیق درمان‌ها با نیازهای هر بیمار هستند [۳۱،۷۲]. با رفع این چالش‌ها، هوش مصنوعی اثربخشی پزشکی را ارتقا داده، نتایج بیماران را بهبود بخشیده و انکولوژی دقیق را پیش می‌برد، و در نهایت به نفع اکثریت بیماران سرطانی در سراسر جهان خواهد بود.

تشکر و قدردانی

نویسندگان بدین‌وسیله از تمامی اساتید و همکاران که در انجام این پژوهش یاری‌رسان بودند، صمیمانه قدردانی می‌کنند. همچنین از حمایت‌های ارزشمند معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز به دلیل حمایت‌های مادی و معنوی در پیشبرد این تحقیق، نهایت سپاسگزاری و قدردانی را دارند.

References

- 1- Akbari M, Nasiri H, Ziaee M. Male breast cancer biology, screening, treatment, and follow-up: a narrative review. *Iran J Public Health*. 2024;53(12): 2694-704.
- 2- Garjani A, Rezazadeh H, Andalib S, Ziaee M, Doustar Y, Soraya H, et al. Ambivalent effects of atorvastatin on angiogenesis, epidermal cell proliferation and tumorigenesis in animal models. *Iran Biomed J*. 2012;16(2):59-67.
- 3- Mehri JS, Farnaz S, Ali DT, Parvin MG, Elaheh O, Marziyeh P, et al. Diagnostic value of tumor biomarkers CA125 and CA72-4 in differentiation of epithelial ovarian cancer and endometrioma. *Biomed Res.(India)*. 2018;29(8):1697-701.
- 4- Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(1):12-49.
- 5- El-Sayes N, Vito A, Mossman K. Tumor heterogeneity: a great barrier in the age of cancer immunotherapy. *Cancers*. 2021;13(4):806.
- 6- Naithani N, Sinha S, Misra P, Vasudevan B, Sahu R. Precision medicine: Concept and tools. *Med J Armed Forces India*. 2021;77(3):249-57.
- 7- Alanazi A. Using machine learning for healthcare challenges and opportunities. *Inform Med Unlocked*. 2022;30:100924.
- 8- Chua IS, Gazieli-Yablowitz M, Korach ZT, Kehl KL, Levitan NA, Arriaga YE, et al. Artificial intelligence in oncology: Path to implementation. *Cancer Med*. 2021;10(12):4138-49.
- 9- Samadi M, Kamrani A, Nasiri H, Shomali N, Heris JA, Shahabi P, et al. Cancer immunotherapy focusing on the role of interleukins: A comprehensive and updated study. *Pathol Res Pract*. 2023;249:154732.
- 10- Stein-Merlob AF, Rothberg MV, Holman P, Yang EH. Immunotherapy-associated cardiotoxicity of immune checkpoint inhibitors and chimeric antigen receptor T cell therapy: diagnostic and management challenges and strategies. *Curr Cardiol Rep*. 2021;23:1-11.
- 11- Kamrani A, Hosseinzadeh R, Shomali N, Heris JA, Shahabi P, Mohammadinasab R, et al. New immunotherapeutic approaches for cancer treatment. *Pathol Res Pract*. 2023;248:154632.

- 12- Qin Y, Huo M, Liu X, Li SC. Biomarkers and computational models for predicting efficacy to tumor ICI immunotherapy. *Front Immunol*. 2024;15:1368749.
- 13- Sobhani N, Tardiel-Cyril DR, Chai D, Generali D, Li J-R, Vazquez-Perez J, et al. Artificial intelligence-powered discovery of small molecules inhibiting CTLA-4 in cancer. *BJC Reports*. 2024;2(1):4.
- 14- Yang Z, Wei T, Liang Y, Yuan X, Gao R, Xia Y, et al. A foundation model for generalizable cancer diagnosis and survival prediction from histopathological images. *Nat Commun*. 2025;16(1):2366.
- 15- Tawfik OW, Subramanian J, Caughron S, Mana P, Ewing E, Aboudara M, et al. Challenges in pathology specimen processing in the new era of precision medicine. *Arch Pathol Lab Med*. 2022;146(5):603-10.
- 16- Lu H, Li L, Ong K, Wang Y, Jiao Y, Wang X, et al. AI-based computational pathology and its contribution to precision medicine. *Frontiers in Bioimage Informatics Methodology: World Sci*. 2024: 167-93.
- 17- Acs B, Rantalainen M, Hartman J. Artificial intelligence as the next step towards precision pathology. *J Intern Med*. 2020;288(1):62–81.
- 18- Wasinger G, Koeller MC, Compérat E. Pathology in the artificial intelligence era: practical insights for immunohistochemistry and molecular pathology. *Diagn Histopathol*. 2025;31(7):416-23.
- 19- Broomand Lomer N, Nouri A, Singh R, Asgari S. Diagnostic performance of radiomics models for preoperative prediction of microsatellite instability status in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Abdom Radiol (NY)*. 2025:1–21.
- 20- Tellez D, Litjens G, Bándi P, Bulten W, Bokhorst J-M, Ciompi F, et al. Quantifying the effects of data augmentation and stain color normalization in convolutional neural networks for computational pathology. *Med Image Anal*. 2019;58:101544.
- 21- Ziegler J, Hechtman JF, Rana S, Ptashkin RN, Jayakumaran G, Middha S, et al. A deep multiple instance learning framework improves microsatellite instability detection from tumor next generation sequencing. *Nat Commun*. 2025;16(1):136.
- 22- Sengupta D, Ali SN, Bhattacharya A, Mustafi J, Mukhopadhyay A, Sengupta K. A deep hybrid learning pipeline for accurate diagnosis of ovarian cancer based on nuclear morphology. *PloS one*. 2022; ;17(1):e0261181.
- 23- Ho C, Zhao Z, Chen XF, Sauer J, Saraf SA, Jialdasani R, et al. A promising deep learning-assistive algorithm for histopathological screening of colorectal cancer. *Sci Rep*. 2022;12(1):2222.
- 24- Dembrower K, Wählin E, Liu Y, Salim M, Smith K, Lindholm P, et al. Effect of artificial intelligence-based triaging of breast cancer screening mammograms on cancer detection and radiologist workload: a retrospective simulation study. *Lancet Digit Health*. 2020;2(9):e468–e74.
- 25- Bera K, Schalper KA, Rimm DL, Velcheti V, Madabhushi A. Artificial intelligence in digital pathology—new tools for diagnosis and precision oncology. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16(11):703–15.
- 26- Rodriguez JPM, Rodriguez R, Silva VWK, Kitamura FC, Corradi GCA, de Marchi ACB, et al. Artificial intelligence as a tool for diagnosis in digital pathology whole slide images: a systematic review. *J Pathol Inform*. 2022;13:100138.
- 27- Stenzinger A, Alber M, Allgäuer M, Jurmeister P, Bockmayr M, Budczies J, et al., editors. Artificial intelligence and pathology: from principles to practice and future applications in histomorphology and molecular profiling. *Semin Cancer Biol*. 2022; ;84:129-143.
- 28- Wang X, Jiang Y, Chen H, Zhang T, Han Z, Chen C, et al. Cancer immunotherapy response prediction from multi-modal clinical and image data using semi-supervised deep learning. *Radiother Oncol*. 2023;186:109793.
- 29- Liao C-Y, Chen Y-M, Wu Y-T, Chao H-S, Chiu H-Y, Wang T-W, et al. Personalized prediction of immunotherapy response in lung cancer patients using advanced radiomics and deep learning. *Cancer Imaging*. 2024;24(1):129.
- 30- Zhang Y, Wang Y, Chen J, Xia Y, Huang Y. A programmed cell death-related model based on machine learning for predicting prognosis and immunotherapy responses in patients with lung adenocarcinoma. *Front Immunol*. 2023;14:1183230.

- 31- Zhang H, Chen L, Li L, Liu Y, Das B, Zhai S, et al. Prediction and analysis of tumor infiltrating lymphocytes across 28 cancers by TILScout using deep learning. *NPJ Precis Oncol.* 2025;9(1):76.
- 32- Hu J, Cui C, Yang W, Huang L, Yu R, Liu S, et al. Using deep learning to predict anti-PD-1 response in melanoma and lung cancer patients from histopathology images. *Transl Oncol.* 2021;14(1):100921.
- 33- Wang Y, Wang YG, Hu C, Li M, Fan Y, Otter N, et al. Cell graph neural networks enable the precise prediction of patient survival in gastric cancer. *NPJ Precis Oncol.* 2022;6(1):45.
- 34- Boehm KM, Khosravi P, Vanguri R, Gao J, Shah SP. Harnessing multimodal data integration to advance precision oncology. *Nat Rev Cancer.* 2022;22(2):114–26.
- 35- Gillies RJ, Beyer T. PET and MRI: is the whole greater than the sum of its parts? *Cancer research.* 2016;76(21):616. 6-3.
- 36- Lambin P, Leijenaar RT, Deist TM, Peerlings J, De Jong EE, Van Timmeren J, et al. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017;14(12):749–62.
- 37- Aerts HJ. The potential of radiomic-based phenotyping in precision medicine: a review. *JAMA Oncol.* 2016;2(12):1636–42.
- 38- Jiang C, Cai Y-Q, Yang J-J, Ma C-Y, Chen J-X, Huang L, et al. Radiomics in the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2023;22(4):346–51.
- 39- Chen Z, Chen X, Ju L, Li Y, Li W, Pang H. Establishing a predictive model for tumor mutation burden status based on 18F-FDG PET/CT and clinical features of non-small cell lung cancer patients. *Transl Lung Cancer Res.* 2024;13(9):2269.
- 40- Sun R, Limkin EJ, Vakalopoulou M, Dercle L, Champiat S, Han SR, et al. A radiomics approach to assess tumour-infiltrating CD8 cells and response to anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: an imaging biomarker, retrospective multicohort study. *The Lancet Oncology.* 2018;19(9):1180–91.
- 41- Dercle L, McGale J, Sun S, Marabelle A, Yeh R, Deutsch E, et al. Artificial intelligence and radiomics: fundamentals, applications, and challenges in immunotherapy. *J Immunother Cancer.* 2022;10(9):e005292.
- 42- Mardis ER. Next-generation sequencing platforms. *Annu Rev Anal Chem (Palo Alto Calif).* 2013;6(1):287–303.
- 43- Xie F, Zhang J, Wang J, Reuben A, Xu W, Yi X, et al. Multifactorial deep learning reveals pan-cancer genomic tumor clusters with distinct immunogenomic landscape and response to immunotherapy. *Clin Cancer Res.* 2020;26(12):2908–20.
- 44- Xie J, Zou Y, Ye F, Zhao W, Xie X, Ou X, et al. A novel platelet-related gene signature for predicting the prognosis of triple-negative breast cancer. *Front Cell Dev Biol.* 2022;9:795600.
- 45- Nikoo M, Rudiansyah M, Bokov DO, Jainakbaev NT, Suksatan W, Ansari MJ, et al. Potential of chimeric antigen receptor (CAR)-redirected immune cells in breast cancer therapies: Recent advances. *J Cell Mol Med.* 2022;26(15):4137–56.
- 46- Hugo W, Shi H, Sun L, Piva M, Song C, Kong X, et al. Non-genomic and immune evolution of melanoma acquiring MAPKi resistance. *Cell.* 2015;162(6):127.
- 47- Moshrefiravasjani R, Kamrani A, Nazari N, Jafari F, Nasiri H, Jahanban-Esfahlan R, et al. Exosome-mediated tumor metastasis: biology, molecular targets and immuno-therapeutic options. *Pathol Res Pract.* 2024;254:155083.
- 48- Yadav M, Jhunjhunwala S, Phung QT, Lupardus P, Tanguay J, Bumbaca S, et al. Predicting immunogenic tumour mutations by combining mass spectrometry and exome sequencing. *Nature.* 2014;515(7528):572–6.
- 49- Mo X, Tang C, Niu Q, Ma T, Du Y, Fu H. HTiP: high-throughput immunomodulator phenotypic screening platform to reveal IAP antagonists as anti-cancer immune enhancers. *Cell Chem Biol.* 2019;26(3):331–9. e3.
- 50- Garcia-Prieto CA, Villanueva L, Bueno-Costa A, Davalos V, González-Navarro EA, Juan M, et al. Epigenetic profiling and response to CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy in B-cell malignancies. *J Natl Cancer Inst.* 2022;114(3):436–45.

- 51- Mardi A, Shirokova AV, Mohammed RN, Keshavarz A, Zekiy AO, Thangavelu L, et al. Biological causes of immunogenic cancer cell death (ICD) and anti-tumor therapy; combination of oncolytic virus-based immunotherapy and CAR T-cell therapy for ICD induction. *Cancer Cell Int*. 2022;22(1):168.
- 52- Shen W, Nguyen TH, Li MMR, Huang Y, Moon I, Nair N, et al. Generalizable AI predicts immunotherapy outcomes across cancers and treatments. *medRxiv*. 2025:2025.05. 01.25326820.
- 53- Harel M, Ortenberg R, Varanasi SK, Mangalhara KC, Mardamshina M, Markovits E, et al. Proteomics of melanoma response to immunotherapy reveals mitochondrial dependence. *Cell*. 2019;179(1):236–50.
- 54- Bio P. Cutting-edge proteomics meets AI to rejuvenate cancer immunotherapy [updated 2022. Available from: <https://www.protica.bio>.
- 55- Beck L, Geiger T. MS-based technologies for untargeted single-cell proteomics. *Curr Opin Biotechnol*. 2022;76:102736.
- 56- Deng Z, Liu J, Yu YV, Jin YN. Machine learning-based identification of an immunotherapy-related signature to enhance outcomes and immunotherapy responses in melanoma. *Front Immunol*. 2024;15:1451103.
- 57- Vanguri RS, Luo J, Aukerman AT, Egger JV, Fong CJ, Horvat N, et al. Multimodal integration of radiology, pathology and genomics for prediction of response to PD-(L) 1 blockade in patients with non-small cell lung cancer. *Nat Cancer*. 2022;3(10):1151–64.
- 58- Yang Y, Yang J, Shen L, Chen J, Xia L, Ni B, et al. A multi-omics-based serial deep learning approach to predict clinical outcomes of single-agent anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy in advanced stage non-small-cell lung cancer. *Am J Transl Res*. 2021;13(2):743.
- 59- Prelaj A, Rebuzzi SE, Pizzutilo P, Bilancia M, Montrone M, Pesola F, et al. EPSILoN: A prognostic score using clinical and blood biomarkers in advanced non-small-cell lung cancer treated with immunotherapy. *Clin Lung Cancer*. 2020;21(4):365–77. e5.
- 60- Mazieres J, Drilon A, Lusque A, Mhanna L, Cortot A, Mezquita L, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1321–8.
- 61- Zhao Q, Chen Y, Huang W, Zhou H, Zhang W. Drug-microbiota interactions: an emerging priority for precision medicine. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):1–27.
- 62- Xiang H, Kasajima R, Azuma K, Tagami T, Hagiwara A, Nakahara Y, et al. Multi-omics analysis-based clinical and functional significance of a novel prognostic and immunotherapeutic gene signature derived from amino acid metabolism pathways in lung adenocarcinoma. *Front Immunol*. 2024;15:1361992.
- 63- Neal JT, Li X, Zhu J, Giangarra V, Grzeskowiak CL, Ju J, et al. Organoid modeling of the tumor immune microenvironment. *Cell*. 2018;175(7):1972–88. e16.
- 64- Wang H, Li X, You X, Zhao G. Harnessing the power of artificial intelligence for human living organoid research. *Bioact Mater*. 2024;42:140–64.
- 65- Monem S, Hassanien AE, Abdel-Hamid AH. A multi-task graph deep learning model to predict drugs combination of synergy and sensitivity scores. *BMC Bioinformatics*. 2024;25(1):327.
- 66- Bhinder B, Gilvary C, Madhukar NS, Elemento O. Artificial intelligence in cancer research and precision medicine. *Cancer Discov*. 2021;11(4):900–15.
- 67- He X, Liu X, Zuo F, Shi H, Jing J. Artificial intelligence-based multi-omics analysis fuels cancer precision medicine. *Semin Cancer Biol*. 2023;88:187–200.
- 68- Liao J, Li X, Gan Y, Han S, Rong P, Wang W, et al. Artificial intelligence assists precision medicine in cancer treatment. *Front Oncol* 2023;12:998222.
- 69- Ahmed L, Constantinidou A, Chatzittofis A. Patients' perspectives related to ethical issues and risks in precision medicine: a systematic review. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1215663.
- 70- Huang L, Wu X, You J, Jin Z, He W, Sun J, et al. Artificial intelligence can predict personalized immunotherapy outcomes in cancer. *Cancer Immunol Res*. 2025;13(7):964–77.
- 71- Esteva A, Topol E. Can skin cancer diagnosis be transformed by AI? *The Lancet*. 2019;394(10211):1795.

72- Sadeghi Z, Alizadehsani R, Cifci MA, Kausar S, Rehman R, Mahanta P, et al. A review of explainable artificial intelligence in healthcare. Comput Electr Eng. 2024;118:109370.