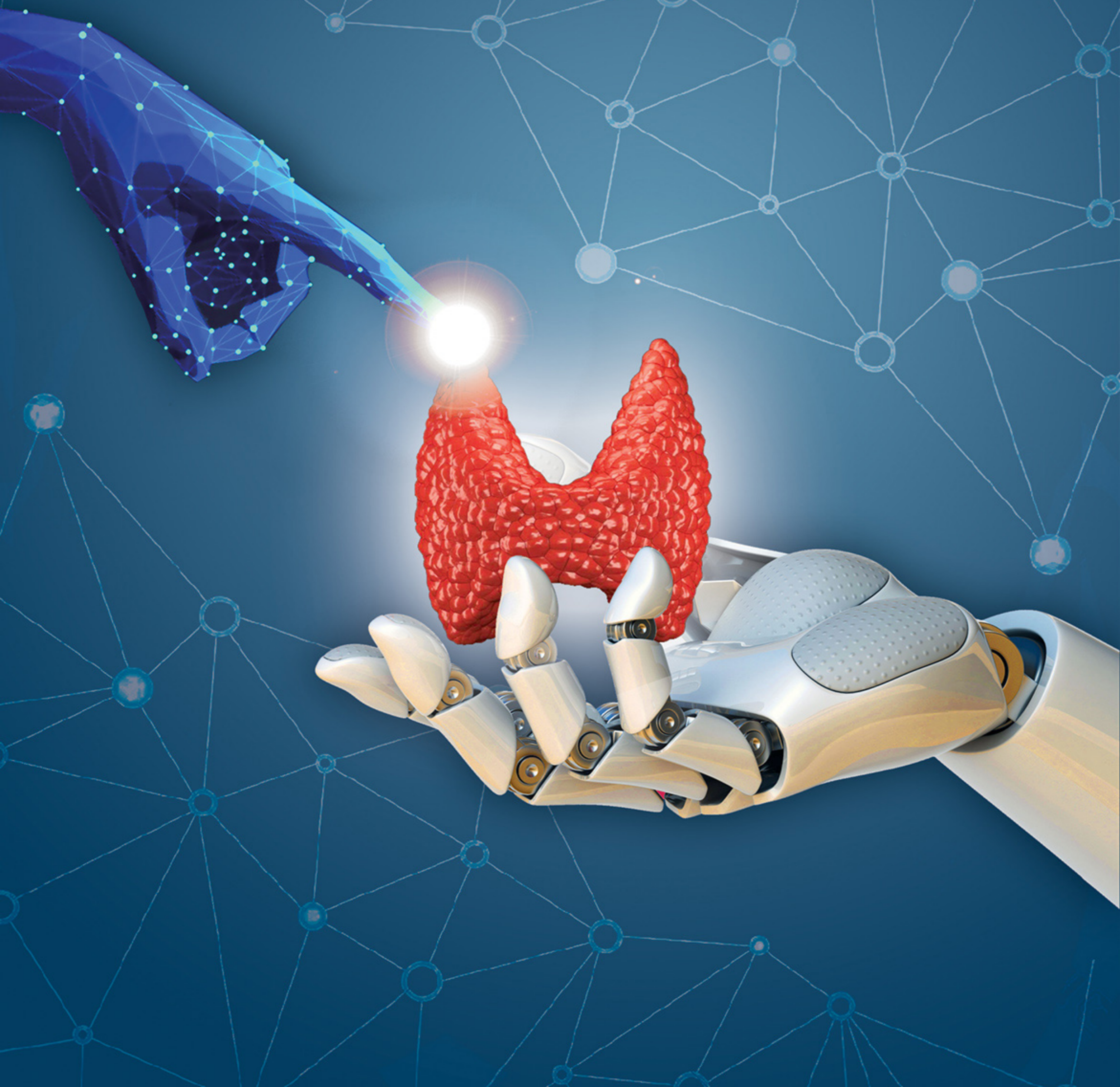


علوم غدد آینده و فناوری‌های همگرا

دکتر ایرج نبی‌پور





علوم غدد آینده و فناوری‌های همگرا

دکتر ایرج نبی‌پور



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



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



دانشگاه علوم پزشکی
و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر



بنیاد ملی تحقیقات
بنیاد تحقیقات استان بوشهر



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

به نام خداوند اندیشه و خرد

سرشناسه	: نیی‌پور، ایرج، ۱۳۴۲ -
عنوان و نام پدیدآور	: علوم غدد آینده و فناوری‌های همگرا/ ایرج نیی‌پور.
مشخصات نشر	: بوشهر: دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر، انتشارات، ۱۴۰۰.
مشخصات ظاهری	: ۲۵۴ص: ۱۴/۵ × ۲۱/۵ س.م.
شابک	: ۹۷۸-۶۲۲-۹۸۱۰۰-۳-۳
وضعیت فهرست‌نویسی	: فیپا
موضوع	: هورمون‌شناسی
موضوع	: Endocrinology
شناسه افزوده	: دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر. انتشارات
رده‌بندی کنگره	: RC۶۴۸
رده‌بندی دیویی	: ۶۱۶/۴
شماره کتابشناسی ملی	: ۷۶۵۴۰۲۲
اطلاعات رکورد کتابشناسی	: فیپا

علوم غدد آینده و فناوری‌های همگرا

نویسنده: دکتر ایرج نیی‌پور

ویراستار و صفحه‌آرا: دارا جوکار

ناشر: انتشارات دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر

چاپ اول: تابستان ۱۴۰۰

چاپ: احمدی

شمارگان: ۱۰۰۰ نسخه



دانشگاه علوم پزشکی
و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر
مرکز تحقیقات زیست‌فناوری، طب فماس



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



دانشگاه علوم پزشکی
و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر



بنیاد ملی همگرا
بنیاد تخصصی گستران بوشهر



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

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

تقدیم به

جناب آقای دکتر باقر لاریجانی

که درخشش اندیشه‌های آن استاد فرهیخته

در همگرایی علوم عدد در ایران بازناب دارد

فهرست مطالب

پیشگفتار.....	۱
فصل اول: جابه‌جایی پارادایمی؛ بیمار آینده اندوکرین در برابر بیمار مزمن اندوکرین.....	۵
فصل دوم: اندوکرینولوژی سیستمی ژرف: آینده علوم غدد.....	۱۵
فصل سوم: نقش فناوری‌های NBIC و فنوتیپ‌سازی ژرف در علوم غدد آینده..	۲۹
فصل چهارم: مدل‌ها و پیش‌بینی بیماری‌ها در علوم غدد آینده.....	۴۹
فصل پنجم: پزشکی فرادقیق و پزشکی فردگرایانه، پایه‌های ستون اندوکرینولوژی سیستمی ژرف آینده.....	۶۳
فصل ششم: اندوکرینولوژی مشارکتی، سیمای آینده علوم غدد.....	۷۵
فصل هفتم: مواد شیمیایی برهم‌زننده اندوکرین (EDC)، چالش آینده علوم غدد.....	۹۵
فصل هشتم: درخواست‌های نوین از علوم غدد آینده.....	۱۰۵
فصل نهم: نقش فناوری‌های همگرا در پیشرفت‌های اندوکرینولوژی آینده	۱۱۱
فصل دهم: زیست‌حسگرها و نانو‌بوت‌ها.....	۱۱۹
فصل یازدهم: پزشکی بازآفرینشی.....	۱۳۳
فصل دوازدهم: ارگان بر روی یک تراشه.....	۱۴۹
فصل سیزدهم: بیولوژی سینتتیک.....	۱۶۳

۱۷۵	فصل چهاردهم: کونکتوم
۱۸۷	فصل پانزدهم: ترانوستیک و تصویربرداری ملکولی
۱۹۷	فصل شانزدهم: هوش مصنوعی و یادگیری ماشین
۲۰۹	فصل هفدهم: اندوکرین - اینترنت اشیا (IoT)
۲۲۱	منابع

پیشگفتار

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ

الَّذِي عَلَّمَ بِالْقَلَمِ عَلَّمَ الْإِنْسَانَ مَا لَمْ يَعْلَمْ

حمد و سپاس ایزد منان و تربیت کننده جهانیان را که با نور اسلام و رهنمودهای بنیان‌گذار جمهوری اسلامی ایران، امام خمینی (ره) و مقام معظم رهبری، ملت ایران را از بندهای اسارت رهانید و با بازگرداندن به خویشتن خویش توان‌های علمی امت مسلمان را در جهت بالندگی علم و تربیت نیروی انسانی عالم و متعهد به ظهور رسانید.

دانش پزشکی که با دغدغه جستجوی حقیقت، عشق و علاقه بی‌انتهای به زندگی و تلاش برای رفع آلام از انسان‌ها شروع و توسعه یافت، ابتدا متکی به پنج حس بشر برای تجمیع شرح حال و معاینات بالینی بود که در مجموعه‌های طب بالینی پزشکانی همچون بقراط، جالینوس، رازی، ابن‌سینا، جرجانی و سپس هاروی را پیشرو تشخیص و درمان بیماری‌ها نمود. بدون شک، سیر خارق‌العاده پزشکی نوین با تکیه بر نوآوری‌ها و فناوری‌های جدید در دو قرن گذشته و به ویژه ۷۰ سال اخیر، دگرگونی

عمده‌ای را در پیشگیری و مراقبت از بیماری‌ها حاصل نموده و این راه همچنان ادامه دارد.

با تکیه بر نوشته‌ی ناصر خسرو قبادیانی در جامع المتکلمین که "چشم آلت است مرادراک چیزی را که حاضر است امروز، و گوش آلت است مرادراک چیزی را که دی و پریر بودست و گذشته است و فکرت آلت است مرادراک چیزی را که فردا و پس فردا خواهد بودن" نگاه به آینده‌ی پزشکی با تفکر و تعلق سیستماتیک و پیشگویی احتمالات پیش رو و سپس رشد آینده‌پژوهی و آینده‌نگری و تفکر در مسیر توسعه‌ی پایدار قرار می‌گیرد.

یکی از پیش‌روان آینده‌نگاری و دیده‌بانی پزشکی مترقی در کشور ما استاد معظم جناب آقای دکتر ایرج نبی‌پور است که نوشته‌های توأم با درایت و حکمت او به عنوان یک حکیم، همراه با سخنان مبتنی بر اکمال و عرفانش به منزله‌ی یک عارف در سال‌های اخیر افق‌های روشن و ذی‌قیمتی را برای طالبان علم تصویر نموده است.

با همه‌ی پیشرفت‌های علم پزشکی در دو قرن گذشته درمان قطعی بسیاری از بیماری‌ها امکان‌پذیر نیست. از آن جمله مراقبت از بسیاری از بیماری‌های غدد درون‌ریز منجر به کنترل بیماری می‌شود ولی نمی‌تواند سلامتی را به طور کامل به صورت قبل از وقوع بیماری برگردانده و سلامت کامل را در همه‌ی سطوح بافتی و سلولی ایجاد کند. مع‌هذا امید می‌رود که با به کارگیری دانش‌های نوین پزشکی و تمسک به فرآوری‌های نوین علاج کامل بسیاری از بیماری‌ها در دسترس بشر قرار گیرد.

بدون شک اندوکرینولوژی سیستمی ژرف یا فرادقیق با گسترش دانش بشری در حیطه‌های مختلف علم زیست‌شناسی و طب حاصل خواهد شد. مؤلف این کتاب ارزشمند آینده علوم غدد را بر اساس روندها و فناوری‌های نوین، پیش‌بینی و ترسیم کرده است و با ظرافت کامل جمع‌یافته‌های ژنومی، متابولومیکس، پروتئومیکس و متاژنومیکس، اپیدمیولوژیک، بالینی و فرابالینی را مورد مذاقه قرار داده است. ایشان با بهره‌گیری از خلاقیت و توانایی علمی، مدل‌ها و پیش‌بینی بیماری‌ها در علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم آینده ترسیم نموده و پنجره را برای درک واقعیت‌های دل‌انگیزی در آینده طب گشوده است.

برای آنان که عمر پربرکت خود را در آموزش و پژوهش می‌گذرانند، آرزوی سلامت و توفیق الهی و برای فرهیختگانی که چشم به آینده دارند و آن چه را که دیگران نمی‌بینند با بهره‌گیری از تفکر و تعقل خود ترسیم و مسیر آینده را هموار می‌نمایند، از درگاه ایزد منان، دانش، خرد و تقوا مسئلت دارم.

اللَّهُمَّ تَقَبَّلْ مِنَّا إِنَّكَ أَنْتَ السَّمِيعُ الْعَلِيمُ
وَتُبَّ عَلَيْنَا إِنَّكَ أَنْتَ التَّوَّابُ الرَّحِيمُ. وَ صَلَّى اللَّهُ

دکتر فریدون عزیزی

فصل اول

جابه‌جایی پارادایمی؛

بیمار آینده اندوکراین در برابر بیمار مزمن اندوکراین

اندوکرینولوژی بالینی امروزه رشته‌ای است که بسیار به پژوهش‌های ترجمانی^۱ وابسته است. تا دهه ۱۹۶۰، بررسی‌های بالینی در اندوکرین بر پایه معاینات بالینی و مشاهده فنوتیپی بیمار استوار بود و با رهیافتی فروکاست‌گرایانه^۲ به تشخیص بالینی بیمار اقدام می‌گردید. به زبان دیگر، از شیوه برپایه فنوتیپی به شناخت بیماری می‌پرداخت و این شیوه مستلزم آن بود که بیمار، علائم و نشانگان بالینی بیماری را از خود بروز می‌داد. در این هنگامه، آسیب‌های وارده بر غده درون‌ریز چنان بود که دیگر برگشت عملکرد آن امکان نداشت. اما امروزه با اندازه‌گیری دقیق سطح هورمون‌ها با روش‌های ایمنوآسی، امکان شناسایی بیماران در هنگامه‌های پیش‌بالینی و تحت بالینی فراهم آمده است. در این هنگامه‌ها، بیمارانی که سیمای فنوتیپیک آشکاری ندارند، مورد شناسایی قرار می‌گیرند. امروزه با انجام آزمون‌های تحریکی^۳ و سرکوب‌گرانه^۴، اندازه‌گیری‌های هورمونی در شرایط بیماری به صورت واقعی‌تری امکان‌پذیر گردیده و به رهیافت فروکاست‌گرایانه اندوکرینولوژیست، دامن‌زده شده است (۱).

¹ Translational

² Reductionism

³ Stimulatory

⁴ Inhibitory

بدین سان، هم اکنون بیماری‌های غدد را می‌توان در سه تیپ عمده قرار داد:

(۱) بیماری‌های اندوکرین با فزونی در هورمون

(۲) بیماری‌های اندوکرین با کمبود هورمون

(۳) شرایط مقاومت هورمونی^۱

سندرم‌های فزونی در هورمون، به واسطهٔ رشد نئوپلاستیک سلول‌های اندوکرین، بیماری‌های خود ایمنی و فزونی در تجویز هورمون رخ می‌دهند. جهش‌هایی که پیام‌دهی گیرندهٔ هورمونی را فعال می‌سازند در چندین گیرندهٔ GPCR مورد شناسایی قرار گرفته‌اند. عوامل کمبود هورمون را می‌توان به تخریب غده‌ای در نتیجهٔ پدیدهٔ خود ایمنی، جراحی، عفونت، التهاب، انفارکتوس، خونریزی و انفیلتراسیون توموری لحاظ نمود. در حالی که سندرم‌های مقاومت هورمونی شدید، به دلیل نقایص ارثی در گیرنده‌های غشایی، گیرنده‌های هسته‌ای و یا در مسیرهایی رخ می‌دهند که پیام‌های گیرنده‌ای را انتقال می‌دهند (۲).

با همهٔ این پیشرفت‌ها که در سنجش‌های ایمنولوژیک، اتصال گیرنده‌ای و فسفوریلاسیون رخ داده‌اند، ما به صورت واقعی به سختی می‌توانیم اتیولوژی یا پاتوفیزیولوژی کامل این بیماری‌ها را درک کنیم. بر همین منوال، ما به صورت واقعی، درمان علتی را برای این بیماری‌ها نداریم و شکل تقریباً کارآمد و عملی درمان شامل جایگزینی هورمونی در

¹ Hormone resistance

موارد تخریب خود ایمن یک غده درون‌ریز یا بیماری‌های متابولیک یا برداشت تومورها یا گاهی درمان اندوکرین برای تومورهای با منشأ غددی می‌باشد (۳). هر چند که امروزه از درمان کامل بیماری‌های غدد پس از تشخیص توسط اندوکرینولوژیست و ارجاع بیماران به متخصصین جراحی، یاد می‌کنیم (مانند درمان هیپرپاراتیروئیدی اولیه، برداشت گره سرد در سرطان تیروئیدی لوکالیزه، برداشت لاپاراسکوپیک آدنوم‌های آدرنال تولید کننده استروئید؛ فئوکروموسیتوما، آدنوم‌کتومی میکروآدنوم‌های هیپوفیز) ولی در بسیاری از بیماری‌های اندوکرین، یک درمان کامل و رضایت‌بخش موجود نمی‌باشد. درمان بیماری گریوز، درمان ماکروآدنوم هیپوفیز، درمان دیابت تیپ یک و دو، چاقی و... اقدامات درمانی پس‌زمینه واقعی پاتوفیزیولوژیک بیماری را هدف قرار نمی‌دهند و این موجب می‌شود که بیمار مزمن اندوکرین^۱ خلق شود و بسیاری از افراد برای دوره‌های طولانی‌ای تحت درمان بر جای می‌مانند. این به معنای آن است که اندوکرینولوژی بالینی با گذشت دو دهه از آغاز هزاره جدید، مجبور به ادامه مراقبت از تعداد عظیمی از بیماران مزمن اندوکرین است که پایان‌ناپذیر می‌باشد (۱ و ۴). برای مثال، اندوکرینولوژی بالینی هنوز راهی برای اقدامات پیشگیرانه برای بیماری‌های خود ایمن غدد ندارد و با گذشت بیش از ۱۰۰ سال از زمانی که هاکارو هاشیموتو^۲ این بیماری را شناخت، مکانیسم پاتوژنیک ایمنی، سیر تاریخیچه طبیعی پیامد و درمان

¹ Chronic endocrine patient

² Hakaru Hashimoto

این بیماری هنوز از نقاط سحرآمیز و حل نشده اندوکرینولوژی بالینی می‌باشد و اجماعی در مورد درمان این بیماری و یا دیگر بیماری‌های خود ایمن غدد به شیوه جایگزینی هورمونی وجود ندارد و پیرامون سیر تاریخیچه و پیامد آن‌ها چندان نمی‌دانیم (۱).

در مورد شیوه‌های درمان دارویی که امروزه انجام می‌شوند امکان جایگزینی با هورمون‌های سنتز شده خالص و حتی ملکول‌های صناعی طراحی شده مانند انسولین‌های جدید فراهم آمده است؛ اما لامبرت و همکاران او چنین بیان می‌دارند:

”با این وجود، حتی درمان‌های جایگزین به نظر مستقیم با هورمونی‌هایی مانند تیروکسین، هیدروکورتیزون، استروئیدهای جنسی، هورمون رشد و ویتامین دی، کامل نیستند. گرچه مرگومیر وابسته ظاهراً حذف گردیده است ولی کیفیت زندگی بسیاری از بیماران که در حال درمان جایگزین ترکیبی با این هورمون‌ها هستند اغلب بهینه نمی‌باشد. بسیاری از بیماران از خستگی و دیگر مسائل مبهم شاکی هستند که نشانگر کاستی در راهبردهای جایگزین هورمونی می‌باشد که برای شبیه‌سازی ترشح هورمون طبیعی به کار می‌روند. به بسیاری از بیماران اغلب دوزهای استاندارد جایگزین داده می‌شود در حالی که اندازه‌گیری غلظت‌های پلاسمایی *TSH*، *ACTH*، *LH*، *FSH*، *T4* آزاد، کورتیزول، استرادیول،

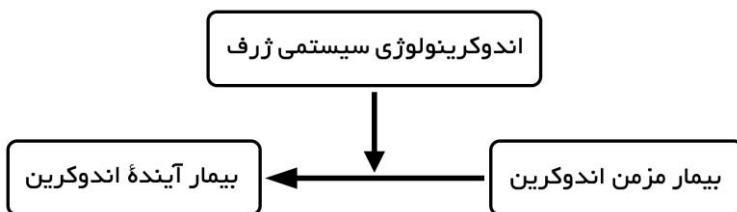
تستوسترون، IGF-1 و کلسیم، الزاماً نمایانگر اثرات بافتی در بافت‌های هدف غیراندوکرین نمی‌باشند^(۴).

این به معنای همان اشاراتی است که جناب آقای دکتر فریدون عزیزی، استاد بزرگ اندوکرینولوژی بالینی، عنوان فرموده‌اند که در موارد بیماری‌های اندوکرین گرچه بیماران با جایگزینی هورمونی ممکن است بدون علامت شوند ولی ترکیب بدن، عوامل سلولی و هومورال این بیماران با افراد سالم فرق خواهند داشت و از این رو، بی‌علامتی فقط از نشانگان کنترل بودن بیماری می‌باشد و نه شفا یافتگی آن^۱؛ یعنی برقراری شرایط سلامتی که در پیش از رخداد بیماری وجود داشته است. این همان تعریفی است که پزشکان مکاتب یونان - روم و ایران از شفا داشته‌اند؛ گزارهٔ *Restitutio ad integrum* به معنای "بازگشت وضعیت بدن به سلامتی کامل، بدون دارو و یا کمک خاص برای برقراری سلامت می‌باشد"^(۵).

با این تعریف، اکثر بیماری‌های غدد، با شیوه‌های معمول درمانی فقط تحت کنترل قرار گرفته و فاکتورهای بیوشیمیایی، ساختار و عملکرد غده، به شکل بنیادینی تحت تغییر می‌باشند. نتیجهٔ این روند همان سیر پایان ناپذیر «بیمار مزمن اندوکرین» خواهد بود. آیا این روند همیشه این گونه خواهد بود و جایگزینی برای «بیمار مزمن اندوکرین» خلق نخواهد شد؟ پاسخ آن است که در آینده با درخشش اندوکرینولوژی سیستمی

¹ Cure

ژرف^۱، «بیمار آینده اندوکراین» که بر جایگاه «بیمار مزمن اندوکراین» قرار خواهد گرفت، به گونه‌ای دیگر تحت درمان قرار گرفته و اندوکرینولوژیست بالینی در برابر او می‌بایست خواسته‌های دیگری را برآورده سازد که در ادامه این نوشتار به آن‌ها خواهیم پرداخت.



تصویر ۱: اندوکرینولوژی سیستمی ژرف، سیمای بیمار آینده اندوکراین را ترسیم خواهد کرد.

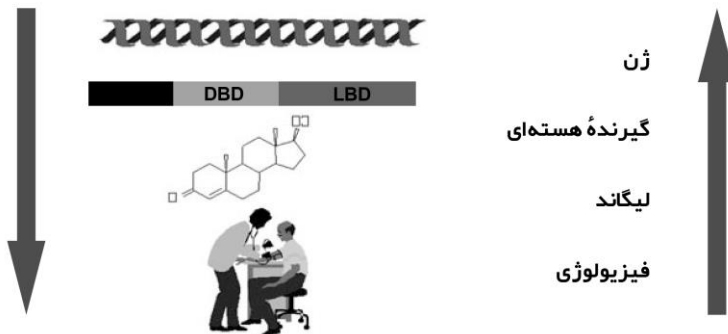
اما آنچه تاکنون هویدا است چنین به نظر می‌آید که اندوکرینولوژی با گذشت زمان، بیش از پیش به سوی گستره‌ای بزرگ‌تر یعنی بیولوژی سلولی - ملکولی میل می‌کند زیرا دانش ما از مکانیسم‌های ملکولی هورمونی، رو به فزونی است و با شناخت رو به گسترش ما از حضور گیرنده‌های اورفان^۲ و ملکول‌های پیام دهنده جهت کنترل عملکردهای بحرانی اندوکراین، نگاه به بیمار آینده اندوکراین، دچار تغییر شگرفی خواهد شد و ما به تعریف دگرگون‌ساز سلامت و بیماری در گستره علوم

¹ Deep systems endocrinology

² Orphan receptors

غد دست خواهیم یافت (۶).

همه این‌ها در پناه پیشرفت‌ها و انقلاب در بیولوژی ملکولی، کشف گیرنده‌های جدید، ملکول‌های پیام دهنده و پیام‌رسان‌های شیمیایی که در قالب شبکه‌های پیچیده نقش ایفا می‌کنند، حاصل می‌آیند. این بینش‌های جدید برخاسته از مطالعه اساس ملکولی عملکرد هورمون‌ها و برهم‌کنش‌ها، هم اکنون تغییر یافته و مفاهیم نوین علیت ملکولی بیماری‌ها و درمان آن‌ها به تغییر ادامه خواهند داد (۷).



تصویر ۲: گیرنده‌های هسته‌ای (اورفان): موجب جابه‌جایی معکوس اندوکرینولوژی و فارماکولوژی می‌شوند (منبع: ۳).

بدین سان، چهره بیمار آینده اندوکرین از آنچه که در سیمای بیمار مژمن اندوکرین کنونی می‌بینیم بسیار متفاوت خواهد بود و ما حداقل یک گام به سوی شفای کامل میل خواهیم کرد و این یک تغییر ژرف و بنیادین می‌باشد که جابه‌جایی پارادایمی را در اندوکرینولوژی بالینی رقم خواهد زد.

در واقع، با گذر از مسیر پیچیده ژنوتیپ به فنوتیپ و پیشرفت‌های بیولوژی ملکولی و آگاهی از مکانیسم‌های ملکولی هورمونی همراه با شکل‌گیری اندوکرینولوژی سیستمی، مفاهیم اندوکرینولوژی بالینی از بیماری‌ها و مکانیسم‌های در پس‌زمینه آن‌ها به گونه‌ای بازساختار بندی خواهند شد که احتمالاً ما دیگر با ماهیتی همچون «بیمار مزمن اندوکراین» کنونی روبه‌رو نخواهیم بود. موتور محرکه و پیش‌ران این جابه‌جایی پارادایمی از «بیمار مزمن اندوکراین» به «بیمار آینده اندوکراین»، اندوکرینولوژی سیستمی ژرف متأثر از بیولوژی ملکولی هورمونی است که می‌تواند راه‌حل‌های نوینی را در عرصه‌های فناوری‌های ره‌ایش دارویی^۱، شیمی ترکیبی^۲، فارماکوژنومیک، تنظیم و ویرایش ژنی ارائه دهد.

¹ Drug-delivery

² Combinatorial chemistry

فصل دوم

اندوکرینولوژی سیستمی ژرف: آینده علوم غدد

بی‌شک، اندوکرینولوژی سیستمی آینده در سیال توفنده تغییر فلسفه پزشکی آینده غوطه‌ور بوده و از این فلسفه مشروب می‌گردد؛ فلسفه پزشکی آینده خود متأثر از گستره‌های پزشکی سیستمی، پزشکی فرادقیق، پزشکی P4 و پزشکی ژرف می‌باشد. این گستره‌های بنیان برافکن در حوزه پزشکی چنان با فناوری‌های همگرا NBIC (نانوفناوری، زیست فناوری، فناوری اطلاعات و فناوری شناختی) و هوش مصنوعی در هم آمیخته‌اند که موجب می‌شود شناخت ما از بیمار به مرزهای فرادقیق و ژرف شبکه‌های بیماری‌ها کشانده شود و از این رو، در اینجا پسندیده است که اندوکرینولوژی سیستمی را «اندوکرینولوژی سیستمی ژرف» لقب دهیم. به زبان دیگر، این «اندوکرینولوژی سیستمی ژرف» است که با تغذیه از رویدادهای در حال رخداد حوزه‌های پزشکی سیستمی، پزشکی فرادقیق، پزشکی P4 و پزشکی ژرف، به صورت یک پیش‌ران و قوه محرکه جابه‌جایی پارادایمی حرکت از سوی «بیمار مزمن اندوکراین» به سوی «بیمار آینده اندوکراین» نقش ایفا می‌کند. برای شناخت و درک ژرف‌تر از «اندوکرینولوژی سیستمی ژرف» نیاز است که در اینجا به شکل گذرا به این گستره‌ها نظر افکنیم اما پژوهندگان و علاقمندان ارجمند

می‌توانند برای جستن بن‌مایه‌های ژرف‌تر به کتاب «فلسفه پزشکی آینده» (۸)، از انتشارات دانشگاه علوم پزشکی بوشهر مراجعه بفرمایند.

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 محیط زیست ارگانسیم برمی‌خیزد. علم نوپای بیولوژی سیستمی در پی آن است که یک 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 بر می‌دارد. پزشکی سیستمی در حقیقت فرزند زایش یافته از تفکر بیولوژی سیستمی است که با رهیافتی سیستمی به سلامت و بیماری نظر می‌کند.

در فلسفه پزشکی سیستمی، شبکه‌های پیچیده‌ای موجودند که بر یکدیگر برهم‌کنش دارند. این شبکه در یک سطح می‌تواند ملکول‌های زیستی باشند که در مسیرهای بیولوژیک 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

¹ Systems Medicine

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 را می‌دهند.

بر اساس تئوری مفهومی پزشکی سیستمی، بیماری برخاسته از پیامد «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 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.

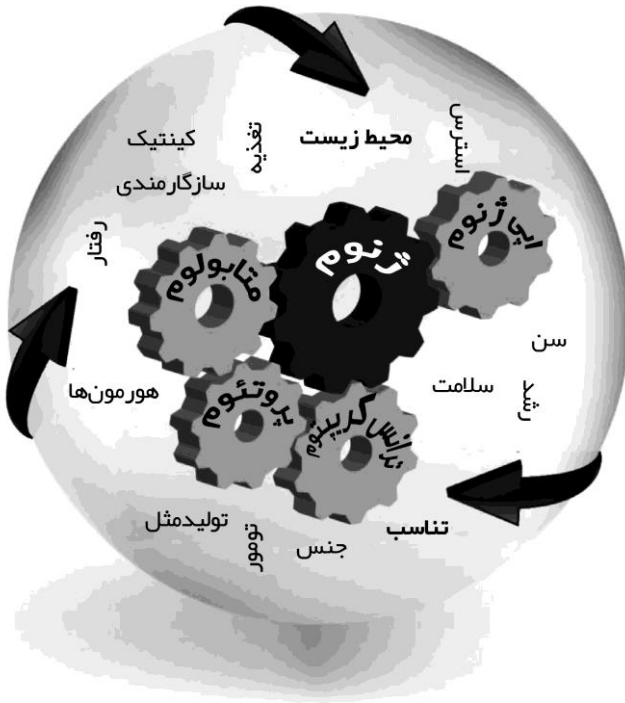
برای نگرستن در این پیچیدگی‌ها و یافت شبکه‌های آشوب‌زده با بیماری و فراهم آوردن اطلاعات زیستی، ما نیاز به فناوری‌های بس پیچیده و برتر همانند آنالیز تک سلولی، تصویربرداری‌های ملکولی، توالی‌یابی ژنوم، فناوری‌های پروتئومیک و ترانس‌کریپتومیک و دیگر

فناوری‌های آمیکس داریم تا بتوانند در کمی‌سازی اطلاعات بیولوژیک و رازگشایی از شبکه‌های بیولوژیک ما را یاری نمایند. با این فناوری‌ها، طی چند سال آینده هر فردی با ابری حاوی میلیاردها داده‌های بیولوژیک نقطه‌ای احاطه خواهد شد که برای تبدیل آن‌ها به دانش به فناوری‌ها و ابزارهای ریاضیاتی و محاسباتی پیشرفته نیاز خواهیم داشت و این همان است که امروزه آن را تبدیل داده‌های بزرگ به دانش^۱ می‌نامند (۹ و ۱۰). در آینده‌ای نه چندان دور که پرتوهای آن از سال ۲۰۲۰ آغاز به درخشش کرده است، خواهیم دید که تعریف بیماری‌ها، ارگان‌ها و سیستم‌های بیولوژیک، تغییر بنیادینی خواهند یافت و شیوه درمان و نگاه به «پیکره شبکه‌های آشوب‌زده با بیماری» آن چنان انقلابی ایجاد خواهند کرد که هم اکنون نیز تصور آن ممکن است دشوار آید.

این تغییر پارادایمی نگاه به سلامت و بیماری در حوزه پزشکی که بر پیشرفت‌های فناوری‌های دیجیتال و ملکولی استوار است پزشکی را به سوی پزشکی فرادقیق^۲ سوق می‌دهد. در حقیقت، "پزشکی فرادقیق رهیافتی در پزشکی است که تفاوت‌های ژنی، محیط زیست افراد و شیوه زندگی آن‌ها را مدنظر قرار می‌دهد و این هدف را با بازتعریف آگاهی ما از آغاز و پیشرفت، پاسخ درمانی و پیامدهای سلامت، از طریق اندازه‌گیری‌های دقیق ملکولی و عوامل محیط زیست و رفتاری که در سلامت و بیماری نقش دارند، فراهم می‌آورد" (۱۱ و ۱۲).

¹ Big Data to Knowledge

² Precision medicine



تصویر ۳: پارادایم رهیافت‌های بیولوژی سیستمی یکپارچه.

تصویر نمایانگر این واقعیت است که اجزای گوناگون یک سیستم و سطوح بیولوژیک متفاوت سازمانی به شکل یک سامانه یکپارچه کامل عمل می‌نمایند و بر یکدیگر تاثیر گذاشته و از عوامل بیرونی و خارجی بسیاری نیز تاثیر می‌پذیرند. (منبع: ۱۷)

برای نیل به چنین هدفی از پزشکی فرادقیق، تلاش می‌شود که الگوی GIS هر انسانی بر اساس چندین لایه اطلاعات که هر لایه یکی از ده فناوری امیکس که می‌شناسیم است، ترسیم گردد. این امیکس‌های

ده‌گانه از ژنومیکس تا فیزیوم، اکسپوزوم، فنوم و ترسیم‌نگار اجتماعی^۱ را شامل می‌شود. از این رو، باید توجه نمود که چتر واژه پزشکی فرادقیق بسیار گسترده‌تر از اطلاعات ملکولی و ژنومی بوده و برای علت بیماری‌ها و نیز درمان آن‌ها، بر روی مباحث شیوه زندگی و محیطی که فرد در آن زیست می‌کند نیز نظر می‌اندازد. به زبان دیگر، چتر واژه پزشکی فرادقیق به سه زیر گستره بیولوژی، رفتار و محیط زیست سایه افکنده و این جامعیت دریافت علت بیماری‌ها، برخاسته از سه پیشرفت عمده بوده است که نخستین آن‌ها پیشرفتی فناورانه در پرونده الکترونیک سلامت، پروفایل‌بندی مقرون به صرفه کارآمد DNA و متابولیت‌ها و نیز کاربرد فراگیر ادوات پوشیدنی همراه (به صورت عمده در ارتباط با فناوری تلفن همراه) است که فرصت‌هایی را برای درک این که چرا بیماری‌ها روی می‌دهند و ما باید چه کار انجام دهیم را فراهم آورده‌اند (۱۲).

اخیراً دکتر اریک توپال، متخصص قلب و عروق، ژنتیک و پژوهشگر پزشکی دیجیتالی که موفق شد در سال ۲۰۱۶ پژوهانه ۲۰۷ میلیون دلاری را از بنیاد ملی سلامت آمریکا (NIH) جهت هدایت پروژه آینده‌نگرانه «پزشکی فرادقیق» بر روی یک میلیون آمریکایی دریافت کند، نظریه «پزشکی ژرف» را در سال ۲۰۱۹ پیشنهاد داده است که برخاسته از پیشرفت‌های دو دهه گذشته پزشکی سیستمی و پزشکی دیجیتالی همراه با همگرایی علم و فناوری در گستره بیولوژی و

¹ Social graph

شکل‌گیری پزشکی فرادقیق است. این نظریه سه جزء دارد که شامل «فنوتیپ‌سازی ژرف»، «یادگیری ژرف» و «همدردی ژرف» می‌باشد. در واقع «فنوتیپ‌سازی ژرف» اشاره به همه تلاش‌هایی دارد که در پارادایم پزشکی فرادقیق صورت می‌گیرد تا بتوان تعریف ژرف هر بیمار (دیجیتالی کردن ماهیت فرد) را انجام داد که این کار با به کار بردن داده‌های مربوطه شامل همه تاریخچه خانوادگی، رفتاری، اجتماعی و پزشکی فرد و همچنین شرایط زیست محیطی، فیزیولوژیک و آناتومیک بیمار که بیولوژی او را می‌سازد، صورت می‌گیرد. این بیولوژی شامل لایه‌های چندگانه است (DNA، RNA، پروتئین‌ها، متابولیت‌ها، ایمونوم، میکروبیوم، اپی‌ژنوم و لایه‌های دیگر). این همان نگرشی است که در پژوهش‌های زیست پزشکی به آن با اصلاح «فنوتیپ‌سازی ژرف» یاد می‌شود. «فنوتیپ‌سازی ژرف»، بسیار گسترده بوده و تیپ‌های بسیاری از داده‌ها را که بتوان تصور نمود، پوشش می‌دهد و از دید طولی نیز بخش عمده‌ای از زندگی ما که به شکل پویا بوده و مادام در گذر زمان در حال تغییر است را شامل می‌شود (۵).

از نظر او سه جزء اصلی در مدل «پزشکی ژرف» وجود دارد. جزء اول «فنوتیپ‌سازی ژرف» است که در آن امکان دیجیتالی شدن پزشکی با داده‌های جامع از سلامت و بیماری فرد در طول زندگی او فراهم می‌شود و این با به دست آوردن داده‌های گسترده از آمیکس‌های ده‌گانه شامل ژنومیکس تا فیزیوم، اکسپوزوم، فنوم، ترسیم‌نگاری اجتماعی،

رفتارها و محیط زیست فرد، امکان پذیر می‌گردد و این همان رهیافتی است که امروزه با عنوان «پزشکی فرادقیق» از آن یاد می‌شود.

جزء دوم مدل «پزشکی ژرف» بر «یادگیری ژرف»^۱ تأکید می‌ورزد. اریک توپال در جزء دوم «پزشکی ژرف»، واژه «یادگیری ژرف» را به کار می‌برد تا به توصیف شبکه‌های عصبی ژرف پردازد؛ یعنی الگوریتم‌هایی که این اجازه را به نرم‌افزار می‌دهند تا خود را با انجام عملیات، به واسطه پردازش شبکه‌های چند لایه داده‌ها، آموزش دهد و بتواند به خوانش فرادقیق و سریع اسکن‌های پزشکی، ضایعات پوستی، برداشت پولیپ‌های کوچک در هنگام کولونوسکوپی، شناخت پاتولوژی در تصاویر از شبکه چشم افراد دیابتی و آشکار نمودن آریتمی‌های قلبی مانند فیبریلاسیون دهلیزی (با رصد داده‌های حاصل از حسگرهای موجود بر روی مچ دست و غیره)، پردازد. جزء سوم مدل «پزشکی ژرف» به «همدردی ژرف» می‌پردازد که ما به آن در بخش اندوکرینولوژی مشارکتی اشاره خواهیم کرد.

همگرایی رهیافت‌های سیستمی به بیماری‌ها، فناوری‌های برتر، تصویرنگاری و اندازه‌گیری‌های نوین و ابزارهای محاسباتی و ریاضیاتی جدید، موجب تولد پزشکی سیستمی آینده خواهند شد که بیش از آن که منتظر شود که بیماری بر فرد چیره شود تا واکنش نشان دهد، طی ۱۰ سال آینده مدلی ارائه خواهد داد که پزشکی ماهیت فردگرایانه‌آ

¹ Deep learning

² Personalized

پیش‌بینی‌کنندگی^۱، پیشگیرانه^۲ و مشارکت‌جویانه^۳ خواهد داشت که نه تنها هزینه - اثر بخش‌تر خواهد بود بلکه به صورت فزاینده‌ای نیز بر تندرستی، تمرکز خواهد نمود. این مدل مفهومی ارائه شده از پزشکی سیستمی که P4 نامیده می‌شود، توسط لروی ای. هود^۴ و دیوید جی. گالاس^۵ ارائه شده است. پزشکی P4^۶ (پیش‌بینانه، پیشگیرانه، فردگرایانه و مشارکت‌جویانه)، پیشگام حرکت پساژنومیک^۷ به سوی پزشکی فرادقیق^۸ است. پزشکی سیستمی P4، یک رهیافت انقلابی نوین در گستره زیست پزشکی است و بیش از آن که دیدگاه فروکاست‌گرایانه داشته باشد میل به سوی کل‌نگری دارد. از آنجا که پزشکی P4، گستره کاربردی مفاهیم بیولوژی سیستمی و پزشکی سیستمی است گاهی آن را پزشکی سیستمی P4 نیز می‌نامند. پزشکی P4 چون که با ابزارهای پژوهشی و آنالیتیکی به موضوع پیچیدگی بدن انسان و بیماری در طبابت روزانه چنگ می‌اندازد، سیمایی کل‌نگرانه را به خود می‌بیند و به سلامت و بیماری در ابعاد چندگانه، در امتداد طول زندگی و همچنین کنترل همه گونه‌های عملکردی به ویژه زندگی سالم می‌پردازد. بدین سان،

¹ Predictive

² Preventive

³ Participatory

⁴ Leroy E. Hood

⁵ David J. Galas

⁶ Predictive, Preventive, Personalized and Participatory

⁷ Post-genomic

⁸ Precision medicine

پزشکی P4 در خلق مدل ارتباطی ژنوتیپ - فنوتیپ^۱ که پیچیده، غامض و غیرخطی^۲ است، تلاش می‌کند.

در واقع، پزشکی سیستمی P4، میوه رسیده دوران پروژه ژنومیک انسانی و ژنومیک عملکردی^۳ است که برای پیش‌بینی و در نتیجه کنترل پیچیدگی سلامت و بیماری، به مطالعه سیستم‌های پیچیده، پویا و یکپارچه می‌پردازد. از این رو، با چنین رویکردی که پزشکی سیستمی P4 دارد این تئوری در جستجوی یک راه‌حل جامع برای به چالش کشاندن زیست پیچیدگی^۴ است. از این منظر، حامیان این تئوری آن را کل‌نگر قلمداد می‌کنند زیرا این توان تئوری سیستمی^۵ است که می‌توان از آن برای پیش‌بینی و کنترل سلامت انسان که بسیار غامض و پیچیده است، استفاده کرد.

باید در اینجا یادآوری نمود که در گذشته، حامیان پزشکی انسان‌گرا^۶ از تئوری سیستمی در طرح مفهومی کل‌نگر خود از سلامت، استفاده کرده‌اند اما پافشاری آن‌ها بیشتر بر روی برهم‌کنش‌های اجتماعی و تجربه فردی انسان به صورت یک موجود کل بوده است (انگل^۷ ۱۹۷۷) ولی در مدل پزشکی سیستمی P4 به سلامت به صورت یک سطح چندگانه،

¹ Genotype-Phenotype

² Non-linear

³ Functional genomics

⁴ Biocomplexity

⁵ Systems theory

⁶ Humanistic medicine

⁷ Engel

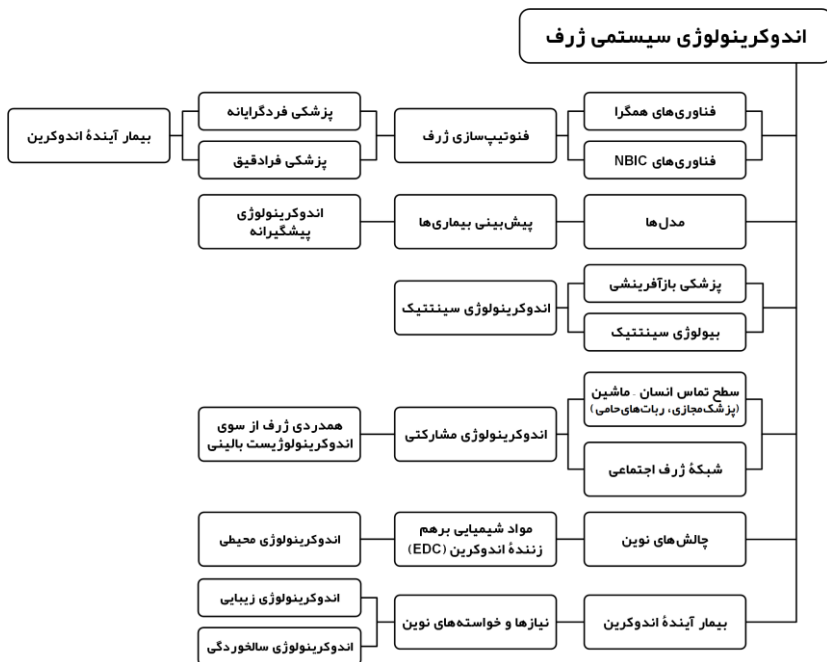
فرایندی، سیستمی، مکانیستیک، پیش‌بینی‌پذیر و فردگرایانه نگریسته می‌شود. به زبان دیگر، در این تئوری کل‌گرا، فرض بر آن است که «ویژگی‌های پدیداری» کل (مانند سلامت و بیماری) را می‌توان به صورت مکانیستیک تبیین و به شکل علمی پیش‌بینی نموده و به شکل عالمانه‌ای کوانتیده^۱ کرد. در این دیدگاه که از فروکاست‌نگری به کل‌نگری سیر می‌شود، سلامت و بیماری توان کوانتیده شدن، پیش‌بینی‌پذیری و عمل‌پذیری^۲ را از خود نشان داده و عمل‌پذیری، معنایی در فراتر از قابل کنترل^۳ بودن را ندارد (۱۴ و ۹). در چنین تصویری است که در نوسان فروکاست‌نگری و کل‌نگری، می‌توان زیبایی پزشکی را در فراتر از مرزهای دانشی و علمی، در قاموس یک هنر که پیچیدگی‌های تن آدمی را نقاشی می‌کند، تجسم نمود.

پس از پرداختن به چکیده‌ای از این تئوری‌های مطرح در جهان پزشکی کنونی که مرزهای آینده این علم را ترسیم می‌کنند در ادامه بحث به اثر نظری و عملی این تئوری‌ها بر شکل‌گیری آینده علوم غدد و زایش اندوکرینولوژی سیستمی ژرف خواهیم پرداخت.

¹ Quantify

² Actionable

³ Controllable



تصویر ۴: نقشه آینده علوم غدد بر اساس روندها و فناوری‌ها

فصل سوم

**نقش فناوری‌های NBIC و فنوتیپ‌سازی ژرف
در علوم غدد آینده**

ابروند رشد و شکوفایی فناوری‌های NBIC از سال ۲۰۰۰ آغاز گردید و هر کدامیک از فناوری‌های NBIC از عناصر پایه (اتم، DNA، بیت یا سیناپس) شروع می‌گردد. این عناصر، ساختار پیشرفت قرن بیست و یکم را سامان داده و در درون سیستم‌های چندگانه یکپارچه گردیده و در نهایت فناوری‌های پیشرفته NBIC را ساخته و پردازش می‌کنند. با یک رهیافت سیستمی با هدف عمومی^۱، همه چهار فناوری‌های NBIC به یکدیگر پیوند می‌یابند و هر فناوری نوپدید بنیادی، زایش‌هایی در گستره خود و یا در خط برخورد با یکی یا بیشتر حوزه‌های دیگر NBIC از خود نمایان می‌کند. این بر همبستگی میان فناوری‌های چهارگانه بنیادین در NBIC چنان است که امروزه تقریباً هیچ تحقیق و توسعه توسط یک فناوری در یک حوزه منفرد پیشرفت نمی‌کند مگر آن که کار میان رشته‌ای در حوزه‌های چندگانه انجام شود (۱۵). مجموعه‌ای از ابزارهای فیزیکی و تئوریک در همه حوزه‌های NBIC امکان دیدار سازی، تصویرسازی، دستکاری، شبیه‌سازی و سنتز مواد را فراهم آورده‌اند. این هماهنگی، تغییر شکل بنیادین تعدادی از گستره‌های علوم و فناوری، از

¹ General purpose system approach

الکترونیک، اپتیک و علم مواد تا ارائه مراقبت‌های سلامت، درمان سرطان، کشاورزی هوشمند، حسگری از راه دور و مدیریت داده‌ها، محاسبه‌گری، ارتباطات و ساخت و تولید را نوید می‌دهند (۱۶).

این در پلتفورم فناوری NBIC است که از برهم‌کنش عناصر این چهار فناوری بنیادین، امکان خلق فناوری‌های همگرای بی‌شماری را می‌توان تجسم نمود که در ادامه این نوشتار به گستره فناوری‌های همگرا در علوم غدد فرازی خواهیم داشت و به اثرات مرزشکن فناوری‌های همگرا در حوزه‌های گوناگون اندوکرینولوژی اشاره خواهیم کرد.

در این فصل از نوشتار به نقش آفرینی فناوری‌های آمیکس (Omics) اشاره می‌شود که چگونه در پناه رشد و بالندگی این فناوری‌ها، امکان سنجش تغییرات در ژنوم (ژنومیکس، اپی‌ژنومیکس)، بیان گستره ژنی^۱ (ترانس‌کریپتومیکس)^۲، سطوح گستره پروتئینی (پروتئومیکس) و گستره ملکول‌های بیوشیمیایی درگیر در متابولیسم (متابولومیکس) را فراهم می‌سازند. این اندازه‌گیری‌ها از تمرکز بر یک ژن، پروتئین یا متابولیت که در ۳۰ سال گذشته جاری بودند به سوی تغییرات در اندازه‌گیری‌های بلادرنگ در هزاران تا میلیون‌ها هدف ملکولی میل کرده‌اند که عمده این پیشرفت‌ها نخست با پروژه ژنوم انسانی که در سال ۱۹۹۱ آغاز گردید به پیش‌رانده می‌شوند؛ زیرا در پناه توسعه‌های شگرف در توالی‌یابی با کاربرد فناوری‌های توالی‌یابی نسل بعد، توان خلق داده‌ها برای آنالیز ژنومیک و

¹ Global gene expression

² Transcriptomics

ترانس کریپتومیک به شکل فزاینده‌ای رو به گسترش است (۱۷). داده‌های متابولومیکس نیز می‌توانند تنوع داده‌های پروتئومیک و ژنتیک را به تنوع عملکردی پیوند داده و بینش‌های نوینی را در گستره فعالیت‌های پیام‌دهی، تنظیمی و متابولیک در یک سلول و یا بافت فراهم سازند (۱۸). با کاهش ادامه‌دار در هزینه و زمان پردازش آنالیز نمونه‌ها و افزایش تیپ مجموعه داده‌های امیکس خلق شده همانند گلایکومیکس^۱، لیپیدومیکس، میکروبیومیکس^۲ و فنومیکس^۳، امید فراوانی وجود دارد که تحولات ریشه‌ای و بنیان برافکنی در علوم غدد از منظر شناسایی دقیق اساس پتوفیزیولوژی آن‌ها رخ دهد. برای مثال، می‌دانیم که عملکرد غده هیپوفیز با یک سیستم پیچیده متشکل از هیپوتالاموس و شبکه‌های بیولوژیک هیپوفیز تنظیم می‌گردد و گرچه هورمون‌های مترشحه از آن به خوبی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند اما اطلاعات ما در زمینه پروتئوم هیپوفیز محدود می‌باشد. اخیراً با مطالعه پروتئومیک غده هیپوفیز توانسته‌اند ۲۱۶۴ پروتئین را مورد شناسایی قرار دهند که ۴۸۰ پروتئین دارای پتانسیل ترشحی بوده و ۱۸۷ پروتئین نیز در N-ترمینال استیله بوده‌اند. این اطلاعات جدید می‌تواند به عنوان منبعی بسیار پر ارزش برای مطالعات بعدی در مورد نقش فیزیولوژیک غده هیپوفیز و پروتئین‌های ترشحی از آن مورد استفاده قرار گیرد. پیش‌بینی می‌شود که شناسایی این

¹ Glycomics

² Microbiomics

³ Phenomics

پروتئین‌های ناشناخته در این مطالعه خواهند توانست پژوهش‌های بیوشیمیایی را سرعت بخشیده و نقش آن‌ها را در عملکرد غده هیپوفیز قدامی و بیماری‌ها در توأمان با آن، آشکار نمایند (۱۹). فراهم آمدن ابزارهای فناورانه امیکس جهت پایش تغییرات در هر سطحی از ارگانسیم و یکپارچه‌سازی داده‌های امیکس در سطوح گوناگون بیولوژیک، می‌تواند فرصت‌هایی را برای اکتشاف در عملکرد اندوکراین و درک نقش‌های پیچیده ژن‌های کلیدی در منظرهای گوناگون عملکرد آن، خلق نمایند (۱۷).

هر تیپ از داده‌های امیکس برای خود به صورت تیپیک، فهرستی از تفاوت‌های همراه با بیماری را فراهم می‌سازد. این داده‌ها می‌توانند به عنوان نشانگرهای مفیدی برای ترسیم فرایند بیماری بوده و بینش‌هایی را پیرامون مسیرهای بیولوژیک و یا فرایندهایی که بین شرایط بیماری و سلامت متفاوت هستند ارائه دهند. اما با این وجود، آنالیز یک تیپ داده، محدود به همبستگی‌ها بوده و اکثراً فرایندها را تا مرز علت، مورد بررسی قرار می‌دهد. اغلب از یکپارچه‌سازی تیپ داده‌های گوناگون جهت آشکارسازی تغییرات علیتی احتمالی منتهی به بیماری، یا اهداف درمانی، استفاده می‌شود که می‌توان آن‌ها را در مطالعات ملکولی بعدی مورد آزمون قرار داد (۲۰).

در هر صورت، از آنجا که ژن‌ها، ترانس‌کریپت‌ها، پروتئین‌ها، متابولیت‌ها و همگی فرایندهای انجام گرفته در سلول‌ها، یک سیستم پیچیده را شکل می‌دهند که به هر کدامیک از این‌ها و بسیاری از این اجزاء نیاز دارند تا

به شکل توأمان با یکدیگر عمل نمایند، به روشنی آشکار می‌گردد که استفاده تنها از یک رهیافت امیکس منفرد ممکن است برای ترسیم پیچیدگی‌های نهفته در سیستم‌های بیولوژیک کافی نباشد. برای مثال، مقدار هورمون تولید شده، مکان اثر، فعالیت بیولوژیک یا ارتباط عملکردی آن با دیگر متابولیت‌ها را نمی‌توان به سادگی با عرضه سطح بیان ژن آن هورمون مورد بررسی قرار داد زیرا در سلول‌ها، بسیاری از سطوح تنظیمی، بعد از این که ژن‌ها نسخه‌برداری شدند، رخ می‌دهند مانند تنظیم‌های پسا نسخه‌برداری^۱، ترجمانی^۲ و پساترجمانی^۳ و همه اشکال کنترل بیوشیمیایی مانند تنظیم آلواستریک^۴ یا بازخوردی^۵. برای مثال، در یک مطالعه که در زمینه کنترل گلیولیز انجام شد، آشکار گردید که سطح کنترلی آن در گستره‌های متابولیک، پروتئومیک و ژنومیک مشترک می‌باشد. از این رو، رهیافت‌های مبتنی بر مطالعه امیکس‌های چندگانه^۶ برای درک بیولوژی ارگانیسم‌ها در سطح سیستمی به کار برده شده‌اند و بدین سان این رهیافت‌های یکپارچه می‌توانند گستره مکانیسم‌های تنظیمی در پس‌زمینه و شبکه‌های متابولیک پیچیده در ارگانیسم‌های یوکاریوتیک تا حدی آشکار نمایند (۲۱).

¹ Post-transcriptional

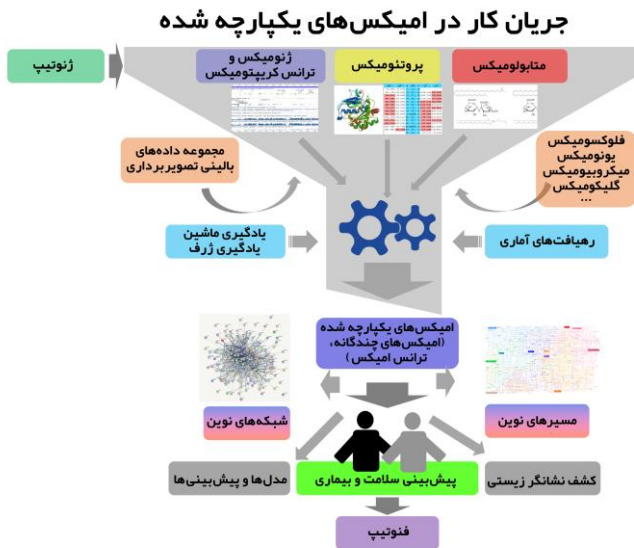
² Translational

³ Post-translational

⁴ Allosteric

⁵ Feedback regulations

⁶ Multiomics



تصویر ۵: با استفاده از مجموعه داده‌های منفرد که به ژنوتیپ نزدیک‌تر هستند (ژنومیکس و ترانس کریپتومیکس) و آن‌هایی که به فنوتیپ نزدیک‌تر می‌باشند (پروتئومیکس و متابولومیکس) به اضافه مجموعه‌ای از پلتفورم امیکس‌های دیگر، مجموعه داده‌ها، با استفاده از رهیافت‌های آماری و یادگیری ماشین پیشرفته، یکپارچه می‌شوند. نتایج می‌تواند مسیرهای ساده یا شبکه‌های پیچیده بوده و ممکن است شامل ملکول‌های شناخته شده یا نوین باشد. افزون بر این، نتایج ممکن است حالات بیماری و سلامت را پیش‌بینی کرده، بینش‌هایی را برای تداخلات درمانی مؤثر ارائه داده یا تنظیم فضایی - زمانی سیستم‌ها مانند سلول و بافت یا تیپ ارگان خاصی آشکار نمایند (منبع: ۱۸).

بر پایه پروفایل‌بندی امیکس‌های چندگانه به صورت طولی، ما می‌توانیم ردّ پاهای فردی حالات پیش و پس از بیماری را مورد شناسایی قرار دهیم. برای مثال، ۱۰۸ فرد سالم برای یک سال با داده‌های شخصی

امیکس چندگانه شامل متابولومیکس، پروتئومیکس و متازنومیکس روده‌ای^۱ مورد پایش قرار گرفتند. بر پایهٔ مشاهدات امیکس‌های چندگانه، افرادی که از حالات پیش بیماری مانند بالا بودن گلوکز یا سطوح هموگلوبین A1c، التهاب و کمبود آهن برخوردار بودند جهت تغییر شیوهٔ زندگی و تغذیه برای پیشگیری از پیامدهای بد سلامت، مورد مدیریت و راهنمایی قرار گرفتند. افزون بر این، بعضی از مطالعات امیکس چندگانه، افراد با ردّ پاهای پس بیماری را به حالات پیش بیماری در نتیجهٔ تداخلات رخ داده، مورد شناسایی قرار داده‌اند. برای مثال، اثر تغذیهٔ ایزوکالریک با کربوهیدرات پایین در افراد با استاتوز کبدی توسط داده‌های امیکس چندگانه شامل متابولوم، با بیوپسی کبد (ترانس کریپتوم)، متازنوم روده و نشانگرهای التهابی، مورد بررسی قرار داده شد. پس از دو هفته از شروع تغذیه با کربوهیدرات پایین، کاهش چشمگیری در چربی کبد، سطوح پلاسمایی تری‌گلیسیرید و نشانگرهای التهابی، با وجود عدم تغییرات معنی‌دار وزن، مشاهده گردید؛ به ویژه، مدل‌های متابولیک مقیاس ژنومی (GEMs) به عنوان داربست‌هایی جهت توضیح فنوتیپ‌های متابولیک با یکپارچه‌سازی داده‌های متابولومیکس و ترانس کریپتومیکس فراهم شدند. یک GEM کبدی، شاردگی^۲ فزون یافته از طریق اکسیداسیون بتا اسیدهای چرب و متابولیسم تک کربنی که ضد اکسیدان‌ها و کوفاکتورها شامل NAD^+ و گلوتاتیون برای اکسیداسیون بتا را تولید می‌کند، مورد

¹ Gut metagenomics

² Flux

پیش‌بینی قرار گرفت و این شاردگی‌ها همچنین با تولید فولات فزون یافته میکروبیوم روده‌ای، در پیوند قرار داده شدند (۲۲).

از این منظر، می‌بینیم که چگونه مدل‌سازی رایانشی عالمانه متابولیسم بدن مانند مدل‌سازی متابولیک در مقیاس ژنومی (GEM) را می‌توان برای شناسایی ردّ پاهای بیماری‌ها مورد استفاده قرار داد تا طراحی درمان‌های فردگرایانه^۱ را هدایت نمود و بتوان نقش میکروبیوم در متابولیسم ارگانسیم میزبان تخمین زد. این مدل‌های عالمانه می‌توانند همچون داریستی برای یکپارچه‌سازی داده‌های امیکس چندگانه، نقش ایفا کرده و بدین سان شناسایی ردّپاهای متابولیسم از تنظیم گریخته را با رهیافت‌های سیستمی مورد شناسایی قرار داد. برای مثال، سطوح مانوز^۲ فزون یافته به دلیل کاهش برداشت کبدی به عنوان نشانگر احتمالی مقاومت به انسولین اولیه با رهیافت‌های امیکس چندگانه، مورد شناسایی قرار گرفته‌اند (۲۳).

در پزشکی آینده، کاوش در امیکس‌ها موجب خواهد شد تا ما توانایی تعریف ژرف هر بیمار (دیجیتالی کردن ماهیت فرد)، با به کار بردن داده‌های مربوطه شامل تاریخچه خانوادگی، رفتاری، اجتماعی و پزشکی فرد و همچنین شرایط زیست محیطی، فیزیولوژیک و آناتومیک که بیولوژی فرد را می‌سازند، به دست آوریم؛ زیرا بیولوژی ما شامل لایه‌های چندگانه (DNA، RNA، پروتئین‌ها، متابولیت‌ها، ایمونوم، میکروبیوم،

¹ Personalized treatments

² Mannose

اپی‌ژنوم و لایه‌های دیگر) می‌باشد. در پژوهش‌های زیست پزشکی، به این نوع نگرش، با اصطلاح «فنوتیپ‌سازی ژرف» یاد می‌شود. فنوتیپ‌سازی ژرف بسیار گسترده بوده و تیپ‌های بسیاری از داده‌ها را که بتوان تصور نمود پوشش می‌دهد و از دید طولی نیز بخش عمده‌ای از زندگی ما که به شکل پویا بوده و مادام در گذر زمان در حال تغییر است را شامل می‌شود (۱۳). در واقع، این فناوری‌های امیکس هستند که ما را به اندرون پیچیدگی‌های سحرآمیز شبکه‌های ملکولی و ژنومی هدایت می‌نمایند و یک اندوکرینولوژیست خواهد توانست بینش‌های ژرفی را پیرامون ژنتیک ملکولی و کاربرد پانل‌های ژنی جهت پرده‌برداری از نقص یا نقایص ژنتیکی که در پس‌زمینه یک بیماری اندوکراین نهفته است را آشکار کرده و بدین سان راهی برای درمان فردگرایانه و فرادقیق بیماران گشوده سازد.

در سال ۲۰۳۰، این فناوری‌ها موجب رشد و شکوفایی تکنیک‌های دیگری همچون پانل‌های ژنی^۱، نسخه‌آرایه‌ای^۲ شد و در نتیجه، امر تفسیر و مشاوره به عنوان بخشی از کار رایج روزانه اندوکرینولوژیست گردیده و سطح مراقبت‌های فردی را فزونی خواهند داد (۲۴).

پزشکی فرادقیق به درک ارتباط میان ژن و فنوتیپ و طبقه‌بندی بیماری‌ها به زیرتیپ‌ها بر طبق مکانیسم‌های بیولوژیک پس‌زمینه‌ای آن‌ها نیاز دارد. اما پژوهشگران، عملکرد اکثر ژن‌ها را نمی‌دانند و آنچه که می‌دانند منحصر به تعدادی از تیپ سلول‌ها، بافت‌ها یا زمینه‌های

¹ Gene panels

² Arrays prescription

فیزیولوژیک است. افزون بر این، توصیف فنوتیپ‌های بیماری اغلب نمی‌تواند تظاهرات متنوع بیمارهای مشترک را دریابد و یا زیرکلاس‌های بیماری‌های دیگر که پیامد یا پاسخ به درمان را پیش‌بینی می‌کنند تعریف نماید و از این رو، توصیف فنوتیپی به شکل مشخص، غیردقیق می‌باشد. برای چیرگی بر این دشواری‌ها به یک مطالعه‌ی توان‌فرسا جهت بررسی اجزاء مشخص یک فنوتیپ نیاز است که به فراتر از آنچه که در معاینات و بررسی‌های رایج پزشکی جاری می‌باشد نفوذ نماید. چنین «فنوتیپ‌سازی ژرف» به گردآوری جزئیات پیرامون تظاهرات بیماری در یک شیوه‌ی منحصر به فرد و دقیق‌تر و کاربرد الگوریتم‌های عالمانه جهت یکپارچه‌سازی در غنایی از داده‌ها با دیگر انواع اطلاعات، نیازمند است. به صورت تاریخی، فنوتیپ‌سازی نمایانگر داده‌های بزرگ^۱ نبوده است. اطلاعات پیرامون فنوتیپ‌های فردی با تنوع ژنتیک در میان افراد همسان‌سازی نشده‌اند. «فنوتیپ‌سازی ژرف»، ویژگی بیشتر، تیپ‌های داده‌های بزرگ جدید و ارتباطات نهفته میان زیرتیپ‌ها و تنوع‌های ژنتیکی را فراهم خواهد آورد.

این رهیافت، پژوهشگران را برای پرداختن به پرسش‌های نوین آماده خواهد ساخت. برای مثال، چه الگوی ویژه‌ای از بیان پروتئین یا تنظیم ژن در سلول‌های بیمار شده وجود دارد؟ چه رویدادی پیرامون متابولیت‌ها یا دیگر تغییرات بیوشیمیایی دیگر روی می‌دهد؟ آیا باکتری‌های روده‌ای

^۱ Big data

غیرمعمول وجود دارند؟ آیا بیمار شرایط غیروابسته مانند خود ایمنی یا یک بیماری روانی که ممکن است یک مسیر بیولوژیک را به اشتراک بگذارد، دارا می‌باشد؟ این اطلاعات «ژنوتیپ‌سازی ژرف» جامع، در ترکیب با دیگر داده‌های بزرگ مانند داده‌های ژنومیک، می‌تواند مکانیسم‌های پس‌زمینه موجود در هر بیماری واحدی را آشکار سازد. در واقع، «فنوتیپ‌سازی ژرف»، ابعاد گوناگون بیماری را نشان می‌دهد (۲۵).

امروزه در فنوتیپ‌سازی ژرف، هم‌وردی ژنوتیپ با فنوتیپ از دیگر امیکس‌ها، از اهمیت فوق‌العاده‌ای برخوردار است و بدین گونه، کمی‌سازی هم‌وردی میان ژن‌های سوئیچ^۱ و بیماری‌های انسانی (فنوتیپ) در شبکه اینتراکتوم^۲، مورد پژوهش‌های نوین قرار گرفته است. این پژوهش‌ها نشان داده‌اند که ژن‌های سوئیچی که با بیماری‌های خاصی همبستگی دارند به نسبت دیگر گره‌ها^۳ در شبکه به یکدیگر نزدیک‌تر می‌باشند. این نزدیک بودن توپوگرافیک با ارتباط عملکردی در فنوتیپ‌های مشاهده‌ای، توأمان می‌یابد. این به معنای آن است که بیماری‌های گوناگون اغلب می‌توانند مکانیسم‌های پس‌زمینه‌ای مشترک داشته و فنوتیپ‌های میانی (فنوتیپ‌های همگرا)^۴ را به اشتراک گذارند. اما این واقعیت را نباید فراموش نمود که با وجودی که بیماری‌های گوناگون می‌توانند فنوتیپ‌های همگرا را به اشتراک گذارند، تعیین گره‌های شبکه‌ای ملکولی

¹ Switch genes

² Interactome

³ Nodes

⁴ Convergent phenotypes

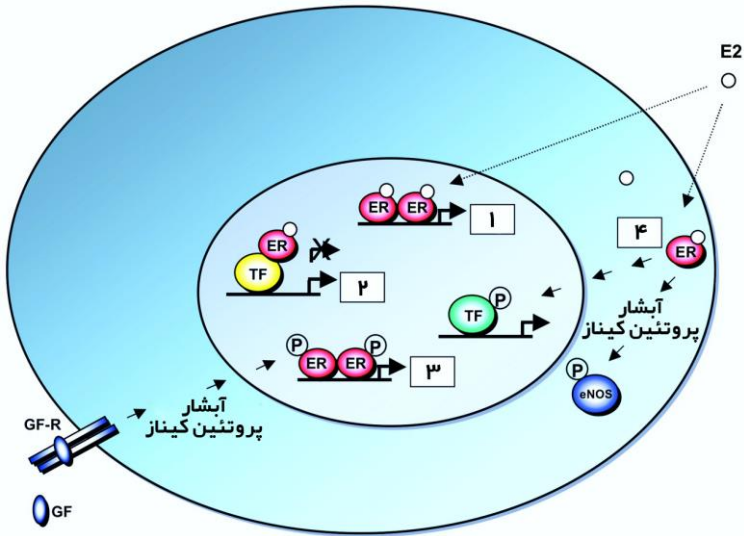
مسئول آن‌ها، مختص به بیماری می‌باشند. این واقعیت کاملاً با اصول بنیادین پزشکی سیستمی (شبکه‌ای) همخوانی می‌یابد که بیان می‌دارد پروتئین‌های مؤثر در فرایند بیماری به شکل تصادفی پراکنش نیافته‌اند بلکه در مناطق ویژه‌ای از اینتراکتوم ملکولی انباشت می‌یابند و این خود نشانگر وجود مدول‌های مختص شبکه‌ای بیماری برای هر بیماری خاص می‌باشد (۲۶).

این یافته‌های نوین برخاسته از پژوهش‌های ملکولی در سطح شبکه‌های بیماری‌ها نشان می‌دهند که می‌بایست به بیماری‌های اندوکرین در فراتر از سطح مکانیسم‌های ویژه ملکولی آن نگریست زیرا با این بینش ما می‌توانیم در آینده نه تنها فنوتیپ بیماری را در فراتر از سطح پروتئین‌های شناخته شدهٔ مسئول در ایجاد فرایند بیماری مورد کاوش قرار دهیم بلکه می‌توان در همبستگی و برهم‌کنش‌های پروتئین - پروتئین در سطح گسترده‌تر به بینش ژرف‌تر پیرامون شبکهٔ ویژهٔ آن بیماری اندوکرین نیز دست بیابیم. این به معنای آن است که در اندوکرینولوژی نوین آینده، ما به «یک ژن - یک پروتئین» یا «یک هورمون - یک گیرنده»، نخواهیم نگریست و با بینشی مسلح به فناوری‌های امیکس چندگانه، تور ردیابی مکانستیک بیماری را در ورای سطح موجود، مورد پژوهش قرار خواهیم داد. برای مثال، می‌دانیم که گیرنده‌های استروژنی با تنظیم فرایندهای نسخه‌برداری^۱ در سطح ژنی عمل می‌نمایند. مکانیسم کلاسیک عمل

¹ Transcriptional processes

گیرنده استروژنی شامل اتصال استروژن به گیرنده‌ها در هسته است که پس از آن گیرنده‌ها دیمریزه می‌شوند و به عناصر پاسخ ویژه به نام عناصر پاسخ استروژنی^۱ که در پروموتورهای ژن‌های هدف قرار دارند، اتصال می‌یابند. با این وجود، عناصر پاسخ استروژنی می‌توانند بیان ژنی را بدون اتصال مستقیم DNA تنظیم کنند. این از طریق برهم‌کنش‌های پروتئین - پروتئین با دیگر فاکتورهای نسخه‌برداری اتصال DNA ای در هسته انجام می‌شود. افزون بر این، گیرنده‌های استروژنی همبسته با غشاء، عملکردهای استروژنی غیرژنومی را هدایت کرده که منجر به تغییر عملکردهای پروتئینی در سیتوپلاسم و تنظیم بیان ژن می‌شود. این دو مکانیسم آخری در عملکرد گیرنده استروژن، گستره‌ای از ژن‌ها را وادار به تنظیم شدن در فراتر از گستره‌ای می‌کند که توسط مکانیسم تنظیمی کلاسیک عملکرد گیرنده استروژنی به تنهایی صورت می‌گیرد. به زبان دیگر، مسیرهایی در شبکه ملکولی اثر هورمونی وجود دارند که عملکرد ژنومیک و غیرژنومیک یک هورمون بر روی ژن‌های هدف، همگرایی می‌یابند. در هر صورت، عملکردهای ژنومیک و غیرژنومیک عناصر پاسخ استروژنی بر فیزیولوژی بسیاری از بافت‌های هدف اثر گذاشته و بدین طریق، درک ما از مکانیسم‌های ملکولی که در پس‌زمینه این عملکردها وجود دارند، افزایش یافته و راه برای توسعه داروهای نوین که بر عملکردهای گیرنده خاص هدفمند شده‌اند گشایش می‌نمایند (۲۷).

¹ Estrogen response elements



تصویر ۶: تصویری شماتیک از مکانیسم‌های پیام‌دهی گیرنده استروژن (ER) (۱) مکانیسم کلاسیک عمل گیرنده استروژن؛ E2-ER مستقیم به ERE در پروموتور ژن هدف اتصال می‌یابد.

(۲) عملکردهای ژنومیک مستقل از ERE؛ کمپلکس E2-ER از طریق برهم‌کنش‌های پروتئین - پروتئین به یک کمپلکس عامل نسخه‌برداری (TF) که به پروموتور ژن هدف در تماس است، افسارزده می‌شود.

(۳) عملکردهای ژنومیک مستقل از لیگاند؛ عوامل رشد (GF)، آبخار پروتئین کیناز را فعال کرده و منجر به فسفوریلاسیون (P) و فعال‌سازی ER هسته‌ای در EREs می‌شوند.

(۴) عملکردهای غیرژنومیک؛ کمپلکس‌های E2-ER آبخارهای پروتئین - کیناز را فعال می‌سازند که منجر به تغییر عملکرد پروتئین‌ها در سیتوپلاسم می‌شوند، مانند فعال‌سازی eNOS یا تنظیم بیان ژن از طریق فسفوریلاسیون (P) و فعال‌سازی یک TF (منبع: ۲۷).

می‌بینیم که اندوکرینولوژی سیستمی که از پزشکی سیستمی و شبکه‌های ملکولی مشروب می‌گردد می‌تواند با چنین بینشی ما را به سوی زرادخانه‌ای از داروهای نوین هدایت نماید. این فنوتیپ‌سازی ژرف است که با کاربست‌های فناوری‌های امیکس چندگانه، به «دانش ژرف پزشکی» چنگ انداخته به سوی ژرفای ناشناخته‌های تن آدمی تا حد ژنوم، پروتئوم، ترانس کریپتوم، میکروبیوم و اکسپوزوم میل می‌کند.

پیش از این، دکتر لروی هود^۱ به نقش توالی‌یابی ژنوم خانوادگی^۲، پروتئومیکس، متابولومیکس، آنالیز تک سلول^۳، سلول‌های بنیادی پرتوان القاء شده^۴ و تصویربرداری‌های ملکولی اشاره نموده و اهمیت آن‌ها را در ساختار رهیافت پزشکی P4 ترسیم کرده است (۹)؛ اما در «فنوتیپ‌سازی ژرف» که توسط اریک توپال ارائه گردیده است و نقش محوری را در اندوکرینولوژی سیستمی ایفا می‌نماید، تیپ‌های بسیاری از داده‌ها را می‌توان تصور نمود. این داده‌ها شامل بخش طولی زندگی فرد بوده و شکل پویایی داشته و مادام در گذر زمان، در حال تغییر می‌باشند. از این رو، پایش بلادرنگ این داده‌ها نیز در ساختار دانش ژرف پزشکی و اندوکرینولوژی سیستمی نقش حیاتی‌ای را در آینده با به کار بردن زیست حسگرها و حسگرهای پوشیدنی خواهند داشت و ما می‌توانیم اطلاعات نقطه‌ای و دقیقی از نمای طولی زندگی در محیط بیرونی کسب کرده و

¹ Leroy Hood

² Family genome sequencing

³ Single cell analysis

⁴ Induced pluripotent stem cells

اثرات آن‌ها را بر روی سطح هورمون‌ها و متابولوم‌ها در سطح شبکهٔ ملکولی پیش‌بینی کرده و از ابعاد ناشناخته بیماری‌های اندوکراین اطلاع حاصل نماییم.

کاربرد این فناوری‌ها در فنوتیپ‌سازی ژرف از بیمار می‌تواند بسیار مؤثرتر باشد زیرا بدن فرد بیمار را به نمای یک بدن سایبورگ دیجیتالی^۱ تبدیل می‌کند (۲۸).

از این رو، یک تجزیه و تحلیل فنوتیپی، اهمیت عظیمی برای آشکارسازی فیزیولوژی و پاتوفیزیولوژی شبکه‌های ملکولی و سطوح سلولی دارد زیرا نشانه‌هایی پیرامون ژن‌ها، RNAها یا پروتئین‌ها که مسیر یا مدول‌ها را تشکیل می‌دهند، فراهم می‌سازد. در این مسیرهای بیولوژیک است که عملکرد ناهنجار به پیامدهای فنوتیپی تبدیل می‌گردد. چندین مطالعهٔ اخیر، کاربرد همبسته نمودن فنوتیپ‌ها به نماهای ژنتیکی یا شبکه‌های سلولی در مقیاس ژنومی را نشان داده‌اند.

هم اکنون، از نظر فنی، به جز توالی‌سازی ژنوم، امکان انجام آزمایشات ژنتیکی برای بیش از دو هزار حالات بالینی وجود دارد و می‌توان بیش از ده هزار متابولیت گوناگون را در سطح خون به شیوه‌های اسپکتروسکوپی حجمی با دقت بالا، انجام داد. با انجام این مطالعات بیولوژیک و متابولومیک در سطح کهورت‌های بزرگ، می‌توانیم مدل‌های نیرومندی را برای مطالعهٔ عوامل خطر و مکانیسم‌های بیماری‌ها در سطح

¹ Digital cyborg body

جمعیت برای بیماری‌های عمدهٔ اندوکراین مانند دیابت، هیپرکلسترولمی و... جويا شويم. در يك فراگرد کلی، «فنوتیپ‌سازی ژرف»، از دو منبع بزرگ ملکولی یا سطح میکروسکوپی و دیگری از جهان اکولوژیک یا سطح ماکروسکوپی، حاصل می‌آید. در سطح ملکولی یا میکروسکوپی، «فنوتیپ‌سازی ژرف» از جهان امیکس‌های چندگانه بهره‌مند می‌شود و در سطح ماکروسکوپی نیز از داده‌های اپیدمیولوژیک جمعیت و انفورماتیک سلامت عمومی سود می‌جوید و بدین سان داده‌های بزرگ برای اندوکرینولوژی سیستمی، شکل می‌گیرند.

فصل چهارم

مدل‌ها و پیش‌بینی بیماری‌ها در علوم غدد آینده

تئوری‌ها، سیستم‌های آرمان‌گرایانه یا انتزاعی را تعریف یا مشخص می‌سازند ولی مدل‌ها، ساختارهایی هستند که این مشخصات یا تعاریف را برآورده می‌سازند. این مدل‌ها کم و بیش همانند و هم‌ریخت با سیستم‌های واقعی هستند و می‌توان از آن‌ها در کنترل و پیش‌بینی سیستم‌های واقعی استفاده کرد. بدین سان، مدل‌ها به فرض‌های مجموعه‌های فیزیکی عینیت می‌بخشند و در صورت‌بندی و نیز توسعه تئوری‌های علمی مهم هستند زیرا تئوری‌ها اغلب با مدل‌ها بیان می‌شوند. از این رو، مدل‌ها در میانه جایگاه تئوری‌ها و داده‌ها قرار می‌گیرند و داده‌ها برای تأیید یا ابطال تئوری‌ها و مدل‌ها استفاده می‌شوند. مدل‌ها و تئوری‌ها که با زبان ریاضی بیان می‌شوند در علوم پزشکی به صورت گسترده‌ای به کار برده می‌شوند (۸).

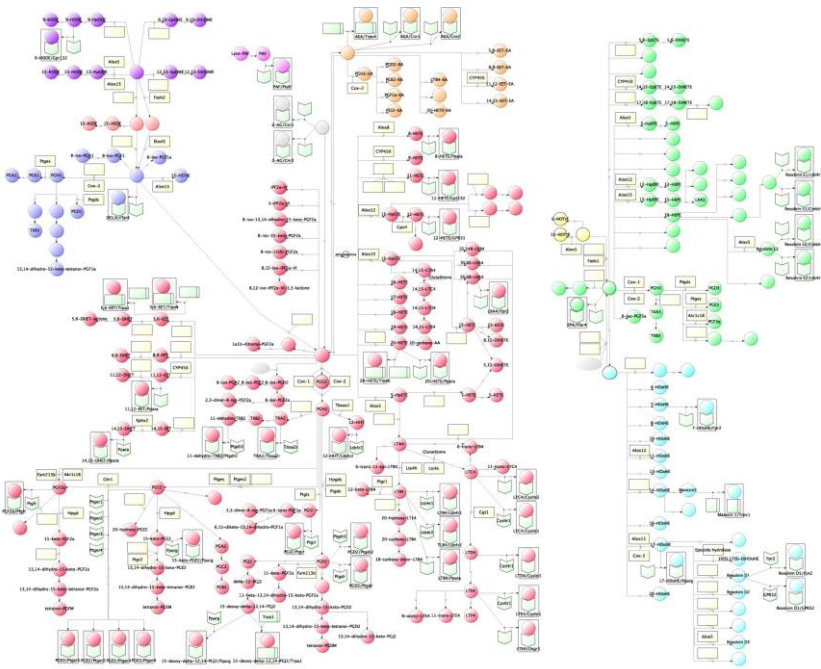
«در اندوکرینولوژی سیستمی ژرف» نیز مدل‌ها که در میانه تئوری و داده‌ها قرار دارند، بسیار برای تبیین و پیش‌بینی بیماری‌ها و رخداد‌های متابولیک نقش حیاتی بازی می‌کنند. برای مثال، یک مدل دینامیک چند بافتی^۱ که بازگوکننده خصوصیات کلیدی متابولیسم انسانی در سطح

¹ Dynamic multi-tissue model

فیزیولوژیک و ملکولی بر پایهٔ یکپارچه‌سازی داده‌های ترانس کریپتومیک است، توسعه داده شده است. این مدل، شبیه‌سازی دینامیک متابولیت‌های درون سلولی و بیرون سلولی در مقیاس ژنومی را شبیه‌سازی می‌کند. ظرفیت پیش‌بینی مدل از طریق شبیه‌سازی دقیق شرایط سلامت (مانند ناشتا بودن، هنگام مصرف وعده‌های غذایی یا در هنگام ورزش) و نیز پیش‌بینی نشانگرها برای مجموعه‌ای از خطاهای مادرزادی متابولیسم، با دقت ۸۳ درصد، نشان داده شده است. این رهیافت نوین برای برتری دادن به نشانگرهای نوین برای بسیاری از بیماری‌های متابولیک و نیز یکپارچه‌سازی انواع گوناگون داده‌های میکس‌های فردی و حرکت به سوی تجزیه و تحلیل متابولیت‌های خون و ادرار به صورت فردگرایانه، بسیار مفید است (۲۹).

در مثال دیگر، یک مدل نقشه‌ای دقیق برای مسیرهای متابولیک واسطه‌های لیپیدی به نام (LimeMap) ساخته شده است که پروفایل جامع واسطه‌های لیپیدی که در بیماری‌های گوناگون تغییر می‌کنند را تصویرسازی می‌نماید. واسطه‌های لیپیدی از عوامل عمده در عملکردهای بیولوژیک چندگانه بوده و به شکل نیرومندی با بیماری‌ها همبستگی دارند. مطالعات اخیر در گسترهٔ لیپیدومیکس^۱، امکان تجزیه و تحلیل متابولیت‌های چندگانه و همبستگی با واسطه‌های لیپیدی منفرد را فراهم آورده‌اند (۳۰).

¹ Lipidomics



تصویر ۷: نقشهٔ متابولیک واسطهٔ لپیدی (LimeMap) که شامل ۲۸۲ فاکتور (۲۲۲ واسطهٔ لپیدی و متابولیت، ۶۰ آنزیم و گیرنده) و ۲۷۹ واکنش است (منبع: ۳۰).

مشاهده نمودیم که چگونه فنوتیپ‌سازی ژرف و متدهای به کارگیری در پزشکی شبکه‌ای یا سیستمی همچون فناوری‌های امیکس و کاربرد مدل‌سازی رایانه‌ای، موجب ایجاد یک رهیافت جامع‌نگر و هولستیک برای حل چالش‌های زیست پزشکی گردیده و تدریجاً این رهیافت‌ها نیز در کار طبابت و پزشکی لانه‌گزینی می‌کنند. در این فرایند، پزشک از نشانگان

فنوتیپی و بالینی به زیرتیپ‌های ملکولی (مانند اندوتیپ‌ها^۱) بیماری‌ها میل کرده و بدین سان می‌تواند با ردّ پاهای ملکولی به شناسایی بیماری‌ها و حتی پیش‌بینی آن‌ها اقدام نماید (۳۱).

مقولهٔ پیش‌بینی در پزشکی آینده بسیار حائز اهمیت است زیرا با پرداختن به مکانیسم‌های زمینه‌ای بیماری‌ها (در پیش از این که نشانگان بالینی آن‌ها تظاهر نمایند) راه را برای تداخلات کنش‌گرا^۲ باز می‌کند. در این گام، هنگامی که فنوتیپ، عوامل خطر خود را نشان می‌دهد می‌توان تلاش را معطوف به حذف این عوامل خطر ساز و بازگشت فرد به یک حالت بهینه از سلامت کرد.

هم اکنون نشانگرهای زیستی^۳ کلاسیک مانند لیپیدها، گلوکز خون و پروتئین فعال سی، نقش مهمی را در پیش‌بینی بیماری‌ها دارند. نسل جدید نشانگرهای زیستی، دقت مورد شناسایی قرار دادن اختلالات را به شکل ایده‌آل در اوایل فرایند بیماری افزایش خواهند داد؛ اما باز تأکید می‌گردد که به دلیل برهم‌کنش پیچیده سیستم‌های گوناگون و نشانگرهای زیستی در درون انسان، لازم است یک رهیافت بر پایهٔ سیستمی برای به دست آوردن شناخت بهتر از پروفایل کلی مارکرهای زیستی، به جای نگاه به تک تک آن‌ها، اتخاذ گردد (۳۲). بی‌شک رشد فناوری، به ویژه فناوری آزمون پروتئینی میکروفلوئیدی^۴، امکان آنالیز

¹ Endotypes

² Proactive intervention

³ Biomarkers

⁴ Microfluidic protein assay

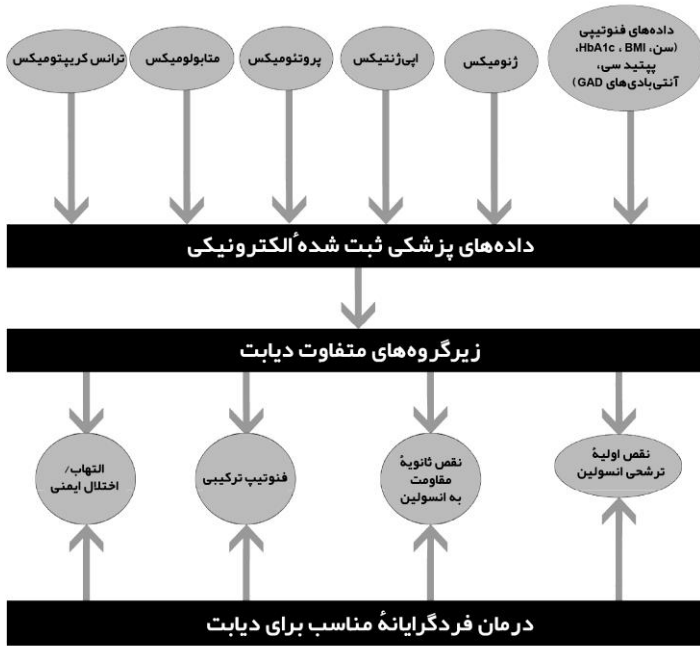
نشانگرهای زیستی شناخته شده و جدید را فراهم می‌کند. با چنین فناوری‌هایی، ما می‌توانیم سلامت یا اختلال هر یک از ۵۰ سیستم‌های ارگانی^۱ را در یک گذر طولی، در طول زمان، تحت پیگیری قرار داده و چندین هزار «پروتئین ویژه ارگانی» را در طی پنج دقیقه مورد ارزیابی قرار دهیم (۹). از این رو، به جای یک نشانگر زیستی، مجموعه‌های پیچیده‌ای از آن‌ها مورد بررسی قرار گرفته و جهت پیش‌بینی رخداد روند بیماری مورد پایش و اندازه‌گیری قرار می‌گیرند. این شرایط برای ظهور پرتوان اندوکرینولوژی سیستمی ژرف بسیار الزام‌آور است زیرا پژوهش‌های پر امید دهه ۱۹۹۰ اندوکرینولوژی که در جستجوی یافت نشانگرهای زیستی جهت پیش‌بینی بیماری‌های اندوکرین بودند، هم اکنون چندان پژوهشی ندارند. برای مثال، این پژوهش‌ها نشان دادند که برای پیش‌بینی دیابت از نشانگرهای زیستی به صورت آنتی بادی‌های ویژه در چرخش خون می‌توان در شرایط پیش دیابت استفاده کرد. حضور آنتی بادی‌های بر علیه انسولین در ۷۵٪، حضور آنتی بادی‌های بر علیه GAD₆₅^۲ در ۸۵٪ و آنتی بادی‌های بر ضد ICA₅₁₂^۳ در ۴۵ درصد موارد، پیش‌بینی کننده دیابت بوده‌اند ولی چنانچه هر سه اندازه‌گیری می‌شدند این میزان به ۱۰۰ درصد نزدیک می‌گردید (۳۳). این یافته‌های نشان می‌دهند که تمرکز بر یک یا چند نشانگر زیستی به جای مجموعه‌ای پیچیده از آن‌ها، نمی‌تواند

^۱ Organ Systems

^۲ Glutamic acid decarboxylase

^۳ Islet Cell Antibody

آرمان پیش‌بینی‌کنندگی بیماری که اندوکرینولوژی سیستمی ژرف در جستجوی آن است را برآورده سازد. از این رو، فنوتیپ‌سازی ژرف، سوخت لازم را برای اندوکرینولوژی ژرف، با رهیافتی شبکه‌ای فراهم می‌سازد. همانگونه که اشاره شد، در این فنوتیپ‌سازی ژرف، بر یک مسیر داده‌ای تمرکز نمی‌گردد و داده‌های متابولیک در کنار ژنومیک و دیگر امیکس‌ها قرار داده می‌شوند تا بتوان مدل پیش‌بینی‌کنندگی بیماری را افزایش داد. هر چند که در بسیاری از مطالعات آینده‌نگرانهٔ بزرگ مانند مطالعه‌ای که در فنلاند غربی انجام شد و نقش واریانت‌های ژنی PPARG و CAPN10 برای پیش‌بینی دیابت تیپ دو نشان داده شد و بر واریانت‌های ژنتیکی برای استعداد به بیماری پافشاری گردید (۳۴)، ولی هم‌اکنون کاملاً آشکار شده است که این داده‌ها چندان در پیش‌بینی دیابت در عمل کارساز نمی‌باشند. از این رو، ما به مجموعه‌ای پیچیده از نشانگرهای زیستی، عوامل خطر ساز متابولیک و نیز داده‌های زیستی به دست آمده از حسگرهای پوشیدنی که تغییرات بیوفیزیکی و بیوشیمیایی ما را در گذر زمان به صورت پیوسته مورد پایش و اندازه‌گیری قرار می‌دهند، در کنار داده‌های ژنومیکی، نیاز داریم تا بتوانیم رخداد دیابت را پیش‌بینی کنیم و در همین مسیر به تداخلات سیستمی نیز پردازیم (۳۵). این به معنای آن است که در این دوران با انفجار فزاینده داده‌های بزرگ روبه‌رو خواهیم بود که تغییرات پارادایمی را در تشخیص بیماری‌ها ایجاد خواهند کرد و ستون اصلی این پارادایم، استفاده از داده‌های بزرگ برای پیش‌بینی است (۱۲).



تصویر ۸: مدل آینده‌نگرانه دیابت با رهیافت پزشکی فرادقیق (منبع: ۴۹).

می‌دانیم که چالش استفاده از داده‌های بزرگ، هنوز سدّ راه این جهش‌های پارادایمی است و بی‌شک هوش مصنوعی و الگوریتم‌های پیش‌بینی‌کننده یادگیری ماشین^۱ در این مسیر می‌توانند تحول‌شگرفی را ایجاد نمایند. از طریق الگوریتم‌های یادگیری ماشین، منابع داده‌های بالینی، ما را قادر خواهند ساخت تا به سرعت مدل‌های پیش‌بینی را برای هزاران پرسش بالینی مشابه خلق کنیم. هر چند الگوریتم‌های یادگیری

^۱ Machine learning

ماشین هوش مصنوعی می‌توانند دقت پیش‌بینی در مقایسه با کاربرد مدل‌های رگرسیونی سنتی با یافت ارتباطات غیرخطی پیچیده موجود در داده‌ها را بهبودی ببخشند اما برای برآمدن بر چالش داده‌های بزرگ برای پیش‌بینی رخدادهای بالینی آینده بی‌شک به تنوع عظیم‌تری از داده‌ها که گستره‌ای از داده‌های اجتماعی دموگرافیک تا ژنومیک فردی و خوانش‌های حسگرهای زیستی پوشش می‌دهند، نیاز است. در این مسیر، به یاد داشته باشیم که با فناوری هوش مصنوعی پیشرفته، این پیش‌بینی‌ها نمی‌توانند چهره قطعیت را به خود گرفته و سیمای عدم قطعیت که در جهان پزشکی سرشار است را بزدايند اما هر چند که حذف عدم قطعیت امکان‌پذیر نیست، این رهیافت پیش‌بینی بر پایه الگوریتم‌های یادگیری ماشین در ترکیب با سخت‌افزار انسان که همچون پزشک بالینی خود را نشان می‌دهد، می‌تواند در پیش‌بینی‌های مورد نیاز در اندوکرینولوژی سیستمی ژرف، ما را یاری نماید. برای مثال، چه زمانی یک فرد به دیابت مبتلا می‌شود؟ یک فرد دیابتی در ۱۰ سال آینده چه عوارض و بیماری‌های همراهی را از خود نشان می‌دهد؟ مصرف هورمون‌های جایگزین در یائسگی چه مقدار با بیماری‌های همراه توأم خواهد شد؟ بر اساس فنوتیپ‌سازی ژرف یک بیمار، چه زمانی او به کم‌کاری تیروئید مبتلا خواهد شد (۳۵).

برای نشان دادن نقش یادگیری ماشین در پیش‌بینی، به مطالعه‌ای که اخیراً در مورد بیماری کبد چرب غیرالکلی^۱ (NAFLD) که بسیار

¹ Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)

شایع بوده و موجب عوارض جدی در افراد دیابتی تیپ دو و غیردیابتی می‌شود، اشاره می‌کنیم. تشخیص زودهنگام کبد چرب غیرالکلی مهم است زیرا می‌توان از صدمه غیرقابل بازگشت به کبد جلوگیری کرده و در نهایت از سرطان هپاتوسلولار پیشگیری نمود. در این مطالعه که از داده‌های فنوتیپ‌سازی ژرف مطالعات کهپورت (تعداد ۱۵۱۴ نفر) و کمی‌ساز چربی کبد توسط MRI استفاده گردید نشان داده شد که ترکیب داده‌های بالینی (آنزیم‌های کبدی و دیگر نشانه‌های سرولوژیک زیستی، آنترپومتری و عملکرد سلول‌های بتا، حساسیت به انسولین و الگوی زندگی) با داده‌های امیکس چندگانه (ژنتیک، ترانس‌کریپتومیکس، پروتئومیکس و متابولومیکس) برای پیش‌بینی NAFLD کافی هستند (۳۶). در اندوکرینولوژی سیستمی مانند پزشکی ژرف، پیش‌بینی بر پیشگیری مقدم است و در واقع این پیش‌بینی است که اهداف پیشگیرانه را برای جمعیت‌ها بر اساس عوامل خطر و نشانگرهای زیستی آن‌ها طبقه‌بندی و هدف‌گذاری می‌نماید. با گذشت چند دهه که از اقدامات تداخلی برای پیشگیری از دیابت تیپ یک و دو انجام شده است و نتایج مطالعات گوناگون که پس از سال‌ها از تصادفی قرار دادن افراد در خطوط درمانی و کنترل گذشته است، اکنون به این آگاهی دست یافته‌ایم که این اقدامات پیشگیرانه چنانچه بر پایه پیش‌بینی بر اساس پس‌زمینه ویژگی‌های زیستی افراد باشد، بسیار مؤثرند. برای مثال، اکثر کارآزمایی‌های بالینی پیشگیرانه در دیابت تیپ یک کارآمد نبوده‌اند که

بخشی از آن به دلیل این بوده است که پروفایل خطر ژنتیکی منحصر به فرد افراد و پاسخ منحصر به فرد آن‌ها به اقدام پیشگیرانه (ایمن درمانی یا تداخل غذایی) در این کارآزمایی‌ها لحاظ نشده بودند. برای مثال، پاسخ التهابی به عفونت با آنترو ویروس‌ها که در آغاز تیپ یک بیماری دیابت مؤثر است، نشان داده شد که از طریق ژنتیکی اعمال می‌گردد و تغذیه اثرات متفاوتی در ایجاد خود ایمنی و پیشرفت به دیابت تیپ یک دارد. چندین مطالعه نشان داده‌اند که مستعد بودن به آنتی‌بادی جزیره‌ای پانکراس و پیشرفت به سوی دیابت تیپ یک به توانایی استفاده کافی از ویتامین دی بستگی دارد. شرایط بالا بودن ۲۵ هیدروکسی ویتامین دی در بند ناف با کاهش خطر دیابت تیپ یک همبستگی داشته است و این فقط در کودکانی بوده است که برای واریان ژن گیرنده ویتامین دی (VDR) هوموزیگوت بوده‌اند. همچنین خطر خود ایمنی جزیره پانکراس با کاهش دریافت غذایی اسید چرب ۳-n آلفالینولینک مشاهده شده است که این نیز فقط در کسانی بوده است که ژنوتیپ خاصی در ژن دی ساچوراز اسید چرب^۱ (FADS) داشته‌اند. از این رو، بدون در نظر گرفتن پروفایل ژنتیکی خاص کودکان، مکمل‌سازی غذایی ممکن است موفقیت آمیز نباشد و این نشانگر آن است که در اقدامات پیشگیرانه می‌بایست پیش‌بینی خطر دیابت تیپ یک بر اساس داده‌های فرادقیق حاصل از آمیکس‌های چندگانه (مانند ژنومیک و متابولومیک) استوار باشد (۳۷).

¹ The Fatty Acid Desaturase Gene (FADS)

در همین راستا، می‌دانیم که پیشنهادات تغذیه‌ای بهینه شده برای هر فرد می‌تواند کژروی‌های گلاسمیک پس از مصرف غذا^۱ را به مقدار چشمگیری نسبت به رهیافت‌های استاندارد در افراد سالم کاهش دهد. ترکیبات غذایی که مناسب‌ترین پروفایل گلاسمیک القاء می‌کنند بر پایه مدل‌هایی می‌باشند که از داده‌های زیستی فردی (مانند میکروبیوم، ژنوم، متابولوم)، اطلاعات از عوامل الگوی زندگی (مانند الگوی خواب و ورزش) و اطلاعات حاصل از کژروی‌های گلاسمیک پس از مصرف غذا (مانند مصرف یک مجموعه‌ای از غذاهای استاندارد)، حاصل می‌آیند. این مطالعات نشان داده‌اند که طرح‌های پیشگیرانه غذایی فردگرایانه^۲ ممکن است بتوانند این کژروی‌های گلاسمیک پس از مصرف غذا را کاهش دهند؛ البته اثر طولانی مدت این اقدامات پیشگیرانه بر کنترل قندخون، به مطالعه بیشتری نیاز دارد (۳۷).

در یک فراگرد کلی، بر پایه «اندوکرینولوژی سیستمی ژرف» باید چنین عنوان نمود که با فنوتیپ‌سازی ژرف از فرد و گردآوری اطلاعات داده‌های متنوع از شبکه یا شبکه‌های گسترده ملکولی آشوب‌زده در وی می‌توان با کمک الگوریتم‌های یادگیری ماشین هوش مصنوعی، به پیش‌بینی رخداد‌های آینده بیماری و آن‌گاه اقدامات بهینه بر پایه امیکس‌های چندگانه و یادگیری ژرف، اقدام نمود.

¹ Postprandial glycemc excursions

² Personalized diet plans

فصل پنجم

پزشکی فرادقیق و پزشکی فردگرایانه،

پایه‌های ستون اندوکرینولوژی سیستمی ژرف آینده

از دستاوردهای فنوتیپ‌سازی ژرف و یادگیری ژرف در اندوکرینولوژی سیستمی، خلق گل‌واژه‌های «پزشکی فرادقیق» و «پزشکی فردگرایانه» در اندوکرینولوژی می‌باشد. در آغاز این بخش از نوشتار، پیرامون پزشکی فرادقیق اشاره‌ای شد و در این بخش، ژرف‌تر به اثر ژرف آن در اندوکرینولوژی سیستمی خواهیم پرداخت.

پزشکی تا امروز تمام انرژی خود را به ارائه درمان یک اندازه (یک جور) برای تمام افرادی که به یک بیماری دچار شده‌اند معطوف داشته است. برای مثال، فردی که دچار پرکاری تیروئید است بر اساس دستورات عمل‌ها و گایدلاین‌هایی که بر اساس یک بیمار در حد میانگین طراحی شده‌اند، تحت درمان قرار می‌گیرد؛ این در حالی است که تعداد کمی از ما یک بیماری خاص را در حد میانگین دارا هستیم. ژن‌های منحصر به فرد، محیطی که در آن زیست می‌کنیم و گزینه‌های شیوه‌های زندگی برای هر کدامیک از ما چنان برهم‌کنش دارند که حساسیت‌پذیری تک تک ما برای ایجاد بیماری و پاسخ به درمان را رقم می‌زنند. از این رو، ممکن است که شیوه‌های درمان بر اساس این گایدلاین‌ها که برای یک فرد بیمار در حد میانگین توصیه شده‌اند برای تعدادی مفید باشند ولی

در افراد دیگر پاسخ ایجاد نکنند (۳۸).

این در حالی است که همانگونه که پیش از این اشاره شد، پزشکی فرادقیق در جستجوی آن است که تغییرات فردی در سطح ژنوم، محیط زیست و الگوهای زندگی را برای شناسایی، درمان و پیشگیری بیماری به کار برد. بنابراین، پزشکی فرادقیق، گستره‌ای از پزشکی است که تفاوت‌های ژنومی، میکروبیوم، محیط زیست، تاریخچه خانوادگی و شیوه‌های زندگی را برای تدوین شیوه‌های تشخیصی و راهبردهای درمانی ویژه هر فرد بیمار، مدنظر قرار می‌دهد (۳۹).

اما واژه پزشکی فردگرایانه^۱ به نسبت واژه پزشکی فرادقیق، واژه‌ای کهن‌تر است و نخستین زمان پیدایش آن به سال ۱۹۹۹ باز می‌گردد. هر چند کمیسیون اروپا در بروکسل از پزشکی فردگرایانه، تعریفی جامع و به دور از مغلطه را عنوان کرده است: "یک رهیافت پزشکی که از فناوری‌های پروفایل‌بندی ملکولی جهت تدوین راهبرد درمانی مناسب در فرد مناسب و در زمان مناسب استفاده کرده، استعداد به بیماری را در سطح جمعیت تعیین نموده و شیوه‌های پیشگیرانه طبقه‌بندی شده به هنگام ارائه می‌دهد" (۴۰). اما در لابه‌لای این تعریف و تعاریف نخستین از پزشکی فردگرایانه، این پندار نهفته است که درمان جداگانه برای هر فرد بر اساس ویژگی‌های همان فرد ارائه شود و این در حالی است که هدف پزشکی فرادقیق، طبقه‌بندی افراد به زیرجمعیت‌هایی است که از لحاظ استعداد

¹ Personalized Medicine

به بیماری خاصی با یکدیگر اختلاف دارند و از لحاظ بیولوژی و پیش‌آگهی بیماری‌ها نیز که ممکن است دچار شوند و همچنین پاسخ به درمان نیز با یکدیگر متفاوتند (۳۹). به زبان دیگر، در پزشکی فرادقیق، جمعیت‌های گوناگون بیماران به زیرگروه‌هایی بر اساس پروفایل ژنومیکی و پروتئومیکی و ترانس‌کریپتومیکی آن‌ها، شکسته می‌شوند و توسعه دارو و راهبردهای درمانی، بر این پایه دنبال می‌شوند. بنابراین، در پزشکی فردگرایانه، در واژه فرد، پندار مغلطه آمیزی وجود دارد. از این رو، پژوهشگران در سال ۲۰۱۱ این گونه پسندیدند که از واژه پزشکی فرادقیق به جای پزشکی فردگرایانه استفاده کنند (۴۱)؛ هر چند که شاید هنوز هم در مفاهیم و نیز کاربرد، جدایی این دو واژه از یکدیگر دشوار بوده و با یکدیگر نیز هم پوشانی دارند. در هر صورت، از تفاوت‌های بنیادین دیگر میان این دو رهیافت آن است که پزشکی فردگرایانه بیشتر بالینی بوده ولی پزشکی فرادقیق بیشتر خوی و منش پژوهشی را در ترکیب یافته‌های بالینی با یافته‌های ملکولی بر پایه ژنوم دنبال می‌نماید. در یک فراگرد کلی، رهیافت پزشکی فرادقیق، گستره‌ای از امکانات و فرصت‌ها را برای رشد مفاهیم پزشکی فردگرایانه گشایش می‌کند که این هدف را با یکپارچه‌سازی پژوهش‌های بالینی و اطلاعات ملکولی جهت درک اساس بیولوژی بیماری‌ها و نیز گسترش و توسعه محصولات پزشکی که بهترین پیامد را برای بیماران عرضه می‌دارند، پیگیری می‌نماید (۳۹).

این گفتار، این معنا می‌دهد که هر چند از لحاظ مفهومی، تفاوتی

میان پزشکی فردگرایانه و پزشکی فرادقیق موجود است اما هم اکنون جامعه علمی گرایش به سوی پزشکی فرادقیق داشته و از آن برای رشد پزشکی فردگرایانه استفاده می‌کند. از این رو، در اندوکرینولوژی سیستمی ژرف نیز به مقوله پزشکی فرادقیق بسیار عالمانه نگریسته می‌شود و بازتاب آن را می‌توان در تلاش‌های نوین برای بازتعریف، طبقه‌بندی، تشخیص، درمان و پیشگیری بیماری‌های اندوکراین مشاهده کرد. بی‌شک داده‌های گستره پزشکی فرادقیق در درمان بیماری‌های اندوکراین تحول بینادینی را ایجاد خواهند کرد؛ برای مثال، بر پایه این نگرش نوین به پزشکی، دادن دوزاژ ثابت دارو به یک بیماری با پرکاری تیروئیدی دیگر وجود نخواهد داشت و تجویز دوزاژ دقیق داروهای ضد تیروئیدی برای هر فرد دچار هیپرتیروئیدی امکان‌پذیر خواهد شد و از دادن دارو به زنان بارداری که مطالعات ژنومیک و ملکولی آن‌ها پیش‌بینی اثرات جانبی را بر جنین دارند، پرهیز می‌گردد. با رشد فارماکولوژی سیستمی در عرصه اندوکراین بر پایه پزشکی فرادقیق، امکان مطالعات و تجویز داروها بر اساس فارماکوژنومیک و فارماکوپروتئومیک دارو، فراهم می‌شود (۴۲) و بدین سان، نوید تجویز دقیق و درمان مقرون به صرفه، با دوری جستن از عوارض ناخواسته برای هر بیمار خاص، بر طبق پروفایل و اطلاعات منحصر به فرد ملکولی و نشانگرهای زیستی فردی، به منصفه ظهور می‌رسد (۴۳).

باز این در عرصه پزشکی فرادقیق است که می‌توان به تشخیص و درمان چاقی اقدام ورزید زیرا در پزشکی فرادقیق به فراتر از داده‌های

ژنومیک پیرامون چاقی نگریسته می‌شود و شواهد پیرامون مسائل اجتماعی، شیوه زندگی و شبکه‌های رفتاری که بر فعالیت بدنی و مصرف مواد غذایی اثر دارند، مورد تعمق قرار می‌گیرند (۴۴).

در آکرومگالی بیان گیرنده سوماتواستاتین تیپ ۲ (SSTR₂) برای پیش‌بینی پاسخ به لیگاندهای گیرنده سوماتواستاتین^۲ (SRL) نسل اول مهم است. حدود ۲۵ درصد از بیماران به لیگاندهای گیرنده سوماتواستاتین که به اکثر بیماران در آغاز درمان داده می‌شوند، مقاوم هستند. با رهیافت پزشکی فردگرایانه در درمان این بیماری می‌توان درمان را بهینه کرد و با دادن درمان مناسب به فرد خاص و کاهش هزینه‌ها، راهی نوین را گشود و بدین سان از شیوه آزمون و خطا در درمان بیماری آکرومگالی اجتناب ورزید. همچنین این امکان وجود دارد که بیماران را بر اساس پزشکی فرادقیق به گروه‌های گوناگون طبقه‌بندی نموده و درمان هدفمند را تجویز کرد. این شیوه درمان هدفمند بر پایه پزشکی فردگرایانه، کارآمدی درمان را فزونی داده و با کنترل سریع‌تر بیماری موجب کاهش هزینه‌ها می‌گردد (۴۵).

پیشرفت‌های پزشکی فرادقیق در فراتر از پروتئومیک و متابولومیک، عرصه ترانس کریپتومیکس را در نور دیده است و بدین سان، گزینه‌های پیش رو در تشخیص و درمان بیماری‌های اندوکراین را متنوع ساخته است. برای مثال، پزشکان قادر خواهند بود که یک «پانل شیمیایی

¹ Somatostatin receptor type 2 (SSTR₂)

² Somatostatin receptor ligands (SRL)

آدرنال^۱ را برای پیشگیری عوارض در بیماران اندازه‌گیری کرده و از ایجاد عوارض در آن‌ها که می‌توانند تغییرات رفتاری را در بیماران به وجود آورند، پیشگیری نمایند. آن‌ها نه تنها محصولات استروئیدی همچون کورتیزول، آلدوسترون و متانفرین‌ها را مورد سنجش قرار می‌دهند بلکه خواهند توانست پیش‌نیازهای استروئیدی همچون ۱۶-آلفا-هیدروکسی پروژسترون، ۱۱-بتا هیدروکسی پروژسترون یا بیش فعالیت گیرندهٔ مینرالوکورتیکوئیدی، چه در مغز یا کلیه‌ها را مورد بررسی قرار دهند. بسیاری از متابولیت‌ها مانند سطوح ساکسینات، فومارات، سیترات، ایزوسیترات و گلوتامات، بینش‌های بیشتری در مورد پیشگیری مسیر تومور بیماران فراهم آورده و تشخیص و درمان بر پایهٔ پزشکی فرادقیق را امکان‌پذیر می‌نمایند. این پیشرفت‌ها در عرصهٔ بیماری‌های آدرنال موجب خلق فارماکولوژی سیستمی در اندوکرینولوژی در پیوند با پزشکی فرادقیق گردیده و درمان دارویی فردگرایانه برای بیماری که دچار یک نقص در مسیر ملکولی خاصی است مانند مسیر پیام‌رسانی Wnt (چه در کارسینوم قشری آدرنال یا آدنوم آدرنال باشد) را با گسترش آنالیز گیرنده‌های اکتوپیک جهت ارائه هدف‌های داروی فردگرایانه، مهیا می‌سازد (۴۶).

نقش برجستهٔ پزشکی فرادقیق در اندوکرینولوژی که عرصه‌های تشخیص و درمان در نوردریده است را می‌توان در گسترهٔ تومورهای

¹ Adrenal Chem Panel

نورواندوکرین مشاهده کرد که شیوه و ابزارهای تشخیصی فرادقیق شامل ملکول‌هایی که با سیستم ترشحی این تومورها در پیوند هستند، ابزارهای تشخیصی نوین شامل تکنیک‌های شناخت الگو^۱، ردیاب‌های نوین PET و بیوپسی مایع^۲ در ترکیب با آزمون‌های RNA یا DNA ای، درمان‌هایی همانند درمان گیرنده^۳ رادیونوکلئیدی با لیگاند‌های رادیویی^۳ نوین و شیوه‌های نوپدید درمانی شامل واکسیناسیون و ایمن درمانی را ارمغان آورده‌اند که در حال گذران کارآزمایی‌های بالینی خود هستند (۴۷).

در طی چند دهه، گام‌های مهمی در راه شناخت پاتوفیزیولوژیک بیماری گریوز برداشته شده است و پروفایل، استعداد ژنتیکی و عوامل محیطی مانند مصرف دخانیات، اندازه^۳ گواتر و مقادیر TRAb در پاسخ به درمان دارویی، پروفایل HLA و اِگرانولوز در درمان باتیونامیدها و تنظیم کننده‌های گیرنده‌های IGF در درمان افتالموپاتی گریوز مطرح شده‌اند اما هنوز برای تشخیص و درمان بر پایه^۳ پزشکی فرادقیق در بیماری‌های اندوکرین، راه بسیاری مانده است تا پیموده شود زیرا ما هنوز از آرمان شفا در بیماری گریوز تا فقط کنترل آن فاصله داریم (۵). این در حالی است که تغییر روند و سیر بالینی گریوز را در کشورهای گوناگون مشاهده می‌کنیم؛ به این صورت که حجم تیروئید در طی چند دهه^۳ گذشته در بیماران گریوز کاهش یافته است و حتی در هنگام تشخیص نیز فاقد گواتر بوده و فراوانی افتالموپاتی

¹ Pattern recognition

² Liquid biopsy

³ Radioligands

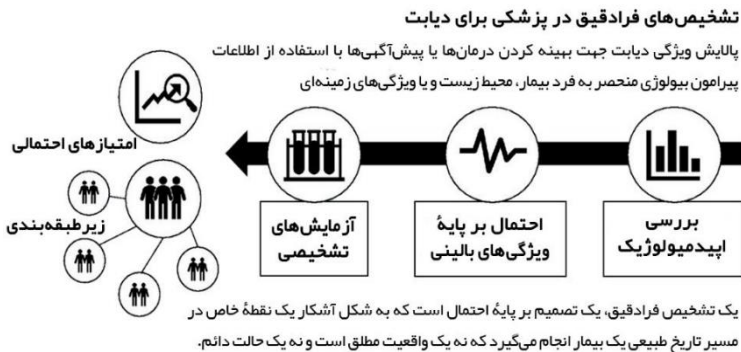
گریوز در حد متوسط و شدید نیز کاهش از خود نشان می‌دهد. تجربیات اخیر پژوهشگران نیز حاکی از آن است که گزینه مصرف مزمن متی‌مازول برای درمان آغازین و قطعی در بعضی از بیماران، ارجح‌تر می‌باشد (۴۸و۵). بر همین اساس است که در طرح درمانی دقیق بیماری گریوز، کنترل تیروتوکسیکوز فراهم آمده و این با پرهیز از مصرف بیش از حد دارو و القاء هیپوتیروئیدی توأم گردیده است و راه را برای درمان التهاب اوربیت بدون تکیه فقط بر گلوکوکورتیکوئید، هموار ساخته است. بی‌شک با یافت راه‌های کنترل اندوکرینوپاتی خود ایمن پیچیده^۱ با کشف مسیرهای سیستم ایمنی و اختلال آن در بیماری گریوز مانند مسیر اینترلوکین ۲۷، اینترلوکین ۳۵ و خانواده اینترلوکین ۱۲، ایده بازگشت طبیعی شدن سیستم اختلال یافته ایمنی در بیماری گریوز محقق خواهد شد (۴۸).

درمان دیابت، جایی است که پزشکی فرادقیق بیشترین و اثرگذارترین حضور خود را نشان خواهد داد. هم اکنون پزشکی فرادقیق در اشکال مونوژنیک دیابت مانند MODY، دیابت نوزادی و هیپوگلیسمی هیپرانسولینمی مادرزادی توان خود را نشان داده است. در بسیاری از چنین مواردی، پزشکی فرادقیق می‌تواند یک تغییر دهنده بازی باشد زیرا می‌توان به شکل کامل تجویز انسولین را متوقف کرد و با داروهای کاهنده قند خون به درمان اقدام نمود (۴۹). بدون تردید، پزشکی فرادقیق در درمان دیابت موجب بهبودی در کیفیت زندگی و کنترل بهتر

¹ Complex autoimmune endocrinopathy

شرایط متابولیک و پیشگیری از عوارض مربوطه خواهد شد و بر روند و سیر طبیعی بیماری و عوامل خطر ساز آن مؤثر خواهد بود (۴۹ و ۵۰).

مفهوم پزشکی فرادقیق که چکیده آن در گزاره "درمان درست برای بیمار درست در وقت درست" تجلی یافته ممکن است چندان نوین نباشد ولی آنچه که به شکل افراط‌گرایانه تغییر یافته توانایی ما در تعریف و درک تنوع بیولوژیک انسانی از طریق (۱) ارزیابی حالت ژنتیکی و متابولیک؛ (۲) به کار بردن داده‌ها برای طبقه‌بندی بیماری‌ها بر اساس پروفایل امیکس‌های چندگانه و طراحی دیزیزوم؛ (۳) اقدامات علمی جهت پیشگیری و درمان که ویژه برای شرایط پاتولوژیک خاصی می‌باشند که این پیشرفت‌ها، مرزهای پزشکی فرادقیق را ترسیم می‌کنند.



تصویر ۹: تشخیص‌های فرادقیق (منبع: ۳۷).

هم‌آمیزی این موارد با اطلاعات دقیق گردآوری شده و همچنین داده‌های پزشکی حاصل از نگاشت الکترونیک، فرصت‌های بی‌همتای غیرموازی‌ای برای بهینه کردن درمان دیابت فراهم می‌آورند. چنین است که بحث پزشکی فرادقیق در دیابت بسیار برجسته شده است و در گزارش همگرایانه انجمن دیابت آمریکا (ADA) و انجمن اروپایی مطالعه دیابت (EASD)، به این موارد پرداخته شده است و پیش‌بینی کرده‌اند که رهیافت‌های پزشکی فرادقیق در عرصه بیماری دیابت، الگوریتم‌های تشخیصی برای تعریف زیرتیپ‌های دیابت به منظور تصمیم برای ارائه بهترین رهیافت‌های تداخلی و درمانی را فراهم خواهند آورد (۳۷).

فصل ششم

اندوکرینولوژی مشارکتی، سیمای آینده علوم غدد

اندوکرینولوژی سیستمی ژرف با دو بازوی پیش‌ران نیرومند به سوی آینده میل می‌کند. یکی از بازوهای آن منظرهای پیشرفته پزشکی سیستمی شامل راهبردها، فناوری‌ها، ابزارهای آنالیتیک بر پایه فناوری‌های امیکس چندگانه است که با آن می‌توان داده‌های بزرگ را تولید و تجزیه و تحلیل نمود و دینامیک شبکه‌ها را برای هر فرد بیمار آشکار کرد و دیگری بیماران آگاه‌مند و فهیم می‌باشند که از طریق انقلاب فناوری اطلاعات می‌توانند با دسترسی به انباشتی از اطلاعات علمی و روزآمد و تشکیل شبکه‌ای از بیماران همانند خود، به صورت فعال، در فرایند سلامت و بیماری درگیر شده و با مشارکت ارائه دهنده‌گان خدمات پزشکی و سلامت، پژوهشگران و سیاست‌گذاران بخش سلامت تشکیل شبکه‌ای همکارانه را داده و در پژوهش‌ها و تصمیم‌گیری‌های سلامت، به صورت اشتراکی، در یک رهیافت میان رشته‌ای مشارکت نموده و بدین سان اندوکرینولوژی مشارکتی را شکل دهند. بی‌شک، پزشکی مشارکتی که چهارمین P فلسفه پزشکی P4 است بسیار گسترده بوده و یک رکن اساسی در پزشکی آینده است اما در اینجا به نقش بیمار از دو زاویه در روند شکل‌گیری اندوکرینولوژی مشارکتی می‌نگریم؛ یکی از منظر

مشارکت بیماری در اشتراک گذاری تصمیم و دیگری از منظر شکل‌گیری شبکه‌های پویا و هدفمند مجازی بیماران که ما آن را شبکه اجتماعی ژرف^۱ نام می‌نهمیم و در آن بیماران با یکدیگر در پیوند خواهند بود و تجربیات خود را از بیماری به اشتراک می‌گذارند. با شکل‌گیری این جوامع آنلاین، بیماران چنان قدرت اجتماعی به دست خواهند آورد که تیم درمانگر را به احترام به عقاید و بینش آن‌ها وادار می‌نماید. در حقیقت، در فضای اجتماعی و مجازی پزشکی و خدمات سلامت، با روند شفافیت و پاسخگویی که در حال رشد است، بیماران خواهند توانست بهترین اطلاعات پزشکی و شیوه‌های درمانی را برگزینند. همچنین اطلاعات بالینی همراه با الگوریتم‌های تصمیم‌گیری هوشمندانه، بر روی تلفن‌های هوشمند قرار خواهند گرفت و در نتیجه بیماران به همان اطلاعاتی دسترسی خواهند یافت که پزشکان، پرستاران و تیم درمانگران در اختیار دارند. از این رو، انتخاب گزینه‌های درمانی و احترام درمانگران به انتخاب بیماران، از پایه‌های اصلی شکل‌گیری پزشکی مشارکتی خواهد بود (۹ و ۵۱).

پیش از نگرش به شبکه‌های هوشمند بیماران در فضای مجازی، به موضوع تصمیم‌گیری اشتراکی^۲ در اندوکرینولوژی خواهیم پرداخت که از سنگ بناهای مهم در رهیافت اندوکرینولوژی سیستمی خواهد بود. در واقع، تصمیم‌گیری اشتراکی یک فرایند همکارانه است که بیماران و پزشکان با یکدیگر در یک گفتمان ژرف اندیشانه کار می‌کنند. هدف این

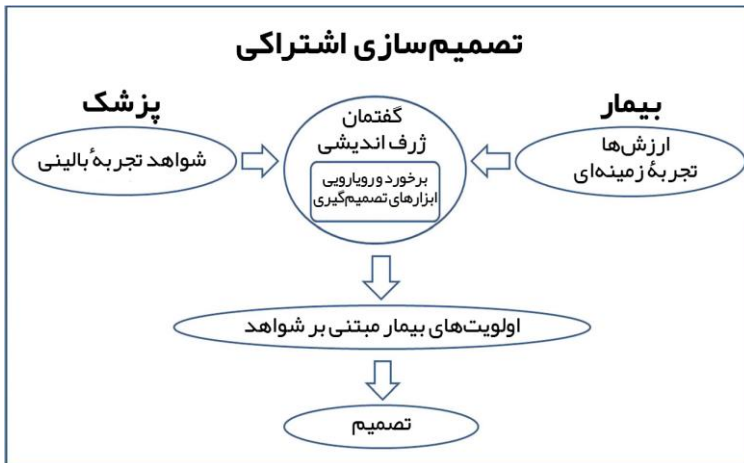
¹ Deep social network

² Shared decision- making

گفتمان یافت گزینه‌های منطقی است که بهترین مناسبت با بیمار داشته و وضعیت ویژه بیمار را در نظر می‌گیرد. هافمن و همکاران او بیان کرده‌اند که تصمیم‌گیری اشتراکی برای پزشکی مبتنی بر شاهد (EMB) جهت ترجمان آن در «گستره مراقبت بیمار محوری»^۱ که جایگاه ویژه‌ای در احترام به ارزش‌ها، عقاید و نیازهای بیمار دارد و مسئول پاسخگویی به آن‌ها است؛ نقش مهمی را بازی می‌کند؛ زیرا بدون مشارکت بیمار در تصمیم‌گیری اشتراکی و فرصت به بازگویی نیازها، عقاید و ارزش‌های بیمار، این خطر برای پزشکی مبتنی بر شاهد وجود دارد که در باتلاق «خودکامگی شاهد» گرفتار شود. در این باتلاق، ارائه مراقبت‌های پزشکی و سلامت، منحصرأ با داده‌ها، بدون مفهوم‌سازی فردی و رویکرد فردگرایانه (که الزامی است)، صورت می‌پذیرد (۵۲). متأسفانه هم اکنون در گایدلاین‌های بالینی به تصمیم‌گیری اشتراکی توجه خاصی صورت نگرفته است اما این وضعیت به آرامی در حال تغییر است و در آینده، اندوکرینولوژی سیستمی از آن بسیار مشروب خواهد شد.

نخستین بار در سال ۲۰۱۵ بود که انجمن دیابت آمریکا (ADA) و انجمن اروپایی مطالعه دیابت در بیانیه رسمی خود در مدیریت هیپرگلیسمی تیپ دو دیابت، آشکارا رهیافت «بیمار محوری» را که می‌بایست در آن «تصمیم‌گیری اشتراکی» ادغام شود ارائه داد. از این رو،

¹ Patient-centered care



تصویر ۱۰: مدل تصمیم‌سازی اشتراکی (منبع: ۵۳).

شاهد شکل‌گیری روند رو به فزونی تصمیم‌گیری اشتراکی در مراقبت از بیماران دیابتی هستیم (۵۳). این روند، آینده «اندوکرینولوژی سیستمی ژرف» را ترسیم خواهد کرد و به تصمیم‌های بالینی و گایدلاین‌های پزشکی توان و نیرو خواهد داد زیرا ۶۰ درصد از پیشنهادهای همه گایدلاین‌های علمی بالینی کنونی اندوکرینولوژی با شواهد کم کیفیت یا بسیار کم کیفیت حمایت گردیده و فقط یکی از ده پیشنهادات بالینی در بهترین حالت بر شواهدی استوار است که از سطح اطمینان بالا در تخمین‌ها، برخوردار می‌باشد (۵۴). از این رو، مشارکت بیماران در تصمیم‌گیری بالینی و شکل‌دهی به تصمیم‌گیری اشتراکی می‌تواند توان کاربردی پیشنهادهای گایدلاین‌ها را افزوده و به دانش بیماران در مورد

گزینه‌های در دسترس درمانی و دقت تخمین‌های خطر گزینه‌های درمانی، کمک نماید.

این موضوع از این لحاظ در اندوکرینولوژی که با بیماران مزمن سر و کار دارد و بیماران معمولاً بیماری‌های همراه گوناگونی دارند، مهم است زیرا حتی هنگامی که شواهد با کیفیت مطلوبی برای حمایت از یک پیشنهاد خاص بالینی موجود است، تصمیم‌گیری سر راست پیرامون افزوده شدن یک درمان یا تداخل جدید می‌تواند برای بیماری که با مدیریت چندین بیماری همراه، دست‌وپنجه نرم می‌کند، چالش ساز باشد. در این شرایط، هر گزینه درمانی نه تنها شامل سودمندی‌های احتمالی و خطرات موجود است بلکه با خود یک مجموعه‌ای از شرایط اجباری را به ارمغان می‌آورد که به انرژی، زمان و توجه بیماران نیاز خواهد داشت (۵۲). در این موقعیت‌ها، رهیافت «بیمار محوری» که در خود مفهوم تصمیم‌سازی اشتراکی را لحاظ نموده است می‌تواند ضمن ارزش گذاری به ارزش‌ها و پاسداشت از عقاید و نیازهای بیماران، درمان‌هایی را با نگاه به بیمار به عنوان یکی از شرکاء ارائه دهد که بالاترین اثر بخشی بالینی را خواهد داشت؛ بی‌شک در این رهیافت، «توانمندسازی بیماران» به صورت آموزش و درگیری نمودن آنان به عنوان شرکای فرایند خدمات پزشکی و سلامت می‌تواند رفتار جویای مراقبت‌های سلامت کنش‌وار^۱ بیماران را تسهیل نماید (۵۵ و ۵۶).

^۱ Proactive health care-seeking behavior

در مواقعی که درمان قطعی برای حفظ جان بیمار الزامی است مانند تجویز کورتیکواستروئید در نارسایی آدرنال، شاید تصمیم‌گیری اشتراکی جایگاهی نداشته باشد اما در مواردی مثل تصمیم‌گیری برای شروع انسولین پس از شکست ثانویه درمانی با دو داروی کاهنده قند خون در مقابل درمان سه گانه داروی کاهنده قند خون، می‌توان به تصمیم‌گیری اشتراکی واگذار نمود تا شرایط، عقاید، نیازها و ارزش‌های بیمار لحاظ گردد. جالب اینجاست که در مطالعه‌ای، اثر تصمیم‌گیری اشتراکی در شرایط پیش دیابتی^۱ جهت پیشگیری از دیابت و کاهش وزن در طی ۱۲ ماه در مقابل با درمان استاندارد نشان داده شد (۵۷). حتی در درمان دیابت تیپ دو نیز سودمندی‌های روانی و هیجانی تصمیم‌گیری اشتراکی نیز آشکار گردید (۵۸).

در تصمیم‌گیری اشتراکی یادآوری این نکته مهم است که به بیمار و پزشک هر دو به عنوان شرکای خیره فرایند درمان نگریسته می‌شود. پزشک از این لحاظ خبره است که شواهد و منظرهای طبی بیماری را عرضه می‌دارد و بیماران تجربه خود را از زندگی با بیماری، ارزش‌های مورد قبول در زندگی‌شان و این که چگونه بعضی از اقدامات با شرایط آن‌ها مناسبت یافته و در شرایط خاصی لحاظ می‌شوند بیان می‌دارند (۵۸).

این تغییر راهبردی در اندوکرینولوژی به سوی تصمیم‌گیری اشتراکی که آهسته آهسته آغاز گردیده است به گستره‌های دیگری از اندوکرین

¹ Prediabetes

در فراتر از مراقبت‌های بیماران دیابتی نیز گسترش یافته است. برای مثال، در گایدلاین‌های انجمن تیروئید آمریکا (ATA)، برای مدیریت هیپرتیروئیدی، بر تصمیم‌سازی اشتراکی و درگیر نمودن بیماران در فرایند درمان تأکید شده است زیرا در بسیاری از گزینه‌های درمانی در درمان پرکاری تیروئیدی و سرطان تمایز یافته تیروئید که با خطر کمی توأم هستند، می‌توان بیماران را مشارکت داد و بدین سان به سوی اندوکرینولوژی مشارکتی گام برداشت. در این گام نیاز است که اندوکرینولوژیست اطلاعات دقیقی پیرامون کارآمدی و خطرات توأم با هر گزینه درمانی را برای بیماران فراهم آورد و بیماران آنگاه خواهند توانست بهترین گزینه را با پرهیز از خطرات جانبی و احتمالی برگزینند. چنین است که امروزه در حال جابه‌جایی پارادایمی از مصرف ید رادیواکتیو در درمان بیماری گریوز به سوی درمان آغازین و طولانی مدت با داروهای ضد تیروئید (با دوزاژ پایین) هستیم (۵۹). در سرطان تیروئید تمایز یافته، تصمیم‌سازی اشتراکی یک راهبرد در پرهیز از درمان افراطی است. در یک مطالعه نشان داده شد که بیماران با سرطان تیروئید تمایز یافته که در روند تصمیم‌سازی قرار نگرفته بودند به میزان دو برابر، شانس دریافت ید رادیواکتیو داشته‌اند و این بیماران همچنین سطح رضایت پایین خود را از این تصمیم، بیشتر از گروه دیگر اعلام نمودند (۶۰).

در مطالعات حتی به نقش مهم تصمیم‌گیری اشتراکی در هنگامی که از پزشکی از راه دور برای مدیریت سطح قند خون استفاده می‌گردد، اشاره

شده است (۶۱). با تمام این پیشرفت‌ها و مطالعات، از آنجا که در فرایند تصمیم‌گیری اشتراکی به دانش و آگاهمندی بیمار از بیماری و سیر طبیعی آن نیاز است، مواد آموزش و ادوات کمک آموزشی نقش مهمی را ایفا می‌کنند. در درمانگاه‌های غدد و گستره اندوکرینولوژی مدرن، به این ادوات و مواد آموزشی توجه خاصی شده است و بسیاری از ابزارهای حمایت از تصمیم‌سازی اشتراکی برای توانمندسازی بیماران و حتی پزشکان برای طراحی رابطه «پزشک - بیمار» بر پایه تصمیم‌سازی اشتراکی و پزشکی مشارکتی تدوین گردیده و در حال گسترش می‌باشند (۶۲ و ۶۳).

اما در آینده، چیزی که قابل توجه می‌باشد آن است که این ادوات آموزشی خود را در قالب ربات‌های همراه نشان خواهند داد. این ربات‌های همراه به عنوان دستیاران شناختی هوشمند^۱، ایده انسان - ماشین یا همگرایی و یا به زبان دیگر، همزیستی انسان - ماشین را در آینده تجلی خواهند داد. اما هم اکنون ما شکل رباتیک حامی اجتماعی^۲ (SAR) را داریم که تماس فیزیکی با کاربر ندارد و محیط وی را نیز دستکاری نمی‌کند و می‌تواند در نقش درمانگر، مربی، معلم یا راهنما قرار گرفته و برای کاربر، حمایت اجتماعی یا شناختی و نه صرفاً فیزیکی را فراهم آورد (۶۴).

این حامیان اجتماعی رباتیک در آموزش بیمار، تغییر شیوه زندگی وی و گزینش شیوه و روش‌های درمانی و خود مراقبتی، بسیار حائز اهمیت بوده و بر محدودیت‌های برنامه‌های کاربردی موجود چیرگی

¹ Intelligent cognitive assistants

² Socially Assistive Robotics

می‌یابند. اما در آینده‌ای که شاید در فراتر از ۲۰۳۵ بتوان آن را تصور نمود این حامیان اجتماعی رباتیک با اتصال از طریق اینترنت اشیاء، به داده‌های زیست حسگرهای پوشیدنی بیماران، دسترسی یافته و با هوش مصنوعی خود می‌توانند بی‌نهایت داده را که شامل داده‌های فیزیکی، بیوشیمیایی و پایش‌های بلادرنگ است را از طریق کاربرد فناوری میکروفلوئیدی مورد ارزیابی قرار دهند و به هوشمندی و آگاهمندی بیماران کمک نمایند تا این بیماران را به عنوان یک شریک فراخبره در فرایند تصمیم‌سازی مشارکتی وارد شوند. این به معنای خلق دستیاران مجازی پزشکی می‌باشد که در توانمندسازی بیماران، انقلاب شگرفی را رقم خواهند زد. برای مثال، در آینده این دستیاران مجازی پزشکی می‌توانند با گردآوری داده‌ها که شامل هزاران بار اندازه‌گیری ممتد و مداوم گلوکز خون و شرایط بیوفیزیکی و زیست پزشکی بیمار مانند وضعیت میکروبیوم او می‌باشد به ارائه راهنمایی‌های لازم جهت خود مراقبتی بیمار در یک سطح فوق پیشرفته کمک نمایند. این تصویر از آینده چندان یک تخیل علمی نیست بلکه واقعیتی است که صدها شرکت دانش بنیان هم اکنون بر روی جزء به جزء آن کار می‌کنند و نمونه‌های بی‌شماری از آن را می‌توان در کتاب پرمغز اریک توپال تحت عنوان «پزشکی ژرف» مشاهده کرد (۱۳).

پیش از این که این روند فناورانه با پیشرفت‌های هوش مصنوعی خود را جلوه دهد، روند دیگری در شکل‌گیری پزشکی مشارکتی مؤثر

است که در آغاز این بخش از نوشتار به آن اشاره کردیم و آن نیز شکل‌گیری «بیمار شبکه‌مند» و «شبکه‌های اجتماعی فعال شده با بیمار» است که یکی از پیش‌ران‌های ابزارمند برای آگاه‌مند نمودن بیماران توسط شبکه‌ای از همتایان خود می‌باشد. برای مثال، بیماران با نارسایی آدرنال با تشکیل شبکه‌ای از بیماران همسان خود به تبادل تجربیات و حس تجربی منحصر به فرد خود از شرایط بیماری و درمان آن می‌پردازند و همزمان از دست آورده‌های تجربی و دانش همتایان خود در آن سوی خط نیز بهره می‌برند و بدین سان مفهوم «بیمار آگاه‌مند» شکل می‌گیرد. هم اکنون پلتفرم‌هایی مانند Patientlikeme، CureTogether و Association of Cance Online Registries نمونه‌های کلاسیکی از این مفهوم هستند که می‌توانند در غنای «علم شهروندی»^۱ نیز اثرگذار باشند. علم شهروندی بی‌شک از ساز و کارهایی است که با یکپارچه‌سازی دانش پزشکی در اندرون جامعه، جامعه را به گفتمان علمی هدایت نموده و علم را با نیازهای بیماران به عنوان یک انسان، سازگار می‌سازد. در واقع، پزشکی مشارکتی در قالب علم شهروندی، محیطی مناسب برای انتشار دانش تولیدی در پیکره جامعه و ارتباط بیماران با یکدیگر و بیماران با جامعه تخصصی پزشکی فراهم آورده و از این طریق نه تنها می‌توان دانش پزشکی را مردمی ساخت بلکه از توان علمی بیماران به عنوان شهروندان غیرحرفه‌ای نیز در یک راهبرد مشارکتی بهره جست (۸). از این رو، یکی

¹ Citizen science

از پایه‌های پیشرفت آینده «اندوکرینولوژی سیستمی ژرف»، استفاده از شبکه‌سازی اجتماعی ژرف، همگام با ارتباط تنگاتنگ با پزشکی مشارکتی و علم شهروندی بر پایه پلتفورم‌های پیشرفته اطلاعاتی انقلاب صنعتی چهارم می‌باشد.

در قالب چنین همگرایی پیچیده میان بیماران، ادوات ماشینی، پزشکان، ارائه دهندگان خدمات پزشکی و سیاست‌گزاران عرصه سلامت است که می‌توان به ژرفای این شبکه‌سازی پی برد و شاهد خلق «بیمار آگاه‌مند» شد که خود این بیماران در پلتفورم «علم شهروندی» می‌توانند در فرایند پژوهش‌های علمی و پزشکی نیز مشارکت نمایند. در واقع، پلتفورم‌های همگرا بر پایه فناوری‌های انقلاب صنعتی چهارم، زیرساخت لازم را برای تعالی پژوهش‌های مشارکتی مبتنی بر جامعه (CBPR) فراهم آورده و خود بیماران نیز همچون دانشمندان غیرحرفه‌ای به خلق دانش خواهند پرداخت و در فرایند پزشکی مشارکتی، سهم می‌گردند. برای مثال، شبکه بیماران با نارسایی آدرنال می‌توانند با حسگرهای پوشیدنی خود به پایش سطح دقیق و بلادرنگ هورمون‌های خود پرداخته و چگونگی تغییرات ریتم شبانه‌روزی آن‌ها در پیوند با دریافت استروئیدها و مینرالوکورتیکوئیدهای خود را ثبت و در شبکه قرار داده تا اندوکرینولوژیست‌ها با کمک هوش مصنوعی به پردازش این داده‌های بزرگ اقدام نمایند و این شبکه پیچیده را در پیوند با کیفیت روحی و روانی بیماران و هیجانات آن‌ها که توسط خود بیماران در شبکه به

اشتراک گذاشته می‌شود، مورد ارزیابی قرار دهند. بدین سان، در چنین ساختاری است که اندوکرینولوژیست‌ها همانند دیگر پزشکان، در برج عاج خود دیگر نخواهند بود و با شکل‌گیری پزشکی مشارکتی تمام عیار آینده و رشد فرایند خلق «بیمار آگاهمند» که در زمره شرکای فرایند تصمیم‌گیری مشارکتی بالینی قرار می‌گیرند، به یک سیال توفنده در فراتر از آن چیزی که برخاسته از بینش اومانیسیتیک در روابط بیمار - پزشک، است، ورود می‌نمایند (۸).

در زیر مباحث مربوط به «اندوکرینولوژی مشارکتی ژرف» به جز موضوع «تصمیم‌گیری اشتراکی» که به آن اشاره شد می‌توان همدلی ژرف^۱ را نیز لحاظ نمود. زیرا در رابطه پزشک - بیمار، همدلی از مقوله‌های بسیار مهمی است که در فلسفه پزشکی آینده نیز بازتاب دارد. دکتر اریک توپال که کار دیولوژیست، بنیانگذار و رئیس انستیتو تحقیقاتی پزشکی ترجمانی اسکریپس است و نقش پیشگامی را در همگرایی فناوری‌های پزشکی بر عهده دارد و همانگونه که اشاره شد تئوری پزشکی ژرف را ارائه داده است، در جزء سوم این تئوری، از همدلی ژرف نام می‌برد.

از نظر اریک توپال در مدل «پزشکی ژرف»، این کاربرد هوش مصنوعی در پزشکی است که با خرید وقت و زمان ارزشمند برای دست اندرکاران امور بالینی (از پرستار تا پزشک)، می‌تواند به شکل‌دهی یک رابطه انسانی فراگیر میان ارائه دهندگان خدمات سلامت با بیمار موجب

¹ Empathy

شود. این به معنای آن است که در ارتباط گسسته میان پزشک و بیمار که امروزه با آن روبه‌رو هستیم (یعنی ویزیت یک بیمار در کمتر از ۷ دقیقه که با عدم حس و لمس کردن بیمار و چشم دوختن در دیدگان او توأم است)، هوش مصنوعی خواهد توانست با فروکاستن از بار تشخیص و انجام بسیاری از وظایف، موجب شود که پزشک وقت بیشتری را به بیمار خود اختصاص دهد تا یک رابطه مملو از همدلی میان آن‌ها شکل گیرد. از این رو، از نظر اریک توپال، جزء اساسی در پزشکی ژرف آینده «همدلی ژرف و ایجاد رابطه» است.

ما نیز در اینجا همدلی ژرف را در قلب اندوکرینولوژی مشارکتی قرار می‌دهیم زیرا همانگونه که در آنجا پزشک و بیمار هر دو به عنوان دو خبره، تجربیات خود را از بیمار به اشتراک می‌گذارند تا تصمیمی اشتراکی اتخاذ گردد در همدلی نیز پزشک در حالت هیجانی بیمار سهیم می‌شود و فهمی آشکار از حالت هیجانی بیمار به دست آورده و رفتارهای اجتماعی او را درک می‌کند.

به زبان دیگر، همدلی یک مقوله چند بعدی در فرایند بالینی می‌باشد که سه بعد را از خود نشان می‌دهد. این ابعاد شناختی یعنی بازشناسی دقیق تجربیات بیمار، ابعاد عاطفی یعنی سهیم شدن در احساسات بیمار و ابعاد رفتاری یعنی بیان همدلی به بیمار می‌باشد (۶۵). در جریان همدلی در متن ارائه مراقبت‌ها به بیمار، بُعد شناختی آن بسیار برجسته است که شامل درک تجربیات، نگرانی‌ها و چشم‌اندازهای بیمار است که

با توانایی به ارتباط گذاشتن این درک و قصد کمک به بیمار، ترکیب می‌گردد (۶۶). از منظری دیگر، می‌توان همدلی را به صورت مفهومی که شامل دامنه‌های شناختی و نیز عاطفی یا هیجانی می‌باشد، توصیف نمود. دامنه شناختی همدلی شامل توانایی درک تجربیات و احساسات درونی شخص دیگر و توانمندی دیدن جهان بیرونی از منظر فرد دیگر است؛ این در حالی است که دامنه عاطفی شامل ورود به درون و ملحق شدن به تجربیات و احساسات شخص دیگر می‌باشد. ارتباطات عاطفی که پاسخ‌های هیجانی را بر می‌انگیزند از لحاظ مفهومی بیشتر با همدردی^۱ تا همدلی در ارتباط هستند. از این رو، جایز است که بین همدردی و همدلی تفاوت قائل شویم؛ هرچند که هر دو مفهوم شامل «به اشتراک گذاری» هستند ولی پزشکان همدل، درک خود را به اشتراک گذاشته ولی پزشکان همدرد، هیجانات خود را با بیماران خودشان به اشتراک می‌گذارند (۶۷).

امروزه آموزش ایجاد رابطه همدلی به برنامه‌های آموزشی دانشکده‌های پزشکی راه یافته‌اند زیرا یافته‌ها و پژوهش‌های جدید نشانگر آن هستند که همدلی نه تنها موجب تقویت رابطه پزشک - بیمار می‌گردد بلکه در ابعاد دیگر گستره بالینی نیز سودمندی‌هایی را از خود نشان داده و با برانگیختن هم‌نوایی در ارتباطات فردی در رابطه پزشک - بیمار موجب ایجاد پاسخ‌های روانی - اجتماعی - زیستی - عصب شناختی^۲

¹ Sympathy

² Psycho-Socio-Bio-Neurological responses

می‌شود (۸). چنین است که در اندوکرینولوژی سیستمی ژرف نیز همدلی ژرف و برقراری رابطه همدلانه، از چشم‌اندازهای آن است. بی‌شک با کاربرد فناوری هوش مصنوعی و خرید زمان در رابطه با ارتباط پزشک - بیمار، شاهد شکل‌گیری ژرف‌تر این رابطه در آینده میان اندوکرینولوژیست و بیماران خواهیم بود.

از این منظر، پزشکی مشارکتی آینده، بسیار گسترده بوده و نه تنها تصمیم‌گیری اشتراکی را نوید می‌دهد بلکه همچون چتری فراگیر بر روابط پزشک - بیمار نیز سایه می‌افکند. در شکل‌گیری این رابطه همدلانه، بدون تردید منافع بالینی درمانی نهفته‌ای نیز وجود دارد؛ برای مثال، نشان داده شده است که افراد دیابتی که درگیر رابطه همدلانه با پزشکان خود بوده‌اند، گلوکز خون و سطوح کلسترول بهتری را نسبت به گروه دیگر بیمارانی که دارای پزشکان با سطح پایین همدلی بودند از خود نشان داده‌اند (۶۸).

در یک فراگرد کلی، در «اندوکرینولوژی سیستمی» در پناه پیشرفت‌های فناوریانه، به ویژه در عرصه هوش مصنوعی و ابرروند شکل‌گیری پزشکی مشارکتی، شاهد ارتباط همدلانه میان اندوکرینولوژیست با بیمار خواهیم بود؛ بیماری که بسیار آگاهمند است و بسیاری یا حتی همه مسائل پزشکی خود را می‌تواند با دستیاران پزشکی مجازی یا پزشکان مجازی که به شکل فراگستر در شبکه وجود دارند، حل و فصل نماید؛ اما بیش از پیش، به یک رابطه سرشار از عاطفه با درک

عالمانه نیاز دارد که اندوکرینولوژیست آینده می‌تواند آن را با ترسیم طرح خلق یک رابطه همدلانه عرضه نماید. در پایان، نکته‌ای که حائز اهمیت است و اریک توپال در کتاب پزشکی ژرف خود به خوبی به آن اشاره کرده است، موضوع معاینه فیزیکی است. او می‌نویسد هر چند که فناوری‌های پزشکی امکان نگرستن به اندرون بدن را بدون معاینه فیزیکی امکان‌پذیر نموده‌اند و در آینده در تلفن‌های هوشمند همراه می‌توان بسیاری از تصویربرداری‌ها و معاینات فیزیکی را بدون لمس بدن با آن‌ها انجام داد ولی باز این لمس کردن بیماران توسط پزشکان خواهد بود که جوهره حس انسانی در پزشکی را سامان می‌دهد و هر چند که این لمس کردن معاینه فیزیکی ممکن است اطلاعاتی فراتر از ابزارهای نیرومند اسکنر آینده به ما ندهند اما انجام معاینات فیزیکی موجب نزدیکی پزشک (اندوکرینولوژیست) با بیمار گردیده و در فرایند شفایابی اثر می‌گذارد (۹). شاید فراتر از این بیان را بهتر بتوانیم در گفتار اخیر میکائیل آمینوف، نورولوژیست UCSF پیرامون آینده معاینه نورولوژیک بیابیم که چنین اندیشه کرده است:

“معاینه نورولوژیک به زمان، شکیبایی، تلاش و خبرگی نیاز دارد و ممکن است در شرایط دشوار و ناخوشایندی انجام شود این در حالی است که تصویربرداری و یا مطالعه آزمایشگاهی، به سادگی فقط نیاز به تکمیل یک برگه درخواست دارد و مسئولیت به یک همکار دیگر داده

می‌شود. پس چرا باید بیمار را معاینه کرد؟ منظر مهم ویژه معاینه فیزیکی آن است که معاینه، یک پیوند و تعلق را میان پزشک و بیمار برقرار می‌سازد و به بنیان گذاشتن یک رابطه ویژه، به شکل درک دو جانبه و احترام‌آمیز کمک می‌کند. درک این موضوع برای کسانی که خودشان هرگز (یا هنوز) بیمار نبوده‌اند، دشوار است. هنر نورولوژی بالینی شامل توانایی برهم‌کنش میان بیماران در سطح یک انسان و ارتباط دادن هر یافته‌ای، چه بالینی و چه اکتشافی، به زمینه‌ای است که از آن‌ها به دست آورده شده‌اند. اگر پزشکی توسط فناوری، از انسانیت تهی شود، کیفیت مراقبت از سلامت یا بعضی از منظرهای آن به صورت اجتناب‌ناپذیری دچار آسیب می‌گردد؛ به همان شیوه‌ای که صندوق صوتی، ارتباطات را تسهیل می‌نماید، به شکل رایج، عدم قطعیت، خستگی و ناشکیبایی را به وجود می‌آورد زیرا فاقد تماس مستقیم انسان است. معاینه نورولوژیک، ارتباط پزشک - بیمار را برقرار می‌سازد و این اجازه می‌دهد که مسائل بالینی در زمینه به گونه‌ای نگریسته شوند که می‌توان قضاوت صحیح بالینی (که با رهیافت‌های الگوریتمیک ساده شده در مخاطره‌قرار گرفته است) را برای مدیریت آن‌ها، به کار برد" (۱۳).

فصل هفتم

مواد شیمیایی برهم زننده اندوکراین (EDC)،

چالش آینده علوم غدد

یک بر هم زننده اندوکراین، ماده‌ای شیمیایی است که مانند هورمون‌های طبیعی بدن عمل می‌کند و یا توانایی بدن برای ساخت، رهاسازی یا دفع هورمون‌ها را تغییر داده و بدین سان تعادل ظریف سیستم اندوکراین را بر هم می‌زند. این مواد در محیط زیست ما، غذا و محصولات مصرفی وجود دارند (۷۰ و ۶۹). نتایج به دست آمده از مدل‌های جانوری، مشاهدات بالینی انسانی و بررسی‌های اپیدمیولوژیک، به این نظر مشترک دست یافته‌اند که مواد شیمیایی بر هم زننده اندوکراین^۱ (EDC) از منظر سلامت عمومی بسیار چشمگیر می‌باشند. از این رو، جامعه اندوکراین، سازمان بهداشت جهانی (WHO) و برنامه محیط زیست سازمان ملل (UNEP) و بسیاری از انجمن‌های بالینی، گزارش‌ها، دستورالعمل‌ها و پیشنهادات خود را در مورد EDC ارائه داده‌اند (۷۱). در واقع، خطر اثرات بر سلامت ناخواسته این مواد هنگامی که برخورد با آن‌ها هنگامی که با شکل‌گیری و تمایز سیستم‌های ارگانی در اوایل رشد و نمو هم‌زمانی پیدا می‌کنند؛ فزونی می‌یابد (۷۲).

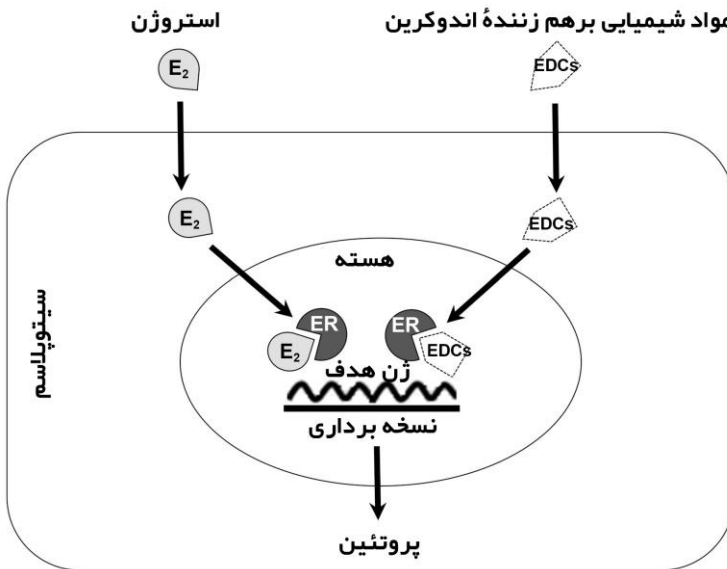
در نخست، این گونه تصور می‌شد که برهم زننده‌های اندوکراین اثر

¹ Endocrine- disrupting chemicals

بیولوژیک خود را از طریق گیرنده‌های استروئیدی هسته‌ای با شبیه‌سازی یا آنتاگونیست نمودن عمل هورمون طبیعی انجام می‌دهند و اکثر آن‌ها به عنوان استروژن دروغین^۱ و یا به صورت کمتر با خصوصیات ضد آندروژنی یا ضد استروژنی خود را نشان می‌دهند. اما امروزه، پژوهش‌های علمی بنیادی نشان می‌دهند که مکانیسم آن‌ها بسیار گسترده‌تر است از آنچه که تصور می‌شد و شامل برهم‌کنش با فاکتورهای نسخه‌برداری، گیرنده‌های هورمونی استروئیدی غیرهسته‌ای، تنظیم ژنی و یا حتی اثرات فراتر از نسل، از طریق هدف قرار دادن لاین‌های سلول ژرمینال، است (۷۳).

مواد EDC افزون بر گیرنده‌های هسته‌ای کلاسیک، از طریق گیرنده‌های وابسته استروژنی، گیرنده‌های استروژنی وابسته به غشاء و برهم‌کنش با اهدافی در سیتوزل، اثر خود را اعمال کرده و منجر به فعال‌سازی مسیر Src/Ras/Erk یا تنظیم اکسیدانتریک می‌شوند؛ همچنین تغییرات در متابولیسم هورمون‌های درونی، گفتمان میان مسیرهای ژنومیک و غیرژنومیک، گفتمان میان گیرنده‌های استروژنی پس از اتصال در متیلاسیون DNA یا تغییرات هیستونی و ناپایداری ژنومی با اختلال در شمایل دوکی نیز می‌توانند نقش ایفا کنند (۷۴).

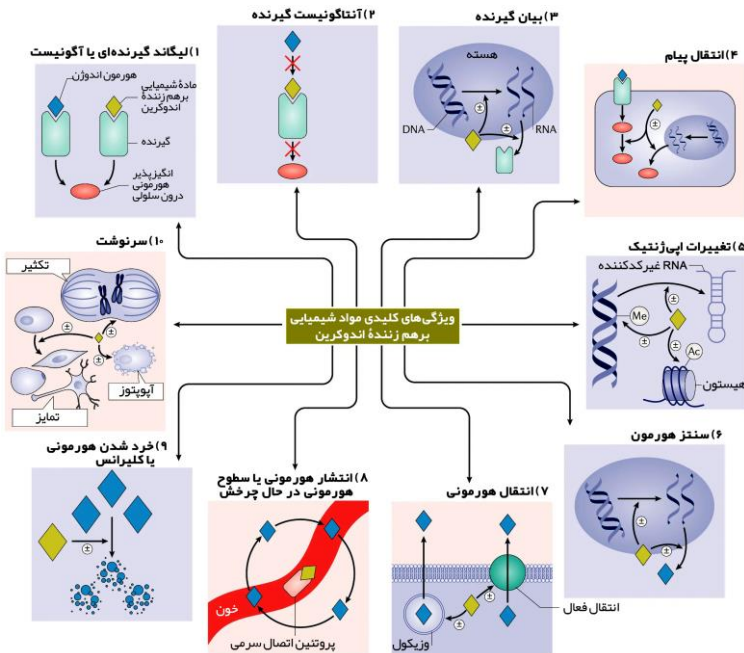
¹ Pseudoestrogens



تصویر ۱۱: تصویر شماتیک مکانیسم عمل استروژنی توسط استروژن (E_2) یا مواد شیمیایی برهم زننده اندوکراین (منبع: ۷۷).

این مسیرهای استروژنی، ضدآندروژنی، تیروئیدی، PPAR گاما، رتینوئیدی و دیگر گیرنده‌های هسته‌ای؛ آنزیم‌های استروئیدوژنیک، گیرنده‌ها و سیستم‌های انتقال دهنده‌های عصبی؛ و دیگر مسیرهایی که به خوبی در حیات وحش و انسان‌ها به خوبی حفظ شده‌اند، نشان می‌دهند که می‌توان از جانوران آزمایشگاهی در مدل‌های *in vivo* و *in vitro* استفاده کرد و از این منظر، مطالعات اندوکرینولوژی محیطی می‌توانند در شناسایی اثرات EDCها بسیار راه‌گشا باشند و در واقع این بخش از دانش اندوکرینولوژی، بینش ما را از منظر تنوع مکانیسم‌های تنظیمی، افزایش

می‌دهد و از این رو، شاید حتی بتوان مطالعه بر EDC ها را در زمره اندوکرینولوژی محیطی نیز منظور داشت (۷۳، ۷۵ و ۷۶).



تصویر ۱۲: ویژگی‌های کلیدی مواد شیمیایی برهم زننده اندوکراین؛

مکانیسم‌های گوناگونی که یک برهم زننده شیمیایی اندوکراین انجام می‌دهد (منبع: ۷۳).

هم اکنون شواهد، به ویژه برای ارتباط میان مواد پرفلوروالکیل^۱ و چاقی کودکان و بزرگسالان، عدم تحمل قند خون، دیابت بارداری، کاهش وزن، کاهش کیفیت مایع منی، سندرم پلی کیستیک تخمدان، اندومتريوز

^۱ Perfluoroalkyl

و سرطان پستان وجود دارد. همچنین امروزه شواهدی برای بیسفنول‌ها^۱ و دیابت بزرگسالی، کاهش کیفیت منی و سندرم پلی‌کیستیک تخمدان؛ فتالیت‌ها^۲ با نارس بودن نوزادان، کاهش فاصلهٔ آنژنی‌تال پسران، چاقی کودکان و عدم تحمل قند خون؛ آفت‌کش‌های ارگانوفسفاتی و کاهش مایع منی؛ برخورد شغلی با آفت‌کش‌ها و سرطان پروستات وجود دارد. شواهد بیشتری برای نقص شناختی^۳ و بیماری‌های نقص توجه^۴ در کودکان پس از برخورد با بیسفنول A، آفت‌کش‌های ارگانوفسفاتی و کند سازان شعلهٔ پلی‌برومیناتی^۵ به دست آمده است (۷۱). برخورد انسان با EDC ها، عمدتاً از طریق بلع و تا حدی از راه استنشاق و پوستی صورت می‌گیرد. اکثر آن‌ها لیپوفیلیک بوده و در بافت چربی انباشت یافته و از این رو دارای نیمهٔ عمر طولانی در بدن هستند. بنابراین، شناخت خطر توأم با یک EDC واحد پیچیده بوده و انسان‌ها با مقادیر کمی از صدها مادهٔ شیمیایی، از آغاز زندگی خود، روبه‌رو هستند. این برخوردهای زیست محیطی طولانی که به اکسپوزوم مشهور است، در آینده نیاز است که در مطالعات ارزیابی خطر جامع، مد نظر قرار گیرند (۷۷).

باید دانست که EDC ها مواد دارویی نابهنجار یا آلاینده‌هایی نادر

نیستند. در یک بررسی توسط سازمان غذا و داروی آمریکا، بیش از ۱۸۰۰

¹ Bisphenols

² Phthalates

³ Cognitive deficits

⁴ Attention -deficit

⁵ Polybrominated flame retardants

ماده شیمیایی که حداقل یکی از سه مسیر اندوکراین (استروژن، اندروژن، تیروئید) را بر هم می‌زنند مورد شناسایی قرار گرفتند. از ۵۷۵ ماده شیمیایی مورد غربالگری توسط کمیسیون اروپا نیز ۳۲۰ ماده، شواهدی برای برهم زدن سیستم‌های اندوکراین دارند (۷۱).

این گونه است که امروزه راهبردهای جامع و گسترش یافته برای شناسایی EDCها در حال تدوین بوده و در واقع در آینده، اندوکریبولوژی شاهد یک جابه‌جایی از سوی پارادایم بر پایه خطر که شکننده می‌باشد به سوی یک جایگاه کنش‌وار می‌باشد. بنابراین، استفاده از هر ماده شیمیایی را با مقداری شاهد، از لحاظ وجود خصوصیات خطر ساز بودن تا حصول داده‌های آزمون‌پذیر اعتمادپذیر در دسترس، منع می‌سازد.

چنین است که امروزه EDCها در عرصه‌های اقتصادی، مقرراتی و سیاست‌گذاری، مورد توجه خاصی قرار گرفته‌اند و سازمان بهداشت جهانی و UNEP اصولی را برای سیاست‌گذاران این حوزه‌ها طراحی نموده‌اند (۷۸ و ۷۹). اما از دید پژوهش بر روی EDCها، چندین چالش بزرگ وجود دارد که در مطالعات آئنده باید به آنها پرداخت. نخست آن که نمونه‌گیری‌های زیستی می‌بایست به صورت طولی انجام شوند و برای این منظور به عنوان مثال به نمونه‌برداری‌های متعدد در طول دوران حاملگی جهت کاهش خطای اندازه‌گیری نیاز است. بدین سان می‌توان از تورش‌های مطالعات مقطعی و ارزیابی‌های برخورد با مواد EDC که نیمه عمر کوتاهی دارند، پرهیز نمود. چالش دوم برآمدن بر ناتوانایی‌های متدولوژیک در آزمون

EDC های گوناگون و بهبودی در این فرایند است. این به معنای آن است که ما در آینده باید از مجموعه‌ای از آزمایش‌های *in vitro* با توان عملیاتی بالا جهت پیش‌بینی توکسیکولوژی EDC ها استفاده کنیم که این نتایج خواهند توانست در شناسایی خطر و ارزیابی خطر بالقوه آن‌ها کمک نمایند (۷۱ و ۷۹). برای نیل به این هدف، باید منتظر رشد و توسعه فناوری‌های برتر همگرا در عرصه پژوهش‌های میدانی و *in vitro* باشیم.

فناوری‌های متابولیک در شناسایی برخوردهای نوین و نوپدید و دیگر متدهای اکسپوزومیک به ما بینش‌های مکانیستیکی ارائه می‌دهند و فرصت‌هایی را برای توسعه مارکرهای حد واسطی که به خوبی پیامدهای بیماری را پیش‌بینی می‌کنند و اثرات انباشتی برخوردهای برهم‌کنشی چندگانه را نشان می‌دهند، فراهم می‌سازند. همچنین، ژنومیک و دیگر ابزارهای مربوطه می‌توانند برهم‌کنش‌های میان ژن‌ها (با بیان ژنی) و برخوردها (برای مثال پلی مورفیسم‌های پارکسوناز^۱ و اثرات آن‌ها بر پیامدهای سلامت حاصل از برخورد با آفت‌کش‌های ارگانوفسفاتی) مورد بررسی قرار دهند (۷۱).

چالش سوم پیوند دادن پژوهش‌های بنیادین بر روی EDC ها با مطالعات بالینی است و در این میان درک فزون یافته از خطرات بالقوه بر سلامت انسان، بر آمده از برخورد با ترکیبی از EDC ها، مهم بوده و تاکنون این موضوع در اندوکربینولوژی کنونی مورد مطالعه قرار نگرفته

¹ Paroxonase

است و امید است با توسعه ابزارهای پیشرفته متکی بر فناوری‌های برتر، بتوان بر این چالش چیرگی یافت (۷۰).

چالش چهارم، چندگانگی گیرنده‌های هدف است و این واقعیت که بسیاری از گیرنده‌های هدف سلولی می‌توانند در یک زمان واحد در یک ارگانیسم منفرد مورد هدف قرار گیرند و این موضوع ارزیابی اثر یک EDC خاص بر بسیاری از سامانه‌های اندوکرینی را دشوار می‌سازد. افزون بر این، انسان‌ها معمولاً به یک ترکیب واحد برخورد ندارند بلکه همانگونه که اشاره شد به ترکیبی از EDC ها برخورد داشته و از آنجا که این مواد شیمیایی ممکن است به صورت افزودنی یا آنتاگونیستی با یکدیگر برهم‌کنش داشته باشند، پیامد بالینی نهایی ممکن است متنوع باشد. در هر صورت، احتمال بیشتری وجود دارد که بیماری‌های حاصله از این برخوردها در انسان‌ها پیامد هم‌افزایی برخورد مزمن با مقادیر کم مخلوطی از EDC ها باشد (۷۳).

با وجود این چالش‌ها، آینده مطالعات بر روی EDC ها در اندوکرینولوژی آینده بسیار هیجان‌انگیز بوده و می‌تواند نویدگر معرفی و توسعه نشانگرهای زیستی برای نشان دادن برخورد با آن‌ها و پیامدهای بالینی این مواد باشد. از سوی دیگر، انجام مطالعات بر روی اثرات EDC ها بر روی اپی‌ژنوم، برنامه‌ریزی رشد و نمو، اثرات در فراتر از نسل^۲ و رازگشایی از گفتمان و برهم‌کنش‌ها میان سامانه‌های اندوکرین و سامانه‌های متابولیک و ایمنی، بسیار امیدبخش خواهند بود (۷۰).

¹ Developmental programming

² Transgenerational effects

فصل هشتم

درخواست‌های نوین از علوم غدد آینده

با رشد و توسعه جوامع انسانی و غنای اقتصادی آینده، با یک روند فزاینده انتظارات و درخواست‌های نوین از سوی مشتریان اندوکرینولوژی روبه‌رو خواهیم بود و فشار مضاعفی بر اندوکرینولوژی زیبایی^۱ فرود خواهد آورد. در آینده‌ای نزدیک، اندوکرینولوژی زیبایی با ارائه درمان‌های ضد سالخوردگی، امیدهای فراوانی برای عرضه خواهد داشت (۷ و ۸).

داروهای ضد سالخوردگی یک رهیافت هولوستیک به سالخوردگی ارائه می‌دهند و بر شرایط فزونی دهنده سلامت در سراسر زندگی فرد تمرکز دارند؛ به جای اینکه بیماری‌های وابسته به سالخوردگی را هدف قرار دهند.

امروزه می‌دانیم که سالخوردگی شامل چهره‌ای چندگانه است که ایجاد تنوعی از بیماری‌ها را در سالمندان ارتقاء می‌دهد که شامل بیماری‌های تحلیل برنده عصبی، قلبی، متابولیک و همچنین سرطان است. این ویژگی‌های وابسته به سن خود شامل یک افزایش تدریجی در تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)، ناپایداری ژنومی و کاهش پیش‌رونده در توان ضد اکسیدانی، ترمیم DNA و سامانه‌های

¹ Cosmetic endocrinology

پروتئواستاتیک^۱ است. چندین تلاش صورت گرفته است تا این چهره‌های وابسته به سن را بهبود دهند (مانند محدودیت در مصرف کالری، مصرف ضد اکسیدانته‌ها و القاء کننده‌های اتوفاژی) (۸۱).

از آنجا که در پستانداران چندین منظر از سالخوردگی با کاهش عملکرد سلول‌های بنیادی سوماتیک همبستگی دارند، تشخیص و درمان ضد سالخوردگی در آینده نیز به سوی سلول‌های بنیادی به پیش خواهند رفت. فرایندهای سلولی‌ای که به خوبی در طول تکامل حفظ شده‌اند و موجب دانش سالخوردگی در سلول‌های بنیادی می‌گردند و بر طول عمر ارگانسیم اثر می‌گذارند شامل انباشت صدمات DNA ای، تغییرات اپی‌ژنتیکی، از دست دادن پروتئواستاتیس، افزایش استرس اکسیداتیو، اختلالات میتوکندریال و از هم گسیختگی در پیام‌دهی برون سلولی می‌باشند. استرس اکسیداتیو نیز در سالخوردگی غدد اندوکرین دخالت داشته و موجب اختلال عملکرد آنها می‌شود. بر پایه «تئوری نیتریک اکسید سالخوردگی»، تولید افزایش یافته رادیکال‌های آزاد در دستگاه مرکزی عصبی شامل محور هیپوتالاموس - هیپوفیز، ممکن است مسئول سالخوردگی این ساختارها باشند (۸۲).

از این رو، پرداختن به مقوله سالخوردگی نه تنها در رهیافت هولوستیک آن بلکه از دیدگاه اندوکرین نیز بسیار مهم می‌باشد و از سوی دیگر می‌تواند درخواست‌های رو به افزایش جامعه متمدن آینده برای

¹ Proteostatic systems

کشف و توسعه داروهای ضد سالخورده‌گی را پاسخ دهد. هم اکنون، با دو پدیده یائسگی و بیماری تحت حاد بالینی تیروئید در سالمندی روبه‌رو هستیم که درمان‌های جایگزین هورمونی برای برگشت تغییرات اندوکرین در اواخر زندگی را دشوار می‌نمایند. ما اثر ناچیزی از درمان با تیروکسین در هیپوتیروئیدی تحت بالینی به دست می‌آوریم و گزارشات فراوانی نیز از جایگزینی هورمونی در هنگامه یائسگی در زنان وجود دارد که نشانگر خطر آفرینی این رویکرد می‌باشند. از این رو، راهبرد اندوکرینولوژی آینده آن است که به سوی تنظیم موضعی دسترس‌پذیری هورمونی^۱ با تغییر در متابولیسم پیش - گیرنده‌ای^۲ میل کند که این راهبرد، پتانسیل درمانی بزرگتری را در مبارزه با بیماری‌های وابسته به سالخورده‌گی عرضه خواهد داشت. با درک بهتر از تغییرات حاصله از سالخورده‌گی در بخش اندوکرین هیپوتالاموس و در هر دوی مسیرهای پایین دستی و تنظیم‌کننده‌های همتا، استفاده احتمالی مکمل هورمونی در سالمندی تعیین خواهد شد (۸۳).

در هر صورت، آینده اندوکرینولوژی سرشار از انتظارات و درخواست‌های نوین مشتریان آن است که خواهان طول عمر افزایش یافته می‌باشند. با توجه به اثرات مثبت هورمون رشد بر ابقاء نیتروژن، افزایش توده بدنی و کاهش توده چربی، مصرف گسترده غیراثبات شده آن برای برگشت، توقف یا کاهش روند فرسودگی سالمندی با افزایش عملکرد ورزشی، رو به فزونی گذاشته است؛ این در حالی است که غلظت هورمون

¹ Hormone bioavailability

² Pre-receptor

رشد به شکل طبیعی با سالخوردگی کاهش می‌یابد و در چندین مدل جانوری به اثر محافظت‌کنندگی سطوح پایین هورمون رشد که وابسته به سن است، اشاره شده است که موجب افزایش طول عمر می‌گردد. این که آیا سطوح کاهش یافته هورمون رشد، نقش اجازه دهنده برای طول عمر طولانی‌تر، حفاظت از عملکرد قلب و یا کاهش رخداد سرطان دارد، به مطالعات کنترل شده قوی‌ای نیازمند می‌باشد. از این رو، اندیکاسیون‌های ضد سالخوردگی برای مصرف هورمون رشد در حال حاضر، نامناسب، غیرایمن و غیرقانونی است (۸۴). اما بی‌شک در آینده، اجزاء متنوع محور GH-IGF برای بهبودی در درمان بسیاری از بیماری‌ها توسعه داده خواهند شد (۸۵). اما هم اکنون همانگونه که اشاره شد، استفاده از هورمون رشد و DHEA به عنوان داروهای ضد سالخوردگی، توصیه نمی‌شوند (۸۶).

در یک فراگرد کلی، آینده اندوکرینولوژی به دلیل رشد فزاینده این نوع درخواست‌ها از سوی مشتریان، می‌تواند بسیار هیجان‌انگیز بوده و در آینده‌ای نه چندان دور نیز شاهد درخشش اندوکرینولوژی زیبایی به دلیل این نوع درخواست‌های نوین خواهیم بود.

فصل نهم

نقش فناوری‌های همگرا

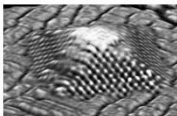
در پیشرفت‌های اندوکرینولوژی آینده

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 (۸۷).

^۱ The High Level Expert Groups

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 اصلی‌ای وجود ندارد بلکه بر آن پافشاری می‌شود تا گستره‌هایی از فناوری یافت شود که همگرایی می‌تواند به عنوان یک پیشاهنگ و ضربان‌ساز جهت ایجاد مرزشکنی در دانش و نوآوری، نقش خود را ایفا نماید.

سه مرحله از همگرایی



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

۲. فناوری‌های نانوئی – 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 ۱۳: تکامل تاریخی مفهوم همگرایی علم، فناوری و جامعه

در بحث پیرامون همگرایی فناوری‌ها و آینده علوم غدد، 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 کام مطلق) و به کار بردن مفاهیم ساختار سیستمی مشابه برای اهداف مرکزی مشترک همچون یادگیری، بهره‌وری و سالمندی

تصویر ۱۴: فناوری‌های NBIC که در سال ۲۰۱۵ به نام 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 غدد منتهی گردند، شناسایی شوند. برای یافت این فناوری‌های بحرانی که خود نه تنها زایش یافته 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 غدد، 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 (۸۸). در تدوین نقشه فناوری برای علوم غدد، 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.

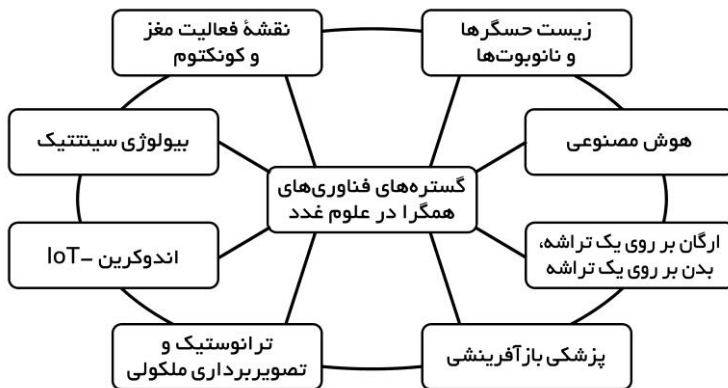
ما برای یافتن فناوری‌های بحرانی (همانگونه که توصیف گردید) نه تنها از کارهای گروه بیکرت بهره جستیم بلکه از رهیافتی آینده‌پژوهانه در آینده پزشکی و فناوری‌های وابسته، به شیوه آنالیز روند استفاده کردیم. با نگرستن به ابرروندها به گستره‌هایی از فناوری‌ها دست یافتیم که آکنده از فرصت‌های خلق فناوری‌های همگرا 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 (۸۸) این شیوه را پیش از این ما برای تدوین نقشه راه برای علوم پایه پزشکی داده‌ایم (۱۵). در ادامه این نوشتار، در فصول بعد، به تک‌تک این فناوری‌ها و نقشی که در توسعه علوم غدد در آینده خواهند داشت می‌پردازیم.



تصویر ۱۵: نقشه راه فناوری برای علوم غدد

(گستره‌های فناوری‌های همگرا و رهیافت‌هایی که پتانسیل زایش فناوری‌های همگرا را دارند).

فصل دهم

زیست حسگرها و نانوبوت‌ها

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

¹ Wearable biosensors

برخواهند 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 (۸۹ و ۹۰).

امروزه، زیست‌حسگرهای زیستی، به دلیل پتانسیل آن‌ها برای فراهم آوردن اطلاعات دائم و بلادرنگ فیزیولوژیک از طریق اندازه‌گیری‌های 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. 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 (۹۱).

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 امکان پذیر شده و در نتیجه محدودهٔ مرز حساسیت زیست حسگرها افزایش یابد. همچنین استفاده از آپتامرها^۱ یا نوکلئوتیدها، Affibodies، آرایه‌های پپتیدی^۲ و پلی‌مرهای ملکولی نقش دار شده، ابزارهایی را برای توسعهٔ زیست حسگرهای نوآورانه در برابر شیوه‌های کلاسیک عرضه نموده‌اند. در هر صورت، فناوری‌های همگرا در پیشرفت‌های زیست حسگرها، آن چنان تأثیرگذار بوده‌اند که هم‌اکنون می‌توان از ترکیب زیست حسگرهای چندگانه^۳، نمونه‌گیری میکروفلوئیدی^۴ و سامانه‌های انتقال صحبت کرد که با یکپارچه‌سازی، مینیاتورسازی، کاربرد مواد انعطاف پذیر برای بهبودی در قدرت بی‌سیم‌پذیری و آسان نمودن عملکرد، توأمان یافته‌اند (۸۹).

از سوی دیگر، فناوری‌های همگرا موجب امکان کاشتن زیست حسگرها در بدن انسان را فراهم آورده‌اند. این زیست حسگرهای قابل کاشت^۵ که در پزشکی فرادقیق کاربردهای بی‌شماری دارند، کلاس مهمی از زیست حسگرها هستند زیرا می‌توانند داده‌های دائم از سطوح یک آنالیت^۶ هدف را فراهم آورند و بدین‌سان روند تغییرات در سطوح آن آنالیت را در گسترهٔ زمان، بدون نیاز به هیچ‌گونه تداخلی از سوی بیمار و پزشک، پایش کنند. چنین زیست حسگرهای کاشتنی، پتانسیل عظیمی

¹ Aptamers

² Peptide arrays

³ Multiplexed biosensing

⁴ Microfluidic sampling

⁵ Implantable biosensors

⁶ Analyte

را در تشخیص، پایش، مدیریت و درمان گستره‌ای از شرایط بیماری عرضه می‌دارند (۹۲). امروزه، زیست‌حسگرها در گستره‌ای متنوع کاربرد دارند که این محدوده شامل شناسایی متابولیت‌ها (برای مثال لاکتات یا قند) تا پایش الکتروولیت‌ها (برای مثال سدیم، پتاسیم یا کلسیم)، در مایعاتی همچون عرق، CSF، بزاق و اشک در ارتباط با واکنش‌های آنزیمی و شناخت یونی^۱ می‌باشند.

در گستره اندوکرینولوژی، زیست‌حسگرها کاربردهای فراوانی دارند و در اندازه‌گیری هورمون‌های کورتیزول، هورمون رشد، هورمون‌های جنسی، hCG، TSH، انسولین و مارکرهای متابولسمی استخوان، به کار برده شده‌اند. دو روند پیش رو می‌توانند در ساخت زیست‌حسگرها در اندوکرینولوژی، تحول‌ساز باشند. نخستین روند، استفاده از مواد نانویی برای کاهش مرز تشخیصی و افزایش نسبت سیگنال به صدا^۲ و دیگری مینیاتورسازی ادوات زیست‌حسگر با کاربرد مواد نانویی جهت کاشت آن‌ها در بدن است که می‌تواند کاربرد آن‌ها را برای بیماران ساده‌تر نموده و کیفیت زندگی را نیز بهبودی ببخشند (۹۳).

در این چرخش به سوی فناوری همگرا جهت طراحی و ساخت زیست‌حسگرهای POC^۳ بر پایه نوری و الکتروشیمیایی برای تشخیص نشانگرهای زیستی از پروتئین‌ها تا اسیدهای نوکلئیک و متابولیت‌ها، از

^۱ Ion-recognition reactions

^۲ Signal to noise ratio

^۳ Point-Of-Care

مواد گوناگون نانویی برای افزایش حساسیت آزمون استفاده شده است و در این زمینه تحقیقات پر دامنه‌داری در حال انجام می‌باشند. خوشبختانه در پژوهشگاه علوم غدد دانشگاه علوم پزشکی تهران، مراکز تحقیقاتی ویژه‌ای در طراحی و توسعه زیست‌حسگرها در اندوکرینولوژی، سامان یافته‌اند (۹۳ و ۹۴).

در هر صورت، این همگرایی فناوری نانو و علوم نانویی با گستره تشخیص پزشکی، نوید دهنده زیست‌حسگرهایی خواهد بود که حساسیت، ویژگی، اعتمادپذیری و تکرارپذیری بهبود یافته‌ای را خواهند داشت. روند مینیاتورسازی این زیست‌حسگرها نیز امکان کاشت آن‌ها در بدن یا قابلیت حمل آسان برای تشخیص سریع، قابل استفاده دوباره و مقرون به صرفه بودن آن‌ها را فراهم خواهد آورد و پایش مداوم هورمون‌ها، متابولیت‌ها و سطح قند خون و ادغام این داده‌ها به صورت داده‌های بزرگ در ساختار پزشکی فرادقیق و سیستمی امکان‌پذیر می‌گردد (۹۵ و ۹۶). همگرایی فناوری‌های زیست‌حسگرها و میکروفلوئیدیک^۱ نیز از گستره‌های نوپدید در جهان علم است. همچنین کاربرد زیست‌حسگرهای بر پایه DNA نیز اخیراً مورد توجه جامعه علمی قرار گرفته است که علت را باید در کاربرد احتمالی آن در آنالیز ژن، تشخیص پزشکی و پایش‌های زیست‌محیطی جستجو نمود. بی‌شک در آینده، فناوری همگرا تراشه‌های زیست‌حسگر نانو^۲ DNA جایگزین کاربرد PCR خواهد شد و تحقیق و توسعه آینده بر

¹ Microfluidic

² Nano biosensor chip

روی ریزتراشه‌های DNA به سوی سامانه‌های DNA رها یافته از PCR، میل خواهد نمود (۹۶).

از آنجا که گیرنده‌های ملکولی غشایی نقش بی‌همتایی را در عملکرد هورمون‌ها و انتقال پیام به درون سلول ایفا می‌کنند، پژوهش‌های پایه در خصوص آن‌ها در دو سو قابل نگرش می‌باشند، از یک سو پژوهشگران در جستجوی آن هستند که برای یافت مکانیسم عملکرد هورمون‌ها و داروها در تحقیقات فارماکولوژیک و انتقال پیام^۱ به مطالعه این گیرنده‌ها به وسیله کاربرد زیست حسگرهای نوین بپردازند و از سوی دیگر نیز خود این گیرنده‌های ملکولی غشایی جهت طراحی و ساخت زیست حسگرهای بر پایه پروتئین غشایی مورد توجه قرار گرفته‌اند (۹۸، ۹۹).

از زیست حسگرهای^۲ BRET برای مطالعه بیولوژی، فارماکولوژی و انتقال پیام گیرنده‌های GPCR^۳ استفاده شده است (۹۷). از سوی دیگر، در یک همگرایی فناوری با کاربرد سلول‌های مهندسی شده با هدف چیرگی بر محدودیت‌های زیست حسگری، توانسته‌اند که گیرنده‌های GPCR را به زیست حسگرهای قابل تنظیم تبدیل نمایند. این همگرایی میمون میان فناوری زیست حسگرها و بیولوژی سینتتیک می‌تواند نشانگر آن باشد که چگونه می‌توان با همگرایی فناورانه بر محدودیت‌های موجود در بیولوژی و مطالعه زیست پزشکی در عرصه گیرنده‌ها غالب آمد. کار با

¹ Signal transduction

² Bioluminescence Resonance Energy Transfer

³ G Protein-Coupled Receptors

گیرنده‌های GPCR به دلیل وجود دامنه‌های میان غشایی متعدد آن‌ها بسیار دشوار است. این گیرنده‌ها به شکل بسیار پیچیده‌ای عمل نموده و با ترکیبات چندگانه و مسیرهای متابولیک درونی فراوانی برهم‌کنش دارند. این گیرنده‌ها در اشکال گوناگون حیات وجود داشته و نقش بی‌همتایی را در بسیاری از فرایندهای پیام‌رسانی حیاتی، ایفا می‌کنند. از این رو، در نخست چنین به نظر می‌آمد که این گیرنده‌ها، گزینه‌های مقبولی برای زیست حسگری نباشند ولی در سایه فناوری‌های همگرا و ویرایش ژنی کریسپر^۱، توانسته‌اند که آن‌ها را به زیست حسگرهای قابل تنظیمی، تبدیل نمایند (۱۰۰).

ربات‌های نانویی^۲ (نانوبوت‌ها)^۳، ماشین‌هایی قابل کنترل در مقیاس نانو هستند که از یک حسگر و یک موتور تشکیل شده‌اند و می‌توانند وظایف ویژه‌ای را انجام دهند. اولین دانشمندی که از واژه نانو بوت استفاده کرد ریچارد فایمن^۴ بود که در سال ۱۹۵۹، در سخنرانی عمومی خود تحت عنوان «انبوهی فضا در بخش زیرین وجود دارد» از این واژه نام برد. سپس اریک درکسلر^۵، 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،

¹ CRISPR

² Nanorobots

³ Nanobots

⁴ Richard Feynman

⁵ Eric Drexler

یاد نمود. اولین مطالعه در مورد نانوبوت‌ها توسط رابرت فریتاس^۱ انجام شد که مربوط به نانوبوت‌های پزشکی تحت عنوان سلول‌های تنفسی^۲ می‌باشد که شبیه سلول‌های خونی هستند. امروزه نانوربات‌ها، 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 نانوربات‌هایی هستند که نیازی به سوخت ندارند و زیست‌پذیر باشند (۱۰۱).

نانوربات از دیدگاه تئوریک، ادوات میکروسکوپی در مقیاس نانومتر (یک نانومتر برابر یک میلیارد متر) 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. نانوربات‌هایی 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 (۱۰۲).

¹ Robert Freitas

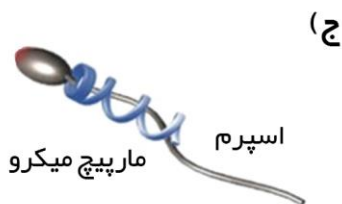
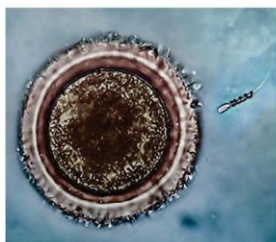
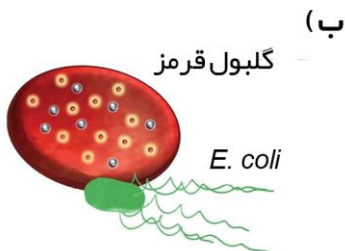
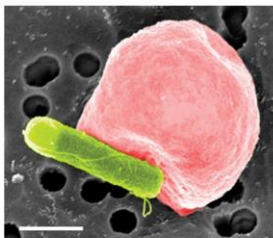
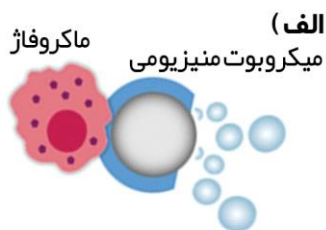
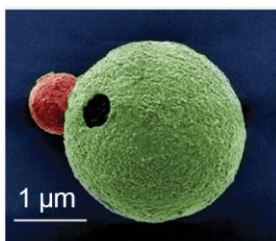
² Respirocytes



تصویر ۱۶: روندهای جاری در کاربرد میکرو/نانوبوت‌ها در پزشکی فرادقیق (منبع: ۱۰۳).

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 نانوربات‌ها 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.



تصویر ۱۷: میکروبات، به عنوان حامل سلول‌های ماکروفاژ، گلبول قرمز و اسپرم (منبع: ۱۰۳).

توسعه در ربات‌های نانویی و کاربرد آن‌ها در پزشکی موجب رشد و تکامل بی‌همتایی از کاربرد ربات‌های نانویی در پزشکی مدرن گردیده و با افزایش کیفیت زندگی، ظهور پزشکی فرادقیق را امکان‌پذیر می‌نمایند. اثبات مفهومی ربات‌های نانویی در کاربرد گسترده آن‌ها در موارد بالینی نشانگر توان بالقوه آن‌ها در حرکت به سوی پزشکی فرادقیق می‌باشد. در واقع، ربات‌های نانویی، نسل جدید پزشکی نانویی هستند. دانشمندان این امید را دارند که با خلق ربات‌های نانویی هوشمند بتوانند آن‌ها را برنامه‌ریزی کرده تا به رهایش داروهای بسیار توکسیک مستقیماً در تومورهای سرطانی، بدون درگیر کردن بافت‌های پیرامونی، اقدام نمایند (۱۰۴).

در عرصه علوم غدد نیز می‌توان آینده‌ای درخشان را برای کاربرد ربات‌های نانویی ترسیم کرد. از کاربردهای آینده این ربات‌های نانویی می‌توان به استفاده در رهایش دارو در بافت‌های ترشح‌کننده هورمون مورد نظر، به عنوان ابزارهای جراحی یا نمونه‌برداری از بافت یا نفوذ بی‌همتای آن‌ها تا رهاسازی دارو یا ژن‌های مورد نظر در درون سلول و کاربرد آن‌ها به عنوان ابزارهای تصویربرداری در پزشکی هسته‌ای برای غدد و تومورهای اندوکراین اشاره نمود. از این رو، مشاهده می‌شود که تحقیق و توسعه در زمینه کاربرد ربات‌های نانویی در علوم غدد می‌تواند بسیار هیجان‌انگیز بوده و آینده اندوکرینولوژی را با پزشکی فرادقیق، به صورت واقعی پیوند دهد.

فصل یازدهم

پزشکی باز آفرینشی

پزشکی بازآفرینشی یک گسترهٔ میان رشته‌ای با رشد پرشتاب و بالندهٔ مطالعاتی است که پژوهش‌های سلول‌های بنیادی، مهندسی بافت، مواد زیستی، فرایندهای بهبودی زخم و دیگر درمان‌های بیولوژیک را شامل می‌شود (۱۰۵). پتانسیل برنامه‌ریزی دوبارهٔ سلول‌های خود بیمار جهت اهداف درمانی بیولوژیک، ترمیم بافتی و بازآفرینی، برای پزشکی بازآفرینشی، حیاتی هستند. این گونه پیش‌بینی می‌شود که جهان پزشکی از ابرروند در حال تکامل «پزشکی بازآفرینشی»^۱، دچار انقلابی عظیم در عرصه‌های علوم و فناوری پزشکی و گستره‌های بالینی شود. در سطح مطبوعات پزشکی نیز شاهد انفجار مقالات وابسته به پزشکی بازآفرینشی هستیم و تنها در گسترهٔ سلول‌های بنیادی در گوگل اسکالر به بیش از دو میلیون مقاله بر می‌خوریم (۱۰۶).

پزشکی بازآفرینشی یک گسترهٔ هیجان انگیز در پزشکی ترجمانی^۲ است و تلاش می‌کند که نتایج پژوهش‌های علوم پایه را در سطح بالینی گسترش دهد و در دامنهٔ مراقبت‌های سلامت یک جابه‌جایی پارادایمی ایجاد کند. در حقیقت، در پزشکی بازآفرینشی در سطح برخورد

¹ Regenerative medicine

² Translational

رشته‌هایی همچون بیولوژی سلول‌های بنیادی، ایمونولوژی، مهندسی بافت، بیولوژی ملکولی، مواد زیستی، بیولوژی پیوند اعضا و گستره بالینی، تلاش می‌نماید تا شیوه‌های درمانی نوین را خلق کند (۱۰۷).

آن چه قلب تپنده پزشکی بازآفرینشی را به جنبش درآورده است پژوهش‌ها پیرامون سلول‌های بنیادی (چه سلول‌های بنیادی جنینی و چه بالغ) است. هر چند که سلول‌های بنیادی جنین توانایی تمایز به هر تیپ سلول ویژه‌ای را دارند، اما کاربرد آن‌ها در پژوهش‌های علمی، از دیدگاه اخلاقی، مورد کنکاش قرار گرفته است؛ اما مرز شکنی عمده که توسط دو تیم پژوهشی مستقل به انجام رسید این موضوع را تحت شعاع خود قرار داده است. در نوامبر ۲۰۰۷ میلادی، یک تیم ژاپنی تحت هدایت شینیااماناکا و یک تیم آمریکایی به سرپرستی جیمز تامپسون، گزارش کردند که به صورت موفقیت آمیزی سلول‌های بنیادی شبه جنینی را از سلول‌های پوست انسان بالغ آفریده‌اند و آن را سلول‌های بنیادی پرتوان القاء شده (iPS) نامیدند. نتایج آن‌ها در مجلات سلول و ساینس (به ترتیب)، به چاپ رسید و دروازه انقلاب در پژوهش‌های پزشکی بازآفرینشی را گشایش نمودند (۱۰۷).

در مسیر پژوهش‌های پزشکی بازآفرینشی، ساخت بافت سه بعدی که بتوان ساختارها را در ترکیب با سلول‌ها به گونه‌ای چیدمان کرد که سلول‌ها بتوانند بافت سه بعدی را بسازند، بسیار حائز اهمیت می‌باشد. اما هر آنچه که زمان در پیش رو داشته باشیم، مدل‌های بیماری بر پایه

سلول‌های iPS، بی‌شک نوید دهندهٔ شیوه‌های درمانی نوین در آینده می‌باشند؛ به گونه‌ای که وزن شواهد کنونی آن چنان است که پزشکی بازآفرینشی این پتانسیل را دارد تا درمان‌های نوین، نوآورانه و حتی درمان کامل بیماری‌هایی را که با شیوه‌ها و رهیافت‌های سنتی راه‌حلی برای آن‌ها وجود نداشته است را بر جامعهٔ بشری عرضه دارد (۱۰۸).

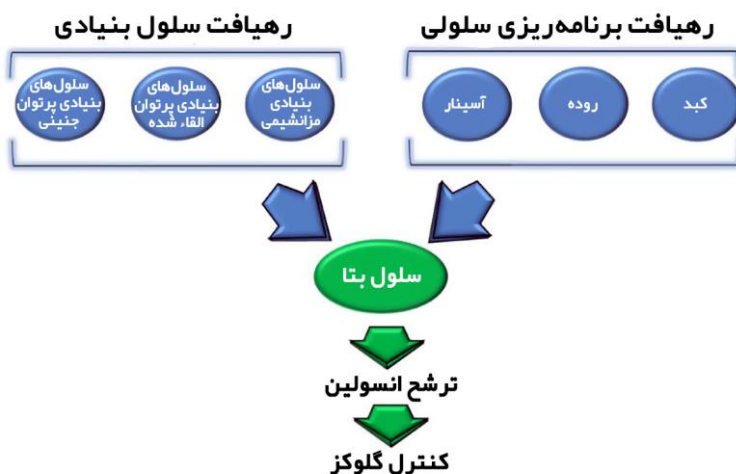
برای دستیابی به پیشرفت‌های برخاسته از ابرروند پزشکی بازآفرینشی، کشورهای پیشرفته در بالاترین مجامع تصمیم‌گیری و سیاست‌گذاری علوم و فناوری ملی خود به تدوین راهبردها و برنامه‌های پژوهشی اقدام نموده‌اند که می‌توان از کشور ایالات متحدهٔ آمریکا نام برد که در بنیاد ملی سلامت خود مرکز پژوهش‌های پزشکی بازآفرینشی را از سال ۲۰۱۰ میلادی با هدف خدمت‌رسانی به عنوان منبع ملی علوم سلول‌های بنیادی جهت توسعهٔ کاربردهای نوین پزشکی و درمان‌های بر پایهٔ سلول، راه‌اندازی کرده است. تمرکز این مرکز پژوهشی، سلول‌های بنیادی (iPSC) است (۱۰۹).

پیامد بی‌نظمی در شرایط التهابی و ایمنی^۱، بروز بیماری‌های متابولیک می‌باشند و چنین تصور می‌رود که در دوران اوج‌گیری اپیدمی بیماری‌های متابولیک، گسترهٔ رو به رشد مهندسی بافت و پزشکی بازآفرینشی^۲ (TERM) بتواند پیوندهای میان شرایط التهابی، متابولیسم ایمنی، بیماری‌های متابولیک و بازآفرینشی بافتی را آشکار سازد (۱۱۰).

¹ Immune inflammatory dysregulation

² Tissue engineering and regenerative medicine

در میان بیماری‌های متابولیک، پرداختن به بیماری دیابت از منظر پزشکی بازآفرینشی بسیار هیجان انگیز است و بیشترین تلاش‌ها در زمینه بیماری‌های متابولیک به این بیماری اختصاص یافته است و پزشکی بازآفرینشی مترصد ربایش بهترین فرصت‌ها در این گستره است (۱۱۱).



تصویر ۱۸: رهیافت‌های روش‌شناسانه

برای جایگزین کردن سلول بتا در دیابت (منبع: ۱۱۳).

هر چند پژوهش‌ها در مهندسی بافت برای ساخت ماتریکس خارج سلولی برای لانه‌گزینی سلول‌های بتای پانکراس رو به گسترش است اما مطالعه بر روی سلول‌های بنیادی در ترکیب با مهندسی بافت که منجر

به خلق پانکراس صناعی زیستی^۱ می‌گردد نیز ادامه دارد (۱۱۲). این‌ها تلاش‌هایی هستند که در فراتر از پیوند پانکراس و کپسول‌گذاری سلول‌های بتای پانکراس قرار دارند و فقط محدود به درمان جایگزین سلول‌های بتا نیستند بلکه شامل رهیافت‌های زیر نیز می‌باشند:

۱/ سلول‌های بنیادی پرتوان جنینی (EPSC)

۲/ سلول‌های بنیادی پرتوان القاء شده (iPSC)

۳/ سلول‌های بنیادی بالغ مزانشیمی (MSC)

۴/ باز برنامه‌نویسی/ فراتماز تیپ‌های متنوع سلول‌های غیر بتا پانکراس (مانند سلول‌های آسینار و سلول‌های انتراندوکرین).

۵/ القاء تکثیر سلول‌های بتا پانکراس موجود

گروه‌های فراوانی از پژوهشگران در این تلاش هستند تا تمایز سلول‌های بنیادی جنینی را به سوی سلول‌های بالغ بتا ارتقاء دهند تا این سلول‌ها با فاکتورهای نسخه‌برداری سلول‌های بتا بالغ مانند NKX6.1 غنی گردیده و رهایش انسولین در پاسخ به گلوکز را همراه با افزایش سطح درون سلولی کلسیم نشان داده و حاوی گرانول‌های انسولین شوند که از لحاظ ساختاری مشابه سلول‌های بتا انسانی باشند و بتوانند هیپرگلیسمی را در زمانی که در موجود زنده پیوند زده می‌شوند کاهش دهند. این پژوهش‌ها بی‌شک در آینده خواهند توانست توده لازم سلول‌های بتا بالغ را برای کاربردهای درمانی احتمالی فراهم آورند. احتمالاً اولین

¹ Bioartificial pancreas

کارآزمایی انسانی با استفاده از EPCS جهت جایگزینی سلول‌های بتا پانکراس از دست رفته در دیابت تیپ ۱ شامل استفاده از سلول پروژنیاتور پانکراس PDX-1⁺ است که با سلول‌ها به ادوات جدا یافته از ایمنی^۱، در زیر پوست، کاشته می‌شوند (۱۱۳).

سلول‌های iPSC تمایز و پتانسیل تکثیری مشابه EPS را نشان می‌دهند و از آن‌ها برای خلق خوشه‌های مشابه جزایر پانکراس از سلول‌های سوماتیک استفاده شده است که در شرایط برون می‌توانند رهایش تحریک توسط گلوکز و بیان فاکتورهای کلیدی بلوغ سلول‌های بتا را از خود نشان دهند. استفاده از این سلول‌ها این مزیت را خواهند داشت که سلول درمانی بر پایهٔ ویژهٔ بیمار بوده و مدل‌سازی و تشخیص خاص بیمار را پیگیری می‌کند. از این رو، رهیافت استفاده از iPSC برای بازآفرینش سلول‌های بتا به صورت القایی جهت پیشگیری از دست دادن سلول‌های بتا در دیابت، یک گسترهٔ پژوهشی بسیار داغ می‌باشد (۱۱۳).

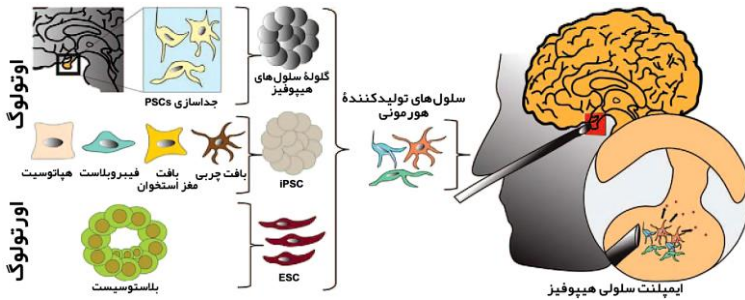
البته در رهیافت درمان جایگزینی سلول‌های بتا به شیوهٔ مهندسی ژنتیکی، نیاز است که درک ما از این که چگونه سلول‌های بتا به دیگر متابولیت‌ها مانند اسیدهای آمینه، اسیدهای چرب آزاد و کیتون‌ها پاسخ می‌دهند نیز افزایش یابد. همچنین مسائل ایمنی و موارد مربوطه که ممکن است موجب تومورزایی گردند (به ویژه در بیمارانی که هم اکنون سرکوب ایمنی شده‌اند) نیز در آینده از موضوعات پژوهشی خواهند بود.

¹ Immuno-isolation devices

هم اکنون پژوهشگران با مهندسی سلول‌های بنیادی با ژن‌های خودکشی^۱، در هر سلولی که پس از پیوند هنوز تقسیم می‌شود و یا به سلول بتا پانکراس تبدیل نمی‌شود، تلاش دارند تا بر این چالش‌ها چیرگی یابند (۱۱۱). برای رسیدن به این هدف، شناخت گسترده‌تر از زیرجمعیت‌های سلول‌های بتا پانکراس بسیار حائز اهمیت است زیرا هدف قرار دادن این زیرجمعیت‌های خاص می‌تواند تلاش‌ها را در بازآفرینش درمانی سلول‌های جزیره‌ای درون‌زا در میان افراد با دیابت توسعه دهد (۱۱۴). در گستره پزشکی بازآفرینشی، ارتقاء بازآفرینش سلول‌های اندوکرین از طریق سلول‌های بنیادی پرتوان القاء شده یا پارانشیمی به دست آمده از ارگان، به بخش‌های دیگر اندوکرینولوژی نیز گسترش یافته است. یکی از این گستره‌ها، کاربرد درمانی سلول‌های بنیادی در بیماری‌های هیپوفیز است که این کار با سلول‌های بنیادی درونی هیپوفیز^۲ یا سلول‌های بنیادی پرتوان به دست آمده از جنین یا سلول‌های پرتوان القاء شده (برای مثال از پوست، کبد) انجام می‌گیرد که رهیافت‌های نوید دهنده‌ای را در جایگزینی برای برقراری عملکرد هیپوفیز فراهم خواهند آورد (۱۱۵ و ۱۱۶).

¹ Suicide genes

² Intrinsic pituitary stem cells



تصویر ۱۹: منبع سلول‌های بالغ اندوکراین.

سلول‌های تولید کننده هورمونی را می‌توان از منبع اتولوگ یا اورتولوگ به دست آورد. منابع اتولوگ سلول‌های بنیادی درونی هیپوفیز (PitSC) جداسازی شده از خود بیمار، یا سلول‌های سوماتیک (مانند فیبروبلاست پوست، هپاتوسیت‌ها، بافت مغز استخوان، سلول‌های چربی و غیره) که به سلول‌های بنیادی پرتوان القاء شده (iPSC) برنامه‌ریزی می‌شوند را شامل می‌شوند. منبع اورتولوگ شامل سلول‌های بنیادی جنینی (ESC) به دست آمده از توده درونی بلاستوسیت می‌باشد. با درمان جایگزینی سلولی از طریق رهیافت میان بینی که غیرتهاجمی می‌باشد، ایمپلنت انجام می‌گیرد (منبع: ۱۱۶).

هر چند که هم اکنون درمان دارویی جایگزین برای نارسایی هیپوفیز موجود است اما جایگزینی هورمونی از طریق بیرونی نه نقش شفاگری و نه نقش پایداری را دارد و در نتیجه درمان‌های نوین جایگزین مانند پزشکی بازآفرینشی، در بهینه‌سازی مدیریت و درمان نارسایی هیپوفیز و بهبودی در کیفیت زندگی بیماران، بسیار کارآمد خواهند بود زیرا آشکار گردیده که درمان کنونی نارسایی هیپوفیز با جایگزینی دارویی نمی‌تواند تغییرات فیزیولوژیک را مشابه‌سازی نموده و بیماران در خطر بالایی از

کمبود هورمون خواهند بود و حتی فرد بسیار آگاهمند و تحصیل کرده نیز هنوز خطر بالایی از رخداد توفان آدرنالی تجربه می‌کند.

زیمر و همکاران نشان دادند که چهار سلول هیپوفیز که تولید ACTH، GH، پرولاکتین و FSH می‌کنند را می‌توان از سلول‌های بنیادی پرتوان، القاء نمود و همچنین آن‌ها نشان دادند که بخشی از این سلول‌ها به سیگنال‌های آزادسازی هورمون در شرایط برون‌تنی پاسخ می‌دهند (۱۱۷).

این پژوهش منجر به آن شده است که هم اکنون القاء هیپوتالاموس با عملکرد واقعی و بافت‌های هیپوفیزی از سلول‌های بنیادی پرتوان، جهت اهداف پزشکی بازآفرینشی، فراهم گردیده‌اند. سپس کانو و همکاران او توانستند نرون‌های تولید کنند وازوپرسین^۱ را از پروژنیتورهای هیپوتالاموس به دست آورند که با تحریک بیرونی، پپتیدهای عصبی را آزاد می‌ساختند. آن‌ها سپس خود شکل‌یابی بافت هیپوفیز قدامی را در کشت‌های بافت سه بعدی از سلول‌های بنیادی جنینی موش، گزارش کردند. همین گروه از پژوهشگران به کاربرد توسعه یافته از iPSC برای بازآفرینش بافت‌های هیپوتالاموس و هیپوفیز برای برقراری محور هیپوتالاموس - هیپوفیز تأکید نمودند (۱۱۸).

درمان بیماری خود ایمن آدیسون ظرف ۶۰ سال گذشته بدون تغییر مانده است. اکثر بیماران دارای نشانگانی هستند که به خوبی با جایگزینی استروئید خارجی کنترل می‌شوند ولی با وجود رعایت بیماران و درمان‌های

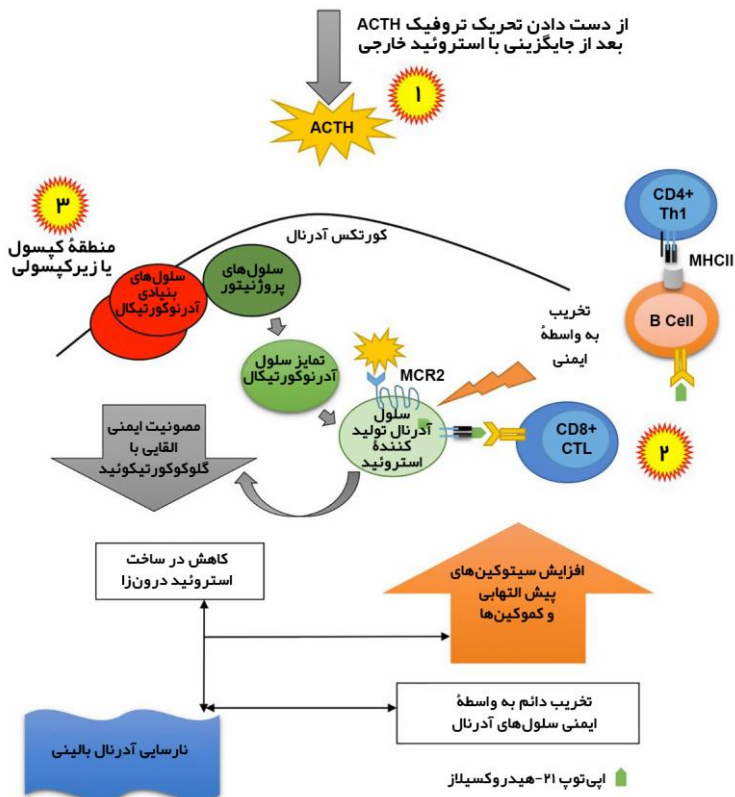
¹ Vasopressinergic neurons

بهینه کنونی ممکن است نشانگانی پابرجا مانده و یا این که توفان آدرنال راجعه اتفاق افتاده و کیفیت زندگی بیماران نیز کاهش یابد.

درمان رایج با استروئید نیز با مرگ‌ومیر زودرس، خطرات افزایش یافته قلبی - عروقی و عوارض دیگر توأم است. از این رو، رهیافت‌های نوین درمانی برای چیرگی بر موارد فوق، بسیار ضروری می‌باشد. یکی از شیوه‌های نوین در این خصوص، استفاده از پزشکی بازآفرینشی و ویژگی پلاستیسیته^۱ آدرنال است. آدرنال پلاستیسیته اشاره به وجود پروژنتیور آدنوکورتیکال یا سلول‌های بنیادی دارد که به صورت مداوم در قشر آدرنال با تحریک هورمون تروپیک خود (ACTH) جایگزین می‌شود. مطالعات جانوری حاکی از آن هستند که این سلول‌ها در کپسول یا منطقه زیرکپسولی قشر آدرنال قرار دارند. هدف پزشکی بازآفرینشی در بیماری آدیسون، باز برنامه‌نویسی سلولی یا دستکاری پروژنتیور آدنوکورتیکال یا سلول‌های بنیادی است که مطالعات جانوری آن در دست اجرا می‌باشند و در آینده وارد عرصه بالینی خواهند شد (۱۱۹).

در پزشکی بازآفرینشی تیروئید، خلق فولیکول‌های عملکردی، نقش مهمی را ایفا می‌کند زیرا سلول فولیکولار تیروئید مسئول سنتز هورمون‌ها بوده و برای عملکرد خود به بیان فاکتورهای نسخه‌برداری Nkx2-1 و Pax8، دیگر فاکتورهای نسخه‌برداری و محیط بیرونی ویژه برای رشد، نیاز دارد. در شرایط آزمایشگاهی، ضمن بیان Pax8 و Nkx2-1 در اوایل رشد

¹ Plasticity



رهیافت‌های درمانی نوین در آدیسون

۱) دوزژن بالای $ACTH_{1-24}$

۲) درمان تنظیم کنندگی ایمنی - تهی کردن سلول‌های B در بیماری آدیسون

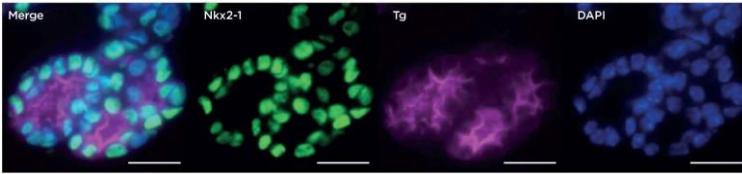
۳) برنامه‌ریزی سلولی، دستکاری سلول‌های بنیادی، سلول‌های پروژنیتور - فقط مطالعات در سطح لاین‌های سلولی و جانوری، هنوز مطالعه‌ای بالینی وجود ندارد.

تصویر ۲۰: تصویری از رهیافت‌های تنظیم کننده ایمنی و بازآفرینشی در بیماری خود ایمن آدیسون (منبع: ۱۱۹).

سلول‌های بنیادی جنینی و افزودن TSH و مهیا کردن سامانه رشد سه بعدی، مشاهده گردید که این سلول‌های بنیادی به ساختارهای فولیکولاری که تیروگلوبین را بیان کرده و می‌توانند ید را برداشت نمایند، توسعه می‌یابند؛ هنگامی که آن‌ها به موش‌هایی که فاقد تیروئید بودند پیوندزده شدند، این فولیکول‌ها به صورت کامل عملکرد خود را نشان داده و به سوی سنتز هورمون تیروئیدی بازگشت کردند. این تجربیات نشان می‌دهند که درمان‌های بر پایه پزشکی بازآفرینشی برای کم‌کاری تیروئید امکان‌پذیر می‌باشد اما هم اکنون به دلیل به کار بردن راهبرد فرایبان عامل نسخه‌برداری^۱، پیاده‌سازی آن در سطح بالینی امکان‌پذیر نمی‌باشد و باید منتظر پیشرفت‌های آینده باشیم؛ تکنیک‌های ردیابی و تصویربرداری ملکولی آشکار کرده‌اند که پروتئین مورفوزنیک استخوانی ۴ و فاکتور رشد فیبروبلاستی ۲ (FGF-2) به شکل مطلق برای اندودرم برآمده از سلول‌های بنیادی جنینی موشی برای تبدیل شدن به سلول‌های فولیکولار تیروئیدی لازم می‌باشند.

در هر صورت، با پیشرفت‌های انجام گرفته در این زمینه می‌توان امید داشت تا بتوان با رهیافت تمایز جهت‌دار، با استفاده از iPSC، بازساخت فولیکول‌ها برای پیوند را فراهم نمود (۱۲۰).

¹ Transcription factor overexpression



تصویر ۲۱: توسعهٔ *in vitro* سلول‌های فولیکولار تیروئید به دست آمده از سلول‌های بنیادی جنینی توسط تمایز هدایت شده: میکروسکوپی ایمنوفلوروسنس روز ۳۰ نشانگر ایجاد ساختارهایی همانند فولیکول تیروئید پس از رنگ‌آمیزی ایمنی برای Nkx2-1 و تیروگلوبولین (Tg) می‌باشد (منبع: ۱۲۰).

پیشرفت‌های امیدبخش در عرصهٔ پزشکی بازآفرینشی در اندوکرینولوژی چنان بوده است که جامعهٔ اندوکرین نیز به صدور بیانیه‌ای رسمی در این خصوص اقدام کرده و زمینهٔ سیاستی، اخلاقی و مقرراتی آن را برای پژوهش‌ها و کاربردهای بالینی و نیز استفاده از سلول‌های بنیادی جنینی و ادامهٔ پژوهش‌ها بر روی فناوری انتقال هستهٔ سلول سوماتیک^۱ (SCNT) باز نموده است (۱۲۱).

^۱ Somatic cell nuclear transfer

فصل دوازدهم

ارگان بر روی یک تراشه

ارگان بر روی یک تراشه که مشهور به سامانه میکروفیزیولوژیک یا تراشه بافتی نیز است در طی ده سال اخیر توجه قابل توجهی را به خود اختصاص داده است که این به دلیل ویژگی ارائه دهنده‌گی این تراشه‌ها در مراحل چندگانه در گذر کشف دارو و فرایندهای توسعه‌ای مربوطه می‌باشد. این ادوات نوآورانه می‌توانند بینش‌هایی در مورد عملکرد ارگان‌ها در شرایط سلامت و بیماری و فرایندهای پاتوفیزیولوژیک فراهم آورده و همچنین به شکل دقیقی، ایمنی و اثربخشی داروهای انسانی را مورد آزمون و پیش‌بینی قرار دهند. بنابراین، آن‌ها جایگزین‌های مناسبی برای شیوه‌های پیش‌بالینی سنتی کشت سلول و مطالعات حیوانات آزمایشگاهی در آینده نزدیک خواهند بود (۱۲۲).

ارگان بر روی یک تراشه یک فناوری بنیان برافکن است که به شکل گسترده‌ای، کارآمدی، مفید بودن و هزینه‌های فرایند کشف دارو را تغییر داده و بینش ما را در مورد بیولوژی انسانی افزوده‌اند و امکان انجام پژوهش‌های بالینی در جایی که انجام کارآزمایی‌های بالینی امکان‌پذیر نمی‌باشند را فراهم می‌سازد. فناوری ارگان به روی یک تراشه خود یک

فناوری همگرا می‌باشد که از فناوری‌های سامانه‌های سیالی^۱، تکنیک کشت، شیوه‌های آنالیتیک، پروتکل‌های کشت سلول دو بعدی و سه بعدی در مدل‌های *in vitro* نوین بهره می‌برد. اخیراً، ارگان بر روی یک تراشه، به بازاری به ارزش ۲۱ میلیون دلاری دست یافته و در سال ۲۰۲۵ به ۲۲۰ میلیون دلار، بالغ می‌گردد (۱۲۳).

ارگان بر روی یک تراشه^۲، ادواتی میکرومهندسی بوده که 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 (۱۲۴).

میکروفلوئیدی^۳، یک علم و فناوری‌ای است که به شکل فرادقیقی، 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^۴ نیز شناخته می‌شود. کانال‌های در مقیاس میکرو با وجود کوچکی دارای سطحی عظیم و انتقال جرم بالا بوده و در

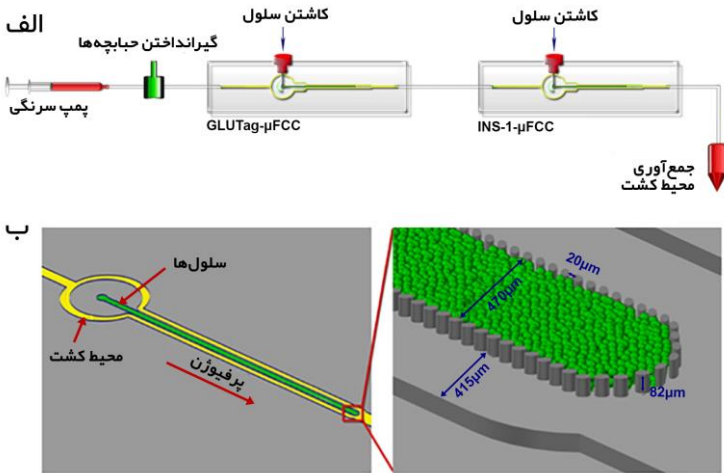
¹ Fluidic

² Organ-on-a-chip

³ Microfluidics

⁴ Lab-on-a-chip

فناوری میکروفلوئیدی به دلیل کاربرد معرف‌های کم، حجم‌های قابل کنترل، سرعت ترکیب شدن تند، پاسخ‌های سریع و کنترل فرادقیق ویژگی‌های فیزیکی و شیمیایی، کاربرد فراوان دارند (۱۲۵).



تصویر ۲۲: شماتیک سامانه اندوکراین بر روی یک تراشه.

الف) ساماندهی تراشه؛ با استفاده از یک پمپ سرنگی و جریان پس‌روی، سلول‌ها در محفظه‌های مربوطه بارگیری می‌شوند (سرعت جریان: یک میکرولیتر در دقیقه). همچنین محیط کشت با سرعت $0/5$ میکرولیتر در دقیقه پرفیوژن می‌یابد و گلوکز را تأمین می‌نماید (سرعت جریان: ۲ و ۱۰ میکرولیتر در دقیقه). در بخش خروجی محیط، مایع چرخی برای آنالیز بعدی گردآوری می‌شود. دو محفظه سلولی توسط تیوب اتصال دهنده با یکدیگر در پیوند می‌باشند. ب) ابعاد تراشه میکروفلوئیدی سه بعدی. میکروپیلارها، کانال میکروفلوئیدی را به بخش محفظه کشت سلول مرکزی و دو کانال جانبی برای پرفیوژن محیط کشت تقسیم می‌کنند (منبع: ۱۳۱).

از سوی دیگر، میکروفلوئیدی نه تنها محرک‌های غلظتی مکانیکی گوناگون را تولید می‌کند بلکه گرادیان بعضی از ملکول‌های پیام‌رسان (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. از این رو، ارگان بر یک تراشه، بدن بر روی یک تراشه^۱ و انسان بر روی یک تراشه^۲ که همگی در زیر عنوان «سامانه‌های میکروفیزیولوژی» قرار می‌گیرند از ۱۵ سال پیش به عنوان سامانه‌هایی پرجذبه برای بررسی پاسخ به مواد شیمیایی و فارماکولوژیک، پدیدار شده‌اند (۱۲۶).

مدل‌های رایج سه بعدی معمولی که در آن‌ها سلول‌ها در ماتریکس خارج سلولی رشد می‌کنند، نمی‌توانند جنبه‌های بحرانی ارگان‌های انسانی را بازتاب دهند (مانند حدفاصل سلول - بافت و محرک‌های فیزیکی و شیمیایی همچون جریان و فشار). این در حالی است که سامانه‌های میکروفیزیولوژیک، 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 ریزمحیط 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.

¹ Body-on-a-chip

² Human-on-a-chip

افزون بر این، عروق بر روی یک تراشه، جریان ضربان دار درون‌رگی خون و جریان بین بافتی که تعیین کنندگان کلیدی عملکرد بافتی هستند را تقلید می‌نماید و در نهایت در سامانه‌های میکروفیزیولوژیک، شفافیت اپتیک ادوات میکروفلوئیدی، امکان پایش بلادرنگ را ایجاد می‌کند (۱۲۷). بنابراین، ارگان بر روی یک تراشه که از مدل کشت سلول سه بعدی نیز بهره می‌برد بهتر عملکرد و ساختار بافتی را شبیه‌سازی می‌کند (۱۲۸). بدین‌سان، ارگان‌های بر روی یک تراشه، کاندیداهای بسیار نوید دهنده برای بررسی مکانیسم فیزیولوژی عضو و نیز ایجاد پلتفورم‌های آزمون دارویی هستند که با پیشرفت‌های آینده آن‌ها از این تراشه‌ها می‌توان برای پزشکی فردگرایانه و مدل‌سازی بیماری نیز استفاده نمود (۱۲۹). 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 (۱۲۵). 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 (۱۳۰).

با همگرایی فناوری میکروفلوئیدیک با کشت سلول سه بعدی، یک تراشهٔ بافت سه بعدی که با شیوهٔ میکروفلوئیدیک مورد تغذیه قرار می‌گرفت به صورت یک «سیستم اندوکرین بر روی تراشه»^۱ ساخته شد

^۱ Endocrine system on chip

که به شکل بالقوه‌ای می‌توانست برای غربالگری داروها در درمان دیابت با اندازه‌گیری آزادسازی انسولین در طی زمان، به کار گرفته شود. پژوهشگران این مطالعه، یک کشت همراه با سلول‌های بتای ترشح‌کننده انسولین پانکراس را در مجاورت با سلول‌های L (L-cells) واقع در روده کوچک که ترشح انسولین را تحریک می‌کرد، فراهم ساختند تا اثر گلوکز در تولید GLP-1 از سلول‌های لاین-L و انسولین از لاین سلول‌های بتای پانکراس مورد بررسی قرار دهند. نتایج این پژوهش نشان داد که سیستم اندوکراین توسعه داده شده بر روی یک تراشه، ابزار مفیدی برای بررسی تغییرات دینامیک هورمون‌های اندوکراین (انسولین و GLP-1) در یک محیط وابسته به گلوکز می‌باشد. افزون بر این، نشان داده شد که این سامانه را می‌توان برای غربالگری آنالوگ‌های GLP-1 و انسولین طبیعی و تحریک‌کننده‌های GLP-1 در درمان دیابت به کار برد (۱۳۱).

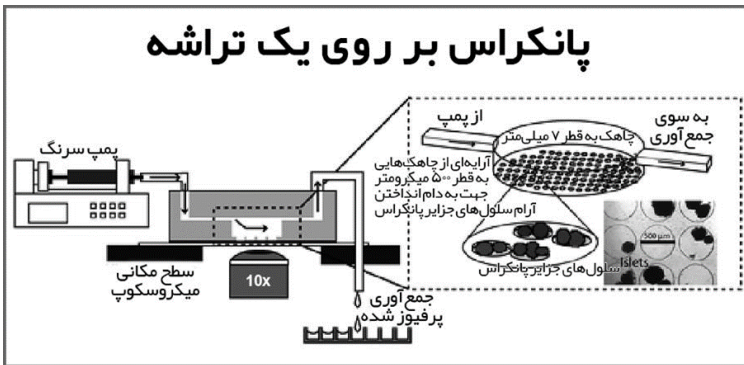
همگرایی فناوری سلول‌های بنیادی با فناوری سامانه‌های میکروفیزولوژیک در قالب فناوری ارگان بر روی یک تراشه در پژوهش‌های دیابت موجب انقلاب خواهد شد و امکان ظهور پزشکی فردگرایانه برای بررسی داروهای ویژه هر فرد و شیوه‌های درمانی فراهم خواهد ساخت (۱۳۲). همچنین با یکپارچه‌سازی ارگان‌های چندگانه^۱ بر روی یک تراشه می‌توان به ایده بدن بر روی یک تراشه^۲ برای بررسی عوارض دیابت بر ارگان‌ها و شیوه‌های تغییر و نیز تنظیم دارویی جهت

¹ Multi-organ

² Human-on-a-chip

پیشگیری از این عوارض نایل شد.

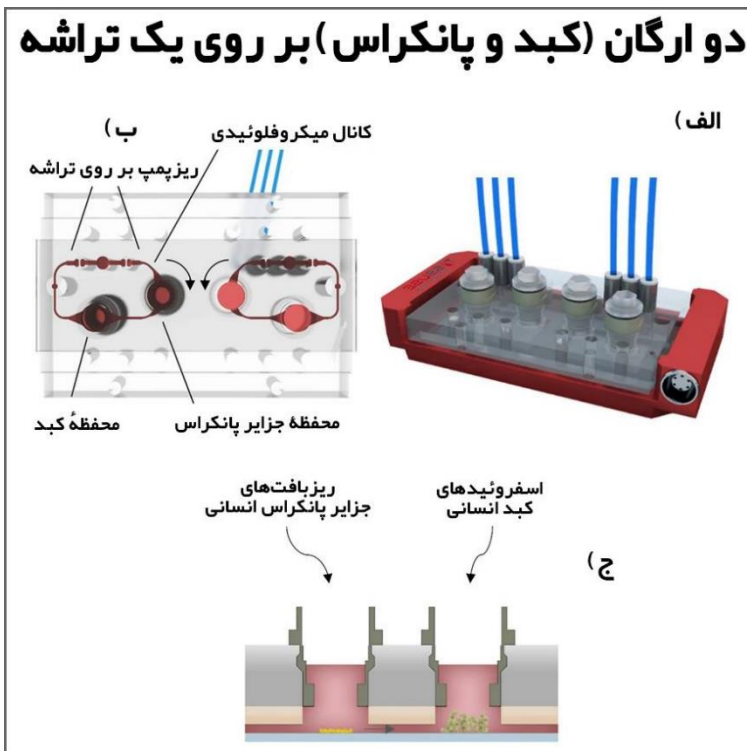
در هر صورت، فناوری پانکراس انسانی بر روی یک تراشه، یک فناوری رو به شتاب است که یک پلتفرم را برای مدل‌سازی *in vitro* فرایندها و برهم‌کنش‌های پیچیده در فیزیولوژی و پاتوفیزیولوژی سلول‌های جزیره‌ای فراهم می‌سازد.



تصویر ۲۳: پانکراس بر روی یک تراشه (منبع: ۱۳۲).

توسعه در طراحی‌های میکروفلوئیدیک با کاربرد مواد تصویربرداری سازگار و فناوری زیست‌حسگرها می‌تواند یک ابزار آینده‌نویس را برای پیش‌بینی پیامد پیوند سلول‌های پانکراس در قالب فناوری «پانکراس بر روی یک تراشه» ترسیم نماید زیرا با این شیوه می‌توان به کیفیت سلول‌های جزایر پانکراس پرداخت و از آزمایشات بر روی جانوران آزمایشگاهی پرهیز نمود و بدین سان راه را برای تداخلات درمانی دیابت

هموار کرد. هر چند تلاش‌های سترگی در مهندسی میکروفلوئیدیک جهت توسعه پلتفرم‌های «پانکراس بر روی یک تراشه» به صورت عملکردی انجام شده است ولی هنوز این فناوری در حال گذار دوران نوزادی خود است (۱۳۳)؛ اما این فناوری هم اکنون خود را برای پژوهش‌های دیابت با کاربرد سلول‌های بنیادی آماده ساخته است.



تصویر ۲۴: دو ارگان (کبد و پانکراس) بر روی یک تراشه (منبع: ۱۳۲).

می‌دانیم که سلول‌های بتای پانکراس، در پیش از پیوند زدن به بیمار دیابتی، نیاز داشت که آزمون شوند که آیا به شکل عملکردی توانایی ترشح کافی انسولین را دارند یا خیر؟ شیوه جاری کنونی بر پایه فناوری‌ای است که در دهه ۱۹۷۰ پایه‌گذاری شده است و بسیار زمان‌بر و دشوار می‌باشد. فناوری «سلول‌های جزیره‌ای بر روی یک تراشه»^۱ یک جایگزین مناسب برای بررسی سلول‌های جزیره‌ای بر پایه ترشح انسولین می‌باشد. در واقع، پس از تولید سلول‌های بتای ترشح‌کننده انسولین از سلول‌های بنیادی iPS، عملکرد آن‌ها را در پیش از پیوند می‌توان در سلول‌های جزیره‌ای بر روی یک تراشه مورد آزمون قرار داد. همچنین از این فناوری می‌توان برای غربالگری اثرات داروهای تحریک‌کننده انسولین و مطالعه بیولوژی بنیادی سلول‌های جزیره‌ای پانکراس استفاده کرد.

بی‌شک فناوری «سلول‌های جزیره‌ای بر روی یک تراشه» که از همگرایی فناوری‌های میکروفلوئیدیک، حسگرهای زیستی، الکترونیک، بیوانفورماتیک و نرم‌افزار سود می‌جوید می‌تواند در مطالعات پایه در دیابت تحولات بنیان‌برافکنی را رقم زند (۱۳۴ و ۱۳۵).

پلتفرم‌های پانکراس بر روی یک تراشه نه تنها به عنوان یک سیستم جهت انجام کنترل کیفی پس از اقدامات جداسازی به کار می‌روند بلکه می‌توان از آن برای بررسی عملکرد سلول‌های مشابه بتای پانکراس به دست آمده از سلول‌های بنیادی استفاده نمود و آن‌ها را با سلول‌های پانکراس اولیه در یک

^۱ Islet-on-a-chip

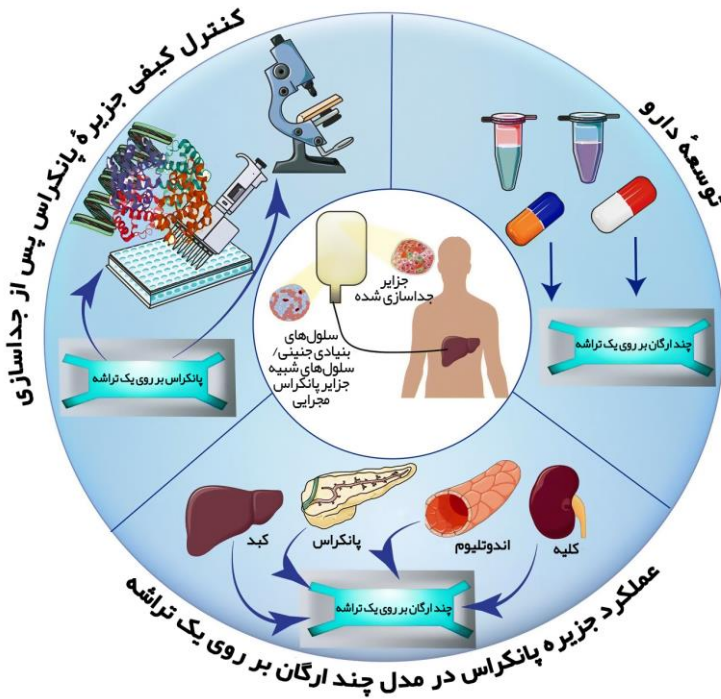
پلتفورم استاندارد شده مورد مقایسه قرار داد. کنترل کیفی در یک پلتفورم میکروفلوئیدی می‌تواند درک جامعی از کیفیت و عملکرد سلول‌های جزایر پانکراس جداسازی شده را فراهم آورده و پیامدهای پیوند جزایر پانکراس را پیش‌بینی نماید. سلول‌های جزایر پانکراس یا سلول‌های همانند سلول بتای پانکراس به دست آمده بر روی یک تراشه در ترکیب با دیگر ارگانوئیدها، برای مثال کبد، کلیه، بافت اندوتلیال نه تنها دانش ما را در مورد عملکرد سلول‌های جزایر پانکراس و برهم‌کنش‌های آن‌ها با دیگر تیپ‌های بافتی افزایش می‌دهد بلکه می‌تواند به عنوان یک سامانه ارزشمند جهت توسعه دارو (مانند داروهای دیابت و سرکوب‌کننده ایمنی) استفاده شود (۱۳۳).

در ساخت ارگان بر روی یک تراشه در اندوکرینولوژی، طراحی کنترل هورمونی به صورت شبانه‌روزی^۱ و تناوبی بسیار مهم است زیرا این ریتم‌های شبانه‌روزی است که عملکرد همه دستگاه‌های ارگانی را تنظیم می‌نماید و از آنجا که این ریتم‌های شبانه‌روزی در مطالعات توکسیکولوژیک، فارماکولوژیک و بیولوژی سیستمی مهم می‌باشند، برقراری امکان رصد، مشاهده و تفسیر اطلاعات حاصله از این ریتم‌های شبانه‌روزی و تناوبی در ارگان بر روی یک تراشه یا چند ارگان بر روی یک تراشه و از همه مهمتر بدن بر روی یک تراشه، بسیار مهم و حیاتی است. از این رو، نصب و پیوند یک سامانه اندوکرین میکروفرمولاتور^۲ که می‌تواند ریتم‌های بیولوژیک را در مدل‌های *in vitro* برقرار سازد در مطالعات فارماکوکینتیک و

¹ Circadian

² Endocrine system MicroFormulator

فارماکودینامیک برای شبیه‌سازی شرایط واقعی سامانه‌های فیزیولوژیک، بسیار ضروری می‌باشد تا بدین سان بتوان تنظیم هورمونی شبانه‌روزی در مدل‌های بیولوژی *in vitro* در قالب ارگان بر روی یک تراشه را ارائه نمود (۱۳۶).



تصویر ۲۵: کاربردهای پانکراس بر روی یک تراشه برای پژوهش‌های دیابت و پیوند جزایر پانکراس

مطالعات بر روی ارگان بر روی یک تراشه در گستره اندوکراین محدود به پانکراس نبوده و در ارگان تولید مثلی نیز گسترش یافته است. نکته مهم در طراحی و ساخت ارگان بر روی یک تراشه در اندوکرینولوژی، بررسی و برقراری امکان گفتمان میان دو ارگان یا چند ارگان با یکدیگر است. اخیراً یک ارگان تولید مثلی دوگانه بر روی یک تراشه ساخته شده است که گفتمان اندوکراین دو جانبه میان اندومتر رحم و تخمدان را بازگویه می‌کند (۱۳۷).

از این ارگان بر روی یک تراشه برای مطالعه توکسیسیتی مواد خطرناک بر روی اندامان باروری استفاده می‌شود.

در یک فراگرد کلی، ارگان بر روی یک تراشه، یک فناوری همگرا است که در اندوکرینولوژی بالینی نقش بی‌همتایی را در پژوهش و مطالعات دارویی و توکسیکولوژیک ایفا خواهد کرد.

فصل سیزدهم

بیولوژی سینتیک

بیولوژی سینتتیک یک گسترهٔ دانشی نوپدید است که با خود انبوهی از امکانات و کاربردهای بالقوه به ارمغان می‌آورد 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 پایهٔ بیولوژی را هدف قرار داده است، تعریف شده است (۱۳۸ و ۱۳۹). بر پایهٔ این تعریف، می‌توان بیولوژی سینتتیک را به صورت کاربرد اصول مهندسی در سطح اجزاء اساسی و پایهٔ «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 ارگانیسیم‌ها به کار می‌برد. از دیدگاه جوهری، بیولوژی سینتتیک می‌تواند طرح «سامانه‌های بیولوژیک» را به شیوه‌ای منطقی و سیستمی جلوه دهد (۱۴۰).

¹ Parts

² Devices

³ Systems

هر چند که در بسیاری از درس‌نامه‌های آکادمیک پیرامون بیولوژی سیننتیک، پافشاری بر کاربرد اصول مهندسی جهت معرفی شیوه‌های نوین تولید است اما تعریف دیگر بیولوژی سیننتیک حاوی این ایده است که بیولوژی سیننتیک را می‌توان برای پیشرفت تئوری بیولوژیک پایه به کار برد؛ یا به زبانی دیگر:

“بیولوژی سیننتیک طراحی و ساخت سامانه‌های بیولوژیکی 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 سیننتیک، فرصت‌های نوینی را در جهت معکوس ارائه می‌دهد (کاربرد مدارهای بیولوژیک مصنوعی جهت درک مسائل بیولوژیک بنیادی) (۱۴۱).

بیولوژی سیننتیک و مهندسی متابولیک بسیار به پیشرفت‌های موجود و آینده در شیوه‌ها و تکنیک‌ها و ابزارهای تغییرسازی در DNA وابسته هستند. دلیل این بیان آن است که هر دوی این حوزه‌های کاری نیازمندی‌های بنیادینی را برای تغییر منطقی در توالی‌های DNA، خلق جهش‌های ویژه، ترکیب و ادغام قطعات یا تکه‌های DNA در ژنوم یک ارگانیسم مورد توجه یا در یک پلاسمید می‌جویند (۱۴۲).

در کاربرد بیولوژی سینتتیک و مهندسی متابولیک در گستره علوم غدد به مدل سازی ریاضیاتی نیز در کنار ابزارها، شیوه‌ها و تکنیک‌ها نیاز است زیرا پیچیدگی محورهای اندوکراین و رفتار پویای هورمون در شبکه اندوکراینولوژی چندان غامض و پیچیده است که یافت یک بینش از چنین رفتارهای پویامند تنها با نگاه به داده‌های تجربی امکان پذیر نیست و به مدل سازی ریاضی نیاز دارد (۱۴۳). به زبان دیگر، بیولوژی سینتتیک برای ساماندهی سازه‌های صنایع خود نیاز به درک گسترده در ترکیب مدل سازی ریاضی و رهیافت‌های تجربی خواهد داشت تا بتواند ریتم‌های حاصل از فرایندهای تنظیمی در سطوح چندگانه سازمانی را ترسیم نماید. در واقع، برای ساخت مدل‌های ژنتیکی خود تنظیم که پاسخگو به تکانه‌های محیطی بوده و تعادل پویای خود را حفظ می‌نماید، نخست می‌بایست بیولوژیست‌ها و فناوران بیولوژیک از سیستم اندوکراین بیولوژیک (BES)^۱ آگاهی یافته تا به طراحی سامانه اندوکراین مصنوعی (AES)^۲ بپردازند. البته امروزه این دیدگاه شکل گرفته است که سیستم‌های تنظیم کننده عمده بدن انسان شامل دستگاه عصبی، سیستم ایمنی و سیستم اندوکراین به صورت مستقل عمل نمی‌کنند بلکه به شکل یک سامانه واحد ارتباطات اطلاعاتی عمل می‌نمایند و با حضور سیتوکین‌ها، انتقال دهنده‌های عصبی و هورمون‌ها، مسیرهای پیچیده شبکه‌ای اطلاعاتی در سطح بدن شکل می‌گیرد که بسیار هوشمندانه خود

¹ Biological Endocrine System

² Artificial Endocrine System

را نشان می‌دهد و در تنظیم متابولیسم، رشد و نمو، باروری، تفکر و حرکت ارگانسیم، نقش ایفا می‌نمایند (۱۴۴). درک این سیستم واحد ارتباطات اطلاعاتی برای ساخت سامانه‌های سینتتیک آینده که در مدار این سیستم قرار داده خواهند شد، بسیار حیاتی می‌باشد.

به عبارت دیگر، درک گسترده از سیستم پیچیده شبکه‌ای ارتباطات و اطلاعات در سطوح چندگانه ارگانسیم با محوریت سامانه‌های عصبی، ایمنی و هورمونی جهت طراحی و ساخت سامانه‌های عملکردی بیولوژیک، ضروری بوده و این درک می‌بایست با مدد ابزارهای پیشرفته، رو به گسترش قرار گیرد. بی‌شک، یکی از ابزارهای مهم در این گذار، ویرایش ژن توسط فناوری کریسپر (CRISPR) و پروتئین ۹ همراه کریسپر (CRISPR/Cas9) است که خود را به صورت یک رهیافت مهندسی ژنتیک نوآورانه در پژوهش‌های سرطان، ژن درمانی، مطالعات عملکردی و بیولوژی سینتتیک نشان داده است. این فناوری به ویژه برای ارائه واریانت‌های ژنتیکی و بدین سان غیرفعال‌سازی یک سرکوب کننده تومورال یا فعال‌سازی یک انکوژن و ارزیابی بیولوژیک اثرات ژن‌های هدف‌گذاری شده، بسیار سودمند است. امروزه از این تکنیک برای ساخت و طراحی لاین‌های سلولی نورواندوکرین جهت بررسی موتاسیون‌های سوماتیک و تومورزایی استفاده می‌شود (۱۴۵).

همچنین از تکنیک کریسپر برای مهندسی سلول‌های بتای طراحی

شده^۱ برای بازطراحی دستگاه ترشح انسولین جهت ترشح وابسته به گلوکز^۲ و عامل تنظیم کننده ایمنی^۳ (اینترلوکین ۱۰) به کار گرفته شده است (۱۴۶).

این بازطراحی با هدف جلوگیری از ایجاد فیروز و التهاب در پیوند سلول‌های بتای پانکراس در غشاء‌های نیمه تراوایی است که در پیوند جزایر پانکراس استفاده می‌شود. در واقع سلول‌های بتا پانکراس مهندسی شده که سیتوکین‌های ضد التهابی و ضد فیبروتیک به صورت وابسته به گلوکز ترشح می‌کنند می‌توانند در سلول درمانی و حفاظت از جزایر پیوندی در مقابل سیستم ایمنی سلول میزبان راه‌گشا باشند. بنابراین، مهندسی ژنتیک با کاربرد تکنیک کریسپر Cas9 و ویرایش ژنوم می‌تواند پلتفورم‌هایی را در سلول درمانی بیماری‌های اندوکراین در آینده فراهم آورد (۱۴۶).

همچنین اخیراً از ویرایش ژنومی کریسپر Cas9 برای ویرایش اختلال ژنتیکی در سندرم ولفرام^۴ که با دیابت، آتروفی اپتیک و مسائل نورولوژیک خود را نشان می‌دهد، استفاده شده است. در این مطالعه، پژوهشگران با استفاده از سلول‌های بنیادی iPSC پوست بیمار مبتلا به سندرم ولفرام، سلول‌های بتای پانکراس تولید کننده انسولین را تمایز دادند و سپس با ویرایش ژنی با استفاده از ابزار کریسپر Cas9 نقص ژنتیکی را ترمیم

¹ Designer beta cells

² Glucose- dependent

³ Immunomodulatory

⁴ Wolfram syndrome

نمودند و سپس سلول‌ها را به موش دیابتی ایمپلنت کردند که نتیجه آن درمان دیابت در این موش‌ها بود (۱۴۷). این مطالعه راه را برای درمان دیابت تیپ یک و دو که حاصل عوامل ژنتیکی چندگانه و محیطی است، گشایش خواهد کرد.

تا اینجا به مفهوم بیولوژی سینتتیک، سامانه اندوکرین مصنوعی و ابزارهای کاربردی در بیولوژی سینتتیک و مهندسی ژنتیک اشاره گردید اما این که مفهوم واقعی بیولوژی سینتتیک در علوم غدد چه می‌باشد را می‌توان از دو مطالعه زیر تا حدی به دست آورد و باید منتظر زمان بود تا درخشش بیولوژی سینتتیک در گستره علوم غدد را در آینده، شاهد شویم.

در یک مطالعه از راهبرد درمانی الهام یافته از بیولوژی سینتتیک جهت چیرگی بر دیابت هپاتوژنوس^۱ استفاده شد. دیابت هپاتوژنوس ارتباط پیچیده و دو طرفه است که دیابت تیپ دو را با بسیاری از اشکال مزمن بیماری کبدی پیوند می‌دهد و اخیراً مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته است. تعیین کننده پاتوژنیک اصلی در این بیماری، مقاومت نسبت به انسولین است. از اسید اولئانولیک^۲ که یک تری‌ترپنوئید مشتق از گیاه است و در طب چینی برای بیماری‌های کبدی کاربرد دارد همزمان با امکان ترشح GLP-1، *in vitro* در تسکین مقاومت به انسولین و بهبود عملکرد پانکراس و کبد در توآمان با یک مدار ژنتیکی درمانی مهندسی شده بر پایه اصول الهام یافته از بیولوژی

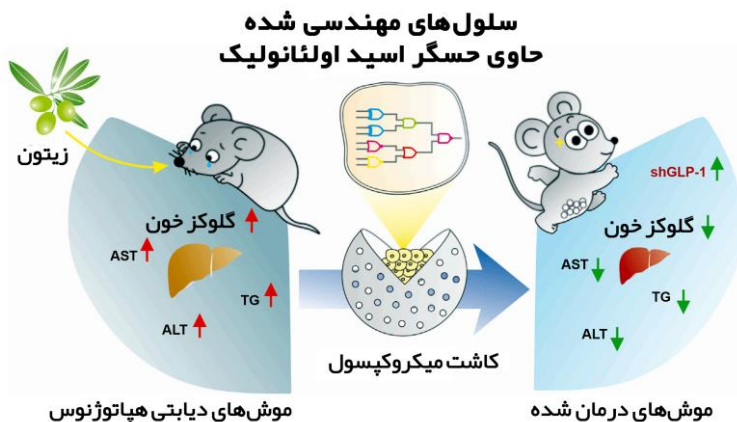
¹ Hepatogenous diabetes

² Oleanolic acid

سینتتیک استفاده شد که این عملکرد ترکیبی موجب کاهش نارسایی‌های متابولیک وابسته به بیماری دیابت هیپاتوزنوس در طی ۱۵ روز در جانوران آزمایشگاهی گردید. هنگامی که موش‌های دیابتی یا میکروکپسول‌های مخلوط شده ایمنی حاوی سلول‌های بیان کنندهٔ GLP-1 قابل کنترل توسط اسیداولئونیک ایپلمنت شدند و به آن‌ها به صورت خوراکی اسید اولئونیک دادند، پژوهشگران کاهش سریع نارسایی‌های متابولیک (مانند هیپرگلیسمی، دیس لیپیدی و اختلالات آنزیمی کبدی) را در این موش‌های آزمایشگاهی مشاهده کردند (تصویر ۲۶). در واقع، پژوهشگران این مطالعه یک بیان ژنی تحریک یافته توسط اسید اولئونیک بر پایهٔ الهام از بیولوژی سینتتیک در سلول‌های کلیهٔ جنینی ساختند. همچنین این پژوهشگران، یک سوئیچ ایمنی تحریکی توسط داکسی سیکلین در ساختار سلول مهندسی شده تعبیه کردند که می‌توانست به صورت دقیق در صورت نیاز، عملکرد مدار ژنی را متوقف نماید و در سناریوهای ناخواسته به عنوان یک مدار ایمنی نقش ایفا نماید (۱۴۸).

هنگامی که موش‌های دیابتی هیپاتوزنوس با میکروکپسول‌های حفاظت شدهٔ ایمنی حاوی سلول‌های بیان کنندهٔ shGLP-1 کنترلی با اسید اولئونیک، ایپلمنت می‌شوند و به آن‌ها از راه خوراکی اسید اولئونیک (استخراج یافته از زیتون) می‌دهند، عملکرد ترکیبی تجویز اسید اولئونیک با بیان shGLP-1 منجر به کاهش همزمان و سریع بسیاری از اختلالات متابولیکی مانند اختلالات لیپیدی، هیپرگلیسمی و

افزایش در آنزیم‌های کبدی می‌شود (۱۴۸).

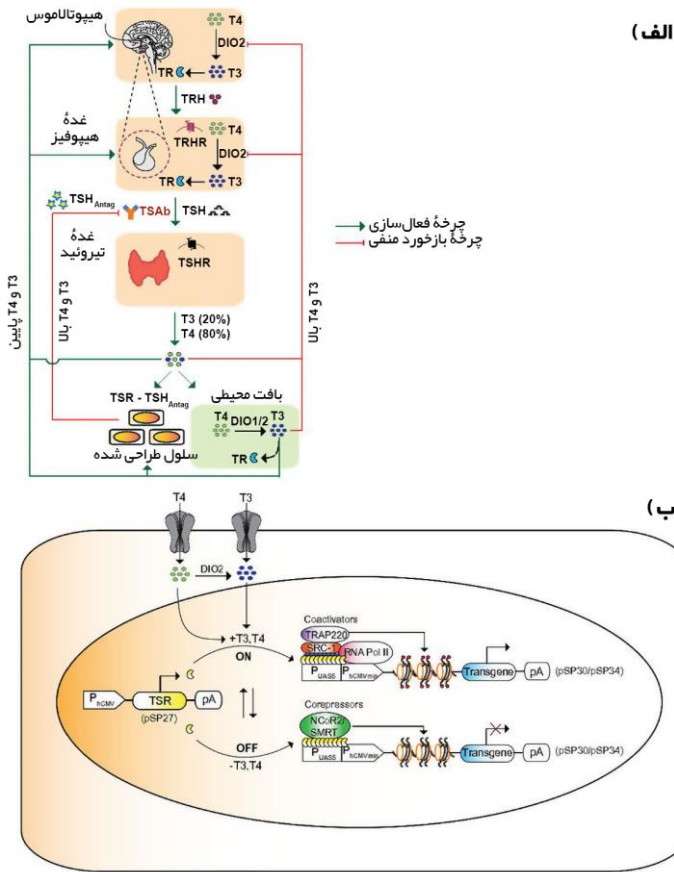


تصویر ۲۶: راهبرد درمانی الهام یافته از بیولوژی سیننتیک برای مبارزه با دیابت هیپاتوژنوس

امروزه، شبکه‌های ژنی سیننتیک به چنان درجه بالایی از دقت و کیفیت رسیده‌اند که به صورت دقیق می‌توانند رفتار سلول را در پاسخ به پیام‌های درونی یا بیرونی برنامه‌ریزی کنند. ایمپلنت‌های سلول پردازش یافته با شبکه‌های ژنی سیننتیک نهفته در آن‌ها برای درمان نقرس، سندرم متابولیک و چاقی در موش‌ها استفاده شده‌اند. در مطالعه‌ای که اخیراً به چاپ رسیده است، یک مدار تعادلی برای هورمون تیروئید طراحی گردید که توانست محور فیزیولوژیک هیپوتالاموس - هیپوفیز - تیروئید، در یک مدل موش که به صورت تجربی دچار بیماری گریوز شده بود را

برقرار سازد. کنترل دینامیکی این مدار، ویژگی‌های اصلی سلول‌های ترشح کننده TSH در هیپوفیز را شبیه‌سازی می‌کرد. این مدار ژنی سینتتیک، تعادل هورمونی با پایش سطوح هورمون تیروئید و تنظیم بیان آنتاگونیست گیرنده TSH (TSH_{Antag}) را برعهده داشت. آنتاگونیست گیرنده TSH، به صورت رقابتی، اتصال TSH یا آنتی بادی انسانی به گیرنده TSH را منع می‌کرد. می‌دانیم که غده هیپوفیز ظرفیت حفاظت ارگانسیم از هیپرتیروئیدی را ندارد. این مدار ژنی بر پایه سلول طراحی شده^۱ به صورت دینامیکی تولید آنتاگونیست TSH را در پاسخ به سطوح پاتولوژیک هورمون تیروئیدی کنترل کرده و بدین سان در تکمیل ظرفیت غده هیپوفیز در طی هیپرتیروئیدی عمل می‌نماید. این مدار کنترل سینتتیک که شامل یک گیرنده حسگر تیروئیدی سینتتیک است به صورت برگشت‌پذیری بیان ژن آنتاگونیست TSH را از پروموتورهای وابسته به گیرنده حسگر تیروئیدی تحریک می‌سازد. در موش‌های هیپرتیروئید، این مدار سینتتیک سطوح هورمون‌های تیروئید پاتولوژیک را حس کرده و کنترل بازخوردی محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - تیروئید را به سطوح هورمون تیروئید درستکار، برگشت داد. به نظر می‌آید که این طراحی الهام یافته از بیولوژی سینتتیک، با حفظ کنترل تعادلی تیروئیدی در شرایط بیماری، فاقد مضرات درمان‌های کنونی هیپرتیروئیدی بوده و موجب ارتقاء درمان بیماری‌های تیروئید می‌شود (۱۴۹).

¹ Designer cell



تصویر ۲۷: الف) یک سوئیچ ژنی سلول پستاندار حساس به هورمون تیروئید که با محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - تیروئید در تقابل قرار می‌گیرد. مدار سینتتیک حسگر - کنش گر TSHAntag-TSR به صورت مداوم سطوح T₃ سیستمیک را پایش کرده و تولید TSHAntag مربوطه را هماهنگ نموده و بدین سان فعال‌سازی بیش از حد TSHR توسط آنتی‌بادی در بیماری گریوز را خنثی کرده و هموستاز هورمون تیروئید را با یک چرخه بازخوردی منفی سینتتیک برقرار می‌سازد. ب) سوئیچ ژنی حساس به هورمون تیروئید (TSR) (منبع: ۱۴۹).

فصل چہار دہم

کونکتوم

هدف برنامه پیشاهنگ مغز (Brain) که در دوم آوریل ۲۰۱۳ توسط اواما کلید خورد، سرعت بخشیدن به توسعه رهیافت‌های تجربی و نظری و نیز ضروریات فناوری‌های عصبی نوآورانه جهت درک دینامیسم و اصول ساختار و عملکرد مغز می‌باشد. پرسش علمی در قلب این پروژه 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 حقیقت، ریشه برنامه پیشاهنگ مغز در سایه چندین نشست که در بنیاد علمی و انستیتو 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 با زیرمجموعه‌ای کوچک از نرون‌ها، به تنهایی به دست آورد (۱۵۰).

بی‌شک، برنامه هم‌راستا با پروژه پیشاهنگ مغز، پروژه کونکتوم انسانی^۲ یعنی ماتریکس ارتباطی مغز انسان است که یک اساس

¹ Allen Brain Institute - ABN

² Human connectome

اجتناب‌ناپذیر 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 که درک عملکرد یک شبکه به شناخت عناصر و چگونگی به هم تنیدگی آن‌ها نیاز دارد. به چنین مجموعه داده‌هایی که در توصیف شبکه عناصر و پیوندهای میان آن‌ها که مغز انسان را می‌سازد، کونکتوم انسانی می‌گویند. شناخت کونکتوم انسانی در فناوری‌های شناختی، علوم اعصاب و عصب روان‌شناسی، نقش بی‌همتایی را ایفا می‌نماید. در هر صورت، آن چه اهمیت دارد آن است که مجموعه داده‌های حاصل از کونکتوم انسانی، ابزار مهمی در مدل‌سازی مکانیستیک و ترجمان داده‌های عملکردی مغز انسان است (۱۵۱). هنوز راه درازی مانده است تا به انتهای پروژه کونکتوم انسانی نائل شویم. تاکنون 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 سنونگ گفته است:

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

با این وجود، پژوهشگران در راه بازگشایی کونکتوم انسانی بسیار پابرجا هستند؛ 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 (۱۵۲).

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

۱/ مقیاس ماکرو شامل مناطق مغز و مسیرها

۲/ مقیاس مزو شامل ریزستون‌ها و الگوهای ارتباطی آن‌ها

۳/ مقیاس میکرو شامل نرون‌های واحد و سیناپس‌ها (۱۵۱).

یادآوری این نکته حائز اهمیت است که با شناخت کونکتوم امکان این که عملکردها را در 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 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 در ترجمان توالی‌یابی موجود در DNA به عملکرد سلولی، بافتی و ارگانیسمی ایفا می‌کنند. از این رو، به نظر می‌رسد که همانند پروژه ژنوم، پروژه کونکتوم نیز حاوی چنین پیچیدگی‌های بغرنج بوده و بدین سان هر دوی ژنوم و کونکتوم، شبکه‌های پیچیده‌ای را می‌آفرینند (۱۵۱).

¹ One synapse at a time

در یک فراگرد کلی، هدف پروژه کونکتوم انسانی، نقشه‌برداری از صدها منطقه مجزای عملکردی یا «بسته‌های» مغز انسانی می‌باشد تا بتوان به این درک رسید که چگونه این مناطق به یکدیگر پیوند داشته و چگونه هر کدامیک در رفتار ما مشارکت می‌نمایند.

همچنین هدف پروژه کونکتوم انسانی آن است تا این درک حاصل شود که چگونه سامانه‌های عملکردی پیچیده مغز در بیماری‌های اعصاب و روان به کژی می‌روند. برای پاسخ دادن به این چالش‌ها، به داده‌های حاصل از فناوری‌های پیشرفته وابسته به MRI از افراد جوان، افراد در حال رشد و سالمندان و نیز بیماران نیاز است (۱۵۲). بی‌شک، با این رهیافت، درک ما از مغز و بیماری‌های اعصاب و روان به گونه‌ای بنیادی شکل می‌گیرد که هم اکنون شاهد آذرخش‌های آن از فراسوی سال‌های آینده هستیم (۱۵۳).

کونکتومی‌کس^۱، تولید و مطالعه کونکتوم‌ها است: نقشه‌های جامع در دستگاه عصبی مرکزی یک ارگانیسم که به شکل تعریفی در مغز یا چشم یا دستگاه عصبی موجود در دستگاه گوارش آن موجود وجود دارد. در این تعریف آنچه آشکار است آن است که به فناوری‌های پیچیده‌ای در گستره فناوری‌های همگرا نیاز است.

در این مسیر تصویربرداری مسیرهای مغز انسانی، توسعه در دیفیوژن MRI (dMRI) برای بازساخت مسیرهای آناتومی در مطالعات کونکتومی

¹ Connectomics

بسیار حیاتی می‌باشد (۱۵۴). زیرا همانگونه که اشاره شد در قالب همین MRI های پیشرفته از مقیاس ماکرو (مانند dMRI و fMRI) است که می‌توان به مقیاس میکرو به وسیله میکروسکوپ‌های پیشرفته الکترونی حرکت نمود.

با این پیشگفتار کوتاه پیرامون کونکتوم، اکنون زمان آن رسیده است که به این پردازیم که چرا کونکتومیکس به عنوان فناوری همگرا می‌تواند در آینده علوم غدد نقش ایفا نماید؟ بدون تردید، پاسخ این پرسش در این نهفته است که به پیوند یافتگی علوم غدد با علوم اعصاب در گستره نورواندوکرینولوژی نظر بيفکنیم. داستان از بنیان‌های گذاشته شده در طی یک صد سال گذشته از کارهای هریس^۱ پیرامون کنترل مغز در ترشح هورمون‌های هیپوفیز پیشین و پسین به ترتیب از طریق فاکتورهای رهاسازنده^۲ ترشح شده در سیستم پرتال هیپوتالاموس - هیپوفیزی و مستقیماً از پایانه‌های آکسونی به دستگاه گردش خون عمومی آغاز می‌شود و امروزه به پلاستیسیته^۳ و برنامه‌ریزی اپی‌ژنتیکی^۴ سیستم‌های نورواندوکرین امتداد می‌یابد (۱۵۵).

ماحصل چنین رهیافت‌ها و پژوهش‌ها بدانجا کشانده شده است که به مغز نیز به عنوان یک ارگان اندوکرین نگریسته می‌شود و بدین سان حد و مرز میان نورولوژی و اندوکرینولوژی محو می‌گردد تا جایی که حتی دیواره

¹ Geoffrey W Harris

² Releasing factors

³ Plasticity

⁴ Epigenetic programming

خون - مغز^۱ نیز به عنوان یک بافت اندوکراین قلمداد می‌گردد (۱۵۶). دو دستگی نخستین میان اندوکرینولوژی و علوم اعصاب با منشأ آشکار جنینی متفاوت سلول‌های اندوکراین و نرون‌ها تقویت گردید ولی با درک کنونی از تعیین‌کننده‌های ملکولی و ژنومیک مقایسه‌ای، داستانی دیگر در حال شکل‌پذیری است و آن این است که مغز نیز یک ارگان اندوکراین بوده و اندوکرینولوژیست‌ها نیز می‌بایست در پی برآمدن بر چالش‌های هورمون‌های مغز برآیند.

در فراتر از فاکتورهای رها سازنده و شناخت آن‌ها به عنوان پپتیدهای عصبی^۲، امروزه شناخت ما از بیش از ۳۰۰ پپتید گوناگون که در ترکیبات متنوع در زیرجمعیت‌های متمایز از نرون‌ها در سراسر مغز بیان می‌شوند، گسترش یافته است. مغز از آن چه روزگاری به عنوان نرون‌های همگن که تصور می‌شد ویژگی عملکردی خود را عمدتاً از طریق الگوهای پیوند یافتگی سخت‌افزاری سیم‌پیچی شده خود به دست آورده و یک زبان مشترک را به اشتراک می‌گذارند به سوی این دیدگاه میل می‌نماید که مغز از تنوع گسترده‌ای از تیپ نرون‌های متنوع متمایز که به زبان‌های چندگانه گفتمان می‌کنند، تشکیل شده است. از این رو، پروژه کونکتوم انسانی در آشکارسازی این تصویر جدید از مغز بسیار راه‌گشا می‌باشد. در همین جابه‌جایی پارادایمی از مغز این واقعیت نهفته است که

¹ Blood-brain barrier

² Neuropeptides

شاید نتوان همانند گذشته نیز حد و مرزی میان انتقال دهنده عصبی^۱ و هورمون‌ها در نظر گرفت. بدین سان، پپتیدهای عصبی که عمدتاً به عنوان انتقال دهنده‌های عصبی در مغز نگریسته می‌شدند کم‌کم به عنوان پپتیدهای تنظیم کننده^۲ در علوم اعصاب و علوم غدد خودنمایی کرده و دوران جدیدی را در حوزه همگرایی علوم آغاز نموده‌اند (۱۵۷ و ۱۵۸). این پپتیدهای عصبی از مکانیسم‌های اتوکراین، پاراکراین و عصبی هورمون^۳ در فراتر از پیوند یافتگی سیناپسی و فعالیت الکتریکی تبعیت نموده و در مدار مکانیسم‌های همسان با ترشح سلول‌های اندوکراین کلاسیک قرار می‌گیرند. به زبان دیگر، پپتیدهای عصبی به عنوان خود تنظیم کننده‌های فعالیت عصبی، تنظیم کننده‌های پاراکراین جمعیت نرونی تجمع یافته و یا به عنوان تنظیم کننده‌های عصبی هورمونی جمعیت‌های متمایز نرونی، عمل می‌کنند (۱۵۸).

بر پایه چنین جابه‌جایی پارادایمی، پروژه کونکتوم انسانی که در پس‌زمینه خود بسیاری از فناوری‌های همگرا را یدک می‌کشد، در رازگشایی از بسیاری از پدیده‌های تنظیمی در عرصه علوم غدد که از مغز (به عنوان یک ارگان جدید اندوکراین)، منشأ می‌گیرند و موجبات سلامت و بیماری در پدیده‌های اندوکرینولوژی مانند سیکل قاعدگی و باروری، بروز یائسگی و پدیده‌های رشد و نمو می‌شوند می‌توانند پرده‌برداری

¹ Neurotransmitter

² Regulating peptides

³ Neurohormonal

نمایند. به زبان دیگر، این پروژه کونکتوم انسانی همراه با نقشه فعالیت مغز انسان است که به شکل فناوری‌های همگرا می‌توانند در نگرش ما به مکانیسم‌های هورمونی و تنظیمی و نیز بیماری‌زایی، تحول ایجاد کنند. بی‌شک، در این مسیر نیز فناوری‌های پیشرفته همگرای نوین، نوید دهنده اکتشافات آینده هستند. در حالی که رهیافت‌های شیمی ژنتیکی^۱ به صورت مستقیم گیرنده‌های جفت یافته پروتئین G^2 را هدف قرار می‌دهند، رهیافت‌های اپتوژنتیک^۳ عمدتاً برای فعال‌سازی یا منع نرون‌ها از طریق تنظیم کانال‌های یونی استفاده شده‌اند؛ هر چند که از ابزارهای فناوری اپتوژنتیک جهت هدف قرار دادن آبخار پیام‌رسانی درون سلولی استفاده شده‌اند. بنابراین، هر دوی رهیافت‌های شیمی ژنتیکی و اپتوژنتیکی می‌توانند برای هدف قرار دادن مسیرهای غیروابسته به فعالیت الکتریکی که رهاسازی پپتیدی را تنظیم می‌کنند (چنانچه مسائل اندازه‌گیری این رهاسازی در یک مقیاس زمانی مناسب حل شوند)، مورد پذیرش قرار گیرند (۱۵۸).

در هر صورت، این پیشرفت‌ها همراه با کونکتومیکس، چهره آینده علوم غدد را از تنظیم هورمونی تا سطح سنتز و متابولیسم مورد تغییر بنیادین قرار خواهند داد و همه این‌ها در سایه رشد نورواندوکرینولوژی ژرف حاصل خواهد آمد. این نگرش کونکتومی منحصر به مغز نیست و

¹ Chemogenetic

² G-protein-coupled receptors

³ Optogenetic approaches

امروزه می‌دانیم که دیدگاه سنتی مبنی بر اینکه سلول‌های اندوکرین روده‌ای^۱ اطلاعات را از روده به دیگر ارگان‌های بدن، با آزادسازی هورمون‌ها به درون گردش خون ارسال می‌دارند جامع نمی‌باشد؛ هر چند که برای بعضی از هورمون‌های گوارشی صادق است ولی برای مابقی درست نمی‌باشد.

برای مثال امروزه، می‌دانیم که بسیاری از عملکردهای فیزیولوژیک GLP-1 ترشح شده از سلول‌های اندوکرین روده‌ای از طریق فعال‌سازی پایانه‌های اعصاب حسی روده‌ای انجام می‌پذیرد. مخاط روده‌ای با اعصاب روده‌ای بیرونی و درونی دستگاه گوارش عصب‌دهی می‌شوند تا از محتویات پیچیده در حفرهٔ درونی روده آگاهی یافته و به آن‌ها پاسخ دهند. اما اکنون این دیدگاه شکل گرفته است که نرون‌های حسی روده‌ای به صورت غیرمستقیم نیز اطلاعات روده‌ای خود را از طریق رهاسازی هورمون‌ها از سوی سلول‌های اندوکرین روده‌ای دریافت می‌کنند. البته این ارتباط میان سلول‌های اندوکرین روده‌ای و اعصاب، دو طرفه بوده و فعالیت این سلول‌ها نیز با نرون‌های روده‌ای قابل تنظیم است. این ترکیب عملکردی هورمون‌های دستگاه گوارش و کونکتوم روده‌ای^۲ موجب انتقال پیام از سلول‌های حسی اپیتلیوم روده به مغز می‌شود. در هر صورت، ترکیب پیچیدهٔ عملکردی سلول‌های اندوکرین روده‌ای و کونکتوم روده‌ای موجب تنظیم حرکت در دستگاه گوارش، درک غذا و رفتار تغذیه‌ای و

¹ Enteroendocrine

² Gut connectome

پایش میکروبیوتای روده‌ای می‌شود (۱۵۹).

در یک فراگرد کلی، فناوری‌های همگرا موجود در پس‌زمینه تکامل درک ما از کونکتوم مغز و دستگاه گوارش، می‌توانند نه تنها در رازگشایی از ناشناخته‌های علوم غدد ما را یاری دهند بلکه می‌توانند از همگرایی علوم (علوم غدد و علوم اعصاب) نیز پرده‌برداری نمایند. این همگرایی تا بدانجا پیش رفته است که گارت لنج^۱ چنین می‌نویسد:

”برای مثال، با در نظر گرفتن همسانی‌های میان سلول‌های بتای پانکراس و یا هر تیپ سلول هیپوفیز با نرون‌ها، کاملاً آشکار به نظر می‌آید که اگر این سلول‌ها در مغز جایگزین می‌شدند، برای این که آن‌ها را نرون بنامیم، درنگ نمی‌کردیم“ (۱۵۸).

¹ Gareth Leng

فصل پانزدهم

ترانوسٹیک و تصویربرداری ملکولی

پزشکی سیستمی و پزشکی فرادقیق در سایهٔ پیشرفت‌های ژنوتیپ و فنوتیپ فردی و شناسایی مسیرهای ملکولی از طریق پلتفورم‌های امکیس با توان عملیاتی بالا^۱، امکان تشخیص و درمان ملکولی توأمان بیماری‌ها را با در نظر گرفتن ویژگی‌های پس‌زمینهٔ ملکولی فرد بیمار، فراهم آورده‌اند. این فناوری، ترانوستیک^۲ نام دارد (۱۶۰). فناوری همگرا ترانوستیک همچون ابزاری نیرومند در پزشکی فردگرایانه به کار گرفته می‌شود و تداخلات درمانی مناسب و ویژهٔ فرد را با حذف درمان‌های غیرلازم برای بیمارانی که درمان استاندارد مناسب آن‌ها نمی‌باشد فراهم می‌سازد و با بهینه‌سازی طرح درمانی مناسب، موجب ایجاد نگرشی نوین در پزشکی و به ویژه در اندوکرینولوژی هسته‌ای^۳ بالینی گردیده است. در پیش از این نیز در اندوکرینولوژی هسته‌ای بالینی از مفهوم ترانوستیک در درمان با ید رادیواکتیو در سرطان تمایز یافتهٔ تیروئیدی استفاده شده است. در واقع، در پزشکی فردگرایانه با استفاده از ابزارهای ترانوستیک ید رادیواکتیو، اثرات درمانی با سطح بالا به همراه پرهیز از عوارض ناخواسته

¹ High throughput omics

² Theranostic

³ Nuclear endocrinology

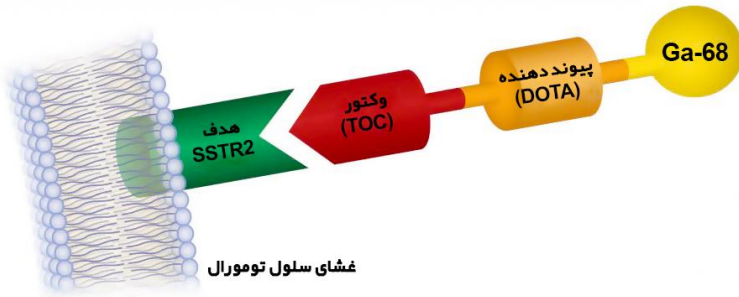
جدی، از طریق طرح درمانی ویژه هر فرد می‌توان ارائه داد. بدین سان، کاربرد این فناوری همگرا در درمان سرطان‌های تیروئیدی، چه تمایز یافته و یا غیرتمایز یافته، گسترش خواهد یافت (۱۶۱).

این به معنای آن است که در آینده، ید رادیواکتیو با دیگر شیوه‌های درمانی ترکیب خواهد شد؛ برای مثال، از FDG ممکن است برای شناسایی بیمارانی که مقاوم به ید رادیواکتیو هستند، در پیش از درمان، استفاده شود و بدین طریق هر دوی ید رادیواکتیو و درمان هدفمند^۱ را می‌توان برای درمان جنبه‌های گوناگون یک بیماری مورد استفاده قرار داد (۱۶۲).

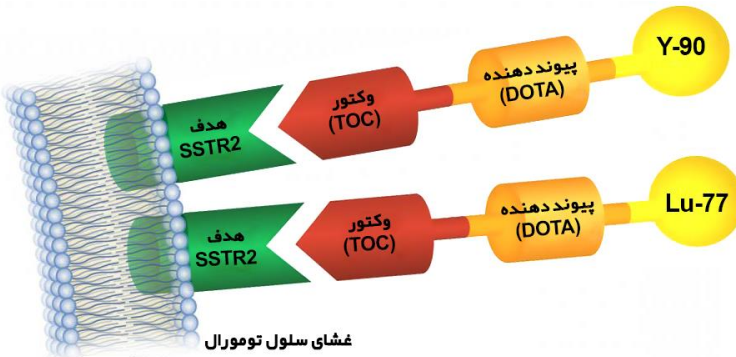
اما پیش از این که ژرف‌تر به منظرهای کاربردی فناوری همگرا ترانوستیک در اندوکرینولوژی هسته‌ای و چشم‌انداز آن بنگریم، به معرفی مختصر آن می‌پردازیم. همانگونه که عنوان گردید، ترانوستیک از ترکیب واژگان درمانی Therapeutics و تشخیصی Diagnostics برآمده است و در این فناوری یک رادیو داروی فعال جهت شناسایی (تشخیص) و یک رادیو داروی دیگر برای رهایش دارویی، جهت درمان تومور اصلی و یا هر تومور متاستاتیک، استفاده می‌شود. برای مثال، گیرندهٔ سوماتواستاتین (SSTR₂) بر روی غشاء سلول تومورال می‌تواند به عنوان هدف داروهای سرطانی عمل نماید. رادیو داروی فعال تشخیصی ⁶⁸Ga-DOTATOC، این گیرنده را هدف قرار می‌دهد. با تزریق وریدی و چرخش آن در گردش خون، این رادیو دارو به همهٔ بافت‌های بدن می‌رسد. اگر بیمار یک تومور

¹ Targeted treatment

نورواندوکرین با $SSTR_2$ بر روی غشای سلول تومورال خود داشته باشد، این رادیو دارو به گیرنده $SSTR_2$ متصل گردیده و در اسکن PET قابل مشاهده خواهد بود (تصویر ۲۸).



تصویر ۲۸: رادیوداروی تشخیصی $Ga-68$ DOTATOC که گیرنده $SSTR_2$ را هدف قرار می‌دهد (منبع: ۱۶۳).



تصویر ۲۹: هدف قرار دادن سلول‌های تومورال که دارای گیرنده $SSTR_2$ بر غشاء هستند با رادیوداروهای $Y-90$ و $Lu-177$ (منبع: ۱۶۳).

هنگامی که تومور نورواندوکراین با استفاده از این رادیو دارو فعال و اسکن PET تشخیص داده شد، آنگاه Ga-68 را می‌توان با رادیو داروی دیگری مانند Lu-177 (Lutetium-177) یا Y-90 (Yttrium-90) جایگزین کرد که می‌تواند سلول‌های تومورالی که بر سطح غشاءهای خود گیرنده^۲ SSTR₂ دارند هدف قرار داده و بکشد (تصویر ۲۹).

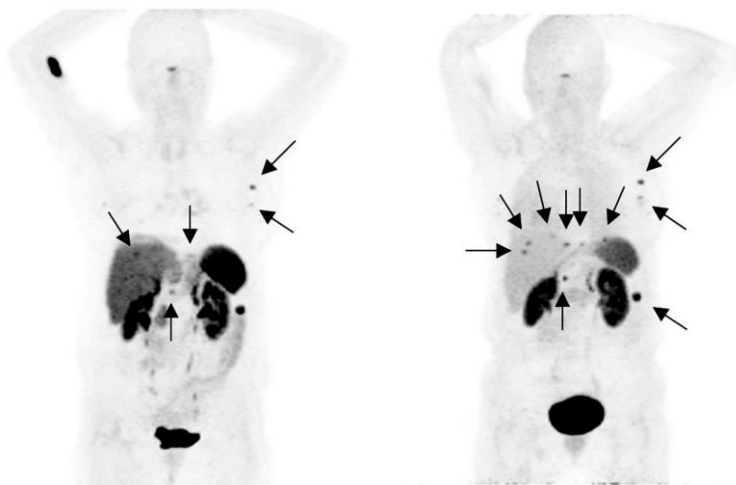
سلول‌های سالم که فاقد گیرنده^۲ SSTR₂ بر غشاء خود هستند مورد تأثیر رادیودارو قرار نمی‌گیرند (۱۶۳). گرچه تصویربرداری‌های ملکولی و ردیاب‌های نوین PET و بیوپسی مایع^۱ در ترکیب با آزمایش‌های DNA و RNA، در گام به سوی پزشکی فرادقیق در تومورهای نورواندوکراین مورد استفاده قرار گرفته یا خواهند گرفت اما درمان رادیو نوکلئیدی گیرنده^۲ پپتیدی با رادیو لیگاندها^۳ از شیوه‌های درمان‌های نوپدید هستند که در نئوپلاسم‌های نورواندوکراین وارد فازهای گوناگون کارآزمایی‌های بالینی شده‌اند (۱۶۴).

درمان رادیو نوکلئیدی با 177Lu DOTA-TATE، پیشامدهای بیماران با نئوپلاسم‌های نورواندوکراین به خوبی تمایز یافته پیشرفته که برای گیرنده^۲ سوماتواستاتین مثبت هستند را با 68 GA-DOTA بهبود بخشیده است (۱۶۵).

¹ Liquid biopsy

² Peptide receptor radionuclide

³ Radioligands



تصویر ۳۰: تصویربرداری با PET با استفاده از آگونیست گیرنده SSTR₂ (سمت چپ) در مقایسه با آنتاگونیست گیرنده SSTR₂ (68Ga-OPS202) (سمت راست) در همان بیمار که دچار تومور نورواندوکراین به خوبی تمایز یافته ناحیه ایلئوم (برداشت شده) بوده و دارای متاستاز در کبد، پستان و پریتونئوم بوده است (منبع: ۱۶۶).

این ویژگی برجسته نئوپلاسم‌های نورواندوکراین در بیان فزون یافته همگن گیرنده‌های هورمونی پپتیدی خاص بر روی سطح سلول‌های تومورال که ترشح و تکثیر سلولی را در این نئوپلاسم‌ها کنترل می‌کنند، اهداف ملکولی را برای تداخلات تشخیصی و درمانی (ترانوستیک) فراهم می‌سازند (۱۶۶).

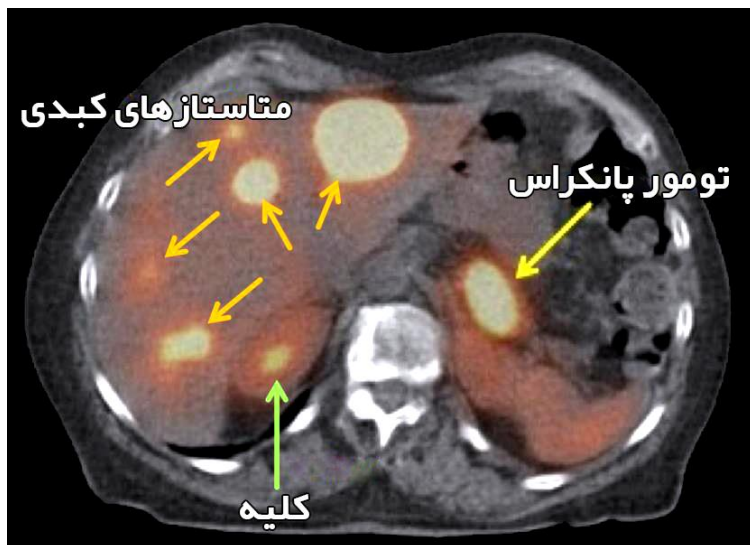
در کاربرد از فناوری ترانوستیک جهت چیرگی بر نئوپلاسم‌های نورواندوکراین یا گستره‌های دیگر، به تیمی متشکل از اندوکرینولوژیست،

جراح، انکولوژیست و متخصصین پزشکی هسته‌ای نیاز است. بی‌شک، آینده‌هیجان‌انگیزی برای پیشرفت در توسعه رادیو داروهای فعال که گیرنده‌های دیگر سطح سلولی یا مسیرهای آنزیمی و تنوع‌های کلونال را هدف قرار می‌دهند و همچنین استفاده از ترکیباتی که تابش‌های آلفا و بتا^۱ را ساطع می‌کنند، وجود دارد (۱۶۷). در همین راستای راهبردی است که مفهوم «فوتوتیپ تصویربرداری» معنا می‌یابد.

در واقع، هر «فوتوتیپ تصویربرداری» به صورت یک نشانگر زیستی ملکولی نگریسته می‌شود که گستره‌ای متنوع از رویدادهای پاتوفیزیولوژیک شامل تغییرات ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی را بازتاب داده و یکپارچه می‌نماید؛ برای مثال، فوتوتیپ‌های $^{18}\text{F-FDG}$ در طبقه‌بندی تومورها (مانند سرطان تیروئید مقاوم، سیستم درجه‌بندی تومور نورواندوکراین) استفاده می‌شود زیرا مطالعات گوناگونی نشان داده‌اند که $^{18}\text{F-FDG}$ اطلاعات ارزشمندی برای پیش‌آگهی بعضی از سرطان‌ها مانند سرطان‌های تیروئیدی (مدولار و فولیکولار) و تومورهای نورواندوکراین فراهم می‌سازد. همچنین برداشت $^{18}\text{F-FDG}$ را می‌توان در بعضی از بدخیمی‌ها به عنوان نشانگر فعالیت متابولیک اندوتلیال نگریست و از آن برای پایش پاسخ به درمان ضد آنژیوژنیک^۲ استفاده کرد.

¹ Alpha - and beta - emitters

² Antiangiogenic therapy



تصویر ۳۱: تومور پانکراس همراه با متاستازهای آن در اسکن PET با استفاده از Ga-68 DOTATOC (منبع: ۱۶۳).

اخیراً، ایمن درمانی با منع کننده‌های چک پوینت^۱، رهیافت درمان را در پاره‌ای از بدخیمی‌ها متحول ساخته است. این راهبرد درمانی هم اکنون در بدخیمی‌های اندوکراین تحت مطالعه می‌باشد و پیش‌بینی می‌شود که تومورهای با ناپایداری ژنتیکی بالاتر (آناپلاستیک و سرطان تیروئید با تمایز ناچیز، تومورهای نورواندوکراین گوارشی G₃ و کارسینوم آدنوکورتیکال)، بهترین پاسخ دهنده به این رهیافت باشند. در آینده، تصویربرداری غیر تهاجمی لیگاندهای ایمنی در تومورها، در این مسیر،

¹ Check - point inhibitors

بسیار کمک کننده خواهد بود (۱۶۸).

اخیراً در تومورهای دیگر اندوکراین مانند کورتیکوتروپینوما^۱، شیوه CT - PET 68Ga CRH به شکل یک تصویربرداری غیرتهاجمی نوین با هدف قرار دادن گیرنده‌های CRH ارائه شده است که نه تنها مرزهای تومور را تعیین نموده و اطلاعات ارزشمندی را برای جراح در هنگام جراحی تومور فراهم می‌نماید بلکه در تفریق منبع هیپوفیزی و خارج هیپوفیزی سندرم کوشینگ وابسته به ACTH نیز کمک می‌نماید (۱۶۹). در آئنده این رادیوداروهای فعال نه تنها در تشخیص بیماری اندوکراین خاص یا تومورال به کار خواهند رفت بلکه یک پلتفورم درمانی را برای توسعه رادیو داروهای فعال جهت اهداف درمانی و دیگر راهبردهای درمانی، فراهم می‌سازند (۱۶۸).

¹ Corticotropinoma

فصل شانزدهم

هوش مصنوعی و یادگیری ماشین

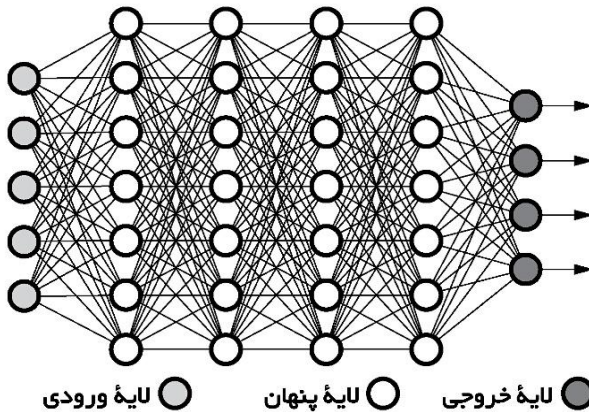
هوش مصنوعی یکی از برجسته‌ترین فناوری‌های مطرح در این گستره است که روز به روز ارزش بی‌مانند آن در حوزه‌های گوناگون علوم پزشکی هویدا می‌گردد. هوش مصنوعی توانسته است با ارائه تشخیص‌های فرادقیق، منسجم و یکپارچه، به افزایش بهره‌وری و کارایی در نظام سلامت، کمک شایانی بنماید. هوش مصنوعی به صورت کاربرد تکنیک‌هایی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

¹ Machine learning

بر وجود سرطان است)، تبدیل می‌شوند. با استفاده از الگوریتم‌ها جهت یادگیری از مشاهدات، آن‌گاه رایانه تعیین می‌کند چگونه نگاهی 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^۱ معروف است.

شبکه عصبی یادگیری ژرف



تصویر ۳۲: ساختار یک شبکه عصبی ژرف با یک لایه ورودی، بسیاری لایه‌های پنهان و لایه خروجی

¹ Supervised machine learning

این توانایی، پیدا کردن یک مدل 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. یک زیرگستره 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 سریع اسکن‌های پزشکی، ضایعات پوستی، برداشت پولیپ‌های کوچک در هنگام کولونوسکوپی، شناخت پاتولوژی در تصاویر از شبکیه چشم افراد دیابتی و آشکار نمودن آریتمی‌های قلبی مانند فیبریلاسیون دهلیزی (با رصد داده‌های حاصل از حسگرهای موجود بر روی مچ دست و هزاران مورد دیگر) بپردازد.

پدیداری یادگیری ژرف در پناه فزونی در داده‌های بزرگ و رشد دائم توان یارانه‌ها فراهم آمده است. وجود انعطاف‌پذیری در ساختار شبکه‌های عصبی به یادگیری ماشین، توان مضاعفی را می‌دهد (۱۷۰ و ۱۷۱).

از آنجا که اصطلاحات «هوش مصنوعی»^۲ و «یادگیری ماشین»^۳ اغلب با یکدیگر و گاهی نیز به جای یکدیگر در ادبیات علمی پزشکی

^۱ Deep learning

^۲ Artificial intelligence

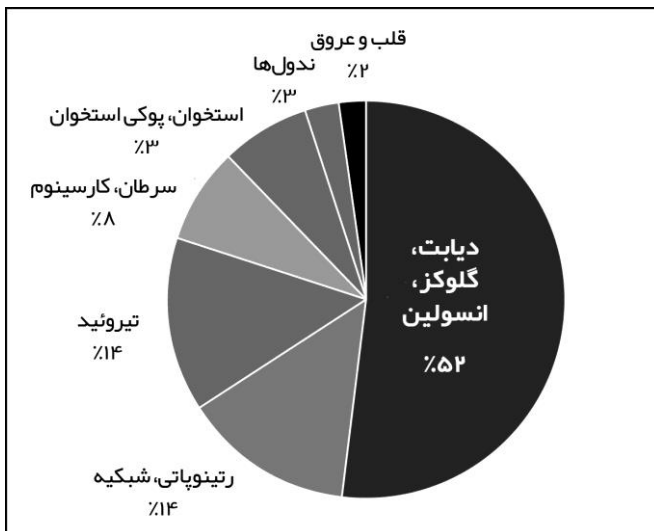
^۳ Machine learning

استفاده می‌شوند، پسندیده است که تعریف سازمان غذا و دارو آمریکا از هوش مصنوعی در اینجا آورده شود: «دانش و مهندسی ساخت ماشین‌های هوشمند، به ویژه برنامه‌های رایانه‌ای هوشمند». یادگیری ماشین نیز به صورت یک «تکنیک هوش مصنوعی است که برای طراحی و تربیت الگوریتم‌های نرم افزاری جهت یادگیری و عمل بر روی داده‌ها می‌توان به کار برد» تعریف می‌گردد که از این رو، یادگیری ماشین در زیردامنه هوش مصنوعی معنا می‌یابد. بنابراین، همه یادگیری ماشین‌ها، هوش مصنوعی هستند ولی هر هوش مصنوعی‌ای شامل یادگیری ماشین نمی‌باشد. «یادگیری ژرف» به یک زیردامنه از الگوریتم‌های یادگیری ماشین انباشت یافته از شبکه‌های عصبی چند لایه ارجاع دارد که ساختار شبکه مغز انسان را شبیه‌سازی می‌نماید (۱۷۲).

در اندوکرینولوژی نیز هوش مصنوعی و یادگیری ماشین کاربرد فزاینده‌ای را یافته‌اند و پزشکان از آن برای بهبودی در دقت تشخیص و کمک به تداخلات درمانی و جراحی خود استفاده می‌کنند و شیوه‌های تشخیصی و درمانی بر پایه فنوتیپ منحصر به فرد و سیمای ژنتیکی فرد بیمار با استفاده از هوش مصنوعی امکان‌پذیر می‌گردد و از این رو، هوش مصنوعی و یادگیری ماشین، نویدگر آغاز دوران جدیدی در علوم غدد می‌باشند (۱۷۳).

در یک بازنگری که در سال ۲۰۲۰ توسط هونگ و همکاران در پایگاه داده‌ها انجام گردید، آشکار شد که حدود تعداد ۲۰۰۰ مقاله پیرامون

یادگیری ماشین در پژوهش‌های اندوکرینولوژی و متابولیسم تا پایان دهه گذشته به چاپ رسیده است (۱۷۲).



تصویر ۳۳: مطالعات بر پایه یادگیری ماشین در گستره اندوکرینولوژی در طی سال‌های ۲۰۱۵-۲۰۱۹ (منبع: ۱۷۲)

از نظر این پژوهشگران، هوش مصنوعی و یادگیری ماشین، در غربالگری و تشخیص (بهبودی در راهبردهای غربالگری، تسهیل در جریان تشخیصی، یافت خوشه‌های جدید بیماری و همبستگی‌ها)، پیش‌بینی خطر (پیامدهای بالینی، پاسخ‌های درمانی) و پژوهش‌های ترجمانی^۱، در اندوکرینولوژی و متابولیسم کاربرد دارند (۱۷۲).

^۱ Translational research

توجه جامعهٔ اندوکراین^۱ به هوش مصنوعی و یادگیری ماشین با ارائه نتایج شگفت‌انگیز آن‌ها در کاهش جراحی‌های غیرضروری تیروئید و پیامدهای بهتر دیابت جلب گردید (۱۷۴).

برای نشان دادن نقش هوش مصنوعی و یادگیری ماشین در موارد فوق‌الذکر به چند مثال در این زمینه‌ها می‌پردازیم. در یک مطالعهٔ جدید نشان داده شد که مدل توسعه یافته از طریق یادگیری ماشین خودکار می‌تواند ویژگی بالایی را برای شناسایی ندول‌های تیروئید یافت شده توسط سونوگرافی با جهش‌های خطر بالا در آزمایشات ملکولی ارائه دهد. این یافته نشان دهندهٔ وجود امید برای کاربردهای تشخیصی تفسیر توسط یادگیری ماشین تصاویر سونوگرافیک در ندول‌های تیروئیدی است که در وضعیت بینابینی قرار می‌گیرند (۱۷۵). کاربرد یادگیری ماشین در تفسیر نتایج FNAهای تیروئید نیز حاکی از یک جابه‌جایی پارادایمی در پاتولوژی به سوی پاتولوژی دیجیتال و محاسبه‌گرایانه^۲ است (۱۷۶).

ادغام یک الگوریتم یادگیری ماشین در سامانهٔ داده‌ها و گزارش‌دهی تصویربرداری تیروئید کالج آمریکایی رادیولوژی (TI-RADS)، عملکرد رادیولوژیست را بهبودی داده و پیش‌بینی خطر بدخیمی بهتری را در طبقه‌بندی گره‌های تیروئید و مورد شناسایی قرار دادن ندول‌های پرخطر ایجاد کرده است (۱۷۷).

در یک مطالعهٔ چند مرکزی تشخیصی که در زمینهٔ کاربرد مدل

¹ Endocrine Society

² Computational pathology

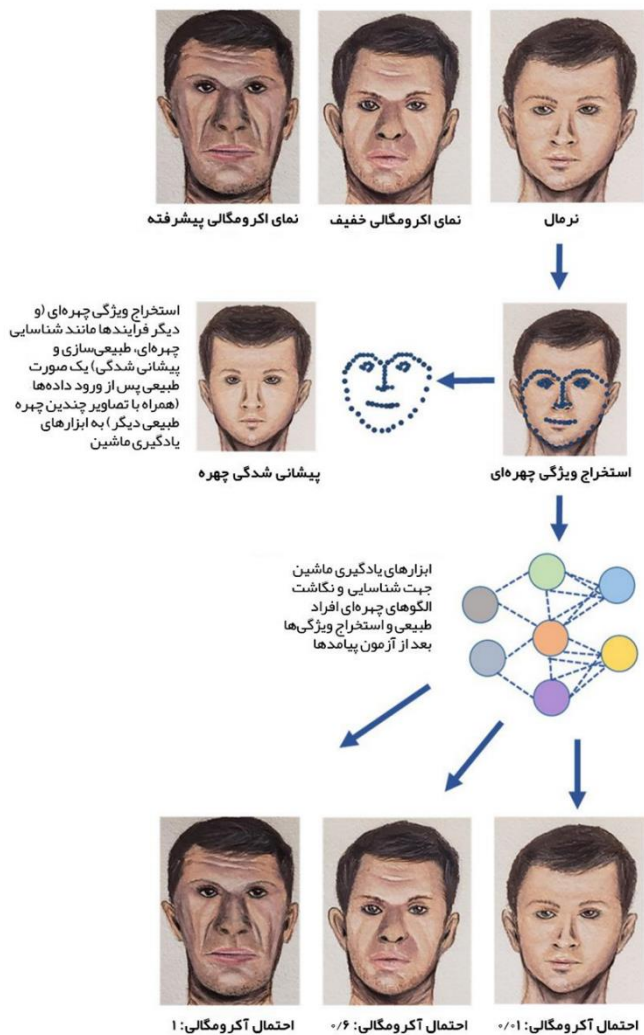
هوش مصنوعی بر پایه یادگیری ماشین جهت کمک به تشخیص ندول‌های تیروئیدی و درمان آن‌ها انجام گردید، آشکار شد که این مدل (ThyNet) می‌تواند به صورت چشمگیری عملکرد تشخیصی رادیولوژیست‌ها را بهبود داده و کمک نموده تا از FNA های غیرضروری ندول‌های تیروئیدی کاسته شود (۱۷۸).

کاربرد مدل‌های یادگیری ماشین در طبقه‌بندی پوکی استخوان با استفاده از گرافی‌های استخوان لگن نشانگر دقت بالای آن‌ها بود که عملکرد این مدل‌ها با افزودن متغیرهای همراه از پرونده بیمار، افزایش یافت (۱۷۹). در هر صورت، مدل‌های یادگیری ماشین و یادگیری ژرف در مطالعات پوکی استخوان کاربرد یافته‌اند تا بتوانند خطر شکستگی را مدل‌سازی کنند (۱۸۰). ضایعات تازه در غده هیپوفیز تا ۱۸ درصد از بیماران سرطانی که درمان با منع‌کننده‌های چک‌پوینت ایمنی^۱ دریافت می‌دارند مشاهده می‌گردد. از یادگیری ماشین برای تعریف شاخص‌های تشخیص افتراق میان متاستاز هیپوفیز از هیپوفیزیت خود ایمن^۲ در بیماران تحت درمان با منع‌کننده‌های چک‌پوینت ایمنی استفاده گردید (۱۸۱).

جالب اینجا است که شیوه‌های یادگیری ماشینی می‌توانند به صورت دقیقی، آکرومگالی را از تصاویر صورتی تشخیص دهند (۱۸۲) (تصویر ۳۴).

¹ Immune checkpoint blockade

² Autoimmune hypophysitis



تصویر ۳۴: کاربرد یادگیری ماشین برای تشخیص و مدیریت بیماری‌های اندوکراین

(در این تصویر شناسایی آکر و مگالی

بر پایه ویژگی‌های چهره‌ای نشان داده شده است) (منبع: ۱۷۳).

یک گروه که توسط پژوهشگران در گوگل هدایت می‌شد، یک الگوریتم را توسعه داد که به شکل خودکار، رتینوپاتی دیابتی و ادم ماکولا را مورد شناسایی قرار می‌دهد. آن چه که ما می‌دانیم آن است که در این کار، این پژوهشگران، از ۱۲۸۱۷۵ تصویر شبکه‌ی برای آموزش و دو مجموعه تصاویر اعتبارسنجی شده (۹۹۶۳ و ۱۷۴۸ تصویر)، مجموعاً بیش از ۷۵ هزار بیمار، استفاده کردند. تصاویر شبکه‌ی توسط بیش از ۶۰ چشم پزشک دارای مورد تخصصی، درجه‌بندی شدند که بعضی از این چشم پزشکان، هزاران تصویر (با محدوده‌ی میانه از ۱۷۴۵ تا ۸۹۰۶ تصویر) را خواندند. نرم‌افزار توسعه یافته دارای حساسیت تأثیر برانگیز ۸۷ تا ۹۰ درصد و ویژگی ۹۸ درصد بود. گوگل تنها تیمی نبود که الگوریتم یادگیری ژرف را برای رتینوپاتی دیابتی توسعه داد. با استفاده از بیش از ۳۵ هزار تصویر شبکه‌ی، IBM، دقت ۸۶ درصد را گزارش کرد. حتی یک فرد ۱۶ ساله به نام کاوبا کوباراپو، یک الگوریتم را با اقتباس از ResNet-50 مایکروسافت توسعه داد و از داده‌های ۳۴ هزار تصویر از انستیتو ملی چشم برای آموزش استفاده کرد. او به همراه برادرش و تیم خود، یک شرکت به نام Eyeagnosis را تشکیل دادند و یک اتصال لنزی سه بعدی را برای یک گوشی هوشمند طراحی کردند؛ به گونه‌ای که الگوریتم می‌توانست به شکل بالقوه در هر جایی برای تشخیص رتینوپاتی دیابتی به کار برده شود. یک شرکت زایشی از گروه چشم پزشکی دانشگاه ایووا به نام IDx یک الگوریتم یادگیری ژرف را توسعه داد که از دوربین شبکه‌ی‌ای تاپ‌کن برای شناسایی رتینوپاتی دیابتی استفاده می‌کرد. در ده

مکان در آمریکا، گروهی از ۹۰۰ بیمار دیابتی، به شکل آینده‌نگرانه، در مطب‌های پزشکان عمومی، مورد معاینه چشم با ماشین IDx به اضافه الگوریتم قرار گرفتند. تصاویر بلافاصله به ابر (Cloud)، جهت آنالیز انتقال یافتند و نتایج ظرف چند دقیقه آماده بودند. دقت تشخیصی برای رتینوپاتی دیابتی بالا بود و حساسیت ۸۷ درصد و ویژگی ۹۰ درصد به دست آمد. IDx در سال ۲۰۱۸، توسط FDA مورد تأیید قرار گرفت (۱۳).

با استفاده از یادگیری ماشین این امکان وجود دارد تا به صورت دقیقی گروه‌های پرخطر را برای پیش‌بینی موارد آینده دیابت بهتر از امتیازبندی‌های خطر موجود، مورد شناسایی قرار داد (۱۸۳).

دستاوردهای اشاره شده پیرامون هوش مصنوعی و یادگیری ماشین چند نکته را گوشزد می‌نمایند:

۱/ برنامه آموزش دانشکده‌های پزشکی می‌بایست از تمرکز بر فراگیری اطلاعات به مدیریت دانش و مهارت‌های ارتباطی سوق نماید.

۲/ پزشکان باید در زمینه مدیریت و کار با برنامه‌های کاربردی هوش مصنوعی و یادگیری ماشین آموزش یابند.

۳/ تمرکز می‌بایست بر تربیت پزشکان جهت تفسیر داده‌های خروجی هوش مصنوعی و یادگیری ماشین گذاشته شود تا به صورت مؤثری این نتایج در تصمیم‌گیری‌های بالینی مورد استفاده قرار گیرند (۱۷۳).

فصل هفدهم

اندوکرین – اینترنت اشیاء (IoT)

اینترنت اشیا^۱ (IoT)، اشاره به شبکه‌ به هم پیوسته اجسام فیزیکی همچون حسگرها، ادوات سنجش سلامت، سنجش‌گرهای هوشمند، دستگاه‌های خانگی، وسایل خودران و غیره دارد که این به هم پیوستگی گسترده، اجسام را توانمند می‌سازد تا حس، فرآوری اطلاعات و ارتباط میان یکدیگر را انجام داده و به صورت خودکار با افراد برهم‌کنش کرده و هوشمندانه به ارائه خدمت به کاربران بپردازند. اینترنت اشیا از دستاوردهای بی‌همتای انقلاب صنعتی چهارم است که هنوز بسیار مانده است تا کاربردهای آن تجلی نموده و اثر آن بر جوامع بشری رخنمود یابد. در واقع، اینترنت اشیا یک فناوری پیشرفته است که همه اجسام هوشمند را در قالب یک شبکه، بدون هیچ برهم‌کنش انسانی، به هم پیوند می‌دهد. از این رو، هر شی‌ای که بتوان آن را اتصال به اینترنت داد تا به پایش انتقال داده‌ها بپردازد را می‌توان یک وسیله اینترنت اشیا نامید (۱۸۴).

چنانچه انقلاب صنعتی چهارم که درخشش‌های آن را کم‌کم شاهد هستیم را یک همگرایی میان فناوری‌های دیجیتالی، فیزیکی و بیولوژیکی در نظر بگیریم، بی‌شک اینترنت اشیا، در کنار دستاوردهای دیگر این

¹ Internet of Things (IoT)

انقلاب مانند هوش مصنوعی، نانوزیست فناوری، علوم مواد پیشرفته، ذخیره‌سازی انرژی، محاسبه‌گری کوانتومی و رباتیک، همچون ستاره‌ای درخشان خودنمایی می‌کند (۱۸۵).

در واقع اینترنت اشیا، جهان ادوات هوشمندی است که با اینترنت به یکدیگر اتصال دارند و داده‌های بلادرنگ^۱ را به شبکه‌ای از ماشین‌های پردازشی که در میان خود ارتباط برقرار نموده (پردازش ماشین به ماشین) خوراکی‌رسانی کرده و داده‌ها را بر اساس مربوط بودن، تریاژ نموده (یادگیری ماشین) و الگوها را برای تبدیل شدن آن‌ها به معادلات، مشاهده می‌کنند (۱۸۶).

جالب در اینجا است که از دیدگاه مهندسان IoT، از سه سامانه موجود در بدن یعنی سامانه‌های عصبی، ایمنی و اندوکراین، این سامانه‌های اندوکراین است که همچون یک واحد عملکردی خود ساماندهی فرادقیق که بسیار همانند یک زیرساخت اینترنت اشیا در مقیاس بزرگ است خود را نشان می‌دهد. زیرا در این سامانه، پیام‌ها و دستورات (هورمون‌ها) و انتقال داده‌ها هماهنگ بوده و هم‌زمانی یافته و فرآوری می‌شوند و چند شاخگی‌های طویل که از فرایندهای هم‌زمان چندگانه جریان می‌یابند در همه شبکه رخنمایی می‌کنند. از این رو، در زیرساخت اینترنت اشیا آینده، سامانه اندوکراین، یک کاندید مناسب برای الهام‌بخشی جهت توسعه بیشتر در میان افزار، تجزیه و تحلیل و

^۱ Real-time data

تصویرسازی اینترنت اشياء خواهد بود (۱۸۷)؛ حتی تعدادی از مهندسان IoT در ادغام مفاهیم و مشاهدات سامانهٔ مصنوعی اندوکراین با سامانهٔ ایمنی تحت عنوان سامانهٔ ایمنی - اندوکراین^۱ نیز جهت الهامبخشی در طراحی الگوریتم‌ها برای خدمات اینترنت اشياء، اقدام کرده‌اند (۱۸۸).

همانگونه که در انقلاب صنعتی سوم، فناوری اطلاعات و ارتباطات اثری شگرف را بر نظام سلامت و ارائه مراقبت‌های طبی فرود آورد، در انقلاب صنعتی چهارم نیز فناوری اینترنت اشياء بر نظام‌های سلامت و پزشکی اثرات تحول برانگیزی وارد خواهد کرد که درخشش‌های آن را می‌توان از هم اکنون مشاهده کرد و پیش‌بینی نمود که در سال ۲۰۴۵ نیز به مرز تکنیکی خود سیر نماید. چنین می‌نماید که چالش‌های کنونی که نظام‌های سلامت با آن‌ها گریبانگیر هستند مانند پدیدهٔ پیر شدن جمعیت، کمبود منابع ارائه خدمات سلامت و فزونی در هزینه‌های پزشکی، فناوری‌های برپایهٔ اینترنت اشياء بتواند در پرداختن به این چالش‌ها، ما را یاری نمایند (۱۸۹).

بی‌شک، رشد بی‌امان ادوات تلفن‌های هوشمند و برنامه‌های کاربردی و پیوند یافتگی فراگستردهٔ بی‌سیم ادوات الکترونیکی و دیجیتال همراه با در دسترس بودن سرمایهٔ معنوی، مهارت و سرمایه‌های سازمانی غیرملموس و به زبان دیگر، سرمایهٔ دانش بنیان، در رشد و شکوفایی اینترنت اشياء و نیاز به آن نقش مهمی را بر عهده دارند. چندین روند موجود در کنار

¹ Immune-endocrine system

نیازمندی‌های اقتصاد دانش بنیان به همگرایی به سوی اینترنت اشیاء، نقش ایفا می‌نمایند که یکی از آن‌ها روند فزونی نیاز به کیفیت و کاهش هزینه‌ها است. در نظام سلامت نیز روند فزاینده کاربرد پزشکی از راه دور و سلامت از راه دور نیز موجب تعالی در اینترنت اشیاء گردیده و مفهوم اینترنت m-health اشیاء، گسترده‌تر خواهد شد (۱۸۹).

در واقع، در اینترنت اشیاء، مفاهیم پزشکی از راه دور، سلامت از راه دور، تلفن‌های هوشمند و برنامه‌های کاربردی، هوش مصنوعی و یادگیری ماشین و زیست حسگرهای پوشیدنی و کاشتنی با یکدیگر امتزاج یافته و همگرایی می‌یابند.

برای آشکارسازی این مفهوم در گستره اندوکرینولوژی، به مطالعه پایه‌ای که توسط گروهی از پژوهشگران تحت عنوان TPT^۱ انجام گردید، اشاره می‌شود؛ هر چند که این مطالعه هنوز بسیار مقدماتی بوده و لایه‌های سطحی از اندوکراین - IoT را به نمایش می‌گذارد. در این پژوهش، خوشه‌ای از اینترنت اشیاء، هوش مصنوعی، زیست حسگرهای معتبر، پایش مداوم گلوکز^۲ از طریق پروفایل سرپایی گلوکز^۳ با الگوریتم‌های یادگیری ماشین یکپارچه گردید تا پزشکان را قادر نماید بیماران را در کنترل دیابت توانمند کنند (۱۹۰).

نتایج این مطالعه اخیر، در کنترل HbA1c و مقاومت نسبت به

¹ Twin Precision Treatment (TPT)

² Continuous glucose monitoring

³ Ambulatory Glucose Profile

انسولین، بسیار شگفت‌انگیز بوده است (۱۹۰).

بدون تردید، در قلب فناوری اندوکراین - IoT مانند دیگر بخش‌های اینترنت اشیا، 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 زیست محیطی 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، محیط و سلامت نیز پرده برخواهند داشت (۱۹۱).

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 فشار خون را ثبت و به تلفن هوشمند فرد و سپس به شبکه پیچیده «ابر»^۲ که پزشک، داروساز و دیگر ارائه دهندگان خدمات سلامت به آن متصل هستند، شرایط فیزیولوژیک بیمار را اطلاع

¹ Wearable health sensors

² Cloud

دهند (۱۹۱).

در اندوکراین - IoT این ادوات پوشیدنی حسگر و ادوات کاشتنی حسگر و همچنین نانوربات‌ها و ربات‌های نانویی آینده که در بدن قرار دارند، می‌توانند اطلاعات حاصل از سنجش هورمون‌های گوناگون، وضعیت میکروبیوتای بدن (گوارشی)، عملکرد بهینهٔ بلادرنگ غدد درون‌ریز همراه با اثرات هورمونی بر روی سنجش‌های فیزیولوژیک بدن در شرایط سلامت و بیماری را ارسال نمایند. این ادوات نیز همزمان با یکدیگر برهم‌کنش داشته و از طریق تداخل انسانی و یا ماشینی به صورت برهم‌کنش ماشین - ماشین بر این اطلاعات تفسیر و مداخلات لازم انجام می‌شود. در این سطح از اینترنت اشیاء، اندوکراین - IoT می‌تواند قابل استفاده در خانه برای ارائه خدمات از راه دور، ارائه مراقبت‌های سلامت الکترونیک و مدیریت بیمارستانی قرار گیرد.

بدون تردید، در اندوکراین - IoT، تلفن‌های همراه هوشمند و برنامه‌های کاربردی، نقش کلیدی را بر عهده دارند. برای مثال، با ارسال اطلاعات تغذیه‌ای و کالری مصرفی، وضعیت میکروبیوتای بیمار همراه با سنجش مداوم گلوکز خون، سنجش وضعیت انسولین و مقاومت نسبت به آن به تلفن هوشمند بیمار انجام گردیده و همزمان به کاربران دیگر در فضای مجازی (مانند پزشکان و ارائه دهندگان خدمات سلامت) ارسال می‌گردد و با دسترسی آن‌ها به فضای اطلاعاتی «ابر» امکان مداخلهٔ بدون آگاهمندی بیمار، در سطح قند خون و ترشح انسولین و تغییرات در سطح

سنجه‌های دیگر متابولیک و فیزیولوژیک وی توسط پزشکان واقعی یا مجازی (پزشک مجازی یا یک هوش مصنوعی) انجام خواهد شد. بدین سان، سیستم اندوکراین با سامانه IoT یکپارچه گردیده و زیرساخت گسترده‌تری تحت عنوان اندوکراین - IoT نمود می‌یابد. از این طریق برای مثال، می‌توان ایده پانکراس هوشمند مصنوعی که کنترل آن یک یکپارچگی بیولوژیک و فناورانه را نمایش می‌دهد نمایان می‌گردد.

در واقع، آن چه ترسیم گردید، آینده فناوری همگرای اندوکراین - IoT است که درخشش‌های آن را هم اکنون می‌توانیم در کاربردهای شبکه‌های حسگر بی‌سیم (WSN)^۱ که در آن حسگرهای ناهمگن برای بررسی فعالیت فیزیکی فرد مشارکت می‌نمایند و این اطلاعات می‌توانند با ثبت فعالیت فیزیکی و با پیوند آن با دیگر اطلاعات حاصل از زیست حسگرهایی که اطلاعات ضروری از وضعیت تغذیه‌ای و میکروبیوتای فرد را مهیا می‌سازند، به تغییر شیوه الگوی زندگی فرد دچار سندرم متابولیک یا دیابت اقدام نمود (۱۱، ۱۳۱ و ۱۳۲).

هم اکنون الگوریتم‌های شناسایی پدیده افتادن فرد بر روی زمین (fall)، بر پایه یادگیری ژرف جهت ادوات اینترنت اشیا با استفاده از شتاب سنج‌های پوشیدنی، به منظور مراقبت از بیماران برای پیشگیری از افتادن آن‌ها و جلوگیری از شکستگی‌های حاصل از پوکی استخوان، طراحی گردیده است که می‌تواند در زندگی مستقل سالمندان بسیار مؤثر

¹ Wireless Sensor Networks (WSN)

باشد (۱۳۳).

از بازوهای دیگر اندوکراین - IoT، فناوری تراشه بر روی یک قرص^۱، قرص‌های دیجیتالی^۲ (قرص هوشمند، حسگر بلعیدنی)^۳ است. حسگر بلعیدنی وسیله‌ای است که این اجازه را به تیم درمانگر می‌دهد تا مصرف و الگوی تبعیت دارویی^۴ را در زمان واقعی ارزیابی نموده و پذیرش دارویی از سوی بیمار را با سنجه‌های فیزیولوژیک مهم ارتباط داده تا اقدامات مناسب در پاسخ به این الگوها و سنجه‌های سلامت انجام شوند (۱۸۲). یکپارچه‌سازی و ادغام این فناوری در اندوکراین - IoT و ارسال اطلاعات از سوی این ریزتراشه دارویی به فضای «ابر» و دسترسی پزشکان واقعی و مجازی به این اطلاعات و ترکیب نمودن داده‌های حاصل با دیگر اطلاعات ورودی از حسگرها و شرایط فیزیولوژیک بیمار می‌تواند در پایش و درمان بیماران تحت درمان دارویی، انقلاب ایجاد نماید.

از دیگر کاربردهای فناوری اندوکراین - IoT، کاربرد آن در کارآزمایی‌های بالینی است که ردگیری بلادرنگ و واقعی سلامت و بیماری افراد مورد پژوهش در شرایط طبیعی در بیرون از مراکز پژوهشی، امکان‌پذیر می‌گردد. این فناوری نه تنها محدودیت چک آپ متوالی شرکت کنندگان در کارآزمایی بالینی را می‌تواند حذف کند بلکه می‌تواند افرادی را که توانایی جابه‌جایی ندارند و نمی‌توانند به مراکز پژوهشی برای

¹ Chip on a pill

² Digital Pill

³ Ingestible sensor

⁴ Adherence

کارآزمایی‌های بالینی ورود نمایند را وارد حلقه شرکت کنندگان در کارآزمایی نماید و بدین سان تعداد و تنوع افراد شرکت کننده را افزایش دهد. از ویژگی‌های مهم این نوع کارآزمایی‌های بالینی که شاید بتوان نام آن‌ها را کارآزمایی‌های بالینی هوشمند^۱ گذاشت آن است که تبعیت بیماران به پروتکل‌ها را افزایش داده و پایش آن‌ها را آسان می‌نماید. هم اکنون شرکت‌های دارویی در سراسر جهان به پذیرش هر چه سریعتر فناوری‌هایی همچون اینترنت اشياء، هوش مصنوعی، «ابر» و دیگر ادوات یادگیری ماشین در ارتباط با کارآزمایی‌های بالینی، گام برمی‌دارند (۱۸۲).



تصویر ۳۵: سامانه قرص دیجیتالی پروتئوس، مجهز به زیست‌حسگر همراه با پیچ ارسال اطلاعات به گوشی همراه که در انکولوژی و گسترده‌های دیگر کاربرد یافته است.

¹ Smart Clinical Trials

بدون تردید، در آینده نزدیک، ما شاهد یکپارچگی ارائه مراقبت‌های سلامت از راه دور با هوش مصنوعی خواهیم بود و این یکپارچگی می‌تواند موجب پیشرفت‌هایی شگرف در تصویربرداری از راه دور، تسهیل در همکاری پزشکان با پزشکان و ارائه دهندگان خدمات سلامت با هم‌تایان و نیز افزایش توانمندی پزشکان در تشخیص و درمان بیماران از «راه دور» از طریق همکاری میان آن‌ها و هوش مصنوعی (به عنوان پزشک مجازی) شود. از سوی دیگر، کاربرد هوش مصنوعی در اندوکراین - IoT (به عنوان پزشک مجازی)، با رصد داده‌های بلادرنگ و انباشتی بیماران که از طریق زیست حسگرهای پوشیدنی آن‌ها فراهم می‌شوند، نسبت به ارائه خدمات پزشکی و نیز تندرستی و حتی به پیش‌بینی بیماری‌هایی که هنوز در بیماران رخ نداده‌اند، اقدام نمود. این پیشرفت‌های آینده، خود گویای بخشی ناچیز از آن چه که واقعاً در انقلاب صنعتی چهارم در اندوکریولوژی در قالب اندوکراین - IoT روی می‌دهند است و بی‌شک آینده اندوکریولوژی، مشحون از زیبایی و شگفتی خواهد بود.

منابع

- 1) Trimarchi F. Clinical endocrinology in the near future: a post-modern challenge. *Journal of endocrinological investigation*. 2015;38(1):95-9.
- 2) Jameson JL. Approach to the patient with endocrine disorders. In: *Harrison's principals of internal medicine*. 20th ed, McGraw Hill Education, 2018, P2649-2662.
- 3) Bouillon R. The future of endocrinology and the endocrinologist of the future. *Hormone research*. 2001;56(SUPPL. 1):98-105.
- 4) Lamberts S, Romijn J, Wiersinga W. The future endocrine patient. *Reflections on the future of clinical endocrinology*. *European journal of endocrinology*. 2003.
- 5) Azizi, Fereidoun. The Concept of Cure in Thyroid Diseases. *International Journal of Endocrinology and Metabolism* 2020;18(Suppl):e102269.
- 6) Smith Y. Future of Endocrinology. (Accessed 5.8.2021 at: <https://www.news-medical.net/health/Future-of-Endocrinology.aspx>).
- 7) Ho KKY. Endocrinology: the next 60 years. *Journal of endocrinology*. 2006;190(1):3-6.

- ۸) نبی‌پور، ایرج. فلسفه پزشکی آینده. انتشارات دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، ۱۳۹۹.
- ۹) نبی‌پور، ایرج. اسدی، مجید. پزشکی آینده، پزشکی سیستمی. انتشارات دانشگاه علوم پزشکی بوشهر. ۱۳۹۳. صص ۱۹، ۱۱۵.
- 10) Hood L, Balling R, Auffray C. Revolutionizing Medicine In The 21th Century Through Systems Approaches. *Biotechnol J* 2012; 7(8): 992-1001.
- 11) Nabipour I, Assadi M. Precision Medicine, An Approach For Development Of The Future Medicine Technologies. *Iran South Med J* 2016; 19(1): 167-84.
- ۱۲) توپال اریک، کولیس پیتر. پزشکی فرادقیق. تالیف و ترجمه ایرج نبی‌پور. انتشارات دانشگاه علوم پزشکی بوشهر. ۱۳۹۵. صص ۴۹، ۶۸.
- ۱۳) توپال، اریک. پزشکی ژرف. ترجمه ایرج نبی‌پور. انتشارات دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، ۱۳۹۸. صص ۲۸، ۸۳-۸۵، ۲۳۵.
- 14) Vogt H, Hofmann Br, Getz L. The new holism: P4 systems medicine and the medicalization of health and life itself. *Medicine, Health Care and Philosophy*. 2016; 19(2): 307-23.
- ۱۵) نبی‌پور، ایرج. همگرای علم و فناوری، رهیافتی به دانشگاه نسل سوم. انتشارات دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، ۱۳۹۸، ص ۱۵.
- 16) Roco MC, Bainbridge WS, Tonn B, Whitesides G. Convergence of knowledge, technology, and society: Beyond convergence of Nano-Bio-Info-Cognitive technologies. NSF/WTEC report 2013 (<http://www.wtec.org/NBIC2/Docs/WTEC-Convergence%20of%20KTS-010814.pdf>).

- 17) Garcia-Reyero Natl 1, Tingaud-Sequeira AI, Cao M, Zhu Z, Perkins EJ, Hu W. Endocrinology: advances through omics and related technologies. General and comparative endocrinology. 2014; 203:262-73.
- 18) Misra BB, Langefeld C, Olivier M, Cox LA. Integrated omics: tools, advances and future approaches. Journal of molecular endocrinology. 2019;62(1): R21-R45.
- 19) Yelamanchi SD, Tyagi A, Mohanty V, Dutta P, Korbonits Mr, Chavan S, et al. Proteomic analysis of the human anterior pituitary gland. Omics: a journal of integrative biology. 2018;22(12):759-69.
- 20) Hasin Y, Seldin M, Lusic A. Multi-omics approaches to disease. Genome biology. 2017;18(1):1-15.
- 21) Gajula M. Its Time to Integrate Multi Omics Data to understand Real Biology. International Journal of Systems, Algorithms & Applications. 2012; 2:31-4.
- 22) Price ND, Magis AT, Earls JC, et al. A wellness study of 108 individuals using personal, dense, dynamic data clouds. Nat Biotechnol. 2017 Aug;35(8):747-756. doi: 10.1038/nbt.3870. Epub 2017 Jul 17. PMID: 28714965; PMCID: PMC5568837.
- 23) Son JW, Shoaie S, Lee S. Systems Biology: A Multi-Omics Integration Approach to Metabolism and the Microbiome. Endocrinology and Metabolism. 2020;35(3):507.
- 24) Cardoso L, Schalin-Jäntti C. Shaping endocrinology for 2030. The newsletter of the European Society of Endocrinology. 2019(40):8. https://www.ese-hormones.org/media/2002/ese-news-2019-_issue-40_ v12-web.pdf
- 25) Delude CM. Deep phenotyping: the details of disease. Nature. 2015; 527(7576): S14-S5.

- 26) Paci P, Fiscon G, Conte F, Wang R-S, Farina L, Loscalzo J. Gene co-expression in the interactome: moving from correlation toward causation via an integrated approach to disease module discovery. *NPJ Systems Biology and Applications*. 2021;7(1):1-11.
- 27) Bjornstrom L, Sjoberg M. Mechanisms of estrogen receptor signaling: convergence of genomic and nongenomic actions on target genes. *Molecular endocrinology*. 2005;19(4):833-42.
- 28) Chen JH, Asch SM. Machine Learning and Prediction in Medicine - Beyond the Peak of Inflated Expectations. *N Engl J Med*. 2017;376(26):2507-2509.
- 29) Conde PM, Pfau T, Pacheco MP, Sauter T. A dynamic multi-tissue model to study human metabolism. *NPJ systems biology and applications*. 2021;7(1):1-16.
- 30) Nishi A, Ohbuchi K, Kaifuchi N, Shimobori C, Kushida H, Yamamoto M, et al. LimeMap: a comprehensive map of lipid mediator metabolic pathways. *NPJ systems biology and applications*. 2021;7(1):1-6.
- 31) Roca, Josep, Tenyi, Akos and Cano, Isaac. "Paradigm changes for diagnosis: using big data for prediction" *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, vol. 57, no. 3, 2019, pp. 317-327.
- 32) Sagner M, McNeil A, Puska P, Auffray C, Price ND, Hood L, Lavie CJ, Han ZG, Chen Z, Brahmachari SK, McEwen BS, Soares MB, Balling R, Epel E, Arena R. The P4 Health Spectrum - A Predictive, Preventive, Personalized and Participatory Continuum for Promoting Healthspan. *Prog Cardiovasc Dis*. 2017 Mar-Apr;59(5):506-521.
- 33) Logan A. Prediction and prevention in endocrinology. *Lancet*. 1995 Sep 2;346(8975):631.
- 34) Lyssenko, V., Almgren, P., Anevski, D., Orho-Melander, M., Sjögren, M., Saloranta, C., Tuomi, T., Groop, L., & Botnia Study Group (2006). Genetic Prediction of Future Type 2 Diabetes. *PLoS Medicine*, 2(12, e345), 1299-1308.

- 35) Van Ommen B, Wopereis S, van Empelen P, van Keulen HM, Otten W, Kasteleyn M, Molema JJW, de Hoogh IM, Chavannes NH, Numans ME, Evers AWM, Pijl H. From Diabetes Care to Diabetes Cure-The Integration of Systems Biology, eHealth, and Behavioral Change. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Jan 22; 8:381.
- 36) Atabaki, Naeimeh & Ohlsson, Mattias & Viñuela, Ana & Frau, Francesca & Pomares-Millan, Hugo & Haid, Mark & Jones, Angus & Thomas, Elizabeth & Koivula, Robert & Kurbasic, Azra & Mutie, Pascal & Fitipaldi, Hugo & Fernandez, Juan & Dawed, Adem Yesuf & Giordano, Giuseppe & Forgie, Ian & McDonald, Timothy & Rutters, Femke & Cederberg, Henna & Franks, Paul. (2020). Predicting and elucidating the etiology of fatty liver disease: A machine learning modeling and validation study in the IMI DIRECT cohorts. *PLOS Medicine*. 17. e1003149.
- 37) Chung WK, Erion K, Florez JC, Hattersley AT, Hivert M-F, Lee CG, et al. Precision medicine in diabetes: a consensus report from the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2020;63(9):1671-93.
- 38) Salem M. Precision Medicine Can Benefit Population Health. National Jewish Health. (Accessed Feb 29, 2016, at <https://www.nationaljewish.org/NJH/media/pdf/Op-Eds/NYTOP-ED-Precision-Medicine.pdf>)
- 39) Zhang XD. Precision medicine, personalized medicine, omics and big data: concepts and relationships. *J Pharmacogenomics Pharmacoproteomics* 2015; 6: e144.
- 40) Omics in personalized medicine. (Accessed August 13, 2014, at http://www.fp7.org.tr/tubitak_content_files/Health/summaryreport-omics-for-personalized-medicine-workshop_en.pdf)

- 41) Zhang XD. Optimal high-throughput screening: practical experimental design and data analysis for genome-scale RNAi research. 2011. (Accessed Feb 29, 2016, at <http://www.cambridge.org/us/academic/subjects/statisticsprobability/statistics-life-sciences-medicine-and-health/optimalhigh-throughput-screening-practical-experimental-design-anddata-analysis-genome-scale-rnai-research>)
- 42) Azizi F. Precision medicine for endocrinology. *International journal of endocrinology and metabolism*. 2016;14(3).
- 43) Arjmand B, Larijani B. Personalized medicine: a new era in endocrinology. *Acta Medica Iranica*. 2017;142-3.
- 44) Frühbeck G, Kiortsis DN, Catalán V. Precision medicine: diagnosis and management of obesity. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2017; 6(3):164-6.
- 45) Kasuki L, Wildemberg LE, Gadelha MnR. Management of endocrine disease: personalized medicine in the treatment of acromegaly. *European Journal of Endocrinology*. 2018;178(3): R89-R100.
- 46) Ghayee HK, Vinik AI, Pacak K, Committee AAS. Precision medicine in adrenal disorders: the next generation. *Endocrine Practice*. 2017;23(6):672-9.
- 47) Rindi G, Wiedenmann B. Neuroendocrine neoplasia of the gastrointestinal tract revisited: towards precision medicine. *Nature Reviews Endocrinology*. 2020;16(10):590-607.
- 48) Cury AN. The paths of Graves' disease in the 21st century: precision medicine is closer. *Archives of Endocrinology and Metabolism*. 2020; 64:495-7.
- 49) Mohan V, Radha V. Precision Diabetes Is Slowly Becoming a Reality. *Med Princ Pract*. 2019;28(1):1-9.
- 50) Kalra S, Das AK, Bajaj S, Priya G, Ghosh S, Mehrotra RN, et al. Utility of Precision Medicine in the Management of Diabetes: Expert Opinion from an International Panel. *Diabetes Therapy*. 2020;11(2):411-22.

(۵۱) نبی‌پور، ایرج. ابروندهای پزشکی. انتشارات دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، ۱۳۹۳. ص ۱۶۰.

- 52) Hoffmann TC, Montori VM, Del Mar C. The connection between evidence-based medicine and shared decision making. *JAMA*. 2014;312(13):1295–6. This article provides an important concept of the interdependence of EBM and Shared Decision Making.
- 53) Tamhane S, Rodriguez-Gutierrez R, Hargraves I, Montori VM. Shared decision-making in diabetes care. *Current diabetes reports*. 2015;15(12):1-10.
- 54) Rodriguez-Gutierrez R, Gionfriddo MR, Ospina NS, Maraka S, Tamhane S, Montori VM, et al. Shared decision making in endocrinology: present and future directions. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2016;4(8):706-16.
- 55) 55. Kalra S, Unnikrishnan AG, Skovlund SE. Patient empowerment in endocrinology. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2012; 16(1):1.
- 56) Baruah MP, Kalra B, Kalra S. Patient centred approach in endocrinology: From introspection to action. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2012;16(5):679.
- 57) Moin T, Turk N, Mangione C, Castellon-Lopez Y, Jeffers KS, Norris KC, et al. Shared decision-making for diabetes prevention—“one-year results from the Prediabetes Informed Decision and Education (PRIDE) Study. *Am Diabetes Assoc*; 2018.
- 58) Vivian E. Shared decision-making for patients with type 2 diabetes. *Consultant*. May 2016;56(5). Available at: <https://www.consultant360.com/articles/shared-decision-making-patients-type-2-diabetes>
- 59) Seib CD, Chen J, Iagaru A. Shifting Trends and Informed Decision-Making in the Management of Graves' Disease. *Thyroid*. 2020;30(3):351-4.

- 60) Wallner LP, Reyes-Gastelum D, Hamilton AS, Ward KC, Hawley ST, Haymart MR. Patient-perceived lack of choice in receipt of radioactive iodine for treatment of differentiated thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37(24):2152-2161. doi: 10.1200/JCO.18.2228.
- 61) Griffith ML, Siminerio L, Payne T, Krall J. A shared decision-making approach to telemedicine: engaging rural patients in glycemic management. *Journal of clinical medicine*. 2016;5(11):103.
- 62) Ciccone T. Shared Decision-Making in Endocrinology: A Vital Clinical Tool. *Endocrineweb for healthcare professionals* [updated 07/08/2019] <https://www.endocrineweb.com/professional/endocrinology/shared-decision-making-endocrinology-vital-clinical-tool>
- 63) Pitt SC, Saucke MC. Novel Decision Support Interventions for Low-risk Thyroid Cancer. *JAMA Otolaryngology - Head & Neck Surgery*. 2020; 146(11):1079-81.
- 64) Scassellati B, Tsui KM. Co-robots: Humans and robots operating as partners. In: Bainbridge WS, Roco MC (eds) *Handbook of science and technology convergence*. Springer, Berlin, 2016, pp427-440.
- 65) Hojat M, Louis DZ, Maxwell K, Markham F, Wender R, Gonnella JS. Patient perceptions of physician empathy, satisfaction with physician, interpersonal trust, and compliance. *Int J Med Educ*. 2010; 1: 83-87.
- 66) Hojat M, Gonnella JS, Nasca TJ, Mangione S, Vergare M, Magee M. Physician empathy: definition, components, measurement, and relationship to gender and specialty. *Am J Psychiatry*. 2002 Sep; 159(9): 1563-9.
- 67) Decety J. Empathy in Medicine: What It Is, and How Much We Really Need It. *The American Journal of Medicine*. 2020; 133(5): 561-6.

- 68) OECD Work on Endocrine Disrupting Chemicals. (Accessed 5.8.2021 at <https://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/OECD%20Work%20on%20Endocrine%20Disrupting%20Chemicals.pdf>).
- 69) Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon J-P, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, et al. Endocrine-disrupting chemicals: An Endocrine Society scientific statement. *Endocrine reviews*. 2009;30(4):293-342.
- 70) Kahn LG, Philippat C, Nakayama SF, Slama Rm, Trasande L. Endocrine-disrupting chemicals: Implications for human health. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2020;8(8):703-18.
- 71) Palioura E, Kandaraki E, Diamanti-Kandarakis E. *Environmental Endocrinology: Endocrine Disruptors and Endocrinopathies. Contemporary Aspects of Endocrinology*. 2011:455.
- 72) La Merrill MA, Vandenberg LN, Smith MT, Goodson W, Browne P, Patisaul HB, et al. Consensus on the key characteristics of endocrine-disrupting chemicals as a basis for hazard identification. *Nature Reviews Endocrinology*. 2020;16(1):45-57.
- 73) De Coster S, Van Larebeke N. Endocrine-disrupting chemicals: associated disorders and mechanisms of action. *Journal of environmental and public health*. 2012.
- 74) Bradshaw D. *Environmental endocrinology. General and Comparative Endocrinology*. 2007;152(2-3):125-41.
- 75) Wingfield JC. *Environmental endocrinology: insights into the diversity of regulatory mechanisms in life cycles. Integrative and comparative biology*. 2018;58(4):790-9.
- 76) Yilmaz B, Terekeci H, Sandal S, Kelestimur F. Endocrine disrupting chemicals: exposure, effects on human health, mechanism of action, models for testing and strategies for prevention. *Reviews in endocrine and metabolic disorders*. 2019;21(1):127-47.

- 77) Kassotis CD, Vandenberg LN, Demeneix BA, Porta M, Slama R, Trasande L. Endocrine-disrupting chemicals: economic, regulatory, and policy implications. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2020;8(8):719-30.
- 78) Bergman Åk, Heindel JJ, Jobling S, Kidd K, Zoeller TR, World Health O. State of the science of endocrine disrupting chemicals 2012. World Health Organization; 2013.
- 79) Allen D, B: Growth Promotion Ethics and the Challenge to Resist Cosmetic Endocrinology. *Horm Res Paediatr* 2017; 87:145-152.
- 80) Barbosa MC, Grosso RnAn, Fader CM. Hallmarks of aging: an autophagic perspective. *Frontiers in endocrinology*. 2019; 9:790.
- 81) Diamanti-Kandarakis E, Dattilo M, Macut D, Duntas L, Gonos ES, Goulis DG, et al. Aging and anti-aging: a combo-endocrinology overview. *European journal of endocrinology*. 2017; 176:283-308.
- 82) Jones CM, Boelaert K. The endocrinology of ageing: a mini-review. *Gerontology*. 2014;61(4):291-300.
- 83) Melmed S. Supplemental growth hormone in healthy adults: the endocrinologist's responsibility. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*. 2006;2(3):119-.
- 84) Ranke MB, Wit JM. Growth hormone-past, present and future. *Nature Reviews Endocrinology*. 2018;14(5):285.
- 85) American Medical Association. Report 5 of the Council on Science and Public Health (A-09) The Use of Hormones for "Antiaging": A Review of Efficacy and Safety (Reference Committee E). 2009. <https://www.ama-assn.org/sites/ama-assn.org/files/corp/media-browser/public/about-ama/councils/Council%20Reports/council-on-science-public-health/a09-csaph-antiaging-hormones.pdf>

- 86) 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.../MIT whitepaper. pdf](https://www.aplu.org/projects-and-initiatives/research-science-and.../MIT%20whitepaper.pdf)).
- 87) Beckert, Bernd & Bluemel, Clemens & Friedewald, Michael. Visions and Realities in Converging Technologies: Exploring the technology base for convergence. *Innovation* 2007;20: 375-394.
- 88) Kim J, Campbell AS, de Ávila BE, Wang J. Wearable biosensors for healthcare monitoring. *Nat Biotechnol.* 2019;37(4):389-406.
- 89) 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.
- 90) Lee EK, Kim MK, Lee CH. Skin-Mountable Biosensors and Therapeutics: A Review. *Annu Rev Biomed Eng.* 2019; 21:299-323.
- 91) 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.
- 92) Faridbod F, Ganjali MR, Larijani B, Norouzi P, Hosseini M. Biosensors in endocrinology-Review article. 2014.
- 93) Omidfar K, Ahmadi A, Syedmoradi L, Khoshfetrat SM, Larijani B. Point-of-care biosensors in medicine: a brief overview of our achievements in this field based on the conducted research in EMRI (endocrinology and metabolism research Institute of Tehran University of medical sciences) over the past fourteen years. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders.* 2020:1-5.
- 94) Juska VB, Pemble ME. A Critical Review of Electrochemical Glucose Sensing: Evolution of Biosensor Platforms Based on Advanced Nanosystems. *Sensors.* 2020; 20(21):6013.

- 95) Parmin NA, Hashim U, Gopinath SCB, Uda MNA. Biosensor Recognizes the Receptor Molecules. *Nanobiosensors for Biomolecular Targeting*; Elsevier; 2019. p. 195-210.
- 96) Salahpour A, Espinoza S, Masri B, Lam V, Barak L, Gainetdinov RR. BRET biosensors to study GPCR biology, pharmacology, and signal transduction. *Frontiers in endocrinology*. 2012; 3:105.
- 97) Misawa N, Osaki T, Takeuchi S. Membrane protein-based biosensors. *Journal of The Royal Society Interface*. 2018;15(141):20170952.
- 98) Vavitsas K. Turning G protein-coupled receptors into tunable biosensors. Oxford University Press; 2019.
- 99) Shaw W.M., Yamauchi H., Mead J. et al. (2019) Engineering a model cell for rational tuning of GPCR signaling. *Cell*, 177, 782–796.e27.
- 100) Gutierrez B, Bermúdez CV, Ureña YRC, et al. Nanobots: development and future. *Int J Biosen Bioelectron*. 2017;2(5):146–151.
- 101) Raj R, Arun. (2012). NANOROBOTS-MEDICINE OF THE FUTURE. *International journal of Comprehensive pharmacy*. 3. 1-3.
- 102) Soto F, Wang J, Ahmed R, Demirci U. Medical micro/nanorobots in precision medicine. *Advanced Science*. 2020;7(21):2002203.
- 103) Ahmad U, Md F. Smart nanobots: The future in nanomedicine and biotherapeutics. *J Nanomedicine Biotherapeutic Discov*. 2016;6:e140.
- 104) Polykandriotis E, Popescu LM, Horch RE. Regenerative medicine: then and now-an update of recent history into future possibilities. *J Cell Mol Med* 2010; 14: 2350-8.
- 105) Chen C, Hu Z, Liu S, et al. Emerging trends in regenerative medicine: a scientometric analysis in CiteSpace. *Expert Opin Biol Ther*. 2012; 12: 593-608.

۱۰۶) نبی‌پور، ایرج. آینده پزشکی و دیده‌بانی فناوری. انتشارات دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، ۱۳۹۴. ص ۵۶

- 107) Regenerative medicine Report (accessed 13 August 2014 at <http://www.publications.parliament.uk/pa/ld201314/ldselect/ldsctech/23/23.pdf>).
- 108) Regenerative Medicine in Germany. 2010.pp 51 (accessed 13 August 2014 at <http://www.biotechnologie.de/BIO/Redaktion/PDF/de/Broschueren/regmed-eng,property=pdf,bereich=bio,sprache=de,rwb=true.pdf>)
- 109) Costa-Almeida R, Reis RL, Gomes ME. Metabolic disease epidemics: emerging challenges in regenerative medicine. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2019;30(3):147-9.
- 110) McFarland F. Regenerative Medicine in Type 1 Diabetes: Opportunities and Obstacles. *endocrineweb for healthcare professionals*. [updated 11/26/2019]. <https://www.endocrineweb.com/professional/type-1-diabetes/regenerative-medicine-type-1-diabetes-opportunities-obstacles>
- 111) Peloso A, Citro A, Zoro T, Cobianchi L, Kahler-Quesada A, Bianchi CM, et al. Regenerative medicine and diabetes: targeting the extracellular matrix beyond the stem cell approach and encapsulation technology. *Frontiers in endocrinology*. 2018; 9:445.
- 112) Matveyenko A, Vella A, editors. *Regenerative medicine in diabetes*. Mayo Clinic Proceedings; 2015. Elsevier.
- 113) Roscioni SS, Migliorini A, Gegg M, Lickert H. Impact of islet architecture on β -cell heterogeneity, plasticity and function. *Nature Reviews Endocrinology*. 2016;12(12):695.

- 114) Ozone, C., Suga, H., Eiraku, M. et al. Functional anterior pituitary generated in self-organizing culture of human embryonic stem cells. *Nat Commun* 7, 10351 (2016).
- 115) Lara-Velazquez M, Akinduro OO, Reimer R, Woodmansee WW, Quinones-Hinojosa A. Stem cell therapy and its potential role in pituitary disorders. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2017;24(4):292-300.
- 116) Zimmer B, Piao J, Ramnarine K, Tomishima MJ, Tabar V, Studer L. Derivation of diverse hormone-releasing pituitary cells from human pluripotent stem cells. *Stem Cell Reports*. 2016;6(6):858-872.
- 117) Kano M, Suga H, Arima H. Induction of functional hypothalamus and pituitary tissues from pluripotent stem cells for regenerative medicine. *Journal of the Endocrine Society*. 2021;5(3):bvaa188.
- 118) Gan EH, Pearce SH. Regenerative therapies in autoimmune Addison's disease. *Regenerative medicine*. 2016;176(3):R123-R35.
- 119) Hollenberg AN. Thyroid regenerative therapy: new insights. *Endocrinologist*. 2017; 125. <https://www.endocrinology.org/endocrinologist/125-autumn17/features/thyroid-regenerative-therapy-new-insights/>
- 120) An Endocrine Society Position Statement. *Stem Cell Research. Position Statements*. 1018. (Accessed at <https://www.endocrine.org/advocacy/position-statements/stem-cell-research>).
- 121) Low LA, Mummery C, Berridge BR, Austin CP, Tagle DA. Organs-on-chips: Into the next decade. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2020:1-17.

- 122) Allwardt V, Ainscough AJ, Viswanathan P, Sherrod SD, McLean JA, Haddrick M, et al. Translational Roadmap for the Organs-on-a-Chip Industry toward Broad Adoption. *Bioengineering*. 2020;7(3):112.
- 123) 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).
- 124) Wu, Q., Liu, J., Wang, X. et al. Organ-on-a-chip: recent breakthroughs and future prospects. *BioMed Eng OnLine* 19, 9 (2020).
- 125) Sung JH, Wang YI, Narasimhan Sriram N, et al. Recent Advances in Body-on-a-Chip Systems. *Anal Chem*. 2019; 91(1):330-351.
- 126) Bai J, Wang C. Organoids and Microphysiological Systems: New Tools for Ophthalmic Drug Discovery. *Front Pharmacol*. 2020; 11:407.
- 127) 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.
- 128) Kilic, Tugba & Navaee, Fatemeh & Stradolini, Francesca & Renaud, Philippe & Carrara, Sandro. (2018). Organs-on-chip monitoring: sensors and other strategies. *Microphysiological Systems*. 2. 2-2.
- 129) 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.
- 130) Nguyen DTT, van Noort D, Jeong I-K, Park S. Endocrine system on chip for a diabetes treatment model. *Biofabrication*. 2017;9(1):015021.
- 131) Rogal J, Zbinden A, Schenke-Layland K, Loskill P. Stem-cell based organ-on-a-chip models for diabetes research. *Advanced drug delivery reviews*. 2019; 140:101-28.

- 132) Abadpour S, Aizenshtadt A, Olsen PA, Shoji K, Wilson SR, Krauss S, et al. Pancreas-on-a-Chip Technology for Transplantation Applications. *Current Diabetes Reports*. 2020;20(12):1-13.
- 133) Harvard University. Pancreas on a chip: Organ-on-a-chip and stem-cell tech combined: Organ-on-a-chip and stem-cell tech. *ScienceDaily*. ScienceDaily, 29 August 2019. <https://www.sciencedaily.com/releases/2019/08/190829081350.htm>.
- 134) Aaron L. Gliberman, Benjamin D. Pope, John F. Zimmerman, Qihan Liu, John P. Ferrier, Jennifer H. R. Kenty, Adrian M. Schrell, Nikita Mukhitov, Kevin L. Shores, Adrian Buganza Tepole, Douglas A. Melton, Michael G. Roper, Kevin Kit Parker. Synchronized stimulation and continuous insulin sensing in a microfluidic human Islet on a chip designed for scalable manufacturing. *Lab on a Chip*, 2019; DOI: 10.1039/c9Ic00253g
- 135) Cyr KJ, Avaldi OM, Wikswa JP. Circadian hormone control in a human-on-a-chip: In vitro biologyâ€™s ignored component? *Experimental Biology and Medicine*. 2017;242(17):1714-31.
- 136) Park S-R, Kim S-R, Lee JW, Park CH, Yu W-J, Lee S-J, et al. Development of a novel dual reproductive organ on a chip: recapitulating bidirectional endocrine crosstalk between the uterine endometrium and the ovary. *Biofabrication*. 2020;13(1):015001.
- 137) 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>).

۱۳۸ (۱۳۹). نبی پور، ایرج. بیولوژی سینتتیک. انتشارات دانشگاه علوم

پزشکی، ۱۳۹۷

- 139) 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_0_2122014_final.pdf).
- 140) Emerging Policy Issues in Synthetic Biology.2014. Organization for Economic Co-Operation & Development (OECD).
- 141) Garcia-Granados RI, Lerma-Escalera JA, Morones-Ramirez JR. Metabolic engineering and synthetic biology: synergies, future, and challenges. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*. 2019; 7:36.
- 142) Zavala E, Wedgwood KCA, Voliotis M, Tabak JI, Spiga F, Lightman SL, et al. Mathematical modelling of endocrine systems. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2019;30(4):244-57.
- 143) Xu Q-z, Wang L. Recent advances in the artificial endocrine system. *Journal of Zhejiang University Science C*. 2011;12(3):171-83.
- 144) Monazzam A, Li S-C, Wargelius H, Razmara M, Bajic D, Mi J, et al. Generation and characterization of CRISPR/Cas9-mediated MEN1 knockout BON1 cells: a human pancreatic neuroendocrine cell line. *Scientific reports*. 2020;10(1):1-10.
- 145) Lim D, Sreekanth V, Cox KJ, Law BK, Wagner BK, Karp JM, et al. Engineering designer beta cells with a CRISPR-Cas9 conjugation platform. *Nature communications*. 2020;11(1):1-11.
- 146) Maxwell KG, Augsornworawat P, Velazco-Cruz L, Kim MH, Asada R, Hoglebe NJ, et al. Gene-edited human stem cell-derived β cells from a patient with monogenic diabetes reverse preexisting diabetes in mice. *Science translational medicine*. 2020;12(540).

- 147) Xue S, Yin J, Shao J, Yu Y, Yang L, Wang Y, et al. A synthetic-biology-inspired therapeutic strategy for targeting and treating hepatogenous diabetes. *Molecular Therapy*. 2017;25(2):443-55.
- 148) Saxena P, Charpin-El Hamri G, Folcher M, Zulewski H, Fussenegger M. Synthetic gene network restoring endogenous pituitary-thyroid feedback control in experimental Graves' disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2016;113(5):1244-9.
- 149) 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>).
- 150) Sporns O, Tononi G, Kötter R. The human connectome: A structural description of the human brain. *PLoS Comput Biol*. 2005;1(4):e42.
- 151) Perkel JM. Life Science Technologies: This Is Your Brain: Mapping the Connectome. *Science* 18 Jan 2013;350-352.
- 152) Williams R. The human connectome: just another 'ome? *The Lancet Neurology*. 2010;9(3):238-9.
- 153) Shi Y, Toga AW. Connectome imaging for mapping human brain pathways. *Molecular psychiatry*. 2017;22(9):1230-40.
- 154) Russell JA. Fifty years of advances in neuroendocrinology. *Brain and neuroscience advances*. 2018; 2:2398212818812014.
- 155) Banks WA. The blood-brain barrier as an endocrine tissue. *Nature Reviews Endocrinology*. 2019;15(8):444-55.
- 156) Zhang L, Vaudry D, Brown CH, Eiden LE. Regulatory Peptides in Neuroscience and Endocrinology: A New Era Begins. *Frontiers in endocrinology*. 2019; 10:793.

- 157) Leng G. The endocrinology of the brain. *Endocrine connections*. 2018;7(12):R275-R85.
- 158) Ye L, Liddle RA. Gastrointestinal hormones and the gut connectome. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. 2018;24(1):9.
- 159) Jokar N, Assadi M, Yordanova A, Ahmadzadehfar H. Bench-to-Bedside Theranostics in Nuclear Medicine. *Current Pharmaceutical Design*. 2020 ;26(31):3804-3811.
- 160) Ahn B-C. Personalized medicine based on theranostic radioiodine molecular imaging for differentiated thyroid cancer. *BioMed research international*. 2016;2016.
- 161) Sheikh A, Polack B, Rodriguez Y, Kuker R. Nuclear molecular and theranostic imaging for differentiated thyroid cancer. *Molecular imaging and radionuclide therapy*. 2017;26(Suppl 1):50.
- 162) University of Iowa Hospitals & Clinics. What is theranostics? [updated May 2018]. <https://uihc.org/health-topics/what-theranostics>
- 163) Rindi G, Wiedenmann B. Neuroendocrine neoplasia of the gastrointestinal tract revisited: towards precision medicine. *Nature Reviews Endocrinology*. 2020;16(10):590-607.
- 164) Caplin ME, Ratnayake GM. Diagnostic and therapeutic advances in neuroendocrine tumours. *Nature Reviews Endocrinology*. 2020:1-2.
- 165) Refardt J, Hofland J, Kwadwo A, Nicolas GP, Rottenburger C, Fani M, et al. Theranostics in neuroendocrine tumors: an overview of current approaches and future challenges. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2020:1-14.
- 166) Lee ST, Kulkarni. HR, Singh A, Baum RP. Theranostics of Neuroendocrine Tumors. *Visc Med*. 2017;33(5):358-366.

- 167) Taieb D, Hicks RJ, Pacak K. New challenges in nuclear endocrinology. *Soc Nuclear Med*; 2017.
- 168) Walia R, Gupta R, Bhansali A, Pivonello R, Kumar R, Singh H, et al. Molecular Imaging Targeting Corticotropin-releasing Hormone Receptor for Corticotropinoma: A Changing Paradigm. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020;106(4):e1816-e26.
- 169) Rajkomar A, et al. Machine learning in medicine. *New Engl J Med* 2019; 380:1347-58.
- 170) Mak KK, Pichika MR. Artificial intelligence in drug development: present status and future prospects. *Drug Discov Today*. 2019;24(3):773-780.
- 171) Hong N, Park H, Rhee Y. Machine learning applications in endocrinology and metabolism research: an overview. *Endocrinology and Metabolism*. 2020;35(1):71-84.
- 172) Gubbi S, Hamet P, Tremblay J, Koch CA, Hannah-Shmouni F. Artificial intelligence and machine learning in endocrinology and metabolism: the dawn of a new era. *Frontiers in endocrinology*. 2019; 10:185.
- 173) Bagley D. Rise of the Machines: Artificial Intelligence in Healthcare. *Endocrine news*. FEB 2019. <https://endocrinenews.endocrine.org/rise-of-the-machines-artificial-intelligence-in-healthcare/>
- 174) Daniels K, Gummadi S, Zhu Z, Wang S, Patel J, Swendseid B, et al. Machine learning by ultrasonography for genetic risk stratification of thyroid nodules. *JAMA Otolaryngology&“Head & Neck Surgery*. 2020;146(1):36-41.
- 175) Kezlarian B, Lin O. Artificial Intelligence in Thyroid Fine Needle Aspiration Biopsies. *Acta Cytologica*. 2020:1-6.

- 176) Wang S, Xu J, Tahmasebi A, Daniels K, Liu J-B, Curry J, et al. Incorporation of a Machine Learning Algorithm with Object Detection Within the Thyroid Imaging Reporting and Data System Improves the Diagnosis of Genetic Risk. *Frontiers in Oncology*. 2020; 10:2481.
- 177) Peng S, Liu Y, Lv W, Liu L, Zhou Q, Yang H, et al. Deep learning-based artificial intelligence model to assist thyroid nodule diagnosis and management: a multicentre diagnostic study. *The Lancet Digital Health*. 2021;3(4):e250-e9.
- 178) Yamamoto N, Sukegawa S, Kitamura A, Goto R, Noda T, Nakano K, et al. Deep Learning for Osteoporosis Classification Using Hip Radiographs and Patient Clinical Covariates. *Biomolecules*. 2020;10(11):1534.
- 179) Ferizi U, Honig S, Chang G. Artificial intelligence, osteoporosis and fragility fractures. *Current opinion in rheumatology*. 2019;31(4):368.
- 180) Mekki A, Dercle L, Lichtenstein P, Nasser G, Marabelle Al, Champiat Sp, et al. Machine learning defined diagnostic criteria for differentiating pituitary metastasis from autoimmune hypophysitis in patients undergoing immune checkpoint blockade therapy. *European Journal of Cancer*. 119 (2019):44-56.
- 181) Kong X, Gong S, Su L, Howard N, Kong Y. Automatic detection of acromegaly from facial photographs using machine learning methods. *EBio Med*. (2018) 27:94–102. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.12.015
- 182) The Endocrine Society. Artificial intelligence could help predict future diabetes cases. March 31, 2020. <https://www.endocrine.org/news-and-advocacy/news-room/2020/artificial-intelligence-could-help-predict-future-diabetes-cases#:~:text=A%20type%20of%20artificial%20intelligence,Journal%20of%20the%20Endocrine%20Society>.

- 183) Hassan, Zozo & Ali, Hesham & Badawy, Mahmoud. (2015). Internet of Things (IoT): Definitions, Challenges, and Recent Research Directions. *International Journal of Computer Applications*. 128. 975-8887.
- ۱۸۴) شواب کلوس. انقلاب صنعتی چهارم. ترجمه ایرج نبی پور. انتشارات دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر، ۱۳۹۶.
- 185) 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/>.
- 186) Sinha S, Chaczko Z, editors. Concepts and observations in artificial endocrine systems for iot infrastructure. 2017 25th International Conference on Systems Engineering (ICSEng); 2017. IEEE.
- 187) Yang Z, Ding Y, Jin Y, Hao K. Immune-endocrine system inspired hierarchical coevolutionary multiobjective optimization algorithm for IoT service. *IEEE transactions on cybernetics*. 2018;50(1):164-77.
- 188) Ahmadi H, Arji G, Shahmoradi L, Safdari R, Nilashi M, Alizadeh M. The application of internet of things in healthcare: a systematic literature review and classification. *Universal Access in the Information Society*. 2018;18(4):837-69.
- 189) Shamanna P, Damodharan S, Saboo B, Chawla R, Mohammed J, Mohamed M, et al., editors. Utilising internet of things and artificial intelligence to enable twin precision treatment for reversal of type 2 Diabetes. 22nd European Congress of Endocrinology; 2020. BioScientifica.
- ۱۹۰) نبی پور، ایرج. فناوری‌های همگرا و آینده داروسازی. انتشارات دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، ۱۳۹۹. صص ۱۴۰، ۲۰۸.

Future Endocrine Sciences & Converging Technologies

Dr. Iraj Nabipour



دانشگاه علوم پزشکی
و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر



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



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



دانشگاه علوم پزشکی
و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر



بنیاد ملی نخبگان
بنیاد نخبگان استان بوشهر



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