

# ZHIVAR

ژیوار / هفته نامه انجمن علمی زیست شناسی دانشگاه شاهد / شماره ۳۳ / هفته اول اسفند ۱۴۰۴

اخبار و تازه های زیست شناسی

گیاه قاصدک و سرطان روده ی بزرگ...

هوش مصنوعی در تفسیر رادیوگرافی









ژبو، واژه ای ایرانی به معنای زندگی و حیات است...

## صاحب امتیاز: انجمن علمی زیست شناسی دانشگاه شاهد

مدیر مسئول و سردبیر:

سید علی حسینی

دانشجوی کارشناسی بیوتکنولوژی دانشگاه شاهد



ناظر ارشد علمی نشریه:

خانم دکتر طوبی السادات احمدی

عضو هیئت علمی گروه زیست شناسی دانشگاه شاهد



مشاور علمی:

مهدی ادریسیان

دانش آموخته ی کارشناسی ارشد بیوتکنولوژی میکروبی دانشگاه شاهد



مدیر فنی و صفحه آرا:

محمد صدرا محمدی

دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک دانشگاه آزاد تهران مرکز



سرپرست کارگروه ویراستاری:

محمد ابراهیمی آشتیانی

دانشجوی کارشناسی زیست شناسی سلولی مولکولی دانشگاه شاهد



## شورای سردبیری:

محمد صدرا محمدی – ناظر فنی و ویراستار

دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک دانشگاه آزاد تهران مرکز



فائزه ارقیدش – سرپرست کارگروه پنجم پژوهش

دانشجوی کارشناسی ارشد بیوتکنولوژی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد



الهام کندی – سرپرست خبرنامه‌ی ژيووار

دانشجوی کارشناسی زیست‌شناسی سلولی مولکولی دانشگاه شاهد



## هیئت تحریریه:

سبحان جردای شریف آبادی

دانشجوی کارشناسی بیوتکنولوژی دانشگاه شاهد



فائزه ارقیدش

دانشجوی کارشناسی ارشد بیوتکنولوژی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد



مریم فتحی

دانشجوی کارشناسی بیوتکنولوژی دانشگاه شاهد



امیر ارسلان قهاری

دانشجوی دکتری حرفه‌ای دامپزشکی دانشگاه آزاد تبریز



حنانه دومهری – تحریریه‌ی خبرنامه

دانشجوی کارشناسی زیست‌شناسی سلولی مولکولی دانشگاه شاهد



فاطمه علیرضایی – تحریریه‌ی خبرنامه

دانشجوی کارشناسی زیست‌شناسی سلولی مولکولی دانشگاه شاهد



محمد حسین جعفری – تحریریه‌ی خبرنامه

دانشجوی کارشناسی زیست‌شناسی سلولی مولکولی دانشگاه علم و فرهنگ



# فهرست

---

۶ اخبار و تازه ها

۱۲ مقاله‌ی پژوهشی

بررسی اثرات گیاه قاصدک بر سرطان روده بزرگ

۲۴ مقاله‌ی پژوهشی

Artificial Intelligence for Diagnostic Interpretation of Small Animal Thoracic Radiographs: A Review of Methods, Clinical Evidence, and Future Directions





## بررسی امکان زیستی نقش میکروبیوتای روده در تکوین و بروز فنوتیپ‌های اوتیسم

نوشته شده توسط حنا دومی

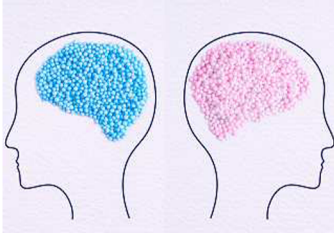


در دهه‌های اخیر، پژوهشگران پیوندهای میان میکروبیوم روده و اختلالات عصبی - از افسردگی و پارکینسون تا اختلال طیف اوتیسم - را به‌طور گسترده بررسی کرده‌اند. وجود ارتباط دو سویه میان روده و مغز از طریق عصب واگ، زمینه‌ساز شکل‌گیری فرضیه‌هایی درباره نقش میکروبیوم روده در اوتیسم شده و طیفی از مطالعات مشاهده‌ای انسانی، پژوهش‌های مکانیکی بر روی مدل‌های موشی و حتی کارآزمایی‌های بالینی را پدید آورده است. با این حال، مقاله‌ای دیدگاه محور که به‌تازگی در نشریه Neuron منتشر شده، ادعا می‌کند که این حوزه با مشکلات مفهومی، روش‌شناختی و آماری جدی مواجه است و شواهد کافی برای نشان دادن نقش علی میکروبیوم روده در بروز اوتیسم وجود ندارد. در مقابل، پژوهشگران فعال در این حوزه تأکید دارند که هدف آنان اثبات «علیت» نیست، بلکه بررسی «ارتباط» میان این دو و امکان استفاده از آن در درمان برخی جنبه‌های اوتیسم است. کوین میچل، عصب‌زیست‌شناس تکاملی، ریشه انتقادات خود را در تجربه سال‌ها مطالعات ژنتیک می‌بیند؛ حوزه‌ای که پیش‌تر نیز با مشکلات آماری و حجم نمونه‌های کوچک روبه‌رو بوده است. او معتقد است که بسیاری از مطالعات میکروبیوم و اوتیسم نیز با آزمودن متغیرهای فراوان در جمعیت‌های کوچک، بدون تکرارپذیری و بدون اصلاح آماری کافی، به نتایجی ظاهراً معنادار رسیده‌اند. ارزیابی تیم او نشان داد که بیشتر مطالعات مشاهده‌ای، حجم

نمونه لازم برای شناسایی ارتباط واقعی را نداشته‌اند و داده‌های مطالعات بزرگ‌تر نیز تنها ارتباط‌هایی ضعیف و نامطمئن میان ترکیب میکروبیوم روده و اوتیسم نشان می‌دهند. افزون بر این، او مدل‌های موشی اوتیسم را به دلیل فاصله رفتارهای حیوانی با ویژگی‌های انسانی اوتیسم، ناکافی می‌داند؛ هرچند پژوهشگران این حوزه تأکید می‌کنند که این مدل‌ها برای تقلید کامل اوتیسم طراحی نشده، بلکه برای بازسازی جنبه‌های خاص رفتاری یا عصبی آن به کار می‌روند. مدل‌های پرکاربرد همچون «فعال‌سازی ایمنی مادر» یا رژیم پرچرب دوران بارداری، در برخی مطالعات ارتباط‌هایی با پیامدهای مشاهده‌شده در اوتیسم نشان داده‌اند، اما میچل استدلال می‌کند که شواهد اپیدمیولوژیک انسانی برای پشتیبانی از این مدل‌ها ضعیف است. در مقابل، پژوهشگرانی مانند شلی بافینگتون این دیدگاه را قدیمی و نادرست می‌دانند و به مطالعات بزرگ و اخیر اشاره می‌کنند که ارتباط‌های معناداری میان شاخص توده بدنی مادر، الگوهای تغذیه‌ای، زمینه ژنتیکی و خطر اوتیسم یافته‌اند. این گروه معتقد است که تعدیل میکروبیوم روده می‌تواند ابزاری عملی برای بهبود برخی پیامدهای رشدی - به‌ویژه مشکلات گوارشی و رفتاری - در کودکان دارای اوتیسم باشد و از این رو، پژوهش در این حوزه همچنان ضروری است. یکی از محورهای اصلی اختلاف، کیفیت طراحی کارآزمایی‌های بالینی است. میچل و همکارانش برخی از این کارآزمایی‌ها را کوچک، بدون گروه کنترل یا آسیب‌پذیر نسبت به اثر دارونما توصیف می‌کنند. اما نمونه‌هایی نیز وجود دارد که یافته‌های حیوانی را با طرح‌های انسانی دنبال کرده‌اند. برای مثال، درمان با پروبیوتیک *Lactobacillus reuteri* که ابتدا در مدل موشی اثرات مثبتی بر رفتارهای اجتماعی نشان داد، بعدها در قالب یک کارآزمایی تصادفی سازی‌شده، دوسوکور و کنترل‌شده با دارونما در

## تفاوت‌های جنسیتی در مغز تا سطح مولکولی، کاوش در مبانی مولکولی تمایز های مغزی

نوشته شده توسط فاطمه علیرضایی



تفاوت‌های جنسیتی در مغز به سطح مولکولی می‌رسد مغز زنان و مردان بسیار شبیه به هم است، اما در سطح مکانیسم‌های مولکولی، تفاوت‌های جنسیتی آشکاری پدیدار می‌شود و مسیرهایی را برای توسعه داروهای هدفمند آشکار می‌کند. کاترین وولی، متخصص غدد درون ریز و اعصاب، و تیمش در دانشگاه نورث وسترن، در حال مطالعه مدولاسیون سیناپسی در موش‌های ماده بودند که با مشکلی مواجه شدند. آنها در تلاش بودند تا آزمایش‌هایی را که روی موش‌های نر انجام شده بود، تکرار کنند، اما محققان خیلی زود متوجه شدند که نمی‌توانند. وولی در سخنرانی ویژه ریاست جمهوری در نشست انجمن علوم اعصاب 2025 گفت: از آن زمان، به این فکر افتاده‌ام که تفاوت‌های جنسیتی در مغز می‌تواند بسیار مهم باشد، نه برای فهمیدن نحوه عملکرد ذهن ما، و بیشتر برای اطمینان از اینکه ما از مزایای علم برای پزشکی به حداکثر استفاده می‌کنیم. سال‌ها، دانشمندان علوم اعصاب تصور می‌کردند که مطالعه روی حیوانات ماده به دلیل نوسانات هورمونی در طول چرخه فحلی، تنوع زیادی را در آزمایش‌های آنها ایجاد می‌کند. این امر منجر به سوگیری در تحقیقات علوم اعصاب شد که در آن محققان در یک مقطع تصمیم گرفتند فقط از موش‌های نر در آزمایش‌های خود استفاده کنند. با این حال، آزمایش‌های بعدی نشان داد که چرخه فحلی منجر به تنوع بیشتر در موش‌های

کودکان مبتلا به اوتیسم نیز به بهبود قابل توجه همین رفتارها انجامید. علاوه بر این، برخی کارآزمایی‌های مبتنی بر انتقال میکروبیوم روده، نه تنها بهبودهای رفتاری، بلکه تغییرات پایدار در پروفایل متابولیت‌های خونی را ثبت کرده‌اند؛ یافته‌هایی که نمی‌توان آن‌ها را با اثر دارونما توضیح داد. در برابر این انتقادات، پژوهشگران میکروبیوم تأکید می‌کنند که پیشبرد علمی مستلزم افزایش سخت‌گیری روش‌شناختی است، نه کنار گذاشتن یک حوزه پژوهشی پرطرفیت. آن‌ها بر این باورند که پرسش اصلی این حوزه نه یافتن رابطه علی مستقیم، بلکه فهم سازوکارهای ارتباطی روده و مغز و شناسایی عوامل تعدیل کننده خطر یا پیامدهای اوتیسم است. از آنجا که اصلاح ژن‌های دخیل در اوتیسم در سطح جنینی یا سلولی بسیار دشوار است، مداخله در میکروبیوم روده می‌تواند رویکردی قابل دسترس‌تر برای بهبود کیفیت زندگی بسیاری از افراد باشد. به باور متخصصان، آینده این حوزه در گرو مطالعه دقیق‌تر، کارآزمایی‌های گسترده‌تر، و تأمین منابع پژوهشی کافی برای یافتن نشانگرهای زیستی است که بتوانند کودکان یا بزرگسالانی را که بیشترین سود را از مداخله‌های مبتنی بر میکروبیوم می‌برند، شناسایی کنند.

منبع خبر:

The Scientist. (2025, November 25). Criticism of autism-gut microbiome research sparks pushback. Retrieved from <https://www.the-scientist.com/criticism-of-autism-gut-microbiome-research-sparks-pushback-73732>



دارد. وولی گفت: بخش عمده‌ای از مغزهای افراد موزاییکی هستند. یعنی ترکیبی از نواحی مغزی به طور نامتناسبی بزرگتر و به طور نامتناسبی کوچکتر هستند. به نظر من این موزاییکی بودن مغز، همراه با همپوشانی قابل توجه در حجم‌های منطقه‌ای مغز، واقعاً مفهوم مغز دوگانه‌ی زن و مرد را تضعیف یا حداقل به چالش می‌کشد. اهمیت جنسیت در سیناپس‌ها وولی گفت، اگرچه تفاوت‌های ساختاری کلی ممکن است حداقل باشند، اما تفاوت‌های جنسیتی در سطح مکانیسم‌های مولکولی بسیار معنادارتر هستند. او و تیمش به‌طور خاص بر استروژن تمرکز کرده‌اند که به‌عنوان یک نورواستروئید در هیپوکامپ عمل می‌کند. به‌ویژه، آن‌ها به نقش آن در آشکار کردن تفاوت‌های جنسی «پنهان» در مغز علاقه‌مند هستند: زمانی که یک فرآیند در مردان و زنان نتیجه یکسانی دارد اما با مکانیسم‌های متفاوتی رخ می‌دهد. این تفاوت‌های جنسی نهفته جالب توجه هستند زیرا در ظاهر، نرها و ماده‌ها یکسان به نظر می‌رسند و تفاوت بین آنها تنها با نوعی مداخله آشکار می‌شود. این تیم تحقیقاتی این سوال را مطرح کرد که چگونه استرادیول، نوعی استروژن، بر انتقال سیناپسی در هیپوکامپ موش‌های نر و ماده تأثیر می‌گذارد. آنها دریافتند که درمان با استرادیول منجر به افزایش قدرت سیناپس در هر دو ترمینال پیش سیناپسی و پس سیناپسی برای هر دو جنس می‌شود. وولی گفت، بالاخره وقتی به گیرنده‌های استروژن که واسطه این اثرات هستند فکر می‌کنیم، موضوع جالب‌تر می‌شود. در هیپوکامپ، سه گیرنده استروژن وجود دارد که می‌توانند درگیر باشند، که هر کدام می‌توانند به‌طور جداگانه توسط یک آگونیست انتخابی فعال شوند. در واقع، وقتی آنها هر گیرنده استروژن را به‌صورت جداگانه در مردان و زنان ارزیابی کردند، دریافتند که هر گیرنده در یک جنس و بین آنها متفاوت عمل می‌

ماده نمی‌شود. در واقع، در سال 2016، مؤسسات ملی بهداشت، گنجاندن حیوانات ماده در تحقیقات زیست‌پزشکی پیش‌بالینی را به یک الزام تبدیل کردند. وولی در ارائه خود، برخی از تصورات غلطی را که هنوز چندین دانشمند و عموم مردم در مورد تفاوت‌های جنسیتی در مغز دارند، برطرف کرد و در عین حال تفاوت‌های جنسیتی بسیار واضح در مغز را در سطح مکانیسم‌های مولکولی برجسته نمود. او بر اهمیت گنجاندن حیوانات نر و ماده در تحقیقات علوم اعصاب و اینکه چگونه آشکار کردن تفاوت‌های جنسیتی در مغز می‌تواند منجر به توسعه داروهای هدفمندتر شود، تأکید کرد. وولی توضیح داد که یک تصور غلط رایج این است که اندازه مغز بین مردان و زنان متفاوت است و مغز مردان بزرگتر است. وقتی محققان مستقیماً این سوال را با استفاده از داده‌های MRI ساختاری در مورد حجم مغز از بیش از 500000 نفر در بیوبانک بریتانیا پرسیدند، دریافتند که بین مردان و زنان تفاوت زیادی وجود دارد: 36 درصد مواقع مغز مردان بزرگتر و 29 درصد مواقع مغز زنان بزرگتر بود. پس از اصلاح حجم کل مغز، تفاوت در اندازه مغز بین مردان و زنان بسیار کم بود. برای به دست آوردن تصویر دقیق‌تری از مغز، محققان دانشگاه ادینبورگ به زیرمجموعه‌ای از داده‌های بانک زیستی بریتانیا نگاه کردند و بر چهار ناحیه مغز تمرکز کردند: هیپوکامپ، هسته اکومبئس، آمیگدال و هسته دمی. پس از نرمال سازی تفاوت‌های فردی در اندازه مغز، محققان دریافتند که بر اساس جنسیت، هیچ تفاوتی در اندازه هیپوکامپ وجود ندارد، زنان هسته اکومبئس کمی بزرگتری دارند، مردان آمیگدال کمی بزرگتری دارند و هیچ تفاوتی در هسته دمی وجود ندارد. با انجام این تجزیه و تحلیل، محققان دانشگاه تل‌آویو حجم 116 ناحیه مختلف مغز را اندازه‌گیری کردند و نشان دادند که تنوع زیادی در اندازه بین نواحی مختلف مغز بین دو جنس وجود



حاضر در اتاق صحبت کرد و از آنها خواست تا کسانی باشند که وضع موجود در تحقیقات علوم اعصاب را تغییر دهند و عادت کنند که از نمونه های زن و مرد در تحقیقات خود استفاده کنند. او گفت: این کار الگوهای جدیدی از مدولاسیون سیناپسی و سایر اشکال آن در مغز را آشکار می کند و فرصت های توسعه دارو و توسعه سایر روش های درمانی را تقویت و گسترش می دهد. به این ترتیب، شما به ما کمک خواهید کرد تا از مزایای علم برای پزشکی به حداکثر استفاده کنیم.

می کند. وولی گفت: واقعاً مشخص نیست که این موضوع در شرایط عادی چه کاری انجام می دهد، زیرا به نظر می رسد خود استرادیول در مردان و زنان تأثیر یکسانی دارد، اما این موضوع با برخی مداخلات، مثلاً دارویی که به طور انتخابی بر یکی از این گیرنده ها تأثیر می گذارد، اهمیت خواهد داشت. این ایده که دستکاری یک گیرنده می تواند اثرات متفاوتی در مردان و زنان داشته باشد، زمانی که آن گیرنده در یک تفاوت جنسی نهفته دخیل است، فقط یک فرضیه نیست. هم مردان و هم زنان هورمون دارند. وولی برای رفع یک تصور غلط رایج دیگر، بر نقش هورمون ها بر مغز در آزمودنی های زن و مرد تمرکز کرد. او اذعان کرد که اغلب، هورمون ها مانند آنهایی که چرخه قاعدگی را تنظیم می کنند در مغز زنان اهمیت دارند، اما افزود: هورمون ها در مردان نیز اهمیت دارند. او به مطالعه ای که توسط امیلی جیکوبز و تیمش در دانشگاه کالیفرنیا، سانتا باربارا انجام شده بود، اشاره کرد. در این مطالعه، محققان به مدت یک ماه، هر روز چه صبح، چه عصر یا هر دو از یک مرد نمونه خون، بزاق و تصویربرداری مغز گرفتند. با استفاده از این رویکرد نمونه برداری متراکم، آنها دریافتند که نه تنها سطح هورمون هایی مانند تستوسترون و کورتیزول در طول روز نوسان دارد هر دو در صبح بیشتر از عصر هستند، بلکه حجم مناطق مختلف مغز نیز در طول روز تغییر می کند. چیزی که می خواهم از این نکته برداشت کنید این است که نرها هورمون دارند و این هورمون ها در نرها مهم هستند، همانطور که در ماده ها نیز مهم هستند. و فکر می کنم این نکته احتمالاً ارزش دارد که در نظر داشته باشید، زیرا علوم اعصاب بیشتر و بیشتر به سمت انجام آزمایش ها روی کل حیوانات حرکت می کند. کل موجودات زنده، فیزیولوژی کل ارگانیسم، از جمله هورمون ها را دارند. وولی در پایان ارائه خود، مستقیماً با دانشمندان علوم اعصاب تازه کار

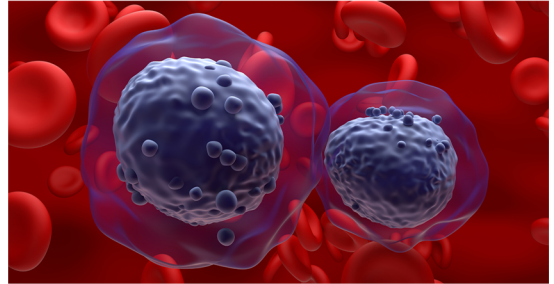
منبع خبر:

<https://www.the-scientist.com/sex-differences-in-the-brain-get-down-to-the-molecular-level-73768>



## داروی جدیدی که امید بسیاری برای بیماران مبتلا به کشنده‌ترین نوع سرطان خون ایجاد می‌کند

نوشته شده توسط محمدحسین جعفری



بیوتکنولوژی «پاول و دایان میننگ» در UVA، اظهار داشت: «زیفتومنیب یک گزینه جدید بسیار مورد انتظار و به شدت ضروری برای بیماران است که سایر درمان‌ها برای آن‌ها شکست خورده است - برای بیماران که امیدی برایشان باقی نمانده است. این یک دستاورد فوق‌العاده توسط دکتر گرمبکا و دکتر سیرپیکی است. UVA مؤسسه میننگ را به طور خاص برای پیشبرد دقیقاً همین نوع تحقیقات مهم تأسیس کرده است. ما در حال تسریع توسعه درمان‌ها و روش‌های درمانی جدید برای پیچیده‌ترین و دشوارترین بیماری‌ها هستیم تا به نفع بیماران در سراسر جهان باشد.» لوسمی میلوئید حاد یک سرطان خون به شدت کشنده است که عمدتاً در افراد بالای 68 سال دیده می‌شود. بر اساس اعلام انجمن سرطان آمریکا، سالانه بیش از 22,000 آمریکایی به این بیماری مبتلا می‌شوند و بیش از 11,000 نفر جان خود را از دست می‌دهند. در مجموع، این بیماری حدود یک سوم از کل موارد سرطان خون را تشکیل می‌دهد. گرمبکا گفت: «لوسمی میلوئید حاد یک سرطان خون بسیار تهاجمی با نتایج بالینی ضعیف است. مشاهده اینکه کار پیشگامانه ما بر روی مهارکننده‌های منین (menin inhibitors) به یک درمان مورد تأیید FDA برای بیماران لوسمی تبدیل شده است، فوق‌العاده ارزشمند است. مشاهده تأثیر مستقیم تحقیقات ما که منجر به تولید دارویی می‌شود که به بیماران لوسمی کمک می‌کند، شگفت‌انگیز است. این دستاوردی بود که فقط می‌توانستیم خوابش را ببینیم و اکنون به واقعیت پیوسته است.» تحقیقات سیرپیکی و گرمبکا در UVA و میشیگان منجر به کشفیات اساسی شد که در سال 2014 به شرکت کورا آنکولوژی (Kura Oncology) واگذار شد. این داروی جدید با همکاری گرمبکا و سیرپیکی با شرکت کورا آنکولوژی توسعه یافته و توسط این شرکت و گروه دارویی کیووا کیرین (Kyowa Kirin)

تحقیقات زیست‌پزشکی که در دانشکده پزشکی دانشگاه ویرجینیا (UVA) آغاز شده بود، یک درمان جدید و بسیار موثر را برای بیماران مبتلا به کشنده‌ترین نوع سرطان خون به ارمغان آورده است. سازمان غذا و داروی فدرال (FDA) داروی زیفتومنیب (ziftomenib) را برای بیماران که به لوسمی میلوئید حاد (Acute Myeloid Leukemia - AML) عودکننده یا مقاوم به درمان مبتلا هستند و دارای جهش در ژن NPM1 می‌باشند، تأیید کرده است. این داروی جدید که روزانه یک بار به صورت خوراکی مصرف می‌شود، یک درمان بالقوه برای بیماران ارائه می‌دهد که پیش از این هیچ انتخاب موثری نداشتند. این دارو نتیجه سال‌ها تحقیق توسط دکتر یولانتا گرمبکا (Jolan-ta Grembecka) و دکتر توماژ سیرپیکی (Taomasz Cierpicki) است که کار خود را در سال 2007 به عنوان استادیاران پژوهشی در دپارتمان فیزیولوژی مولکولی و فیزیک بیولوژیکی UVA و با همکاری نزدیک با دکتر جان بوشلر (John Bush-weller)، مربی سابق فوق‌دکترای خود، آغاز کردند. در سال 2009، گرمبکا و سیرپیکی هر دو به دانشگاه میشیگان نقل مکان کردند و اکنون در آنجا عضو هیئت علمی دپارتمان آسیب‌شناسی (پاتولوژی) هستند. دکتر مارک اِسر (Mark Esser)، رئیس و مدیر ارشد علمی مؤسسه



را دارند.» اِسِر همچنین افزود: «همیشه دیدن اینکه تحقیقات UVA گزینه‌های جدید مهمی مانند زیفتومنیب را برای بیماران تولید می‌کند، هیجان‌انگیز است. اکنون ما در موقعیتی قرار داریم که این اتفاق را سریع‌تر محقق کنیم.»

با نام تجاری کومزیفیتی (Komzifti) به بازار عرضه شده است. این دارو با مختل کردن تعاملات پروتئین سلولی به نام منین عمل می‌کند؛ پروتئینی که رشد و بقای سلول‌های لوسمی را هدایت می‌کند. این اختلال به سلول‌ها اجازه می‌دهد تا به جای سرطانی شدن، به گلبول‌های سفید بالغ تبدیل شوند. سیرپیکی گفت: «برای توسعه مهارکننده‌های منین، ما مجبور بودیم وارد یک حوزه تحقیقاتی کاملاً جدید شویم: تولید پروتئین انسانی، ایجاد سنجش‌های بیوشیمیایی قوی، انجام غربالگری با بازده بالا و حل ساختار کریستالی منین. ما این کار را در زمانی انجام دادیم که صنعت داروسازی همچنان نسبت به اینکه هدف قرار دادن تعاملات پروتئین-پروتئین اصلاً امکان‌پذیر باشد، تردید داشت.» همکاری گرمبکا و سیرپیکی با کورا منجر به کشف زیفتومنیب شد که بر اساس نتایج آزمایش‌های بالینی که در سال 2019 آغاز شد، تأییدیه FDA را کسب کرد. نیاز به یک گزینه درمانی جدید به قدری شدید بود که این سازمان فدرال به زیفتومنیب بررسی در اولویت (priority review) داد. بوشولرگفت: «مشاهده اینکه کار دکتر گرمبکا و دکتر سیرپیکی چنین تأثیر شگفت‌انگیزی برای بیماران دارد، بسیار رضایت‌بخش است. موفقیت آن‌ها نویدبخش آینده‌ای با عوامل هدفمند و موفقیت‌های بیشتری است که مبارزه با سرطان را به طور چشمگیری بهبود می‌بخشد.» آزمایش‌های در حال انجام، اکنون در حال بررسی این هستند که آیا زیفتومنیب می‌تواند در ترکیب با داروهای دیگر، هم بر لوسمی هم بر تومورهای جامد اثرگذار باشد یا نه. اِسِر از UVA توضیح داد: «توسعه دارو به طور سنتی یک فرآیند طولانی و کند بوده است. اما بسیاری از بیماران زمان لازم برای انتظار ندارند. مؤسسه منینگ (Manning) متعهد به توسعه سریع و ایمن درمان‌های جدید است تا بتوانیم آن‌ها را به دست بیمارانی برسانیم که بیشترین نیاز

منبع خبر:

<https://www.news-medical.net/news/20251125/New-medication-of-potential-treatment-for-patients-with-deadliest-form-of-blood-cancer.aspx>



# بررسی اثرات گیاه قاصدک بعنوان یک ترکیب طبیعی بر روی سرطان روده بزرگ

نوشته شده توسط کارگروه پنجم پژوهش:  
سبحان جره ای، فائزه ارقیدش و مریم فتحی

## چکیده

افزایش جمعیت سالمند در جهان، همراه با گسترش رفتارهای سرطان زا، از مهم‌ترین عوامل افزایش جهانی انواع مختلف سرطان‌ها هستند. سالانه بیش از 12 میلیون مورد جدید سرطان و بیش از 7 میلیون مرگ و میر ناشی از سرطان در سراسر جهان رخ می‌دهد و با وجود معرفی رویکردهای متعدد شیمی‌درمانی و شیمی‌درمانی پیشگیری‌کننده، سرطان همچنان یکی از علل اصلی مرگ و میر در جهان است، به طوری‌که از هر چهار مرگ، یک مورد به سرطان نسبت داده می‌شود. سرطان روده بزرگ یکی از مهم‌ترین چالش‌های درمانی قرن حاضر است و توسعه درمان‌های کم عارضه و مؤثر، به ویژه از منابع طبیعی، اهمیتی دوچندان یافته است. گیاه قاصدک، به دلیل ویژگی‌های آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی خود، در سال‌های اخیر به عنوان یک منبع نوظهور در پژوهش‌های سرطان‌درمانی مطرح شده است. داده‌های دو مطالعه مهم نشان می‌دهد که عصاره ریشه قاصدک و عصاره گل قاصدک هر دو توانایی قابل توجهی در توقف تکثیر سلول‌های سرطان روده، القای آپوپتوز، تعدیل استرس اکسیداتیو و هدف گیری مسیرهای مولکولی بقا و مرگ سلولی دارند.

## 1. مقدمه

سرطان روده بزرگ (Colorectal cancer) یا CRC سومین سرطان شایع و یکی از مهم‌ترین دلایل مرگ و میر مرتبط با سرطان در جهان است. با وجود پیشرفت‌های چشم‌گیر در روش‌های تشخیصی و درمانی، میزان مرگ و میر ناشی از CRC همچنان بالاست، به ویژه به دلیل پدیده مقاومت دارویی (Drug resis- tance) و عوارض جانبی شدید درمان‌های استاندارد مانند 5-فلوئورواوراسیل (FU-5)، اگزالیپلاتین و ایرینوتکان (Oxaliplatin and Irinotecan) که این داروها اگرچه پایه‌های اصلی شیمی‌درمانی CRC محسوب می‌شوند، اما طیف وسیعی از سمیت‌های سیستمیک، به ویژه آسیب‌های گوارشی که در 50 تا 80% بیماران دیده می‌شود را موجب می‌شوند که سبب کاهش کیفیت زندگی و کاهش تحمل‌پذیری درمان می‌گردد. از سوی دیگر، نقش استرس اکسیداتیو (Oxidative stress) و التهاب مزمن در فرآیند سرطان زایی کولورکتال کاملاً شناخته شده است. تولید بیش از حد گونه‌های فعال اکسیژن (Reactive oxygen species) یا ROS، از جمله پراکسید هیدروژن ( $H_2O_2$ )، می‌تواند به آسیب اکسیداتیو DNA، چربی‌ها و پروتئین‌ها منجر شود و دفاع آنتی‌اکسیدانی سلول را تحت تأثیر قرار دهد. زمانی که این آسیب پاسخ‌های التهابی را آغاز می‌کند، چرخه‌ای معیوب شکل می‌گیرد که موجب تشدید صدمات بافتی و تسریع پیشرفت بیماری می‌شود (1,2). این چرخه مخرب موجب مقاومت سلول‌های سرطانی به مرگ برنامه‌ریزی شده و افزایش تهاجم می‌گردد.



در چنین زمینه‌ای، توجه به ترکیبات طبیعی با اثرات ضدسرطانی، آنتی‌اکسیدانی و کم عارضه افزایش یافته است. قاصدک یکی از گیاهانی است که در سال‌های اخیر جایگاه قابل توجهی در پژوهش‌های ضد سرطان پیدا کرده است. در این مقاله علاوه بر بررسی مسیرهای مولکولی موثر بر پیشرفت سرطان کولورکتال، اثرات ضد توموری این ترکیب زیست فعال بر روی رده سلولی و مدل حیوانی مورد مطالعه قرار گرفته است و هم چنین به مکانیسم های ضد سرطانی این ترکیب اشاره شده است.

## 2. سرطان کولورکتال

سرطان کولورکتال یکی از شایع ترین بدخیمی ها در کنار سرطان پروستات، ریه و پستان است؛ رشد های کوچک موسوم به پولیپ در کلون یا رکتوم شروع به تشکیل می کنند و سپس به تومور های سرطانی تبدیل می شوند که می توانند به سایر بخش های بدن متاستاز دهند. پیشرفت سرطان کلون را می توان در چهار مرحله توصیف کرد:

مرحله 0 و 1: تومور در لایه های داخلی کلون رشد می کند و به صورت پولیپ شناخته شود.  
 مرحله 2: سرطان از دیواره کلون عبور کرده و در لایه های بیرونی رشد می کند؛ اما هنوز به غدد لنفاوی نرسیده است. این مرحله به عنوان آدنوم شناخته می شود.  
 مرحله 3: تومور به غدد لنفاوی می رسد و به شکل کارسینوم در می آید.  
 مرحله 4: سرطان در بدن متاستاز می دهد.  
 مسیر رشد این سرطان و مراحل ذکر شده طولانی هست (حدود 10 تا 15 سال)، بنابراین غربالگری و برداشتن پولیپ بسیار موثر است (3).

## 1.2. سیر تاریخی درمان CRC

درمان CRC در طول تاریخ دستخوش تحولات چشمگیری شده و از روش های ابتدایی تجربی به درمان های پیشرفته و شخصی سازی شده امروزی رسیده است.  
 دوران باستان و قرون وسطی:

در دوران باستان، توده های سخت بدن معمولاً با روش هایی نظیر سوزاندن، استفاده از حرارت یا گیاهان دارویی درمان می شدند و شناختی از ماهیت بدخیم سرطان وجود نداشت. در قرون وسطی نیز درمان ها عمدتاً مبتنی بر داروهای گیاهی و روش هایی مانند خون گیری بودند و مداخلات جراحی به دلیل درد، عفونت و مرگ و میر بالا بسیار محدود انجام می شدند (4, 5).

قرن های هجدهم و نوزدهم:

با کشف بیهوشی عمومی و معرفی اصول ضد عفونی و تکنیک های سترون سازی، امکان انجام جراحی های بزرگ تر فراهم شد و جراحی کلون و رکتوم به تدریج وارد عمل بالینی گردید. با این حال، به دلیل محدودیت های تکنیکی و عوارض پس از عمل، این جراحی ها همچنان پرخطر بودند و میزان موفقیت درمانی پایین باقی ماند. در این دوره، اغلب جراحی های رکتوم ماهیت تسکینی داشتند و کمتر منجر به درمان قطعی می شدند (4).



اوایل قرن بیستم:

کشف و به کارگیری رادیوتراپی به عنوان نخستین روش درمانی غیرجراحی، نقطه عطفی در مدیریت سرطان ایجاد کرد. هم زمان، پیشرفت در تکنیک‌های جراحی کولورکتال موجب شد امکان برداشت کامل تر تومور فراهم شود و نتایج درمانی بهبود یابد (6). دهه‌های 1940 و 1950:

معرفی شیمی‌درمانی سیستمیک، به ویژه با ترکیباتی مانند نیتروژن موستارد (Nitrogen mustard)، تحولی اساسی در درمان سرطان به وجود آورد. این پیشرفت نشان داد که می‌توان با دارو درمانی، رشد و تکثیر سلول‌های سرطانی را مهار کرد و درمان را فراتر از مداخله موضعی جراحی گسترش داد (7). نیمه دوم قرن بیستم:

در این دوره، رویکردهای درمان ترکیبی شامل جراحی، شیمی‌درمانی و رادیوتراپی به طور گسترده توسعه یافتند. استاندارد سازی جراحی‌های کولون، برداشت سیستماتیک غدد لنفاوی و معرفی تکنیک‌هایی نظیر Total mesorectal excision (TME) یا (TME) در سرطان رکتوم، منجر به کاهش عود موضعی و بهبود بقای بیماران شد (8, 9).

قرن بیست و یکم:

درمان سرطان کولورکتال وارد عصر پزشکی دقیق شده است. جراحی‌های کم تهاجمی از جمله لاپاراسکوپی، جراحی رباتیک و روش‌هایی مانند transanal minimally invasive surgery (TAMIS) به طور فزاینده‌ای مورد استفاده قرار گرفته‌اند. در حوزه رادیوتراپی، تکنیک‌های پیشرفته مانند intensi-ty-modulated radiation therapy (IMRT) و image-guided radiation therapy (IGRT) امکان هدف‌گیری دقیق‌تر تومور و کاهش آسیب به بافت سالم را فراهم کرده‌اند. علاوه بر این، درمان‌های هدفمند شامل مهارکننده‌های epidermal growth factor receptor (EGFR) و vascular endothelial growth factor (VEGF) و همچنین ایمنی‌درمانی نقش مهمی در درمان بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال، به ویژه در مراحل پیشرفته، ایفا می‌کنند. امروزه، انتخاب راهبرد درمانی بر اساس بیومارکرها و ویژگی‌های مولکولی و ژنتیکی تومور انجام می‌شود و درمان‌ها به سمت شخصی‌سازی حرکت کرده اند (10, 11).

## 2.2. توزیع منشاء CRC

CRC در بسیاری از موارد تحت تأثیر عوامل محیطی و سبک زندگی قرار دارد. در بررسی‌های همه‌جانبه مشخص شده است که اکثر موارد CRC به صورت پراکنده (sporadic) بوده و بدون سابقه خانوادگی یا سندرم ژنتیکی شناخته شده رخ می‌دهند. در واقع، حدود 65% از موارد CRC را موارد پراکنده تشکیل می‌دهند که علت اصلی آنها تجمع تدریجی جهش‌های ژنتیکی حاصل از عوامل محیطی مانند رژیم غذایی، چاقی، کم‌تحركی و سایر عوامل نامشخص است (12). در حدود 25% از بیماران، CRC در قالب الگوی خانوادگی (familial) مشاهده می‌شود، این بدان معناست که افراد در یک خانواده نسبت به جمعیت عمومی خطر بیشتری دارند، اما هیچ سندرم ارثی مشخص یا جهش ژنتیکی با نفوذ بالا در این



دسته شناسایی نشده است. چنین تجمع خانوادگی احتمالاً از ترکیب عوامل ژنتیکی با نفوذ کم و عوامل محیطی مشترک در خانواده‌ها ناشی می‌شود (13). نهایتاً حدود 5-10% از موارد CRC مربوط به سندرم های ارثی شناخته شده هستند. این سندرم ها شامل سندرم لینچ (Lynch) syndrome و سندرم پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی ارثی (inherited familial adenomatous polyposis) یا FAP و دیگر شرایط نادر می‌شوند، که در آنها جهش‌های ژنتیکی مشخص باعث افزایش چشمگیر خطر ابتلا به سرطان می‌گردد (14). از نظر ژنتیکی، سندرم لینچ که یکی از رایج‌ترین سندرم‌های وراثتی CRC است، به دلیل جهش در ژن‌های تعمیر ناهنجاری‌های (miss match repair) یا DNA MMR، ایجاد می‌شود و به‌طور قابل توجهی خطر ابتلا به CRC و دیگر سرطان‌ها را افزایش می‌دهد (15). به طور خلاصه، تقسیم‌بندی منشاء CRC به صورت زیر است:

موارد پراکنده (Sporadic): حدود 65% از موارد بدون سابقه خانوادگی و بدون سندرم ژنتیکی شناخته شده (16).

موارد خانوادگی (Familial): حدود 25% از موارد با سابقه خانوادگی، اما بدون سندرم ارثی تعریف‌شده (17).

موارد ارثی (Hereditary Syndromes): حدود 5-10% از موارد به سندرم‌های ارثی ژنتیکی با نفوذ بالا نسبت داده می‌شود (18).

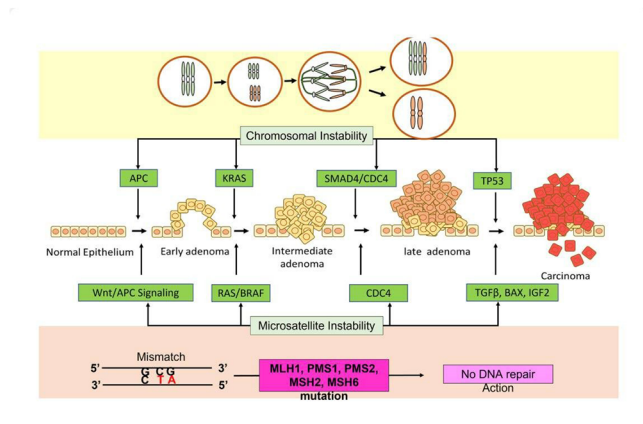
### 3.2. مسیر های مولکولی موثر بر پیشرفت CRC

مسیر های مولکولی اصلی در پیشرفت سرطان کولورکتال در (شکل 1) نشان داده شده است که شامل دو مکانیسم غالب ژنتیکی هستند، ناپایداری کروموزومی (Chromosomal instability) یا CIN و ناپایداری میکروساتلایت (Microsatellite instability) یا MSI. در 80 تا 85% از کل موارد سرطان روده بزرگ CIN مشاهده می‌شود؛ از این رو، به عنوان مسیر اصلی مرتبط با آن نیز در نظر گرفته می‌شود (19). طبق مدل ابداعی Vogelstein and Fearon، ژن APC در ابتدا خاموش می‌شود، سپس جهش در انکوژن‌های KRAS رخ می‌دهد و به دنبال آن کروموزوم 18q حذف می‌شود و در نهایت، TP53 غیرفعال می‌شود (20). جهش APC در مراحل اولیه مسیر CIN رخ می‌دهد. این یک تغییر حیاتی است که در حدود 80% از موارد پراکنده سرطان روده بزرگ و سندرم FAP مشاهده می‌شود (21, 22). ژن APC نقش محوری در تنظیم  $\beta$ -کاتنین دارد و به طور غیرمستقیم بیان اهداف انکوژن  $\beta$ -کاتنین را کنترل می‌کند. جهش در ژن APC منجر به بیان پروتئین‌های APC کوتاه شده غیرطبیعی می‌شود که نمی‌توانند سطح  $\beta$ -کاتنین را کنترل کنند (23). در نتیجه، بیان بیش از حد  $\beta$ -کاتنین رخ می‌دهد. این پروتئین در هسته تجمع می‌یابد و رونویسی ژن‌هایی مانند سیکلین D1 و c-Myc را حتی در شرایط خاموش شدن Wnt فعال می‌کند که تشکیل تومور را تسهیل می‌کند (24). به دنبال تغییرات APC، جهش‌هایی رخ می‌دهد که به تغییر تومور از فاز خوش‌خیم به بدخیم کمک می‌کنند. جهش ژن KRAS گام اولیه در تبدیل آدنوم به سرطان است. ژن KRAS، پروتئین K-Ras را بیان می‌کند که با GTPase تعامل دارد و سیگنال‌هایی را برای رشد، تکثیر و تمایز سلولی ارسال می‌کند. این مرحله در عملکرد طبیعی کنترل می‌شود. در طول جهش ژن KRAS، پروتئین‌های K-Ras بیش از حد فعال باقی می‌مانند و رشد سلولی و تکثیر



سلول‌های تومور به صورت کنترل نشده‌ای انجام می‌شود. جهش KRAS در حدود 40% از موارد سرطان روده بزرگ پراکنده مشاهده می‌شود (25). از دست دادن آلل در کروموزوم 18q پس از جهش KRAS رخ می‌دهد که اغلب از دست دادن هتروزایگوسیتی (loss of heterozygosity) یا LOH کروموزوم 18q نامیده می‌شود. این در حدود 70% از موارد سرطان کولورکتال، به ویژه در مراحل پیشرفته، مشاهده می‌شود (26). ژن‌های سرکوبگر تومور SMAD4 و SMAD2 (suppressor of mothers against decapen-) و taplegic -4 and -2) و ژنهای DCC (deleted in colorectal carcinoma) که در کروموزوم 18 قرار دارند، به رشد، آپوپتوز و تمایز سلولی کمک می‌کنند. از دست دادن آلل کروموزوم 18q منجر به جهش در این ژن‌ها شده و به رشد تومور کمک می‌کند (27). جهش TP53 مرحله نهایی در مسیر CIN است. این جهش در 50 تا 75% از موارد سرطان کولورکتال مشاهده می‌شود. ناهنجاری‌های ژن TP53 یا از طریق جهش یا از دست دادن آلل (loss of heterozygosity) یا LOH کروموزوم 17p که در آن قرار دارد، رخ می‌دهد. هنگامی که TP53 معمولاً عملکردی است، پروتئین p53 را بیان می‌کند که برای سرکوب رشد تومور ضروری است. جهش ژن TP53 منجر به بیان یک پروتئین پایدار نابجا می‌شود که نمی‌تواند نقش مورد نظر خود را که کمک به ترمیم DNA است، انجام دهد. تغییر از آدنوما به آدنوکارسینوم نسبتاً دیر اتفاق می‌افتد (28).

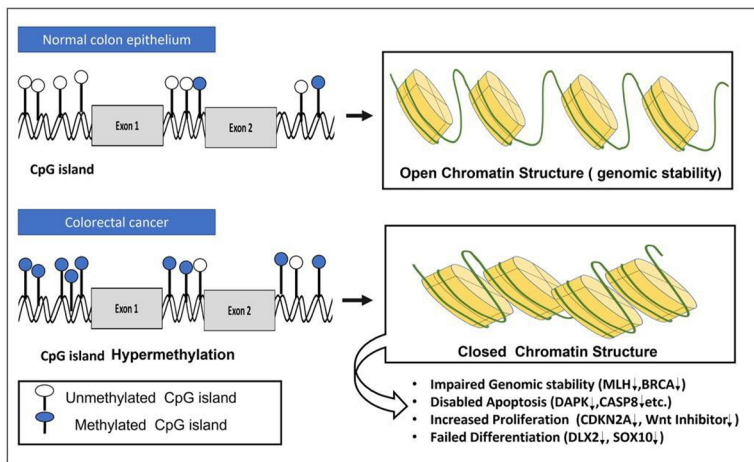
تکرارهای پشت سر هم کوچک (small tandem repeats) یا STR، از توالی‌های DNA به نام میکروستلایت‌ها به دلیل تکرارهای ساختاری مداوم، که عموماً توسط سیستم MMR ترمیم می‌شوند، باعث ایجاد خطا در طول تکثیر می‌شوند (29). در این مسیر، توانایی ترمیم چنین میکروستلایت‌هایی کاهش می‌یابد و جهش‌هایی در آن نواحی رخ می‌دهد. آن‌ها، هم مناطق کدکننده و هم مناطق غیرکدکننده را تحت تأثیر قرار می‌دهند، بنابراین عملکرد ژن‌های سرکوبگر تومور تحت تأثیر قرار می‌گیرد. MSH2، PMS1، PMS2، MLH1 و MSH6 نمونه‌هایی از ژن‌های MMR هستند (30). ناپایداری میکروستلایت در حدود 15% از موارد سرطان روده بزرگ پراکنده و تقریباً در تمام موارد سرطان کولورکتال غیرپولیپسی ارثی (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) یا HNPCC که سندرم لینچ نیز نامیده می‌شود، مشاهده می‌شود که در آن جهش‌های رده زایا در ژن‌های ترمیم عدم تطابق DNA رخ می‌دهد (31, 32).



شکل (1) - مسیرهای CIN و MSI در پیشرفت سرطان کولون (3).

## 4.2. متیلاسیون جزایر CpG

این یک مسیر ناپایداری اپیژنتیکی است که اولین بار توسط Toyota M و همکارانش شناسایی شد (33). گروه‌های فراوانی از دی‌نوکلئوتیدهای سیتوزین/گوانین (CpG) به نام جزایر CpG به وفور در جایگاه‌های پررموتر ژن وجود دارند (34). در سلول‌های طبیعی، این مناطق از متیلاسیون محافظت می‌شوند و ژن‌ها را فعال نگه می‌دارند، در حالی که هایپرمتیلاسیون مناطق جزیره‌ای CpG، رونویسی چندین ژن سرکوب‌کننده تومور را غیرفعال می‌کند (34, 35). در نتیجه، خاموش شدن ژن رخ می‌دهد و در نهایت تومور تشکیل می‌شود (36). این موارد در حدود 20% از موارد سرطان روده بزرگ رخ می‌دهد (37, 38). با جهش‌های BRAF، ناپایداری ریزماهواره و KRAS مرتبط است. MINT1، MINT31، MINT2، p16 و MLN1 نشانگرهای رایج فنوتیپ متیلاتور جزیره (CIMP)، CpG هستند (39). دخالت CIMP (CpG island methylator phenotype) در سرطان روده بزرگ در (شکل 2) نشان داده شده است. متیلاسیون بیش‌ازحد جزایر CpG منجر به بسته‌شدن ساختار کروماتین و خاموشی ژن‌های تنظیم‌کننده‌ی آپوپتوز، تمایز، تکثیر و ثبات ژنومی می‌شود.



شکل (۲) - تغییرات اپی ژنتیکی در سرطان کولورکتال: هایپرمتیلاسیون جزایر CpG در CRC (3).

## 3. غربالگری و تشخیص CRC

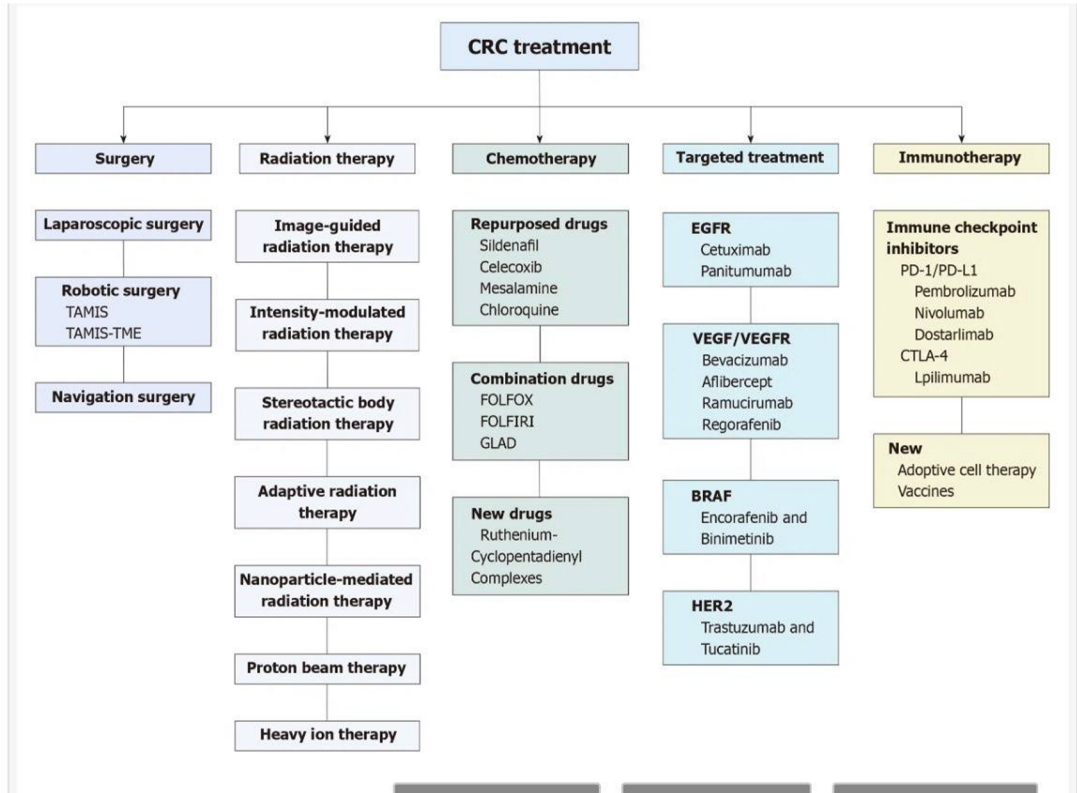
سرطان کولورکتال معمولاً با استفاده از آزمایش خون مخفی مدفوع یا با غربالگری آندوسکوپی (سیگموئیدوسکوپی یا کولونوسکوپی) غربالگری می‌شود. تشخیص آن با استفاده از ترکیبی از کولونوسکوپی، بیوپسی و آزمایش‌های تصویربرداری انجام می‌شود (40). سایر روش‌های تشخیصی شامل استفاده از نشانگرهای زیستی مانند آنتی‌ژن کارسینوما‌مبریونیک (carcinoembryonic antigen) یا CEA و آنتی‌ژن کربوهیدرات 19-9 (carbohydrate antigen 19-9) است، اگرچه استفاده از آنها



محدود به نظارت بر پیشرفت بیماری است تا توسعه بیماری (41).

### 1.3. رویکرد درمانی CRC

جراحی به عنوان روش اصلی برای سرطان کولورکتال قابل برداشت در نظر گرفته می‌شود و درمان‌های استاندارد شامل شیمی‌درمانی، پرتودرمانی و ایمونوتراپی برای موارد غیرقابل برداشت استفاده می‌شوند. با این وجود، این درمان‌ها بدون معایب نیستند. برخی از معایب این درمان‌ها شامل غیر اختصاصی بودن و سمیت سلولی برای سلول‌های طبیعی است که منجر به عوارض ثانویه می‌شود. اگرچه پیشرفت‌های قابل توجهی در زمینه غربالگری، تشخیص و درمان سرطان کولورکتال حاصل شده است، اما پیش‌آگهی همچنان ضعیف است و چالش‌های عمده‌ای هنوز وجود دارد. نشانگرهای زیستی اخیراً به دلیل مفید بودنشان در شخصی‌سازی درمان مورد بررسی قرار گرفته‌اند و مشخص شده است که تأثیر مثبتی بر بقای بیمار دارند. با این حال، در حال حاضر هیچ پارامتری در دسترس نیست که فرآیندهای پاتولوژیکی مداوم را بدون ایجاد خطر برای بیمار نشان دهد. علاوه بر این، هنوز به پارامترهایی نیاز است که به طور کلی در دسترس، ساده و آسان برای انجام باشند. همچنین نیاز به نشانگرهای زیستی حساس‌تر و اختصاصی‌تری وجود دارد که در تشخیص سرطان کولورکتال مفید باشند و نسبت به روش‌های فعلی ارزان‌تر و تهاجمی‌تر باشند (42). جراحی به‌عنوان درمان اصلی در CRC شناخته شده است، و بعد از برداشتن کامل تومور، درمان‌های کمکی برای کاهش عود توصیه می‌شوند. در انتخاب درمان باید ویژگی‌های مولکولی و مرحله بیماری در نظر گرفته شود (43). شیمی‌درمانی پس از جراحی در مرحله III به‌طور استاندارد توصیه شده و باعث بهبود بقا و کاهش عود می‌شود (44). در مرحله II هنوز توافق قطعی نیست و در بیماران دارای ویژگی‌های پرخطر می‌تواند مفید باشد (45). درمان‌های هدفمند در سرطان کولورکتال، مانند مهار مسیرهای VEGF و EGFR، رویکردی نوین برای بهبود پاسخ درمانی و کاهش آسیب به بافت سالم هستند. درمان‌های مولکولی (targeted) در ترکیب با شیمی‌درمانی یا به صورت مستقل می‌توانند برای برخی بیماران مفید باشند، به‌ویژه در بیماری‌های متاستاتیک یا پیشرفته. یکی از چالش‌های درمانی CRC، ناهمگونی تومور است؛ یعنی هر بیمار ممکن است پروفایل ژنتیکی و پاسخ متفاوتی به درمان داشته باشد که اهمیت درمان‌های هدفمند و استفاده از بیومارکرها را افزایش می‌دهد (43). (شکل 3) نشان می‌دهد که درمان CRC از روش‌های کلاسیک مانند جراحی و رادیوتراپی تا روش‌های پیشرفته‌تر شامل داروهای هدفمند (EGFR، VEGF، BRAF، HER2) و ایمونوتراپی (مهارکننده‌های نقاط بازرسی ایمنی و درمان‌های سلولی) گسترش یافته است.



شکل (۳) - شمایکی از درمان‌های موجود سرطان CRC و آخرین پیشرفت‌ها و درمان‌های جدید برای مدیریت بیماری: شامل جراحی، پرتودرمانی، شیمی‌درمانی، درمان‌های هدفمند و ایمونوتراپی (46).

#### 4. ترکیبات زیست فعال قاصدک و اهمیت آن‌ها

گیاهان دارویی از دیرباز به دلیل داشتن ترکیبات زیست فعال با خواص ایمنی تنظیمی، آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی برای درمان طیف وسیعی از بیماری‌ها مورد استفاده قرار گرفته‌اند. قاصدک (*Taraxacum officinale*) یک گیاه علفی چندساله از خانواده Asteraceae بوده و با ارتفاعی حدود 40 سانتی‌متر و گل‌های مرکب زرد-نارنجی و برگ‌های لوب‌دار مشخصه‌دار، در محیط‌های مختلفی از جمله نواحی شهری، زمین‌های کشاورزی و چمنزارها به خوبی رشد می‌کند. قاصدک سرشار از مولکول‌های زیست فعال شامل فلاونوئیدها (Flavonoids)، فنولیک اسیدها (Phenolic acids)، سزکویی‌ترین لاکتون‌ها (Sesquiter-pene lactones)، پلی‌ساکاریدها و ترکیبات پلی‌فنولی متعدد است (2). این ترکیبات قادرند مسیرهای التهاب، اکسیداسیون، تکثیر سلولی و آپوپتوز را تعدیل کنند و برخی از آن‌ها، مانند لوتئولین، اسید کلروژنیک و تاراکسینیک‌اسید، اثرات قوی ضد سرطانی از خود نشان داده‌اند.



مطالعات پیشین روی برگ‌ها و ریشه قاصدک، اثربخشی قابل‌توجهی در کاهش رشد سلول‌های سرطان پستان، مری و کولون ثبت کرده‌اند (1). اما گل‌های قاصدک برخلاف ریشه و برگ کمتر مطالعه شده‌اند، در حالی که از نظر تنوع ترکیبات زیست‌فعال بسیار غنی هستند. در دو مقاله مورد بررسی، هر یک به بخش متفاوتی از گیاه قاصدک پرداخته‌اند و از دو زاویه مکمل، توانایی‌های ضد سرطانی آن را بررسی کرده‌اند. همین موضوع امکان آن را فراهم می‌کند که قاصدک را نه تنها بعنوان یک محرک ساده آپوپتوز، بلکه به‌عنوان یک تعدیل‌کننده چندوجهی رفتار سلول‌های سرطانی ارزیابی کنیم. مطالعه El-Hofey و همکاران (2025)، اولین پژوهش منسجم درباره اثرات عصاره گل قاصدک بر سلول‌های HCT116 است. این مطالعه نشان داد که عصاره گل قاصدک ((Taraxacum officinale flower extract یا TOFE نه به صورت یک ترکیب منفرد، بلکه بعنوان یک مجموعه هماهنگ از ترکیبات آنتی‌اکسیدانی و آپوپتوزی عمل می‌کند.

#### 1.4. اثرات ضد توموری عصاره گل قاصدک

##### 1.1.4. مهار رشد و کاهش زنده مانی سلولی

در این مطالعه، رده سلولی سرطان روده (HCT116) با غلظت‌های مختلف TOFE تیمار شدند و نتایج MTT نشان داد که این عصاره باعث کاهش زنده مانی سلول‌ها به صورت وابسته به دوز می‌شود. مقدار  $IC_{50}$  نیز  $111.3 \mu g/ml$  گزارش شد که نشان‌دهنده اثربخشی قابل قبول عصاره است (2). نکته قابل توجه این است که کاهش زنده مانی بطور مستقیم با برهم خوردن تعادل Redox و آغاز مرگ سلولی مرتبط است. به بیان دیگر، TOFE ابتدا محیط داخلی سلول را از نظر اکسیداتیو تنظیم می‌کند و سپس مسیرهای مرگ را فعال می‌سازد.

##### 2.1.4. کاهش ROS و بازیابی توان آنتی‌اکسیدانی سلول

یکی از یافته‌های کلیدی این مقاله، نقش TOFE در کاهش سطح ROS بود. سلول‌هایی که با  $H_2O_2$  مواجه شده بودند افزایش چشمگیری در سطح ROS داشتند (بیش از 428% نسبت به کنترل). اما درمان با TOFE این مقدار را به حدود 218% کاهش داد که نشان می‌دهد عصاره توانسته بخشی از استرس اکسیداتیو شدید را تعدیل کند. به موازات آن، فعالیت سوپراکسید دیسموتاز (superoxide dismutase) یا SOD یکی از مهم‌ترین آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی، پس از تیمار با TOFE افزایش یافت (2). بالا رفتن SOD به معنای افزایش ظرفیت سلول برای پاکسازی رادیکال‌های آزاد است و نشان می‌دهد TOFE محیط سلولی را از حالت آسیب‌زا به حالت کنترل‌شده و نزدیک‌تر به فیزیولوژیک برمی‌گرداند.

##### 3.1.4. فعال‌سازی مسیرهای آپوپتوز

فعال شدن Caspase-3 از مهم‌ترین نشانه‌های القای آپوپتوز است. افزایش Caspase-3 در کنار تغییر بیان ژن‌های Bax (افزایش) و Bcl-2 (کاهش)، نشان می‌دهد که TOFE با تغییر تعادل پروآپوپتوتیک



و آنتی آپوپتوتیک، سلول را وارد فاز مرگ برنامه‌ریزی شده می‌کند (2). جالب اینکه این الگو کاملاً مشابه الگوی فعال‌سازی آپوپتوز توسط بسیاری از داروهای شیمی‌درمانی کلاسیک است، با این تفاوت که TOFE به دلیل خاصیت آنتی‌اکسیدانی، از شدت استرس سلولی نیز می‌کاهد و احتمالاً عوارض جانبی کمتری نسبت به داروهای کلاسیک دارد.

#### 1.3.1.4. فعال شدن مسیر Nrf2/HO-1

TOFE توانست بیان Nrf2 و HO-1 را در سلول‌های تحت استرس افزایش دهد. این مسئله نشان دهنده فعال شدن مسیر Keap1-Nrf2-ARE است، مسیری که سلول در پاسخ به استرس اکسیداتیو از آن استفاده می‌کند تا سیستم دفاعی خود را بازسازی کند. این نکته بسیار مهم است، چون:

- Nrf2 یکی از عوامل اصلی مقاومت سلولی به آسیب اکسیداتیو است.

- HO-1 از سلول در برابر آسیب‌های پراکسیداتیو محافظت می‌کند.

بنابراین TOFE برخلاف بسیاری از داروهای سایتوتوکسیک، ابتدا سامانه دفاعی سالم سلول را تقویت می‌کند و سپس آپوپتوز را فعال می‌سازد. این دو مرحله در کنار هم اثر ضدسرطانی پایدار و کم‌عارضه ایجاد می‌کنند.

سپس آپوپتوز را فعال می‌سازد. این دو مرحله در کنار هم اثر ضدسرطانی پایدار و کم‌عارضه ایجاد می‌کنند.

#### 5. اثربخشی عصاره ریشه قاصدک در رده های سلولی و مدل حیوانی

مطالعه Ovdaje و همکاران (2016) گسترده‌ترین پژوهش در زمینه اثرات ریشه قاصدک بر سرطان CRC است و برخلاف مطالعه TOFE، تنها به آنتی‌اکسیدان‌ها محدود نمی‌شود، بلکه بر مسیرهای مرگ سلولی و عملکرد میتوکندری تمرکز دارد.

##### 1.5. هدف‌گیری انتخابی سلول‌های سرطانی

عصاره ریشه قاصدک (Dandelion root extract) یا DRE توانست بقا و تکثیر رده های سلولی HT-29 و HCT116 را بطور قابل توجهی کاهش دهد، بدون آنکه آسیبی به سلول‌های طبیعی روده (NCM460) وارد کند. این ویژگی یعنی انتخاب‌پذیری سرطان‌محور، در بسیاری از داروهای گیاهی دیده نمی‌شود و قاصدک را از نظر ایمنی بالینی در سطح بالاتری قرار می‌دهد (1).

##### 2.5. مهار مهاجرت و متاستاز

DRE باعث کاهش مهاجرت سلول‌های سرطانی می‌شود که به معنی کاهش احتمال متاستاز است. مهار مهاجرت از طریق جلوگیری از بازآرایی اسکلت سلولی و اختلال در روند ترمیم زخم سلولی (wound healing assay) انجام شده است (1).

##### 3.5. اثرات ضدسرطانی در مدل حیوانی

در مدل زئوگرافت، تیمار 75 روزه با DRE موجب کاهش قابل توجه رشد تومور بدون هیچ نشانه سمیت در موش‌ها شد. این نکته اهمیت زیادی دارد، زیرا بسیاری از ترکیبات طبیعی حتی اگر در محیط آزمایشگاهی مؤثر باشند، ممکن است در بدن عملکرد ضعیفی داشته باشند اما DRE توانست در موجود



زنده نیز اثرگذار باقی بماند (1).

## 6. مکانیسم های ضد سرطانی گیاه قاصدک در سرطان CRC

### 1. تخریب میتوکندری: نقطه شروع آپوپتوز

میتوکندری ها مرکز کنترل مرگ و زندگی سلول اند. DRE با اثر بر روی غشای میتوکندری سبب می شود تا از حالت قطبی خارج شده و نفوذپذیر گردد. این نفوذپذیری باعث خروج سیتوکروم c به سیتوزول و آغاز آبشار آپوپتوز می شود. این مرحله نه تنها یک اثر دارویی، بلکه یک ضربه مستقیم به محل اصلی بقا در سلول های سرطانی است. سلول های سرطانی معمولاً میتوکندری های ضعیف تر و پرتنش تری نسبت به سلول های سالم دارند، و همین موضوع باعث می شود DRE به طور انتخابی آن ها را هدف بگیرد (1).

### 2.6 فعال سازی مسیر بیرونی مرگ سلولی: نقش Fas و Caspase-8

علاوه بر مسیر میتوکندریایی، DRE مسیر بیرونی آپوپتوز را نیز فعال می کند. فعال شدن گیرنده های مرگ (Fas)، فعال شدن Caspase-8، اتصال مسیر بیرونی به مسیر میتوکندریایی، کاهش بیان پروتئین مهار کننده c-FLIP. c-FLIP مانع از فعال شدن Caspase-8 می شود و یکی از ابزارهای سلول های سرطانی برای فرار از آپوپتوز است. کاهش آن توسط DRE، در واقع قفل ایمنی ضد مرگ سلول را باز می کند (1). نتیجه نهایی آن است که سلول سرطانی در برابر مرگ کاملاً بی دفاع می شود.

## 7. نتیجه گیری

بر اساس مجموعه یافته های تجربی و بررسی مطالعات، گیاه قاصدک یک کاندیدای بالقوه برای درمان CRC است زیرا چند هدفه است، هم مسیرهای ذاتی و هم بیرونی آپوپتوز را هدف می گیرد. انتخاب پذیر است، به سلول های طبیعی آسیبی نمی زند. استرس اکسیداتیو را تنظیم می کند، مسیر Nrf2/HO-1 را فعال می کند. مقاومت دارویی را کاهش می دهد، با تغییر نسبت Bax/Bcl-2 و فعال سازی Caspase-3. اثر ضدتوموری در مدل حیوانی دارد و عوارض جانبی کمی دارد، از طرفی در مطالعات حیوانی ایمن گزارش شده است.



11. Xie Y-H, Chen Y-X, Fang J-Y. Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2020;5(1):22.
12. Hossain MS, Karuniawati H, Jairoun AA, Urbi Z, Ooi DJ, John A, et al. Colorectal cancer: a review of carcinogenesis, global epidemiology, current challenges, risk factors, preventive and treatment strategies. *Cancers*. 2022;14(7):1732.
13. Qari W, Alzahrani A, Alzahrani M, Saleh Y, Almasabi A, Bawazir O. Bilateral Wilms' tumor with different responses to preoperative chemotherapy. *Cureus*. 2022;14(10).
14. Taieb J, Gallois C. Adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. *Cancers*. 2020;12(9):2679.
15. Girigoswami K, Girigoswami A. A review on the role of nanosensors in detecting cellular miRNA expression in colorectal cancer. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)*. 2021;21(1):12-26.
16. Ros J, Saoudi N, Salva F, Baraibar I, Alonso G, Tabernero J, et al. Ongoing and evolving clinical trials enhancing future colorectal cancer treatment strategies. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2022;31(3):235-47.
17. Narayan S. Challenges and future opportunities of nanomedicine in cancer therapy. *Nanomedicine for Cancer Diagnosis and Therapy*: Springer; 2021. p. 221-49.
18. Wang S, Sun Z, Lei Z, Zhang H-T, editors. RNA-binding proteins and cancer metastasis. *Seminars in cancer biology*; 2022: Elsevier.
19. Ahmed M. Colon cancer: a clinician's perspective in 2019. *Gastroenterology research*. 2020;13(1):1.
20. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *cell*. 1990;61(5):759-67.
21. Patil S, Jahagirdar S, Khot M, Sengupta K. Studying the role of chromosomal instability (CIN) in GI cancers using patient-derived organoids. *Journal of Molecular Biology*. 2022;434(3):167256.
22. Cho Y-E, Kim J-H, Che Y-H, Kim Y-J, Sung J-Y, Kim Y-W, et al. Role of the WNT/ $\beta$ -catenin/ZKSCAN3 pathway in regulating chromosomal instability in colon cancer cell lines and tissues. *International journal of molecular sciences*. 2022;23(16):9302.
23. Hankey W, Frankel WL, Groden J. Functions of the APC tumor suppressor protein dependent and independent of canonical WNT signaling: implications for therapeutic targeting. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2018;37(1):159-72.
24. Vivarelli M, Montalti R, Risaliti A. Multimodal treatment of hepatocellular carcinoma on cirrhosis: an update. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2013;19(42):7316.
25. Mármol I, Sánchez-de-Diego C, Pradilla Dieste A, Cerrada E, Rodríguez Yoldi MJ. Colorectal carcinoma: a general overview and future perspectives in colorectal cancer. *International journal of molecular sciences*. 2017;18(1):197.
26. Nguyen HT, Duong HQ. The molecular characteristics of colorectal cancer: Implications for diagnosis and therapy. *Oncology letters*. 2018;16(1):9-18.
27. Braumüller H, Mauerer B, Andris J, Berlin C, Wieder T, Kesselring R. The cytokine network in colorectal cancer: implications for new treatment strategies. *Cells*. 2022;12(1):138.
28. Nagao K, Koshino A, Sugimura-Nagata A, Nagano A, Komura M, Ueki A, et al. The complete loss of p53 expression uniquely predicts worse prognosis in colorectal cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(6):3252.
29. Oneda E, Zaniboni A. Adjuvant treatment of colon cancer with microsatellite instability—the state of the art. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2022;169:103537.
30. André T, Cohen R, Salem ME, editors. Immune Checkpoint Blockade Therapy in Patients With Colorectal Cancer Harboring Microsatellite Instability/Mismatch Repair Deficiency in 2022. *American Society of Clinical Oncology Educational book American Society of Clinical Oncology Annual Meeting*; 2022.
31. Lee SH, Song IH, Jang HJ. Feasibility of deep learning-based fully automated classification of microsatellite instability in tissue slides of colorectal cancer. *International journal of cancer*. 2021;149(3):728-40.
32. Yanus GA, Akhapkina TA, Iyevleva AG, Kornilov AV, Suspitsin EN, Kuligina ES, et al. The spectrum of Lynch syndrome-associated germ-line mutations in Russia. *European journal of medical genetics*. 2020;63(3):103753.
33. Toyota M, Ahuja N, Ohe-Toyota M, Herman JG, Baylin SB, Issa J-PJ. CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1999;96(15):8681-6.
34. Skvortsova K, Storzaker C, Taberlay P. The DNA methylation landscape in cancer. *Essays in biochemistry*. 2019;63(6):797-811.
35. Gul S, Wenru T. Highlight DNA methylation biomarkers in different cancer type for drug designing. *Journal of Epigenetics*. 2022;3(1):35-42.
36. Venuta F, Rendina EA. Combined pulmonary artery and bronchial sleeve resection. *Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2008;13(4):260-73.
37. Lee Y, Dho SH, Lee J, Hwang J-H, Kim M, Choi W-Y, et al. Hypermethylation of PDX1, EN2, and MSX1 predicts the prognosis of colorectal cancer. *Experimental & molecular medicine*. 2022;54(2):156-68.
38. Suzuki H, Yamamoto E, Maruyama R, Niinuma T, Kai M. Biological significance of the CpG island methylator phenotype. *Biochemical and biophysical research communications*. 2014;455(1-2):35-42.
39. Daisuke Y. Characterization of RNF43 frameshift mutations that drive Wnt ligand-and R-spondin-dependent colon cancer: Kanazawa University.
40. Bretthauer M, Løberg M, Wieszczy P, Kalager M, Emilsson L, Garborg K, et al. Effect of Colonoscopy Screening on Risks of Colorectal Cancer and Related Death. *N Engl J Med*. 2022;387(17):1547-56.
41. Shinji S, Yamada T, Matsuda A, Sonoda H, Ohta R, Iwai T, et al. Recent Advances in the Treatment of Colorectal Cancer: A Review. *J Nippon Med Sch*. 2022;89(3):246-54.
42. Zajkowska M, Mroczko B. A Novel Approach to Staging and Detection of Colorectal Cancer in Early Stages. *J Clin Med*. 2023;12(10).
43. Shaham SH, Vij P, Tripathi MK. Advances in Targeted and Chemotherapeutic Strategies for Colorectal Cancer: Current Insights and Future Directions. *Biomedicines*. 2025;13(3).
44. Meyers BM, Cosby R, Quereshy F, Jonker D. Adjuvant systemic chemotherapy for stages II and III colon cancer after complete resection: a clinical practice guideline. *Curr Oncol*. 2016;23(6):418-24.
45. Simillis C, Khatri A, Dai N, Afxentiou T, Jephcott C, Smith S, et al. A systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials comparing neoadjuvant treatment strategies for stage II and III rectal cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2023;183:103927.
46. Fadlallah H, El Masri J, Fakhredine H, Youssef J, Chemaly C, Doughan S, et al. Colorectal cancer: Recent advances in management and treatment. *World J Clin Oncol*. 2024;15(9):1136-56.

# Artificial Intelligence for Diagnostic Interpretation of Small Animal Thoracic Radiographs: A Review of Methods, Clinical Evidence, and Future Directions

نوشته شده توسط امیر ارسلان قهاری

## Abstract

Artificial intelligence is rapidly entering small-animal thoracic radiography, yet methodological choices, evidence quality, and deployment practices remain heterogeneous. This narrative review examines approaches across supervised multi-label classification, segmentation-based measurement systems that compute vertebral heart score (VHS) and cardiothoracic ratio (CTR), transformer models that regress clinically interpretable key points, and upstream quality assurance for positioning, collimation, and exposure. We appraise evidence by clinical task and ground truth, emphasizing echocardiography for cardiac endpoints, thoracocentesis or ultrasound for pleural effusion, and blinded expert adjudication for cardiogenic pulmonary edema. Findings across species show a consistent hierarchy: models perform best on high-contrast targets such as pleural effusion, pneumothorax, and marked cardiomegaly; performance declines for bronchial and interstitial textures and for masses, where label scarcity, heterogeneity, and domain shift are pronounced. Automated VHS and CTR agree with specialists, and geometry-aware transformer overlays improve trust through auditable measurements. Quality assurance at acquisition and repository-level AutoQC mitigate shortcut learning and stabilize downstream performance. In contrast, many studies rely on single-center datasets, image-level labels, and limited external validation, which constrains generalizability. Nevertheless, self-supervised learning on same-modality radiographs and multi-view pretraining using paired projections improve robust representations. The most credible path to impact is a layered pipeline that begins with quality assurance, proceeds through interpretable measurements or localized detections, and culminates in calibrated, clinician-in-the-loop decisions. Priorities include multicenter, patient-level validation with confirmed endpoints, multi-view inputs, rigorous calibration with confidence intervals, and reader-assist trials that measure workflow and outcomes, not accuracy.



## Keywords

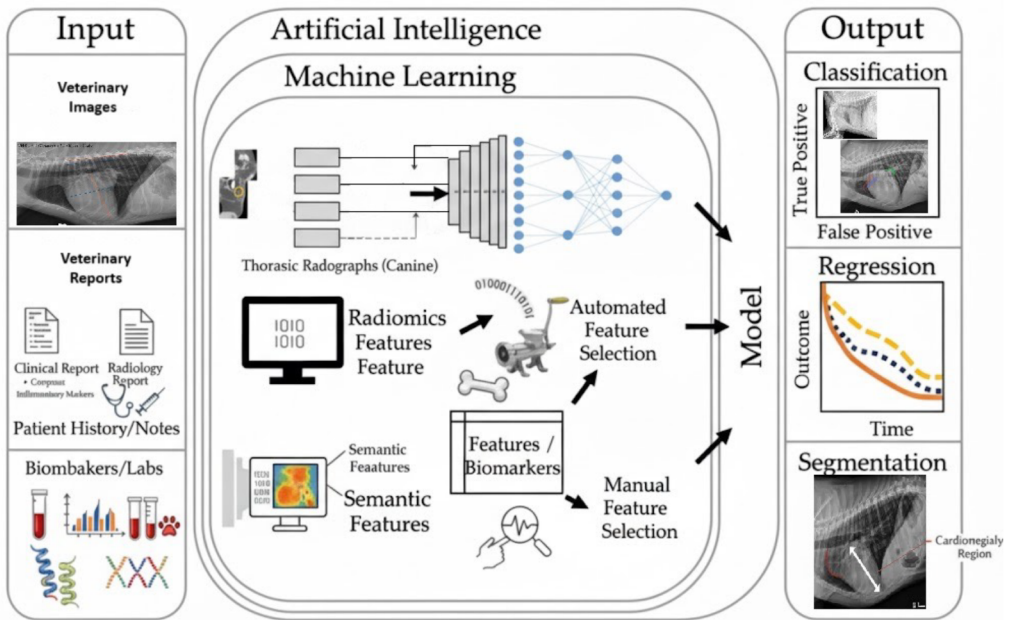
Small-animal thoracic radiography; artificial intelligence; cardiomegaly; pleural effusion; multi-view self-supervised learning.

## 1. Introduction

Artificial intelligence (AI) has moved from proof-of-concept to practical assistance in chest radiography, with parallel momentum in small-animal practice (Celniak et al., 2023). Veterinary radiography faces familiar challenges from human medicine: high study volumes, variable acquisition quality, reader fatigue, and subtle findings that are easily overlooked. Recent veterinary reviews outline an expanding toolkit that spans supervised multi-label classifiers, segmentation-based measurement systems, and, more recently, transformer architectures tuned for radiographic tasks (Ndiaye et al., 2025).

Clinically, the highest impact targets are those with strong radiographic cues and urgent decision consequences. Multi-label studies in dogs report consistently high performance for pleural effusion and pneumothorax, moderate performance for alveolar patterns, and poorer discrimination for bronchial or interstitial textures and masses (Lynch et al., 2012). In cats, ensemble approaches with region-of-interest segmentation improve recognition of radiographic pulmonary patterns, though masses remain difficult. Beyond parenchyma, cardiac assessment is a central use-case. Automated vertebral heart score (VHS) and cardiothoracic ratio (CTR) correlate well with expert measurements, and vision transformers that regress VHS key-points produce interpretable overlays that map directly to clinician workflow (Sak & Pazvant, 2021). At the point of care, prospective evidence suggests that an AI screener for cardiogenic pulmonary edema (CPE) can deliver very high negative predictive value in emergency settings (Olesen et al., 2025). Nevertheless, three obstacles recur. First, data provenance is uneven. Label sources range from radiologist reports to echocardiography, thoracocentesis, computed tomography (CT), or surgery, with each choice shaping validity and generalizability (Rubini et al., 2025). Second, acquisition quality is a first-order determinant of downstream accuracy. Automated pipelines now quantify positioning, collimation, and exposure and repository-level AutoQC removes annotation artifacts and harmonizes pixel pipelines to mitigate shortcut learning (Banzato, Wodzinski, Tauceri, et al., 2021). Third, evaluation practice often relies on image-level metrics without patient-level outcomes or external validation, despite real-world audits showing substantial rates of missed findings in studies reported as normal (Banzato et al., 2023).

Machine learning (ML), a core branch of artificial intelligence, enables computers to learn diagnostic patterns directly from data without explicit programming. In veterinary radiography, ML models process thoracic images and clinical records to extract features, recognize disease-specific cues, and generate outputs such as classification, regression, and segmentation. Among these, radiomics plays a key role by converting visual image patterns into quantitative descriptors of texture, shape, and intensity that capture subtle pathological changes beyond human perception. When integrated with semantic and clinical features, radiomics enhances model interpretability and supports robust, data-driven diagnosis. In this review, we examine methods, clinical evidence, and deployment guidance for AI in small-animal thoracic radiography. We organize the analysis around clinical tasks and disease domains, integrate advances in representation learning and explainability, and emphasize quality assurance (QA) and reporting standards that enable safe translation. Our goal is to provide a pragmatic, evidence-based roadmap for clinicians and developers that connects algorithmic choices to trustworthy clinical impact (Figure 1).



**Figure 1. Overview of data inputs, AI/ML processing stages, and diagnostic outputs in small-animal thoracic imaging. Veterinary images, reports, and biomarker data are processed through radiomic and semantic feature extraction to generate classification, regression, and segmentation outputs.**



## 2. Clinical Tasks, Ground Truths, and Evaluation Standards

Small-animal thoracic imaging spans screening for cardiomegaly, triaging pleural disease, characterizing pulmonary patterns, and flagging traumatic or incidental findings; each task requires a fit-for-purpose reference standard and evaluation plan (Atkinson et al., 2025). Cardiac endpoints are most defensible when linked to echocardiography within a narrow time window to label left atrial enlargement and related remodeling, rather than relying on report text alone. Pleural effusion detection is strongest when confirmation derives from thoracocentesis, ultrasound, CT, surgery, or combinations thereof (Müller et al., 2022). For CPE, prospective emergency-department designs that use blinded radiologist adjudication deliver high negative predictive value for rule-out, yet require cautious generalization across sites and devices (Xiao et al., 2025). Multi-label thoracic classifiers should enforce patient-level splits, link projections from the same visit, and report prevalence-aware metrics with 95 percent confidence intervals and formal AUC comparisons, while checking for leakage and spectrum bias (Banzato, Wodzinski, Tauceri, et al., 2021; Ndiaye et al., 2025). Outcomes-linked audits emphasize the need for patient-level follow-up when incidental findings are flagged. Finally, reproducible external validation depends on cross-site curation and reliable projection metadata, for which open AutoQC pipelines that standardize pixels and remove text overlays are now available (Burti et al., 2024).

## 3. Acquisition Quality and Automated Quality Assurance

Acquisition quality represents one of the most direct factors influencing diagnostic accuracy in veterinary radiography. Common technical issues include suboptimal positioning or body rotation that distorts thoracic symmetry, improper collimation that truncates cranial or caudal structures, and inconsistent exposure settings that mask pulmonary detail or exaggerate soft-tissue density. Automated QA systems address these challenges through integrated geometric and photometric analysis. A symmetry-based classifier that segmented ribs and the spine achieved an F1 score (The harmonic mean of precision and recall) of 82.8% and an AUC of 85.3%, remaining stable under simulated underexposure and overexposure. Similarly, a UNETR-based (U-Net Transformer) veterinary quality control pipeline quantified spinous process rotation, sternum deviation, and exposure adequacy, reaching fold-averaged F1 and area under the curve (AUC) values near 91 across nearly 900 canine and feline studies, while documenting frequent real-world errors such as missing cranial borders and lateral misalignment (Celniak et al., 2023).

Beyond single-image assessment, repository-level curation is equally essential. An open AutoQC pipeline standardized pixel look-up tables across manufacturers, removed textual overlays that bias saliency mapping, and flagged low-quality images, successfully stripping annotations in 88.5% of cases and revealing metadata inconsistencies that can compromise model training (Celniak et al., 2023; Selby et al., 2025). Collectively, these findings support a two-tier QA strategy: centralized AutoQC for dataset intake and real-time per-image feedback during acquisition. Early veterinary implementations integrating such QA layers with diagnostic algorithms have reported fewer technical errors and a lower rate of false alarms caused by avoidable artifacts (Tahghighi et al., 2024) (Table 1). The overall workflow, including positioning, collimation, and exposure checks with operator feedback, is illustrated in Figure 2.

Clinical Task / QA Component	Reference Standard or Validation Strategy	Model Type / Architecture	Performance Metrics (Accuracy / AUC / F1)	Key Observations and Limitations	Ref
<b>Cardiac Size Assessment (Cardiomegaly, LAE)</b>	Echocardiography within narrow time window	Multi-label CNN / ResNet-based classifiers	Accuracy ≈ 82.7%; Sensitivity 68.4%; Specificity 87.1%; AUC > 0.90 across CR→DR shift	Echocardiography yields most defensible labels; single-view limitation constrains generalization	(Atkinson et al., 2025; Müller et al., 2022; Ndiaye et al., 2025)
<b>Pleural Effusion Detection</b>	Thoracocentesis, ultrasound, CT, or surgery confirmation	Supervised multi-label classifier	Accuracy 88.7%; Sensitivity 90.2%; Specificity 85.7%	False positives near mediastinal fat; false negatives in mild effusions; benefit from multi-view inputs	(Müller et al., 2022)
<b>CPE Screening</b>	Blinded radiologist adjudication (prospective ED cohort)	CNN-based triage model	Sensitivity 91.3%; Specificity 92.4%; NPV ≈ 99%	Suitable for rule-out workflows; generalization limited across devices and institutions	(Xiao et al., 2025)
<b>Automated QA Positioning &amp; Rotation</b>	Visual geometry consistency (ribs, spine symmetry)	Symmetry classifier + geometric features	F1 ≈ 82.8%; AUC ≈ 85.3%	Robust to exposure variation; sensitive to lateral distortion	(Celniak et al., 2023)
<b>Repository AutoQC (Dataset-Level Curation)</b>	Manufacturer metadata cross-checks; projection consistency	Open AutoQC pipeline (pixel LUT standardization, overlay removal)	Annotation removal success 88.5%	Harmonizes datasets; mitigates shortcut learning; exposes metadata inconsistencies	(Celniak et al., 2023; Selby et al., 2025; Tahghighi et al., 2024)

**Table 1. Overview of Clinical Tasks, Ground Truths, and Automated Quality Assurance Systems in Small-Animal Thoracic Radiography**

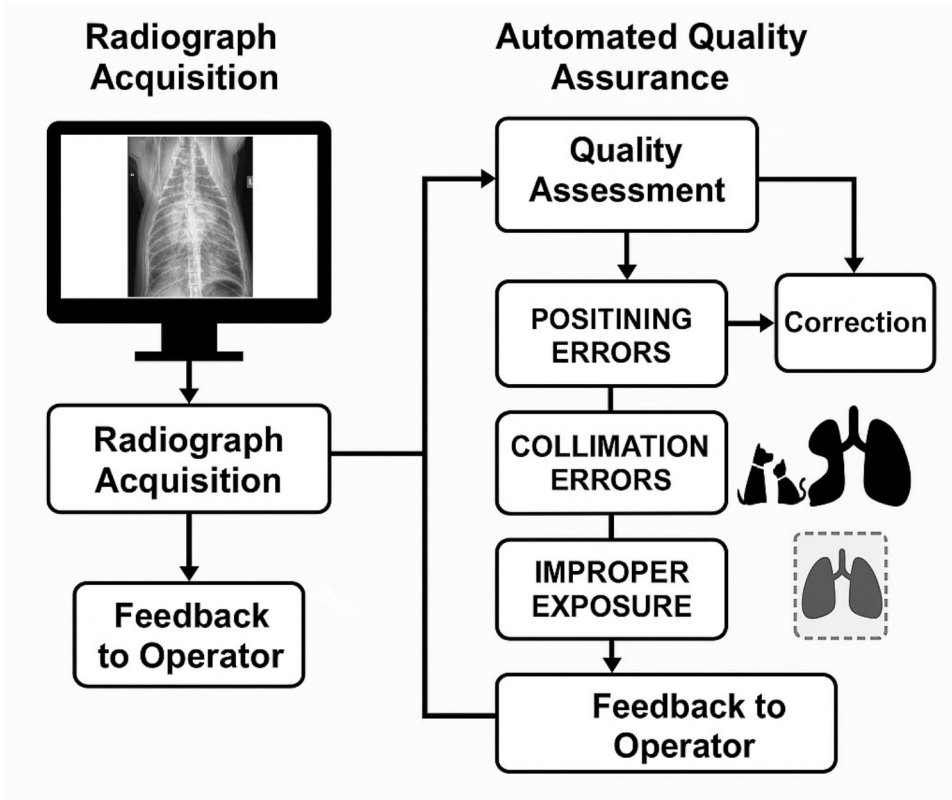


Figure 2. Workflow of automated radiographic quality assurance in small-animal thoracic imaging, showing positioning, collimation, and exposure assessment with real-time feedback to the operator.

#### 4. Cardiac Disease: Cardiomegaly and Staging Support

Cardiac assessment has emerged as a leading use-case, spanning binary screening for cardiomegaly, automated measurement of heart size, and support for American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM) staging (Huguet et al., 2021). Early classifier work on right-lateral radiographs showed parity with specialists for left atrial enlargement when echocardiography was used as reference, reporting accuracy near 82.7 percent with sensitivity 68.4 percent and specificity 87.1 percent (Li et al., 2020). Generalization across hardware was confirmed in an external device shift where models trained on computed radiography (CR) and tested on digital radiography (DR) achieved AUC above 0.90, peaking at 0.973 for a ResNet-101, although single-view dependence and strict inclusion criteria limit scope (Huguet et al., 2021; Li et al., 2020).

A complementary thread replaces opaque labels with interpretable measurements. A two-center pipeline that localizes anatomy using a region-of-interest detector and Mask R-CNN produced vertebral heart score and CTR with strong agreement to experts (Pearson  $r$  0.922 and 0.933), positioning measurement automation as a reliable substrate for triage and longitudinal monitoring (Mekonnen et al., 2025). Beyond traditional indices, an attention U-Net derived adjusted heart volume index improved sensitivity for detecting cardiomegaly relative to vertebral heart score at a clinically chosen threshold, while keeping area under the receiver operating characteristic (ROC) comparable, suggesting a screening advantage where misses are costlier than false positives (Huguet et al., 2021; Mekonnen et al., 2025; Solomon et al., 2023).

More recently, vision transformers have been trained to regress the six key points that define vertebral heart score, using a geometry layer that enforces orthogonality between long and short axes. This design reached test accuracy of 87.3 percent across small, normal, and large heart classes, with class-wise AUC of 0.927, 0.846, and 0.839, and provided overlays that align tightly with clinical measurement practice (Li & Zhang, 2024).

At the syndrome level, radiograph-only ACVIM staging models trained on multicenter datasets distinguished B1, B2 (Stages of Chronic Valvular Heart Disease in the ACVIM classification), and congestive stages with moderate to high AUC on lateral projections, although performance dipped for the subtle B1–B2 boundary, consistent with the limited morphologic signal on single views (Mekonnen et al., 2025). Parallel work using quality-of-life questionnaires and examination features across 23 hospitals showed that non-imaging data can separate healthy, preclinical combined B, and congestive combined C+D (Stages of Chronic Valvular Heart Disease in the ACVIM classification), but again struggled to resolve B1 from B2, reinforcing the value of combining radiographic indices with clinical context (Keene et al., 2019).

Taken together, the field is converging on hybrid strategies: use acquisition-agnostic binary classifiers for rapid screening; pair them with automated vertebral heart score or CTR to support communication and follow-up; and add adjusted heart volume index or transformer key-point regression when sensitivity or interpretability is paramount. However, agreement statistics such as intraclass correlation and Bland–Altman analysis remain underreported, and multi-view training with explicit breed and device diversity is still needed for robust deployment.



## 5. Pleural and Mediastinal Disease

Pleural and mediastinal targets are among the most mature applications, benefitting from relatively strong radiographic cues and, in several studies, clinically confirmed reference standards. For pleural effusion, a commercial system evaluated against thoracocentesis, ultrasound, CT, surgery, or combined confirmation achieved accuracy of 88.7 percent, sensitivity of 90.2 percent, and specificity of 85.7 percent; false positives clustered around mediastinal fat and false negatives around minimal fluid lines, underscoring the need for multi-view inference and co-finding context (Mekonnen et al., 2025; Tejani et al., 2024; Wei et al., 2023). In a prospective emergency cohort, automated identification of CPE compared with an American College of Veterinary Radiology radiologist yielded sensitivity of 91.3 percent, specificity of 92.4 percent, and a negative predictive value near 99 percent, which is operationally valuable for rule-out when cardiology support is delayed (Burti et al., 2020; Kim et al., 2022). Multi-label canine thorax models mirror these strengths, repeatedly posting high AUC for pleural effusion and pneumothorax while struggling with more subtle textures (Ahmad et al., 2023; Rajpurkar et al., 2017).

Beyond binary effusion calls, CT-based deep learning (DL) has been explored for malignant pleural effusion (MPE) triage using pleural region patches. Reported test accuracy reached 90 percent with an area under the ROC of 0.791, suggesting potential to reduce invasive sampling in selected pathways, although the small image-level test set and single-center design caution against overgeneralization (Xiao et al., 2025). Mediastinal disease can be screened with simple, interpretable measurements: in cats, right-lateral tracheal bifurcation metrics separated cranial mediastinal mass from pleural effusion alone, with thresholds at a manubrium-to-bifurcation distance of 7.5 cm and a rib-to-bifurcation count of 6 offering high sensitivity for mass detection (Moore et al., 2025). Critically speaking, these tools work best when embedded in a pipeline that first guarantees acquisition quality, then combines multi-view radiography with confirmatory echocardiography or point-of-care ultrasound for triage-positive cases, thereby minimizing spectrum bias while preserving speed (Hung et al., 2022; Moore et al., 2025).

## 6. Pulmonary Parenchymal Disease and Masses

Performance for pulmonary targets follows a consistent hierarchy across species (Banzato, Wodzinski, Burti, et al., 2021). In dogs, multi-label classifiers trained on lateral views achieved AUC of 0.96 for pleural effusion, 0.89 for alveolar pattern, and 0.89 for cardiomegaly, but dropped for interstitial and bronchial textures and further for masses when tested on an external-type dataset from a different acquisition system (Banzato, Wodzinski, Burti, et al., 2021; Dumortier et al., 2022). In cats, a radiographic pulmonary pattern ensemble using region-of-interest segmentation and voting attained accuracy of about 82 percent and sensitivity of 88 percent on a held-out test set, illustrating that focusing the model on the intrathoracic field improves signal for fine textures (Müller et al., 2022). Nevertheless, mass detection remained the weakest label in feline work, reflecting heterogeneity in size, location, and opacity, as well as label scarcity and confounding normal structures (Celniak et al., 2023).

Two design implications emerge. First, localization helps: explicit intrathoracic segmentation or attention maps that consistently cover lobar distributions increase face validity and often lift accuracy compared with whole-image training. Second, diversity and view information matter: cross-system generalization drops most for subtle textures and masses, which argues for multi-projection inputs and domain-aware pretraining that leverages true paired views to encode view-invariant anatomy before fine-tuning (Valente et al., 2024). Taken together, parenchymal pattern recognition is approaching clinical usefulness for alveolar disease in curated settings, while reliable mass detection will likely require larger, better-balanced datasets, multi-view learning, and task-specific localization heads (Rubini et al., 2025; Valente et al., 2024).

## 7. Traumatic and Incidental Findings

Trauma pathways demand rapid triage of pneumothorax, rib fractures, and pulmonary contusions (Rubini et al., 2025). A focused human chest-trauma review concluded that transfer learning and ensemble convolutional neural networks (CNNs) can accelerate detection on chest radiography and support decision making when CT is delayed, while noting that rib fractures are frequently missed on radiographs (Zhao et al., 2024). In veterinary datasets, multi-label canine models similarly report strong performance for pneumothorax alongside pleural effusion and alveolar pattern, implying that these “high-contrast” targets are suitable for AI-first prioritization in emergency settings (Celniak et al., 2023).



A complementary safety signal comes from audits of so-called normal studies. In a multi-center adult chest radiograph cohort, 18.9 percent of studies labeled normal by report contained missed findings on expert reread, three quarters of which were clinically important; a commercial AI detected approximately 53 percent of a defined subset of these misses and achieved AUC values up to 0.935 across sites (Kaviani et al., 2022; Seah et al., 2021). Although human, these data quantify the latent error burden that AI could mitigate in small-animal practice, particularly in general clinics without specialist coverage (Celniak et al., 2023; Kaviani et al., 2022).

Incidental findings also carry management consequences. In a real-world outpatient study of first-visit chest radiographs, an AI flagged lung nodules in approximately 1 percent of cases; among adjudicated positives, 69.9 percent were true nodules and 11 percent were malignant. Importantly, higher AI nodule scores predicted malignancy, while co-abnormality scores (for consolidation or pleural effusion) skewed toward active inflammation rather than cancer, providing a pragmatic hierarchy for follow-up imaging and referral (Kwak et al., 2024). For veterinary workflows, an analogous approach would combine AI-flagged nodules with co-finding context and QA gates to minimize false positives from summation artifacts or suboptimal collimation before committing to advanced imaging.

## 8. Representation Learning and Generalization

Classical transfer learning from ImageNet or human chest radiography seeded many early veterinary models, but domain gaps limit robustness across devices, sites, and breeds (Celniak et al., 2023; Rubini et al., 2025). Multi-label canine work already showed that performance degrades most for subtle textures and masses when shifting acquisition systems, underscoring the need for domain-aware training (Valente et al., 2024). In a cardiomegaly study trained on CR and tested on DR, AUC remained above 0.90, yet single-view scope and strict inclusion criteria constrained generalization (Boissady et al., 2020).

Two advances now address these gaps. First, same-modality SSL (Self-Supervised Learning) on large human and veterinary X-ray corpora improves downstream veterinary classification, with SimCLR pretraining yielding mean AUC of 0.77 on lateral views versus lower baselines and smaller gains on ventrodorsal or dorsoventral projections (Celniak et al., 2023). Second, multi-view self-supervision that pairs true orthogonal projections from the same study learns view-invariant anatomy and outperforms single-view and ImageNet self-supervision across many labels in a very large canine cohort. These representation



gains should be combined with AutoQC to reduce shortcut learning and with patient-level splits to prevent leakage, creating stronger foundations for external validation (Dourson et al., 2025).

### **9. Explainability, Calibration, and User Interface**

Clinicians adopt tools they can interrogate. Saliency methods (e.g., Grad-CAM) in feline radiographic pulmonary-pattern work consistently highlighted plausible lobar regions and improved confidence when paired with region-of-interest segmentation and ensemble voting (Dumortier et al., 2022). Human-focused pipelines combining Grad-CAM/SHAP/LIME likewise anchored predictions to recognizable anatomy and report text, facilitating error analysis (Saporta et al., 2022). In cardiomegaly, key-point overlays that reconstruct vertebral heart score (VHS) make outputs auditable at a glance, a usability advantage over pure classifiers (Valente et al., 2024).

Calibration and thresholding determine bedside behavior. A multi-lesion veterinary classifier explicitly calibrated probabilities (Platt scaling) before a reader study, yet naive “vets+AI” did not outperform AI alone, underscoring that user-interface and teaming design matter as much as model scores (Celniak et al., 2023). Task-specific thresholds should reflect prevalence and costs: for emergency CPE screening, very high negative predictive value supported rule-out workflows (Müller et al., 2022). Finally, repository AutoQC that removes textual markers reduces saliency distraction and shortcut learning, improving the faithfulness of explanations (Galbusera & Cina, 2024).

### **10. Ethics, Governance, and Reporting Standards**

Robust deployment depends as much on governance as on accuracy (Galbusera & Cina, 2024). Three pillars recur across the literature. First, dataset documentation and curation: repositories must record projection, device, demographics, and labeling procedures, and apply AutoQC to remove text/markers, standardize pixels, and surface metadata inconsistencies that otherwise enable shortcut learning and brittle generalization (Celniak et al., 2023). Second, transparent validation: studies should enforce patient-level splitting, report prevalence-aware metrics with 95 percent confidence intervals, compare areas under the curve formally, and include external, multicenter testing; measurement tools should add intraclass correlation and Bland–Altman analyses (Zuraw & Aeffner, 2022). Third, trust and ethics: reviews emphasize bias risks (site, device, breed), privacy, explainability that anchors predictions to anatomy or clinical measurements, and even the environmental cost of training at scale; model cards and clinician-facing summaries can oper-



operationalize these concerns. Finally, post-deployment monitoring should mirror real-world audits of missed findings and outcome-linked analyses to ensure safety gains persist beyond development datasets (Gilbert et al., 2025).

## 12. Discussion

Across small-animal thoracic radiography, the most reproducible gains with AI cluster where visual cues are strong and labels are defensible. Pleural effusion and pneumothorax repeatedly show high accuracy in multi-label settings, and CPE screening achieves very high negative predictive value in prospective emergency cohorts (Müller et al., 2022). For cardiac size, moving from opaque classifiers to anatomy-linked outputs has been pivotal: automated vertebral heart score and CTR correlate closely with specialists, and transformer models that regress vertebral heart score key points supply auditable overlays that clinicians understand (Mekonnen et al., 2025).

However, three structural limitations temper generalization. First, data provenance is uneven. Many studies remain single-center and retrospective, and several rely on report-derived labels that are vulnerable to spectrum bias, while the hardest targets, such as bronchial or interstitial textures and masses, remain underrepresented and perform worst under device or site shift. Second, evaluation practice often uses image-level rather than patient-level endpoints and rarely reports confidence intervals or formal AUC comparisons (Hennessey et al., 2022). Measurement tools would benefit from standardized intra-class correlation and Bland–Altman analyses to quantify agreement. Third, workflow design is frequently an afterthought. A reader study showed that unstructured “vets plus AI” did not improve over AI alone, and large human audits of “normal” studies and incidental nodules remind us that deployment value hinges on how outputs are surfaced and acted upon (Hennessey et al., 2022; Hernandez Torres et al., 2024; Hespel et al., 2022). Encouragingly, upstream curation and representation learning now address some of these gaps. Open AutoQC pipelines reduce shortcut learning by standardizing pixels and removing textual artifacts, and automated per-image QA modules catch positioning, collimation, and exposure problems fast enough to prompt retakes (Fraivan & Abutarbush, 2020). Self-supervision on same-modality radiographs improves downstream veterinary performance, and multi-view pretraining that exploits true paired projections learns view-invariant anatomy and boosts AUC across diverse labels (Gonçalves et al., 2025).



A pragmatic research agenda follows. First, build multicenter, breed- and device-diverse repositories with AutoQC and explicit metadata, then insist on patient-level splits and external validation with confidence intervals (Kaffas et al., 2024). Second, favor models that expose interpretable measurements or lesion localization and that are calibrated for local prevalence. Third, design reader-assist trials with user-centered interfaces that deliver co-finding context, minimize alert fatigue, and measure workflow and outcome endpoints, not only accuracy. (Park et al., 2024; Park et al., 2025) Finally, combine radiography with point-of-care ultrasound, echocardiography, or clinical data where appropriate to raise positive predictive value on high-stakes calls such as malignant effusion or suspicious nodules (Rubini et al., 2025; Schmid et al., 2022).

### 13. Conclusion

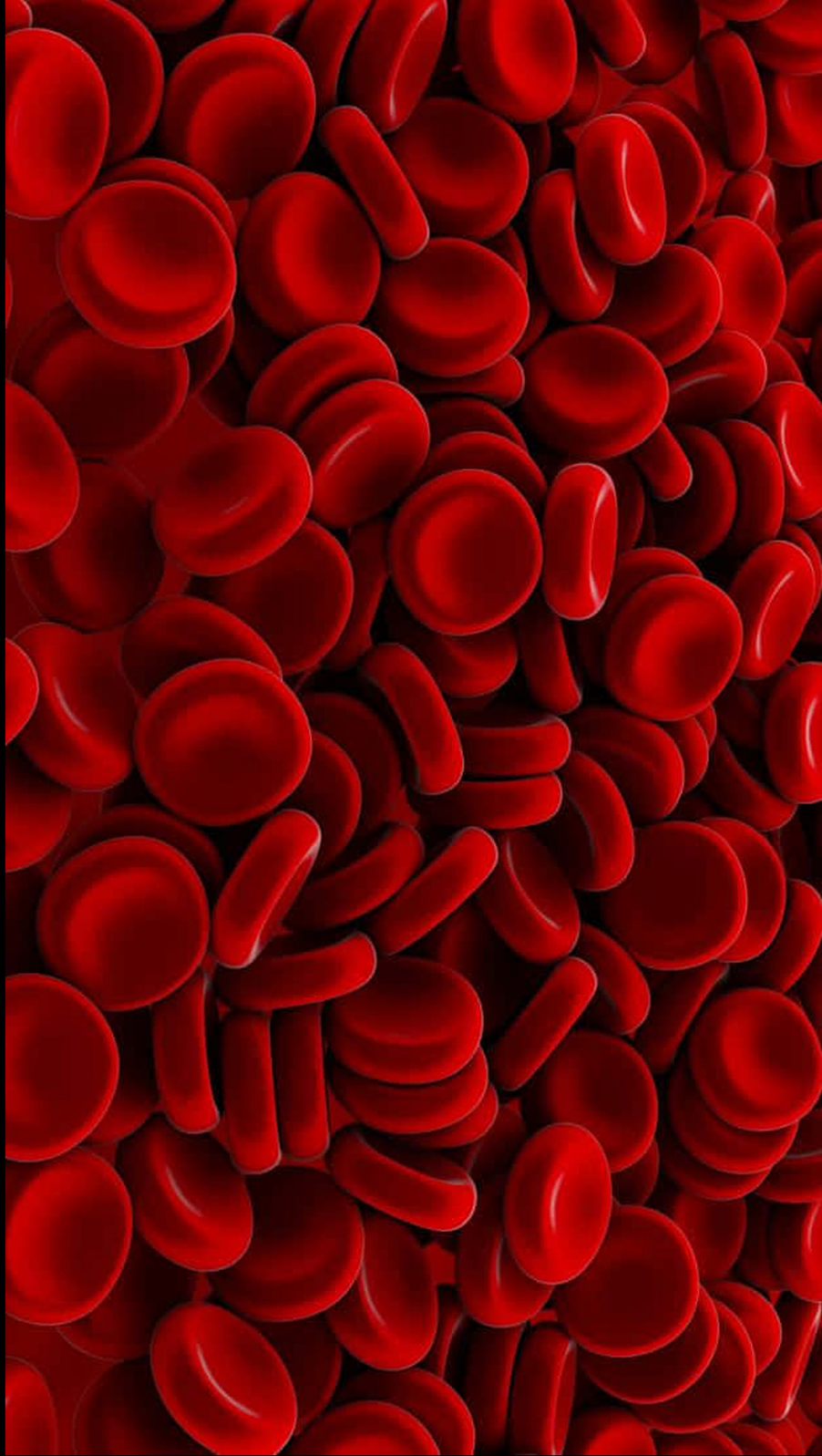
AI for small-animal thoracic radiographs is transitioning from promising prototypes to deployable assistants where visual cues and labels are strongest. The most reliable gains arise from a layered pipeline that begins with automated QA, proceeds through interpretable measurements or localized detections, and culminates in calibrated, clinician-in-the-loop decisions. Cardiac size assessment, pleural disease triage, and high-contrast emergencies are already credible use-cases, while subtle textures and masses remain challenging. The next phase should prioritize multicenter, patient-level validation, multi-view and self-supervised representation learning, and user interfaces that improve teaming rather than only scores. With these ingredients, veterinary practices can translate algorithmic accuracy into safer, faster, and more consistent care.

### 14. References

- Ahmad, H. K., Milne, M. R., Buchlak, Q. D., Ektas, N., Sanderson, G., Chamtie, H., Karunasena, S., Chiang, J., Holt, X., Tang, C. H. M., Seah, J. C. Y., Bottrell, G., Esmaili, N., Brotchie, P., & Jones, C. (2023). Machine Learning Augmented Interpretation of Chest X-rays: A Systematic Review. *Diagnostics (Basel)*, 13(4). <https://doi.org/10.3390/diagnostics13040743>
- Atkinson, L., Schiborra, F., O'Connell, E., Barton, J., & Humphreys, W. (2025). Thoracic and abdominal diagnostic imaging findings in dogs diagnosed with immune-mediated polyarthritis: 71 cases (2011-2023). *J Small Anim Pract*, 66(4), 272–279. <https://doi.org/10.1111/jsap.13818>
- Banzato, T., Wodzinski, M., Burti, S., Osti, V. L., Rossoni, V., Atzori, M., & Zotti, A. (2021). Automatic classification of canine thoracic radiographs using deep learning. *Sci Rep*, 11(1), 3964. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83515-3>
- Banzato, T., Wodzinski, M., Burti, S., Vettore, E., Muller, H., & Zotti, A. (2023). An AI-based algorithm for the automatic evaluation of image quality in canine thoracic radiographs. *Scientific Reports*, 13(1), 17024. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-44089-4>
- Banzato, T., Wodzinski, M., Tauceri, F., Donà, C., Scavazza, F., Müller, H., & Zotti, A. (2021). An AI-Based Algorithm for the Automatic Classification of Thoracic Radiographs in Cats. *Front Vet Sci*, 8, 731936. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.731936>



- Boissady, E., Comble, A., Zhu, X., & Hespel, A.-M. (2020). Artificial intelligence evaluating primary thoracic lesions has an overall lower error rate compared to veterinarians or veterinarians in conjunction with the artificial intelligence. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 61. <https://doi.org/10.1111/rvu.12912>
- Burti, S., Banzato, T., Coghlan, S., Wodzinski, M., Bendazzoli, M., & Zotti, A. (2024). Artificial intelligence in veterinary diagnostic imaging: Perspectives and limitations. *Research in Veterinary Science*, 175, 105317. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2024.105317>
- Burti, S., Longhini Osti, V., Zotti, A., & Banzato, T. (2020). Use of deep learning to detect cardiomegaly on thoracic radiographs in dogs. *Vet J*, 262, 105505. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2020.105505>
- Celiak, W., Wodzinski, M., Jurgas, A., Burti, S., Zotti, A., Atzori, M., Müller, H., & Banzato, T. (2023). Improving the classification of veterinary thoracic radiographs through inter-species and inter-pathology self-supervised pre-training of deep learning models. *Scientific Reports*, 13. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-46345-z>
- Dourson, A., Taylor, K., Qiao, X., & Fitzke, M. (2025). VET-DINO: Learning Anatomical Understanding Through Multi-View Distillation in Veterinary Imaging. <https://doi.org/10.48550/arXiv.2505.15248>
- Dumortier, L., Guépin, F., Delignette-Muller, M., Boulocher, C., & Grenier, T. (2022). Deep learning in veterinary medicine, an approach based on CNN to detect pulmonary abnormalities from lateral thoracic radiographs in cats. *Scientific Reports*, 12, 11418. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-14993-2>
- Fraiman, M. A., & Abutabush, S. M. (2020). Using Artificial Intelligence to Predict Survivability Likelihood and Need for Surgery in Horses Presented With Acute Abdomen (Colic). *J Equine Vet Sci*, 90, 102973. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2020.102973>
- Galbusera, F., & Cina, A. (2024). Image annotation and curation in radiology: an overview for machine learning practitioners. *Eur Radiol Exp*, 8(1), 11. <https://doi.org/10.1186/s41747-023-00408-y>
- Gilbert, S., Adler, R., Holyoyad, T., & Weicken, E. (2025). Could transparent model cards with layered accessible information drive trust and safety in health AI? *NPJ Digit Med*, 8(1), 124. <https://doi.org/10.1038/s41746-025-01482-9>
- Gonçalves, J. D., Guimarães, E., Arruda, R. P., Oliveira, M. E. F., Arikawa, L. M., & Garcia, A. R. (2025). Automated color Doppler ultrasound analysis of bull reproductive tissues using a machine learning-based image processing algorithm. *Anim Reprod Sci*, 281, 107997. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2025.107997>
- Hennessey, E., DiFazio, M., Hennessey, R., & Cassel, N. (2022). Artificial intelligence in veterinary diagnostic imaging: A literature review. *Vet Radiol Ultrasound*, 63 Suppl 1, 851–870. <https://doi.org/10.1111/rvu.13163>
- Hernandez Torres, S. I., Holland, L., Edwards, T. H., Venn, E. C., & Snider, E. J. (2024). Deep learning models for interpretation of point of care ultrasound in military working dogs. *Front Vet Sci*, 11, 1374890. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-1374890>
- Hespel, A. M., Zhang, Y., & Basran, P. S. (2022). Artificial intelligence 101 for veterinary diagnostic imaging. *Vet Radiol Ultrasound*, 63 Suppl 1, 817–827. <https://doi.org/10.1111/rvu.13160>
- Huguet, E. E., Vilaplana Grosso, F., Lamb, W. R., Sleeper, M. M., Mattoon, J., Nelson, N., Brown, J., Deddens, B., Heng, H. G., Knapp, S., Levesque, M., Rivas, R., Colee, J. C., & Berry, C. R. (2021). Interpretation of cardiac chamber size on canine thoracic radiographs is limited and may result in the false identification of right-sided cardiomegaly in the presence of severe left-sided cardiomegaly. *Vet Radiol Ultrasound*, 62(6), 637–646. <https://doi.org/10.1111/rvu.13006>
- Hung, L., Hopper, B. J., & Lenard, Z. (2022). Retrospective analysis of radiographic signs in feline pleural effusions to predict disease aetiology. *BMC Vet Res*, 18(1), 118. <https://doi.org/10.1186/s12917-022-03218-3>
- Kaffas, A. E., Vo-Phamhi, J. M., Griffin, J. F., & Hoyt, K. (2024). Critical Advances for Democratizing Ultrasound Diagnostics in Human and Veterinary Medicine. *Annu Rev Biomed Eng*, 26(1), 49–65. <https://doi.org/10.1146/annurev-bioeng-10222-095229>
- Kaviani, P., Kalra, M. K., Digumarthy, S. R., Gupta, R. V., Dasegowda, G., Jagirdar, A., Gupta, S., Purtha, P., Mahajan, V., Reddy, B., Venugopal, V. K., Tadepalli, M., Bizzo, B. C., & Dreyer, K. J. (2022). Frequency of Missed Findings on Chest Radiographs (CXRs) in an International, Multicenter Study: Application of Artificial Intelligence to Reduce Missed Findings. *Diagnostics (Basel)*, 12(10), 1935. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12102382>
- Keene, B. W., Atkins, C. E., Bonagura, J. D., Fox, P. R., Häggström, J., Fuentes, V. L., Oyama, M. A., Rush, J. E., Stepien, R., & Uechi, M. (2019). ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. *J Vet Intern Med*, 33(3), 1127–1140. <https://doi.org/10.1111/jvim.15488>
- Kim, E., Fischetti, A. J., Sreetharan, P., Weltman, J. G., & Fox, P. R. (2022). Comparison of artificial intelligence to the veterinary radiologist's diagnosis of canine cardiogenic pulmonary edema. *Vet Radiol Ultrasound*, 63(3), 292–297. <https://doi.org/10.1111/rvu.13062>
- Kwak, S. H., Kim, K. Y., Choi, J. S., Kim, M. C., Seol, C. H., Kim, S. R., & Lee, E. H. (2024). Impact of AI-assisted CXR analysis in detecting incidental lung nodules and lung cancers in non-respiratory outpatient clinics. *Front Med (Lausanne)*, 11, 1449537. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1449537>
- Li, J., & Zhang, Y. (2024). Regressive vision transformer for dog cardiomegaly assessment. *Sci Rep*, 14(1), 1539. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-50063-x>
- Li, S., Wang, Z., Visser, L., Wisner, E., & Cheng, H. (2020). Pilot study: Application of artificial intelligence for detecting left atrial enlargement on canine thoracic radiographs. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 61. <https://doi.org/10.1111/rvu.12901>
- Lynch, K. C., Oliveira, C. R., Matheson, J. S., Mitchell, M. A., & O'Brien, R. T. (2012). Detection of pneumothorax and pleural effusion with horizontal beam radiography. *Vet Radiol Ultrasound*, 53(1), 38–43. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2011.01854.x>
- Mekonnen, H. T., Puig, N., Elson, A., López, E., Martínez, P., Campos, S., Hernández, F., Mayor, D., Quilis, J., Cufi, X., Freixenet, J., Oliver, A., Lladó, X., & Martí, R. (2025). Deep learning framework for vertebral heart size and cardiothoracic ratio estimation in dogs and cats using thoracic radiographs. *Front Vet Sci*, 12, 1612338. <https://doi.org/10.3389/fvets.2025.1612338>
- Moore, A. B., Nafe, L. A., DeAngelis, K. M., Baumwart, R. D., Hallman, R. M., Payton, M. E., & Reiner, C. R. (2025). Right lateral thoracic radiographic metrics help discriminate cranial mediastinal masses and pleural effusion in cats. *J Am Vet Med Assoc*, 263(10), 1245–1251. <https://doi.org/10.2460/javma.24.12.0814>
- Müller, T. R., Solano, M., & Tsunemi, M. H. (2022). Accuracy of artificial intelligence software for the detection of confirmed pleural effusion in thoracic radiographs in dogs. *Vet Radiol Ultrasound*, 63(5), 573–579. <https://doi.org/10.1111/rvu.13089>
- Ndiaye, Y. S., Cranton, P., Chemev, C., Ockenfels, A., & Schwarz, T. (2025). Comparison of radiological interpretation made by veterinary radiologists and state-of-the-art commercial AI software for canine and feline radiographic studies. *Front Vet Sci*, 12, 1502790. <https://doi.org/10.3389/fvets.2025.1502790>
- Olesen, A. S. O., Miger, K., Ørting, S. N., Petersen, J., de Bruijne, M., Boesen, M. P., Andersen, M. B., Grand, J., Thune, J. J., & Nielsen, O. W. (2025). AI-Based Algorithm to Detect Heart and Lung Disease From Acute Chest Computed Tomography Scans: Protocol for an Algorithm Development and Validation Study. *JMIR Res Protoc*, 14, e77030. <https://doi.org/10.2196/77030>
- Park, J., Cho, H., Ji, Y., Lee, K., & Yoon, H. (2024). Development of a deep learning model for automatic detection of narrowed intervertebral disc space sites in caudal thoracic and lumbar lateral X-ray images of dogs. *Front Vet Sci*, 11, 1453765. <https://doi.org/10.3389/fvets.2024.1453765>
- Park, S., Go, S., Kim, S., & Shim, J. (2025). Deep Learning-Based Classification of Canine Cataracts from Ocular B-Mode Ultrasound Images. *Animals (Basel)*, 15(9). <https://doi.org/10.3390/ani15091227>
- Rajpurkar, P., Irwin, J., Zhu, K., Yang, B., Mehta, H., Duan, T., Ding, D., Bagul, A., Langlotz, C., Shpanskaya, K., Lungren, M., & Ng, A. (2017). CheXNet: Radiologist-Level Pneumonia Detection on Chest X-Rays with Deep Learning. <https://doi.org/10.48550/arXiv.1711.05225>
- Rubini, A., Di Via, R., Pastore, V. P., Del Signore, F., Rosta, M., De Bonis, A., Odone, F., & Vignoli, M. (2025). Artificial Intelligence in Chest Radiography—A Comparative Review of Human and Veterinary Medicine. *Veterinary Sciences*, 12(5).
- Sak, D., & Pazvant, G. (2021). Estimation of vertebral heart size and cardiothoracic ratio in Persian cats. *Anat Histol Embryol*, 50(3), 543–549. <https://doi.org/10.1111/ah.12659>
- Saporta, A., Gui, X., Agrawal, A., Pareek, A., Truong, S., Nguyen, C., Ngo, V.-D., Seekins, J., Blankenberg, F., Ng, A., Lungren, M., & Rajpurkar, P. (2022). Benchmarking saliency methods for chest X-ray interpretation. *Nature Machine Intelligence*, 4, 1–12. <https://doi.org/10.1038/s42256-022-00536-x>
- Schmid, D., Scholz, V. B., Kircher, P. R., & Lautenschlaeger, I. E. (2022). Employing deep convolutional neural networks for segmenting the medial retropharyngeal lymph nodes in CT studies of dogs. *Vet Radiol Ultrasound*, 63(6), 763–770. <https://doi.org/10.1111/rvu.13132>
- Seah, J. C. Y., Tang, C. H. M., Buchlak, Q. D., Holt, G. X., Wardman, J. B., Aimoldin, A., Esmaili, N., Ahmad, H., Pham, H., Lambert, J. F., Hachey, B., Hogg, S. J. F., Johnston, B. P., Bennett, C., Oakden-Rayner, L., Brochie, P., & Jones, C. M. (2021). Effect of a comprehensive deep-learning model on the accuracy of chest x-ray interpretation by radiologists: a retrospective, multireader multicase study. *The Lancet Digital Health*, 3(8), e496–e506. [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(21\)00106-0](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(21)00106-0)
- Selby, I. A., González Solares, E., Breger, A., Roberts, M., Escudero Sanchez, L., Babar, J., Rudd, J. H. F., Walton, N. A., Sala, E., Schönlieb, J. R., & Weir-McCall, J. R. (2025). A Pipeline for Automated Quality Control of Chest Radiographs. *Artificial Intelligence*, 7(3), e240003. <https://doi.org/10.1111/71534666231208632>
- Solomon, J., Bender, S., Durgempudi, P., Robar, C., Cocchiari, M., Turner, S., Watson, C., Healy, J., Spake, A., & Szlosek, D. (2023). Diagnostic validation of vertebral heart score machine learning algorithm for canine lateral chest radiographs. *J Small Anim Pract*, 64(12), 769–775. <https://doi.org/10.1111/jisap.13666>
- Tahghighi, P., Appleby, R., Norena, N., Ukawata, E., & Kornelli, A. (2024). Classification of the quality of canine and feline ventrodorsal and dorsoventral thoracic radiographs through machine learning. *Veterinary radiology & ultrasound : the official journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*. <https://doi.org/10.1111/rvu.13373>
- Tejani, A., Dowling, T., Sanampudi, S., Yazdani, R., Canan, A., Malja, E., Xi, Y., Abbasa, S., Peshock, R. M., & Kay, F. U. (2024). Deep Learning for Detection of Pneumothorax and Pleural Effusion on Chest Radiographs: Validation Against Computed Tomography. *Imap on Resident Reading Time, and Interreader Concordance*. *J Thorac Imaging*, 39(3), 185–193. <https://doi.org/10.1097/rtri.0000000000000746>
- Valente, C., Wodzinski, M., Guglielmini, C., Poser, H., Chiavegato, D., Zotti, A., Venturini, R., & Banzato, T. (2024). Development of an artificial intelligence-based algorithm for predicting the severity of myxomatous mitral valve disease from thoracic radiographs by using two grading systems. *Research in Veterinary Science*, 178, 105377. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2024.105377>
- Wei, T. L., Zhang, J. F., Cheng, Z., Jiang, L., Li, J. Y., & Zhou, L. (2023). Development and validation of a machine learning model for differential diagnosis of malignant pleural effusion using routine laboratory data. *Ther Adv Respir Dis*, 17, 17534666231208632. <https://doi.org/10.1177/17534666231208632>
- Xiao, S., Dhand, N. K., Wang, Z., Hu, K., Thomson, P. C., House, J. K., & Khatkar, M. S. (2025). Review of applications of deep learning in veterinary diagnostics and animal health. *Front Vet Sci*, 12, 1511522. <https://doi.org/10.3389/fvets.2025.1511522>
- Zhao, T., Meng, X., Wang, Z., Hu, Y., Fan, H., Han, J., Zhu, N., & Niu, F. (2024). Diagnostic evaluation of blunt chest trauma by imaging-based application of artificial intelligence. *The American Journal of Emergency Medicine*, 85, 35–43. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2024.08.019>
- Zuraw, A., & Aeffner, F. (2022). Whole-slide imaging, tissue image analysis, and artificial intelligence in veterinary pathology: An updated introduction and review. *Vet Pathol*, 59(1), 6–25. <https://doi.org/10.1177/03009858211040484>



پل های ارتباطی :

✉ [Zhivarpr@gmail.com](mailto:Zhivarpr@gmail.com)

📍 [Shahedbiology](#)