

پزشکی آینده

پزشکی سیستمی

پزشکی P4

دکتر ایرج نبی پور
دکتر مجید اسدی



بنیاد رشد و اندیشه سازندگی
استان بوشهر



مرکز تحقیقات زیست فناوری دریایی خلیج فارس
دانشگاه علوم پزشکی
و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر



پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم
دانشگاه علوم پزشکی تهران



شورای عالی انقلاب فرهنگی
کرسی نظریه پردازی
فلسفه، فقه و اخلاق پزشکی



مرکز تحقیقات پزشکی هسته ای خلیج فارس
دانشگاه علوم پزشکی
و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر

به نام خداوند جان و خرد

سرشناسه	: نی پور، ایرج، ۱۳۴۲ -
عنوان و نام پدیدآور	: پزشکی آینده پزشکی سیستمی : پزشکی ۴P/ایرج نی پور، مجید اسدی.
مشخصات نشر	: بوشهر: دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر، ۱۳۹۳.
مشخصات ظاهری	: ۱۸۱ص: مصور.
شابک	: ۹۷۸-۶۰۰-۵۰۳۲-۴۴-۴
وضعیت فهرست نویسی	: فیپا
یادداشت	: کتابنامه.
یادداشت	: نمایه.
موضوع	: پزشکی کلی نگر
شناسه افزوده	: اسدی، مجید، ۱۳۵۶ -
شناسه افزوده	: دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر
رده بندی کنگره	: ۱۳۹۳ پ۴/ن۲۴۳/ R۷۳۳
رده بندی دیویی	: ۶۱۳
شماره کتابشناسی ملی	: ۳۴۵۲۶۲۶

پزشکی آینده پزشکی سیستمی پزشکی P4

دکتر ایرج نی پور، دکتر مجید اسدی

چاپ اول : بهار ۱۳۹۳

حروفچینی: فاطمه مرزوقی

ویراستاری، صفحه آرایی: دارا جوکار

ناشر : انتشارات دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر

چاپ : نزهت

شمارگان : ۲۰۰۰ جلد

قیمت : ریال



سازمان اسناد و کتابخانه ملی
بنیاد رشد و اندیشه سازندگی
استان بوشهر



مرکز تحقیقات زیست فناوری دریایی خلیج فارس
دانشگاه علوم پزشکی
و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر



پژوهشگاه علوم عدد و ماثماتولیسیم
دانشگاه علوم پزشکی تهران



شورای عالی انقلاب فرهنگی
کرسی نظریه پردازی
فلسفه، فقه و اخلاق پزشکی



مرکز تحقیقات پزشکی هسته ای خلیج فارس
دانشگاه علوم پزشکی
و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر

تقدیم به پژوهنده‌ی جوان و پرتلاش

دکتر سینا دو برادران

فهرست مندرجات

پیشگفتار.....	۱
فصل اول: بیولوژی سیستمی.....	۷
بیولوژی سیستمی: تکامل یک گستره‌ی میان رشته‌ای.....	۱۱
نگرش به بیولوژی همانند یک دانش اطلاعاتی.....	۱۴
بیولوژی سیستمی: یک رهیافت یکپارچه.....	۱۸
عناصر مرکزی بیولوژی سیستمی.....	۲۱
فصل دوم: پزشکی سیستمی چیست؟.....	۲۵
جابه‌جایی از منظر پزشکی بر پایه‌ی ژنوم به پزشکی بر پایه‌ی شبکه.....	۲۷
رهیافت سیستمی به بیماری‌ها.....	۳۲
الف/ بیولوژی سیستمی بیماری پریون.....	۳۳
ب/ بیولوژی سیستمی بیماری تنفسی و ماهیچه‌ای.....	۳۶
بیولوژی سیستمی، سلامت و بیماری.....	۳۸
پزشکی سیستمی.....	۴۵
فصل سوم: فناوری‌های نوپدید.....	۵۳
توالی‌یابی ژنوم خانوادگی.....	۵۵
پروتئومیکس.....	۵۷
متابولومیکس.....	۶۰
آنالیزهای تک سلولی.....	۶۱

سلول‌های بنیادی پرتوان القاء شده.....	۶۳
تصویر برداری.....	۶۵
فصل چهارم: پزشکی P4.....	۶۷
چشم اندازی به آینده‌ی پزشکی P4.....	۷۲
الف/ پیشگویی کننده.....	۷۲
ب/ پیشگیری کننده.....	۷۴
ج) فردگرایانه.....	۷۵
د/ مشارکتی.....	۷۶
چهره‌ی عمومی پزشکی P4.....	۸۲
فصل پنجم: پزشکی سیستمی و بیماری‌های غیرواگیر مزمن.....	۸۵
بیولوژی سیستمی و انفورماتیک پزشکی در خدمت پزشکی P4 جهت پرداختن به بیماری‌های غیرواگیر مزمن.....	۸۷
مراقبت‌های سلامت یکپارچه‌ی بیماری‌های غیرواگیر مزمن با کاربرد پزشکی سیستمی (پزشکی P4)....	۹۴
پزشکی سیستمی (P4) و سرطان‌ها.....	۹۸
فصل ششم: پزشکی P4 و مراقبت‌های سلامت.....	۱۰۳
آموزش و فناوری اطلاعات؛ دو چالش بزرگ فراروی مراقبت‌های سلامت.....	۱۰۹
اثر پزشکی سیستمی (P4) بر جامعه.....	۱۱۱
پزشکی مشارکتی: یک نیروی پیش‌ران برای ایجاد انقلاب در مراقبت‌های سلامت.....	۱۱۵
پزشکی P4 و سیستم خدمات سلامت در کشورهای در حال توسعه.....	۱۱۹
فصل هفتم: زیرساخت‌های پزشکی آینده (پزشکی سیستمی) در نقشه‌های علمی سلامت ایران و آمریکا.....	۱۲۱
نقشه‌ی علمی آمریکا در گستره‌ی سلامت.....	۱۳۲

- الف/ زیرساخت‌هایی برای فناوری‌های نوپدید در گستره‌ی علوم زیست - پزشکی ۱۳۵
- ۱/ پروژه بیان ژنوتیپ - بافت (GTEX) ۱۳۵
- ۲/ رشد فناوری‌های برتر جهت شناخت اجزاء ساختمانی، مسیرهای بیولوژیک و شبکه‌ها ۱۳۶
- ۳/ توسعه‌ی فناوری‌های نوین به دام اندازی پروتئین ۱۳۸
- ۴/ کتابخانه‌های ملکولی و تصویر برداری ملکولی ۱۳۸
- ۵/ کتابخانه‌ی امضاءهای سلولی بر پایه‌ی شبکه‌ی یکپارچه (LINCS) ۱۳۹
- ۶/ آنالیز تک سلول ۱۴۰
- ب/ متدهای محاسباتی و ریاضیاتی نوین و بهبود زیر ساخت فناوری اطلاعات ۱۴۱
- ۱/ بیوانفورماتیک و بیولوژی محاسبه گرایانه ۱۴۱
- ۲/ تصویرسازی از ژنوم با توان دارویی ۱۴۲
- ۳/ سیستم اطلاعاتی اندازه‌گیری پیامدهای گزارش شده توسط بیماران (PROMIS) ۱۴۲
- ۴/ شبکه‌های پژوهش‌های بالینی و نکتار ۱۴۳
- ۵/ تبدیل داده‌های بزرگ به دانش (BD2K) ۱۴۳
- زیرساخت‌های نقشه‌ی علمی ایران برای پزشکی آینده (پزشکی سیستمی) ۱۴۴
- الف/ فرصت‌های نقشه‌ی علمی کشور در گستره‌ی سلامت برای توسعه‌ی پزشکی سیستمی ۱۴۵
- تنگناهای توسعه‌ی پزشکی سیستمی در نقشه‌ی علمی ایران در گستره‌ی سلامت ۱۴۸
- پیوست: از بیولوژی سیستمی به پزشکی سیستمی ۱۵۵**
- مفهوم کارگاه "از بیولوژی سیستمی به پزشکی سیستمی" ۱۵۷
- الف/ هنر کاربست بیولوژی سیستمی در پزشکی ۱۵۸
- ب/ تحلیل منظرهای بیولوژی سیستمی/ پزشکی سیستمی (شناسایی فرصت‌ها، تنگناها و نیازهای توسعه‌ی فناوری) ۱۶۱
- فرصت‌های پزشکی سیستمی ۱۶۲

۱۶۳	تنگناها برای توسعه‌ی پزشکی سیستمی
۱۶۵	زیر ساخت‌ها و فناوری‌ها
۱۶۵	(ج) راه در پیش
۱۶۵	راهبردهای آژانس‌های سرمایه گذار
		گسترده‌های علمی راهبردی در پزشکی سیستمی جهت همکاری‌های اروپایی در کوتاه،
۱۶۶	میان و بلند مدت
۱۶۷	سیاست‌های دیگر که باید در جهت توسعه‌ی گسترده‌ی پزشکی سیستمی انجام شوند
۱۶۷	گسترده‌هایی برای همکاری‌های بین المللی
۱۶۸	فرصت‌های پژوهشی برای SMEها در پزشکی سیستمی
۱۶۸	فرصت‌های پژوهشی برای صنایع/ شرکت‌های دارویی در پزشکی سیستمی
۱۶۸	(د) تدوین برپایی چشم انداز و نقشه‌ی راه برای پزشکی سیستمی در اروپا
۱۷۱	گسترده‌های بالینی که در پزشکی سیستمی نیاز است در آینده به آنها پرداخته شود
۱۷۳	کتابنامه
۱۸۱	نمایه

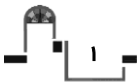
پیشگفتار

به نام آفریننده‌ی پیچیدگی‌های هستی

برای درک جهان بیولوژیک، دانشمندان ناچارند که به سوی ناشناخته‌ها، به ویژه به سوی چالش‌های سترگ پیش روند. چالش‌هایی که با پرسش‌هایی بس سترگ‌تر و پیچیده همراه هستند. سیستم‌های بیولوژیک از قوانین حاکم بر سیستم‌های پیچیده پیروی می‌کنند. یک سیستم پیچیده دارای تعداد زیادی اجزای بر هم کنش است که فعالیت انباشتی آنها نمایی غیر خطی داشته و به شکل آشکار تحت فشارهای خاصی نیز رفتار "خود سازماندهی" از خود نشان می‌دهند. برای مدل سازی هر رفتار پیچیده، ما می‌بایست از اجزاء تشکیل دهنده‌ی جدا از هم آن (زیرسیستم‌ها) و نیز الگوی پیچیده‌ی "خود سازماندهی" که از بر هم کنش این اجزاء خاص می‌آیند، آگاهی داشته باشیم.

تاکنون اساس روش شناخت فرایندها بر پایه‌ی

روش‌های استقرایی و خرد کردن سیستم به اجزاء تشکیل دهنده‌ی آن و بررسی روابط خطی آنها بوده است. هر چند در پنج سده‌ی گذشته، بشر توانسته است بر این پایه به پیشرفت‌های بسیار بزرگی نایل شود ولی طی چند دهه‌ی گذشته پی برده است که این شیوه، پاسخگوی شناخت سیستم‌های پیچیده مانند سیستم‌های بیولوژیک نیست و از این رو کم‌کم تفکر سیستمی در کاوش‌های علمی، راه خود را باز نموده است. در حقیقت تفکر سیستمی، رهیافتی بسیار فرا دقیق برای دریافت روابط غیر خطی است که روش‌های استقرایی در علم، توان دریافت آنها را ندارند. بنابراین تفکر سیستمی، بینش درک ماهیت کل سیستم را امکان پذیر می‌سازد؛ با درکی که نمی‌توان بر پایه‌ی مطالعه‌ی مجزای اجزای سیستم به دست آورد. بدین سان تفکر سیستمی یک پارادایم است که



پیوستگی‌های میان اجزاء گوناگون و بر هم کنش آنها را تحت رصد قرار می‌دهد.

امروزه به دانش بیولوژی و در نتیجه پزشکی به صورت دانش اطلاعات نگرسته می‌شود. اطلاعات در دو بخش نهفته هستند، بخشی از اطلاعات در ژنوم و بخشی دیگر نیز از محیط زیست ارگانیسم بر می‌خیزد. علم نوپای بیولوژی سیستمی^۱ در پی آن است که یک رهیافت جامع نگر، یکپارچه و هولستیک ایجاد کند. چنین تغییر پارادایمی در دانش بیولوژی موجب ایجاد تغییر در پارادایم فلسفه‌ی پزشکی گردیده است و پزشکی آینده به سوی پزشکی سیستمی^۲ گام بر می‌دارد. پزشکی سیستمی در حقیقت فرزند زایش یافته از تفکر بیولوژی سیستمی است که با رهیافتی سیستمی به سلامت و بیماری نظر می‌کند.

در فلسفه‌ی پزشکی سیستمی، شبکه‌های پیچیده‌ای وجود دارند که بر یکدیگر بر هم کنش دارند. این شبکه در یک سطح می‌تواند ملکول‌های زیستی باشند که در مسیرهای بیولوژیک^۳ با یکدیگر به

صورت بسیار پیچیده‌ای بر هم کنش دارند. خود این شبکه‌های بر هم کنشی، تشکیل شبکه‌ای بزرگ شامل گستره‌ی متنوعی از ملکول‌های زیستی می‌دهد که با شبکه‌ی بیماری‌ها بر هم کنش دارد. در شبکه‌ی بیماری‌ها، هر بیماری از بیماری‌های دیگر اثر پذیرفته و بر آنها اثر القاء می‌کند و در حقیقت در این شبکه‌ی تنیده، هر بیماری نقش یک گره با پیوندهای پیچیده را ایفا می‌کند و با دیگر بیماری‌ها بر هم کنش دارد. خود این شبکه‌ی بزرگ با شبکه‌ای بزرگ از عوامل زیست - محیطی، اقتصادی و اجتماعی در بر هم کنش است و همه‌ی این شبکه‌ها در این سه سطح تشکیل شبکه‌ای از شبکه‌ها^۴ را می‌دهند.

بر اساس تئوری مفهومی پزشکی سیستمی، بیماری برخاسته از پیامد "شبکه‌های آشوب زده با بیماری" در ارگان دچار بیماری است که از یک یا تعدادی شبکه‌های آشوب زده با بیماری به بسیاری دیگر (با پیشرفت بیماری) سرایت می‌کند. این آشوب‌های بیماری اولیه ممکن است ژنتیکی (مانند

¹ Systems Biology

² Systems Medicine

³ Biological Pathways

⁴ Network of Networks

جهش‌ها) و یا محیطی (مانند ارگان‌سیم‌های عفونی) باشند. این آشوب اطلاعاتی را که در این شبکه‌ها به صورت دینامیک بیان می‌شوند تغییر داده و این تغییر در جریان دینامیک اطلاعات می‌تواند پاتوفیزیولوژی بیماری را توصیف نموده و رهیافت‌های نوینی را در تشخیص و درمان ارائه دهد.

در این چشم انداز به بیماری، مطالعات پاتوژنز بیماری که در سطح شبکه از طریق رهیافت سیستمی انجام می‌پذیرند، می‌توانند راهبردهای بهتری را جهت تشخیص و درمان، از طریق هدف قرار دادن این "شبکه‌های آشوب زده با بیماری" عرضه نمایند.

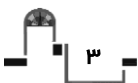
برای نگرستن در این پیچیدگی‌ها و یافت شبکه‌های آشوب زده با بیماری و فراهم آوردن اطلاعات زیستی، ما نیاز به فناوری‌های بس پیچیده و برتر همانند آنالیز تک سلولی، تصویربرداری‌های ملکولی، توالی‌یابی ژنوم، فناوری‌های پروتئومیک و ترانس کریپتومیک و دیگر فناوری‌های امیکس داریم تا بتوانند در کمی‌سازی اطلاعات بیولوژیک و رازگشایی از شبکه‌های بیولوژیک ما را یاری نمایند. با

این فناوری‌ها، طی چند سال آینده هر فردی با ابری حاوی میلیاردها داده‌های بیولوژیک نقطه‌ای احاطه خواهد شد که برای تبدیل آنها به دانش به فناوری‌ها و ابزارهای ریاضیاتی و محاسباتی پیشرفته نیاز خواهیم داشت و این همان است که امروزه آن را تبدیل داده‌های بزرگ به دانش^۱ می‌نامند.

با این منظر هرگز نباید پزشکی سیستمی آینده را "پزشکی ژنومیک" نامید. زیرا پزشکی ژنومیک تنها یک منظر از ماهیت پزشکی سیستمی است که به اطلاعات نهفته در اسیدهای نوکلئوتیک می‌پردازد. در حالی که پزشکی سیستمی یک دیدگاه جامع و هولستیک است که از تمام گونه‌های اطلاعات بیولوژیک استفاده می‌کند (مانند DNA، RNA، پروتئین‌ها، متابولیت‌ها، ملکول‌های کوچک، برهم کنش‌ها، سلول‌ها، ارگان‌ها، افراد، شبکه‌های اجتماعی و پیام‌های زیست محیطی بیرونی) و آنها را به گونه‌ای یکپارچه می‌سازد که به مدل‌های کنش‌پذیر^۲ و پیشگویی کننده برای سلامت و بیماری تبدیل می‌کند.

¹ Big Data to Knowledge

² Actionable



همگرایی رهیافتهای سیستمی به بیماری‌ها، فناوری‌های برتر، تصویر نگاری و اندازه‌گیری‌های نوین و ابزارهای محاسباتی و ریاضیاتی جدید، موجب تولد پزشکی سیستمی آینده خواهند شد که بیش از آنکه منتظر شود که بیماری بر فرد چیره شود تا واکنش نشان دهد، طی ۱۰ سال آینده مدلی ارائه خواهد داد که پزشکی ماهیت فردگرایانه^۱، پیشگویی‌کنندگی^۲، پیشگیرانه^۳ و مشارکت جویانه^۴ خواهد داشت که نه تنها هزینه - اثر بخش تر خواهد بود بلکه به صورت فزاینده‌ای نیز بر تندرستی تمرکز خواهد کرد. این مدل مفهومی ارائه شده از پزشکی سیستمی که P4 نامیده می‌شود، توسط لروی ای هود^۵ و دیوید جی گالاس^۶ ارائه شده است.

فناوری‌های با توان عملیاتی بالا^۷ جهت توالی‌یابی DNA و آنالیز ترانس کریپتوم‌ها، پروتئوم‌ها و متابولوم‌ها، بنیانی را برای آشکار سازی ساختار، تنوع و

عملکرد ژنوم انسانی و ارتباط آن‌ها با سلامت و بیماری فراهم آورده‌اند. کارایی بالای توالی‌یابی DNA، امکان آنالیز مقادیر عظیمی از ژنوم‌ها و ترانس کریپتوم‌های فرد را فراهم آورده و ترسیم متابولوم‌ها و پروتئوم‌های مرجع، به صورت کامل، با به کارگیری شیوه‌های آنالیتیک قدرتمند بر اساس کروماتوگرافی، اسپکترومتری جرمی و NMR^۸ امکان پذیر شده‌اند. از سوی دیگر ابزارهای محاسباتی و ریاضیاتی و توسعه‌ی رهیافتهای سیستمی (جهت آشکار سازی شبکه‌های تنظیمی و عملکردی رفتار سیستم‌های بیولوژیک پیچیده) فراهم شده‌اند.

در این نوشتار تلاش می‌شود که به تغییر پارادایم در جهان بیولوژی و ساختاریابی مفاهیم بیولوژی سیستمی اشاره‌ای داشته باشیم و آنگاه از مفاهیم تفکر سیستمی گذر خواهیم کرد و با فناوری‌های نوپدید سلامت آشنا خواهیم شد و سپس با مفاهیم کاربردی

¹ Personalized

² Predictive

³ Preventive

⁴ Participatory

⁵ Leroy E. Hood

⁶ David J. Galas

⁷ High-Throughput

⁸ Nuclear Magnetic Resonance (NMR)

پزشکی P4 که در حقیقت یک قالب تعریفی از پزشکی سیستمی است، در گستره‌های بیماری‌های مزمن و سرطان‌ها نظر خواهیم افکند و آنگاه به پتانسیل‌های نهفته و چگونگی ایجاد دگرگونی و انقلاب در ارائه‌ی خدمات سلامت پزشکی P4 می‌پردازیم.

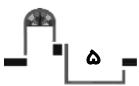
در آینده‌ای نه چندان دور که پرتوهای آن از سال ۲۰۲۰ آغاز به درخشش خواهند کرد، خواهیم دید که تعریف بیماری‌ها، ارگان‌ها و سیستم‌های بیولوژیک تغییر بنیادینی خواهند یافت و شیوه‌ی درمان و نگاه به "پیکره‌ی شبکه‌های آشوب زده با بیماری" نیز آنچنان انقلابی ایجاد خواهند کرد که هم اکنون نیز تصور آن ممکن است دشوار آید.

برای رهسپاری بر این بزرگ راه اطلاعاتی که پزشکی سیستمی فراهم دیده است، بنیاد ملی سلامت آمریکا نقشه‌ی راه توسعه‌ی علم و فناوری خود را تدوین نموده است و در بخشی دیگر از این نوشتار به جزئیات پرشکوه شگفت آور این نقشه‌ی علمی نگاه خواهیم افکند و در یک مدل تحلیلی، به پتانسیل‌ها، تنگناها و چالش‌های نقشه‌ی علمی کشور در گستره‌ی سلامت خواهیم پرداخت.

هم اکنون اروپا نیز در حال آماده سازی خود برای

گذار از این دوران پیش پارادایمی خود است. از این رو به برنامه‌های راهبردی اتحادیه‌ی اروپا در بخش پیوست این نوشتار اشاره‌ای شده است. بی‌شک در آینده‌ای نه چندان دور، ما نیز پذیرای این تحول بنیان برافکن در پزشکی خواهیم بود و پیش از آنکه تنها به صورت دریافت کنندگان خنثی این انقلاب باشیم بایستی هم اکنون چارچوب نقشه‌ی راه خود را به گونه‌ای تدوین نماییم تا بتوان ما نیز در این اُبر راه اطلاعات آینده، هوشمندانه کشور را رهسپار نماییم و این گونه است که می‌توانیم از دوران پسا سرمایه‌ی اقتصاد دانایی محور که به آن کاپیتالیسم فکری نام نهاده‌اند خود را حفظ کرده و در پاره‌ای از موارد نیز به برتری جویی بپردازیم.

در اینجا بر خود لازم می‌دانیم از جناب آقای دکتر باقر لاریجانی، رئیس محترم پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران و رئیس کرسی نظریه پردازی فلسفه، فقه و اخلاق پزشکی که مانند همیشه بزرگوارانه در عرصه‌های اندیشه ورزی در گستره‌ی علوم پزشکی پیشتاز بوده‌اند و در انتشار این نوشتار ما را یاری داده‌اند، صمیمانه سپاسگزاری نماییم.



همچنین از تلاش‌های جناب آقای دکتر سید علیرضا مرندي، رئیس محترم فرهنگستان علوم پزشکی جمهوری اسلامی ایران، دکتر فریدون عزیزی، معاون محترم علمی فرهنگستان علوم پزشکی جمهوری اسلامی ایران، دکتر مصطفی قانعی و دیگر فرهیختگان عضو گروه آینده نگاری و رصد کلان سلامت فرهنگستان علوم پزشکی جمهوری اسلامی ایران که مشوق ما در تدوین نوشتار بوده‌اند، صمیمانه قدردانی می‌نماییم.

از سرکار خانم دکتر کتایون وحدت که در بازخوانی متن وقت گرانبهای خود را در اختیار ما گذاشتند نیز صمیمانه سپاسگزاری می‌نماییم. همچنین از جناب آقای دارا جوکار که در

بازآفرینی تصاویر و ویرایش متن از هیچ کوششی فروگذاری ننمودند و نیز از سرکار خانم فاطمه مرزوقی که شکیبانه حرفچینی‌های متوالی متن را پذیرفتند سپاسگزاری می‌نماییم.

بی‌شک نوشتار کنونی که تلاش نموده است از بهترین متون مطرح در جهان که توسط آقای دکتر لروی هود تدوین شده‌اند سود جوید، هنوز بسیار پر نقص و عیب است. امید است اندیشه ورزان و جستجوگران عرصه‌ی دانش، نه تنها نویسندگان را از لغزش‌های روی داده آگاه نمایند بلکه خود با آفرینش کتب و مقالات عالمانه، جامعه‌ی پزشکی رو به رشد پرشتاب ایران را غنا بخشند.

دکتر مجید اسدی

رئیس مرکز تحقیقات پزشکی هسته‌ای
و تصویر برداری ملکولی خلیج فارس

دکتر ایرج نبی پور

عضو گروه آینده نگاری، نظریه پردازی و رصد کلان سلامت
فرهنگستان علوم پزشکی جمهوری اسلامی ایران
عضو کرسی نظریه پردازی فلسفه، فقه و اخلاق پزشکی

فصل اول

بیولوژی سیستمی



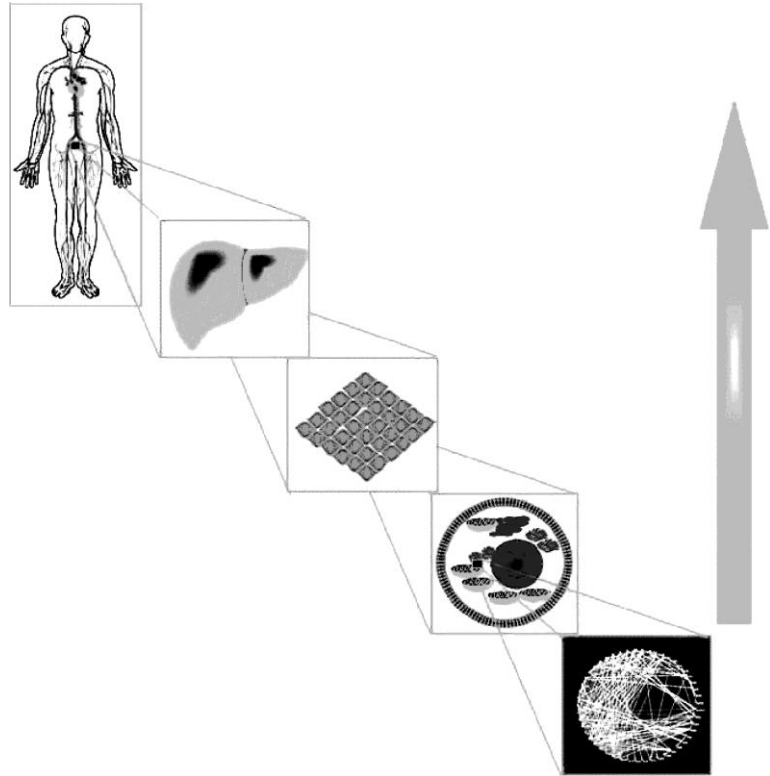
فرونی در دانش به شرطی که چرخه‌ی اکتشاف، دانایی و پرسش‌های نوین پایدار باشد، همیشه با آفرینش پرسش‌های فراوانی همراه است. نمونه‌ی بارز این حقیقت را می‌توان در لابلا‌ی پروژه‌ی توالی‌یابی ژنوم انسانی یافت که این پروژه در فراتر از انتظار، پرسش‌های بی‌همتای دیگری را در رهیافت‌های سیستمی برانگیخت. با پایان یافتن نسخه‌ی خام کدگذاری ژنتیکی انسان، چنین بر می‌آمد که این پروژه، بی‌همتاترین نقشه را در تاریخ بشری آشکار کرده و نویدگر انقلابی در پزشکی در دهه‌های آینده خواهد بود و آزمون‌ها و داروهای نوینی را جهت درمان بیماری‌های غیرقابل درمان، ارائه خواهد داد؛ اما انجام این پروژه نشان داد که ژنومیکس به تنهایی نمی‌تواند پاسخگوی پرسش‌هایی باشد که بیش از این به نظر می‌آمد با انجام پروژه‌ی ژنوم انسانی بتوان به حل آنها

نائل آمد. افزون بر این آشکارسازی ژنوم انسانی، این حقیقت را آشکار نمود که پیچیدگی سیستم‌های بیولوژی، از آنچه تصور می‌شد، فراتر است. به زبان دیگر برجستگی این پروژه استوارسازی این اندیشه بود که به سیستم‌های زیستی می‌بایست به صورت جامع نگریست و روش سنتی جزئی‌نگری در علم، پاسخگوی شناخت‌شناسی نمی‌باشد. این دیدگاه جدید همچنین این تصور را که ژنومیکس به تنهایی نمی‌تواند انقلابی در پزشکی ایجاد نماید و نیاز به مفاهیم جدید بنیان افکن می‌باشد را تقویت نمود.

یکی از اکتشافات برجسته‌ی پروژه‌ی ژنوم انسانی، آشکارسازی تعداد ژن‌های انسان بود. یک ارگانسیم پروکاریوتیک مانند *E. coli* دارای ۴۰۰۰ ژن است؛ در حالی که یک یوکاریوتیک ساده مانند *Saccharomyces cerevesiae* دارای ۶۰۰۰ ژن است.

۱۹ هزار کاهش داد.

به زبان دیگر، تنها سه برابر ژن نیاز است که یک مخمر تک سلولی به یک انسان پرسلولی پیچیده تکامل یابد. با این وجود، تنوع عملکردی ارگان‌ها، سلول‌ها و اجزاء سلولی انسان به صورت آشکار چندین مرتبه از هر ارگانیسم ساده‌ای بیشتر است. از این رو، اجزاء پروتئینی به صورت تک در سلول‌های انسانی، عملکرد و وظایف چندگانه‌ای را به عهده دارند و خود این اجزاء به گونه‌ای تنظیم شده‌اند که کار برنامه ریزی شده‌ای را در زمان درست در فضای زیرسلولی سامان یافته‌ای به انجام رسانند. بر اساس این دیدگاه، یافت اجزاء ملکولی یک سیستم برای شناخت عملکرد آن سیستم به تنهایی کافی نبوده و می‌بایست شیوه‌ی ارتباط و پیوستگی این اجزاء سیستم با یکدیگر و نیز چگونگی تنظیم شدن هر جزء توسط جزء یا اجزاء دیگر و نیز ماهیت رفتار سیستم که از شبکه‌ی ملکول‌های زیستی پدیدار می‌یابد را ترسیم نمود. به زبان دیگر، یک پاسخ بیولوژیک، یک برون‌ده



تصویر ۱- سلسله مراتب سازمانی بدن انسان. یک ارگانیسم به ارگان، بافت و سطح سلولی و زیر سلولی تقلیل می‌یابد. در هر سطح از سازمان، بر هم کنش پیچیده‌ای در میان اجزاء حاکم است و دینامیک سیستم را تنظیم می‌نماید. ارتباطات تنظیمی فرامقیاسی مانند ملکول‌های کوچک (سیتوکین‌ها، هورمون‌ها) وجود دارند که به سلول‌ها، بافت‌ها یا بر تمام ارگان اثر می‌گذارند. ملکول‌های زیستی امکان ارتباط در میان و ورای هر مقیاسی را فراهم می‌آورند.

با توجه به پیچیدگی سیستم انسانی، چنین انتظار می‌رفت که تعداد کامل ژن‌های انسان بایستی ۱۰۰ هزار باشد ولی آنالیز توالی ژنوم انسانی، این عدد را به

تکاملی را آغاز نموده است.^۲

بیولوژی سیستمی: تکامل یک گستره‌ی

میان رشته‌ای

هنوز دانشمندان به تعریفی همگرایانه‌ای برای

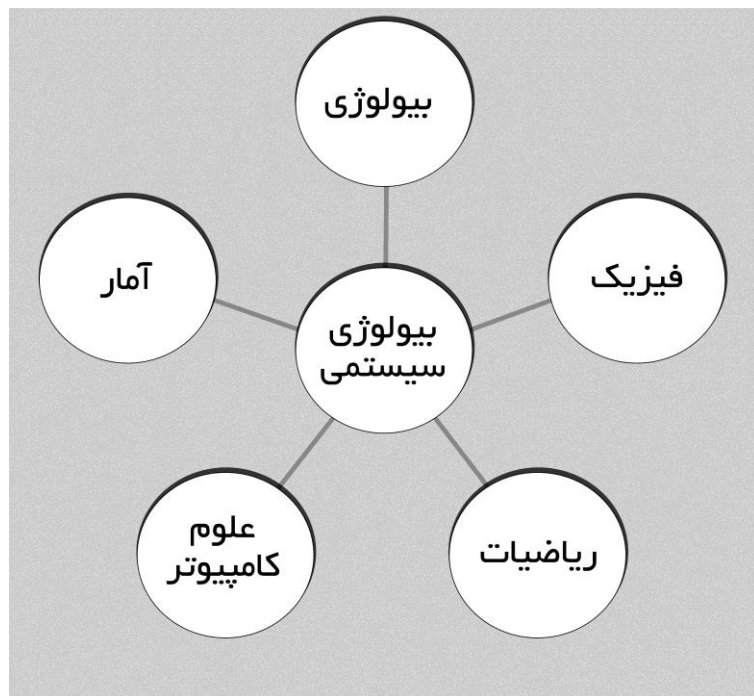
بیولوژی سیستمی دست نیافته‌اند. با وجود جوان بودن

خالص از نوسان‌های تعداد انبوهی از ملکول‌هایی است که به شیوه‌ای درون وابسته عمل نموده تا یک شبکه‌ی بسیار به هم پیوسته را شکل دهند.

چالش علم بیولوژی معاصر آن است که بر بنیان یک برنامه‌ی نظری و تجربی یکپارچه، به ترسیم نقشه، درک و مدل‌سازی در ابعاد ذره‌ای ویژگی‌های توپولوژیک و دینامیک شبکه‌های گوناگون که کنترل رفتار سلولی را انجام می‌دهند، دست یابد.

پیشرفت پرشتاب در تئوری شبکه‌های پیچیده در طی چند سال گذشته به پاسخگویی این چالش و یافت قوانین حاکم بر سیستم‌های پیچیده، کمک شایانی نموده است.

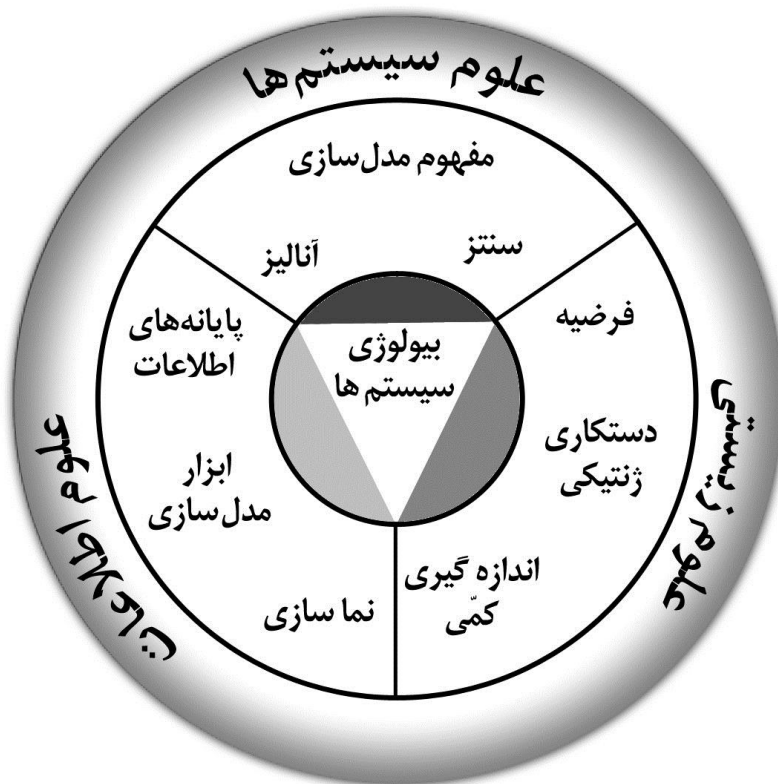
هم اکنون، درک این نکته که پاسخ‌های زیستی از ویژگی‌های انباشتی شبکه‌های ملکولی ریشه می‌یابند، راه گشای رهیافت جامع نگر^۱ به دانش بیولوژی می‌باشد. بر چنین بنیانی است که گستره‌ی "بیولوژی" به صورت یک گستره‌ی میان رشته‌ای، روند



تصویر ۲ - تکامل شبکه‌ی آکادمیک که با توسعه‌ی بیولوژی سیستمی برانگیخته شده است.

¹ Holistic

² Kumar D, Kanury Vs Rao. Systems biology and medicine.



تحلیل شبکه‌های بزرگی که ویژگی‌های ژنوم‌های کامل، یا ویژگی‌های پروتئوم و اینتراکتوم‌های^۱ وابسته، نقشه‌بندی جامع و یکپارچه‌سازی عملکردی مسیرهای متابولیک، یا ترکیبی از همه‌ی این سیستم‌ها را در مقیاس‌های گوناگون سازمان بیولوژیک به تصویر می‌کشد، قلمداد نمود. سیستم‌های بیولوژیک تنها بزرگ نیستند بلکه به صورت پیچیده نیز سازماندهی شده‌اند. این پیچیدگی با ویژگی‌هایی همچون پویایی^۲ تنظیم و سازگارمندی^۳، بیان می‌شوند. این ویژگی‌ها، به جوهره‌ی

حیات و پاسخ‌دهی در سطح سلولی و ارگانیسمی معنا می‌دهند. بنابراین، نمی‌توان از نقش ویژه و عملکرد آنها

غافل ماند. در ماهیت، سیستم‌های غیرخطی (مانند سیستم‌های بیولوژیک) پیچیده می‌باشند و در مقام

تصویر ۳ - بیولوژی سیستم‌ها به مطالعه‌ی ژن‌ها یا پروتئین‌ها به صورت منفرد نمی‌پردازد، یعنی کاری که بیولوژی سنتی طی ۳۰ سال گذشته انجام داده است؛ بلکه رفتار و ارتباطات تمام عناصری که در یک سیستم بیولوژیک حکمفرما هستند را در حین فعالیت مطالعه می‌کند.

این گستره‌ی نوپدید، این درک فزاینده فراهم آمده است که بیولوژی سیستمی را شاید بتوان مترادف با

¹ Interactome

² Dynamics

³ Adaptation

علوم و فناوری سلامت
ریاضیات
فیزیک
شیمی
علوم شناختی و مغز
بیولوژی
مهندسی زیستی
مهندسی برق و علوم کامپیوتر
مهندسی شیمی
مهندسی مکانیک
دیگر بخش‌های مهندسی
مدیریت

تصویر ۴ - پروژه‌های پیش‌آهنگ بیولوژی سیستمی و محاسبه‌گرایانه

تمام منظرهای ارگانسیم را محصول انتخاب طبیعی قلمداد می‌نماید و از این رو بر بیولوژی تکاملی و اکولوژی استوار است (انتخابی که ما به ندرت در سطح

مشابهت، با بسیاری از شبکه‌های غیربیولوژیک (مانند شبکه‌ی جهانی وب) چنین به نظر می‌آید که بخش عمده‌ای از سازمان‌بندی بیولوژیک به صورت مرتبه‌ای^۱ و مدولار^۲ است. از این رو نگرش به تنوعی از سیستم‌های کوچک‌تر یا مدول‌ها (مانند شبکه‌ی پیام‌دهی، شبکه‌ی تنظیم‌کنندگی ژن و غیره) می‌تواند بنیانی را خلق نماید که درک ژرف‌تر عملکردی سیستم‌های یکپارچه در مقیاس بزرگ، امکان‌پذیر گردد.

به صورت عملی، بر اساس تعریف، بیولوژی سیستمی، مطالعه‌ی رفتار سازمان و فرایندهای بیولوژیک پیچیده در سطوح ملکول‌های تشکیل‌دهنده‌ی آن سیستم است. بر اساس دیدگاه کریشنر^۳، بیولوژی سیستمی با نگاه ویژه به جریان انتقال اطلاعات بر پایه‌ی بیولوژی ملکولی، استوار است. بیولوژی سیستمی با نگاه ویژه به شرایط سازگاری سلول و ارگانسیم بر فیزیولوژی تکیه نموده است. همچنین بیولوژی سیستمی برای توصیف توالی حالات فیزیولوژیک از بیولوژی رشد و نمو سود می‌جوید و نیز

¹ Hierarchical

² Modular

³ Kirschner

ملکولی آن را درک می‌کنیم).

بیولوژی سیستمی تمام این مسیرها را از طریق اندازه‌گیری‌های کمی، مدل‌سازی، ساخت و ساز و نیز تئوری پردازی به انجام می‌رساند. بنابراین بیولوژی سیستمی یک شاخه از فیزیک نیست. در حقیقت بیولوژی سیستمی، فیزیک را جهت درک آنکه چگونه بیولوژی به خلق تنوع می‌پردازد، به کار می‌برد.

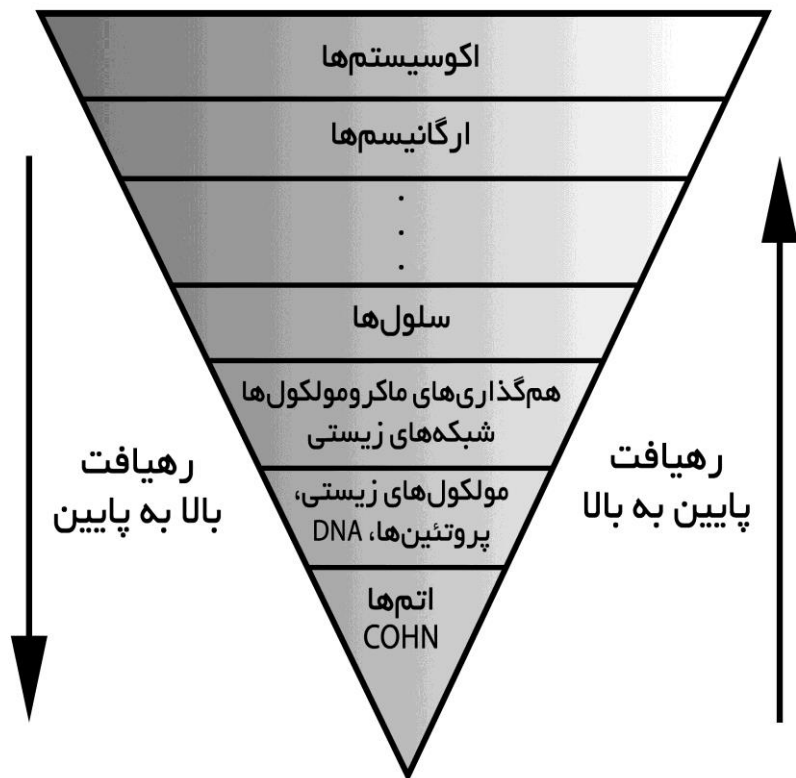
بسیار مهم است که توجه نماییم که در منظر بیولوژی سیستمی، ابعادی از فرایندهای بیولوژیک که تاکنون ما به آنها توجه نشان نداده‌ایم در معرض دید ما قرار می‌گیرد. برای نیل به این هدف، ما به آنالیز جامع و کمی عملکردهای ملکولی و برهم کنش آنها به شیوه‌ای نیاز داریم که ابعاد فضایی، زمانی و تناوبی آنها را ترسیم نماید. جهت برآورد این نیاز، به گرد هم آوردن پژوهشگران و دانشمندان گسترده‌های متنوعی از علم مانند بیولوژی ملکولی، بیوشیمی، پروتئومیکس، ژنومیکس، فیزیولوژی، فیزیک، ریاضیات، آمار و علوم کامپیوتر، در میان علوم دیگر، محتاج هستیم.^۱

نگرش به بیولوژی همانند یک دانش اطلاعاتی

منظر اطلاعاتی بیولوژی این اجازه را می‌دهد که داده‌ها حول سه محور مرکزی به خوبی ساماندهی شوند. نخست باید بدانیم که دو گونه اطلاعات بیولوژیک موجود می‌باشد که شامل اطلاعات "دیجیتالی ژنوم" و "پیام محیطی" (که از بیرون از ژنوم برمی‌خیزند) هستند. این دو گونه اطلاعات با یکدیگر در هم آمیخته می‌شوند تا مکانیسم‌های مرکزی حیات را معنا دهند (مانند تکامل، رشد و نمو، پاسخ‌های فیزیولوژیک، پیری و آغاز و توسعه‌ی بیماری). پرسش دوم که بسیار جالب است این است که چه چیزی اطلاعات یکپارچه را بدل به فنوتیپ می‌نماید؟ در گستره‌ی حیات، شبکه‌های بیولوژیک، اطلاعات را به دست آورده، انتقال داده، یکپارچه کرده و سپس به ماشین‌های ملکولی (ساده و پیچیده) می‌دهند تا عملکرد بیولوژیک نمایان شود.

¹ Kumar D, Kanury Vs Rao. Systems biology and medicine.

² نبی پور، ایرج. نظریه رهیافت میان رشته‌ای در پزشکی. انتشارات دانشگاه علوم پزشکی بوشهر. ۱۳۹۱.



تصویر ۵ - مقایسه‌ی رهیافت‌های پایین به بالا و بالا به پایین در دانش بیولوژی

از این رو دینامیک شبکه‌ها و ماشین‌های ملکولی، یکی از کانون‌های مرکزی در رهیافت‌های سیستمی به بیولوژی و بیماری محسوب می‌شود. در آخر آنکه اطلاعات بیولوژیک در تمام عرصه‌های بیولوژیک از DNA، RNA، پروتئین‌ها، متابولیت‌ها، بر هم کنش‌ها و سلول‌ها تا ارگان‌ها، افراد، جمعیت و اکولوژی‌ها به صورت سلسله‌مراتبی چندمقیاسی چیدمان شده‌اند و همگی بیانگر چیدمان به شکل سلسله‌مراتبی می‌باشند. اطلاعات به صورت کلاف‌گونه از پایین به بالا و از بالا به پایین چیدمان شده‌اند.

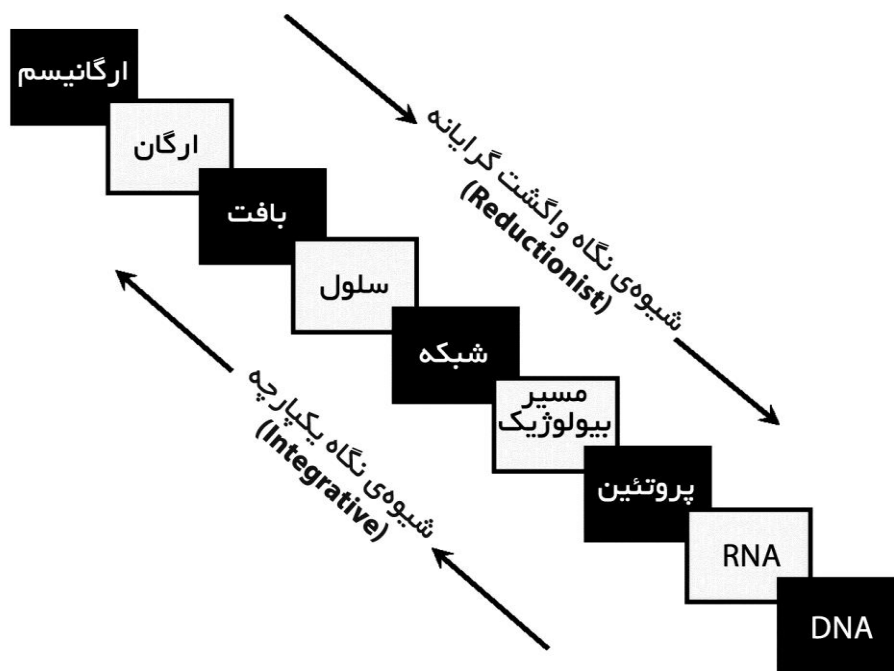
در هر کدام از این سطوح،

”محیط“ به صورت مرتب به اطلاعات دست‌اندازی می‌کند تا پیام ژنومی دیجیتال اصیل را تعدیل و تنظیم نماید. بنابراین بسیار ضروری است که اطلاعات را در سطوح گوناگون یکپارچه نمود تا نقش محیطی آشکار شود؛ از این طریق است که می‌توان به چگونگی

عملکرد یک سیستم بیولوژیک نایل شد. از این رو درک آنکه چگونه اطلاعات ژنوم و محیط با یکدیگر بر هم کنش نشان می‌دهند، بسیار مورد نیاز است. با دسترس پذیری به انبوه داده‌های پیرامون اجزاء تمام‌گونه‌های سیستم‌های بیولوژی، مرکز توجه به

متابولیک، پروتئینی، microRNA و تنظیم کنندگی ژن نمایان نمود. این دانش نوپدید “بیولوژی شبکه‌ای” از پیشرفت‌های ژنومیکس عملکردی، متدهای محاسباتی، توان محاسبه‌ای و تئوری‌های شبکه و گرافیکی سود می‌جوید.^{۱و۲}

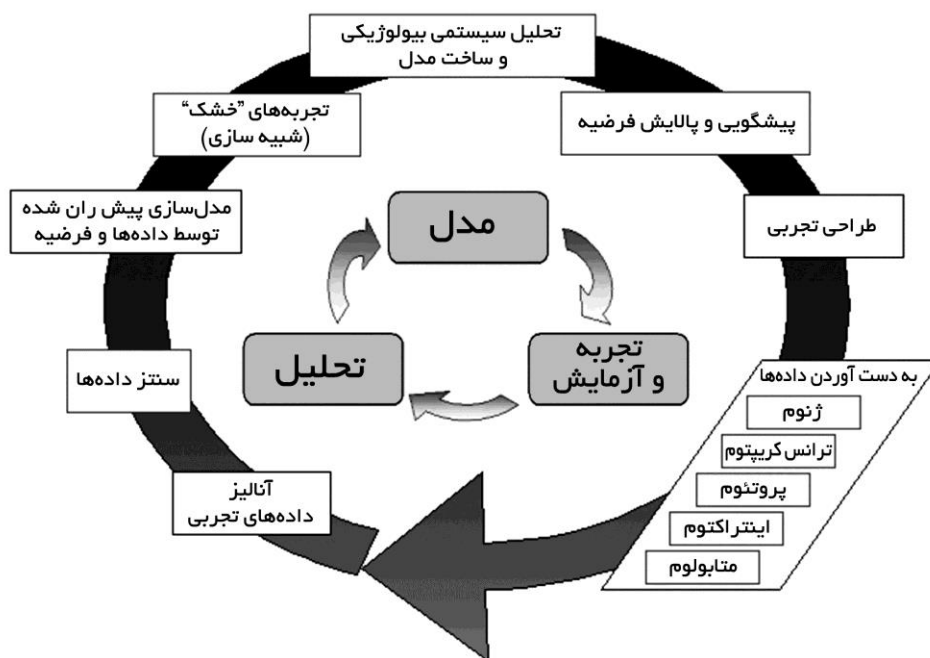
سوی شناخت بر هم کنش‌هایی است که آنها را ساخته و ساختارهای ماکرومولکولی گذرا و یا پایدار با عملکردهای بیولوژیک ویژه را شکل می‌دهند. همچنین نگاه به چگونگی بر هم کنش‌هایی است که می‌توان آنها را به شیوه‌ی محاسباتی به صورت شبکه‌های



تصویر ۶ - مقایسه‌ی نگاه به بیولوژی از منظر واگشت‌گرایانه (Reductionist) و شیوه‌ی نگاه یکپارچه (Integrative)

¹ Hood L, Balling R, Auffray C. Revolutionizing medicine in the 21st century through systems approaches. *Biotechnol J* 2012; 7: 992-1001.

² Hood L, Flores M. A personal view on systems medicine and the emergence of proactive P4 medicine: predictive, preventive, personalized and participatory. *N Biotechnol* 2012; 29: 613-24.



تصویر ۷ - روند تولید دانش در بیولوژی سیستمی

ساختارها، نیرومندی و توان سیستم‌های بیولوژیک در شرایطی که تحت اثر تغییرات محیطی قرار می‌گیرند را توصیف می‌کنند.

در یک فراگرد کلی، چنین می‌نماید که ابزارهای محاسباتی و ریاضیات، می‌توانند در تقویت بیولوژی سیستمی به کار آیند.

یکی از ویژگی‌های بنیادین سیستم‌های پیچیده، نیرومندی^۱ آنها است. نیرومندی اشاره به ظرفیت سیستم در پاسخ به تغییرات در شرایط بیرونی و یا سازماندهی درونی، بدون اثر بر رفتار طبیعی آن دارد. بیولوژی شبکه‌ای به آشکارسازی ساختارهای مدولار^۲ در شبکه‌های بیولوژیک می‌پردازد. این

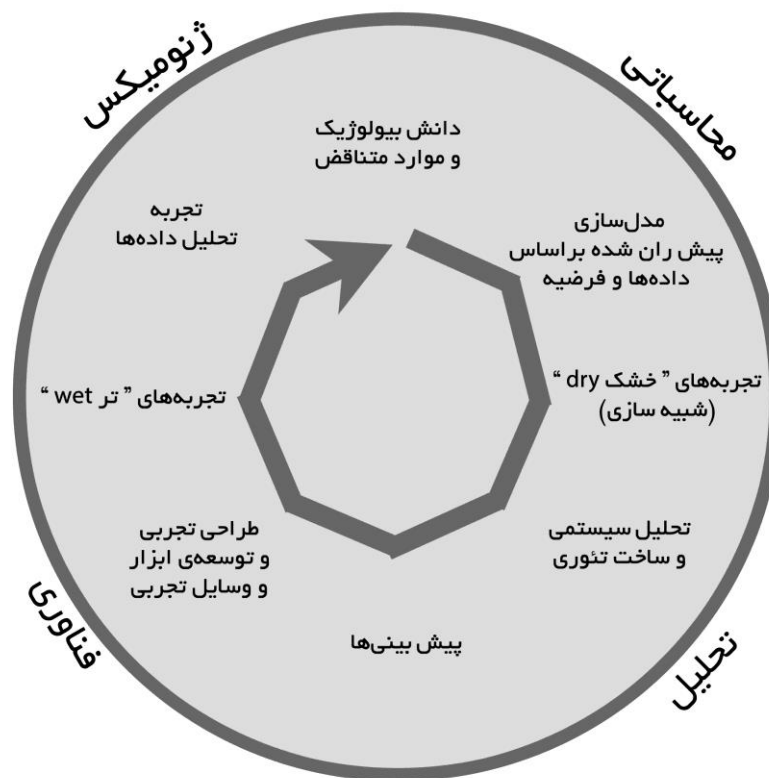
¹ Robustness

² Modular

راهبرد استقرایی توسل جست‌اند که این رهیافت موجب شده است که مرکز کانون توجه به صورت فزاینده‌ای از خود انسان در تمامیت آن (آناتومی)، به سوی اندام (فیزیولوژی)، سلول‌های جداگانه (بیولوژی سلولی) و اخیراً به سوی ملکول‌ها و ژن‌ها (بیولوژی ملکولی) سوق نماید. این راهبرد در پژوهش‌های زیست پزشکی، به صورتی بی‌نهایت، موفقیت آمیز بوده و احتمالاً با کلونینگ ژنوم کامل انسانی به نقطه‌ی اوج خود رسیده است. اما با این وجود، هم اکنون آشکار است که با نگرش ژرف در ژن‌ها، پروتئین‌ها و متابولیت‌ها نمی‌توان به

درک پیچیدگی حیات دست یافت.

بیولوژی سیستمی به صورت یک دانش نوپدید در جستجوی آن است که از این شیوه‌ی استقرایی که به صورت تاریخی در پژوهش‌های زیست پزشکی ریشه دوانده است، دوری جوید.



تصویر ۱ - پژوهش‌ها و تحقیقات به پیش‌ران شده توسط فرضیه در بیولوژی سیستمی

بیولوژی سیستمی: یک رهیافت یکپارچه^۱

بیولوژی انسانی، چه در بیماری و چه در سلامت، بی‌نهایت پیچیده است. به دلیل این پیچیدگی و نبود ابزارهای کافی برای پرداختن به این داده‌های پیچیده، پژوهندگان عالم زیست پزشکی، به صورت سنتی، به

¹ Integrative

بیولوژی سیستمی این هدف را با شیوه‌های زیر پیگیری می‌نماید:

۱/ یکپارچه‌سازی^۱ داده‌ها در درون و میان سطوح گوناگون پیچیدگی زیستی (ژن‌ها، ملکول‌ها، سلول‌ها، بافت‌ها، اندام‌ها، تمام بدن و حتی جامعه و محیط)
۲/ مدل‌سازی پیچیدگی سیستم و ویژگی‌های پدیداری آن

برای نیل به این اهداف، بیولوژی سیستمی یک راهبرد پژوهشی تکرار شونده را پی می‌گیرد که عموماً شامل گام‌های زیر می‌باشد:

۱/ به کارگیری سکوه‌های با توان عملیاتی بالا^۲ جهت گردآوری اطلاعات کامل ژنوم، ترانس کریپتوم^۳، پروتئوم و متابولوم در بیمارانی که به صورت دقیق از دیدگاه فنوتیپی مشخص شده‌اند (که در صورت امکان شامل داده‌های بالینی، عملکردی و تصویر برداری نیز

می‌شود). چنانچه این داده‌ها در دسترس نباشند، می‌توان مکمل آنها را از اطلاعات موجود در پایگاه اطلاعاتی در دسترس، از طریق سکوه‌های مدیریت دانش، فراهم نمود.

۲/ به کارگیری الگوریتم‌های زیست محاسباتی^۴ جهت تولید مدل‌های ریاضی پیشگویی کننده‌ی چند مقیاسی (از ملکول تا سطح ارگان)

۳/ به کارگیری این مدل‌ها جهت فرموله کردن نظریه‌های نوین کارکردی پیرامون مکانیسم‌ها و مسیرهایی^۵ که در بیماری مورد مطالعه درگیر هستند.

۴/ آزمودن این نظریه‌های نوین از طریق ترتیب دادن آزمایش‌های تجربی بر پایه‌ی آشفتگی^۶ که می‌توان آنها را در شبیه‌سازی مدلی (در سلیکو^۷)، کشت سلولی^۸ و یا در شرایط زیستی^۹ در مدل‌های جانوری و در آشفتگی‌های انتخاب شده در افراد سالم یا بیمار

¹ Integration

² High-Throughput Platforms

³ Transcriptome

⁴ Biocomputing

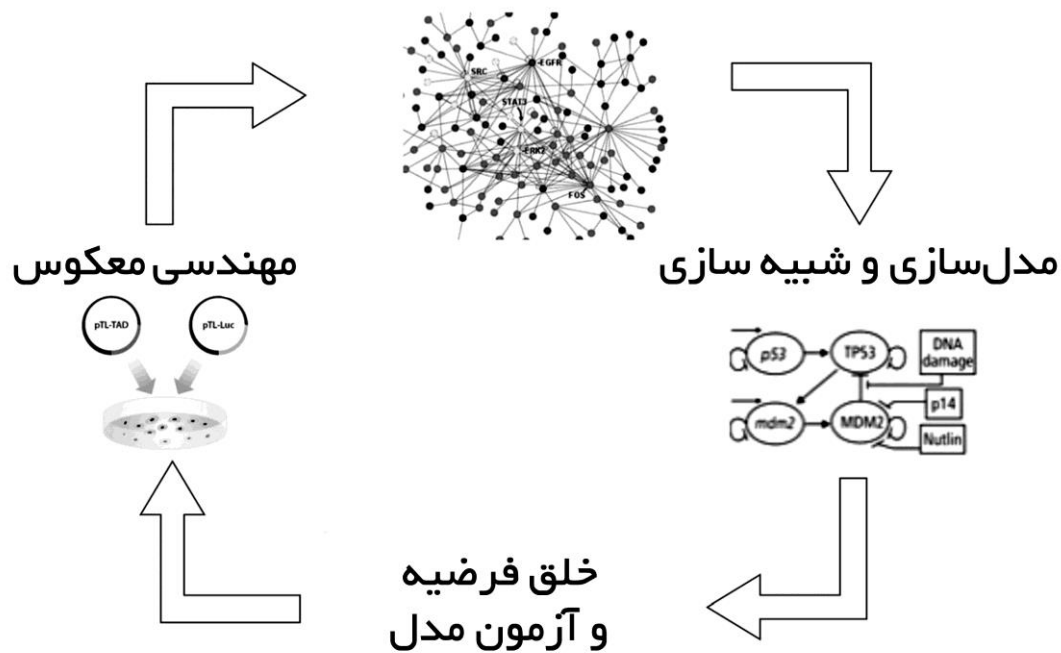
⁵ Pathways

⁶ Perturbation Experiments

⁷ In Silico

⁸ In Vitro

⁹ In Vivo



تصویر ۹ - چرخه‌ی مدل سازی سیستمی

انجام داد.

۵/ مقایسه‌ی پاسخ‌های مشاهده شده‌ی تجربی با مدل‌های ریاضی اولیه‌ی پیش بینی شده که سپس این مدل‌ها برای همخوانی با نتایج آزمایش‌ها، مورد پالایش قرار می‌گیرند.

۶/ انجام آزمایش‌های تجربی جدید بر پایه‌ی آشفستگی که به صورت محاسباتی و تجربی طراحی و مورد آزمون قرار می‌گیرند تا میان نظریه‌های رقیب،

برترین را گزینش نماید.

این فرایند تکرار می‌گردد تا مدل استخراجی با دقتی معقول، یافته‌های مشاهده شده‌ی تجربی را پیشگویی نماید. در این زمان، مدل موجب ایجاد یک درک بهتر از بیماری مورد مطالعه و شناسایی مارکرهای زیستی جدید می‌شود. این روند به توسعه‌ی تداخلات تشخیصی و درمانی می‌انجامد که می‌توان آنها را در کارآزمایی‌های بالینی آینده نگرانه مورد

سنجش و آزمون قرار داد.^۱

ویژگی‌های زیر باشند:

۱/ باید جامع و گسترده باشند.

۲/ گونه‌های گوناگون داده خلق گردیده و یکپارچه

شوند.

۳/ نگرش ژرفی را به بیولوژی فراهم آورند.

۴/ بتوان برای پایش پویایی و دینامیسم شبکه‌ها

به کار برده شوند.

۵/ با آمار مناسب و اطلاعات زیستی به گونه‌ای

یکپارچه‌سازی شده باشند که بتوانند به مسائل و

دشواری‌های انباشت پیام صدا^۵ پردازند.

۶/ مدل‌ها می‌توانند بر اساس داده‌های در

دسترس، توصیفی، گرافیکی یا ریاضی بوده ولی

می‌بایست توان پیش بینی‌کنندگی را در خود داشته

باشند. برای کاربرد پزشکی، پیش بینی‌های انجام شده

می‌بایستی انجام پذیر و عملیاتی بوده و برای درمان

بیماران نیز سودمند باشند.

عناصر مرکزی بیولوژی سیستمی

بیولوژی سیستمی دارای سه عنصر مرکزی است:

الف/ بنیان آن بر اساس فرضیه‌ای است که به معنای

آن یک مدل بر اساس یک فرضیه‌ی پیچیده، ساختارمند

و دقیق از داده‌های موجود ساماندهی می‌شود. آنگاه

فرضیه‌های برآمده از پیش بینی‌های مدل، با آشفتگی‌های

سیستمی^۲ و کسب اطلاعات توسط سکوه‌های با توان

عملیاتی بالا^۳ مورد آزمون و سنجش قرار می‌گیرند. آنگاه

داده‌ها با تغییرات مناسب در مدل، در هم آمیخته

می‌شوند و این فرایند تا ایجاد همخوانی میان

پیش بینی‌های جدید برآمده از تئوری و داده‌های تجربی،

به صورت تکرارپذیر، پیگیری می‌شود.

ب/ بیولوژی سیستمی بر پایه‌ی داده‌های سکوه‌های

با توان عملیاتی بالا^۴ بوده و بایستی این داده‌ها دارای

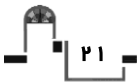
¹ Agusti A, Sobradillo P, Celli B. Addressing the complexity of chronic obstructive pulmonary disease: from phenotypes and biomarkers to scale-free networks, systems biology, and P4 medicine. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183: 1129-37.

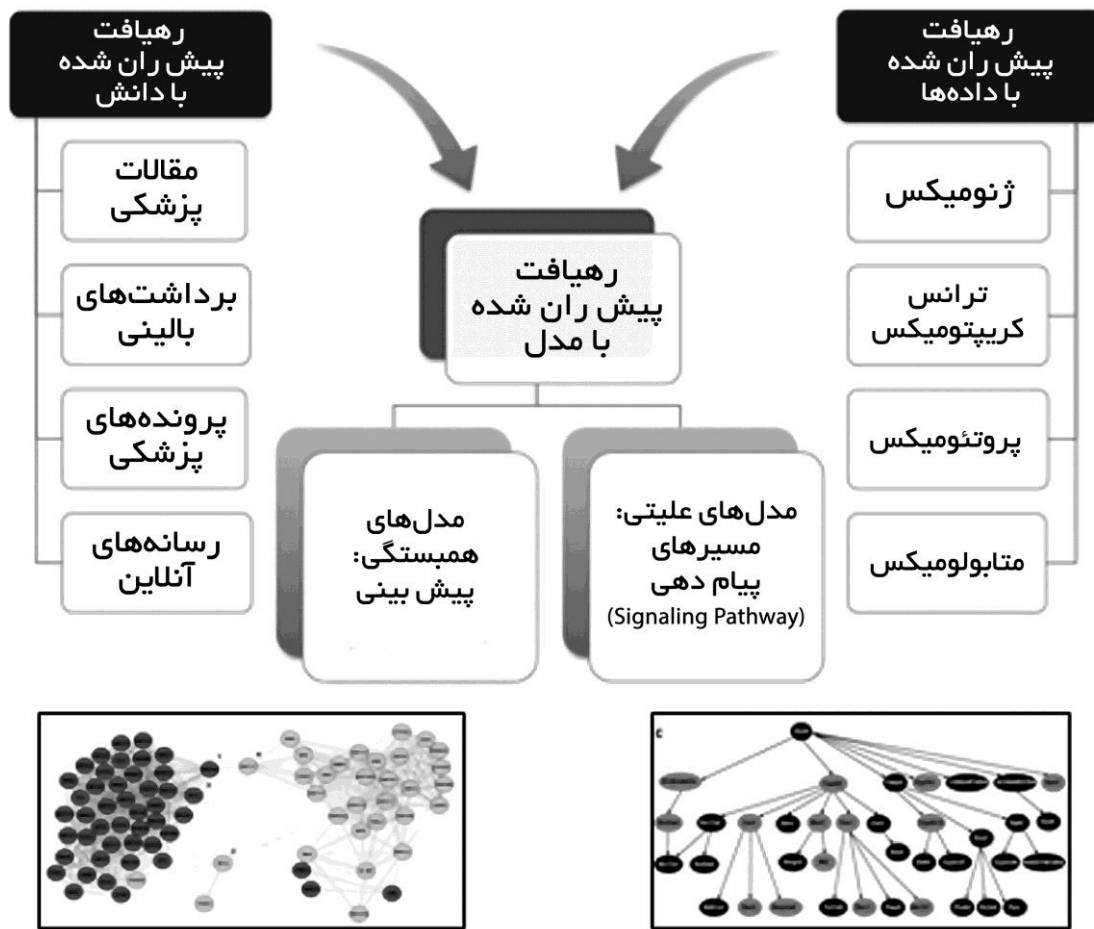
² Systems Perturbation

³ High-Throughput Platforms

⁴ High-Throughput

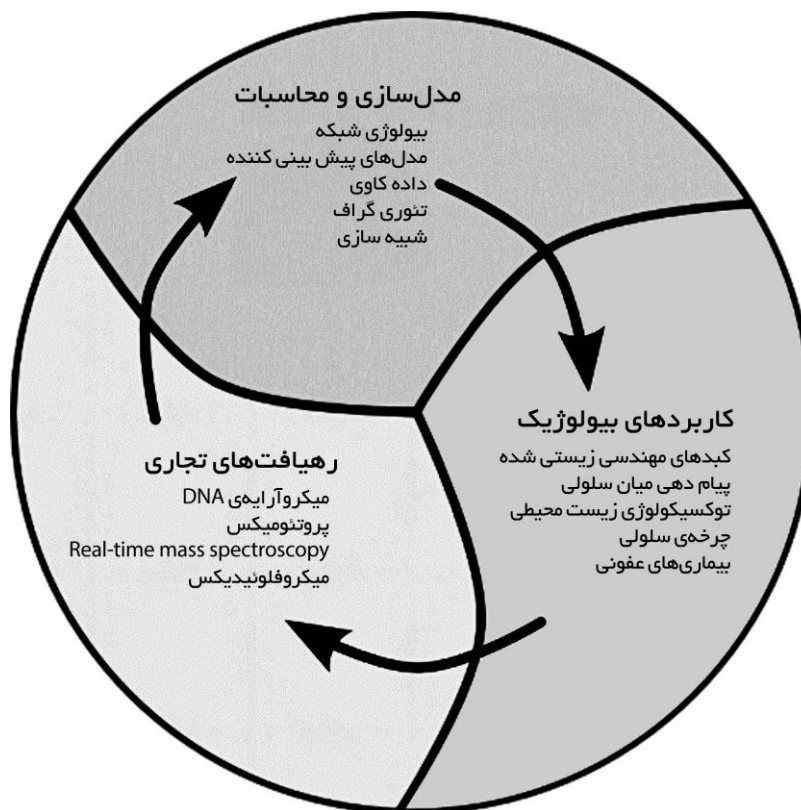
⁵ Signal-to-Noise





تصویر ۱۰ - رهیافت پیش ران شده با مدل جهت یکپارچه سازی داده‌های بیولوژیک. رهیافت پیش رانده شده توسط مدل فرضی، دانش زیست پزشکی و داده‌ها را به صورت یک مدل بیماری منفرد ارائه می‌دهد که نشانگر همبستگی‌ها (سمت چپ) و یا علت و اثر (راست) است.

است. دو اصل توسط بیولوژیست‌ها جهت کاهش صدا و افزودن به توان آمار، بنیان گذاشته شد که شامل فیلترها و یکپارچه سازها^۲ می‌شود. فیلترها جهت غربالگری و کاستن از تعداد کاندیداها صورت می‌گیرد که بنیان آن بر اساس پیش فرض‌های بیولوژیک پیرامون پیچیدگی (مانند مدولاریتی، سازمان بندی سلسله مراتبی، پیچیدگی برخاسته از تکامل و توارث) می‌باشد. دیگری در دسترس بودن داده‌های مکمل ژنومیک، ترانس کریپتومیک، پروتئومیک و اینتراکتومیک می‌باشد. به کارگیری موفقیت آمیز این راهبردها در بیماری، می‌تواند به درک تحول برانگیز بیماری‌ها



تصویر ۱۱ - گستره‌های مورد پژوهش در بیولوژی سیستمی برای مهندسی یافت

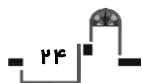
تقویت پیام به صدا^۱ در بیولوژی سیستم‌های پیچیده، جهت پرده برداری از پیچیدگی، ضروری و شیوه‌های درمانی آنها منجر شود.^{۳،۴}

¹ Signal-to-Noise

² Integrators

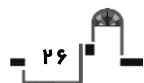
³ Tian Q, Price ND, Hood L. Systems cancer medicine: towards realization of predictive, preventive, personalized and participatory (P4) medicine. J Intern Med 2012; 271: 111-21.

⁴ Younesi E, Hofmann-Apitius M. From integrative disease modeling to predictive, preventive, personalized and participatory (P4) medicine. EPMA J 2013; 4: 23.



فصل دوم

پزشکی سیستمی چیست؟



جابه‌جایی از منظر پزشکی بر پایه‌ی ژنوم به

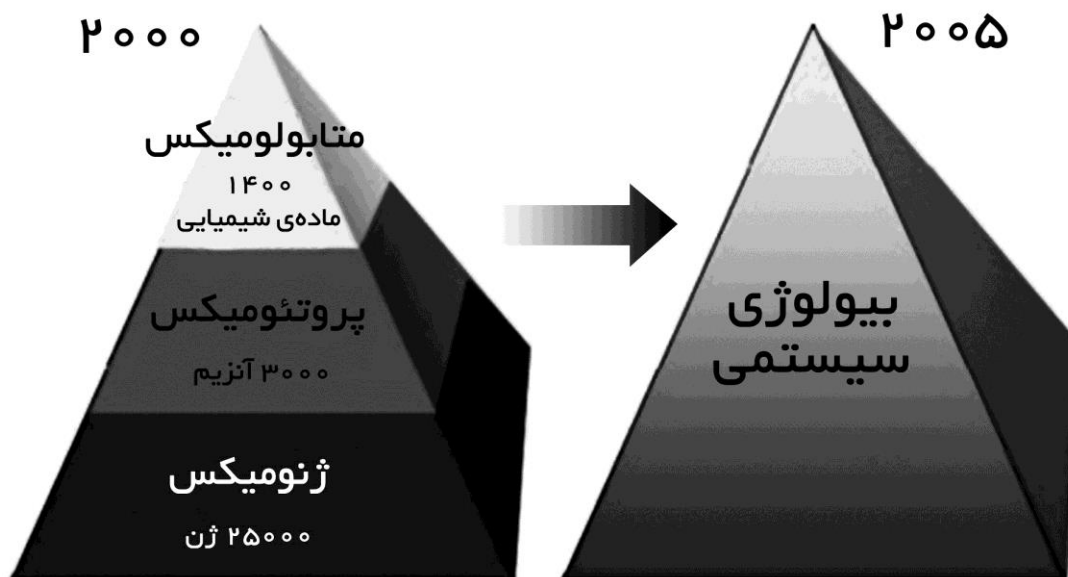
پزشکی بر پایه‌ی شبکه

مطالعات مندلی منتهی به شناخت الگوهای درک بیماری‌های بر پایه‌ی یک ژن یا مونوژنیک گردید. اما اصول وراثت مندلی نمی‌تواند توارث پلی ژنیک یا چند عاملی بیماری‌های پیچیده را توصیف نماید. بیماری‌های پیچیده مانند سرطان یا بیماری آلزایمر، مجموعه‌ای پیچیده از شرایط بالینی بسیار غیرهمگن از خود نشان می‌دهند که بیانگر اثرات ترکیبی ژن‌های گوناگون همراه با بر هم کنش آنها با عوامل زیست محیطی می‌باشند.

آنالیز و تفسیر اطلاعات ژنومیک، نقطه‌ی اصلی تمرکز پژوهش‌های زیست پزشکی در سال‌های اخیر

بوده است. از انتشار پروژه‌ی ژنوم انسانی در ۲۶ ژوئن سال ۲۰۰۰، پیشرفت‌های چشمگیری در توالی‌یابی ژنوم و آنالیز و تفسیر آن روی داده است. این پیشرفت‌ها منجر به آن شده‌اند که برای تعداد زیادی از بیماری‌ها، روش‌های تشخیص پزشکی فراهم شود. با وجود دسترس پذیری آزمون‌های ژنتیکی در آزمایشگاه‌های پزشکی، پرسشی اساسی هنوز بی‌پاسخ مانده است که تا چه میزان ترجمان این داده‌های ملکولی می‌تواند به کاربرد بالینی منجر شود. با وجود تلاش‌های گسترده‌ی اخیر، مانند "توالی‌یابی اگزوم‌های انسانی"، "پروژه‌ی ژنومی ۱۰۰۰" و "پروژه‌ی ژنوم فردی" که همگی کوشیدند تا گستره‌ی عمده‌ی پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی (SNP)^۱ و تنوع

^۱ Single-Nucleotide Polymorphisms (SNP)



تصویر ۱۲ - رشد فناوری‌های برتر زیستی در سال ۲۰۰۰ امکان رشد بیولوژی سیستمی را در سال ۲۰۰۵ فراهم آورد.

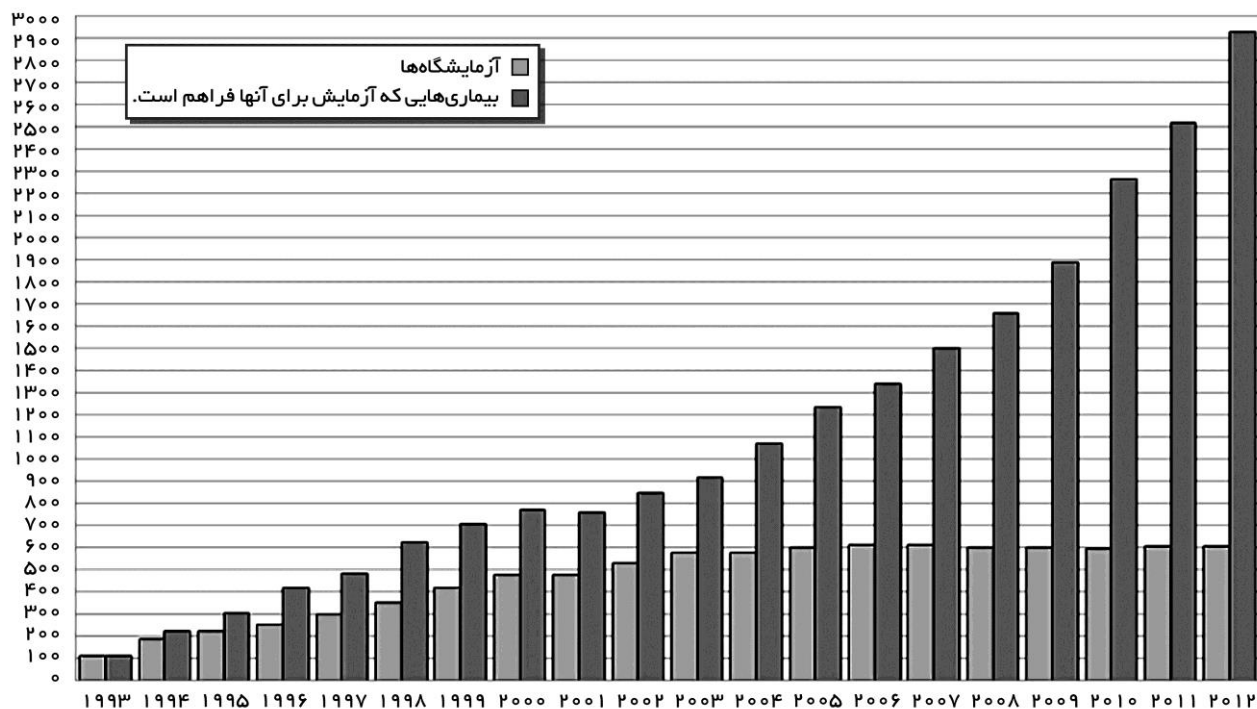
ابعاد چندگانه داده‌های ناهمگن روی آورده است که در خود مفهوم پزشکی فردگرا^۱ را که زمانی بر پایه‌ی SNPs توصیف می‌شد، نهفته دارد.

بر پایه‌ی این پارادایم، داده‌های ناهمگن زیستی را می‌بایستی در ساختاری یکپارچه مورد تحلیل و تفسیر قرار داد. بیولوژی سیستمی در دل خود به اجزاء زیستی گوناگون مؤثر در پاتوژنز بیماری‌های پیچیده، نگاهی یکپارچه به ساختاری بر پایه‌ی شبکه داشته و

ساختاری ژنوم را آشکار سازند، اما این پروژه‌ها تنها یک بُعد از ابعاد پیچیده‌ی عملکردی ژنوم را نشان داده‌اند.

هم اکنون ما به این حقیقت نایل شده‌ایم که آنالیز SNPs به تنهایی به درک کامل ما از بیماری‌های پیچیده و فرایندهای آغشته به پیچیدگی منتهی نمی‌شود و در نتیجه تغییر پارادایمی دوران پساژنومیک از نگاه به داده‌های زیستی یک بعدی به سوی نگاه به

^۱ Personalized Medicine



تصویر ۱۳ - فزونی در کاربردهای تشخیصی بر پایه‌ی ژنوم. تعداد آزمون‌های ژنتیکی برای تشخیص موارد بیماری‌های گوناگون که توسط آزمایشگاه‌های سراسر دنیا ارائه می‌شوند از سال ۱۹۹۳، روندی افزایشی از خود نشان داده است.

نمی‌توانند زمینه‌ای کافی برای درک پیچیدگی‌های اختلالات پاتولوژیکی که در آغاز و پیشرفت بیماری‌های پیچیده اثر می‌گذارند، ارائه دهند.

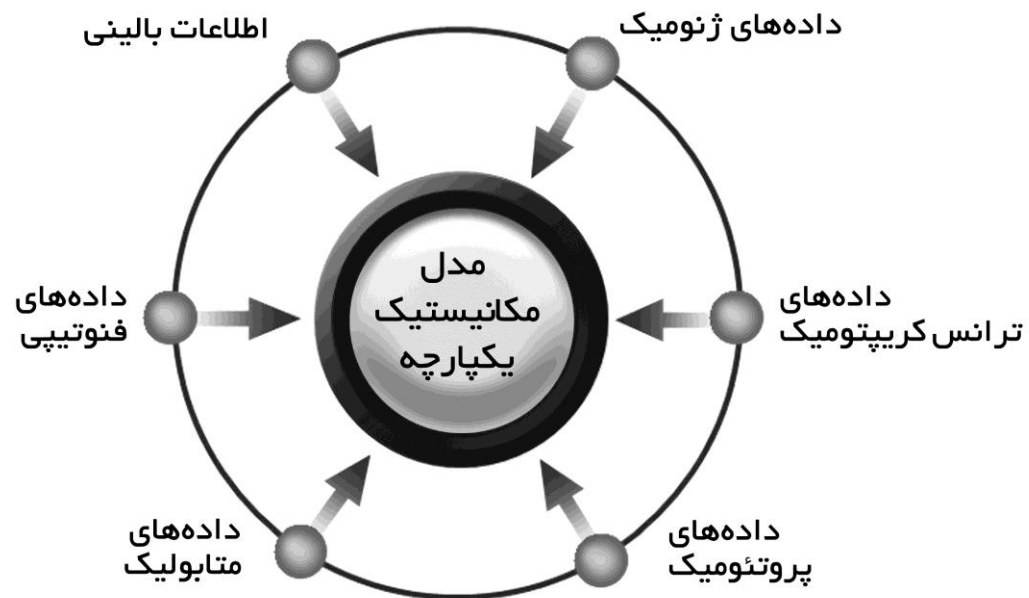
دانش برخاسته از GWAS محدودیت‌هایی دارد که از کاربرد این دانش در زمانی که به تنهایی به کار برده شود می‌کاهد. بسیار دشوار است که به شکل مطلق،

رهیافت‌های جدیدی را ارائه می‌دهد. از این منظر تمام اجزاء پاتوژنیک بیماری‌های پیچیده، در ورای نگاه منفرد به ژنوم، در چرخه‌ای مفهومی مورد توجه قرار می‌گیرند. برای مثال، مطالعات همبستگی گسترده‌ی ژنومی (GWAS)^۱ تلاش نمودند تا از همبستگی پیچیده میان ژن‌ها و بیماری‌ها در سطح SNPs پرده بردارند، ولی

^۱ Genome-Wide Associations Studies (GWAS)

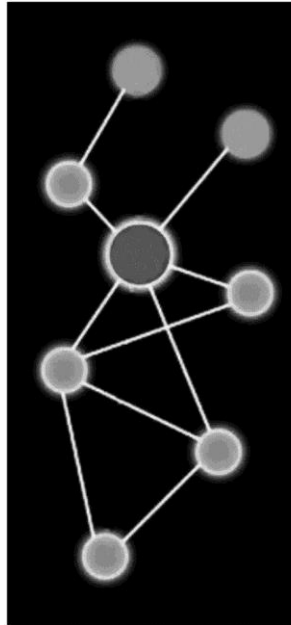
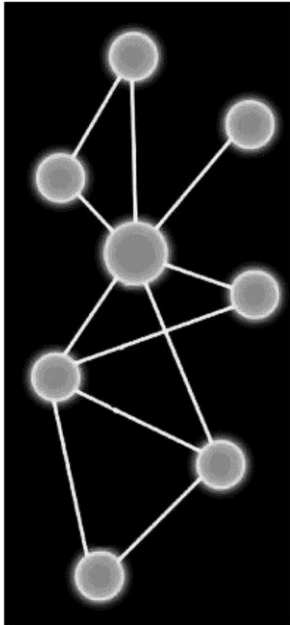
ژن‌های عامل را شناسایی و مکان یابی نمود. همچنین تغییر در عملکرد ژن با SNPs‌های شناسایی شده در زمینه‌ی بیماری را نمی‌توان بلافاصله آشکار نمود و اغلب نیز نمی‌توان پی برد که چه مسیرهای ویژه‌ای ممکن است با SNPs‌های یافت شده تنظیم می‌شده‌اند. از منظر دیگر، شبکه‌های ملکولی که نشانگر شرایط ملکولی سیستم زیستی آشوب زده در

پس منظر بیماری هستند (که به نقشه‌های بیماری^۱ موسوم می‌باشند) چارچوب مناسبی را جهت تبدیل مدل توصیفی به مکانیستیک در پیوند با اطلاعات ژنتیکی به فرایندهای بیماری و فنوتیپ‌های بالینی، فراهم می‌آورند. بر پایه‌ی چنین چارچوبی است که همبستگی میان موارد بیولوژیک آشکار شده و تصویر بزرگتری از مکانیسم‌های بیماری پدیدار می‌شود.



تصویر ۱۴ - مدل‌های ویژه‌ی بیماری (Disease-Specific Models). تیپ‌های داده‌های گوناگون از منظرهای چندگانه‌ی بیولوژیک را می‌توان در هم ادغام و یکپارچه نمود تا یک مدل مکانیستیک یکپارچه خلق شود.

^۱ Disease Maps



پویایی
پاتوفیزیولوژی

تشخیص

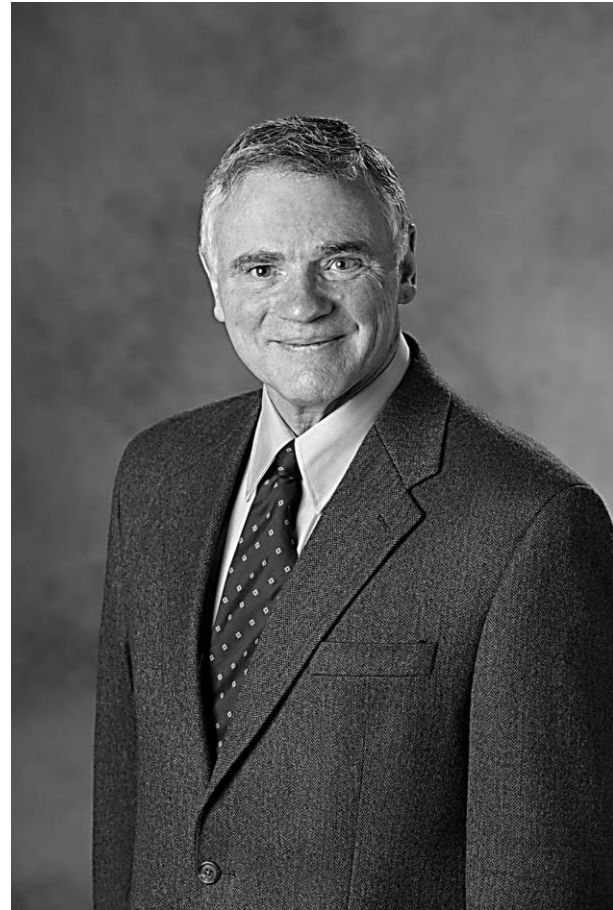
درمان

پیشگیری

تصویر ۱۵ - یک نمای شماتیک از شبکه‌ی طبیعی (سمت چپ) و شبکه‌ی آشوب زده شده با بیماری (سمت راست). نقاط گره‌ای (گلوله‌ها) و لبه‌ها (خطوط انتقال یافته به گلوله‌ها) در بیماری تغییر می‌کنند. در حقیقت گره‌ها و لبه‌ها به صورت پویا با پیشرفت بیماری تغییر می‌یابند.

وجود نقشه‌های ملکولی بیماری، تنها به عنوان ستون فقرات جهت افزودن دیگر اجزاء داده‌های مکمل از مقیاس‌های سطوح دیگر بیولوژیک چندگانه عمل می‌نمایند. از این رو چنین نقشه‌هایی که با اطلاعات متنوع ژنتیکی غنی شده‌اند، می‌توانند پژوهشگران گستره‌ی زیست پزشکی را در مدل‌سازی و خلق فرضیه‌های نوین از دل این مدل‌ها و سپس آزمون آنها

به زبان دیگر، ساخت نقشه‌های ملکولی ویژه‌ی هر بیماری، نخستین گام به سوی مدل‌سازی بیماری بر پایه‌ی یکپارچه‌سازی است. برای مثال نقشه‌ی برهم کنشی بیماری پارکینسون که به صورت محاسباتی قابل ردیابی بوده و مسیرهای مؤثر در پاتوژنز بیماری پارکینسون را یکپارچه نموده است، اخیراً طراحی شده و قابل دسترس می‌باشد. با این



تصویر ۱۶- دکتر لروی هود (Dr. Leroy Hood) درجه‌ی پزشکی حرفه‌ای خود را از دانشگاه جان هاپکینز و درجه‌ی PhD را از کالتک (Caltech) کسب کرده و در کالتک برای ۲۲ سال عضو هیئت علمی دانشکده بوده است. در سال ۱۹۹۲ بخش میان رشته‌ای زیست فناوری ملکولی در سیاتل آمریکا را بنیان گذاشت که در همانجا در سال ۲۰۰۰ انستیتو بیولوژی سیستمی را تأسیس کرد. او پیشگام در تبدیل پزشکی واکنشی (Reactive Medicine) به پزشکی P4 کنش‌گرا (Proactive) است. تاکنون بیش از ۷۰۰ مقاله در مجلات معتبر بین‌المللی و کتب مرجع به چاپ رسانده است و ۳۲ پتنت و ۱۳ شرکت بیوتکنولوژیک مانند Amgen, Applied Biosystems, Systemix, Darwin, Rosetta, Integrated Diagnostics and Accelerator را بنیان گذاشته است. دکتر هود عضو آکادمی ملی علوم، جامعه‌ی فلسفه‌ی آمریکا، انجمن آمریکایی هنر و علوم، انستیتو پزشکی و آکادمیک ملی مهندسی است. وی جوایز فراوان و ۱۷ درجه‌ی افتخاری از انستیتوهای آکادمیک متنوع در سراسر جهان دریافت نموده است.

بیماری در نتیجه‌ی ایجاد آشوب زدگی در شبکه‌های وابسته به آن، در اندام دچار بیماری است که از یک یا چند شبکه‌ی آشوب زده‌ی وابسته به بیماری به بسیاری دیگر از شبکه‌ها، با پیشرفت بیماری انتقال

در شبکه‌ی آزمایشگاهی، مورد حمایت قرار دهند.^۱

رهیافت سیستمی به بیماری‌ها

کما بیش این درک در حال شکل‌گیری است که

¹ Yan Q. The integration of personalized and systems medicine: bioinformatics support for pharmacogenomics and drug discovery. *Methods Mol Biol* 2008; 448: 1-19.

² Hood L. Systems Biology and P4 Medicine: Past, Present, and Future. *Rambam Maimonides Med J* 2013; 4: e0012.

می‌یابد. عوامل ایجاد آشفتگی‌های نخستین ممکن است ژنتیکی (مانند موتاسیون‌ها) و یا زیست محیطی (مانند ارگانسم‌های عفونی) باشند. این آشفتگی‌ها، اطلاعات بیان شده را به صورت پویا تغییر می‌دهند و این دینامیسم تغییر یافته‌ی جریان اطلاعات می‌تواند بیانگر پاتوفیزیولوژی بیماری بوده و رهیافت‌های نوینی را در عرصه‌ی تشخیص و درمان پیشنهاد نماید. جهت توصیف این تئوری، به بررسی دو مورد بیماری بر پایه‌ی سیستمی، می‌پردازیم:

الف/ بیولوژی سیستمی بیماری پریون^۱

لروی هود^۲ و همکاران وی برای ترسیم اصول رهیافت سیستمی به بیماری‌ها، به مطالعه‌ی بیماری دژنراسیون عصبی در موش‌هایی که پروتئین‌های پریون عفونی به درون مغز آنها تزریق کرده بودند، پرداختند. این مطالعات بسیار مهم بودند؛ زیرا می‌توانستند به مشاهده‌ی آغاز دینامیک پیشرفت بیماری از آغاز (هنگام عفونت) تا مرگ بپردازند. در مرحله‌ی اول، کانون توجه بر روی mRNAهای بیان شده در مغز متمرکز گردیده و

سپس به تغییرات آنها در گذر ۲۲ هفته‌ای طی پیشرفت بیماری پرداخته شد. جهت شناسایی ژن‌های متمایز بیان شده (DEGs)^۳، ترانس کریپتوم‌های مغزی بیان شده از ترانس کریپتوم‌های شاهد در ۱۰ نقطه‌ی زمانی در سیر پیشرفت بیماری تفریق شدند.

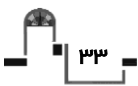
این مطالعات دینامیک زمانی، چندین نکته‌ی تکان دهنده را آشکار نمودند. نخست آنکه آشکار شد ۷۴۰۰ نسخه‌ی rRNA، در گذر بیماری دچار تغییر شده‌اند که این نسخه‌ها توسط تقریباً یک سوم ژن‌های موش، کدگذاری می‌شده‌اند. البته این داده‌ها نشانگر وجود چشمگیر چالش و مشکل پیام به صدا (S/N)^۴ می‌باشند. این صدا برخاسته از دو منبع است: صدای تکنیکی و صدای بیولوژیکی. صدای بیولوژیکی از نظر گرفتن یک فنوتیپ ویژه (مانند ترانس کریپتوم مغز) حاصل می‌آید که خود این فنوتیپ جمع جبری چندین منظر از فرایندهای بیولوژی است که در خارج از فنوتیپ مورد (در این مورد بیماری دژنراسیون عصبی) قرار دارند. جهت تمرکز بر بیولوژی بیماری دژنراسیون عصبی،

¹ Prion Disease

² Leroy Hood

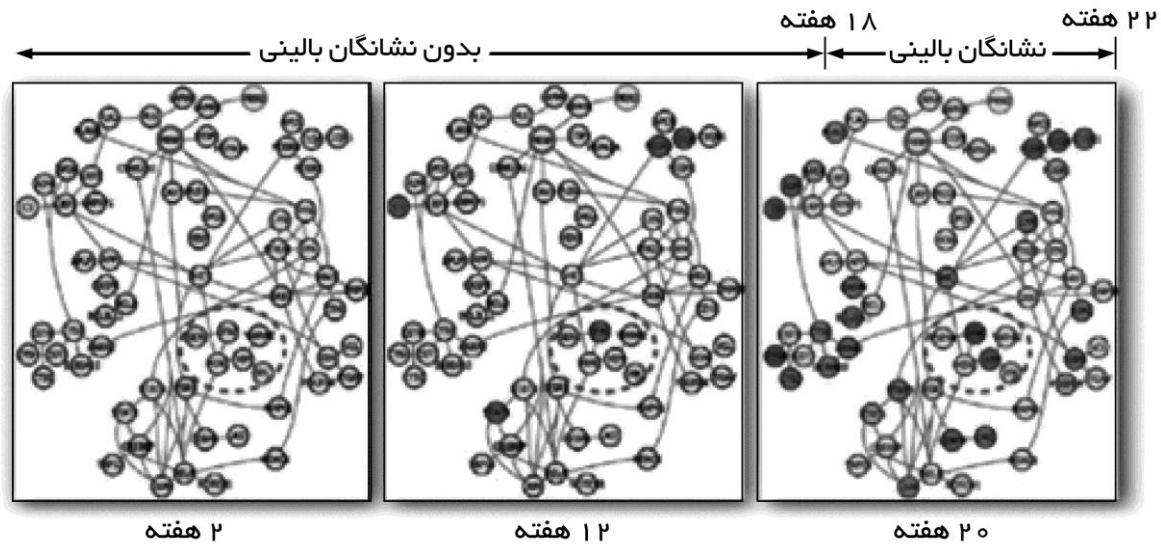
³ Differentially Expressed Genes (DEGs)

⁴ Signal to Noise (S/N)



آمد که چهار شبکه‌ی بیولوژیک عمده در بیماری پریون مشارکت می‌نمایند که این یافته بر اساس مطالعات هیستوپاتولوژیک، آشکار شد. این ۳۰۰ DEGs مرکزی، در چهار شبکه‌ی برهم کنشی که این هیستوپاتولوژی‌ها را در ۱۰ نقطه‌ی زمانی گوناگون در گذر ۲۲ هفته‌ای پیشرفت بیماری کدگذاری می‌کردند، مورد نقشه برداری قرار گرفتند. ۲۰۰ ژن از این ژن‌ها در چهار

شیوه‌هایی طرح ریزی شدند (مانند ایجاد ترکیباتی از هشت سویه‌ی پرورش یافته/ سویه‌ی پریونی متفاوت) تا بتوان نوع‌های بیولوژیکی دیگر تیپ‌ها را تفریق نمود. این تفریق‌ها^۱ نشان دادند که حدود ۳۰۰ DEGs با بیماری دژنراسیون عصبی همبستگی دارند (بنابراین، این تفریق‌ها موجب ایجاد بیش از ۲۰ برابر غنی‌سازی در نسبت پیام به صدا شدند). دوم آنکه چنین به نظر



تصویر ۱۷ - یک نمای شماتیک از آشوب‌های ایجاد شده در شبکه‌ی دژنراسیون عصبی طی ۲۰ هفته از پیشرفت بیماری در یک مدل موش. گسترش شبکه‌های آشوب زده با بیماری، در سه نقطه زمانی، قابل توجه است که نشانگر آشوب بیماری به صورت پیش رونده در شبکه‌ی عصبی دژنراسیونی می‌باشد.

¹ Subtractions

شبکه‌ی عمده و ۱۰۰ ژن باقیمانده‌ی در شش شبکه‌ی کوچکت‌ر که بیش از این درگیری آنها در بیماری پریون ناشناخته مانده بودند، نقشه گذاری شدند. سوم آنکه دینامیک چگونگی تغییرات نسخه‌ها^۱ در گذر پیشرفت بیماری، توانست به صورت مجازی، تمام زوایای پاتوفیزیولوژی بیماری را توصیف کند که خود این یافته یک پیشرفت چشمگیر در درک دینامیک بیماری است. چهارم آنکه این چهار شبکه‌ی عمده به صورت سریالی، توسط بیماری تحت آشوب زدگی^۲ قرار گرفتند. اهمیت این مشاهده آن است که توانست راهبردهای جدیدی را برای تشخیص و درمان بر اساس "شبکه‌های آشوب‌زده" در آغاز بیماری فراهم آورد. در نهایت این تحلیل شبکه‌ای پویا، چندین رهیافت نوین جهت تشخیص بیماری بر اساس آزمایش خون (مانند تحلیل‌های ترانس کریپتوم‌های ارگانی مقایسه‌ای، جهت شناسایی ترانس

کریپت‌های ویژه‌ی ارگانی)^۳ ایجاد نمود. با این شیوه بیش از ۱۰۰ ترانس کریپت موشی ویژه‌ی مغزی شناسایی شدند که بسیاری از آنها پروتئین‌هایی ترشحی به خون را کدگذاری می‌کردند و از این رو توانستند اثر انگشت^۴ خونی ویژه‌ی مغزی که می‌تواند مغز سالم را از مغز بیمار شناسایی نماید و تیپ بیماری را نیز آشکار سازد، تعیین کنند.

۱۵ پروتئین ویژه‌ی مغزی، امکان شناسایی زودرس پیش بالینی بیماری پریون، طبقه‌بندی تیپ‌های گوناگون بیماری‌های دژنراتیو عصبی و توانایی پیگیری پیشرفت این بیماری را به صورت کامل از طریق خون فراهم آوردند. کاربرد چنین اثر انگشت ویژه‌ی وابسته به ارگان، در گستره‌ی پزشکی می‌تواند به عنوان ابزاری نیرومند جهت تشخیص در آینده مورد کاربرد قرار گیرد.^{۵،۶}

¹ Transcripts

² Disease-Perturbed

³ Organ Specific Transcripts

⁴ Fingerprint

⁵ Hood L, Balling R, Auffray C. Revolutionizing medicine in the 21st century through systems approaches. *Biotechnol J* 2012; 7: 992-1001.

⁶ Hood L. Systems Biology and P4 Medicine: Past, Present, and Future. *Rambam Maimonides Med J* 2013; 4: e0012.

ب/ بیولوژی سیستمی بیماری تنفسی و ماهیچه‌ای

مطالعه‌ی برجسته‌ی دیگری که به نقش توانمند بیولوژی سیستمی و رهیافت‌های مدل‌سازی شبکه‌ای جهت آشکار نمودن برهم کنش شبکه‌های ملکولی، در ارگان‌های چندگانه و ایجاد آشفتگی در آنها توأمان با بیماری اشاره می‌نماید، بیماری تنفسی انسداد مجاری هوایی مزمن (COPD)^۱ است که در این بیماری افزون بر انسداد پیش‌رونده‌ی مجاری هوایی، ضعف عضلانی نیز وجود دارد.

بیماری COPD یک بیماری التهابی تهدید کننده‌ی زندگی در شش‌ها است که با محدودیت مجاری هوایی پیش‌رونده که منجر به اختلال شدید در کیفیت زندگی بیماران می‌شود خود را نشان می‌دهد. این بیماری به صورت عمده، غیر برگشت پذیر بوده و با ضعف عضلانی همبستگی دارد و شیوع آن رو به گسترش است و چهارمین عامل عمده‌ی مرگ و میر در سطح جهان می‌باشد.

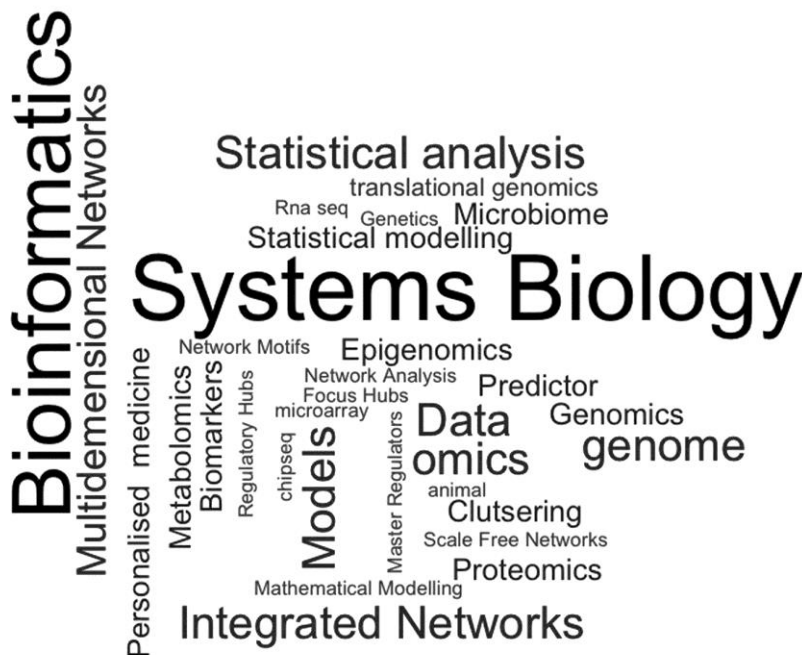
درمان‌های رایج برای برگشت فرایند بیماری شامل ترکیبی از فعالیت‌های ورزشی، داروهای ضد التهابی و مکمل‌های غذایی می‌باشند.

در یک مطالعه، پروفایل بیانی ترانس کریپتومیک در بیوپسی ماهیچه‌های اسکلتی بیماران COPD و گروه شاهد در زمان استراحت، قبل و بعد از فعالیت ورزشی گردآوری شدند. از طریق یکپارچه‌سازی اطلاعات "ژن‌های متمایز بیان شده" (DEGs) (شناسایی شده با سطوح سیتوکین‌های سرمی) با یک گستره از پاسخ‌های فیزیولوژیک ثبت شده، پژوهشگران توانستند شبکه‌های برهم کنشی آشوب‌زده را در شرایط بیماری شناسایی کنند. یافته‌ها نمای برجسته‌ی بیماری COPD را که در عدم همخوانی میان باز ساماندهی بافتی^۲ و کنترل متابولیسم انرژی است، مورد حمایت قرار دادند. این فرایند خود در نتیجه‌ی ایجاد آشوب در تنظیم نسخه برداری^۳ است که منجر به تعدیل سیتوکین‌های التهابی همچون اینترکولین $\beta 1$ می‌شود.

¹ Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)

² Tissue Remodeling

³ Transcriptional Regulation



تصویر ۱۸ - واژگان پزشکی سیستمی

مطالعات اخیر به نقش احتمالی NF-KB در اختلالات تنظیم نسخه برداری اشاره کرده‌اند. جهت اعتباردهی این نظریه در بازگویی فرایند بیولوژی سیستمی، پژوهشگران مجموعه‌ای از آزمایشات اعتباریابی را طراحی و انجام دادند. آنان توانستند نتایج به دست آمده از بیماران انسانی را با اطلاعات گردآوری شده از مدل‌های جانوری یا با نتایج مطالعات چاپ شده‌ی پیشین، ترکیب و مقایسه نمایند. شواهد برخاسته از این مطالعات نتوانست فرضیه‌ی مورد کاوش را تأیید نماید. از

نتیجه‌ی هیپوکسی به پیش‌رانده می‌شود. در این فرضیه، نقاط هدفی وجود دارد که نویدگر داروها و روش‌های تداخلی درمانی نوین جهت بازگشت فعالیت ماهیچه‌ای در بیماران COPD می‌باشد.^۳

سوی دیگر این شواهد و یافته‌ها به پردازش فرضیه‌ای جایگزین اشاره کردند به این صورت که تغییرات اپی ژنتیک در پیوستگی با تعدیل کننده‌های هیستونی^۱، با اختلالات ماهیچه‌ای همبستگی داشته و احتمالاً در

¹ Histone Modifiers

² Hood L, Balling R, Auffray C. Revolutionizing medicine in the 21st century through systems approaches. *Biotechnol J* 2012; 7: 992-1001.

³ Hood L. Systems Biology and P4 Medicine: Past, Present, and Future. *Rambam Maimonides Med J* 2013; 4: e0012.

بیولوژی سیستمی، سلامت و بیماری

برای نشان دادن اهمیت شبکه‌ای نگریستن به سلامت و بیماری و درک سلامت و بیماری بر بنیان تحلیل شبکه‌های پیچیده، نگاه به نتایج مطالعات اخیر در گستره‌ی بیماری‌های غیرواگیر و چند ژنی^۱ که تعداد فراوانی از ژن‌ها با یکدیگر بر هم کنش دارند (مانند بیماری آسم)، می‌تواند جالب باشد.

پاسخ آلرژیک در یک مدل آسم تجربی توسط پژوهشگران مورد بررسی قرار گرفت. این پژوهشگران شبکه‌ای از بر هم کنش‌های ملکولی با استفاده از پایگاه داده‌ی Biomolecular Object Network Databank خلق نمودند و به بررسی بیان ژنی در نتیجه‌ی تداخل آزمایشگاهی (در معرض قرار دادن آلبومین تخم مرغی^۲) پرداختند. تحلیل توپولوژیک ژن‌های بیان شده تحت شرایط تجربی، نشانگر وجود یک رابطه‌ی معکوس میان تغییر در بیان و پیوندهای آن ژن بود. به زبان دیگر، ژن‌هایی که بیشترین تغییرات را در سطوح بیانی از خود نشان دادند، ژن‌هایی بودند که در

حاشیه‌ی شبکه بودند. این ژن‌ها در تحلیل شبکه‌های پیچیده، نقش گره‌هایی^۳ با سطح پایین پیوستگی^۴ را داشتند و این در حالی بود که هاب‌ها (یعنی گره‌هایی با پیوستگی بالا) و نیز سوپر هاب‌ها (گره‌هایی که هاب‌ها را با یکدیگر پیوند می‌دهند) نسبت به تداخل آزمایشگاهی، تغییرات کمتری را از خود نشان دادند. این مشاهدات، کاربردهای روش‌شناسی و بیولوژیک دارند.

نخست آنکه این مشاهدات نشان می‌دهند که ژن‌هایی که عملکرد بیولوژیک مهمی دارند را نمی‌توان به شناخت آنها بدون کاربرد این راهبرد پژوهشی، نایل شد. دوم آنکه حداقل بعضی از پاسخ‌های بیولوژیک (مانند پاسخ ایمنی آلرژیک) توسط تغییرات در گره‌های با پیوستگی کم روی می‌دهند.

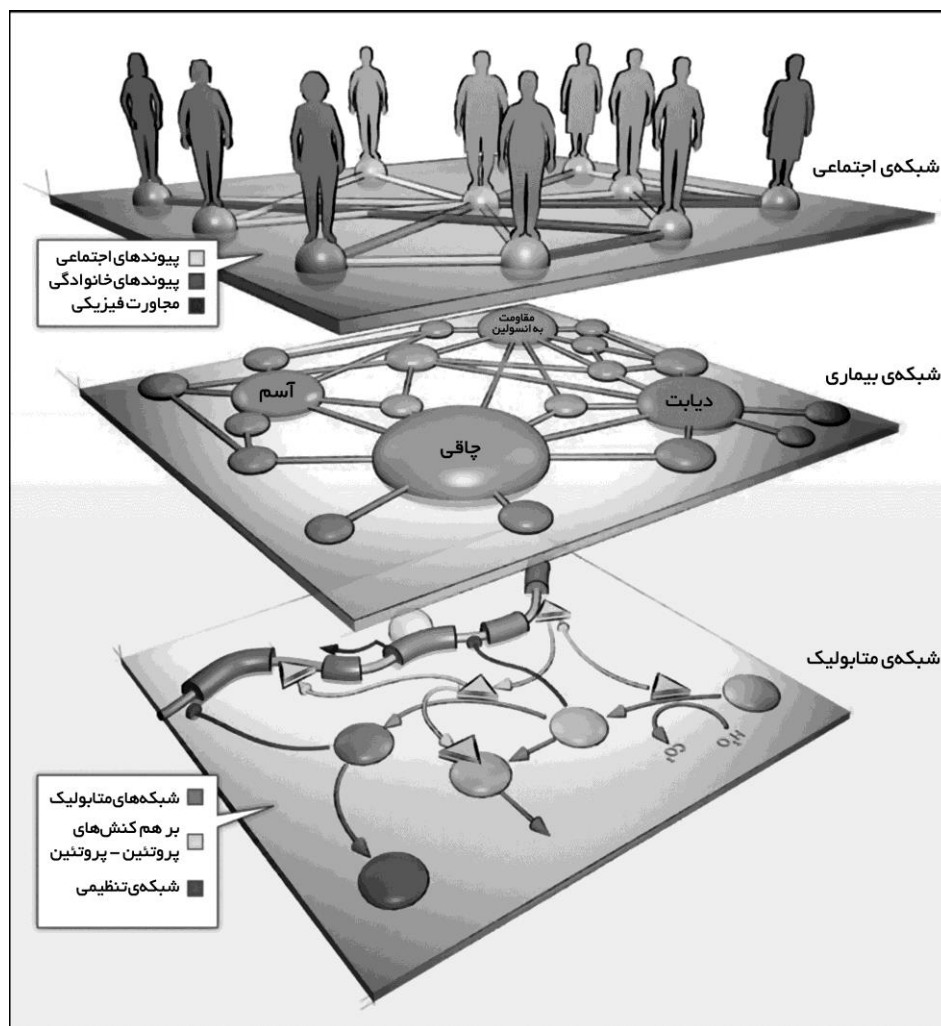
در مطالعه‌ی دیگر به اثرات شبکه‌های اجتماعی بر شیوع چاقی پرداخته شد و نتایج آن در مجله‌ی پزشکی نیوانگلند به چاپ رسید. پژوهشگران این مطالعه، شبکه‌ای از شرکت‌کنندگان در مطالعه‌ی

¹ Polygenic

² Ovalbumin

³ Nodes

⁴ Connectivity



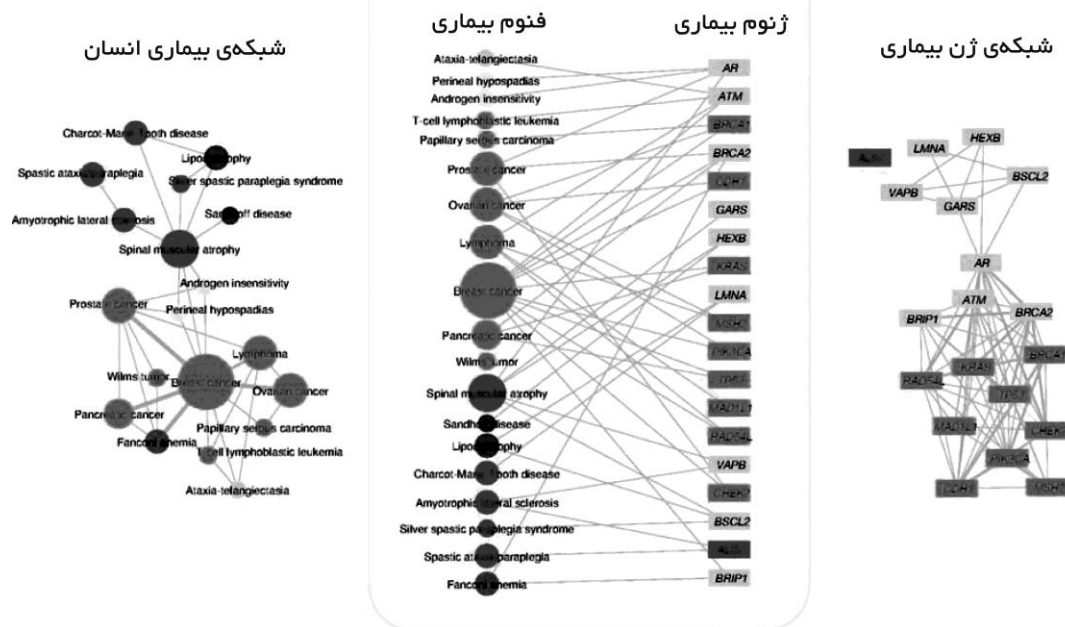
تصویر ۱۹- سطح بندی شبکه‌های متابولیک، بیماری و اجتماعی و برهم‌کنش این شبکه‌ها و تشکیل شبکه‌ی شبکه‌ها (Network of Networks)

فرامینگهام را سازماندهی کردند که در این شبکه چگونگی پیوند میان شرکت کنندگان به ترسیم کشیده شد. آنان مشاهده کردند، خطر چاقی در یک فرد، چنانچه خواهر یا برادر چاق داشته باشد، ۴۰ درصد است. در حالی که این خطر چنانچه یک دوست چاق داشته باشد ۱۷۱ درصد است. این یافته نشان می‌دهد که شبکه‌ی اجتماعی در ایجاد خطر برای چاقی، به نسبت بار ژنتیکی فرد، اثر نیرومندتری دارد. در همین کهورت، پژوهشگران به مطالعه‌ی دینامیک ترک دخانیات در یک دوره‌ی ۲۹

ساله (از سال ۱۹۷۱ تا ۲۰۰۰) پرداختند. آنان مشاهده کردند که افراد با پیوندهای گروهی اجتماعی، سیگار را در یک زمان مشابه ترک کردند ولی افراد سیگاری به صورت پیش‌رونده در حاشیه‌ی شبکه پدیدار شدند.

ساله (از سال ۱۹۷۱ تا ۲۰۰۰) پرداختند. آنان مشاهده کردند که افراد با پیوندهای گروهی اجتماعی، سیگار را

دیزیزوم (Diseaome)



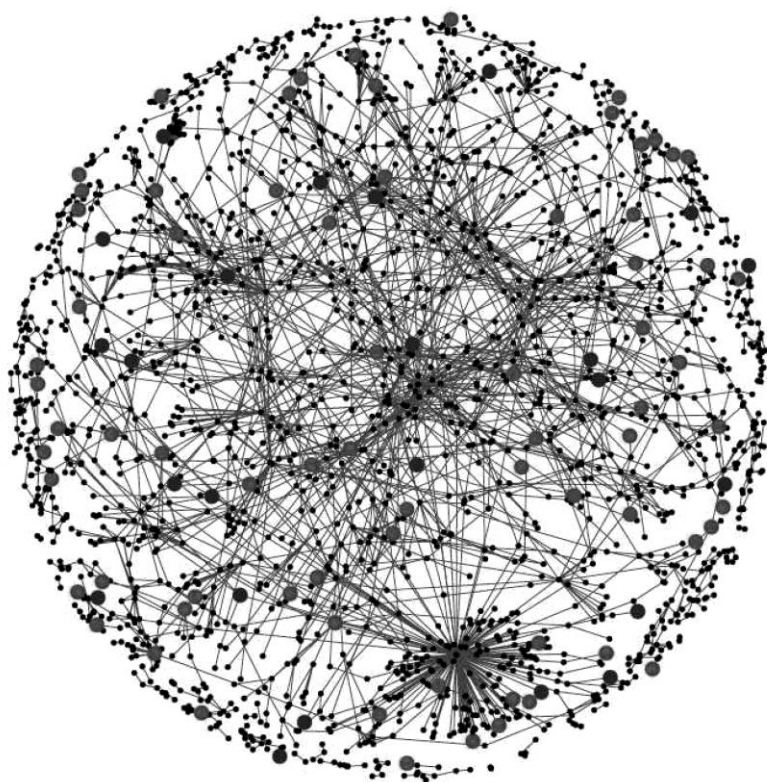
تصویر ۲۰- نمای دیزیزوم (Diseaome). دایره‌ها نشانگر بیماری‌ها و مستطیل‌ها بیانگر ژن‌ها هستند. پانل چپ: یک زیرمجموعه‌ی کوچک از شبکه‌ی بیماری انسان (HDN) که در بیماری (دایره‌ها) به یکدیگر پیوسته هستند، اگر حداقل در یک ژن مشارکت داشته باشند. پهنای هر پیوند به تعداد ژن‌های به اشتراک گذاشته شده، نسبت دارد. پانل راست: یک زیرمجموعه‌ی شبکه‌ی ژنی بیماری (GDN) که دو ژن (مربع‌ها) به یکدیگر پیوسته هستند، اگر حداقل در یک بیماری مشارکت داشته باشند. پهنای هر پیوند به تعداد بیماری‌های به اشتراک گذاشته شده، نسبت دارد. پانل مرکزی (دیزیزوم): یک بیماری و یک ژن به یکدیگر پیوند دارند، اگر جهش‌ها در آن ژن به بیماری ویژه منتهی شود. اندازه‌ی دایره به تعداد ژن‌های شرکت کننده در بیماری وابسته، بستگی دارد.

کافی نیست. می‌بایستی گراف یا نقشه‌ای از پیوستگی‌های اجزاء سلولی که توسط این ژن‌ها و یا محصولات این ژن‌ها مورد تأثیر قرار می‌گیرند نیز فراهم شود. با توجه به پویایی بیماری و سلامت، تنها

این مطالعات و دیگر پژوهش‌ها، از این حقیقت پرده برداری نمودند که شبکه‌ها بر تمامی منظرهای سلامت و بیماری انسان، چیرگی دارند. جهت درک مکانیسم‌های بیماری، تنها شناخت ژن‌های بیماری

یک تصویر از این سیستم نیز کافی نیست. آنچه مورد نیاز است یک ویدئو است تا بتواند تکامل پیچیدگی بیولوژیک در شرایط طبیعی (سلامت) و شرایط غیرطبیعی (بیماری) را در پیش از انجام تداخلات درمانی به نمایش گذارد.

وجود تغییرات ویژه در گستره‌ی شبکه‌های ملکولی و ژنتیکی این حقیقت را هویدا می‌سازد که بیماری‌ها مستقل از یکدیگر (چنانچه به نظر می‌آیند) نیستند. تعداد بی‌شماری از بیماری‌ها هستند که با وجود تظاهرات بالینی گوناگون، خود بخشی از یک شبکه هستند. در حقیقت، با این رهیافت، دیزیزوم^۱ به معنای شبکه‌ی بیماری‌های انسانی که عناصر ژنتیکی و ملکولی مشترکی دارند؛ توصیف می‌شود.



تصویر ۲۱- شبکه‌ی ژنی مشتق شده از پایگاه داده‌ی شبکه‌ای بر هم کنش زیست ملکولی که بزرگترین پایگاه داده‌ی بر هم کنش‌های ملکولی موش است. گره‌ها در شبکه (ژن‌ها) بر اساس تجربیات آزمایشگاهی چیدمان شده‌اند.

بیماری‌ها مشترک می‌باشد.

سرطان و بیماری‌های نورولوژیک از بیماری‌هایی هستند که پیوندهای بیشتری دارند، در حالی که

بر اساس این رهیافت، پیوند فراوانی میان

بیماری‌های منفرد و گروهی از بیماری‌ها وجود دارد و منشاء ژنتیکی بیشتر بیماری‌ها، به طریقی با دیگر

¹ Diseasome

پروتئین‌هایی که با آن بیماری همبستگی ندارند، تمایل دارند تا در میان خودشان با یکدیگر بر هم کنش نشان دهند.

در یک فراگرد کلی تمام این مشاهدات بر این نظر دارند که مدول‌های^۱ ویژه‌ای برای بیماری‌های خاص وجود دارد.

طبقه‌بندی کنونی بیماری‌ها بر اساس تظاهرات بالینی (فنتیپ) است. لوسکالزو^۲ و همکاران وی یک رهیافت نوین در طبقه‌بندی بیماری‌ها پیشنهاد کردند که بر اساس چهار شبکه‌ی گوناگون که با یکدیگر بر هم کنش دارند، استوار است:

۱/ اختلال ملکولی اصلی (ژنوم یا پروتئوم اولیه) که با فنتیپ اصلی در پیوستگی قرار دارد.

۲/ ژن‌ها یا پروتئین‌های تعدیل‌کننده‌ی فنتیپ اصلی (ژنوم یا پروتئوم ثانویه)

۳/ پلی مورفیسم یا هاپلوتیپ‌ها (فنتیپ میانی) که بر هر پاسخ ژنتیکی به استرس (التهاب، آپوتوز، تکثیر، اصلاح) اثر می‌گذارند.

۴/ تعیین‌کننده‌های زیست محیطی

چنانچه اساس پاتوفیزیولوژیک این چهار شبکه مورد تأیید قرار گیرند، می‌توان جایگزین‌های جدیدی برای بهینه‌سازی رهیافت‌های درمانی برای بیماری‌ها متصور شد؛ مانند شناسایی هدف‌های درمانی نوین (برای مثال، گیرنده‌ی آندروژنی در سرطان پروستات)، تعیین دوزاژ مناسب دارو بر اساس پروفیل متابولیک آن و یافت علل مقاومت به درمان و یا بهبودی در میزان سمیت داروها.

هیدالگو و همکاران نشان دادند که پیش‌روی بیماری (همان‌نمایش ویدئو که پیش از این عنوان شد) را می‌توان بر اساس تئوری شبکه‌های پیچیده ترسیم و مورد مطالعه قرار داد. این پژوهشگران یک شبکه‌ی بیمار فنتیپیک (PDN) را با بازنگری در داده‌های بالینی الکترونیک بیش از ۳۰ میلیون بیماری موجود در سیستم مراقبت‌های طبّی آمریکا^۳ تولید نمودند. مطالعه‌ی PDN نشان داد:

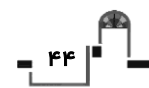
۱/ بیماران، بیماری‌هایی را از خود نشان می‌دهند

¹ Modules

² Loscalzo

³ Medicare





تصویر ۲۳ - دیاگرام شماتیک از تیپ‌های گوناگون میلیاردها نقطه داده‌ی دیجیتالی که در ده سال آینده بخشی از پرونده‌ی پزشکی یک بیمار خواهند شد. توجه نمایید که داده‌ها، گستره‌ای متنوع را به خود اختصاص می‌دهند که از داده‌های ملکولی و سلولی تا داده‌های پرونده‌ای پزشکی کلاسیک و اثرهای زیست محیطی که بر شبکه‌های اجتماعی اثر می‌گذارند را شامل می‌شود.

که این بیماری‌ها در شبکه به یکدیگر نزدیک‌تر هستند. متفاوت است.

۳/ بیماران تشخیص داده شده با بیماری‌هایی که بیشترین پیوندها را در PND دارند، در مقایسه با آنهایی که دچار بیماری‌هایی هستند که کمترین

۲/ پیش‌روی بیماری در امتداد پیوندهای^۱ شبکه در میان بیماران با جنس‌ها و نژادهای گوناگون،

¹ Links

پیوندها را دارند، زودتر می‌میرند.

۴/ بیماری‌هایی که پیش از آنها بیماری‌های دیگر روی می‌دهند در PND نسبت به بیماری‌هایی که پیش از بیماری‌های دیگر می‌آیند، پیوندهای بیشتری را از خود نشان می‌دهند و با مرگ و میر بالاتری توأم هستند.^۱

پزشکی سیستمی

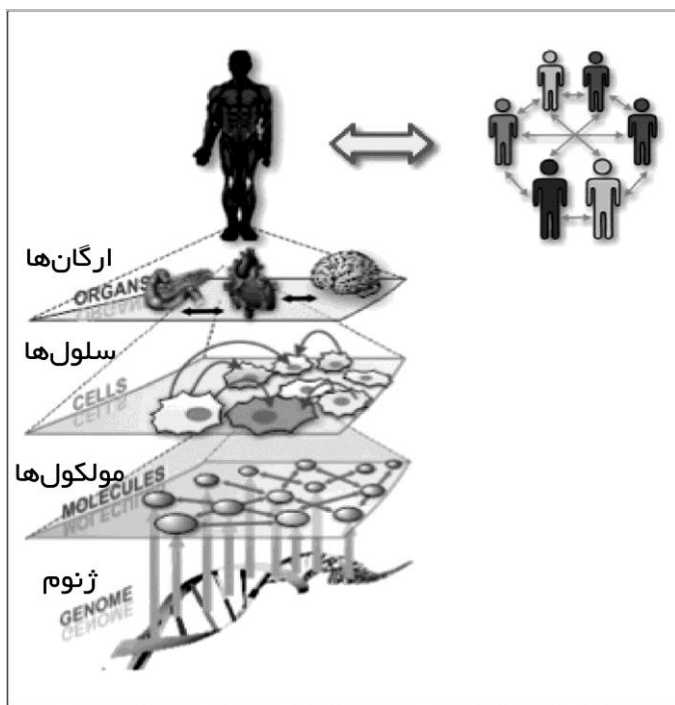
در ۱۰ سال آینده، خواهیم دید که هر "مشتری خدمات سلامت"، با ابری مجازی از میلیاردها داده احاطه خواهد شد (تصویر ۲۳). گستره‌ی این داده‌ها، داده‌های ملکولی و سلولی، داده‌های رایج پزشکی، مقادیر چشمگیری از داده‌های تصویربرداری، دموگرافیک تا داده‌های زیست محیطی را به خود اختصاص خواهد داد. برای پرداختن به پیچیدگی‌های بیماری و سلامت، مجموعه‌ی بزرگ داده‌ها مورد نیاز است. این پیچیدگی به صورت طبیعی، برخاسته از تکامل داروینی است. اصولاً تکامل داروینی یک فرایند تصادفی و آشوب‌انگیزی است که راه‌حل‌های کنونی

را برای رویارویی با چالش‌های زیست محیطی ساماندهی می‌کند که نتایج آن سیستم‌های بیولوژیک (طبیعی و یا بیمار) است.

با این منظر، پزشکی سیستمی به شناسایی همه‌ی اجزاء یک سیستم نگریسته و به ترسیم بر هم کنش آنها و ارزیابی دینامیک این اجزاء (هم زمانی و هم فضایی) در همه‌ی ابعاد عملکردی آنها می‌پردازد.

دو گونه اطلاعات، اطلاعات ژنومی و اطلاعات بیرون از ژنومی (محیطی)، اساس بیولوژی را سامان می‌دهند. این دو گونه اطلاعات در ارگانسیم فردی (مانند یک انسان) در هم آمیخته و یکپارچه می‌شوند تا فنوتیپ (طبیعی یا بیمار) خلق شود. این دو گونه‌ی اطلاعات و فنوتیپ‌هایی که آنها خلق می‌کنند از طریق شبکه‌های زیستی به یکدیگر پیوستگی دارند. این شبکه‌ها در به دست آوردن، یکپارچه‌سازی و سپس انتقال اطلاعات به ماشین‌های ملکولی که عملکرد زیستی را امکان پذیر می‌نمایند، فعالیت می‌کنند. این پویایی و دینامیک شبکه‌ها و ماشین‌های ملکولی است که مرکز کانون عمده‌ی مطالعات سیستمی قرار گرفته

¹ Sobradillo P, Pozo F, Agustí A. P4 medicine: the future around the corner. Arch Bronconeumol 2011; 47: 35-40.



است. شبکه‌ی شبکه‌ها^۱ یک رهیافت چند مقیاسی^۲ دیگری را جهت سازماندهی و یکپارچه‌سازی اطلاعات فراهم می‌آورد. در حقیقت یک فرضیه‌ی بنیادی در پزشکی سیستمی، این ایده است که بیماری، برخاسته از شبکه‌های آشوب‌زده با بیماری (آشوب‌زده با پیام‌های زیست محیطی و یا تغییرات ژنتیکی) می‌باشد و در نتیجه سازمان ماشینی ملکولی که با این شبکه‌های آشوب‌زده با بیماری کدگذاری می‌شوند دچار تغییر شده و به پاتوفیزیولوژی بیماری منتهی می‌گردد. از این رو پی‌گیری پویایی شبکه‌های آشوب‌زده با بیماری، به ما بینش ژرفی از مکانیسم‌های بیماری داده و یک ابزار نیرومندی را برای پرداختن به چالش‌های پیام به صدا که در مجموعه‌ی اطلاعات عظیم وجود دارد، فراهم می‌آورد.

تصویر ۲۴ - تصویری که "شبکه‌ی شبکه‌ها" را نشان می‌دهد که شبکه‌های ژنتیکی، ملکولی، سلولی، ارگانی و فردی یک شبکه‌ی یکپارچه از شبکه‌ها را ترسیم می‌کنند. شبکه‌ها ابزارهای نیرومندی جهت یکپارچه سازی و مدل سازی داده‌های بیولوژیک هستند. شبکه‌ها همچنین شیوه‌های نیرومندی جهت پرداختن به مسائل و چالش‌های پیام به صدا (Signal to Noise) فراهم می‌آورند.

سلامت هستند، در هم آمیخته شده است. رهیافت سیستمی به پزشکی و سلامت به آن نیاز دارد که

سرشت پیچیدگی بیولوژی انسان با هزاران عامل اجتماعی و محیطی که از تعیین کننده‌های حیاتی

¹ Network of Networks

² Multi-Scale

حجم چشمگیری از داده‌ها افشا گردیده و در مدلی تحت عنوان "شبکه‌ای از شبکه‌ها"^۱ یکپارچه‌سازی شوند. در این مدل، بر هم کنش‌های شبکه‌ها و یکپارچه‌سازی در بسیاری از سطوح انجام گرفته و اطلاعات بیولوژیکی، اجتماعی و محیطی فرد با یکدیگر پیوند می‌یابند.

داده‌های بزرگ، دارای دو مسئله‌ی چشمگیر هستند؛ چگونه با مسائل و چالش‌های پیام به صدای عظیمی که درون زاد تمام مجموعه‌های داده‌ای بزرگ هستند رویارویی نمود و دیگر آنکه چگونه این داده‌ها را به دانش تبدیل نمود. حل این مسائل وظیفه‌ی پزشکی سیستمی است. یکی از چالش‌های عظیم پزشکی سیستمی آن است که چگونه اطلاعات بیولوژیک چند مقیاسی^۲ را در درون مدل‌های پیشگویی کننده و کاربردی، یکپارچه نماید.

بی شک چهار تغییر پارادایمی به پزشکی سیستمی منجر شده‌اند:

۱/ بیولوژی بر پایه‌ی فناوری توان عملیاتی بالا^۳

۲/ پروژه‌ی ژنوم انسانی

۳/ خلق بیولوژی میان رشته‌ای

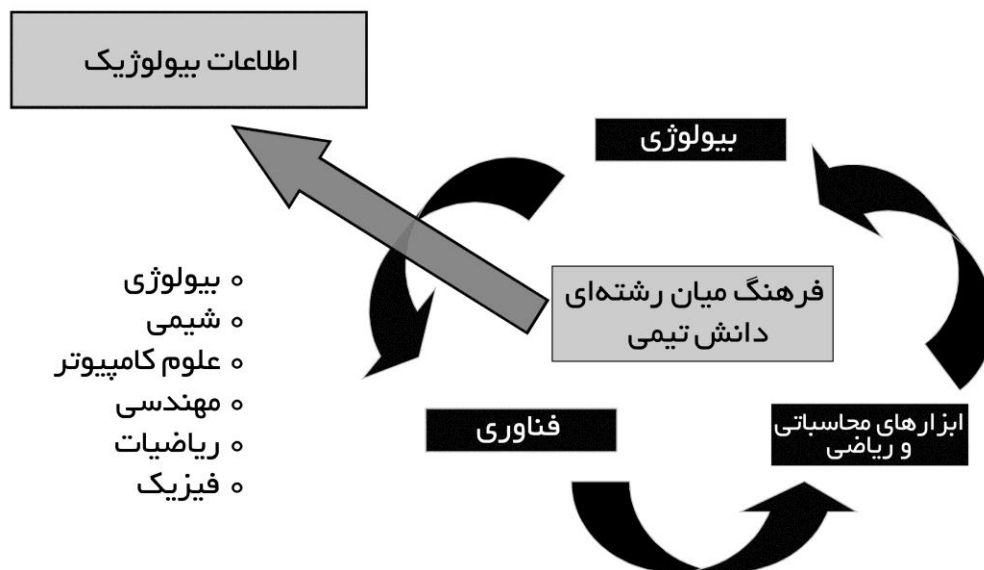
۴/ بیولوژی سیستمی

در دل پزشکی سیستمی راهبردها و فناوری‌هایی نهفته است که برای افشا نمودن پیچیدگی‌های بیماری‌ها حیاتی هستند. به صورت طعنه آمیزی، بسیاری از مردمان از واژه‌ی "پزشکی ژنومیک" برای اشاره به "پزشکی آینده" استفاده می‌کنند در حالی که پزشکی ژنومیک در حقیقت یک بُعد از طبیعت است که تنها به اطلاعات اسید نوکلئوتیک می‌پردازد. در برابر این اندیشه، پزشکی سیستمی چهره‌ای هولستیک و جامع نگر داشته و تمام گونه‌های اطلاعات زیستی شامل DNA، RNA، پروتئین، متابولیت‌ها، ملکول‌های کوچک، بر هم کنش‌ها، سلول‌ها، ارگان‌ها، افراد، شبکه‌های اجتماعی و پیام‌های محیط بیرونی را به کار می‌برد و آنها را به گونه‌ای یکپارچه می‌نماید تا مدل‌هایی با توان پیش‌گویی کنندگی و کاربردی در گستره‌ی سلامت و بیماری فراهم آیند. بدون شک،

¹ Network of Networks

² Multi-Scale

³ High Throughput



تصویر ۲۵ - سه گانه‌ی مقدس بیولوژی که موجب رانش بیولوژی فناوری می‌شود و فناوری موجب پیش رانش ابزارهای محاسباتی و ریاضی می‌گردد. رسیدن به این هدف، نیاز به فرهنگ میان رشته‌ای دارد که دانشمندان رشته‌های گوناگون یاد بگیرند با زبان دانشمندان دیگر صحبت کنند و یاد بگیرند که با یکدیگر کار کنند. هنگامی که این سه گانه‌ی مقدس ظهور نماید، مقادیر عظیمی از اطلاعات زیستی، را می‌توان با شتاب فراوان خلق نمود.

دانش اطلاعاتی می‌نگرد و این نگرش یک چارچوب خردورزانه برای پرداختن به پیچیدگی‌ها را فراهم می‌آورد. برای مثال، همانگونه که اشاره شد ما دارای دو گونه اطلاعات زیستی هستیم که شامل اطلاعات دیجیتالی ژنوم بوده و دیگری پیام‌های محیطی است که از بیرون ژنوم بر می‌خیزند.

همچنین بسیار حیاتی است که بسیاری از داده‌های متنوع وابسته به هر بیمار را مدل‌سازی و

بسیاری از افرادی که واژه‌ی پزشکی ژنومیک را به کار می‌برند در حقیقت به چشم انداز گسترده‌تری از پزشکی که پزشکی سیستمی به آن نظر دارد، می‌نگرند. پس چرا این دیدگاه جامع را پزشکی سیستمی نام نگذاریم؟

پزشکی سیستمی، پنج راهبرد را برای پرداختن به پیچیدگی زیستی به کار می‌برد:

۱/ پزشکی سیستمی به پزشکی به صورت یک

یکپارچه نمود (هر چند که پویایی سیستمی را نتوان با آزمایشات تجربی پیگیری کرد). دلیل آن نیز آشکار می‌باشد زیرا کسی نمی‌تواند بیماری را از آغاز تا پایان در نمونه‌های انسانی تحت پیگیری قرار دهد. نیاز به پویایی سیستمی^۱ و پرداختن به صدا^۲ و خلق مدل‌ها، به اهمیت مدل‌های جانوری به صورت بیمار تجربی اشاره می‌نماید که در این صورت می‌توان نقطه‌ی آغاز فرایند بیماری را شناسایی کرده و پویایی سیستمی را تا مرگ پیگیری نمود. نکته‌ی کلیدی آن است که مدل‌های جانوری بایستی بیماری‌های همسان در انسان را تقلید نمایند و دانشمندان باید بتوانند آن منظرهای سیستم‌های آشوب زده بیماری که همسان با بیماری انسانی هستند از آنهایی که منحصر به جانور هستند را به صورت آشکار شناسایی نمایند و از نگرش در سیستم‌های آشوب زده‌ی بیماری که مشابه انسانی هستند نگرش دینامیکی نسبت به بیماری انسانی پیدا کنند. بدین سان مطالعات جانوری در مورد بیماری انسانی آگاه دهنده خواهند بود.

۲/ بر اساس نظر آقای هود که از بنیان‌گذاران تئوری پزشکی سیستمی است، یک زیر ساخت ویژه‌ای برای ورود به پزشکی سیستمی مورد نیاز است. بر اساس نظر این دانشمند، دانش مرزشکن بیولوژی باید پیش‌ران توسعه فناوری‌های با توان عملیاتی بالا^۳ شود تا ابعاد نوینی از فضای داده‌های بیمار مورد جستجو قرار گیرند و داده‌های برخاسته از این فناوری نیز به نوبه‌ی خود جهت پیش‌گامی در ابزارهای تحلیلی به منظور مدل‌سازی و یکپارچه‌سازی گونه‌های داده‌های متنوع به کار روند. آقای هود این سه گانه را به نام سه گانه‌ی مقدس^۴ نام گذاشته است؛ به این صورت که بیولوژی پیش‌ران فناوری و خود فناوری نیز پیش‌ران ابزارهای تحلیلی می‌شود. در یک فراگرد کلی، این سه گانه موجب ایجاد انقلاب و درک گسترده از پزشکی می‌گردد (تصویر ۲۵). این رهیافت نیاز به یک محیط میان رشته‌ای دارد که بیولوژیست‌ها، شیمی‌دانان، دانشمندان کامپیوتر، مهندسان، ریاضی‌دانان، فیزیک‌دانان و پزشکان،

¹ Systems Dynamics

² Noise

³ High Throughput

⁴ Holy Trinity

همگی یاد می‌گیرند که با زبان رشته‌های دیگر صحبت کرده و با یکدیگر در تیم‌هایی که با بیولوژی پیش‌رانده می‌شوند کار کنند تا در نهایت، این سه گانه‌ی مقدس تجلی یابد.

نکته‌ی دوم اهمیت، مقوله‌ی دموکراسی در تولید داده‌ها و ابزارهای آنالیز داده‌ها است که به این معنی است که این ابزارها باید قابل دسترس برای تک تک دانشمندان باشند تا بتوانند پروژه‌های کوچک و بزرگ علمی خود را به سامان برسانند. از این رو، زیر ساخت پزشکی سیستمی شامل منظری ابزارمندان است تا بتوان داده‌ها را برای فناوری‌های اومیکس^۱ گوناگون (ژنومیکس، پروتئومیکس، متابولومیکس، اینتراکتومیکس، سلومیکس) تولید نمود و دیگری وجود یک فرهنگ ویژه است که دانشمندان را به یادگیری صحبت به زبان رشته‌های علمی گوناگون و نیز چگونگی کار با یکدیگر در تیم‌های پژوهشی (با هدف آزمودن این سه‌گانه‌ی مقدس در زمینه‌های علمی کوچک و بزرگ) وا می‌دارد.

۳/ رهیافت‌های سیستمی تجربی به بیماری هولستیک و جامع‌نگر می‌باشند. به این صورت که با خلق مجموعه‌ی داده‌های جامع و گسترده، امکان پیگیری دینامیک شبکه‌های آشوب زده با بیماری، از نقطه‌ی آغاز و پیش‌روی بیماری فراهم گردیده و آنگاه با یکپارچه‌سازی داده‌های متنوع با یکدیگر، مدل‌های پیش‌گویی کننده و کاربردی خلق شوند. از این رو پزشکی سیستمی بینش‌هایی اساسی را پیرامون مکانیسم‌های بیماری‌ها ارائه داده و بدین سان فرصت‌های نوینی را در راه تشخیص، درمان و پیشگیری بیماری‌ها باز می‌نماید.

۴/ رهیافت سیستمی به بیماری، توسعه‌ی فناوری‌های نوپدید و نوین را گوشزد می‌نماید. این فناوری‌ها می‌توانند ابعاد نوین فضای داده‌ای افراد بیمار و سالم که بخشی از آن در دینامیسم شبکه‌های بیولوژیک بازتاب یافته‌اند را جستجو نمایند. این فناوری‌ها شامل رهیافت‌های جدید به ژنومیکس، پروتئومیکس، متابولومیکس، اینتراکتومیکس، سلومیکس، اورگانومیکس، تصویر

¹ -omics

برداری *in vitro* و *in vivo* و دیگر اندازه‌گیری‌های فنوتیپیک با توان عملیاتی بالا می‌باشند. رهیافت‌های نانوفناوری و میکروفلوئیدیک^۱ به سوی مینیاتورسازی، اتوماسیون و یکپارچه‌سازی دستورالعمل‌های شیمیایی پیچیده میل می‌نمایند. اما این فناوری‌ها می‌بایست توسط نیازهای حقیقی بیولوژی و در مورد خاص، افشاگری پیچیدگی‌های بیماری‌ها، به پیش‌رانده شوند.

پیامد کنش این فناوری‌ها، توانایی فزاینده‌ی خلق مقادیر چشمگیری از داده‌های دیجیتال (داده‌های عظیم) برای هر فرد است که لازم است این داده‌های عظیم به دانش^۲ تبدیل شوند. پیشرفت‌های پنج سال گذشته در توالی‌یابی DNA، یک نمونه از الگوی انفجار داده‌ها و نیز خلق فرصت جستجو در ابعاد نوین فضای داده‌ای بیمار را به رخ می‌کشد.

۵/ انفجار داده‌ها به خلق ابزارهای تحلیلی جدید، جهت تسخیر و به دست آوردن، اعتباردهی،

ذخیره‌سازی، داده‌کاوی، یکپارچه‌سازی و در نهایت مدل‌سازی مجموعه‌ی داده‌های بیولوژیک نیاز دارد و بر اساس این روند است که می‌توان داده‌ها را به دانش تبدیل نمود.

یک نکته‌ی حیاتی آن است که این راه‌حل‌های نرم‌افزاری بایستی بر اساس نیازهای علوم بیولوژی و پزشکی مرز شکن و بر پایه‌ی خبرگی دامنه‌های علوم زیستی، به پیش‌رانده شوند. یک انقلاب بزرگ در پزشکی آن است که ما در حال خلق مقادیر عظیمی از داده‌های دیجیتالی برای خود کمی شده^۳ هر فرد هستیم که توانایی ما برای پایش و بهینه‌سازی تندرستی را تغییر شکل خواهد داد.

این پنج برجستگی^۴ پزشکی سیستمی، افشای پیچیدگی‌های بیولوژیکی را با فراهم آوردن یک مسیر به سوی خلق داده‌های عظیم، یکپارچه‌سازی و مدل‌سازی این داده‌ها به صورتی که صدا^۵ را کاهش داده و مکانیسم‌های بیولوژیک را آشکار

¹ Microfluidic

² Knowledge

³ Quantified

⁴ Pillars

⁵ Noise



نمایند، امکان پذیر خواهد نمود. از گذر این فرایند
است که این برجستگی‌های پنج‌گانه، یک چارچوب
مفهومی را برای تبدیل داده به دانش، خلق
می‌نمایند.^{۱و۲و۳}



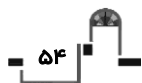
¹ Hood L, Flores M. A personal view on systems medicine and the emergence of proactive P4 medicine: predictive, preventive, personalized and participatory. *N Biotechnol* 2012; 29: 613-24.

² Yan Q. The integration of personalized and systems medicine: bioinformatics support for pharmacogenomics and drug discovery. *Methods Mol Biol* 2008; 448: 1-19.

³ Hood L, Tian Q. Systems approaches to biology and disease enable translational systems medicine. *Genomics Proteomics Bioinformatics* 2012; 10: 181-5

فصل سوم

فناوری‌های نوپدید



مطالعه‌ی مسائل مرز شکن در دانش بیولوژی و یا پزشکی و بیماری، مطالعات را به نقطه‌ای میل می‌دهد که به فناوری‌های نوینی نیاز خواهد بود تا ابعاد فضای داده‌های بیماران را آشکار نمایند. در اینجا به چند فناوری نوپدید مرز شکن برای پیشرفت پزشکی سیستمی، نگاه خواهیم افکند.

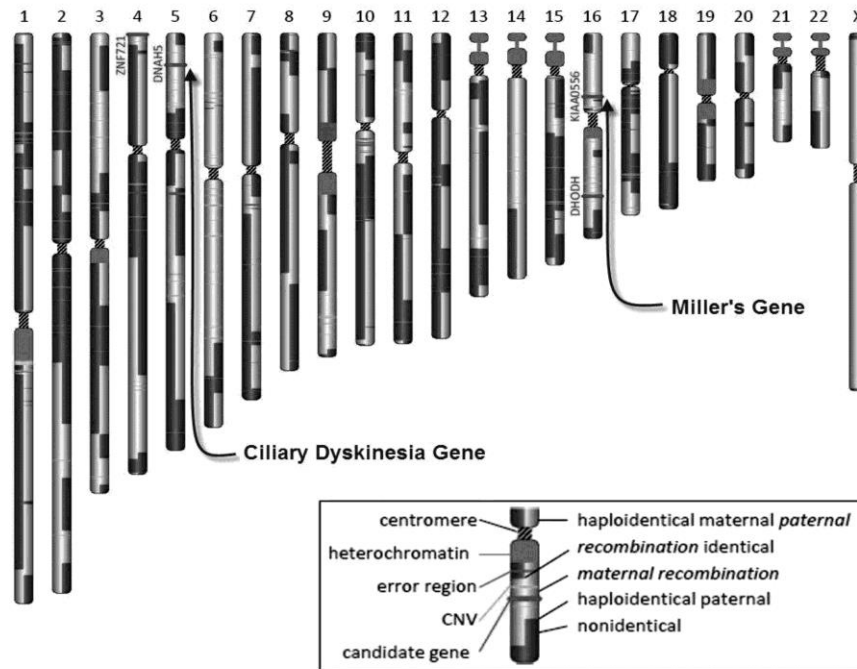
توالی یابی ژنوم خانوادگی^۱

باز توالی یابی خانواده‌ها، یک ابزار انقلابی در پزشکی و ژنتیک انسانی در آینده خواهد بود. در مطالعه‌ی آقای هود و همکاران وی، نخستین خانواده که توالی یابی شد یک خانواده‌ی چهار نفره بود که والدین آنها طبیعی بودند ولی هر کدام از بچه‌ها دچار

یک بیماری ژنتیکی متفاوت بودند. فرضیه‌ی اولیه‌ی این پژوهشگران آن بود که با توالی یابی ژنوم تمام اعضاء چهار نفره‌ی این خانواده می‌توان تعداد ژن‌های کاندید برای بیماری‌های ژنتیکی را به صورت چشمگیری کاهش داد. با انجام توالی یابی خانواده و دیگر خانواده‌ها، آنان توانستند از توالی یابی ژنوم خانوادگی جهت حذف بیش از ۷۰ درصد از خطاهای توالی یابی در یک خانواده‌ی چهار نفره و ۹۰ درصد از خطاها در یک خانواده شش نفره استفاده کنند. افزون بر این آنان توانستند تنوع‌های نادر را بلافاصله شناسایی کنند؛ زیرا این تنوع‌های نادر در دو یا چند عضو خانواده وجود داشتند و از این قرار بسیار نامحتمل بود که خطاهای توالی یابی^۲ باشند. این موضوع مهم است، زیرا

¹ Family Genome Sequencing

² Sequencing Errors



تصویر ۲۶ - یک نقشه‌ی کروموزومی یکی از فرزندان با بیماری ژنتیکی مورد مطالعه که ژن‌های کاندید احتمالی برای بیماری را نشان می‌دهد.

بیمار به اشتراک گذاشته و از افراد طبیعی متفاوتند را شناسایی نماییم. این را نیز باید در نظر داشت که ژن‌های بیمار می‌بایست در چنین مناطقی ساکن باشند. هود و همکاران وی در یک چنین خانواده‌ای، فضای جستجو را به ۰/۱ درصد کاهش دادند. چنین کاهش‌ی این اجازه را به پژوهشگران می‌دهد تا ژن‌ها را در مابقی DNA جانمایی کنند. در خانواده‌ی چهار نفره‌ای که

تنوع‌های نادر، منشاء بسیاری از بیماری‌ها هستند. افزون بر این، حقیقتاً هاپلوتیپ‌های تمام اعضاء خانواده با دقت چشمگیری آشکار شدند.

اهمیت ابزاری ژنومیکس خانوادگی در توانایی آن در کاهش چشمگیر ابعاد فضای جستجوی کروموزومی، برای ژن‌های بیمار است. با جستجو برای ژن‌های بیمار، ما می‌توانیم به آسانی بلاک‌های هاپلوتیپی^۱ که افراد

^۱ Haplotype Blocks

گفته شد، پژوهشگران توانستند چهار کاندید ژنی بیمار را شناسایی کنند و از این رو نسبتاً ساده بود تا بتوان ژن‌های بیمار که هر کدام از این دو بیماری ژنتیکی را کدگذاری می‌کردند، شناسایی نمود (تصویر ۲۶).

در آینده‌ی نزدیک، توالی یابی خانوادگی یک پایه‌ی پرونده‌ی پزشکی برای هر کدامیک از ما خواهد بود. هزینه‌ی توالی یابی در حال کاهش است و در گذری ۵ ساله به زیر یک هزار دلار خواهد رسید. نسل سوم فناوری‌های توالی یابی با استفاده از اندازه گیری‌های فیزیکی تک ملکولی^۱ این اجازه را به ما خواهد داد تا توالی‌هایی به طول "۱۰,۰۰۰ تا ۱۰۰,۰۰۰ جفت - باز" را در یک زمان بخوانیم. در نتیجه، سرعت توالی یابی یک ژنوم انسانی بسیار شدید خواهد بود (در حد ۱۵ دقیقه)، و هزینه نیز به زیر ۵۰۰ دلار خواهد رسید.

تمام افراد از توالی یابی ژنوم سود خواهند جست. سود در شناسایی "تنوع‌های ژنی کارکرد پذیر"^۲ نهفته می‌باشد. این ژن‌ها، ژن‌های ناقصی^۳ هستند که اثرات

منفی سلامت را موجب می‌شوند و تداخلات پزشکی برای برگردان اثرات آنها در دسترس است. برای مثال چنانچه توالی یابی، نقص در حامل ویتامین دی که موجب آغاز زودرس پوکی استخوان می‌شود را آشکار کند، یک راه حل در دسترس، مصرف دوزاژ عظیم ویتامین دی برای درمان پوکی استخوان خواهد بود. آقای هود و همکاران وی تقریباً ۳۰۰ تنوع ژنی با نفوذ بسیار بالا را یافت کرده‌اند که در گروه "تنوع‌های ژنی کارکرد پذیر" جای می‌گیرند. توالی یابی ژنوم، یک سرمایه‌گذاری در یک زمان است و هنگامی که ژنوم توالی یابی گردید، می‌توان آن را هر سال برای ژن‌های کارکرد پذیر شناخته شده‌ی جدید مورد پویش قرار داد. توالی یابی یک سرمایه‌گذاری هوشمند برای بهبودی و بهینه‌سازی سلامت و اجتناب از بیماری است.^۴

پروتئومیکس

پروتئوم، مکمل کامل پروتئین‌های یک سازمان زیستی (مانند یک فرد، یک ارگان، یک سلول، خون و

¹ Single-Molecule Physical Measurements

² Actionable Gene Variants

³ Defective

⁴ Hood L. Systems Biology and P4 Medicine: Past, Present, and Future. Rambam Maimonides Med J 2013; 4: e0012.

غیره) می‌باشد. پروتئین‌ها چندین سیمای ویژه دارند که آنها را از DNA متمایز نموده و آنالیز آنها را بیشتر پیچیده می‌سازند.

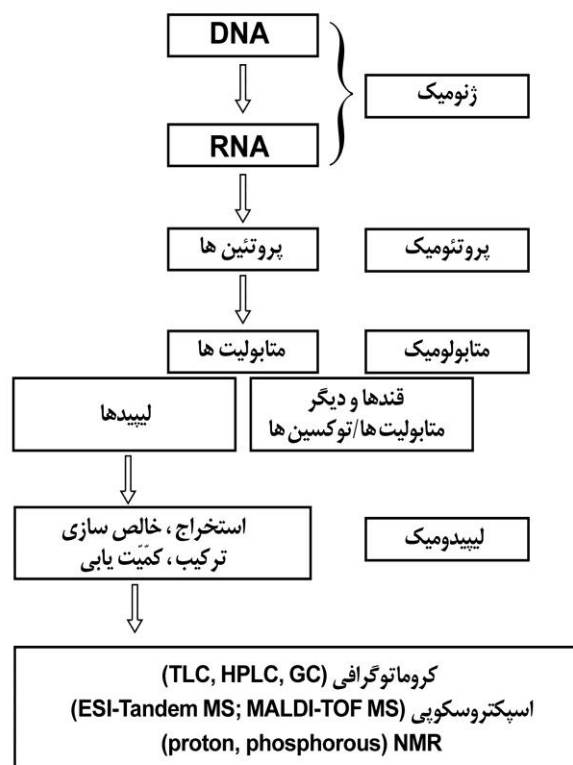
نخست آنکه DNA در ماهیت دیجیتالی است (برای مثال، کروموزوم‌ها، رشته‌های دیجیتالی Gs، Cs، As و Ts با رخنمودی دیپلوئیدی در هسته هستند)؛ در حالیکه پروتئین‌ها، افزون بر اینکه ترجمان اطلاعات دیجیتالی از ژنوم را به صورت رشته‌های ۲۰ آمینواسیدی در خود دارند، با اطلاعات آنالوگ نیز توأم می‌باشند (برای مثال، آنها به ساختارهای سه بعدی پیچیده، تنیده می‌شوند و ممکن است در یک سازمان فضایی، مانند خون، به تعداد یک یا چند کپی و یا حتی 10^{10} کپی از آنها وجود داشته باشند). به زبان دیگر، در حالی که حدود ۲۰ هزار ژن کد کننده‌ی پروتئینی در ژنوم انسان وجود دارد، ممکن است میلیون‌ها پروتئین وجود داشته باشد، زیرا پروتئین‌ها (ترجمه شده از mRNA) می‌توانند توسط بسیاری از فرایندهای بیولوژیکی (پس از آنکه ژنوم نسخه برداری شد) مورد تغییر و تعدیل قرار گیرند (شامل ویرایش RNA، RNA splicing، فرآوری پروتئین و تعدیل شیمیایی).

همچنین پروتئین‌ها پویا هستند و اغلب ساختارهای سه بُعدی خود را در زمینه‌ی عملکرد بیولوژیک خود تغییر می‌دهند و از این روبه تغییرات محیطی پاسخ می‌دهند. پروتئین‌های همراه با ملکول‌های زیستی دیگر و متابولیت‌ها، حیات را معنا داده و از این رو، نسبت به DNA یا RNA به فنوتیپ نزدیک‌تر هستند. یک رهیافت نیرومند جهت مطالعه‌ی کمی و کیفی پروتئین‌ها در مخلوط‌های پیچیده (مانند بافت‌ها، خون، سلول‌ها و غیره)، به کارگیری اسپکتروسکوپی جرمی است. پروتئین‌ها از دیگر ترکیبات تخلیص می‌شوند و با آنزیم‌هایی مانند تریپسین هضم شده تا پپتیدها تولید شوند و سپس این پپتیدها مورد آنالیز (برای مثال توالی یابی) قرار گرفته و در اسپکترومتر جرمی بررسی کمی می‌شوند.

در ابتدا از اسپکتروسکوپی جرمی به شیوه‌ی Shotgun جهت شناسایی و اندازه‌گیری پروتئین‌ها در مخلوط‌های پیچیده به کار برده می‌شد ولی سریعاً آشکار شد که اغلب موارد، بیشتر پپتیدهای آنالیز شده، آنهایی هستند که از پروتئین‌های غالب در مخلوط بر می‌خیزند. بر این بنیان، یک رهیافت نوین به نام

می‌نمایند، مورد شناسایی قرار داد و راب موریتز^۲ در بنیاد بیولوژی سیستمی با همکاری با رودی آبرسولد^۳ در ETH، اخیراً ۳ تا ۶ آزمون پپتیدی^۴ را برای هر ۲۰ هزار پروتئین انسانی شناسایی کرده‌اند. این آزمون‌ها در پایگاه داده‌ای که به صورت آزاد، دسترس پذیر برای همه‌ی دانشمندان است، گذاشته شده‌اند. از این رو، پروتئومیکس هدفمند (همانند پروژه‌ی ژنوم انسانی که منش دموکراتیک پیشه نموده بود) خط مشی دموکراتیک را از خود نمایان ساخته است. این آزمون‌های پروتئومیکس هدفمند، ابزارهای نیرومندی در آنالیز بیولوژیک و شناخت مکانیسم‌های بیماری‌ها خواهند بود و رهیافت‌های نیرومندی را برای شناخت مارکرهای زیستی بیماری‌ها فراهم خواهند آورد.

در آینده ما خواستار خلق آزمون‌های پروتئینی هستیم که قادر باشد هزاران پروتئین از یک بخش از یک قطره‌ی خونِ صدها میلیون بیمار را مورد آنالیز قرار دهد. اسپکتروسکوپی جرمی، قابلیت توسعه جهت چنین



تصویر ۲۷ - گذار از ژنومیک به لیپیدومیک از طریق پروتئومیک و متابولومیک

پروتئومیکس هدفمند^۱ طراحی گردید که می‌توان پپتیدهایی که به صورت ویژه یک پروتئین را تعریف

¹ Targeted Proteomics

² Rob Moritz

³ Ruedi Abersold

⁴ Peptide Assays

ابعاد آنالیزی را ندارد. برای مثال، این گونه می‌توان تصور نمود که ما می‌توانیم احتمالاً ۵۰ پروتئین خونی ویژه‌ی ارگانی را از هر ۵۰ ارگان انسانی، در یک مقیاس دو سالانه^۱ مورد آنالیز قرار دهیم. یک چیپ الیزای پروتئینی میکروفلوئیدیک^۲ که می‌تواند ۵۰ اندازه‌گیری را در ۵ دقیقه در ۳۰۰ نانولیتتر خون به انجام برساند توسط یکی از پیشگامان، به نام جیم هیس طراحی و ساخته شده است. برای گسترش آن ۵۰ اندازه‌گیری به ۲۵۰۰ اندازه‌گیری (۵۰×۵۰)، ما به توسعه‌ی گونه‌های نوین عوامل تسخیر پروتئین^۳ برای آزمون‌های الیزا نیاز داریم.^۴

متابولومیکس

شیوه‌ی اسپکتروسکوپی جرمی، یک روش انتخابی برای تعیین متابولوم افراد بیمار است. هم‌اکنون اسپکتروسکوپی جرمی یا LC ممزوج شده با GC می‌تواند ۵۰۰-۳۰۰ متابولیت مانند اسیدهای آمینه،

اسیدهای چرب، نوکلئوتیدها و بسیاری دیگر از ملکول‌های کوچک را آشکار نمایند.

آیا اندازه‌گیری‌های کمی هدفمند و غیرهدفمند متابولیت‌ها، نزدیک‌ترین نما را از فنوتیپ بازتاب خواهند داد؟ پاسخ این پرسش هنوز در پرده‌ی ابهام است.

هم‌اکنون در شرایط *in vivo* شیوه‌هایی که ارگانیسم به صورت "کلی" مورد پژوهش قرار می‌گیرد، با کاربرد ایزوتوپ‌های پایدار که پیگیری سرنوشت و میزان نرخ متابولیت‌های هر فرد، اندازه‌گیری رفت و آمد متابولیت‌ها و میزان آنزیم‌ها امکان پذیر می‌نمایند، در حال توسعه می‌باشند. این روش‌ها می‌توانند به صورت فزاینده‌ای اطلاعاتی را پیرامون پیشرفت بیماری و مکانیسم‌های فیزیولوژیک و پاتوفیزیولوژیک جبرانی و سازگارمند ارائه دهند. هم‌اکنون روش‌های بر پایه‌ی اسپکتروسکوپی جرمی با حس‌گرهای آرایه‌ای شناخت الگو^۵ که ترکیبات ارگانیک فرار را در هوای بازدمی

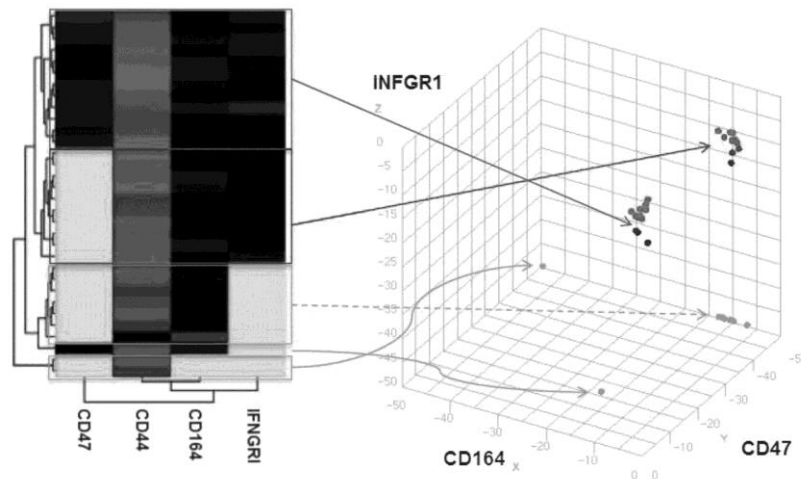
¹ Biannual

² Microfluidic Protein ELIZA Chip

³ Protein-Capture Agents

⁴ Agusti A, Sobradillo P, Celli B. Addressing the complexity of chronic obstructive pulmonary disease: from phenotypes and biomarkers to scale-free networks, systems biology, and P4 medicine. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1129-37.

⁵ Pattern-Recognition Array-Sensors



تصویر ۲۸ - آنالیز تک سلولی (Single Cell Analysis) مربوط به ۳۲ سلول گلیو بلاستوما که نشانگر خوشه‌ی ترانس کریپتومی به سه گروه کوانتیده شده (Quantized) متمایز است.

زودرس بیماری‌هایی همچون سرطان شش و افتراق
میان آسم و COPD.^۲

آنالیزهای تک سلولی^۴

هم اکنون جیم هیس^۵ در کالتک^۶ در حال

شناسایی می‌نمایند در حال تکمیل هستند و این
شیوه‌های جدید می‌توانند امضاء ملکولی ویژه‌ی هر
بیماری^۱ را تعیین نمایند. بینی‌های الکترونیکی^۲،
ابزارهای تشخیصی غیرتهاجمی بوده که نتایج
نویدگری را نشان داده‌اند (برای مثال در شناسایی

¹ Disease-Specific Molecular Signature

² Electronic Noses

³ Hood L, Balling R, Auffray C. Revolutionizing medicine in the 21st century through systems approaches. *Biotechnol J* 2012; 7: 992-1001.

⁴ Single Cell Analyses

⁵ J. Heath

⁶ Caltech

توسعه‌ی یک ابزار میکروفلوئیدیک^۱ است که می‌تواند نمونه‌ی خون را گرفته، گلبول‌های سفید را جدا کرده و سلول‌ها را به ۱۰ جمعیت ناهمبسته تقسیم نماید. با این فناوری، آنگاه ما می‌توانیم هر تیپ سلول جداگانه را با در نظر گرفتن ترانس کریپتوم‌ها و پروتئوم‌های آن مورد پژوهش قرار دهیم. گلبول‌های سفید که از این طریق جدا می‌شوند، می‌توانند به عنوان یک ابزار تشخیصی نیرومند برای پدیده‌های عمومی، التهاب، پاسخ‌های ایمنی و دیگر پاسخ‌های بیولوژیکی مانند پروتئین‌های خونی ویژه‌ی هر ارگان (که پیش از این گفته شد) به کار برده شوند.

آنالیز تک سلولی که در انستیتو بیولوژی سیستمی انجام گردید نشان داد که در سلول‌های سرطانی، جمعیت‌های سلولی کوانتیده شده^۲ وجود دارد. پژوهشگران این انستیتو، تک تک سلول‌های خط سلولی گلیوبلاستوما‌ی انسانی را برداشته و آنالیز تک سلولی بر روی آنها انجام دادند. آنها ۳۲ سلول را مورد پویش قرار دادند و ۲۴ نسخه‌ی گوناگون را کمی‌سازی

کردند و آنها را در فضای چند بعدی بر طبق کمی‌سازی^۳ ترانس کریپتوم‌های آنها نقشه بندی کردند (تصویر ۲۹). سه جمعیت کوانتیده شده مطلق مورد شناسایی قرار گرفتند که شامل ۳۰ سلول از ۳۲ سلول بررسی را شامل می‌شدند.

هنوز ایده‌ای در مورد اهمیت زیستی این سه خوشه‌ی کوانتیده وجود ندارد ولی اگر تمام تومور هوموژنیزه و مورد توالی قرار گیرد، سیگنال (پیام) در میان صدا^۴ از دست می‌رود.

اخیراً پژوهشگران انستیتو بیولوژی سیستمی، تک سلول‌ها را در یک تومور گلیوبلاستوما مورد بررسی قرار دادند و وجود جمعیت‌های سلولی کوانتیده را مورد تأیید قرار دادند. در آینده نگاه به آنالیزهای تک سلولی برای سرطان و دیگر بیماری‌ها بسیار ضروری خواهد بود. این تیپ آنالیز تک سلولی را می‌توان در سطح پروتئین و همچنین در سطح رونوشت (ترانس کریپت) نیز انجام داد. این پژوهشگران در همکاری با جیم هیس، پروتئومیکس تک سلولی را

¹ Microfluidic

² Quantized Cell

³ Quantification

⁴ Noise

توسعه دادند. هیس توانسته است به ۱۰ هزار سلول تک نگریسته و حدود ۲۰ پروتئین ترشحي، به ازای هر سلول را در یک دوره‌ی زمانی نسبی، مورد کمی‌سازی قرار دهد. در هر صورت یکی از پرسش‌های بنیادین که می‌توان با آنالیز تک سلولی پاسخ داد آن است که چه تعداد جمعیت ناهمبسته (کوانتیده شده) از سلول در یک بافت یا ارگان زیست می‌کنند. هنگامی که آنالیزهای تک سلولی انجام می‌شوند، ملکول‌های سطحی سلولی منحصر به فرد را می‌توان مورد شناسایی قرار داده و از این طریق جداسازی جمعیت‌های کوانتیده و گونه بندی سلولی امکان پذیر می‌گردد. آنگاه سلول‌های این جمعیت‌های کوانتیده شده را می‌توان مورد بررسی قرار داد تا یافت شود که چگونه آنها به پیام‌های محیطی و بر هم کنش‌های دیگر برخاسته از جمعیت‌های کوانتیده پاسخ می‌دهند. می‌توان آنالیزهای تک سلولی (برای مثال چه مقدار از هر کدام جمعیت‌های کوانتیده شده در تومورها وجود دارند) و یا با جداسازی ده گانه‌ی گلبول‌های سفید را

جهت شناخت بیماری‌ها به کار برد. شاید بتوان این را مورد جستجو قرار داد که چگونه این گونه تقسیم بندی‌ها می‌توانند در تشخیص بیماری‌ها مؤثر آیند. پیش بینی می‌شود که آنالیزهای تک سلولی، به شکل ژرفی، درک ما را از سلامت و بیماری دچار تحول سازند.^۱

سلول‌های بنیادی پرتوان القاء شده^۲

سلول‌های بنیادی پرتوان القاء شده (ips) را می‌توان از منابع گوناگونی، همچون فیبروبلاست‌ها و سلول‌های خونی سفید برداشت نمود و به شکل بی‌انتهایی آنها را بسط داد. یک شرکت سلول‌های بنیادی تحت عنوان "دینامیک سلولی"^۳ به شکل رایج می‌تواند سلول‌های ips را از سلول‌های خونی سفید خلق کرده و سپس آنها را به چهار تیپ سلولی تمایز دهد (مانند سلول‌های عصبی، سلول‌های ماهیچه‌ای قلبی، سلول‌های اندوتلیالی و هپاتوسیتی) که ۹۹ درصد خالص هستند.

پژوهشگران انستیتو بیولوژی سیستمی تمایل

¹ Hood L. Systems Biology and P4 Medicine: Past, Present, and Future. Rambam Maimonides Med J 2013; 4: e0012.

² Induced Pluripotent Stem Cells

³ Cellular Dynamics, Inc. www.cellulardynamics.com



دارند تا آنالیز تک سلولی را جهت مطالعه‌ی فرایند تمایز سلول‌های عصبی، به صورت کامل به کار برند. آنان این سلول‌ها را در زمان تمایز سلولی در هشت نقطه‌ی زمانی، مورد آنالیز قرار می‌دهند. جمعیت‌های سلولی کوانتیده شده را با آنالیز تک سلولی شناسایی کرده و سپس آنالیز کامل امیکس^۱ را بر روی هر جمعیت کوانتیده شده به انجام می‌رسانند. از این رو جهت انجام چنین پژوهش‌هایی آنها به مقادیر عظیمی از سلول‌های آغاز کننده نیاز دارند که می‌توانند آنها را از جمعیت‌های بزرگ سلول‌های ips که توان تمایز به یکی از چهار فنوتیپ دارند، به دست آورند.

پژوهشگران در تلاش هستند تا سلول‌های ips را از بیماران دچار دژانرسایون عصبی^۲ خلق نموده و سپس سلول‌های ips بیماران را در شرایط آزمایشگاهی in vitro به نرون‌ها تمایز دهند. آنگاه تلاش می‌شود تا بیماری‌های پیچیده‌ای همچون آلزایمر را به ترتیب ویژه‌ای طبقه بندی نمایند. فرایند تمایز عمده‌ترین کلاس‌های نرونی را فراهم می‌آورد و سپس سلول‌ها با

روش‌های دسته بندی سلولی پیشرفته دسته بندی می‌شوند. در پژوهش‌های آینده هرکدام از این جمعیت‌های سلول‌های عصبی کوانتیده از طریق پیام‌های محیطی، لیگاندها، RNAi و داروها تحت اثر قرار داده شده و مورد بررسی قرار می‌گیرند. فرضیه‌ی حاکم آن است که هر منظر کوانتیده‌ی بیماری آلزایمر، ترکیبی متفاوت از شبکه‌های آشوب زده با بیماری را نمایان خواهد کرد. از این رو، پیام‌های هر گروه از دیگر گروه‌ها متفاوت خواهد بود و به شکل منحصر به فردی تیپ ویژه‌ی آلزایمر را مورد شناسایی قرار می‌گیرد. با اتمام این روند، توالی یابی ژنوم خانوادگی جهت طبقه بندی بیماری آلزایمر به تیپ‌های گوناگون بیماری نیز انجام خواهد شد. سپس یافته‌های طبقه بندی، در دسترس شرکت‌های دارویی قرار خواهند گرفت تا این شرکت‌ها، داروهای گوناگون که هم اکنون در دسترس بیماران آلزایمری است را بر روی تیپ‌های ویژه این بیماری مورد آزمایش قرار دهند. امید بر آن است که داروهای ویژه بر روی یک یا چند زیرتیپ

¹ Omics

² Neurodegenerative Disease

بیماری بیشتر اثر گذار باشند و از این رو پیامدهای بهتری را برای بیماران فراهم کنند.^۱

تصویر برداری

اطلاعات فضایی و زمانی، کلید توسعه‌ی مدل‌های بیماری خواهند بود که اجازه‌ی شناسایی اجزاء "شبکه‌ی کارکرد پذیر"^۲ را فراهم می‌آورند. به

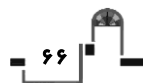
این دلیل، فناوری تصویربرداری با محتوا و قدرت تشخیص بالا توسعه یافته تا تفسیر فرایندهای سلولی و ملکولی بیماری امکان پذیر گردیده و در نهایت این فناوری‌های پیشرفته با شیوه‌های تشخیصی ملکولی و سیستم‌های پشتیبان تصمیمات پزشکی نیز یکپارچه خواهند شد.^۳



¹ Hood L. Systems Biology and P4 Medicine: Past, Present, and Future. Rambam Maimonides Med J 2013; 4: e0012.

² Actionable Network

³ Hood L, Balling R, Auffray C. Revolutionizing medicine in the 21st century through systems approaches. Biotechnol J 2012; 7: 992-1001.



فصل چهارم

پزشکی P4



همانگونه که اشاره شد بیولوژی سیستمی که یک رهیافت جامع‌نگر و یکپارچه و هولستیک است، پزشکی سیستمی را به عنوان فرزند زاده است. پزشکی سیستمی خود یک رهیافت سیستمی به سلامت و بیماری است. در حقیقت بیولوژی سیستمی و انقلاب دیجیتال، هر دو با یکدیگر خدمات سلامت را به پزشکی گنش‌گرای P4^۱ که پیشگویی کننده^۲، فرد‌گرایانه^۳ و مشارکت‌جویانه^۴ است، سوق داده‌اند. پزشکی سیستمی بر پایه‌ی ابزارهای بیولوژیک، فناورانه و محاسباتی، با هدف آشکارسازی پیچیدگی‌های بیماری‌ها، تمرکز یافته است. پزشکی P4، یک برداشت الگودار از پزشکی سیستمی است و از ابزارهای پزشکی

سیستمی جهت کمی‌سازی سلامت و رمز‌گشایی از بیماری‌ها، با هدف سلامت فردی سود می‌جوید. همچنین پزشکی P4 بر فرصت‌های اجتماعی و چالش‌های خلق شده در نتیجه‌ی این انقلاب در پزشکی چنگ انداخته است. همگرایی رهیافت‌های سیستمی به سلامت و بیماری با بیماران و "مشتریان خدمات سلامت" (که جدیداً به صورت شبکه‌ای فعال شده‌اند) به پزشکی P4 خواهد انجامید. پزشکی P4 دستاوردهای دانش را با کار بالینی و مدیریت سلامت (از طریق مشتریان خدمات سلامت و بیماران شبکه شده) یکپارچه می‌سازد. این یکپارچه‌سازی، پایگاه‌های داده‌های ناهمگن گسترده‌ای پوشیده از ابر مجازی که حاوی میلیاردها داده است را

¹ Proactive P4 Medicine

² Predictive

³ Personalized

⁴ Participatory

P پیشگویی (Predict)
 آزمون‌هایی که اختلالات ژنتیکی را شناسایی کرده و مارکرهای زیستی بیماری‌ها، به بیماران تصویر روشن‌تری از خطرات سلامت خواهد داد و سودمندی راهبردهای پیشگیرانه و درمانی در سطح ملکولی را پیشگویی خواهد کرد.

P پیشگیری (Prevent)
 با شناسایی عوامل زمینه‌ای بیماری‌ها، به درمان‌هایی که پیشرفت آن‌ها را منع و یا آهسته خواهند کرد منتهی خواهد شد. اقدامات پیشگیرانه برای هر فرد خاص، به صورت ویژه بوده و بنابراین اثرگذارتر و با اثرات جانبی کمتر، توأم خواهد بود.

P فردگرا (Personalize)
 داده‌های سلامت، رفتاری و محیطی و نیز اطلاعات ژنتیکی هر فرد بیمار، برای خلق طرح مدیریت سلامت فردگرایانه، راهبردهای پیشگیرانه‌ی بیماری ویژه فردی و در مورد لزوم، درمان‌ها و اقدامات مداخله‌ای منحصر به بیماری، به کار خواهند رفت.

P مشارکت (Participate)
 اقدامات مراقبت‌های سلامت در طول زندگی بیماران، رضایت‌مندان‌تر، مؤثرتر، هماهنگ‌تر و راحت‌تر خواهد بود زیرا بیماران با اطلاعات و ابزارهایی توانمند خواهند شد که می‌توانند نقش فعال‌تری را در سلامت خود ایفاء نمایند. آن‌ها در کنار ارائه‌دهندگان خدمات سلامت، در طراحی، مدیریت و نیل به اهداف سلامت خودشان تلاش می‌کنند.

تصویر ۲۹ - چهار P برای پزشکی P4

هم اکنون پیشگام چیزی است که پیش از این هرگز وجود نداشته است؛ یعنی درک "کارکرد پذیر" سلامت و بیماری، به عنوان استمراری از حالات شبکه‌ای که منحصر برای هر "فرد انسانی" در "زمان و فضا" است. این حالات شبکه‌ای را می‌توان توسط شیوه‌های متنوعی که منحصر به دارو نخواهند بود، مورد چالش قرار داد تا

خلق خواهد نمود که هر فرد بیمار را احاطه خواهد کرد. به زبان دیگر، تحلیل‌های این ابر داده‌ها منجر به خلق شبکه‌ای از شبکه‌ها^۱ برای هر بیمار خواهد شد. اکتشافات و بهینه‌سازی سلامت و بیماری در پناه شبکه‌های وابسته‌ی اجتماعی بیمار (مشتری)، پدیدار خواهند شد. بدین سان، پزشکی سیستمی (پزشکی P4)،

¹ Network of Networks

² Actionable

در بازگشت و ابقاء سلامت مؤثر افتند.

این پایگاه‌های داده‌ها و شبکه‌ها، اطلاعات مورد نیاز، جهت ارائه خدمات سلامت که زببنده‌ی شرایط هر بیمار است را برای پزشکان و دیگر دهندگان خدمات سلامت فراهم می‌آورد. ما هم اکنون مشاهده‌ی این روند در بعضی از سرطان‌ها را آغاز کرده‌ایم. به این صورت که توالی یابی DNA تومورها، بینش ما را نسبت به جهش‌های موجود در مسیرهای انتقال پیام باز نموده و در نتیجه می‌توانیم گزینه‌های درمانی را برای هر فرد برچینیم. افزون بر این داده‌های بالینی و نیز داده‌های برخاسته از بیماران و مشتریان شبکه شده (که به صورت فعال در مدیریت سلامت خود و خانواده مشارکت نموده‌اند)، میلیون‌ها داده‌ی نقطه‌ای ارائه خواهند کرد. این داده‌ها به بیولوژیست‌های سیستمی جهت آشکار نمودن سیگنال (پیام) از صدا^۱ در شبکه‌های بیولوژیک پیچیده، کمک خواهد کرد. این داده‌ها به مراکز پژوهشی علمی و شرکت‌های اطلاعات سلامت نوپدید هدایت خواهند گردید و به مطالعات در مقیاس بزرگ (با مشارکت صدها هزار و

حتی میلیون‌ها بیمار) کمک شایانی خواهند کرد. در سایه‌ی این تلاش‌ها، به شکل روزافزونی از بیماری‌ها رمزگشایی گردیده و ماهیت تندرستی، بر اساس طبقه بندی فرا عالمانه‌ی بیماری‌ها و سلامت، بر پایه‌ی مارکرهای فیزیولوژیک، سلولی و ملکولی پدیدار می‌شود.

همزمان با رشد اکتشافات پزشکی سیستمی، یک چرخه‌ی نوین هیجان آور از نوآوری‌های پرشتاب زیست پزشکی بر گرده‌ی بیماران و مشتریان پدیدار خواهد گشت و از این روند، داده‌های بیشتری تولید خواهند شد که پیشرفت‌ها را فزونی داده و گام‌های بعدی جهت دست یابی به بینش‌های کارکرد پذیر (پیرامون سیستم‌های بیولوژیک فردی) را امکان پذیر خواهند کرد.

پزشکی P4 شامل روش‌ها و پارادایم‌های نوین جهت تسهیل در ارتباطات جدید میان دانشمندان، ارائه دهندگان خدمات سلامت، بیماران و مشتریان و نیز پرداختن به فرصت‌ها و چالش‌های اجتماعی خواهد بود که به صورت اجتناب ناپذیر از این ارتباطات بر

¹ Noise



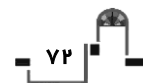
بازی کنند. این باور وجود دارد که توالی یابی ژنومی کامل را بایستی در خانواده‌ها انجام داد. توالی یابی خانوادگی، بخش چشمگیری از خطاهای توالی DNA^۵ را تصحیح می‌نماید؛ از این رو توالی بسیار دقیقی خلق می‌شود. این شیوه همچنین درک ژرفی را از سازمان یک بُعدی بسیاری از تنوع‌های ژنتیکی در کروموزوم‌های هر فرد (یعنی تعیین هاپلوتیپ) فراهم آورده و بدین سان کشف ژن‌های بیماری یا لوکوس‌های بیمار را به صورت عظیمی تسهیل می‌نماید.

آقای هود و همکاران آنها در انستیتو بیولوژی سیستمی، بیش از ۳۰۰ "تنوع ژنی کارکردپذیر" را شناسایی کرده‌اند و هر ساله بر این تعداد افزوده می‌شود. در حقیقت ژنوم هر فردی به صورت سالانه و هر ساله برای "تنوع‌های کارکردپذیر" جدید، مورد بازنگری قرار می‌گیرد و این عملکردها نگرش نیرومندی را جهت بهینه شدن تندرستی فرد فراهم

چشم اندازی به آینده‌ی پزشکی P4

الف/ پیشگویی کننده^۲

طی ده سال آینده، هر فردی می‌تواند توالی ژنوم خود را داشته باشد. تنوع‌های ژنتیکی کارکردپذیر^۳ (ژن‌هایی که شناسایی آنها امکان انجام مجموعه‌ای از عملکردها را فراهم می‌آورند که در بهبودی سلامت فیزیکی یا کاهش اضطراب فرد مؤثرند) می‌توانند در پذیرفتن انجام توالی ژنومی (به عنوان بخشی از پرونده‌ی پزشکی برای هر فرد) اثر گذارند. هر چند که هم اکنون بیشترین تنوع‌های وابسته به جنبه‌های پزشکی را به مناطق کدگذاری ژن‌ها معطوف می‌کنند ولی این واقعیت کم کم آشکار می‌گردد که تعداد کپی، تنوع ساختمانی و دیگر سیمایهای ساختار کروموزومی نیز ممکن است نقش چشمگیری را در اتیولوژی بیماری‌ها



¹ Hood L, Balling R, Auffray C. Revolutionizing medicine in the 21st century through systems approaches. *Biotechnol J* 2012; 7: 992-1001.

² Hood L, Flores M. A personal view on systems medicine and the emergence of proactive P4 medicine: predictive, preventive, personalized and participatory. *N Biotechnol* 2012; 29: 613-24

³ Predictive

⁴ Actionable Genetic Variants

⁵ DNA Sequencing Errors



تصویر ۳۰ - دسته بندی جمعیت بیمار بر پایه‌ی مکانیسم بیماری

چندین هزار "پروتئین ویژه‌ی ارگانی" را طی پنج دقیقه اندازه‌گیری نمایند. این وسیله این امکان را فراهم می‌آورد تا سلامت و یا اختلال هر یک از ۵۰ سیستم‌ها ارگانی^۱ را در یک گذر طولی، در طول زمان تحت پیگیری قرار داد.

افزون بر این آزمون‌های پروتئینی میکروفلوئیدیک^۲ امکان آنالیز معمول صدها میلیون بیمار (برای مثال، سالی دو بار) را فراهم خواهد آورد. بنابراین گذار از سلامت به بیماری بلافاصله شناسایی شده و اقدامات لازم

خواهند آورد. ژنوم افراد یک سرمایه‌گذاری بر روی اطلاعات فردی فراهم آورده که ارزش فزاینده‌ای را برای همه‌ی زندگی فرد ایجاد خواهد داد.

پزشکی P4 به خون به عنوان پنجره‌ای برای ارزیابی سلامت و بیماری می‌نگرد. پروتئین‌های ویژه‌ی ارگانی در خون به شیوه‌ی طولی در گذر زندگی هر فرد مورد آنالیز قرار می‌گیرند.

در گذری ۱۰ ساله، ابزارهای دستی می‌توانند از نوک انگشت، بخشی از یک قطره خون را گرفته و

¹ Organ Systems

² Microfluidic Protein Assay

انجام می‌گیرند. افزون بر این، ”اثر انگشت خونی ویژه‌ی هر ارگان“، اجازه‌ی طبقه‌بندی بیماری‌ها را به زیر تیپ‌ها و در نتیجه درمان مناسب‌تر و نیز پیگیری پیشرفت بیماری را فراهم خواهد آورد. در آینده داروهای گوناگون بر علیه مراحل گوناگون پیشرفت بیماری مؤثر خواهند بود. افزون بر این، پزشکی P4 این توانمندی را ایجاد خواهد کرد تا پاسخ‌های چندین ارگان را به یک بیماری آنالیز نموده و بدین سان آنالیزهای شبکه‌ی شبکه‌ها را از DNA، ملکول و سلول‌ها به ارگان‌ها امتداد داد.

ب/ پیشگیری‌کننده^۱

آنالیزهای سیستمی نگرش ما را پیرامون دینامیک ”شبکه‌های آشوب زده شده توسط بیماری“ افزایش می‌دهند. انتخاب یک رهیافت نوین شبکه محور به جای ژن محور، جهت انتخاب اهداف دارویی، بسیاری از داروها را به سوی مهندسی مجدد با هدف برگرداندن به سوی طبیعی ”شبکه‌ی آشوب زده شده توسط بیماری“ سوق خواهند داد.

با این شیوه داروها مؤثرتر و ارزان‌تر می‌شوند زیرا مصرف و انتخاب اهداف دارویی منطقی‌تر می‌گردد. افزون بر این، پزشکی P4 در آینده خواهد توانست پدید آمدن ”شبکه‌های آشوب زده با بیماری“ را در بیماران پیشگویی و سپس داروهای پیشگیری‌کننده را طراحی کرده که پدیداری این شبکه‌های آشوب زده و بیماری‌های همسان را منع نمایند. یک رهیافت سیستمی به پاسخ‌های ایمنی، در طول زمان، به ما درک ژرفی را از چگونگی خلق پاسخ‌های سلولی و هومورال خواهد داد و از این رو این امکان را برای ما فراهم می‌سازد که واکسن‌های مؤثری را برای بلایایی همانند ایدز خلق نماییم. آشکارا و به احتمال قوی، سلول‌های بنیادی در آینده جایگزینی مناسب برای سلول‌های صدمه دیده و حتی اجزاء ارگانی خواهند بود. همچنین این سلول‌ها همچون ابزارهای نیرومندی برای درک مکانیسم‌ها و طبقه‌بندی بیماری‌ها خواهند بود. در نهایت داده‌های دیجیتالی که ”خود کمی شده^۲“ را تعریف می‌نمایند، نگرش‌های نوین پر قدرتی

¹ Preventive

² Quantified Self

را جهت بهینه‌سازی تندرستی فرد ارائه خواهند داد. در حقیقت نقطه‌ی تمرکز پزشکی P4 از بیماری به تندرستی سوق خواهد یافت.

ج) فردگرایانه^۱

به صورت متوسط انسان‌ها با یکدیگر حدود شش میلیون نوکلئوتید در ژنوم خود با هم تفاوت دارند و از این رو هر کدامیک از ما از دید ژنتیکی منحصر به فرد هستیم. حتی هر کدام یک از دوقلوهای همسان نیز ممکن است تعداد ۳۵ "تفاوت‌های نوکلئوتیدی جهشی میان نسلی"^۲ متفاوت از هر کدامیک از والدین و از یکدیگر داشته باشند.

هر فرد بایستی به صورت منحصر به فرد و نه بر اساس میانگین آماری، درمان شود. ما بایستی این حقیقت را فراموش نکنیم که افراد به گونه‌ای با یکدیگر متفاوتند که به صورت چشمگیری بر انتخاب روش درمانی آنها اثر می‌گذارد. افراد بایستی هر کدام به عنوان شاهد خود محسوب شوند تا در زمانی که داده‌های آنها

از حالت سلامت به بیماری تغییر ماهیت می‌دهند رخنمایی کنند. افزون بر این تمایل فزاینده‌ای وجود دارد که اگر مشاهدات بر روی هر فرد به صورت تک انجام گردیده و سپس نتایج این مطالعات گردآوری شوند، می‌توان نگرشی نوین و بنیادی را نسبت به فرایند بیماری (یا سلامت) به دست آورد.

اینگونه تصور کنیم که هنگامی که تجربیات و آزمایشات به گونه‌ای تنظیم شوند که تعداد (N) "مساوی با یک" خود جایگاه داشته باشد، رهیافت‌های نوین نیرومندی گشایش خواهند شد و می‌توان به صورت مؤثرتری به فرد بیمار پرداخته و داده‌های سودمندی که از آنها خلق می‌شود را به خوبی در هم آمیخت. تصور نمایید طی ۱۰ سال، ۳۴۰ میلیون آمریکایی هر کدام میلیاردها داده‌ی نقطه‌ای داشته باشند؛ این میزان داده به صورت درون زاد یک منبع انباشته‌ی بسیار نیرومندی را خلق می‌نماید که جهان پزشکی پیشگویی کننده‌ی^۳ آینده را ترسیم خواهد کرد. بر این اساس این باور وجود دارد که که بسیار

¹ Personalized

² Intergenerational Mutational Nucleotide Differences

³ Predictive Medicine

ضروری است که تمام داده‌های بیماران به صورت سامانه‌ای جهت پژوهشگران و پزشکان، برای داده کاوی جهت پزشکی پیشگویی کننده‌ی آینده، در دسترس قرار گیرند.

از همه‌ی این‌ها بالاتر اینکه این نوع مشارکت ما را برای انقلاب در خدمات سلامت برای فرزندان و نسل‌های بعد توانمند می‌سازد و این نکته‌ای است که اکثر بیماران در قبال آن مسئول هستند. بدیهی است که داده‌ها بایستی بی‌نام شوند و افزون بر این، ساختار قوانین نیز بایستی جهت حفاظت و حمایت افراد در برابر آشکارسازی داده‌های پزشکی‌شان، توسط عناصر دیگر جامعه (مانند کارمندان و یا شرکت‌های بیمه) مهیا شود. بی‌شک بیماران تدریجاً از سودمندی‌های داده کاوی در داده‌های انباشتی خود و پیشگام بودن در ترسیم مرزهای آینده‌ی پزشکی P4 آگاه شده و در این روند مشارکت خواهند کرد.

د/ مشارکتی^۱

پزشکی P4 به صورت بسیار عظیمی بر روی

مشارکت "بیماران و مشتریان فعال"^۲ استوار است. سیستم خدمات سلامت موجود ما برای آشکار شدن توانمندی‌های نوین پزشکی P4 هنوز به خوبی سازگار نشده است. پزشکان، شرکت‌های تجهیزات پزشکی و دارویی، تنها به ارائه‌ی خدمات و محصولات خاصی می‌پردازند و از این رو مشوق‌های مالی محدودی را برای به عرصه نشانیدن نوآوری‌ها جهت "پیشگویی و پیش بینی بیماری" و یا "نگهداشت تندرستی" در دسترس دارند. افزون بر این صنعت خدمات سلامت در درون مدل‌های مالی و مقرراتی بر پایه‌ی مطالعات جمعیتی بزرگ (که از وجود تفاوت‌ها در میزان در معرض قرار گرفتن محیطی و ژنتیکی حیاتی افراد چشم پوشی می‌کنند)؛ قفل شده‌اند. فشار برای ایجاد تغییر هم اکنون احساس می‌شود؛ زیرا حرفه‌ی پزشکی هم اکنون با چالش تمرکز بر پیامدها به جای پرداختن به ارائه‌ی خدمات روبه‌رو است. مهمترین منبع فشار برای تغییر، "بیماران و مشتریان شبکه‌ای و فعال شده" می‌باشند. به صورت کلی آنها یک ذی‌نفع نوین و حیاتی در پزشکی سیستمی (P4) خواهند بود که از

¹ Participatory

² Activated Patients and Consumers

گروه گیرندگان غیرفعال خدمات سلامت، در دوران پزشکی پیش دیجیتالی بسیار متفاوت می‌باشند. "بیماران و مشتریان شبکه‌ای و فعال شده" بیش از آنکه خدمات سلامت کارآمدتر را تقاضا کنند، بیشتر خود تلاش و کار می‌کنند؛ در حقیقت آنها کمک می‌نمایند که تغییرات به راه درست هدایت شود تا خدمات سلامت مؤثرتر تجلی یابد. از این رو آنها در گستره‌ی سلامت، به صورت عناصر فعال و پرتلاش نقش ایفا خواهند نمود.

"بیماران و مشتریان شبکه‌ای و فعال" آغاز به فشار بر خدمات سلامت نموده‌اند تا بر طبق شرایط ویژه‌ی آنها سازگارمند شود (مانند ژنوم فردی که استاتیک بوده و تنها یک بار نیاز است که توالی یابی شود و اندازه گیری‌های دینامیک مانند خون که در طی زمان تغییر کرده و می‌تواند شرایط تندرستی و بیماری‌ها را پیگیری نمود). آنها همچنین آغاز به فشار برای شیوه‌های نوینی کرده‌اند تا بتوانند سیستم خدمات سلامت بر پایه‌ی دانش را نه تنها با هدف درمان بیماری‌ها بلکه به عنوان "نگهداشت تندرستی" و نیل به "اهداف حیات" ترغیب کنند.

به دلیل ماهیت واکنشی سیستم خدمات سلامت

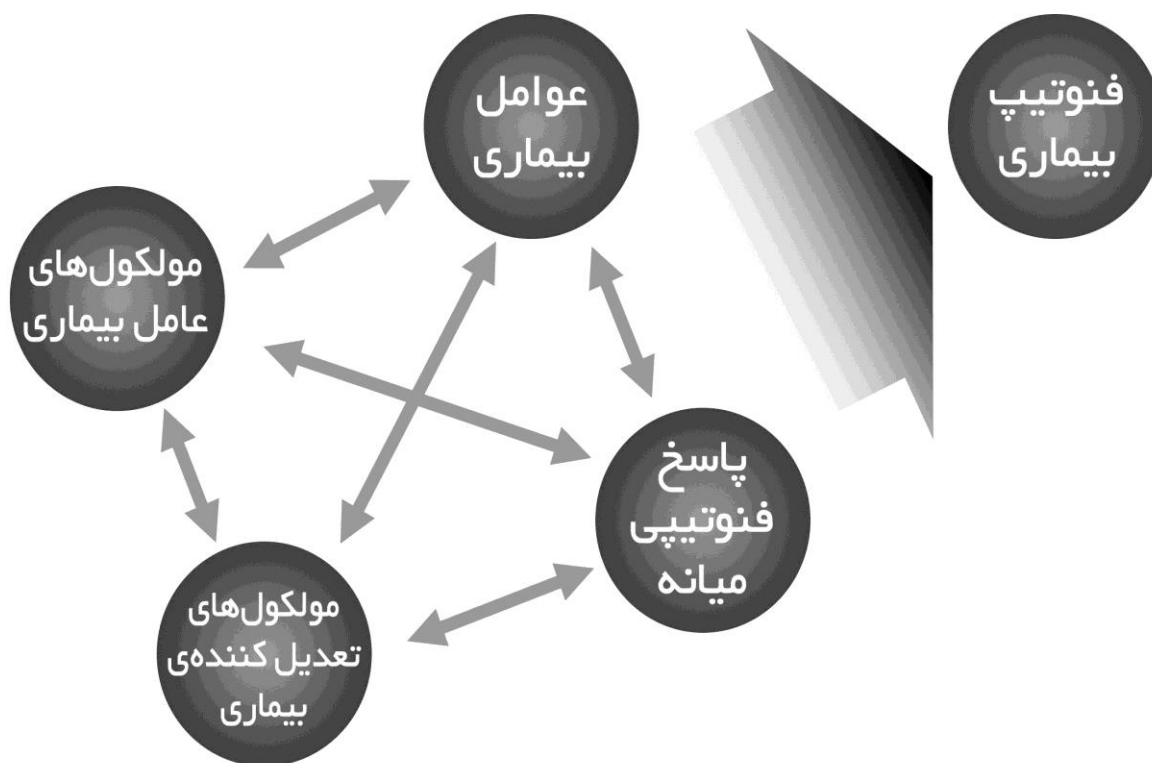
(که به صورت کاملاً دقیقی به عنوان یک صنعت مدیریت بیماری توصیف شده است)، هم اکنون عمده‌ی مدیریت سلامت در گستره‌هایی همچون تغذیه، تحرک بدنی و خواب، در محیط خانه و بدون کمک پزشکان و دیگر خبرگان آموزش دیده‌ی ارائه دهنده‌ی خدمات سلامت، انجام می‌پذیرند. در حقیقت برترین فروشندگان کتاب، پیرامون آخرین رژیم‌های غذایی و ارائه دهندگان محصولات غیرمجاز سلامت، به صورت گسترده، در بیرون چرخه‌ی خدمات سلامت بر پایه‌ی دانش به فعالیت مشغول هستند. مصرف کنندگان تحصیل کرده‌ی امروزی سلامت به صورت فزاینده‌ای در حال آگاهی یافتن از این واقعیت هستند و آغاز به این درخواست نموده‌اند که "خدمات سلامت دانش بنیان"، بایستی به نیازهای آنها در مدیریت سلامت توجه نشان دهد. آنها موجب رشد بازار نوینی برای تجهیزاتی شده‌اند که داده‌های واقعی پیرامون هر منظری از سلامت‌شان (از سطوح فعالیت بدنی تا نشانگان حیاتی) را نشان می‌دهند و بسیاری از آنها حرکت به سوی پزشکان خود را آغاز کرده‌اند تا به تفسیر داده‌های‌شان کمک کنند. پزشکی P4 با فراهم آوردن اطلاعات کارکردپذیر (که بیماران و



مشتریان می‌توانند جهت بهبودی سلامت‌شان به کار برند) به این نیازهای رو به رشد پاسخ می‌دهد. این اطلاعات در بنیادهای بالینی با به کارگیری مربیان تندرستی و مشاوران ژنتیکی در کنار پزشکان می‌تواند ”هزینه - اثر بخش“ باشند. این ایده به صورت عظیمی توسط شبکه‌های اجتماعی پیونده یافته‌ی دیجیتالی که مهمترین آنها شبکه‌های خانوادگی هستند، به انجام خواهد رسید. یک راهبرد مؤثر، شناسایی اعضاء خانواده‌ای است که بیشترین فعالیت را در ساماندهی استانداردهای وابسته به سلامت خانوادگی داشته و به مراقبت از مسائل سلامت اعضاء خانواده علاقمند هستند. می‌توان بر روی این افراد فعال کار کرد تا علایق خود را بهتر دنبال نمایند. در پزشکی امروز به بیمار به صورت نظام‌واری همچون چکیده‌های آماری نگریسته می‌شود و به تلاش‌های پزشکان گرفتار و با کمبود وقتی تکیه دارد که مقداری نیز از خدمات فردگرایانه را ارائه می‌دهند. کار با خانواده و شبکه‌های اجتماعی این اجازه را به پزشکی P4 می‌دهد تا به صورت نظام‌وار و کارآمدتر به واقعیت زمینه‌ی اجتماعی که بیماران و مشتریان در آن فرورفته‌اند پردازد و همین زمینه است که به

صورت عظیمی چگونگی خوردن، تحرک بدنی و خواب آنها را تعیین می‌نماید. بیماران و مشتریان فعال شده در درون خانواده و شبکه‌های اجتماعی، خود به صورت کارآمدی با استفاده از جریان فزاینده‌ی داده‌های وابسته به سلامت فردگرایانه خواهند توانست از رخداد بیماری‌های مزمنی همچون دیابت تیپ دو (که درصد حجیمی از هزینه‌های خدمات سلامت کل را می‌بلعد) کاهش داده و با مدیریت بهتر بیماری‌های مزمن، به بهینه‌سازی تندرستی بپردازند.

برای نیل به چنین هدفی ما به توسعه و روز آمد شدن دائم استاندارد طلایی برای داده‌های قابل اعتماد و اطلاعات سلامت و بیماری پاسخگو به نیازهای پزشکان، بیماران و مشتریان فعال شده نیاز داریم. رشد، توسعه و نگهداشت این استاندارد طلایی، به کار منسجم میان دانشمندان گستره‌های بالینی و علوم بر پایه‌ی دانش سیستمی نیاز دارد. افزون بر این ما نیاز به توسعه‌ی راه‌هایی برای برخورد فعال با اطلاعات نادرستی داریم که ممکن است از طریق شبکه‌های اجتماعی در حال پخش و گسترش باشند و گاهی نیز لازم است که این اطلاعات نادرست را که اغلب در سایت‌های شبکه‌ی وب پزشکی کنونی و دیگر منابع



تصویر ۳۱ - عوامل جبری که در تصویردهی فنوتیپ بیماری درگیر هستند. فنوتیپ بیماری در نتیجه‌ی برهم کنش میان مولکول‌های عامل، عوامل محیطی و مولکول‌های تعدیل کننده‌ی بیماری است.

در نهایت به بیماران و مشتریان به صورت منبع مسائل و مشکلات بیماری که باید حل شوند نگریده نخواهد شد بلکه بر اساس آشکارسازی داده‌هایشان، به عنوان منبع راه حل‌های تندرستی و بیماری نگریده خواهد شد.

نگاه به اشکال نوین خلاقانه‌ی درگیر کردن بیماران

اطلاعات پزشکی به فراوانی یافت می‌شوند را تصحیح نمود. گرچه این اطلاعات نادرست ممکن است چشمگیر به نظر آیند ولی این مسائل و چالش‌ها با سودمندی‌های پخش و گسترش استاندارد طلایی کارکردپذیر برآمده از داده‌های سلامتِ دانش بنیان که مورد بازنگری قرار گرفته‌اند، قابل قیاس نخواهند بود.

و مشتریان فعال شده‌ی شبکه‌ای، به صورت شرکت کنندگان فعال در ارائه‌ی خدمات سلامت (برخلاف نگاه به آنها به صورت دریافت کنندگان غیرفعال بسته‌های سلامت)، به عنوان یک منبع عمده پرارزش برای انقلاب در خدمات سلامت خواهد بود. شرکت کنندگان فعال شده و شبکه‌ای، راه‌های نوینی را برای تعدیل رژیم غذایی و تحرک بدنی (جهت حرکت مارکرهای زیستی‌شان به سوی سلامت بهتر) یافت خواهند نمود. پرداختن به این مسائل، سودمندی‌های فراوانی را می‌آفریند. برای مثال پژوهشگران خواهند توانست تغییرات رفتاری را با اثرات بیومارکری، ژنوم، تاریخچه‌های پزشکی و دیگر متغیرهای کلیدی، همبسته کنند. چنین داده‌هایی (از میلیون‌ها و حتی ده‌ها هزار) موجب می‌شود که پژوهشگران نگرش ژرفی را نسبت به اثرات تغذیه و تحرک بدنی به دست آورند که بیش از این امکان پذیر نبوده است. این چنین

مجموعه‌ی داده‌های فردگرایانه در مقیاس بزرگ، بنیانی برای کمی‌سازی تندرستی می‌شود و جامعه را به درک کارآمدتر از اثرات رژیم غذایی، خواب و تحرک بدنی، بر بخش‌های جمعیت که بسیار ژرف طبقه بندی شده‌اند^۱ وادار می‌کند.

دیجیتالی شدن پزشکی P4، گسترش آن را در سطح تمام شهروندان جهان، چه در جوامع پیشرفته و چه در جوامع در حال توسعه امکان پذیر می‌نماید. برای مثال همان پیشرفت‌هایی را که در گسترش فناوری اطلاعات در تلفن‌های همراه که تمام ابعاد جامعه را از سطح فقیر یا غنی درگیر نمود و موجب ایجاد تغییر در شرایط اقتصادی حتی در جوامع فقیر گردید، در روند دموکراتیزاسیون پزشکی P4 در سراسر جهان مشاهده خواهیم کرد. این روند با در دسترس قرار گرفتن پزشکی P4 دیجیتال شده و ارزان، خود را نشان خواهد داد.

¹ Stratified Population Sectors

پزشکی واکنشی (Reactive) - پزشکی مبتنی بر شاهد	پزشکی P4 کنش گرا (Proactive P4 Medicine)
پاسخ و واکنش در زمانی که فرد دچار بیمار می شود (بر اساس علائم)	کنش فعال در پیش از آنکه فرد دچار بیماری شود (بر اساس مارکرهای پیش علامتی).
سیستم بیماری - درمان	سیستم نگهداشت تندرستی
اندازه گیری محدود و اندک	اندازه گیری های فراوان شامل توالی یابی کامل ژنومی، تست های تشخیصی خونی با پارامترهای بالا، اندازه گیری های اومیکس (omics) طولی
بیماری - مرکز، با استاندارد مراقبت توأم با تشخیص بیماری	فرد - مرکز، با استاندارد مراقبتی که بیشتر تکیه بر اندازه گیری های چندگانه دارد.
پرونده ها چندان با یکدیگر پیوند نیافته اند.	داده های بی نهایت یکپارچه شده که می توان از لابلای آنها بهبودی مداوم در راهبردهای مراقبت های سلامت را کسب کرد.
انتشار گسترده ای اطلاعات پزشکی عمدتاً از طریق پزشکان به تنهایی صورت می گیرد.	شبکه سازی اجتماعی بیماران موجب افزایش تجربیات به اشتراک گذاشته ای آنها شده و همچنین بیماران، دانش مربوطه را با مشاوره ای پزشکان خودشان انتشار می دهند.
داروها در جمعیت های بزرگ آزمون می شوند. ده ها هزار مورد آمار مورد قبول FDA فراهم شود.	دسته بندی جمعیت های بیماری به گروه های کوچکتر ۵۰ و یا در همین حدود (که می توان به صورت کارآمدتر جهت پذیرش FDA عمل نمود).
مراقبت های سلامت بر پایه دانش، تقریباً به صورت کامل در درمانگاه ها و یا بیمارستان ها انجام می شود	مراقبت های سلامت بر پایه دانش در خانه و نیز در درمانگاه توسط مشتریان مراقبت از سلامت "فعال شده و شبکه ای شده" با استفاده از کاربرد اطلاعات بیولوژی سیستمی و ابزارهای اندازه گیری بدون سیمی (wireless) انجام می شوند.
دانش اکتشافی و دانش پزشکی، به صورت عمده هر کدام فضاهای جداگانه ای را به خود اختصاص داده اند که به صورت اولیه از طریق چاپ مقالات در ژورنال های معتبر پزشکی با یکدیگر تماس حاصل می نمایند.	دانش اکتشافی و کار طبابت یکپارچه می شوند و این عمل از طریق شبکه های دیجیتال و پایگاه های داده ای ناهمگن انجام می شود که داده های بالینی را جهت اهداف اکتشافی گردآوری کرده و به صورت کارآمد، اطلاعات پیرامون بیماری ها و جمعیت های دسته بندی شده (stratified) را به پزشکان، به شکلی مداوم انتشار می دهند.

در یک فراگرد کلی، پزشکی P4 دو هدف عمده برای هر شرکت کننده دارد که شامل ”کمی سازی تندرستی“^۱ و ”رازگشایی از بیماری“ آنان می باشد. چنین باوری وجود دارد که ”کمی سازی تندرستی“ در گذر زمان، اهمیت فزاینده ای یافته و در نهایت به عنوان مرکز توجه برجسته ای اکثر افراد قرار می گیرد. جدول ۱ یک مقایسه ای تکان دهنده میان پزشکی P4 کنش گرا^۲ با پزشکی واکنشی مبتنی بر شاهد (که هم اکنون در جریان است) ارائه می دهد.^۳

چهره‌ی عمومی پزشکی P4

پزشکی P4 به ایجاد درک فرد بیمار از ”شبکه‌ی شبکه‌های“ خود او تمرکز دارد که شامل یک سلسله مراتب از شبکه‌هایی است که در سطوح چندگانه، پیچیده و دینامیک سازمان‌های بیولوژیک عمل نموده و خود فرد و محیط او را در برمی گیرد. یک شبکه‌ی

ژنتیکی را می توان با آنالیز آنکه چگونه نقایص در جفت بازها بر فنوتیپ ارگانسیم اثر می گذارد، تعریف نمود. شبکه‌های تنظیم کننده‌ی ژنی، از بر هم کنش فاکتورهای نسخه برداری^۴ با عناصر تنظیمی Cis^۵ بر روی کروموزوم خود را نشان می دهند. پروتئین‌های تولید شده از طریق نسخه برداری و ترجمه، با یکدیگر و ملکول‌های کوچک دیگر در شبکه‌های بر هم کنشی پروتئینی عملکردی^۶، بر هم کنش می کنند (برای مثال متابولیت‌ها و آنزیم‌ها در شبکه‌های متابولیکی بر هم کنش می کنند). این فعالیت‌های بیولوژیک در سطح سلولی یکپارچه شده و با یکدیگر در درون شبکه‌های سلولی، بافتی و ارگانی بر هم کنش کرده و همگی آنها در درون یک ارگانسیم واحد، در زمینه‌ی گسترش یافته‌ی محیط آن همبسته می شوند. هر کدام از این شبکه‌ها با دیگر تیپ‌های شبکه‌ای گفتمان کرده تا ”شبکه‌ای از شبکه‌ها“ را بیافرینند. به صورت آشکار

¹ Quantifying of Wellness

² Proactive

³ Hood L, Flores M. A personal view on systems medicine and the emergence of proactive P4 medicine: predictive, preventive, personalized and participatory. N Biotechnol 2012; 29: 613-24

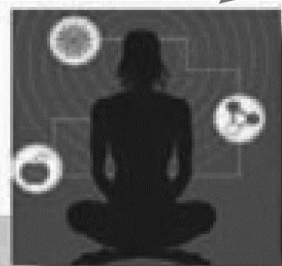
⁴ Transcription Factors

⁵ Cis-Regulatory Elements

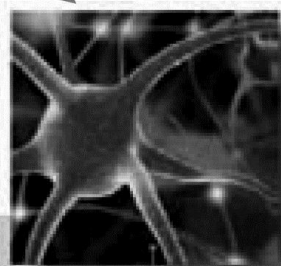
⁶ Functional Protein Interaction Networks

پزشکی P4

پیشگویی کننده
پیشگیری کننده
فردگرا
مشارکتی



تندرستی کمی شده



رازگشایی از بیماری

تصویر ۳۲ - دو زمینه‌ی مفهومی پزشکی P4 که شامل کمی‌سازی (Quantified) تندرستی و رازگشایی از بیماری می‌باشد.

هدف تعدیل محتوی اطلاعاتی آن آگاهی یافت. بدین گونه پزشکی P4 پیرامون یکپارچه‌سازی اطلاعات از هر کدامیک از این شبکه‌ها گفتگو کرده و درک ما را از اینکه چگونه اطلاعات ژنوم دیجیتالی و اطلاعات زیست محیطی با یکدیگر ترکیب می‌شوند تا فنوتیپ‌ها طبیعی و بیماری را خلق نمایند، افزایش می‌دهد. ارزیابی هر

”آشوب‌های برآمده از بیماری“ در یک شبکه، در سراسر دیگر شبکه‌ها بازتاب می‌یابد. از این رو، یک چالش مهم در درک یک بیماری آن است که چگونه این شبکه‌های واحد را از داده‌های فرد بیمار طراحی نمود تا بتوان از چگونگی یکپارچه شدن و در نهایت از چگونگی بازتاب آشوب‌های برآمده از بیماری در ”شبکه‌ی شبکه‌ها“ (با

کدام از این شبکه‌ها برای یافت پیام‌های زیست محیطی که با هر کدام یک از این سطوح بر روی هسته‌ی پیام دیجیتال برخورد می‌نمایند، اساسی است.

بدین سان یک درک واقعی از مکانیسم‌های زیستی و بیماری، به دست آوردن اطلاعات از هر کدام از این شبکه‌ها و درک بهتر از خصوصیات سیستمی که از این ترکیبات پدیدار می‌آیند، نیازمند است.

پزشکی P4 در مقام مقایسه با "پزشکی مبتنی بر شاهد" که هم اکنون وجود دارد، دارای نکاتی تکان دهنده است. در تضاد با پزشکی مبتنی بر شاهد، پزشکی P4 بیش از آنکه واکنشی باشد، واکنش‌گرا^۱ است؛ بیش از آنکه بر بیماری متکی باشد بر نگهداشت تندرستی پافشاری می‌کند؛ بیشتر از پزشکی مبتنی بر شاهد به اندازه‌گیری‌های متغیرهای بیولوژیک از فرد بیمار می‌پردازد؛ بیش از آنکه بر مطالعات جمعیتی

بینان گذاشته شود بر مطالعات فرد محور متمرکز است؛ مجموعه‌ی داده‌های عظیم انباشته شده‌ی بیمار را یکپارچه نموده و داده کاوی می‌نماید و از این طریق در راه پیشگامی در مسیر پزشکی P4 آینده قدم بر می‌دارد؛ شبکه‌های اجتماعی پیش‌رانده شده توسط بیمار را به زیرتیپ‌های مشخص جهت همسان‌سازی با داده‌های مناسب، طبقه بندی می‌کند. "خود کوانتیده"^۲ که به صورت انباشتی از اندازه‌گیری‌های دیجیتالی هر فرد، تعریف می‌شود به ما نگرش‌های قابل هضم واقعی، جهت بهینه‌سازی تندرستی‌مان ارائه می‌دهد.

در یک فراگرد کلی پزشکی P4 دو هدف مرکزی را دنبال می‌کند که شامل "کمّی‌سازی تندرستی"^۳ و "رمز گشایی بیماری" است و این دو هدف برای هر فرد بسیار به هم وابسته هستند.^۴

¹ Proactive

² Quantized Self

³ Quantification of Wellness

⁴ Hood L, Balling R, Auffray C. Revolutionizing medicine in the 21st century through systems approaches. *Biotechnol J* 2012; 7: 992-1001.

فصل پنجم

پزشکی سیستمی و بیماری‌های غیر واگیر مزمن



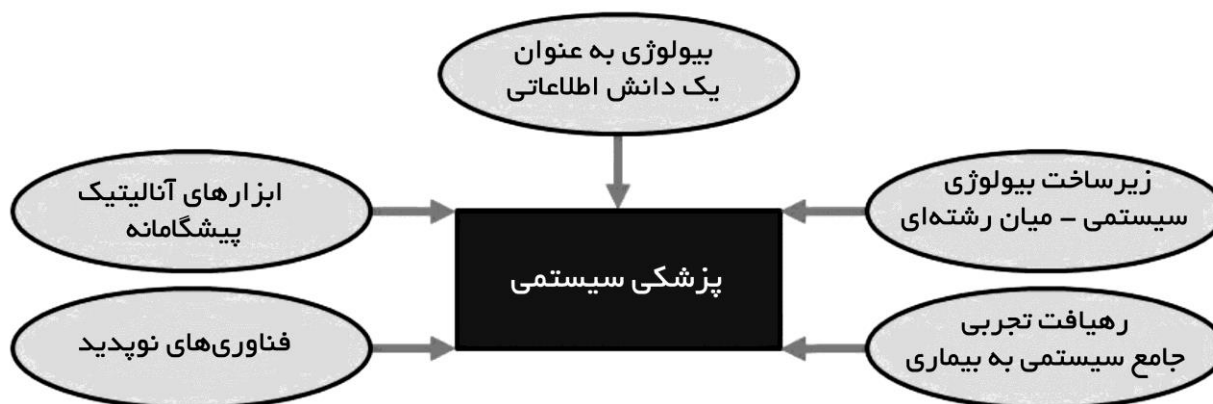
مدیریت بیماری‌های غیرواگیر مزمن مانند بیماری‌های قلبی - عروقی، بیماری‌های مزمن ریوی، متابولیک، روماتولوژیک، نورولوژیک و سرطان‌ها یک مسئله‌ی برجسته‌ی سلامت در قرن ۲۱ است که کم‌کم به سوی مراقبت یکپارچه‌ی چند شیوه‌ای جامع، با رهیافت‌های چند مقیاسی و چند سطحی سیستمی پیش می‌رود. برای کاهش اثرات اقتصادی - اجتماعی و سلامت عموم جامعه، باید به بیماری‌های غیرواگیر مزمن به صورت بیان گسترده‌ای یا گروه مشترکی از بیماری‌ها نگرست که با برهم کنش‌های اقتصادی - اجتماعی، ژن - محیط و بیماری‌های همراه در هم تنیده شده‌اند و به فنوتیپ‌های پیچیده‌ای که برای هر فرد ویژه است منتهی می‌گردند.

مفهوم پزشکی سیستمی که یک دیدگاه جامع به

سلامت و بیماری است با این منظر و تعریف از بیماری‌های غیرواگیر مزمن همخوانی دارد. هدف پزشکی سیستمی آن است که به تمام اجراء پیچیدگی‌های این بیماری‌ها چنگ اندازی کرده و به درک فنوتیپ‌های متنوع بیماری‌ها نائل شود و بدین سان بتواند در سطح پیشگیری و کنترل آنها از طریق ارتقاء سلامت پزشکی فردگرا و کاربرد مؤثر منابع خدمات سلامت، نقش ایفا نماید. پزشکی سیستمی این عملکرد را از طریق ارائه‌ی مراقبت‌های یکپارچه شده همراه با کاربرد رهیافت‌های میان رشته‌ای انجام می‌دهد.

بیولوژی سیستمی و انفورماتیک پزشکی در خدمت پزشکی P4 جهت پرداختن به بیماری‌های غیرواگیر مزمن

مهمترین چالش بیماری‌های غیرواگیر مزمن در



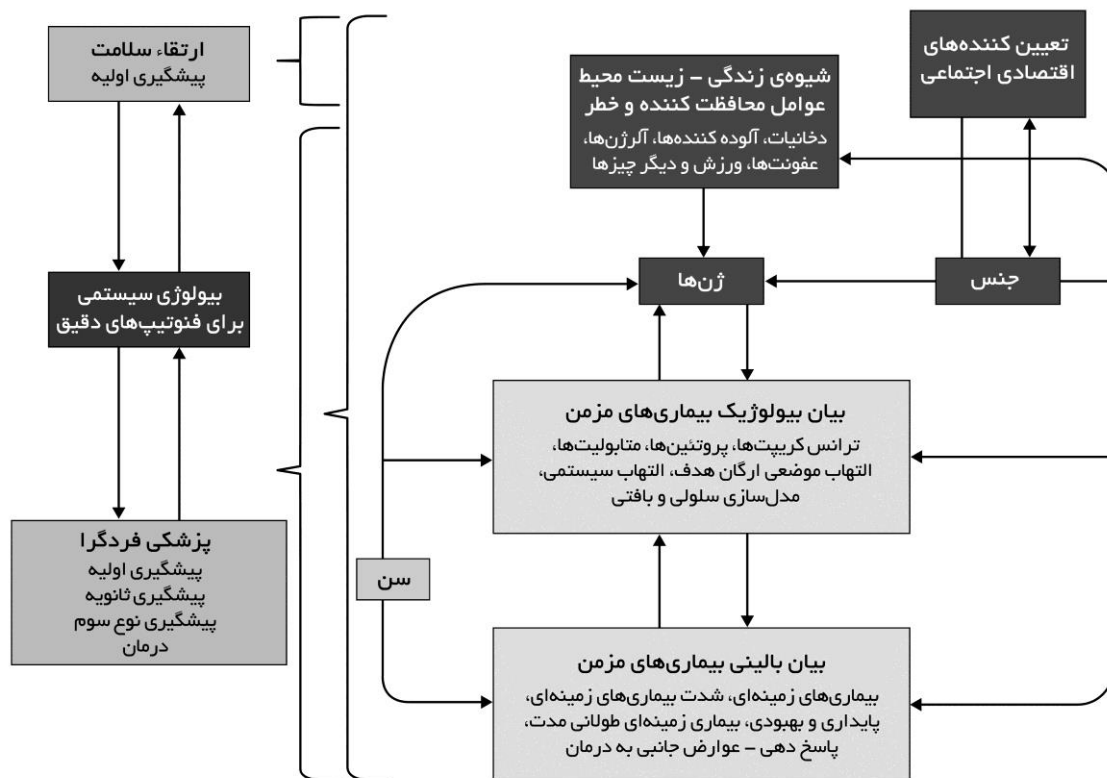
تصویر ۳۳ - عناصری که به پزشکی سیستمی اجازه‌ی ترسیم پیچیدگی‌های زیستی را می‌دهند.

پیش آگهی، تشخیص و درمان بیماری‌ها استفاده می‌کند. شکل تبلور یافته پزشکی سیستمی که پزشکی P4 است، با نگاه ویژه به عملکردهای پیشگویی‌کنندگی، پیشگیری‌کنندگی، مشارکتی و فردگرایانه (P4)، جهت تداخلات و برقراری سلامت، به جمعیت و بیمار می‌نگرد و عملکردهای اجتماعی کارآیی را با در نظر گرفتن بُعد سلامت عمومی به اجرا می‌گذارد. بدین سان پزشکی سیستمی (P4)، بنیان سلامت فراگیر^۱ آینده خواهد بود.

از این رو نیاز فوری برای توسعه‌ی سیستم‌های مدیریت اطلاعات وجود دارد که بتواند به صورت ایمن

قرن ۲۱، درک پیچیدگی‌های این بیماری‌ها است. به بیولوژی و دانش پزشکی به عنوان علوم اطلاعاتی نگریسته می‌شوند که به شیوه‌های سیستمی جامع با به کارگیری رهیافت‌های پیش‌ران شده با فرضیه و پیش‌ران شده با اکتشاف نیاز دارند. پزشکی سیستمی در حقیقت به کارگیری بیولوژی سیستمی در پژوهش‌های پزشکی و بالینی است. هدف آن یکپارچه‌سازی گستره‌ای از داده‌های سطوح مرتبط با سازمان سلولی با مارکرهای بالینی است. همانگونه که اشاره شد پزشکی سیستمی از توان مدل‌سازی ریاضیاتی و محاسباتی جهت درک مکانیسم‌ها،

¹ Global Health



تصویر ۳۴ - بیماری‌های غیر واگیر با برهم کنش‌های ژن - محیط همبستگی دارند که توسط تعیین کننده‌های اجتماعی - اقتصادی، روحی - روانی، سن و جنس تعدیل می‌شوند. حاصل این برهم کنش‌ها، بیان بیولوژیک بیماری‌های غیر واگیر و سپس بیان بالینی آنها با بیماری‌های زمینه‌ای است. تعریف جدیدی برای فنوتیپ‌های بیماری‌های غیر واگیر نیاز است تا بتوان توصیف نمود که چگونه شبکه‌ی ملکولی و عوامل محیطی می‌توانند به پیامدهای بالینی پیچیده بیماری‌های غیر واگیر منتهی شوند و این اطلاعات چگونه می‌توانند در پیشگیری و کنترل این بیماری‌ها به کار آیند.

دسترس پذیر بوده، توان به اشتراک گذاری میان پژوهشگران را داشته، مورد کنکاش قرار گرفته و به شیوه‌ای ایمن و کنترل شده با پروفایل‌های ملکولی و

به ذخیره‌سازی داده‌های ناهمگن (شامل داده‌های بالینی) پرداخته و ابزارهایی را برای مدیریت، پژوهش و اشتراک داده‌ها فراهم آورد. چنین اطلاعاتی بایستی

تصویر برداری که از فناوری‌های با توان عملیاتی بالا به دست آمده‌اند، یکپارچه‌سازی شود.

برای مثال بر اساس یک پیش بینی در ۱۰ سال آینده، هر بیمار با ابری مجازی از میلیاردها داده نقطه‌ای احاطه خواهد شد و از این رو ما به فناوری اطلاعاتی نیاز داریم تا بتواند این ابعاد داده‌های گیج کننده را به فرضیه‌های ساده پیرامون سلامت و بیماری برای هر فرد بیمار تبدیل کند. رهیافت بیولوژی سیستمی که فارغ از سیستم‌های طبقه بندی قدیمی باشد را می‌توان برای یافت مارکرهای زیستی نوین بیماری‌های زمینه‌ای، شدت بیماری و پیشرفت آن به کار برد. در این رهیافت فنوتیپ‌های بیماری‌های غیرواگیر مزمن به شیوه‌ای یکپارچه با کاربرد مدل‌سازی ریاضی و آماری مورد تجزیه و تحلیل قرار می‌گیرند و تمام بیماری‌ها و بیماری‌های زمینه‌ای، شدت و پیگیری بیماران (از طریق آنالیز مدل‌های دینامیک) مورد توجه قرار می‌گیرند.

فنوتیپ‌های ناشناخته توصیف گردیده و سپس با به کارگیری چرخه‌های تکرار شونده‌ی مدل‌سازی و

آزمایش‌های تجربی مورد آنالیز قرار می‌گیرند. مارکرهای زیستی نوین بر اساس ترکیب مجموعه‌ی داده‌های ژنومیکس، اپی ژنتیکس، پروتئومیکس، ترانس کریپتومیکس، متابولومیکس و متاژنومیکس، مورد شناسایی قرار می‌گیرند. نیاز است که این مارکرهای زیستی پیچیده در کهورت‌های بیماران، به صورت آینده نگرانه و یا در مطالعات دارای شاهد‌های مستقل، تکرار گردیده و مورد اعتبار سنجی قرار گیرند.

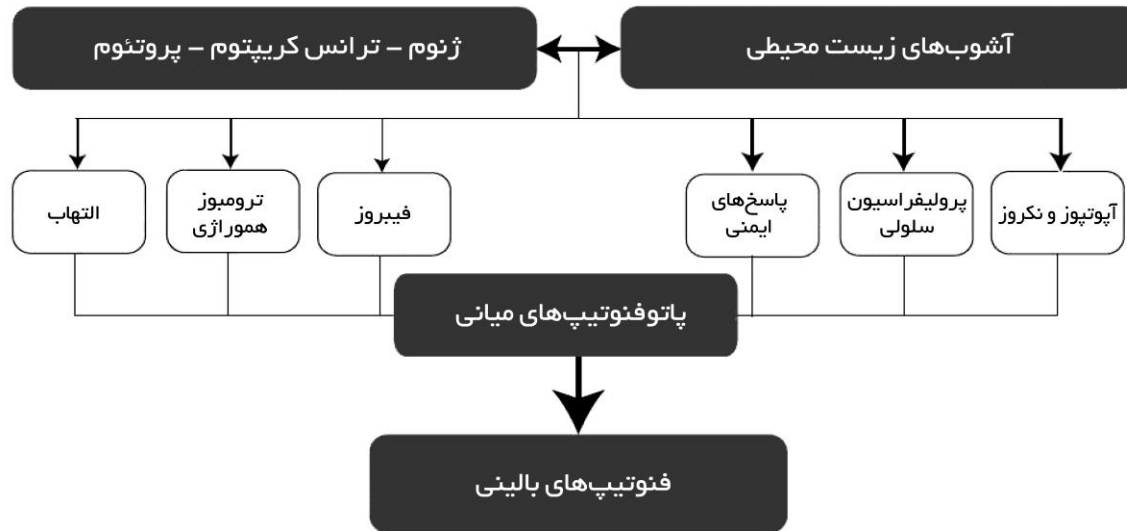
با کاربرد شیوه‌های مورد استفاده در مدل سیستم‌های پیچیده‌ی غیرپزشکی، این امکان وجود دارد که "نخستین پیام‌های هشدار دهنده" که حالت پیشرفت بیماری و رخداد انتقال فاز ناگهانی را پیش بینی می‌کنند، مورد پایش قرار داد. برای مثال در مدل جانوری (موش) بیماری دژنراسیون عصبی، مارکرهای زیستی خون نشان داده‌اند که امکان تشخیص پیش نشانگان^۱ و آنالیز مرحله‌ی پیشرفت بیماری وجود خواهد داشت. مدل‌سازی یک ابزار نیرومند برای کاهش پیچیدگی چشمگیر مجموعه داده‌های بیولوژیک جامع به فرضیه‌های ساده است.

^۱ Pre-Symptomatic

مدل‌سازی رفتار زمانی^۱ بیماری (فواصل کوتاه یا طولانی) می‌تواند زیر فنوتیپ‌های^۲ بیماری‌های غیرواگیر را شناسایی نماید.

تلاش جهت یافت مارکرهای زیستی پیشرفت بیماری با کمک رهیافت‌های بیولوژی سیستمی جهت ارزیابی مکانیسم‌های آسم شدید، آلرژی و سرطان مورد استفاده قرار گرفته‌اند. یک نقش مهم که

مارکرهای زیستی خواهند داشت طبقه بندی یک بیماری به زیر تیپ‌های گوناگون آن است تا درمان‌های ویژه و مناسب را بتوان برای هر زیر تیپ گزینش نمود. فنوتیپ‌ها را می‌توان با کاربرد رهیافت‌های آماری مانند "شبکه‌های رها از قیاس"^۳، "مدل‌های خوشه‌ای بیزین"^۴ که بر اساس بررسی بیماری‌های غیرواگیر به صورت کل و در نظر گرفتن بیماری‌های زمینه‌ای،



تصویر ۳۵ - برهم کنش میان عوامل زیست محیطی و ژنتیکی، از طریق تعدادی از پاتوفنوتیپ‌های میانی ظریف به فنوتیپ‌های بالینی منتهی می‌شوند.

¹ Temporal Behavior
² Sub-Phenotypes
³ Scale-Free Networks
⁴ Bayesian

شدت و پیگیری استوار هستند، مدل‌سازی کرد. چنین رهیافتی این امکان را ایجاد می‌کند که فنوتیپ‌های حدّ وسط و فنوتیپ‌های ویژه^۱ بیمار^۱ را یافت نمود. توسعه‌ی برنامه‌ی کاری یکپارچه، خودکار و کارآمد که مناسب‌ترین راهبرد درمانی را نه تنها در سطح جمعیت بلکه از آن مهمتر برای هر فرد بیمار پیشگویی نماید، چالش عمده خواهد بود. بیوانفورماتیک، انفورماتیک پزشکی و گفتمان آنها (که گاهی انفورماتیک بیومدیکال نامیده می‌شود) از بازیگران کلیدی در ساختاردهی، یکپارچه‌سازی و دسترسی مناسب به مقادیر عظیم داده‌ها و دانش مربوطه خواهند بود. از انفورماتیک پزشکی این انتظار می‌رود که با فناوری‌های ثبت مراقبت‌های سلامت الکترونیک قوی و فراگیر، به انباشت و پرداخت تیپ‌های داده‌های جامع، پیچیده و متنوع بپردازد. انفورماتیک زیستی بایستی راه‌های به کارگیری مدارک مراقبت‌های سلامت الکترونیکی پرمحتوا را جهت پشتیبان تصمیم‌گیری‌های پیشرفته‌ای که تمام منظرهای بیولوژی طبیعی و بیماری را در نظر

می‌گیرند، به کار گیرد. البته این تصمیم‌گیری‌ها نیز باید با نگرش‌های بالینی و راهبردهای اکتشافی توسعه یابند.

دانش بیوانفورماتیک نیاز دارد که به صورت دائم داده‌های جامع را بازساماندهی و پالایش کرده تا عناصر سودمند بالینی و مدل‌های کاربردی حاصل آیند؛ به گونه‌ای که آنها بتوانند سیستم اطلاعات را در زمان مناسب به شیوه‌ای خودکار تغذیه کرده و تجربه‌ی بالینی را به صورت دائم در این سیستم الحاق نمایند. پزشکی P4 پرشتاب به سوی درک شرایط بیماری در حال توسعه است و داده‌های هر فرد بیمار بایستی به صورت مستمر مورد بازبینی قرار گیرند تا بینش‌های نوینی پیرامون سلامت و بیماری فرد بیمار به دست آید. این شبکه‌ی بیوانفورماتیک عمومی که بر اساس زیرساخت‌های ICT استوار است، بنیانی برای توانمندسازی پزشکی P4 فراهم خواهد آورد.

با در نظر گرفتن پیچیدگی بیماری‌های غیرواگیر، پیشرفت علمی زیست بالینی به صورت بحرانی، به آنالیز در مقیاس عظیم و با کیفیت بالای داده‌های

¹ Patient-Specific

برداشت شده از بسیاری از بانک‌های زیستی و مطالعات زیست بالینی (همچون Bio ShaRE-EU)، بستگی دارد. آنفورماتیک زیست پزشکی و سکوه‌های مدیریت دانایی، پیشرفت‌های بسیار چشمگیری در جهت توسعه‌ی فناوری‌هایی که به ساماندهی داده‌های ملکولی می‌پردازند، برداشته‌اند. آنالیز داده‌ها، یکپارچه‌سازی و مدل‌سازی، به شیوه‌های آماری ویژه‌ای (به منظور اجتناب از اکتشافات دروغین) نیاز دارد. برای مثال، این‌ها را می‌توان با کاربرد تلفیقی سکوی مدیریت داده‌های پروژه‌های برنامه‌ی چارچوب اروپایی^۱ شامل Air، MeDALL، U-BIOPRED، PROM و SYNERGY- COPD و کاربرد پروژه‌های پیشاهنگ همسان در دیگر نقاط جهان انجام داد. پروفایل بندی در مقیاس عظیم برای کشف اولیه‌ی مارکرهای پیشرفت بیماری در پیش از رخنمایی نشانگان بیماری، هم اکنون در مطالعات کهورت آینده‌ی انسانی در دست انجام است.

رهیافت‌های مکمل که از مدل‌های محاسباتی که از گسترش مدل‌های موجود استخراج شده از پروژه‌ی فیزیوم^۲ (شامل تصویربرداری زیست پزشکی) استفاده می‌کنند را می‌توان در ترکیب با مدل‌های آماری برخاسته از داده‌های بالینی به کار برد تا فنوتیپ‌ها را تعریف نموده و امکان توسعه‌ی مدل‌های پیشگویی کننده فراهم گردد. این اطلاعات را می‌توان در درون چارچوب سکوی مدیریت دانش کاملاً یکپارچه شده به کار برد. چنین سکوهایی مدیریت دانش سپس بر روی زیرساخت آنفورماتیک پزشکی عمل نموده و گستره را برای رهیافت پزشکی سیستمی به بیماری‌های غیرواگیر آماده می‌سازد. اما متأسفانه هم اکنون بر اساس تجربیات موجود این منظرهای ضروری آنفورماتیک پزشکی، در سرمایه گذاری بر روی بیماری‌های پیچیده مورد اغماض قرار گرفته‌اند.^۳

¹ European Framework Program 7 (EUFP7)

² Physiome

³ Bousquet J, Anto JM, Sterk PJ, et al. Systems medicine and integrated care to combat chronic noncommunicable diseases. *Genome Med* 2011; 3: 43.

مراقبت‌های سلامت یکپارچه‌ی بیماری‌های غیرواگیر مزمن با کاربرد پزشکی سیستمی (پزشکی P4)

مراقبت‌های سلامت یکپارچه^۱، یک جزء هسته‌ای در تحول سلامت و مراقبت‌های اجتماعی است که تلاش می‌نماید شکاف سنتی میان سلامت و مراقبت‌های اجتماعی را مسدود نماید. علوم سلامت جمعیتی، باید پزشکی فردگرا را در تداخلات سلامت عمومی برای پیشگیری و مدیریت بیماری‌های غیرواگیر، در شیوه‌ای “هزینه - اثر بخش”، با مشارکت تمام ذی‌نفع‌ها (شامل بیماران) یکپارچه نماید. اهداف چنین یکپارچه‌سازی شامل موارد زیر است:

- ۱/ بررسی و کنکاش پرسش‌های مربوط به بیماری‌های غیرواگیر
 - ۲/ افزایش کیفیت خدمات سلامت اولیه
 - ۳/ پخش و انتشار اطلاعات نوینی که سلامت کلی را در سطح محلی و ملی بهبودی خواهند بخشید.
- بیماری‌های مزمن می‌توانند موجب قطع افراد از

محیط زندگی‌شان شده و اثراتی منفی بر روی تندرستی فیزیکی، اجتماعی و روحی آنها ایجاد نمایند. برای گذر از ورای رهیافت بیماری - تا - بیماری^۲ جهت رویارویی با بیماری‌های غیرواگیر، ما نیاز به یک درک توسعه یافته از بیماری‌های غیرواگیر توسط بیماران و درک بهتر از عوامل مشترک آنها داریم. در سطح محلی، راهبردهایی همچون مراقبت‌های اولیه‌ی سو یافته به سوی جامعه می‌توانند موجب پیوند و تقویت تلاش‌های فردی و عمومی در گستره‌ی سلامت شوند.

جهت درک، ابقاء و بهبودی سلامت جمعیت‌های انسانی و افراد، یک راهبرد یکپارچه‌ی پژوهشی باید شامل تمام اجزاء تحقیقاتی بیماری‌های غیرواگیر بوده و به منظور مدیریت بهینه‌ی بیمار^۳ نیز یکپارچه شود. ارزیابی‌های هوشمندانه در سطوح زیر نیز مورد نیاز است:

- ۱/ پذیرش سیمای چند بیماری زمینه‌ای^۴
- بیماری‌های غیرواگیر توسط بیمار، با توجه ویژه به

¹ Integrated Care

² Disease-by-Disease

³ Optimal Patient Management

⁴ Multi-Morbidity

موانع فرهنگی، اجتماعی، جنسی و سنی

۲/ گنجاندن بیماران و مشارکت آنها در تصمیم‌گیری‌های مدیریتی، پژوهشی و طراحی کارآزمایی‌های بالینی

۳/ بهبودی در کیفیت زندگی که می‌تواند به عنوان نتیجه‌ی سیستم مدیریت که به خوبی طراحی شده است، آن را لحاظ نمود.

هدف قرار دادن بیماری‌های غیرواگیر و بیماری‌های زمینه‌ای آنها، به صورت مستقیم بر سلامت (که به عنوان سنگ بنای اروپای پایدار محسوب شده است)، اثر خواهد گذاشت. غربالگری، تشخیص زودرس، پیشگیری و درمان بیماری‌های زمینه‌ای پنهان در بیماران تشخیص داده شده با بیماری‌های غیرواگیر، می‌توانند بیماری‌زایی آنها را کاهش و سال‌ها زندگی پرسلامت را افزایش دهند.

هزینه‌های مستقیم و غیرمستقیم بیماری‌های غیرواگیر کنترل نشده، برای بیمار، خانواده و جامعه، به ویژه در جمعیت‌های فرو نهاده چشمگیر هستند. به پزشکی P4 در زمینه‌ی اقتصاد سلامت نیز باید نگرینسته شود تا آشکار شود که راهبردهای گران نیز "هزینه - اثربخش" هستند. بیماری‌های مزمن، یک بار

اقتصادی چشمگیری را بر روی جامعه گذاشته و عدم مساوات را افزایش می‌دهند. به بُعد اجتماعی بیماری‌های غیرواگیر باید در گستره‌های اشتغال و اقتصاد نیز پرداخته شود. در برآورد سود خالص اجتماعی بهبودی در مراقبت‌های پزشکی و اجتماعی بیماری‌های غیرواگیر، سودمندی‌های همراه را نیز باید محاسبه کرد.

هزینه‌های سلامت برای بیماری‌های غیرواگیر باید با سودمندی‌های سلامت، خلق ثروت و توسعه‌ی اقتصادی در تعادل باشند. مدیریت بیماری‌های غیرواگیر، به هماهنگی ذی نفع‌ها در بخش‌های دولتی و خصوصی در چارچوب حکومتی (شامل شبکه‌های مراقبت) نیاز دارد. بنابراین پژوهش جهت شناسایی تعیین‌کننده‌های اجتماعی بایستی انجام شود تا سیستم‌های سلامت عمومی خلق گردیده و کارآمدی به اثر بخشی در سطح جامعه ترجمان یابد.

افزون بر این در تقویت تساوی در سلامت در میان کشورها و گروه‌های اقتصادی اجتماعی باید کوشید تا آرزوهای بلند مرتبه‌ی کمیسیون تعیین‌کننده‌های اجتماعی سلامت برآورده شوند. این کمیسیون تلاش می‌کند تا شکاف میان ملت‌ها و

گروه‌ها را در یک نسل نابود کند. ارزش‌ها، اساس اکثر عمل‌ها در سلامت و اقتصاد هستند و این ارزش‌ها اغلب آشکار نمی‌باشند. تغییر در پارادایم و رهیافت به سوی بیماری‌های غیرواگیر، ارزش‌های اجتماعی بنیادین و رفتارهای حرفه‌ای را مورد چالش قرار می‌دهند. تضاد آشکار میان توسعه‌ی رهیافت پزشکی به بیماری‌های غیرواگیر با ابعاد سلامت عمومی پیشگیری و مراقبت این بیماری‌ها، نیازمند پرداختن به یک تحلیل مبتنی به ارزش است. بنابراین یک تحلیل جامع ارزش‌های نهفته در پزشکی P4 باید در یک زمینه‌ی تنوع‌گرا هدایت گردیده و به عنوان بخشی از اساس تصمیم‌گیری‌ها محسوب شود. وزن مربوط به ذی‌نفع‌های گوناگون که در اولویت‌سنجی مشارکت دارند بایستی با شفافیت و نسبت به جایگاه آنها روشن گردد.

توسعه‌ی پزشکی P4 باید به عنوان یک هدف جامع و نه یک امتیاز منحصر به کشورهای ثروتمند، قلمداد شود. با کاربست داده‌های به دست آمده از تمام اجزاء پژوهش، دستورالعمل‌های^۱ بیماری‌های غیرواگیر

(قابل اجرا در سطح ارائه‌ی خدمات سلامت اولیه) را می‌توان با استفاده از متدلوژی روزآمد توسعه داد. آنگاه می‌توان سیاست‌های پیاده‌سازی را طراحی نمود تا مفهوم بیماری‌های غیرواگیر در عمل ترجمه گردد. این سیاست‌ها بایستی بار بیماری‌ها را حول محور ایجاد تساوی در سلامت، با در نظر گرفتن جنسیت و سن، صفحه‌آرایی نمایند.

تربیت میان رشته‌ای تمام ذی‌نفع‌ها، با تأکید ویژه بر روی مشارکت بیماران، یک جزء ضروری است. لازم است که بسیاری از خبرگان سلامت و غیرسلامت، در رهیافت عمومی به پژوهش و مدیریت بیماری‌های غیرواگیر آموزش داده شوند.

برنامه‌های تربیتی نوآورانه با کاربرد ICT در این پیاده‌سازی ضروری خواهد بود. چنین آموزشی می‌بایست به پرسش‌هایی مانند چگونه موضوع را آموزش داد؟ و چگونه مردم آن را یاد بگیرند؟ پردازد و نه اینکه به آموزش به صورت یک فرایند انتقال مکانیکی برای فرد نگریسته شود.

بدین سان دریافت دیدگاه‌ها، رفتارهای فکری و

¹ Guidelines

تمام اطلاعات مورد نیاز جهت برآورد این راهبرد را بایستی مدنظر قرار داد. برنامه‌ی آموزشی نیاز دارد که سیستم آموزشی جهت کمک به شرکت کنندگان (به منظور تفکر به شیوه‌ای منسجم پیرامون بیماری‌های غیرواگیر) به پیش‌رانده شود.

برنامه‌ی کاری بایستی به گونه‌ای حول بازخورد به بیمار توسعه داده شود تا کمک به درگیر کردن آنان در تمام منظرهای بیماری‌های غیرواگیر، حتی پژوهش نماید.

بسیاری از بیماران با بیماری‌های غیرواگیر، در کشورهای در حال توسعه زندگی می‌کنند که اغلب دارو و خدمات در دسترس نبوده و یا غیرقابل دسترس است و این در حالی است که باید داروهای مؤثری مانند کورتیکواستروئیدهای استنشاقی برای آسم و انسولین برای دیابتی‌ها در دسترس تمام بیماران قرار گیرند. افزون بر این، کاربرد "هزینه - اثر بخش" جامع پزشکی P4 باید در سراسر جهان انجام گیرد. این احتمال وجود دارد که کاربردهای ژنومیک و ICT (با هزینه‌های نسبتاً پایین) در چند سال آینده در بسیاری از کشورهای در حال توسعه رایج شوند. افزون بر این جهت چیرگی بر تنگناهای راه توسعه راهبردهای

درمانی نوین، به همکاری راهبردی میان بخش خصوصی و دولتی همانند آنچه که هم اکنون در اروپا و آمریکا در جریان است، نیاز می‌باشد.

سازمان بهداشت جهانی (WHO)، ظرفیت سازی به ویژه در کشورهای در حال توسعه را مورد حمایت قرار داده و به پرورش شیوه‌ی مشارکت جویانه در سراسر جهان توجه نشان داده و بر روی تنگ کردن شکاف در عدم مساوات در مراقبت‌های سلامت اهتمام ورزیده است و این را با یافت رهیافت‌هایی که سیستم‌های سلامت گوناگون، عوامل اقتصادی و فرهنگی را هدف قرار می‌دهند، به انجام می‌رساند. با وجود اجماع در حال رشد، در خصوص نیاز به قوی‌سازی سیستم سلامت، توافق اندکی بر روی راهبردهای پیاده‌سازی این امر وجود دارد.

باید اصول راهنمای با پذیرش گسترده، با زبانی مشترک، جهت توسعه‌ی راهبردی و ارتباط با جامعه‌ی جهانی به شکل عمومی و پرداختن به بیماری‌های غیرواگیر به شکل خاص، توسعه یابند.

در یک فراگرد کلی مدیریت بیماری‌های غیرواگیر نیاز دارد که به سوی رهیافت‌های سیستمی چند کیفیتی، راهبردهای جامع و ارائه‌ی مراقبت‌های

یکپارچه گام بردارد که بدین سان می‌تواند بار اثر اجتماعی بیماری‌های غیرواگیر را کاهش دهد.

برای نیل به این هدف می‌بایست به بیماری‌های غیرواگیر به صورت سیمای یک گروه مشترک از بیماری‌هایی که عوامل خطر، تعیین کننده‌های اقتصادی - اجتماعی و بیماری‌های زمینه‌ای گوناگون دارند نگرسته شود. این دیدگاه امکان کاربرد اصول پزشکی سیستمی (P4) را در زمینه‌ی بیماری‌های غیرواگیر، آشکارسازی نقاط مشترک آنها، عرضه‌ی مراقبت‌های سلامت جامع و کاهش در عدم تساوی را در سراسر جهان ارائه خواهد داد.

نتایج قابل انتظار با هدف قرار دادن حمایت بهتر از بیماران، شامل موارد زیر می‌باشند:

- ۱/ ساختاربندی و توسعه‌ی بهتر پژوهش‌های ترجمانی^۱ جهت بیماری‌های غیرواگیر
- ۲/ افزایش عظیم در توانمندی‌ها جهت پیشگیری

و درمان

- ۳/ ارائه‌ی سیستم‌های مراقبت‌های سلامت نوآورانه با پیاده‌سازی شیوه‌های پیگیری بیماران به صورت مستقیم در محیط خانه
- ۴/ ایجاد روند کاهش‌ی در افزایش هزینه‌های سلامت

- ۵/ تدوین ساختار تربیت نیروهای میان رشته‌ای نوین^۲ و^۳

پزشکی سیستمی (P4) و سرطان‌ها

وجود ناهمگنی^۵ در سرطان، به صورت گسترده‌ای از تنوع زیستی آن بر می‌خیزد زیرا فرکانس موتاسیون‌های تصادفی در سلول‌های سرطانی انسانی بیش از ۱۰۰ تا ۵۰۰ بار بیشتر از سلول‌های نرمال مجاور است. این اطلاعات ژنتیکی، ماهیت دیجیتالی دارند و می‌توان به صورت فرادقیقی آنها را تعیین نمود.

¹ Translational Research

² Hood L, Flores M. A personal view on systems medicine and the emergence of proactive P4 medicine: predictive, preventive, personalized and participatory. N Biotechnol 2012; 29: 613-24

³ Bousquet J, Anto JM, Sterk PJ, et al. Systems medicine and integrated care to combat chronic noncommunicable diseases. Genome Med 2011; 3: 43.

⁴ Carlson B. P4 medicine could transform healthcare, but payers and physicians are not yet convinced. Biotechnol Healthc 2010; 7: 7-8.

⁵ Heterogeneity

ناهمگنی هیستوپاتولوژیک سرطان، بازتابی از تغییرات ژنتیکی و نیز اثر تغییرات دینامیک و محیطی بر روی اپی ژنوم، ترانس کریپتوم، پروتئوم و غیره است. در یک فراگرد کلی، تغییرات بسیار گسترده‌ای در سطح شبکه‌های ملکولی روی می‌دهند که موجب ایجاد ناهمگنی ملکولی در سرطان‌های انسانی می‌شوند. همین خصوصیات ناهمگنی است که ماهیت مقاومت به درمان و پاسخ‌های متفاوت نسبت به رژیم‌های درمانی را خلق می‌نماید.

از این رو در دیدگاه پزشکی سیستمی به سرطان به صورت یک بیماری نگریسته نمی‌گردد و بیشتر به صورت مجموعه‌ای متنوع از بیماری‌ها با عوامل ملکولی بسیار متغیر نگریسته می‌شود که برجستگی‌های فنوتیپیک مشترکی را از خود نشان می‌دهند. بنابراین چنین سطح از پیچیدگی در سرطان‌ها، به آنالیز سیستمی جامع در سطح بافتی - ملکولی، سلولی و فنوتیپی نیاز دارد. این داده‌ها را باید بتوان در قالب مدل‌هایی که پیشگویی کننده و کارکرد پذیر

هستند، سازمان دهی کرد.

هم اکنون این باور پدید آمده است که در هر ارگان، تعداد ناشناخته‌ای از تیپ سلول‌های متمایز از هم وجود دارد که تعریف آنها بر اساس الگوهای پایدار و متمایز بیان ژنی امکان پذیر است. چنین تصویری نیز پیرامون سرطان‌ها که اغلب منشاء اپیتلیالی دارند نیز وجود دارد. در حقیقت اکثر سرطان‌ها از جمعیت‌های سلول‌های اپیتلیالی متمایز از هم ساخته شده‌اند که هر کدام یک از این جمعیت‌ها نقش مهم و متمایزی را در فرایند نئوپلاستیک ایفا می‌کنند. بررسی ملکولی این جمعیت‌های سلولی متمایز از هم توسط فناوری‌های مرز شکن ژنومیک و پروتئومیک و در نهایت با فناوری آنالیز تک سلولی^۱، برای درک ماهیت حقیقی پاتوژنز سرطان، ضروری است.

در هر بیمار سرطانی دو پرسش بنیادین است که باید پاسخ داده شوند. نخست آنکه چه زیر تیپ^۲ از سرطان ویژه در بیمار است (برای مثال کدامیک از پنج یا بیشتر تیپ سرطان سینه) و دوم آنکه تا چه میزانی سرطان در

¹ Single-Cell Analysis

² Subtype

بیمار پیشرفت کرده است. پاسخ این پرسش‌ها با کاربرد پزشکی سیستمی با هدف شناسایی "شبکه‌های آشوب زده توسط بیماری"^۱ که به شکل فرادقیقی هر زیرتیپ را تعریف کرده و اطلاعات زیستی متنوعی را جهت آشکارسازی مرحله‌ی^۲ پیشرفت سرطان در فرد بیمار یکپارچه می‌نماید، انجام خواهد شد.

در هر صورت با پزشکی سیستمی می‌توان یکی از چالش‌های مرکزی پزشکی مدرن که پرداختن به بیماری‌های پیچیده مانند سرطان است را مورد بازنگری قرار داد و این سرطان‌ها (مانند سرطان سینه) را به زیرتیپ‌های متمایز از هم (هرکدام با ترکیبی از شبکه‌های آشوب زده با بیماری) طبقه بندی نمود. رهیافت‌های سیستمی به خون، بافت و روش‌های تشخیصی بر اساس شیوه‌های تشخیصی تک سلولی^۳، اجازه‌ی طبقه بندی سرطان به صورت یک بیماری پیچیده را خواهد داد. این رهیافت انقلابی را در صنایع دارویی برای یافت داروهای نوین از طریق

"تحلیل شبکه‌های آشوب زده با بیماری"، ایجاد خواهد کرد.

وجود سطح بالای جهش در سلول‌های سرطانی، این امکان را برای سلول‌های سرطانی فراهم می‌آورد که از پاسخ به داروها دوری جویند و اینگونه است که در بالین، مقاومت دارویی را با کاربرد تک دارو مشاهده می‌کنیم. از دیدگاه پزشکی سیستمی، سطح بالای جهش در سرطان به معنای آن است که سرطان‌های متفاوت ممکن است ترکیب‌های متفاوتی از شبکه‌ها را دچار تغییر سازند و از این رو زیرتیپ‌های متمایز از هم سرطان‌ها از یک ارگان خاص مشتق می‌شوند. این زیرتیپ‌های متفاوت ممکن است به داروهای متمایزی پاسخ داده و پیش آگهی‌های گوناگونی داشته باشند و از این رو، رهیافت‌های نوینی را برای طبقه بندی تشخیصی، نیاز خواهند داشت.

تومورهای توپر^۴ مانند سرطان سینه و

¹ Disease-Perturbed Networks

² Stage

³ Single-Cell Diagnostics

⁴ Solid

سرطان‌های هماتولوژیک مانند لنفوم، هم اکنون به پنج گروه یا بیشتر، بر اساس یک یا چند مارکر ملکولی (مانند وضعیت گیرنده و یا وجود جهش ژنتیکی) طبقه بندی شده‌اند. با افزایش فزاینده‌ی داده از طریق تلاش‌هایی که با توالی‌یابی ژنوم کامل تومورها صورت می‌گیرد (مانند مشارکت‌هایی همچون TCGA^۱ و ICGC^۲)، امکان طبقه بندی فرادقیق سرطان‌ها و گسترش آن به تیپ‌های بسیار متنوع سرطان‌ها وجود خواهد داشت.

پزشکی سیستمی (P4) با ابزارهای فناورانه و محاسباتی، این طبقه بندی‌ها را فراهم می‌آورد.

از این رو رهیافت‌های سیستمی برای طبقه بندی زیرتیپی سلولی سرطان‌ها و نیز لحاظ نمودن مسیر تکاملی زیرتیپ سلول‌های سرطانی و در نهایت توسعه‌ی درمان‌های ترکیبی، نقش مهمی را در پزشکی سرطان سیستمی^۳ ایفا می‌نمایند.

از سوی دیگر، واقعیت تکان دهنده در مورد سرطان آن است که مادامی که تومور یک زیرتیپ

ویژه در حال پیشرفت است، جهش ادامه می‌یابد و الگوهای اطلاعات بیان شده (mRNA, miRNA و پروتئین‌ها) نیز به تغییر ادامه می‌دهند. از این رو چالش بزرگ آن است که بتوان نتایج و پیامدهای پیشرفت تومور در انسان را افتراق داد. به دست آوردن اطلاعات زمانی (چگونه تومور با زمان تغییر می‌کند) بسیار دشوار است. برای چیرگی بر این چالش، شیوه‌های عالمانه‌ی تشخیصی جدیدی مورد نیاز است. بی‌شک فناوری آنالیز تک سلول، یکی از فناوری‌های تغییر دهنده در بیولوژی سرطان خواهد بود.

از منظری دیگر یکی از سودمندی‌های کاربست پزشکی P4 در سرطان‌ها، ایجاد تحول در کارآزمایی‌هایی بالینی است. در حقیقت پزشکی P4 با خوی مشارکت جویانه‌ی خود می‌تواند در تدوین و طراحی کارآزمایی‌های بزرگ داروهای سرطانی، شیوه‌های پیشگیری از سرطان و مشارکت بیماران و شهروندان اثر بگذارد. زیرا ماهیت مشارکت جویانه و

¹ The Cancer Genome Atlas

² International Cancer Genome Consortium

³ Systems Cancer Medicine



فردگرایانه پزشکی P4 می‌تواند زمینه‌ی خلق
مشارکت‌های راهبردی نوینی را میان بیماران، مراکز

بالینی بزرگ، کنسرسیوم‌های مراکز بالینی و
گروه‌های مشاوره دهنده به بیماران، ایجاد نماید.^۱^۲



¹ Tian Q, Price ND, Hood L. Systems cancer medicine: towards realization of predictive, preventive, personalized and participatory (P4) medicine. J Intern Med 2012; 271: 111-21.

² نبی پور، ایرج. نقشه‌ی علمی بنیاد ملی سلامت آمریکا و اقتصاد دانایی محور. انتشارات دانشگاه علوم پزشکی بوشهر. ۱۳۸۷.

فصل ششم

پزشکی P4 و مراقبت‌های سلامت



زیرا پزشکی سیستمی این توان را دارد که با پرداختن به فناوری‌های نوینی همچون ژنومیکس، مارکرهای زیستی بیماری‌های مزمن، به بیماری‌های در هنگامه‌ی پیش‌نشانگانی^۱ نگریسته و با تغییر سیمای آنها، تندرستی را حاکم نماید و از این رو پزشکی P4 قادر است که اکوسیستم مراقبت‌های سلامت^۲ را دچار تغییرات بنیادین کند.

طی ۱۰ سال آینده، ترجمان دانش بیولوژی سیستمی در صفحه‌ی کارزار بالینی و ارائه خدمات سلامت، سیستمی از ارائه‌ی خدمات سلامت را فراهم می‌آورد که تصور آن در هم اکنون نیز دشوار است. از این رو سیستم‌های قانون‌گذاری و سیاست‌گذاری سلامت هنوز آمادگی لازم را برای رویارویی با تغییرات

تبلور همگرایی پزشکی سیستمی، انقلاب دیجیتال و شبکه‌های اجتماعی را می‌توان در پزشکی P4 مشاهده کرد. از این رو چتر گسترده‌ی پزشکی P4 نه تنها در سطح پزشکی ملکولی بلکه در سطح جامعه و ارائه‌ی خدمات سلامت نیز برافراشته شده است. پزشکی P4 فرصت‌های بی‌همتایی را نیز در سطح طرح‌های کسب و کار حوزه‌ی سلامت و بخش‌های متنوع اقتصاد سلامت فراهم خواهد آورد.

دیجیتال کردن پزشکی برای هر فرد بیمار، کاهش هزینه‌های خدمات سلامت و خلق ثروت چشمگیر از طریق صنایع تندرستی، منظرهایی هستند که پزشکی سیستمی (P4) می‌تواند به صورت عمیقی، بر پیکره‌ی ارائه‌ی خدمات سلامت اثری شگرف بگذارد.

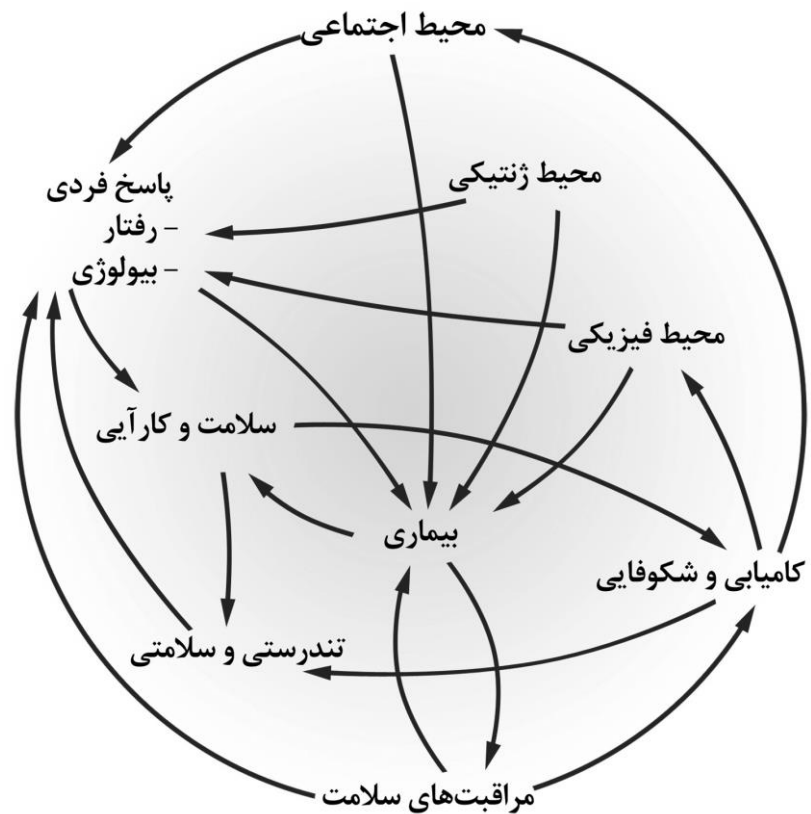
¹ Presymptomatic

² Health Care Ecosystem

انقلابی پزشکی ندارند و از سوی دیگر نیز پزشکان نیز با رویکردهای پزشکی ملکولی در تشخیص و درمان، بسیار بیگانه‌اند (برای مثال هنوز از کارکردها و سودمندی‌های آزمایش فارماکوژنومیک آگاهی کافی ندارند). این‌ها بخشی از چالش‌هایی است که پزشکی سیستمی جهت

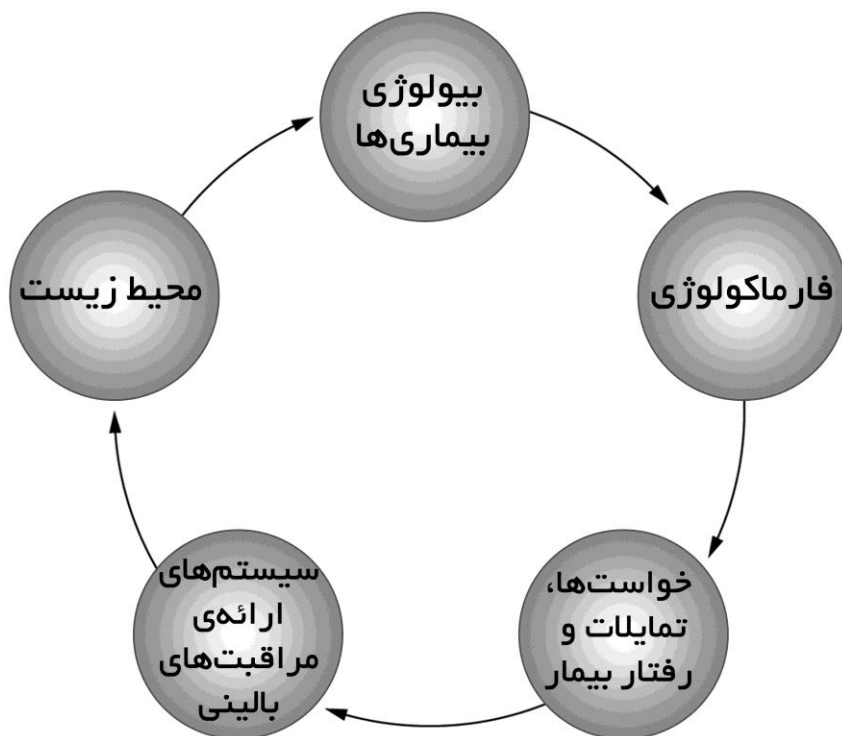
پیشبرد خود با آنها روبه‌رو است. برای پذیرش دستاوردهای پزشکی سیستمی (P4)، بخش اقتصاد سلامت و شرکت‌های درگیر کسب و کار سلامت نیز باید چالاکی خود را نشان دهند؛ زیرا عدم پذیرش تغییر در پارادایم رو در روی آینده که از پزشکی سیستمی بر می‌خیزد و عدم بازنوشت برنامه‌ها و طرح‌های کسب و کار بر پایه‌ی پزشکی سیستمی می‌تواند در آینده‌ای نزدیک متلاشی شدن این شرکت‌ها و گستره‌های پذیرفتن پزشکی سیستمی برای سیستم‌های مراقبت سلامت می‌تواند خلق ثروت کند.

چنین به نظر می‌رسد که صنایع وابسته به سلامت کنونی که همچون پزشکی معاصر بیماری محور هستند، طی ۱۰ تا ۱۵ ساله آینده به صنعت تندرستی^۱ تغییر خط دهند. در حقیقت سیمای تندرستی توسط شرکت‌هایی



شکل ۳۶- بینش پویای سیستم مراقبت‌های سلامت

^۱ Wellness Industry



تصویر ۳۷ - چرخه‌ی بیولوژی بیماری‌ها در پیوند با سیستم‌های ارائه‌ی مراقبت‌های بالینی

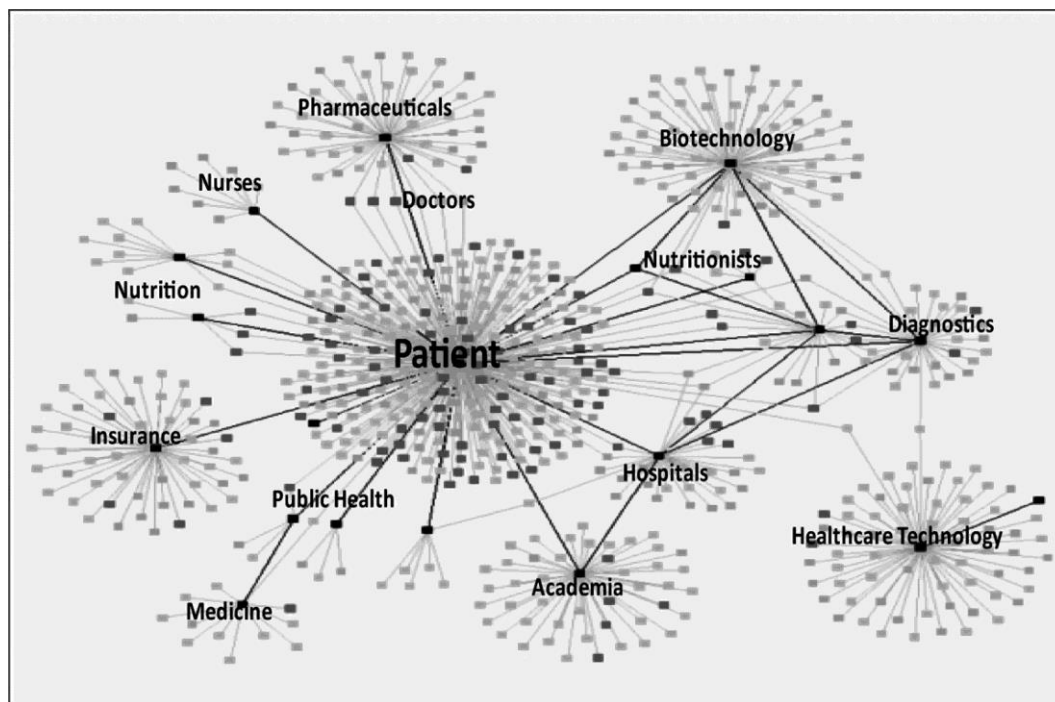
بنیان و توسعه داده خواهد شد که با بسیاری از شرکت‌های کنونی متفاوت خواهند بود. از سوی دیگر پزشکی P4 می‌تواند با کاهش هزینه‌ها، امکان انتقال دانش پزشکی سیستمی و فناوری‌های وابسته را با هزینه‌ای بسیار پایین به کشورهای در حال توسعه فراهم آورده و از این رو به سوی دموکراتیزه کردن صنعت تندرستی گام بردارد.

اکنون این باور در حال شکل‌گیری است که پزشکی P4 یک تغییر بنیادین پارادایمی را در مراقبت‌های سلامت، ایجاد خواهد کرد. پرواضح است که همیشه تغییر پارادایمی با یک بدبینی توأم است.

برای اینکه پزشکی سیستمی بتواند این تغییرات بنیادین را در خدمات سلامت خلق کند نیاز است که بدبینی پزشکان، ارائه دهندگان خدمات سلامت و پرداخت کنندگان هزینه‌های سلامت با چالش‌های رو در روی نهادینه کردن پزشکی P4 (شامل

چالش‌های اجتماعی، اخلاقی، حفظ حریم خصوصی، اعتماد پذیری، حقوقی و قانونی، مقرراتی، سیاسی و اقتصادی) پیوند یافته و با شیوه‌ی سیستمی آشنا شوند.

یک مدل عملی برای نشان دادن نقش بی‌همتای P4 در چیرگی بر این چالش‌ها و نیز ایجاد تغییرات



تصویر ۳۸ - یک شبکه که اجزاء بر هم کنش سیستم مراقبت‌های سلامت را ترسیم کرده و نقش برجسته‌ای که بیماران در توسعه‌ی پزشکی P4 توسط شبکه‌های اجتماعی که خودشان تصویر می‌دهند به انجام می‌رسانند را نشان می‌دهد. شبکه‌ها این امکان را فراهم می‌آورند تا بتوان با سازماندهی و مدل‌سازی داده‌ها، بر مسئله‌ی پیام به صدا (Signal to Noise) که در مجموعه‌ی داده‌های عظیم روی می‌دهد، غالب آمد.

برای مثال، هم اکنون انستیتو بیولوژی سیستمی آمریکا با همکاری دانشگاه لوگزامبورگ، طرح یک مشارکت را با تمرکز بر بیماری‌های دژنراسیون عصبی و بیماری پارکینسون فراهم دیده است که به عنوان هسته‌ی مرکزی رشد پزشکی سیستمی در قلب اروپا نقش ایفا خواهد کرد.

سودمند در سطح مراقبت‌های سلامت، انجام پروژه‌های چند مرکزی، میان رشته‌ای فراگیر و جامع، به شکل پروژه‌های پیشاهنگ و انجام پروژه‌ی پایلوت در سطح یک کشور کوچک، ایالت و یا یک منطقه است تا نشان داده شود که چگونه پزشکی P4 می‌تواند با سیستم‌های مراقبت سلامت سازگار شده و آنها را دچار تحول سازد.

بنیان‌گذاران پزشکی P4 یک بنیاد غیرانتفاعی تحت عنوان "انستیتو پزشکی P4"^۱ با همکاری دانشکده‌ی پزشکی ایالتی اوهایو تأسیس نموده‌اند که هدف آن کمک به خلق شبکه‌ای شامل ۵ تا ۶ مرکز بالینی و انستیتو بیولوژی سیستمی است تا بتوانند آزمون‌ها و آزمایش‌های رایج و بالینی طراحی شده در انستیتو بیولوژی سیستمی را در پروژه‌های پایلوت به کار برده و توان پزشکی P4 را نمایان کنند. همچنین در یک همکاری نزدیک با دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه لوگزامبورگ، اصول سیستمی را در برنامه‌های آموزشی پیاده می‌سازند و در نهایت یک کنسرسیوم پزشکی فردگرا را با شرکای بالینی منطقه‌ای و بین‌المللی شکل می‌دهند.

پس از انجام موفقیت‌آمیز این پروژه‌های پایلوت، چگونگی ایجاد نظام تحول در سیستم مراقبت‌ها، طراحی و در یک مقیاس ملی، منطقه‌ای و یا ایالتی پیاده می‌گردد.

اجرای این پروژه‌های پایلوت می‌توانند در توانمندسازی بیماران و گنجاندن و درگیر کردن تمام

ذی‌نفع‌های سیستم مراقبت‌های سلامت مؤثر آیند. برای برقراری چنین رهیافتی نیاز به زیر ساخت‌های مناسب فناوری اطلاعات، تربیت مربیان تندرستی و ارائه دهنده‌گان خدمات سلامت، خلق سکوهای کارآمد و تولید داده‌های یکپارچه و پیشگامی در ابزارهای تجزیه و تحلیل است. از این رو پروژه‌های پایلوت و پیشاهنگ، برای الحاق بیماران، پزشکان، مشتریان و دیگر دست‌اندرکاران سیستم خدمات سلامت، ایده آل می‌باشند. مشارکت این ذی‌نفع‌های سلامت در چرخه‌ی پزشکی سیستمی (P4)، در قالب "شبکه‌های اجتماعی فعال شده توسط بیماران (یا مشتریان)" در پذیرش و ادغام پزشکی P4 در اندرون سیستم مراقبت‌های سلامت، نقش اساسی ایفا می‌کند.

آموزش و فناوری اطلاعات؛ دو چالش بزرگ

فراروی مراقبت‌های سلامت

برای پزشکی P4 آموزش مشتریان، بیماران، پزشکان و اعضاء گسترده‌تر جامعه‌ی پزشکی شامل ذی‌نفع‌های اصلی در صنعت مراقبت‌های سلامت یک

¹ P4 Medicine Institute (P4 MI)

چالش بزرگ است. بدین سان حقیقتاً آموزش یک چالش عظیم خواهد بود. برای چیرگی بر این چالش به شبکه‌های اجتماعی کارآمد توأمان با راهبردهای آموزشی فناوری اطلاعات کارآمد نیاز است. در ابتدا بسیاری از افراد تمایل دارند که همان بیمار سنتی باشند و اجازه بدهند تا پزشک به آنها بگوید که چه بهتر است. اما هنگامی که این افراد از توان پزشکی پیش‌ران شده توسط مشتری¹ در جهت بهبودی سلامت خود آگاهی یابند، به صورت اجتناب‌ناپذیری این شکل نوین مراقبت‌های سلامت را پذیرا می‌شوند. انسیتیتو بیولوژی سیستمی (ISB) به صورت موفقیت‌آمیزی مدول‌های بیولوژی سیستمی را جهت گنجاندن بیولوژی مرزشکن در دروس دبیرستان‌ها توسعه داده است و هم‌اکنون نیز مدل‌های همسانی را برای پزشکی P4 طراحی نموده است. آموزش زود هنگام بیماران و مشتریان، نکته‌ی کلیدی است. ایده‌ی جالب دیگر راه‌اندازی شبکه‌ی تلویزیونی تجاری با پوشش گسترده است که بتواند دانش پزشکی P4 را در حد یک بیننده‌ی متوسط عرضه

نماید. ایده‌ای دیگر کاربرد راهبردهایی مانند بازی‌های رایانه‌ای است که بتوانند اصول پزشکی P4 را به بیماران، پزشکان و اعضای جامعه‌ی خدمات سلامت ارائه دهند.

چالش دیگر چگونگی تولید فناوری اطلاعات برای مراقبت‌های سلامت است؛ به گونه‌ای که بتواند به ابعاد داده‌های چند مقیاس و چند لایه‌ی عظیم برآمده از پزشکی P4 بپردازد. در پایان پزشکی P4 را می‌توان به صورت "شبکه‌ی شبکه‌های" به هم تنیده تعریف نمود (شبکه‌های ژنتیکی پیوند یافته با شبکه‌های ملکولی، پیوند یافته با شبکه‌های سلولی، پیوند یافته با شبکه‌های ارگانی، پیوند یافته با شبکه‌های افراد در جامعه که هر کدامیک از این‌ها، نگرش‌های منحصر به فردی را پیرامون پیچیدگی‌های بیماری‌ها ارائه می‌دهند). ما باید فرد را در متن و زمینه‌ی تمام این شبکه‌های در هم تنیده درک نماییم، زیرا این تنها راهی است که می‌توان به اطلاعات دیجیتالی ژنوم و همچنین به پیام‌های محیطی متنوعی که بر فرد از منابع گوناگون بسیار اثر می‌گذارند، دستیابی نمود. این نیاز، تقاضای عظیمی را

¹ Consumer-Driven Medicine

برای توسعه‌ی یک ساختار فناوری اطلاعات (IT) مراقبت‌های سلامت ایجاد می‌کند. ساختار فناوری اطلاعات مراقبت‌های سلامت، باید جامع، سازگارمند، پیش‌ران شده با داده‌ها (برای مثال از پایین به بالا) و پیش‌ران شده با بیولوژی بوده و به صورت بنیادی نیز ساختار باز متن^۱ داشته باشد. احتمالاً، این تقاضا فراتر از توان هر سازمان واحدی است که IT جامع را برای مراقبت‌های سلامت سامان‌دهی کند؛ به گونه‌ای که در فراتر از مدارک پزشکی، همه‌ی داده‌های ناهمگن را که (قلب پزشکی P4 است) گردآوری و پخش و انتشار دهد. اما این همان چیزی است که مورد نیاز پزشکی P4 است و یک رهیافت با باز متن هدایت شده به صورت کارآمد می‌تواند IT را برای مراقبت‌های سلامت آینده دگرگون سازد. در این گذار بایستی از بینش‌های ژرف برآمده از قلب شبکه‌های اجتماعی نیز بهره جست.^۲

اثر پزشکی سیستمی (P4) بر جامعه

پزشکی سیستمی (P4) اثر عظیمی را بر جامعه و

مراقبت‌های سلامت خواهد گذاشت.

۱/ پزشکی P4 عملکرد مراقبت‌های سلامت را در هر مسیری دگرگون خواهد ساخت. تصویر ۳۹ چکیده‌ای از راهبردهای اثرگذار نوین و فناوری‌های پزشکی P4 را که در آینده خلق خواهند شد، ارائه می‌دهد.

۲/ پزشکی P4 نیاز به این دارد که تمام شرکت‌های وابسته به مراقبت‌های سلامت، طرح‌های کسب و کار خود را در ۱۰ سال آینده و یا در سالیان آینده بازنویسی نمایند. بسیاری نمی‌توانند چنین کنند و از این رو به دایناسورهای صنعتی تبدیل خواهند شد؛ این در حالی است که فرصت‌های اقتصادی بسیار چشمگیری برای پدیدار شدن شرکت‌های نوینی که به نیازمندی‌ها و فرصت‌های پزشکی P4 چشم دوخته باشند، وجود دارد.

۳/ در زمانی در آینده، پزشکی P4 بر هزینه‌های خزانده‌ی مراقبت‌های سلامت چیرگی یافته و در حقیقت این هزینه‌ها را به گونه‌ای کاهش می‌دهد که می‌تواند پزشکی P4 را به کشورهای در حال توسعه انتقال داده و

¹ Open Source

² Hood L, Flores M. A personal view on systems medicine and the emergence of proactive P4 medicine: predictive, preventive, personalized and participatory. N Biotechnol 2012; 29: 613-24



- ♦ رهیافت‌های سیستمی، بینش‌هایی نوین و اساسی نسبت به مکانیسم‌های بیماری فراهم می‌آورد.
- ♦ ژنوم انسانی از طریق واریان‌های ژن‌های کنش پذیر (*actionable variant genes*)، شیوه‌ای را جهت بهینه‌سازی سلامت انسان و پرداختن به بیماری فراهم می‌سازد.
- ♦ خون نقش یک پنجره را در سلامت و بیماری خواهد داشت. تست‌های تشخیصی بیماری، ارزیابی سمیت دارویی، ارزیابی تندرستی و بسیاری از چندگانه‌های دیگر از طریق بررسی خون انجام خواهد پذیرفت.
- ♦ دسته‌بندی بیماری‌ها به زیر تیپ‌ها برای همسان‌سازی شرایط بیماری‌ها و کشف داروهای مناسب‌تر، امکان پذیر می‌شود.
- ♦ ارزیابی پاسخ چندگانه‌ی ارگانی در یک بیماری امکان پذیر می‌گردد.
- ♦ رهیافت نوین به سوی کشف هدفمند دارویی. مهندسی مجدد شبکه‌های آشوب زاده با بیماری و برگشت به حالت طبیعی با داروها
- ♦ دیجیتال کردن پارامترهای انسانی هر فرد، فرصت تمرکز بر تندرستی و بهینه‌سازی درمان‌های خود بیماری را فراهم آورده و کنکاش جهت یافت طب پیش‌گویی‌کننده‌ی آینده (*Predictive medicine*) می‌تواند در خلق مقیاس اندازه‌گیری‌ها (*metrics*) جهت ارزیابی و بهینه‌سازی سلامت مؤثر واقع شود.

تصویر ۳۹ - چکیده‌ای از فرصت‌های اصولی که پزشکی P4 به دانش پزشکی و مراقبت‌های سلامت عرضه می‌دارد.

هر فرد بیمار هویدا نماید؛ توانایی شناسایی تنوع‌های ژنتیکی که موجب می‌شوند داروها به شیوه‌ای خطرناک در بیمار متابولیزه شوند (این حالت را به نام فارماکوژنومیکس می‌نامند و بیش از ۵۰ نوع چنین تنوعی ژنتیکی تاکنون شناسایی و اعتبار سنجی شده‌اند)؛ توانایی مهندسی مجدد با دارو، "شبکه‌های آشوب زده شده با بیماری" جهت گزینش منطقی دارو

از این رو در دموکراتیزه کردن مراقبت‌های سلامت گام برداشت؛ تصویری که تا پنج سال پیش تصور آن ناممکن بود. این پس‌اندازها، از تشخیص زودرس و بنابراین درمان کارآمدتر بیماری‌ها؛ طبقه‌بندی هر بیماری عمده‌ای (مانند سرطان سینه) به زیر تیپ‌های عمده‌ی دیگر در پزشکی سیستمی که می‌تواند درمان‌های کارآمد "فردگرایانه" را جهت زیر تیپ بیماری

بر پایه‌ی هزینه‌ی کمتر و توان بیشتر؛ تأکید فزاینده بر روی تندرستی برای هر فرد؛ و پدیداری پیشرفت‌های تکان دهنده در پزشکی مدرن، حاصل می‌آیند. توانایی فزاینده برای پرداختن مؤثر به سرطان، کاربرد سلول‌های بنیادی جهت درمان‌های جایگزین و نیز رهیافت‌های نوین در تشخیص‌های پزشکی و درک مکانیسم‌های بیماری‌ها، درک پیری (که این اجازه را به افراد می‌دهد تا سلامت روحی و فیزیکی مؤثر خودشان را به صورت عادی در دهه‌های ۸۰ و ۹۰ سالگی بهینه و گسترش دهند)، درک متاژنوم^۱ (برای مثال جمعیت میکروبی) روده‌ها و دیگر سطوح بدن و در نهایت پدیداری درک ژرف از دژنراسیون عصبی (که می‌تواند در اجتناب از تراژدی‌های فردی و اجتماعی بیماری‌هایی همچون بیماری آلزایمر و پارکینسون مؤثر آیند)، شامل این پیشرفت‌ها هستند.

۴/ پزشکی P4 از طریق به پیش‌راندن پدیداری فناوری‌های نوین و تکنیک‌های محاسباتی در دیجیتال‌سازی کردن پزشکی پیشگام است. مفهوم "خود کمی شده"^۲ داده‌هایی را فراهم آورد که هر فرد

را برای بهینه‌سازی سلامت خودش توانمند می‌سازد. این دیجیتال‌سازی شدن پزشکی، داده‌هایی را فراهم خواهد آورد که پزشکی P4 را توانمند می‌سازد تا مراقبت‌های سلامت را از طریق "شبکه‌های اجتماعی پیش‌ران شده توسط مشتری" متحول سازد. دیجیتال‌سازی شدن پزشکی از طریق تولید "مجموعه داده‌های بزرگ برای هر فرد"، یکی از منظرهای دگرگون‌کننده‌ی پزشکی P4 است و از این گذرگاه هر کس می‌تواند به شکلی نفیس و بسیار دقیق، تندرستی و پاسخ‌های مناسب برای بیماری‌های پدید آمده را پیکرتراشی نماید.

کارکرد مهم دیگر که از دیجیتال‌سازی کردن پزشکی در قالب پزشکی P4 بر می‌خیزد آن است که خلق داده‌های فردی به صورت باور نکردنی ارزان تمام می‌شود (برای مثال، اولین هزینه‌ی توالی‌یابی ژنوم انسانی حدود یک میلیارد دلار بود و امروزه هزینه‌ی آن چند هزار دلار است و در چند سال آینده، توالی‌یابی ژنوم احتمالاً ۱۰۰ دلار هزینه خواهد داشت)؛ از این رو فناوری‌های دیجیتال و روند کاهش یابنده‌ی هزینه‌های آنها بر برگشت سیر خزانده‌ی

¹ Metagenome

² Quantified Self

شناسایی و تشخیص بیماری در مرحله‌ی اولیه، در زمانی که می‌توان آن را به صورت مؤثر کنترل نمود.

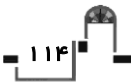
دسته بندی بیماران به گروه‌هایی که امکان گزینش درمان بهینه فراهم می‌شود.

کاهش واکنش‌های دارویی ناخواسته از طریق ارزیابی‌های زودرس و پیشگویانه پاسخ‌های دارویی منفرد و ارزیابی ژن‌هایی که به متابولیسم دارویی غیرمؤثر منتهی می‌شوند.

بهبودی در گزینش هدف‌های بیوشیمیایی نوین جهت کشف دارو

کاهش زمان، هزینه و میزان شکست کارآزمایی‌های بالینی درمان‌های نوین

جابه‌جایی تأکید بر پزشکی به صورت واکنشی به پیشگیری و از بیماری به تندرستی



تصویر ۴۰ - سودمندی‌های پیاده‌سازی پزشکی P4 در سطح جامعه و فرد در جهت پیشگیری از رخداد بیماری‌های غیرواگیر

طریق دگرگون‌سازی صنعت سلامت خلق خواهند شد. افزون بر این پیش بینی می‌شود که طی ۱۰ تا ۱۵ سال، یک صنعت تندرستی^۱ بر پایه‌ی علم، پدیدار خواهد آمد که در زمانی، اندازه‌ی آن از صنعت مراقبت‌های سلامت فزونی خواهد یافت. در حقیقت پزشکی P4 یک گستره‌ی انباشته از فرصت‌های اقتصادی است.

صعودی مراقبت‌های سلامت، اثر چشمگیری خواهد داشت. ۵/ پزشکی P4 ثروت فزاینده‌ای را برای سیستم‌های مراقبت‌های از سلامت، جوامع و ملت‌هایی که از آن استفاده می‌کنند، خلق خواهد نمود. کاهش هزینه‌های خدمات سلامت را یادآور شدیم. همچنین فرصت‌های اقتصادی بسیاری از دانش پزشکی P4 از

¹ Wellness Industry

۶/ بیمار (مشتری) از طریق شبکه‌های اجتماعی، پدیداری پزشکی P4 را به پیش می‌راند. به دلیل محافظه کاری و سیستم‌های بوروکراتیک، پزشکان، خبرگان مراقبت‌های سلامت و صنعت خدمات سلامت، از توان "شبکه‌های اجتماعی به پیش‌ران شده توسط بیماران"، در ایجاد تغییر در سیستم مراقبت‌های سلامت عقب خواهند ماند. در حقیقت بیماران ممکن است تنها نیروی پیش‌ران توانا در تغییرات حقیقی سیستم مراقبت‌های سلامت کنونی باشند تا پزشکی را از سیمای واکنشی^۱ به سیمای کنش‌گرای^۲ پزشکی P4 سوق دهند.^{۳،۴}

پزشکی مشارکتی^۵: یک نیروی پیش‌ران

برای ایجاد انقلاب در مراقبت‌های سلامت پیاده‌سازی پزشکی سیستمی (P4) بر دو هدف استوار است: نخست منظرهای تکنیکی پزشکی سیستمی (شامل راهبردها، فناوری‌ها، ابزارهای

آنالیتیک) باید به گونه‌ای توسعه یابند تا بتوانند داده‌های بزرگ را تولید و تجزیه و تحلیل کرده تا دینامیک شبکه‌ها برای هر فرد بیمار آشکار گردد. راه حل‌های تکنیکی این چالش‌ها به صورت کارآمدی در حال پیشرفت هستند. دومین هدف چالش‌های اجتماعی پزشکی P4 است که بایستی چاره‌گشایی شوند. این چالش‌های دومی، مانع بزرگی جهت پذیرش پزشکی P4 در سیستم‌های مراقبت‌های سلامت هستند. این چالش‌های اجتماعی به هشت شکل زیر می‌باشند:

۱/ پرسش‌های آشکاری پیرامون منظرهای اخلاقی، قانونی، اجتماعی، امنیتی، حفظ حریم خصوصی، سیاستی و مقرراتی اقتصاد پزشکی P4 برای افراد بیمار وجود دارد.

۲/ پرسش سحرانگیز و دشوار آن است که چه کسانی را باید در تعریف "مشارکتی" منظور نمود. به صورت آشکار "بیماران" بایستی گنجانده شوند؛ زیرا

¹ Passive

² Proactive

³ Hood L, Balling R, Auffray C. Revolutionizing medicine in the 21st century through systems approaches. *Biotechnol J* 2012; 7: 992-1001.

⁴ Hood L, Flores M. A personal view on systems medicine and the emergence of proactive P4 medicine: predictive, preventive, personalized and participatory. *N Biotechnol* 2012; 29: 613-24.

⁵ Participatory Medicine

ایده‌ی مرکزی پزشکی “فردگرا” بیمارانی هستند که به صورت فزاینده‌ای کنترل سلامت خود را به دست می‌گیرند. اما برای اینکه پزشکی P4 در اندرون سیستم‌های مراقبت سلامت گنجانده شود باید پزشکان و دیگر کارکنان مراقبت‌های سلامت، دیگر اعضاء سیستم مراقبت سلامت (پرداخت کنندگان و ارائه دهندگان خدمات سلامت)، کسانی که با سیاست و پیاده‌سازی مراقبت‌های سلامت سر و کار دارند و کسانی که درگیر آموزش دانش آموزان و جامعه‌ی عمومی هستند نیز لحاظ شوند. گرد آوردن همه‌ی این شرکت کنندگان در زیر چتر پزشکی P4 خود یک چالش عظیم است.

۳/ در نهایت گرد آوردن همه‌ی این شرکت کنندگان در زیر چتر پزشکی P4 نیاز به تغییر در سیستم آموزش و بازخورد مشتری دارد. به زبانی دیگر اما چگونه درک مناسبی را از پزشکی P4 جهت همه‌ی شرکت کنندگان در سیستم مراقبت از سلامت ارائه دهیم و چگونه ما به صورت نظام وار بازخورد آنها را برای تدوین خدمات و محصولات تندرستی نوین به دست آوریم؟

این چالش‌های عظیم را با کاربست ابزارهای IT نیرومند مانند برقراری دروس آزاد آنلاین به صورت

انبوه که آموزش عالی را دگرگون ساخته و پزشکی P4 را در دسترس تعداد بیشتری از افراد قرار می‌دهد، می‌توان رویارویی نمود. در حقیقت فناوری اطلاعات برای مراقبت‌های سلامت آینده، باید شیوه‌های آموزش همگانی را ارائه دهد.

۴/ بسیار ضروری است که بیماران را در مورد ارزش داده‌هایشان آموزش دهیم؛ که چگونه این داده‌ها می‌توانند دانش زیست پزشکی را بدون صدمه به آنها پیشرفت دهند. یک نکته‌ی کلیدی در توسعه‌ی مداوم پزشکی P4، داده کاوی مستمر در ابری از داده‌های هر فرد از میلیاردها انسان است. زیرا این رهیافت، امکان پیشرفت پرشتاب در درک ما از پیچیدگی‌های بیماری‌ها و تندرستی را فراهم آورده و به صورتی شگرف، مراقبت‌های سلامت را تغییر می‌دهد. بسیار ضروری است که داده‌های هر بیماری برای “داده کاوی” و جهت “پزشکی پیشگویی کننده‌ی آینده” در دسترس قرار گیرد. سیاست‌های محدود کننده‌ی کمیته‌های اخلاق دانشگاه‌ها باید با سیاست در دسترس قرار دادن آزاد داده‌ها برای خبرگان سلامت، با حفظ حریم خصوصی افراد جایگزین شود.

پزشکی سیستمی	پیامد مراقبت‌های سلامت
نگرش‌های اساسی به دینامیک شبکه‌های آشوب زده با بیماری (Disease-perturbed networks) در ارگانسیم‌های مدل فراهم می‌کند.	نگرش‌های مکانیستیک، تشخیص، درمان و پیشگیری را برای هر فرد بیمار امکان پذیر می‌سازد.
پیشگام در توالی یابی ژنوم خانوادگی بوده و ژن‌های بیماری را به صورت ارزان و کارآمد شناسایی می‌نماید.	بیماری، تندرستی و محصولات ژنی حساس دارویی را شناسایی کرده و افرادی که یک یا بیشتر از ۳۰۰ تنوع ژنی کنش پذیر (actionable gene variants) را دارند مورد شناسایی قرار می‌دهد.
خون را به پنجره‌ای جهت افتراق میان سلامت و بیماری تبدیل می‌کند.	تست‌های تشخیصی بیماری‌ها، ارزیابی مسمومیت دارویی و سلامت؛ برای مثال سرطان ریه، بیماری استرس پس از تروما (PTSD)، توکسیستی کبد و هیپاتیت
دسته بندی بیماری‌ها به زیرتیپ‌های مشخص	برای گزینش داروهای ویژه‌ی مؤثر برای هر زیرتیپ
دسته بندی بیماران - واکنش‌های ناخواسته‌ی دارویی، تعدیل کننده‌ی ژن‌ها به مکانیسم‌های بیماری، برای مثال بیماری زودرس و دیررس هانتینگتون، ژن‌های واریانت که حساسیت به جیوه را در بچه‌ها افزایش می‌دهند.	دسته بندی کردن بیماران برای درمان‌های مناسب
امکان رهیافت چند ارگانی جهت مطالعه‌ی بیماری	آشکار سازی پیچیدگی بیماری فرد و چگونه یک بیماری منفرد بر چندین ارگان اثر می‌گذارد.
رهیافت‌های محاسبه گرایانه جهت پیشگامی در دوباره استفاده کردن دارو (drug reuse) و کشف هدف دارو	مهندسی مجدد شبکه‌های آشوب زده با بیماری به سوی روند طبیعی با داروها و دوباره هدفمند کردن داروها. توسعه‌ی تند و ارزان داورهایی که از ایجاد آشوب زدگی با بیماری (disease-perturbed) در شبکه‌ها جلوگیری می‌کنند.
تمرکز بر تندرستی	تندرستی یک پیش ران برای پزشکی P4 در آینده است.
با خلق کارآزمایی‌های بالینی بزرگ مقیاس و چند متغیری مانند فرامینگهام، امکان آنالیز طولی بیمار و یا حالات تندرستی را فراهم می‌نماید.	چنین مطالعاتی، نگرش‌های ژرفی را نسبت به مکانیسم‌های بیماری در مراحل اولیه فراهم آورده و رهیافت‌های نوینی را جهت تشخیص و درمان عرضه خواهند نمود.

۵/ "شبکه‌های اجتماعی فعال شده توسط بیمار (مشتری)" نقش‌های مهمی را در شرکت دادن فعالان، در گستره‌ی پزشکی P4 ایفا می‌کنند. هم‌اکنون چندین شبکه وجود دارند که در حال ایجاد دگرگونی در پزشکی و سلامت هستند. برای مثال افراد شبکه‌های "خودکمی شده" که هم‌اکنون در سراسر ایالات متحده‌ی آمریکا گسترده شده‌اند، از ابزارهای دیجیتالی برای سنجش پارامترهای فیزیکی خود (وزن، ضربان، تنفس، کیفیت خواب، استرس و غیره) و کاربرد آنها جهت بهینه‌سازی سلامت خودشان استفاده می‌کنند. همچنین شبکه‌های اجتماعی بیماری نگر (برای مثال PatientsLikeMe، اتحاد سرطان سینه^۱، بنیاد پژوهش مالیتیل میلوما) وجود دارند که هم‌اکنون تغییر در چگونگی انجام کارآزمایی‌های بالینی را آغاز کرده‌اند.

این شبکه‌های اجتماعی نشان می‌دهند که مراقبت‌های سلامت و تندرستی می‌توانند از بیمارستان‌ها به سوی بنیاد و حتی خانه‌ها میل نمایند. چنین عدم تمرکز زدایی پزشکی، یک منظر مهم در

پدیداری پزشکی P4 است که بر تندرستی تمرکز دارد. ۶/ باور بر این است که "شبکه‌های اجتماعی فعال شده با بیمار" یکی از قوی‌ترین نیروهایی هستند که پذیرش پزشکی P4 را به پیش می‌رانند. بیماران، حرکت به سوی پزشکانی که اخیراً تربیت شده‌اند و دانش فناوری‌های نو و راهبردهایی که کاربرد پزشکی را متحول می‌سازند، آغاز نموده‌اند. یک پرسش چالش‌آور آن است که چگونه "شبکه‌های اجتماعی فعال شده توسط بیمار" را به گونه‌ای خلق نمود که سیستم‌های مراقبت از سلامت را برای پذیرش پزشکی P4 برانگیخته نمایند.

۷/ پرواضح است که منظر مشارکتی پزشکی P4، بسیار به فناوری اطلاعات روزآمد و با کلاس برتر برای مدیریت و یکپارچه‌سازی میلیون‌ها میلیارد داده‌ی فردی بستگی دارد. به زبان دیگر پزشکی P4 به در هم آمیزی، داده کاوی، یکپارچه‌سازی داده‌ها و در نهایت تولید مدل‌هایی برای هر بیمار که پیشگویی کننده و کارکرد پذیر باشند، وابسته است. افزون بر این بسیار ضروری است که یک بخش سوم قابل اعتمادی وجود داشته باشد که حاوی اطلاعات دقیق و روزآمد

¹ Breast Cancer Allia

پزشکی سیستمی و پزشکی P4 باشد. اغلب اوقات بیماران با اطلاعات نادرستی که از اینترنت به دست آورده‌اند به نزد پزشکان خود می‌آیند. از این رو وجود یک منبع قابل اعتماد اطلاعاتی برای بیماران، پزشکان و کارکنان مراقبت‌های سلامت به خوبی حس می‌شود. ۸/ آشکار است که اگر اطلاعات از داده‌های بیماران بایستی به صورت کارآمد جهت بهینه‌سازی تندرستی آنها و کاهش بیماری به کار برده شوند، به مفسری قابل اعتماد، برای آنالیز داده‌ها برای هر فرد نیازمند است.

در چشم‌انداز آینده، به وجود خبرگان مراقبت‌های سلامت جدید (که در ترمینولوژی پزشکی سیستمی آنها را "مربی‌های تندرستی و مراقبت سلامت" می‌نامند) نیاز است. این خبرگان در داده‌های هر فرد بیمار نگریسته و سپس این داده‌ها را به شیوه‌ای ارائه می‌دهند که تشویق‌کننده‌ی بیماران به استفاده از آنها جهت بهبودی در سلامت‌شان است.

در یک فراگرد کلی وجود "شبکه‌های بیماران رانده شده توسط بیمار (مشرتی)" یکی از نیروهای پیش‌ران نیرومند برای ایجاد تغییرات بنیادین در نظام سلامت کنونی است و از این رو می‌بینیم که عنصر

مشارکت، از عناصر تحول برانگیز در سیستم مراقبت‌های سلامت محسوب می‌شود.

پزشکی P4 و سیستم خدمات سلامت در کشورهای در حال توسعه

بنیان پزشکی سیستمی که پیشگویی‌کننده، پیشگیری‌کننده، فردگرا و مشارکت‌جویانه (P4) است، بیولوژی سیستمی می‌باشد و برای عملکرد خود از اجزاء گوناگون سیستم مراقبت‌های سلامت بهره می‌جوید. پزشکی P4، پیامدهای بیماری که توسط خود بیماران گزارش می‌شوند و سازمان‌های دولتی و خصوصی درگیر در مدیریت خدمات سلامت را نیز در برمی‌گیرد. افزون بر بیولوژی سیستمی و ژنومیکس، مدل‌سازی پاتوفیزیولوژی بیماری‌ها در یک زمینه‌ی کاربردی - بالینی، تصویربرداری ملکولی و بانک‌های زیستی، از اجزاء کلیدی هستند که توسعه‌ی موفقیت‌آمیز پزشکی سیستمی را تضمین می‌کنند. این تلاش میان‌رشته‌ای که قلب تپنده‌ی پزشکی سیستمی است به شبکه‌ای از دانشمندان از تمام رشته‌ها، با توجه منحصراً به فرد به تجربه‌ی بالینی و آموزش‌های پیشرفته مبتنی بر رفتارهای پیشرفته‌ی اطلاعات نیاز دارد. برای پیاده‌سازی چنین چشم‌اندازی

از پزشکی سیستمی، بخش صنعت و دانشگاه باید در یک فضای منسجم، با دسترسی به منابع باز و دسترس پذیر داده‌ها، در یک فاز پیش رقابتی در فرایند کشف داروهای جدید با یکدیگر کار کنند. این روند به توسعه‌ی بعدی مالکیت فکری و رهیافت‌های کارآمدتر تشخیصی و درمانی منتهی خواهد شد. چنین نقشه‌ی راه توسعه‌ی علم و فناوری که پزشکی سیستمی (P4) به آن نیاز دارد بسیار فراتر از اولویت‌های مراقبت‌های سلامت کشورهای در حال توسعه است که اکثریت جمعیت آنها محروم از سطح قابل قبول مراقبت‌های پزشکی و بهداشتی هستند و مهمترین چالش‌های آنها مبارزه با بیماری‌های عفونی و سوء تغذیه است که با عدم دسترسی به آب سالم نیز تشدید می‌گردد.

هر چند در آینده‌ای نه چندان دور هزینه‌های تولید خدمات پزشکی P4 بسیار کاهش خواهند یافت و انتقال فناوری‌های پیشرفته وابسته به پزشکی P4 به کشورهای در حال توسعه و جنوب امکان پذیر می‌شود و شاهد رخنمایی دموکراتیزاسیون پزشکی سیستمی خواهیم بود ولی رهبران کشورهای در حال توسعه نیز

می‌بایست به بیولوژی سیستمی یکپارچه و پزشکی سیستمی (P4) و مراکز پزشکی نوینی که به ارائه خدمات سلامت بر پایه‌ی پزشکی سیستمی ارائه می‌دهند نظر کرده و این مراکز را با مراکز مراقبت‌های سلامت پزشکی سیستمی در کشورهای توسعه یافته پیوند دهند و با شبکه سازی، تلاش نمایند که مراکز مراقبت‌های سلامت پزشکی سیستمی خود را در قلب زیرساخت خدمات سلامت ضروری‌تر جاری خود بگنجانند. این در هم تنیدگی این مراکز نوین در قلب شبکه‌های سنتی خدمات سلامت، می‌تواند دسترسی بلافاصله را به فناوری‌های پیچیده و پیشرفته‌تر فراهم آورده و اجازه می‌دهد تا این کشورها از دانش و توان علمی کشورهای توسعه یافته بهره جویند. چنین مراکز پزشکی سیستمی که مراحل تکاملی خود را در قلب شبکه‌ی سنتی خدمات سلامت طی می‌کنند، راهی را جهت دسترسی به سطح قابل قبول خدمات سلامت باز گشوده و موجب کاهش شکاف فزاینده میان کشورهای توسعه یافته و کشورهای در حال توسعه، در ارائه‌ی خدمات سلامت، خواهند شد.^۱^۲

¹ Auffray C, Chen Z, Hood L. systems medicine: the future of medical genomics and healthcare. Genome Med 2009; 1: 2.

² Hood L, Auffray C. Participatory medicine: a driving force for revolutionizing healthcare. Genome Med 2013; 5: 110.

فصل هفتم

**زیرساخت‌های پزشکی آینده (پزشکی سیستمی)
در نقشه‌های علمی سلامت ایران و آمریکا**

فناوری‌های با توان عملیاتی بالا^۱ جهت توالی‌یابی DNA و آنالیز ترانس کریپتوم‌ها، پروتئوم‌ها و متابولوم‌ها، بنیانی را برای آشکارسازی ساختار، تنوع و عملکرد ژنوم انسانی و ارتباط آنها با سلامت و بیماری فراهم آورده‌اند. کارایی بالای توالی‌یابی DNA، امکان آنالیز مقادیر عظیمی از ژنوم‌ها و ترانس کریپتوم‌های فرد را فراهم آورده و ترسیم متابولوم‌ها و پروتئوم‌های مرجع، به صورت کامل با به کارگیری شیوه‌های آنالیتیک قدرتمند بر اساس کروماتوگرافی، اسپکترومتری جرمی و NMR^۲ امکان پذیر شده‌اند. از سوی دیگر، ابزارهای محاسباتی و ریاضیاتی و توسعه‌ی رهیافت‌های سیستمی (جهت آشکارسازی شبکه‌های تنظیمی و عملکردی رفتار سیستم‌های بیولوژیک

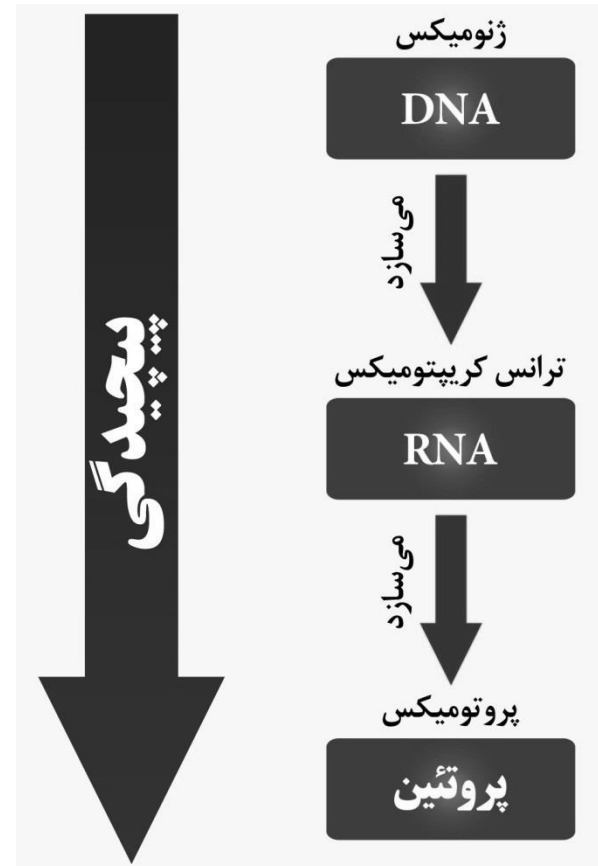
هم اکنون پزشکی در گذار انقلابی است که ماهیت و مراقبت‌های سلامت را از حالت واکنش به بیماری‌ها، به سوی پیشگویی و پیشگیری آنها سوق خواهد داد. واکنشی به معنای آن است که هنگامی که بیماری پدیدار می‌شود، دانش پزشکی به کنش برانگیخته می‌شود. اما پیشرفت‌های فناوری (مانند فناوری‌های اومیکس)، مباحث تئوریک (مفاهیم شبکه‌ها و سیستم‌های پیچیده) و نیز مفاهیم (بیولوژی سیستمی) که حداقل طی دهه‌ی گذشته روی داده‌اند، موجب انتقال پزشکی به سوی ”پزشکی سیستمی“ شده‌اند که هسته‌ی مرکزی آن سلامت است نه بیماری و به زبان دیگر ”نگهداشت سلامت“ و نه ”مبارزه با بیماری“ (۱).

¹ High-Throughput

² Nuclear Magnetic Resonance

پیچیده) فراهم شده‌اند.

افزون بر این، به توسعه‌ی مفهومی و روش‌شناسی این ابزارها برای یکپارچه‌سازی گونه‌های داده‌های متنوع در سطوح چندگانه سازمان و مقطع‌های زمانی



تصویر ۴۱ - پیچیدگی فرآوری داده‌های ژنومیک از سطح ژنوم تا پروتئوم

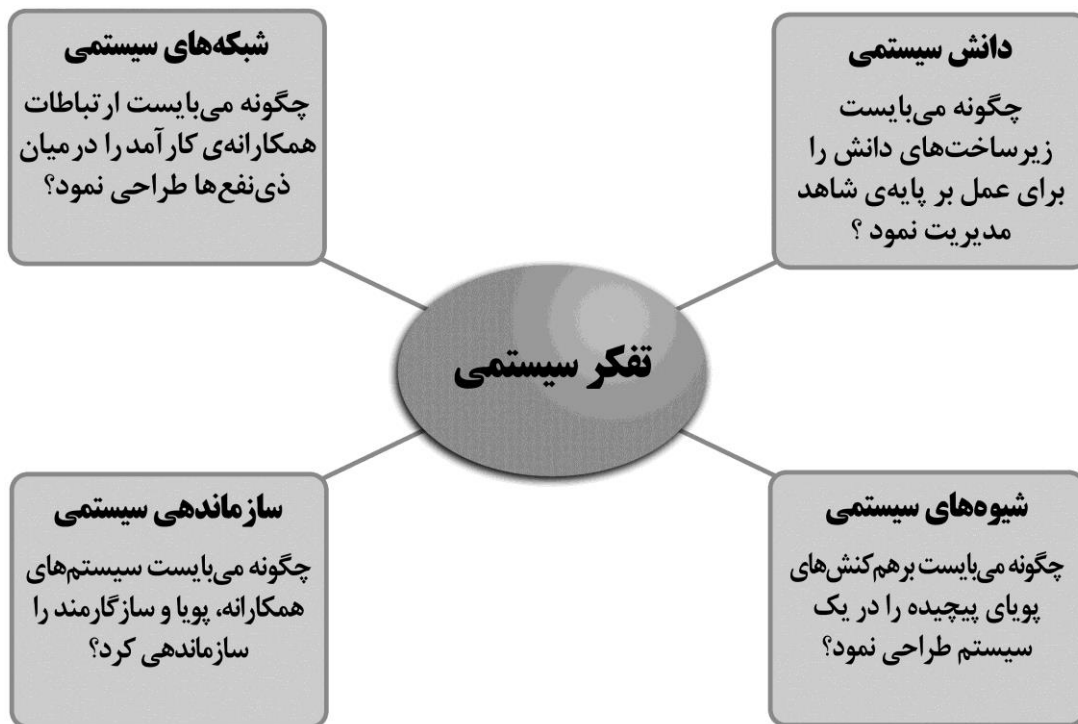
(که از ویژگی‌های رشد و نمو انسان، فیزیولوژی و بیماری است) نیز نیاز است (۲). مجموعه‌ی این تغییرات و روندها در توسعه‌ی علم و فناوری در گستره‌ی پزشکی موجب شده‌اند که "دوران پساژنومیک پزشکی" که بر اساس پیشرفت‌های اخیر در فناوری‌های محاسباتی و تجربی با توان عملیاتی بالا^۱، رشد یافته بود با دربرگرفتن زمینه‌ای از بیولوژی سیستمی، به سوی پزشکی سیستمی که (سیمایی جامع‌تر دارد)، میل کند (۳-۵).

از این رو پزشکی آینده "پزشکی سیستمی" خواهد بود که می‌تواند بر پیچیدگی‌های بیماری‌ها چیرگی یافته و با آنالیز و هدف‌گیری شبکه‌های آشوب زده با بیماری^۲ داروهای نوین را نوید دهد (۶ و ۷).

بر اساس تئوری مفهومی پزشکی سیستمی، بیماری برخاسته از پیامد "شبکه‌های آشوب زده با بیماری" در ارگان دچار بیماری است که از یک یا تعدادی شبکه‌های آشوب زده با بیماری به بسیاری دیگر (با پیشرفت بیماری) سرایت می‌کند. این آشوب‌های بیماری اولیه ممکن است ژنتیکی (مانند

¹ High-Throughput

² Disease-Perturbed Networks



تصویر ۴۲ - چهارگستره‌ی کلیدی در تفکر سیستمی

بیماری که در سطح شبکه از طریق رهیافت سیستمی انجام می‌پذیرند، می‌توانند راهبردهای بهتری را جهت تشخیص و درمان، از طریق هدف قرار دادن این "شبکه‌های آشوب زده با بیماری" عرضه نمایند. بر پایه‌ی همین چشم‌انداز است که می‌توان پنج اصل بنیادین را در پزشکی آینده متصور شد:

۱/ نگرستن به بیولوژی و در نتیجه پزشکی به

جهش‌ها) و یا محیطی (مانند ارگانیسم‌های عفونی) باشند. این آشوب اطلاعاتی را که در این شبکه‌ها به صورت دینامیک بیان می‌شوند تغییر داده و این تغییر در جریان دینامیک اطلاعات می‌تواند پاتوفیزیولوژی بیماری را توصیف نموده و رهیافت‌های نوینی را در تشخیص و درمان ارائه دهد (۸).

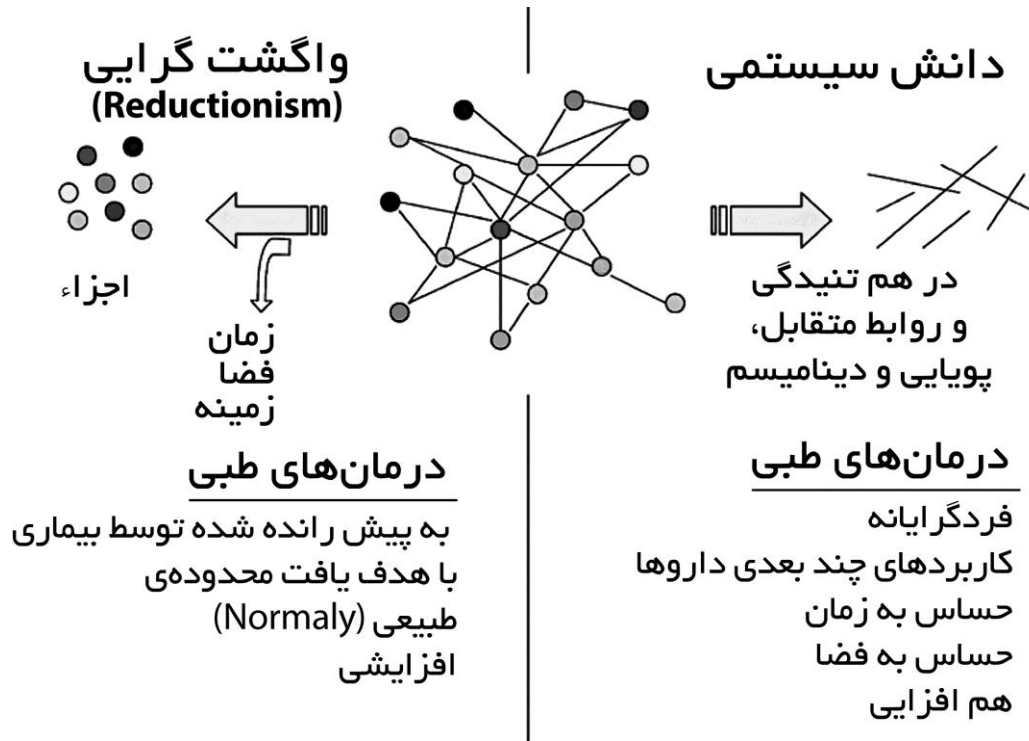
در این چشم‌انداز به بیماری، مطالعات پاتوژنز

صورت دانش اطلاعات که این دو دانش می‌توانند به عنوان کلید آشکارسازی پیچیدگی^۱ نقش ایفا نمایند.

۲/ زیرساخت‌های بیولوژی سیستمی و راهبرد آن یعنی "سه گانه‌ی مقدس بیولوژی" (کاربرد بیولوژی پیش‌ران فناوری و فناوری پیش‌ران توسعه‌ی محاسبات)، فرهنگ میان رشته‌ای، دموکراتیزه کردن

تولید داده‌ها و ابزارهای آنالیز داده‌ها را مورد حمایت قرار می‌دهند.

۳/ رهیافت‌های تجربی سیستمی، جامع نگر و هولستیک، بینش‌های ژرفی را نسبت به مکانیسم‌های بیماری‌ها و رهیافت‌های نوینی را به سوی تشخیص و درمان آنها از طریق آنالیز دینامیسم فرایندهای



¹ Complexity

بیماری‌ها امکان پذیر می‌نمایند.

پرداخت.

۴/ فناوری‌های نوپدید، امکان دستیابی به داده‌های با مقیاس عظیم^۱ را فراهم آورده و اجازه‌ی کشف ابعاد جدید فضای داده‌ای بیمار را خواهند داد.

۵/ ابزارهای آنالیز کننده‌ی دگرگون ساز، امکان آشکار نمودن میلیاردها داده‌ی نقطه‌ای را برای هر فرد فراهم خواهد کرد و به ترسیم منظرهای تندرستی و بیماری، به شکلی با جزئیات فرا دقیق خواهند پرداخت (۹).

با کاربرد این پنج اصل، پزشکی سیستمی می‌تواند به شبکه‌های بیمار شده و آشوب‌زده، با بزرگنمایی و آشکارسازی در حد مقیاس ملکولی بپردازد. بر اساس این تفکر سیستمی و نگرستن به شبکه‌های بیماری است که می‌توان به این درک رسید که پاره‌ای از رویدادهای بیماری‌ها را می‌توان در پیش از تظاهر بیماری، با تشخیص زودرس شناسایی نموده و با چنگ اندازی بر نقاط گره‌ای^۲ شبکه‌های آشوب زده با بیماری، به شناخت تشخیصی و اقدامات درمانی

در پزشکی آینده، ارگان‌های دچار بیماری، بافت‌ها و خون بیمار، نمونه‌های عالی‌ای برای ارزیابی سیستمیک شرایط بیمار، در زمان و فضاهای گوناگون خواهند بود. توالی یابی ژنوم و ترانس کریپتوم، پروتئومیک هدفمند^۳ از طریق اسپکترومتری جرمی، چیپس‌های پروتئینی، آنالیز تک سلولی^۴ و سیستم‌های شناسایی اسیدنوکلوئیک هدفمند از ابزارهایی هستند که پزشکی سیستمی با آنها در داده‌های بیمار به جستجو می‌پردازد. چنین است که احتمالاً در ۱۰ سال آینده، هر فرد با ابری مجازی از میلیاردها داده‌ی نقطه‌ای احاطه خواهد شد. چالش کلیدی، یکپارچه‌سازی این تیپ داده‌های متنوع، یافت همبستگی آنها با فنوتیپ بالینی خاص و تدوین پانل‌های مارکرهای زیستی معنا دار جهت هدایت کارهای بالینی خواهد بود (۹). از این رو پزشکی سیستمی، راهبردهای کلیدی و فناوری‌های منحصر به خود را جهت آشکارسازی پیچیدگی‌های بیماری‌ها دارا است.

¹ Large-Scale Data

² Nodal Points

³ Targeted Proteomics

⁴ Single-Cell Analysis

با این منظر هرگز نباید پزشکی سیستمی آینده را "پزشکی ژنومیک" نامید. زیرا پزشکی ژنومیک تنها یک منظر از ماهیت پزشکی سیستمی است که به اطلاعات نهفته در اسیدهای نوکلئوتیک می‌پردازد. در حالی که پزشکی سیستمی یک دیدگاه جامع و هولستیک است که از تمام گونه‌های اطلاعات بیولوژیک استفاده می‌کند (مانند DNA, RNA, پروتئین‌ها، متابولیت‌ها، ملکول‌های کوچک، بر هم کنش‌ها، سلول‌ها، ارگان‌ها، افراد، شبکه‌های اجتماعی و پیام‌های زیست محیطی بیرونی) و آنها را به گونه‌ای یکپارچه می‌سازد که به مدل‌های کنش پذیر^۱ و پیشگویی کننده برای سلامت و بیماری تبدیل می‌کند (۱۰). بنابراین، مدل‌سازی بیماری به صورت یکپارچه^۲، یک بخش تفکیک ناپذیر از پزشکی سیستمی خواهد بود (۱۱).

در هر صورت همگرایی رهیافت‌های سیستمی به بیماری‌ها فناوری‌های برتر، تصویرنگاری و اندازه‌گیری‌های نوین و ابزارهای محاسباتی و ریاضیاتی جدید، موجب تولد پزشکی سیستمی آینده خواهد شد که بیش از آنکه منتظر شود که بیماری بر فرد چیره شود تا واکنش نشان دهد، طی ۱۰ سال آینده مدلی ارائه خواهد داد که پزشکی ماهیت فردگرایانه^۳، پیشگویی‌کنندگی^۴، پیشگیرانه^۵ و مشارکت جویانه^۶ خواهد داشت که نه تنها "هزینه - اثر بخش تر" خواهد بود بلکه به صورت فزاینده‌ای نیز بر تندرستی تمرکز خواهد کرد. این مدل مفهومی ارائه شده از پزشکی سیستمی که P4 نامیده می‌شود توسط لروی ای. هود^۷ و دیوید جی. گالاس^۸ ارائه شده است (۱۰).

بر اساس تئوری پزشکی P4، مطالعه‌ی پیچیدگی‌های بیولوژیک بر سه فرض بنیادین استوار

¹ Actionable

² Integrative Disease Modeling

³ Personalized

⁴ Predictive

⁵ Preventive

⁶ Participatory

⁷ Leroy E. Hood

⁸ David J. Galas

است:

۱/ دو گونه اطلاعات بیولوژیک موجود است؛ اطلاعات ژنومی دیجیتالی و اطلاعات محیطی در بیرون از ژنوم که اطلاعات دیجیتالی را تعدیل می‌نماید.

۲/ اطلاعات بیولوژیک برداشت، فرآوری و یکپارچه‌سازی گردیده و توسط شبکه‌های بیولوژیک (RNA، پروتئین‌ها، بخش‌های کنترلی ژن‌ها و ملکول‌های کوچک) به سیستم‌های ملکولی که فعالیت حیاتی را به انجام می‌رسانند انتقال می‌یابند.

۳/ اطلاعات بیولوژیک در یک سلسله مراتب چند مقیاسی^۱ شامل DNA، RNA، پروتئین‌ها، بر هم کنش‌ها، شبکه‌های بیولوژیک، بافت‌ها، ارگان‌ها، افراد و در نهایت اکولوژی‌ها، کدگذاری می‌شوند.

باید در نظر گرفت که محیط زیست بر هر سطح از این سلسله مراتب نیز اثر گذاشته و دریافت اطلاعات دیجیتالی را از ژنوم تعدیل می‌نماید.

بر اساس تئوری پزشکی P4، در طی ۵ تا ۲۰ سال آینده پیشرفت‌های فناورانه و محاسباتی، امکان تجزیه و تحلیل پیچیدگی‌ها برای کاربردهای بالینی و

ارائه‌ی مراقبت‌های سلامت را فراهم خواهد آورد. از این رو پزشکی آینده فردگرا است؛ یعنی اساس آن بر اطلاعات ژنتیکی هر فرد استوار خواهد بود، پیشگویی کننده است زیرا اطلاعات فردی خواهند توانست خطر بعضی از بیماری‌ها را در هر فرد تعیین کند؛ پیشگیرانه خواهد بود زیرا تخمین خطر، امکان اقدامات پروفیلاکتیک (مانند تغییر شیوه‌ی زندگی و یا اقدامات درمانی) جهت کاستن خطر وجود خواهد داشت؛ در نهایت مشارکتی خواهد بود، زیرا در بسیاری از اقدامات پیشگیرانه به مشارکت بیماران نیاز خواهد بود (۱).

تلاش به رازگشایی از ناشناخته‌های بیماری‌ها و بیولوژی انسان و ترسیم سلامت و بیماری در سیمای پزشکی آینده (پزشکی سیستمی)، موجب ایجاد فشار بر مطالعات و پژوهش‌ها و سوق آنها به نقطه‌ای شده است که رشد و پیشرفت فناوری‌های نوینی را می‌طلبد تا بتوانند ابعاد فضای داده‌ای بیمار را به تصویر بکشانند. از این دیدگاه می‌توان به فناوری‌های زیر اشاره نمود (۱۲):

¹ Multi-Scale Hierarchy

- ۱/ توالی‌یابی ژنوم خانوادگی^۱
- ۲/ پروتئومیکس^۲
- ۳/ متابولومیکس^۳
- ۴/ آنالیز تک سلولی^۴
- ۵/ تصویربرداری ملکولی
- ۶/ فناوری سلول‌های بنیادی پرتوان^۵ القاء شده
- گرچه در دهه‌ی گذشته، علم و فناوری که پشتیبان رشد پزشکی سیستمی بوده است رشدی بی‌همتایی را از خود نشان داده است ولی هنوز به پیشرفت‌های جدیدی برای اینکه پزشکی P4 به ظهور برسد نیاز است:
- ۱/ توسعه‌ی شیوه‌هایی برای تعیین ساختار ژنوم‌های فردی (توالی‌یابی ژنوم‌های فردی)
- ۲/ تکنیک‌های میکروفلوئیدیک^۶، آنالیز سلول‌ها به صورت تک و تصویربرداری ملکولی
- ۳/ شناسایی و اعتبارسنجی پروتئین ویژه‌ی ارگانی^۷، micro RNA و دیگر مارکرهای ملکولی
- ۴/ شیوه‌های ریاضیاتی و محاسباتی جدید مانند شبکه‌های دینامیک که امکان مطالعه‌ی آشوب‌های ایجاد شده توسط درمان در شبکه‌های بیولوژیک را فراهم می‌نمایند.
- افزون بر این، تغییرات عمده‌ای نیز به همان میزان لازم است که در آموزش بیماران و دست‌اندرکاران مراقبت‌های سلامت، پیرامون پزشکی P4 انجام گیرد (۱).
- در یک فراگرد کلی پزشکی سیستمی راهبردها، ابزارها و توانمندی‌های محاسباتی و آنالیتیکی را جهت تجزیه و تحلیل انبوه اطلاعات فراهم می‌آورد (۲).
- پزشکی P4 این راهبردها و ابزارها را جهت مبارزه با بیماری‌ها و حفظ تندرستی فرد به کار می‌برد (۱۲).
- بی‌شک در سال‌های نه‌چندان دور، پرتوهای پزشکی سیستمی نیز بر کشور ما تابان خواهد شد و بر سیستم پزشکی و مراقبت‌های سلامت ایران نیز تأثیری

¹ Family Genome Sequencing

² Proteomics

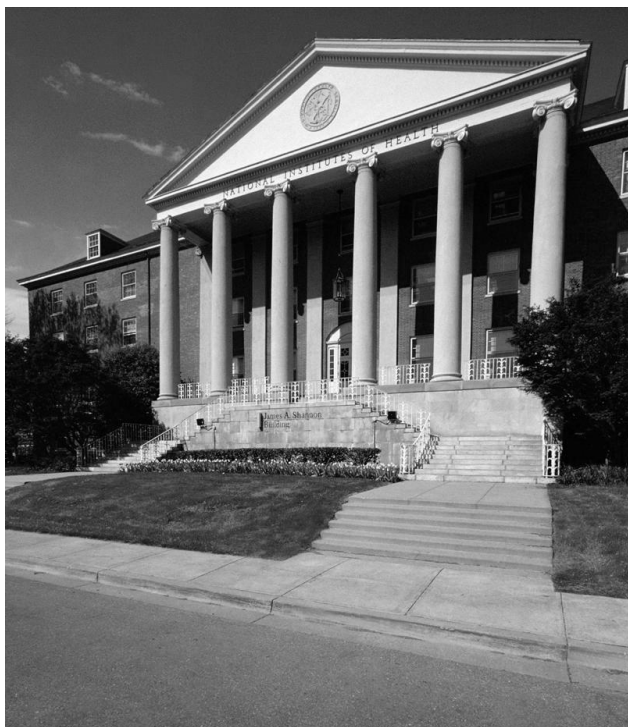
³ Metabolomics

⁴ Single Cell Analysis

⁵ Pluripotent

⁶ Microfluidic Techniques

⁷ Organ-Specific Protein



تصویر ۴۴ - هدف بنیاد ملی سلامت آمریکا، بهبودی در سلامت مردم آمریکا با هدایت و سرمایه‌گذاری بر روی پژوهش‌های پزشکی است. این بنیاد تربیت دانشمندان را به عهده داشته و به عنوان رابط میان اطلاعات علمی گسترده‌ی سلامت و پزشکی با مردم، خانواده‌ها، ارائه‌دهندگان خدمات سلامت و بیماران نقش ایفا می‌کند. هدف این بنیاد در پژوهش‌های پزشکی، آشکار سازی دانش جدید در مورد پیشگیری، شناسایی، تشخیص و درمان بیماری‌ها و معلولیت‌ها است.

منظور از متدلوژی تحلیلی منظرهای پزشکی سیستمی تدوین شده در کارگاه "از بیولوژی سیستمی به سوی پزشکی سیستمی" کمیسیون اروپا (۱۵-۱۴ ژوئن

شگرف خواهد گذاشت و نظام سلامت را در کشور متحول خواهد کرد.

در این گذر ما می‌توانیم دو رهیافت داشته باشیم؛ یا به صورت کنشی به دستاوردها و پیشرفت‌های این تغییر پارادایمی در پزشکی پاسخ دهیم و تنها مصرف کننده باشیم و یا اینکه خود در خلق آن سهیم شویم. سهیم بودن در مسیر پرشتاب دانش پزشکی سیستمی نیاز به ساختارهای فرادقیقی در سیستم توسعه‌ی علم و فناوری در کشور دارد که بایستی چارچوب آن در نقشه‌ی علمی کشور در گستره‌ی سلامت تبلور یابد.

هدف این نوشتار آن است که با نگرستن به زوایای نقشه‌ی علمی کشور در گستره‌ی سلامت دریابد که آیا در این نقشه‌ی راه، چارچوب‌ها و زیرساخت‌های لازم برای تجلی و رشد و شکوفایی پزشکی سیستمی در پیکره‌ی نظام سلامت کشور پیش بینی و طراحی گردیده است.

اما پیش از آن با همین هدف، به نقشه‌ی علمی آمریکا در گستره‌ی سلامت می‌نگریم تا بتوانیم در مقام مقایسه، به فرصت‌ها و چالش‌های موجود در نقشه‌ی علمی ایران در حوزه‌ی سلامت آگاهی بیابیم. بدین

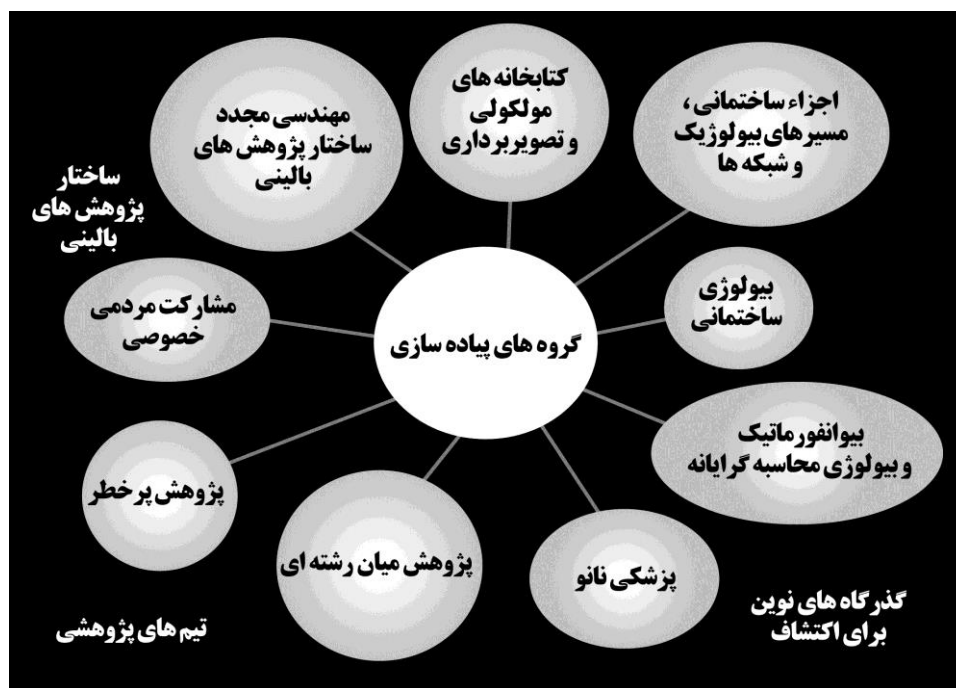
۲۰۱۰) (۱۳)، جهت شناسایی "فرصت‌ها، تنگناها و نیازهای توسعه‌ی فناوری"، موجود در نقشه‌های علمی آمریکا و ایران در گستره‌ی سلامت استفاده می‌کنیم.

نقشه‌ی علمی آمریکا در گستره‌ی سلامت

بنیاد ملی سلامت آمریکا (NIH) به عنوان بزرگترین سازمان پژوهش‌های زیست پزشکی جهان، با

۱۲۵۰ پژوهشگر سازمانی و با بیش از ۲۰۰ هزار دانشمند و پژوهشگر از ۳۱۰۰ سازمان ملی و بین‌المللی، تاکنون پرچم دار توسعه‌ی علوم زیست - پزشکی در دنیا بوده است.

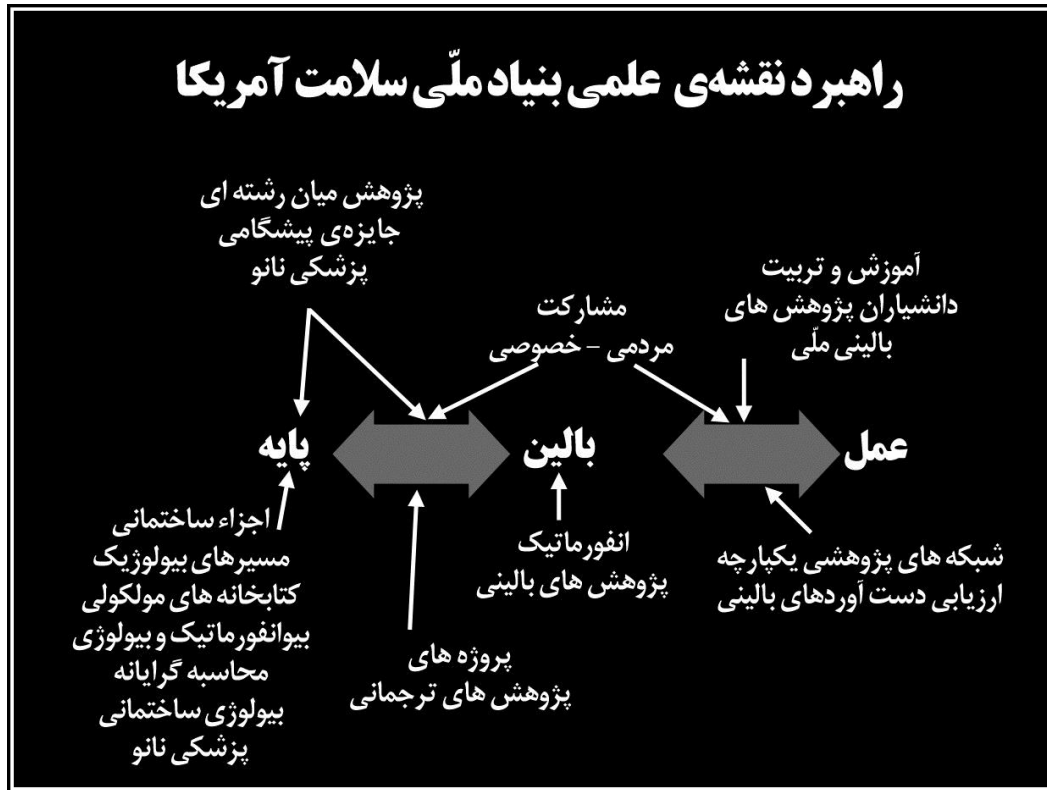
پس از اینکه در ماه می ۲۰۰۲ دکتر الیاس زرحونی^۱ ریاست بنیاد ملی سلامت آمریکا را به دست گرفت، مجموعه‌ای از گردهمایی‌هایی را به منظور



تصویر ۴۵ - گروه‌های پیاده سازی نقشه‌ی علمی بنیاد ملی سلامت آمریکا

^۱ Elias A. Zerhouni

راهنمای نقشه‌ی علمی بنیاد ملی سلامت آمریکا



تصویر ۴۶ - راهنمای نقشه‌ی علمی بنیاد ملی سلامت آمریکا (NIH)

همگام با برون‌دادهای گردهمایی‌هایی با شرکت بیش از ۳۰۰ تن از برجسته‌های شناخته شده ملی از بخش‌های آکادمیک، صنعت، دولت و مردم، نقشه‌ی علمی بنیاد ملی سلامت، چارچوبی را برای اولویت‌های این بنیاد فراهم آورده است که سرمایه‌گذاری بر بخش پژوهش را سنجش نموده و چشم‌اندازی را برای سامانه‌ی زاینده و مؤثر پژوهش‌های پزشکی

ترسیم نقشه‌ی پژوهش‌های پزشکی قرن ۲۱ ترتیب داد. مقصود از این کوشش‌ها، یافت فرصت‌های عمده و شکاف‌های موجود در تحقیقات زیست - پزشکی بود که هیچکدام از انسیتوهای وابسته به بنیاد ملی سلامت آمریکا نمی‌توانستند خود رأساً به آن بپردازند و در نتیجه تلاش مستقل بنیاد ملی سلامت را طلب می‌کرد (۱۶-۱۴).

ترسیم کرده است. این نقشه‌ی علمی، فرصت‌های برجسته‌ای را فراروی ما گشوده است که شامل گذرگاه‌های نوین برای اکتشاف، تیم‌های پژوهشی آینده و مهندسی مجدد در ساختار پژوهش‌های بالینی می‌باشند (۱۶ خودم). نقشه‌ی علمی بنیاد ملی آمریکا یک چشم انداز جامع برای ژرفا بخشیدن به درک ما از بیولوژی و تحریک تشکیل تیم‌های تحقیقاتی میان رشته‌ای می‌باشد که تحقیقات بالینی را آنگونه باز شکل‌دهی خواهد کرد که موجب شتاب گرفتن اکتشافات پزشکی و بهبود سلامت مردم آمریکا خواهد شد. بسیاری از پروژه‌ها، از سال ۲۰۰۰ آغاز گردیده‌اند (۱۷).

پدیدار شدن تغییر پارادایمی جدید، موجب تأثیر بر نقشه‌ی علمی سلامت آمریکا و میل آن به سوی "پزشکی سیستمی" گردید که شامل بیولوژی با فناوری‌های با توان عملیاتی بالا^۱، پروژه‌ی ژنوم انسانی، خلق بیولوژی میان رشته‌ای و بیولوژی سیستمی می‌باشند (۱۰). از این رو می‌بینیم که چگونه این تغییر پارادایمی بر راهبردهای بنیاد ملی سلامت آمریکا

اثر گذاشته و برنامه‌های پژوهشی این بنیاد حول این تغییرات پارادایمی چیدمان شده‌اند.

این تغییرات پارادایمی یعنی ۱/ به دست آوردن اطلاعات دیجیتالی ژنومی و اطلاعات محیطی بیرون ژنومی ۲/ نگاه به شبکه‌های بیولوژیک تا حد سیستم‌های ملکولی به عنوان کارگزاران علمکردهای حیاتی و ۳/ نگاه سلسله مراتبی به چیدمان حیات از سطح اسیدهای نوکلئوتیک، پروتئین‌ها، بر هم کنش‌ها، شبکه‌های بیولوژیک، بافت‌ها و ارگان‌ها، افراد و در نهایت اکولوژی‌ها که حاوی اطلاعات کدگذاری شده‌اند، موجب شده‌اند که اصول پزشکی سیستمی در لابرای نقشه‌ی علمی آمریکا، راه خود را به خوبی باز نمایند.

اکنون بر اساس این تغییرات پارادایمی در حوزه‌ی علم و فناوری علوم زیست پزشکی، به تحلیل نقشه‌ی علمی آمریکا در دو بُعد می‌پردازیم. بُعد نخست نگاه به پیش بینی و ساماندهی زیرساخت‌های مورد نیاز پذیرش این تغییرات پارادایمی است که نه تنها موجب زایش پزشکی سیستمی شده‌اند بلکه

¹ High Throughput

- ♦ خلق منبع داده‌ها که امکان مطالعه‌ی سیستماتیک تنوع ژنتیکی و تنظیم بیان ژن را در چندین بافت انسانی مرجع فراهم می‌آورد.
- ♦ عرضه‌ی منبعی از نمونه‌های زیستی به جامعه‌ی علمی که شامل بافت‌ها، اسیدهای نوکلئیک و لاین‌های سلولی می‌باشد که می‌توان یا آنها فنوتیپ‌های ملکولی دیگر را تعیین کرد.
- ♦ حمایت و انتشار نتایج یک مطالعه‌ی جامع در زمینه‌ی اخلاق، قانون و موارد اجتماعی مربوط به اهدا کنندگان و نیز کسب رضایتنامه
- ♦ حمایت از توسعه‌ی متدهای آماری نوین جهت آنالیز eQTLs انسانی، به تنهایی و نیز در زمینه‌ی فنوتیپ‌های ملکولی دیگر
- ♦ در دسترس قرار دادن داده‌ها با شتاب قابل ممکن به جامعه‌ی علمی
- ♦ حمایت از انتشار دانش، استانداردها و پروتکل‌های وابسته به گردآوری نمونه‌های زیستی و شیوه‌های آنالیز که در هنگام اجرای پروژه توسعه نیافته‌اند.

تصویر ۴۷- اهداف پروژه‌ی GTEX

الف/ زیرساخت‌هایی برای فناوری‌های

نوپدید در گستره‌ی علوم زیست - پزشکی

۱/ پروژه بیان ژنوتیپ - بافت (GTEX)^۱

هدف این پروژه، تأمین منبعی برای مطالعه‌ی

بیان و تنظیم ژن انسانی و ارتباط آن با تنوع ژنتیکی

است. در این پروژه تعداد زیادی از بافت‌های انسانی از

دهندگان گردآوری و آنالیز خواهند شد تا تنوع ژنتیکی

موجب رشد و شکوفایی آن گردیده و به عنوان

پیش‌ران آن نیز عمل می‌کنند. بعد دوم نگاه به

انقلاب دیجیتالی و ساماندهی داده‌های عظیم و

تبدیل آن به دانایی است که نیاز است به چارچوب و

زیر ساخت‌های پیش بینی شده در این نقشه از منظر

فناوری اطلاعات زیست پزشکی و بیوانفورماتیک

نگریسته شود.

^۱ Genotype-Tissue Expression

در ژنوم آنها ارزیابی شود. با آنالیز بیان RNA به صورت جامع در بافت‌های منفرد و نگاه به سطوح بیان ژن‌ها به صورت صفات کمی، تنوع در بیان ژن که بسیار با تنوع ژنتیکی همبستگی دارد را می‌توان به صورت لوکوس‌های صفتی کمی (eQTLs)^۱ مورد شناسایی قرار داد. یافت همبستگی میان ژنوتیپ و بیان ژن ویژه‌ی بافتی^۲ کمک به شناسایی مناطقی از ژنوم که اثر می‌گذارد که آیا و چه مقدار از یک ژن بایستی بیان شود خواهد کرد. با وجود پیشرفت‌های اخیر در مطالعات GWAS^۳ که در جهت شناسایی تغییرات ژنتیکی که با بیماری‌های انسانی شایع مانند بیماری‌های قلبی - عروقی، سرطان، دیابت، آسم و سکت‌های مغزی انجام گردیده‌اند، مقدار عظیمی از این تغییرات ژنتیکی در بیرون از مناطق کد کننده‌ی پروتئین ژن‌ها قرار داشته و حتی اغلب در بیرون از خود ژن‌ها قرار دارند. از این رو بسیار دشوار است که بتوان معین کرد که چه ژن‌هایی اثر گذاشته شده و با یک مکانیسم به شناسایی جامع eQTLs انسانی، در

شناخت ژن‌هایی که بیان آنها با تنوع ژنتیکی اثر گذاشته می‌شوند کمک خواهد کرد و پایه‌ی ارزشمندی را برای مطالعه‌ی مکانیسم‌هایی که چگونه آن ژن تنظیم می‌شود فراهم می‌آورد (۱۸ و ۱۹).

۲/ رشد فناوری‌های برتر جهت شناخت اجزاء ساختمانی، مسیرهای بیولوژیک و شبکه‌ها

در مجموعه پروژه‌های نقشه‌ی علمی بنیاد سلامت آمریکا، پژوهشگران توجه خود را بر روی توسعه‌ی فناوری‌ها و شبکه‌ها معطوف داشته‌اند. یکی از اجزاء مرکزی چنین شبکه‌هایی، مجموعه‌ای از پروتئین‌هایی هستند که توسط ژنوم ارگانیسم کد گردیده و مجموعاً تحت عنوان پروتئوم نامیده می‌شوند. برای درک بهتر پروتئوم نیاز به ابزارهای نوآورانه‌ای است تا بتوان در زمان حقیقی میزان، جایگاه و ارتباطات تعداد عظیمی از پروتئین‌ها که در سلول واحدی وجود دارند را مشخص سازند. بنیاد ملی سلامت آمریکا، مجموعه‌ای از مراکز تکنولوژیک ملی برای شبکه‌ها و مسیرها را

¹ expression Quantitative Trait Loci (eQTLs)

² Tissue-Specific Gene Expression

³ Genome-Wide Association Studies



تصویر ۴۸ - روبات کالیپسیس در انستیتو تحقیقات ملی ژنوم انسانی آمادگی آنالیز ترکیبات شیمیایی برای بررسی اثرات توکسیکولوژیک را دارد.

تأسیس نموده‌اند تا تکنولوژی‌های پروتئومیک جدید را ارتقاء دهند. چنین توانمندی، برای گسترش شناسایی مسیرهای بیولوژیک و یافتن بیماری‌های زایش یافته از چنین مسیرهایی، بسیار کارآرایی خواهند داشت (۱۷).

کانون بحرانی دیگر آن است که برای پژوهشگران، ابزارهای تجزیه و تحلیل نوینی برای درک بهتر اجزاء متابولیک و شبکه‌های موجود در سلول که مجموعاً به آن متابولوم^۱ گفته می‌شود فراهم گردد. به ویژه پژوهشگران مشتاق

دارند، امکان پذیر گردانند. این گونه اطلاعات جامع، راه را برای شیوه‌های پیشرفته تر شناسایی اختلالات متابولیک، در میان سلول‌های طبیعی و بیمار، باز می‌کنند (۱۷ و ۲۴-۲۰).

تکنولوژی‌هایی هستند که اندازه‌گیری غلظت‌های "در مکان خود" کربوهیدرات‌ها، لیپیدها، آمینواسیدها و دیگر متابولیت‌ها را که در سلول واحد یا حتی در یک بخش ویژه‌ای از یک سلول وجود

^۱ Metabolome

۳/ توسعه‌ی فناوری‌های نوین به دام اندازی پروتئین^۱

هدف این پروژه‌ی نقشه‌ی علمی بنیاد ملی آمریکا، تحریک توسعه‌ی تکنولوژی‌های فرا عملکردی برای تولید کتابخانه‌های متنوع از ملکول‌های کوچک است که به شکل ویژه و اختصاصی بتوانند به پروتئین‌های انسانی متصل و آنها را "به دام بیندازند" یا بتوانند در میان تنوع طبیعی یک ملکول واحد، افتراق ایجاد نمایند. این پروژه مکمل تلاش‌های در حال انجام در انستیتوها و مراکز بنیاد ملی سلامت آمریکا که بر روی تکنولوژی‌های آنتی بادی کار می‌کنند خواهد بود.

افزون بر این، این پروژه با برنامه‌های دیگر نقشه‌ی علمی در بخش‌های کتابخانه‌های ملکولی، نانوپزشکی و بیولوژی ساختمانی ارتباط می‌یابد؛ البته به دلیل ویژگی فراکانونی و اهداف بسیار تعیین شده‌ی آن، با این بخش‌ها تمایز بسیار خواهد داشت (۱۷ و ۲۵ و ۲۶).

۴/ کتابخانه‌های ملکولی و تصویر برداری ملکولی

برای پژوهشگران ثابت شده است ملکول‌های کوچک با وزن ملکولی ۵۰۰ یا زیر آن، جهت کشف عملکردها در سطح ملکولی، سلولی و *in vivo* فوق العاده مهم هستند. همچنین ثابت شده است که این ملکول‌ها برای درمان بیماری‌ها با ارزش می‌باشند و اکثر داروهایی که امروز در بازار وجود دارند از این طبقه هستند. نقشه‌ی کتابخانه‌های ملکولی به پژوهشگران زیست - پزشکی در بخش مردمی، توانایی دسترسی به ظرفیت "غربالگری در مقیاس گسترده" را خواهد داد تا ملکول‌های کوچک را شناسایی کرده و به عنوان پروب‌های شیمیایی جهت مطالعه‌ی عملکرد ژن‌ها، سلول‌ها و مسیرهای بیوشیمیایی مورد استفاده قرار دهند. این خود موجب گشایش راه‌های جدید برای کشف عملکرد ژن‌ها و مسیرهای پیام رسانی در سلامت و بیماری خواهد شد (۱۷ و ۲۷ و ۲۸).

¹ Protein Capture Technologies

۵/ کتابخانه‌ی امضاءهای سلولی بر پایه‌ی

شبکه‌ی یکپارچه (LINCS)^۱

اجزاء پایه‌ی سیستم‌های بیولوژیک (ژن‌ها، پروتئین‌ها، متابولیت‌ها و دیگر ملکول‌ها) با یکدیگر به صورت بسیار منظم در درون سلول‌ها کار می‌کنند تا رشد و نمو طبیعی را ارتقاء داده و سلامت را ابقاء نمایند. درک آنکه چگونه این اجزاء به هم تنیده‌ی شبکه‌ها و مسیرهای بیولوژیک در سلامت نگهداری شوند و چگونه با استرس‌های ژنتیکی محیطی آشوب زده می‌شوند و تولید بیماری می‌نمایند، یک چالش بزرگ ولی ضروری است تا بتوان بر اساس آن درمان‌های بهتر و جدیدتر را جهت برگشت شبکه‌های آشوب زده به سطح طبیعی توسعه داد.

جهت دستیابی به این هدف برنامه‌ی LINCS، هدف توسعه‌ی کتابخانه‌ی امضاءهای ملکولی بر اساس بیان ژن و دیگر تغییرات سلولی را دنبال می‌کند. این تغییرات سلولی بیانگر پاسخی هستند که سلول‌های گوناگون در زمانی که به عوامل آشوبگر متنوع بر می‌خورند از خود ساطع می‌کنند که شامل

siRNA و ملکول‌های فعال زیستی می‌باشند. رهیافت غربالگری با توان عملیاتی بالا^۲ جهت جستجوی سلول‌ها و رهیافت‌های ریاضیاتی به منظور توصیف تغییرات ملکولی و الگوهای پاسخ مورد استفاده قرار خواهند گرفت. این داده‌ها در یک شیوه‌ی منظم، یکپارچه و استاندارد شده، جهت ارتقاء پیوستگی و مقایسه در گونه‌های متفاوت سلولی، گردآوری می‌شوند. پیش فرض زمینه‌ای برنامه‌ی LINCS بر آن است که ایجاد اختلال در هر یک از این چندین گام در یک فرایند بیولوژیک، موجب تغییرات وابسته در خصوصیات، رفتار و عملکرد سلولی (فنوتیپ سلولی) و ملکولی خواهند شد. مشاهده‌ی آن که چگونه و چه هنگام یک فنوتیپ سلولی با استرس‌زاهای خاصی تغییر می‌کند می‌تواند نشانه‌هایی را پیرامون مکانیسم‌های زمینه‌ای که ایجاد آشوب زدگی در شبکه‌های سلولی ملکولی می‌کنند و در نهایت در ایجاد بیماری مؤثرند را به دست دهد.

داده‌های LINCS به صورت منبع عمومی در دسترس قرار خواهد گرفت که می‌توان به آسانی از آن

^۱ Library of Integrated Network-Based Cellular Signatures (LINCS)

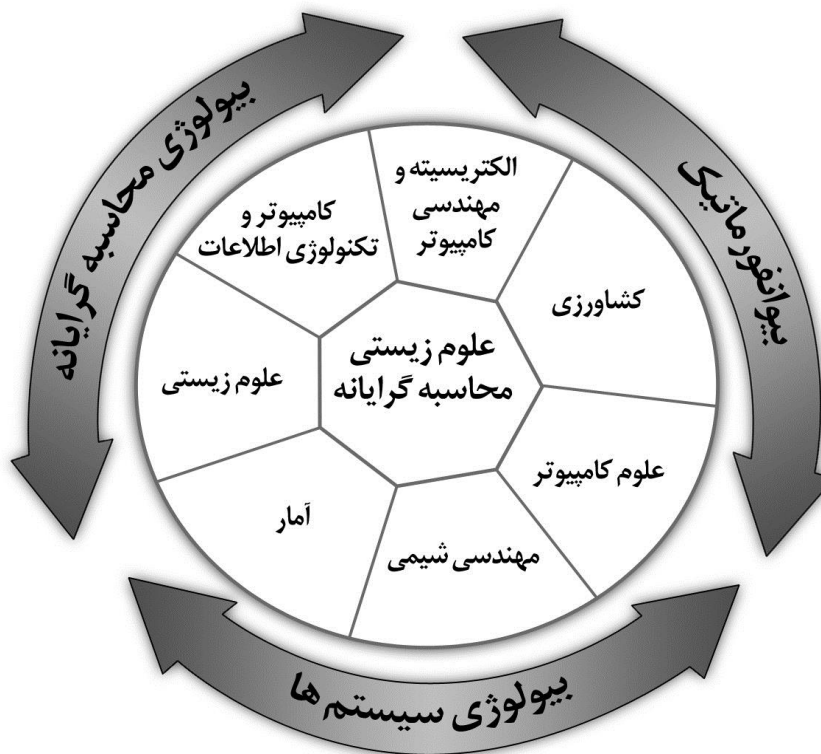
^۲ High-Throughput

استفاده کرده و آن را تقویت نمود تا گستره‌ای وسیع از پرسش‌های پایه را پاسخ داده و شناسایی هدف‌های بیولوژیک جهت یافت درمان‌های جدید بیماری‌ها تسهیل گردد (۲۹).

۶/ آنالیز تک سلول^۱

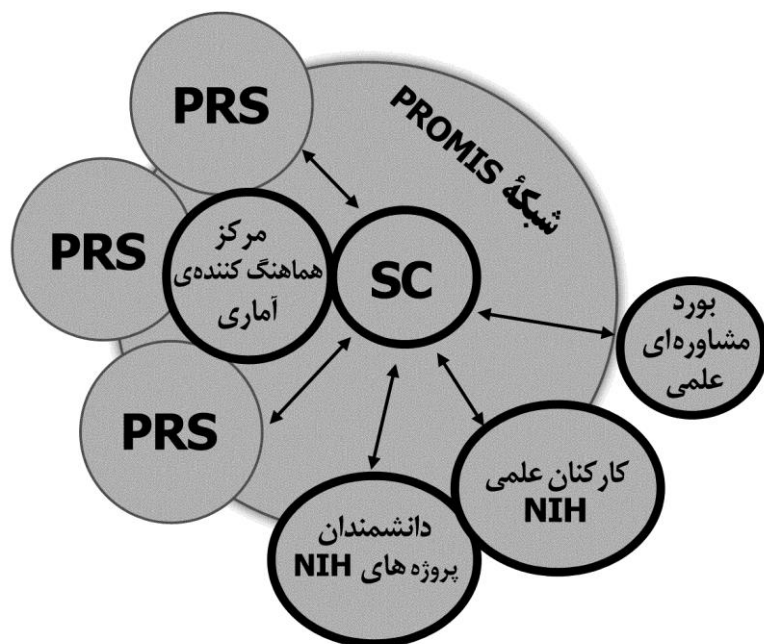
شواهد اخیر از مطالعه‌ی سلول‌های منفرد، این واقعیت را آشکار کرده‌اند که سلول‌های تک در یک جمعیت، با یکدیگر به صورت شگرفی متفاوت هستند و این تفاوت‌ها پیامدهای مهمی را در گستره‌ی سلامت و بیماری جمعیت کلی از خود نشان می‌دهند. رهیافت‌های تجربی که تنها به خصوصیات در سطح جمعیتی این سلول‌ها می‌پردازند، نمی‌توانند از ویژگی‌های متفاوت سلولی پرده بردارند.

این در حالی است که نیاز به رهیافت‌های جدید برای آنالیز تک سلول جهت رازگشایی از اصول بیولوژیک پایه و در نهایت بهبودی در تشخیص و درمان بیماری‌ها بسیار احساس می‌شود. از این رو در نقشه علمی آمریکا در بنیاد



تصویر ۴۹ - نمایی از علوم زیستی محاسبه گرایانه: علوم زیستی محاسبه گرایانه یک برنامه‌ی میان رشته‌ای است.

¹ Single Cell Analysis



تصویر ۵۰ - شبکه‌ی PROMIS شامل پزشکان، پژوهشگران بالینی و خبرگان سنجش هستند که در حول شش مکان پژوهشی اولیه‌ی (PRS) و یک مرکز هماهنگ کننده‌ی آماری، سازمان یافته‌اند و تمام آنها در تماس نزدیک با دانشمندان پروژه‌های بنیاد ملی سلامت آمریکا از چندین انستیتوی مختلف این بنیاد می‌باشند و بر روی این پروژه پنج ساله کار خواهند کرد.

ملی سلامت این کشور، تأکید فراوانی بر پروژه‌ها و مراکزی شده است که به یکپارچه‌سازی و ترجمان فناوری‌ها جهت ترسیم ویژگی‌های سلول‌های تک می‌پردازند و به شدت از ابزارها و رهیافت‌های نوآورانه در این زمینه حمایت می‌کند. همچنین از مراکزی که تلاش می‌نمایند امضاءهای نسخه برداری^۱ سلول‌های انسانی منفرد را جهت اندازه‌گیری و آنالیز ناهمگنی^۲ سلولی و تعریف تیپ‌های سلولی ویژه در یک جمعیت، هدف قرار داده‌اند پشتیبانی می‌کند (۳۰). مجموعه‌ی این فعالیت‌ها، راه را برای پزشکی فردگرا آینده باز می‌نماید.

سلامت آمریکا، پروژه‌های "بیوانفورماتیک و بیولوژی محاسبه‌گرایانه" است که یک سامانه‌ی مهندسی نرم افزار ملی را خلق خواهد نمود. از طریق یک شبکه‌ی کامپیوتر - بنیان، زیست‌شناسان، شیمی‌دان‌ها،

ب / متدهای محاسباتی و ریاضیاتی نوین و بهبود زیر ساخت فناوری اطلاعات
 ۱ / بیوانفورماتیک و بیولوژی محاسبه‌گرایانه
 از پروژه‌های بنیادی نقشه‌ی علمی بنیاد ملی

¹ Transcriptional Signatures

² Heterogeneity

فیزیکدانان، دانشمندان علوم کامپیوتر و پزشکان در هر کجای کشور، قادر خواهند بود داده‌ها را به کمک یک مجموعه از ابزارهای نرم افزاری مشترک به اشتراک گذاشته و آنالیز نمایند. با رهسپار شدن بر کشتی پروژه‌های بیوانفورماتیک و بیولوژی محاسبه گرایانه، نقشه‌ی علمی بنیاد ملی سلامت آمریکا، آینده را از طریق "ابر راه اطلاعات" که مختص پژوهش‌های پزشکی پیشرفته است، طی مسیر می‌کند (۳۱).

۲ / تصویرسازی از ژنوم با توان دارویی^۱

هدف غایی این برنامه، افزایش درک خصوصیات و عملکرد پروتئین‌هایی است که در چهار خانواده‌ی پروتئینی معروف (که هدف داروها) هستند جای دارند؛ که شامل گیرنده‌های جفت یافته با پروتئین G (GPCRs)، گیرنده‌های هسته‌ای، کانال‌های یونی، کینازهای یونی و کینازهای پروتئینی هستند. این برنامه با یک فاز پایلوت سه ساله آغاز می‌شود که هدف اولیه‌ی این پروژه‌ی پایلوت، بنیان نهادن یک

مرکز مدیریت دانش^۲ توسعه‌ی راه حل انفورماتیکی یکپارچه است که جزء تکمیلی این مرکز، حمایت از پیشرفت یک پرتال شبکه‌ای است که داده‌ها را از منابع گوناگون داده‌ای گردآوری کرده و به شناسایی شکاف در دانش موجود در مورد این پروتئین‌ها می‌پردازد. در نهایت هدف این برنامه، تقویت پژوهش‌های پایه با انبوه نمودن داده‌های ژنومیک جهت آگاهی از دانش موجود از پروتئوم است. با این هدف، کسب و کارهای کوچک و صنعت دارویی می‌توانند درمان‌های نوینی را جهت افزایش سلامت انسانی طراحی نمایند (۳۲).

۳ / سیستم اطلاعاتی اندازه‌گیری پیامدهای

گزارش شده توسط بیماران (PROMIS)^۳

هدف این سیستم اطلاعاتی، اندازه‌گیری پیامدهای گزارش شده توسط بیمار (PROs)، مانند درد، خستگی، کارایی فیزیکی، اختلال خلقی و مشارکت اجتماعی است که اثر فراوانی را بر کیفیت زندگی در گستره‌ای از بیماری‌های مزمن ایجاد

¹ Illuminating the Druggable Genome

² Knowledge Management Center

³ Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS)

می‌کنند. اندازه‌گیری بالینی پیامدهای سلامت مانند آزمایش‌های بالینی و تصویربرداری، ممکن است پیوستگی کمی را با عملکرد روز به روز بیماران با بیماری‌های مزمن داشته باشند. اغلب بهترین حالتی که بیماران می‌توانند اثر بخشی درمان‌ها را قضاوت کنند، مطالعه‌ی تغییرات در نشانگان و علائم است. هدف برنامه‌ی PROMIS بهبودی در گزارش دهی و کیفیت تغییرات در پیامدهای گزارش شده توسط بیمار است. این برنامه، پارادایم‌های جدیدی را برای چگونگی گردآوری، کاربرد و گزارش‌دهی اطلاعات پژوهشی بالینی خلق می‌کند. این برنامه یک سیستم بر پایه‌ی وب^۱ را توسعه می‌دهد که دسترسی پژوهشگران بالینی را به بانک اطلاعات و سیستم آزمون سازگارمند رایانه‌ای (CAT) توان یافته با روان‌متری^۲ را امکان پذیر می‌نماید (۳۳).

۴/ شبکه‌های پژوهش‌های بالینی و نکتار

”تحقیقات و کارآزمایی‌های بالینی الکترونیکی

ملّی“ به طور خلاصه ”نکتار“^۳، زیر ساخت‌های انفورماتیکی که نقش ستون فقرات شبکه‌های تحقیقاتی کارا و به هم ارتباط یافته را دارند خلق خواهد کرد. تشکیل شبکه‌های پژوهش‌های بالینی و یا نکتار که امکان آزمون درمان‌های جدید و راهبردهای پیشگیرانه در تعداد عظیم‌تری از بیماران را سریع‌تر می‌نماید، از نقاط کلیدی راهبرد شبکه‌سازی بنیاد ملّی سلامت آمریکا است (۱۷).

۵/ تبدیل داده‌های بزرگ به دانش (BD2K)^۴

همزمان با پیشرفت فزاینده‌ی فناوری و ابزارهای زیست پزشکی، پژوهشگران انبوه فزاینده‌ای از داده‌های بیولوژیک پیچیده تولید و تحلیل می‌کنند. ابزارهای تحلیلی نوینی جهت استخراج دانش بحرانی، از این توده‌ی داده‌ای مورد نیاز است و سیاست‌های تشویقی جدید بایستی جهت به اشتراک گذاری نرم افزاری و داده‌ای تدوین گردند تا ارزش داده‌ها برای تمامی پژوهشگران گستره‌ی پژوهش‌های زیست پزشکی

¹ Web-Based System

² Psychometrically-Robust Computer Adaptive Testing

³ NECTAR

⁴ Big Data to Knowledge



افزایش یابد. افزون بر این استانداردهای داده‌های و متاداده‌ها که تضمین کننده‌ی کیفیت و یک دستی آنها باشند بایستی توسعه داده شوند.

بنیاد ملی سلامت آمریکا در این برنامه تلاش می‌کند که کاربرد داده‌های بزرگ زیست - پزشکی را تسهیل کرده، شیوه‌های تحلیل داده‌ها و نرم افزارهای مربوطه را توسعه بخش نموده، در تربیت نیروی انسانی رشته‌های وابسته به آنالیز داده‌ها در مقیاس عظیم اهتمام ورزیده و مراکز تعالی را برای داده‌های بزرگ زیست پزشکی بنیان نهد (۲۷). این برنامه‌ی جدید بنیاد ملی سلامت آمریکا که از سال ۲۰۱۳ آغاز گردیده است می‌تواند تحول عظیمی را در پژوهش‌های زیست پزشکی و مراقبت‌های سلامت ایجاد نماید زیرا تلاش می‌کند داده‌های عظیم را به دانش‌کنش پذیر جهت ارتقاء سلامت و توسعه‌ی علم تبدیل نماید (۳۴).

زیرساخت‌های نقشه‌ی علمی ایران برای پزشکی آینده (پزشکی سیستمی)

نقشه‌ی جامع علمی کشور در گستره‌ی سلامت، بخشی از نقشه‌ی جامع علمی کشور است که هدف آن تدوین برنامه‌ی بلند مدت علم، فناوری و نوآوری در

ایران است و تلاش می‌کند تا پژوهش، آموزش و بهره برداری از دانش را از یک اتفاق، به یک جریان منظم و در راه توسعه‌ی کشور قرار دهد. برای تهیه‌ی نقشه‌ی علمی سلامت کشور، بیش از ۳۰۰ نفر از پژوهشگران، مدیران و خبرگان نظام آموزش، پژوهش، ارائه‌ی خدمات و پشتیبانی سلامت طی مدتی نزدیک به یک سال در سیزده پانل (آموزشی، ارائه‌ی خدمات سلامت، پزشکی ملکولی، پژوهش، تجهیزات پزشکی، دارو، زیست فناوری، سلامت زنان، امنیت غذا و تغذیه، فناوری اطلاعات، محیط زیست، مدیریت و سیاست گذاری سلامت، منابع مالی و انسانی و نانو فناوری) با روش‌های شناخته شده و علمی آینده پژوهی به تدوین نقشه همت گذاشتند.

ماحصل این تلاش جمعی و ساختارمند همراه با متدلوژی علمی در گستره‌ی آینده پژوهی، به صورت مونوگرافی توسط کمیته‌ی تخصصی سلامت و علوم زیستی شورای عالی انقلاب فرهنگی در وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی تحت عنوان "نقشه‌ی جامع علمی سلامت" در اسفند ۱۳۸۸ انتشار یافت (۳۵).

این سند بالا دستی در حوزه‌ی علم و فناوری کشور، به دلیل اینکه نخستین تلاش نظام وار و علمی

ایران در گستره‌ی دانش و فناوری می‌باشد بسیار در خور تحسین است و بی‌شک در شتاب علوم زیست پزشکی در کشور نقش مهمی را ایفاء خواهد کرد. در این بخش از نوشتار به فرصت‌های موجود در نقشه‌ی علمی کشور در گستره‌ی سلامت، تنگناها، زیرساخت‌ها و فناوری‌های مورد لزوم برای پذیرش پایه‌های پزشکی نوین (پزشکی سیستمی با پزشکی P4) و رشد و گسترش آن می‌پردازیم:

الف/ فرصت‌های نقشه‌ی علمی کشور در گستره‌ی سلامت برای توسعه‌ی پزشکی سیستمی

۱/ توجه به فناوری اطلاعات

در نظام سلامت و محورهای چشم انداز نقشه‌ی علمی کشور به "مدیریت اطلاعات و دانش سلامت"، به عنوان زیرساخت نگریسته شده است. از این رو در راهبردهای کلان نقشه به "استفاده از فناوری اطلاعات و

شبکه جهت تسهیل ارتباطات و همکاری‌ها^۱ اشاره شده است و "گسترش آموزش‌های آکادمیک و غیرآکادمیک دانش عمومی فناوری اطلاعات (IT) در تمام مقاطع تحصیلی^۲" مورد تأکید قرار گرفته است. زیرساخت فناوری اطلاعات برای دیجیتالی کردن گزارش‌های پزشکی در پزشکی سیستمی، برای هر فرد بیمار که در حد گیگابایت داده‌ی پزشکی و بیولوژیک دارد، بسیار حیاتی می‌باشد (۳۶) و از سوی دیگر امکان مدیریت تبدیل داده‌های بزرگ به دانش^۳ را فراهم می‌آورد. در حقیقت برآمدن بر چالش تبدیل داده‌های بزرگ به دانش، وظیفه‌ی اساسی پزشکی سیستمی است (۱۰). در راهبردهای کلان نقشه نیز به "یکپارچه‌سازی نظام طبقه بندی، حفظ و نگهداری موجودی دانش ملی در حوزه‌ی سلامت"^۴ پافشاری شده است.

۲/ شبکه سازی

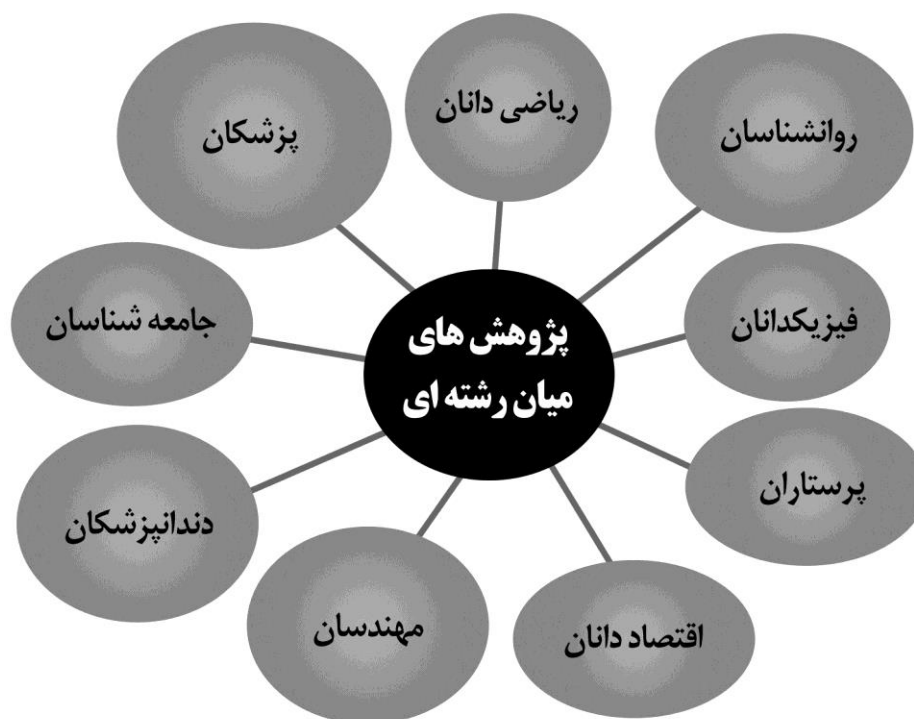
در نقشه‌ی علمی سلامت ایران، "شبکه‌سازی جهت استفاده از قابلیت‌ها و امکانات مرکز تخصصی

^۱ نقشه‌ی جامع علمی سلامت. وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، اسفند ماه ۱۳۸۸. ص ۵۵

^۲ همان، ص ۶۵

^۳ Big Data to Knowledge

^۴ نقشه‌ی جامع علمی سلامت. وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، اسفند ماه ۱۳۸۸. ص ۴۹



تصویر ۵۱ - نمایی از اعضای تشکیل دهنده‌ی پژوهش‌های میان‌رشته‌ای در نقشه‌ی علمی بنیاد ملی سلامت آمریکا

بهره برداری همگانی و گروه‌های ارائه کننده‌ی خدمات
 “^۲ نیز اقدامات اساسی محسوب شده‌اند.
 ۳/ رهیافت‌های میان رشته‌ای
 در راهبردهای کلان نقشه‌ی علمی کشور در

دولتی و غیردولتی“^۱ به صورت یک راهبرد در نظر
 گرفته شده است و “تأسیس سامانه‌ی شبکه‌ی ملی
 کارآزمایی بالینی“^۲ و همچنین “ایجاد شبکه‌ی جامع
 الکترونیک آموزش و تصمیم‌گیری سلامت برای

^۱ همان، ص ۵۴

^۲ همان، ص ۵۸

^۳ همان، ص ۶۰

گستره‌ی سلامت "تقویت علوم پایه‌ی سلامت، ژرف نگری و ژرف یابی برای گسترش مرزهای دانش و توسعه‌ی همکاری‌های بین رشته‌ای سلامت (پایه - کاربرد)"^۱ و در بخش الزامات نقشه نیز به "تشکیل انجمن‌های میان رشته‌ای موضوع محور"^۲ اشاره شده است.

۴/ نوآوری و خطر پذیری

سازمان‌های قرن بیست و یکمی در پی آن هستند تا کارکنان خود را به نوآوران و سازمان خود را به ماشین نوآوری بدل کنند. چرا که بدون نوآوری، هیچ مفهومی نوین، محصول، تکنولوژی، فرایند و هیچ رشد اقتصادی، رقابت پذیری و بهره‌وری، روی نخواهد داد (۱۷). از این رو حمایت از پژوهش‌های پرخطر^۳، جهت تشویق متفکرین خلاق، بسیار اساسی است.

"تسهیل شکل‌گیری بنگاه‌های اقتصادی برای حمایت از پژوهش‌های خطر پذیر"^۴ از راهبردهای

کلان نقشه‌ی علمی کشور می‌باشد.

۵/ نگاه هولستیک و جامع‌نگر به سلامت

بیماری‌های غیرواگیر مانند بیماری‌های قلبی - عروقی، تنفسی، متابولیک، روماتولوژیک، نورولوژیک و سرطان‌ها از مسائل عمده و برجسته‌ی قرن ۲۱ هستند و به نظر می‌رسد که راهبرد هولستیک به این بیماری‌ها با در نظر گرفتن اثر ژن - محیط زیست و بر هم کنش‌های اقتصادی - اجتماعی می‌تواند فنوتیپ پیچیده‌ی آنها را ترسیم نماید (۳۷). در بخش اقدامات نقشه‌ی علمی کشور تحت عنوان "انجام پژوهش در خصوص تحول شبکه‌ی سلامت کشور با رویکردهای سلامت نگر، تعیین کننده‌های اجتماعی سلامت، عدالت، تقویت همکاری‌های بین بخشی و مبتنی بر نظام علم، فناوری و نوآوری"^۵، به تعیین کننده‌های اجتماعی سلامت، نگاهی ویژه انداخته شده است.

^۱ همان، ص ۴۸

^۲ همان، ص ۶۵

^۳ High Risk

^۴ نقشه‌ی جامع علمی سلامت. وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، اسفند ماه ۱۳۸۸. ص ۵۲

^۵ همان، ص ۶۲

تنگناهای توسعه‌ی پزشکی سیستمی در

نقشه‌ی علمی ایران در گستره‌ی سلامت

- عدم نگاه به بیولوژی و علم پزشکی به عنوان یک دانش اطلاعاتی
- نبود زیرساخت برای آموزش، گسترش و پژوهش در زمینه‌ی دانش بیولوژی سیستمی^۱
- عدم وجود نگاه یکپارچه به پاتوژنز، تشخیص و درمان بیماری‌های بر اساس دیدگاه‌های سیستمی با رهیافت‌های سیستمی^۲
- عدم توجه به برنامه‌های پژوهشی یکپارچه در مقیاس بزرگ در پژوهش‌های زیست پزشکی
- نبود زیرساخت‌های لازم برای مطالعات میان رشته‌ای^۳
- عدم توجه به فناوری‌های نوپدید و فناوری‌های برتر به عنوان راهبردی بنیادین

- عدم توجه به بیولوژی محاسباتی و بیوانفورماتیک
- عدم توجه به مشارکت بیمار در سیستم تشخیصی، درمانی و پژوهشی و طراحی زیرساخت‌های لازم برای پزشکی مشارکتی^۴
- نگاه به پزشکی به شکل واکنشی بوده و نه کنش‌گرا^۵ و در نتیجه توجه به سوی بیماری^۶ معطوف گشته است و نه به سوی تندرستی^۷
- هر چند در نقشه‌ی علمی کشور، بهره‌گیری از فناوری‌هایی که کشور را در استفاده از مزیت‌های نسبی و خلق ثروت یاری می‌رسانند به "فناوری‌های زیستی"، "پزشکی"، "ملکولی و سلول‌های بنیادین" و "نانو فناوری" توجه خاص عنایت شده است و از اولویت‌های علم و فناوری سلامت محسوب شده‌اند^۸
- ولی در بُعد راهبردی نقشه، از توجه ویژه به فناوری‌های پزشکی ملکولی و سلول‌های بنیادین و تدوین

¹ Systems Biology

² System Approach

³ Multidisciplinary

⁴ Participatory Medicine

⁵ Proactive

⁶ Disease

⁷ Wellness

^۸ نقشه‌ی جامع علمی سلامت. وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، اسفند ماه ۱۳۸۸. ص ۴۰-۳۹

برنامه‌های عملیاتی و پروژه‌های مرزشکن نشانی نیست. این در حالی است که توسعه‌ی علمی دانش ژنومیک، پروتئومیک و فناوری‌های مرزشکن مانند بیوانفورماتیک و تصویربرداری‌های ملکولی در دهه‌ی اخیر، امکان به واقعیت پیوستن پزشکی سیستمی را هموار کرده‌اند.

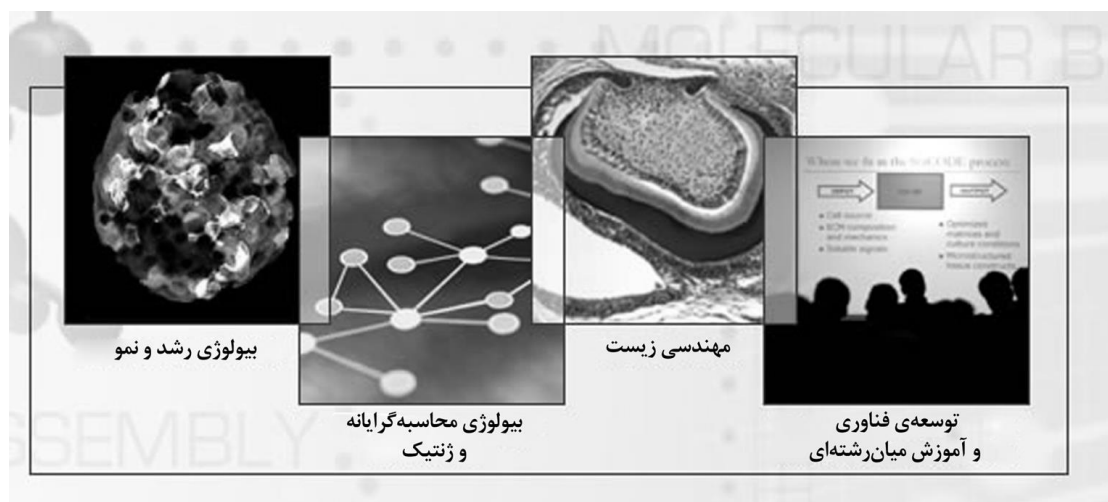
همچنین در نقشه‌ی علمی کشور سکوهایی^۱ برای ذخیره‌سازی داده‌ها برای زمانی طولانی و نیز سکوهایی برای یکپارچه‌سازی و تحلیل داده‌های چند متغیری بیماران، دیده نشده است. این در حالی است که در آینده‌ای نزدیک، با انباشتی از داده‌های برخاسته از آنالیز تک سلولی روبه‌رو خواهیم شد که اطلاعات ترانس کریپتومی و پروتئومی این سلول‌های را نیز شامل می‌شود (۳۸-۳۹). توسعه‌ی دیگر که می‌بایست در نقشه‌ی علمی کشور صورت پذیرد نگاه به دانش جدید "سیستم‌های پیچیده" و "شبکه‌ها" است. در این نگاه شبکه‌های پیچیده‌ی ملکولی و مسیرهای بیولوژیک در سطح شبکه‌های پیچیده‌ی بیماری‌ها تبلور می‌یابند و خود شبکه‌ی بیماری‌ها نیز از شبکه‌ی

اجتماعی - اقتصادی نیز اثر می‌پذیرد. از این رو می‌بایست به بیماری‌های واگیر و عفونی، سرطان‌ها، بیماری‌های قلبی - عروقی، تنفسی و عصبی نیز از منظری سیستمی نگریند (۴۳-۴۰). این نگریند به این بیماری‌ها، چیزی فراتر از این است که تنها به تعیین کننده‌های اقتصادی و اجتماعی این بیماری‌ها نگاه کرد و باید چشم‌انداز چنان گسترده باشد تا تمام عوامل به شکلی در آن جای گیرند تا امکان تجلی پزشکی P4 در ابعاد گوناگون آن، به ویژه بعد پیشگویی کنندگی و فردگرایانه آن فراهم آید (۴۳-۴۰). با همین دید نیز می‌بایست به فناوری‌های تصویربرداری، به ویژه تصویربرداری ملکولی نیز نگریند شود (۴۲).

منظری دیگر که می‌بایست در توسعه‌ی نقشه‌ی علمی کشور نگریند شود، بحث مشارکت جویانه‌ی پزشکی آینده (پزشکی P4) است. بخش جدایی ناپذیر پزشکی آینده، پزشکی مشارکتی^۲ است که راهبردهای مشارکتی یکی از راه‌های الزام آور است که می‌تواند پزشکی P4 را به بیماران عرضه نمود (۱۰). از سوی دیگر بیماران توانمند شده با ابزارها و اطلاعات

¹ Platforms

² Participatory Medicine



تصویر ۵۲ - علوم مهندسی زیستی، بیولوژی رشد و نمو، محاسبه‌گرایانه و ژنتیک در کنسرسیوم بر پایه‌ی سیستمی جهت پروژه‌ی میان رشته‌ای "مهندسی و طراحی عضو NIH آمریکا" نقش محوری دارند.



ویژه نمود. همین شبکه‌های بیماری‌ها هستند که می‌توانند در یک گستره‌ی وسیع‌تر، با شبکه‌های به پیش‌رانده شده‌ی بیماران^۱، یکپارچه شده و مفاهیم و اهداف پزشکی مشارکتی را در صحنه‌ی عمل به ظهور رسانند (۴۵ و ۴۶).

هر چند که طی دهه‌ی گذشته در سایه‌ی اندیشه‌های استاد گرانقدر عرصه‌ی سلامت، جناب آقای دکتر حسین ملک افضلی، تلاش‌های نوآورانه و بی‌همتایی جهت آشنایی جامعه با مفاهیم پزشکی

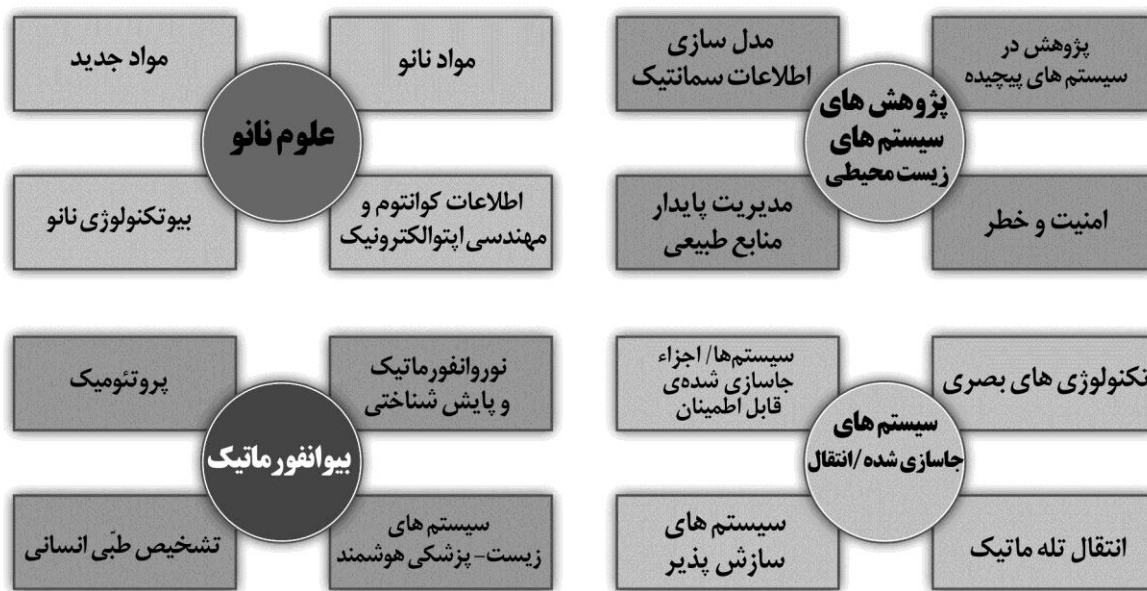
می‌توانند در آینده نقش فعالی را در سلامت خود ایفاء نمایند، در حقیقت در پزشکی مشارکتی آینده، آنها با ارائه دهندگان خدمات سلامت و پزشکان خود، در طراحی، مدیریت و دستیابی به اهداف خود، به صورت مشارکتی نقش ایفا خواهند کرد. از این رو بایستی به بنیان شبکه‌ی بیماری‌ها در حد فراگیر که شامل پژوهشگران آکادمیک، سیاست‌گذاران جامعه، ارائه دهندگان خدمات سلامت و نیز توده‌ی بیماران و مردم است در توسعه‌ی نقشه‌ی علمی کشور توجه

¹ Patient-Driven Networks

مشارکتی انجام گردید و می‌رفت که این مفاهیم نه تنها در سطح چارچوب‌های پژوهشی بلکه در گستره‌ی سلامت فراگیر شود ولی در نقشه‌ی علمی کشور به زیرساخت‌ها و نیز مفاهیم پزشکی مشارکتی و نقشی که می‌تواند در تحول نظام سلامت داشته باشد (۴۵-۴۹) اعتنایی نشده است.

در یک فراگرد کلی مقایسه‌ی نقشه‌ی علمی کشور در گستره‌ی سلامت با نقشه‌ی راه بنیاد ملی

سلامت آمریکا، این حقیقت را آشکار می‌سازد که در تدوین نقشه‌ی علمی آمریکا، تغییرات پارادایمی در حوزه‌ی علم و فناوری‌های وابسته به علوم زیست پزشکی به خوبی درک شده و بر راهبردهای نقشه اثر گذاشته است (۱۷). این در حالی است که در نقشه‌ی علمی کشور ما، توجه‌ای بنیادین به تغییر پارادایم‌های اثر فناوری‌های با توان عملیاتی بالا^۱ بر عرصه‌ی پژوهش‌های زیست - پزشکی صورت نگرفته است و به



تصویر ۵۳ - میدان‌های نوآورانه‌ی جدید در مباحث تحقیقات میان رشته‌ای در چهار گستره‌ی گوناگون: در نقشه‌ی علمی بنیاد ملی سلامت آمریکا (NIH) بر روی دو مقوله‌ی علوم نانو و بیوانفورماتیک با یک رهپافت میان رشته‌ای توجه شده است.

¹ High Throughput

پروژه‌ی ژنوم انسانی، بیولوژی سیستم‌ها و بیولوژی محاسبه‌گرایانه و نیز به ویژه به مطالعات میان رشته‌ای^۱ توجه‌ای نشان داده نشده است.

بنیاد ملی سلامت آمریکا، بهترین پروژه‌های پیش آهنگ را برای آغاز برنامه‌های میان رشته‌ای در انستیتوهای تحت نظارت خود به اجرا درآورده است و بسیاری از پروژه‌های پژوهشی میان رشته‌ای، در قالب کنسرسیوم‌های میان رشته‌ای برای حل مسائل پیچیده و غامض سلامت و بیماری را سامان داده است و برنامه‌هایی تربیتی و آموزشی برای آشنایی پژوهشگران در تمام مقاطع تا سطوح پسادکتر فراهم کرده و توسعه‌ی فناوری‌ها و روش‌های پیشرفته‌ی تحلیلی میان رشته‌ای را مورد حمایت خود قرار داده است. این در حالی است که هنوز در بسیاری از دانشگاه‌ها و مراکز آکادمیک پزشکی جهان، هر چند که از لحاظ فکری و تئوریک از برنامه‌های میان رشته‌ای حمایت می‌کنند ولی هنوز در چارچوب مرزهای رشته‌ای سنتی خود دست و پا می‌زنند. چنین به نظر می‌رسد که میل سیاست‌های راهبردی پزشکی به سوی برنامه‌های

میان رشته‌ای، برخاسته از دو بینش “تفکر سیستمی” و در هم تنیدگی “فاکتورهای بیولوژیک و اجتماعی” در پژوهش‌های سلامت و بیماری باشد (۵۰).

طراحی نقشه‌ی علمی سازمان هوشمند بنیاد ملی سلامت آمریکا چنان است که پروژه‌هایی را به انجام می‌رساند که هیچ سازمان یا واحد دیگری نتواند و نخواهد توانست انجام دهد. چنین است که این سازمان، پیشگامی در پروژه‌های اکتشافی حیطه‌های نو و پایه‌ی علوم بیومدیكال را در رأس جنبش علمی هزاره‌ی جدید خود قرار داده است. از این رو این سازمان می‌خواهد جایگاه شماره‌ی یک خود را که در دوران صنعتی داشته و حامی اقتصاد کاپیتالیستی بوده است در دوران پسا سرمایه داری اقتصاد دانایی محور که به آن کاپیتالیسم فکری نام نهاده‌اند نیز حفظ کند. به زبان دیگر، این سازمان هوشمند کاپیتالیسم عقلانی قرن بیست و یکم، در پی آن است که برتری جویی آمپریالیستی آمریکا را در حوزه‌های زیست پزشکی پاس بدارد. بنابراین شکاف در دانایی و طبقاتی شدن جوامع از دیدگاه مقیاس دانایی، رو به فزونی پرشتاب

^۱ Interdisciplinary Biology

است (۱۷).

به زبان دیگر هر چند در آینده‌ای نزدیک تغییر پارادایمی پزشکی سیستمی همه‌ی گستره‌ی مراقبت‌های سلامت را در بخش‌های دولتی و خصوصی و کسب و کار و صنایع وابسته به آن را دچار تغییرات شگرف می‌کند، اما باید به این نکته نیز اشاره کرد که کشورهای جنوب و در حال توسعه که در علم “پزشکی سیستمی” آینده که به شدت دیجیتالی و فناورانه است و ارائه‌ی خدمات سلامت در ابعاد پیشگویی کنندگی به شدت بر فناوری‌های نو تکیه خواهد کرد، به عنوان مصرف‌کنندگان کالای پزشکی سیستمی محسوب شده‌اند و

طراحان آینده در نظام پسا سرمایه‌داری آمریکا در سودای انتقال این کالا به قیمتی ارزان به کشورهای در حال توسعه می‌باشند و نام این حرکت را دموکراتیزه کردن پزشکی آینده نامیده‌اند (۱۲).

تنها راه فراروی ما، تدوین دقیق نقشه‌ی راه

ژنومیکس



بیوانفورماتیکس



پروتئومیکس



پوپولومیکس (Populomics)



روان - اعصاب - ایمن شناسی



تصویر ۵۴ - مثال‌های از گستره‌های هیبرید: در بنیاد ملی سلامت آمریکا هدف از پژوهش میان‌رشته‌ای در هم تنیدن و یکپارچه‌سازی دو یا چند رشته‌ی علمی جداگانه برای خلق یک رشته‌ی جدید هیبرید است.

آینده‌ی کشور به شکلی هوشمندانه است و بایستی کلان روندهای حوزه‌ی علم و فناوری و نیز تغییرات پارادایمی دانش پزشکی را رصد کرده و با تدوین راهبردهای کنش‌پذیر^۱، بنیان برافکن و مرزسکن، با پذیرش انقلاب دیجیتالی و اطلاعاتی در تمام گستره‌ها

^۱ Actionable

و فراهم آوردن رشد و نموی زیرساخت‌های فناوری‌های نو همانند فناوری‌های وابسته به ژنومیکس، پروتئومیکس و امیکس‌ها، فناوری آنالیز تک سلول و فناوری‌های میکروفلوئیدیک و همانند آن، بسته‌های لازم را برای شکوفایی و به واقعیت رساندن ریشه‌ای پزشکی سیستمی در کشور و تبدیل نظام سلامت از بیمار - محور به تندرستی - محور و سیمای کنش‌گرا^۱ (۵۱) گام برداریم.

از سوی دیگر هرگز فراموش نکنیم که مفهوم توسعه‌ی پایدار که به عنوان یک آرمان در چشم انداز

جوامع کنونی مطرح شده است، ابعاد پیچیده‌ای دارد که نیل به آن توسط ابزارهایی امکان پذیر است که تحلیل سیستمی را در سرلوحه‌ی کار خود قرار داده‌اند. همچنین، در اندیشه‌ی هر آینده پژوه، مفهوم توسعه‌ی پایدار به عنوان ”کار آینده پژوهی“ جای دارد. به زبان دیگر، آینده پژوهی همچون ابزاری برای نیل به توسعه‌ی پایدار جلوه می‌کند. در نهایت بایستی به این ادراک دست یابیم که هدف نهایی آینده پژوهی، نیل به توسعه‌ی پایدار در فضای جهانی سرشار از پیچیدگی و تغییر است (۵۲).

^۱ Proactive

پیوست

از بیولوژی سیستمی به پزشکی سیستمی



مفهوم کارگاه "از بیولوژی سیستمی به پزشکی سیستمی"^۱

در سال‌های اخیر پدیداری پرشتاب بیولوژی سیستمی را به صورت یک رشته‌ی نوین شاهد بوده‌ایم. رشد و نموی چنین رشته‌ای مستقل در علم، برخاسته از پارادایمی است که تلاش می‌نماید با فرو نهادن رهیافت استقرایی، به درک رهیافتی سیستمی نایل آمده و با شیوه‌ای یکپارچه، به درک دانش بیولوژی در توأمان با پاتوفیزیولوژی برآید. از این گذر می‌توان انبوه داده‌های نوین برآمده از فناوری‌های امیکس^۲ را با داده‌های کمی پزشکی و بیولوژیک یکپارچه کرد و به سطح کاربردی ارتقاء داد. در سایه‌ی چنین تفکری

است که دانش پزشکی سیستمی، از میان بردن شکاف میان دانش و فناوری‌های نوین با داده‌های تجربی و گستره‌ی کاربرد بالینی را هدف قرار داده است. بر این اساس کارگاهی با عنوان "از بیولوژی سیستمی به پزشکی سیستمی" توسط بخش مدیریت سلامت کمیسیون اروپا در بروکسل در ۱۴ و ۱۵ ژوئن سال ۲۰۱۰ برگزار گردید و خبرگان رشته‌های بالینی، تشخیصی و گستره‌های دارویی، فناوری‌های برتر (مانند omics-) و بیولوژی محاسباتی و سیستمی با حضور نمایندگان از دانشگاه، صنعت و آژانس‌های سرمایه‌گذار گرد هم آمدند تا به فرصت‌ها و چالش‌های توسعه‌ی پزشکی سیستمی بپردازند.

^۱ این بخش ترجمه‌ای است از:

Report on European Commission, DG Research, Directorate of Health Workshop: From systems biology to systems medicine. Brussels, 14-15 June 2010 .

^۲ -OMICS

این کارگاه سه هدف زیر را جستجو می‌کرد:

۱/ تحلیل بیولوژی سیستمی جهت کاربرد آن در پزشکی

۲/ شناسایی فرصت‌ها و تنگناها، در گذار از بیولوژی سیستمی به پزشکی بالینی

۳/ شناسایی گستره‌های پژوهشی و سیاستی کلیدی کوتاه، میان و بلند مدت برای همکاری‌های تحقیقاتی در اروپا جهت عرضه‌ی پزشکی سیستمی در عالم واقعیت

از آنجا که نظر خبرگان و نمایندگان جامعه‌ی علمی و صنعتی اروپا در عرصه‌های گوناگون گذار از بیولوژی سیستمی به سوی پزشکی سیستمی حاوی نکات برجسته و کلیدی بوده که این نکات می‌توانند در ترسیم نقشه‌ی علمی کشور در حوزه‌ی سلامت به کار آیند، در ادامه به یافته‌های این کارگاه اروپایی در سه بخش خواهیم پرداخت.

الف/ هنر کاربست بیولوژی سیستمی در پزشکی

خبرگان شرکت کننده در کارگاه، به هنر کاربست

و چگونگی کاربرد رهیافت‌های بیولوژی سیستمی برای رویارویی با پرسش‌های گسترده‌ی سلامت و بیماری نگرینسته و نقطه نظرات خود را در این چالش عنوان کردند و همگی بر این باور بودند که هم اکنون انباشتی چشمگیر از داده‌های منفرد بیولوژی در مورد بیماری‌های پیچیده وجود دارد که می‌توانیم با مطالعه‌ی آنها به درک اجزاء نایل شویم. در بعضی از موارد نیز عملکرد آنها آشکار شده است ولی همگی بخش‌هایی از یک سیستم پیچیده هستند.

انباشتی از مطالعات وجود دارند که به تحلیل شبکه‌ای مکانیسم‌های زیستی و نیز تجزیه و تحلیل بر هم کنش‌های سلولی جهت درک رفتار جمعیت‌های سلولی می‌پردازند. کاربردهای رهیافت‌های بیولوژی سیستمی توانسته‌اند مدل‌های محاسباتی و ریاضی مسیرهای بیولوژیک پایه‌ی وابسته به بیماری‌ها را در شرایط آزمایشگاهی *in vivo* در مدل‌های جانوری ارائه دهند. فناوری و ابزارها، (به ویژه شیوه‌های آنالیز با توان عملیاتی بالا^۱ جهت آنالیز گسترده‌ی ژنوم) هم اکنون جهت کاربرد بیولوژی سیستمی در انسان یا

^۱ High-Throughput

بیماران در دسترس می‌باشند.

ماهیت بیماری‌های عمده و مزمن چند منظری بوده و بیولوژی استقرایی نمی‌تواند پاسخگوی راه‌حل‌های مناسب این بیماری‌ها باشد. از دیدگاه پزشکی سیستمی، بیماری‌های انسانی را می‌توان به صورت آشوب‌زدگی در شبکه‌های سلولی، ملکولی و ژنتیکی یکپارچه و پیچیده قلمداد نمود. چنین پیچیدگی به توان مدل‌پردازی ریاضی در پیشگویی پاسخ سیستمی به سلامت و بیماری نیاز دارد. در آینده کاربرد رهیافت‌های بیولوژی سیستمی اجازه‌ی ارزیابی جامع پیش‌زمینه‌ی بیماری‌ها، تشخیص و پیشرفت آنها را خواهد داد. اما هم‌اکنون بر اساس نظر شرکت‌کنندگان در کارگاه، انجام مطالعات بیولوژی سیستمی به صورت جامع و با کیفیت بالا در نمونه‌های بالینی انسانی نادر بوده و از این رو هنوز زود است که اثر انباشتی کاربرد بیولوژی سیستمی در بیماران را مورد مطالعه قرار داد.

چندین گستره که به نظر می‌آید رهیافت‌های بیولوژی سیستمی می‌توانند نقش مهمی را به عنوان پارادایم در درک پیچیدگی‌های آنها داشته باشند (مانند کشف داروهای جدید) در میان اعضاء مورد

بحث قرار گرفتند.

اما در همین جا نیز اعضاء بر این باور بودند که با وجود پیشرفت‌های شگفت‌انگیز در پژوهش‌های زیست‌پزشکی در دهه‌ی گذشته، اثر مثبت این تلاش‌های بر روی کشف و شناسایی شیوه‌های درمانی کارآمدتر، هنوز بسیار محدود است و علت آن نیز عدم توانایی کنونی در به تصویر کشیدن پیچیدگی‌های سیستم‌های زیستی است. هنوز اطلاعات کمی وجود دارد و یا اصلاً اطلاعاتی پیرامون برهم‌کنش‌های سلولی/شبکه‌ای وجود ندارد و نیاز است که پاسخ‌هدف را در درون چارچوب شبکه‌های فیزیولوژیک و نه به صورت منفرد و جدا درک نمود.

گستره‌ای عظیمی از داده‌ها در کارآزمایی‌های بالینی در افراد بیمار خلق می‌شوند ولی به صورت فزاینده‌ای بسیار دشوار است که این داده‌های جزیره‌ای را به یکدیگر پیوند داد تا محتوای آنها فزونی یابند. اما پزشکی سیستمی چارچوبی را فراهم می‌آورد که این داده‌های جدا افتاده از یکدیگر را بتوان یکپارچه کرد و بدین سان پزشکی از حالت "حدس و دعا" به سوی راهبردهای "پیشگویی و سنجش" به پیش رود. هم‌اکنون شرکت‌های دارویی بزرگ، آغاز به الحاق

کارآزمایی‌های بالینی - رهیافت‌های بیولوژی سیستمی می‌توانند در طراحی کارآزمایی‌های بالینی، کوتاه‌سازی زمان و هزینه‌ها، راهنمایی‌های مفید عرضه می‌دارد.

باز تعریف فنوتیپ‌های بالینی براساس پارامترهای ملکولی و دینامیک

کشف مارکرهای زیستی مؤثر چند ماهیتی برای شناسایی پیشرفت بیماری (کاربرد مفید بالینی جهت برآورد خطر، پیش‌آگهی و تشخیص)

درمان ترکیبی؛ (این رهیافت جهت پیدا کردن یک ترکیب و دوزاژهای مؤثر پایینی از داروها (به ویژه در موارد وجود بیماری‌های زمینه‌ای که بیش از یک بیماری فرد را دچار کرده‌اند) کارآیی خواهد داشت.

بهبودی در توسعه‌ی داروها (بهینه سازی کارآیی داروها، ایمنی و رهاسازی، زمان بندی و دوزاژ درمان)

به سلامت فردی در گستره‌ی زمانی طولانی نگریسته می‌شود.

تصویر ۵۵ - نیاز بالینی، پیش‌ران کاربردهای رهیافت بیولوژی سیستمی در پزشکی و نیز توسعه‌ی فناوری‌های نوین مورد نیاز است. فهرست بالا پاره‌ای از فعالیت‌ها در زمینه‌ی پزشکی سیستمی را چکیده نموده است.

لاینفک توسعه‌ی پزشکی سیستمی "هماهنگی" است. یک رهیافت هماهنگ شده میان رشته‌های گوناگون، دانشگاه و صنعت و دیگر ذی‌نفع‌های وابسته باید انجام گیرد. افزون بر این جامعه‌ی بیولوژی سیستمی باید بهترین تلاش‌ها را جهت ارائه‌ی درست اهداف خود به

رهیافت‌های بیولوژی سیستمی کرده‌اند تا مدل‌های ملکولی بیماری‌ها و عملکرد داروها را خلق نمایند. با این وجود بسیار نیاز است که بیولوژی سیستمی در اروپا و در سراسر جهان، به ارائه‌ی شواهد تجربی با ارزش افزوده و سودمند برای جامعه بپردازد. یک جزء

جهت جذب صنعت و سرمایه گذاری در گستره‌ی پزشکی سیستمی

۴/ از همه مهم‌تر آنکه نیازهای بالینی مربوطه باید به عنوان نیروی پیش‌ران عمده به سوی پزشکی سیستمی نقش ایفا نمایند.

ب/ تحلیل منظرهای بیولوژی سیستمی / پزشکی سیستمی (شناسایی فرصت‌ها، تنگناها و نیازهای توسعه‌ی فناوری)

اهمیت فرموله کردن پرسش‌های درست در بیولوژی سیستمی، مورد تأکید قرار گرفت. بیولوژی سیستمی نه یک فرایند گردآوری داده‌ها است و نه به تنهایی توان مدل‌سازی پیشگویی‌کنندگی دارد؛ بلکه دانشی است پیرامون "سیستم‌ها" که به درک سیستم‌های زیستی در سلامت و بیماری می‌پردازد. چالش عمده، یکپارچه‌سازی داده‌های پیچیده، در گذر زمان و مکان و سطوح سازمانی متفاوت است؛ به گونه‌ای که بر هم کنش‌ها با محیط پیرامون فراموش نشود. همچنین اساس آن مقایسه سیستم‌های تجربی گوناگون است. چالش در آنجا نهفته است که چگونه بایستی داده‌های فراهم آمده با فناوری‌های برتری

جامعه‌ی عمومی و سیاست‌گذاران انجام دهد و در این گذار با حفظ چهره‌ی شوق برانگیزاننده، پراگماتیک و لمس‌پذیر، نباید انبوهی از نویدها را پیرامون کارهایی که باید انجام شود ارائه دهد. هم‌زمان نیز باید تمام منظرهای اخلاقی را مدنظر قرار دهد.

در هنگام بحث و گفتگو، شرکت‌کنندگان کارگاه به چالش‌های بیولوژی سیستمی و کاربرد آینده آن در پزشکی پرداختند و به موارد زیر جهت رویارویی با این چالش‌ها اشاره نمودند:

۱/ می‌بایست هماهنگی میان تلاش تمام فعالان وابسته صورت گیرد تا اولین گام‌ها به سوی پزشکی سیستمی و تغییر پارادایم در پزشکی کلاسیک انجام پذیرد. در این گذار باید درجاتی از بلند همتی و تلاش در به ثمر نشستن چشم‌اندازی که در پروژه‌ی ژنوم انسانی صورت گرفته نیز بایستی وجود داشته باشد.

۲/ خلق شبکه‌ای قوی میان پروژه‌های در حال انجام بیولوژی سیستمی با هدف به اشتراک‌گذاری منابع و یا اطلاعات، ابزارها و رهیافت‌های متدولوژیک موفقیت‌آمیز با جامعه‌ی گسترده‌تری از بیولوژی سیستمی و جامعه‌ی بالینی.

۳/ ارائه‌ی کاربردهای پزشکی بیولوژی سیستمی

همچون ژنومیکس، پروتئومیکس، ترانس کریپتومیکس و تصویربرداری‌های ملکولی را به "دانش جدید" در بیولوژی و علوم پزشکی تبدیل نمود. با پرسش‌های مشترکی که پژوهشگران و پزشکان طراحی می‌نمایند می‌توان به این چالش پرداخت. همچنین اهداف کوتاه مدت و طولانی مدت نیز بایستی مد نظر قرار داد. در هنگام بحث مشترک، از شرکت کنندگان در کارگاه خواسته شد تا فرصت‌ها و تنگناهای آینده‌ی پزشکی سیستمی را ترسیم نمایند تا از این گذر، دانش نوین در پهنه‌ی اروپا، به صورت واقعی خود را نشان دهد.

فرصت‌های پزشکی سیستمی

۱/ آشکارسازی مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک بیماری‌های مزمن و چند عاملی
 ۲/ کشف دارو؛ گشایش راه‌های نوین در درمان‌های ترکیبی^۱؛ درمان‌های هدفمند^۲؛ توکسیکولوژی پیشگویی کننده و ایمنی^۳
 ۳/ رهیافت‌های جایگزین^۴ جهت آزمون درمان‌های

مؤثر (از طریق درمان‌های بر پایه‌ی مدل ریاضی و محاسباتی و مطالعات بالینی بهتر بهینه طراحی شده).

۴/ شیوه‌های تشخیصی بهتر

۵/ بهبودی در پروفایل بندی بیماران (ارزیابی تنوع فردی از طریق مدل‌های ریاضی و محاسباتی که طبقه بندی بیماران و پزشکی فردگرا را امکان پذیر می‌نماید؛ به ویژه طبقه بندی بیماران پس از درمان که علت شکست کارآزمایی‌ها، قابل درک می‌شوند).

شرکت کنندگان در کارگاه بر این تأکید ورزیدند که از پزشکی سیستمی این انتظار می‌رود که اثری قابل ملاحظه بر روی هزینه‌های مراقبت‌های سلامت و اقتصاد آینده‌ی صنعت دارویی داشته باشد زیرا پزشکی سیستمی نقش شگرفی را در رشد پرشتاب توسعه‌ی دارو ایفا می‌نماید. هم اکنون اروپا به پژوهش‌های بیولوژی سیستمی به شدت پرداخته است که این کنش اروپا اثر پیشگامی بیولوژی سیستمی در گستره‌ی پزشکی سیستمی را تسهیل می‌نماید. آنها همچنین به این باور رسیدند که تربیت نسل آینده‌ی

¹ Combinatorial Therapies

² Targeted Therapies

³ Safety

⁴ Alternative

درک فیزیولوژی بیماری‌های مزمن، بیماری‌های چند عاملی (سرطان، دیابت، چاقی، بیماری‌های متابولیک، سالخوردگی و ...)، از طریق آنالیز شبکه‌ی فرایندهای بیماری‌ها و نیز شناسایی مارکرهای زیستی جهت تشخیص زودرس و پیش‌آگهی و درمان‌های فردگرایانه

درمان‌های ترکیبی و غربالگری دارویی ترکیبی

• یکپارچه سازی ژنومیکس فردی با متابولومیکس، آندوکرینومیکس (Endocrinomics)، پروتئومیکس و فتوتیپ‌یابی بالینی

تصویر ۵۶ - گسترده‌های راهبردی در همکاری‌های اروپایی در پزشکی سیستمی

پژوهشگران و آموزش، جزء کلیدی در سرلوحه‌ی برنامه‌های موفقیت‌آمیز بیولوژی سیستمی و پزشکی سیستمی است. از این رو اروپا نباید فرصت پیاده‌سازی تربیت میان رشته‌ای نسل آینده‌ی دانشمندان و پزشکان را فراموش نماید. این گستره‌ی آموزش باید رشته‌های گوناگون را از بیولوژی و پزشکی تا ریاضیات، فیزیک و مهندسی شامل شود. اجزای برنامه‌ی مدارس تابستانی و فلوشیپی، شیوه‌های آموزشی ساده‌ای به سوی این هدف هستند. در انگلستان، MRC هم اکنون از قالب برنامه‌های فلوشیپی تحت عنوان "discipline

hopping" حمایت کرده است تا دانشمندان و خبرگان بالینی، در گستره‌های دیگر از آنچه خود تخصص دارند به پژوهش بپردازند.

تنگناها برای توسعه‌ی پزشکی سیستمی

۱/ انبوه‌ای از فرضیه‌های علمی از طریق متدهای محاسباتی و ریاضی تولید می‌شوند ولی به آزمون و اعتبارسنجی آنها نیاز است.

۲/ مدل‌سازی باید به صورت قوی، با تجربه‌ی مستقیم و واقعیت بالینی توأم شود.

۳/ نیاز به توسعه‌ی مدل‌سازی چند سطحی، در مکان و سطوح سازمانی متفاوت سلولی، بافتی و ساختار ارگانی احساس می‌گردد.

۴/ نیاز به توسعه‌ی ابزارهای فناوری و متدلوژی جهت جمع‌آوری داده‌های مورد نیاز برای اعتبارسنجی مدل در زمینه‌ی بالینی وجود دارد.

۵/ دسترسی به نمونه‌های بالینی پیوند یافته با داده‌های پزشکی و بالینی به صورت فرادقیق باید وجود داشته باشد.

۶/ فقدان زیرساخت‌های میان رشته‌ای (در زیر چشم‌انداز مشترک)

۷/ نیاز به سرمایه‌گذاری عمده در بسیاری از گستره‌ها به منظور راه‌اندازی پزشکی سیستمی به صورت واقعیت در یک زمان واحد تا بتوان جابه‌جایی در پارادایم پزشکی را پذیرا شد.

۸/ فقدان برنامه‌های پژوهشی یکپارچه‌ی واقعی گسترده در پژوهش‌های زیست پزشکی احساس می‌شود.

از دیدگاه فناوری‌ها، خبرگان توانستند، گستره‌های ویژه‌ای که باید توسعه‌ی بیشتری یابند را شناسایی نمایند که در زیر به آنها اشاره می‌شود:

۱/ ترکیباتی از فناوری‌های با توان عملیاتی بالا^۱ و امیکس‌ها^۲، فناوری‌های با توان عملیاتی متوسط (پروتئومیکس، متابولومیکس)، آنالیز تک سلولی کمی با توان عملیاتی بالا^۳

۲/ ابزارهای پیشگر پرتابل و حسگرهای زیستی جهت بررسی عملکردهای بیولوژیک چندگانه و ابزارهای پروفایلی ملکولی سریع و خودکار مینیاتوری شده

۳/ فناوری‌های اندازه‌گیری دینامیک تصویربرداری تمام بدن به صورت غیرتهاجمی و اندازه‌گیری کمی مربوط به بالین و دینامیک در *in vitro* در سطح سلولی و یا بافتی و یا ارگانی

۴/ توسعه‌ی مدل‌های ریاضی و محاسباتی اعتبارسنجی شده برای شرایط بالینی؛ جهت پیوند دادن داده‌های سطح جمعیتی، اطلاعات دقیق کارآزمایی‌های بالینی و داده‌های فردی بیماران؛ متدها

¹ High-Throughput

² -Omics

³ High-throughput quantitative single-cell analysis

و یا ابزارهای ریاضی و محاسباتی جهت یکپارچه‌سازی
تیپ داده‌های گوناگون، جهت یافت ارتباطات دینامیک،
جهت تعیین ساختار سلولی و بافتی (شامل مدل‌سازی
چند سطحی)

زیر ساخت‌ها و فناوری‌ها

شرکت کنندگان کارگاه، نیازمندی‌های
زیرساخت‌های ویژه‌ای را جهت توانمند نمودن پزشکی
سیستمی مورد تأکید قرار دادند و ایده‌های زیر را
پیشنهاد کردند:

۱/ به سکوهایی برای ذخیره‌سازی طولانی مدت
داده‌ها و نیز سکوهایی برای یکپارچه‌سازی و تحلیل
داده‌های چند متغیری بیماران مورد نیاز است.

۲/ تسهیلات ذخیره‌سازی داده‌ها به صورت ایمن
که امکان اشتراک‌گذاری کنترل شده‌ی داده‌های
بالینی، مدارک پزشکی و داده‌های پروفایلی ملکولی را
فراهم می‌آورند.

۳/ استانداردهای متدولوژی‌ها

۴/ سکوهایی فناوری برای فناوری‌های omics - با

هزینه‌ی قابل قبول

۵/ تسهیلات پایه و بالینی کارآمد که به صورت
کارآمدی منابع انسانی و مواد را به اشتراک می‌گذارند
(مانند "انستیتو مجازی اروپا برای پزشکی سیستمی").

ج) راه در پیش

راهبردهای آژانس‌های سرمایه‌گذار

کارگاه شامل یک "بخش سرمایه‌گذاران"^۱ بود که
فعالیت‌های در جریان و طرح‌های بیولوژی سیستمی /
پزشکی سیستمی مربوط به سه آژانس سرمایه‌گذار
(EC, BMBF و MRC) ارائه گردید.

EU یک قدرت جهانی در گستره‌ی بیولوژی
سیستمی و کاربردهای آن است و تعهد بالای ۴۲۰
میلیون یورویی جهت پژوهش، تربیت و ایجاد
زیرساخت در گستره‌ی بیولوژی سیستمی را از سال
۲۰۰۴ تا ۲۰۱۰ در قالب فعالیت‌های چند ملیتی و
همکارانه پژوهشی در گستره‌ی سلامت تحت ششمین
و هفتمین برنامه‌های چارچوب (FP6 & FP7) انجام
داده است.

¹ Funders' session

نتایج گستره‌ی بیولوژی سیستمی در آخرین فراخوان سلامت EU ارائه گردید. پروژه‌های گزینش شده دارای منظر کاربردی در زمینه‌ی سلامت و بیماری بودند. سرمایه‌گذاری‌های گوناگون، از پروژه‌های پیش‌آهنگ پزشکی با اثر بالا تا زیرساخت‌ها، مشارکت‌های مردمی - خصوصی و نیز ERANETs ترسیم شدند.

برنامه‌ی کبد مصنوعی (BMBF)^۱ آلمان مطرح گردید؛ این برنامه بزرگترین پروژه‌ی پیش‌آهنگ در بیولوژی سیستمی وابسته به پزشکی است که شامل ۷۰ گروه و سرمایه‌گذاری ۴۳ میلیون یورویی می‌شود. MRC انگلستان "مدل تمام جامع"^۲ را برای سرمایه‌گذاری بر بیولوژی سیستمی و سرمایه‌گذاری در پروژه‌های کوچک و بزرگ به کار می‌برد. یک دریافت آن است که به نظر می‌رسد که رهیافت‌های تمرکز یافته کارآمدتر باشند. کسب موفقیت، از ارائه‌ی پرسش‌های جالب بر می‌خیزد. یک مانع جدی بر جای مانده است که آن نیز ارتباط میان ریاضی دانان، افراد

بالینی و بیولوژیست‌ها است. چگونگی حرکت به سوی پروژه‌های پیش‌آهنگ بزرگ‌تر و با اثر بالاتر، یک چالش است.

در هنگام بحث مشترک کارگاهی، از شرکت‌کنندگان پیرامون سیاست‌ها و راهبردهای پژوهشی (مانند نیازهای پژوهشی برای خلق سود در صنعت و SMEها و نیز همکاری‌های بین‌المللی که لازم است از طریق مجرای همکاری‌های اروپایی انجام شوند و نیز چگونگی بدل به واقعیت پزشکی سیستمی در اروپا) پرسش به عمل آمد.

گستره‌های علمی راهبردی در پزشکی سیستمی جهت همکاری‌های اروپایی در کوتاه، میان و بلند مدت

* درک پاتوفیزیولوژیک بیماری‌های مزمن و بیماری‌های چند عاملی (سرطان، دیابت، چاقی، بیماری‌های متابولیک، پیری و...) از طریق پیاده‌سازی تحلیل شبکه‌ای بیماری و شناسایی مارکرهای زیستی

¹ Virtual Liver Programme

² All inclusive Model

که در تشخیص زودرس، پیش آگهی و داروهای فردگرایانه در هر بیماری پیچیده کاربرد خواهند داشت.

* درمان‌های ترکیبی و غربالگری دارویی ترکیبی

* یکپارچه‌سازی ژنومیکس فردگرایانه با متابولومیکس فردگرایانه، اندوکرینومیکس^۱، پروتئومیکس و فنوتیپ گذاری بالینی^۲

* پروژه‌های مشترک اروپایی بایستی بر اساس نمونه‌های بالینی استوار بوده و با حضور خبرگان بالینی به انجام رسند. این طرح‌ها باید واقع‌گرایانه بوده و به شناسایی مارکرهایی اهتمام ورزند که کاربرد بالینی آنها را بتوان در انتهای پروژه مشاهده کرد.

سیاست‌های دیگر که باید در جهت توسعه‌ی گستره‌ی پزشکی سیستمی انجام شوند

* تدوین یک نقشه‌ی راه برای پژوهش‌های پزشکی سیستمی در اروپا، همراه با گرفتن مشاوره از سراسر اروپا. همچنین باید مقالات علمی کوتاهی در گستره‌ی از ژورنال‌هایی که مخاطب آن تمام ذی‌نفع‌ها هستند در این خصوص به چاپ رساند.

* سازماندهی کارگاه‌های متمرکز در خصوص یک رشته و یا گستره‌ی کاربردی

* نیاز به اقداماتی جهت چیرگی بر پراکندگی وضع مقررات قانونی و اخلاقی در سطح ملی پیرامون داده‌ها از اطلاعات بیماران

* فعالیت‌هایی که موجب جلب علاقه به سرمایه‌گذاری بر برنامه‌های تحقیقاتی پزشکی سیستمی در بیمارستان‌های مرجع می‌شوند.

* فراخوان رسانه‌ای جهت درگیر کردن جامعه‌ی عمومی و انتشار اطلاعات و دستاوردهای پزشکی سیستمی

* نیاز به فعالیت‌هایی که موجب گسترش بیولوژی سیستمی از مرزهای بیولوژی پایه و جوامع ریاضی به سوی جهان پزشکی / بالینی می‌شوند.

گستره‌هایی برای همکاری‌های بین‌المللی

* تدوین استانداردها برای گردآوری، کارداری و ذخیره‌سازی داده‌ها

* بنیان پایگاه داده‌ها برای مدل‌های محاسباتی و

¹ Endocrinomics

² Clinical Phenotyping

ریاضیاتی که اعتبارسنجی شده‌اند.

پیش بینی که توسعه‌ی منطقی راهبردهای دارویی
نوین را هدایت می‌نمایند.

* داروهای فردگرایانه و درک تنوع فردی در

پاسخ به داروها

* مارکرهای زیستی و غربالگری دارویی

* نمونه‌های داستان‌های موفقیت آمیز که نشان

دهند بیولوژی سیستمی به بهبودی در فرایندهای

توسعه‌ی دارویی در کاهش زمان و هزینه‌ها منجر شده
است.

* یک برنامه‌ی EU که بر روی همکاری میان

دانشگاه، صنعت و دست اندرکاران سلامت تمرکز یافته
باشد بی‌شک برای صنعت جذاب خواهد بود.

(د) تدوین برپایی چشم انداز و نقشه‌ی راه

برای پزشکی سیستمی در اروپا

شرکت کنندگان کارگاه بر این اتفاق نظر داشتند

که به منظور آنکه پزشکی سیستمی به واقعیت در آید،

جامعه بایستی یک چشم انداز هماهنگ شده و یک

نقشه‌ی راه را در سطحی که پروژه‌ی ژنوم انسانی از

خود نشان داد برپا نماید.

در بحث‌های کارگاهی اجماع بر آن بود که

فرصت‌های پژوهشی برای SMEها در

پزشکی سیستمی

* توسعه‌ی ابزارهای مدل‌سازی ریاضی و

محاسباتی

* فناوری‌های نوین و توسعه‌ی ابزاری:

مینیاتورسازی و اتوماسیون

* شناسایی مارکرهای زیستی نوین و غربالگری

دارویی

* توسعه‌ی دارویی و غربالگری دارویی

* متدهایی برای اعتبار یابی سریع ژن‌های هدف

* پروژه‌های اروپایی باید دستاوردهای آشکار و

روشنی برای بیماران و درمانگاه داشته باشند تا برای

SMEها جذاب شوند.

فرصت‌های پژوهشی برای صنایع/

شرکت‌های دارویی در پزشکی سیستمی

* ابزارهای محاسباتی و ریاضیاتی جهت پیشگویی

اثرات داروها و عوارض آنها (به ویژه ایجاد اثرات سمّی)

* مدل‌های محاسباتی و ریاضیاتی قابل

پیچیدگی پرسش‌هایی که پیرامون پزشکی سیستمی وجود دارد، موارد زیر را الزام آور می‌کند:

* ترکیب نمودن و مقایسه‌ی سیستم‌های تجربی (برای مثال نمونه‌های انسانی، لاین‌های سلولی، لاین‌های سلولی برآمده از بیماری مدل‌های موش / ژنتیکی، مدل‌های شرایط *in vivo* و *in vitro*).

* ترکیب نمودن فناوری‌ها و یکپارچه‌سازی داده‌های از منابع متعدد (برای مثال فناوری‌های *omics* - فناوری‌های سلولی منفرد^۱ داده‌های دینامیک و کمی *in vivo* و *in vitro*).

* ترکیب نمودن و مقایسه فناوری‌ها جهت آنالیز داده‌ها و جهت فرموله کردن و آزمون فرضیه‌ها. این شامل یک دیدگاه جامع از سطوح چندگانه از سازمان عملکردی در سیستم‌های سلولی (تنظیم ژنی، انتقال پیام، متابولیسم) تا فیزیولوژی بافت‌ها / ارگان‌ها است؛ رهیافت‌های آماری، محاسباتی و ریاضیاتی بر اساس زمینه و پرسش‌های موجود مورد نیاز است.

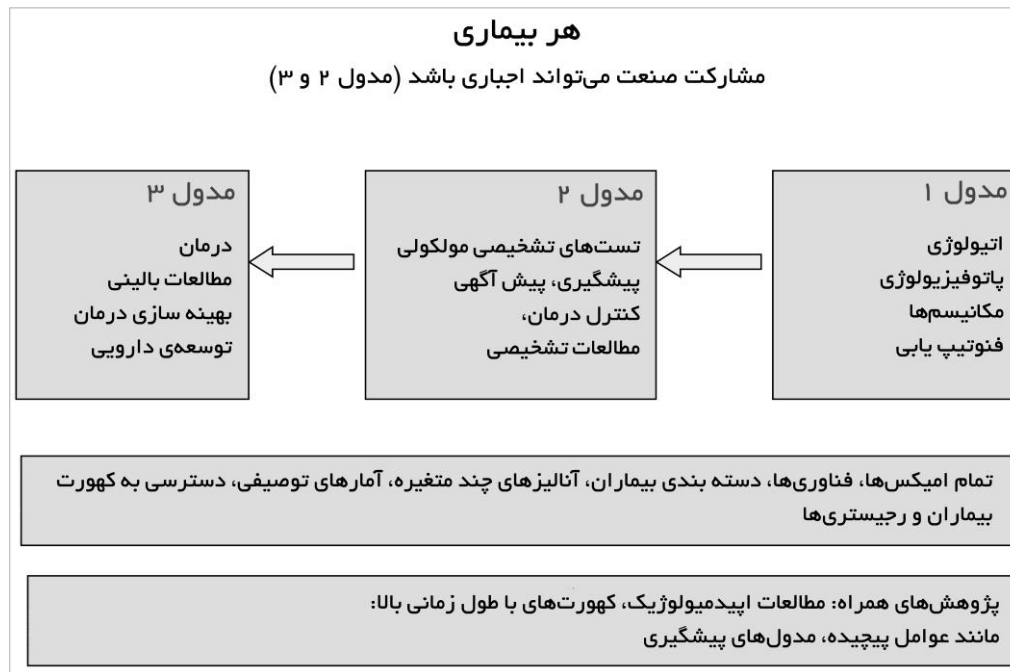
هیچ رهیافت واحدی به واسطه‌ی خودش جامع نیست؛ یکپارچه‌سازی و مقایسه ارزش افزوده را فراهم

می‌آورد. این دلیل که چرا تاکنون این امکان پدید نیامده است را بایستی در سرمایه گذاری‌های محدود و اینکه بسیاری از این رهیافت‌ها توسط جوامع جدا از هم توسعه یافته‌اند باید جستجو نمود. به منظور گرد هم آوردن گروه‌ها، رهیافت‌ها، فناوری‌ها و متدها با یکدیگر، یک تلاش گسترده‌ی هماهنگ مورد نیاز است.

یک مدل درختی^۲ به عنوان راهی جهت تفکر پیرامون پزشکی سیستمی و توسعه‌ی آینده‌ی آن و هماهنگ‌سازی آن در اروپا پیشنهاد شده است. مدل درختی یک رهیافت جامع را نشان می‌دهد که تنه‌ی آن بر اساس اجماع در جامعه بوده و شاخه‌های آن نشانگر دستاوردهای متمرکز آن است. تنه‌ی درخت، جعبه ابزاری برای پزشکی سیستمی است که بر اساس نیازهای جامعه توسعه می‌یابد. این جعبه ابزار، فناوری‌ها، پایگاه داده‌ها، الگوریتم‌های مدل‌سازی، نرم افزار مدل‌سازی و دیگر خدمات اشتراکی که در آینده رشد می‌یابند را شامل خواهد شد. آنگاه اجزاء مناسب این "جعبه ابزار" می‌توانند شاخه‌ها را سیراب کنند. این

¹ Single-cell Technologies

² Tree Model



تصویر ۵۷ - پزشکی سیستمی: تیم‌های میان رشته‌ای، منظرهای نوین جهت درک، تشخیص و یا درمان بیماری در تمام مدول‌ها

سرمایه گذاری بایستی به سوی ریشه جریان یابد و آنگاه بر اساس رقابتی به سوی شاخه‌ها جاری شوند. کاربرد مدل بیماری‌ها فراگیر بوده و شیوه‌ها و تفکر مشترک را حول پرسش‌های بالینی مرتبط (در جایی که پزشکی سیستمی اثر مهمی را می‌تواند داشته باشد) تعریف خواهد نمود.

برای آغاز بحث پیرامون آن که چگونه پزشکی سیستمی را بتوان به واقعیت به در آورد، شرکت

طراحی، امکان توسعهی منابع جهت رشد تنه به صورت "هزینه - اثربخش‌تر" و سریع‌تر را فراهم خواهد آورد. اما از همه‌ی این‌ها بالاتر، این شیوه‌ی طراحی دسترس پذیری به آن را از سوی جامعه امکان پذیر می‌نماید. این روند امکان طراحی راهبردی پیوند یافته‌ای را ایجاد می‌کند که فناوری‌ها و رهیافت‌های مدل‌سازی گوناگون را پیوند پذیر و سازگارمند با یکدیگر نموده و نیز با نیازهای گوناگون جامعه هم راستا می‌سازد.

کنندگان بر این باور بودند که باید تمرکز اولیه بر روی بیمار و نیازهای بالینی هر بیماری، که در شکل ۵۷ نشان داده شده است صورت گیرد.

در هنگام بحث مشترک، شرکت کنندگان توافق کردند که چالش‌های بیولوژی سیستمی و کاربردهای آینده‌ی آن در پزشکی به تمرکز اصلی بر روی نیازهای بالینی که مثال‌های آن در پارگراف بعدی خواهد آمد محتاج است.

گستره‌های بالینی که در پزشکی سیستمی

نیاز است در آینده به آنها پرداخته شود

* در کارآزمایی‌های بالینی (در کوتاه مدت)، رهیافت‌های بیولوژی سیستمی می‌تواند طراحی کارآزمایی بالینی را هدایت کرده و زمان و هزینه‌ها را کوتاه نماید.

* با تعریف فنوتیپ‌های بالینی بر اساس

متغیرهای دینامیکی و ملکولی

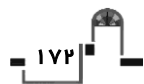
* کشف مارکرهای زیستی مؤثر با ماهیت چندگانه برای پیشرفت بیماری (مفید برای کاربردهای بالینی مانند برآورد خطر، پیش‌آگهی و تشخیص)؛ اغلب چندین مارکر زیستی جهت تصمیم‌گیری‌های مناسب پزشکی مورد نیاز است.

* درمان ترکیبی^۱ جهت کاهش اثرات سمی (در میان مدت)؛ این رهیافت جهت یافت یک ترکیب با دوزهای پایین‌تر داروهای مؤثر، سودمند خواهد بود؛ به ویژه در مورد بیماری زمینه‌ای و نیز در اغلب موارد که بیش از یک بیماری در فرد اثر گذاشته است.

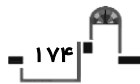
* بهبودی در توسعه دارویی، بهینه‌سازی اثربخشی دارویی و آزادسازی، ایمنی دارویی (از طریق مطالعه‌ی مسیره‌های آنزیمی متابولیزکننده‌ی دارو)، زمان و دوزاژ درمان

* همچنین مهم است که به افراد سالم نیز پرداخته شود (طولانی مدت).

¹ Combinatorial Therapy



کتابنامه





1. Sobradillo P, Pozo F, Agustí A. P4 medicine: the future around the corner. *Arch Bronconeumol* 2011; 47: 35-40.
2. Auffray C, Chen Z, Hood L. Systems medicine the future of medical genomics and healthcare. *Genome Med* 2009; 1: 2.
3. Ahn AC, Tewari M, Poon CS, et al. The clinical applications of a systems approach. *PLoS Med* 2006; 3: e209.
4. Schadt EE, Lamb J, Yang X, et al. An integrative genomics approach to infer causal associations between gene expression and disease. *Nat Genet* 2005; 37: 710-7.
5. Butte AJ. Medicine. The ultimate model organism. *Science* 2008; 320: 325-7.
6. Yan Q. The integration of personalized and systems medicine: bioinformatics support for pharmacogenomics and drug discovery. *Methods Mol Biol* 2008; 448: 1-19.
7. Kumar D, RAO KV. Systems biology and medicine. *Curr. Trends Sci* 2009: 379-393.
8. Del Sol A, Balling R, Hood L, et al. Diseases as network perturbations. *Curr Opin Biotechnol* 2010; 21: 566-71.
9. Hood L, Tian Q. Systems approaches to biology and disease enable translational systems medicine. *Genomics Proteomics Bioinformatics* 2012; 10: 181-5.
10. Hood L, Flores M. A personal view on systems medicine and the emergence of proactive P4 medicine: predictive, preventive, personalized and participatory. *N Biotechnol* 2012; 29: 613-24.

11. Younesi E, Hofmann-Apitius M. From integrative disease modeling to predictive, preventive, personalized and participatory (P4) medicine. EPMA J 2013; 4: 23.
12. Hood L, Balling R, Auffray C. Revolutionizing medicine in the 21st century through systems approaches. Biotechnol J 2012; 7: 992-1001.
13. Report on European Commission, DG Research, Directorate of Health Workshop: From systems biology to systems medicine. Brussels, 14-15 June 2010.
14. Overview of the NIH Roadmap, NIH Roadmap for Medical Research. (Accessed 13 May 2008 at <http://nihroadmap.nih.gov/overview.asp>).
15. Zerhouni EA. US biomedical research: basic, translational, and clinical sciences. JAMA 2006; 294: 1352-8.
16. Shimada J. Strategy of the National Institutes of Health (NIH) of the US to Accelerate Biomedical Research (NIH Roadmap). Mis Quarterly 2004; No 12: 11-5.
۱۷. نبی پور، ایرج. نقشه‌ی علمی بنیاد ملی سلامت آمریکا و اقتصاد دانایی محور. انتشارات دانشگاه علوم پزشکی بوشهر. ۱۳۸۷.
18. Genotype-Tissue Expression (GTEx). National Institutes of Health. (Accessed 15 March 2014 at <http://commonfund.nih.gov/GTEx/overview>).
19. GTEx Consortium. The Genotype-Tissue Expression (GTEx) project. Nat Genet 2013; 45: 580-5.
20. Building Blocks, Biological Pathways, and Networks, NIH Roadmap for Medical Research. (Accessed 13 May 2008 at <http://nihroadmap.nih.gov/buildingblocks/>).
21. Castle AL, Fiehn O, Kaddurah-Daouk R, et al. Metabolomics Standards Workshop and the development of international standards for reporting metabolomics experimental results. Brief in Bioinform 2006; 7: 159-65.

22. Ideker T, Winslow LR, Lauffenburger AD. Bioengineering and System Biology, *Ann Biomed Eng* 2006; 34: 257-264. (Accessed 25 February 2008 at <http://www.cdpcenter.org/files/pubs/ideker-bioengineering-06.pdf>).
23. Sheeley DM, Breen JJ, Old SE. Building integrated approaches for the proteomics of complex, dynamic systems: NIH programs in technology and infrastructure development. *J Proteome Res* 2005; 4: 1114-22.
24. Zerhouni EA. Clinical research at a crossroads: the NIH roadmap. *J Investig Med* 2006; 54: 171-3.
25. Zerhouni E. Medicine. The NIH Roadmap. *Science* New York, NY 2003; 302: 63-72.
26. Zehrouni AE. Translational and Clinical Science – Time for a New Vision. *N Eng J Med* 2005; 353: 1621-3.(Access 25 February 2008 at <http://content.nejm.org/cgi/reprint/353/15/1621.pdf>)
27. Shi ZD, Wu H, Ruddy B, Griffiths GL. Imaging Probe Development Center: a National Institutes of Health core synthesis resource for imaging probes. *J Biomed Opt* 2007;12: 051502.
28. Molecular Libraries and Imaging, NIH Roadmap for Medical Research. (Accessed 13 May 2008 at <http://nihroadmap.nih.gov/molecularlibraries/>).
29. Library of Integrated Network-Based Cellular Signatures (LINCS). (Accessed 15 March 2014 at <http://commonfund.nih.gov/LINCS/overview>) .
30. Single Cell Analysis. (Accessed 15 March 2014 at <http://commonfund.nih.gov/Singlecell/snapshot>).
31. Bioinformatics and Computational Biology, NIH Roadmap for Medical Research. (Accessed 13 May 2008 at <http://nihroadmap.nih.gov/bioinformatics/>).
32. Illuminating the Druggable Genome-Overview. (Accessed 15 March 2014 at <http://commonfund.nih.gov/idg/overview>).

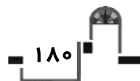


33. Cella D, Yount S, Rothrock N, et al. The Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS): progress of an NIH Roadmap cooperative group during its first two years. *Med Care* 2007;45: 3-11.
34. Big Data to Knowledge. (Accessed 15 March 2014 at <http://commonfund.nih.gov/Bd2k/overview>).
۳۵. وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی. کمیته تخصصی سلامت و علوم زیستی. نقشه جامع علمی سلامت. ۱۳۸۸.
36. Hood L, Galas D. P4 Medicine Personalized, Predictive, Preventive, Participatory a change of view that changes everything. (Accessed 15 March 2014 at http://www.cra.org/ccc/files/docs/init/P4_Medicine.pdf).
37. Bousquet J, Anto JM, Sterk PJ, et al. Systems medicine and integrated care to combat chronic noncommunicable diseases. *Genome Med* 2011; 3: 43.
38. Ma C, Fan R, Ahmad H, et al. A clinical microchip for evaluation of single immune cells reveals high functional heterogeneity in phenotypically similar T cells. *Nat Med* 2011; 17: 738-43.
39. Vermesh U, Vermesh O, Wang J, et al. High-density, multiplexed patterning of cells at single-cell resolution for tissue engineering and other applications. *Angew Chem Int Ed Engl* 2011; 50: 7378-80.
40. Bengoechea JA. Infection systems biology: from reactive to proactive (P4) medicine. *Int Microbiol* 2012; 15: 55-60.
41. Agusti A, Sobradillo P, Celli B. Addressing the complexity of chronic obstructive pulmonary disease: from phenotypes and biomarkers to scale-free networks, systems biology, and P4 medicine. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1129-37.
42. Hood L, Friend SH. Predictive, personalized, preventive, participatory (P4) cancer medicine. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 8: 184-7.



43. Tian Q, Price ND, Hood L. Systems cancer medicine: towards realization of predictive, preventive, personalized and participatory (P4) medicine. *J Intern Med* 2012; 271: 111-21.
44. Bradley WG, Golding SG, Herold CJ, et al. Globalization of P4 medicine: predictive, personalized, preemptive, and participatory--summary of the proceedings of the Eighth International Symposium of the International Society for Strategic Studies in Radiology, August 27-29, 2009. *Radiology* 2011; 258: 571-82.
45. Hood L, Auffray C. Participatory medicine: a driving force for revolutionizing healthcare. *Genome Med* 2013; 5: 110.
46. Hood L. Systems Biology and P4 Medicine: Past, Present, and Future. *Rambam Maimonides Med J* 2013; 4: e0012.
47. Schwenk TL, Green LA. The Michigan Clinical Research Collaboratory: following the NIH Roadmap to the community. *Ann Fam Med* 2006; 4 (Suppl 1): S49-54.
48. Macaulay AC, Nutting PA. Moving the frontiers forward: incorporating community-based participatory research into practice-based research networks. *Ann Fam Med* 2006; 4: 4-7.
49. Carlson B. P4 medicine could transform healthcare, but payers and physicians are not yet convinced. *Biotechnol Healthc* 2010; 7: 7-8.
۵۰. نبی پور، ایرج. نظریه رهیافت میان رشته‌ای در پزشکی. انتشارات دانشگاه علوم پزشکی بوشهر. ۱۳۹۱.
51. Annual Meeting Reports. P4 Medicine (predictive, personalized, preventive, & participatory): catalyzing a revolution from reactive to proactive medicine. *Science Editor* 2012; 35: 17.

۵۲. نبی پور، ایرج. آینده‌نگاری فناوری، ابزاری برای توسعه‌ی پایدار جامع. انتشارات دانشگاه علوم پزشکی بوشهر. ۱۳۹۰.



نمايه



اینتراکتوم ۲۳

اینتراکتومیکس ۵۰

آزمون پپتیدی ۵۹

آسم ۱۳۶، ۹۷، ۹۱، ۶۱، ۳۸

آشفتگی ۳۶، ۲۰، ۱۹

آشوب زدگی ۱۵۹، ۱۳۹، ۱۱۷، ۳۵، ۳۲

آلرژی ۹۱

آلزایمر ۱۱۳، ۶۴، ۲۷

آمار ۸۱، ۲۳، ۲۱، ۱۴

آنالیز تک سلولی ۱۶۴، ۱۴۹، ۱۳۰، ۱۲۷، ۹۹، ۶۳، ۶۲، ۳

آنالیز توالی ژنوم ۱۰

التهاب ۶۲، ۴۳

الگوریتم‌های زیست محاسباتی ۱۹

ب

بالینی ۴۱، ۳۰، ۲۷، ۲۰، ۱۹

، ۴۳، ۶۹، ۷۱، ۷۸، ۸۱، ۸۸، ۸۹، ۹۲، ۹۳، ۹۵، ۱۰۱

، ۱۰۵، ۱۰۹، ۱۱۷، ۱۱۸، ۱۱۹، ۱۲۷، ۱۲۹، ۱۳۴، ۱۴۳

الف

اپی ژنتیک ۳۷

اتوماسیون ۱۶۸، ۵۱

اثر انگشت خونی ۷۴

ارگان ۶۳، ۶۲، ۶۰، ۵۷، ۳۵، ۱۹، ۲

، ۷۴، ۹۹، ۱۰۰، ۱۱۷، ۱۲۴

اروپا ۱۵۷، ۱۳۱، ۱۰۸، ۹۷، ۵

، ۱۵۸، ۱۶۰، ۱۶۲، ۱۶۵، ۱۶۶، ۱۶۷، ۱۶۸، ۱۶۹

اسپکتروسکوپی جرمی ۶۰، ۵۹، ۵۸

استقرایی ۱۵۹، ۱۵۷، ۱۸، ۱

اقتصادی - اجتماعی ۱۴۷، ۹۸، ۸۷

اکولوژی ۱۴

انسان ۴۹، ۴۶، ۴۵، ۴۰، ۱۸، ۱۰، ۹

، ۵۸، ۱۰۱، ۱۱۶، ۱۲۴، ۱۲۹، ۱۵۸

انستیتو بیولوژی سیستمی ۱۱۰، ۱۰۹، ۱۰۸، ۷۲، ۶۳، ۶۲

انفورماتیک پزشکی ۹۳، ۹۲

انقلاب دیجیتالی ۱۵۳، ۱۳۵، ۱۰۵، ۶۹

۹۱، ۹۰، ۸۸، ۸۷، ۸۱، ۶۹، ۵۹، ۵۵، ۵۱، ۴۹، ۴۷، ۴۶
 ۹۲، ۱۰۱، ۱۰۵، ۱۰۹، ۱۱۰، ۱۱۱، ۱۱۹، ۱۲۰، ۱۲۳
 ۱۲۴، ۱۲۵، ۱۲۶، ۱۲۹، ۱۳۱، ۱۳۴، ۱۳۸، ۱۴۱، ۱۴۸
 ۱۵۲، ۱۵۵، ۱۵۷، ۱۵۸، ۱۵۹، ۱۶۰، ۱۶۱، ۱۶۲، ۱۶۵
 ۱۶۶، ۱۶۷، ۱۶۸، ۱۷۱
 بیولوژی سیستمی ۲، ۴، ۷، ۱۱، ۱۳، ۱۴، ۱۷، ۱۸، ۱۹، ۲۱
 ۲۸، ۳۳، ۳۵، ۳۶، ۳۷، ۳۸، ۴۷، ۵۹، ۶۹، ۸۱، ۸۷، ۸۸
 ۹۰، ۹۱، ۱۰۵، ۱۰۹، ۱۱۰، ۱۱۹، ۱۲۰، ۱۲۳، ۱۲۴، ۱۲۶
 ۱۳۱، ۱۳۴، ۱۴۸، ۱۵۵، ۱۵۷، ۱۵۸، ۱۵۹، ۱۶۰، ۱۶۱
 ۱۶۲، ۱۶۵، ۱۶۶، ۱۶۷، ۱۶۸، ۱۷۱
 بیولوژی شبکه‌ای ۱۶، ۱۷
 بیولوژی محاسبه گرایانه ۱۴۱، ۱۴۲، ۱۵۲
 بیولوژی ملکولی ۱۳، ۱۴، ۱۸

پ

 پاتوزنز ۳، ۲۸، ۳۱، ۹۹، ۱۲۵، ۱۴۸
 پاتوفیزیولوژیک ۴۳، ۶۰، ۱۶۲، ۱۶۶
 پارادایم ۱، ۲، ۴، ۲۸، ۹۶، ۱۰۶، ۱۵۹، ۱۶۱، ۱۶۴
 پروتئوم ۱۲، ۱۹، ۴۳، ۵۷، ۹۹، ۱۳۶، ۱۴۲
 پروتئومیکس ۱۴، ۵۰، ۵۷، ۵۹، ۶۲
 ۹۰، ۱۳۰، ۱۵۴، ۱۶۲، ۱۶۴، ۱۶۷

۱۴۶، ۱۵۷، ۱۵۸، ۱۵۹، ۱۶۱، ۱۶۲، ۱۶۳، ۱۶۴، ۱۶۵
 ۱۶۶، ۱۷۰، ۱۷۱
 بنیاد ملی سلامت آمریکا ۱۷۶
 بیماری ۲، ۳، ۴، ۵، ۱۴، ۱۵، ۱۸، ۱۹، ۲۰
 ۲۳، ۲۷، ۳۰، ۳۱، ۳۲، ۳۳، ۳۴، ۳۵، ۳۶، ۳۸، ۴۰، ۴۲
 ۴۳، ۴۴، ۴۵، ۴۶، ۴۷، ۴۹، ۵۰، ۵۵، ۵۷، ۶۰، ۶۳، ۶۴
 ۶۵، ۶۹، ۷۰، ۷۲، ۷۳، ۷۴، ۷۵، ۷۶، ۷۷، ۷۹، ۸۱، ۸۲
 ۸۴، ۸۷، ۹۰، ۹۱، ۹۲، ۹۳، ۹۴، ۹۵، ۹۹، ۱۰۰، ۱۰۶
 ۱۰۸، ۱۱۲، ۱۱۶، ۱۱۷، ۱۱۸، ۱۱۹، ۱۲۳، ۱۲۴، ۱۲۵
 ۱۲۷، ۱۲۸، ۱۲۹، ۱۳۸، ۱۳۹، ۱۴۰، ۱۴۸، ۱۵۲، ۱۵۸
 ۱۵۹، ۱۶۱، ۱۶۶، ۱۶۹، ۱۷۱
 بیماری پریون ۳۳، ۳۴، ۳۵
 بیماری دژنراسیون عصبی ۳۳، ۳۴، ۹۰
 بیماری زمینهای ۹۴
 بیماری‌های قلبی - عروقی ۸۷، ۱۴۷، ۱۴۹
 بیماری‌های متابولیک و اسکلتی ۴۲
 بیماری‌های مزمن ریوی ۸۷
 بیماری‌های نورولوژیک ۴۱
 بیوشیمی ۱۴
 بیولوژی ۲، ۴، ۷، ۹، ۱۱، ۱۳، ۱۴، ۱۵
 ۱۷، ۱۸، ۱۹، ۲۱، ۲۳، ۲۸، ۳۳، ۳۵، ۳۶، ۳۷، ۳۸، ۴۵



، ۱۸ ، ۲۱ ، ۲۳ ، ۲۷ ، ۲۸ ، ۳۸ ، ۴۳ ، ۵۱ ، ۵۸ ، ۷۱ ، ۸۲ ، ۹۰ ،
۹۲ ، ۹۳ ، ۱۰۰ ، ۱۲۰ ، ۱۲۳ ، ۱۲۴ ، ۱۴۳ ، ۱۴۷ ، ۱۴۹ ، ۱۵۲ ،
۱۵۸ ، ۱۵۹ ، ۱۶۱ ، ۱۶۷

پیش نشانگان ۹۰ ، ۱۰۵

پیشگویی کننده ۳ ، ۶۹ ، ۱۲۸

پیشگیری ۵۰ ، ۷۴ ، ۸۷ ، ۸۸ ، ۹۴ ، ۹۵ ، ۹۶

، ۹۸ ، ۱۰۱ ، ۱۱۷ ، ۱۱۹ ، ۱۲۳

پیوستگی ۱۰ ، ۳۷ ، ۳۸ ، ۴۲ ، ۴۳ ، ۴۵ ، ۱۳۹ ، ۱۴۳

پیوند ۳۰ ، ۳۸ ، ۳۹ ، ۴۱ ، ۴۷ ، ۸۱ ، ۹۴

، ۱۰۷ ، ۱۱۰ ، ۱۲۰ ، ۱۵۹ ، ۱۶۴ ، ۱۷۰

ت

تحرک بدنی ۷۷ ، ۷۸ ، ۸۰

تصویر برداری ۱۹ ، ۵۱ ، ۶۵ ، ۹۰ ، ۱۳۸

تصویر برداری ملکولی ۱۳۸

تعیین کننده‌های اجتماعی سلامت ۹۵ ، ۱۴۷

تکنولوژی ۱۴۷

تندرستی ۴ ، ۵۱ ، ۷۱ ، ۷۲ ، ۷۵ ، ۷۶ ، ۷۷ ، ۷۸

، ۷۹ ، ۸۰ ، ۸۱ ، ۸۲ ، ۸۴ ، ۹۴ ، ۱۰۵ ، ۱۰۶ ، ۱۰۹ ، ۱۱۳ ، ۱۱۶ ،

، ۱۱۷ ، ۱۱۸ ، ۱۱۹ ، ۱۲۷ ، ۱۲۸ ، ۱۳۰ ، ۱۴۸ ، ۱۵۴

تنوع‌های ژنی کارکرد پذیر ۵۷

پروتئومیکس هدفمند ۵۹

پروتئین ویژه‌ی ارگانی ۷۳ ، ۱۳۰

پرونده‌ی پزشکی ۵۷ ، ۷۲

پزشکی آینده ۲ ، ۴۷ ، ۱۲۱ ، ۱۲۴ ، ۱۲۵

، ۱۲۷ ، ۱۲۹ ، ۱۴۴ ، ۱۴۹ ، ۱۵۳

پزشکی ژنومیک ۳ ، ۴۷ ، ۱۲۸

پزشکی سیستمی ۲ ، ۳ ، ۴ ، ۵ ، ۲۵ ، ۴۵

، ۴۶ ، ۴۷ ، ۴۸ ، ۴۹ ، ۵۰ ، ۵۱ ، ۵۵ ، ۶۹ ، ۷۰ ، ۷۱ ، ۸۵ ، ۸۷

، ۸۸ ، ۹۳ ، ۹۴ ، ۹۸ ، ۹۹ ، ۱۰۰ ، ۱۰۱ ، ۱۰۵ ، ۱۰۶ ، ۱۰۷

، ۱۰۸ ، ۱۰۹ ، ۱۱۱ ، ۱۱۲ ، ۱۱۵ ، ۱۱۷ ، ۱۱۹ ، ۱۲۰ ، ۱۲۱

، ۱۲۳ ، ۱۲۴ ، ۱۲۷ ، ۱۲۸ ، ۱۲۹ ، ۱۳۰ ، ۱۳۱ ، ۱۳۴ ، ۱۴۴

، ۱۴۵ ، ۱۴۸ ، ۱۴۹ ، ۱۵۳ ، ۱۵۴ ، ۱۵۵ ، ۱۵۷ ، ۱۵۸ ، ۱۵۹

، ۱۶۰ ، ۱۶۱ ، ۱۶۲ ، ۱۶۳ ، ۱۶۴ ، ۱۶۵ ، ۱۶۶ ، ۱۶۷ ، ۱۶۸

، ۱۶۹ ، ۱۷۰ ، ۱۷۱

پزشکی فردگرا ۲۸ ، ۸۷ ، ۹۴ ، ۱۰۹ ، ۱۴۱ ، ۱۶۲

پلی مورفیزم ۲۷ ، ۴۳

پویایی سیستم ۴۹

پیام به صدا ۲۳ ، ۳۳ ، ۳۴ ، ۴۶ ، ۴۷

پیچیدگی ۹ ، ۱۰ ، ۱۲ ، ۱۸ ، ۱۹ ، ۲۳ ، ۲۸ ، ۴۱

، ۴۵ ، ۴۶ ، ۴۸ ، ۹۰ ، ۹۲ ، ۹۹ ، ۱۱۷ ، ۱۲۶ ، ۱۵۴ ، ۱۵۹ ، ۱۶۹

پیچیده ۱ ، ۲ ، ۳ ، ۴ ، ۱۰ ، ۱۱ ، ۱۲ ، ۱۳ ، ۱۴ ، ۱۷

خون.....۳۵، ۵۷، ۵۸، ۵۹، ۶۱، ۷۳، ۷۷، ۹۰، ۱۰۰

۱۲۷، ۱۱۷،

د

داده.....۳، ۶، ۱۴، ۲۱، ۲۷، ۴۴، ۴۵، ۴۶، ۵۰، ۵۱، ۵۸

۶۳، ۶۴، ۶۹، ۷۱، ۷۵، ۷۶، ۷۸، ۸۴، ۹۰، ۹۵، ۹۶، ۹۷، ۹۹

۱۰۰، ۱۰۱، ۱۰۷، ۱۰۸، ۱۱۰، ۱۱۱، ۱۱۶، ۱۱۸، ۱۲۵

۱۳۰، ۱۳۹، ۱۴۰، ۱۴۳، ۱۴۵، ۱۵۲، ۱۵۷، ۱۶۵، ۱۷۱

داده‌های بزرگ.....۳، ۴۷، ۱۱۳، ۱۱۵، ۱۴۳، ۱۴۴، ۱۴۵

دارو.....۴۳، ۷۰، ۹۷، ۱۰۰، ۱۱۲، ۱۱۷، ۱۴۴، ۱۶۲، ۱۷۱

دانش.....۲، ۳، ۶، ۹، ۱۱، ۱۴، ۱۶، ۱۸، ۱۹، ۲۹

۴۷، ۴۸، ۴۹، ۵۱، ۵۲، ۵۵، ۶۹، ۷۷، ۷۸، ۸۱، ۸۸، ۹۲

۹۳، ۱۰۵، ۱۰۷، ۱۱۰، ۱۱۴، ۱۱۶، ۱۱۸، ۱۲۰، ۱۲۳

۱۲۶، ۱۳۱، ۱۴۲، ۱۴۳، ۱۴۴، ۱۴۵، ۱۴۷، ۱۴۸، ۱۴۹

۱۵۳، ۱۵۷، ۱۶۲

دانش اطلاعاتی.....۱۴، ۴۸، ۱۴۸

درمان‌های ترکیبی.....۱۰۱، ۱۶۲، ۱۶۷

درمان‌های هدفمند.....۱۶۲

دیجیتال.....۱۵، ۸۰، ۸۴، ۱۰۵، ۱۱۳

دیزیزوم.....۴۱

دینامیک.....۳، ۱۱، ۱۵، ۳۳، ۳۵، ۳۹، ۴۵، ۵۰، ۶۳، ۷۴

توالی یابی ژنوم.....۲۷، ۱۱۷، ۱۲۷، ۱۳۰

توالی یابی ژنوم خانوادگی.....۱۱۷، ۱۳۰

توسعه‌ی فناوری.....۵۰، ۱۳۸، ۱۵۲

تومور.....۶۲، ۱۰۱

ج

جامع نگر.....۲، ۹، ۱۱، ۴۷، ۱۲۶، ۱۴۷

جیم هیس.....۶۰، ۶۱، ۶۲

چ

چاقی.....۳۸، ۱۶۶

چند ژنی.....۳۸

چیپ.....۶۰

خ

خدمات سلامت.....۵، ۶۹، ۷۱، ۷۶، ۷۷، ۷۸، ۸۰، ۸۷

۹۴، ۹۶، ۱۰۵، ۱۰۷، ۱۰۹، ۱۱۰، ۱۱۴، ۱۱۵، ۱۱۶، ۱۱۹

۱۲۰، ۱۴۴، ۱۵۰، ۱۵۳

خطر پذیری.....۱۴۷

خلاق.....۱۴۷

خواب.....۷۷، ۷۸، ۸۰، ۱۱۸

خود کمی شده.....۵۱، ۷۴، ۱۱۳

ژنوم..... ۲، ۳، ۴، ۹، ۱۴، ۱۵، ۱۸، ۱۹، ۲۷، ۲۹،

۴۳، ۴۷، ۴۸، ۵۵، ۵۷، ۵۸، ۵۹، ۶۴، ۷۲، ۷۵، ۷۷، ۸۰

۸۳، ۹۹، ۱۰۱، ۱۱۰، ۱۱۳، ۱۲۳، ۱۲۹، ۱۳۴، ۱۳۶، ۱۴۲،

۱۵۲، ۱۵۸، ۱۶۱، ۱۶۸

ژنومیکس..... ۹، ۱۴، ۱۶، ۵۰، ۵۶، ۹۰، ۱۰۵، ۱۱۹

، ۱۵۴، ۱۶۲، ۱۶۷

س

ساختارهای مدولار..... ۱۷

سازمان بهداشت جهانی..... ۹۷

سرطان..... ۲۷، ۴۱، ۴۳، ۶۱، ۶۲، ۹۱، ۹۸، ۹۹، ۱۰۰

، ۱۰۱، ۱۱۲، ۱۱۷، ۱۱۸، ۱۳۶، ۱۶۶

سرطان سیستمی..... ۱۰۱

سکوهای با توان عملیاتی بالا..... ۱۹، ۲۱

سلامت..... ۲، ۳، ۴، ۵، ۱۸، ۳۸، ۴۰، ۴۵، ۴۶، ۴۷،

۵۷، ۶۳، ۶۹، ۷۰، ۷۱، ۷۲، ۷۳، ۷۵، ۷۶، ۷۷، ۷۸، ۸۰

۸۱، ۸۷، ۸۸، ۹۰، ۹۲، ۹۴، ۹۵، ۹۶، ۹۷، ۹۸، ۱۰۵، ۱۰۶،

۱۰۷، ۱۰۸، ۱۰۹، ۱۱۰، ۱۱۱، ۱۱۲، ۱۱۳، ۱۱۴، ۱۱۵،

۱۱۶، ۱۱۷، ۱۱۸، ۱۱۹، ۱۲۰، ۱۲۱، ۱۲۳، ۱۲۸، ۱۲۹،

۱۳۱، ۱۳۲، ۱۳۳، ۱۳۴، ۱۳۶، ۱۳۸، ۱۳۹، ۱۴۰، ۱۴۱،

۱۴۲، ۱۴۳، ۱۴۴، ۱۴۵، ۱۴۷، ۱۴۸، ۱۵۰، ۱۵۱، ۱۵۲

، ۷۷، ۸۲، ۹۰، ۹۹، ۱۱۵، ۱۱۷، ۱۲۵، ۱۳۰، ۱۶۴، ۱۶۵،

۱۶۹

ذ

ذی نفع..... ۹۵، ۱۰۹

ر

رژیم غذایی..... ۸۰

رشته‌های دیجیتالی..... ۵۸

رفتار زمانی..... ۹۱

ریاضیات..... ۱۴، ۱۷، ۱۶۳

ز

زرحونی..... ۱۳۲

زیست پزشکی..... ۱۸، ۲۷، ۳۱، ۷۱، ۹۳، ۱۱۶، ۱۳۲،

۱۳۴، ۱۴۳، ۱۴۴، ۱۴۵، ۱۴۸، ۱۵۱، ۱۵۲، ۱۵۹، ۱۶۴

ژ

ژن..... ۹، ۱۰، ۱۳، ۱۶، ۲۷، ۳۰، ۳۴، ۳۸، ۴۲، ۵۸

، ۷۴، ۸۷، ۱۳۵، ۱۳۹، ۱۴۷

ژنتیک..... ۵۵

ژنوتیپ..... ۱۳۵، ۱۳۶

ص

صنعت ۷۶، ۷۷، ۱۰۶، ۱۰۹، ۱۱۴، ۱۱۵، ۱۲۰،
۱۳۳، ۱۴۲، ۱۵۷، ۱۶۰، ۱۶۱، ۱۶۲، ۱۶۶، ۱۶۸
صنعت تندرستی ۱۰۶، ۱۱۴

ع

علوم کامپیوتر ۱۴، ۱۴۲

غ

غربالگری ۲۳، ۹۵، ۱۳۸، ۱۳۹، ۱۶۷، ۱۶۸

ف

فارماکوژنومیک ۱۰۶
فرد گرایانه ۶۹
فرهنگ ۵۰، ۱۲۶
فناورانه ۶۹، ۱۰۱، ۱۲۹، ۱۵۳
فناوری ۵، ۴۷، ۴۹، ۵۵، ۶۲، ۶۵، ۸۰، ۹۰،
۹۹، ۱۰۱، ۱۰۹، ۱۱۰، ۱۱۶، ۱۱۸، ۱۲۰، ۱۲۳، ۱۲۴،
۱۲۶، ۱۳۰، ۱۳۱، ۱۳۲، ۱۳۵، ۱۴۱، ۱۴۳، ۱۴۴، ۱۴۵،
۱۴۷، ۱۴۸، ۱۵۳، ۱۵۸، ۱۶۱، ۱۶۴، ۱۶۵، ۱۷۹
فناوری اطلاعات ۸۰، ۹۰، ۱۰۹، ۱۱۰، ۱۱۶، ۱۱۸،
۱۳۵، ۱۴۱، ۱۴۴، ۱۴۵،

۱۵۴، ۱۵۷، ۱۵۸، ۱۵۹، ۱۶۱، ۱۶۵، ۱۶۶، ۱۶۸، ۱۷۸

سلسله مراتبی چند مقیاسی ۱۵
سلول‌های بنیادی پرتوان ۶۳، ۱۳۰
سلومیکس ۵۰
سه گانه‌ی مقدس ۴۹
سیستم ۱، ۱۰، ۱۳، ۱۵، ۱۷، ۱۹، ۳۰، ۴۱، ۴۵،
۷۶، ۷۷، ۸۱، ۹۲، ۹۵، ۹۷، ۱۰۹، ۱۱۵، ۱۱۶، ۱۱۹، ۱۳۰،
۱۳۱، ۱۴۲، ۱۴۸، ۱۵۸

ش

شبکه ۲، ۳، ۱۳، ۱۶، ۲۷، ۲۸، ۳۸، ۳۹، ۴۱،
۴۲، ۴۳، ۴۴، ۶۵، ۶۹، ۷۱، ۷۴، ۸۱، ۸۲، ۱۱۰، ۱۱۸،
۱۲۰، ۱۲۵، ۱۴۱، ۱۴۳، ۱۴۵، ۱۴۶، ۱۴۷، ۱۴۹
شبکه سازی ۸۱، ۱۲۰، ۱۴۵
شبکه‌های اجتماعی ۳۸، ۴۷، ۷۸، ۸۴، ۱۰۵، ۱۰۹،
۱۱۰، ۱۱۱، ۱۱۳، ۱۱۵، ۱۱۸، ۱۲۸
شبکه‌های آشوب زده شده توسط بیماری ۷۴
شبکه‌های پژوهش‌های بالینی ۱۴۳
شبکه‌ی شبکه‌ها ۴۶، ۷۴، ۱۱۰
شبکه‌ی یکپارچه ۱۳۹

م

متابولوم..... ۱۳۷، ۶۰، ۱۹

متابولومیکس..... ۱۶۷، ۱۶۴، ۱۳۰، ۹۰، ۶۰، ۵۰

متابولیت..... ۶۰

متاژنوم..... ۱۱۳

محاسبات..... ۱۲۶

محیط..... ۸۷، ۸۲، ۷۷، ۴۹، ۴۷، ۱۹، ۱۵، ۲

۱۶۱، ۱۴۷، ۱۴۴، ۱۲۹، ۹۸، ۹۴

مدل سازی..... ۸۸، ۵۱، ۴۹، ۴۸، ۳۶، ۳۱، ۱۹، ۱۴، ۱۱

، ۹۰، ۹۲، ۹۳، ۱۱۹، ۱۲۸، ۱۶۱، ۱۶۳، ۱۶۴، ۱۶۵، ۱۶۸،

۱۶۹

مدل های ریاضی..... ۱۶۴، ۱۶۲، ۲۰، ۱۹

مدیریت دانایی..... ۹۳

مراقبت های سلامت..... ۱۰۳، ۹۸، ۹۷، ۹۴، ۹۲، ۸۱

، ۱۰۵، ۱۰۷، ۱۰۸، ۱۰۹، ۱۱۰، ۱۱۱، ۱۱۳، ۱۱۴، ۱۱۵،

۱۱۶، ۱۱۷، ۱۱۸، ۱۱۹، ۱۲۰، ۱۲۳، ۱۲۹، ۱۳۰، ۱۴۴،

۱۵۳، ۱۶۲

مزمّن..... ۱۰۵، ۹۵، ۹۴، ۹۰، ۸۷، ۸۵، ۷۸، ۳۶، ۵

۱۴۲، ۱۵۹، ۱۶۲، ۱۶۶

مشارکت جویانه..... ۱۴۹، ۱۲۸، ۱۱۹، ۱۰۱، ۹۷، ۶۹، ۴

فناوری های اومیکس..... ۱۲۳، ۵۰

فنوتیپ..... ۸۲، ۶۴، ۶۰، ۵۸، ۴۵، ۴۳، ۳۳، ۱۴

۱۶۷، ۱۴۷، ۱۳۹، ۱۲۷

فیزیوم..... ۹۳

ک

کارآزمایی..... ۱۷۱، ۱۴۶

کبد مصنوعی..... ۱۶۶

کتابخانه های ملکولی..... ۱۳۸

کروموزوم..... ۸۲

کنسرسیونم..... ۱۰۹

کنش گرا..... ۱۴۸، ۸۱

کهورت..... ۹۳، ۳۹

کوانتیده شده..... ۶۴، ۶۳، ۶۲

گ

گره..... ۲

ل

لروی هود..... ۳۳، ۶

نکتار..... ۱۴۳

نوآوری..... ۱۴۷، ۱۴۴

نوکلئوتید..... ۷۵

ه

هاب..... ۴۲

هاپلوتیپ..... ۷۲

هزینه..... ۱۷۰، ۱۲۸، ۱۱۳، ۹۷، ۹۵، ۹۴، ۷۸، ۵۷، ۴

همبستگی گسترده ژنومی..... ۲۹

هولستیک..... ۱۴۷، ۱۲۸، ۱۲۶، ۶۹، ۴۷، ۳، ۲

و

واکنش گرا..... ۸۴

ی

یکپارچه سازی..... ۶۹

مشارکتی..... ۱۵۱، ۱۴۹، ۱۴۸، ۱۲۹، ۱۱۸، ۱۱۵، ۸۸، ۷۶

مشتری خدمات سلامت..... ۴۵

مهندسی مجدد..... ۱۳۴، ۱۱۷، ۱۱۲، ۷۴

ملکول های زیستی..... ۵۸، ۱۰، ۲

ملکول های کوچک..... ۱۳۸، ۱۲۹، ۱۲۸، ۸۲، ۶۰، ۴۷

میان رشته‌ای..... ۱۰۸، ۹۸، ۹۶، ۸۷، ۴۹، ۴۷، ۱۴، ۱۱

..... ۱۶۴، ۱۶۳، ۱۵۲، ۱۴۸، ۱۴۷، ۱۴۶، ۱۳۴، ۱۲۶، ۱۱۹

۱۷۹

میکروفلوئیدیک..... ۱۵۴، ۱۳۰، ۷۳، ۶۱، ۶۰، ۵۱

ن

نانوفناوری..... ۵۱

ناهمگن..... ۱۱۱، ۸۹، ۸۱، ۶۹، ۲۸

نسخه برداری..... ۱۴۱، ۸۲، ۵۸، ۳۶

نقشه‌ی علمی آمریکا..... ۱۵۱، ۱۳۴، ۱۳۲