

فصل دوم

پزشکی سیستمی چیست؟



## جابه‌جایی از منظر پزشکی بر پایه‌ی ژنوم به

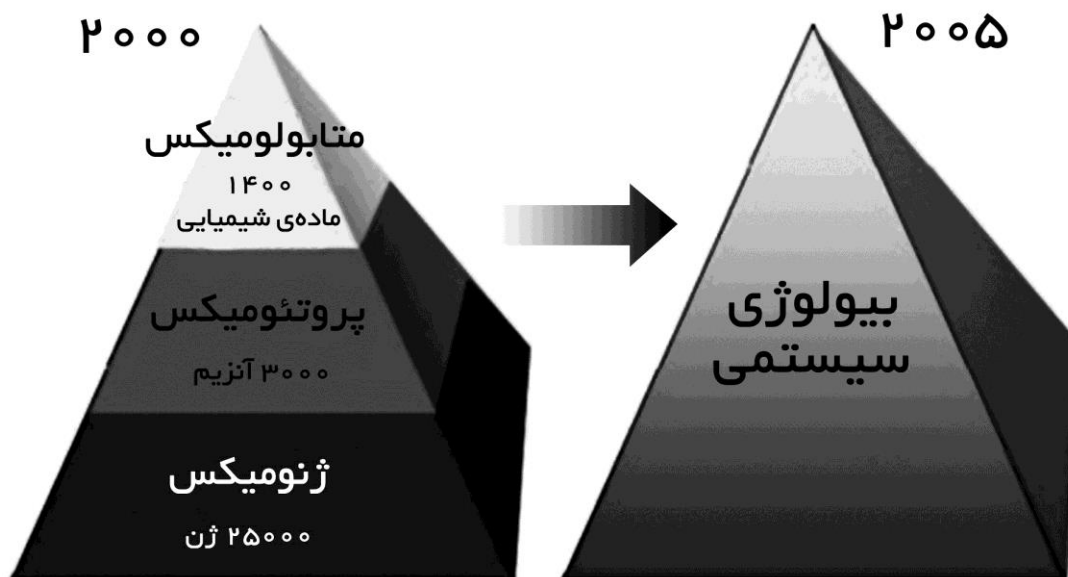
### پزشکی بر پایه‌ی شبکه

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)<sup>۱</sup> و تنوع

<sup>۱</sup> Single-Nucleotide Polymorphisms (SNP)



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

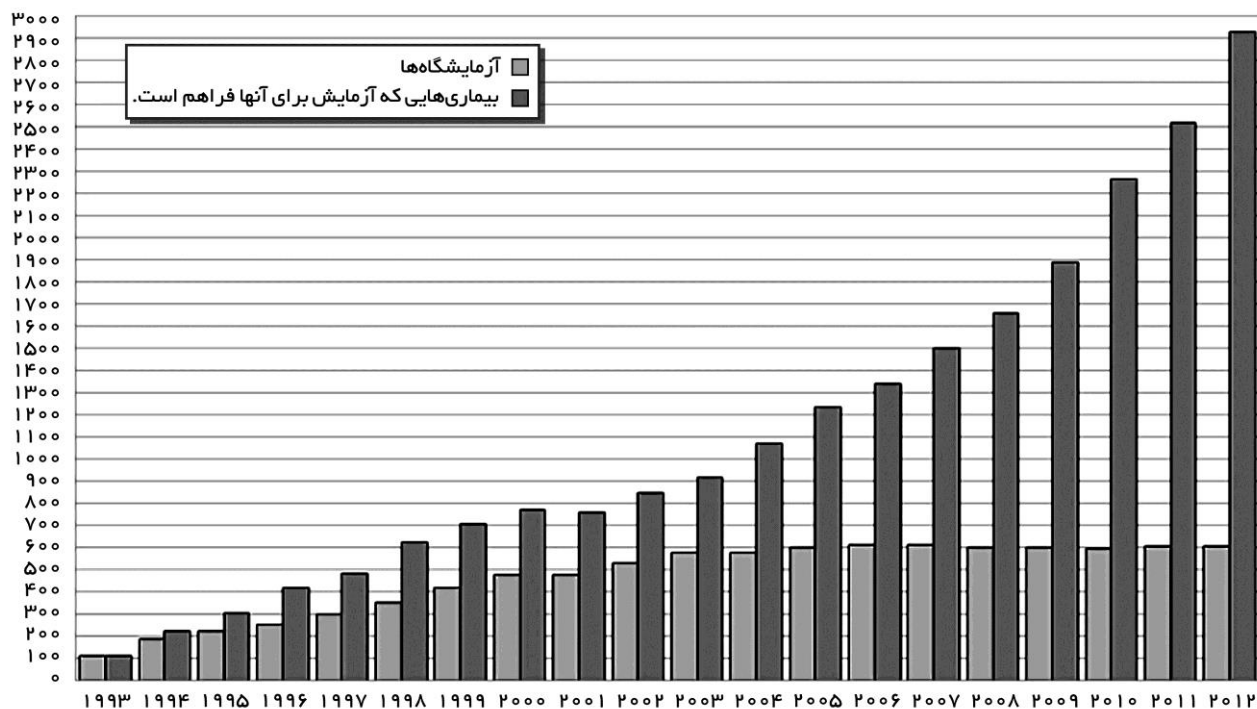
ابعاد چندگانه داده‌های ناهمگن روی آورده است که در خود مفهوم پزشکی فردگرا<sup>۱</sup> را که زمانی بر پایه‌ی SNPs توصیف می‌شد، نهفته دارد.

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

<sup>۱</sup> 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.

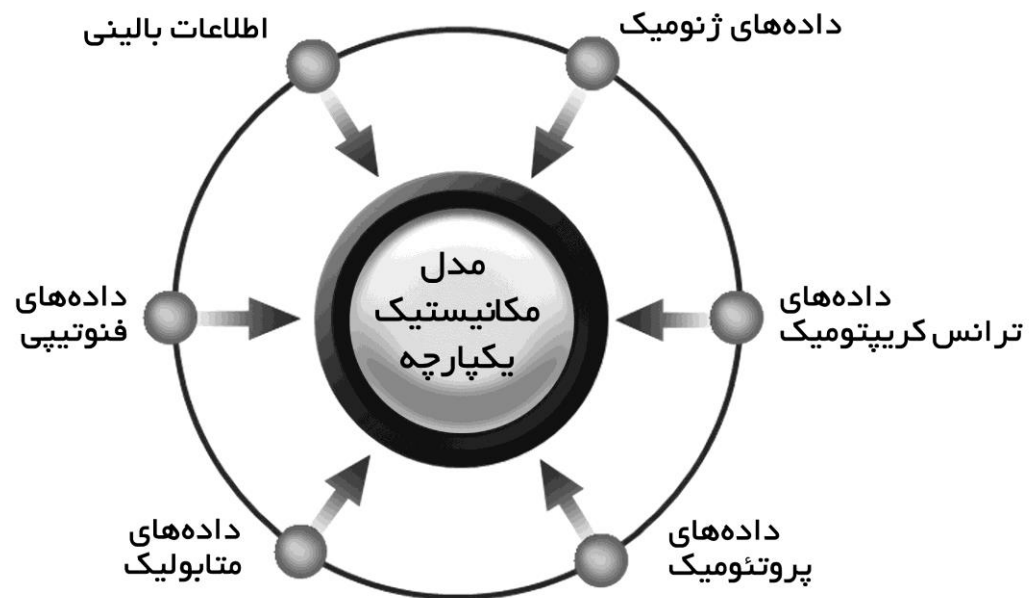
دانش برخاسته از GWAS محدودیت‌هایی دارد که از کاربرد این دانش در زمانی که به تنهایی به کار برده شود می‌کاهد. بسیار دشوار است که به شکل مطلق،

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)<sup>۱</sup> تلاش نمودند تا از همبستگی پیچیده میان ژن‌ها و بیماری‌ها در سطح SNPs پرده بردارند، ولی

<sup>۱</sup> Genome-Wide Associations Studies (GWAS)

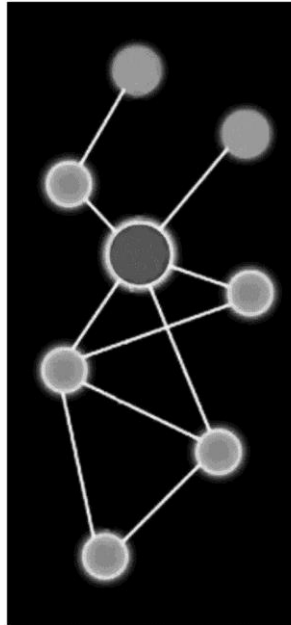
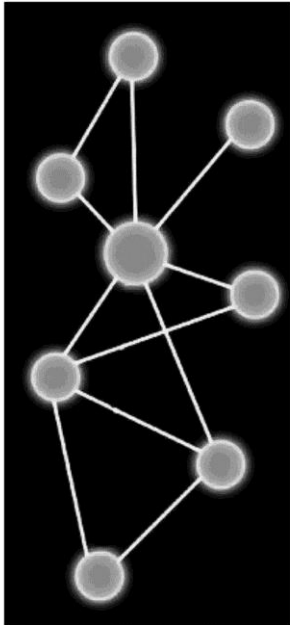
ژن‌های عامل را شناسایی و مکان یابی نمود. همچنین تغییر در عملکرد ژن با SNPs‌های شناسایی شده در زمینه‌ی بیماری را نمی‌توان بلافاصله آشکار نمود و اغلب نیز نمی‌توان پی برد که چه مسیرهای ویژه‌ای ممکن است با SNPs‌های یافت شده تنظیم می‌شده‌اند. از منظر دیگر، شبکه‌های ملکولی که نشانگر شرایط ملکولی سیستم زیستی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

پس منظر بیماری هستند (که به نقشه‌های بیماری<sup>۱</sup> 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.

<sup>۱</sup> Disease Maps



پویایی  
پاتوفیزیولوژی

تشخیص

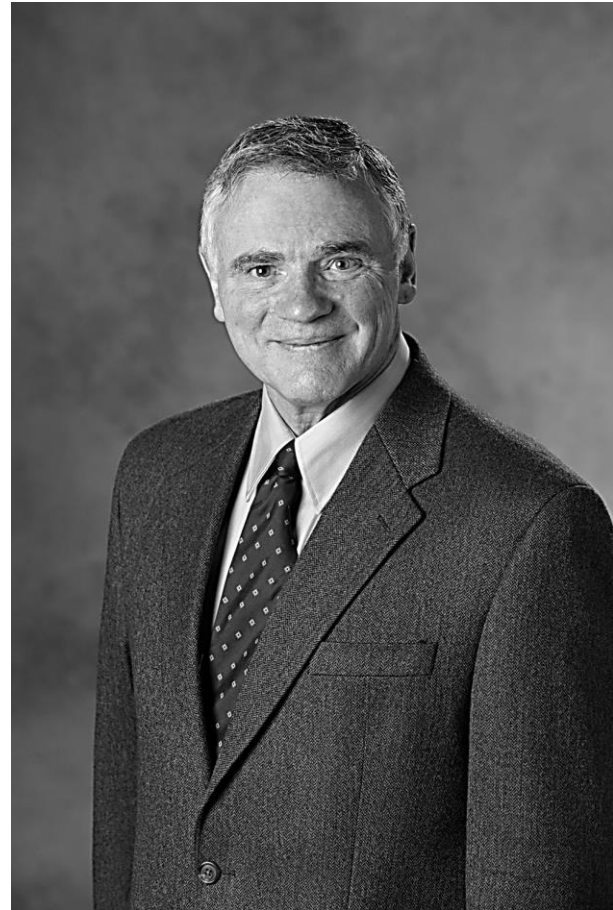
درمان

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, Integrated Diagnostics and Rosetta, Darwin, Systemix 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.<sup>۱</sup>

### رهیافت سیستمی به بیماری‌ها

کما بیش این درک در حال شکل‌گیری است که

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

<sup>2</sup> 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 ارگانسیم‌های 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<sup>۱</sup>**

لروی هود<sup>۲</sup> 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)<sup>۳</sup>، ترانس کریپتوم‌های مغزی بیان شده از ترانس کریپتوم‌های شاهد در ۱۰ نقطه‌ی زمانی در سیر پیشرفت بیماری تفریق شدند.

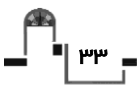
این مطالعات دینامیک زمانی، چندین نکته‌ی تکان دهنده را آشکار نمودند. نخست آنکه آشکار شد ۷۴۰۰ نسخه‌ی rRNA، در گذر بیماری دچار تغییر شده‌اند که این نسخه‌ها توسط تقریباً یک سوم ژن‌های موش، کدگذاری می‌شده‌اند. البته این داده‌ها نشانگر وجود چشمگیر چالش و مشکل پیام به صدا (S/N)<sup>۴</sup> می‌باشند. این صدا 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،

<sup>1</sup> Prion Disease

<sup>2</sup> Leroy Hood

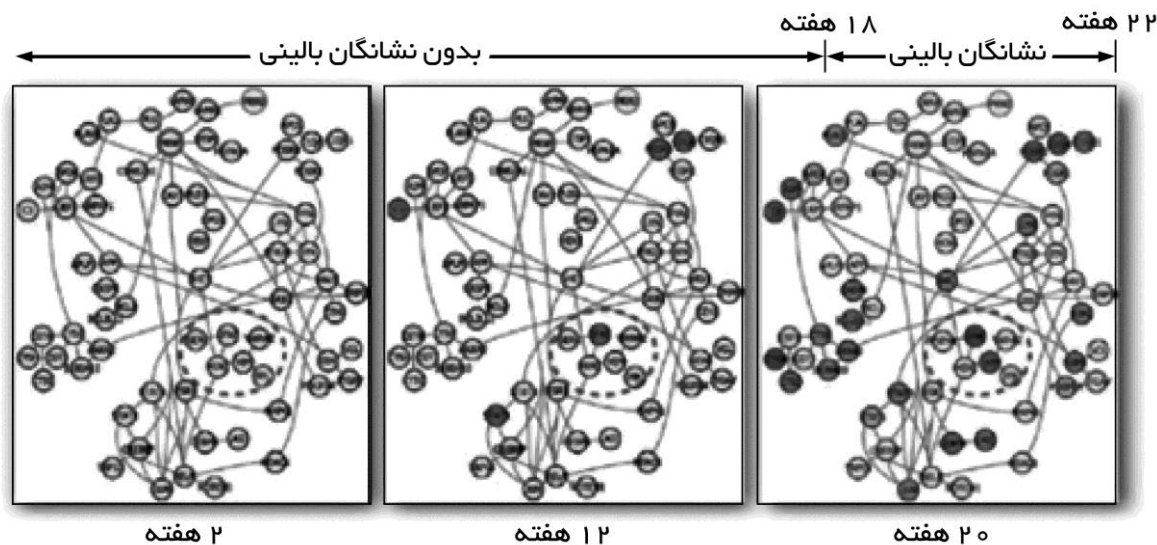
<sup>3</sup> Differentially Expressed Genes (DEGs)

<sup>4</sup> 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<sup>۱</sup> 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.

<sup>1</sup> 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<sup>۱</sup> 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<sup>۲</sup> 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)<sup>۳</sup> 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<sup>۴</sup> 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.<sup>۵</sup>

<sup>1</sup> Transcripts

<sup>2</sup> Disease-Perturbed

<sup>3</sup> Organ Specific Transcripts

<sup>4</sup> Fingerprint

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

<sup>6</sup> 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)<sup>۱</sup> 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.

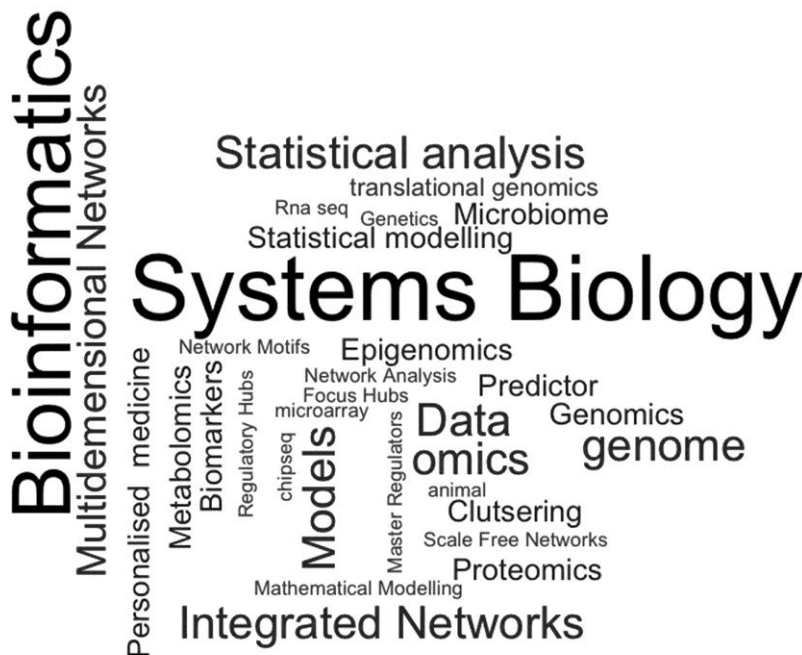
درمان‌های رایج برای برگشت فرایند بیماری شامل ترکیبی از فعالیت‌های ورزشی، داروهای ضد التهابی و مکمل‌های غذایی می‌باشند.

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<sup>۲</sup> و کنترل متابولیسم انرژی است، مورد حمایت قرار دادند. این فرایند خود در نتیجه‌ی ایجاد آشوب در تنظیم نسخه برداری<sup>۳</sup> است که منجر به تعدیل سیتوکین‌های التهابی همچون اینترکولین  $\beta 1$  می‌شود.

<sup>1</sup> Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)

<sup>2</sup> Tissue Remodeling

<sup>3</sup> 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.<sup>۳</sup>

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<sup>۱</sup>، با اختلالات ماهیچه‌ای همبستگی داشته و احتمالاً در

<sup>1</sup> Histone Modifiers

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

<sup>3</sup> 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<sup>۱</sup> 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<sup>۲</sup>) 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<sup>۳</sup> با سطح پایین پیوستگی<sup>۴</sup> 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.

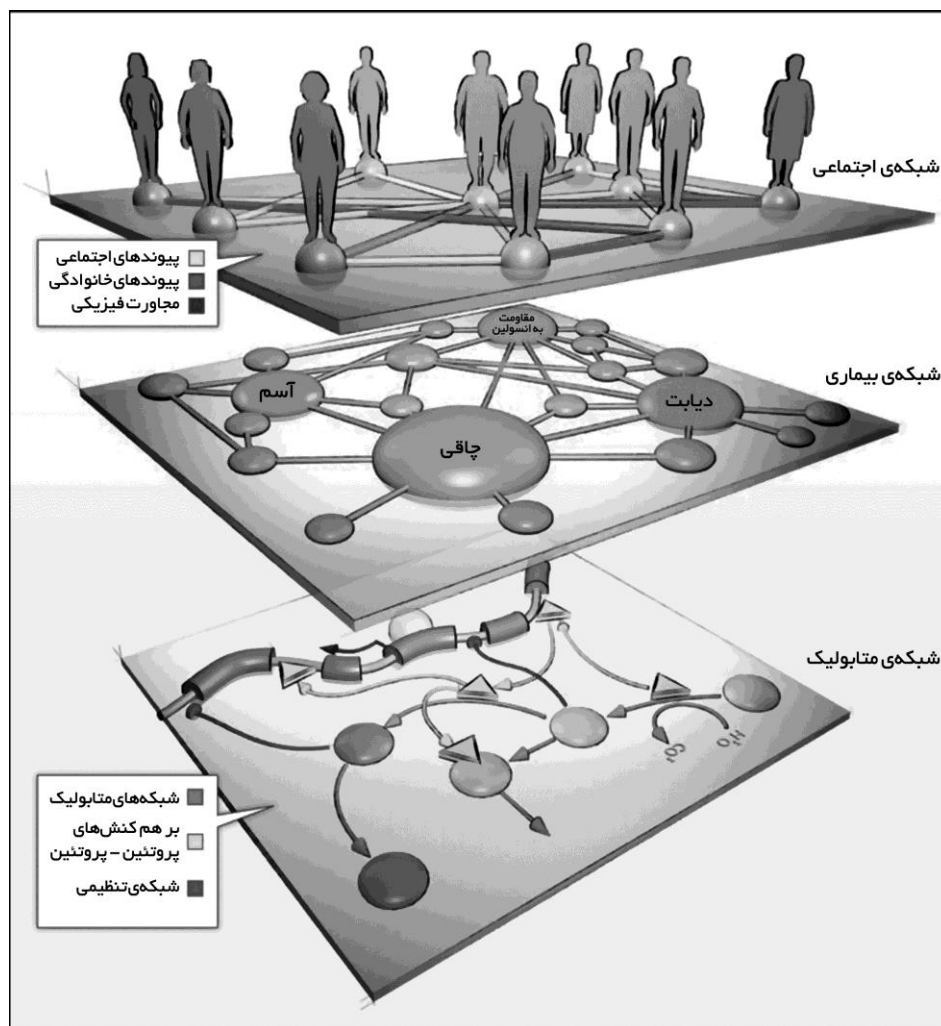
در مطالعه‌ی دیگر به اثرات شبکه‌های اجتماعی بر شیوع چاقی پرداخته شد و نتایج آن در مجله‌ی پزشکی نیوانگلند به چاپ رسید. پژوهشگران این مطالعه، شبکه‌ای از شرکت‌کنندگان در مطالعه‌ی

<sup>1</sup> Polygenic

<sup>2</sup> Ovalbumin

<sup>3</sup> Nodes

<sup>4</sup> Connectivity



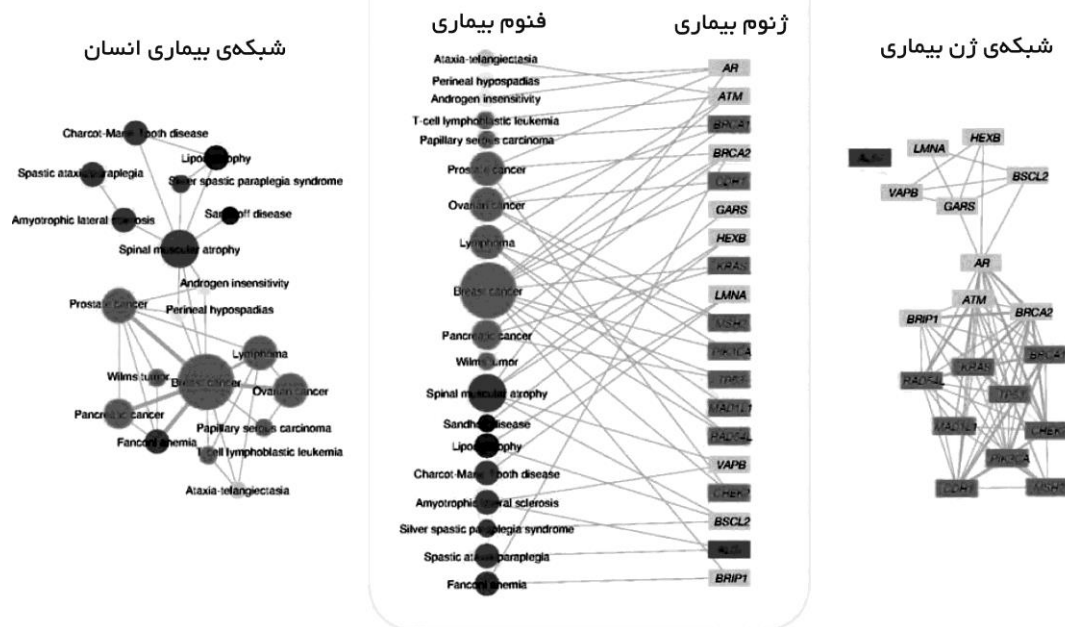
تصویر ۱۹- سطح بندی شبکه‌های متابولیک، بیماری و اجتماعی و برهم کنش این شبکه‌ها و تشکیل شبکه‌ی شبکه‌ها (Network of Networks)

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)



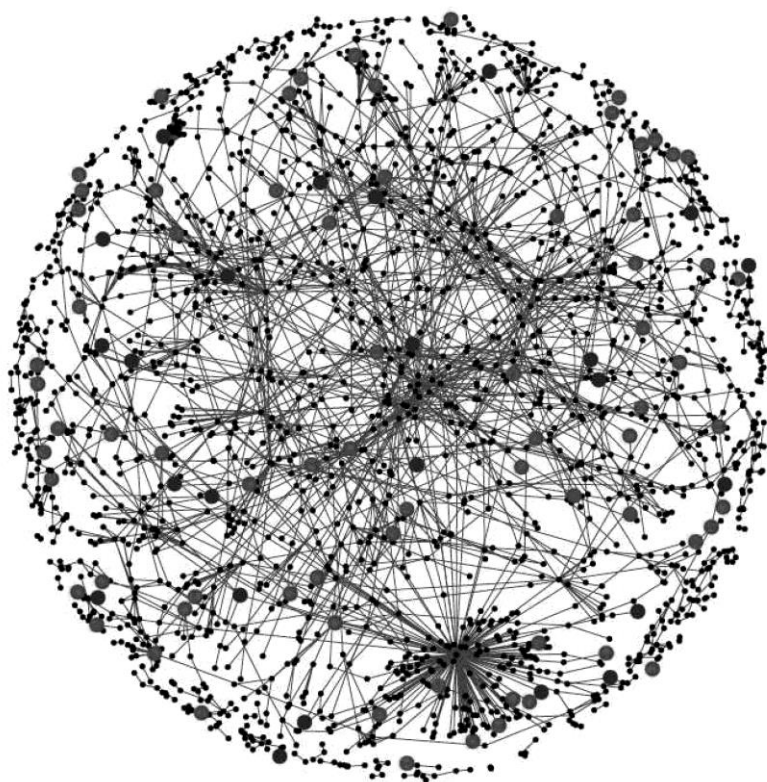
تصویر ۲۰- نمای دیزیزوم (Diseaome). دایره‌ها نشانگر بیماری‌ها و مستطیل‌ها بیانگر ژن‌ها هستند. پانل چپ: یک زیرمجموعه‌ی کوچک از شبکه‌ی بیماری انسان (HDN) که در بیماری (دایره‌ها) به یکدیگر پیوسته هستند، اگر حداقل در یک ژن مشارکت داشته باشند. پهنای هر پیوند به تعداد ژن‌های به اشتراک گذاشته شده، نسبت دارد. 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<sup>۱</sup> 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

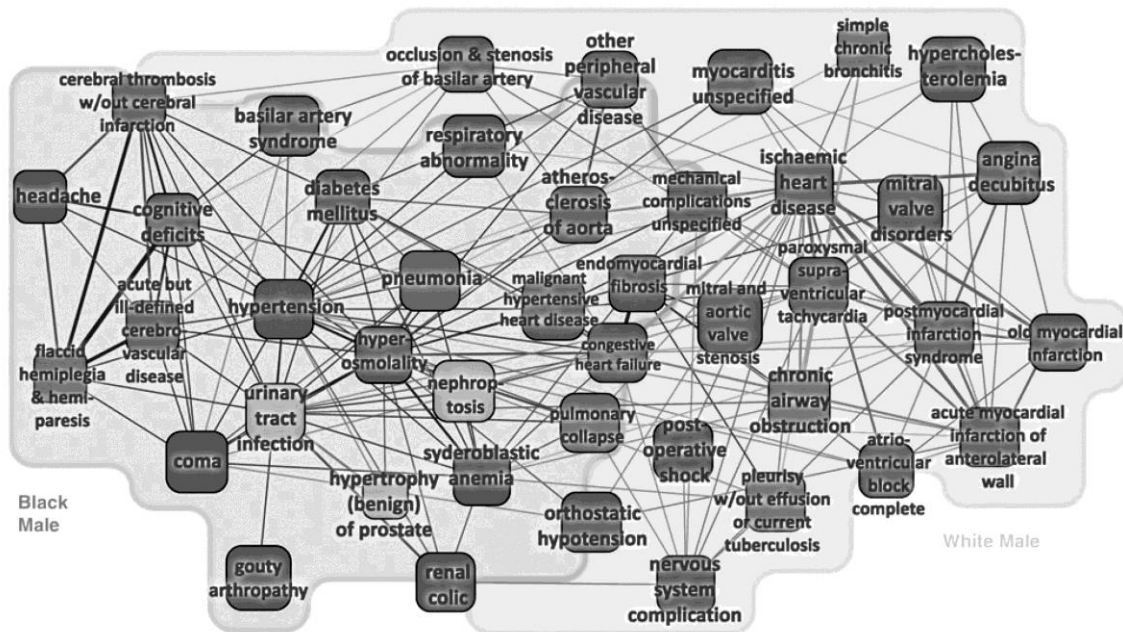
بر اساس این رهیافت، پیوند فراوانی میان

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

<sup>1</sup> Diseasome

شبکه دارند. از سوی دیگر این مشاهدات اشاره به این نکته دارند که اکثریت ژن‌ها که با بیماری‌ها همبستگی از خود نشان می‌دهند، ژن‌های ضروری نیستند. همچنین ژن‌های ضروری که اثرات آنها اغلب در رحم و یا در اوایل زندگی خارج از رحمی کشنده هستند، تمایل دارند که نقش هاب‌ها را داشته باشند و جایگاه مرکزی را در شبکه اشغال کنند. در نهایت پژوهشگران به این باور دست یافتند که پروتئین‌هایی که با یک بیماری همبستگی دارند، ده برابر بیشتر از

بیماری‌های متابولیک و اسکلتی (برای مثال) یک ناهمگنی ژنتیکی پایین و پیوستگی ناچیزی را با یکدیگر از خود نشان می‌دهند. از ۱۷۷۷ ژن مورد مطالعه، ۱۳۷۷ ژن با دیگر ژن‌ها پیوستگی دارند. گرچه تعداد ژن‌های مشترک در بیماری‌های گوناگون با افزایش تعداد بیماری‌ها کاهش می‌یابد ولی بعضی از ژن‌ها مانند TP53 یا PAX6 با ۱۰ بیماری همبستگی از خود نشان می‌دهند که این موضوع اشاره به این حقیقت دارد که آنها نقش هاب (hub)های بزرگ را در



تصویر ۲۲ - شبکه‌ی فنوتیپیک بیماری‌ها (گره‌ها بیماری‌ها هستند).

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<sup>۱</sup> ویژه‌ای برای بیماری‌های خاص وجود دارد.

طبقه‌بندی کنونی بیماری‌ها بر اساس تظاهرات بالینی (فنتیپ) است. لوسکالزو<sup>۲</sup> 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 فنوتیپ اصلی در پیوستگی قرار دارد.

۲/ ژن‌ها یا پروتئین‌های تعدیل‌کننده‌ی فنوتیپ 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 فنوتیپیک (PDN) را با بازنگری در داده‌های بالینی الکترونیک بیش از ۳۰ میلیون بیماری موجود در سیستم مراقبت‌های طبّی آمریکا<sup>۳</sup> تولید نمودند. مطالعه‌ی PDN نشان داد:

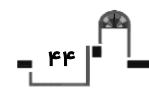
۱/ بیماران، بیماری‌هایی را از خود نشان می‌دهند

<sup>1</sup> Modules

<sup>2</sup> Loscalzo

<sup>3</sup> 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<sup>۱</sup> شبکه در میان بیماران با جنس‌ها و نژادهای گوناگون،

<sup>1</sup> 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.<sup>۱</sup>

### پزشکی سیستمی

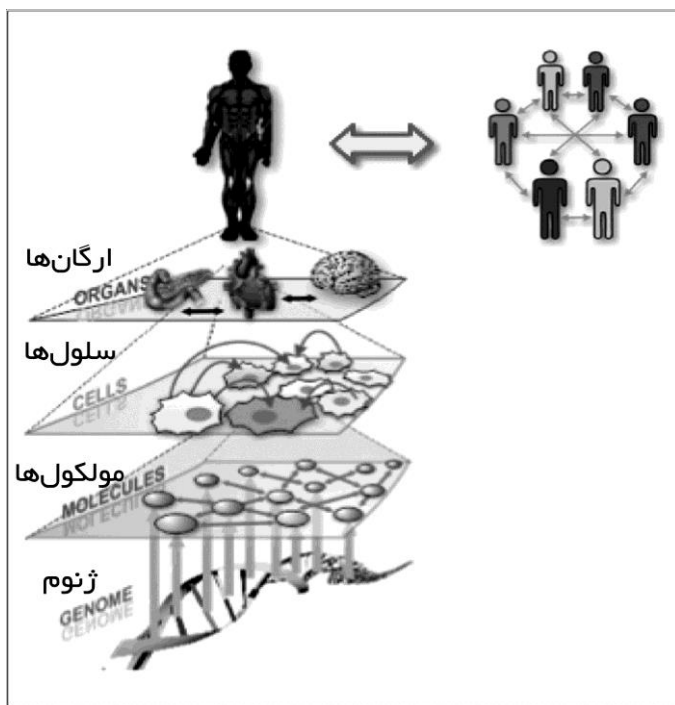
در ۱۰ سال آینده، خواهیم دید که هر "مشتری خدمات سلامت"، با ابری مجازی از میلیاردها داده احاطه خواهد شد (تصویر ۲۳). گستره‌ی این داده‌ها، داده‌های ملکولی و سلولی، داده‌های رایج پزشکی، مقادیر چشمگیری از داده‌های تصویربرداری، دموگرافیک تا داده‌های زیست محیطی را به خود اختصاص خواهد داد. برای پرداختن به پیچیدگی‌های 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 ارگانیسم 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

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



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

است. شبکه‌ی شبکه‌ها<sup>۱</sup> یک رهیافت چند مقیاسی<sup>۲</sup> 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.

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

<sup>1</sup> Network of Networks

<sup>2</sup> Multi-Scale

حجم چشمگیری از داده‌ها افشا گردیده و در مدلی تحت عنوان "شبکه‌ای از شبکه‌ها"<sup>۱</sup> 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<sup>۲</sup> 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<sup>۳</sup>

۲/ پروژه‌ی ژنوم انسانی

۳/ خلق بیولوژی میان رشته‌ای

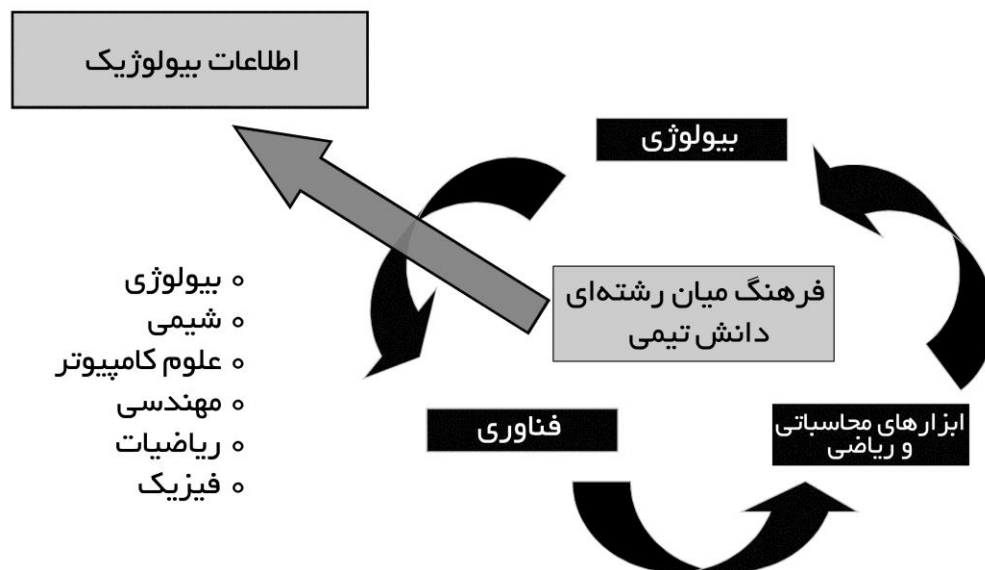
۴/ بیولوژی سیستمی

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،

<sup>1</sup> Network of Networks

<sup>2</sup> Multi-Scale

<sup>3</sup> 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<sup>۱</sup> و پرداختن به صدا<sup>۲</sup> 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<sup>۳</sup> 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<sup>۴</sup> 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،

---

<sup>1</sup> Systems Dynamics

<sup>2</sup> Noise

<sup>3</sup> High Throughput

<sup>4</sup> 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<sup>۱</sup> 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

<sup>1</sup> -omics

برداری *in vitro* و *in vivo* و دیگر اندازه‌گیری‌های فنوتیپیک با توان عملیاتی بالا می‌باشند. رهیافت‌های نانوفناوری و میکروفلوئیدیک<sup>۱</sup> 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<sup>۲</sup> 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<sup>۳</sup> هر فرد هستیم که توانایی ما برای پایش و بهینه‌سازی تندرستی را تغییر شکل خواهد داد.

این پنج برجستگی<sup>۴</sup> 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<sup>۵</sup> را کاهش داده و مکانیسم‌های بیولوژیک را آشکار

<sup>1</sup> Microfluidic

<sup>2</sup> Knowledge

<sup>3</sup> Quantified

<sup>4</sup> Pillars

<sup>5</sup> 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.<sup>۱و۲و۳</sup>



---

<sup>1</sup> 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.

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

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