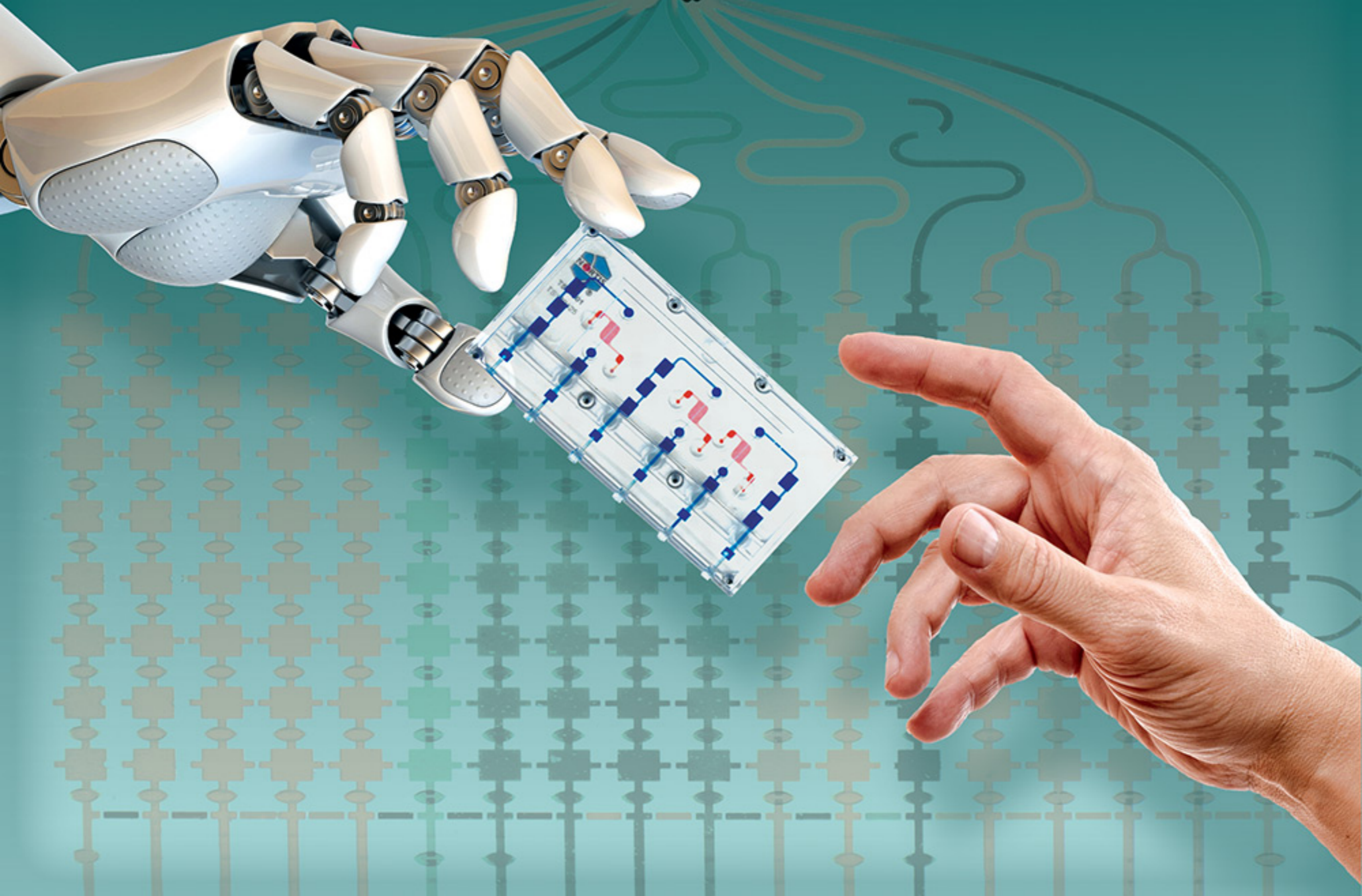


فناوری های همگرا و آینده داروسازی

دکتر ایرج نبی پور
دکتر حسین رسگار





فناوری‌های همگرا و آینده داروسازی

دکتر ایرج نبی‌پور
دکتر حسین رستگار



بنیاد ملی تحقیقات
فناوری داروسازی



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



دانشگاه علوم پزشکی
خدمات بهداشتی درمانی تهران
پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم



جمهوری اسلامی ایران
وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
معاونت آموزشی
کلان منطقه پنج

به نام خداوند اندیشه و خرد

سرشناسه	: نپی پور، ایرج، ۱۳۴۲ -
عنوان و نام پدیدآور	: فناوری‌های همگرا و آینده داروسازی / ایرج نپی پور، حسین رستگار.
مشخصات نشر	: بوشهر: دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر، انتشارات، ۱۳۹۹.
مشخصات ظاهری	: ۲۹۵ص.
شابک	: ۹۷۸-۶۲۲-۹۷۱۹۴۱-۱
وضعیت فهرست نویسی	: فیبا
یادداشت	: کتابنامه: ص. ۲۶۵.
موضوع	: داروسازی -- تکنولوژی
موضوع	: Pharmaceutical technology
موضوع	: داروسازی -- نوآوری
موضوع	: Pharmacy -- Technological innovations
شناسه افزوده	: رستگار، حسین، ۱۳۴۷ -
شناسه افزوده	: Rastegar, Hossein
شناسه افزوده	: دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر. انتشارات
رده بندی کنگره	: RS۱۹۲
رده بندی دیویی	: ۶۱۵/۱۹
شماره کتابشناسی ملی	: ۷۲۷۴۴۰۰

فناوری‌های همگرا و آینده داروسازی

نویسنده: دکتر ایرج نپی پور و دکتر حسین رستگار

حروفچین: حسین آذری

ویراستار و صفحه‌آرا: دارا جوکار

ناشر: انتشارات دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر

چاپ اول: تابستان ۱۳۹۹

چاپ: احمدی

شمارگان: ۱۰۰۰ نسخه



بنیاد ملی نخبگان
بنیاد نخبگان استان بوشهر



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



دانشگاه علوم پزشکی
و خدمات بهداشتی درمانی تهران
پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم



جمهوری اسلامی ایران
وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
معاونت آموزشی
کلان منطقه پنج

بوشهر، خیابان معلم، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر

تقدیم به استاد فرهیخته عزیزم

جناب آقای دکتر سید علیرضا مرندی

به پاس اندیشه ژرف ایشان

درگشایش شاهراه همگرایی

در فرهنگستان علوم پزشکی جمهوری اسلامی ایران

فهرست مندرجات

سخن نخست	۱
پیشگفتار	۵
فصل اول: مقدمه	۹
فصل دوم: داروشناسی سیستمی	۱۹
بیولوژی سیستمی و پزشکی سیستمی، بنیانی برای داروشناسی سیستمی...	۲۱
تعریف داروشناسی سیستمی	۲۶
داروشناسی سیستمی: به سوی مدل سازی برهم کنش های شبکه ای	۳۱
رهیافت های تجربی در داروشناسی سیستمی	۳۹
داروشناسی سیستمی: مسیری برای یافت منطقی داروهای ترکیبی	۴۵
چشم انداز داروشناسی سیستمی	۴۸
فصل سوم: داروهای پزشکی فرادقیق	۵۱
مقدمه	۵۳
کارآزمایی های بالینی داروهای پزشکی فرادقیق	۵۹
داده های بزرگ	۶۲
چشم انداز	۶۵

فصل چهارم: بیولوژی سینتتیک.....	۶۹
مقدمه.....	۷۱
نقش بیولوژی سینتتیک در توسعه و کشف دارو.....	۷۷
فصل پنجم: زیست‌حسگرها و نانوبوت‌ها.....	۹۵
فصل ششم: ارگانوئید، ارگان بر روی یک تراشه، بدن بر روی یک تراشه.....	۱۲۱
مقدمه.....	۱۲۳
ارگانوئیدها.....	۱۳۰
ارگان بر روی یک تراشه.....	۱۳۳
همگرایی ارگانوئید با ارگان بر روی یک تراشه.....	۱۳۸
بدن بر روی یک تراشه.....	۱۴۱
کاربرد سامانه‌های میکروفیزیک بیولوژیک در علوم دارویی.....	۱۴۵
فصل هفتم: نقشه فعالیت مغز و کونکتوم.....	۱۵۱
فناوری‌های عصبی.....	۱۵۸
پروژه مغز انسان.....	۱۶۲
کونکتوم انسانی.....	۱۶۸
فصل هشتم: هوش مصنوعی.....	۱۷۷
مقدمه.....	۱۷۹
پنج چالش عمده هوش مصنوعی برای اکتشاف دارو: یافت کلیدی ایده‌آل برای قفلی پیچیده.....	۱۸۹
کاربردهای دیگر هوش مصنوعی در کشف و توسعه دارو.....	۱۹۸

فصل نهم: فارما-IoT: همگرایی اینترنت اشیاء با علوم دارویی ۲۰۳

مقدمه ۲۰۵

الف/ تراشه بر روی یک قرص ۲۱۰

ب/ فارما-IoT و کارآزمایی‌های بالینی ۲۱۴

همگرایی فارما-IoT با فناوری‌های دیگر ۲۱۸

فصل دهم: کاربردهای فناوری‌های همگرا در حوزه علوم داروسازی .. ۲۲۳

مقدمه ۲۲۵

کاربرد فناوری همگرا و نانو تکنولوژی در علوم و صنایع داروسازی ۲۲۶

کاربرد فناوری‌های همگرا در سیستم‌های دارورسانی نوین در علوم و صنایع

داروسازی ۲۲۹

کاربرد فناوری‌های همگرا و بیوتکنولوژی، در علوم و صنایع داروسازی ۲۳۲

کاربرد فناوری‌های همگرا در تولید فرآورده‌های دارویی نو ترکیب و مونوکلونال

آنتی‌بادی ۲۴۱

کاربرد فناوری همگرا در طراحی و تولید فرآورده‌های دارویی پیشرفته با

به‌کارگیری فناوری بیوانفورماتیک ۲۴۶

کاربرد فناوری‌های همگرا در تولید واکسن‌های دارویی ۲۴۹

منابع ۲۵۳

سخن نخست

به نام خدا

امروزه علوم و فناوری‌های همگرا به طور وسیعی مرزهای بین علوم مختلف را کمرنگ نموده است، به طوری که کسب یک فناوری در یک حوزه، بدون کاربرد و همگرایی با سایر علوم و فناوری‌ها، به سادگی قابل پیاده‌سازی نمی‌باشد و یا محصول نهایی حائز تکنولوژی‌های پیشرفته و به روز نخواهد بود. علوم داروسازی با توجه به ویژگی‌های خاص آن از جمله ارتباط نزدیک با حوزه درمان و تشخیص بیماری‌ها از یک سو و از طرف دیگر ارتباط تنگاتنگ با علوم مختلفی مانند بیولوژی، شیمی و بیوشیمی، بیوفیزیک، بیومتریال و سایر علوم مرتبط مورد استفاده در صنایع داروسازی، می‌تواند زمینه تولید داروهای حاصل از فناوری‌های نوین را برای درمان بیماری‌های مختلف و به ویژه بیماری‌های خاص و لاعلاج، فراهم نماید. این مقصود حاصل نخواهد گردید مگر این که حوزه داروسازی با بهره‌مندی حداکثری از فناوری‌های همگرا و به کارگیری تکنیک‌های نوین این علوم نوین و پیشرفته، در تولید داروهای جدید غافل نباشد.

در حال حاضر، داروسازان جهت تولید داروهای جدید و پیشرفته، به غیر از آشنایی با علوم و فناوری‌های همگرا شامل نانو تکنولوژی، بیوتکنولوژی، فناوری اطلاعات و علوم شناختی و نیز هوش مصنوعی، باید با به‌کارگیری تکنولوژی‌های مختلف در صنایع داروسازی، نسبت به عرضهٔ ملکول‌های جدید به گسترهٔ درمان نیز اقدام نمایند.

کتاب حاضر تلاش دارد تا جدیدترین تکنولوژی‌های مربوط به حوزهٔ فناوری‌های همگرا و مکانیسم‌های ملکولی آن‌ها و ارتباط آن با حوزهٔ علوم و فناوری‌های داروسازی و کاربردهای عملی فناوری‌های همگرا را در تولید داروهای جدید و پیشرفته معرفی نماید. در تمامی فصول کتاب تلاش گردیده بر پایهٔ فناوری زیستی یا بیوتکنولوژی و به‌کارگیری سایر فناوری همگرا، چشم‌انداز روشنی برای داروسازان کشور و نیز برای اعتلای علوم داروسازی و تولید هر چه بیشتر داروهای جدید و پیشرفته، به ویژه برای درمان بیماری‌های خاص و لاعلاج، فراهم آید.

هرچند محققین، دانشمندان و صنعتگران حوزهٔ داروسازی کشور به طور باور نکردنی‌ای توانسته‌اند داروهای پیشرفته و جدید، معادل محصولات پیشرفتهٔ تولیدی کشورهای توسعه یافته را تولید نموده یا در حال تولید هستند اما با حرکت شتابان فناوری‌های مختلف، به ویژه فناوری‌های همگرا و تاثیر شگرف آن‌ها بر علوم مختلف، من جمله علوم پزشکی و داروسازی، ضرورت تألیف کتاب فناوری‌های همگرا و کاربردهای آن‌ها در حوزهٔ داروسازی را بیشتر نموده است که امید است مورد استفاده

همه علاقمندان علوم همگرا و آینده‌پژوهی، به ویژه همکاران حوزه‌های علوم پزشکی و داروسازی کشور، قرار گیرد.

دکتر حسین رستگار

استاد فارماکوبیوتکنولوژی

رئیس کارگروه سلامت ستاد توسعه زیست فناوری

معاونت علمی و فناوری ریاست جمهوری

پیشگفتار

به نام همگرا کننده اندیشه‌ها

همگرایی فناوری که امروزه به ویژه پس از درخشش فناوری‌های NBIC، نقش راهبردی را در راه توسعه علم و فناوری بر گرده گرفته است یک فرایند «پیش‌ران یافته با هدف» است که در انقلاب صنعتی چهارم به اوج خود می‌رسد؛ زیرا در همین انقلاب است که همگرایی علوم زیستی، فیزیکی و دیجیتالی روی می‌دهد.

از این منظر، همگرایی علم و فناوری بیش از یک تصور ساده از ایجاد تیم‌های چندرشته‌ای جهت پرداختن به مسائل سخت، معنا می‌دهد زیرا در این فرایند، ارتباطات مؤثر در تقاطع حوزه‌های متمایز صورت می‌گیرد و می‌تواند شامل رشته‌های گوناگون، بخش‌ها و بازیگرانی باشد که موارد جدیدی را خلق کرده و سپس به شکل قابلیت‌ها و کاربردهای نوینی زایش می‌یابند. از این رو، مفهوم همگرایی به توسعه مفاهیم نوین و شیوه‌های جدید برای پژوهش، طراحی و همکاری نیاز دارد. همگرایی در تقاطع حوزه‌ها در گذر زمان، پل برقرار ساخته و همزمان نیز ویژگی‌های متقاطع این حوزه‌ها را حفظ می‌نماید و طاق‌واره زدن بر اهداف را جستجو می‌کند؛ به ویژه در مهندسی و توسعه فناوری‌های جدید و حتی در گستره‌هایی که علوم پایه محسوب می‌شوند.

نگارنده در طی برگزاری ده‌ها کارگاه تحت عنوان «حرکت به سوی دانشگاه‌های نسل سوم» در دانشگاه‌های سراسر کشور به ویژه دانشگاه‌های علوم پزشکی، بارها به جایگاه و اهمیت همگرایی فناوری در توسعه علم و فناوری در قالب انقلاب صنعتی چهارم به عنوان پیش‌ران بنیادی حرکت به سوی دانشگاه‌های نسل سوم، اشاره نموده و با چاپ و انتشار چندین کتاب به نقش محوری همگرایی در آینده پزشکی پرداخته است. با شکل‌گیری زیرگروه همگرایی تحت ارشادات استاد بزرگوار و فرهیخته جناب آقای دکتر مسلم بهادری در فرهنگستان علوم پزشکی جمهوری اسلامی ایران، این حقیر به اندیشه طرح یکپارچه‌سازی مفاهیم میان‌رشته‌ای و همگرایی در علوم دارویی مبادرت ورزید که آشنایی با جناب آقای دکتر رستگار که سرپرستی پدیدآوردگان کتاب پرارزش «بترین فناوری‌های داروسازی و پزشکی، با چشم‌اندازهایی از آینده ۲۰۵۰» را برعهده داشتند، پرداختن به این گستره قوت گرفت و حاصل آن شد که هم‌اکنون آماده نقدپذیری اندیشمندان گرامی می‌باشد. بی‌شک اگر اصرار و راهنمایی‌های ایشان با این اندیشه‌گری توأمان نمی‌یافت، پایانی نیز برای این نوشتار وجود نمی‌داشت. از این رو، سزاوار است از استاد ارجمند جناب آقای دکتر حسین رستگار صمیمانه قدردانی نمایم.

این نوشتار، هرگز یک متن فنی برای آشنایی فکورانه از فناوری‌های طرح شده برای حرکت به سوی آینده علوم دارویی نمی‌باشد و برای برداشت عالمانه‌تر از این گستره فناوری، عزیزان را به مطالعه کتاب

«برترین فناوری‌های داروسازی و پزشکی، با چشم‌اندازهایی از آینده ۲۰۵۰» دعوت می‌نماید.

اما آنچه هدف این نوشتار است، تدوین یک نقشه راه فناوری جهت کشف و توسعه دارو می‌باشد. برای یافت فناوری‌های بحرانی‌ای که در گستره علوم دارویی نقش مرزשکن را در آینده داروسازی ایفا خواهند نمود، از کارگروه بیکرت به عنوان پلتفورم اولیه استفاده گردید و با شیوه آنالیز روند و نگرستن به ابروندها، گستره‌هایی از همگرایی فناوری در علوم دارویی به دست آمد که شامل هشت گستره است که هر کدام یک از این گستره‌ها، بخشی از این نوشتار را به خود اختصاص داده‌اند.

بدون تردید، حتی در یک سطح جامع‌تر از پایین به بالا، امکان همگرایی نیز میان این گستره‌ها وجود دارد که امید است در پروژه‌ای که توسط جناب آقای دکتر محمدعلی محقق، معاون محترم علمی فرهنگستان علوم پزشکی در قالب مرجعیت علمی دنبال می‌شود بتوان این همگرایی را در سطح گسترده‌تری تدوین نمود تا بتوان به عنوان یک راهبرد برای کسب جایگاه برتر در مرجعیت علمی در حوزه علوم دارویی، از آن بهره‌مند شد.

از جناب آقای مهندس دارا جوکار که طراحی و بازآفرینی تصاویر و ویرایش متن را پذیرفتند، سرکار خانم مهنوش خاکزاد که خوانش متن را انجام دادند، از جناب آقای حسین آذری و فاطمه مرزوقی که در حروفچینی همت گماشتند و سرکار خانم صفایی در انتشارات دانشگاه که

در دریافت مجوزهای لازم تلاش نمودند، قدردانی می‌نمایم. امید بی‌پایان وجود دارد که در سایه تلاش‌های اساتید فرهیخته جناب آقای دکتر سید علیرضا مرندی و جناب آقای دکتر مسلم بهادری و اساتید زیرگروه همگرایی علوم پایه فرهنگستان علوم پزشکی، به ویژه سرکار خانم دکتر فضلی‌طبایی، جناب آقای دکتر سید حسن مقدم‌نیا و جناب آقای دکتر سید مهدی رضایت، نقشه راه همگرایی در علوم پزشکی را بتوان در سطح دانشگاه‌های کشور تدوین و به دست جوانان پرتلاش این مرزوبوم پیاده‌سازی نمود تا درخشش کشور عزیزمان را در انقلاب صنعتی چهارم، نظاره‌گر شویم.

دکتر ایرج نبی‌پور

فوق تخصص غدد درون‌ریز و متابولیسم

عضو پیوسته فرهنگستان علوم پزشکی جمهوری اسلامی ایران

فصل اول

مقدمه

انقلاب همگرایی، یک جابه‌جایی پارادایمی است، اما نه آن جابه‌جایی پارادایمی در درون یک شاخه از علم که توماس کوهن آن را توصیف کرد. در حقیقت، همگرایی یک بازتفکر در این است که چگونه می‌توان پژوهش علمی را به گونه‌ای هدایت کرد که ما از گستره‌ای از دانش، از میکروشناسی تا علوم رایانه‌ای و طراحی مهندسی، بهره‌مند گردیم. به زبان دیگر، انقلاب همگرایی، بر پیشرفت علمی ویژه‌ای خود را استوار نمی‌سازد بلکه جویای یک رهیافت یکپارچه جهت دستیابی به پیشرفت‌ها است. از این رو، همگرایی یک طرح و نقشه برای نوآوری است [۱].

با چنین چشم‌اندازی، در همگرایی میان علوم زیستی، فیزیکی و دیجیتالی، ما انقلاب صنعتی نوینی را تجربه خواهیم کرد که به «انقلاب صنعتی چهارم» موسوم است که آذرخش‌های آن نه تنها در صنایع و فناوری‌های آینده بازتاب دارند بلکه بر ماهیت انسان از دیدگاه فردی، اقتصاد و جهان کسب‌وکار نیز فرود خواهند آمد [۲]. بر پایه چنین اثرات شگرف در نتیجه جابه‌جایی پارادایمی حاصل از همگرایی فناوری‌ها است که کشورهای پیشرفته جهان از دهه قبل برنامه‌های هماهنگ خود را برای دریافت سودمندی‌های فناوری‌های همگرا آغاز کرده‌اند. در کره جنوبی، به شکل وسواس‌گرایانه‌ای، با مفهوم همگرایی روبه‌رو گردیده و

یک استراتژی ملی هماهنگ شده مرکزی را برای هدایت همگرایی، میان سازمان‌های پژوهشی و صنعت تدارک دیده است و در سال ۲۰۰۸، دولت کره جنوبی، اولین طرح توسعه ملی برای فناوری‌های همگرا را بنیان گذاشت که این سیاست همچنان ادامه دارد [۳].

چرا همگرایی مهم است؟

همگرایی:

- یک اصل بنیادی طبیعی است.
 - یک رهیافت بنیادین در تفکر است.
 - فرصتی برای توسعه علم و فناوری در جامعه دانشی است.
- استفاده از رهیافت‌های یکپارچه در همگرایی با این هدف:
- راهبردی عمومی برای خلق ارزش افزوده (هزینه سودبخشی؛ مانند توالی‌بازی ژن) و تغییر دادن سیستم (چیزهایی که پیش از این امکان پذیر نبودند).

“باید به خاطر سپرد که هیچ چیز دشوارتر، شک برانگیزتر در توفیق و خطرناک‌تر در مدیریت، از خلق نمودن سیستم جدید نیست.”

مکیاوی (۱۵۱۳)

تصویر ۱: اهمیت همگرایی در علم و فناوری

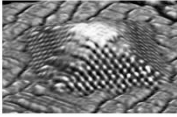
خوشبختانه، در معاونت علمی و فناوری ریاست جمهوری ایران نیز مرکز راهبردی فناوری‌های همگرا تشکیل شده است که محور توسعه فناوری کشور را بر اساس فناوری‌های همگرا، نشانه قرار داده است. در فرهنگستان علوم پزشکی، زیرگروه همگرایی در علوم پایه پزشکی تحت ریاست جناب آقای دکتر مسلم بهادری با حضور برجسته‌ترین صاحب

نظران این حوزه، تشکیل گردیده است که تلاش می‌نماید یک سیر تحولی را در علوم پایه پزشکی کشور جهت پذیرش این پارادایم پرنفوذ، ترسیم نماید.

پیش از ورود به بحث پیرامون فناوری‌های همگرا و آینده علوم دارویی، یادآوری این نکته مهم ضروری است که هنوز تفاهمی در سطح ادبیات سیاست علمی جهان پیرامون این که چه گستره‌هایی از فناوری و پژوهش، در زیر چتر همگرایی قرار می‌گیرند، وجود ندارد و هنوز چندان آشکار نیست که کدامیک از این فناوری‌ها را می‌توان برای همگرایی بحرانی نامید. این خود برخاسته از این موضوع است که هنوز در تعریف واژه فناوری‌های همگرا، یک اجماع در سطح جامعه علمی وجود ندارد؛ برای مثال، از دیدگاه مکتب آمریکایی، همگرایی در گستره فناوری‌های NBIC نهفته است و از دید این مکتب، یک سینرژیسیم از ترکیب فناوری‌های نانو، زیستی، شناختی و اطلاعاتی روی می‌دهد؛ اما در اروپا، بر اساس نظر گروه‌های خبرگان سطح بالا^۱ (HLEG)، مفهوم همگرایی در تنوعی گسترده از حوزه‌های علمی و فناوری، قابل طرح و کاربرد است و این پتانسیل برای هر حوزه فناوری وجود دارد که به همگرایی میل کند و از این رو، در اروپا، گذاره «فناوری‌های همگرا برای جامعه دانایی اروپا (CTEKS)»، تدوین گردید [۴].

^۱ The High Level Expert Groups

سه مرحله از همگرایی



۱. علم مقیاس نانو، مهندسی و فناوری (فناوری نانو)
اصول و دانش مواد را از مقیاس نانو یکپارچه می‌سازد.

۲. فناوری‌های نانویی - زیستی - اطلاعاتی - شناختی -
هوش مصنوعی (NBICA)

فناوری‌های بنیادین و در حال پدیدار از عناصر کلیدی پایه، با استفاده
از ساختارهای سیستمی مشابه و شبکه‌سازی پویا، یکپارچه می‌سازد.



۳. همگرایی دانش، فناوری و جامعه (CKTS)

پلتفرم‌های اساسی فعالیت انسانی را با استفاده از شش اصل
همگرایی، یکپارچه می‌سازد.



تصویر ۲: تکامل تاریخی مفهوم همگرایی علم و فناوری و جامعه

در سناریوی آمریکایی، فرض بر این استوار است که این فناوری‌ها به حدّ اشباع رسیده‌اند و آن‌ها باید با یکدیگر امتزاج بیابند تا راه پرشتاب رشد را طی کنند. اما در سناریوی اروپایی، بر گستره‌های کاربردی که همگرایی ممکن است خود را نشان دهد، تمرکز اصلی وجود ندارد بلکه بر آن پافشاری می‌شود تا گستره‌هایی از فناوری را یافت نمایند که همگرایی می‌تواند به عنوان یک پیشاهنگ و ضربان‌ساز جهت ایجاد مرزشکنی در دانش و نوآوری، نقش خود را ایفا نماید.

در بحث پیرامون همگرایی فناوری‌ها و آینده‌ داروسازی، توجه اصلی ما بر رویکرد اروپایی استوار است. به زبان دیگر، ما بر موضوعات، گستره‌ها، رهیافت‌ها و حوزه‌های پزشکی که پرارزش هستند و می‌توانند توسعه

فناوری را در گستره‌های مورد نظر برانگیخته نمایند، تمرکز می‌یابیم.

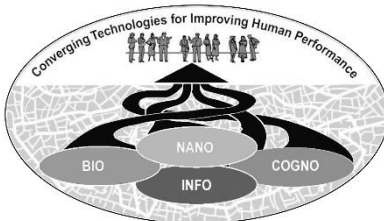
فناوری‌های نانویی، زیستی، اطلاعاتی، شناختی (NBIC)

NBIC 2001: کارگاه بنیاد ملی علم آمریکا "فناوری‌های

همگرا برای بهبودی بخشیدن بر عملکرد انسانی"

NBICA 2015: "سیستم‌های هوش مصنوعی" را به صورت

گستره‌ای بنیادین که بر عملکرد انسانی اثر می‌گذارد را اضافه نمود.



ترکیب هم‌افزا از پنج گستره نوپدید بنیادین از عناصر پایه‌ای آن‌ها (اتم‌ها، بیوت‌ها، ژن‌ها، نرون‌ها و گام منطقی) و به کار بردن مفاهیم ساختار سیستمی مشابه برای اهداف مرکزی مشترک همچون یادگیری، بهره‌وری و سالمندی

تصویر ۳: فناوری‌های NBIC که در سال ۲۰۱۵ به NBICA تغییر یافت.

به زبان دیگر، در این نوشتار، اصرار بر این است فناوری‌های بحرانی که می‌توانند با ترکیب رهیافت‌ها و شیوه‌های گوناگون از رشته‌ها و حوزه‌های مهندسی و علمی متفاوت، به زایش نوآوری در گستره علوم زیست دارویی منتهی گردند، شناسایی شوند. برای یافت این فناوری‌های بحرانی که خود نه تنها زایش‌یافته فعالیت‌های همگرایی بوده بلکه همگرایی‌های فراوانی را نویدگر هستند، از مطالعات بیکرت و همکاران در قالب پروژه اروپایی CONTECS استفاده می‌کنیم. در حقیقت، این فهرست از فناوری‌ها، خود خوشه‌ای از فعالیت‌های میان‌رشته‌ای است که

تاکنون انجام شده‌اند و در گذار تکاملی خود به سوی همگرایی و خلق فناوری‌های دیگر، سیر می‌کنند.

بی‌شک، در گزینش این فهرست، پتانسیل کاربردهای آن‌ها، همکاری‌های میان‌رشته‌ای و انباشت رو به فزونی پروژه‌های تحقیقاتی مؤثر بوده‌اند. به زبان دیگر، با مطالعه پروژه‌های علمی در حوزه علوم زیست دارویی، می‌توان آن‌ها را خوشه‌بندی نمود و در یکی از این فناوری‌ها جا داد.

گروه بیکرت با همین تمرین خوشه‌سازی^۱، به هشت گستره فناوری دست یافته است [۴]. در تدوین نقشه فناوری برای علوم دارویی، هر چند از این هشت گستره، خوشه‌چینی می‌نماییم ولی به دلیل رخداد پارادایم پزشکی فرادقیق^۲ و پزشکی سیستمی^۳، از این رهیافت‌ها که خود حاوی بسیاری فناوری‌های همگرا هستند نیز بی‌نهایت استفاده خواهیم کرد.

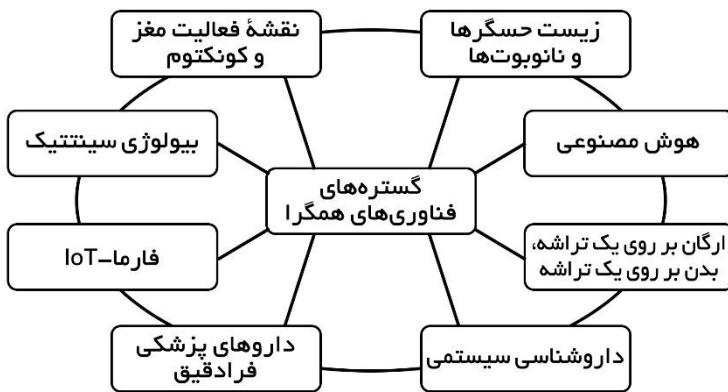
ما برای یافت فناوری‌های بحرانی (همانگونه که توصیف گردید) نه تنها از کارهای گروه بیکرت بهره جستیم بلکه از رهیافتی آینده‌پژوهانه در آینده پزشکی و فناوری‌های وابسته، به شیوه آنالیز روند استفاده کردیم. با نگرستن به ابروندها به گستره‌هایی از فناوری‌ها دست یافتیم که آکنده از فرصت‌های خلق فناوری‌های همگرا هستند. تفاوت بنیادین فهرست ما با فهرست بیکرت که برای پروژه اروپایی CONTECS فراهم

¹ Clustering exercise

² Precision medicine

³ Systems medicine

آمده بود آن است که فهرست ما میل به علوم زیست پزشکی دارد [۴] و از دیدگاه صاحب نظران برجسته علوم پزشکی کشور در حوزه داروسازی و پزشکی نیز استفاده گردید [۵]. این شیوه را پیش از این ما برای تدوین نقشه راه برای علوم پایه پزشکی داده ایم [۶].



تصویر ۴: نقشه راه فناوری برای علوم دارویی (گستره‌های فناوری‌های همگرا و رهیافت‌هایی که پتانسیل زایش فناوری‌های همگرا را دارند).

فصل دوم

داروشناسی سیستمی

بیولوژی سیستمی و پزشکی سیستمی، بنیانی برای داروشناسی سیستمی

تفکر سیستمی، رهیافتی بسیار دقیق برای یافت روابط غیرخطی است که روش‌های استقرایی در علم، توان دریافت آن‌ها را ندارند. بنابراین تفکر سیستمی، بینش درک ماهیت کل سیستم را امکان‌پذیر می‌سازد؛ درکی که نمی‌توان بر پایه مطالعه مجزای اجزای سیستم به دست آورد. بدین‌سان، تفکر سیستمی یک پارادایم است که پیوستگی‌های میان اجزای گوناگون و برهم‌کنش آن‌ها را تحت رصد قرار می‌دهد و از این رو، خود به صورت یک پیوند دهنده میان رشته‌های گوناگون عمل نموده و از این طریق می‌تواند به حل و یا درک مسئله کمک نماید. بنابراین، تفکر سیستمی نیازمند تفکر میان‌رشته‌ای است. بر پایه چنین ساختار فلسفی، به دانش بیولوژی امروزه نیز با تفکری سیستمی نگریسته می‌شود.

بیولوژی سیستمی را شاید بتوان مترادف با تحلیل شبکه‌های بزرگی که ویژگی‌های ژنوم‌های کامل، یا ویژگی‌های پروتئوم و اینترکتوم‌های^۱ وابسته، نقشه‌بندی جامع و یکپارچه‌سازی عملکردی

^۱ Interactome

مسیرهای متابولیک، با ترکیبی از همهٔ این سیستم‌ها را در مقیاس‌های گوناگون سازمان بیولوژیک به تصویر می‌کشد، قلمداد نمود. به صورت عملی، بیولوژی سیستمی، مطالعهٔ رفتار سازمان و فرایندهای بیولوژیک پیچیده در سطوح مولکول‌های تشکیل دهندهٔ آن سیستم است. بیولوژی سیستمی این کار را از طریق اندازه‌گیری‌های کمی، مدل‌سازی، ساخت‌وساز و نیز تئوری پرداززی، به انجام می‌رساند.

بسیار مهم است که توجه نماییم که در منظر بیولوژی سیستمی، ابعادی از فرایندهای بیولوژیک که تا کنون ما به آن توجه نشان نداده‌ایم در معرض دید ما قرار می‌گیرد. برای نیل به این هدف، ما به آنالیز جامع و کمی عملکردهای ملکولی و برهم‌کنش آن‌ها به شیوه‌ای نیاز داریم که ابعاد فضایی، زمانی و تناوبی آن‌ها را ترسیم نماید. جهت برآورد این نیاز، به گردآوردن پژوهشگران و دانشمندان گستره‌های متنوعی از علم مانند بیولوژی مولکولی، بیوشیمی، پروتئومیکس، ژنومیکس، فیزیولوژی، فیزیک، ریاضیات، آمار و علوم کامپیوتر، در میان علوم دیگر، محتاج هستیم [۸۷].

امروزه به دانش بیولوژی و در نتیجه پزشکی به صورت دانش اطلاعات نگریسته می‌شود. اطلاعات در دو بخش نهفته هستند، بخشی از اطلاعات در ژنوم و بخشی دیگر نیز از محیط‌زیست ارگانیسم برمی‌خیزد. علم نوپای بیولوژی سیستمی^۱ در پی آن است که یک

^۱ System Biology

رهیافت جامع‌نگر، یکپارچه و هولستیک ایجاد کند. چنین تغییر پارادایمی در دانش بیولوژی، موجب ایجاد تغییر در پارادایم فلسفه پزشکی گردیده است و پزشکی آینده به سوی پزشکی سیستمی^۱ گام برمی‌دارد. پزشکی سیستمی در حقیقت فرزند زایش‌یافته از تفکر بیولوژی سیستمی است که با رهیافتی سیستمی به سلامت و بیماری نظر می‌کند. در فلسفه پزشکی سیستمی، شبکه‌های پیچیده‌ای وجود دارند که در برهم‌کنش با یکدیگر هستند. این شبکه در یک سطح می‌تواند ملکول‌های زیستی باشند که در مسیرهای بیولوژیک^۲ با یکدیگر به صورت بسیار پیچیده‌ای برهم‌کنش دارند.

خود این شبکه‌های برهم‌کنشی، تشکیل شبکه‌ای بزرگ شامل گستره‌ متنوعی از ملکول‌های زیستی می‌دهد که با شبکه بیماری‌ها برهم‌کنش دارد. در شبکه بیماری‌ها، هر بیماری از بیماری‌های دیگر اثر پذیرفته و بر آن‌ها اثر القاء می‌کند و در حقیقت، در این شبکه تنیده، هر بیماری نقش یک گره با پیوندهای پیچیده را ایفا می‌کند و با دیگر بیماری‌ها برهم‌کنش دارد. خود این شبکه بزرگ با شبکه‌ای بزرگ از عوامل زیست - محیطی، اقتصادی و اجتماعی در برهم‌کنش است و همه این شبکه‌ها در این سه سطح، تشکیل شبکه‌ای از شبکه‌ها^۳ را می‌دهند. بر اساس تئوری مفهومی پزشکی سیستمی، بیماری برخاسته از پیامد

¹ System Medicine

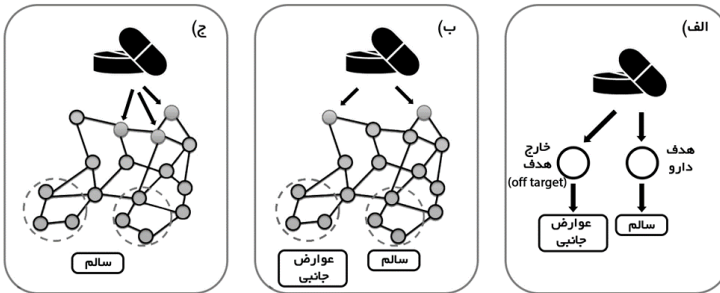
² Biological Pathways

³ Network of Networks

«شبکه‌های آشوب‌زده با بیماری» در ارگان دچار بیماری است که از یک یا تعدادی شبکه‌های آشوب‌زده با بیماری به بسیاری دیگر (با پیشرفت بیماری) سرایت می‌کند. این آشوب‌های بیماری اولیه ممکن است ژنتیکی (مانند 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 چشم‌انداز 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 آشوب‌زده با بیماری» عرضه نمایند. برای نگرستن در این پیچیدگی‌ها و یافت شبکه‌های آشوب‌زده 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 آمیکس داریم تا 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 [۸].



تصویر ۵: مقایسهٔ فارماکولوژی کلاسیک در برابر بیولوژی سیستمی در برابر رهیافت فارماکولوژی سیستمی

الف) نمایانگر مدل یک دارو - یک هدف دارویی؛ ب) نمایانگر منظر بیولوژی سیستمی اثرات دارویی درمانی؛ ج) نمایانگر یک دارو - چند هدف دارویی - مسیر بیولوژیک/رهیافت شبکه‌ای فارماکولوژی سیستمی

آشکار است که پزشکی سیستمی نه تنها عرصه‌ای از برهم‌کنش‌های ژنومیک، زیست‌محیطی و تعیین‌کنندگان اجتماعی بیماری را به شکل نظام‌مندی پیوند می‌دهد و تصویری زنده از درک سه بعدی بیماری را فراهم می‌آورد بلکه جولانگاهی بی‌انتهای را برای خلق و گسترش فناوری‌های همگرا برای یکپارچه‌سازی زیست پزشکی با رهیافت زیست اجتماعی می‌آفریند که موجب نه تنها آفرینش

¹ Big Data to Knowledge

نوآوری‌های فناورانه بلکه نوآوری‌های اجتماعی می‌شود و در یک تصویر کلی، پزشکی سیستمی دوران پسا امیکس آینده پزشکی را به تصویر می‌کشد [۹و۸].

تعریف داروشناسی سیستمی

روند کشف دارو که تا کنون به شکل گسترده انجام شده است از چند نقصان عمده در رنج می‌باشد. نخست با وجود آن که مقادیر چشمگیری داده‌های ژنوتیپی و فنوتیپی ملکولی از مطالعات همبستگی گسترده ژنومی^۱، توالی‌یابی کامل ژنومی، تکنیک‌های با توان عملیاتی بالا^۲ مانند RNA-seq, ChIP-seq, BS-seq و DNase-seq فرصت بی‌همتایی را برای درک علت بیماری‌های پیچیده و کشف داروهای فردگرایانه^۳ فراهم آورده‌اند، تا کنون این اطلاعات به خوبی مورد پویش قرار نگرفته‌اند تا کارآمدی و کارایی کشف دارو را بهبودی ببخشند. دوم آن که کشف دارو بر پایه هدف در دوران مدرن که به شکل پارادایم «یک دارو - یک ژن» تعریف شده است، توفیق‌های محدودی را در مبارزه با بیماری‌های پیچیده مانند بیماری‌های قلبی - عروقی، دیابت و سرطان به دست آورده است. سوم آن که غربالگری فنوتیپی و آزمون‌های بر پایه سلولی، تعداد عظیمی

¹ Genome-Wide Association Studies (GWAS)

² High-throughput techniques

³ Personalized medicine

ترکیبات فعال را در رابطه با درمان بیماری‌ها خلق کرده‌اند ولی نشانه‌های اندکی را ارائه می‌دهند که هدف‌های ملکولی آن‌ها کدامیک هستند. با در نظر گرفتن این نقایص، هزینه به سرانجام رساندن یک دارو به شکل عمده بالغ بر یک میلیارد دلار بوده و این هزینه نیز رو به فزونی است و این در حالی است که فقط یک سوم از داروهایی که در فاز سوم کارآزمایی‌های بالینی هستند به بازار می‌رسند.

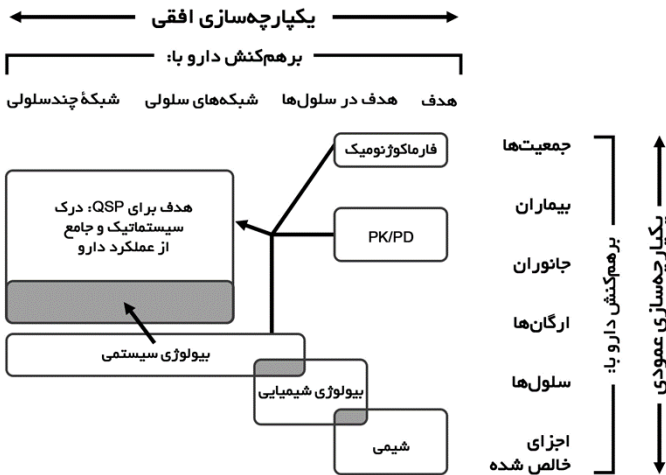
گستره نوپدید داروشناسی سیستمی به این نقایص می‌پردازد و در دیدگاه ما نسبت به عملکرد دارو در بیماری‌های چند ژنی و پیچیده، تغییر ایجاد می‌کند [۱۰]. این به معنای این است که شکست «پارادایم یک دارو - یک ژن» در بیماری‌های پیچیده، رهیافت‌های جایگزینی را جهت توسعه داروهای مورد نیاز، طلب می‌کند؛ زیرا پافشاری بر روی یک هدف ملکولی کلیدی واحد که در راهبرد اولیه توسعه دارو به شیوه استقرایی دنبال می‌شود، موجب غفلت از پیچیدگی حاکم بر سیستم‌های بیولوژیک و پاتوژنز بیماری می‌گردد. از این رو، چنین به نظر می‌آید که این شکست‌ها حاصل عدم کفایت دانش فارماکوکینتیک نیست بلکه عمده این شکست‌ها در توسعه دارو برآمده از فقدان اثر دارو بر هدف در نمونه زیستی، انتخاب هدف دارویی اشتباه و یا مسمومیت دارویی غیرمنتظره بوده است. داروشناسی سیستمی با به‌کارگیری بیولوژی سیستمی و دانش شبکه^۱ جهت شناخت اهداف دارویی، درک اثر دارو در یک قالب شبکه‌ای و

^۱ Network science

پیش‌بینی اثرات جانبی دارو، تلاش می‌کند که این رهیافت را بهبودی ببخشد.

در واقع، داروشناسی سیستمی، بسیاری از اصول پزشکی سیستمی را به کار می‌برد. برای مثال، شبکه‌های ملکولی سلولی، ویژگی‌های نوپدیدی هستند که چنانچه ملکول‌های واحد به شکل منفک از هم مورد مطالعه قرار داده شدند، هویدا نمی‌گردند و این در حالی است که این ویژگی‌های نوپدید بر روی انتخاب هدف دارویی، اثرات درمانی و اثرات جانبی دارو اثر می‌گذارند. از آنجایی که بیماری‌های پیچیده احتمالاً از عوامل چندگانه ژنتیکی، اپیژنتیکی و محیطی در قالبی تکاملی روی می‌دهند، هدف قرار دادن اجزاء چندگانه مسیرهای بیماری ممکن است برای فراهم آوردن درمان‌های مؤثر لازم باشند. از این رو، در بیانیه مؤسسات ملی سلامت آمریکا در سال ۲۰۱۱، کارگروه داروشناسی سیستمی کمی^۱، به چالش‌ها و فرصت‌های نهفته در این گستره پرداخت. همان‌گونه که تصویر ۶ نشان می‌دهد داروشناسی سیستمی، یکپارچه‌سازی در میان سطوح چندگانه بیولوژیک و شبکه‌های چند تیمی بیولوژیک را ارائه می‌دهد. بنابراین، در این بخش خواهیم دید که چگونه داروشناسی سیستمی این پتانسیل را دارد تا توسعه دارو و درمان را که هدف نهایی پزشکی سیستمی است، متحول سازد [۱۱].

¹ Quantitative systems pharmacology workshop group



تصویر ۶: نمایی کلی از فارماکولوژی سیستمی

یکپارچه‌سازی سطوح چندگانه بیولوژیک و تیپ‌های چندگانه شبکه‌ها با داروهای

مورد نظر احتمالی می‌تواند یک دیدگاه جامع از عملکرد دارو در فارماکولوژی

سیستمی کمی (QSP) فراهم آورد.

PK = فارماکوکینتیک؛ PD = فارماکودینامیک

هم‌اکنون، داروشناسی سیستمی در تعریف آکادمیک آن یک گستره

پژوهشی است که رهیافت‌های تجربی با توان پایین و بالای عملیاتی

بیولوژی سیستمی و همچنین رهیافت‌های محاسبه‌ای شامل آنالیزهای

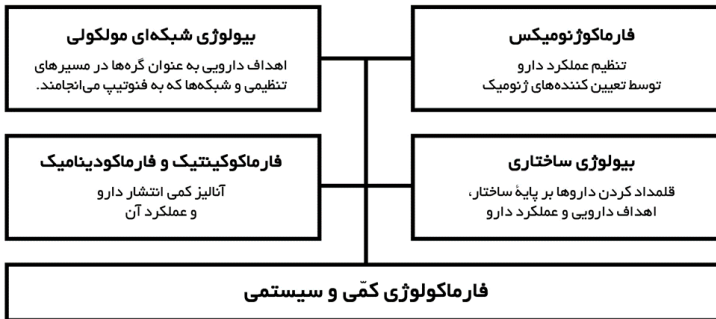
شبکه‌ای برای کشف دارو و مطالعه عمل دارو را ترکیب می‌کند [۱۲].

بنابراین، داروشناسی سیستمی شامل استفاده از ادوات و ابزارهای

بیولوژیک بالینی، ریاضیاتی و محاسباتی است تا بتواند توسعه دارو و

دارو درمانی فردگرایانه را ارتقاء دهد [۱۳]. در واقع، آنالیزهای داروشناسی

سیستمی بر روابط کمی و برهم کنش های میان دارو و سیستم های بیولوژیک تمرکز دارد و این کار را با در نظر گرفتن رفتار سیستم تحت مطالعه به شکل یک کل و نه بررسی اجزاء واحد آن انجام می دهد.



تصویر ۷: فارماکولوژی سیستمی و کمی یک گستره میان رشته ای است. حوزه های گوناگون پژوهشی که در فارماکولوژی سیستمی و کمی یکپارچه شده اند، در تصویر ترسیم گردیده اند.

داروشناسی سیستمی کمی (QSP) که آنالیزهای بیولوژی سیستمی را با استدلال کمی در فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک ترکیب می سازد، چنین رهیافت جامع نگری را ارائه می دهد [۱۴].

با این دیدگاه، داروشناسی سیستمی، رهیافتی برای پیش بینی اثرات دارو در شرایط *in vivo* است یعنی در شرایطی که بیشتر شبکه های زیستی تا مسیرهای انتقال پیام واحد، به عنوان اساس عملکرد دارو و پیشرفت بیماری، محسوب می شوند. این مدل ها شامل بیان هایی هستند که برهم کنش های موجود در یک شبکه بیولوژیک را ترسیم می سازند.

چنین برهم کنش‌هایی هنگامی که داروها در چندین هدف دارویی در شبکه مورد مطالعه قرار می‌گیرند یا هنگامی که مکانیسم‌های بازخورد هموستاتیک عمل می‌نمایند، معنا می‌یابند. در نتیجه، مدل‌های داروشناسی سیستمی به ویژه برای توصیف الگوهای پیچیده عملکرد دارو (مانند سینرژیسیم^۱، رفتار نوسانگری^۲) و پیشرفت بیماری (مانند بیمارهای دوره‌ای) بسیار سودمند می‌باشند [۱۵].

داروشناسی سیستمی: به سوی مدل‌سازی برهم‌کنش‌های شبکه‌ای

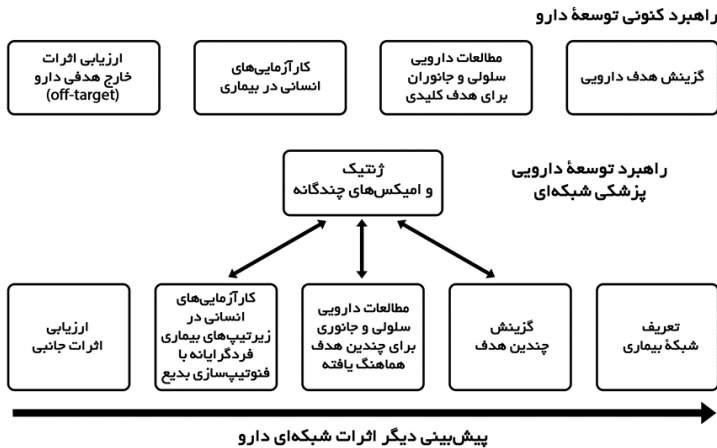
داروشناسی سیستمی، یک ساختار شبکه‌ی بیولوژیک و نه یک مسیر پیام‌دهی واحد را به عنوان اساس عملکرد دارو مورد نظر قرار می‌دهد. از این رو، مدل‌های داروشناسی سیستمی، بسط مدل‌های سنتی بر پایه‌ی مکانیسم فارماکوکینتیک - فارماکودینامیک هستند که شامل بیان ویژگی برهم‌کنش‌های فارماکودینامیک در شبکه‌های بیولوژیک می‌باشند. تئوری گیرنده^۳، اساس علمی مدل‌سازی برهم‌کنش‌های فارماکودینامیک و بیان ریاضیاتی را تشکیل می‌دهد که این مدل‌ها برای ترسیم مکانیسم‌های گوناگون برهم‌کنش، توسعه یافته‌اند و هدف از به کار بردن آن‌ها محدود به آنالیز برهم‌کنش‌های دارو - دارو به تنهایی نیست بلکه آن‌ها اساسی را برای مدل‌سازی برهم‌کنش‌ها در مدل‌های آبخاری که امروزه به شکل

¹ Synergy

² Oscillatory behavior

³ Receptor theory

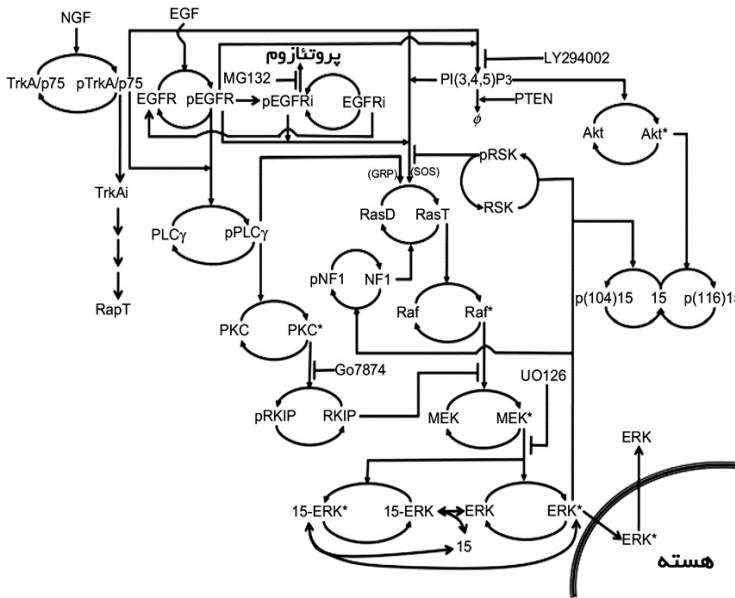
فزاینده‌ای جهت توصیف الگوهای پیچیده پاسخ‌های فارماکولوژیک و پیشرفت بیماری به کار می‌روند، تشکیل می‌دهند.



تصویر ۸: تصویری از توسعه دارو در دوران پزشکی شبکه‌ای
 ریافت‌های کنونی و پزشکی شبکه‌ای برای توسعه دارو جهت بیماری‌های پیچیده
 مورد مقایسه قرار می‌گیرند.

در واقع، از آنجا که مدل‌های سنتی فارماکوکینتیک - فارماکودینامیک نمی‌توانند رفتار سیستم‌های پیچیده بیولوژیک را در فراتر از ویژگی‌های هیستریزیس (پسماند) و غیرخطی پروفایل پاسخ فارماکودینامیک به تصویر بکشند، داروشناسی سیستمی در پی مدل‌سازی این برهم‌کنش‌های شبکه‌ای می‌باشد تا امکان ترسیم الگوهای پیچیده عملکرد داروها (سینرژسم و رفتار نوسان‌گر) و پیشرفت بیماری فراهم آید [۱۵]. از این رو، اغلب به داروشناسی سیستمی به صورت بسط

مدل‌های فارماکوکینتیک - فارماکودینامیک که از چهارچوب مدل‌های فیزیولوژیک و اشکوبه‌ای^۱ و مدل‌های فارماکودینامیک بر پایهٔ مارکر زیستی ریشه گرفته‌اند، نگریسته می‌شود.



تصویر ۹: نمایی شماتیک از مسیر پیام‌های EGF و NGF به سوی Akt و ERK در سلول‌های PC-12

این مسیرهای بیولوژیک برای شکل دادن یک شبکهٔ پیچیده برهم‌کنش می‌یابند تا فعالیت کینازهای ERK و Akt را تنظیم نمایند و این‌ها به نوبهٔ خود برون‌ده‌های چندگانهٔ فنوتیپیک، بسته به الگوهای فضایی و زمانی خودشان، تنظیم می‌نمایند. ترکیبات چندگانهٔ فارماکولوژیک، گره‌های این شبکه را هدف قرار می‌دهند.

^۱ Compartmental

هر کدامیک از این منظرها (سنتی و بر پایه سیستمی)، نقش با ارزشی را ایفا می‌کنند و جنبه‌های گوناگونی از داروشناسی سیستمی را که در تصویر ۷ نشان داده شده‌اند را بیان می‌نمایند. در یک فراگرد کلی، حرکت داروشناسی سیستمی به سوی آن است که از برهم‌کنش دارو با هدف‌های آن در هنگامی که این اهداف دارویی با اجزاء سلولی دیگر برهم‌کنش نشان داده و آن‌ها را تنظیم می‌نمایند، پرده‌برداری نماید و به زبان دیگر بیولوژی شبکه‌ای عملکرد دارویی را نمایان می‌سازد [۱۲].

دینامیسم شبکه‌ای در داروشناسی سیستمی، این اجازه را به ما می‌دهد تا بتوانیم بدانیم چگونه ملکول‌ها در درون سلول از طریق واکنش‌های شیمیایی با یکدیگر در پیوند می‌باشند. یا به زبان دیگر، توپولوژی شبکه‌ای این امکان را فراهم می‌سازد تا بتوانیم هرگونه اغتشاش و نابسامانی مانند آنچه که یک دارو ایجاد می‌کند و ممکن است با پیامدهای فنوتیپیک مهمی مانند سرنوشت سلولی و پاسخ‌های فیزیولوژیک در ارتباط باشند را مورد ردیابی قرار دهیم. این شبکه‌ها را برای شناسایی هاب‌ها (ملکول‌های با سطح بسیار پیوند یافته که ممکن است هدف‌های دارویی مؤثری باشند) را می‌توان مورد تجزیه و تحلیل قرار داد. یک شبکه بسیار فراگیر که بقا و تکثیر سلولی را تنظیم می‌نماید از مسیرهای MAP-کیناز و PI-3 کیناز ساخته شده که توسط گیرنده‌های عامل رشد تنظیم می‌شوند.

چنین شبکه‌هایی ویژگی‌های توپولوژیک مانند بازخورد^۱ و حلقه‌های پیش‌خوراند^۲ را نشان می‌دهند. هنگامی که اطلاعات حاصل از توپولوژی شبکه‌ای با اطلاعات ساختار آناتومیک ملکول‌های بیولوژی در درون این شبکه ترکیب می‌یابند آن‌گاه می‌توان این که چه گونه‌هایی از داروهای ملکولی کوچک ممکن است به شکل انتخابی به اهداف احتمالی متصل شوند را مورد شناسایی قرار داد. افزون بر این، حداقل در بعضی از موارد می‌توان آشکار نمود که چگونه این اتصال ممکن است به تنوع ژنومیک که توالی‌های اسیدهای آمینه را تغییر می‌دهد، بستگی دارد و چگونه اطلاعات اپی‌ژنتیک بر ارتباطات میان یک اغتشاش و پیامد در شیوه‌ای قالب محور، حکم‌فرمایی می‌کند را درک نمود. چنین نوع از استدلال می‌تواند بینش چشمگیری را در مورد خلق فرضیه‌ها جهت هدف قراردادن فارماکولوژیک شبکه‌های وابسته به بیماری، برای ما ارائه دهد. اما محدودیت‌هایی نیز وجود دارند؛ یکی از محدودیت‌های عمده فقدان لحاظ نمودن کمی و دینامیک ارتباط در میان گره‌های شبکه^۳ است. اگر یک گره خاصی مورد اغتشاش قرار گیرد آیا نابسامانی آنقدر قدرتمند خواهد بود تا به شکل چشمگیری انتشار یافته و بر سرنوشت سلول و یا در مورد عملکرد دارو، در تغییر رفتار فیزیوپاتولوژیک آن اثر بگذارد؟ [۱۲]

با این دیدگاه مشاهده می‌کنیم که موضوع داروشناسی سیستمی از

¹ Feedback

² Feed-forward loops

³ Nodes

تمرکز بر یک هدف مولکولی واحد به عنوان مکان اثر دارو، به چندین هدف ملکولی به عنوان اثر دارو تمرکز می‌یابد که بعضی از پاسخ‌های مشاهده شده دارو بر بعضی از این هدف‌های ملکولی با اثرات دارویی سودمند توأم است و دیگر هدف‌های ملکولی می‌توانند با عوارض جانبی و ناخواسته همراه شوند، البته در تحلیل شبکه‌ای این امکان وجود دارد تا اثرات مفید دارویی این اهداف ملکولی بهینه گردیده و اثرات ناخواسته مورد شناسایی، درک و احتمالاً قابل پیش‌بینی گردند. از سوی دیگر، این تحلیل شبکه‌ای اثر دارو بر روی چندین هدف ملکولی نشان می‌دهد که ایجاد اغتشاش در اهداف بیولوژیک چندگانه ممکن است برای درمان مؤثر بیماری لازم باشد.

مطالعات تجزیه و تحلیلی در گستره شبکه‌های ملکولی این را آشکار نموده است که بسیاری از پروتئین‌ها در اینتراکتوم^۱ ملکولی سلولی با بیش از یک داروی موجود، هدف قرار گرفته می‌شوند و اکثر داروها چندین پروتئین را هدف قرار می‌دهند. چالش کلیدی برای داروشناسی سیستمی آن است که گره‌های شبکه‌ای را به گونه‌ای گزینش نمود تا بتوان با مشوش کردن (برهم زدن) این گره‌ها، بیماری را مورد درمان قرار داد و عوامل فارماکولوژیکی را یافت نمود تا بر این گره‌ها اثر کنند. مشوش کردن (برهم زدن) چندین گره در یک شبکه را می‌توان با به کار بردن چندین عامل فارماکولوژیک ویژه یا به کار بردن یک عامل

^۱ Interactome

فارماکولوژیک واحد که بر چندین هدف مربوطه اثر می‌گذارد، انجام داد [۱۱].

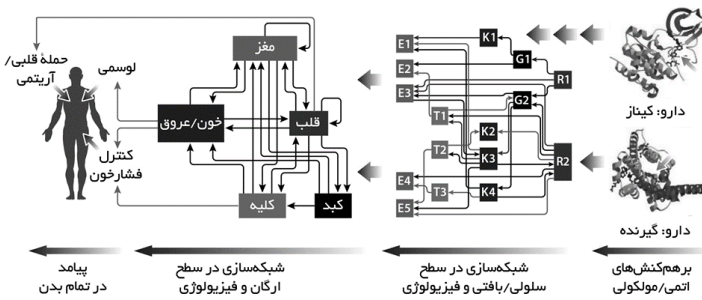
شیوه‌های تجزیه و تحلیل شبکه‌ای، ابزارهای محاسباتی را برای داروشناسان و فیزیولوژیست‌ها فراهم می‌آورد تا آن‌ها اهداف احتمالی را مورد شناسایی و رتبه‌بندی قرار داده و در نهایت برای کاربردهای توسعه دارویی، مورد استفاده قرار گیرند. در هر صورت، اشاره به این نکته لازم است که شناسایی هم‌زمان هدف دارویی مناسب، تعیین کارآیی برای اثر دارویی و پیش‌بینی عوارض جانبی، یک مسئله و چالش مهم است که نمی‌توان تنها با به‌کاربردن تکنیک‌های تجربی با توان عملیاتی بالا به آن دست یافت؛ زیرا اندازهٔ بُعد مسئله بسیار بالا می‌باشد. برای تعیین اثربخشی، به مدل‌های دقیق دینامیکی بر پایهٔ پارامترهای کینتیک بیوشیمیایی هدفِ دیگر پروتئین‌های درگیر در پاسخ‌های فنوتیپیک، نیاز است.

از روش تجزیه و تحلیل شبکه‌ای می‌توان برای تعریف شبکه‌ای که لازم است به شکل دینامیکی مدل‌سازی شود استفاده کرد تا اهداف دارویی مورد شناسایی قرار گیرند و از دیدگاه تئوریک نیز می‌توان به ویژگی بالاتر برای اهداف دارویی گزینش شده، دست یافت. چنین تجزیه و تحلیل ترکیبی شبکه و دینامیک، اثربخشی درمانی را افزایش داده و عوارض جانبی و ناخواسته را کاهش می‌دهد. سازمان پیام‌دهی و شبکهٔ تنظیمی ملکولی در سطح جانوران پستاندار بسیار پیچیده می‌باشد و حتی

مشوش نمودن اهداف مدنظر ممکن است به دلیل انتشار پیام به اثرکننده‌های انتهایی در چندین تیپ سلولی یا بافتی، منجر به رخدادهای ناخواسته شود. اکثر پروتئین‌های کینازی ۱۰ یا بیشتر، سوبسترا دارند. چنین چندگانگی ارتباطات، چالش‌های جدی‌ای را در طراحی داروهایی که می‌خواهیم با اثر بر روی شبکه‌های واحد اثر کرده و اثرات سودمند دارویی را از خود نشان دهند، به وجود می‌آورد. از این رو، برای شناسایی اهداف دارویی، بسیار مهم است که بدانیم چه میزان ویژگی جریان پیام در درون مسیرهای ملکولی به دست می‌آید. تجزیه و تحلیل شبکه‌ای در داروشناسی سیستمی برای چنین مقاصدی به کار می‌رود: الف) شناسایی این که چگونه بسیاری از پروتئین‌های گوناگون با هدف قراردادن یک پروتئین ویژه مورد اثر قرار خواهند گرفت یا ب) برای شناسایی این که آیا پروتئینی در موتیف تنظیمی^۱ مشارکت می‌کند؟

در داروشناسی سیستمی بسیار مهم است که شبکه‌ها را در دو سطح مورد بررسی قرار داد: سطح سلولی/ بافتی و دیگری سطح ارگانی (عضوی). این احتمال وجود دارد که شبکه‌های در سطح بافتی از شبکه‌های در سطح سلولی نیز متمایز باشند. در هر صورت، نگرش به شبکه در مقیاس‌های متنوع از سلول تا ارگان به ما این اجازه را می‌دهد که اثرات دارویی را از برهم‌کنش‌های در سطح اتمی تا فیزیولوژی ارگان‌یسمی، مورد ردیابی قرار دهیم [۱۶].

^۱ Regulatory motif



تصویر ۱۰: نمایی شماتیک از شبکه‌های چندمقیاسی که برای درک و پیش‌بینی اثر دارو لازم هستند.

برهم‌کنش‌های اتمی میان دارو و هدف موجب تغییرات در عملکرد شبکه‌های تنظیمی سلولی می‌شوند که خود ایجاد تغییرات در فیزیولوژی در سطح سلولی و بافتی می‌کنند و این تغییرات نیز به نوبه خود منجر به تغییرات در شبکه‌بندی در سطح ارگانی گردیده که به تغییرات عملکردی در تمام بدن منتهی می‌شوند. شبکه‌ها در سطوح سلولی - بافتی و ارگانی برای درک مکانیسم عملکرد دارو و پیش‌بینی کارآمدی درمانی و احتمال رخداد عوارض جانبی، مورد نیاز هستند.

رهیافت‌های تجربی در داروشناسی سیستمی

مجموعه داده‌های مورد احتیاج برای ساخت شبکه‌ها، به اندازه‌گیری‌های همزمان تعدادی از متغیرها در پاسخ به ایجاد اغتشاشی (مشوش کردن)^۱ که در حالت‌هایی همچون یک وضعیت پاتوفیزیولوژیک یا درمان دارویی رخ می‌دهد، نیاز دارد. بیولوژی سیستمی، از تجربیات فناوری‌های امیکس^۲ استفاده می‌کند که در آن تعداد عظیمی از

¹ Perturbation

² omics

متغیرهای خروجی در پاسخ به یک یا چند اغتشاش، مورد اندازه‌گیری قرار می‌گیرند [۱۶]. با کاربرد چنین فناوری‌هایی این امکان وجود دارد که برای مثال مجموعه‌ای از پروتئین‌های موجود در یک تیپ سلولی را در یک شرایط خاص (حداقل پروتئین‌های محلول)، تعیین نمود. هر چند این اطلاعات خود گستره‌ای بزرگ را شامل می‌شود ولی کم‌ترفا است زیرا درک مکانیستیک پدیده خاص را موجب نمی‌شود بلکه منظری گسترده از دامنه (مجموعه ژن‌های بیان شده، مجموعه‌ای از پروتئین‌ها، مجموعه‌ای از برهم‌کنش‌های پروتئین - پروتئین و غیره) را ارائه می‌دهد. اغلب فناوری‌های با توان عملیاتی بالا (امیکس) به فهرست‌ها (مانند پروتئوم یک تیپ سلول خاص)، نقشه‌ها (برای مثال نقشه‌های برهم‌کنشی پروتئین - پروتئین و پروتئین DNA) یا همبستگی‌های آماری (مانند موتاسیون‌های همبسته با یک پاتولوژی خاص)، منتهی می‌شوند. اکثر تیپ داده‌های تولیدی ایستا هستند (مانند مجموعه‌ای از داده در یک تیپ سلول و حالت در یک شرایط تجربی) و محتوای پویا و وابسته به زمان را از خود نشان نمی‌دهند؛ به غیر از آنچه که در داده‌های سری زمانی آرایه میکرو^۱ (داده‌های بیان ژنی در طی زمان) و فلوکسومیکس^۲ (جریان متابولیک) وجود دارد.

مجموعه داده‌های امیکس چندگانه^۳، چندین مجموعه داده را با

¹ Microarray time-series data

² Fluxomics

³ Multi-omics

یکدیگر ترکیب می‌نمایند مانند ترکیب کردن پروتئومیک کمی با ژنومیک، ترانس کریپتومیکس و متابولومیکس؛ اما هنوز این اطلاعات حالت ایستایی دارند زیرا همبستگی‌های آماری میان صفات و تنوع ژنومیک در میان جمعیت را نشان می‌دهند. از همین رهیافت برای مشخص ساختن هتروژنی میان توموری استفاده می‌شود. اما رهیافت‌های امیکس چندگانه با ممزوج کردن خرده اطلاعات گوناگون از چندین نقطه زمانی و از چندین بافت مربوطه، این پتانسیل را دارد تا از فرایندهای ملکولی درگیر در توسعه بیماری، پرده‌برداری کند و میان آن‌هایی که علت هستند با آن‌هایی که پیامد می‌باشند، تمایز برقرار سازد. مسلماً، همین دیدگاه را می‌توان در مورد مکانیسم‌های متفاوت دارویی مطرح نمود. در همین جا است که مدل‌های ریاضی و محاسباتی، چهارچوب‌های طبیعی برای یکپارچه‌سازی داده‌ها هستند (آنچه که در بالا به آن اشاره شد). در واقع، این احتمال وجود دارد که رهیافت‌های پیش‌ران یافته با داده و مدل^۱، در آینده نزدیک به یکدیگر خواهند رسید و بیش و بیشتر مکمل هم خواهند بود. در اینجا ذکر این نکته لازم است که در این مسیر یکپارچه‌سازی مجموعه داده‌های سطح ملکولی با فناوری‌های امیکس با داده‌ها از سطوح دیگر (مانند داده‌های بالینی، فیزیولوژیک، رفتار و روان‌شناسانه)، بسیار مهم می‌باشد [۱۳].

بنابراین، هنگامی که ما در یک زمینه شبکه‌ای به تجزیه و تحلیل

¹ Data-driven and model-driven approaches

می‌پردازیم، داده‌های امیکس این پتانسیل را دارند که به ما در گزینش اهداف دارویی یاری نمایند. وانگ و لوسکالزو^۱ از آنالیز بر پایه اینتراکتوم پروتئین - پروتئین جهت کشف ارتباط میان اهداف دارویی، بیماری‌ها و برهم‌کنش کنندگان هدف دارویی جهت شناسایی کاربردهای نوین داروها و شناسایی عوارض ناخواسته احتمالی آن‌ها، استفاده کردند. برای مثال، آن‌ها سکتۀ قلبی را مورد مطالعه قرار دادند و یک شبکه دو بخشی را برای پروتئین‌های بیماری سکتۀ قلبی و اهداف دارویی توسعه دادند و ۱۲ مدول هدف دارویی بیماری را فراگرد کردند که بینش‌های نوینی را در راهبردهای دارویی برای این بیماری ارائه می‌دهد. آن‌ها خاطر نشان کردند که این رهیافت را می‌توان در هر بیماری یا تدوین دارویی، عمومیت داد [۱۳].

توسعه‌های انجام شده در توالی‌سازی ژنوم کامل انسانی، احتمالاً نقش مهمی در داروشناسی سیستمی ایفا می‌کند. امروزه می‌توان با خلق کتابخانه‌ی امضاءهای بیان ژنی^۲ با افزودن داروها (چه آن داروهایی که مورد تأیید FDA هستند و چه ملکول‌های کوچک دارویی که به صورت آزمایشگاهی استفاده می‌شوند) به لاین‌های سلول‌های انسانی در شرایط *in vitro* الگوهای بیان ژنی ژنوم کامل را به دست آورد. این مطالعات نشان می‌دهند که ترکیبات با ساختار گوناگون که بر روی اهداف مشترک

¹ Wang & loscalzo

² Library of gene expression signatures

همگرایی می‌یابند می‌توانند امضاء بیان ژنی یکسانی را ارائه دهند. همچنان که این گستره پیشرفت می‌نماید و عملکرد دارو از آنالیزهای بر پایه سلولی به سوی بر پایه بافتی گسترش می‌یابد، چنین امضاءهای بیان ژنی می‌تواند در درک عملکرد دارو بر روی چندین بافت و ارگان، مفید واقع شوند.

آنالیزهای پروتئومیک که شامل مطالعه تغییرات در سطوح یا حالت‌ها به واسطه تعداد عظیمی از پروتئین‌ها در یک نمونه بیولوژیک مانند ماده استخراجی از سلول، پلاسما یا بافت است، می‌تواند در پروفایل‌بندی هدف دارویی و طبقه‌بندی بر پایه مکانیسم داروهای احتمالی در داروشناسی سیستمی نقش ایفا نمایند. امروزه، اندازه‌گیری پروتئین‌ها توسط اسپکترومتری جرمی^۱ انجام می‌شود؛ هر چند که گاهی از آرایه‌های پروتئینی^۲ نیز استفاده می‌شود. از اسپکترومتری جرمی همراه با جداسازی کروماتوگرافیک^۳ برای شناسایی متابولیت‌ها و آنالیزهای متابولومیک استفاده می‌گردد. مطالعات متابولومیک در داروشناسی سیستمی نیز مهم می‌باشند زیرا رهیافتی را برای توسعه مطالعات چندمقیاسی مکانیستیک که در آن‌ها تغییرات ژنومیک می‌توانند با پروفیل بیوشیمیایی پلاسما همبستگی بیابند، ارائه می‌دهد. چنین همبستگی چند لایه‌ای را می‌توان برای تعیین مکانیسم‌هایی که در درون

¹ Mass spectrometry

² Protein arrays

³ Chromatographic resolutions

سلول‌ها و بافت عمل می‌کنند، مورد استفاده قرار داد [۱۳]. جهت درک اثر عوامل ژنتیکی، اپی‌ژنتیکی و محیطی بر روی اثر دارو، باید همچنین انرژی ساختاری و دینامیک برهم‌کنش‌های ملکولی را در زمینه ژنوم کامل انسانی و اینتراکتوم، مورد بررسی قرار داد. در حقیقت، چنین رهیافتی به چهارچوب مدل‌سازی یکپارچه برای عملکرد دارو نیاز دارد که از پیشرفت‌های مدل‌سازی آماری رانش یافته با داده و مدل‌سازی چندمقیاسی بر پایه مکانیسم، سود جسته و داده‌های هتروژن را از مطالعات GWAS، توالی‌یابی با توان عملیاتی بالا، ژنومیک ساختاری، ژنومیک عملکردی و ژنومیک شیمیایی در قلب یک دانش یک دست و یکپارچه متحول می‌سازد. از این رو، ساختار ماکرومولکولی، نقش بی‌همتایی را در پیوند میان منشأ شیمیایی و فیزیکی رخدادهای ژنتیکی و عملکرد دارو در پاسخ‌های سیستمیک در سطح سلولی، بافتی و ارگانیسمی، بازی می‌کند.

بنابراین، ادغام مدل‌سازی ساختاری ماکرومولکولی بر پایه فیزیکوشیمیایی با فارماکودینامیک بر پایه ریاضیات و رانش یافته با داده، فارماکوکینتیک، فارماکوزنومیک و داروشناسی سیستمی، نه تنها قدرت مدل‌سازی پاسخ دارویی فردگرایانه پیش‌بینی کننده را فزونی می‌دهد بلکه روشنایی نوینی را بر درک ما از سیستم‌های زنده، در یک حس گسترده، می‌تاباند. بدین‌سان، داروشناسی سیستمی ساختاری^۱، به عنوان دانشی نوین در

¹ Structural systems pharmacology

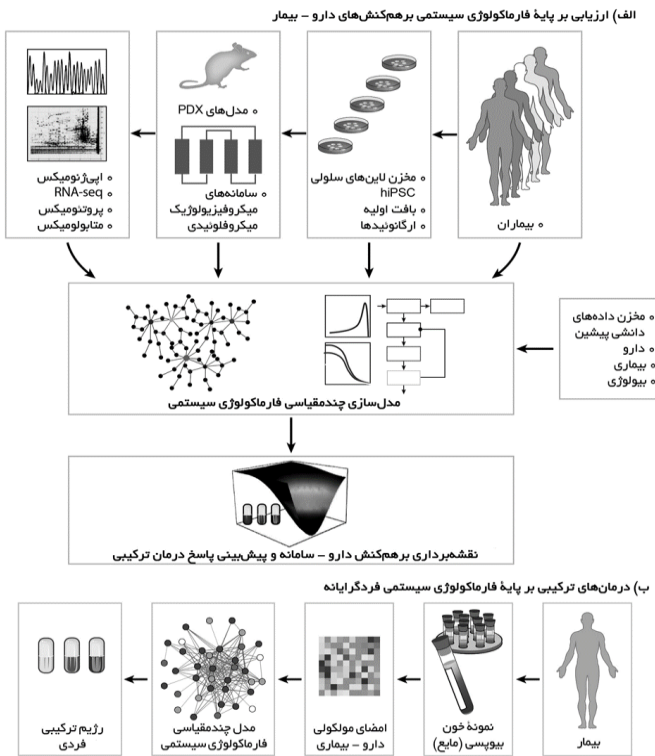
مطالعه بیماری‌های پیچیده و پزشکی فردگرایانه^۱، حرکت می‌نماید [۱۰].

داروشناسی سیستمی: مسیری برای یافتن منطقی داروهای ترکیبی

در نگاه نخست، به داروشناسی سیستمی به صورت یک دارو با اهداف چندگانه^۲ دارویی^۲ همراه با مسیرهای ملکولی و شبکه‌ها نگریسته شد و این به معنای طراحی منطقی درمان‌های دارویی با استفاده از اطلاعات بر پایه ملکولی، سلولی و پیچیدگی فیزیولوژیک است. از این دیدگاه، داروهای داروشناسی سیستمی ریشه در برهم‌کنش‌های ملکولی میان یک دارو با چندین هدف دارویی در مسیرهای ملکولی و شبکه‌های ملکولی دارد [۱۷]. اما پتانسیل درمان‌های دارویی ترکیبی برای درمان بسیاری از بیماری‌ها توجه خاصی را به خود جلب نموده است و در بسیاری از گستره‌ها مانند انکولوژی، جایگاه رفیعی را به دست آورده است. در حقیقت، درمان‌های دارویی ترکیبی به ما امکان این اجازه را می‌دهد تا از سینرژیسم اثرات دارویی بهره‌مند شده و عوارض ناخواسته را کاهش داده و به تنوع‌پذیری در ویژگی‌های بیماری در میان بیماران گوناگون نیز پرداخته شود [۱۴].

¹ Personalized Medicine

² On drug-multi target



تصویر ۱۱: رهیافت‌های فارماکولوژی سیستمی برای توسعهٔ درمان ترکیبی (الف) ارزیابی بر پایهٔ فارماکولوژی سیستمی برهم‌کنش‌های دارو - بیمار توسط ترکیبی از داده‌های برآمده از بیمار و لاین‌های سلولی و مدل‌های ترجمانی پیشرفته و فناوری‌های پروفایلی ملکولی که ساخت و پرداخت مدل‌های فارماکولوژی سیستمی دارو - بیمار را امکان‌پذیر می‌نمایند، انجام می‌شوند.

(ب) بیوپسی‌ها (مایع) خاص هر بیمار که با فناوری‌های پروفایلی ملکولی آنالیز شده‌اند را می‌توان از آن‌ها به عنوان ورودی‌ها استفاده کرد و بر این اساس پلتفرم‌های فارماکولوژی سیستمی را جهت پیش‌بینی رژیم ترکیبی فردگرایانهٔ بهینه، برقرار نمود.

hiPSC = سلول‌های بنیادی پرتوان القایی انسانی؛ PPX = زئوگرافت برگرفته از بیمار

اکنون با پیشرفت‌های صورت گرفته در داروشناسی سیستمی این پرسش پیش می‌آید که آیا می‌توان از تعریف نخستین داروشناسی سیستمی به صورت یک دارو - چندهدف دارویی در قالب مسیرهای ملکولی و شبکه‌ای فراتر رفت و با همین دیدگاه بیولوژی سیستمی، به موضوع درمان‌های دارویی ترکیبی نیز مفاهیم داروشناسی سیستمی، گسترش داد؟ [۱۸ و ۱۴].

پاسخ مثبت است. رهیافت‌های بر پایه داروشناسی سیستمی، مجموعه ابزارهای بی‌همتایی را برای ویژگی بخشیدن و پیش‌بینی برهم‌کنش‌های چندمقیاسی درمان‌های دارویی ترکیبی و اثرات حاصله از آن‌ها را ارائه می‌دهد زیرا این رهیافت‌ها امکان یکپارچه‌سازی داده‌های پروفایل در سطح ملکولی با داده‌های به دست آمده از سطح عضو (ارگان) و پاسخ‌های درمانی را فراهم می‌آورند. پتانسیل کلیدی رهیافت‌های بر پایه داروشناسی سیستمی، ترکیب کردن اطلاعات تعیین‌کننده ژنومی افراد با داده‌های چندمقیاسی پیرامون اثر دارو می‌باشد که بدین‌سان عملکرد هر درمان دارویی ترکیبی خاص را در افراد می‌توان پیش‌بینی نمود. چنین تیپ پیش‌بینی‌ها به احتمال فراوان در پزشکی فرادقیق بسیار سودمند خواهند بود. نتایج تشویق‌کننده و امیدوارکننده‌ای در سالیان اخیر از این گونه پیش‌بینی‌ها در درمان‌های دارویی ترکیبی که توسط رهیافت‌های داروشناسی سیستمی حاصل آمده‌اند، به دست آمده است؛ هر چند که مطالعات و رهیافت‌های نوینی برای بهینه‌سازی و راهبردهای فهرست‌بندی‌ای

نیاز است تا امکان توسعه کاربردهای دقیق‌تر درمان‌های دارویی ترکیبی در پزشکی فردگرایانه و در درمان بیماری‌های پیچیده فراهم آید. اکثر این توسعه‌ها در گسترهٔ انکولوژی بوده است ولی موارد بسیاری از اطلاعات در بیماری‌های دیگر از سطح عظیم‌تر ملکولی، سطوح بافتی، ارگانی و همچنین بالینی، فراهم آمده است.

در نتیجه، رهیافت‌های داروشناسی سیستمی که عملکرد دارو را در سطوح ملکولی، سلولی، عضوی و ارگانسیمی یکپارچه می‌سازد، می‌تواند کشف درمان‌های دارویی ترکیبی را برای بهبودی در درمان بیماری‌ها، به ویژه بیماری‌های پیچیده، نوید دهد. در این مسیر، فناوری‌هایی همچون ترانس کریپتومیک سلول واحد، کتابخانه‌های لاین سلولی مشتق یافته از hiPSC و ارگان بر روی یک تراشهٔ MPSs، پلتفرم‌هایی کلیدی را برای شناسایی درمان‌های دارویی ترکیبی هدایت یافته با داروشناسی سیستمی ارائه می‌دهند. چنین درمان‌های ترکیبی به تنوع‌پذیری بیماری در میان بیماران و به هتروژنی بیماری در سطح سلولی نهفته در هر بیمار می‌پردازد. این درمان‌های دارویی ترکیبی بر پایهٔ پزشکی فردگرایانه، راهبردهای بی‌همتایی را برای بهبودی در پیامدهای درمانی بیماران، عرضه می‌دارند [۱۴].

چشم‌انداز داروشناسی سیستمی

داروشناسی سیستمی، چهارچوبی را برای فیزیولوژی پیچیده،

پاتوفیزیولوژی و عملکرد دارو در شیوه‌ای سیستماتیک ارائه می‌دهد که راه را برای کشف دارو و درمان‌های دارویی ترکیبی در سطح فرد بیمار می‌گشاید و از این رو، اثر داروشناسی سیستمی بر پزشکی فردگرایانه و پزشکی فرادقیق بسیار شگرف می‌باشد. داروشناسی سیستمی با به کار بردن توپولوژی شبکه‌ای که شرایط بیماری را توصیف می‌کند در توسعه مدل‌های دینامیک پیشرفت بیماری مشارکت می‌نماید. این مدل‌ها به نوبه خود نه تنها امکان تعریف اصول مکانیستیک این که چرا یک دارو ممکن است اثر کند را فراهم می‌آورند بلکه در شناسایی ترکیب اهداف دارویی نیز به کار برده خواهند شد. بدین‌سان، داروشناسی سیستمی با مورد شناسایی قرار دادن اهداف دارویی نوین در توسعه داروهای جدید که این اهداف را نشانه خواهند رفت، مشارکت می‌کند. همچنین این امکان وجود دارد که داروهای شناخته شده پیشین که اهداف دیگر را نشانه می‌رفتند به سوی این اهداف دارویی جدید، نشانه روند [۱۲].

جالب اینجا است که از داروشناسی سیستمی برای جستجوی مکانیسم‌های عمل داروهای سنتی با هدف کشف دارو نیز استفاده می‌گردد که مثال آشکار آن استفاده از داروشناسی سیستمی برای تسهیل در مدرن‌سازی طب چینی است [۱۹].

با همه چشم‌انداز روشن و نوید بخشی که برای داروشناسی سیستمی می‌توان متصور شد اما این دانش هنوز دوران نوزایی خود را گذران می‌کند و بخشی از آن مربوط به این واقعیت است که به‌کارگیری این دانش

نوپدید به مشارکت میان‌رشته‌ای همه گستره‌ها، از بیولوژی، ریاضیات، متخصصین بالینی تا علوم رایانه‌ای، نیاز دارد [۱۳ و ۲۰ و ۲۱]. در آینده، هوش مصنوعی و کاربرد یادگیری ماشین در داروشناسی سیستمی تحول ایجاد خواهد کرد زیرا یکپارچه‌سازی رهیافت‌های مدل‌سازی داروشناسی سیستمی با یادگیری ماشین و رهیافت‌های بر پایه هوش مصنوعی، توانایی ما را برای پروفایل‌بندی فعالیت زیستی دارویی و آشکارسازی برهم‌کنش‌های مستقیم و پاسخ‌های فنوتیپیک کلی داروها و گزینش رژیم‌های درمانی دارویی ترکیبی را افزایش خواهد داد [۱۴]. همچنین عوارض ناخواسته، عمدتاً بر اساس ارتباطات شبکه‌ای قابل پیش‌بینی خواهند بود و بدین‌سان می‌توان در گزینش درمان‌های دارویی ترکیبی، به شکل عاقلانه و منطقی‌ای، عمل کرد. اما برای به واقعیت نشستن این اهداف، نیاز است تغییر عمده‌ای در فلسفه و رهیافت، در اکثر صنایع دارویی رخ دهد [۱۱].

فصل سوم

داروهای پزشکی فرادقیق

مقدمه

از دهه ۱۹۶۰ که دوران طلایی کشف دارو است تا کنون ۶۰ سال می‌گذرد، اما تغییر چندانی در توسعه و کشف داروها روی نداده است؛ هر چند که شاهد چند رهیافت بوده‌ایم ولی ماهیت این رهیافت‌ها به گونه‌ای نبوده‌اند که بتوان آن‌ها را یک جابه‌جایی پارادایمی نامید تا بر سرعت و هزینه کشف و توسعه دارو، اثر گذاشته باشند. در دوران طلایی میانه قرن بیستم که کاربرد ملکول‌های کوچک سینتتیک آغاز می‌شود و با اکتشافات بر پایه مشاهده با غربالگری فتوتیپیک جانوران، ارگان‌های کامل و بافت‌ها همراه می‌شود، شاهد پدیداری آنتی‌بیوتیک‌ها و داروهای تضعیف‌کننده ایمنی هستیم. از دهه ۱۹۷۰، با درک عملکردهای بیولوژیک و ویژگی‌های ساختاری داروها و اهداف آن‌ها، مسئله توسعه منطقی دارو مطرح می‌گردد و دهه پس از آن، کشف دارو بر رهیافت «عملکرد به ژن»^۱ استوار می‌گردد که در جستجوی پروتئین خاصی به عنوان هدف دارویی بوده است (مانند پیدایی کاپتوپریل و دیگر داروهای قلبی-عروقی).

اما از دهه ۱۹۹۰، شاهد افت بهره‌وری در صنعت دارویی بوده‌ایم که بخشی از علت آن فقدان اهداف دارویی مناسب و اعتبار یافته بوده است.

^۱ Function-to-gene

اما رشد دانش ژنومیک و زیست فناوری در این دوران موجب گشایش رهیافت «ژن به غربالگری»^۱ گردید. فرض این رهیافت بر این استوار است که ترکیب پیچیده ژن‌های بیان شده در یک سلول، نقش اولیه‌ای را در فنوتیپ کلی سلول ایفا می‌کند. از این رو، در زمینه بیماری، ژن‌های بیان شده به صورت افتراقی در جمعیت‌های سلولی یا بافت‌ها با اختلال در عملکرد می‌توانند به صورت علیتی در فرایند بیماری درگیر بوده و بدین‌سان به عنوان اهداف اولی احتمالی مطرح شوند. طی دهه گذشته، کاربرد ژنومیک در کشف و توسعه دارو سرشار از هیجان و فراز و نشیب بوده است. هر چند که تلاش‌های اولیه توانستند تعدادی اهداف دارویی را با موفقیت مورد شناسایی قرار دهند، اما کارآمدی بالینی کلی داروهای توسعه یافته چندان گیرا نبودند که بخش عمده‌ای از آن به دلیل وجود علت‌های هتروژن بیماری بوده است. توسعه‌های فناورانه و تجزیه‌وتحلیلی اخیر در ژنتیک این امید را ایجاد کرده است که بتوان به سرعت تنوع ژنتیکی را در پس‌زمینه یک بیماری در فرد بیمار، مورد شناسایی قرار داد و بدین‌سان پنجره‌ای به سوی مکانیسم‌های خاص فرد بیمار^۲ که موجب بیماری یا در ایجاد بیماری آن فرد مشارکت می‌نماید را گشود تا در نهایت امکان هدفمندی فرادقیق این مکانیسم‌ها فراهم گردد [۲۲].

نخستین تلاش در این رهیافت که مبتنی بر پزشکی فرادقیق است را

¹ Gene-to-screen

² Patient-specific mechanisms

در گسترهٔ انکولوژی شاهد بوده‌ایم. در یک جمعیت از بیماران با یک بدخیمی و شرایط بالینی یکسان، ناهمگونی در اتیولوژی ملکولی و رشد تومور موجب ایجاد پاسخ‌های درمانی گوناگون در هر فرد بیمار می‌شود. اما اگر بتوانیم به شیوه‌ای هدفمند در زیرجمعیتی^۱ از همین بیماران که زمینهٔ ملکولی مشابه‌ای دارند، درمان را انجام دهیم می‌توانیم نتایج شگرفی را مشاهده کنیم. این همان اصلی است که در پزشکی فرادقیق مدنظر قرار گرفته می‌شود و امروزه به گستره‌هایی در فراتر از انکولوژی، گسترش یافته است. در پس‌زمینهٔ تعریف پزشکی فرادقیق، حضور مارک‌های زیستی^۲ مناسب، آزمون‌های تشخیصی همراه^۳ و درک مکانیستیک شیوهٔ اثر دارو نهفته است. از سال ۱۹۹۹ که تعریف داروی فرادقیق^۴ ارائه گردید، تلاش‌های فراوانی صورت گرفته است ولی نیل به این هدف بسیار دشوار است. امروزه از اصطلاح داروی هدفمند شده^۵ به فراوانی در ادبیات داروشناسی استفاده می‌شود تا شرایط زیر مورد تعریف قرار گیرند:

۱/ عملکرد دارو به سوی ساختار ملکولی‌ای هدایت گردیده که با مکانیسم بیماری همراهی دارد ولی همچنین بر بافت طبیعی و غیربیمار نیز نمایان است.

¹ Sub-population

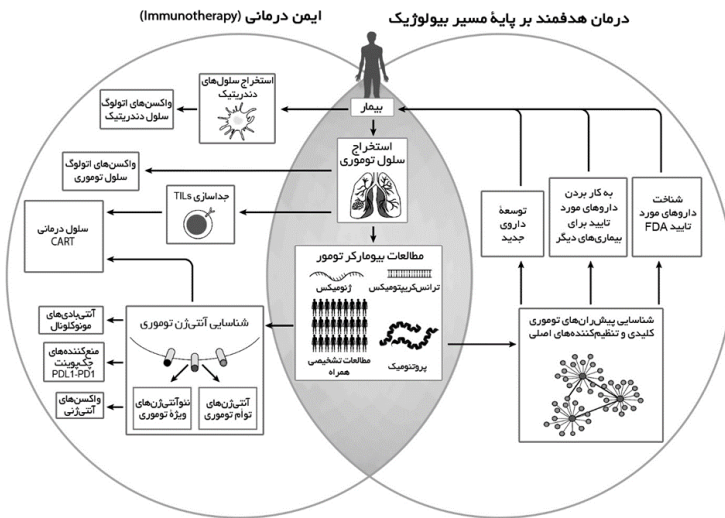
² Biomarkers

³ Companion diagnostics

⁴ Precision drug

⁵ Targeting/targeted drug

۱/۲ عملکرد دارو به سوی ساختار ملکولی‌ای هدایت گردیده که با مکانیسم بیماری همراهی دارد و فقط در مکان‌های یک بیماری خاص وجود دارد.



تصویر ۱۲: رهیافت‌های درمانی پزشکی فرادقیق در آنکولوژی
درمان‌های پزشکی فرادقیق در سرطان به صورت عمومی از دو رهیافت اولیه استفاده می‌کنند: درمان‌های هدفمند بر پایه مسیر بیولوژیک و ایمن‌درمانی‌ها.

به شکل آشکار، رهیافت مناسب تولید داروی فرادقیق نیست [۲۳]. از طرف دیگر با پیدایی ائتلاف پزشکی فردگرایانه (PMC)^۱، تعریف داروهای فردگرایانه ارائه شد:

^۱ The Personalized Medicine Coalition - PMC

”آن محصولات درمانی می‌باشند که حاوی برچسب ارجاع به مارکرهای بیولوژیک خاصی هستند که با ابزارهای تشخیصی مورد شناسایی قرار گرفته و در تصمیم‌گیری یا شیوه‌های به‌کارگیری این محصولات درمانی، در افراد بیمار کمک می‌نمایند.“

اما با توجه به پیدایی پارادایم پزشکی فرادقیق، پسندیده است که به این محصولات درمانی نام داروهای پزشکی فرادقیق^۱ داده شود.

در واقع، پزشک از مارکر (یا مارکرهای) بیولوژیک فهرست شده بر برچسب دارو، در تجویز داروی پزشکی فرادقیق استفاده می‌کند. دو داروی معروف هدفمند که می‌توان بر آن‌ها نام داروی پزشکی فرادقیق گذاشت، هرسپتین^۲ (Trastuzumab) و ایماتینیب (Imatinib) است. هرسپتین یک مونوکلونال آنتی‌بادی انسانی شده است که گیرنده HER-2 را در بیماران با سرطان پستان هدف قرار می‌دهد. ایماتینیب (Gleevec)، با چسبیدن به بخش نزدیک مکان اتصال ATP، bcr-abl که پروتئین فیوژن ژن BCR-ABL در لوسمی میلوئید مزمن است را منع می‌کند. البته اخیراً رشد معرفی داروهای پزشکی فرادقیق از حوزه آنکولوژی فراتر رفته است. برای مثال در سال ۲۰۱۷، تقریباً از ۵۰ درصد از داروهای مورد تأیید FDA (۷ دارو از ۱۶ دارو) برای موارد دیگر غیر از آنکولوژی بوده است. رشد داروهای پزشکی فرادقیق از سال ۲۰۰۵ تا ۲۰۱۷ که سالانه مورد تأیید FDA قرار گرفته‌اند،

¹ Precision medicine drug

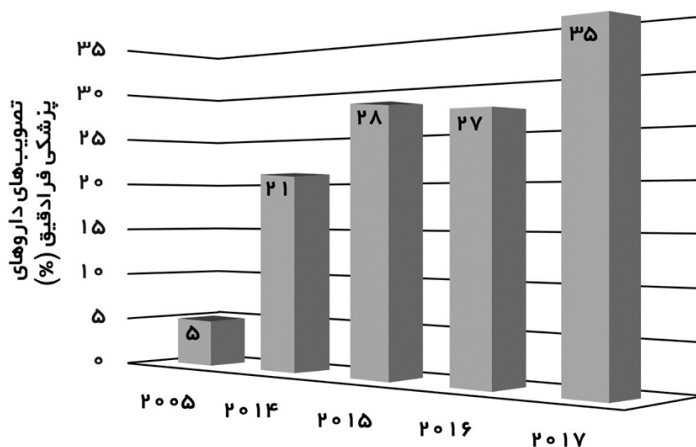
² Herceptin

در تصویر ۱۳ نشان داده شده است [۲۴]. این رهیافت جدید نسبت به کشف و توسعه دارو هر چند که با چالش‌های بی‌شماری روبه‌رو است، به آهستگی در حال جایگزینی رهیافت آزمون و خطای سنتی می‌شود و بدین‌سان می‌توان تولد پزشکی فردگرایانه را شاهد بود [۲۵]؛ اما در پیش از نیل به پزشکی فردگرایانه واقعی، این درخشش داروهای پزشکی فرادقیق است که به واقعیت می‌رسند؛ یعنی درمان‌هایی که به زیرگروه‌هایی از بیمارانی که بر اساس مارکرهای زیستی تعریف شده‌اند، تمرکز می‌یابند. داروهای پزشکی فرادقیق که به مارکرهای زیستی ژنتیکی، اپی‌ژنتیکی و پروتئینی تکیه دارند می‌توانند با کاربرد ویژگی‌های بیولوژیکی (مانند بیومارکرها)، قابل شناسایی، زیرتیپ‌های بیماری را تعریف کرده و به بیماران کمک نمایند. به ویژه رشد فناوری‌های امیکس و همگرا در توسعه کشف داروهای پزشکی فرادقیق، بسیار اساسی بوده‌اند.

هم‌اکنون صنعت داروسازی، تقریباً ۱۵۰ دارو را با اطلاعات فارماکوژنومیک بر روی برچسب آن‌ها بر طبق FDA، تجاری نموده است و این نشان می‌دهد که مشوق‌های چشمگیر اقتصادی‌ای برای شرکت‌های دارویی خصوصی جهت سرمایه‌گذاری بر روی توسعه داروهای پزشکی فرادقیق وجود دارد. بسیاری از مارکرهای زیستی در پیوست با داروهای پزشکی فرادقیق در ماهیت خود، ژنومیک هستند. تعریف بیومارکر ژنومیک بر اساس FDA چنین است:

”یک ویژگی قابل اندازه‌گیری DNA یا RNA که نشانگر فرایندهای

بیولوژیک طبیعی، فرایندهای پاتوژنیک و یا پاسخ به درمان یا تداخلات است و می‌تواند به عنوان اندازه‌گیری بیان، عملکرد و یا تنظیم یک ژن مطرح شود [۲۶].



تصویر ۱۳: فراوانی تصویب داروهای پزشکی فرادقیق در سال‌های گوناگون

کارآزمایی‌های بالینی داروهای پزشکی فرادقیق

در طی پنج سال گذشته، یک افزایش در تعداد کارآزمایی‌های بالینی که از رهیافت پزشکی فرادقیق استفاده می‌کنند، را شاهد بوده‌ایم. در سال ۲۰۱۸، یک از هر چهار داروی مورد تأیید FDA یک درمان بر پایه داروی پزشکی فرادقیق بوده است که بی‌شک این میزان رو به فزونی خواهد گذاشت زیرا داروهای پزشکی فرادقیق ۱۰ درصد بیش‌تر شانس راهیابی موفقیت‌آمیز را دارند. با در نظر گرفتن این چشم‌انداز و پتانسیلی که داروهای

پزشکی فرادقیق دارند، FDA گام‌های کنش‌واری را برای مدرن کردن چهارچوب مقرراتی حاکم بر این داروها استوار کرده است. این گونه داروها اغلب شواهد قوی‌ای از کارآمدی را در فازهای اولیه کارآزمایی‌های بالینی از خود نشان می‌دهند زیرا این بیماران در این کارآزمایی‌های بالینی بر اساس مارکرهای زیستی خاص، گزینش می‌شوند.

یک چالش مهم در کارآزمایی‌های بالینی داروهای پزشکی فرادقیق، شناسایی و کاربرد مارکر زیستی ویژه برای گزینش بیماران است و چنانچه این گذر بحرانی طی شود، شانس تأیید قانونی از مسیرهای تسریع شده برای داروهای پزشکی فرادقیق، دو تا سه برابر افزایش می‌یابد. نکته دوم در کارآزمایی‌های بالینی، دسترس‌پذیری و به اشتراک‌گذاری داده‌های بزرگ است زیرا در پزشکی فرادقیق، از داده‌های بسیاری که از منابع متنوع مانند زیست‌حسگرهای پوشیدنی، پرونده الکترونیک سلامت، پیامدهای گزارش شده توسط بیمار و نتایج پیچیده ژنومیک و بیومارکری حاصل می‌آید، استفاده می‌شود. نکته سوم، یکپارچه‌سازی و ترجمان این داده‌ها است که نیاز به مهارت‌ها و ابزارهای محاسباتی خاصی دارد [۲۷]. برای مثال، توسعه بالینی یک منع‌کننده کیناز خاص در فاز اول کارآزمایی بالینی با توالی‌یابی ژن افراد شرکت‌کننده در کارآزمایی آغاز می‌شود که نتیجه آن صدها موتاسیون گوناگون است. برای تعیین آن که کدامیک از واریان‌ها در کارآزمایی و تقسیم‌بندی بیماران بسیار مهم هستند و لحاظ نمودن واریان خاصی در طراحی کارآزمایی بالینی، نیاز به کاری طاقت‌فرسا و مشارکت

تیم میان‌رشته‌ای همراه با داده‌های فراوان از فناوری‌های امیکس دارد [۲۸]. در هر صورت، کاربرد داروهای پزشکی فرادقیق در کارآزمایی‌های بالینی نیاز به آن دارد که تعیین شود چه کسانی مورد هدف دارو قرار خواهند گرفت و از این رو، کاربرد مارکرهای زیستی برای شناسایی بیماران مناسب و پیش‌بینی نتایج درمانی بسیار مهم است و بنابراین، طبقه‌بندی و درمان بیماران به واسطهٔ زیرتیپ‌بندی آن‌ها اغلب نیاز به تغییر در طراحی کارآزمایی‌های سنتی دارد. تعداد کارآزمایی‌های بالینی داروهای پزشکی فرادقیق از سال ۲۰۱۳ رو به فزونی گذاشته است و اکثر آن‌ها در ایالات متحدهٔ آمریکا (۳۸٪ از کل) انجام می‌شوند و اروپا (۳۴٪)، ژاپن (۱۱٪) و چین (۶٪)، مقام‌های بعدی را در این مورد به خود اختصاص داده‌اند. از آنجا که گسترهٔ انکولوژی پذیرای نخستین گام‌ها به سوی داروهای پزشکی فرادقیق بوده است، این حوزه بالاترین میزان کارآزمایی‌ها را شامل می‌شود. با توجه به پیش‌نیازهای ورود به کارآزمایی‌های بالینی بیماران و انجام مطالعات بر پایهٔ فناوری‌های امیکس و سنجش مارکرهای زیستی، میزان زمانی که برای ورود به مطالعهٔ ۱۰۰ بیمار در کارآزمایی‌های بالینی داروهای پزشکی فرادقیق نیاز است، بسیار بالاتر از کارآزمایی‌های سنتی می‌باشد (۱۱ ماه در برابر ۷ ماه). چالش دیگر همان‌گونه که اشاره شد موضوع ورود به مطالعهٔ بیماران، با شناسایی تیپ‌های بسیار ویژه از آنان است؛ برای مثال، ۲۰۰۰ بیمار باید غربالگری گردند تا ۱۰۰ بیمار با ژنی که فقط در ۵ درصد از بیماران با سرطان ریه وجود دارد، یافت شوند [۲۹].

داده‌های بزرگ

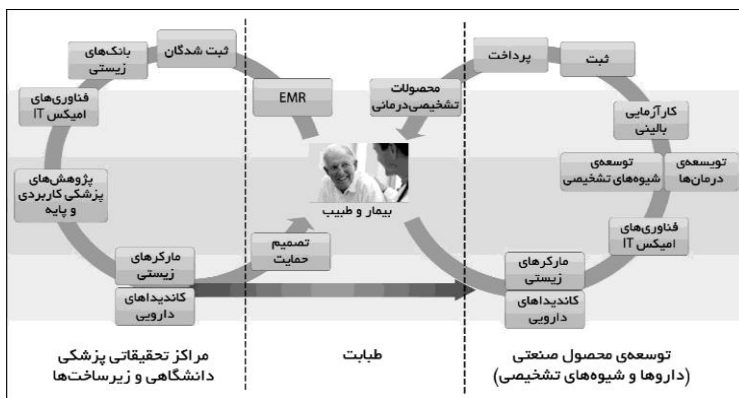
همزمان با پیشرفت فزاینده فناوری و ابزارهای زیست‌پزشکی و انباشت داده و اطلاعات از گستره‌ای از بیولوژی، محیط‌زیست، رفتارهای فردی و اجتماعی و داده‌های سلامت و بیماری، در آینده‌ای نزدیک داده‌های بزرگ‌مقیاسی در حد چندین ترابایت داده‌های پزشکی و بیولوژیک برای هر فرد مهیا خواهد شد [۳۰].

از این رو، امکان مدیریت این داده‌ها و تبدیل داده‌های بزرگ به دانش (BD2K)، یک چالش فراروی علوم زیست پزشکی آینده است. در حقیقت، برآمدن بر چالش تبدیل داده‌های بزرگ، وظیفه اساسی پزشکی آینده خواهد بود [۳۰].

این داده‌ها چنان بزرگ و پیچیده هستند که روش‌های معمول توان آنالیز و پردازش آن‌ها را ندارد و از این رو، تدوین شیوه‌های نوین برای برآمدن بر این چالش، نیاز مبرم پزشکی فرادقیق است که در پی یافتن دانش، در لابه‌لای این انباشت می‌باشد تا بتواند پاسخی را برای رازهای دانش پزشکی بیابد [۳۱ و ۳۲].

بی‌شک، برای برآمدن بر این چالش، رهیافت میان‌رشته‌ای و بین‌رشته‌ای با حضور تیم‌های پژوهشی از ریاضی‌دانان، آماردانان، پژوهشگران گستره زیست پزشکی و مهندسان لازم می‌باشد تا بر این اساس، مدل‌ها، شیوه‌ها و رهیافت‌هایی فراهم آیند تا بینش نوینی را برای ما خلق کنند تا بتوانیم پیشرفت‌های آینده در گستره پزشکی فرادقیق را

بر آن بنیان نهیم [۳۱]. سر فصل‌های دانش داده^۱ در این محتوی، فراتر از آنالیز شبکه، آنالیز علیتی و یادگیری ماشینی^۲ خواهد بود [۳۱]. از این رو، چنین می‌نماید که پزشکی فرادقیق برای یکپارچه‌سازی داده‌های فناوری‌های امیکس، بالینی، زیستی، زیست‌محیطی و رفتاری هر فرد، نیاز به شیوه‌ها و ابزارهای جدید محاسباتی دارد تا بتواند از چالش تبدیل داده‌های بزرگ به دانش، رهایی یابد [۳۳]. در حقیقت، این ابزارها تلاش خواهند کرد که میان پایگاه داده‌های بالینی (مانند پرونده الکترونیک سلامت)، ژنوتیپ، فوتیپ و پیامدهای سلامت فرد، پیوند برقرار کرده و با یکپارچه‌سازی این داده‌ها، تولید دانش جدید امکان‌پذیر شود [۳۴].



تصویر ۱۴: پیاده‌سازی پزشکی فردگرایانه

¹ Data science

² Machine learning

در یک فراگرد کلی، (۱) پایگاه دانش دارویی، داده‌های امیکس چندگانه و داده‌های بالینی که رو به افزایش هستند، داده‌های بزرگ میان‌رشته‌ای را تشکیل می‌دهند که کشف دارو به صورت سیستماتیک را تسهیل می‌نمایند. (۲) ساختار انفورماتیک رو به رشد کنونی، تجزیه و تحلیل داده‌های بزرگ را برای جستجوی شیوه‌های درمانی دارویی جدید از منظرهای چندگانه مانند ژنومیک، پروتئومیک، GWAS، مسیرهای بیولوژیک، پرونده سلامت الکترونیک، مطالعات همبستگی فنوم گسترده^۱ (Phe-WAS)، امکان‌پذیر می‌سازد. (۳) بی‌شمار اطلاعات فنوتیپی بالینی با کیفیت بالا و به خوبی تعریف شده و قابل دسترس، به شکل چشمگیری ساخت مدل‌سازی ایمنی دارویی^۲ را در مرحله اولیه کشف دارو جهت غربالگری ترکیبات با توکسیسیتی پایین تسهیل کرده و تا حدی مدل‌های جانوری کمتر قابل اعتماد را کنار می‌گذارد. (۴) تکنیک‌های یادگیری ماشین^۳ که به تندی در حال توسعه‌اند، رهیافت کشف دارو بر پایه داده‌های بزرگ را به صورت شگرفی سرعت بخشیده و کارکرد کشف دارو به صورت *de novo* و کاربرد دارو شناخته شده در بیماری دیگر و یا هدف دیگر^۴ را ارتقاء می‌دهد. (۵) ادغام تست‌های ژنتیکی مستقیم از سوی مشتری سلامت و صنایع فناوری اطلاعات، به صورت شگرفی، رهیافت بر

¹ Phenome-wide association study

² Drug-safety

³ Machine learning

⁴ Drug repurposing

پایه داده‌های بزرگ در کشف دارو را تقویت کرده و پزشکی فرادقیق فردگرایانه را فزونی می‌دهد [۳۵].

چشم‌انداز

امروزه دقیقاً می‌دانیم که در درمان‌های آینده دیگر یک دارو برای همه افراد با یک بیماری، جایگاهی نخواهد داشت. حتی هم‌اکنون آشکار شده است که تقریباً ۹۰ درصد از پرفروش‌ترین داروهای با توان بسیار فقط در ۳۰ تا ۵۰ درصد از بیماران کارایی دارند. از آن بدتر آن که کاربرد این داروهای غیرفرداتیق عامل ۳۰ درصد از پذیرش‌های حاد بیمارستانی در هر سال در نتیجه بروز عوارض جانبی هستند [۳۶]. از این رو، در پارادایم پزشکی آینده که بر داروهای پزشکی فرادقیق تابش می‌یابد، کاربرد این نوع نوین از داروها که جمعیت بیماران از یک نوع بیماری را گروه‌بندی نموده و داروی فرادقیق هر زیرگروه را بر اساس آنالیزهای چندگانه با مدد فناوری‌های امیکس، اطلاعات سلامت الکترونیک و گردآوری داده‌های حاصل از زیست‌حسگرهای پوشیدنی را فراهم می‌آورد، در این پارادایم، نقش بسیار بحرانی را ایفا خواهد کرد.

هر چند که کاربرد داروهای پزشکی فرادقیق، در نخست گستره آنکولوژی را هدف قرار داده است اما هم‌اکنون شاهد درخشش این گونه داروها در گستره‌های غیرآنکولوژی مانند بیماری‌های عفونی، دستگاه اعصاب مرکزی و بیماری‌های قلبی و عروقی هستیم. همچنین گرچه در

نخست داروهای پزشکی فرادقیق، بیماری‌های نادر و سپس شایع‌تر را هدف قرار داده‌اند اما به زودی با افزایش اطلاعات قابل اندازه‌گیری در درمان و فنوتیپ‌های بیماری به همراه پیشگویی کننده‌های ملکولی، می‌توانیم در آینده‌ای نزدیک حضور داروهای پزشکی فرادقیق را در گستره بیماری‌های پیچیده و چندعاملی که عوامل ژنتیکی چندگانه، محیط‌زیست و عوامل اپی‌ژنتیک بر آن‌ها حاکم هستند، مانند بیماری‌های قلبی - عروقی، دیابت، بیماری‌های ایمنولوژیک و التهابی را شاهد باشیم [۳۷].

گروه پژوهندگانی که توسعه دارو را در دوران پزشکی فرادقیق مورد بازنگری قرار داده‌اند، سه چشم‌انداز پیش رو را برای داروهای پزشکی فرادقیق مجسم کرده‌اند:

۱/ در بسیاری از بیماری‌های شایع که پیش از این تصور می‌رفت پیچیده باشند، هم‌اکنون نمونه‌های بسیاری یافت شده‌اند که به شدت تحت تأثیر جهش‌های قوی می‌باشند. برای مثال، ژن‌هایی که در نخست با نمونه‌های صرع بسیار شدید همبستگی داشتند، هم‌اکنون آشکار شده است که می‌توانند در صرع‌های بسیار شایع‌تر مانند صرع عمومی^۱ یا صرع‌های فوکال غیرضایعه‌ای^۲، درگیر باشند. چنین موردی برای دیگر بیماری‌های پیچیده مانند اتیسم، بیماری‌های مادرزادی قلب، فیبروز ریوی ایدوپاتیک و

¹ Generalized epilepsy

² Non-lesional focal epilepsies

نقایص ایمنی و در صفات کیفی مانند قند، سطوح چربی و فشارخون نیز وجود دارد. در نتیجه، شاید با یافت داروهای فرادقیق پزشکی برای بیماری‌های نادرتر بتوان آن‌ها را در بیماری‌های شایع‌تر به کار برد.

۱/۲ چشم‌اندازی دیگر را برای رهیافت‌های پزشکی فرادقیق در شرایط دیگر که ناهمگونی ژنتیکی^۱ وجود دارد ولی یک همگونی^۲ در مسیرهای بیولوژیک مشاهده می‌شود، می‌توان متصور شد؛ برای مثال، ژن‌های بسیاری در بیماران با ALS^۳ وجود دارند که تغییر می‌یابند مانند TBK1، OPTN و SQSTM1 که به نظر می‌آیند در مراحل مشابه در مسیر اتوفاژی^۴ عمل می‌نمایند. بنابراین، شاید منطقی باشد که داروهای پزشکی فرادقیقی که برای یک بیماری ژنتیکی تعریف شده مانند بیماران با جهش‌های TBK1 توسعه یافته‌اند بتوان در موارد علت‌های دیگری که از همین مسیر بیولوژیک عمل می‌نمایند (مانند بیماران با جهش‌های OPTN) به کار برد.

۱/۳ می‌توان فرض بر این گذاشت که علت‌های پیچیده ژنتیکی بیماری ممکن است اغلب مسیرهای بیولوژیکی مشابه‌ای را تحت

¹ Heterogeneity

² Pathway homogeneity

³ Amyotrophic Lateral Sclerosis

⁴ Autophagy pathway

تأثیر قرار دهند و بیماران این گروه ممکن است همانندی‌هایی را در طی درمان مناسب با افرادی که فعالی دارند به اشتراک بگذارند. از این رو، می‌توان متصور شد که بخشی از داروهای پزشکی فرادقیق که برای یک بیمار تعریف شده ژنتیکی به کار می‌رود ممکن است برای افرادی که فاقد آن علت‌های ژنتیکی هستند ولی مکانیسم‌های بیماری مشابه‌ای را به اشتراک می‌گذارند، به کار برده شود [۲۲].

فصل چہارم

بیولوژی سینتیک

مقدمه

بیولوژی سینتتیک یک گستره دانشی نوپدید است که با خود انبوهی از امکانات و کاربردهای بالقوه را حمل می‌نماید و از آنجا که رشته‌های گوناگون را از مهندسی تا علوم پایه با یکدیگر درهم می‌آمیزد، بیشتر چنین می‌نماید که سیمای یک علم میان‌رشته‌ای را داشته باشد. در گزارش آکادمی سلطنتی مهندسی، بیولوژی سینتتیک را به صورت رشته‌ای که طراحی و مهندسی اجزاء^۱، ادوات^۲ و سامانه‌ها^۳ بر پایه بیولوژی را هدف قرار داده است، تعریف شده است [۳۸]. بر پایه این تعریف، می‌توان بیولوژی سینتتیک را به صورت کاربرد اصول مهندسی در سطح اجزاء اساسی و پایه «بیولوژی»، چکیده نمود.

از این دیدگاه، بیولوژی سینتتیک در واقع مهندسی بیولوژی است که چشم‌اندازهای مهندسی را در تمام سطوح سلسله مراتب ساختارهای بیولوژیک، از سطح ملکول‌های واحد تا کل سلول‌ها، بافت‌ها و ارگانسیم‌ها به کار می‌برد. از دیدگاه جوهری، بیولوژی سینتتیک می‌تواند طرح «سامانه‌های بیولوژیک» را به شیوه‌ای منطقی و سیستمی جلوه دهد [۳۹].

¹ Parts

² Devices

³ Systems

وجود واژگانی همچون «طراحی»، «مهندسی» و «ادوات» در تعریف بیولوژی سینتتیک، آن را از بیولوژی سیستمی جدا می‌سازد [۴۰]. آنچه که در پس‌زمینه بیولوژی سینتتیک هویدا است، وجود ماهیت «طراحی منطقی» آن است. بیولوژی همیشه یک علم بسیار توصیفی بوده است که به مفاهیم «استانداردسازی» که جزء لازم در مسیر ساخت و ساز و تولید است، بی‌اعتنا بوده است [۴۱]. در هر دو شاخه علم بیولوژی سیستمی و بیولوژی سینتتیک، از علوم ریاضی، محاسباتی و راهبردهای مدل‌سازی سینتتیک جهت چیرگی بر مسائل پیچیده علوم زیستی استفاده می‌شود. از این رو، این دو شاخه علم را خواهر می‌نامند؛ به گونه‌ای که بیولوژی سیستمی در پی «درک» و بیولوژی سینتتیک در جستجوی «طراحی» سامانه‌های زیستی است. هر دوی این علوم می‌توانند با کاربرد در رهیافت‌های محاسباتی، پیوستگی میان حیات و سامانه‌های مصنوعی را ترسیم نمایند [۴۲].

از دیدگاه فلسفی، پیوند این علوم را شاید بتوان در فرازی از گفتار فاینمن مشاهده نمود که در سال ۱۹۸۸ چنین عنوان کرد:

“هر آنچه را که من نمی‌توانم خلق کنم، پس نمی‌توانم درک نمایم.”

این فراز نمایانگر پیوستگی میان درک «بیولوژی سیستمی» و طراحی «بیولوژی سینتتیک» می‌باشد. در حقیقت، این بیولوژی سیستمی است که پایه‌های تئوریک «طراحی» را بنیان می‌گذارد [۴۲]؛ هر چند که در بسیاری از درس‌نامه‌های آکادمیک پیرامون بیولوژی

سینتتیک، پافشاری بر کاربرد اصول مهندسی جهت معرفی شیوه‌های نوین تولید است اما تعریف دیگر بیولوژی سینتتیک حاوی این ایده است که بیولوژی سینتتیک را می‌توان برای پیشرفت تئوری بیولوژیک پایه به کار برد؛ یا به زبانی دیگر:

”بیولوژی سینتتیک طراحی و ساخت سامانه‌های بیولوژیک است که اصول مهندسی را با هدف درک بیولوژی توسط تولید فناوری‌های بیولوژیک سودمند، به کار می‌برد.“

در این منظر، در حالی که زیست فناوری به کاربرد مدارهای بیولوژیک کنترل شده در طراحی و تولید محصولات جدید تمرکز دارد، بیولوژی سینتتیک، فرصت‌های نوینی را در جهت معکوس ارائه می‌دهد (کاربرد مدارهای بیولوژیک مصنوعی جهت درک مسائل بیولوژیک بنیادی) [۴۱].

امروز به بیولوژی سینتتیک به صورت پلی میان سلول‌های طبیعی و مصنوعی نگریسته می‌شود که این پل می‌تواند شکاف میان این دو نوع سلول را زدوده و کاربردهای گسترده‌ای را در زیست پزشکی نوید دهد [۴۳]. از آنجا که بیولوژی سینتتیک بر این باور است که میکروارگانیسم‌ها، گیاهان، جانوران و انسان‌ها، سامانه‌های ماشین مانند هستند، می‌توان پیرامون «طراحی منطقی» یا مهندسی مجدد این ماشین‌ها گفتگو کرد، به گونه‌ای که عملکردهای ارزشمندی را از خود نشان دهند [۴۴]. گاهی این بازطراحی و مهندسی مجدد ارگانیسم‌ها به گونه‌ای خواهد بود که آن‌ها خواهند توانست موادی بسازند که ممکن

است به شکل طبیعی قابل ساخت نباشند. گاهی این بلند پروازی فقط در جستجوی بازمهندسی سامانه‌های زنده نیست بلکه ساخت نمونه‌های کاملاً نوین را می‌جوید: خلق حیات از مواد غیرزنده [۴۵]. به زبان دیگر، جایگاه بلندپروازانه این علم این گونه است که اشیاء زنده را به گونه‌ای طراحی نماید که نیازهای ویژه و آرزوهای انسانی را برآورده سازند.

چالش‌ها	مثال‌هایی از اثرگذاری بیولوژی سینتتیک
سلامت و تندرستی	بیولوژی سینتتیک می‌تواند ذخیره در حال کاهش عوامل ضد میکروبی نوین که در دسترس پزشکان است را پر نماید. این دانش طراحی منطقی آنتی‌بیوتیک‌های نوین و توسعه راه‌حل‌های جدید مانند باکتریوفاج‌های مهندسی شده را امکان‌پذیر می‌نماید.
انرژی و عملکرد بر اقلیم	اتانول زیستی و دیزل زیستی در مقیاس تجاری هم‌اکنون با کمک ارگانوسم‌های توسعه یافته توسط بیولوژی سینتتیک در خط تولید می‌باشند. بهره‌وری عظیم‌تر و عملکردهای مهندسی شده نوین می‌توانند از اتکاء به سوخت‌های فسیلی کاسته و هم‌زمان نیز با کاربرد گاز کربنیک به عنوان ماده خام در صنعت شیمیایی می‌توانند در گسیلش‌های گازهای گلخانه‌ای، توازن ایجاد نمایند.
امنیت غذایی	توسعه ارگانوسم‌های تولید کننده سوخت زیستی فتوسنتز کننده می‌تواند رقابت را بین محصولات غذایی و انرژی کاهش داده و هم‌زمان وارینه‌های محصولات جدید می‌توانند تغذیه را افزایش و خسارات برآمده از آفات و بلایای محیطی را کاهش دهند.
امنیت	بیولوژی سینتتیک پتانسیل حمایت از ساخت مواد زیستی و شناساگرهای زیستی نوین را دارد.

تصویر ۱۵: چالش‌های اجتماعی و مثال‌هایی از اثرگذاری بیولوژی سینتتیک

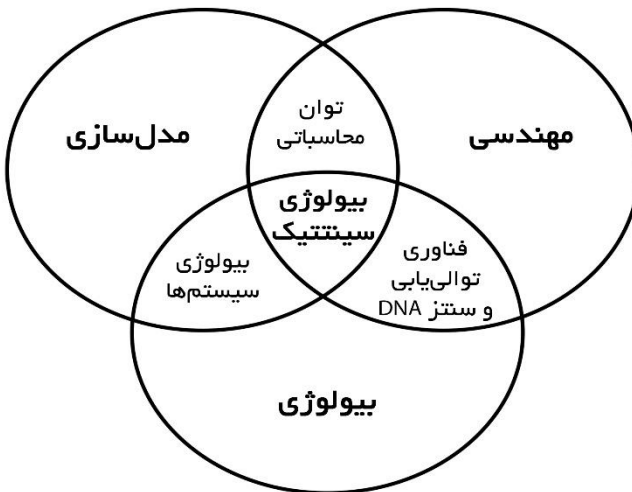
هنوز علم بیولوژی سینتتیک بسیار جوان است و عمر آن به یک دهه می‌رسد. اولین بخش بیولوژی سینتتیک در آزمایشگاه ملی برکلی در سال ۲۰۰۳ تأسیس یافت و پژوهشگران آمریکایی پیشگام بودند ولی هم‌اکنون

بسیاری از اعضاء اتحادیه اروپا، گروه‌های پژوهشی فعالی دارند. سنگ بنای مفاهیم بیولوژی سینتتیک توسط زیست‌شناس آمریکایی کریگ ونتر گذاشته شد که اعضاء گروه پژوهشی او موفق شدند، یک ژنوم صناعی را پیوند بزنند. در حقیقت این اولین کوشش موفقیت‌آمیز برای خلق حیات بود. DNA حاوی دستورالعمل‌های ژنتیکی آنها، از مواد غیرزنده مشتق شده بود ولی سلولی که مورد پیوند قرار گرفت واقعاً پوستهٔ باکتریایی به نام مایکوپلاسما میکوئیدس بود که محتویات اولیه آن را برداشته بودند. در حقیقت، آنچه آنها انجام می‌دادند نشان داد که می‌توان رهیافت‌های بیولوژی سینتتیک را به کار برد [۴۵]. امروز رهیافت‌های بیولوژی سینتتیک را می‌توان در دو بخش جای داد، رهیافت «پایین به بالا» یا رهیافت بر پایهٔ مفهوم ژنوم کمینه^۱ که نگاه از «بالا به پایین» را هدف قرار داده است. نخستین رهیافت شامل واحدهای ساختاری پایه (اجزاء) است که قطعات DNA سنتز شده، فراهم آمده و برای طراحی و ساخت ادوات (اجزاء چندگانه با عملکردهای تعریف شده)، مسیرهای بیولوژیک و در نهایت ژنوم‌ها به کار برده می‌شوند. رهیافت‌های گوناگونی برای هم‌گذاری و سوار کردن ژنوم‌های سینتتیک توسعه یافته‌اند که بر اساس استانداردهای اجزاء انجام گردیده و بدین‌سان عمل هم‌گذاری و سوار کردن تسهیل می‌گردد.

رهیافت از بالا به پایین که معکوس می‌باشد، کاهش دادن ژنوم به

^۱ Minimal genome

مجموعه‌ای کمینه از ژن‌ها است که بتواند حیات را تحت شرایط تعریف شده، برقرار سازد. این سلول‌های کمینه که به عنوان شاسی نامیده می‌شوند، نقش یک سکوی کارخانه سلولی را بازی می‌کنند که عناصر سینتتیک را به آن‌ها می‌توان افزود. این سکوه‌ای انتخابی، ارگانسیم‌های مدلی هستند که به خوبی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند مانند *E. Coli* یا مخمرها که می‌توانند به عنوان میزبان بیان مسیرهای بیولوژیک، به کار برده شوند [۳۹].



تصویر ۱۶: بیولوژی سینتتیک در فصل مشترک مهندسی، مدل‌سازی محاسباتی و علوم زیستی است. بیولوژی سینتتیک بر پایه تنوعی از ابزارها و فناوری‌ها شامل توسعه توالی‌یابی DNA، فناوری‌های سنتز ژن‌ها به صورت ارزان، افزایش توان محاسباتی و درک بهتر از سامانه‌های زیستی به دست آمده از بیولوژی سیستمی، سامان می‌یابد.

چنین می‌نماید که هنوز نتوان بیولوژی سینتتیک را تعریف نمود اما چنین می‌نماید که این دانش، دارای ویژگی میان‌رشته‌ای یا فرارشته‌ای است که در تقاطع میان بیولوژی، مهندسی شیمی، شیمی، مهندسی برق، فیزیک و علوم رایانه‌ای قرار می‌گیرد [۴۶].

نقش بیولوژی سینتتیک در توسعه و کشف دارو

چنانچه بیولوژی سینتتیک را در شکل جامع به صورت طراحی و ساخت مسیرهای بیولوژیک مصنوعی نوین، ارگانیسم‌ها یا ادوات^۱ و یا بازطراحی سیستم‌های بیولوژی طبیعی موجود تعریف کنیم [۴۷]، آن‌گاه می‌توانیم به نقش بیولوژی سینتتیک در توسعه و کشف دارو نائل آییم. از زمان بیان اولین ژن صناعی در سال ۱۹۷۷، بخش دارویی با ساخت مواد دارویی همچون هورمون‌ها، واکسن‌ها، آنتی‌بادی‌ها، فاکتورهای خونی و آنزیم‌های درمانی، دچار تحول گردیده است. این صنعت با توسعه‌های موجود در بیولوژی سینتتیک که امکان تولید ترکیبات زیست‌فعال در میزبان‌های غیربومی^۲ را فراهم آورده است، می‌رود تا تحول دوم خود را تجربه کند. ملکول‌های به دست آمده از منابع طبیعی که همچون منبع مهمی از داروهای جدید هستند و می‌توانند در بیماری‌های قلبی - عروقی، سرطانی و عفونی اثر چشمگیری را فرود

¹ Devices

² Non-native hosts

آورند، دچار دو چالش مهم هستند. نخست آن که منابع چنین ترکیباتی متنوع بوده و میکروب‌ها، گیاهان، منابع دریایی و حتی حشرات را شامل می‌شوند و ساختار ترکیبات حاصله از آن‌ها نیز بسیار متنوع و پیچیده بوده و از این رو سنتز شیمیایی آن‌ها ممکن است ناممکن باشد. دوم آن که این ترکیبات در غلظت‌های پایین در تولید کننده آن‌ها وجود دارند و از این رو استخراج اقتصادی و پایدار آن‌ها امکان‌پذیر نیست. وجود چنین دلایلی، بهینه کردن مسیرها و تولید طبیعی آن‌ها در میزبان‌های قابل رشد و پرورش که رصدپذیر باشند از دید پزشکی به عنوان جایگزینی جذاب، مطرح هستند.

اما، تولید ناهمگن ملکول‌های کوچک به چند دلیل با مشکل روبه‌رو شده است. اغلب مسیرهای متابولیک به صورت کامل شناخته شده نیستند و حتی اگر ژن‌های مورد لزوم نیز شناخته شده باشند، بیان پروتئین و فعالیت آنزیمی آن‌ها ممکن است در شرایط غیربومی به شدت با کاهش روبه‌رو باشند. مشکل دیگر آن است که هنگامی که بیان پروتئینی در تمام یک مسیر تنظیم می‌گردد، جایگشت‌های^۱ بی‌شماری می‌بایست مورد آزمون قرار گیرند. بیولوژی سینتتیک با ابزارهای محاسباتی^۲ و تجربی^۳، کمک می‌نماید که بر این مشکلات غالب شویم.

همچنین کشف محصولات طبیعی نوین با بیولوژی سینتتیک

¹ Permutations

² Computational tools

³ Experimental tools

امکان‌پذیر بوده و این اثر فزایندهٔ چنین دانشی را بر توسعهٔ صنعت داروسازی آینده، نمایان می‌سازد [۴۸]. با توسعهٔ فناوری‌های همگرا درسنتز ژن، بیوانفورماتیک و اجزاء بیولوژیک^۱ در دسترس، هم‌اکنون بیولوژی سینتتیک، آمادهٔ به کار برده شدن در مقیاس صنعتی است. مهندسی موفقیت‌آمیز ژن‌ها یا مسیرهای متابولیک در یک ارگانسیم میزبان شامل تلاش‌های چشمگیر در کدگذاری DNA، گزینش کدن‌های درست برای بیان بهینهٔ ژن و پربازده کردن توالی برای تضمین آن که فرایندهای ناخواسته‌ها را در مسیر القاء نکند، می‌باشد. این شیوه معروف به مهندسی متابولیک^۲ بوده و تولید در مقیاس صنعتی ترکیب را امکان‌پذیر می‌سازد [۴۹].

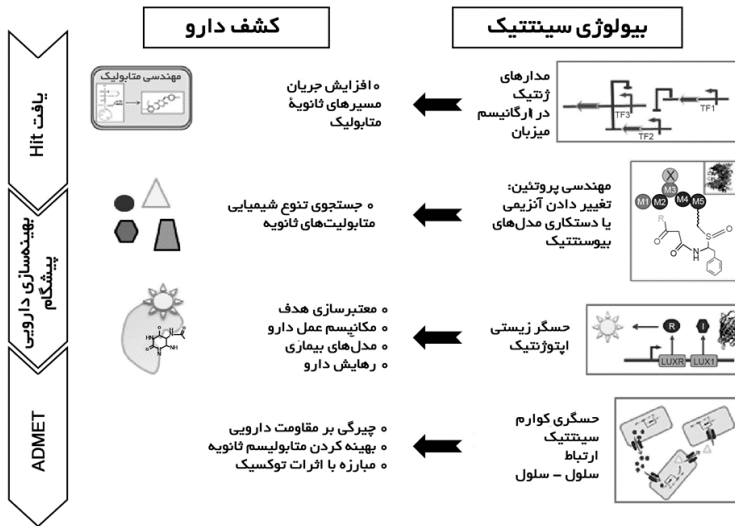
برای نیل به چنین اهدافی، ابزارهای محاسباتی در بیولوژی سینتتیک، بسیار حیاتی هستند. این ابزارها می‌توانند در شناسایی ژن، پیشگویی عملکرد ژن، کشف مسیر بیولوژیک، پیشگویی و آنالیز آن، ساخت و بهینه‌سازی مسیر بیولوژیک به صورت *de novo* عمل نمایند و ابزارهای تجربی نیز در برهم‌گذاری^۳ سازه‌های بزرگ DNA ای، بهینه‌سازی مسیرهای بیولوژیک برهم‌گذاری شده، عمل نمایند. در یک کلام، با کمک این ابزارها در بیولوژی سینتتیک، می‌توان سلول‌ها را به صورت موجوداتی برنامه‌پذیر در مقیاس مورد دلخواه تبدیل نمود و بدین‌سان از درک سلول

¹ Biological parts

² Metabolic Engineering

³ Assembly

به عنوان جعبه سیاه دست نیافتنی، آن‌ها را به ماشین‌های تنظیم‌پذیر و برنامه‌مدار، به در آورد [۴۸].



تصویر ۱۷: ابزارهای بیولوژی سینتتیک در هنگامه‌های متنوع اکتشاف دارو

بی‌شک رشد و توسعه فناوری‌های همگرا در تبدیل بیولوژی سینتتیک به ماشین زاینده کشف و توسعه دارو، نقش بی‌همتایی را ایفا می‌نماید. زیرا این فناوری‌های پس‌زمینه‌ای بیولوژی سینتتیک است که توانایی ساخت و مهندسی مسیره‌های بیولوژیک و ارگانیسم‌ها را به شیوه‌ای پیش‌بینی‌پذیر فراهم آورده‌اند که این فناوری‌ها شامل سنتز DNA، ساخت شاسی‌های سلولی مناسب و بیوانفورماتیک قوی می‌باشند [۵۰]. همچنین در دسترس‌پذیری اجزاء بیولوژیک استاندارد و به خوبی تعریف

شده مانند برهم‌کنش‌های repressor-DNA، دامنه‌های فرافعال‌سازی^۱، پروموتورهای کمینه^۲ و سامانه‌های گزارشگر^۳، امکان برهم‌گذاری مدارهای طراحی شده که مسیرهای بیولوژیک ضروری برای پاتوژن‌های انسانی را تقلید می‌کنند و یا مسئول پاتولوژی‌های عمده هستند را فراهم آورده و می‌توان از آن‌ها در غربالگری جهت داروهای تداخل‌گر ملکول کوچک^۴ با استفاده از سلول میزبان ترانسژنیک استفاده کرد [۵۱].

همان‌گونه که اشاره شد، بیولوژی سینتتیک بر پایه ساختاری اجزاء، ادوات و سامانه‌ها می‌چرخد؛ از این رو، یافت و برهم‌گذاری اجزاء بیولوژیک گام بسیار مهمی در بیولوژی سینتتیک است. بخش عمده‌ای از این اجزاء بیولوژیک معطوف به ژنوم است. در واقع، بیولوژی سینتتیک در گستره داروسازی، از سیل اخیر توالی‌های متاژنومیک و ژنوم میکروبی، بسیار الهام یافته است که غنای قابل انتظاری از توانمندی‌های بیوسنتتیک کشف نشده‌ای تقریباً در هر ژنوم آنالیز شده‌ای را آشکار ساخته است.

برای مثال، نخستین ارزیابی جامع تنوع متابولیت‌های ثانویه در عالم میکروبی بر پایه آنالیز محاسباتی بیش از ۱۱۰۰ توالی کامل ژنومی، بیش از ۳۰ هزار خوشه ژنی بیوسنتتیک فرضی را مورد شناسایی قرار داد. آنالیز هدفمند آکتینوباکتر و ترکیبی از کاوش ژنومی و متابولومی، نشانگر وجود

¹ Transactivation domains

² Minimal promoters

³ Reporter systems

⁴ Interfering small-molecule drugs

بیش از صد هزار رگه‌های احتمالی دارویی بوده است. در شرایط استاندارد، اکثریت این پتانسیل بیوسنتتیک، خاموش یا نهفته بوده و بیولوژی سینتتیک، یک ابزار توانمند برای بیدارسازی و کاوش در این منبع غنی از کاندیداهای احتمالی دارویی در مقیاس وسیع می‌باشد [۵۲]. پس از اجزاء بیولوژیک، بیولوژی سینتتیک بر ادوات بیولوژیک^۱ تکیه داشته و ساخت ادوات بیولوژیک نقش مهمی را در تولید زیستی صنعت دارویی به عهده دارد. این ادوات زیستی از اجزاء ژنتیکی^۲ استاندارد شده و به خوبی تعیین شده و ساخته می‌شوند و می‌توانند تنظیم دینامیک مسیر بیولوژیک و کنترل متابولیک را ترسیم کنند.

تنظیم‌کنندگان بیان ژن حساس به متابولیت^۳ و سویچ‌های ریبوزی^۴، دو گونه اجزاء ژنتیکی هستند که می‌توان از آن‌ها در مسیرهای متابولیک که به شکل دینامیک تنظیم می‌شوند، استفاده کرد [۵۰]. سویچ‌های ریبوزی و ریبوزیم‌ها^۵، ادوات تنظیم ژن بر پایه RNA هستند که با اتصال با متابولیت‌های کوچک، تغییر صورت‌بندی^۶ می‌دهند یا خودکاتالیزی^۷ می‌یابند و موجب خاموش یا روشن شدن بیان ژن

¹ Biological devices

² Genetical parts

³ Metabolite-responsive transcription

⁴ Riboswitches

⁵ Ribozymes

⁶ Conformation

⁷ Autocatalyze

می‌گردند. اهمیت آن‌ها در کنترل متابولیسم مرکزی، آن‌ها را به یک هدف جذاب برای آنتی‌بیوتیک‌ها یا ضد انگل‌ها، بدل نموده است. برای مثال، سوییچ ریبوزی تیمین، پیروفسفات در تنظیم متابولیسم تیمین در تعدادی از باکتری‌ها درگیر است و بنابراین، مثال‌های روشنی را از اهداف ضدباکتریایی نوید می‌دهند. یک سامانهٔ فعال‌سازی ریبوزیم القایی گلوکزآمین برای تنظیم یک هدف دارویی دستتازدهیدروفولات ردوکتاز - تیمیدیلات، در پلاسمودیوم فالسیپاروم، توصیف شده است.

سوییچ ریبوزی حس‌کنندهٔ لیگاند در پیوند با یک ژن گزارشگر را می‌توان به عنوان یک راهبرد غربالگری در شناسایی داربست‌های شیمیایی جدید که تنظیم ژن به واسطهٔ سوییچ ریبوزی را برانگیخته می‌سازند، مورد استفاده قرار داد [۵۰]. چنانچه به تعریف بیولوژی سینتتیک دوباره بازگردیم می‌بینیم که در فراتر از اجزاء بیولوژیک و ادوات، این سامانه‌ها و مسیرهای بیولوژیک هستند که می‌توان با طراحی و ساخت مسیرهای بیولوژیک مصنوعی یا بازطراحی سیستم‌های بیولوژیک طبیعی به آن‌ها پرداخت که در ادامه به پتانسیل‌های نهفته در این بازطراحی سیستم‌ها و مسیرهای بیولوژیک می‌پردازیم که چگونه می‌توانند در کشف و توسعهٔ داروهای نوین ما را یاری دهند. برای مثال، با استفاده از سلول‌های پستانداران مهندسی شده، ملکول‌های کوچکی کشف شدند که مقاومت میکروب سل را به آنتی‌بیوتیک اتیونامید^۱،

^۱ Ethionamid

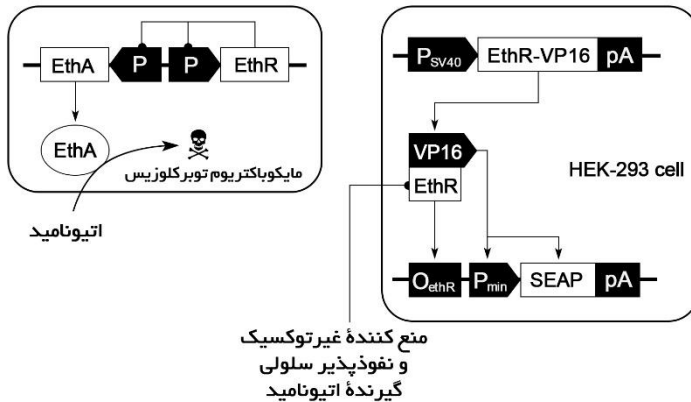
خاموش می سازند.

این دستاورد حاصل بررسی دقیق مسیر متابولیسم این دارو بوده که با دستکاری بر پایه بیولوژی سینتتیک در سامانه های موجود، انجام گرفته است. به شکل ذاتی، میکروب سل^۱ به اتیونامید مقاوم است و می بایست نخست توسط آنزیم مونواکسیژناز EthA فعال شود. اما این فعال سازی به دلیل این که تولید EthA توسط یک سرکوب گر (TetR/CamR-type repressor EthR) در سطح نسخه برداری، سرکوب می شود و فعال سازی کارآیی ندارد. بنابراین انتظار می رود غیرفعال سازی EthR با افزایش بیان EthA و افزایش حساسیت این پاتوژن به اتیونامید همبستگی داشته باشد. بدین سان، در تلاشی جهت غربالگری ترکیباتی که EthR را غیرفعال می سازند ولی برای سلول های جانوران پستاندار توکسیک نمی باشند و می توانند از دیواره سلول آنها عبور کرده و به پاتوژن های درون سلولی برسند، یک مدار ژنتیکی سینتتیک بر پایه Eth-R طراحی گردید و در سلول های کلیوی جنینی مهندسی شد. یک فاکتور کایمیریک عامل نسخه برداری ساخته شد که شامل EthR پیوند یافته به فرافعال سازی VP16 بود که به اپراتور ویژه Eth-R اتصال یافته و فعال سازی پروموتور کمینه^۲ را برانگیخته کرده که موجب بیان ژن گزارشگر SEAP^۳ می گردید.

¹ Mycobacterium tuberculosis

² Minimal promoter

³ Human Placental Secreted Alkaline Phosphatase



تصویر ۱۸: غربالگری برای ترکیباتی که مقاومت میکروباکتریایی را نسبت به آنتی‌بیوتیک اتیونامید معکوس می‌سازند. در مایکوباکتریوم توپر کلوزیس، اتیونامید به ترکیب سیتوتوکسیک منع کننده EthA توسط آنزیم EthA مونواکسیژناز -Baeyer Villiger تبدیل می‌شود. اما تبدیل، تمایل به ناکارآمدی دارد زیرا EthA توسط EthR سرکوب می‌شود. غربالگری برای ترکیبات ضدتوبر کلوزیس با چسباندن EthR به ترانس اکتیویاتور VP16 انجام می‌شود که پروموتور کمینه P_{min} را با اتصال EthR-VP16 به اپراتور O_{EthR} ، فعال می‌سازد. در هنگام غربالگری ترکیبات با استفاده از این لاین سلولی، فقط ملکول‌های غیرتوکسیک، قابل نفوذ از سلول و اختصاصی EthR می‌توانند به شکل ویژه تولید SEAP را منع سازند.

این صورت‌بندی برای غربالگری یک کتابخانه شیمیایی^۱ استفاده شد و چندین ترکیب را آشکار نمود که EthR را منع می‌کردند. ملکول کوچک استر ۲ - فنیل اتیل - بوتیرات، همه شاخص‌های فوق‌الذکر را لحاظ نموده و بیان EthA را در میکروروب سل فعال می‌کند و این پاتوژن

¹ Chemical library

را حساس‌تر به آنتی‌بیوتیک اتیونامید کرده و بدین طریق، گزینه‌های درمانی نوینی را برای درمان سل فراهم می‌آورد [۵۱].

استفاده از میکروارگانیسم‌های مهندسی شده برای تولید دارو و فرآورده‌های زیستی در بیولوژی سینتتیک جایگاه ویژه‌ای را یافته است. از این رو، می‌توان مسیرهای بیولوژیک شناخته شده و مدارهای آنزیمی را برای ساخت در مقیاس صنعتی دارو بر روی ارگانیسم میزبان که نقش شاسی را ایفا می‌کند، انتقال داد. این شیوه، به ویژه برای ترکیبات دارویی‌ای که تولید آن‌ها در طبیعت نه تنها دشوار و پرهزینه بوده بلکه مقادیر آن‌ها نیز در طبیعت نادر است، راهی منطقی به نظر می‌رسد؛ راهی که بیولوژیست‌های سینتتیک امروزه به کار می‌برند به این صورت است که آن‌ها مسیرهای بیولوژیک بیوسنتزی کامل را در *E. coli* یا *S. cerevisiae* برهم‌گذاری می‌کنند. این شیوه عمل در بیولوژی سینتتیک بسیار پیچیده است زیرا می‌بایست همه آنزیم‌های بیوسنتزی همچون ارکستری کار کنند تا بیوسنتز پربازده رخ داده و از انباشت مواد توکسیک یا تهی شدن مواد حد واسطه‌ای جلوگیری شود [۵۱].

آرتمیسینین^۱، مثالی از کاربرد بالقوه بیولوژی سینتتیک در تولید دارو به این شیوه است. این داروی ضد مالاریا، به صورت اولیه، از *Artemisia annua* جدا شده بود. امروزه با انتقال ژن‌های گیاهی (که در مسیر بیولوژیک این دارو کار می‌کنند) به یک ارگانیسم شاسی تخمیر

^۱ Artemisinin

کننده^۱ و فشار به تولید پیش‌نیازهای آن، هزینه تولید دارو نصف شده و امکان ارائه این دارو برای کشورهای با کم‌درآمد فراهم آمده است. زیرا در پیش از این، تولید این داروی ضد مالاریا به کندی و با هزینه بالا صورت می‌گرفت. توسعه پلتفرم بر پایه مخمر در دانشگاه کالیفرنیا، برکلی، در آزمایشگاه جی کیسلینگ^۲ که تاریخچه طولانی و شناخته شده‌ای در بیولوژی سینتتیک داشت، آغاز گردید.

برای پیشبرد این فناوری، شرکت Amyris در سال ۲۰۰۳ توسط چهار دانشجوی پسادکتری در برکلی و کیسلینگ تأسیس گردید. یکی از این چهار دانشجوی پسادکتری چنین گفت:

“ما پی بردیم که چیزی در بیولوژی رخ داده است که می‌تواند توسعه‌های داروسازی را پیشرفت دهد.”

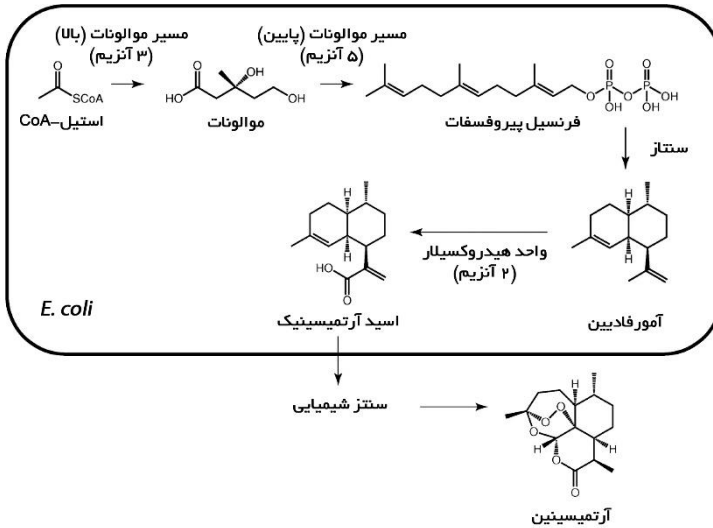
تا پیش از کار آن‌ها، هیچ‌کس تا کنون ارگانیسمی برای تولید یک مسیر کامل داروی خارجی با این پیچیدگی را مهندسی نکرده بود. اولین چیز پیدا کردن ژن‌های *Artemisia annua* بود که آنزیم‌های مورد نیاز سنتز آرتیمیسینین را کد می‌کردند اما تاکنون هیچ‌کدام یک از این ژن‌ها یافت نشده بودند. اما UC برکلی یک ارتش از دانشجویان پسادکتر و دکتر داشت که بتوانند روی این موضوع کار کنند. پس از ۱/۵ سال، آن‌ها همه ژن‌های مورد لزوم برای ساخت اسید آرتیمیسینیک^۳ در

¹ Fermentable chassis

² Jay keasling

³ Artemisinic acid

مخمر را داشتند و می‌توانستند آن را به آرتیمیسینین تبدیل کنند.



تصویر ۱۹: مسیر متابولیک سنتزی در *E. coli* برای تولید اسید آرتیمیسینیک

سپس با شناسایی دو ژن دیگر، تولید به اندازه‌ای شتاب گرفت تا بتواند میسر تجاری‌سازی خود را طی نماید. بهینه‌سازی سامانه دو سال طول کشید و در آن زمان Amyris با شرکت دارویی Sanofi برای ساخت صنعتی و پخش آن به مشارکت اقدام نمود. هم‌اکنون Amyris پلتفرم بیولوژی سیننتیک را برای تولید مواد دارویی پیشرفت داده است و با عنوان μPharm شناخته می‌شود و با استفاده از آن در حال ساخت محصولاتی مانند سوخت‌های پاک و سبز زیستی و مرطوب کننده پوستی Squalene است. یک تیم دانشگاه استنفورد نیز با موفقیت مخمر مهندسی شده‌ای را

برای تولید داروهای Opioid مانند Thebaine و هیدروکودون^۱ که در پیش از این فقط از گیاه Poppy تأمین می‌شدند، دارا می‌باشند [۵۳].

مثال دیگر، داروی تاکسول است که در شیمی درمانی سرطان‌های سینه، پستان و تخمدان، نقش مهمی دارد. به شکل رایج، پیش‌سازهای تاکسول از کشت گیاهی تولید می‌شود و با سنتز شیمیایی، به تاکسول انتقال می‌یابد. این فرایند هزینه‌بر بوده و بازده کمی را از کشت سلول گیاهی فراهم می‌سازد. بیولوژی سینتتیک، راه ساده‌تر و کارآمدتری را برای تولید این دارو از طریق هم‌آوری مسیرهای بیوسنتزی کامل در *E. coli* و *S. cerevisiae* عرضه می‌دارد [۴۱]. یکی دیگر از ابزارهایی که بیولوژی سینتتیک برای کشف و توسعه دارو و مکانیسم اثر در دست دارد ژنوم کمینه^۲ است. ژنوم کمینه، مجموعه‌ای حداقل ناچیز از ژن‌هایی است که اجازه زیست سلول را فراهم می‌آورد و به این مجموعه ژنی می‌توان ژن‌های مورد علاقه را افزود و آن‌گاه به یک شاسی پیوند زد. در حقیقت، ژنوم کمینه شامل ساده‌ترین اجزاء ممکن است که موجب بقاء تولیدمثل، پابرجا بودن و تکامل ارگانیسم می‌شود [۵۴].

در واقع با به کار بردن سلول سینتتیک کمینه^۳ که حاوی ژن‌هایی است که برای بقاء سلول و تکثیر آن ضروری می‌باشد می‌توان در غربالگری در پژوهش‌های دارویی از آن‌ها استفاده کرد زیرا در این نوع سلول‌ها، مدار

¹ Hydrocodone

² Minimal genome

³ Minimal synthetic cell

ژنتیکی وابسته به بیماری^۱ نیز گذاشته می‌شود که بدین‌سان در مسیر راهبرد بر پایه فنوتیپ^۲ قرار می‌گیرد. به زبان دیگر، در طی این راهبرد، غربالگری دارویی، فنوتیپ بیماری در آزمون بر پایه سلولی ادغام می‌شود. اهداف چندگانه یا مسیرهای بیولوژیک چندگانه‌ای ممکن است توسط دارو تغییر داده شده و هیچ‌گونه فرضی بر مکانیسم، در این سطح، در نظر گرفته نمی‌شود [۵۲ و ۵۰]. امروزه از فناوری سامانه CRISPR-CAS استفاده می‌شود که جهت شناسایی اهداف دارویی با توان عملیاتی بالا، استفاده داشته و گستره‌ای رو به پیشرفت را فراوری بیولوژی سینتتیک گشوده است زیرا این سامانه دارای پتانسیل چشمگیری در تنظیم شبکه‌های بیان ژنی چند لایه و هدایت غربالگری با توان عملیاتی بالا^۳ را دارا است. برای غربالگری در سطح کشت سلول، کتابخانه‌های sgRNA لازم می‌باشند. دو راه عمومی برای خلق این کتابخانه‌ها موجود است که شامل آرایه‌ای^۴ و انباره‌ای^۵ می‌باشند. روش انباره‌ای شیوه‌ای شایع است زیرا فناوری‌های سنتز کتابخانه‌ای الیگونوکلئوتیدی دسترس‌پذیر می‌باشند. در این شیوه، تعداد عظیمی از گیره‌های sgRNA بر آرایه‌های الیگونوکلئوتیدی سنتز می‌شوند و اغلب نیز به صورت وکتور لنتی‌ویروسی^۶ کلون می‌شوند. کتابخانه در لنتی ویروس‌ها

¹ Disease-related genetic circuit

² Phenotypic-based strategy

³ High-throughput screening

⁴ Arrayed

⁵ Pooled

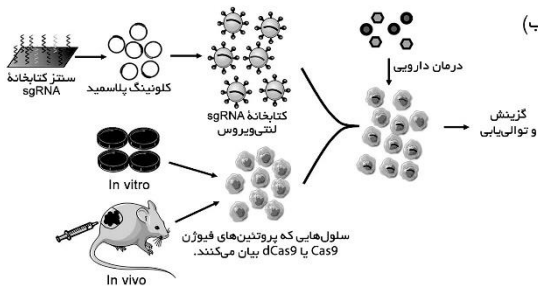
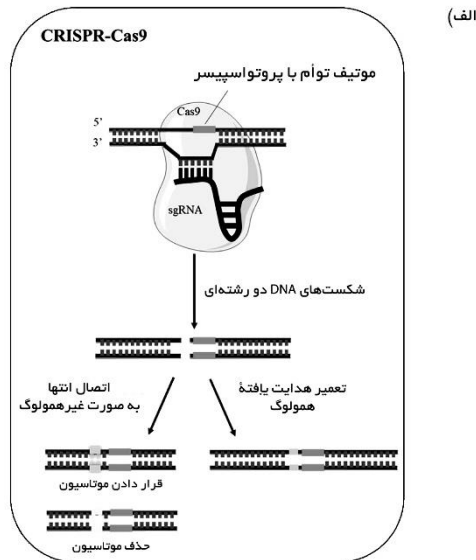
⁶ Lentiviral vectors

گنجانده می‌گردد و برای القاء سلول‌ها در یک وضعیت پایین تکثیرپذیری عفونی به کار برده می‌شود به گونه‌ای که اکثر سلول‌ها فقط یک گیره sgRNA را دریافت می‌کنند. مقایسه پاسخ سلولی به تداخل دارویی یک راهبرد در دسترس برای شناسایی هدف دارویی می‌باشد. سپس، تفاوت‌های بیان ژنی میان جمعیت درمان شده و غیردرمانی توسط توالی‌یابی نسل جدید (NGS)^۱، مورد آنالیز قرار می‌گیرند. با کمیت‌یابی خوانش^۲، ترکیب کتابخانه و فراوانی sgRNA می‌توان میان نمونه‌ها مورد شناسایی قرار داد (تصویر ۲۰).

سامانه CRISPR-CAS غربالگری هدفمند دارویی را به دلیل کارآمدی بسیار بالایی که دارد، سرعت می‌بخشد. ملکول‌های کوچک دارویی به عنوان برون‌ده جهت غربالگری ژن‌های هدف عمل می‌کنند. برای مثال، پیوند میان متابولیسم دارویی و اثر دارو بر روی بیان ژن از طریق مسمومیت کبدی القایی توسط استامینوفن درک می‌شود[۵۵]. در هر صورت، در بیولوژی سینتتیک این امکان وجود دارد تا مدارهای ژنی حساس به دارو را ساخت تا بدین طریق بتوان درمان تجربی مدل‌های بیماری‌های گوناگون شامل بیماری‌های متابولیک، ایمنی، سرطان و عفونت‌های باکتریایی را مورد مطالعه قرار داد. بی‌شک، امروزه بیولوژی سینتتیک در توأمان با سامانه CRISPR نقش مهمی را در غربالگری عملکردی هدف دارویی ایفا می‌کند.

¹ Next Generation Sequencing - NGS

² Quantifying the readout



تصویر ۲۰: الف) سامانه CRISPR برای غربالگری هدف دارویی به کار برده می‌شود. ب) غربالگری با توان عملیاتی بالا بر پایه سلولی با استفاده از سنتز کتابخانه sgRNA ابزارهای sgRNA های سنتز شده به پلاسمیدها جهت تکثیر توسط لنتی ویروس (برای بنیان گذاشتن کتابخانه sgRNA ای)، کلون می‌شوند. سلول‌هایی که Cas9 یا dCas9 را بیان می‌کنند، درمان دارویی را برای گزینش برتافته از کتابخانه sgRNA ای بر طبق تغییرات فنوتیپی، طی می‌نمایند. سپس ژن‌های هدف دارویی توسط NGS مورد آنالیز قرار می‌گیرند.

به شکل چشمگیری، روز به روز، مدارهای به خوبی طراحی شده‌ای جهت کشف اهداف دارویی نوین توسعه می‌یابند که می‌توانند نقش دقیقی را در تنظیم درمان دارویی بیماری‌ها داشته باشند. زیرا سنتز پروب‌های شیمیایی^۱ احتمالاً نتایج مثبت کاذب تولید می‌کنند که دلیل آن تغییر در صورت‌بندی ملکولی است و این پروب‌ها گاهی بر فعالیت زیستی داروهای ملکولی کوچک اثر می‌گذارند و موجب قضاوت نادرست می‌شوند. برعکس، کشف هدفمند دارو بر پایه بیولوژی سینتتیک بر پاسخ تنظیم دینامیک درون سلولی و تغییر فنوتیپی بدون تعدیل داروها بستگی دارد و بدین طریق شیوه‌ای واقع‌گرایانه‌تر برای تعیین وجود اهداف دارویی می‌باشد. به یک زبان، بیولوژی سینتتیک پتانسیل عظیمی را برای کشف اهداف دارویی نوین و طراحی راهبردهای درمانی جدید برای بیماری‌ها عرضه می‌دارد [۵۵]. با وجود چنین دیدگاهی است که بیولوژی سینتتیک به صورت راهبردی نوین در صنعت دارویی برای کشف و توسعه دارو، هم‌اکنون خودنمایی کرده است و بر همین اساس است که صنعت دارویی جهان می‌بایست از تجربیات مرک^۲ و GSK درس بیاموزند و به شکل کنش‌گرایانه‌تری در راه شکوفایی توان‌فزاینده بیولوژی سینتتیک جهت بهبودی جهان کسب‌وکار صنعت دارویی رهسپار شوند [۵۶].

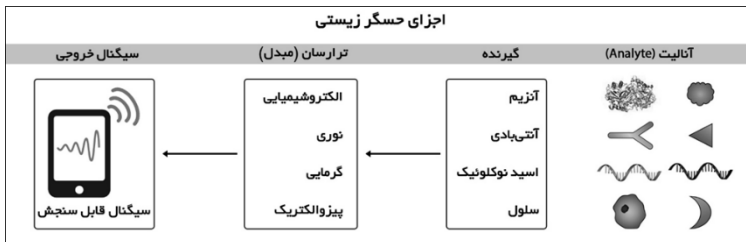
¹ Chemical probes

² Merck

فصل پنجم

زیست‌حسگرها و نانوبوت‌ها

زیست حسگرها که در تعریف کلاسیک شامل یک جزء زیستی (مانند آنزیم، آنتی‌بادی، سلول کامل، DNA) و یک انتقال دهنده فیزیکی (مانند الکتروود، ابزاری اپتیکی) است و اکثراً برای آنالیزهای رایج مانند آنچه که در تشخیص بالینی انجام می‌گیرند، کنترل کیفی غذا، کنترل در فرایند تخمیرها و آنالیز زیست‌محیطی، به کار برده می‌شوند [۵۷].



تصویر ۲۱: نمایش شماتیک اصول عملگری یک زیست حسگر: شناسایی هدف آنالیت به واسطه گیرنده ملکولی مربوطه با ترارسانش پیام و خروجی آن توأم است.

در پزشکی فرادقیق، اندازه‌گیری‌های فعالیت‌های فیزیولوژیک تن آدمی و برخوردهای زیست‌محیطی وی بسیار مهم هستند زیرا می‌توان با ثبت و نگارش این اندازه‌گیری‌ها، آن‌ها را با پیامدهای سلامت، پیوند داد؛ زیرا هم‌اکنون می‌دانیم که عوامل رفتاری و زیست‌محیطی، بیش از عوامل

ژنتیکی، مسئول مرگ زودرس می‌باشند. بر این اساس، پژوهش‌های برهم‌کنش ژن - محیط‌زیست و اپی‌ژنتیک، به ادغام عوامل خطر رفتاری و زیست‌محیطی با اطلاعات واریانت‌های ژنتیکی، توجه نشان داده‌اند تا چهارچوب علمی‌ای را برای پاسخ درمانی فراهم آورند. از این رو، ساخت و به‌کارگیری حسگرهای زیستی قابل پوشیدن^۱، یکی از ستون‌های کلیدی پزشکی فرادقیق جهت گردآوری این اطلاعات زیستی می‌باشد. این حسگرهای سلامت پوشیدنی، شامل ساعت‌های هوشمند (که کاربرد رایج را در میان مردم یافته‌اند) و نیز حسگرهای تحقیقاتی (که می‌توانند سطح برخورد رفتاری و زیست‌محیطی ما را ثبت و انعکاس دهند)، چنان راه پیشرفت را طی خواهند کرد که نه تنها نیازهای پزشکی فرادقیق را پاسخ خواهند داد بلکه از روابط پیچیده ژن، محیط‌زیست و سلامت نیز پرده بردار خواهند داشت. همچنین حسگرهای زیستی درونی می‌توانند میزان حرکت، موقعیت، شیوه جابه‌جایی و حمل‌ونقل، صدا، تصویر، برهم‌کنش‌های اجتماعی و پارامترهای فیزیولوژیک ما را رصد کنند. تلفن‌های هوشمند، نقش میانجی را میان حسگرهای زیستی قابل پوشیدن و انسان برای پارامترهای فیزیولوژیک مانند تنفس، دستگاه گردش خون، متابولیت‌های بدن و ژنوم انسان، بازی خواهند کرد [۵۹ و ۵۸].

امروزه، زیست‌حسگرهای زیستی، به دلیل پتانسیل آن‌ها برای فراهم آوردن اطلاعات دائم و بلادرنگ فیزیولوژیک از طریق اندازه‌گیری‌های

^۱ Wearable biosensors

دینامیک و غیرتهاجمی از مارکرهای بیوشیمیایی در مایعات زیستی مانند، عرق، اشک، بزاق و مایع بین بافتی، توجه فراوانی را به خود جلب نموده‌اند. توسعه‌های اخیر بر روی زیست‌حسگرهای الکتروشیمیایی و اپتیکی همراه با پیشرفت‌ها در پایش‌های غیرتهاجمی مارکرهای زیستی شامل متابولیت‌ها، باکتری‌ها و هورمون‌ها، تمرکز یافته‌اند [۵۸]. این ادوات زیست پزشکی پوشیدنی به شکل عام حاوی آرایه‌ای از حسگرها و محرک‌ها، سامانه‌های کسب داده و واحدهای قدرت بی‌سیم و ارتباطات داده‌ای می‌باشند که امکان شناخت پیام‌های زیستی الکتروشیمیایی، الکتروفیزیولوژیکی و فیزیکی و یا انتقال تحریکات درمانی یا ملکول‌های دارویی از بدن انسان را دارند [۶۰].

فناوری‌های همگرا در رشد و توسعه زیست‌حسگرها نقش بی‌همتایی را ایفا می‌کنند. پیشرفت‌های اخیر در این فناوری‌ها موجب شده است که برچسب فلورسنسی به مواد نانویی امکان‌پذیر شده و در نتیجه محدوده مرز حساسیت زیست‌حسگرها افزایش یابد. همچنین استفاده از آپتامرها^۱ یا نوکلئوتیدها، Affibodies، آرایه‌های پپتیدی^۲ و پلی‌مرهای ملکولی نقش دار شده، ابزارهایی را برای توسعه زیست‌حسگرهای نوآورانه در برابر شیوه‌های کلاسیک عرضه نموده‌اند [۶۱]. در هر صورت، فناوری‌های همگرا در پیشرفت‌های زیست‌حسگرها، آن‌چنان تأثیرگذار بوده‌اند که هم‌اکنون

¹ Aptamers

² Peptide arrays

می‌توان از ترکیب زیست‌حسگرهای چندگانه^۱، نمونه‌گیری میکروفلوئیدی^۲ و سامانه‌های انتقال صحبت کرد که با یکپارچه‌سازی، مینیاتورسازی، کاربرد مواد انعطاف‌پذیر برای بهبودی در قدرت بی‌سیم‌پذیری و آسان نمودن عملکرد، توأمان یافته‌اند [۵۸].

از سوی دیگر، فناوری‌های همگرا موجب امکان کاشتن زیست‌حسگر را در بدن انسان فراهم آورده‌اند. این زیست‌حسگرهای قابل کاشت^۳ که در پزشکی فرادقیق کاربردهای بی‌شماری را دارند، کلاس مهمی از زیست‌حسگرها هستند زیرا می‌توانند داده‌های دائم از سطوح یک آنالیت^۴ هدف را فراهم آورند و بدین‌سان روند تغییرات در سطوح آن آنالیت را در گستره‌ی زمان، بدون نیاز به هیچ‌گونه تداخلی از سوی بیمار و پزشک، پایش کنند. چنین زیست‌حسگرهای کاشتنی، پتانسیل عظیمی را در تشخیص، پایش، مدیریت و درمان گستره‌ای از شرایط بیماری را عرضه می‌دارند [۶۲]. امروزه، زیست‌حسگرها در گستره‌ای متنوع کاربرد دارند که این محدوده شامل شناسایی متابولیت‌ها (برای مثال لاکتات یا قند) تا پایش الکترولیت‌ها (برای مثال سدیم، پتاسیم یا کلسیم)، در مایعاتی همچون عرق، ISF، بزاق و اشک در ارتباط با واکنش‌های آنزیمی و شناخت یونی^۵ می‌باشند.

¹ Multiplexed biosensing

² Microfluidic sampling

³ Implantable biosensors

⁴ Analyte

⁵ Ion-recognition reactions

این کاربردها نشانگر آن هستند که زیست‌حسگرهای پوشیدنی پتانسیل بی‌همتایی را در کاربردهای جهان واقعی دارند [۶۳]. این پیشرفت‌ها که همگی به مدد درخشش فناوری‌های همگرا به وجود آمده‌اند موجب گردیده است تا زیست‌حسگرها در پزشکی فرادقیق و فردگرایانه، جایگاه والایی را به خود اختصاص دهند. کاربرد آن‌ها به ویژه در حوزه داروسازی حائز اهمیت می‌باشد زیرا امروزه بیماران اکثراً همان دوزاژ استاندارد داروی خاص را فارغ از شرایط بالینی آن‌ها دریافت می‌دارند. هر چند بسیاری از پارامترهای گوناگون مانند وضعیت سلامت (عملکرد اعضا، جنس و تغذیه) یا عوامل فیزیکی دیگر (مانند وزن بدن) نقش متنوعی را در پاسخ دارویی برعهده دارند، اثر آن‌ها اغلب منظور نمی‌گردند. به زبان دیگر، شرایط خاص فرد در قالب پزشکی فردگرایانه در تجویز داروها به خوبی لحاظ نمی‌شوند. اما در آینده، این اصول پزشکی فردگرایانه نیز در درمان دارویی جایگاه ویژه خود را به دست می‌آورد. اولین گام در درمان دارویی فردگرایانه، پایش درمانی دارو (TDM)^۱ است، یعنی اندازه‌گیری بالینی دارو در مایعات بدن انسان (مانند خون، بزاق یا ادرار) در فواصل خاص در طی درمان است؛ هدف آن نگهداشت غلظت دارو به شکل ثابت در مقدار آستانه خاص (مرسوم به غلظت کمینه منع‌کنندگی)^۲ در جریان خون بیمار است در حالی که به رژیم دارویی به

¹ Therapeutic drug monitoring

² Minimal inhibitory concentration

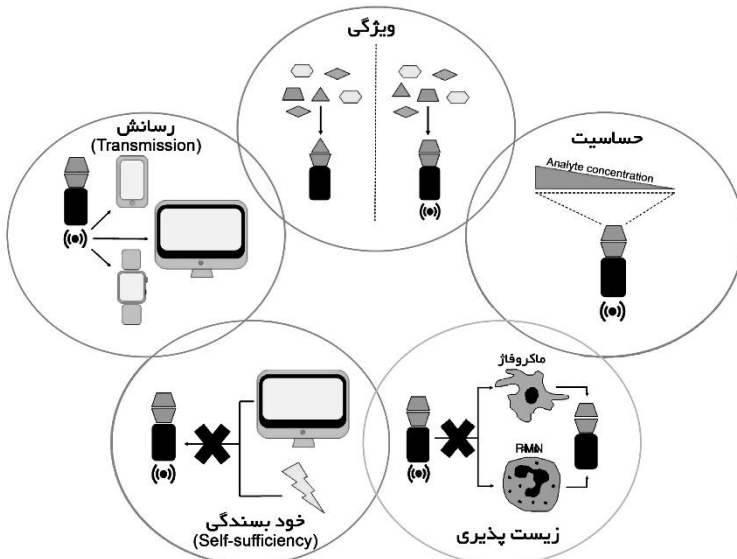
صورت فردگرایانه نگریده می‌شود [۶۳]. پایش درمانی دارو (TDM)، برای داروهایی که محدودیت دوزاژ دارند یا از لحاظ مسمومیت بسیار مدنظر هستند، بسیار لازم است. اغلب این داروها که در گروه آنتی‌بیوتیک‌ها (مانند آمینوگلیکوسیدها، وانکومايسين یا بتالاکتام‌ها)، داروهای ضد افسردگی، اعصاب و روان، کافئین، داروهای سرکوب کننده ایمنی، ضد آنزیمی و ضد صرع قرار دارند، به TDM نیاز دارند؛ زیرا TDM این امکان را فراهم می‌سازد که غلظت چنین داروهایی در مایع زیستی یک بیمار به شکل تنگاتنگی مورد پایش قرار گیرد تا فارماکوکینتیک آن مورد ارزیابی واقع شود زیرا بدین طریق می‌توان دوزاژ را تنظیم کرده و چنانچه نیاز به تداخل فوری بالینی بود آگاه شد. زیست‌حسگرها، به ویژه زیست‌حسگرهای نانویی^۱، در ارائه چنین عملکردی، مورد توجه قرار گرفته‌اند [۶۴].

از آنجایی که TDM یا ارزیابی فارماکوکینتیک بالینی شامل اندازه‌گیری غلظت‌های دارویی برای تنظیم ایمن و کارآمد دوزاژ دارو است، TDM در درمان و مدیریت بیماری نقش مهمی را دارد. معمولاً TDM شامل آزمون نمونه‌های خونی است تا بتوان اثر دارو را دریافت کرد. اما آزمون‌های غیرتهاجمی‌تری مانند بررسی مایع بین‌بافتی، بزاق، مایع منی و ادرار نیز در حال توسعه هستند که بزاق و مایع بین‌بافتی می‌توانند به عنوان جایگزین‌های خون مطرح شوند و از این رو توسعه

¹ Nanobiosensors

حسگرهای زیستی برای TDM در این مایعات زیستی، بسیار مورد توجه واقع شده‌اند. یک مثال که می‌تواند نقش TDM را به خوبی آشکار سازد، کاربرد آن در پیگیری پیوند اعضا است زیرا سامانه ایمنی دریافت‌کننده عضو با عضو پیوندی همچون یک بیگانه رفتار می‌کند و بنابراین دوزاژ خاصی از داروی سرکوب‌کننده سیستم ایمنی می‌بایست برای منع پاسخ ایمنی و افزایش پذیرش عضو، استفاده شود.

در چنین شرایطی کاربرد زیست حسگرها، نوید دهنده آینده روشنی برای پیوند اعضا، پیگیری و مراقبت‌های مربوط به آن می‌باشند. بنابراین، کاربرد زیست حسگرها در پیوند اعضا نه تنها می‌تواند در شناسایی ردّ حاد پیوند کمک کند بلکه در پایش داروهای مربوطه نیز عملکرد خاصی از خود نشان می‌دهند. بدین طریق، هزینه‌ها کاهش یافته و ویژگی‌های غیرلازم بیمارستانی حذف گردیده و شانس پیوند موفقیت‌آمیز افزایش می‌یابد و همه این دستاوردها حاصل به‌کارگیری فناوری‌های همگرا در ساخت و تولید زیست حسگرها و مواد نانویی می‌باشد. بی‌شک، با کاربرد همزمان هوش مصنوعی می‌توان دوزاژ غلظت دارویی را در سامانه‌های رهایش هوشمند اتوماتیک مورد محاسبه قرار داد [۶۵].



تصویر ۲۲: شاخص‌هایی که یک زیست‌حسگر ایده‌آل قابل کاشت می‌باید دارا باشد. این نیازمندی‌ها شامل: حساسیت و ویژگی (زیست‌حسگر باید بتواند در محدوده درمانی ماده هدف عمل نماید در حالی که محلول‌های پیچیده‌ای مانند مایع میان‌بافتی و خون وجود دارند)، زیست‌پذیری و زیست‌ایستایی (واکنش‌های ایمنی منفی ممکن است موجب شوند که وسیله از عملکرد خود بازماند)، خودبسندگی (کفایت)؛ (از لحاظ منبع قدرت و کنترل از سوی ادوات بیرونی) و رسانش (خروجی پیام انتقال یافته به دستگاه ارتباطی بیرونی می‌بایست در شکل قابل معنایی از لحاظ کاربردی برای بیمار و پزشک آسان باشد).

افزون بر TDM، منظر کلیدی دیگر تعیین زمان درمان، با اندازه‌گیری مارکرهای زیستی قابل پیش‌بینی و پایشگر جهت بهبودی در موفقیت و کاهش عوارض دارویی است. به ویژه، این موضوع در مورد درمان‌های ضد عفونی (برای عفونت خون و دیگر عفونت‌ها)، صادق است

که مراقبت تنگاتنگ پیشرفت عفونت‌های باکتریایی می‌تواند اطلاعات ارزشمندی را برای پزشکی فردگرایانه فراهم آورد. از این منظر، مارکرهای زیستی متنوعی که با التهاب باکتریایی توأم هستند (مانند اینترلوکین ۶ یا CRP یا پروکلسیتونین^۱) بسیار مورد توجه هستند. حتی اندازه‌گیری‌های تا حدی بلادرنگ^۲ چنین مارکرهایی نشانگر وضعیت و پیشرفت عفونت بوده و بر پیامد بیماری اثر خواهند گذاشت. افزون بر این، این نوع اندازه‌گیری‌ها، امکان شناخت پایان مرحله بالینی بیماری و در نتیجه تعیین زمان درمان را فراهم می‌سازند [۶۳].

از این رو، پایش پاسخ درمانی^۳ توسط زیست‌حسگرها برای شناسایی فرادقیق و سریع آن‌ها در یک ماتریکس پیچیده همچون خون، بسیار کارگشا می‌باشد. متدولوژی‌هایی که تا کنون در مقالات پزشکی به آن‌ها اشاره شده‌اند بر پایش غلظت بیومارکر و یا پایش پاسخ سلول سرطانی متمرکز بوده‌اند که اکثر این تکنیک‌ها هنوز در مراحل اولیه توسعه بوده ولی برای بهبود پایش پاسخ درمانی در سال‌های آینده، بسیار امیدوار کننده می‌باشند. پایش پاسخ سلولی به عوامل شیمی درمانی توسط زیست‌حسگرها به ویژه زیست‌حسگرهای نانویی، هرچند که بسیار جذاب و نوین است و در مراحل اولیه تکامل خود قرار دارند اما ارزیابی فارماکوکینتیک بیمار با آنالیز سلول‌های تومورال (به منظور فراهم آوردن شیمی درمانی واحد)، احتمالاً

¹ Procalcitonin

² Quasi real-time

³ Therapeutic response monitoring

در آینده مراقبت‌های سلامت از چیرگی برخوردار بوده و فرصتی واقعی را برای کاربرد رایج در سطح بالینی ارائه خواهد داد.

برای مثال، از یک تراشه حسگر برای پایش غلظت آنزیمی سیکلواکسیژناز-۱۲^۱ در خون بیماران با کارسینوم اسکواموس سل^۲ دهانی استفاده شده است و زیست‌حسگر نانویی دیگری برای شناسایی سریع و ساده بتاگلوکان‌ها^۳، به عنوان نشانگر عفونت قارچی، معرفی گردیده است. اخیراً نیز برای شناسایی قراردادن تلومراز^۴، در کوبیده‌ای خام از سلول، از زیست‌حسگرها استفاده شده است زیرا بیان فزونی یافته تلومراز در ۸۵ درصد از سرطان‌های انسان روی می‌دهد و از این رو شناسایی آن می‌تواند یک هدف پایش درمانی در پاسخ بیمار به داروی ضد سرطان مطرح باشد. افزون بر این، شناسایی تلومراز توسط زیست‌حسگر می‌تواند بافت‌های توموری باقی مانده را که در هنگام جراحی ممکن است قابل رؤیت نباشند، مورد شناسایی قرار دهد؛ زیرا این حسگر می‌تواند تلومراز را در سطح تک سلول مورد شناسایی قرار دهد [۶۴].

در یک فراگرد کلی، کاربرد زیست‌حسگرها برای TDM و تحت پایش قرار دادن مارکرهای وابسته درمان در مکان ارائه مراقبت^۵، می‌تواند راه را

¹ Cyclooxygenase-2 - COX2

² Squamous cell carcinoma

³ Beta-glucans

⁴ Telomerase

⁵ The point of care

برای درمان دارویی فردگرایانه^۱ آینده، گشایش نماید. بدین‌سان، نه تنها تنظیم فردی دوزاژ و فواصل دوز دارو انجام می‌گیرد بلکه تجویز ناکافی یا بیش از حد دارو را کاهش داده و پایان درمان نیز تعیین می‌گردد. در نتیجه، پیامد درمانی بیماران، بهبود یافته و از پیشرفت مقاومت دارویی در ارگانیسم‌ها، جلوگیری می‌شود [۶۳]. در نخستین کاربرد زیست‌حسگرها در پایش غیرتهاجمی کمینه‌ای بلادرنگ فنوکسی متیل پنی‌سیلین^۱، نشان داده شده که زیست‌حسگرهای بتالاکتامی بر پایه^۲ ریزسوزن^۲ را می‌توان برای سنجش پنی‌سیلین در شرایط *in vivo* به کار برد که چشم‌اندازی را از کاربرد آن‌ها در آینده برای پیشنهادهای دوزاژی دارو و نیز ادغام آن‌ها در سامانه‌های کنترلی با مدار بسته جهت رهایش خودکار دارو، ترسیم می‌نماید [۶۶]. بی‌شک، کوشش‌های در حال انجام در این حوزه که به صورت تیم‌های همکار میان‌رشته‌ای انجام می‌شوند می‌توانند در شناسایی زودتر و درمان بهتر عفونت‌ها مؤثر واقع شده و به نگهداشت جان انسان‌ها کمک کرده و آنتی‌بیوتیک‌ها را برای نسل‌های بعدی حفظ نمایند [۶۷].

از زیست‌حسگرها در فراتر از پایش دارویی و پاسخ درمانی می‌توان در گستره‌های دیگر نیز استفاده کرد. یکی از این گستره‌ها، مورد شناسایی قراردادن دارو در سامانه‌های آبی، مایعات زیستی و زنجیره غذایی انسان

¹ Phenoxyethyl penicillin

² Microneedle-based β -lactam biosensor

است. زیرا هم‌اکنون نگرانی فزاینده‌ای در مورد حضور این داروها و باقی مانده آن‌ها در این سامانه‌ها وجود دارد. توانایی داروهای درمانی در انباشت در بدن انسان از طریق زنجیره غذایی می‌تواند اثر منفی‌ای بر شرایط سلامت انسان داشته باشد. این موضوع همراه با سوءاستفاده‌های آن‌ها، به شکل چشمگیری، فراوانی مقاومت ژنی را افزایش داده و منتهی به واکنش‌های جانبی و کاهش توان این داروها به ویژه در درمان عفونت‌های انسانی شده است. بر این اساس، داروهای درمانی در فهرست آلوده کننده‌های نوپدید قرار گرفته‌اند. در فراتر از روش‌های سنتی کروماتوگرافی و الیازا، می‌توان از زیست‌حسگرها به ویژه زیست‌حسگرهایی که با مواد نانویی یکپارچه شده‌اند، به صورت زیست‌حسگرهای نانویی الکتروشیمیایی که حساسیت بسیار بالایی را دارند جهت سنجش این داروها با حضور کمینه‌ای از زیرساخت‌های تکنیکی و نیازمندی‌های آماده‌سازی در عرصه‌های گوناگون، به کار برد [۶۸]. از گستره‌های دیگری که زیست‌حسگرها کاربرد دارند در ره‌ایش دارو می‌باشد که عمدتاً از سامانه‌های میکروالکترومکانیکی استفاده می‌شود. پلیمرهای هوشمند که تولید شده‌اند هنگامی که به تغییرات محرک‌های خارجی مانند دما و PH واکنش نشان می‌دهند، دچار تغییرات ساختمانی می‌شوند و بدین‌سان می‌توان از آن‌ها به عنوان زیست‌حسگر استفاده کرد و همچنین در صورت لزوم آن‌ها می‌توانند دارو را رها سازند. چنین مثالی را می‌توان در مورد اتصال گلوکز اکسیداز و

انسولین در درون یک هیدروژل^۱ مشاهده نمود که به تغییرات PH حساس بوده و این پلیمر هوشمند را قادر می‌سازد تا هم به عنوان حسگر، غلظت گلوکز را کم کند و هم این که به عنوان وسیله‌ای جهت جهت ره‌ایش انسولین عمل نماید[۶۲].

در هر صورت، آینده‌ای روشن برای کاربرد زیست حسگرها در صنعت داروسازی می‌توان متصور شد و بی‌شک این گستره به فناوری‌های موجود، محدود نخواهد شد و از سیستم‌های پیچیده‌تری به شکل ساده‌تر و کاربردی‌تر در مکان ارائه مراقبت‌های پزشکی استفاده خواهد کرد. همچنین، این حسگرها با یکدیگر یکپارچه خواهند شد و یا چندین عملکرد را در یک پلتفرم ارائه خواهند داد؛ مانند زیست حسگر چندگانه^۲ برای پایش همزمان و بلادرنگ گلوکز، لاکتات و پیرووات که به صورت کاشتنی در حیوانات آزمایشگاهی استفاده شده است و می‌توان مارکرهای زیستی وابسته به متابولیسم را در یک منطقه خاص از مغز با دقت زمانی و فضایی بی‌نظیری مورد کاوش قرار داد. بدون تردید، این زیست حسگرها می‌توانند در پژوهش‌های علوم اعصاب به کار آیند[۶۲]. همچنین توجه ویژه‌ای می‌بایست به یکپارچه‌سازی زیست حسگرها در سامانه‌های میکروفلوئیدی موسوم به «آزمایشگاه بر روی یک تراشه (LOC)^۳» شود؛ زیرا تعداد این سامانه‌ها روز به روز رو به افزایش است که همه این

¹ Micro-electromechanical systems

² Multiplex biosensor device

³ Lab-On-a-Chip - LOC

دستاوردها حاصل پیشرفت‌های بی‌امان در فناوری‌های همگرا در سال‌های اخیر می‌باشد. کاربرد سامانه‌های میکروفلوئیدی امکان یکپارچه‌سازی تکنیک‌های آزمایشگاهی عالمانه را بر روی تراشه‌های حسگر ریز همراه با بسیاری از مزیت‌های دیگر، فراهم می‌آورند [۶۳].

ربات‌های نانویی و رهایش دارو

ربات‌های نانویی^۱ (نانوبوت‌ها)^۲، ماشین‌هایی قابل کنترل در مقیاس نانو هستند که از یک حسگر و یک موتور تشکیل شده‌اند و می‌توانند وظایف ویژه‌ای را انجام دهند [۶۹]. اولین دانشمندی که از واژه نانوبوت استفاده کرد ریچارد فایمن^۳ بود که در سال ۱۹۵۹، در سخنرانی عمومی خود تحت عنوان «انبوهی اتاق در کف وجود دارد» از این واژه نام برد. سپس اریک درکسلر^۴، الهام گرفته از این سخنرانی، کتاب خود را با عنوان «موتورهای خلقت» به چاپ رساند و در آنجا از ماشین‌های ملکولی برنامه‌ریزی شده ژنتیکی به عنوان فناوری‌های آینده در بیولوژی سلولی، یاد نمود. اولین مطالعه در مورد نانوبوت‌ها توسط رابرت فریتاس^۵ انجام شد که مربوط به نانوبوت‌های پزشکی تحت عنوان سلول‌های تنفسی^۶

¹ Nanorobots

² Nanobots

³ Richard Feynman

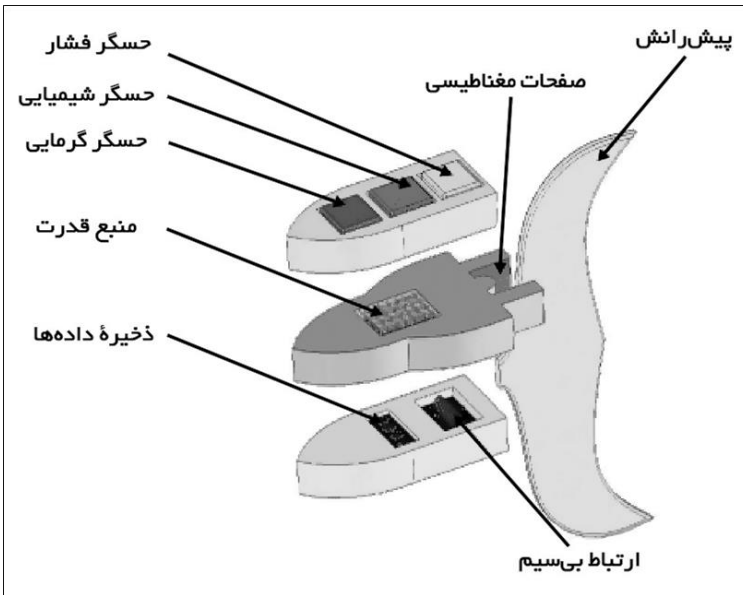
⁴ Eric Drexler

⁵ Robert Freitas

⁶ Spirocytes

می‌باشد که شبیه سلول‌های خونی هستند [۶۹]. امروزه، نانوبات‌ها، دیگر ایده‌ای بر روی کاغذ نیستند و پژوهش و توسعه در مورد آن‌ها در جریان است و تحقیقات فراوانی بر روی موتورهای نانویی، به عنوان بخش محرکه آن‌ها، انجام می‌شود. مسئله دیگر در مورد کاربرد آن‌ها در پزشکی، سوخت و زیست‌پذیری می‌باشد زیرا در پزشکی نانویی به دنبال نانوبات‌هایی هستند که نیازی به سوخت ندارند و زیست‌پذیر باشند [۶۹].

نانوبات از دیدگاه تئوریک، ادوات میکروسکوپی در مقیاس نانومتر (یک نانومتر برابر یک میلیونیم میلی‌متر) است. کربن عنصر اصلی سازنده بدنه این ماشین‌های نانویی است که به شکل الماس مانند در آن‌ها قرار می‌گیرد. ساختار الماس مانند به این ماشین‌های نانویی ویژگی‌های خنثی و همچنین قدرت می‌دهد و سطوح فراصاف نیز احتمال برانگیختن سیستم ایمنی بدن را کاهش می‌دهند؛ هر چند که به دلیل شبکه حفاظتی طراحی شده برای آن‌ها، ربات‌های نانویی خواهند توانست میان تیپ‌های سلولی گوناگون، با چک کردن آنتی‌ژن‌های سطحی آن‌ها، تمایز گذارند. نانوبات‌هایی که در پزشکی به کار خواهند رفت، حداکثر اندازه‌ای که خواهند داشت ۳-۵/۰ میکرومتر است زیرا در فراتر از این اندازه امکان عبور از مویرگ‌ها برای آن‌ها وجود نخواهد داشت [۷۰].



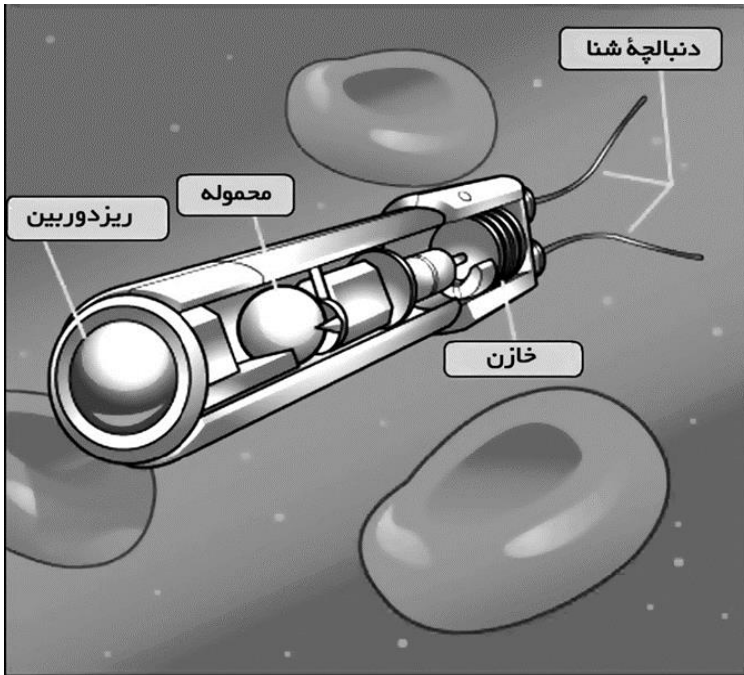
تصویر ۲۳: اجزای نانوبوت‌ها

برای نیل به چنین ابعاد و پیچیدگی‌ای به همگرایی میان فناوری‌های گوناگون از الکترونیک نانویی، مواد زیستی جدید، فوتوگرافی، زیست فناوری، بیولوژی ملکولی، رباتیک، مهندسی زیست پزشکی، نانوفناوری و نانومکانیک و دیگر فناوری‌های نوین نیاز است؛ زیرا این ربات‌های نانویی با برهم‌کنش‌های فرادقیق با اجسام در مقیاس نانو و دستکاری‌هایی در حد نانو می‌بایست بتوانند وظایف برنامه‌ریزی شده خود را انجام دهند. از این رو، با چنین پشتوانه‌ای از عملکرد و ساختار فرادقیق، نانوبوت‌ها دیگر واژگانی مربوط به داستان‌های علمی تخیلی نیستند و مفهومی کاملاً

فناورانه را در قالبی غیرتخیلی با مفاهیمی کاملاً مهندسی، عرضه می‌دارند. بی‌شک ساختارهای زیستی برای طراحان نانوبات‌ها بسیار الهام‌بخش هستند و با الهام از موتورهای بیولوژیک سلول‌های زنده، شیمی‌دانان کم‌کم یاد می‌گیرند که از دینامیک پروتئینی، برای قوهٔ رانش ماشین‌های نانویی با واکنش‌های شیمیایی، استفاده کنند.

هم‌اکنون، برای نانوبات در زمینه‌های گسترده‌ای از پزشکی کاربرد طراحی کرده‌اند، مانند درمان بیماری‌های پوستی توسط نانوبات‌ها جهت برداشت پوست مرده، روغن‌های اضافی، افزودن روغن‌ها و یا در نابودی ویروس‌ها و باکتری‌های پاتوژن، یا در ضایعات آترواسکلروتیک که آن‌ها می‌توانند ضمن پاکسازی عروق نسبت به بازکردن آن‌ها نیز اقدام کنند، در پاکسازی زخم‌ها، شکستن سنگ‌های کلیه و کریستال‌های نقرس در مفاصل، برداشتن انگل‌ها، کمک به بدن در ایجاد لخته در زخم‌های باز و یا برعکس، شکستن لخته‌های خونی در سکنه‌های مغزی و مبارزه با سرطان که بیشتر در مورد آن گفتگو خواهیم کرد. همچنین نانوبات‌ها می‌توانند حاوی حفره‌ای باشند و بدین‌سان دوزهای کوچکی از دارو یا مواد شیمیایی را در خود نگهدارند. ربات می‌تواند دارو را مستقیماً در مکان آسیب یا عفونت آزاد سازد. این مواد می‌توانند مواد شیمیایی مورد استفاده در شیمی درمانی برای سرطان‌ها باشند و سرطان را بدین صورت در مکان خود مورد درمان قرار دهند؛ هر چند که مقدار مادهٔ دارویی حمل شده توسط آن‌ها بسیار ناچیز و در حد ریزه است اما به کار بردن مستقیم

این مواد دارویی مستقیماً در بافت سرطانی می‌تواند از شیمی درمانی سنتی که وابسته به جریان خون برای انتقال است، کارآمدتر باشد [۷۱].



تصویر ۲۴: چگونه نانوربات‌های شناگر کار می‌کنند.

این نانوبوت‌ها می‌توانند در جریان گردش خون پلاک‌های آترواسکلروتیک را تراش داده و خرد کنند.

افزون بر سرطان‌ها، از فناوری نانوربات‌ها به عنوان وسیله‌ای برای پیاده‌سازی سامانه‌های ره‌ایش دارو در بیماری‌هایی همچون هیپاتیت، دیابت، دندانپزشکی و بیماری‌های ریوی می‌توان استفاده کرد. از مزیت‌های این

شیوه، درمان مستقیم و سازنده در مکان‌های سلولی و زیرسلولی است. بر همین اصل، واژه سلول درمانی^۱ معنا یافته است که این نوع نانوربات‌ها که در اندازه یک تا دو میکرومتر هستند توانایی حمل یک میکرومتر مکعب از داروی مورد نظر را دارند. آن‌ها بر اساس شرایط، وزن خود را در مایع میان بافتی یا سیتوزول آزاد می‌سازند. آن‌ها همچنین با مارکرهای ملکولی یا حسگرهای کموتاکتیک مجهز هستند که دقت هدفمندی را به شکل کامل تضمین می‌نمایند. گلوکز و اکسیژن استخراجی از محیط پیرامونی مانند خون، مایع میان بافتی و سیتوزول، منبع تأمین قدرت هستند. پس از این که ربات‌های نانویی، وظایف خود را تکمیل کردند آن‌ها را می‌توان توسط سانتریفیوژ نانوفورسیس^۲، برداشت نمود.

از این رو، بر پایه پژوهش‌های فناورانه کنونی، ربات‌های نانویی شیوه‌ای کارآمد و نوآورانه در کاربرد پزشکی نانویی شامل سامانه‌های رهایش دارو و ترانوستیک^۳ (تشخیص و درمان) هستند. جستجو برای مواد زیست‌پذیر که بتوانند به عنوان یک سامانه رهایش دارو نقش ایفا نمایند همیشه مکان تمرکز نانوفناوری بوده است. با در نظر گرفتن ویژگی‌های ربات‌های نانویی که می‌توانند به عنوان ادوات ناوبری در جریان خون نقش ایفا نمایند آن‌ها به عنوان فرایندهای درمانی در بیماری‌های پیچیده‌ای همچون سرطان در هنگام تشخیص اولیه و رهایش هوشمند دارو، مطرح می‌شوند. زیرا آن‌ها

¹ Pharmacyte

² Centrifuge nanopheresis

³ Theranostic

می‌توانند با ارائه تشخیص اولیه سرطان و رهایش هوشمند دارو، موجب ایجاد انقلاب در بیماری‌های مزمن و پیچیده شوند.

ربات‌های نانویی به عنوان حامل‌های دارویی، رژیم دارویی را در مقیاس زمان از پیش تعیین شده رها نموده و سلول سرطانی را به شکل ویژه‌ای، به مدت طولانی‌تر، در معرض ماده شیمیایی یا دارویی قرار می‌دهد و بدین‌سان متغیرهای فارماکینتیک پیش‌بینی شده‌تری را برای شیمی درمانی در درمان ضدسرطان فراهم می‌آورند. نانوبات‌هایی که مسلح به زیست‌حسگرهای نانویی هستند را می‌توان به گونه‌ای برنامه‌ریزی کرد که سطوح گوناگون E-cadherin و β -catenin را به عنوان هدف‌های پزشکی در فازهای اولیه و متاستازی مورد شناسایی قرار داده و از این طریق به شناسایی هدفمند و رهایش دارو کمک نمود. محدودیت موجود در کار با ربات‌های نانویی در شرایط *in vivo*، نیاز آن‌ها به انرژی جهت رانش است. راه‌های جایگزین سوخت شیمیایی، شامل استفاده از امواج صوتی و نور است که گستره‌های بی‌انتهایی را برای پژوهش‌های فناورانه در حوزه ربات‌های نانویی به خود اختصاص داده‌اند. اخیراً، یک میکرو روبات بر پایه باکتریایی (باکتروبات)^۱ به عنوان سامانه رهایش دارویی فعال، معرفی شده است.

در مطالعه مذکور، از سالمونلا تایفی‌موریوم غیرتوکسیک تغییر یافته^۲

¹ Bacteriobot

² Modified non-toxic *Salmonella typhi-murium*

که یک باکتری تاژک‌دار است و به مواد شیمیایی آزاد شده توسط سلول‌های سرطانی جذب می‌گردد، مورد استفاده قرار گرفت. از مزیت‌های برجسته ربات‌های نانویی جهت رهایش دارو برای سرطان، فروکاستن از عوارض ناخواسته شیمی درمانی می‌باشد. از بهترین رهیافت‌های کنونی برای ساختاربندی ربات‌های نانویی، ادغام تیوب‌های نانویی کربنی و DNA است که اخیراً کاندیداهایی به عنوان اشکال جدید الکترونیک نانویی مطرح شده‌اند [۷۲]. ایجاد قوه رانش در ربات‌های نانویی به شیوه شیمیایی، همیشه یک چالش در این فناوری برای رهایش دارو بوده است. پژوهشگران، نانوربات‌های خود رانشی را اختراع کرده‌اند که می‌توانند به شکل فرادقیقی، سلول‌های سرطان روده بزرگ را هدف قرار داده و داروی ضدسرطان دوکسوروبایسین^۱ را رها سازند [۷۳].

نانوربات‌ها با پرسه زدن در ریزمحیط تومورال، دارو را به آهستگی در سلول‌های سرطانی هدف، آزاد می‌سازند. این دارو را قادر می‌سازد که سلول‌های سرطانی را در دوزاژ پایین‌تر کشته و سلول‌های سالم از این کشتار فروگذاشته شوند؛ این در حالی است که حامل‌های داروهای موجود، نمی‌توانند خودرانش داشته باشند و به جریان خون برای رسیدن به سلول‌های سرطانی، وابسته هستند. افزون بر این، آن‌ها زیست‌پذیر هم نیستند. نانوربات‌های مذکور از ذرات نانویی اکسید آهن، تیوب‌های نانویی کربنی بارگذاری شده با داروهای ضدسرطان دوکسوروبایسین، یک

^۱ Doxorubicin

آنتی‌بادی ویژه و پروتئین سطح سلولی که بر روی سلول‌های سرطانی بیان می‌شود، سنتز شده‌اند. ذرات نانویی اکسید آهن در این نانوربات‌ها به تجزیه هیدروژن پراکسید موجود در محیط به آب و حباب‌های اکسیژن، کمک می‌کند. حباب‌های اکسیژن، رانش مورد نیاز برای چرخش ربات‌های نانویی را فراهم می‌سازند. از آنجا که آن‌ها حاوی ذرات نانویی مغناطیسی بودند، مسیر حرکت را می‌شود از راه دور با یک میدان مغناطیسی تحت کنترل قرار داد. نانوربات‌ها در ژرفای تومور نفوذ کرده و مقدار عظیمی از دارو را در ریز محیط اسیدی آن آزاد نمودند. این مطالعه نشان می‌دهد که نانوربات‌ها می‌توانند به عنوان کشنده کارآمد سرطان (حتی در تعداد کم)، مؤثر باشند [۷۴].

امروز، نانوربات‌های DNA ای برای رهایش هدفمند داور و نیز به عنوان زیست‌حسگر استفاده می‌شوند. آن‌ها به شکل گزینشی بار خود را با شناسایی سلول‌های غیرسالم از سالم، آزاد می‌سازند. این نانوربات‌های DNA ای از ساختارهای نانویی DNA فعال، ساخته شده و گزینه بهتری برای ساخت ماشین‌های نانویی هستند؛ زیرا زیست‌پذیر بوده و بر انسان عوارض ناخواسته‌ای ندارند. ملکول‌های DNA توانایی خودبرهم‌گذاری^۱ به صورت ساختارهای دو بعدی و سه بعدی توسط نیروی جذب واتسون و کریک، نیروی جذب واندروالس و پیوست‌های سینتتیک میان بازهای ملکول‌های DNA ای را دارند.

^۱ Self-assemble

طراحی DNA نانوبوت شامل یک ساختار جعبه مانند با درپوش‌ها است که با گذاشتن دارو که باید از داخل جعبه آزاد شود، چفت و بست می‌شود. هنگامی که این نانوبوت‌ها در تماس با مکان هدف قرار می‌گیرند، درپوش باز می‌شود و موجب رهاسازی فعال دارو می‌شود. این نانوبوت‌های DNA ای به گونه‌ای طراحی شده‌اند که وظیفه خود را با طی یک مجموعه‌ای از تغییرات وضعیتی، انجام می‌دهند. این تغییرات شامل هیبریداسیون یک باز واحد یا تمام رشته است. برای ساخت این نانوربات‌ها، یک رشته طولانی از DNA تک رشته‌ای به صورت شبکه‌ای شش ضلعی با دو انتهای مخالف به صورت باز، تا زده می‌شود. فرایند تازدن DNA به شکل مورد دلخواه به DNA اورینگامی^۱ مرسوم است و امکان منظم‌سازی فرادقیق ملکول‌ها را می‌دهد. محموله نانوربات که شامل دارو است، در درون این شبکه شش ضلعی گذاشته می‌شود. همچنین یک آنتی‌بادی برچسب زده با فلورسنس نیز بارگذاری می‌شود و بدین‌سان مسیر را می‌توان بدون خطا، پیگیری کرد. آپتامرها^۲ که اسید نوکلئیک مصنوعی هستند به عنوان چفت‌وبست عمل می‌نمایند که حامل را قفل کرده و هنگامی که در تماس با کلید DNA قرار می‌گیرد باز می‌شود. کلید DNA آنتی‌ژن‌هایی هستند که بر روی سطح سلول‌های سرطانی قرار دارند که موجب بازشدن آپتامرها و رهایش دارو در

^۱ DNA Origami

^۲ Aptamers

مکان‌های هدف می‌شوند. هنگامی که دارو آزاد شد، به سطح آنتی‌ژن‌های سلول سرطانی اتصال می‌یابد و تقسیم سلولی غیرکنترل شده را در سرطان منع می‌کند. از این رو، هر آپتامر به عنوان حسگر عمل کرده و به درستی آنتی‌ژن‌ها را مورد شناسایی قرار داده و با محاسبه منطقی‌ای که انجام می‌شود با اتصال گزینشی با آنتی‌ژن موجب یک تغییر وضعیتی می‌گردد. سپس به زبان ساده، آپتامر درپوش DNA ای را قفل می‌کند و یا در تماس با آنتی‌ژن‌ها این قفل باز شده و موجب رهایش فعال ماده دارویی بارگذاری شده می‌شود [۷۵].

گستره نانوربات‌ها در پزشکی نانویی حوزه‌ای سرشار از نوآوری است که بی‌انتهای بوده و می‌تواند مرزهای نوینی را گشایش نماید. برای مثال، استفاده از نانوربات‌ها برای عبور از شبکه متراکم بافت حساس چشم، بدون آسیب به آن و رهایش دارو، در منطقه خاصی از آن است که می‌تواند تحولی را در درمان بیماری‌های شبکیه چشم ایجاد نماید. زیرا می‌توان این نانوربات‌های سحرآمیز که با دارو بارگذاری شده‌اند را سانتی‌متر به سانتی‌متر، به منطقه خاصی در چشم، با کاربرد بلادرنگ میدان مغناطیسی، هدایت نمود [۷۶]. با چنین چشم‌اندازی، بدون بحث، آینده رهایش دارویی هدفمند را می‌بایست در گستره نانوربات‌ها دید؛ اما با وجود این آینده روشن، هنوز پیشرفت‌های فراوانی لازم است در قالب فعالیت‌های میان‌رشته‌ای در همگرایی فناوری‌های گوناگون انجام شود [۷۷].

فصل ششم

ارگانوئید، ارگان بر روی یک تراشه،

بدن بر روی یک تراشه

مقدمه

ما هم‌اکنون با چالش جهانی کشف و توسعه داروهای جدید روبه‌رو هستیم. هر روز، شرکت‌های کوچک زیست فناوری و نیز کمپانی‌های داروسازی بزرگ به شکل فزاینده‌ای بر روی راه‌های کلاسیک توسعه دارو هزینه می‌کنند و آن‌ها غالب مواقع با شکست روبه‌رو می‌شوند تا موفقیت. برای نمونه، ۶۰ تا ۷۵ درصد از تمام پروژه‌هایی که فازهای غیرانسانی را گذر می‌کنند، در فاز پرهزینه دوم، با شکست روبه‌رو می‌شوند و ۲۰ تا ۳۰ درصد نیز در فاز سوم دچار شکست می‌شوند که ۵۰ درصد از این شکست‌ها در نتیجه کارآمدی ناکافی بوده و ۱۵ تا ۲۵ درصد داروها نیز به دلایل نگرانی‌های ایمنی، حذف می‌شوند. این در حالی است که هزینه رساندن یک دارو به بازار با در نظر گرفتن هزینه‌های مستقیم و غیرمستقیم آن ۲/۶ میلیارد دلار است [۷۸ و ۷۹].

بخشی از این شکست‌ها از آنجا منشأ می‌گیرد که روش‌های کلاسیک و ابزارهای موجود برای آزمون کارآمدی یک دارو در پیش از ورود به فاز کارآزمایی‌های بالینی، دیگر چندان قابل اعتماد و قوی نمی‌باشند و می‌بایست یک تغییر پارادایمی در نگاه به توسعه پیش‌بالینی داروها صورت بپذیرد. تا حدی می‌توان این شکست‌ها را از آنجا دانست که این روش‌ها

توجه نمی‌نمایند که سلول‌های بدن، ارگانیس‌م‌هایی پویا، در شرایط مادام‌استرس مکانی و حرکت هستند که نمی‌توان این ویژگی‌ها را در ظروف آزمایشگاهی دو بعدی که بازتابی از ریز زیست‌محیط^۱ واقعی در شرایط *in vivo* نیستند، مورد مطالعه قرار داد [۸۰].

هر چند که محیط‌های کشت دو بعدی *in vitro*، پایهٔ اکتشافات بی‌شمار علمی بوده‌اند ولی آن‌ها همیشه بازگوکنندهٔ ریز زیست‌محیط سه بعدی *in vivo* نیستند. سلول‌ها در شرایط رشد دو بعدی در مقایسه با سامانه‌های سه بعدی با سطح توپوگرافیک خارجی، سختی ماده، برهم‌کنش‌های سلول - سلول یا سلول ماتریکس و دسترس‌پذیری محلول فاکتورهای تنظیم‌کنندهٔ زیستی روبه‌رو هستند. چنین است که ابقای سلول تحت شرایط دو بعدی به صورت چشمگیری ترانس‌کریپتوم و پروتئوم آن‌ها را تغییر داده و نتایج تجربی‌ای ایجاد می‌کند که ممکن است این نتایج بیانگر فیزیولوژی سلولی در شرایط *in vivo* نباشند [۷۹].

ارگانوئیدها^۲ که مشتق یافته از سلول‌های بنیادی هستند، ساختارهای کشت شدهٔ سه بعدی‌ای می‌باشند که به صورت صناعی خلق می‌شوند. ارگانوئیدها این گونه تعریف می‌گردند که حاوی چندین تیپ سلولی هستند که از سلول‌های بنیادی یا دودمان‌های ارگانی^۳، توسعه یافته و از طریق

¹ Microenvironment

² Organoids

³ Organ progenitors

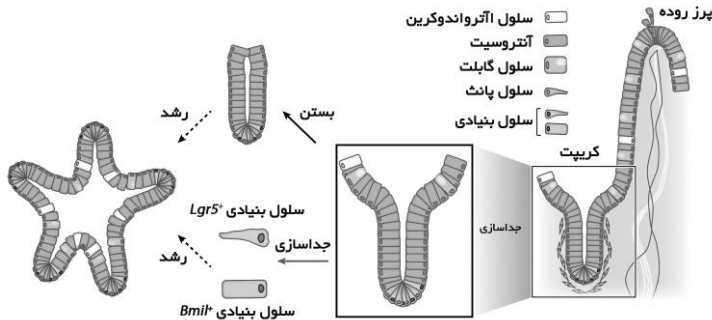
جورسازی سلولی و قرارگیری فضایی تعهد یافته منحصراً دودمانی^۱، همانند فرایند *in vivo*، خودسازمانی می‌یابند. برای مثال، یک ارگانوئید نمونه، ارگانوئید روده موش است که به صورت اپی‌تلیوم تک لایه‌ای به دامنه‌هایی که همانندی به ساختار گوناگون روده‌ای و یک حفره غده‌ای - پری^۲ روده‌ای دارند، رشد یافته و از تیپ سلول‌های گوناگون روده‌ای و یک لومن سیستمیک تشکیل شده است (تصویر ۲۵). این ارگانوئیدها، مزیت‌های متنوعی در برابر مدل‌های حیوانی سنتی و سیستم‌های کشت سلولی در پژوهش‌های فیزیولوژیک و فارماکولوژیک دارند. اول آن که یک ارگانوئید در کشت سه بعدی خود می‌تواند در همه جهات رشد و گسترش بیابد و بدین‌سان، توسعه ارگان و نماهای مورفولوژیک می‌تواند در شرایط *in vivo* را تقلید نماید. دوم آن که یک ارگانوئید مشتق یافته از یک اندام انسانی می‌تواند ویژگی‌های خالص شرایط *in vivo* خود را نگهدارد (حتی بعد از چندین نسل بدون تغییرات چشمگیر ژنتیکی یا فیزیولوژیکی). سوم آن که این ساختارها را با جداسازی سلول‌ها از بافت‌ها و یا بیوپسی‌های انسانی می‌توان در مدت کمی بر پا نمود. چهارم آن که در فناوری ساخت ارگانوئیدها برای اهداف گوناگون می‌توان فناوری‌های پیشرفته‌ای همچون CRISPR/CAS 9، اپتوژنتیکس^۳، تکنیک‌های تصویربرداری چهاربعدی و

¹ Spatially restricted lineage commitment

² Crypt-villus

³ Optogenetics

آنالیز تک سلول^۱ را به کار برد.



تصویر ۲۵: اپی تلیوم روده کوچک از واحدهای کریپت - پرز روده تشکیل شده است که در حالت دائم بازچرخش هموستاتیک سلولی است. مثال نشان داده شده در اینجا یک ارگانوئید روده کوچک رشد یافته از سلول‌های بنیادی موش بالغ است. در واحد کریپت - پرز روده، پرجمعیت‌ترین سلول‌های اپی تلیالی تمایز یافته، سلول‌های اترواندوکیرین، آستروسیت‌ها، سلول‌های گابلت و سلول‌های پانت هستند. کریپت‌های واحد رخدادهای فیوژن چندگانه کریپتی را طی می‌کنند در حالی که هم‌زمان دامنه‌های اپی تلیالی پرز مانند را زایش می‌نمایند که حوال تمام چهار تیپ سلول‌های تمایز یافته هستند. افزون بر این، سلول‌های بنیادی واحد $Lgr5^+$ و سلول‌های بنیادی $Bmi1^+$ ساخت این ارگانوئیدهای کریپت - پرز روده را آغاز می‌کنند که ویژگی‌های اپی تلیوم در شرایط *in vivo* را حفظ می‌کنند.

همگرایی این فناوری‌ها در ارگانوئیدها خود آغازی در پژوهش‌های

پیشرفته بیولوژیک انسانی بوده و ارگانوئیدهای سه بعدی پتانسیل عظیمی را برای استفاده در غربالگری دارویی و پزشکی فردگرایانه عرضه می‌دارد [۸۱].

^۱ Single-cell analysis

فناوری دیگر برای گذر از مسائل و مشکلات حیوانات آزمایشگاهی و کشت‌های سلولی دو بعدی، فناوری میکروفلوئیدی^۱ است که دستکاری جریان مایع در مقیاس میکروسکوپی را امکان‌پذیر می‌نماید. توانمندی استفاده از حجم‌های کوچک نمونه‌ها و جریان معرف‌ها از مسیر کانال‌های بسیار ریز و ویژه طراحی شده کار گذاشته شده در یک تراشه، پلتفرم بهبود یافته و نوینی را برای گستره‌هایی از پژوهش از فیزیک، شیمی تا بیولوژی را فراهم می‌آورد. با چنین فناوری‌ای است که می‌توان تا حدی پیچیدگی ریزمحیط *in vivo* موجود در ارگان‌های زنده را با عملکردهای کلیدی اصلی آن‌ها، بازسازی نمود.

ارگان بر روی یک تراشه^۲، ادواتی هستند که به صورت میکرومهندسی و این ادوات به صورت کوچک‌ترین واحد شرایط عملکردهای بیوشیمیایی و کشش مکانیکی سلولی در ارگان‌های گوناگون (مانند ریه‌ها، کبد و مغز) و حتی تومورها را بر روی یک تراشه نمایان می‌سازند. ریزتراشه یک ابزار علمی نیرومند برای شبیه‌سازی و توسعه پژوهش به شیوه‌ای سه بعدی بوده که سازمان فضایی بافتی را بهبودی بخشیده و اتصال سلول به سلول برهم‌کنش‌های ماتریکس را تحت جریان مداوم، فزونی می‌دهد [۸۰].

میکروفلوئیدی^۳، یک علم و فناوری‌ای است که به شکل فرادقیقی،

¹ Microfluidics

² Organ-on-a-chip

³ Microfluidics

مایعات در مقیاس میکرو را دستکاری و فرآوری می‌سازد و این کار را با کنترل فرادقیق مایعات در مقیاس میکرو با استفاده از کانال‌هایی که اندازه آن‌ها از ده‌ها تا صدها میکرون بوده، به انجام می‌رساند و به عنوان آزمایشگاه بر روی یک تراشه^۱ نیز شناخته می‌شود. کانال‌های در مقیاس میکرو با وجود کوچکی دارای سطحی عظیم و انتقال جرم بالا بوده و در فناوری میکروفلوئیدی به دلیل کاربرد معرف کم، حجم‌های قابل کنترل، سرعت ترکیب شدن تند، پاسخ‌های سریع و کنترل فرادقیق ویژگی‌های فیزیکی و شیمیایی، کاربرد فراوان دارند [۸۲].

از سوی دیگر، میکروفلوئیدی نه تنها محرک‌های غلظتی مکانیکی گوناگون را تولید می‌کند بلکه گرادیان بعضی از ملکول‌های پیام رسان (شامل داروها) را که می‌توان در شیوه‌ای که از نظر زمانی قابل کنترل بوده و به شکل خودکار کار می‌کند را در آن به کار برد [۸۳]. از این رو، ارگان بر یک تراشه، بدن بر روی یک تراشه^۲ و انسان بر روی یک تراشه^۳ که همگی در زیر عنوان «سامانه‌های میکروفیز یولوژی» قرار می‌گیرند از ۱۵ سال پیش به عنوان سامانه‌هایی پرجذبه برای بررسی پاسخ به مواد شیمیایی و فارماکولوژیک، پدیدار شده‌اند [۸۴].

مدل‌های رایج سه بعدی معمولی که سلول‌ها در ماتریکس خارج سلولی رشد می‌کنند نمی‌توانند جنبه‌های بحرانی ارگان‌های انسانی را بازتاب دهند

¹ Lab-on-a-chip

² Body-on-a-chip

³ Human-on-a-chip

(مانند حدفاصل سلول - بافت و محرک‌های فیزیکی و شیمیایی همچون جریان و فشار). این در حالی است که سامانه‌های میکروفیزپولوژیک، مزیت‌های ضروری‌ای را در این رابطه فراهم می‌سازند. نخست آن که مایع در کانال‌های با مقیاس میکرو محصور بوده و امکان تماس نزدیک میان تیپ‌های سلولی گوناگون (برای مثال میان اپی‌تلیوم و اندوتلیوم عروقی) را برای برآورده ساختن کنش دینامیک سلول به سلول، فراهم می‌آورد. دوم آن که نماهای ریز محیط شامل گرادیان‌های فضایی زمانی کشش شیمیایی و مکانیکی که برای شبیه‌سازی عملکرد ارگانی بحرانی می‌باشند را می‌توان در یک شرایط میکروفلوئیدی واحد مورد بررسی قرار داد.

افزون بر این، عروق بر روی یک تراشه، جریان ضربان‌دار درون رگی خون و جریان بین بافتی که تعیین‌کنندگان کلیدی عملکرد بافتی هستند را تقلید می‌نماید و در نهایت در سامانه‌های میکروفیزپولوژیک، شفافیت اپتیک ادوات میکروفلوئیدی، امکان پایش بلادرنگ را ایجاد می‌کند [۸۵]. بنابراین، ارگان بر روی یک تراشه که از مدل کشت سلول سه بعدی نیز بهره می‌برد بهتر عملکرد و ساختار بافتی را شبیه‌سازی می‌کند [۸۳]. بدین‌سان، ارگان‌های بر روی یک تراشه، کاندیداهای بسیار نوید دهنده برای بررسی مکانیسم فیزیولوژی عضو و نیز ایجاد پلتفرم‌های آزمون دارویی هستند که با پیشرفت‌های آینده آن‌ها از این تراشه‌ها می‌توان برای پزشکی فردگرایانه و مدل‌سازی بیماری نیز استفاده نمود [۸۶]. چنین است که ارگان بر روی یک تراشه در ترکیب با رشته‌های متنوعی همچون علوم

شیمی، مواد و بیولوژی، به عنوان یکی از ده فناوری برتر، از دیدگاه فروم اقتصادی جهان، معرفی شده است [۸۲]. اما باید در نظر داشت که در قلب فناوری ارگان بر روی یک تراشه، فناوری میکروفلوئیدی (آزمایشگاه بر روی یک تراشه) نهفته است که خود یک گسترهٔ میان‌رشته‌ای در پژوهش می‌باشد که فناوری‌های میکرو و نانویی، فناوری حسگرهای شیمیایی و شیمی تجزیه‌ای را همگرا می‌نماید [۸۷].

ارگانوئیدها

ارگانوئیدها که ارگان‌های مینیاتوری با ساختار سه بعدی و لایه‌های سلولی چندگانه هستند دارای مزیت‌های فراوانی نسبت به مدل‌های دو بعدی می‌باشند که شامل حفظ و نگهداری ریزساختار آناتومیک ارگان و عملکردهای پایهٔ آن است. ارگانوئیدها از سلول‌های اولیه یا سلول‌های دودمانی جدا شده از نمونه‌های بیوپسی و یا سلول‌های بنیادی پرتوان، تولید می‌شوند. با گام‌های افتراقی متوالی، سلول‌ها می‌توانند نمادهای رشد و نمو ذاتی یک ارگان را نگه دارند. شایع‌ترین سلول‌های مورد استفاده iPSCs هستند. این سلول‌های بنیادی پرتوان^۱ را می‌توان مستقیماً از سلول‌های بالغ با چهار فاکتور برنامه‌ریزی SOX2، OCT3/4، Klf4 و c-Myc تولید نمود. مزیت iPSCs آن است که پتانسیل تمایز به همهٔ بافت‌های اصلی و لاین‌های سلولی را داشته و درجه بالایی از مشابهت زیستی را از خود نشان می‌دهند.

^۱ Pluripotent stem cells

به شکل خلاصه، iPSCs تمایز یافته و با خودجورسازی، سازه‌های تیبیک ارگانی به واسطهٔ سیگنال‌های خروجی (شامل فاکتورهای رشد، ماتریکس خارج سلولی و محیط کشت)، تولید می‌کنند.

ساختارهای سلولی سه بعدی، نماهای رشد و تکاملی را پس از دو هفته بازگو کرده و می‌توان آن‌ها را برای ماه‌ها در شرایط کشت نگه داشت [۸۵]. خودسازمانی سلول‌های تمایزی، توسعهٔ ارگانوئیدهای اپیتلیالی و مزانشیمی را از hPSCs مانند کاپ بینایی^۱، بافت‌های غدد درون ریز، روده، کبد، پانکراس، مغز، کلیه، ریه و ارگانوئیدهای شبکیه چشم را امکان‌پذیر نموده است. برجسته‌ترین مزیت یک ارگانوئید، پیراستگی ساختاری رده‌های چندگانهٔ سلولی با ساختاری مشابه بافت واقعی اولیه، از طریق خودسازمانی^۲ (البته در مقیاس بسیار کوچک‌تر در مقایسه با اندازهٔ ارگان اصلی انسانی) است. اصول حاکم بر خودسازمانی شامل سه ویژگی متمایز ولی فرایندهایی وابسته هستند مانند خودجورسازی^۳، خودالگوسازی^۴ و خودمورفوژنز^۵، اما مهم است و باید توجه نمود که این فرایندها به شدت به زمان، مکان و زمینهٔ سلولی نسبت به یکدیگر، وابسته هستند [۸۸].

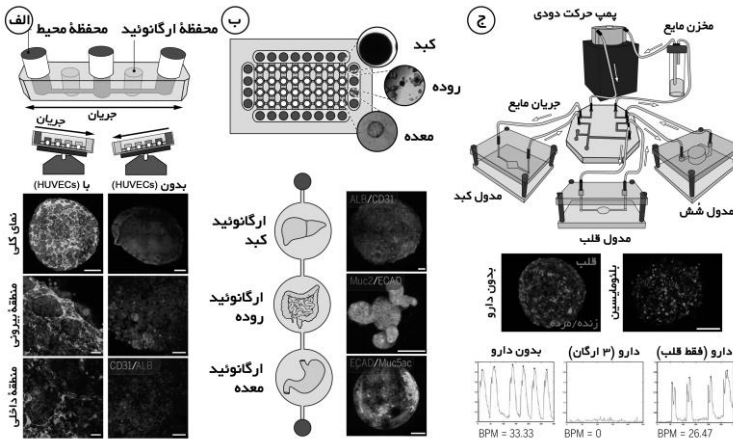
¹ Optic cup

² Self-assembly

³ Self-organization

⁴ Self-patterning

⁵ Self-morphogenesis



تصویر ۲۶: مدل سازی برهم کنش‌های بافت - بافت و ارگان - ارگان روی ارگانوئیدها بر روی یک تراشه

(الف) یک مدل ارگانوئید کبدی دارای عروق؛ ارگانوئیدهای کبدی رشد یافته با سلول‌های اندوتلیالی سیاهرگ بند ناف انسانی (HUVECs)، فزونی بیان آلبومین را نشان می‌دهند.

(ب) یک آرایه میکروفلوئیدی برای نشان دادن مدل چند ارگانوئیدی استفاده می‌شود. (ج) یک مدل ریزمهندسی شده قلب - شش - کبد با پیوند دادن سه مدول کشت توسط جریان، برای آزمایش دارو؛ درمان با بلئومايسين منجر به از دست دادن ضربان در ارگانوئیدهای قلب در مدل سه ارگانی می‌شود (گراف میانی). ولی این پاسخ در مدل قلب تنها، غایب می‌باشد (گراف سمت راست).

در هر صورت، از آن جا که آن‌ها به ارگان‌های اولیه مشابهت دارند، نوید عظیمی را برای کاربرد در پژوهش‌های پزشکی و توسعه درمان‌های دارویی، به ویژه دارویی دارند. افزون بر این، آن‌ها هم‌اکنون در بالین استفاده می‌شوند و امکان اجرای پزشکی فردگرایانه را در بسیاری از

بیماری‌ها فراهم آورده‌اند. بنابراین، ارگانوئیدها در پژوهش‌های پایه، مدل‌سازی بیماری‌ها، توسعه داروها، پزشکی فردگرایانه و پزشکی بازآفرینشی، جایگاه برجسته‌ای را یافت کرده‌اند [۸۱].

ارگان بر روی یک تراشه

به شکل عام، ارگان بر روی یک تراشه، ادوات کشت سلولی هستند که به شکل ریزساختار ساخته شده و به گونه‌ای طراحی می‌شوند که واحدهای عملکردی ارگان‌های انسانی را در شرایط *in vitro* از خود نمایان کنند [۸۹]. کاربرد میکروفلوئیدی در ارگان بر روی یک تراشه، انتقال کارآمد و انتشار مواد مغذی و دیگر مواد محلول را از طریق سازه‌های بافتی سه بعدی زنده، امکان‌پذیر نموده است. در واقع، ارگان بر روی یک تراشه به موج بعدی مدل‌های سه بعدی کشت سلولی اشاره دارد که فعالیت‌های بیولوژیک، ویژگی‌های دینامیک و عملکردهای بیوشیمیایی ارگان کامل زنده را تقلید می‌نماید.

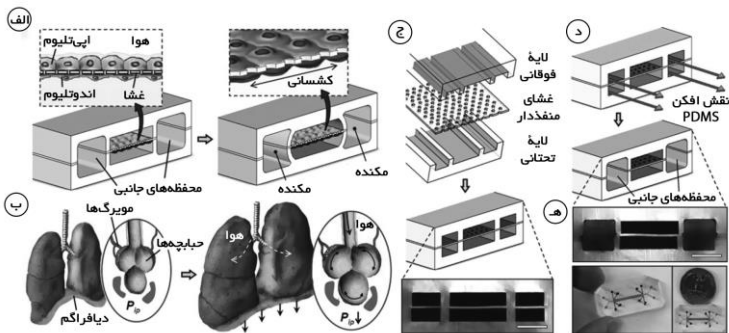
از این رو، ارگان بر روی یک تراشه، کشت میکروفلوئیدی سه بعدی چندکاناله است که پاسخ‌های فیزیولوژیک، مکانیکی و فعالیت‌های ارگان‌های کامل را شبیه‌سازی می‌کند. بنابراین، ارگان بر روی یک تراشه از موضوعات محوری سامانه‌های میکروفیزیک بیولوژیک است که در گستره پژوهش‌های مهندسی زیست پزشکی قرار می‌گیرد. بدین‌سان، همگرایی میکروفلوئیدی و آزمایشگاه بر روی تراشه با بیولوژی سلولی، امکان مطالعه

فیزیولوژی انسان را در یک زمینه خاص ارگانی ارائه داده و در آینده نزدیک این مدل نوین مطالعه *in vitro* بافت‌های چندلایه سه بعدی انسانی، نیاز به مطالعات حیوانی و آزمایش توکسین‌ها را در توسعه دارویی برطرف می‌سازد [۸۳]. مفهوم ارگان بر روی یک تراشه توسط دونالد اینگر^۱ معرفی شد. ارگان بر روی یک تراشه برای تعریف کشت میکروفلوئیدی که حاوی محفظه‌های کوچک دائم در جریان است به کار می‌رود که این محفظه‌ها توسط سلول‌های زنده، مسکن گزیده شده و فعالیت‌ها، مکانیک و پاسخ فیزیولوژیک بافت، ارگان‌ها و سامانه‌های ارگانی را شبیه‌سازی می‌نمایند [۸۶].

در حالی که ارگان بر روی یک تراشه از مهندسی بافت تکامل یافته است ولی هدف آن ساخت یک ارگان زنده کامل نیست بلکه برقراری یک واحد عملکردی کمینه^۲ است که پاره‌ای از جنبه‌های فیزیولوژی انسانی را در شیوه‌ای کنترل شده و مستقیم بازگو می‌کند. در اکثر بافت‌ها، ارگان بر روی یک تراشه‌ها نیاز دارند که نیروی‌های فیزیکی (هیدرودینامیکی، مکانیکی و الکتریکی) را وارد نمایند تا عملکردیابی ویژه ارگانی و بلوغ بعدی که لازم برای شرایط فیزیولوژیک و اندازه‌گیری داده‌ها هستند، امکان‌پذیر گردد [۹۰].

¹ Donald Ingber

² Minimal functional unit



تصویر ۲۷: سامانه شش بر روی یک تراشه

(الف) یک سد مویرگی - حبابچه‌ای بر روی غشاهای PDMS انعطاف پذیر متخلخل پوشانده شده با ECM با استفاده از ریزکانال‌های PDMS فضا دار، تولید می‌شود. این وسیله، حرکت تنفسی را از طریق یک مکنده که موجب کشش مکانیکی گردیده و یک سد مویرگی - حبابچه‌ای را می‌سازد، باز تولید می‌کند.

(ب) پس از دم، دیافراگم منقبض می‌شود و فشار فضای پلورا را کاهش می‌دهد. حذف مویرگی - حبابچه‌ای به دلیل کشش حبابچه‌ای کشیده می‌شود.

(ج) توسعه وسیله: یک غشای متخلخل میان کانال‌های فوقانی و تحتانی پس از برخورد با پلاسمای بسته می‌شود.

(د) PDMS از طریق کناره کانال‌ها حرکت می‌کند و پس از فشار مکنده برداشته می‌شود.

(ه) تصاویر واقعی وسیله

ارگان بر روی یک تراشه، چهار جزء کلیدی را شامل می‌شود:

- ۱) میکروفلوئیدی
- ۲) سلول بافت زنده
- ۳) شبیه‌سازی یا ره‌ایش دارو

۴) حسگری^۱

ساختار بندی سه بعدی با افزودن مواد زیست پذیر مانند هیدروژل‌ها^۲ ایجاد می‌شود. این مواد از آسیب‌های مکانیکی پیشگیری کرده و ساختار سه بعدی را شکل می‌دهند [۸۲]. وجود حسگرها در ارگان بر روی یک تراشه بسیار ضروری می‌باشد زیرا آن‌ها اطلاعات دائم پیرامون زنده بودن و فعالیت متابولیک سازه‌های بافتی ارگانوئیدی را بلادرنگ فراهم می‌آورند. از این رو، یکپارچه‌سازی حسگرها جهت پایش متغیرهای عملکردی مدل‌های ارگان بر روی یک تراشه، بسیار مهم هستند تا این حسگرها بتوانند شرایط ریزمحیط کشت، رفتار سلولی، تحریکات فیزیکی - شیمیایی - مکانیکی را مورد پایش قرار دهند. البته در آینده، این حسگرها از طریق بی‌سیم و پایش به شبکه اینترنت اشیا (IoT)^۳ اتصال خواهند یافت [۸۶].

تا کنون بسیاری از ارگان‌های انسانی، مسیر فناوری ارگان بر روی یک تراشه را پیموده‌اند اما اولین و معروف‌ترین آن‌ها «شش بر روی یک تراشه» است که توسط گروه پژوهشی اینگیبار در دانشگاه هاروارد توسعه داده شد. این تراشه با دو ساختار کانالی دو لایه که به شکل عمودی توسط یک غشاء با منافذ ریز جدا شده بود، از سیلیکون قابل کشش^۴

¹ Sensing

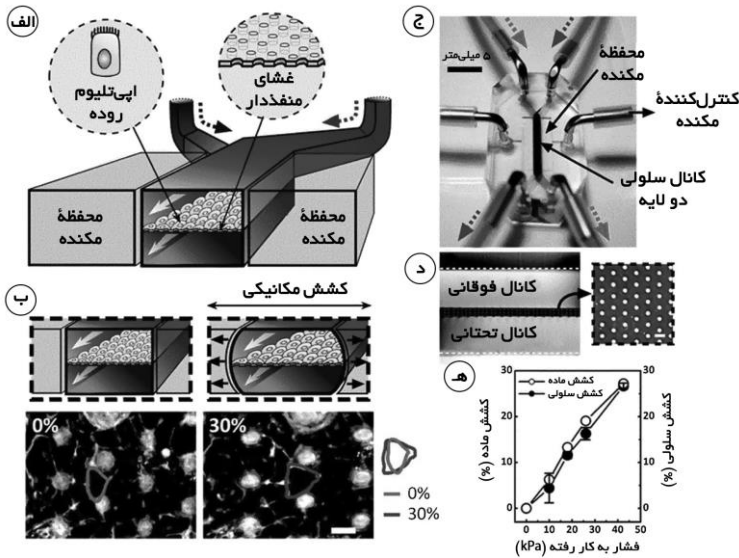
² Hydrogels

³ Internet of Things - IoT

⁴ Polydimethylsiloxane

(PDMS) ساخته شد. آن‌ها، سلول‌های اپی‌تلیال حبابچه‌ای را بر روی سطح فوقانی غشا و سلول‌های اندوتلیال عروقی را بر سطح تحتانی کشت دادند و به ترتیب از جریان هوا و محیط کشت برای همانندسازی ساختار شش بر روی یک وسیله میکروفلوئیدی، استفاده کردند. حرکت انقباضی و انبساطی فیزیولوژیک حبابچه شش در زمان تنفس با تغییر فشار داخلی کانال در دو سمت کانال اصلی در یک سیکل ویژه برای کشیدن و جمع کردن غشای منفذی، شبیه‌سازی شد.

آن‌ها واکنش‌های التهابی را که در آن سلول‌های اندوتلیالی به میزان زیادی ICAM-1 را بعد از برخورد سلول‌ها با $\text{TNF-}\alpha$ و با باکتری‌ها بیان می‌کنند، با این وسیله بازتولید کردند. افزون بر این، نوتروفیل‌های جریان‌ی در بخش عروقی کانال، به سلول‌های اندوتلیال عروقی، بعد از بیان ICAM-1 متصل شدند و سپس به سطح اپی‌تلیالی حبابچه‌ای از طریق سلول‌های اندوتلیالی و منافذ غشایی مهاجرت کردند و باکتری‌ها را فاگوسیتوز نمودند. در مطالعه‌ای جداگانه، آن‌ها یک مدل بیماری ایجاد کردند که علائم ادم ریوی را با این وسیله بازتولید می‌کرد. هنگامی که یک داروی با وزن ملکولی کم برای درمان ادم ریوی در این مدل بیماری استفاده شد، منع ارتشاع خارج رگی‌ای که در مدل حیوانی ادم ریوی مشاهده می‌شود را موجب شدند. چنین اصولی برای ساخت ارگان‌های دیگر همچون روده و کلیه استفاده شده‌اند [۸۲ و ۸۳ و ۸۷].



تصویر ۲۸: الف) تصاویر روده بر روی یک تراشه

ب) تصاویر وسیله‌ای تشکیل‌یافته از آلاستومرهای PDMS شفاف

ج) نمای مقطعی از کانال‌ها و مربع نشانگر نمای فوقانی فیلم متخلخل

د) شماتیک تک‌لایه‌های روده‌ای کشت شده بر روی تراشه‌ها (بالا) و تصاویر فاز

کنتراست (پایین) به اضافه (سمت چپ) یا منهای (سمت راست) کشش‌های

مکانیکی (۳۰ درصد)؛ پیکان‌ها نشانگر مسیر هستند.

هـ) کمی‌سازی فشار

همگرایی ارگانوئید با ارگان بر روی یک تراشه

شیوه‌های رایج ساخت ارگانوئید بر کشت سه بعدی سلول‌های

بنیادی با افزودن متوالی فاکتورهای رشد متکی است. گرچه این رهیافت

به دلیل سادگی آن به شکل گسترده‌ای استفاده شده است اما این

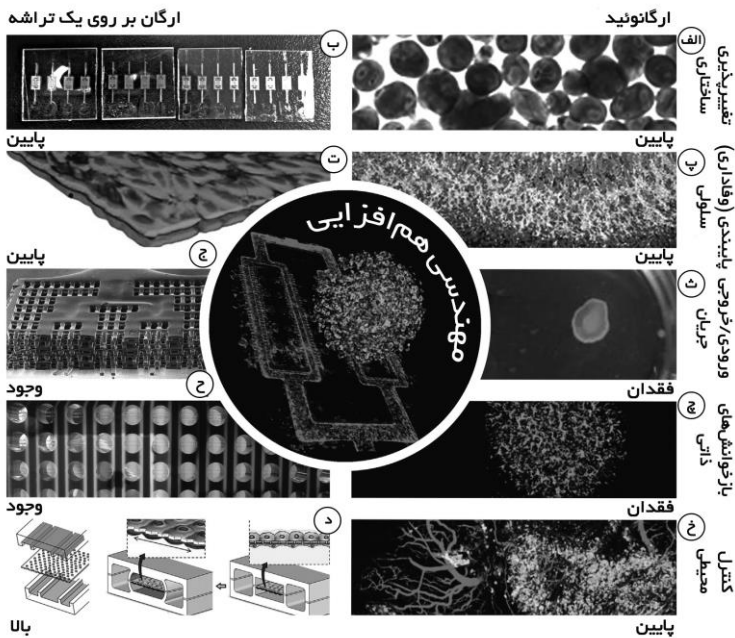
پتانسیل را دارد که توسعه بیابد. به ویژه، شکل‌یابی تصادفی سنتی کشت

سه بعدی، کنترل فرادقیق و حرکت موضعی ارگانوئیدها را دشوار می‌نماید. سامانه‌های کشت موجود، توانایی محدودی برای بازتولید ریزمحیط پیچیده و دینامیک ارگان در حال رشد و نمو را از خود بروز می‌دهند. این محدودیت‌ها، نشانگر آن هستند که فناوری ساخت ارگانوئیدها باید با فناوری‌های دیگر همگرایی بیابد [۸۹]. یک راه همگرایی، همگرا شدن فناوری ارگانوئید و مهندسی ارگان بر روی یک تراشه می‌باشد که می‌تواند محدودیت‌های موجود در هر دو فناوری را تا حد زیادی بزداید و با این راهبرد هم‌افزایی، ما می‌توانیم ساختارهای ارگانی‌ای را بسازیم که شرایط فیزیولوژیک‌تر ارگان‌های انسانی را تقلید نموده و بدین‌سان در پزشکی فرادقیق و بازآفرینشی به کار آیند.

در واقع با این راهبرد همگرایی، مدل‌سازی و غربالگری پاتولوژی‌های پیچیده انسانی بهبودی یافته و درک جامع مکانیستیک ماهیت پیچیده سامانه خود توسعه یابنده فراهم آمده و راه برای کشف داروهای نوین جهت درمان مؤثر بیماری‌های کشنده و غیرقابل درمان کنونی، گشایش می‌یابد [۸۸]. مثال آشکار همگرایی ارگانوئید و ارگان بر روی یک تراشه را می‌توان در مدل بافتی چندلایه در یک پلتفورم انسانی شبکیه چشم انسان بر روی یک تراشه مشاهده نمود [۹۱]. اخیراً، با استفاده از این ساختار همگرا، پژوهشگران موفق شدند که کاربرد آن را در آزمون داروها با بازتولید اثرات جانبی آسیب شبکه‌ای داروی ضد مالاریای کلروکوئین^۱ و

^۱ Chloroquine

آنتی بیوتیک جنتامایسین، نشان دهند. شبکیه چشم انسانی بر روی یک تراشه بر پایه سلول های بنیادی پرتوان، پتانسیل ارتقای توسعه دارو را دارد و بینش های نوینی را در پاتولوژی زمینه ای بیماری های شبکیه چشم، خلق نموده است [۹۱].



تصویر ۲۹: مهندسی هم افزایانه جهت چیرگی بر چالش های فناوری ارگانوئید و مهندسی یک ارگان بر روی یک تراشه

این نمونه نشان می دهد که نویددهنده ترین چشم انداز کاربرد ارگانوئید بر روی یک تراشه، در گستره کشف دارو است که با این فناوری

همگرا می‌توان نه تنها در شناسایی، اعتباربخشی، کارآمدی و ایمنی داروها ورود نمود بلکه می‌توان از این فناوری همگرا برای راه اندازی مدل‌های پیش‌بالینی پیشگویی کننده که به شکل گسترده‌ای در فرایندهای کشف داروهای معمولی و نوپدید به کار برده می‌شوند، استفاده نمود [۸۹]. همچنین در این فناوری همگرا می‌توان از فناوری‌های CRISPR/CAS9 و توالی‌یابی تک سلول^۱ به عنوان مکمل در مطالعات و پژوهش‌های پایه و کارآزمایی‌های بالینی استفاده کرد و بدین‌سان، یک انقلاب در مسیر توسعه دارویی را شاهد بود [۸۵].

بدن بر روی یک تراشه

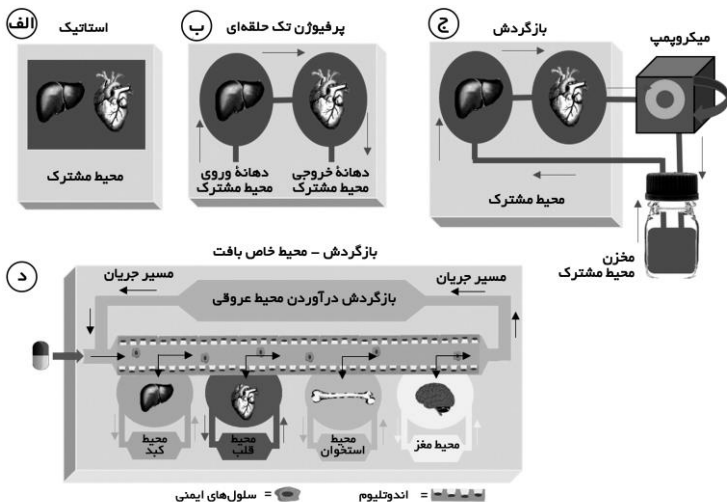
یکی از موارد بنیادین در مطالعات با یک ارگان یا بافت در مدل‌های *in vitro* آن است که این مدل‌ها نمی‌توانند برهم‌کنش‌های پیچیده میان ارگان‌ها یا بافت‌ها را در بدن بازتولید کنند. اما این خود موضوعی بحرانی است زیرا برهم‌کنش‌ها در بدن نقش‌های ضروری‌ای را در ابقاء تعادل و هموستاز و در بسیاری از موارد پاتولوژیک، بازی می‌کنند. در کشت سلول سنتی و یا حتی در ارگان بر روی یک تراشه نمی‌توان به این سطوح از پیچیدگی پرداخت و در پاتولوژی‌های پیچیده مانند بیماری‌های متابولیک، چاقی و بیماری‌های ایمنی، به فناوری‌ای در گستره سامانه‌های میکروویزیولوژی نیاز داریم تا بتوان چنین برهم‌کنش‌های پیچیده‌ای را به

¹ Single-cell sequencing

شیوه‌ای واگشت‌گرایانه شبیه‌سازی نماید و این کار با اتصال و یکپارچه‌سازی مدول‌های چندگانه سامانه‌های ارگان بر یک تراشه می‌توان انجام داد. چنین سامانه‌های چندارگانی، اغلب با عنوان «بدن بر روی یک تراشه» یا «چندگانه ارگان بر روی یک تراشه» و یا «سامانه‌های میکروفیزیولوژیک چندگانه ارگانی» یا «انسان بر روی یک تراشه» نامیده می‌شوند.

بدن بر روی یک تراشه به عنوان ابزاری جهت ارزیابی کارایی و اثرات ناخواسته یک دارو که از سودمندی دارو می‌کاهند، به کار برده می‌شود. این نوع تراشه‌ها جهت مشابه‌سازی نسبت‌های فیزیولوژیک اندازه ارگان و جریان ساخته می‌شوند. مطالعات اثبات مفهوم^۱ سامانه‌های چندگانه ارگانی در حدود ۱۵ سال پیش انجام شده‌اند. فناوری‌های میکروفلوئیدی، یکپارچه‌سازی مدل‌های چندگانه ارگانی را در یک سامانه واحد جهت شبیه‌سازی برهم‌کنش‌های ارگان با ارگان در بدن زنده فراهم آورده‌اند [۸۴]. این برهم‌کنش ارگان با ارگان برای بررسی سمیت‌های دارویی حائز اهمیت می‌باشد. سمیت قلبی مسئول ۳۱ درصد از تمام واکنش‌های ناخواسته دارویی است و عمده آن‌ها یا کانال‌های کلسیمی یا پتاسیمی را درگیر کرده و منجر به بروز آریتمی می‌شوند.

¹ Proof-of-concept



تصویر ۳۰: یکپارچه‌سازی چندین ارگان بر روی یک تراشه جهت حرکت به سوی یک بدن بر روی یک تراشه

(الف-ج) شیوه‌های یکپارچه نمودن چندین سامانه یک ارگان بر روی یک تراشه شامل (الف) محیط استاتیک، (ب) پرفیوژن تک حلقه‌ای یا (ج) بازگردش محیط مشترک که می‌تواند تمام سامانه‌های ارگانی را مورد حمایت قرار دهد.

(د) توسعه یک ارگان بر روی یک تراشه‌های منفرد اتصال یافته به یک غشای انتخابی مانند یک لایه اندوتلیالی می‌تواند ارگان بر روی یک تراشه‌ها را با پرفیوژنی که همه ارگان بر روی یک تراشه‌ها را متصل می‌کند، یکپارچه سازد در حالی که محیط ویژه بافتی برای هر یک ارگان بر روی یک تراشه را حفظ می‌کند. محیط بازگردشی می‌تواند شامل اجزای مقلد زیستی بیشتر مانند سلول‌های ایمنی در گردش نیز باشد.

چندین مدل برای آزمودن سمیت حاصل از اختلال عملکردی این کانال‌ها در شرایط *in vitro* ایجاد شده‌اند ولی این مدل‌های سه بعدی عموماً از یک تیپ سلول واحد ساخته شده‌اند. کبد مهم‌ترین ارگان در

متابولیسم دارویی به دلیل بیان قوی فاز اول و دوم آنزیم‌های متابولیسمی همچون سیتوکروم P450 و ترانسفرازها است که ترکیبات زئوبیوتیک^۱ را به اشکال قابل دفع تغییر می‌دهد. اغلب در هنگامی که یک دارو از بازار دارویی فراخوان می‌شود به دلیل متابولیسم غیرقابل پیش‌بینی آن است. هدف بدن بر روی یک تراشه، مدل‌سازی متابولیسم به هم وابسته و اثرات پایین جریانی^۲ داروها در سراسر چندگانه بافتی در یک پلتفورم واحد است. چنین سامانه‌های *in vitro* سه بعدی نسبت به مدل‌های پیشین، فیزیولوژیک‌تر بوده و برای غربالگری دارویی قرابت نزدیک تری دارند و احتمالاً هزینه و نرخ شکست در تصویب دارو را کاهش می‌دهند [۷۹].

اهمیت کاربرد بدن بر روی یک تراشه آن چنان ملموس است که این فناوری بسیار رو به رشد است و آینده‌ای طلایی را تجربه خواهد کرد. اخیراً آقای دونالد اینگبار در دانشگاه هاروارد، رهیافت نوینی را در زمینه انسان بر روی یک تراشه ارائه داده است که تراشه‌های ارگانی گوناگون را به هم اتصال می‌دهد و از رباتیک برای انتقال مایع در این سامانه استفاده کرده است. این پلتفورم کشت خودکار، تصویربرداری غیرتهاجمی سلول‌ها را در تراشه‌های ارگان انسانی امکان‌پذیر نموده و اجازه نمونه‌برداری تکرار شونده از محفظه‌های عروقی و بین بافتی را بدون اختلال فلوئیدیک فراهم نموده است. بدین‌سان، این سامانه مطالعات فارماکوکینتیک و آنالیز در

¹ XenobioTic

² Fluidic coupling

شرایط *in vitro* را فراهم می‌سازد [۹۲].

کاربرد سامانه‌های میکروفیز یولوژیک در علوم دارویی

در این بخش از نوشتار ما به ارگان بر روی یک تراشه، بدن بر روی یک تراشه یا انسان بر روی یک تراشه که به سامانه‌های میکروفیز یولوژیک معروف هستند، اشاره کردیم و به کارآیی آن‌ها همچون ابزاری در کشف دارو پرداختیم. هر چند که هم‌اکنون ما نمونه‌ای کامل از فرایند کشف دارو توسط این سامانه‌ها را در دست نداریم تا ارائه دهیم ولی این سامانه‌ها، ابزارهای اکتشافی آینده هستند و برای این که بتوانند پتانسیل واقعی خود را در عرصه عمل به ظهور رسانند، نیاز است که به مفهوم فناوری‌های همگرا و فرایند همجوشی میان فناوری‌ها و اقدامات میان‌رشته‌ای و همکاری فعال و ارگانیک میان گستره‌های پژوهشی گوناگون در حوزه‌های پزشکی، داروسازی، بیولوژی و علوم مهندسی به شدت تأکید ورزیده شود؛ زیرا هم‌اکنون که گریفیث^۱ که پیشگام پژوهش‌های ارگان بر روی تراشه است، گفته است:

”علوم دارویی می‌داند که چه مسائلی برای حل شدن دارد ولی نمی‌داند که یک راه‌حل را چگونه مهندسی کند و مهندسان می‌دانند که چگونه تراشه‌ها را بسازند ولی آن‌ها فکر نکرده‌اند که از چه طریقی این تراشه‌ها یک راه‌حل را فراهم می‌سازند.“ [۸۷].

^۱ Griffith

فراتر از این، بررسی‌های موجود نشان داده است که فناوری ارگان بر روی یک تراشه در داروسازی می‌تواند هزینه‌های پژوهش و توسعه را کاهش دهد. این میزان کاهش بر اساس برآورد خبرگان بین ۱۰ تا ۲۶ درصد در هزینه برای هر داروی جدید است [۸۷]. از سوی دیگر، ارگان بر روی یک تراشه می‌تواند جایگزین حیوانات آزمایشگاهی گردیده و نتایج بیشتر مرتبط با انسان را ارائه داده و بینش‌های نوینی را در مورد مکانیسم‌های دارویی فراهم آورده و کارایی دارو و سمیت آن را دقیق‌تر آشکار نماید. دونالد اینگیبار، نقش برجسته سامانه‌های میکروفیزیولوژیک را چنین بیان نموده است:

“ارگان‌ها به هم پیوند یافته در مدل ما می‌تواند پیشگویی کند که چه رژیم‌های دارویی کارآیی بهینه را در ارگان هدف تولید می‌کنند و همزمان در ارگان‌های درگیر سمیت را کمینه می‌سازند. در توأمان با منتهی شدن به درمان‌های دارویی مؤثر، فناوری ارگان بر روی یک تراشه می‌تواند با شناسایی رژیم‌های درمانی بهینه و معرفی آن‌ها به کارآزمایی‌های بالینی اولیه، جان انسان‌ها، زمان و پول را حفظ کند.” [۹۳].

افزون بر کاهش هزینه‌ها و کاهش زمان رساندن دارو به بازار، این فناوری می‌تواند در ایمنی بخشی به بیماران نیز اثرگذار باشد و از همه مهم‌تر آن که این واحدهای مینیاتوری که عملکردهای فیزیولوژیک بدن انسان را در قالب تراشه‌هایی کوچک حاوی کانال‌ها میکروفلوئیدی پوشیده شده با سلول‌های زنده انسانی ارائه می‌دهند می‌توانند در آینده

موجب حذف مدل‌های حیوانی شوند [۸۳]. در غربالگری پیش‌بالینی داروها، ارگان بر روی یک تراشه می‌تواند فقدان رخدادهای توکسیک (با ارزیابی سمیت بر روی دستگاه‌های قلب و عروق، کبد و پوست)، کارایی در درمان مسیرهای هدف تعیین شده را مورد تأیید قرار دهد؛ اما برای این که چنین امری صورت پذیرد، لازم است که این تراشه‌ها واقعاً بتوانند ضمن داشتن توان پیشگویی کنندگی، دارای ارزش افزوده نیز باشند تا توسط صنعت دارویی و آژانس‌های مقرراتی مورد پذیرش قرار گیرند [۹۰].

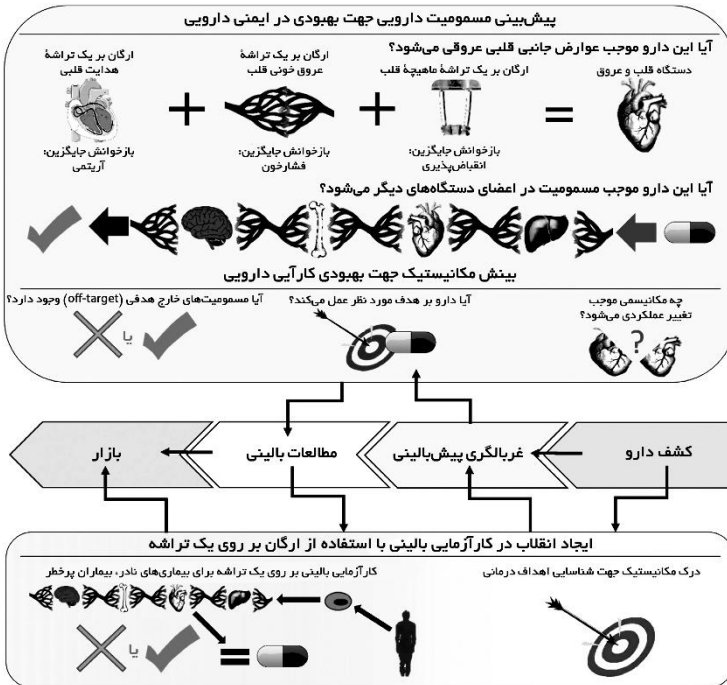
در آینده بدن بر روی یک تراشه در فرایندهای جذب، انتشار، متابولیسم و دفع (ADME)^۱ به کار خواهند رفت و این فرایندها را شبیه‌سازی می‌کنند. این فرایندها به عوامل بسیاری مانند خصوصیات شیمیایی و فیزیکی دارو، زمینه ژنتیکی بیمار و راه تجویز دارو بستگی دارند. پیشگویی ویژگی‌های ADME برای کاندید دارویی جدید، یک گام اصلی در فرایند توسعه دارو است. بدن بر روی یک تراشه می‌تواند یک پلتفرم ایده‌آل *in vitro* برای پیش‌بینی ADME دارو باشد و این کار را با فراهم آوردن عملکردهای کلیدی ارگان‌ها و متصل نمودن آن‌ها به شیوه‌ای فیزیولوژیک، به انجام می‌رساند. یک مجموعه از مطالعات اثبات مفهوم نشان داده‌اند که تبدیل زیستی^۲ و انباشت زیستی^۳ مواد شیمیایی و داروها را می‌توان در سامانه‌های بدن بر روی یک تراشه مشاهده نمود و

^۱ Absorption Distribution, Metabolism and Elimination - ADME

^۲ Bioconversion

^۳ Bioaccumulation

اثرات بعدی داروها را مورد ارزیابی قرار داد[۸۴].



تصویر ۳۱: پتانسیل یک ارگان بر روی یک تراشه برای ایجاد دگرگونی در توسعه دارو

برای مثال، پژوهشگران، از ترکیبی از تراشه‌های روده، کبد و کلیه برای مدل‌سازی پارامترهای فارماکوکینتیک نیکوتین تجویزی از راه دهان استفاده کردند. آن‌ها دارو را به درون تراشه روده وارد نمودند و نشان دادند که دارو توسط این تراشه جذب گردیده و در کبد متابولیزه شده و توسط تراشه کلیه پاکسازی می‌شود. افزون بر این، داده‌های محاسباتی از

این سامانه از لحاظ کمی با پارامترهای فارماکوکینتیک گزارش شده از مطالعات بالینی همخوانی داشت. در مطالعه‌ای مشابه، پارامترهای فارماکودینامیک سیس‌پلاتین^۱ در تراشه‌های ترکیبی مغز استخوان، کبد و کلیه با داده‌های حاصل از مطالعات انسانی، همخوانی داشت.

نکتهٔ حائز اهمیت از کاربرد سامانه‌های میکروفیزولوژیک آن است که آن‌ها را می‌توان برای غلبه بر محدودیت‌های موجود برای مطالعه اثر نژاد، جنس و سن، به شیوه‌ای کاملاً فردگرایانه که با پزشکی فردگرایانه منطبق هستند، به کار برد؛ به زبان دیگر، می‌توان بر اساس مطالعات، از طریق به‌کارگیری این تراشه‌ها، در مورد مؤثرترین و ایمن‌ترین دارو برای بیمار، قضاوت نمود. این به معنای آن است که در آینده می‌توان گروه‌های ویژه‌ای را از بیماران که هم‌اکنون از کارآزمایی‌های بالینی حذف می‌شوند را لحاظ کرد و درمان‌های منفردی را برای این گروه‌ها توسعه داد که عنوان «کارآزمایی بالینی بر روی یک تراشه^۲» شاید زیبندهٔ چنین رهیافتی باشد. کاربرد سلول‌های ویژهٔ بیمار در این تراشه‌ها امکان مدل‌سازی سیستماتیک گروه‌های خاص بیماران به صورت فردگرایانه را فراهم آورده و می‌توان خطرات اثرات ناخواسته دارویی را برای آن‌ها آشکار نمود و برهم‌کنش‌های دارو - دارو را مورد شناسایی قرار داد. این به معنای آن است که در آینده، بدن بر روی یک تراشهٔ ویژهٔ بیمار^۳ را می‌توان برای

¹ Cisplatin

² Clinical-trial-on-a-chip

³ Patient specific

درک نتایج منفی مشاهده شده در کارآزمایی‌های بالینی، مورد استفاده قرار داد. چنین داده‌هایی در طراحی‌ها مطالعات کهورت آینده و لحاظ نمودن ویژگی‌های فردی افراد شرکت کننده در این مطالعات، بسیار سودمند خواهند بود [۹۰].

فصل هفتم

نقشهٔ فعالیت مغز و کونکتوم

در سال‌های اخیر، پیشرفت‌های شگفت‌انگیز علوم اعصاب به سطحی رسیده‌اند که می‌توان درک جامعی را از فعالیت‌های مغز، ملکول‌های پیام‌رسان، سلول‌ها، مسیرهای عصبی، سامانه‌ها و رفتار متصور گردید. بر پایهٔ این پیشرفت‌ها در علوم اعصاب بوده است که اواما در دوم آوریل ۲۰۱۳، آغاز برنامهٔ پیشاهنگ مغز (BRAIN)^۱ را کلید زد. اواما در سخنرانی تاریخی خود، دانشمندان را فراخواند تا تصویر دینامیکی از مغز در عمل فراهم آورده تا بر پایهٔ آن بتوان درک نمود چگونه اندیشه می‌کنیم، چگونه می‌آموزیم و چگونه به یاد می‌آوریم.

در پاسخ به این فراخوان، رئیس بنیاد ملی سلامت آمریکا (NIH)^۲ گروه کاری خود را در قالب یک فرایند میان‌رشته‌ای شکل داد که کشف الگوهای فعالیت عصبی و مکانیسم‌های مسیرهای زمینه‌ای که فرایندهای روانی و رفتاری ما را شامل درک، حافظه، یادگیری، طراحی، هیجان‌ات و تفکر پیچیده را ساماندهی می‌نمایند، هدف قرار داده است. زیرا جستجو در این الگوهای فعالیت که در بُعدهای زمانی و مکانی روی می‌دهند ما را قادر می‌سازد که سامانه‌های ساده‌تر را که چگونه مسیرهای عصبی کار

¹ Brain Research Through Advancing Innovative Neurotechnologies - BRAIN

² National Institutes of Health - NIH

می‌کنند طراحی کرده و همچنین به درک جامع‌تر از این که چگونه مغز تفکرات پیچیده و رفتارها را خلق می‌نماید، نزدیک‌تر کند. این دانش برای هدایت توسعه‌ شیهه‌های تشخیصی و درمانی و حتی امکان درمان قطعی بیماری‌های نورولوژیک که بسیاری از افراد را ناتوانمند نموده‌اند، بسیار ضروری می‌باشد [۹۴].

در حقیقت، ریشه برنامه پیشاهنگ مغز (BRAIN) در سایه چندین نشست که در بنیاد علمی و انیستیتو مغز آلن^۱ ساماندهی گردید شکل گرفت. این پژوهشگران در پی آن بودند که نقشه فعالیت مغز (BAM) را به تصویر بکشاند. به زبان دیگر، این دانشمندان نقشه الگوهای فعالیت تمام نرون‌های مغز را خواستار شدند زیرا بر این باور دست یافته بودند که ویژگی‌های آفرینش یافته از مسیرهای عصبی را نمی‌توان با ثبت نرون‌های واحد یا زیرمجموعه‌ای کوچک از نرون‌ها، به تنهایی به دست آورد. از این رو، برنامه پیشاهنگ مغز به صورت اصولی یک ویراسته از پروژه تحقیقاتی نقشه فعالیت مغز (BAM) می‌باشد که بر این اصل استوار است که حتی رصد عملکرد و فعالیت ارگانیسم به تنهایی نیز برای پاسخگویی به این که چگونه مغز کار می‌کند کافی نیست و باید اندازه‌گیری‌های فعالیت و عملکرد نیز در متن و زمینه نقشه‌های ساختاری و رفتاری جای داد [۹۵].

بنابراین، هدف برنامه پیشاهنگ مغز، سرعت بخشیدن به توسعه رهیافت‌های تجربی و نظری و نیز ضروریات فناوری‌های عصبی نوآورانه

^۱ Allen Brain Institute - ABN

جهت درک دینامیسم و اصول ساختار و عملکرد مغز می‌باشد [۹۶].

پرسش علمی در قلب برنامهٔ پیشاهنگ مغز آن است که چگونه فعالیت‌های الکتریکی و شیمیایی نوسانی از طریق مسیرهای آناتومیک پایدار جریان می‌یابند تا درک و رفتار ما را خلق نمایند؟ در آغاز، پل بروکا، در قرن نوزدهم با مطالعهٔ موارد بالینی نشان داد که مناطق گوناگون مغز برای وظایف گوناگون ویژگی یافته‌اند. در بامدادان سدهٔ بیستم، سانتیگورامان کاخال و رهروان وی، آغاز به توصیف مسیرهای آناتومیکی نمودند که با پیوند مناطق گوناگون مغز، شبکه‌های عملکردی اعصاب را شکل می‌دادند. آن‌گاه فناوری ثبت یک نرون و بیولوژی ملکولی به ما نشان دادند که نرون‌ها در این شبکه‌ها از خود ویژگی‌های فیزیولوژیک نشان داده و اجزاء ملکولی نیز در این عملکردها سهیم می‌باشند. اخیراً نیز تصویربرداری عملکردی از مغز، تصویرهای فعالیت منطقه‌ای مغز که با گستره‌ای از عملکردهای شناختی انسان در پیوند می‌باشند را آشکار نموده است [۹۷]. اما با این وجود هنوز نمی‌دانیم چگونه میلیون‌ها نرونی که وظیفهٔ احساس و درک، تفکر، تصمیم و تحرک به صورت دینامیکی را دارند در درون مسیرهای عصبی و شبکه‌ها با یکدیگر پیوند یافته‌اند؟ حتی ساده‌ترین عمل حسی شامل فعالیت میلیون‌ها نرونی است که در بسیاری از مناطق گوناگون انتشار دارند. چگونه یک حس و درک ساده از فعالیت عصبی الگودار منشأ می‌گیرد و چگونه این حس و ادراک می‌تواند با هیجان، انگیزش و عمل در پیوند قرار گیرد؟ از رازهای ناشناخته در علوم

اعصاب بوده که تاکنون دانش کنونی از پاسخگویی به آن ناتوان بوده است و امید می‌رود برنامه پیشاهنگ مغز از این ناشناخته‌ها پرده‌گشایی نماید[۹۷].

بنیاد ملی علم آمریکا^۱ و بنیاد کاولی^۲ با گرد آوردن بیش از یکصد دانشمند علوم اعصاب در «کارگاه اصول فیزیکی و ریاضی ساختار و عملکرد مغز»، به شناسایی اولویت‌های کلیدی و زیرساخت‌های فناوری جهت دستیابی به اهداف برنامه پیشاهنگ مغز پرداختند[۹۵]. بر اساس این دیدگاه، برنامه پیشاهنگ مغز در قالب یک برنامه زمانی ۱۰ ساله سامان یافته است که در سال مالی ۲۰۱۶ با هدف اولیه توسعه زیرساخت فناوری در ۵ سال اول و کشف ناشناخته‌ها بر پایه این فناوری‌های توسعه یافته، در ۵ سال دوم آغاز می‌شود (۱). این برنامه چند سازمانی توسط بنیاد ملی سلامت آمریکا (NIH)، بنیاد ملی علم (NSF)، آژانس پروژه‌های تحقیقاتی پیشرفته دفاعی (DARPA)، همراه با حمایت‌های انیستیتوی آلن برای علوم مغز، انیستیتوی پزشکی هوارد هیگنز، بنیاد کاولی و بنیاد سالک برای مطالعات بیولوژیک، به پیش رانده خواهد شد[۹۸]. از این رو می‌بینیم که ابعاد برنامه پیشاهنگ مغز آمریکا در مقایسه با پروژه مغز انسان اروپا^۳ و برینتوم چین^۴ بسیار بالاتر است و آن را در اندازه پروژه

¹ National Science Foundation

² Kavli Foundation

³ European Human Brain Project

⁴ Brainnetome

پیاده سازی انسان بر کره ماه، پروژه ژنوم انسانی و بمب اتم مقایسه نموده اند [۱۰۰ و ۹۹].



تصویر ۳۲: کونکتوم مغز انسانی

از این رو، می‌توان تصور نمود که در پس‌زمینه پیش‌ران پروژه مغز، بسیاری از فناوری‌های همگرا قرار دارند که بی‌شک بدون خودنمایی این فناوری‌ها، هیچ‌گونه پیشرفتی در زمینه نقشه فعالیت مغز صورت نخواهد گرفت. بنابراین، شناخت این فناوری‌های همگرا که به ویژه در تصویربرداری دینامیک مغز، ما را یاری خواهند داد، راه را برای نه تنها ترسیم عملکرد مغز در سلامت بلکه در بیماری و شناخت مکانیسم‌های ایجادکننده پاتوفیزیولوژیک، هدایت خواهند نمود و بدین‌سان برای ما گذرگاهی پرهیجان برای اکتشاف دارو و توسعه سامانه‌های دارویی گشایش می‌نمایند. پیش از پرداختن به فراخانی نقشه فعالیت مغز و کونکتوم، ما به فناوری‌های پیشرفته در این زمینه که برخاسته از فناوری‌های همگرا هستند، می‌نگریم.

فناوری‌های عصبی

همان‌گونه که فریمن دیسون^۱ بیان کرده است:

”راه‌های نوین در علم اغلب بیشتر با ابزارهای نوین گشایش یافته‌اند تا با مفاهیم جدید. اثر انقلاب به پیش رانده شده با مفهوم^۲، توصیف چیزهای کهن به شیوه‌های جدید است. اثر انقلاب به پیش رانده شده با ابزارهای نوین^۳، کشف چیزهای جدید است که بایستی آن‌ها را توصیف نمود“ [۱۰۱].

این به معنای آن است که همانگونه که طراحان برنامه پیشاهنگ مغز پیش‌بینی کرده‌اند، پنج سال دوم برنامه، هنگام درخشش فناوری‌های نوین و مرزشکن در علوم اعصاب خواهد بود که مرزهای دانش اعصاب را در خواهند نوردید. در هر صورت، از اهداف اولیه این برنامه، شتاب در تلاش‌هایی است که هدف آن‌ها آن است که بتوان از پتانسیل فناوری‌های موجود استفاده و ابزارهای کنونی را توسعه داد و نیز مفاهیم فناورانه نوآورانه در عرصه‌های علوم اعصاب را به گونه‌ای تشویق نموده که به صورت چشمگیری بتوانند درک ما را از این که مغز چگونه کار می‌کند گسترش دهند [۱۰۲].

توانایی نقشه‌برداری غیرتهاجمی، پایش و دستکاری فعالیت میلیون‌ها نرون در سطح تک سلول و توان تشخیصی میلی‌ثانیه‌ای به دلیل ماهیت

¹ Freeman Dyson

² Concept-driven

³ Tool-driven

کدر و پراکندگی نور در بافت عصبی زنده، با مانع روبه‌رو شده است. میکروسکوپ دو فوتونی، اجازه به تصویر کشیدن نرون‌های واحد در عمق یک میلی‌متری را می‌دهد و MRI عملکردی (fMRI)^۱، شیوه‌ای غیرمستقیم جهت اندازه‌گیری فعالیت یکپارچه کلافی از نرون‌ها را فراهم می‌آورد. در جانور بیدار در حال فعالیت، پروب‌های نوری برای به تصویر کشیدن و دستکاری مسیرهای عصبی در سطح تک سلول تا عمق یک میلی‌متری مورد نیاز است. این پروب‌ها دارای عمق میدانی و پهنای دید محدودی هستند. از این رو، فناوری‌های نوینی جهت رویارویی با این محدودیت جهت توسعه پژوهش‌های علوم اعصاب و توسعه شیوه‌های جدید برای تشخیص و درمان بیماری‌های مغزی مانند آلزایمر، اسکیزوفرنی، افسردگی و اعتیاد به مواد مخدر مورد نیاز است [۱۰۳].

از فناوران و دانشمندان سراسر جهان، به ارسال پروپوزال‌هایی جهت توسعه تکنیک‌های تصویربرداری در عمق با دقت تشخیصی بالا درخواست شده است [۱۰۳].

در هر صورت، از چالش‌های بسیار بزرگ در نقشه‌برداری از مغز انسان، وجود چالش بزرگ تصویربرداری عصبی با دقت تشخیصی بالا در گستره فضایی - زمانی^۲ است [۱۰۴].

هم‌اکنون، نقشه‌برداری از ساختار و عملکرد مغز، یک گستره بسیار

¹ Functional MRI

² Spatiotemporal

هیجان‌انگیز برای رشد تکنیک‌ها و فناوری‌های نوآورانه است. فناوری‌های مرزشکنی مانند تصویربرداری دو فوتونی، همراه با تصویربرداری کلسیمی و تصویربرداری ولتاژی، اولین دیدگاه دینامیک که چگونه مغز اطلاعات را در مسیرهای مدولار^۱ کد می‌کند، به ما ارائه داده‌اند [۱۰۵].

فناوری اپتوژنتیک^۲ نیز دستکاری دقیق فعالیت مسیر عصبی را با پالس‌های نوری امکان‌پذیر کرده است. این فناوری بدون شک علوم اعصاب را با حد دقت تشخیصی میلی ثانیه دچار تحول خواهد ساخت [۱۰۶]. افزون بر نوآوری‌های تکنیکی که در جانوران آزمایشگاهی انجام شده‌اند، تصویربرداری عصبی از انسان نیز طی دهه گذشته رشد فراوانی را از خود نشان داده است. پروژه کونکتوم انسانی، تصویربرداری از ماده سفید را بهبودی بخشیده و دیدگاه‌های جدیدی را از ساختار سه بعدی دسته‌های فیبری در مغز انسان زنده، ارائه داده است. بهبود فناوری fMRI، نقشه‌های بهتری از فعالیت مغز انسان ارائه داده و این اجازه را فراهم کرده است تا مکان‌یابی دقیقی از فعالیت‌های پیچیده‌ای همچون زبان، هیجان، تصمیم‌گیری و توهمات انجام شود. حتی آنالیز پیام‌های fMRI از افرادی که کاری انجام نمی‌دهند، یعنی تصویربرداری در حالت استراحت، به عنوان مارکر نیرومندی برای صفات شناختی^۳ مورد کاوش قرار گرفته است [۱۰۵].

فناوری fMRI دارای حد تشخیصی بالایی در ابعاد فضایی و زمانی بوده

¹ Modular

² Optogenetics

³ Cognitive

و می‌تواند نوید دهنده گستره‌های نوینی در تصویربرداری عصبی در عرصه‌های بالینی باشد [۱۰۷]. باید در نظر داشت که عملکرد مغز یک فرایند دینامیک است که تغییرات آن در مقیاس میلی‌ثانیه روی می‌دهد و بسیاری از تکنیک‌های نقشه‌برداری کنونی حالت استاتیک دارند. مسیرهای عصبی شامل حداقل ۱۰۶ سلول در یک شبکه تکرار شونده پیچیده است ولی نوروفیزیولوژی به صورت کلاسیک بر ثبت یک سلول و یا در نتیجه پیشرفت‌های اخیر، ثبت کلافی از سلول‌ها استوار است. تصویربرداری عصبی انسان می‌تواند مغز در حال عملکرد را نشان دهد اما هر یک میلی‌متر مکعب وکسل^۱ شامل حداقل ۸۰ هزار نرون و ۴/۵ میلیون سیناپس است. یک اسکن fMRI با ۶۸۰ هزار وکسل می‌تواند تغییرات موضعی در جریان خون و مصرف اکسیژن را نشان دهد ولی این تغییرات دارای حد بزرگنمایی و تشخیصی پایین بوده و نشانگان به آهستگی برای فعالیت نرونی محسوب می‌شوند. عمده پیشرفت‌ها در دهه گذشته، بر پایه بهینه کردن ابزارهای موجود مانند MRI و ثبت فیزیولوژیک همراه بوده است. هم‌اکنون زمان خلق نسل نوینی از ابزارها است. این چشم‌انداز با مشارکت تیم‌های گوناگون دانشمندان فیزیک نور، فناوری نانو، شیمی آلی، علوم مواد، بیولوژی ملکولی، علوم محاسباتی و دیگر گستره‌ها، در قالب فعالیت‌های میان‌رشته‌ای، امکان‌پذیر شده است [۱۰۵ و ۱۰۶].

رشد فزاینده دانش پیرامون دستگاه مرکزی عصبی و در توأمان با توسعه تجهیزات بهتر و رهیافت‌های نوین، رقابت سنگینی را در گستره مغز

^۱ Voxel

و ادوات تعاملی رایانه^۱ برانگیخته است. در این گستره، شاخه‌های متنوع علم و فناوری با یکدیگر همگرایی می‌یابند که شامل هوش مصنوعی، فناوری نانو و بیوانفورماتیک است که متخصصین این رشته‌ها با مهندسی همکاری می‌نمایند تا دانش مغز را به ادوات و کاربردهای فناوری‌های عصبی ترجمان کنند [۱۰۸]. در واقع، فناوری‌های عصبی با دیگر توسعه‌های علمی همگرایی می‌یابند تا انسانیت را ارتقا داده و جامعه را متحول سازند و جالب آن است که رشد و توسعه در زمینه فناوری‌های همگرایی عصبی به صورت مستقل از بودجه دولتی، رو به فزونی دارد [۱۰۹]؛ زیرا در فراتر از کاربردهای بالینی و درمانی، پیشرفت در فناوری‌های عصبی می‌تواند فزونی شناختی^۲ را امکان‌پذیر نموده و یک گوشی آیفون داخلی ساخته شود که این اجازه را به کاربران می‌دهد که به شکل مستقیم به شبکه‌های دیجیتالی (بدون تایپ بر روی صفحه اسکرین یا Keyboard) متصل شوند و این خود بخشی پرمفعت از دیدگاه اقتصادی، برای فعالان این حوزه می‌باشد [رفرنس].

پروژه مغز انسان^۳

افزون بر پروژه BRAIN که هم‌اکنون بیش از ۵۰۰ آزمایشگاه در سراسر آمریکا بر روی آن کار می‌کنند و پروژه پیشاهنگ دولتی چین تحت

¹ Computer interactive device

² Cognitive augmentation

³ The human brain project

عنوان «بنیاد چین برای پژوهش‌های مغز^۱» که در سال ۲۰۱۶ معرفی شد و در سال ۲۰۱۸ راه‌اندازی گردید و هدف آن مطالعه مغز و فناوری‌های هوشمند همانند مغز است و پیش‌بینی می‌شود که ۱۲۰۰ پژوهشگر و متخصصین بالینی تا سال ۲۰۲۲ در این پروژه درگیر شوند، اتحادیه اروپا نیز پروژه مغز انسان را در دست اجرا دارد [۱۰۸]. در این پروژه که ۵۰۰ دانشمند و ۱۰۰ دانشگاه در آن مشارکت دارند، از کشورهای آمریکا و چین نیز در مطالعه همکاری‌ها بر روی علوم اعصاب، رباتیک، علوم رایانه‌ای و دیگر گستره‌های مرتبط استفاده می‌شود و آکنده از ایده‌های جدید برای رشد و تکامل فناوری‌های همگرا نوپدید است [۱۰۸ و ۱۱۰ و ۱۱۱].

این تلاش‌های همه جانبه و فراگیر برای این است که مغز انسان، پیچیده‌ترین موجود بیولوژیک در عرصه گیتی است و درک آن که چگونه کار می‌کند (از طریق شناخت ملکول‌ها، سلول‌ها، مدارها و سامانه‌هایی که رفتار، درک، تفکر و هیجان ما را امکان‌پذیر می‌نمایند)، هدف نهایی دانش علوم اعصاب است [۱۱۲]. متخصصین علوم اعصاب که در سطح ملکولی کار می‌کنند، نتایج پژوهش خود را با پژوهشگرانی که بر روی فناوری‌های شناختی و سامانه‌های سامانه‌های مربوطه تحقیق می‌کنند به اشتراک و تبادل نظر قرار می‌دهند تا بتوانند اصول نوروبیولوژی را به سوی تئوری‌های نوین و مدل‌های استوار، سوق دهند تا بدین‌سان مطالعات

^۱ Chinese institute for brain research

شبهه‌سازی و توسعه‌ سامانه‌های محاسبه‌گری نوروموفیک^۱ را شتاب دهند. هر چند هم‌اکنون تئوری‌ای جامع که فرایندسازی اطلاعات در مغز را توصیف کند وجود ندارد ولی اطلاعات حاصله از کاربرد فناوری‌های همگرا می‌توانند رهیافت‌های نوینی را برای سامان‌دهی چنین تئوری‌ای در آینده ترسیم نمایند.

هم‌اکنون رهیافت پروژه مغز انسان اتحادیه اروپا، مرزشکنی‌های چشمگیری را در این زمینه آفریده است مانند توسعه الگوریتم‌های یادگیری بر پایه ولتاژگذاری کوتاه‌مدت و نوک‌تیز^۲ که در رایانه‌های نورومورفیک^۳ با هدف عمومی ساخت نسل جدید هوش مصنوعی به کار برده شده‌اند. همچنین پیشرفت‌های چشمگیری در درک و اساس عصبی پدیده‌های «یادگیری» و «درک»^۴، حافظه فضایی^۵، یکپارچه‌سازی چندحسی^۶، خواب و هوشیاری بر پایه پروژه مغز انسان اتحادیه اروپا رخ داده‌اند که این‌ها چندی از مثال‌هایی هستند که همگرایی علوم اعصاب و فناوری اطلاعات و ارتباطات (ICT) را در یک چهارچوب مشترک نشان می‌دهند. این همگرایی‌ها، راه نوینی را به سوی درک بهتر پیچیدگی مغز باز می‌نمایند. از این رو، تهی از اندیشه نیست که گفته شود پروژه مغز

¹ Neuromorphic computing systems

² Spike-based learning algorithms

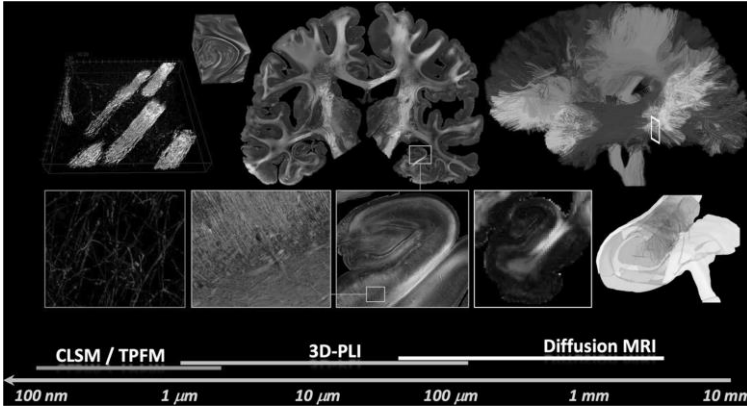
³ Neuromorphic computers

⁴ Perception

⁵ Spatial memory

⁶ Multisensory integration

انسان یک سینرژیسیم میان علوم اعصاب، محاسبه‌گری، انفورماتیک و فناوری‌های الهام یافته از مغز است [۱۱۳].



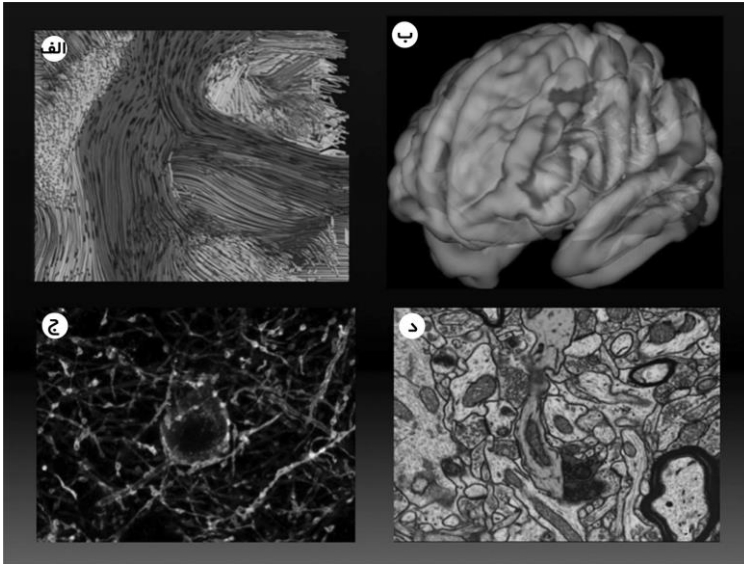
تصویر ۳۳: سازمان‌یابی چندمقیاسی همبندی مغز

از متدهای گوناگونی در پروژه مغز انسان جهت آنالیز پیوندها و اتصالات، از مقیاس نانومتر تا مقیاس سانتی‌متر، استفاده می‌شود. TEM و اسکن میکروسکوپی کونفوکال (CLSM) و میکروسکوپ فلوروسانس دو فوتونی (TPFM) می‌توانند ساختارهای زیرسلولی شامل سیناپس‌ها را با جزئیات فراوان به تصویر بکشند، اما آن‌ها نمی‌توانند تمام مغز انسانی را پوشش دهند. تصویربرداری نوری پولاریزه شده سه بعدی دارای بزرگنمایی فضایی تا $1/3$ میکرومتر است که می‌تواند اکثر فیبرهای میلین‌دار را آشکار سازد و این پتانسیل را دارد که تمام مغز انسان را به تصویر بکشد. دیفیوژن MRI یک شیوه *in vivo* است که تمام مغز را پوشش می‌دهد ولی دارای محدودیت بزرگنمایی فضایی است که فیبرهای عصبی واحد را نشان نمی‌دهد. احتمال پیوند دادن این داده‌های گوناگون مزیت برتر پروژه مغز انسان را نشان می‌دهد.

همگرایی علوم اعصاب با فناوری‌های پیشرفته در این پروژه که به ویژه بر مغز تکیه دارند می‌تواند تنگناهای موجود در راه کشف و توسعه

دارو را زوده و موجبات رشد و شکوفایی در راه یافت داروهای جدید را فراهم آورد زیرا با وجود پیشرفت‌های بسیار شگفت‌انگیز در حوزه علوم اعصاب ما با کمبود داروهای جدید در گستره روان اعصاب‌شناسی روبه‌رو هستیم و این خود نشانگر آن است که چگونه این همگرایی می‌تواند چشم‌انداز روشنی را برای توسعه در این زمینه برانگیخته سازد. بنابراین، پیشرفت در علوم اعصاب چنانچه با فناوری همگرایی یابد نه می‌تواند تنها نوید دهنده یافت مکانیسم‌های بیماری روان عصبی باشد بلکه داروهای نوینی را عرضه می‌دارد [۱۱۴].

برای مثال، کاربرد فناوری تصویربرداری fMRI، توانسته است پیوند یافتگی میان مناطق مغز را که پیوندهای ساختاری‌ای با یکدیگر ندارند را آشکار سازد و مدل‌های فرایندی‌ای را عرضه بدارد که ابزارهای نیرومندی برای توصیف عملکرد پیچیده شناخت، تنوع فردی و بیان رفتاری پاتولوژی‌های عمومی در بیماری‌های نورولوژیک و روان پزشکی را به دست می‌دهند [۱۱۵]. بر همین اساس است که کشورهای دیگر مانند کانادا، استرالیا، کره جنوبی و حتی ایران نیز در حال پیاده‌سازی پروژه‌های ویژه خود برای نقشه‌برداری از مغز و بررسی عملکرد آن با استفاده از فناوری‌های همگرا در قالب پروژه‌های کلان پیشاهنگ ملی هستند. بی‌شک این تلاش‌ها نه تنها راه‌های جدیدی را برای درمان بیماری‌های مغزی و بیماری‌های روحی - روانی ارائه می‌دهند بلکه فناوری‌های وابسته به هوش مصنوعی را نیز پیشرفت می‌دهند.



تصویر ۳۴: مقیاس‌های فضایی آنالیز ساختاری

الف) ماکروکونکتومیکیس؛ تصویربرداری DW MRI با تقریباً بزرگنمایی فضایی میلی‌متری که می‌توان نقشه‌برداری غیرتهاجمی تراکت‌های دراز را در مغز کامل انسانی انجام داد و سپس به مناطق تعریف شده عملکردی در آزمایشات fMRI در همان مقیاس فضایی همچنان که در قسمت ب مشاهده می‌شود، مرتبط نمود. ج) رهیافت‌های مزوکونکتومیکیس می‌توانند همبندی موضعی و میان ناحیه‌ای را در حد بزرگنمایی سلولی (مقیاس فضایی میکرومتری) نقشه‌برداری کنند. د) با بازساخت میکروسکوپ الکترونی متراکم با بزرگنمایی در سطح نانومتری و برش‌های سریالی ۵۰ تا ۱۰۰ نانومتری می‌توان نقشه‌برداری میکروکونکتومیکیس مداربندی در سطح سلول‌های واحد و سیناپس‌ها را انجام داد. ارتباط دادن این سه سطح آنالیز ساختاری به یکدیگر و به جریان‌های داده‌های تجربی ژنتیکی، الکتروفیزیولوژیک، اپتیکی، مشوش کردن (Perturbation)، رفتاری و غیره، یک چالش مرکزی در پروژه پیشاهنگ BRAIN است.

استفاده از این فناوری‌های همگرا از این لحاظ اهمیت می‌یابند که شاید ما بتوانیم تا حد فراوانی بیماری آلزایمر را از طریق پلاک‌های آن مورد رصد قرار دهیم. اما در بسیاری از بیماری‌های روانی و عصبی ما دقیقاً نمی‌دانیم که در مغز افراد دچار این بیماری‌ها چه می‌گذرد مانند اسکیزوفرنی، افسردگی، درد مزمن، سندرم تورت^۱ و... ولی آشکار است که آن‌ها را باید بیماری‌های مداری^۲ دانست [۱۱۶]. از این رو، برای شناخت این بیماری‌ها و به کار بردن داروهای مؤثر، ما نیاز داریم که مداربندی عصبی مغز را در شرایط سلامت و بیماری بدانیم و این تا حد زیادی از انجام پروژه‌های شبیه به پروژه مغز انسان آمریکا و اتحادیه اروپا فراهم می‌آید که در تعاریف خود آن را در پروژه کونکتوم انسانی جستجو می‌کنند.

کونکتوم انسانی^۳

ماتریکس ارتباطی مغز انسان (کونکتوم انسانی) یک اساس پرهیزناپذیر برای پژوهش نوروبیولوژی پایه و کاربردی است. اما شبکه ارتباطات آناتومیک که عناصر عصبی مغز انسان را پیوند می‌دهد تا حد عظیمی ناشناخته برجای مانده است. شناخت آن از این لحاظ مهم است

¹ Tourette's syndrome

² Circuit disorders

³ The human connectome

که درک عملکرد یک شبکه به شناخت عناصر و چگونگی به هم پیوندیافتگی آن‌ها نیاز دارد. به چنین مجموعه داروهایی که در توصیف شبکهٔ عناصر و پیوندهای میان آن‌ها که مغز انسان را می‌سازد، کونکتوم انسانی می‌گویند. شناخت کونکتوم انسانی در فناوری‌های شناختی، علوم اعصاب و عصب روان شناسی، نقش بی‌همتایی را ایفا می‌نماید و بی‌شک در رشد و بالندگی رشتهٔ نوپدید انفورماتیک عصبی^۱ بسیار مهم است. در هر صورت، آنچه اهمیت دارد آن است که مجموعه داده‌های حاصل از کونکتوم انسانی، ابزار مهمی در مدل‌سازی مکانیستیک و ترجمان داده‌های عملکردی مغز انسان است [۱۱۷].

چنین بوده است که بنیاد ملی سلامت آمریکا (NIH)، تقریباً ۴۰ میلیون دلار را برای ترسیم سیم پیچی مغز انسان (کونکتوم) تخصیص داده و بنیاد مغز آلن نیز میلیون‌ها دلار برای نقشهٔ مغز موش سرمایه‌گذاری کرده است. این داده‌ها سال‌ها به طول می‌انجامد تا تدوین شوند و حتی برای درک آن زمان بیشتری را می‌طلبد. در هر صورت، نتایج این پژوهش‌ها، ماهیت فردی مغز انسان را هویدا خواهند کرد. زیرا همان‌گونه که دانشمند برجستهٔ علوم اعصاب MIT، سباستین سئونگ^۲، نوشته است:

”شما بیش از ژن‌های خود هستید. شما کونکتوم می‌باشید.“

این بیانیه از آن جا منشأ یافته است زیرا تجربهٔ شخصی، اثرات

¹ Neuroinformatics

² Sebastian Seung

زیست‌محیطی و ژنتیکی، یک آمیزه‌ای منحصر به فرد را برای هر فرد ایجاد می‌کنند که جزئیات آن در مداربندی مغز وی بازتاب می‌یابد؛ چنین است که حتی دوقلوهای همسان نیز در سطح پیوندیافتگی عصبی با یکدیگر تفاوت دارند. با نقشه‌برداری از این ارتباطات و پیوندیافتگی‌ها، پژوهشگران امید دارند تا تنوع طبیعی کونکتوم انسانی را درک کرده و این که چگونه این پیوندها تغییر می‌یابند را استنباط نموده و آن‌ها همچنان که انسان‌ها یاد می‌گیرند، بلوغ می‌یابند و سالخورده می‌شوند، بازنویسی کنند. با شناخت این رویدادها، ما می‌توانیم بدانیم که چگونه کونکتوم‌ها در صدمات تروماتیک مغزی با بیماری‌های تحلیل برنده عصبی یا در اسکیزوفرنی یا اتیسم، دچار اختلال عملکردی می‌شوند و یا به گفته سئونگ، دچار کونکتوپاتی^۱ می‌گردند [۱۱۸].

البته همان‌گونه که اشاره شد هنوز راه درازی مانده است تا به انتهای پروژه کونکتوم انسانی نائل شویم. تا کنون فقط یک کونکتوم تکمیل شده است و آن مربوط به کرم گرد *C. elegans* است که حاوی فقط ۳۰۰ نرون با ۷ هزار اتصال است که ترسیم پیوند یافتگی نرونی آن چند سال به طول می‌انجامد. اما در نظر بگیرید که کونکتوم شما ۱۰۰ میلیارد بار بزرگ‌تر از این کرم گرد است و یک میلیون بار اتصال بیشتر از ارتباطات حروف ژنومی شما دارد. از این رو، همان‌گونه که سئونگ گفته است:

“ژنوم‌ها در مقایسه با کونکتوم‌ها، یک بازیچه هستند.”

^۱ Connectopathies

با این وجود، پژوهشگران در راه بازگشایی کونکتوم انسانی بسیار پابرجا هستند و آن‌ها تلاش می‌کنند تا از مقیاس ماکرو به وسیله MRI پیشرفته با فناوری‌های نوین مانند dMRI و fMRI به مقیاس میکرو به وسیله میکروسکوپ‌های پیشرفته الکترونی حرکت نمایند تا به هدف نهایی «یک سیناپس در یک لحظه»^۱ توفیق یابند [۱۱۸].

از این رو، پروژه کونکتوم انسانی در سه مقیاس، در توصیف ساختارهای مغز گام بر می‌دارد:

۱/ مقیاس ماکرو شامل مناطق مغز و مسیرها

۲/ مقیاس مزو^۲ شامل ریزستون‌ها^۳ و الگوهای ارتباطی آن‌ها

۳/ مقیاس میکرو شامل نرون‌های واحد و سیناپس‌ها [۱۱۷]

یادآوری این نکته حائز اهمیت است که با شناخت کونکتوم امکان این که عملکردها را در حد کمال بتوان درک نمود امکان‌پذیر نیست؛ همانند آن که نتوانستیم با شناخت کامل ژنوم به شناخت عملکرد کامل نائل شویم. در ابتدای پروژه ژنوم تصور بر آن بود که با شناخت ژنوم ما به همه اسرار سلول پی خواهیم برد اما به تندی آشکار شد که شبکه‌های بسیار پیچیده تنظیمی نسخه‌برداری، مسیرهای پیام‌دهی، نیروهای مکانیکی و مکانیسم‌های بغرنج بیان ژن، همگی نقش ضروری‌ای را در ترجمان توالی بازی موجود در DNA به عملکرد سلولی، بافتی و ارگانیسمی ایفا می‌کنند.

¹ One synapse at a time

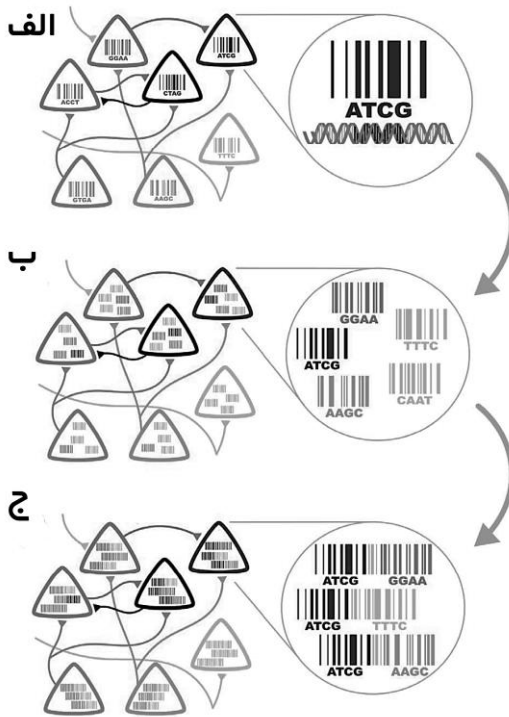
² Mesoscale

³ Minicolumns

از این رو، به نظر می‌رسد که همانند پروژه ژنوم، پروژه کونکتوم نیز حاوی چنین پیچیدگی‌های بغرنج بوده و بدین‌سان هر دوی ژنوم و کونکتوم، شبکه‌های پیچیده‌ای را می‌آفرینند [۱۱۷]. این واقعیت حاکی از آن است که برای دست یافتن به رازگشایی از این پیچیدگی‌های بغرنج ما نیز به فناوری‌های بسیار پیشرفته‌ای داریم که بی‌شک آن را باید در همگرایی فناوری‌ها جست. اگر پیوندیافتگی تعیین‌کننده عملکرد مدارهای عصبی است، ممکن است بتواند نقشه‌برداری مداری در حد فرادقیق تک نرون، در قلب نقشه‌برداری مدارهای کامل با توان عملیاتی بالا^۱ در آینده در فراتر از قالب‌های میکروسکوپی، نوید بخش باشد. برای مثال، BOINC (بارکدگذاری اتصالات منفرد نرونی)^۲، شیوه‌ای برای تبدیل مسئله پیوندیافتگی به شکلی است تا بتوان توسط توالی‌یابی DNA با توان عملیاتی بالا، به خوانش پرداخت تا به توالی‌یابی کونکتوم نائل شد. کاربرد واژه توالی‌یابی از آن جا قابل دفاع است که مقیاس آن یعنی توالی‌یابی میلیاردها نوکلئوئید در روز که هم‌اکنون یک امر رایج است، یک همتای طبیعی پیچیدگی مدارهای عصبی است. در هر صورت، ارائه یک تکنیک با توان عملیاتی بالا ارزان برای برقراری پیوندیافتگی مداری در سطح آشکارسازی یک نرون می‌تواند پژوهش‌های علوم اعصاب و علوم دارویی را در این حوزه متحول سازد [۱۱۹].

¹ High-throughput mapping

² Barcoding of individual neuronal connections



تصویر ۳۵: تبدیل همبندی (Connectivity) به مسئله توالی‌یابی را می‌توان از لحاظ مفهومی به سه جزء شکسته نمود. هر جزء BOINC دلالت‌های احتمالی بسیاری را دارد. (الف) نخست هر نرون می‌بایست با یک توالی منحصر به فرد نوکلئوتیدی (یک بارکد از DNA) برچسب زده شود.

(ب) دوم آن که بارکدهای نرون‌های اتصال‌یافته با سیناپس می‌باید با یکدیگر همبستگی بیابند به گونه‌ای که هر نرون را می‌توان به عنوان «کیسه‌ای از بارکدها» تصور کرد: نسخه‌های بارکد خودش «میزبان» و نسخه‌های بارکد «متجاوز» از شرکای سیناپسی.

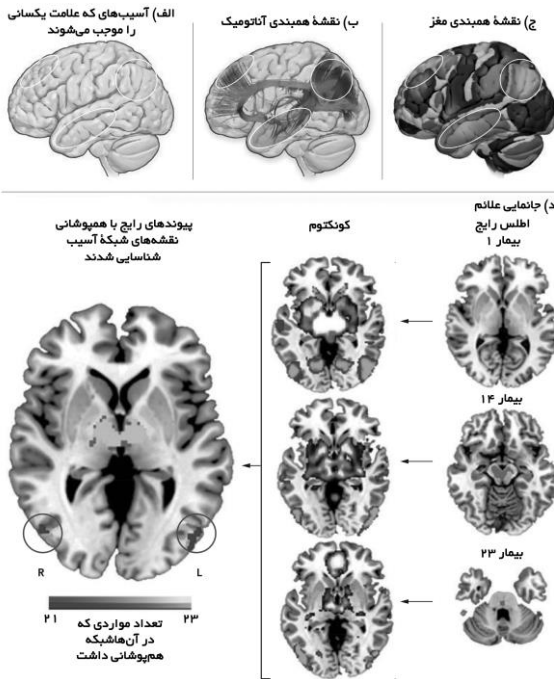
(ج) در نهایت، بارکدهای میزبان و متجاوز می‌باید به جفت‌های بارکدی ملحق شوند. این جفت‌ها می‌توانند مورد توالی‌سازی با توان عملیاتی بالا قرار گیرند.

امروزه کم‌کم در پزشکی و نورولوژی رهیافت سنتی مکان‌یابی ضایعه بر اساس علائم نورولوژیک جای خود را به یافته‌های کونکتوم می‌دهد زیرا می‌دانیم که بسیاری از علائم روان‌پزشکی و نورولوژیک به شبکه‌های مناطق به هم اتصال یافته، ارتباط نزدیک دارند. بنابراین، با کاربرد کونکتوم، ضایعات در مکان‌های گوناگون که علائم یکسانی را موجب می‌شوند را می‌توان به شبکه‌های مشترک به شیوه‌هایی که در قبل امکان‌پذیر نبودند، پیوند داد. این رهیافت در پزشکی به نقشه‌گذاری شبکه‌ای ضایعه^۱ معروف است که در ضایعات توأم با تنوعی از علائم عصب روان‌شناسانه شامل هذیان، هالوسیناسیون، حرکات غیرطبیعی، درد، کوما، اختلالات شناختی و اجتماعی به کار برده می‌شود. مکان‌یابی بر پایه کونکتوم ممکن است اهداف درمانی جدیدی را برای بیماران با علائم پیچیده نورولوژیک و روان‌پزشکی ارائه دهد [۱۲۰].

برای مثال بر اساس یافته‌های fMRI، در مقایسه با افراد گروه سالم، بیماران با اولین حمله مانیا^۲، کاهش پیوندیافتگی را در سیستم‌های Corticostriatal و افزایش پیوندیافتگی را در مدار پیوندی سیستم Striatal بطنی، مخچه و تالاموس نشان می‌دهند. لیتیوم و Quetiapine این اختلالات غیرطبیعی فزون یافته پیوندیافتگی را در ۳ و ۱۲ ماه از پیگیری طبیعی می‌نمایند و عمل لیتیوم سریع‌تر از Quetiapine بوده است.

¹ Lesion network mapping

² Mania



تصویر ۳۶: استفاده از کونکتوم مغز انسانی جهت مکان‌یابی علائم حاصل از ضایعات فوکال مغزی

ضایعاتی که موجب علائم یکسان می‌شوند ولی در مکان‌های گوناگون مغز رخ می‌دهند (الف) را می‌توان بر یک نقشه از همبندی آناتومیک (ب) یا همبندی عملکردی (ج) پوشاند تا تعیین شود آیا آن‌ها بخشی از شبکه مغزی به هم پیوند یافته یکسان هستند؟ با نقشه‌برداری شبکه‌ای ضایعه، مکان‌های ضایعه از بیماران گوناگون که موجب علائم یکسان می‌شوند به یک اطلس مشترک ردیابی می‌شوند (د، ستون چپ). همبندی عملکردی میان هر مکان ضایعه و مابقی مغز با استفاده از کونکتوم (د، ستون میانی) پردازش می‌شود. نقشه‌های شبکه‌ای ضایعه را سپس می‌توان هم‌پوشانی داد تا پیوندهای مشترک مورد شناسایی قرار گیرند (د، ستون راست). در این مثال، مکان‌های ضایعه که موجب توهم‌های بینایی می‌شوند به صورت عملکردی به بخشی از مغز که درگیر در نگارسازی بینایی (دایره‌ها) است، پیوند داده می‌شوند.

در مثال دیگر، با استفاده از رهیافت بر پایه کونکتومیکس، آشکار گردید که افزایش پیام‌دهی دوپامینرژیک دو جنبه مرتبط دینامیک قشر مغزی را در مقیاس بزرگ در هنگام عملکرد شناختی تنظیم می‌نماید و درجه این تنظیم شدن می‌تواند تفاوت بین فردی را در سودمندی رفتاری القاء شده توسط ال‌دوپا را توصیف کند. بنابراین، نقش دینامیک دوپامین در ابقاء ارتباط میان سامانه‌های قشر مغزی در سطح کونکتومیک و درجه تفاوت میان فردی در پاسخ به لودوپارا ترسیم می‌کند. در هر صورت، در آینده، پیشرفت‌های کونکتومیکس همراه با نقشه‌برداری از مغز و بررسی فعالیت دینامیک مغز، می‌توانند در پژوهش‌های فارماکولوژیک و ارزیابی کارآمدی و ایمنی دارویی، نقش مهمی را داشته باشند [۱۲۱].

فصل هشتم

هوش مصنوعی

مقدمه

شناسایی موفقیت‌آمیز و اعتباردهی به یک کاندید دارویی جدید، یکی از بزرگ‌ترین چالش‌های زیست پزشکی است و مسلماً یکی از گران‌ترین آن‌ها می‌باشد. وجود هزینه ترسناک و خطر بالای شکست در این گذار، چرخش به سوی هر فناوری‌ای که نویددهنده کاهش هزینه‌ها و یا دشواری توسعه داروها باشند را تشویق نموده است. هزینه ۲/۶ میلیارد دلاری یک درمان دارویی، بزرگ‌ترین محرک جهت گام برداشتن به سوی این فناوری‌ها بوده است زیرا بخش عمده این هزینه مربوط به ۹ کاندید از ۱۰ دارویی است که در جایی از کارآزمایی‌ها، از فاز اول تا تصویب دارویی، از مسیر خارج می‌شوند. بنابراین وجود فناوری‌ای که بتواند در مراحل نخستین نسبت به پیش‌بینی و افزایش دقت در این مسیر کمک کند، می‌تواند به عنوان یک فناوری تغییر دهنده بازی، مطرح شود [۱۲۲ و ۱۲۳].

هوش مصنوعی یکی از برجسته‌ترین فناوری‌های مطرح در این گستره است که روز به روز ارزش بی‌مانند آن در حوزه‌های گوناگون علوم پزشکی هویدا می‌گردد. هوش مصنوعی توانسته است با ارائه تشخیص‌های فرادقیق، منسجم و یکپارچه، به افزایش بهره‌وری و کارایی در نظام

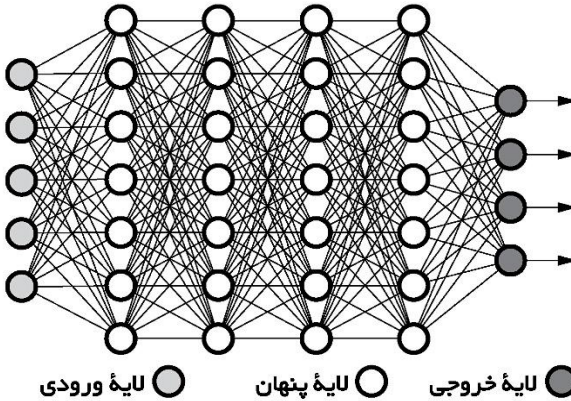
سلامت، کمک شایانی بنماید. هوش مصنوعی به صورت کاربرد تکنیک‌هایی که رایانه‌ها را توانا می‌سازند رفتار انسانی را تقلید نمایند، تعریف می‌شود. هوش مصنوعی شامل یک زیرگستره تحت عنوان یادگیری ماشین است. نقطهٔ کلیدی تمایز میان رهیافت‌های سنتی با یادگیری ماشین^۱ در آن است که در یادگیری ماشین، یک مدل از نمونه‌ها و مثال‌ها یاد می‌گیرد تا این که این ماشین با قواعد، برنامه‌ریزی شود. برای انجام دادن یک کار و عمل، «مثال‌ها»، به «شکل ورودی‌ها» (یافته‌ها)، «خروجی‌ها» (برچسب‌ها) فراهم می‌شوند.

برای نمونه، اسلایدهای دیجیتالی خوانده شده توسط پاتولوژیست‌ها، به یافته‌ها (یا ورودی به شکل پیکسل‌های اسلایدها) و خروجی‌ها (برای مثال، اطلاعات حاکی از این که یک اسلاید حاوی شواهد تغییراتی دال بر وجود سرطان است)، تبدیل می‌شوند. با استفاده از الگوریتم‌ها جهت یادگیری از مشاهدات، آن‌گاه رایانه تعیین می‌کند چگونه نگاشتی از یافته‌ها به خروجی‌ها انجام شود تا یک مدل که اطلاعات را عمومیت می‌دهد، خلق شود و بدین‌سان یک عمل را می‌توان به شکل درست و صحیح بر داده‌های جدید و هرگز دیده نشده (برای مثال، اسلاید پاتولوژی‌ای که هنوز توسط یک پاتولوژیست خوانده نشده است)، انجام داد. این فرایند به نام یادگیری ماشین نظارت شده^۲ معروف است.

¹ Machine learning

² Supervised Machine learning

شبکه عصبی یادگیری ژرف



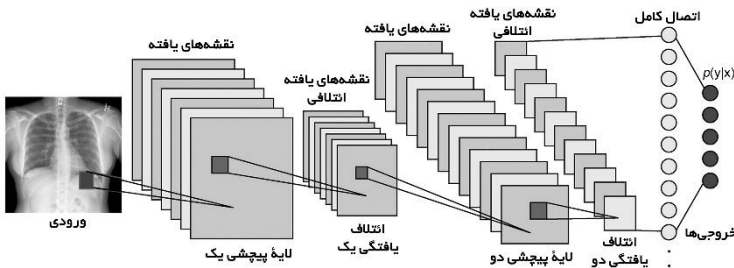
تصویر ۳۷: ساختار یک شبکه عصبی ژرف با یک لایه ورودی، بسیاری لایه‌های پنهان و لایه خروجی

این توانایی یک مدل پیدا کردن الگوهای آماری، در میان میلیون‌ها یافته می‌باشد و فعالیت آن چیزی است که از توان انسان خارج بوده و توسط ماشین‌های هوشمند (هوش مصنوعی) انجام می‌گیرد [۱۲۴]. یک زیر گستره از یادگیری ماشین، یادگیری ژرف^۱ است که از شبکه‌های عصبی مصنوعی که از مقادیر عظیمی داده تجربی می‌آموزد و می‌پذیرد، استفاده می‌کند. شبکه‌های عصبی ژرف یعنی الگوریتم‌هایی که این اجازه را به نرم‌افزار می‌دهند تا فوراً با انجام عملیات، به واسطه پردازش شبکه‌های چندلایه داده‌ها، آموزش دهد و بتواند به خوانش فرادقیق و

^۱ Deep learning

سریع اسکن های پزشکی، ضایعات پوستی، برداشت پولیپ های کوچک در هنگام کولونوسکوپی، شناخت پاتولوژی در تصاویر از شبکیه چشم افراد دیابتی و آشکار نمودن آریتمی های قلبی مانند فیبریلاسیون دهلیزی (با رصد داده های حاصل از حسگرهای موجود بر روی مچ دست و هزاران مورد دیگر) بپردازد [۱۲۲].

دیداری یادگیری ژرف در پناه فزونی در داده های بزرگ و رشد دائم توان یارانه ها فراهم آمده است. وجود انعطاف پذیری در ساختار شبکه های عصبی به یادگیری ماشین، توان مضاعفی را می دهد؛ به گونه ای که هوش مصنوعی می تواند در آینده ای نزدیک شکست های توسعه ای در علوم دارویی در کارآزمایی های بالینی را کمینه ساخته فرایندهای توسعه دارویی را ارزان تر، سریع تر و کارآمدتر کند [۱۲۵]. ما شنیده ایم که تعداد ستاره ها در آسمان از دانه های شن در زمین بیشتر هستند. مقیاس کهکشانی نیز در مورد ملکول های کوچک نیز به کار برده می شود. حدود ۱۰^{۶۰} ترکیب شیمیایی با سیمای دارونما وجود دارند که می توان آن ها را ساخت، یعنی ملکول های کوچک بیشتری از اتم هایی که در منظومه شمسی وجود دارند. این یک ماده خام عالی برای هوش مصنوعی است و شرکت هایی مانند Exscientia در حال توسعه کاتالوگ کامل این ترکیبات هستند و Epidyone یکصد میلیون ترکیب که ساخته نشده اند ولی سنتز آن ها ساده است را مورد مقابله و تطبیق قرار داده است.



تصویر ۳۸: شماتیک یک شبکهٔ عصبی پیچشی ژرف برای تفسیر یک گراف سادهٔ سینه به همراه یک سری لایه‌های پیچشی برای نگاشت یافته، انتلاف یافتگی و پیش‌بینی

چنین کاری فقط در شرکت‌های نوپا^۱ انجام نمی‌شود. برایان شوایشت^۲ از دانشکدهٔ داروسازی UCSF یک پروژهٔ اکتشاف داروی مُسکن را هدایت نمود که یک فهرست سه میلیونی از ترکیبات را به بیست و سه مورد کاهش داد. شیمی دان آلی در دانشگاه مانستر آلمان از یادگیری ژرف استفاده کرد و سنتز ترکیباتی را انجام داد که این کار بسیار پیش‌بینی‌پذیر، سریع و ساده بود. رباتی به نام ایو^۳ در دانشگاه کمبریج، مجهز به توانمندی‌های غربالگری کتابخانه‌ای هوش مصنوعی، توانست چندین خط شاهد برای عملکرد یک داروی ضد مالاریا را بیابد. جین لوئیس ریموند^۴ در دانشگاه برن سوئیس، یک پایگاه داده به نام GDB-17 از ۱۶۶ میلیون ترکیب را راه‌اندازی نموده است

¹ Startup companies

² Brain Schoichet

³ Eve

⁴ Jean-Louis Reymond

که نمایانگر همهٔ ملکول‌های امکان‌پذیر شیمیایی است که از تعداد ۱۷ یا کمتر اتم ساخته شده‌اند. تجزیه و تحلیل الگوریتمیک نزدیک‌ترین همسایه^۱، می‌تواند از طریق پایگاه دادهٔ کامل، فقط در طی چند دقیقه، غربالگری را انجام داده و ملکول‌هایی جدید را پیدا کند که اثرات مشابه به داروهای شناخته شده را دارند. مشخص شده است که بسیاری از ترکیبات پایگاه داده‌های ریموند برای سنتز، بسیار دشوار هستند. بنابراین، او آن را در حدّ یک فهرست کوچک از ۱۰ میلیون ترکیب ساده برای ساخت، تراش داده است جالب است که فقط ۱۰ میلیون [۱۲۲].

از آنجا که کاربرد هوش مصنوعی در کشف و توسعهٔ دارو تلاشی میان‌رشته‌ای با حضور متخصصین هوش مصنوعی، علوم دارویی و بیولوژی است، ما از سال ۲۰۱۷-۲۰۱۶ شاهد ظهور ائتلاف‌های زیست داروسازی - هوش مصنوعی هستیم که شامل این کمپانی‌ها می‌شوند [۱۲۶]:

- IBM Watson
- Abbvie
- Merck
- Novartis
- GSK
- Astra Zeneca
- Pfizer
- Exscientia
- Sanofi Genzym
- Recursion Pharmaceuticals
- ...

¹ Nearest neighbor algorithmic analysis

این ائتلاف‌ها از آنجا شکل می‌گیرند که باور در حال رشد آن است توسعه‌های نوین در هوش مصنوعی در دوران داده‌های بزرگ راهی را برای توسعه منطقی دارو و بهینه‌سازی آن گشایش نموده است و ارزیابی کاندیداهای داروی بر پایه مدل‌سازی داده‌های بزرگ و تجزیه و تحلیل آن‌ها توسط هوش مصنوعی، بینش‌های ژرفی را در طیفی که از ساختار شیمیایی تا پیامدهای بالینی شامل می‌شود، فراهم می‌آورد [۱۲۷].

برای مثال، پزشکی در محیط سیلیکونی^۱ بر روی کشف دارو برای سرطان کار می‌کند و بر بیش از ۷۲ میلیون ترکیب از پایگاه داده عمومی، غربالگری انجام می‌دهد و به شکل خلاقانه‌ای از یک جفت شبکه‌های عصبی هموار زاینده^۲ استفاده می‌کند. هدف اول، شناسایی ملکول‌های با توان درمانی است و دومین هدف، حذف آن‌هایی است که بر اساس ترکیبات پتنت شده پیشین هستند.

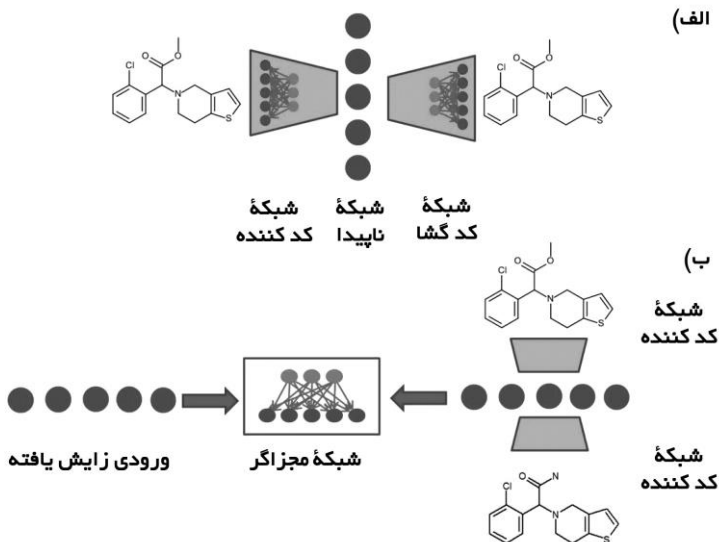
یکی از بزرگ‌ترین شرکت‌های هوش مصنوعی در اروپا Benevolent AI است که از میان مقالات مجلات زیست پزشکی و پایگاه‌های داده‌های شیمیایی، عمل غربالگری را انجام می‌دهد. یکی از تأثیر برانگیزترین مقالات درباره هوش مصنوعی در کشف دارو که تا کنون به چاپ رسیده است از آن ماروین سگلر^۳ می‌باشد که شیمی‌دان آلی شرکت فوق‌الذکر است. او و همکارانش در دانشگاه مانستر یک الگوریتم یادگیری ژرف را

¹ In silicon medicine

² Generative adversarial neural networks

³ Marwin segler

طراحی کردند تا بدانند بر اساس این الگوریتم، واکنش‌ها از میلیون‌ها مثال، چگونه طی می‌شوند. از آن الگوریتم برای خلق ملکول‌های آلی کوچک از میان بیش از ۱۲ میلیون واکنش شیمیایی آلی تک هنگامه‌ای شناخته شده، استفاده شد.



تصویر ۳۹: الف) یک خود رمزکننده دگرسان از دو شبکه عصبی تشکیل یافته است. شبکه رمزکننده، توصیف ملکولی را به یک توصیف برداری (فضای ناپیدا) تبدیل می‌نماید در حالی که شبکه رمزگشا تربیت می‌یابد تا بردار فضای ناپیدار را به یک ملکول ترجمان کند.

ب) خود رمزکننده دگرسان از یک خود رمزکننده استاندارد که یاد می‌گیرد ساختارهای شیمیایی را زایش کند، تشکیل یافته است. شبکه مجزاگر توصیف‌ها را از یک توزیع تعریفی به ساختارهایی که از خود رمزکننده زایش می‌یابند، مورد مقایسه قرار می‌دهد.

آن‌ها حتی شیمی‌دان‌ها را در دو انستیتوی برجسته مورد آزمون قرار دادند تا ببینند که بر اساس یک مطالعه دو سویه کور آیا آن‌ها می‌توانند میان راه‌های واکنش سنتتیک انسانی و هوش مصنوعی، تمایز قائل شوند؟ و آن‌ها نتوانستند. به همین منوال، پژوهشگران دانشگاه گلاسکو یک ربات سنتز آلی را طراحی کردند که از یادگیری ماشین جهت جستجو برای واکنش‌های شیمیایی جدید استفاده می‌کرد. ربات توانست ۳۶ واکنش را در روز انجام دهد و این در حالی بود که یک شیمی‌دان می‌توانست فقط سه یا چهار مورد را انجام دهد. افزون بر این، ربات واکنش‌هایی را انجام داد که پیامدهای آن را پیش‌تر نمی‌توانستند پیش‌بینی کنند [۱۲۲].

در هر صورت، به نظر می‌رسد که کاربرد هوش مصنوعی در داروسازی در نهایت بتواند توسعه دارو را به چند شیوه، بهبود بخشد:

۱/ نخست آن که کاندید دارویی بیشتری را مورد شناسایی قرار می‌دهد.

۲/ درصد کاندید‌هایی که فازهای کارآزمایی بالینی را طی کرده و تصویب قانونی را به دست می‌آورند را افزایش می‌دهد.

۳/ فرایند کلی اکتشاف و توسعه دارویی را سرعت می‌بخشد.

در این میان، یادگیری ژرف نقش کلیدی‌ای را بازی خواهد کرد، زیرا اکثر برنامه‌های یادگیری ماشین با مجموعه داده‌های کوچک سازمان‌دهی شده و دارای برچسب کار می‌کنند در حالی که برنامه‌های یادگیری ژرف می‌توانند با داده‌های خام، غیرساختارمند که حجم‌های عظیمی را به خود

اختصاص می‌دهند، کار کنند. برای مثال، یک برنامه یادگیری ماشین ممکن است نماهای گوناگون یک سلول را بعد از نشان دادن ده‌ها هزار نمونه عکس سلولی که در آن‌ها بخش‌های سلولی مشخص شده‌اند را یاد بگیرد و این در حالی است که نسخه یادگیری ماشین می‌تواند آن بخش‌های سلولی را بر اساس تصاویر سلولی مشخص نشده خودش، نامسازی کند اما برای این عملکرد نیاز دارد که به یک میلیون از آن‌ها نگاه کند [۱۲۸].



تصویر ۴۰: چالش‌های مدل‌سازی هوش مصنوعی رانش یافته با داده، کشف دارو با مدد رایانه

با چنین چشم‌اندازهای در کشف و توسعه دارو، شرکت‌های نوپا (استارت‌آپ) در این زمینه، از بیش از یک میلیارد دلار سرمایه‌گذاری در

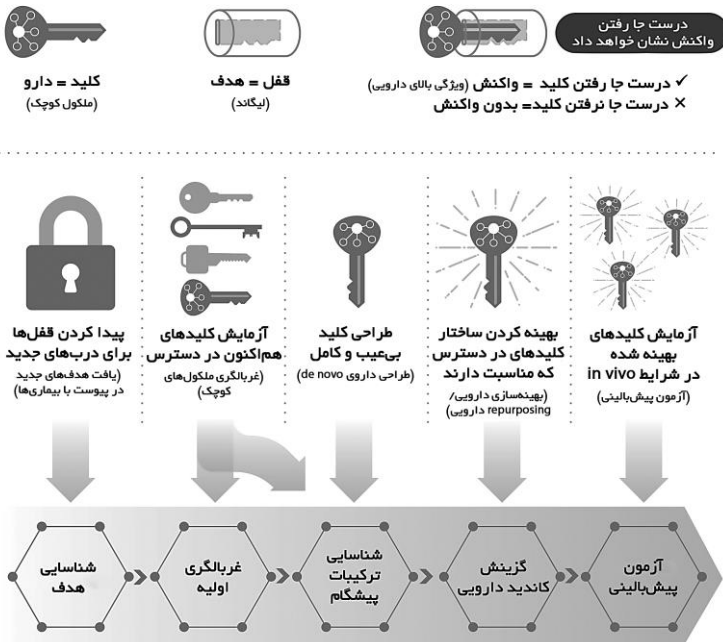
سال ۲۰۱۸ به ۱/۵ میلیارد دلار سرمایه گذاری در سال ۲۰۱۹، هدف گذاری کردند [۱۲۸]. در زیر ما به گستره‌هایی از علوم دارویی که هوش مصنوعی آن‌ها را هدف قرار داده است اشاره خواهیم کرد. اما باید دانست که طراحی سنتز و سهولت سنتز دست یافتنی است و اکتشاف خودکار دارو توسط رایانه‌ها یک واقعیت رو به فرونی است که می‌توان آن‌ها را در آینده نزدیک شاهد باشیم [۱۲۹].

پنج چالش عمده هوش مصنوعی برای اکتشاف دارو: یافت کلیدی ایده آل برای قفلی پیچیده

رهیافت پیدا کردن کاندیداهای دارویی نوین برای هدف‌های بیماری^۱، مانند تلاش به یافت کلیدی کامل برای یک قفل خاص است. عمده راه‌حل‌های هوش مصنوعی برای کشف دارو که امروزه در دسترس هستند اکثر بر پنج رهیافت گوناگون برای این چالش متمرکز می‌باشند (تصویر ۴۱). راه‌حل‌های بر پایه هوش مصنوعی، ساختار سه بعدی قفل را بهتر از آنچه در پیش از این امکان پذیر بود می‌تواند تصویرسازی نمایند (برای مثال، توسط غربالگری کتابخانه‌های ملکولی کوچک). آن‌ها همچنین می‌توانند قفل‌های جدیدی را جهت درمان بیماری‌ها با آنالیز کارآمدتر داده‌ها یافت کنند. هوش مصنوعی برای شرکت‌های کشف دارو اغلب الگوریتم‌ها و پلتفرم‌هایی را برای پرداختن به بیش از یکی از این

¹ Disease targets

چالش‌های مذکور که در راه کشف و پژوهش شرکت‌های زیست دارویی قرار دارند، فراهم می‌سازند؛ هر چند که ۴۰ درصد از تمرکز آن‌ها بر غربالگری تمرکز دارد [۱۳۰].



تصویر ۴۱: آنالوژی قفل و کلید نشان دهنده پنج چالش عمده برای هوش مصنوعی در کشف دارو است.

۱/ هوش مصنوعی برای شناسایی هدف دارویی و معتبرسازی

الگوریتم‌های هوش مصنوعی مقادیر عظیمی از داده‌های پژوهش‌های

پایه و منابع شخصی^۱ را به کار می‌برند تا بتوانند به درک مکانیسم‌های بیماری‌ها نایل آیند. این می‌تواند به شناسایی ساده‌تر مسیرهای جدید که در توأمان با بیماری‌ها هستند و اهداف دارویی نوین، منتهی شود. الگوریتم‌های هوش مصنوعی آنالیزهای خودشان را به شیوه مرور سیستماتیک مقالات انجام می‌دهند ولی به جای مصرف زمان در حد ماه‌ها، آن را در عرض ثانیه‌ها به اتمام می‌رسانند. هوش مصنوعی می‌تواند رهیافت‌ها را برای درک دقیق‌تر مکانیسم‌های پاتولوژیک سلولی - ملکولی مناسب سازد. پایگاه‌های داده بلادرنگ امیکس^۲، همچون دارایی‌های کلیدی برای چنین رهیافتی (شامل ژنومیک تک سلولی^۳) هستند [۱۳۰]. برای مثال، پلتفرم هوش مصنوعی IBM Watson برای کشف دارو، پنج پروتئین اتصالی RNA^۴ در پیوند با پاتوژن بیماری تحلیل روندهٔ عصبی (مانند ALS^۵) را شناسایی کرده است [۱۲۵].

در ژوئن ۲۰۱۷، Genetech، یک مشارکت با GNS Healthcare را اعلام نمود که هدف آن شناسایی و معتبرسازی اهداف دارویی نوین برای سرطان است. این پلتفرم اولین ابزار رانش یافته با هوش مصنوعی قابل دسترس تجاری است که تبدیل جریان متنوع داده‌های مراقبت‌های

¹ Private sources

² Omics real-time data bases

³ Single-cell genomics

⁴ RNA-Binding Proteins - RBPS

⁵ Amyotrophic Lateral Sclerosis - ALS

سلامت و زیست پزشکی (مانند پرونده الکترونیک سلامت که به صورت طولی فراهم شده است، توالی یابی نسل جدید و دیگر داده های امیکس) را به مدل های مکانیستیک رایانه ای که نمایانگر افراد بیمار می باشند را خودکارسازی نموده است [۱۳۱].

۲/ غربالگری کتابخانه های ملکولی کوچک

دومین چالش هوش مصنوعی در اکتشاف دارو، غربالگری کتابخانه های ملکولی کوچک جهت شناسایی کاندیداهای دارویی جدید است. داده های حاصل از کتابخانه های ملکول های کوچک، نقش مهمی در گزینش ترکیب جدید دارند. پیش بینی های بی نهایت دقیق از پروفایل های اتصالی را می توان برای اهداف دارویی با استفاده از فناوری های یادگیری ژرف مانند شبکه های Convolutional ایجاد کرد [۱۳۰]. کمپانی GSK یک قرارداد ۴۳ میلیون دلاری برای کشف دارو با استارت آپ هوش مصنوعی Exscientia جهت شناسایی ملکول های کوچک برای ۱۰ هدف گزینش شده در گستره های زمانی منعقد کرده است. شرکت Atomwise از فناوری های پیشرفته در هوش مصنوعی استفاده می کند. سامانه بر پایه هوش مصنوعی آن فعالیت زیستی ملکول های کوچک و برهم کنش های شیمیایی را مدل سازی می کند و ملکول هایی برای اهدافی که برای آن ها قبلاً تنظیم کننده ای نبوده است را مورد شناسایی قرار می دهد. در واقع، این سامانه از رهیافت های سنتی

داکینگ^۱، پیشی جسته است. دو شرکت دیگر نیز در طراحی تنظیم کننده‌های ملکولی کوچک گیرندهٔ ریانودین ۲ (RYR2) که هدف بسیار مهمی در بیماری‌های قلبی - عروقی است، مشارکت نموده‌اند. شرکت محاسباتی کشف دارو Cloud pharmaceuticals از پلتفرم طراحی ملکولی کوانتوم، ملکول‌های کوچک و پپتیدها را با فعالیت مورد تمایل بر روی اهداف داروی گزینش شده، به کار می‌برد [۱۳۱].

فناوری یادگیری ژرف در هوش مصنوعی نه تنها گسترهٔ پژوهشی ملکول‌های کوچک را متحول می‌سازد بلکه پتانسیل‌هایی را در شناسایی مواد بیولوژیک جدید مانند آنتی‌بادی‌های درمانی بر علیه سرطان، فیبروز و دیگر بیماری‌ها را نشان می‌دهد. این رهیافت بر پایهٔ هوش مصنوعی، زمان مورد نیاز برای کشف آنتی‌بادی درمانی مورد نیاز را از سه ماه به ۱۸ ماه کاهش داده است [۱۳۰].

۳/ طراحی *de novo* کاندیداهای دارویی جدید

یک گام به جلو پس از غربالگری کتابخانه‌های ملکولی کوچک، طراحی *de novo* ترکیبات جدیدی است که به صورت فرادقیقی با شاخص‌های ساختاری مورد لزوم برای اتصال اهداف دارویی خاص، مناسبت می‌یابد. در این حالت، فقط اطلاعات مربوط به ساختار هدف

^۱ Docking

مورد نیاز است و از تورش^۱ غربالگری ملکول‌های کوچک اجتناب ورزیده می‌شود. راه حل‌های یادگیری ژرف دوباره در قلب این رهیافت فرادقیق مرزشکن قرار می‌گیرد. مزیت این است که داروها را می‌توان به سرعت طراحی نمود و از برهم‌کنش‌های ناخواسته دوری جست و نتایج اولیه را در طی چند ماه ارائه داد[۱۳۰]. طراحی *de novo* که خلق ملکول‌های زیستی فعال جدید را بدون ترکیبات رفرانس، هدف قرار داده است از تقریباً ۲۵ سال پیش توسعه یافته است ولی کاربرد گسترده در کشف دارو نداشته است و بخشی از آن به تولید ترکیبات بر می‌گردد که از نظر سنتزی، دسترسی مشکل است؛ اما این گستره اخیراً به دلیل توسعه‌های انجام شده در هوش مصنوعی، حیات مجدد یافته است[۱۲۹]. یک شرکت کشف دارو بر پایه هوش مصنوعی^۲ با موفقیت با استفاده از هوش مصنوعی و طراحی *de novo* توانسته است ملکول جدیدی را در طی ۲۱ روز طراحی و در ۲۵ روز معتبرسازی کند که ۱۵ بار تندتر از فرایند زیست دارویی سنتی است[۱۳۰].

۴/ بهینه‌سازی دارو و *Repurposing*

Repurposing دارویی یکی از معادن طلایی برای فناوری‌های بر پایه هوش مصنوعی برای کسب ارزش افزوده است؛ زیرا هم‌اکنون مقداری

¹ Bias

² Insilico Medicine

فراوانی داده در مورد داروی موردنظر وجود دارد. Repurposing داروهای شناخته شده پیشین یا سوق دادن کاندیداهای دارویی که در فاز انتهایی قرار دارند به سوی گستره‌های درمانی جدید، یک راهبرد محبوب برای بسیاری از شرکت‌های زیست داروسازی است زیرا داروی مذکور با سمیت ناخواسته کمتری در کارآزمایی‌های انسانی توأم بوده و احتمالاً هزینه کمتری از پژوهش و توسعه (R&D) را خواهد داشت. یک مثال آشکار آن مشارکت پژوهش و توسعه میان Sanofi و شرکت زیست فناوری پیش‌ران یافته با هوش مصنوعی Recursion Pharmaceuticals در سال ۲۰۱۶ با هدف شناسایی کاربردهای نوین برای ملکول‌های فاز بالینی Sanofi برای بسیاری از بیماری‌های ژنتیکی است. رهیافت مورد استفاده این شرکت، هدف آگنوستیک^۱ است و بر اساس فنوتیپ‌سازی سلولی به واسطه آنالیز تصویر با استفاده از دید رایانه‌ای^۲ است. هزاران اندازه‌گیری مورفولوژیک در سطح سلول‌های واحد استخراج می‌گردد و کاتالوگ بزرگی از ملکول‌ها برای توانمندی ثابت کردن^۳ نقایص فنوتیپیک که با هر بیماری پیوستگی یافته است، مورد غربالگری قرار می‌گیرد.

بر اساس قرارداد، Sanofi به شرکت هوش مصنوعی Recursion تعدادی ملکول کوچک خواهد داد و این شرکت آن‌ها را در کتابخانه به سرعت در حال گسترش در مدل‌های بیماری‌های ژنتیکی، غربالگری

¹ Target agnostic

² Computer vision

³ Fix

خواهد کرد و با استفاده از فناوری یادگیری ماشین، کاربردهای نوین نوید دهنده‌ای را برای این ملکول‌های کوچک دارویی پیدا می‌کند [۱۳۱]. در هر صورت، مفهوم به کاربردن داروهای درمانی موجود برای یک بیماری جدید دارای این مزیت خواهد بود که داروی مذکور مستقیماً به فاز دوی بالینی برای کاربرد جدید و متفاوتی ورود پیدا خواهد کرد؛ بدون این که مجبور باشد فاز اول کارآزمایی بالینی و آزمون‌های سمیت را دوباره تکرار کند.

در مطالعه‌ای نشان داده شد که شبکه‌های عصبی ژرف در هوش مصنوعی می‌توانند مکانیسم‌های اثر پیچیده دارویی را در سطح مسیرهای بیولوژیک طبقه‌بندی کنند و بنابراین دارو در گروه‌های درمانی بر اساس طبقه عملکردی^۱ خودشان، کارآیی، کاربرد درمانی و سمیت آن‌ها طبقه‌بندی می‌شوند [۱۲۵]. این موضوع از آنجا اهمیت می‌یابد که یک دارو نه تنها با هدف بیولوژیک خاص خود برهم‌کنش می‌یابد بلکه با تعدادی از پروتئین‌ها (تا ۳۰۰ پروتئین) برهم‌کنش دارد و بدین‌سان تولید عوارض ناخواسته دارویی می‌کند. بر همین اساس، شرکت Cyclica به عنوان اولین شرکت هوش مصنوعی که توسعه فناوری خود را بر مفهوم پلی‌فارماکولوژی^۲ قرار داده است، یک رهیافت گسترده پروتئوم^۳ با

¹ Functional class

² Polypharmacology

³ Proteome-wide

مرکزیت دارویی^۱ را توسعه داده است تا تمام پروتئین‌هایی که یک ملکول کوچک می‌تواند با آن‌ها برهم‌کنش داشته باشد را مورد شناسایی قرار دهد و اطلاعات در مورد اثر بر هدف‌های دیگر که توأم با عوارض ناخواسته است را آشکار نموده و در ضمن به اولویت‌سنجی^۲ تجویز دارو برای بیماری‌های دیگر نیز بپردازد [۱۳۰].

۵/ آزمون پیش‌بالینی

همان‌گونه که پیش از این نیز اشاره شد، مدل‌های حیوانی در پیش‌بینی دقیق پاسخ فیزیولوژیک انسانی اغلب با شکست روبه‌رو می‌شوند. فقدان یک مدل‌سازی پیش‌بالینی خوب، دلیل کلیدی برای بازگشت ناچیزی از هزینه‌های پژوهش و توسعه است. هر چند در فصول پیش، به فناوری‌های پیش‌بینی‌کننده دیگر مانند ارگان بر روی یک تراشه یا کشت‌های سلولی سه بعدی اشاره شد، اما الگوریتم‌های هوش مصنوعی نیز می‌توانند این که چه مدل‌های حیوانی برای بعضی از بیماری‌ها دقیق‌تر هستند را مورد شناسایی قرار دهند. با الگوریتم‌های یادگیری ماشین هوش مصنوعی می‌توان همسان‌های^۳ پروفایل بیان ژنی میان موش و انسان را مورد شناسایی قرار داد و تفاوت‌های میان‌گونه‌ای را بهتر پیش‌بینی کرد [۱۳۰].

¹ Drug-centric

² Prioritization

³ Matches

کاربردهای دیگر هوش مصنوعی در کشف و توسعه دارو

از دیگر کاربردهای هوش مصنوعی در این عرصه، پلی‌فارماکولوژی است. هر چند که برای سال‌ها گزاره «یک هدف، یک بیماری»، پارادایم غالب در اکتشافات دارو بوده است، اما دیگر آشکار شده است که بسیاری از بیماری‌ها چنان پیچیده هستند که نمی‌توانند به صورت کارآمدی در قالب این پارادایم مورد درمان واقع شوند. رهیافت کشف داروی چندهدفی^۱، شیوه‌ای نویدبخش برای ساخت و یافت داروهای کارآمدتر می‌باشد. با در نظر گرفتن چنین منطقی، شرکت Sanofi با قرارداد ۲۷۴ میلیون دلاری با شرکت هوش مصنوعی Exscientia در سال ۲۰۱۷ در پی کشف و توسعه ملکول‌های کوچک با دو ویژگی^۲ است تا دیابت و بیماری‌های همراه آن را درمان کند و این به معنای طراحی ملکول‌های کوچک با دو ویژگی است که با چندگانه هدف قرار دادن از طریق یک داروی واحد بتواند به این هدف نائل شود [۱۳۱].

بنابراین، امروزه پارادایم «یک بیماری - چندین هدف»^۳ بر پارادایم «یک بیماری، یک هدف»، چیرگی یافته است. «یک بیماری - چندین هدف» مرسوم به پلی‌فارماکولوژی^۴ است و هوش مصنوعی می‌تواند با پروب کردن پایگاه داده‌های مسیرهای بیولوژیک، ساختارهای کریستالی،

¹ Multitarget

² Bispecific

³ One-disease-multiple-targets

⁴ Polypharmacology

تمایلات اتصالی، اهداف دارویی، ارتباط بیماری، ویژگی‌های شیمیایی و فعالیت‌های بیولوژیک، به طراحی عوامل پلی فارماکولوژیک بپردازد [۱۲۵]. امروزه همچنین از توان ابر رایانه‌های مسلح به هوش مصنوعی برای تسریع در آنالیز فرضیه‌های پژوهشگران در شرکت Pfizer با استفاده از حجم‌های عظیم منابع اطلاعاتی گوناگون شامل بیش از ۳۰ میلیون منبع از گزارش‌های داده‌های آزمایشگاهی و متون پزشکی، استفاده می‌شود [۱۳۱]. هم‌اکنون فقط تعدادی انگشت شمار از بیماری‌های نادر شاهد توسعه در درمان‌های خود بوده‌اند و هوش مصنوعی این پتانسیل را دارد که پژوهش‌های علمی را با استفاده از آزمون‌های سریع و دقیق *in silico* با استفاده از الگوریتم‌های یادگیری ژرف جهت شناسایی اهداف دارویی جدید، به صورت پرشتاب‌تر و ارزان‌تر، تسریع نماید (۹). در مسیر، ترکیب طراحی محاسباتی *de novo* با هوش مصنوعی، یک رایانه شیمی‌دان^۱ می‌تواند از ترکیبات مفید شناخته شده یاد بگیرد و تولید ساختارهای قابل سنتز و درست شیمیایی با فعالیت بیولوژیک طراحی شده را امکان‌پذیر نماید [۱۳۲].

با استفاده از یادگیری ماشین شرکت Benevolent AI توانست با آنالیز ویژگی‌های شیمیایی، داده‌های پزشکی و متون علمی، داروی Baricitinib که برای روماتیسم مفصلی متوسط تا شدید استفاده می‌شود

^۱ Computer chemist

را به عنوان کاندید درمان کووید-۱۹^۱ مطرح کند. تئوری آن است که این دارو می‌تواند از ورود ویروس به سلول با منع اندوسیتوز^۲ جلوگیری کند و بنابراین با این دارو با مشارکت با داروهای ضدویروسی، عفونت‌زایی ویروس و تکثیر آن و در نهایت پاسخ التهابی را که موجب شدت علائم در این بیماری می‌شود را کاهش دهد [۱۳۳].

چنین گستره‌هایی هستند که هوش مصنوعی باید در آینده خود را به اثبات برساند و این یک چالش بزرگ است، زیرا کافی نیست که آب و هوای گذشته را پیش‌بینی کرد بلکه باید آب و هوای فردا را پیش‌بینی نمود و بارها و بارها باید درستی آن را مورد آزمون قرار داد [۱۳۳]. اولین داروی جهان بر پایه فناوری‌های هوش مصنوعی که وارد فاز اول کارآزمایی بالینی شده است، اگونیسست طولانی مدت اثر قوی گیرنده 5-HT1A سرتونین (DSP-1181) است که می‌تواند بیماران دچار وسواس شدید را درمان کند. در یک مشارکت پرخطر میان یک شرکت ژاپنی و یک شرکت انگلیسی هوش مصنوعی Exscientia این امر صورت گرفت. با در نظر گرفتن زمان استاندارد پژوهش برای یک دارو که حدود پنج سال است، کاربرد فناوری هوش مصنوعی آن را به ۱۲ ماه کاهش داد [۱۳۴]. در هر صورت، هم‌اکنون بیش از ده هزار نفر در استارت‌آپ‌های هوش مصنوعی در سراسر جهان مشغول به کار هستند و حجم سرمایه‌گذاری در کاربرد

¹ COVID-19

² Endocytosis

هوش مصنوعی برای اکتشاف دارو چنان رو به فزونی است که هم‌اکنون اندازه متوسط این صنعت، $3/5$ برابر بزرگ‌تر از تصویربرداری پزشکی است [۱۳۳].

فصل نهم

فارما-IoT: همگرایی اینترنت اشیاء با علوم دارویی

مقدمه

چنانچه انقلاب صنعتی چهارم را که درخشش‌های آن را کم‌کم شاهد هستیم یک همگرایی میان فناوری‌های دیجیتالی، فیزیکی و بیولوژیکی در نظر بگیریم، بی‌شک اینترنت اشیا (IoT)^۱، در کنار دستاوردهای دیگر این انقلاب مانند هوش مصنوعی، نانوزیست فناوری، علوم مواد پیشرفته، ذخیره‌سازی انرژی، محاسبه‌گری کوانتومی و رباتیک، همچون ستاره‌ای درخشان خودنمایی می‌کند [۱۳۵].

اینترنت اشیا، جهان ادوات هوشمندی است که با اینترنت به یکدیگر اتصال دارند و داده‌های بلادرنگ^۲ را به شبکه‌ای از ماشین‌های پردازشی خوراک رسانی کرده که در میان خود ارتباط برقرار کرده (پردازش ماشین به ماشین) و داده‌ها را بر اساس مربوط بودن تریاژ نموده (یادگیری ماشین) و الگوها را برای تبدیل شدن آن‌ها به معادلات، مشاهده می‌کنند (هوش مصنوعی) [۱۳۶].

بر همین اساس، مفهوم فارما-IoT شامل دیجیتالی شدن محصولات پزشکی و فرایندهای مراقبتی مربوطه با استفاده از ادوات پزشکی اتصال

¹ Internet of Things - IoT

² Real-time data

یافته هوشمند است و از خدمات فناوری اطلاعات و ارتباطات (ICT) مانند وب، موبایل، برنامه‌های کاربردی و غیره در هنگام توسعه دارو، کارآزمایی‌های بالینی و مراقبت از بیماری، استفاده می‌کند. پیامدهای فارما-IoT در توسعه و کارآزمایی‌های بالینی می‌تواند ترکیباتی از فناوری‌های پیشرفته و خدمات را به کار برد تا کاملاً انواع نوینی از امکانات درمانی را خلق نماید [۱۳۷]. در سال ۲۰۲۰، پیش‌بینی شده است که ۴۰ درصد از فناوری وابسته به اینترنت اشیاء در بخش وابسته به سلامت هزینه می‌شود و بدین‌سان بازار ۱۱۷ میلیارد دلاری را به خود اختصاص می‌دهد و این خود برخاسته از همگرایی پزشکی و فناوری‌های اطلاعات است که موجب انقلاب در انفورماتیک پزشکی گردیده و موجب خواهد شد تا مراقبت‌های سلامت با کاهش هزینه‌ها، نجات جان انسان‌ها و کاهش ناکارآمدی‌ها، دچار تحول گردد؛ این تحول در نهایت موجب خواهد گردید تا با پیاده‌سازی اینترنت اشیاء در جهان دارویی، میزان بهره‌وری افزایش یافته و خطاهای انسانی نیز کاهش بیابند [۱۳۷ و ۱۳۸].

برای نیل به چنین اهدافی، فارما-IoT می‌بایست نیازهای بیماران را مدنظر قرار دهد زیرا بیمار به عنوان بسته‌ای از عقاید مذهبی، شیوه و الگوهای زندگی و فرهنگی و میزان متفاوت دسترسی به خدمات مراقبت‌های سلامت، در توسعه این فناوری، نقش حیاتی را بازی می‌کند [۱۳۹]. در این مسیر، ادوات فارما-IoT و حسگرهای این فناوری موجب می‌گردند تا صنعت علوم زیستی به سطح آینده‌ای ارتقاء

بیابند[۱۴۰]. زیرا این علوم از کاربرد فناوری فارما-IoT می‌توانند به عنوان یک همیار تشخیص طبی نیز استفاده کرده و با حضور ادوات حسگری که در بدن بیمار کاشته می‌شوند^۱، این امکان فراهم می‌شود که بدانیم چگونه داروها با پیشرفت بیماری اثر می‌کنند. از سوی دیگر، به دلیل آسانی کاربرد ادوات این فناوری که کاربرپسند^۲ هستند، می‌توان فضایی سرشار از اعتماد و دانش را میان پزشک، داروساز و بیمار فراهم آورد. همچنین همان‌گونه که در این نوشتار اشاره خواهد شد، با ایجاد تحول در کارآزمایی‌های بالینی به واسطه فناوری فارما-IoT، ما شاهد کاهش هزینه‌های سرسام آور کارآزمایی‌ها چندگامی و پایش‌های زمان بر بوده و در نهایت با کاربرد ارگان بر روی یک تراشه که از ادوات کلیدی این فناوری در عرصه کشف دارو است، کاهش کاربرد مدل‌های حیوانی را شاهد خواهیم بود که این موضوع نقش مهمی را در زمینه پژوهش و توسعه دارویی ایفا خواهد نمود[۱۴۰].

بر اساس چنین سودمندی‌ها و دستاوردهایی است که شرکت‌های دارویی به سوی فناوری فارما-IoT میل کرده‌اند. برای مثال، شرکت دارویی Pfizer با شرکت IBM که غول IT است در مورد ایجاد خانه پارکینسون که توانمند با فناوری گردیده، مشارکت کرده است. این خانه با حسگرهای چندگانه به هم اتصال یافته مجهز است که حرکات بیماران

¹ Embedded devices

² User-friendly

را مورد پایش قرار می‌دهد و کمک به درک شرایط این بیماران کرده و راه را برای درمان‌های انقلابی آینده گشایش می‌نماید [۱۳۹]. بدون تردید، در قلب فناوری فارما-IoT مانند دیگر بخش‌های اینترنت اشیاء، حسگرهای زیستی، به ویژه حسگرهای زیستی پوشیدنی^۱، نقش مهمی دارند. این حسگرهای سلامت قابل پوشیدن شامل ساعت‌های هوشمند (که کاربرد رایج را در میان مردم یافته‌اند) و نیز حسگرهای پوشیدنی تحقیقاتی (که می‌توانند سطح برخورد رفتاری و زیست‌محیطی ما را ثبت و انعکاس دهند)، چنان راه پیشرفت را طی خواهند کرد که نه تنها نیازهای پزشکی فرادقیق را پاسخ خواهند داد بلکه از روابط پیچیده ژن، محیط‌زیست و سلامت نیز پرده بردار خواهند داشت.

همچنین حسگرهای زیستی درونی می‌توانند میزان حرکت، موقعیت، شیوه جابه‌جایی و حمل‌ونقل، صدا، تصویر، برهم‌کنش‌های اجتماعی و پارامترهای فیزیولوژیک ما را رصد کنند. همچنین تلفن‌های همراه هوشمند، نقش میانجی را میان حسگرهای زیستی قابل پوشیدن و انسان برای پارامترهای فیزیولوژیک مانند تنفس، دستگاه گردش خون، متابولیت‌های بدن و ژنوم انسان، بازی خواهند کرد. دستبند‌های مچی به عنوان یکی از این ادوات پوشیدنی می‌توانند ضربان، فعالیت فیزیکی، درجه حرارت، سطح اکسیژن و فشارخون را ثبت و به تلفن هوشمند وی

¹ Wearable health sensors

و سپس به شبکه پیچیده «بر^۱» که پزشک، داروساز و ارائه دهندگان خدمات سلامت به آن متصل هستند، شرایط فیزیولوژیک بیمار را اطلاع دهند[۱۴۰].

در یک سطح وسیع تر در قالب فارما-IoT، کاربرد فناوری‌های ادوات حسگرهای پوشیدنی و قابل کاشتن می‌توانند اکوسیستمی را خلق کنند که از تولید دارو، آغاز تا کاربرد و پایش شرایط بیمار را شامل گردیده و با بازخوردهای مربوطه، شرایط را برای کنترل و مراقبت از سلامت بیمار و تولید بهینه محصول دارویی، هموار سازند. محصول Dyno یک فناوری اسکتر سلامت چند منظوره یکپارچه است که می‌تواند ۳۳ سنجه سلامت را در کمتر از ۶۰ ثانیه از طریق عملکرد یک کاربرد واحد فراهم سازد. این داده‌های سلامت با رعایت اصول ایمنی به صورت بی‌سیم در پلتفورم پردازشی ابر شرکت^۲ برای آنالیزهای بعدی و فرآوری، بارگذاری گردیده و سپس با متخصصین مراقبت‌های سلامت به اشتراک گذاشته می‌شوند. این وسیله برای پایش بیماران قلبی عروقی در کارآزمایی‌های بالینی دارویی، بسیار دقیق عمل می‌نماید[۱۴۱].

از این رو، مشاهده می‌شود که فناوری‌های ادوات حسگری پوشیدنی فارما-IoT می‌توانند به شرکت‌های دارویی از جنبه‌های فراوانی کمک کنند که در ادامه این نوشتار به آن‌ها خواهیم پرداخت و بدین وسیله

¹ Cloud

² Company's cloud computing platform

پژوهش‌های دارویی را سرعت بخشیده و کارآزمایی‌های بالینی و کارآمدی رهایش دارویی را بهبودی بخشیده و در درگیر نمودن بیماران و همکاری آن‌ها در مصرف دارو کمک شایانی داشته باشند. البته، فارما-IoT نه تنها در بخش‌های علمی و کاربردی ارائه خدمات دارویی به پزشک و بیمار نقش ایفا می‌کند بلکه در فرایند داروسازی، در فراتر از کشف و توسعه یعنی در جریان خط تولید دارو نیز سودمندی‌های شگفت‌انگیزی را از خود نمایان می‌سازد [۱۴۲]؛ که موضوع بحث ما در اینجا نیست و خود نوشتاری ویژه را می‌طلبد. اما آنچه که هویدا می‌باشد آن است که فناوری فارما-IoT نه تنها هزینه پژوهش و توسعه را کاهش می‌دهد بلکه سرعت کشف و توسعه دارو را فزونی داده و حلقه میان پزشک، داروساز، سازنده دارو و بیمار را کامل می‌کند.

الف / تراشه بر روی یک قرص

تراشه بر روی یک قرص^۱ که آن را باید در گروه قرص دیجیتالی^۲ (قرص هوشمند، حسگر بلعیدنی^۳) جای داد از کاربردهای مسلم فارما-IoT است. حسگر بلعیدنی وسیله‌ای است که این اجازه را به خانواده و پزشکان می‌دهد تا مصرف و الگوهای تبعیت دارویی^۴ را در زمان واقعی ارزیابی

¹ Chip on a pill

² Digital pill

³ Ingestible sensor

⁴ Adherence

نموده و پذیرش دارویی از سوی بیمار را با سنجه‌های فیزیولوژیک مهم ارتباط داده تا اقدامات مناسب در پاسخ این الگوها و سنجه‌های سلامت انجام شوند. خوشبختانه، در کارآزمایی‌های بالینی، کاربرد این سامانه بیانگر دقت، کارآمدی و کارایی آن به عنوان بخشی از سامانه بازخوردی سلامت دیجیتالی بوده است [۱۴۳].

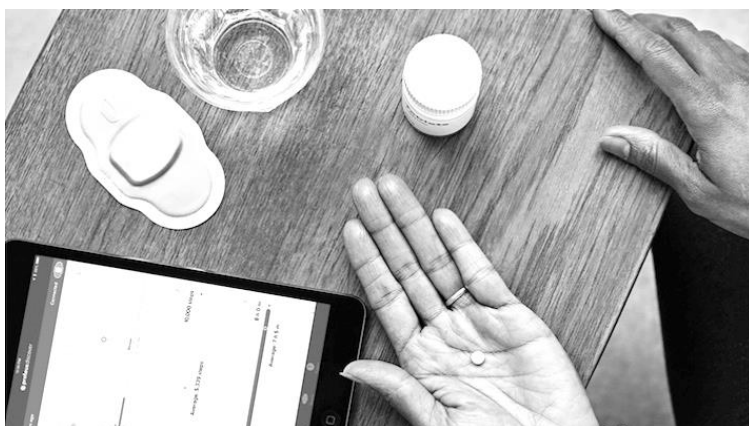


تصویر ۴۲: قرص آری‌پیپرازول همراه با زیست‌حسگر که اطلاعات را به پیچ و سپس به تلفن هوشمند ارسال می‌دارد. این قرص دیجیتالی در سال ۲۰۱۷ مورد تایید FDA قرار گرفت.

اولین قرص دیجیتالی در سال ۲۰۱۷ توسط FDA مورد تأیید قرار گرفت. این قرص که Abilify MyCite نامیده می‌شود با یک حسگر بلعیدنی ریز که با یک پیچ پوشیدنی بیمار ارتباط برقرار می‌کند، مجهز شده است. پیچ سپس داده‌های دارو را به یک برنامه کاربردی تلفن هوشمند ارسال می‌کند و بیمار می‌تواند داوطلبانه این اطلاعات را به یک پایگاه داده برای پزشک یا افراد دیگر مورد نظر ارسال نماید. این دارو (Abilify) در درمان شیذوفرنی، بیماری دو قطبی و یک داروی افزودنی برای افسردگی، مصرف دارد.

این قرص دیجیتالی دارای حسگری در اندازه دانه‌شن، ساخته شده از سیلیکون، مس و منیزیم است. یک پیام الکتریکی در هنگامی که حسگر در تماس با اسید معده قرار می‌گیرد فعال می‌شود؛ سپس حسگر از بدن به شکل طبیعی عبور می‌کند. پچی که بیمار بر روی قفسه صدری خود در سمت چپ می‌پوشد، چند دقیقه بعد از این که قرص بلعیده شد، این پیام الکتریکی را دریافت می‌کند. پیچ سپس داده‌ها را ارسال می‌نماید که این داده‌ها شامل زمان مصرف قرص و دوز آن به برنامه کاربردی تلفن هوشمند بیمار از طریق بلوتوث است و این پیچ باید هر هفت روز یک بار تعویض شود. پزشک و تا چهار نفر به انتخاب خود بیمار می‌توانند به اطلاعات آن دسترسی داشته باشند. این قرص دیجیتال بعد از سال‌ها پژوهش به بازار آمده است و ماحصل یک سرمایه‌گذاری پرخطر میان شرکت دارویی ژاپنی Otsuka و خدمات پزشکی دیجیتالی Proteus

Digital Health است که حسگر مربوطه را می‌سازد. بی‌شک، این فناوری همگرا که بخشی از فارما-IoT است می‌تواند موضوع تبعیت دارویی و مسائل دیگر مربوط به اثر و عملکرد دارو را بهبود ببخشد[۱۴۴].



تصویر ۴۳: سامانه قرص دیجیتالی پروتئوس، مجهز به زیست‌حسگر همراه با پچ ارسال اطلاعات به گوشی همراه که در انکولوژی و گستره‌های دیگر کاربرد یافته است.

امروزه، این فناوری، عرصه‌های دیگر مصرف دارویی را هدف قرار داده است مانند اولین کاربرد آن در گستره انکولوژی است که شرکت Proteus Digital Health از قرص‌های دیجیتالی شیمی درمانی یا Capecitabine در درمان بیماران با سرطان کولورکتال، شروع به استفاده کرده است. حسگر بلعیدنی در این مورد نیز دوزاژ و تیپ خوراکی شیمی درمانی و پاره‌ای از پاسخ‌های فیزیولوژیک به دارو را به پلتفرم تلفن هوشمند که توسط خود شرکت توسعه داده است، ارسال می‌نماید[۱۴۵].

از حسگر بلعیدنی پروتئوس^۱ و کپسول گذاری توآمان^۲ داروی تنوفوویر و Emtricitabine در پروفیلاکسی پیش برخورد^۳ برای HIV استفاده گردید و Bioequivalence آن نشان داده شد [۱۴۶].

ب / فارما-IoT و کارآزمایی های بالینی

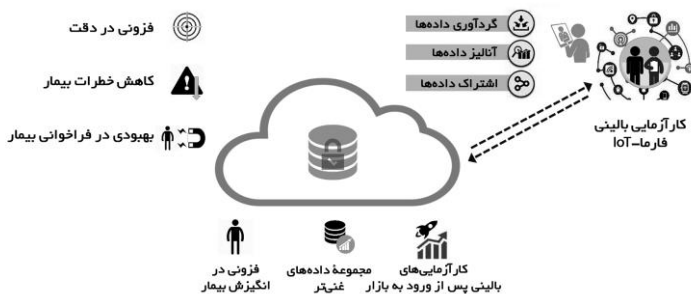
فناوری فارما-IoT، مدیریت کارآزمایی های بالینی را با ردگیری سلامت افراد مورد پژوهش در شرایط طبیعی در بیرون از مراکز پژوهشی یعنی جایی که بیماران دارو را دریافت می دارند، آسان می سازد. این فناوری نه تنها محدودیت چک آپ متوالی شرکت کنندگان در کارآزمایی بالینی را می تواند حذف کند بلکه می تواند افرادی را که توانایی جابه جایی ندارند و نمی توانند به مراکز پژوهشی برای کارآزمایی های بالینی ورود نمایند را وارد حلقه شرکت کنندگان در کارآزمایی نماید و بدین سان تعداد و تنوع افراد شرکت کننده را افزایش دهد. ادوات حسگر پوشیدنی به صورت مرتب اطلاعات مربوط به پارامترهای فیزیولوژیک را ثبت و مادامی که بیمار در فعالیت طبیعی روزانه خود است به صورت غیرفعالانه این اطلاعات به ابر ارسال می گردد. یک شرکت سلامت، گواهی FDA را در فوریه ۲۰۱۹ برای یک وسیله پایش توانمند یافته با هوش مصنوعی

¹ Proteus ingestible sensor

² Coencapsulation

³ Pre-exposure prophylaxis

برای مراقبت‌های پس از رخداد حاد دریافت کرده است که بر روی بازوی بیمار قرار داده می‌شود و علائم حیاتی را از بیمارستان تا خانه مورد رصد قرار می‌دهد. این شرکت همچنین مشارکت صنعت داروسازی برای پایش در خانه افراد شرکت کننده در کارآزمایی‌های بالینی را به دست آورده است [۱۳۶].



تصویر ۴۴: اینترنت اشیا در کارآزمایی‌های بالینی

امروزه با بروز همه‌گیری کووید-۱۹، بیش از ۸۰ درصد از سایت‌ها پژوهش‌های بالینی در اروپا و آمریکا گزارش کرده‌اند که مطالعات کارآزمایی بالینی در جریان آن‌ها متوقف گردیده است و ترس شرکت کنندگان از حضور در این سایت‌های بالینی همراه با خود جداسازی و محدودیت در سفر و جابه‌جایی موجب گردیده است که در شرایط کرونایی اهمیت فارما-IoT را نمایان می‌سازد. در واقع، سازمان‌های

پژوهش‌های بالینی (CRO)^۱ و شرکت‌های دارویی دارند به سوی شیوه‌های کنترل از راه دور کارآزمایی‌های بالینی و ارزیابی ادوات هوشمند اتصال یافته نوپدید مثل اینترنت اشیا میل کنند. بنابراین به نظر می‌رسد که کارآزمایی‌های بالینی مجازی^۲ و پایش از راه دور بیماران بر اساس اینترنت اشیا، جای کارآزمایی‌های بالینی سنتی را بگیرند. از برجستگی‌های این نوع کارآزمایی‌ها آن است که امکان حضور طیف وسیع‌تر شرکت کنندگان به دلیل فراهم آمدن بستر دسترسی، به وجود آمده و شاهد تنوع در شرکت کنندگان نیز باشیم.

از ویژگی‌های مهم این نوع کارآزمایی‌های بالینی که شاید بتوان نام کارآزمایی‌های بالینی هوشمند^۳ را بر آن‌ها گذاشت آن است که تبعیت بیماران به پروتکل‌ها را افزایش و پایش آن‌ها را آسان می‌نمایند. گردآوری داده‌های دقیق، کاربرد حسگرهای پوشیدنی پیشرفته، ادوات اتصال یافته هوشمند و پلتفرم‌های بر پایه اینترنت اشیا کنترل از راه دور، از دیگر ویژگی‌های این نوع کارآزمایی‌های مجازی هستند. بی‌شک، توسعه دوران دیجیتال و تکثیر ادوات اتصال یافته توانمند شده با اینترنت اشیا مانند ادوات پوشیدنی، تلفن‌های هوشمند، ادوات پزشکی خانگی، ساعت‌های مچی پیشرفته تکنولوژیک و مدول‌های پزشکی از راه دور، استانداردهای کارآزمایی‌های بالینی سنتی را فزونی خواهند داد. همچنین کاربرد ادوات

¹ Clinical Research Organizations - CRO

² Virtual Clinical Trials

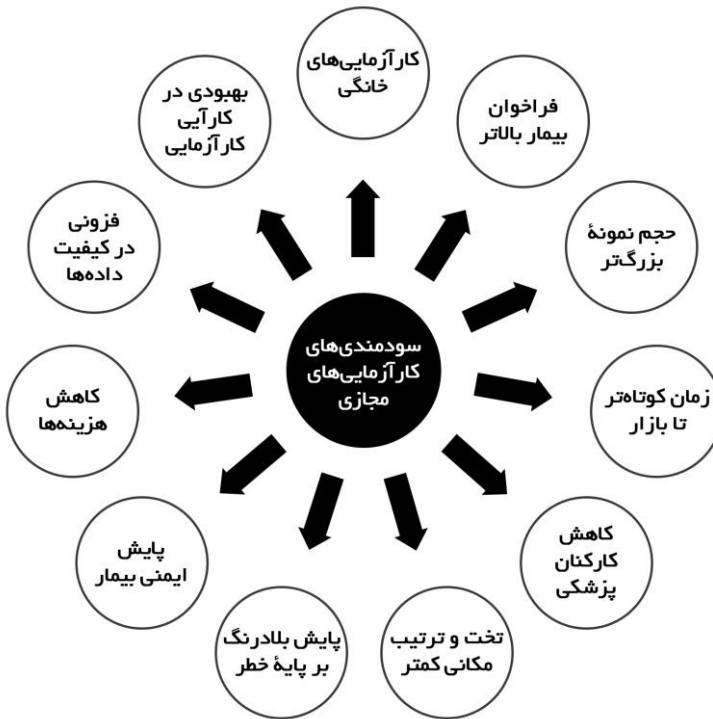
³ Smart Clinical Trials

اینترنت اشیا با نگرش به بیمار، پایش از راه دور آن‌ها را برای متغیرهای پزشکی مانند قند خون، وزن، ضربان قلب، رطوبت، وضعیت و شرایط پوست، ساعت‌های خواب و بسیاری دیگر را امکان‌پذیر می‌نماید. با همگرایی فارما-IoT و هوش مصنوعی در قالب پلتفرم‌های یکپارچه باید منتظر تحول در هدایت، مدیریت و انجام کارآزمایی‌های بالینی بود که با کاهش هزینه‌های پژوهش‌های بالینی همراه خواهد شد [۱۴۷ و ۱۴۸].

هم‌اکنون شرکت‌های دارویی در سراسر جهان به شیوه پذیرش هر چه سریع‌تر فناوری‌هایی همچون اینترنت اشیا، هوش مصنوعی، ابر و دیگر ادوات یادگیری ماشین در ارتباط با کارآزمایی‌های بالینی می‌روند و پایگاه‌های داده سامانه مدیریت کارآزمایی‌های بالینی (CTMS)^۱ نیز باید به این مجموعه افزود. پردازش ابری^۲، مدیریت مرکز یافته داده‌ها و برنامه‌های کاربردی بر سرورهای مجازی و بر پایه اینترنت است. برعکس یک CTMS سنتی، یک CTMS بر پایه ابر یک تحول است زیرا پردازش ابری شیوه فراخوانی داده‌های پژوهشگران بالینی را به سرعت متحول کرده است و این شیوه پردازش در همگرایی با اینترنت اشیا به دلیل فراوانی فزاینده تلفن‌های هوشمند، ادوات پزشکی هوشمند و بیش از میلیون‌ها حسگر در این فضای نامتناهی، باید منتظر شگفتی‌ها در عرصه کارآزمایی‌های بالینی، به ویژه در فاز ۴ این کارآزمایی‌ها باشیم [۱۴۹].

¹ Clinical Trial Management System

² Cloud computing



تصویر ۴۵: سودمندی‌های کارآزمایی‌های مجازی

همگرایی فارما-IoT با فناوری‌های دیگر

همان‌گونه که اشاره گردید فناوری اینترنت اشیاء از دستاوردهای انقلاب صنعتی چهارم است و از ویژگی این انقلاب آن است که فناوری‌های کلیدی وابسته به آن، توان همگرایی را دارند. از این رو، امروز بحث همگرایی فارما-IoT با هوش مصنوعی برای پردازش اطلاعات خودکار شده با آنالیزهای داده، کارخانه‌های هوشمند برای تولید داروهای

سفارشی، موضوع امنیت و ایمنی و پذیرش بیمار مطرح است [۱۵۰]. چاپ سه بعدی نیز دستاوردی دیگر از انقلاب صنعتی چهارم است و FDA اولین محصول دارویی چاپ شده توسط چاپگر سه بعدی را در آگوست ۲۰۱۵ مورد تأیید قرار داد، از ویژگی‌های این فناوری، چنگ اندازی به آرزوهای پزشکی فردگرایانه بر اساس نیاز و تقاضای بیمار است [۱۵۱].



تصویر ۴۶: چاپ سه بعدی قرص اسپریتام به عنوان اولین داروی مورد تایید FDA با چاپ سه بعدی

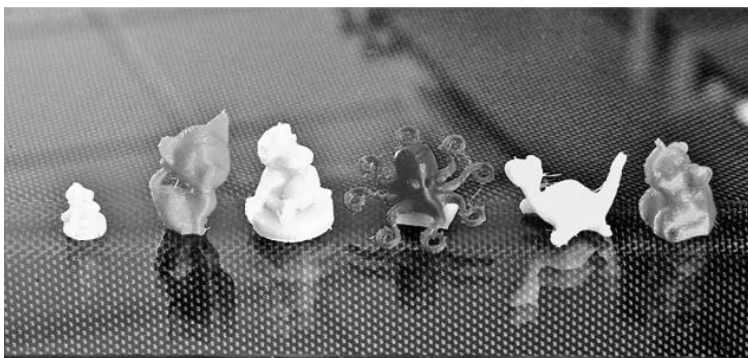
در ژوئن ۲۰۱۵، گزارش گردید که دانشمندان کالج دانشگاهی لندن موفق شدند داروها را به اشکال گوناگون مانند دایناسور و اختاپوس چاپ

کنند زیرا پذیرش این قرص‌ها برای کودکان آسان‌تر بود. شرکت FabRX انگلستان بر این باور است که آن‌ها می‌توانند قرص‌های چاپ شده خود را در طی ۵ تا ۱۰ سال آینده، تجاری‌سازی کنند و چاپ سه بعدی دارو در دهه آینده در هر بیمارستان بزرگی انجام می‌شود و این به معنای آن است که داروی مورد نیاز بر اساس تقاضای بیمار از طریق فارما-IoT را می‌توان در خانه و یا حداقل در داروخانه موجود در هر خیابانی، به چاپ رساند و این یکی از ابروندها در حوزه علوم دارویی است که امکان تبادل اطلاعات ساخت داروی مورد نیاز بر اساس تقاضا و شکل سفارش شده مشتری را در مکان و از طریق زیرساخت فناوری فارما-IoT مهیا می‌نماید تا بتوان دارو را بر اساس اندازه، شکل و میزان رهایش ویژه هر بیمار تولید کرد و بدین‌سان گام‌های بلندی را در عرصه پزشکی فردگرایانه برداشت نمود [۱۵۲ و ۱۵۳].

از فناوری‌های برجسته دیگر انقلاب صنعتی چهارم، واقعیت مجازی^۱ است که در داروسازی و داروخانه‌ها از دیدگاه پژوهشی، آموزشی، بالینی و مشاوره بیمار نقش‌های تعریف شده‌ای را برای خود لحاظ نموده است و به عنوان جایگزینی برای دارو درمانی به ویژه در دردهای مزمن و استرس، در طراحی دارو و کشف آن‌ها، آموزش داروساز، تغییر رفتار و مشاوره به بیماران، مطرح شده است [۱۵۴]. اما با همگرایی واقعیت مجازی با فارما-IoT می‌توان گستره‌ای بی‌انتهای پتانسیل‌های کاربردی را مدنظر قرار داد. برای

^۱ Virtual reality

مثال، در آینده، به جای بروشورهای دارویی طولانی، کسل کننده و تشویشگر، با کمک واقعیت مجازی که به فارما-IoT اتصال دارد برای هر دارو به فراخور دانش و شرایط فیزیکی - فیزیولوژیکی و روانی بیمار، اطلاعات مورد لزوم را در سیر بیماری بر اساس نوع، دوزاژ و سامانه رهایش بیمار به وی، آموزش داده شده و مشاوره خواهند داد.



تصویر ۴۷: چاپ سه بعدی قرص‌ها به اشکال گوناگون، مناسب پذیرش کودکان توسط شرکت FebRX

در یک چشم‌انداز فرارو، می‌توان این گونه تجسم کرد که با مدد این فناوری‌های پیشرفته که در قلب انقلاب صنعتی چهارم نهفته‌اند و نمودهایی از آن را در فارما-IoT مشاهده می‌کنیم، ما در آینده با فرد بیماری روبه‌رو خواهیم بود که بسیار توانمند بوده و نه تنها اطلاعات گوناگونی را از شرایط بیوفیزیولوژیک و فیزیکی خود در شرایط سلامت و بیماری و سیر توسعه بیماری می‌داند بلکه به شکلی مشارکت‌جویانه نیز

در روند درمانی‌اش شرکت می‌کند و این‌ها همه برآمده از فزونی اطلاعات گسترده و فراگیر در فضای مجازی قابل دسترس به صورت بلادرنگ بر پایه فناوری اینترنت اشیا در فضای ابر است. هر چند که این میزان توانمندی بیماران، خود را به صورت یک چالش برای پزشکی شبکه‌ای یا P4 آینده نشان داده است و نویسنده مشهور آینده‌پژوه، دکتر اریک توپال در اثر ارزشمند خود به نام «بیمار شما را می‌بیند» به این چالش پرداخته است، اما باید این «بیمار توانمند شده» را به عنوان یک فرصت در تدوین نقشه راه آینده پزشکی و داروسازی قلمداد نمود؛ زیرا چه بخواهیم و چه نخواهیم این خود یک ابروند در علوم پزشکی و دارویی است، ابروندی به نام «بیمار آگاه‌مند» [۱۵۵].

فصل دهم

کاربردهای فناوری‌های همگرا

در حوزه علوم داروسازی

مقدمه

امروزه با انفجار گسترده فناوری‌ها و اطلاعات در شاخه‌های مختلف علوم، شاهد انقلاب غیرقابل باور در رشته‌های مختلف علوم پزشکی، من جمله رشته داروسازی می‌باشیم. از طرف دیگر با ظهور و گسترش چشمگیر فناوری‌های همگرا و ایجاد ارتباط شدید و پیچیده مابین رشته‌های مختلف، ضرورت به کارگیری علوم همگرا در شاخه‌های مختلف علوم، کاملاً مشهود می‌باشد. فناوری‌های همگرا در حال حاضر بیشتر شامل چهار گستره علوم پایه و کاربردی نانو تکنولوژی، بیوتکنولوژی، فناوری اطلاعات و علوم شناختی و هوش مصنوعی هستند و به این فناوری‌ها به صورت پیش‌گفت، با اصطلاح NBIC بیان می‌شوند. از طرف دیگر علوم مربوط به حوزه داروسازی نیز با توجه به ارتباط و وابستگی بسیار شدید به علوم پزشکی، زیست شناسی، شیمی، بیوشیمی و نیز فیزیک به عنوان یک رشته میان‌رشته‌ای، به ویژه بین علوم پزشکی، علوم فنی و صنعتی، فناوری اطلاعات و سایر علوم مطرح می‌باشد. در این رابطه نیز گسترش حوزه داروسازی، شدیداً به علوم همگرا و فناوری‌های مرتبط وابسته گردیده و یکی از نیازهای ضروری و امروزی داروسازان برای دستیابی به تکنولوژی‌های جدید و ارائه خدمات نوین، به کارگیری علوم

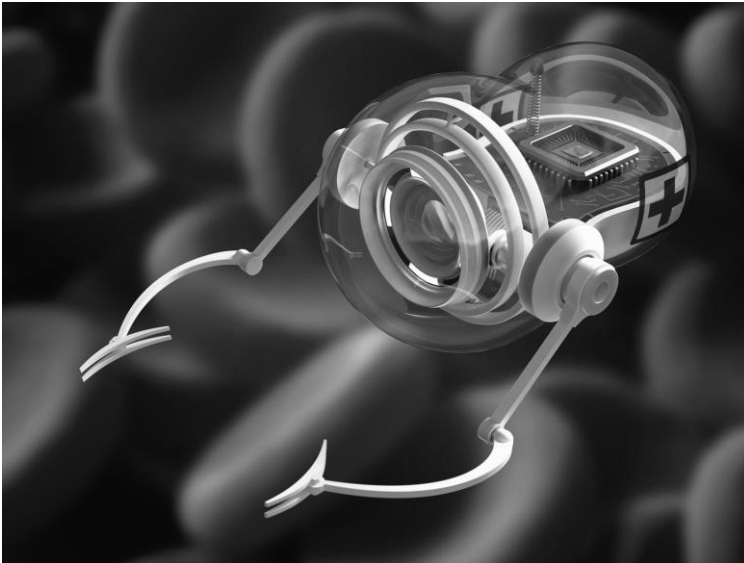
همگرا در حوزه‌های مرتبط با علوم داروسازی شامل تولید، درمان، تحقیقات و صنعت خواهد بود. با توجه به گستردگی کاربردهای علوم همگرا به صورت جمعی یا هر کدام از فناوری‌های همگرا به صورت مجزا در حوزه علوم داروسازی یا سایر علوم مرتبط با داروسازی، در این فصل تلاش گردیده تا مهم‌ترین کاربردهای فناوری همگرا در علوم و صنایع داروسازی مورد بحث و بررسی قرار گیرد.

کاربرد فناوری همگرا و نانوتکنولوژی در علوم و صنایع داروسازی

پیشرفت‌های صورت گرفته در تکنولوژی نانو، دریچه‌ای جدید را در علوم پزشکی و داروسازی گشوده است. با تغییر مقیاس مواد در علوم از میکرو به نانو و کاربرد مواد و ابزارهای نانو و فرآورده و دستگاه‌های مبتنی بر فناوری‌های دقیق بر پایه نانوتکنولوژی، شاهد انقلابی شگرف در حوزه تحقیق، تشخیص، درمان و تولید داروهای جدید با فناوری‌های بالا، به ویژه داورهای هوشمند، می‌باشیم.

نانوتکنولوژی در داروسازی و پزشکی شامل استفاده از مواد با ساختارهایی در ابعاد نانو است که این مواد نانویی به منظور تولید بیوسنسورهای تشخیصی پیشرفته، انتقال هدف‌دار داروها و تولید داروهای هوشمند و همچنین استفاده از ماشین‌های ملکولی مانند نانوربات‌ها (شکل ۴۸) که دارای ویژگی‌هایی نظیر تشخیص، همراه با از بین بردن عامل بیماری‌زا، جایگزینی کروموزومی و افزایش کارایی و بهبود

عملکرد فیزیولوژیک طبیعی و معمولاً همراه با داروهای درمانی و یا تشخیصی هستند، طراحی می‌شوند.



شکل ۴۸: نانو ربات به منظور حمل داروهای تشخیصی یا درمانی

در کاربرد نانو ذرات برای دارورسانی باید اشاره نمود که ماده فعال دارویی برای اثربخشی بیشتر، نیازمند سیستم دارورسانی هدفمند و انتقال صحیح ماده فعال دارویی به بدن و اثربخشی بیشتر آن می‌باشد. به این منظور، از سیستم‌های انتقال دارو در اشکال مختلف برای انتقال دارو به سلول‌های هدف و کاهش عوارض دارویی استفاده می‌شوند. سیستم‌های

رهاسازی هدفمند دارو باعث بهبود اثربخشی، کاهش عوارض جانبی، بهبود حلالیت داروهای آب‌گریز، افزایش زمان گردش سیستمیک دارو در خون، افزایش نیمه عمر دارو و رهایش کنترل شده و پایدار دارو، به تبع آن ایجاد کاهش در عوارض جانبی و دفعات مصرف می‌گردند. بنابراین، در کنار حضور ماده دارویی فعال در بدن، به حضور یک سیستم دارو رسانی هدفمند یا Drug Delivery System برای حداکثر اثربخشی با حداقل عوارض جانبی نیاز می‌باشد. در این رابطه می‌توان به دارورسانی مؤثر مواد آنتی‌بیوتیکی با به‌کارگیری فناوری نانو و در نتیجه کسب اثربخشی حداکثری و عوارض حداقلی، اشاره نمود.

ساختار فرآورده‌های نانویی به دلیل امکان کنترل و آهسته نمودن رهایش دارو و حفاظت از ملکول دارویی، قابلیت عبور از موانع زیستی جهت رهایش و رسانش دارو به محل هدف، افزایش ماندگاری دارو در جریان خون، دارورسانی هدفمند و زیست سازگاری، به عنوان یک سیستم دارورسانی مؤثر، در نظر گرفته می‌شوند که این امر موجب افزایش کارایی دارو می‌گردد. لذا نانوذرات را می‌توان با تنظیم منافذ رهایش دارو در جریان سنتز ذرات و با انتخاب و ترکیب مواد اولیه گوناگون به کار گرفته شده، بهبود بخشید.

به طور کلی، حامل‌های دارویی به صورت ساختار آلی و غیرآلی مانند نانوذرات طلا، نانوذرات نقره، نانوذرات مغناطیسی، نانوذرات کربنی، پلیمرها و ترکیبات پلیمری، نانوکپسول‌ها، میسل‌های پلیمری، لیپوزوم،

کیتوزان، دندریمر و سایر ترکیبات نانویی، در حوزه داروسازی و دارورسانی، قابل کاربرد می‌باشند.

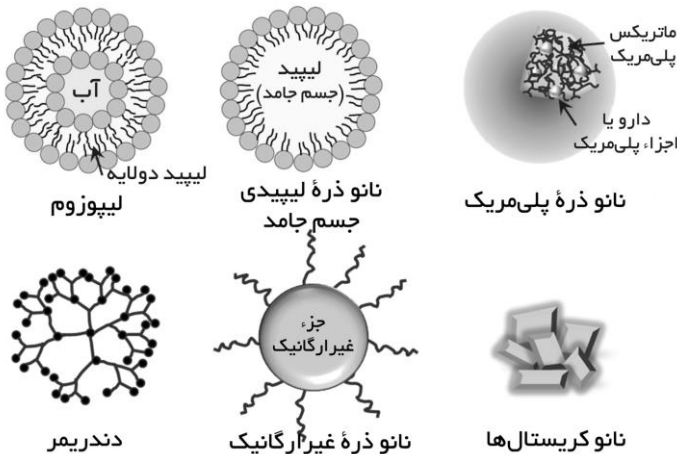
از مهم‌ترین کاربردهای فرآورده‌های نانویی در کنار سایر فناوری همگرا شامل بیوتکنولوژی، فناوری اطلاعات و علوم زیستی و بافتی می‌توان به کاربرد آن‌ها در درمان هدفمند سرطان‌ها، درمان و غربالگری ژنتیکی، ترمیم و مهندسی بافت، ترمیم عصب، ادوات و تجهیزات پزشکی نانویی، منسوجات پزشکی، نانو مواد داندان‌پزشکی، انتقال ژن و دارورسانی ژن‌ها، علوم سلولی در سطح وسیعی از حوزه‌های علوم پزشکی من جمله داروسازی، به عنوان یکی از عناصر اصلی حوزه دارودرمانی، اشاره نمود.

کاربرد فناوری‌های همگرا در سیستم‌های دارورسانی نوین در علوم و صنایع داروسازی

امروزه داروها به روش‌های مختلف خوراکی، تزریقی، استنشاقی، موضعی، پوستی و داخل رکتال مصرف می‌شوند. استفاده از هر کدام از روش‌های مذکور، همراه با عوارض جانبی خاص خود توأم بوده است. داروها معمولاً اثر خود را در محلی غیر از محل ورود خود به بدن اعمال می‌نمایند، مثلاً قرص‌هایی که برای درمان سردرد به کار گرفته می‌شوند اگرچه از طریق دهان دریافت می‌شوند اما جایگاه عمل آن‌ها مغز است؛ بنابراین، یک دارو هنگامی تایید و پذیرفته می‌شود که اولاً خواص لازم برای انتقال از سایت ورودی به جایگاه عمل خود را داشته باشد و ثانیاً در

زمان معقول از بدن دفع شود. البته برخی، داروها مانند داروهای موضعی پوستی و افشانه‌های تنفسی، مکان اثر نزدیک به محل دریافت دارند. در همین رابطه، محققین علوم مختلف تلاش نموده‌اند تا با شناخت و به کار گیری فناوری‌های همگرا در حوزه داروسازی و دارودرمانی و همچنین اصلاح فرمولاسیون و هدفمند نمودن انتقال داروها به بافت هدف با بهره‌مندی از فناوری همگرا و با کسب حداکثر اثربخشی و کمترین سمیت و دوز دارویی، تحولی شگرف در حوزه داروسازی و پزشکی را فراهم نمایند. چهار اصل اساسی و ضروری بقا و تاثیرگذاری حداکثری اثر دارو شامل ویژگی‌های اندازه ذرات، شکل و اندازه مناسب برای فرار از سیستم‌های دفاعی متابولیزه کننده دارو، هدفمندی حرکت دارو به بافت مورد نظر و آزادسازی آن در بافت هدف و داشتن یک سیستم تحویل داروی اثربخش و کارآمد می‌باشد. با به کارگیری علوم همگرا و بهره‌مندی از فناوری نانو و شناخت و به کارگیری کارآمد از فناوری زیستی برای پذیرش و اثربخشی حداکثری دارو و همچنین بهره‌مندی از فناوری اطلاعات و طراحی دارو با استفاده از علوم بیوانفورماتیک، امروزه توانسته‌اند به طراحی و ساخت داروهای هدفمند با بهترین کارآمدی و اثربخشی و حداقل عوارض با تعیین بهترین دوز تجویزی و در نتیجه به یک سیستم ایده‌آل داروسازی دست یابند. در این رابطه، در آینده نیز شاهد ارتقاء و گسترش بیشتر سیستم‌های نوین داروسازی با به کارگیری فناوری همگرا خواهیم بود. در این راستا، با به کارگیری فناوری و ساخت

لیپوزوم‌ها، میکروسفرها، نانوذرات، میکرومولیسیون‌ها، گلبول‌های قرمز جاذب داروی ترمیم شده و سایر فناوری‌های نوین همگرا برای دستیابی به سیستم دارورسانی مؤثر و کارآمد، حرکت‌های شتابانی در جریان بوده است. امروزه به همین منظور، انواع سیستم‌های مختلف نانوذرات برای دارورسانی هدفمند، به بازار عرضه شده‌اند. (شکل ۴۹).



شکل ۴۹: انواع سیستم‌های مختلف نانوذرات

یکی از فناوری‌هایی که تمرکز زیاد روی آن صورت گرفته است انتقال دارو از طریق سامانه‌های رهایش دارویی تراپوستی^۱ به صورت پیچ‌ها یا ایمپلنت‌های پوستی می‌باشد. نخستین سامانه تراپوستی^۲ در سال

^۱ Transdermal Drug Delivery Systems (TDDS)

^۲ Transderm-Scop Patch

۱۹۷۹ توسط شرکت نوارتیس طراحی گردید و توسط سازمان غذا و داروی آمریکا جهت مصارف جلوگیری از تهوع و استفراغ‌های حرکتی با ماده مؤثره اسکوبولامین مورد تایید قرار گرفت. سپس پیچ پوستی نیکوتین مورد استفاده قرار گرفته و تأیید شد. در حال حاضر نیز داروهای زیادی از مسیر پوستی به بازار ارائه یا در حال گذران مطالعات فازهای مختلف برای عرضه به بازار مصرف می‌باشند. از مزایای این پیچ‌ها می‌توان به ثابت نگه داشتن سطح غلظت خونی دارو، حذف متابولیسم اولیه کبدی، حذف تخریب دارو در سیستم گوارش، مناسب بودن برای داروها با نیمه عمر کم، مناسب بودن برای بیماران دارای مشکل بلع یا گوارش برای مصرف دهانی اشاره نمود. استفاده از نانوذرات کیتوسان همراه با داروی انسولین و داروی ضد درد اسکوفناک یا نانوذرات پلیمری PCL و PLa حاوی داروی ریبافلینید و نانوذرات هیدروژل همراه با مواد ضد میکروبی و آنتی‌بیوتیک‌ها از مثال‌های مختلف در به‌کارگیری فناوری نانو در کنار شناخت و به‌کارگیری فناوری زیستی و سایر علوم همگرا جهت داروسازی از طریق پوست، می‌توان نام برد.

کاربرد فناوری‌های همگرا و بیوتکنولوژی، در علوم و صنایع

داروسازی

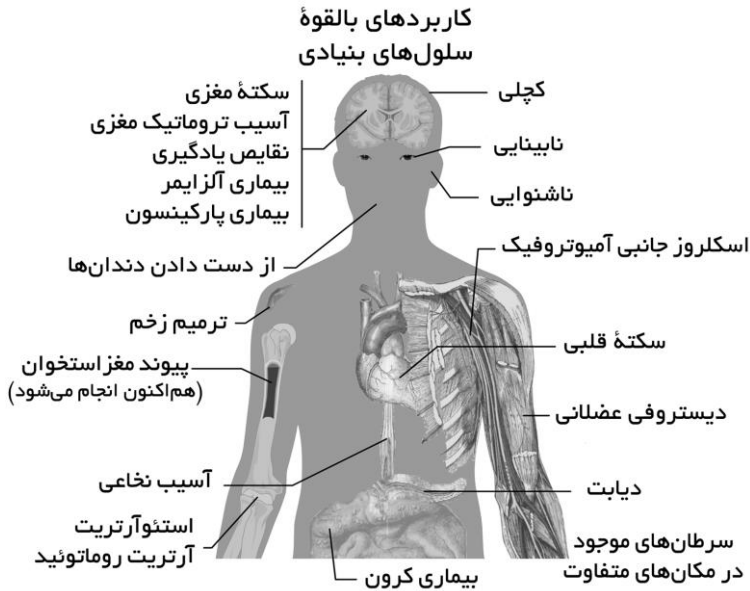
امروزه در کنار داروهای شیمیایی که مصرف گسترده‌ای در درمان بیماری‌های مختلف داشته با گسترش فرآورده‌های بیوتکنولوژی نوین، طی

چند دهه گذشته شاهد انقلاب جدیدی در درمان بیماری‌ها در همراهی فناوری‌های زیستی با سایر فناوری همگرا می‌باشیم. در آینده‌ای نه چندان دور، داروخانه‌ها به ویژه داروخانه‌های بیمارستانی، در کنار داروهای شیمیایی، فراورده‌های بیوتکنولوژی و بیولوژیکی مانند فراورده‌های بافتی، فراورده سلولی و ژنی و سایر فراورده‌های حاصل از موجودات زنده را نیز به عنوان فراورده‌های بیولوژیک در عرصه دارودرمانی، ارائه خواهند نمود. این فراورده‌ها با به‌کارگیری فناوری‌های همگرا می‌توانند به صورت گسترده‌ای بسیاری از بیماری‌ها، به ویژه بیماری‌های خاص را درمان و برخی بیماری‌ها را نیز می‌توانند به‌طور کامل ریشه‌کن نمایند (شکل ۵۰).

سلول‌های بنیادی به عنوان داروهای بیولوژیکی در کنار کاربردهای درمانی می‌توانند در مدل‌سازی بیماری‌های مختلف برای بررسی اثرات داروهای نوین یا بررسی اثرات سمی داروها یا سایر فراورده‌های بهداشتی یا غذایی یا غربالگری داروهای بالقوه، قبل از ورود به بازار، مدل‌سازی بیماری‌های تک‌ژنی و حتی چندژنی پیچیده و تحقیقات پایه، مورد استفاده قرار گیرند.

مهم‌ترین منبع سلول‌های بنیادی به عنوان دارو و فراورده‌های بیولوژیک در درمان بیماری‌ها، سلول‌های جنینی، سلول‌های بنیادی بند ناف و سلول‌های بنیادی به دست آمده از بافت بزرگسالان می‌باشند. مهم‌ترین بافت‌های بدن جهت دریافت سلول‌های بنیادی بزرگسالان مربوط به سلول‌های بنیادی خون‌ساز و سلول‌های بنیادی مزانشیمال مغز

استخوان می‌باشد؛ همچنین اخیراً، سلول‌های بنیادی حاصل از آندومتر رحم نیز مورد توجه زیادی قرار گرفته‌اند. با این حال، سلول‌های بنیادی را می‌توان تقریباً از اکثر بافت‌های بدن به دست آورد و در آینده این داروهای بیولوژیکی، جایگاه ویژه‌ای را در حوزه داروسازی و پزشکی ترمیمی به خود اختصاص خواهند داد.



شکل ۵۰: پتانسیل کاربردهای فرآورده‌های دارویی سلول‌های بنیادی در درمان بیماری‌های مختلف

فرآورده‌های دارویی سلولی با به‌کارگیری سایر فناوری‌های همگرا مانند نانو تکنولوژی و فناوری اطلاعات می‌توانند در درمان بیماری‌ها و پزشکی

ترمیمی، بیماری‌های قلبی، انواع بیماری‌های سیستم عصبی مانند پارکینسون، آلزایمر، ام اس، کره هانتینگتون، اسکروز جانبی آمیوتروفیک (ALS)، سکته مغزی، صدمات پوستی و سایر بیماری‌ها کاربرد داشته باشند. اکثر این فرآورده‌ها در مرحله مطالعات بالینی بوده و برخی نیز به مصارف کاربردی رسیده‌اند. در کاربردهای جدیدتر نیز استفاده از سلول‌های دندرتیک و سلول‌های گیرنده آنتی‌ژن کایمیریک (CAR-T Cell) در درمان بیماری‌ها به صورت گسترده در حال مطالعه و مصارف درمانی می‌باشند. لذا کاربرد سلول‌های بنیادی به عنوان فرآورده‌های دارویی بیوتکنولوژی و همگامی با به‌کارگیری سایر فناوری‌های همگرا، چشم‌انداز برجسته‌ای را در درمان و پیشگیری از بیماری‌ها، به ویژه بیماری‌های خاص و لاعلاج، باز نموده است.

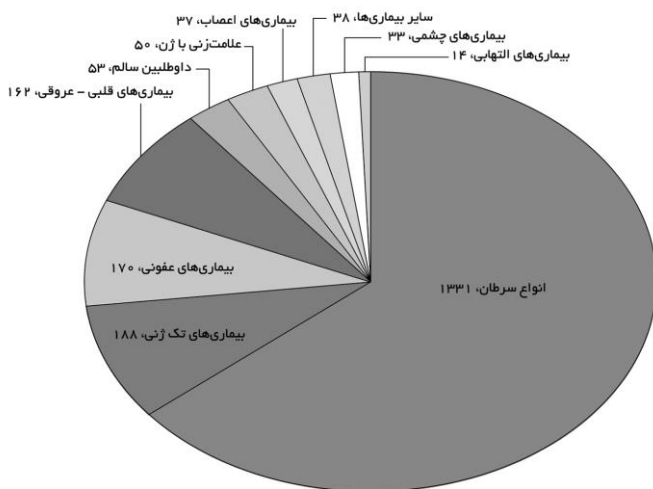
اما در کنار سلول درمانی و کاربرد سلول‌های بنیادی، موضوع فرآورده‌های دارویی ژنی نیز دریچه‌ای جدید از درمان بیماری‌ها را با بهره‌مندی از فناوری‌های همگرا باز نموده است. ژن درمانی در واقع انتقال مواد ژنتیکی به درون سلول‌های یک موجود برای مقاصد درمانی می‌باشد که به روش‌های متفاوت و متنوع فیزیکی - شیمیایی و زیستی با بهره‌مندی از فناوری‌های همگرا، صورت می‌گیرد. البته برخی دانشمندان این فرضیه را مطرح کرده‌اند که تمام بیماری‌ها دارای زمینه ژنتیکی هستند اما در هر صورت به دلیل پیچیدگی بیولوژیکی بیش از حد ژن‌درمانی در انسان و نیز عدم شناخت کامل بسیاری از بیماری‌های

ژنتیکی، امکان استفاده وسیع از ژن‌درمانی در انسان کاملاً میسر نشده است. یکی از این پیچیدگی‌های درمان با فراورده‌های دارویی ژنی، امکان بروز بیماری ثانویه ناشی از وکتور ویروسی و یا قرار گرفتن ژن در محلی غیر از ژن یا سلول موردنظر می‌باشد؛ همچنین با توجه به تغییرات ایجاد شده با انتقال ژن در بیمار و امکان دائمی بودن اثر ژن ورودی در بیمار، در صورت غیرمطلوب بودن ژن درمانی، امکان بازگشت به حالت اولیه وجود نخواهد داشت و در مواردی هم ژن‌درمانی ممکن است پروتوانکوژنی را فعال یا یک سرکوب کننده تومور را غیرفعال و در نهایت در بیمار یک بدخیمی ایجاد کند.

مهم‌ترین کاربرد فراورده‌های دارویی ژنی در درمان بیماری‌های سرطان، قلبی و عروقی، آرتریت و روماتوئید، بیماری مزمن گرانولوماتوز، ام‌اس، ALS، سندروم تونل کارپال و کمبود لوکوکیستی می‌باشد (شکل ۵۱). طرح برخی کاربردهای نامتعارف ژن درمانی نیز نگران کننده است. یکی از دانشمندان سابق ناسا مدعی است که می‌تواند با استفاده از تزریق DNA به انسان‌ها، در اصلاح نژاد و خلق نژاد جدیدی از انسان کمک نماید و حتی مدعی انجام این روش ژن‌درمانی روی خود شد. دکتر جوسیا زینر^۱ به عنوان اولین فردی شناخته شد که مدعی اصلاح DNA خود بوده است. این زیست‌شیمی‌دان تلاش کرد با حذف پروتئینی که مانع رشد عضله در بازوی چپش می‌شد و از راه تزریق ژن DIY، به خود قدرت

^۱ Josiah Zayner

فوق‌العاده بدهد. ایشان ادعا می‌کرد که “ما برده زن‌هایمان هستیم” و معتقد بود که مهندسی ژنتیک DIY، نژاد جدیدی از بشر مافوق فعلی را ایجاد خواهد کرد و روزی خواهد رسید که مردم به مکان‌هایی مانند سالن تاتو می‌روند و به جای انجام تاتو، با دریافت ژن، بدن خود را عضلانی می‌نمایند یا رنگ مو یا چشمان خود را تغییر یا انتخاب می‌نمایند. از نظر این محقق سابق ناسا، با به‌کارگیری دی‌ان‌ای و تغییرات ناشی از آن در آینده، نژادهای بشر تقریباً به نژاد جدیدی تبدیل خواهند شد. این امر از تغییر استراتژی کاربرد انتقال ژن از حوزه درمان به کاربردهای غیرمعارف، حکایت دارد.



شکل ۵۱: درصد و تعداد بیماری‌هایی که تاکنون در کارآزمایی‌های مصوب مورد هدف ژن درمانی قرار گرفته‌اند.

قابل ذکر است، ژن‌درمانی در سطح سلول‌های سوماتیک فقط اصلاح ژنی را در فرد گیرنده صورت می‌دهد، اما با اصلاح ژنی در سلول‌های ژرم‌لاین، در کنار اصلاح ژن در فرد گیرنده ژن، این اصلاح به نسل‌های بعدی نیز منتقل خواهد شد و از این طریق می‌توان بیماری‌های خاص و لاعلاج را به طور کامل ریشه‌کن کرد. با این حال، به علت نتایج غیرقابل پیش‌بینی و جنبه‌های ایمنی، نظارتی و اخلاقی، کاربرد فراورده‌های دارویی ژنی و ژن‌درمانی، حرکت رو به جلوی ضعیفی را داشته است.

یکی از امیدبخش‌ترین روش‌های ژن‌درمانی در درمان بیماری‌های خاص و لاعلاج یا ریشه‌کنی آن‌ها، ویرایش ژنوم می‌باشد. ویرایش ژنوم به منظور اصلاح نژاد گونه‌های مختلف گیاهی و حیوانی، ایجاد حیوانات ترانس‌ژنیک و درمان بیماری‌ها بوده و این موارد از اهداف اصلی این فناوری می‌باشند.

از مهم‌ترین روش‌های ویرایش ژنوم می‌توان به بهره‌گیری از روش CRISPR-Cas که از ترکیب آنزیم Cas و اسید نوکلئیک CRISPR به عنوان یک فرآورده دارویی ژنی ایجاد گردیده، اشاره نمود. از این روش می‌توان برای درمان بیماری‌های عفونی و درمان سرطان استفاده نموده و با به‌کارگیری CAR-T cell تغییر ژنتیک و ویرایش یافته در درمان اختلالات هماتولوژی را از طریق ویرایش جهش‌های ژنی در سلول T و CD34 و درمان اختلالات کبدی، اختلالات عصبی و عضلانی، بیماری‌های چشمی و بیماری‌های تنفسی به کار برد. در کنار کاربردهای درمانی مطرح

در بهره‌مندی از فناوری ویرایش ژنی برای درمان بیماری‌های مختلف، زمینه‌های دیگری نیز مبنی بر استفاده از فناوری ویرایش ژن برای افزایش هوش و توانمندی انسان‌ها نیز مطرح گردیده است که می‌تواند مسائل اخلاقی مختلفی را به دنبال داشته باشد و هوش انسانی را در چالش با هوش مصنوعی قرار دهد. اما دستیابی به چنین پیشرفت‌هایی، به همگرایی فناوری‌های مختلف من جمله فناوری ویرایش ژنوم در کنار سایر فناوری‌های همگرا نیاز خواهد داشت.

شناخت مسیره‌های آمیکس شامل ژنومیکس، پروتئومیکس، متابولومیکس، کریپتومیکس و سایر امیکس‌ها با به‌کارگیری فناوری‌های زیستی، نانویی و با کمک فناوری اطلاعات به عنوان پیش‌نیازهای لازم برای شناخت مسیره‌های ژن‌درمانی، منجر به استقرار پزشکی شخصی یا فردی شده و طراحی داروهای مختلف برای درمان بیماری‌ها به صورت تخصصی برای هر فرد فراهم خواهد شد. بنابراین، در آینده، فرآورده‌های دارویی ژنی و سلولی می‌توانند با بکارگیری فناوری‌های همگرا، نقشی کلیدی را در درمان بیماری‌ها به ویژه بیماری‌های لاعلاج و خاص بر عهده داشته باشند.

فرآورده‌های حاصل از مهندسی بافت نیز با به‌کارگیری فناوری‌های زیستی نانو و علوم بیومتریال و سلولی می‌توانند در ایجاد فرآورده‌های دارویی حاصل از مهندسی بافت، نقش مهمی در درمان و جایگزینی بافت‌های تخریب شده و پزشکی بازساختی به عهده داشته باشند. معرفی

موش گوش پشت به عنوان نماد مهندسی بافت نشان دهنده حرکت عظیمی به سمت تولید بافت‌های مختلف در کارخانجات و آزمایشگاه‌های تولیدی در آینده می‌باشد (شکل ۵۲). علوم دارویی در دستیابی به اهداف فناوری مهندسی بافت و پزشکی بازساختی و به‌کارگیری فناوری‌های همگرا، جایگاه ویژه‌ای را به خود اختصاص داده است.



شکل ۵۲: موش گوش پشت، نمادی از مهندسی بافت

با شناخت مسیرهای ژنتیکی و مداخله‌ای سلولی و با بهره‌مندی از فناوری‌های علوم همگرا، میکروآران‌ای‌ها نیز به عنوان فرآورده‌های دارویی بیولوژیکی به تدریج در درمان بیماری‌های لاعلاج و خاص نقش خود را در پروتکل‌های درمانی، مطرح می‌نمایند که از مهم‌ترین بیماری‌های مورد نظر جهت کاربرد میکروآران‌ای‌ها می‌توان به بیماری‌های سرطان، قلبی،

سیستم عصبی، بیماری‌های کبدی و سایر بیماری‌های مرتبط، اشاره نمود.

کاربرد فناوری‌های همگرا در تولید فرآورده‌های دارویی نو ترکیب و مونوکلونال آنتی‌بادی

داروهای نو ترکیب و مونوکلونال آنتی‌بادی از ارزشمندترین فرآورده‌های دارویی موجود در بازار جهت درمان بیماری‌ها، به ویژه بیماری‌های خاص و لاعلاج می‌باشد که از طریق فناوری زیستی و بهره‌مندی از سایر فناوری‌های همگرا تولید و عرضه می‌گردند.

فرآورده‌های دارویی نو ترکیب، طیف وسیعی از داروهای پروتئینی شامل هورمون‌ها (انسولین، گلوگاکون، هورمون رشد، هورمون تحریک کننده فولیکولی (FSH)، هورمون لوتئینی (LH) و سایر فاکتورهای رشد)، سایتوکسین‌ها (اینترفرون، اینترلوکین‌ها، فاکتور محرک کلونی (G-CSF)، اریتروپوئیتین، فاکتور نکروزه کننده تومور (TNF))، فاکتورهای انعقاد خون (فاکتور ۷ و ۸ و ۹) و آنزیم‌ها (DNAase، تروبولیتیک‌ها، ال-آسپارژیناز، گلوکوزیداز) و واکسن‌ها (واکسن هپاتیت ب و واکسن پاپیلوما (HPV) را شامل می‌شوند.

امروزه فرآورده‌های دارویی بر پایه فناوری زیستی و همراهی سایر فناوری‌های همگرا توانسته‌اند کاربرد وسیعی در دارودرمانی بیماری مختلف به ویژه بیماری‌های خاص به خود اختصاص دهند. فرآورده‌های مونوکلونال آنتی‌بادی با به‌کارگیری فناوری زیستی در ابتدا با کاربردهای

تشخیصی و سپس کاربردهای درمانی، به عنوان یکی از گران‌ترین درمان‌های موجود در بازار دارویی دنیا، مطرح می‌باشند. این فرآورده‌ها ابتدا به صورت موشی و از طریق تزریق آنتی‌ژن به موش و جداسازی B Cell های تولید کننده آنتی‌بادی اختصاصی مونو کلونال از طحال موش و سپس کشت سلولی آنها، تولید گردیدند. به علت اختصاصی عمل نمودن مونوکلونال آنتی‌بادی تولید شده موشی و اتصال اختصاصی آنها به رسپتور هدف در مرحله اول، انقلاب بزرگی در تولید کیت‌های تشخیصی اختصاصی برای تشخیص بیماری‌های مختلف ایجاد گردید.

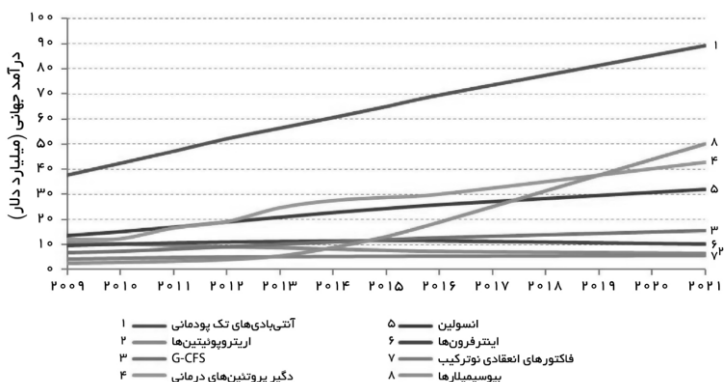
در مرحله بعدی با اصلاح ساختمان آنتی‌بادی و جایگزینی بخشی از آنتی‌بادی موش با آنتی‌بادی انسان به صورت مونوکلونال آنتی‌بادی‌های کایمریک (با ۷۵ درصد بخش آنتی‌بادی انسانی و ۲۵ درصد بخش آنتی‌بادی موشی) و در مرحله بعد با تولید مونوکلونال آنتی‌بادی انسانی شده^۱ (با ۱۰ درصد بخش آنتی‌بادی موشی و ۹۰ درصد بخش آنتی‌بادی انسانی) و در مرحله نهایی با بهره‌گیری از آنتی‌بادی انسانی و تولید بخش مورد نیاز موشی از طریق تکنولوژی تولید پروتئین نوترکیب در کشت سلولی به صورت کاملاً انسانی^۲ تولید و وارد عرصه درمانی شدند.

در حال حاضر، درآمد جهانی حاصل از فروش فرآورده‌های مونوکلونال آنتی‌بادی نسبت به سایر داروهای پروتئینی بسیار بیشتر است

¹ Humanized

² Fully Human

و پیش‌بینی می‌گردد فروش این فرآورده‌ها از حدود ۴۰ میلیارد دلار در سال ۲۰۰۹ به میزان ۹۰ میلیارد دلار در سال ۲۰۲۱ برسد؛ در حالی که سایر فرآورده‌های پرفروش مانند انسولین و فرآورده‌های نو ترکیب، فروشی در حوالی نصف این میزان را دارا هستند (شکل ۵۳).



شکل ۵۳: روند تغییرات بازار داروهای زیستی تا سال ۲۰۲۱ (Visiongain, 2011)

از مهم‌ترین همگرایی فرآورده‌های دارویی پروتئینی تولیدی حاصل از فناوری زیستی با سایر فناوری‌ها می‌توان به اتصال این پروتئین‌ها به سایر محصولات تولیدی حاصل از فناوری نانو، شیمیایی، فلورسانس و موارد دیگر اشاره نمود که در این فعالیت همگرایی با اتصال مونوکلونال آنتی‌بادی تشخیصی با این مواد، امکان پایش و ارزیابی دقیق و کسب نتایج قابل اعتماد، فراهم گردیده است. در این رابطه می‌توان به کاربرد این فرآورده‌ها در پاراکلینیک و در تشخیص عوامل بیماری با کیت‌های

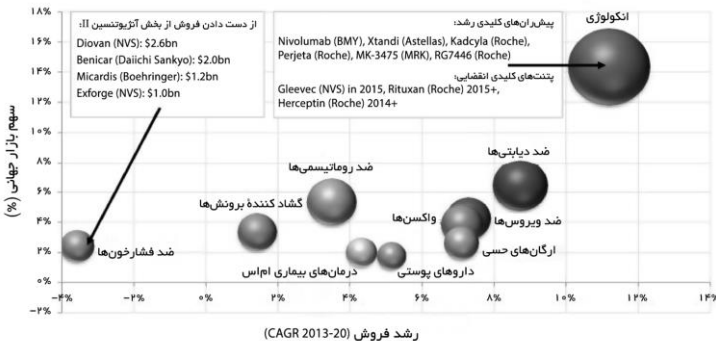
اختصاصی تشخیصی مونوکلونال آنتی‌بادی، اشاره نمود. همچنین در حوزه پاراکلینیک با اتصال فرآورده‌های مونوکلونال آنتی‌بادی با مواد مغناطیسی، فلورسانس، مواد رادیو ایزوتوپ و سایر شناساگرهای حاصل از فناوری همگرا، می‌توان تصاویر اختصاصی، با وضوح بالا و درصد تشخیص بسیار خوب را به دست آورد.

در حوزه علوم داروسازی نیز با اتصال مونوکلونال آنتی‌بادی اختصاصی به ستون‌های طراحی شده بر اساس فناوری همگرا توانسته‌اند نسبت به خالص‌سازی داروهای پروتئینی با ستونی به نام سیستم خالص‌سازی با ستون‌های ایمونوآفینیتی اقدام نمایند.

با گسترش فناوری‌های همگرا و به‌کارگیری علوم میان‌رشته‌ای گوناگون، غیر از روش کشت سلولی در تولید مونوکلونال آنتی‌بادی‌های کاملاً انسانی، توانسته‌اند موش‌های ترانس‌ژنتیکی را تولید نمایند که با استقرار ژن‌های ایمونوگلوبولین انسانی در موش، سلول‌های لنفوسیتی B این موش‌ها را مجبور به تولید آنتی‌بادی‌هایی با ساختمان مشابه با آنتی‌بادی انسانی نمایند و یا با تولید آنتی‌بادی‌های مونوکلونال Bispecific، بر خلاف انواع دیگر آنتی‌بادی‌های مونوکلونال، دو آنتی‌ژن متفاوت و با دو اپی‌توپ متفاوت روی یک هدف را شناسایی کرده و به آن‌ها متصل شوند. بنابراین، در این نوع مونوکلونال آنتی‌بادی با یک ساختمان واحد، یک سر آن به یک اپی‌توپ آنتی‌ژن و یک سر دیگر آن به یک اپی‌توپ دیگر آنتی‌ژن، متصل می‌گردد.

همین‌طور در ساختار آنتی‌بادی‌های مونوکلونال BioBetter (نسبت به ساختار مونوکلونال آنتی‌بادی‌های قبلی) مهم‌ترین دستکاری‌های ژنتیکی برای تولید آن‌ها، تغییرات الگوی گلیکوزیلاسیون برای افزایش شناسایی و اتصال آنتی‌بادی به آنتی‌ژن یا ایجاد موتاسیون در دومین ثابت (FC) آنتی‌بادی برای افزایش نیمه عمر سرمی این ملکول‌ها، بوده است. مونوکلونال آنتی‌بادی‌ها، به غیر از مصارف تشخیصی پارکلینیکی در طی چندین دهه گذشته، امروزه در درمان بیماری‌های خاص مانند درمان بیماری‌های سرطان، جلوگیری از رد پیوند، مهار بیمای‌های خودایمن، بیماری‌های گوارشی، روماتولوژی و بیماری‌های عفونی، به ویژه بیماری‌های عفونی دستگاه تنفسی و سایر بیماری‌ها نیز کاربرد وسیعی پیدا نموده‌اند. مونوکلونال آنتی‌بادی‌های تایید شده در آمریکا و اروپا در سال ۲۰۱۴ با ۴۷ عدد و در سال ۲۰۱۷ با تعداد ۶۳ محصول و در سال ۲۰۲۰ با تعداد ۷۰ محصول تایید شده، میزان فروشی برابر حدود ۱۲۵ میلیارد دلار را به خود اختصاص داده‌اند. کاربرد بسیاری از این محصولات گران‌قیمت در درمان بیماری‌های خاص، به ویژه بیماری‌های در حال افزایش مانند سرطان‌ها و بیماری‌های اتوایمیون، با به‌کارگیری حداکثری از فناوری‌های نوین و همگرا به ویژه فناوری‌های زیستی، نشان دهنده این موضوع است که آینده داروسازی در دنیا برای تولید فرآورده‌های دارویی جدید بیوتکنولوژیک و تولید محصولات برتر این حوزه (شکل ۵۴)، وابستگی شدیدی به علوم همگرا خواهد داشت. در همین رابطه، با حضور گسترده

فرآورده‌های جدید و پیشرفته مانند محصولات نانویی و ضرورت اتصال آن‌ها به فرآورده‌های بیوتکنولوژی مانند فرآورده‌های نو ترکیب و مونوکلونال آنتی‌بادی برای هدفمند و هوشمند نمودن فرآورده بیوتک و همین‌طور کاربرد وسیع فناوری اطلاعات برای ایجاد بهترین ساختار ژنی یا کارآمدترین ساختار ساختمانی، نیاز به فناوری‌های همگرا در حوزه علوم داروسازی، کاملاً مشهود می‌باشد.



شکل ۵۴: ده حوزه برتر زیست‌داروها در سال ۲۰۲۰ از لحاظ سهم بازار و رشد فروش (منبع: EvaluatePharma - 2014)

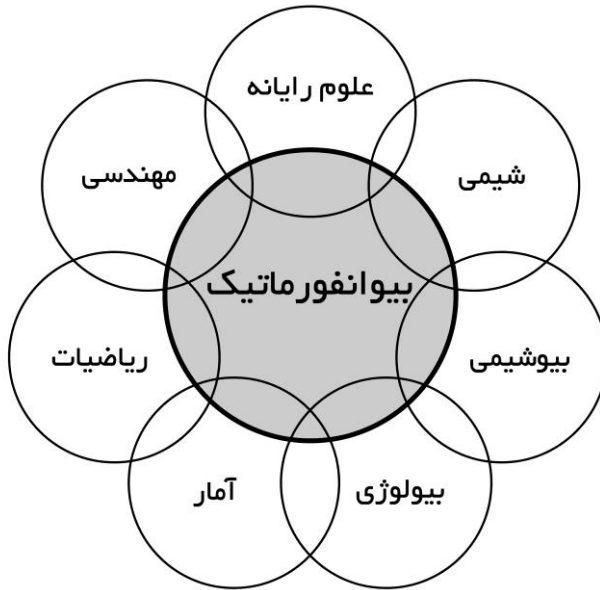
کاربرد فناوری همگرا در طراحی و تولید فرآورده‌های دارویی پیشرفته با به‌کارگیری فناوری بیوانفورماتیک

بیوانفورماتیک به عنوان فناوری‌های حوزه علوم همگرا، نقش مهمی در برقراری ارتباط بین حوزه‌های مختلف علم برای انتقال داده‌های وسیع در تشخیص بهتر، پیش‌آگهی، پیشگیری و درمان دارد (شکل ۵۵).

بیوانفورماتیک در پیدا کردن الگوهای فارماکوژنومیک از جمله تجزیه و تحلیل ارتباط بین تغییرات ساختاری ژنتیکی و تغییرات عملکردی مانند واکنش‌های دارویی، ضروری می‌باشد. منابع مختلفی برای اهداف متفاوت مانند پروتئومیک، اپی‌ژنومیک، ترانس‌کریپتومیک، متابولیک، لیپیدمیک، فارماکولوژیک، ایمونوانفورماتیک و کرومومیک در دسترس هستند. برقراری ارتباط و تغییر منطقی این حجم از داده از منابع مختلف فوق بدون ابزارهای بیوانفورماتیکی، مقدور نمی‌باشد. در حال حاضر، از برنامه‌های نرم‌افزاری پیچیده برای بازیابی، مرتب‌سازی، تجزیه و تحلیل، پیش‌بینی و ذخیره داده‌های توالی ملکول‌های سلولی، DNA، پروتئینی و داروهای مرتبط و مؤثر بر آن‌ها استفاده می‌کنند. همچنین با اطلاعات کیموانفورماتیک می‌توان از اطلاعات شیمیایی موجود جهت پیشگویی مجازی رفتار ترکیبات ناشناخته دارویی و تمرکز بر روی طراحی داروهای جدید، استفاده کرد.

روش‌های *in silico* قادرند ما را در شناسایی اهداف دارویی یاری نمایند. همچنین از آن‌ها می‌توان جهت آنالیز ساختارهای هدف برای نواحی اتصال ملکول دارویی، ساخت ملکول‌های برگزیده شده، بررسی شباهت‌های دارویی، راک کردن این ملکول‌ها با هدف امتیازدهی به آن‌ها بر مبنای تمایل اتصال آن‌ها و بهینه‌سازی بیشتر ملکول جهت بهبود خصوصیات اتصالی، استفاده کرد. ابزارهای محاسبه‌ای برای طراحی داروهای جدید، غیر از افزایش سرعت در دستیابی به نتایج، موجب

کاهش شدید هزینه‌های اقتصادی نیز می‌گردد.



شکل ۵۵: ارتباط بین حوزه‌های مختلف علوم با فناوری بیوانفورماتیک

با فناوری کیموانفورماتیک در طراحی داروها می‌توان به اهداف و

کاربردهای زیر دست یافت:

- شناسایی هدف‌های ساختاری جدید
- بهینه‌سازی ساختارهای هدف
- برقراری ارتباطات کمی فعالیت - ساختار
- مقایسه کتابخانه شیمیایی
- تعریف و آنالیز تنوع ساختاری

- طراحی کتابخانه‌ای شیمیایی
- آنالیز داده حاصل تکنیک‌های با برون‌دهی بالا
- داگینگ لیگاند - رسپتور
- طراحی *de novo* لیگاندها

همچنین با ورود توالی‌یابی نسل جدید (NGS)^۱ و توالی‌یابی ژنی، راه برای طراحی فرآورده‌های بیولوژیک با نرم‌افزارهای کارآمد و به‌کارگیری علوم همگرا فراهم گردیده و طراحی این داروها با پیشرفت علوم توالی‌یابی و امیکس‌ها، روند رو به رشد زیادی را داشته است.

بنابراین، در حال حاضر و در آینده، با به‌کارگیری فناوری بیوانفورماتیک و کیموانفورماتیک، در کنار بهره‌مندی از سایر فناوری‌های همگرا، همچنین می‌توان شاهد حضور و ورود داروهای جدید و پیشرفته برای درمان بیماری‌های گوناگون باشیم.

کاربرد فناوری‌های همگرا در تولید واکسن‌های دارویی

با پیشرفت سریع در فناوری‌های زیستی و ژنتیکی و بهره‌مندی از سایر فناوری‌های همگرا، شاهد ورود واکسن‌های دارویی جدید به عرضه درمان و پیشگیری از بیماری‌ها می‌باشیم و به تدریج نیز محققین در تلاش هستند تا واکسن‌های دارویی حاصل از فناوری‌های نوین را جایگزین واکسن‌های سنتی نمایند. در این رابطه می‌توان به تولید

^۱ Next Generation Sequencing

واکسن‌های نو ترکیب هپاتیت B و پاپیلوما انسانی^۱، واکسن وبا، واکسن آنفولانزا و سایر واکسن‌های نو ترکیب اشاره نمود. در کنار تولید واکسن‌های پروتئینی نو ترکیب، تلاش برای تولید واکسن‌های اسید نوکلیئکی همچنان ادامه دارد؛ هرچند که تاکنون واکسن اسید نوکلیئکی در حوزه انسانی به بازار مصرف عرضه نشده است اما تعدادی واکسن نوکلیئکی در مصارف حیوانی، مورد تایید قرار گرفته‌اند. در تولید واکسن‌های اسید نوکلیئکی، با اتصال DNA واکسن مورد نظر به وکتور مناسب و ورود به بدن میزبان و ترجمه DNA و تولید آنتی‌ژن پروتئینی مورد نظر در بدن میزبان و تحریک سیستم ایمنی بدن، نسبت به واکسیناسیون از طریق این فناوری اقدام می‌گردد. واکسن‌های اسید نوکلیئکی، هر دو نوع ایمنی هومورال و سلولی را تحریک نموده، در خارج یخچال قابل نگهداری بوده، تولید و فرمولاسیون آن‌ها سریع و هزینه تولید آن‌ها نسبت به واکسن‌های نو ترکیب پروتئینی پایین‌تر می‌باشد. از مزایای دیگر این واکسن‌ها ایجاد ایمنی کاملاً اختصاصی به دلیل بیان در بدن میزبان و ایمنی طولانی به دلیل بیان تدریجی آن در سلول میزبان و عدم عفونت به دلیل زنده نبودن ژن ورودی به میزبان و عدم نیاز به ادجوانت در واکسن تزریقی می‌باشد.

در کنار این مزایا، محدودیت‌هایی نیز برای واکسن وجود دارد. این نوع واکسن‌ها فقط برای بیان آنتی‌ژن‌های پروتئینی قابل استفاده‌اند و

^۱ Human Papilloma Vaccine

توانایی تولید آنتی‌ژن‌های غیرپروتئینی را ندارند. همچنین ممکن است روی ژن‌های کنترل‌کننده رشد سلولی تاثیرگذار بوده و یا با الحاق به ژنوم میزبان موجب صدمات برگشت‌ناپذیری شوند. نگرانی اصلی در خصوص واکسن‌های اسید نوکلئیکی مربوط به ایمنی‌زایی پایین آن‌ها، عوارض ناخواسته از جمله اتوایمنی، ادغام واکسن اسیدنوکلئیکی با ژن سلول میزبان، مقاومت آنتی‌بیوتیکی به علت حضور ژن‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک در ساخت واکسن و تخریب بافتی به علت پاسخ‌های سایتوتوکسیک و همچنین نگرانی آلاینده‌گی زیست محیطی و انتقال ژن توسط حیوانات است. با این حال، تاکنون چهار واکسن دارویی اسید نوکلئیکی دامی مورد تایید جهت مصرف قرار گرفته‌اند. تعداد ۲۸۴ ژن به منظور ژن‌درمانی با استفاده از واکسن‌های اسید نوکلئیکی، در سرتاسر جهان، در فاز کارآزمایی‌های بالینی، در حال بررسی می‌باشند. از جمله بیماری‌های مورد نظر جهت بهره‌مندی از واکسن‌های اسید نوکلئیکی می‌توان به سرطان، سل، ایدز، سیاه‌زخم، آنفولانزا، مالاریا، تب دانکی و حصیه اشاره نمود. در راستای به‌کارگیری سایر فناوری‌های همگرا در کنار فناوری زیستی، اتصال واکسن‌های اسید نوکلئیکی به ذرات نانو مانند نانوذرات طلا یا انکپسوله کردن واکسن با لیپوزوم و یا ساخت واکسن به صورت میکروسفر، نانوبیدها، میکرونانو پروجکت و یا مصرف آن‌ها به صورت تزریق زیرجلدی و یا مصرف دهانی یا بینی، اشاره نمود که حکایت از ضرورت به‌کارگیری فناوری‌های همگرا جهت تولید واکسن‌های اسید

نوکلئیکی برای حداکثر اثربخشی و کمترین عوارض و راحت‌ترین راه مصرف را دارد.

همچنین محققین با به‌کارگیری فناوری همگرا به دنبال تولید واکسن‌های خوراکی می‌باشند. در این راستا تلاش گردیده که واکسن‌ها مورد نظر برای ورود به بدن میزبان از حامل‌های غذایی مانند غلات (گندم، برنج و حبوبات) میوه‌جات (موز) و سبزیجات (کاهو، سیب‌زمینی و گوجه‌فرنگی) استفاده نمایند، که غیر از قیمت پایین‌تر واکسن، عدم نیاز به زنجیره سرد برای حمل، عدم نیاز به کشت‌های سلولی گران‌قیمت، پذیرش راحت بیمار و تولید آسان آن‌ها از خصوصیات مثبت این واکسن‌ها می‌باشند. اما مهم‌ترین چالش این واکسن‌ها، عدم امکان تنظیم دوز مصرفی یا اطمینان از مصرف کامل فرآورده توسط مصرف‌کننده برای ایجاد غلظت خونی مناسب است. همچنین یکی از مهم‌ترین نگرانی این واکسن‌ها، تراریختگی گیاه برای تولید واکسن و عوارض ناخواسته بعدی آن‌ها در سطح جامعه می‌باشد. با این حال، در صورت اطمینان از ایمن بودن این فرآورده‌ها و با به‌کارگیری فناوری زیستی و همراهی سایر فناوری‌های همگرا مانند فناوری نانو و فناوری‌های محاسباتی در آینده می‌توان شاهد ورود واکسن‌های دارویی خوراکی در حوزه پیشگیری و یا درمان از بیماری‌ها باشیم.*

* برای مطالعات بیشتر و دسترسی به رفرانس‌های مربوطه بنگرید: برترین فناوری‌های داروسازی و پزشکی با چشم‌اندازهایی از آینده ۲۰۵۰. دکتر حسین رستگار و همکاران، ناشر رویان پژوه، چاپ اول ۱۳۹۷.

منابع

- 1) The Third Revolution: The Convergence of the Life Sciences, Physical Sciences, and Engineering. Massachusetts Institute of Technology. 2011. (<https://www.aplu.org/projects-and-initiatives/research-science-and.../MITwhitepaper.pdf>)
- ۲) شواب، کلوس. انقلاب صنعتی چهارم. ترجمه دکتر ایرج نبی‌پور. انتشارات دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر، ۱۳۹۶.
- 3) Convergence of Disciplines. WORKSHOP. BRUSSELS, 18 AND 19 SEPTEMBER 2014 (https://www.scienceurope.org/wp-content/uploads/2015/12/Workshop_Report_Convergence_FINAL.pdf).
- 4) Beckert, Bernd & Bluemel, Clemens & Friedewald, Michael. Visions and Realities in Converging Technologies: Exploring the technology base for convergence. *Innovation* 2007;20: 375-394.
- ۵) رستگار حسین (سرپرست پدید آورندگان). برترین فناوری‌های داروسازی و پزشکی. با چشم اندازه‌های از آینده ۲۰۵۰. رویان پژوه ۱۳۹۷.
- ۶) نبی‌پور ایرج. همگرایی علم و فناوری. رهیافتی به دانشگاه نسل سوم. انتشارات دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر، ۱۳۹۸.
- 7) Hood L. Systems biology and p4 medicine: past, present, and future. *Rambam Maimonides Med J.* 2013 Apr 30;4(2): e0012.

۸) نبی‌پور، ایرج، اسدی، مجید. پزشکی آینده، پزشکی سیستمی، پزشکی انتشارات دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر، ۱۳۹۳.

- 9) Greene JA, Loscalzo J. Putting the Patient Back Together - Social Medicine, Network Medicine, and the Limits of Reductionism. *N Engl J Med* 2017;21;377(25): 2493-2499.
- 10) Xie L, Ge X, Tan H, Xie L, Zhang Y, Hart T, et al. (2014) Towards Structural Systems Pharmacology to Study Complex Diseases and Personalized Medicine. *PLoS Comput Biol* 10(5): e1003554.
- 11) Silverman EK, Loscalzo J. Systems medicine in network medicine. In. Loscalzo J, László Barabási A, Silverman EK (ed.). *Complex Systems in Human Disease and Therapeutics*. Harvard University Press 2017.
- 12) Birtwistle MR, Hansen J, Gallo JM, et al. Systems pharmacology: An Overview. In D.E. Mager and H.H.C. Kimko (eds.), *Systems Pharmacology and Pharmacodynamics*, American Association of Pharmaceutical Scientists 2016. *Advances in the Pharmaceutical Sciences Series* 23.
- 13) Stéphanou A, Fanchon E, Innominato PF, Ballesta A. Systems Biology, Systems Medicine, Systems Pharmacology: The What and The Why. *Acta Biotheor.* 2018;66(4):345-365.
- 14) van Hasselt JGC, Iyengar R. Systems Pharmacology: Defining the Interactions of Drug Combinations. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2019;59:21-40.
- 15) Danhof M. Systems pharmacology - Towards the modeling of network interactions. *Eur J Pharm Sci.* 2016;94:4-14.
- 16) Zhao S, Iyengar R. Systems pharmacology: network analysis to identify multiscale mechanisms of drug action. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2012;52:505-521.
- 17) Pritchard KA, Martin DP, Naylor S. Systems Pharmacology: When multi-targeting is advantageous. *Drug Discovery World Winter* 2018/19.

- 18) Engin HB, Gursoy A, Nussinov R, Keskin O. Network-based strategies can help mono- and poly-pharmacology drug discovery: a systems biology view. *Curr Pharm Des.* 2014;20(8):1201-1207.
- 19) Zhang W, Huai Y, Miao Z, Qian A and Wang Y (2019) Systems Pharmacology for Investigation of the Mechanisms of Action of Traditional Chinese Medicine in Drug Discovery. *Front. Pharmacol.* 10:743.
- 20) Boran AD, Iyengar R. Systems pharmacology. *Mt Sinai J Med.* 2010;77(4):333-344.
- 21) Musuamba FT, Bursi R, Manolis E, et al. Verifying and Validating Quantitative Systems Pharmacology and In Silico Models in Drug Development: Current Needs, Gaps, and Challenges. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2020;9(4):195-197.
- 22) Dugger, S., Platt, A. & Goldstein, D. Drug development in the era of precision medicine. *Nat Rev Drug Discov* 17, 183–196 (2018).
- 23) Petrak K. Chapter 4 - Precision medicine and drug targeting: The promise versus reality of target-specific drug delivery. In Alexandru Mihai Grumezescu (ed). *Nanostructures for the Engineering of Cells, Tissues and Organs From Design to Applications* 2018, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813665-2.00004-1>.
- 24) Kiernan U, Naylor S. Precision Medicine Drugs - Pleonasm or Reality? *Drug Discovery World.* <https://www.ddw-online.com/precision-medicine/p322380-precision-medicine-drugs-pleonasm-or-reality.html>.
- 25) Ginsburg, Geoffrey & Mccarthy, Jeanette. (2002). Personalized medicine: Revolutionizing drug discovery and patient care. *Trends in Biotechnology.* 19. 491-496. 10.1016/S0167-7799(01)01814-5.
- 26) Chandra, Amitabh, Craig Garthwaite, and Ariel Dora Stern. "Characterizing the Drug Development Pipeline for Precision Medicines." Chap. 5 in *Economic Dimensions of Personalized and Precision Medicine*, edited by Ernest R. Berndt, Dana P. Goldman, and John W. Rowe, 115–158.

- University of Chicago Press, 2019.
- 27) Drug development innovations that work: Precision medicine (Part 3 in a series). By Parexel , June 7, 2019. <https://www.biopharmadive.com/spons/drug-development-innovations-that-work-precision-medicine-part-3-in-a-ser/556187/>.
 - 28) Bennett C. Precision Medicine: Getting Oncology Drug Development Right. Pharmaceutical companies are racing to bring cancer patients drugs tailored to the molecular profile of their tumors. <https://www.genengnews.com/category/magazine/january-2019-vol-39-no-1/>
 - 29) A report by The Economist Intelligence Unit. The Innovation Imperative: The Future of Drug Development. Part I: Research Methods and Findings. 2018. https://druginnovation.eiu.com/wp-content/uploads/2018/10/Parexel-innovations-in-drug-development_V10.pdf.
 - 30) Kwon SW. Surviving in the era of Big Data. *Blood Research* 2013;48:167-8.
 - 31) How to Transform Big Data into Better health: Envisioning a Health Big Data Ecosystem for Advancing Biomedical Research and Improving Health Outcomes in Europe. Science Europe. 2014. (Accessed 29 Feb 2016 at http://www.scienceeurope.org/uploads/PublicDocumentsAndSpeeches/SCsPublicDocs/Workshop_Report_MED_Big_Data_web.pdf).
 - 32) Dear Colleague Letter: Unsolicited Proposals for Quantitative Approaches to Biomedical Big Data (QuBBD). National Science Foundation. 2015. (Accessed 29 Feb 2016 at <http://www.nsf.gov/pubs/2015/nsf15093/nsf15093.jsp>).
 - 33) Sboner A, Elemento O. A primer on precision medicine informatics. *Brief Bioinform.* 2016; 17(1): 145-53.
 - 34) Crockett D. The Real Opportunity of Precision Medicine and How to Not Miss Out. *Health Catalyst.* 2015. (Accessed 29 Feb 2016 at <https://www.healthcatalyst.com/real-opportunity-precision-medicine>).
 - 35) Tongqi Qian, Shijia Zhu & Yujin Hoshida (2019) Use of big

- data in drug development for precision medicine: an update, Expert Review of Precision Medicine and Drug Development, 4:3, 189-200.
- 36) Das R. Drug Industry Bets Big On Precision Medicine: Five Trends Shaping Care Delivery. Forbes. Mar 8, 2017,09:35am EST.
<https://www.forbes.com/sites/reenitadas/2017/03/08/drug-development-industry-bets-big-on-precision-medicine-5-top-trends-shaping-future-care-delivery/>.
- 37) Cardon LR, Harris T. Precision medicine, genomics and drug discovery. Hum Mol Genet. 2016;25(R2):R166-R172.
- 38) Synthetic Biology: scope, applications and implications. 2009. Royal Academy of Engineering. (Accessed 29 Oct 2017 at <http://www.raeng.org.uk/publications/reports/synthetic-biology-report>).
- 39) Brüller W, Gansberger M, Hohegger R, et al. Synthetic Biology. 2014. (Accessed 29 Oct 2017 at https://www.bmgf.gv.at/cms/home/attachments/2/6/8/CH1052/CMS1422371020012/synthetic_biology_02122014_final.pdf).
- 40) Benner SA, Sismour AM. Synthetic biology. Nat Rev Genet. 2005;6:533-43.
- 41) Emerging Policy Issues in Synthetic Biology.2014. Organization For Economic Co-Operation & Development (OECD).
- 42) Philosophy of Systems and Synthetic Biology. 2017. Metaphysics Research Lab, Stanford University. (Accessed 29 Oct 2017 at <https://plato.stanford.edu/entries/systems-synthetic-biology/>).
- 43) Ding Y, Wu F, Tan C. Synthetic Biology: A Bridge between Artificial and Natural Cells. Life (Basel). 2014; 4(4): 1092-116.
- 44) Holdrege C. When Engineers Take Hold of Life: Synthetic Biology. 2014. (Accessed 29 Oct 2017 at <http://natureinstitute.org/pub/ic/ic32/synbio.pdf>).

- 45) Synthetic Biology: An Introduction. 2011. European Academies Science Advisory Council. (Accessed 29 Oct 2017 at http://www.easac.eu/fileadmin/PDF_s/reports_statements/Synthetic%20Biology%20An%20Introduction%20Feb%202011.pdf).
- 46) Peccoud J, Isalan M. The PLOS ONE synthetic biology collection: six years and counting. *PloS one*. 2012; 7 (8):e43231.
- 47) Brears T. Synthetic biology in drug discovery. *Drug Target Review*. 13 September 2018. <https://www.drugtargetreview.com/article/35419/synthetic-biology-in-drug-discovery/>.
- 48) Cobb, RE, Luo, Y, Freestone, T & Zhao, H 2013, Drug Discovery and Development via Synthetic Biology. in *Synthetic Biology*. Elsevier Inc., pp. 183-206.
- 49) Voigt C. With Synthetic Biology, Drug Discovery Is Going Virtual. *Drug Discovery World Summer 2016*. <https://www.ddw-online.com/enabling-technologies/p315003-with-synthetic-biologydrug-discovery-is-going-virtual.html>.
- 50) Trosset JY, Carbonell P. Synthetic biology for pharmaceutical drug discovery. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:6285-6302. Published 2015 Dec 3.
- 51) Weber, Wilfried & Fussenegger, Martin. (2009). The impact of synthetic biology on drug discovery. *Drug discovery today*. 14. 956-63.
- 52) Breitling R, Takano E. Synthetic biology advances for pharmaceutical production. *Curr Opin Biotechnol*. 2015;35:46-51.
- 53) Lawrence J. Synthetic biology: microbes made to manufacture drugs. *The Pharmaceutical Journal* 26 OCT 2015. <https://www.pharmaceutical-journal.com/news-and-analysis/features/synthetic-biology-microbes-made-to-manufacture-drugs/20069575.article>.
- 54) Synthetic Biology: An Introduction. 2011. European Academies Science Advisory Council. (Accessed 20 Jan 2018 at [http://www.easac.eu/fileadmin/PDF_s/reports_statements/Synthetic%20Biology%20An%20Introduction%](http://www.easac.eu/fileadmin/PDF_s/reports_statements/Synthetic%20Biology%20An%20Introduction%20Feb%202011.pdf)

- 20Feb%202011.pdf).
- 55) Xie Y, Yang Y, He Y, Wang X, Zhang P, Li H and Liang S (2020) Synthetic Biology Speeds Up Drug Target Discovery. *Front. Pharmacol.* 11:119.
 - 56) Costa K. The 'New Pharma': Synthetic biology reimagines drug development. June 19, 2018. <https://synbiobeta.com/the-new-pharma-synthetic-biology-reimagines-drug-development/>.
 - 57) Keusgen M. Biosensors: new approaches in drug discovery. *Naturwissenschaften.* 2002;89(10):433-444.
 - 58) Kim J, Campbell AS, de Ávila BE, Wang J. Wearable biosensors for healthcare monitoring. *Nat Biotechnol.* 2019;37(4):389-406.
 - 59) Riley WT, Nilsen WJ, Manolio TA, et al. News from the NIH: potential contributions of the behavioral and social sciences to the precision medicine initiative. *Transl Behav Med.* 2015; 5(3): 243-6.
 - 60) Lee EK, Kim MK, Lee CH. Skin-Mountable Biosensors and Therapeutics: A Review. *Annu Rev Biomed Eng.* 2019;21:299-323.
 - 61) Vigneshvar S, Sudhakumari CC, Senthilkumaran B, Prakash H. Recent Advances in Biosensor Technology for Potential Applications - An Overview. *Front Bioeng Biotechnol.* 2016;4:11.
 - 62) Gray M, Meehan J, Ward C, et al. Implantable biosensors and their contribution to the future of precision medicine. *Vet J.* 2018;239:21-29.
 - 63) Dincer, Can & Bruch, Richard & Wirth, Steffen & Schumann, Stefan & Urban, Gerald. (2017). Biosensors and personalized drug therapy: What does the future hold?. *EXPERT REVIEW OF PRECISION MEDICINE AND DRUG DEVELOPMENT.* 2. 10.1080/23808993.2017.1395691.
 - 64) McKeating KS, Aubé A, Masson JF. Biosensors and nanobiosensors for therapeutic drug and response monitoring. *Analyst.* 2016;141(2):429-449.

- 65) Shafiee, Ashkan & Ghadiri, Elham & Kassis, Jareer & Atala, Anthony. (2019). Nanosensors for therapeutic drug monitoring: implications for transplantation. *Nanomedicine*. 14. 10.2217/nnm-2019-0150.
- 66) Rawson TM, Gowers SAM, Freeman DME, et al. Microneedle biosensors for real-time, minimally invasive drug monitoring of phenoxymethylpenicillin: a first-in-human evaluation in healthy volunteers. *Lancet Digital Health*. 2019; [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(19\)30131-1](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(19)30131-1).
- 67) Imperial College London. (2019, September 30). Microneedle biosensor accurately detects patient's antibiotic levels in real time. *ScienceDaily*. Retrieved June 25, 2020 from www.sciencedaily.com/releases/2019/09/190930214518.htm.
- 68) Soomro RA. Development of Biosensors for Drug Detection Applications. In: Aiguo Wu, Waheed S. Khan: *Nanobiosensors: From design to applications*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. 2020. <https://doi.org/10.1002/9783527345137.ch9>.
- 69) Gutierrez B, Bermúdez CV, Ureña YRC, et al. Nanobots: development and future. *Int J Biosen Bioelectron*. 2017;2(5):146–151.
- 70) Raj R, Arun. (2012). NANOROBOTS-MEDICINE OF THE FUTURE. *International journal of Comprehensive pharmacy*. 3. 1-3.
- 71) PARMAR, DEEPA & SONI, JULEE & Patel, Apexa & Sen, Dr Dhruvo Jyoti. (2010). Nanorobotics in advances in pharmaceutical sciences. *International Journal of Drug Development and Research*. 2. 247-256.
- 72) Luz, Glécia & Barros, Kleber & Araújo, Fábio Vladimir & Silva, Gabriela & Silva, Pedro & Condori, Roxana & Brasil, Lourdes. (2016). Nanorobotics in Drug Delivery Systems for Treatment of Cancer: A Review. *Journal of Materials Science and Engineering A*. 6.
- 73) Andhari, S.S., Wavhale, R.D., Dhobale, K.D. et al. Self-

- Propelling Targeted Magneto-Nanobots for Deep Tumor Penetration and pH-Responsive Intracellular Drug Delivery. *Sci Rep* 10, 4703(2020).
- 74) Self-propelling nanorobots ferry drugs to cancer cells. doi:10.1038/nindia.2020.54 Published online 31 March 2020.
- 75) Athira SA, Anushanand J, Saju Simon SG. DNA nanobots for active drug delivery. *IJARE* 2017;6:37-42.
- 76) Wu, Zhiguang & Troll, Jonas & Jeong, Hyeon-Ho & Wei, Qiang & Stang, Marius & Ziemssen, Focke & Wang, Zegao & Dong, Mingdong & Schnichels, Sven & Qiu, Tian. (2018). A swarm of slippery micropropellers penetrates the vitreous body of the eye. *Science Advances*. 4. eaat4388.
- 77) Rees V. How will nanobots evolve as a drug delivery system? *European Pharmaceutical Review*. 20 December 2019. <https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/article/108160/how-will-nanobots-evolve-as-a-drug-delivery-system/>.
- 78) Franzen, Nora & Harten, Wim & Retèl, Valesca & Loskill, Peter & Raaij, A.J.M. & IJerman, Maarten. (2019). Impact of organ-on-a-chip technology on pharmaceutical R&D costs. *Drug Discovery Today*. 24. 10.1016/j.drudis.2019.06.003.
- 79) Skardal A, Aleman J, Forsythe S, et al. Drug compound screening in single and integrated multi-organoid body-on-a-chip systems. *Biofabrication*. 2020;12(2):025017.
- 80) Benny, O. (2018). Body on Chip-A Distant Dream or an Emerging Reality? *Drug Designing & Intellectual Properties International Journal*, 1(4), Drug Designing & Intellectual Properties International Journal, 2018-05-17, Vol.1(4).
- 81) Takahashi, T. Organoids for drug discovery and personalized medicine. *Annu Rev. Pharm. Toxicol.* 59, 447–462 (2019).
- 82) Wu, Q., Liu, J., Wang, X. et al. Organ-on-a-chip: recent breakthroughs and future prospects. *BioMed Eng OnLine* 19, 9 (2020).
- 83) Bhusnure O.G, Satpute V, Gholve S.B, et al. Organs-On-A-Chip: A New Tool for Drug Discovery. *International Journal of ChemTech Research*. Vol.10 No.9, pp 35-49.
- 84) Sung JH, Wang YI, Narasimhan Sriram N, et al. Recent

- Advances in Body-on-a-Chip Systems. *Anal Chem.* 2019; 91(1):330-351.
- 85) Bai J, Wang C. Organoids and Microphysiological Systems: New Tools for Ophthalmic Drug Discovery. *Front Pharmacol.* 2020;11:407.
- 86) Kilic, Tugba & Navaee, Fatemeh & Stradolini, Francesca & Renaud, Philippe & Carrara, Sandro. (2018). Organs-on-chip monitoring: sensors and other strategies. *Microphysiological Systems. 2.* 2-2.
- 87) Kimura H, Sakai Y, Fujii T. Organ/body-on-a-chip based on microfluidic technology for drug discovery. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2018;33(1):43-48.
- 88) Takebe T, Zhang B, Radisic M. Synergistic Engineering: Organoids Meet Organs-on-a-Chip. *Cell Stem Cell.* 2017;21(3):297-300.
- 89) Park SE, Georgescu A, Huh D. Organoids-on-a-chip. *Science.* 2019;364(6444):960-965.
- 90) Ronaldson-Bouchard K, Vunjak-Novakovic G. Organs-on-a-Chip: A Fast Track for Engineered Human Tissues in Drug Development. *Cell Stem Cell.* 2018;22(3):310-324.
- 91) Achberger K, Probst C, Haderspeck J, et al. Lena Antkowiak Merging organoid and organ-on-a-chip technology to generate complex multi-layer tissue models in a human retina-on-a-chip platform. *eLife* 2019;8:e46188 doi: 10.7554/eLife.46188.
- 92) Novak, Richard & Ingram, Miles & Clauson, Susan & Debarun, Das & Delahanty, Aaron & Herland, Anna & Maoz, Ben & Jeanty, Sauveur & Somayaji, Mahadevabharath & Burt, Morgan & Calamari, Elizabeth & Chalkiadaki, Angeliki & Cho, Alexander & Choe, Youngjae & Chou, David & Cronce, Michael & Dauth, Stephanie & Divic, Toni & Fernandez-Alcon, Jose & Ingber, Donald. (2019). A robotic platform for fluidically-linked human body-on-chips experimentation. 10.1101/569541.
- 93) Carney, E.F. Pharmacokinetic modelling using linked organ chips. *Nat Rev Nephrol* 16, 188(2020).

- 94) BRAIN 2025: a scientific vision. Brain Research through Advancing Innovative Neurotechnologies (BRAIN) Working Group Report to the Advisory Committee to the Director, NIH (US National Institutes of Health. 2014). (Accessed in April 05, 2015 at <http://www.nih.gov/science/brain/2025/>)
- 95) Physical and Mathematical Principles of Brain Structure and Function workshop. Virginia. 2013. (Accessed in April 05, 2015 at <http://physicsoflivingsystems.org/brainstructureandfunction/wp-content/uploads/sites/2/2013/10/Report-on-NSF-Kavli-BRAIN-Mtg-1.pdf>).
- 96) Understanding The BRAIN. The National Science Foundation's role in the BRAIN Initiative. (Accessed in April 05, 2015 at http://www.nsf.gov/news/newsmedia/sfn_brain_factsheet.pdf).
- 97) Bargmann CI, Newsome WT. The Brain Research Through Advancing Innovative Neurotechnologies (BRAIN) Initiative and Neurology. *JAMA Neurol* 2014; 71: 675-6.
- 98) Fact Sheet: BRAIN Initiative. 2013. (Accessed in April 05, 2015 at <https://www.whitehouse.gov/the-press-office/2013/04/02/fact-sheet-brain-initiative>).
- 99) BRAIN Initiative has Tech connections. (Accessed in April 05, 2015 at <http://www.ugcs.caltech.edu/~techstatic/issue/21.pdf>).
- 100) Markoff J. Obama Seeking to Boost Study of Human Brain. 2013. (Accessed in April 05, 2015 at <http://www.nytimes.com/2013/02/18/science/project-seeks-to-build-map-of-human-brain.html>).
- 101) Alivisatos AP, Chun M, Church GM, et al. The brain activity map project and the challenge of functional connectomics. *Neuron*. 2012; 74: 970-4.
- 102) Devor A, Roe AW, Mahadevan-Jansen A, et al. Special Section Guest Editorial: The BRAIN Initiative. *Neurophotonics* 2014; 1: 011001.
- 103) Pollock JD. Deep imaging technology needed for NIH BRAIN initiative. *J Biomed Opt* 2014; 19: 30601.
- 104) He B, Coleman T, Genin GM, et al. Grand challenges in

- mapping the human brain: NSF workshop report. IEEE Trans Biomed Eng 2013; 60: 2983-92.
- 105) Insel TR, Landis SC, Collins FS. The NIH BRAIN Initiative. Science 2013; 340: 687-8.
- 106) Daimiwal N, Sundhararajan M, Shriram R. Applications of fMRI for Brain Mapping. arXiv preprint arXiv:13010001 2012.
- 107) Packer AM, Roska B, Häusser M. Targeting neurons and photons for optogenetics. Nat Neurosci 2013; 16: 805-15.
- 108) Roberts Molina, Raimundo "Neurotechnologies: Connecting Human Brains to Computers and Related Ethical Challenges", Informe de frontera N°1 - Asesoría Técnica Parlamentaria, May 2019 SUP-123839.
- 109) The Potomac Institute for Policy Studies. Neurotechnology: Enhancing the Human Brain and Reshaping Society. 2014. <https://potomacinstitute.org/reports/43-pips-reports/318-neurotechnology-enhancing-the-human-brain-and-reshaping-society>.
- 110) Editorial. The Human Brain Project: adjusting the flagship's course. The Lancet Neurology 2017;16:171.
- 111) Salles, Arleen & Bjaalie, Jan & Evers, Kathinka & Farisco, Michele & Fothergill, B. & Guerrero, Manuel & Maslen, Hannah & Muller, Jeffrey & Prescott, Tony & Stahl, Bernd & Walter, Henrik & Zilles, Karl & Amunts, Katrin. (2019). The Human Brain Project: Responsible Brain Research for the Benefit of Society. Neuron. 101. 380-384.
- 112) Jorgenson LA, Newsome WT, Anderson DJ, et al. The BRAIN Initiative: developing technology to catalyse neuroscience discovery. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2015;370(1668):20140164.
- 113) Amunts K, Knoll AC, Lippert T, Pennartz CMA, Rylvlin P, Destexhe A, et al. (2019) The Human Brain Project—Synergy between neuroscience, computing, informatics, and brain-inspired technologies. PLoS Biol 17(7): e3000344.
- 114) O'Donnell P, Rosen L, Alexander R, Murthy V, Davies CH, Ratti E. Strategies to Address Challenges in Neuroscience

- Drug Discovery and Development. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2019;22(7):445-448.
- 115) Matthews PM, Hampshire A. Clinical Concepts Emerging from fMRI Functional Connectomics. *Neuron.* 2016; 91(3):511-528.
- 116) Savage N. Brain work. *Nature* 574, S49-S51(2019).
- 117) Sporns O, Tononi G, Kötter R. The human connectome: A structural description of the human brain. *PLoS Comput Biol.* 2005;1(4):e42.
- 118) Perkel JM. LIFE SCIENCE TECHNOLOGIES: This Is Your Brain: Mapping the Connectome. *Science* 18 Jan 2013: 350-352.
- 119) Zador AM, Dubnau J, Oyibo HK, Zhan H, Cao G, Peikon ID. Sequencing the connectome. *PLoS Biol.* 2012;10(10):e1001411.
- 120) Fox MD. Mapping Symptoms to Brain Networks with the Human Connectome. *N Engl J Med.* 2018;379(23):2237-2245.
- 121) Harikrishnareddy D, Prajapat M, Kumar S, Prakash A, Medhi B. Connectomics: A pharmacologic viewpoint. *Indian J Pharmacol.* 2018;50(6):299-301.
- ۱۲۲) توپال اریک. پزشکی ژرف. ترجمه ایرج نبی پور. انتشارات دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر، ۱۳۹۸.
- 123) FLEMING N. Computer-calculated compounds. Researchers are deploying artificial intelligence to discover drugs. *Nature* 2018;557:S55-S57.
- 124) Rajkomar A, et al. Machine learning in medicine. *New Engl J Med* 2019;380:1347-58.
- 125) Mak KK, Pichika MR. Artificial intelligence in drug development: present status and future prospects. *Drug Discov Today.* 2019;24(3):773-780.
- 126) Agrawal P. Artificial intelligence in drug discovery and development. *J Pharmacovigil* 2018;6:2.
- 127) Zhu H. Big Data and Artificial Intelligence Modeling for

- Drug Discovery. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2020;60: 573-589.
- 128) David H. Freedman. Hunting for New Drugs with AI. The pharmaceutical industry is in a drug-discovery slump. How much can AI help? *Nature* 576, S49-S53(2019).
- 129) Hessler G, Baringhaus KH. Artificial Intelligence in Drug Design. *Molecules.* 2018;23(10):2520. Published 2018 Oct 2.
- 130) Francesca Properzi, Karen Taylor, Mark Steedman, Hanno Ronte, John Haughey. Intelligent drug discovery. Deloitte 07 November 2019. <https://www2.deloitte.com/us/en/insights/industry/life-sciences/artificial-intelligence-biopharma-intelligent-drug-discovery.html>.
- 131) Buvailo A. How Big Pharma Adopts AI To Boost Drug Discovery. *BiopharmaTrend.com* (Last updated 08.10.2018). <https://www.biopharmatrend.com/post/34-biopharm-as-hunt-for-artificial-intelligence-who-does-what/>.
- 132) Lake, Francesca. (2019). Artificial intelligence in drug discovery: what is new, and what is next?. *Future Drug Discovery.* 1. 10.4155/fdd-2019-0025.
- 133) Kristensen U. AI Accelerating COVID-19 Drug Discovery. March 31, 2020. <https://www.signifyresearch.net/healthcare-it/ai-accelerates-drug-discovery/>.
- 134) Davies N. The FDA turns to AI to accelerate drug development and approval. 3-04-2020. <https://www.the-pharmaletter.com/author/dr-nicola-davies>.
- ۱۳۵) شواب کلوس. انقلاب صنعتی چهارم. ترجمه ایرج نبی پور. انتشارات دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر، ۱۳۹۶.
- 136) Aggarwal S. How Internet of Things (IoT) is transforming Pharmaceutical Industry? November 1, 2019. <https://www.techaheadcorp.com/blog/how-iot-is-transforming-pharma-industry/>.
- 137) Yadav, Neha & Mazumder, Avijit & Mazumder, Rupa & Rana, Nikhileswar. (2018). Pharma-IoT: its opportunities and challenges in digital India. https://www.researchgate.net/publication/329844403_Pharma-

IoT_its_opportunities_and_challenges_in_digital_India.

- 138) Chubb P. Productivity in pharma could be drastically improved with IoT implementation European Pharmaceutical Review 15 April 2020. <https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/article/116810/productivity-in-pharma-could-be-dramatically-improved-with-iot-implementation/>.
- 139) Steiner J. IoT could transform the pharma industry through these steps. European Pharmaceutical Review 27 November 2019. <https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/article/106638/iot-could-transform-the-pharma-industry-through-these-steps/>.
- 140) Gears Team. How Internet of Things (IoT) is impacting Life Sciences and Healthcare Industry. Accessed 6.26.2020. <https://www.42gears.com/white-papers/how-internet-of-things-is-impacting-life-sciences-healthcare-industry/>.
- 141) Tehrani N, Jin Y. How Advances in the Internet of Things (Iot) Devices and Wearable Technology Will Impact the Pharmaceutical IndustryRA Journal of Applied Research 2018;4:1530-33.
- 142) Parti N. The Internet of Things (IOT) and Pharma. Pharma Bio World. Accessed 6.26.2020. https://www.pharmabio world.com/features_navin.html.
- 143) Hafezi, Hooman & Robertson, Timothy L. & Moon, Greg & Au-Yeung, Kit-Yee & Zdeblick, Mark & Savage, George. (2014). An Ingestible Sensor for Measuring Medication Adherence. IEEE transactions on bio-medical engineering. 62. 10.1109/TBME.2014.
- 144) Proteus Digital Health. Otsuka and Proteus Digital Health Announce Expanded Collaboration Agreement to Advance Digital Medicines for Mental Health. 11 October, 2018. <https://www.proteus.com/press-releases/otsuka-and-proteus-digital-health-announce-expanded-collaboration-agreement-to-advance-digital-medicines-for-mental-health/>.
- 145) Hale C. Proteus launches its first digital cancer chemotherapy pill. Jan 17, 2019. <https://www.fiercebiotech.com/medtech/proteus-launches-its-first-digital-cancer->

- chemotherapy-pill.
- 146) Ibrahim ME, Brooks KM, Castillo-Mancilla JR, et al. Short Communication: Bioequivalence of Tenofovir and Emtricitabine After Coencapsulation with the Proteus Ingestible Sensor. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2018;34(10):835-837.
 - 147) Safi R. IoT: The rise of next-gen virtual clinical trials. April 29th, 2020. <https://www.softwebsolutions.com/resources/IoT-based-clinical-trials.html>.
 - 148) Morelli P. The role of iot in clinical trials. Accessed 6.26.2020. www.Innovationsprint.eu.
 - 149) Vazquez J. 7 Top Technology Trends Shaping the Future of the Pharma Industry. October 2, 2019 <https://www.p360.com/blog/7-top-technology-trends-shaping-the-future-of-the-pharma-industry/>.
 - 150) How would the convergence of AI and IoT within pharma innovate the healthcare sector? 22 Jun 2020. <https://www.realstaffing.com/en-be/blog/2018/05/how-would-the-convergence-of-ai-and-iot-within-pharma-innovate-the-healthcare-sector/>.
 - 151) Norman J, Madurawe RD, Moore CM, Khan MA, Khairuzzaman A. A new chapter in pharmaceutical manufacturing: 3D-printed drug products. *Adv Drug Deliv Rev*. 2017;108:39-50.
 - 152) Pandey M, Choudhury H, Fern JLC, et al. 3D printing for oral drug delivery: a new tool to customize drug delivery. *Drug Delivery and Translational Research*. 2020 Mar.
 - 153) The top 10 trends shaping the future of pharma. *The Medical Futurist* 20 June 2017. <https://medicalfuturist.com/top-10-trends-shaping-future-pharma/>.
 - 154) Ventola CL. Virtual Reality in Pharmacy: Opportunities for Clinical, Research, and Educational Applications. *P T*. 2019;44(5):267-276.
- ۱۵۵) نبی‌پور ایرج. پزشکی فرادقیق آینده. انتشارات دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر، ۱۳۹۵. ص ۱۵۵.



ISBN: 978-622-971941-1
9 786229 719411
و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر
دانشگاه علوم پزشکی
بنیاد ملی نخبگان



بنیاد ملی نخبگان
بنیاد نخبگان استان بوشهر



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



دانشگاه علوم پزشکی
و خدمات بهداشتی درمانی تهران
پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم



جمهوری اسلامی ایران
وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
معاونت آموزشی
کلان منطقه پنج