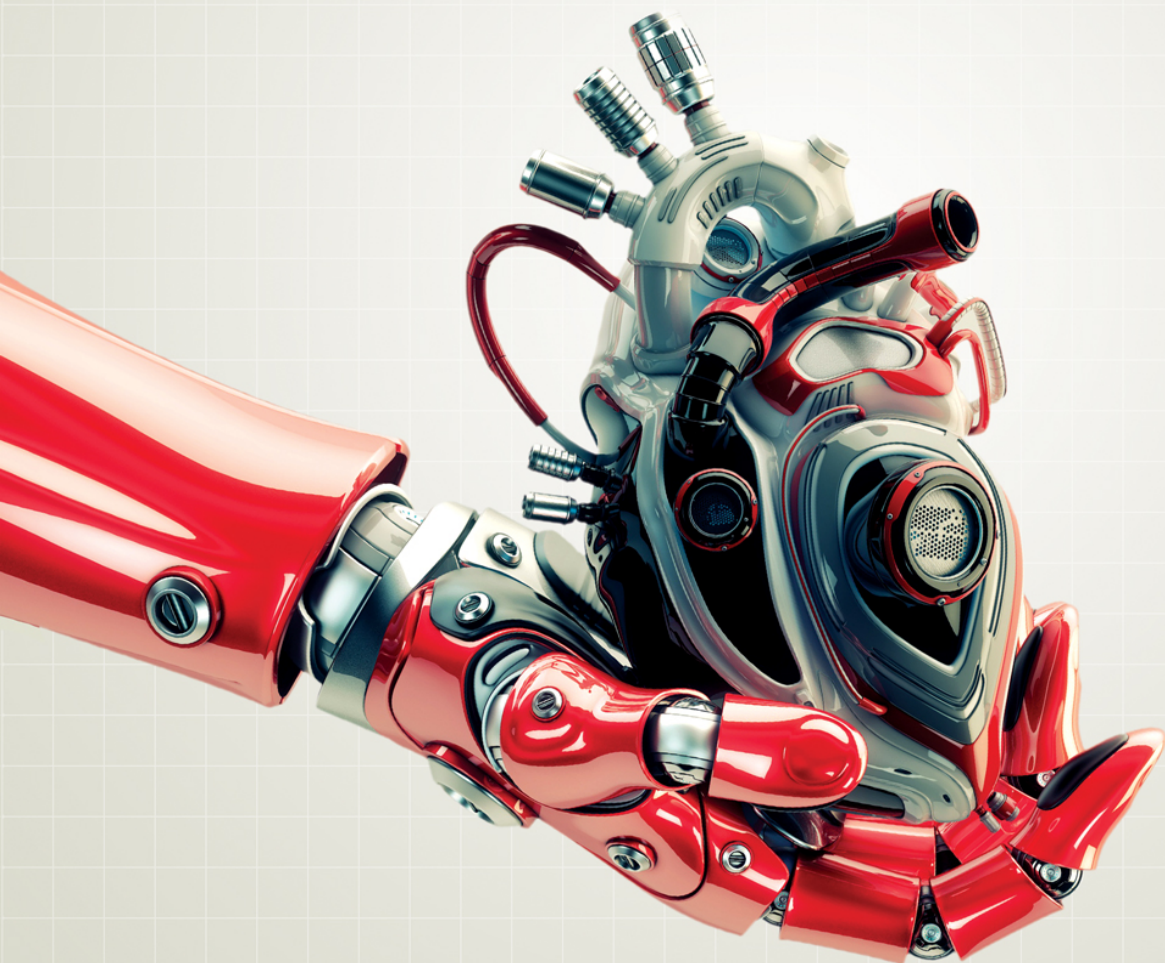


آینده پزشکی ایران بر پایه یک مدل سناریونویسی

دکتر معصومه جرجانی، دکتر مجید اسدی، دکتر سید حسن مقدم نیا،
دکتر مجید فصیحی هرندی، دکتر ایرج نبی پور





آینده پزشکی ایران

بر پایه یک مدل سناریونویسی

دکتر معصومه جرجانی، دکتر مجید اسدی، دکتر سید حسن مقدم نیا،
دکتر مجید فصیحی هرنندی، دکتر ایرج نبی پور

این نوشتار بر پایه طرح پژوهشی به شماره ۱/۶۴۵۰/ف ع پ مورخ ۱۴۰۰/۰۹/۱۱
فرهنگستان علوم پزشکی جمهوری اسلامی ایران حمایت گردید.



بنیاد ملی تحقیقات
بنیاد تحقیقات استان بوشهر



دانشگاه علوم پزشکی
و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر



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



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

عنوان و نام پدیدآور	آینده پزشکی ایران بر پایه یک مدل سناریونویسی/ ایرج نبی‌پور... او دیگران].
مشخصات نشر	بوشهر: دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر، انتشارات، ۱۴۰۱.
مشخصات ظاهری	[۶]، ۲۸۸ ص.: مصور (بخشی رنگی)، جدول.
شابک	۹۷۸-۶۲۲-۹۴۴۸۶-۵-۶
وضعیت فهرست نویسی	فیبا
یادداشت	ایرج نبی‌پور، معصومه جرجانی، مجید اسدی، سیدحسن مقدم‌نیا، مجید فصیحی‌هرندی.
یادداشت	کتاب حاضر با حمایت وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، معاونت آموزشی کلان منطقه پنج، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر، مرکز تحقیقات زیست‌فناوری خلیج فارس، بنیاد ملی نخبگان، بنیاد نخبگان استان بوشهر.
یادداشت	کتابنامه: ص. [۲۶۳] - ۲۸۸.
موضوع	سیاست پزشکی -- ایران -- آینده‌نگری Medical policy -- Iran -- Forecasting پزشکی -- ایران -- تکنولوژی اطلاعات Medicine -- Information technology -- Iran تکنولوژی پزشکی -- ایران Medical technology -- Iran آینده‌پژوهی -- ایران Forecasting -- Study and teaching -- Iran
شناسه افزوده	نبی‌پور، ایرج، ۱۳۴۲ -
شناسه افزوده	دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر. انتشارات
شناسه افزوده	ایران. وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی. معاونت آموزشی. کلان منطقه پنج
شناسه افزوده	دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان بوشهر. مرکز تحقیقات زیست فناوری دریایی خلیج فارس
شناسه افزوده	بنیاد ملی نخبگان. دفتر نخبگان استان بوشهر
رده بندی کنگره	RA۳۹۵
رده بندی دیویی	۱۰۹۵۵/۳۶۲
شماره کتابشناسی ملی	۸۸۲۲۷۳۸
اطلاعات رکورد کتابشناسی: فیبا	

آینده پزشکی ایران

بر پایه یک مدل سناریونویسی

دکتر معصومه جرجانی، مجید اسدی، دکتر سید حسن مقدم نیا،

دکتر مجید فصیحی هرندی، دکتر ایرج نبی‌پور

صفحه آرا: دارا جوکار

ناشر: انتشارات دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر

چاپ اول: بهار ۱۴۰۱

شمارگان: ۱۰۰۰ جلد

چاپ: احمدی



بنیاد ملی نخبگان
بنیاد نخبگان استان بوشهر



دانشگاه علوم پزشکی
و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر



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



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

تقدیم به فرهیخته نستوه

جناب آقای دکتر باقر لاریجانی

که در فرا تر از زمان خود به آینده پزشکی ایران زمین اندیشه نموده اند
و به ساختار مندی تحول گرایانه آموزش پزشکی کشور اهتمام ورزیده اند.

فهرست مطالب

پیشگفتار.....	۱
مقدمه	۵
روش‌شناسی و ارائه مدل سناریونویسی برای آینده‌پژوهی.....	۹
فاز اول: رهیافت شناسایی	۱۲
گام اول: کانون مورد توجه (مورد تصمیم) Focal Issue.....	۱۲
گام دوم: عوامل کلیدی (Key Factors)	۱۲
فاز دوم: رهیافت برون‌یابی	۱۲
گام سوم: نیروهای بیرونی (External Forces)	۱۲
فاز سوم: رهیافت هم‌گرایانه.....	۱۳
گام چهارم: عدم قطعیت‌های بحرانی (Critical Uncertainties).....	۱۳
گام پنجم: منطق سناریو (Scenario Logics).....	۱۳
فاز چهارم: رهیافت خلاقانه	۱۴
گام ششم: سناریوها (Scenarios).....	۱۴
فاز پنجم: رهیافت سیاست‌گذاری	۱۴
گام هفتم: دلالت‌ها و گزینه‌ها (Implications and options)	۱۴
گام هشتم: نشانگرهای نخستین (Early indicators).....	۱۵
از سناریو به راهبرد.....	۱۵
فاز اول: رهیافت شناسایی.....	۱۷
پارادایم‌های پزشکی	۱۹

۲۰	بیولوژی سیستمی
۲۳	بیولوژی سیستمی: تکامل یک گستره میان رشته‌ای
۲۶	نگرش به بیولوژی همانند یک دانش اطلاعاتی
۳۰	بیولوژی سیستمی: یک رهیافت یکپارچه (Integrative)
۳۲	عناصر مرکزی بیولوژی سیستمی
۳۴	تئوری پزشکی سیستمی
۳۷	مدل‌ها
۳۷	۱/ مدل شبکه‌ای بیوشیمیایی
۳۷	۲/ مدل برهم‌کنش‌های پروتئین - پروتئین
۳۸	۳/ مدل شبکه‌های تنظیمی بیان ژنی
۳۸	۴/ مدل میکروبیومی
۳۹	۵/ مدل اینتراکتوم (Interactome)
۴۰	داروشناسی سیستمی
۴۴	پزشکی P4
۴۶	چشم‌اندازی به آینده پزشکی P4
۴۶	الف/ پیشگویی کننده (Predictive)
۴۸	ب/ پیشگیری کننده (Preventive)
۴۹	ج/ فردگرایانه (Personalized)
۵۰	د/ مشارکتی (Participatory)
۵۶	چهره عمومی پزشکی P4
۵۹	پزشکی فرادقیق
۶۴	پزشکی ژرف
۶۹	فاز دوم: رهیافت برون‌یابی (ابروندها و فناوری‌های کلیدی)
۷۲	تحلیل ابروند سیاست‌های کلان سلامت جمهوری اسلامی ایران
	ابروند اول: بیمه سلامت همگانی و چرخشی از پوشش بیمه‌ای بر پایه کارفرما به
۷۵	سوی پوشش بیمه‌ای دولت محور
	ابروند دوم: مراقبت‌های سلامت فرامکان (پزشکی از راه دور، سلامت از راه دور،
۷۷	سلامت همراه)
۸۰	ابروند سوم: تغییر پارادایم از حجم به ارزش در ارائه خدمات سلامت

ابروند چهارم خلق داده‌های بزرگ و تبدیل داده‌های بزرگ به دانش سلامت	
۸۳	(BD2K).....
۸۵	ابروند پنجم: جهانی‌سازی در خدمات سلامت و شکل‌گیری توریسم پزشکی.....
۸۸	ابروند ششم: سالمندان و کشش بر نظام سلامت.....
۸۹	ابروند هفتم: تحول در نظام آموزش پزشکی.....
۹۲	ابروند هشتم: مردم شرکاء ارائه خدمات سلامت خواهند بود؛ شکل‌گیری پزشکی مشارکتی.....
۹۵	ابروند نهم: گذار به ابرنظام‌های سلامت.....
۹۸	ابروند دهم: پزشکی P4 (پیشگویی کننده، پیشگیری کننده، فردگرایانه و مشارکتی).....
۱۰۱	فناوری‌های کلیدی.....
۱۰۱	فناوری‌های نوپدید.....
۱۰۱	- توالی‌یابی ژنوم خانوادگی (Family Genome Sequencing).....
۱۰۳	- پروتئومیکس.....
۱۰۷	- متابولومیکس.....
۱۰۷	- آنالیزهای تک سلولی (Single Cell Analyses).....
۱۰۹	- سلول‌های بنیادی پرتوان القاء شده (Induced Pluripotent Stem Cells).....
۱۱۰	- تصویربرداری.....
۱۱۱	فناوری‌های همگرا: شکل دهنده آینده پزشکی.....
۱۱۱	مقدمه.....
۱۱۵	انقلاب سوم: همگرایی فناوری.....
۱۱۸	آشنایی با مفهوم فناوری‌های همگرا در جدیدترین پروژه‌های MIT.....
۱۱۹	پزشکی نانو و نانو زیست‌فناوری.....
۱۲۶	مدل‌های بافتی.....
۱۳۲	پزشکی بازآفرینشی (Regenerative Medicine).....
۱۴۳	فاز سوم: رهیافت همگرایانه (یافت منطق سناریو).....
۱۴۵	همگرایی چیست؟.....
۱۵۴	پزشکی فرادقیق: یک نقطه بحرانی.....

فاز چهارم: رهیافت خلاقانه (نگاشت سناریوها و نقشه راه فناوری) ۱۵۵

نگاشت سناریوها ۱۵۷

سناریو الف/ گوشی ملکولی من کجاست؟ ۱۵۸

سناریو ب/ گوشی طبی بر گردن دارم؟ ۱۵۹

سناریو ج/ اکنون بیمارم را خواهند دید ۱۵۹

سناریو د/ اکنون بیمارم، من را خواهد دید ۱۶۰

نقشه راه فناوری ۱۶۱

- هم‌کنش‌گاه (Interface) انسان - ماشین ۱۶۴

- زیست حسگرها ۱۶۵

- فناوری‌های عصبی و کونکتوم ۱۶۷

+ فناوری‌های عصبی ۱۷۱

+ پروژه مغز انسان (The human brain project) ۱۷۴

+ کونکتوم انسانی (The human connectome) ۱۷۸

- بیولوژی سینتتیک ۱۸۴

+ کاربردهای بیولوژی سینتتیک در پزشکی ۱۸۹

+ برنامه توسعه بیولوژی سینتتیک ۱۹۳

- چاپ سه بعدی در پزشکی ۱۹۵

+ کاربردهای پزشکی چاپ سه بعدی ۱۹۷

+ نتیجه‌گیری ۲۰۴

- ارگانوئید، ارگان بر روی یک تراشه، بدن بر روی یک تراشه ۲۰۵

+ ارگانوئیدها ۲۱۰

+ ارگان بر روی یک تراشه ۲۱۲

+ همگرایی ارگانوئید با ارگان بر روی یک تراشه ۲۱۶

+ بدن بر روی یک تراشه ۲۱۸

- IoT پزشکی ۲۲۰

الف/ تراشه بر روی یک قرص ۲۲۴

ب/ IoT پزشکی و کارآزمایی‌های بالینی ۲۲۶

- هوش مصنوعی ۲۳۰

- ترانوستیک و تصویربرداری ملکولی ۲۳۱

فاز پنجم: رهیافت سیاست‌گذاری (تدوین راهبردها).....	۲۳۷
راهبرد اول: ایجاد منطقه ویژه همگرایی علم، فناوری و جامعه (CKTS).....	۲۴۰
۱) گروه‌های میان‌رشته‌ای.....	۲۴۱
۲) کمیته همگرایی.....	۲۴۱
۳) سرمایه‌گذاری بر پایه گستره‌های فناوری‌های همگرا.....	۲۴۲
۴) تدوین پروژه‌های کلان پیشاهنگ.....	۲۴۳
۵) آموزش همگرایی و تربیت نسل جوان پژوهشگر میان‌رشته‌ای.....	۲۴۴
۶) مرکز دیده‌بانی فناوری‌های همگرا.....	۲۴۵
۷) جایزه همگرایی.....	۲۴۵
۸) آزمایشگاه میان‌رشته‌ای.....	۲۴۵
۹) ایجاد پلتفرم (سکو) فناوری‌های همگرا.....	۲۴۶
راهبرد دوم: حرکت به سوی پزشکی فرادقیق.....	۲۴۷
راهبرد سوم: سلامت دیجیتالی و هوش مصنوعی.....	۲۵۳
نتیجه‌گیری.....	۲۶۱
منابع گزارش.....	۲۶۳

پیشگفتار

آینده‌پژوهان بر این باورند که پزشکی به آن گونه‌ای که می‌شناسیم و میراث چند هزاره تلاش بشر بوده است، در آینده‌ای نزدیک، رنگ خواهد باخت و از سیمای واکنشی نسبت به بیماری و درمان آن (پس از آشکاری نشانگان بیماری)، به چهره‌ای کنشگر مبدل می‌شود که می‌تواند با دستاوردهایی که در زمینه پزشکی سیستمی و فناوری‌های همگرا به دست آورده است به شناخت بیماری‌ها در پیش از پیدایی آن‌ها (پیش‌بینی) و سپس پیشگیری اقدام نماید که این اقدامات پیشگیرانه و درمانی، ویژه برای هر فرد بوده (پزشکی فردگرایانه) و بر پایه ساختار ژنومیک، پروتئومیک، ترانس کریپتومیک و امیکس‌های دیگر وی استوار می‌باشد که به شکل مشارکتی (پزشکی مشارکت‌گرا) ارائه می‌شوند. پرتوهای این پزشکی آینده را می‌توان از سال ۲۰۲۰ به آهستگی مشاهده نمود که موجب خیزش آن در سال ۲۰۳۰ می‌گردد و در سال ۲۰۵۰ تجلی کامل می‌یابد. جهت ترسیم این آینده پزشکی پرهیجان، به یک مدل آینده‌پژوهانه نیاز داریم تا بتوانیم به نداشت سناریوهای چندگانه برای آینده پزشکی و نظام‌های سلامت کشور بپردازیم تا بر پایه این سناریوها، راهبردهایی برای خلق آینده ایده‌آل در گستره پزشکی کشور تدوین گردد. ما در این پروژه از شیوه روش‌شناسی سناریونویسی پتر شوارتز و جی‌اوگیلوی که در دانشکده کسب‌وکار هاروارد تدریس می‌شود برای ترسیم آینده‌های چندگانه برای پزشکی آینده ایران استفاده کردیم، هر چند که به فرازهایی از شیوه‌های دیگر نیز پرداخته شده است.

در این روش، گام‌های هشتگانه سناریونویسی پتر شوارتز و جی‌اوگیلوی در قالب پنج فاز اصلی مطالعه گنج‌انیده شد که فاز اول تحت عنوان رهیافت شناسایی به منظور

شناخت پارادایم‌های پزشکی، فاز دوم یا رهیافت برون‌یابی جهت شناخت ابروندها و فناوری‌های کلیدی مؤثر بر گستره پزشکی و سلامت، فاز سوم با عنوان رهیافت همگرایانه به منظور شناسایی موارد کلیدی محتمل ولی غیرقطعی (موارد با عدم قطعیت بحرانی) و دستیابی به منطق سناریو، فاز چهارم تحت عنوان رهیافت خلاقانه به منظور نگاشت سناریوها و مسیر فناوری، و فاز پنجم یا سیاست‌گذاری به جهت تدوین راهبردها و راهکارها، تعریف گردید.

در فاز اول مشخص شد که حوزه پزشکی در حال یک دگرگونی عظیم و گذار از پزشکی کنونی به سوی پزشکی سیستمی می‌باشد که تبلور این دگرگونی را می‌توان در قالب پزشکی فرادقیق مشاهده کرد. در فاز دوم با شناسایی و تحلیل ابر روندهای حوزه سلامت، روشن شده‌مگرایی علم، فناوری و جامعه (Technology and Society، CKTS، Convergence of Knowledge) در کنار ظهور فناوری‌های مرتبط و همسو با این همگرایی، دانش پزشکی را عمق زیادی بخشیده و در واقع پزشکی امروز را به سمت «پزشکی ژرف» سوق می‌دهد. در فاز سوم آشکار گردید که همگرایی علم و فناوری و جامعه همراه با پزشکی ژرف (فنتیپ‌سازی ژرف در بیمار با استفاده از فناوری‌های امیکس چند گانه)، مهم‌ترین نقاط کلیدی و محوری هستند که عدم بروز و تحقق آن‌ها در آینده پزشکی، می‌تواند فاصله ما را با دنیای پیشرفته و روز آمد پزشکی و سلامت، بسیار زیاد نماید و به نوعی در این حوزه دچار بحران شویم. در فاز چهارم، بر پایه این مدل علمی و منطقی، چهار سناریوی محتمل برای آینده پزشکی ایران ترسیم گردید که در ایده آل‌ترین این سناریوها، پزشکی ژرف و همگرایی علم و فناوری و جامعه نمایان می‌گردد. برای دستیابی به این سناریوی ایده‌آل، در فاز پنجم (رهیافت سیاست‌گذاری)، سه راهبرد به دست آمد که شامل ۱) ایجاد مراکز و مناطق دانشی ویژه علم، فناوری و جامعه به واسطه دانشگاه‌ها؛ ۲) جهت‌گیری به سوی سلامت دیجیتال همراه با کاربرد هوش مصنوعی در گستره نظام سلامت؛ و ۳) ایجاد پیش‌ران‌های پزشکی فرادقیق (Precision Medicine) می‌باشند.

در یک فراگرد کلی، بسترسازی، ایجاد زیرساخت و آمادگی برای حصول پزشکی فرادقیق و سلامت دیجیتالی از الزامات و راهبردهای اصلی برای دستیابی به آینده مطلوب در گستره علوم پزشکی ایران می‌باشند. این امور مهم بایستی به سرعت مورد توجه سیاست‌گذاران و برنامه‌ریزان حوزه سلامت قرار گرفته و به‌عنوان اولویت‌های ملی در نظر گرفته شوند.

این پروژه تحقیقاتی به پیشنهاد استاد بزرگوار و فرهیخته جناب آقای دکتر باقر لاریجانی رئیس محترم گروه آموزش پزشکی فرهنگستان علوم پزشکی جمهوری اسلامی ایران و حمایت‌های بی دریغ جناب آقای دکتر مرنندی رئیس محترم فرهنگستان و جناب آقای دکتر محقق معاون محترم علمی فرهنگستان انجام گردید. نویسندگان این نوشتار مراتب قدردانی خود را نسبت به این فرهیختگان گرامی و اعضاء شورای علمی فرهنگستان و گروه مشترک آموزش و اخلاق پزشکی و فلسفه فرهنگستان علوم پزشکی جمهوری اسلامی ایران که در ارائه پیشنهادات ارزنده این پروژه از هیچ تلاشی فروگذاری ننمودند، ابراز می‌دارند.

نویسندگان همچنین از جناب آقای مهندس دارا جوکار در دانشگاه علوم پزشکی بوشهر که در تنظیم صفحه آرایی و بازآفرینش تصاویر این نوشتار و سرکار خانم مؤمنی در گروه آموزش فرهنگستان که هماهنگی‌های دلسوزانه‌ای را جهت اجرای پروژه به عمل آورند، کمال قدردانی را ابراز می‌دارند.

هدف اصلی اجرای این پروژه تدوین و ارائه یک مدل برای آینده پژوهی در گستره پزشکی آینده ایران بوده است و پرداختن به آینده نگری در این زمینه فقط به عنوان یک تمرین عملی پیگیری شد و در نتیجه ارائه راهکارهای راهبردی فقط آذرخش‌هایی هستند بر ای ذهن‌انگیزی جمعی بزرگ از خبرگان و ذی‌نفع‌ها تا در یک فعالیت همگرایانه، به تدوین روزآمد نقشه راه علوم پزشکی کشور اهتمام ورزیده شود. از این رو، در این نوشتار، تفکیک روشنی میان آینده‌پژوهی و آینده‌نگری صورت نگرفته است و در بسیاری از موارد این واژگان به جای یکدیگر استفاده شده‌اند.

در ضمن این نوشتار به گونه ای تنظیم یافته است که دانش پژوهان گرامی نه تنها می توانند از مدل پیشنهادی آن برای سناریونویسی در حوزه های دیگر به کار ببندند بلکه می توانند از لابلای فازهای گوناگون آن با پیشرفت های کنونی در علوم پزشکی آشنایی یافته و چشم اندازهای آینده این پیشرفت ها را رصد کنند. از این رو، آن ها خواهند توانست به غنای ادبیات علمی نهفته در این مسیر چنگ انداخته و به لزوم پیدایی گستره های میان رشته ای و فرارشته ای آگاهی بیابند.

بدین سان، برای آشنایی بیشتر با کلیدواژه های ارائه شده در این نوشتار و غنا بخشیدن به ژرفای مطالعات جهت تدوین سیاست های علمی و نگاشت نهادی، به پژوهندگان پیشنهاد می گردد به مجموعه کتاب های آینده پژوهی در حوزه آینده پزشکی که توسط دانشگاه علوم پزشکی بوشهر در طی دهه گذشته انتشار یافته اند، مراجعه بفرمایند.

نویسندگان بر این تاکید دارند که این نوشتار هرگز به عنوان بیانیه رسمی فرهنگستان علوم پزشکی جمهوری اسلامی ایران نبوده و گویای یک فعالیت دانش پژوهی یک گروه کوچک از اعضا پیوسته و وابسته فرهنگستان می باشد. امید است از راهبردهای ارائه شده در آن بتوان به عنوان یک گزارش جانبی برای تدوین پیش نویس نسخه اول نقشه راه علوم پزشکی کشور مورد استفاده قرار گیرد. امید بی پایانی وجود دارد تا رهپویان راه سترگ دانش پزشکی ایران بتوانند بار دگر فانوس درخشان خردورزی و دانایی را در ایران زمین، با پیشنهاد تمدن های بزرگ از میان رودان گرفته تا تمدن اسلامی، روشنایی بخشیده و بر غنای فرهنگ و تمدن این سرزمین نیز بیفزایند.

مقدمه

در جهان مملو از تغییرات پرشتاب فناوریانه، به هم پیچیده شدن فاصله‌ها در بعد زمان و مکان، فزونی رقابت‌ها، این اندیشه آینده‌نگارانه است که پیش‌نیاز بقاء و رشد سازمان‌ها، بنگاه‌های کسب‌وکار و کشورها قلمداد می‌شود. چنین است که کشورهای پیشرفته، با درک این واقعیت، بر سرمایه‌گذاری خود بر فعالیت‌های آینده‌پژوهی در سطح جامعه اقدام کرده‌اند و شاهد ظهور ده‌ها بنیاد، اتاق فکر، بخش‌های دانشگاهی، دروس دانشگاهی، مجلات و شرکت‌های ویژه و طرح‌های تحقیقاتی در زمینه آینده‌پژوهی هستیم (۱).

هر چند تفکر درباره آینده از دهه ۱۹۶۰ در سطح شرکت‌ها و بنگاه‌های تجاری نفوذ کرد و از ۱۹۸۰ نیز مدیریت راهبردی در پی‌آمد برنامه‌ریزی راهبردی نمایان شد، اما فعالیت‌های آینده‌پژوهی از دهه ۱۹۹۰ در سطح کشورهای شمال، به ویژه کشورهای اروپایی، رشد فزاینده‌ای یافته و سیمایی علمی به خود گرفته‌اند (۲).

از دیدگاه تاریخی، از اواخر دهه ۱۹۵۰ و اوایل دهه ۱۹۶۰، در آمریکا، به ویژه در بخش نظامی و دفاعی، فعالیت‌های آینده‌نگری آغاز شده بود و در اواخر ۱۹۷۰ نیز ژاپن برنامه ملی پیش‌بینی آینده علم و فناوری را با تحلیل روندها با شرکت هزاران خبره پی گرفت که تا سال ۱۹۹۱ هر پنج سال یک بار این فعالیت‌ها تکرار می‌شد. در اروپا نیز کشور فرانسه در اوایل دهه ۱۹۸۰، برنامه‌های آینده‌پژوهی خود را طرح ریزی نمود و سوئد و نروژ نیز به این جرگه اضافه شدند. اما همانگونه که اشاره شد، این از دهه ۱۹۹۰ بود که بسیاری از کشورهای اروپا، به آینده‌پژوهی رویکردی مشتاقانه نشان دادند و آن را به عنوان

ابزاری برای سیاست‌گذاری کلان خود برگزیدند (۳)؛ زیرا آینده‌پژوهی با یافت فرصت‌های پرتانسیل و نیز گوشزد خطرات، سیاست‌گذاران را به شناسایی راهبردهایی که آینده را شکل می‌دهند، رهنمون می‌کند (۴).

آینده‌پژوهان این فعالیت‌ها را با ابزارهای کمی و کیفی برای پایش نشانه‌ها و نمایه‌های روندها و پیشرفت‌ها انجام می‌دهند و از این رو، آینده‌پژوهی همچون ابزاری بسیار مهم و سودمند در سیاست‌گذاری نقش ایفا می‌کند (۵). همچنین از آنجا که مفاهیم توسعه پایدار و نظام نوآوری در نگاشت برنامه‌های راهبردی سیاست‌های ملی و فراملی نقش عمده‌ای بازی می‌کنند، این مفاهیم نیز در همه برنامه‌های آینده‌نگاری فناوری، نمود درخشنده‌ای می‌یابند (۶ و ۷).

آینده‌نگاری گستره‌ای است که فعالیت‌های سیاستی و عقلانی را در برگرفته و بر روی زوایای روانشناسانه، اجتماعی، اقتصادی، سیاسی و حیات فرهنگی نظر می‌کند. در نتیجه، آینده‌نگاری می‌تواند فعالیتی در عرصه منطقه‌ای، ملی، بین‌المللی، میان بخشی و یا فرابخشی؛ باشد که نتیجه این فرآیند در تصمیم‌گیری‌های سیاستی جامعه به کار خواهد آمد (۱).

به زبان دیگر، براساس منطق آینده‌پژوهی، آینده‌های متنوعی وجود دارند، که می‌توان با فرآیند آینده‌نگاری علم و فناوری، آن‌ها را شکل داده و با رهبری فرآیندها و روندها، جامعه را به سمت آینده مطلوب، هدایت کرد.

امروزه انجام فعالیت‌های آینده‌پژوهی نیز در گستره علوم پزشکی بسیار رایج شده است و در بسیاری از کشورها از دهه ۱۹۹۰، به سوی آینده‌نگاری سوق یافته‌اند (۸). از آنجا که مفاهیم عدم قطعیت (Uncertainty) و پیچیدگی (Complexity) در گستره سلامت نمود برجسته‌ای دارند، بنابراین فعالیت آینده‌نگاری در این گستره تلاش می‌نماید که زنجیره پیچیده «علت و معلول‌ها» را کشف و از این طریق، نیروهای شکل دهنده به آینده را شناسایی کرده و اقدام‌های سنجیده‌ای برای ساختن آینده، با کم رنگ کردن اثر عدم قطعیت، به انجام رساند (۹). بدین منظور، شاهد روند رو به افزایش فعالیت‌های

آینده‌نگاری در گستره علوم زیستی و زیست پزشکی هستیم (۱۳-۱۰). از روندهای نوین در فرآیند آینده‌نگاری در گستره سلامت و علوم زیست پزشکی، گرایش این گستره‌ها به کاربرد روش سناریونویسی برای ترسیم آینده‌های چندگانه می‌باشد که می‌توان نمونه‌های آن را در عرصه پزشکی آکادمیک (۱۴)، ارائه مراقبت‌های سلامت (۱۵)، مراقبت‌های اولیه (۱۶)، علوم زیستی (۱۰)، آموزش پزشکی (۱۷) و سیاست زیستی (۱۸) یافت نمود.

هر چند شیوه‌های گوناگونی برای تحلیل سناریو و سناریونویسی در فعالیت‌های آینده‌نگاری به کار می‌رود ولی عمده روش‌شناسی سناریونویسی متأثر از کارهای پیتر شوارتز، مدیر شبکه کسب‌وکار جهانی و همکار وی جی‌اوگیلوی می‌باشد (۱۹ و ۲۰).

جی‌اوگیلوی در مجله مشهور فوربز در سال ۲۰۱۵، به توصیف ساده روش‌شناسی طراحی سناریو پرداخته است.

در این مطالعه تلاش شده است از شیوه روش‌شناسی سناریونویسی پیتر شوارتز و جی‌اوگیلوی که در دانشکده کسب‌وکار هاروارد تدریس می‌شود (۲۱) استفاده شود؛ هر چند که به فرازهایی از شیوه‌های دیگر نیز پرداخته شده است. در این بخش تلاش شده است تا نمونه‌هایی از کار آینده‌پژوهی در حوزه زیست پزشکی، در قالب هشت گام این مدل سناریونویسی، ارائه گردد. در ادامه مدل سناریونویسی معرفی شده در قالب طرح آینده‌پژوهی در گستره آینده پزشکی منظور می‌شود و به ابروندهای حاکم بر جهان پزشکی و بوم زیست سلامت پرداخته شده و فناوری‌های کلیدی در این حوزه‌ها مورد کنکاش قرار می‌گیرند. سپس بر اساس ماتریسی از ابروندها و فناوری‌هایی کلیدی در گستره سلامت، سناریوهای آینده پزشکی ایران ترسیم می‌شوند. آنگاه راهبردهای ایده‌آل‌ترین سناریو، براساس چهارچوب‌ها و زیر ساخت‌های موجود در نظام سلامت کشور، ارائه می‌گردد و در زیر هر راهبرد نیز راهکارهای اجرایی آن‌ها پیشنهاد می‌شوند.

**روش‌شناسی و ارائه مدل سناریونویسی
برای آینده‌پژوهی**

رهیافت کلی کار در این پژوهش به پنج فاز رهیافتی شکسته شد که شامل رهیافت شناسایی (فاز اول) جهت شناخت پارادایم‌های پزشکی، رهیافت برون‌یابی (فاز دوم) جهت شناخت ابروندها و فناوری‌های کلیدی گستره پزشکی و سلامت، رهیافت همگرایانه (فاز سوم) جهت یافت عدم قطعیت‌های بحرانی و دست‌یابی به منطق سناریوها، رهیافت خلاقانه (فاز چهارم) جهت نگاشت سناریوها و راه فناوری و رهیافت سیاست‌گذاری (فاز



تصویر ۱: هشت گام پیشنهادی جی/اوگیلوی در سناریونویسی

پنجم) جهت تدوین راهبردها و راهکارها بود. آنگاه در زیر هر فاز رهیافتی، گام هایی بر اساس روش سناریو نویسی پیتز شوارتز و جی اوگیلوی که در دانشکده کسب و کار هاروارد تدریس می شود (۲۱) تدوین گردید (تصویر ۱).

فاز اول: رهیافت شناسایی

گام اول: کانون مورد توجه (مورد تصمیم) *Focal Issue*

فرایند سناریو با نقاط اصلی قابل تمرکز (یا کانون های مورد توجه) در ارتباط با مشکل موجود، آغاز شد. نقطه مورد تمرکز در مسئله مورد نظر، همان است که می بایست برای آن تصمیم گیری شده و در نهایت مدیریت شود (۲۲). در این گام از پژوهش، نقاط قابل تمرکز (کانون های مورد توجه) نشانه گذاری گردید.

گام دوم: عوامل کلیدی (*Key Factors*)

پس از تعیین نقاط (کانون های) مورد توجه، با شیوه - بارش افکار (Brainstorming) می توان به فهرستی از عوامل تأثیرگذار بر مورد کانونی دست یافت. هنگامی که تیم پژوهش ۳۰ تا ۴۰ عامل کلیدی را فهرست نمایند به مواردی می رسند که تاکنون چندان آشکار نبوده اند مانند شناسایی یک گستره رقابتی جدید و یا فناوری مرز شکن نوین (۱۹).

فاز دوم: رهیافت برون یابی

گام سوم: نیروهای بیرونی (*External Forces*)

در گام دوم و پس از شناسایی عوامل کلیدی درونی عوامل پیش ران بیرونی، مورد پیمایش قرار گرفتند. این عوامل برخلاف پیش ران های درونی، اثر مستقیمی بر کانون مورد توجه ندارند و معمولاً می بایست از طریق پژوهش و پیمایش محیطی به آنها دست یافت و می توان آنها را در ساختاری همچون STEEP (اجتماعی=S، فناوری=T، زیست محیطی=E، سیاسی=P) جای دارد (۸). این عوامل عمدتاً سیمای کلان روندها را از خود

نشان می‌دهند.

هر چند که شناسایی عوامل پیش‌ران بیرونی نیاز به پژوهش دارد ولی تا اندازه‌ای نیز به خلاقیت و تخیل نیاز می‌باشد. در هر صورت، ماحصل فعالیت تیم سناریونویسی، فراهم آوردن ۷۰ تا ۸۰ عامل کلیدی و پیش‌ران درونی و بیرونی است که گردآوری این عوامل و نیروهای پیش‌ران نیز باید تا حدی پیش برود و فراتر از آن حد دیگر منطقی نیست در تحلیل سناریونویسی از آن‌ها استفاده کنیم (۱۹).

فاز سوم: رهیافت همگرایانه

گام چهارم: عدم قطعیت‌های بحرانی (Critical Uncertainties)

در این گام، عوامل کلیدی و نیروهای بیرونی (عوامل پیش‌ران بیرونی) که در دو گام اخیر یافت شدند بر اساس دو معیار رتبه‌بندی گردیدند؛ یکی درجه اهمیت آن‌ها برای مورد کانونی که در گام نخست گزینش شده است و دوم درجه عدم قطعیت آن‌ها. در حقیقت، در این گام از سناریونویسی، سعی شد تا بین عوامل کلیدی و تأثیرگذار حاصل از بارش افکار و عوامل بیرونی شناسایی شده، بر اساس دانش و تجربه و قضاوت صحیح، تعادلی برقرار نمود.

رتبه‌بندی بر اساس دو معیار اهمیت و عدم قطعیت، یک فهرست کوتاه از عدم قطعیت‌های بحرانی را عرضه می‌دارد (۲). این گام در سناریونویسی بسیار حیاتی است زیرا یافت و درج عوامل با عدم قطعیت است که تفاوت میان سناریوهای گوناگون را تعیین خواهد کرد، چون که عوامل پیش‌ران و از پیش تعیین شده دیگر (عوامل با عدم قطعیت بحرانی) در همه سناریوها یکسان هستند (۲۳ و ۲۴).

گام پنجم: منطق سناریو (Scenario Logics)

خوشه‌بندی نیروهای پیش‌ران و عوامل کلیدی دو گام اخیر و کاهش آن‌ها به دو یا سه گستره با ماهیت عدم قطعیت بحرانی، اساس سناریوها را خواهد ساخت (۲۳). به زبان

دیگر، بر اساس فضای رتبه‌بندی دو بعدی که در یک سو «سطح اثر» (بالا/ پایین) و در سوی دیگر «سطح عدم قطعیت» (بالا/ پایین) وجود دارد، اعضای تیم سناریونویسی، مهم‌ترین و غیرمحمتمل‌ترین (عدم قطعیت) عوامل را معین ساختند تا در ساخت سناریوهای بعدی به کار آیند. این همان رهیافتی است که توسط پیتر شوارتز نیز پیشنهاد شده است (۲۰).

در حقیقت، در این گام، پس از جمع‌آوری رأی اعضای تیم، در خصوص اولویت‌بندی عوامل با عدم قطعیت بحرانی، گروه می‌بایست بر دو عامل بحرانی با بالاترین درجه عدم قطعیت به توافق برسد تا بتواند ماتریکس ۲×۲ خود را ترسیم نماید. بر اساس همین ماتریس است که منطق سناریو از عناوین برگزیده بر این دو محور سامان می‌یابد (۱۹). بدین‌سان، گروه سناریونویس می‌تواند از تعداد قابل توجهی از تصاویر آینده‌های ممکن به دو یا چند نمای ترسیمی از آینده، متمرکز شده و به بینش‌های راهبردی دست یابد.

فاز چهارم: رهیافت خلاقانه

گام ششم: سناریوها (Scenarios)

جهت ترسیم یک نمودار سناریویی و روایت داستان آن، طراحان سناریو به ساختار علیتی نیز توجه نشان داده و هر سناریو را با رویدادها، روندها، عوامل پیش‌ران کلیدی و الگوهایی که در گام‌های دوم و سوم به آن‌ها دست یافته بودند، آمیخته شدند و همه این عوامل کلیدی و بیرونی پیش‌ران را برای هر سناریو مورد توجه قرار گرفتند. سپس تمام بخش‌های گوناگون سناریو همچون داستانی به یکدیگر ممزوج شد.

فاز پنجم: رهیافت سیاستگذاری

گام هفتم: دلالت‌ها و گزینه‌ها (Implications and options)

بعد از طراحی سناریو و به منظور تدوین راهبردها، بین یک ماه تا دو ماه بعد از کارگاه اول، کارگاه دومی ساماندهی گردید که هدف آن ترسیم دلالت‌های هر سناریو و

یافت گزینه‌های راهبردی مناسب آن دلالت‌ها می‌باشد. در این کارگاه، سناریونویسان به هر سناریو به عنوان یک زمین بازی که می‌بایست بازی‌ها در آن‌ها طراحی شوند، نگریسته و در بازی با هر سناریو، به پیامدهای آن نیز پرداخته شد. سپس فهرست‌هایی از گزینه‌های راهبردی مناسب هر سناریو مهیا گردیده آنگاه آن گزینه‌های راهبردی که در تمام یا عمده فهرست‌ها یافت می‌شوند به عنوان گزینه‌های راهبردی خوب قلمداد گردیده و بی‌درنگ کار بر روی آن‌ها آغاز گردید.

گام هشتم: نشانگرهای نخستین (Early indicators)

نشانگرهای نخستین بسیار مهم هستند زیرا می‌توان بر پایه آن‌ها از یک مجموعه سناریو به یک راهبرد واحد (در زمانی که نمی‌توان یک راهبرد واحد را مورد شناسایی قرار داد) میل کرد. به زبان دیگر، در هنگامی که نتوان یک راهبرد نیرومند را شناسایی نمود می‌توان با بررسی آنچه در قلب هر سناریو انجام یافتنی است نشانگرهای نخستین را پیدا کرد. همین نشانگرهای نخستین هستند که ما را قادر می‌سازند که تصمیم بگیریم آیا در مسیر یک سناریو یا سناریویی دیگر گام برداریم. هنگامی که نشانگرهای کافی برای اطمینان از این که کدامیک از سناریوها رو به انجام هستند دریافت شد، آنگاه مناسب‌ترین راهبرد آن سناریو را نیز می‌توان اتخاذ و پیاده نمود (۲۱).

از سناریو به راهبرد

سناریوها به خودی خود راهبردها را تعیین نمی‌کنند. یک راهبرد می‌بایست در پرتو مجموعه‌ای از سناریوها توسعه یابد. به عنوان مثال، می‌توان انواع سناریوها را مانند دسته‌های متفاوتی از کارت‌های بازی دانست. شیوه بازی با این کارت‌ها، راهبرد نامیده می‌شود. لذا برای حرکت و رسیدن از سناریو به راهبرد، شیوه‌های مختلفی وجود دارد که انجام این شیوه‌ها بسیار مهم است. برای حفظ حیات سازمان و تداوم بقای آن، بایستی به راهبردی دست یافت که در حد بالایی قابلیت اجرا با سناریوهای متفاوت را داشته باشد.

با این دیدگاه، در ادامه پروژه، راهبردهای مربوط به بهترین سناریو تدوین گردید و راهکارهای ویژه هر راهبرد نیز تعیین شدند.

فاز اول

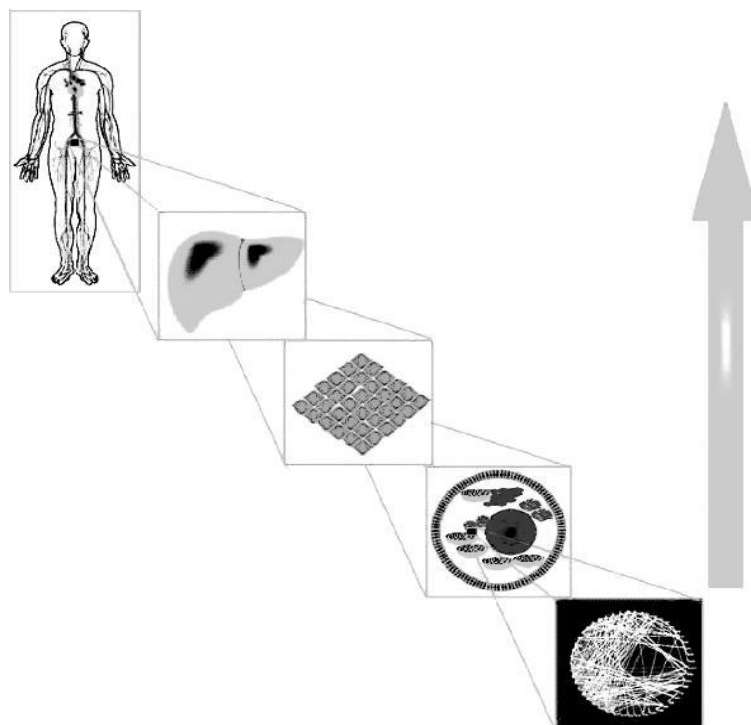
رهیافت شناسایی

پارادایم‌های پزشکی

در رهیافت شناسایی (فاز اول) آینده‌پژوهی، چهار پارادایم تکاملی برای پزشکی آینده مورد شناسایی قرار گرفتند که شامل پزشکی سیستمی (Systems medicine)، پزشکی P4، پزشکی فرادقیق (Precision medicine) و پزشکی ژرف (Deep medicine) بودند.



تصویر ۲: پارادایم‌های مطرح در گستره پزشکی



تصویر ۳: سلسله مراتب سازمانی بدن انسان. یک ارگانیسم به ارگان، بافت و سطح سلولی و زیرسلولی تقلیل می‌یابد. در هر سطح از سازمان، برهم‌کنش پیچیده‌ای در میان اجزاء حاکم است و دینامیک سیستم را تنظیم می‌نماید. ارتباطات تنظیمی فرامقیاسی مانند ملکول‌های کوچک (سیتوکین‌ها، هورمون‌ها) وجود دارند که به سلول‌ها، بافت‌ها یا بر تمام ارگان اثر می‌گذارند. ملکول‌های زیستی امکان ارتباط در میان و ورای هر مقیاسی را فراهم می‌آورند.

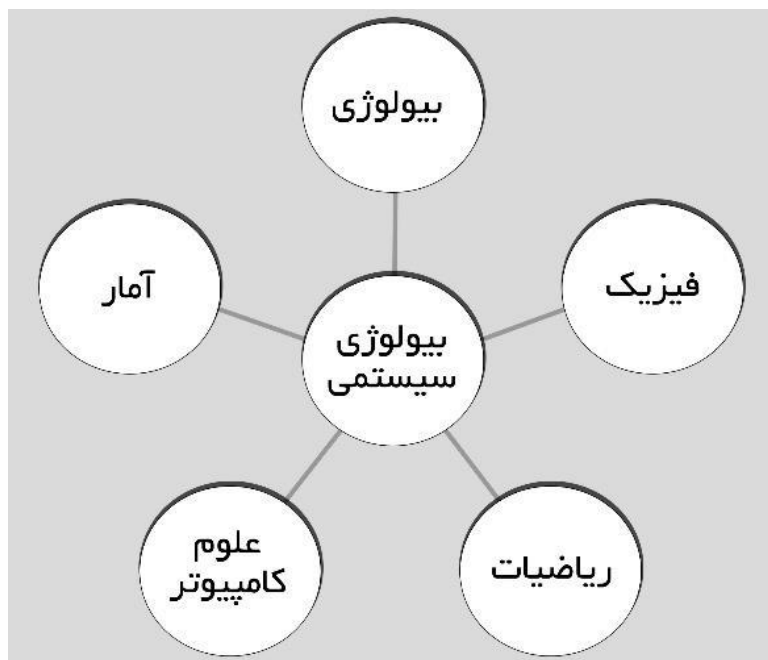
بیولوژی سیستمی

فزونی در دانش به شرطی که چرخه اکتشاف، دانایی و پرسش‌های نوین پایدار باشد، همیشه با آفرینش پرسش‌های فراوانی همراه است. نمونه بارز این حقیقت را می‌توان در لابلای پروژه توالی یابی ژنوم انسانی یافت که این پروژه در فراتر از انتظار، پرسش‌های بی‌همتای دیگری را در رهیافت‌های سیستمی برانگیخت. با پایان یافتن نسخه خام کدگذاری ژنتیکی انسان، چنین بر می‌آمد که این پروژه، بی‌همتاترین نقشه را در تاریخ بشری آشکار کرده و نویدگر انقلابی در پزشکی در دهه‌های آینده خواهد بود و آزمون‌ها

و داروهای نوینی را جهت درمان بیماری‌های غیرقابل درمان، ارائه خواهد داد؛ اما انجام این پروژه نشان داد که ژنومیکس به تنهایی نمی‌تواند پاسخگوی پرسش‌هایی باشد که بیش از این به نظر می‌آمد با انجام پروژه ژنوم انسانی بتوان به حل آن‌ها نائل آمد. افزون بر این آشکارسازی ژنوم انسانی، این حقیقت را آشکار نمود که پیچیدگی سیستم‌های بیولوژی، از آنچه تصور می‌شد، فراتر است. به زبان دیگر برجستگی این پروژه استوارسازی این اندیشه بود که به سیستم‌های زیستی می‌بایست به صورت جامع نگریست و روش سنتی جزئی نگری در علم، پاسخگوی شناخت‌شناسی نمی‌باشد. این دیدگاه جدید همچنین این تصور را که ژنومیکس به تنهایی نمی‌تواند انقلابی در پزشکی ایجاد نماید و نیاز به مفاهیم جدید بنیان افکن می‌باشد را تقویت نمود.

یکی از اکتشافات برجسته پروژه ژنوم انسانی، آشکارسازی تعداد ژن‌های انسان بود. یک ارگانیسم پروکاریوتیک مانند *E. coli* دارای ۴۰۰۰ ژن است؛ در حالی که یک یوکاریوتیک ساده مانند *Saccharomyces cerevesiae* دارای ۶۰۰۰ ژن است. با توجه به پیچیدگی سیستم انسانی، چنین انتظار می‌رفت که تعداد کامل ژن‌های انسان بایستی ۱۰۰ هزار باشد ولی آنالیز توالی ژنوم انسانی، این عدد را به ۱۹ هزار کاهش داد.

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



تصویر ۴: تکامل شبکه آکادمیک که با توسعه بیولوژی سیستمی برانگیخته شده است.

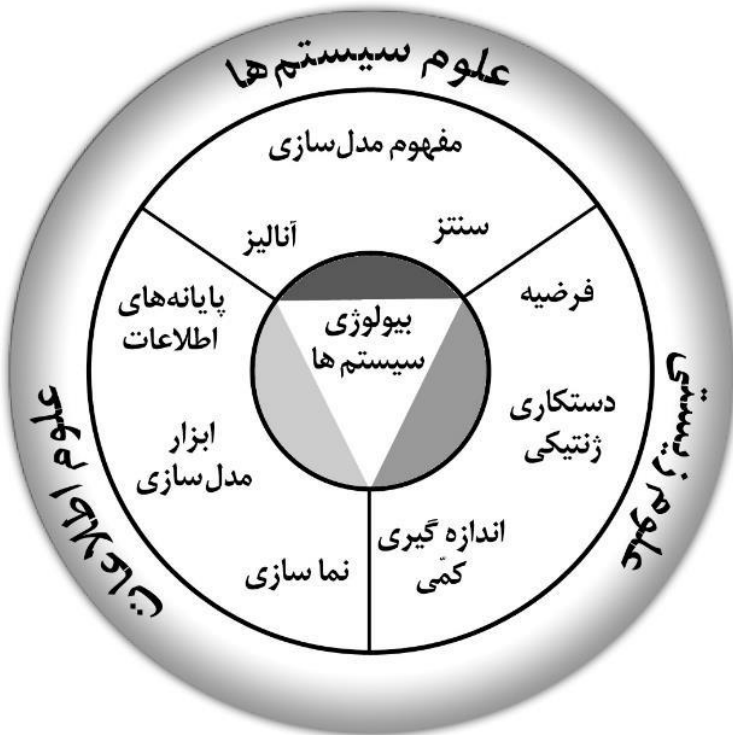
به زبان دیگر، یک پاسخ بیولوژیک، یک برون‌ده خالص از نوسان‌های تعداد انبوهی از ملکول‌هایی است که به شیوه‌ای درون وابسته عمل نموده تا یک شبکه بسیار به هم پیوسته را شکل دهند.

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

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

هم اکنون، درک این نکته که پاسخ‌های زیستی از ویژگی‌های انباشتی شبکه‌های ملکولی ریشه می‌یابند، راه گشای رهیافت جامع‌نگر (Holistic) به دانش بیولوژی می‌باشد.

بر چنین بنیانی است که گستره «بیولوژی»، به صورت یک گستره میان رشته‌ای، روند تکاملی را آغاز نموده است.



تصویر ۵: بیولوژی سیستم‌ها به مطالعه ژن‌ها یا پروتئین‌ها به صورت منفرد نمی‌پردازد، یعنی کاری که بیولوژی سنتی طی ۳۰ سال گذشته انجام داده است؛ بلکه رفتار و ارتباطات تمام عناصری که در یک سیستم بیولوژیک حکمفرما هستند را در حین فعالیت مطالعه می‌کند.

بیولوژی سیستمی: تکامل یک گستره میان رشته‌ای

هنوز دانشمندان به تعریفی همگرایانه‌ای برای بیولوژی سیستمی دست نیافته‌اند. با وجود جوان بودن این گستره نوپدید، این درک فزاینده فراهم آمده است که بیولوژی سیستمی را شاید بتوان مترادف با تحلیل شبکه‌های بزرگی که ویژگی‌های ژنوم‌های کامل، یا ویژگی‌های پروتئوم و اینتراکتوم (Interactome)های وابسته، نقشه‌بندی جامع و

یکپارچه‌سازی عملکردی مسیرهای متابولیک، یا ترکیبی از همه این سیستم‌ها را در مقیاس‌های گوناگون سازمان بیولوژیک به تصویر می‌کشد، قلمداد نمود. سیستم‌های بیولوژیک تنها بزرگ نیستند بلکه به صورت پیچیده نیز سازماندهی شده‌اند. این پیچیدگی با ویژگی‌هایی همچون پویایی (Dynamics) تنظیم و سازگارمندی (Adaptation)، بیان می‌شوند. این ویژگی‌ها، به جوهره حیات و پاسخ‌دهی در سطح سلولی و ارگانیسمی معنا می‌دهند. بنابراین، نمی‌توان از نقش ویژه و عملکرد آن‌ها غافل ماند. در ماهیت، سیستم‌های غیرخطی (مانند سیستم‌های بیولوژیک) پیچیده می‌باشند و در مقام مشابهت، با بسیاری از شبکه‌های غیربیولوژیک (مانند شبکه جهانی وب) چنین به نظر می‌آید که بخش عمده‌ای از سازمان‌بندی بیولوژیک به صورت مرتبه‌ای (Hierarchical) و مدولار (Modular) است. از این رو نگرش به تنوعی از سیستم‌های کوچک‌تر یا مدول‌ها (مانند شبکه‌ی پیام‌دهی، شبکه تنظیم‌کنندگی ژن و غیره) می‌تواند بنیانی را خلق نماید که درک ژرف‌تر عملکردی سیستم‌های یکپارچه در مقیاس بزرگ، امکان پذیر گردد.

به صورت عملی، بر اساس تعریف، بیولوژی سیستمی، مطالعه رفتار سازمان و فرایندهای بیولوژیک پیچیده در سطوح ملکول‌های تشکیل دهنده آن سیستم است. بر اساس دیدگاه کریشنر (Kirschner)، بیولوژی سیستمی با نگاه ویژه به جریان انتقال اطلاعات بر پایه بیولوژی ملکولی، استوار است. بیولوژی سیستمی با نگاه ویژه به شرایط سازگاری سلول و ارگانیسم بر فیزیولوژی تکیه نموده است. همچنین بیولوژی سیستمی برای توصیف توالی حالات فیزیولوژیک از بیولوژی رشد و نمو سود می‌جوید و نیز تمام منظرهای ارگانیسم را محصول انتخاب طبیعی قلمداد می‌نماید و از این رو بر بیولوژی تکاملی و اکولوژی استوار است (انتخابی که ما به ندرت در سطح ملکولی آن را درک می‌کنیم).

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

تصویر ۶: پروژه‌های پیش‌آهنگ بیولوژی سیستمی و محاسبه‌گراییانه

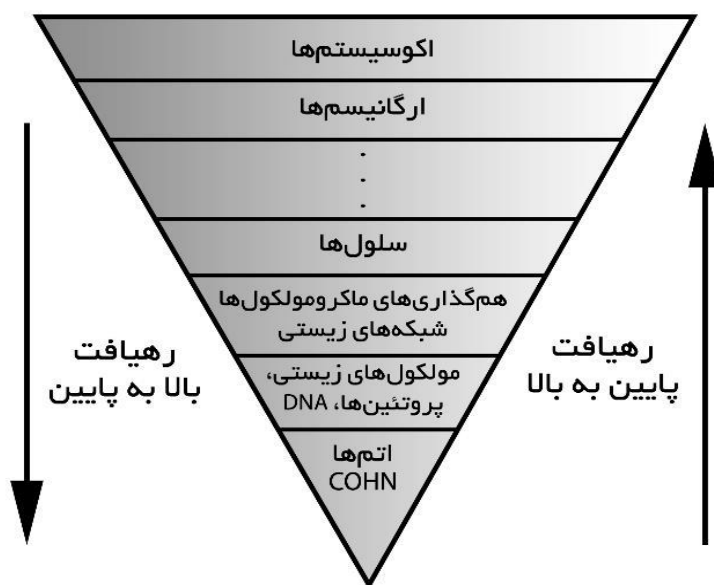
بیولوژی سیستمی تمام این مسیرها را از طریق اندازه‌گیری‌های کمی، مدل‌سازی، ساخت و ساز و نیز تئوری پردازی به انجام می‌رساند. بنابراین بیولوژی سیستمی یک شاخه از فیزیک نیست. در حقیقت بیولوژی سیستمی، فیزیک را جهت درک آنکه چگونه بیولوژی به خلق تنوع می‌پردازد، به کار می‌برد.

بسیار مهم است که توجه نماییم که در منظر بیولوژی سیستمی، ابعادی از فرایندهای بیولوژیک که تاکنون ما به آن‌ها توجه نشان نداده‌ایم در معرض دید ما قرار می‌گیرد. برای نیل به این هدف، ما به آنالیز جامع و کمی عملکردهای ملکولی و برهم‌کنش آن‌ها به شیوه‌ای نیاز داریم که ابعاد فضایی، زمانی و تناوبی آن‌ها را ترسیم نماید. جهت برآورد این نیاز، به گرد هم آوردن پژوهشگران و دانشمندان گستره‌های متنوعی از علم مانند بیولوژی

ملکولی، بیوشیمی، پروتئومیکس، ژنومیکس، فیزیولوژی، فیزیک، ریاضیات، آمار و علوم کامپیوتر، در میان علوم دیگر، محتاج هستیم (۲۵، ۲۶).

نگرش به بیولوژی همانند یک دانش اطلاعاتی

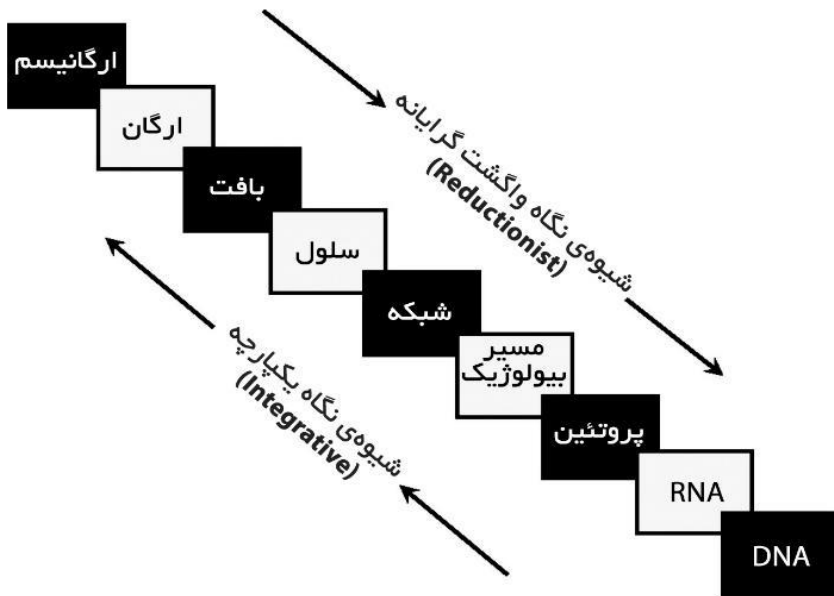
منظر اطلاعاتی بیولوژی این اجازه را می‌دهد که داده‌ها حول سه محور مرکزی به خوبی ساماندهی شوند. نخست باید بدانیم که دو گونه اطلاعات بیولوژیک موجود می‌باشد که شامل اطلاعات «دیجیتالی ژنوم» و «پیام محیطی» (که از بیرون از ژنوم بر می‌خیزند) هستند. این دو گونه اطلاعات با یکدیگر در هم آمیخته می‌شوند تا مکانیسم‌های مرکزی حیات را معنا دهند (مانند تکامل، رشد و نمو، پاسخ‌های فیزیولوژیک، پیری و آغاز و توسعه بیماری). پرسش دوم که بسیار جالب است این است که چه چیزی اطلاعات یکپارچه را بدل به فنوتیپ می‌نماید؟



تصویر ۷: مقایسهٔ رهیافت‌های پایین به بالا و بالا به پایین در دانش بیولوژی

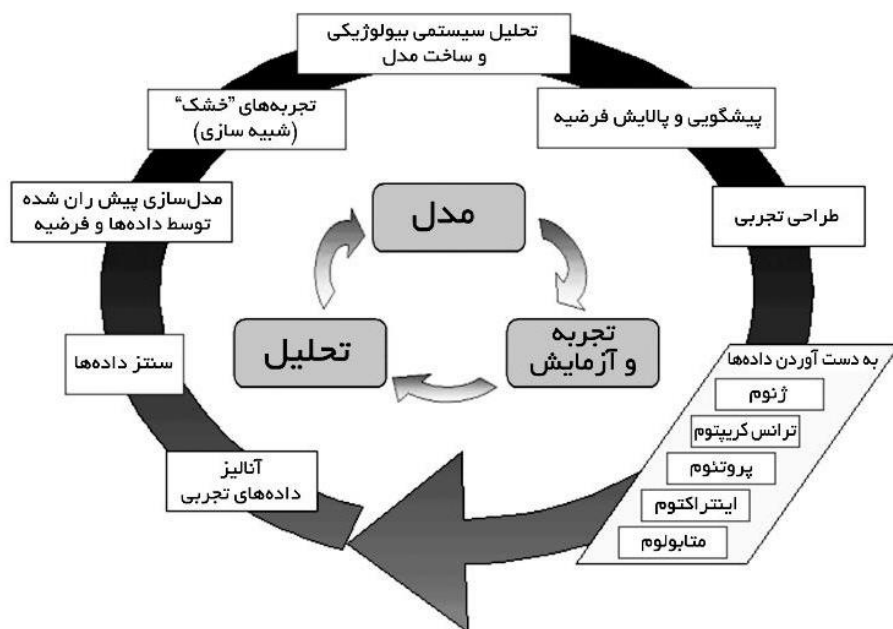
در گسترهٔ حیات، شبکه‌های بیولوژیک، اطلاعات را به دست آورده، انتقال داده، یکپارچه کرده و سپس به ماشین‌های ملکولی (ساده و پیچیده) می‌دهند تا عملکرد بیولوژیک نمایان شود.

از این رو دینامیک شبکه‌ها و ماشین‌های ملکولی، یکی از کانون‌های مرکزی در رهیافت‌های سیستمی به بیولوژی و بیماری محسوب می‌شود.



تصویر ۸: مقایسهٔ نگاه به بیولوژی از منظر واگشت گرایانه (Reductionist) و شیوهٔ نگاه یکپارچه (Integrative)

در آخر آن که اطلاعات بیولوژیک در تمام عرصه‌های بیولوژیک از DNA، RNA، پروتئین‌ها، متابولیت‌ها، برهم کنش‌ها و سلول‌ها تا ارگان‌ها، افراد، جمعیت و اکولوژی‌ها به صورت سلسله مراتبی چند مقیاسی چیدمان شده‌اند و همگی بیانگر چیدمان به شکل سلسله مراتبی می‌باشند. اطلاعات به صورت کلاف گونه از پایین به بالا و از بالا به پایین چیدمان شده‌اند.

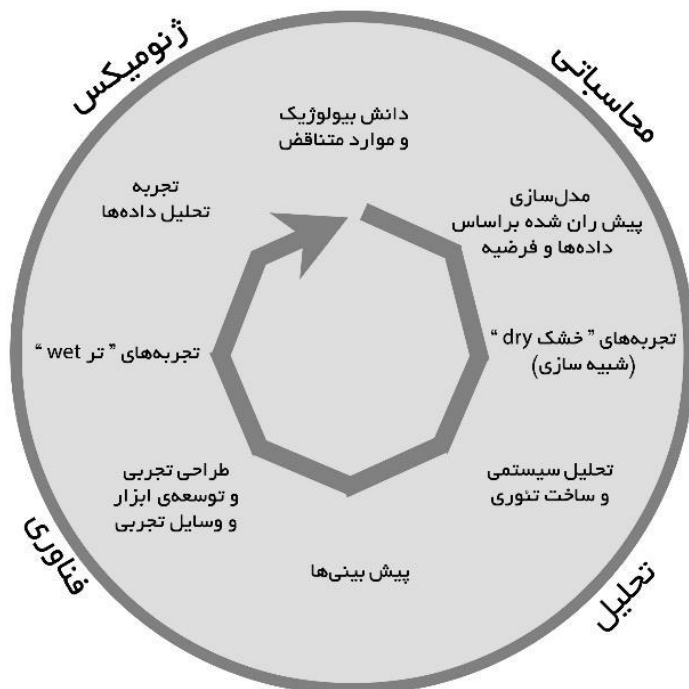


تصویر ۹: روند تولید دانش در بیولوژی سیستمی

در هر کدام از این سطوح، «محیط» به صورت مرتب به اطلاعات دست اندازی می‌کند تا پیام ژنومی دیجیتال اصیل را تعدیل و تنظیم نماید. بنابراین بسیار ضروری است که اطلاعات را در سطوح گوناگون یکپارچه نمود تا نقش محیطی آشکار شود؛ از این طریق است که می‌توان به چگونگی عملکرد یک سیستم بیولوژیک نایل شد. از این رو درک آنکه چگونه اطلاعات ژنوم و محیط با یکدیگر بر هم کنش نشان می‌دهند، بسیار مورد نیاز است.

با دسترس پذیری به انبوه داده‌های پیرامون اجزاء تمام گونه‌های سیستم‌های بیولوژی، مرکز توجه به سوی شناخت بر هم کنش‌هایی است که آن‌ها را ساخته و ساختارهای ماکرومولکولی گذرا و یا پایدار با عملکردهای بیولوژیک ویژه را شکل می‌دهند. همچنین نگاه به چگونگی بر هم کنش‌هایی است که می‌توان آن‌ها را به شیوه محاسباتی به صورت شبکه‌های متابولیک، پروتئینی، microRNA و تنظیم کنندگی ژن نمایان نمود. این دانش نوپدید

«بیولوژی شبکه‌ای» از پیشرفت‌های ژنومیکس عملکردی، متدهای محاسباتی، توان محاسبه‌ای و تئوری‌های شبکه و گرافیکی سود می‌جوید (۲۷، ۲۸).



تصویر ۱۰: پژوهش‌ها و تحقیقات به پیش‌ران شده توسط فرضیه در بیولوژی سیستمی

یکی از ویژگی‌های بنیادین سیستم‌های پیچیده، نیرومندی (Robustness) آن‌ها است. نیرومندی اشاره به ظرفیت سیستم در پاسخ به تغییرات در شرایط بیرونی و یا سازماندهی درونی، بدون اثر بر رفتار طبیعی آن دارد. بیولوژی شبکه‌ای به آشکارسازی ساختارهای مدولار (Modular) در شبکه‌های بیولوژیک می‌پردازد. این ساختارها، نیرومندی و توان سیستم‌های بیولوژیک در شرایطی که تحت اثر تغییرات محیطی قرار می‌گیرند را توصیف می‌کنند.

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

بیولوژی سیستمی: یک رهیافت یکپارچه (Integrative)

بیولوژی انسانی، چه در بیماری و چه در سلامت، بی‌نهایت پیچیده است. به دلیل این پیچیدگی و نبود ابزارهای کافی برای پرداختن به این داده‌های پیچیده، پژوهندگان عالم زیست پزشکی، به صورت سنتی، به راهبرد استقرایی توسل جسته‌اند که این رهیافت موجب شده است که مرکز کانون توجه به صورت فزاینده‌ای از خود انسان در تمامیت آن (آناتومی)، به سوی اندام (فیزیولوژی)، سلول‌های جداگانه (بیولوژی سلولی) و اخیراً به سوی ملکول‌ها و ژن‌ها (بیولوژی ملکولی) سوق نماید. این راهبرد در پژوهش‌های زیست پزشکی، به صورتی بی‌نهایت، موفقیت آمیز بوده و احتمالاً با کلونینگ ژنوم کامل انسانی به نقطه اوج خود رسیده است. اما با این وجود، هم اکنون آشکار است که با نگرش ژرف در ژن‌ها، پروتئین‌ها و متابولیت‌ها نمی‌توان به درک پیچیدگی حیات دست یافت.

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

بیولوژی سیستمی این هدف را با شیوه‌های زیر پیگیری می‌نماید:

- ۱/ یکپارچه‌سازی (Integration) داده‌ها در درون و میان سطوح گوناگون پیچیدگی زیستی (ژن‌ها، ملکول‌ها، سلول‌ها، بافت‌ها، اندام‌ها، تمام بدن و حتی جامعه و محیط)
 - ۲/ مدل‌سازی پیچیدگی سیستم و ویژگی‌های پدیداری آن
- برای نیل به این اهداف، بیولوژی سیستمی یک راهبرد پژوهشی تکرار شونده را پی می‌گیرد که عموماً شامل گام‌های زیر می‌باشد:

- ۱/ به کارگیری سکوه‌های با توان عملیاتی بالا (High-Throughput Platforms) جهت گردآوری اطلاعات کامل ژنوم، ترانس‌کریپتوم (Transcriptome)، پروتئوم و متابولوم در

بیمارانی که به صورت دقیق از دیدگاه فنوتیپی مشخص شده‌اند (که در صورت امکان شامل داده‌های بالینی، عملکردی و تصویر برداری نیز می‌شود). چنانچه این داده‌ها در دسترس نباشند، می‌توان مکمل آن‌ها را از اطلاعات موجود در پایگاه اطلاعاتی در دسترس، از طریق سکوها‌ی مدیریت دانش، فراهم نمود.

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

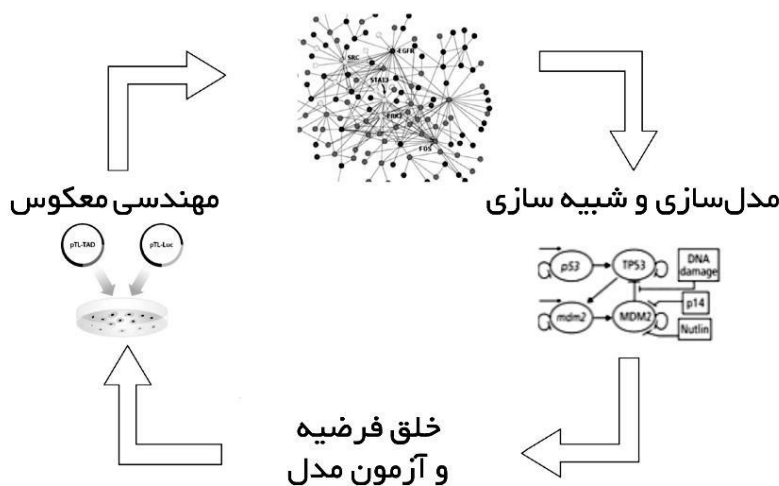
۳/ به کارگیری این مدل‌ها جهت فرموله کردن نظریه‌های نوین کارکردی پیرامون مکانیسم‌ها و مسیرهایی (Pathways) که در بیماری مورد مطالعه درگیر هستند.

۴/ آزمودن این نظریه‌های نوین از طریق ترتیب دادن آزمایش‌های تجربی بر پایه آشفتگی (Perturbation Experiments) که می‌توان آن‌ها را در شبیه‌سازی مدلی (در سلیکو (In Silico))، کشت سلولی (In Vitro) و یا در شرایط زیستی (In Vivo) در مدل‌های جانوری و در آشفتگی‌های انتخاب شده در افراد سالم یا بیمار انجام داد.

۵/ مقایسه پاسخ‌های مشاهده شده تجربی با مدل‌های ریاضی اولیه پیش‌بینی شده که سپس این مدل‌ها برای همخوانی با نتایج آزمایش‌ها، مورد پالایش قرار می‌گیرند.

۶/ انجام آزمایش‌های تجربی جدید بر پایه آشفتگی که به صورت محاسباتی و تجربی طراحی و مورد آزمون قرار می‌گیرند تا میان نظریه‌های رقیب، برترین را گزینش نماید.

این فرایند تکرار می‌گردد تا مدل استخراجی با دقتی معقول، یافته‌های مشاهده شده تجربی را پیشگویی نماید. در این زمان، مدل موجب ایجاد یک درک بهتر از بیماری مورد مطالعه و شناسایی مارکرهای زیستی جدید می‌شود. این روند به توسعه تداخلات تشخیصی و درمانی می‌انجامد که می‌توان آن‌ها را در کارآزمایی‌های بالینی آینده نگرانه مورد سنجش و آزمون قرار داد (۲۹).



تصویر ۱۱: چرخه مدل سازی سیستمی

عناصر مرکزی بیولوژی سیستمی

بیولوژی سیستمی دارای سه عنصر مرکزی است:

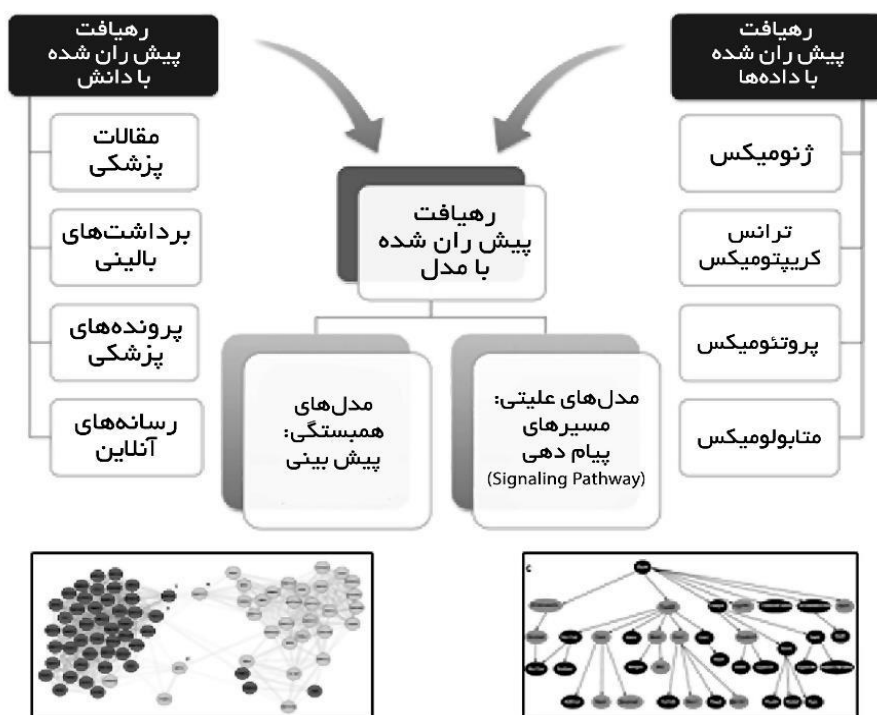
الف/ بنیان آن بر اساس فرضیه‌ای است که به معنای آن یک مدل بر اساس یک فرضیه پیچیده، ساختارمند و دقیق از داده‌های موجود ساماندهی می‌شود. آنگاه فرضیه‌های برآمده از پیش‌بینی‌های مدل، با آشفتگی‌های سیستمی (Systems Perturbation) و کسب اطلاعات توسط سکوها با توان عملیاتی بالا (High-Throughput Platforms) مورد آزمون و سنجش قرار می‌گیرند. آنگاه داده‌ها با تغییرات مناسب در مدل، در هم آمیخته می‌شوند و این فرایند تا ایجاد همخوانی میان پیش‌بینی‌های جدید برآمده از تئوری و داده‌های تجربی، به صورت تکرارپذیر، پیگیری می‌شود.

ب/ بیولوژی سیستمی بر پایه داده‌های سکوها با توان عملیاتی بالا بوده و بایستی این داده‌ها دارای ویژگی‌های زیر باشند:

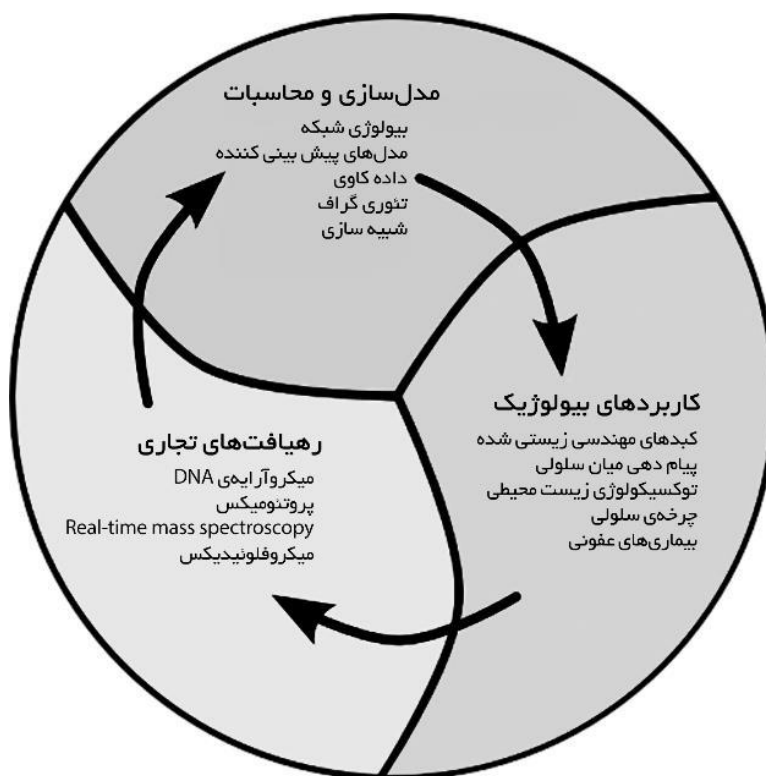
۱/ باید جامع و گسترده باشند.

۲/ گونه‌های گوناگون داده خلق گردیده و یکپارچه شوند.

- ۳/ نگرش ژرفی را به بیولوژی فراهم آورند.
- ۴/ بتوان برای پایش پویایی و دینامیسم شبکه‌ها به کار برده شوند.
- ۵/ با آمار مناسب و اطلاعات زیستی به گونه‌ای یکپارچه‌سازی شده باشند که بتوانند به مسائل و دشواری‌های انباشت پیام صدا (Signal-to-Noise) بپردازند.
- ۶/ مدل‌ها می‌توانند بر اساس داده‌های در دسترس، توصیفی، گرافیکی یا ریاضی بوده ولی می‌بایست توان پیش‌بینی کنندگی را در خود داشته باشند. برای کاربرد پزشکی، پیش‌بینی‌های انجام شده می‌بایستی انجام پذیر و عملیاتی بوده و برای درمان بیماران نیز سودمند باشند.



تصویر ۱۲: رهیافت پیش‌ران شده با مدل جهت یکپارچه‌سازی داده‌های بیولوژیک؛ رهیافت پیش‌رانده شده توسط مدل فرضی، دانش زیست پزشکی و داده‌ها را به صورت یک مدل بیماری منفرد ارائه می‌دهد که نشانگر همبستگی‌ها (سمت چپ) و یا علت و اثر (راست) است.



تصویر ۱۳: گستره های مورد پژوهش در بیولوژی سیستمی برای مهندسی بافت

تئوری پزشکی سیستمی

مهم ترین تئوری مطرح که در رشد و شکوفایی پزشکی آینده، جایگاه بلندمرتبه ای را به خود اختصاص داده است، تئوری پزشکی سیستمی است که قلب آن از تئوری پزشکی شبکه ای مشروب می گردد. به زبان دیگر، از نظر جامع بودن و عمومیت، تئوری پزشکی سیستمی در سطح بالاتری از پزشکی شبکه ای جای دارد و تمام مفاهیم موجود در تئوری شبکه ای را در خود هضم و جذب کرده است و گاهی این پیوند به گونه ای است که بعضی از دانشمندان، تئوری پزشکی شبکه ای را با تئوری پزشکی سیستمی یکسان می انگارند و پاره ای دیگر از دانشمندان علوم زیستی نیز به تئوری پزشکی شبکه ای از منظر «شبکه ای / از شبکه ها» می نگرند (۲۸)؛ اما افراد برجسته ای همچون ژوزف لوسکالزو (Joseph

Loscalzo) و آلبرت باراباسی (Albert-laszlo Barabasi)، تأکید بر تئوری پزشکی شبکه‌ای دارند (۳۶-۳۲) و تئوری پزشکی شبکه‌ای را به صورت پدیداری یک پارادایم، در مطالعه بیماری‌های انسانی، معرفی نموده‌اند (۳۵). این در حالی است که گروهی دیگر بر جدایی این دو نظریه پافشاری می‌کنند (۳۷ و ۳۸).

ما در این نوشتار به تئوری پزشکی سیستمی به صورت یک تئوری «مادر» در پزشکی می‌نگریم و به تئوری‌های دیگر در دامنه آن به گونه‌ای نظر خواهیم افکند تا بتوانیم ردپای آن را در قلب این تئوری‌ها دنبال نماییم. در ادامه، ضمن باز کردن زمینه تئوری پزشکی سیستمی، به مدل‌های شبکه‌ای «تئوری شبکه‌ای» نظر خواهیم انداخت. به زبان دیگر، به مدل‌های شبکه‌ای «تئوری شبکه‌ای»، به عنوان سنگ بنای ساختار تئوری پزشکی سیستمی، نظر می‌افکنیم.

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 ارگانیسم بر می‌خیزد. 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 (Systems Medicine) گام بر می‌دارد. پزشکی سیستمی در حقیقت فرزند زایش‌یافته از تفکر بیولوژی سیستمی است که با رهیافتی سیستمی به سلامت و بیماری نظر می‌کند.

در فلسفه پزشکی سیستمی، شبکه‌های پیچیده‌ای وجود دارند که 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 می‌دهند که با شبکه بیماری‌ها برهم‌کنش دارند. در شبکه بیماری‌ها، هر بیماری از بیماری‌های دیگر اثر پذیرفته و بر آن‌ها اثر القاء می‌کند و در حقیقت در این شبکه تنیده،

هر بیماری نقش یک گره با پیوندهای پیچیده را ایفا می‌کند و با دیگر بیماری‌ها برهم‌کنش دارد. خود این شبکه بزرگ با شبکه‌ای بزرگ از عوامل زیست - محیطی، اقتصادی و اجتماعی در برهم‌کنش است و همه این شبکه‌ها در این سه سطح تشکیل شبکه‌ای از شبکه‌ها 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 ارگانیسم‌های عفونی) باشند. این آشوب، اطلاعاتی را که در این شبکه‌ها به صورت دینامیک بیان می‌شوند تغییر داده و این تغییر در جریان دینامیک اطلاعات می‌تواند پاتوفیزیولوژی بیماری را توصیف نموده و رهیافت‌های نوینی را در تشخیص و درمان ارائه دهد.

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 «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 سلول، تصویربرداری‌های ملکولی، توالی‌یابی ژنوم، فناوری‌های پروتئومیک و ترانس کریپتومیک و دیگر فناوری‌های امیکس داریم تا بتوانند در کمی‌سازی اطلاعات بیولوژیک و رازگشایی از شبکه‌های بیولوژیک ما را یاری نمایند. با این فناوری‌ها، طی چند سال آینده هر فردی با ابری حاوی میلیاردها داده‌های بیولوژیک نقطه‌ای احاطه خواهد شد که برای تبدیل آن‌ها به دانش، به فناوری‌ها و ابزارهای ریاضیاتی و محاسباتی پیشرفته نیاز خواهیم داشت و این همان است که امروزه آن را «تبدیل داده‌های بزرگ به دانش (Big Data to Knowledge)» می‌نامند.

با این منظر، هرگز نباید پزشکی سیستمی آینده را «پزشکی ژنومیک» نامید. زیرا

پزشکی ژنومیک تنها یک منظر از ماهیت پزشکی سیستمی است که به اطلاعات نهفته در اسیدهای نوکلئوتیک می‌پردازد؛ در حالی که پزشکی سیستمی یک دیدگاه جامع و هولستیک است که از تمام گونه‌های اطلاعات بیولوژیک استفاده می‌کند (مانند DNA، RNA، پروتئین‌ها، متابولیت‌ها، ملکول‌های کوچک، برهم‌کنش‌ها، سلول‌ها، ارگان‌ها، افراد، شبکه‌های اجتماعی و پیام‌های زیست محیطی بیرونی) و آن‌ها را به گونه‌ای یکپارچه می‌سازد که به مدل‌های کنش‌پذیر (Actionable) و پیشگویی کننده برای سلامت و بیماری تبدیل می‌کند (۳۹).

مدل‌ها

۱/ مدل شبکه‌ای بیوشیمیایی

داده‌های مربوط به بیوشیمیایی و کینتیک توأم با مسیرهای آنزیمی تنظیم کننده متابولیسم سلولی و تولید انرژی، از دهه‌های گذشته در دسترس بوده‌اند. در نتیجه، چهارچوب‌های ریاضیاتی برای کمی‌سازی این که چگونه متغیرهای متابولیکی (مانند غلظت‌های متابولیتی) بستگی به پارامترهای شبکه بیوشیمیایی دارند، وجود دارد و بدین سان صحنه برای تلاش‌ها جهت استفاده از آن‌ها در شبیه‌سازی *in silico* و مدل‌سازی جهت درک فرآیندهای پیچیده بیوشیمیایی، فراهم می‌شود (۳۵).

۲/ مدل برهم‌کنش‌های پروتئین - پروتئین

شبکه‌های برهم‌کنش پروتئین - پروتئین، اصلی‌ترین شبکه‌هایی هستند که برای توصیف اینتراکتوم (Interactome) سلولی - ملکولی استفاده شده‌اند. برهم‌کنش‌های پروتئینی که پیوندها را در این شبکه‌ها تشکیل می‌دهند را می‌توان توسط شیوه‌های بیوانفورماتیک جهت پیش‌بینی ارتباطات پروتئینی یا به واسطه تجربه جهت آشکار کردن ارتباطات بیولوژیکی، تعیین نمود.

برهم‌کنش‌های پروتئین - پروتئین را می‌توان در زمینه‌های فراوانی مشاهده کرد

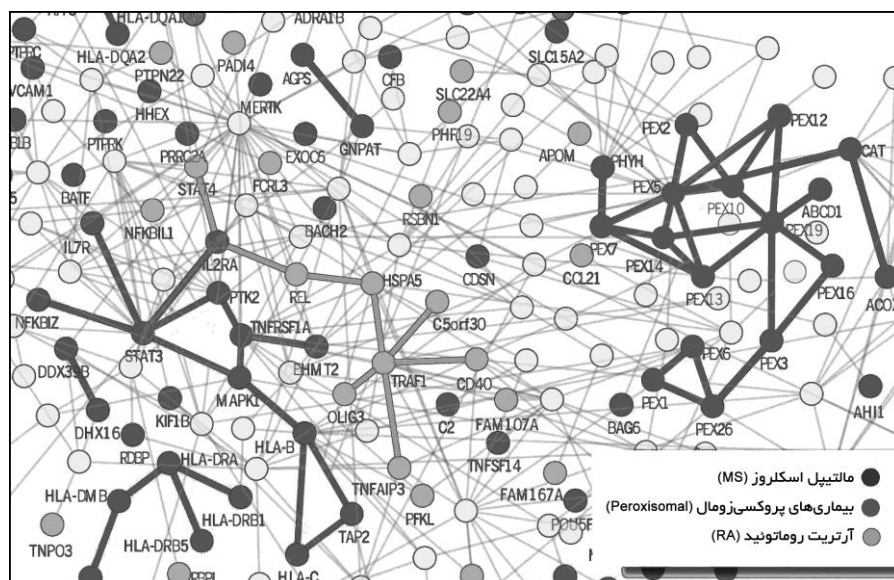
مانند بین زیرواحدها در کمپلکس پروتئینی عملکردی (Functional protein complex)، بین یک آنزیم و یک سوبسترای پروتئینی و بین یک گیرنده و یک لیگاند. پیرایش‌های پساترجمانی (Post-translational modifications) پروتئین‌ها را نیز می‌توان در شبکه‌های برهم‌کنشی پروتئین - پروتئین، لحاظ نمود.

۳/ مدل شبکه‌های تنظیمی بیان ژنی

در شبکه‌های تنظیم ژنی، ژن‌ها به صورت نمادین در شبکه دو سویه، به عنوان گره‌ها (Nodes) محسوب می‌گردند یعنی جایی که یک تنظیم کننده (مانند یک فاکتور بیان ژنی (Transcription factor) یا تنظیم کننده ژنتیکی دیگر مانند یک RNA غیرکدشونده (Noncoding RNA)) به DNA در مکان‌هایی ویژه در نزدیکی عمومی توالی کدگذاری برای ژن دیگر، اتصال می‌یابد و بیان آن ژن را تنظیم می‌کند. این تنظیم می‌تواند موجب افزایش یا کاهش بیان ژن، بسته به تیپ اتصال عنصر تنظیمی شود. بعضی از مکان‌های اتصال DNA، بلافاصله در نزدیکی (یا در درون) توالی ژن کدگذاری (Coding gene sequence) قرار دارند در حالی که دیگر مکان‌های اتصالی می‌توانند در چندین هزار جفت باز دورتر از توالی کدگذاری قرار داشته باشند. موتیف (Motifs) های کلیدی تنظیمی مانند حلقه‌های بازخوردی (Feedback loops) را اغلب می‌توان در شبکه‌های تنظیم ژنی، مورد شناسایی قرار داد (۳۲).

۴/ مدل میکروبیومی

شبکه‌های میکروبیومیکس (Microbiomics) برای مطالعه ارتباطات اکولوژیک میان گونه‌های گوناگون یا دیگر گروه‌های تاکسونومیک میکروارگانیسمی استفاده شده‌اند. بر اساس وجود و یا نبود داده‌های فراوانی میکروبیومیکس، شبکه‌های میکروبی را می‌توان برای شناخت ارتباطات اکولوژیک میان گونه‌ها مورد استفاده قرار داد (۳۲).



تصویر ۱۴: بیماری‌ها در قالب اینتراکتوم؛

اینتراکتوم، همهٔ برهم‌کنش‌های فیزیکی میان اجزای ملکولی یک سلول را گرد هم می‌آورد. پروتئین‌های همبسته با یک بیماری یکسان، زیرگراف‌های به هم پیوسته را شکل می‌دهند که به آن مدول‌های بیماری می‌گویند و برای سه بیمار در این شکل نشان داده شده‌اند. جفت بیماری‌هایی که مدول‌های همپوشانی دارند (MS و RA)، پارهای همسانی‌های فنوتیپیک و بیماری‌های همراه بالایی را دارند. بیماری‌های غیرهم‌پوشان مانند MS و PD، ارتباطات بالینی قابل تشخیصی ندارند.

۵/ مدل اینتراکتوم (Interactome)

بر پایهٔ توسعهٔ نقشهٔ شبکه‌های بیوشیمیایی، تنظیم ژنی، برهم‌کنش‌های پروتئین - پروتئین و اپی‌ژنتیک، ما هم اکنون می‌توانیم یک شبکهٔ گسترده‌تر را ساختار بندی کنیم که به شکل جامع‌تری انبوهی از پیوند یافتگی ملکولی که بر سلامت و بیماری انسان مؤثرند را بازتاب دهد. بسته به این که چه مجموعه‌ای از پایگاه‌های داده استفاده شود، اینتراکتوم انسانی می‌تواند شامل ۲۵ هزار ژن کدکنندهٔ پروتئین، حدود یک هزار متابولیت و تعداد فزاینده‌ای از پروتئین‌های پیرایش یافتهٔ پساترجمانی و ملکول‌های عملکردی RNA که همگی بالغ بر ۱۰۰ هزار مشارکت‌کننده بوده و به صورت چشمگیری برهم‌کنش‌های

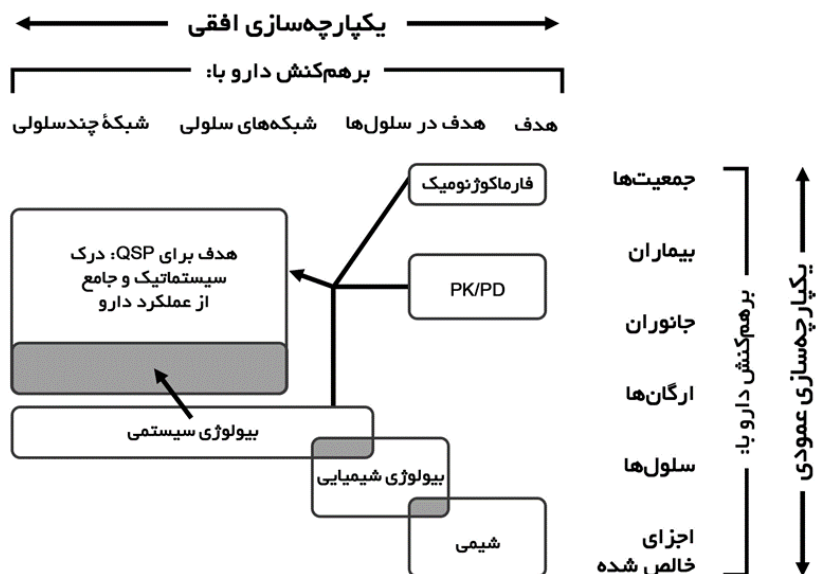
عملکردی بزرگتری که می‌توانند با یکدیگر همپوشانی داشته باشند را شامل می‌شود. اینتراکتوم حاصله، خوشه‌بندی چشمگیری را با بسته‌هایی از به هم پیوند یافتگی متراکم ویژه‌ای، نمایان می‌نماید. در نهایت، تعدادی پیوند، هر گره را از دیگر گره‌ها جدا می‌سازند. بدین سان، آشفتگی یک گره واحد می‌تواند اثرات گسترده‌ای را در سراسر مدول‌های چندگانه القا کند و به شکل چشمگیری سیستم‌های عملکردی چندگانه را تغییر دهد (۳۵).

داروشناسی سیستمی

روند کشف دارو که تا کنون به شکل گسترده انجام شده است از چند نقصان عمده در رنج می‌باشد. نخست با وجود آن که مقادیر چشمگیری داده‌های ژنوتیپی و فنوتیپی ملکولی از مطالعات همبستگی گسترده ژنومی (Genome-Wide Association Studies - GWAS)، توالی‌یابی کامل ژنومی، تکنیک‌های با توان عملیاتی بالا مانند RNA-seq، ChIP-seq، BS-seq و DNase-seq فرصت بی‌همتایی را برای درک علت بیماری‌های پیچیده و کشف داروهای فردگرایانه فراهم آورده‌اند، تا کنون این اطلاعات به خوبی مورد پوشش قرار نگرفته‌اند تا کارآمدی و کارایی کشف دارو را بهبودی ببخشند. دوم آن که کشف دارو بر پایه هدف در دوران مدرن که به شکل پارادایم «یک دارو - یک ژن» تعریف شده است، توفیق‌های محدودی را در مبارزه با بیماری‌های پیچیده مانند بیماری‌های قلبی - عروقی، دیابت و سرطان به دست آورده است. سوم آن که غربالگری فنوتیپی و آزمون‌های بر پایه سلولی، تعداد عظیمی ترکیبات فعال را در رابطه با درمان بیماری‌ها خلق کرده‌اند ولی نشانه‌های اندکی را ارائه می‌دهند که هدف‌های ملکولی آن‌ها کدامیک هستند. با در نظر گرفتن این نقایص، هزینه به سرانجام رساندن یک دارو به شکل عمده بالغ بر یک میلیارد دلار بوده و این هزینه نیز رو به فزونی است و این در حالی است که فقط یک سوم از داروهایی که در فاز سوم کارآزمایی‌های بالینی هستند به بازار می‌رسند. گستره نوپدید داروشناسی سیستمی به این نقایص می‌پردازد و در دیدگاه ما نسبت به عملکرد دارو در بیماری‌های چند ژنی و پیچیده، تغییر ایجاد می‌کند. این به معنای

این است که شکست «پارادایم یک دارو - یک ژن» در بیماری‌های پیچیده، رهیافت‌های جایگزینی را جهت توسعه داروهای مورد نیاز، طلب می‌کند؛ زیرا پافشاری بر روی یک هدف ملکولی کلیدی واحد که در راهبرد اولیه توسعه دارو به شیوه استقرایی دنبال می‌شود، موجب غفلت از پیچیدگی حاکم بر سیستم‌های بیولوژیک و پاتوژن بیماری می‌گردد. از این رو، چنین به نظر می‌آید که این شکست‌ها حاصل عدم کفایت دانش فارماکوکینتیک نیست بلکه عمده این شکست‌ها در توسعه دارو برآمده از فقدان اثر دارو بر هدف در نمونه زیستی، انتخاب هدف دارویی اشتباه و یا مسمومیت دارویی غیرمنتظره بوده است. داروشناسی سیستمی با به‌کارگیری بیولوژی سیستمی و دانش شبکه (Network science) جهت شناخت اهداف دارویی، درک اثر دارو در یک قالب شبکه‌ای و پیش‌بینی اثرات جانبی دارو، تلاش می‌کند که این رهیافت را بهبودی ببخشد.

در واقع، داروشناسی سیستمی، بسیاری از اصول پزشکی سیستمی را به کار می‌برد. برای مثال، شبکه‌های ملکولی سلولی، ویژگی‌های نوپدیدی هستند که چنانچه ملکول‌های واحد به شکل منفک از هم مورد مطالعه قرار داده شدند، هویدا نمی‌گردند و این در حالی است که این ویژگی‌های نوپدید بر روی انتخاب هدف دارویی، اثرات درمانی و اثرات جانبی دارو اثر می‌گذارند. از آنجایی که بیماری‌های پیچیده احتمالاً از عوامل چندگانه ژنتیکی، اپی‌ژنتیکی و محیطی در قالبی تکاملی روی می‌دهند، هدف قرار دادن اجزاء چندگانه مسیرهای بیماری ممکن است برای فراهم آوردن درمان‌های مؤثر لازم باشند. از این رو، در بیانیه مؤسسات ملی سلامت آمریکا در سال ۲۰۱۱، کارگروه داروشناسی سیستمی کمی (Quantitative systems pharmacology workshop group)، به چالش‌ها و فرصت‌های نهفته در این گستره پرداخت. همان‌گونه که تصویر ۱۵ نشان می‌دهد داروشناسی سیستمی، یکپارچه‌سازی در میان سطوح چندگانه بیولوژیک و شبکه‌های چند تیمی بیولوژیک را ارائه می‌دهد. بنابراین، در این بخش خواهیم دید که چگونه داروشناسی سیستمی این پتانسیل را دارد تا توسعه دارو و درمان را که هدف نهایی پزشکی سیستمی است، متحول سازد (۴۰).



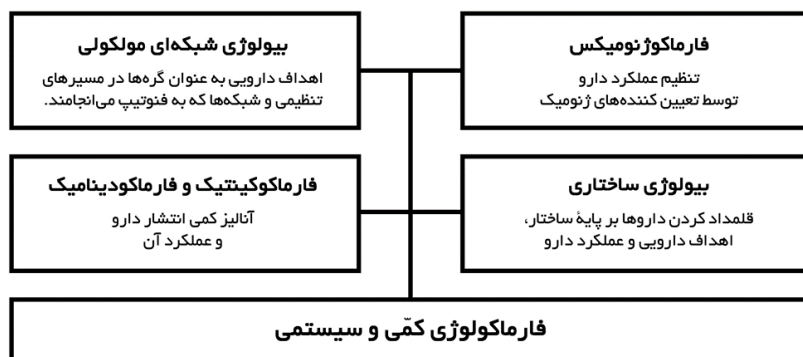
تصویر ۱۵: نمایی کلی از فارماکولوژی سیستمی

یکپارچه سازی سطوح چندگانه بیولوژیک و تیپ های چندگانه شبکه ها با داروهای مورد نظر احتمالی می تواند یک دیدگاه جامع از عملکرد دارو در فارماکولوژی سیستمی کمی (QSP) فراهم آورد.

$$PK = \text{فارماکوکینتیک}؛ PD = \text{فارماکودینامیک}$$

هم اکنون، داروشناسی سیستمی در تعریف آکادمیک آن یک گستره پژوهشی است که رهیافت های تجربی با توان پایین و بالای عملیاتی بیولوژی سیستمی و همچنین رهیافت های محاسبه ای شامل آنالیزهای شبکه ای برای کشف دارو و مطالعه عمل دارو را ترکیب می کند (۴۱). بنابراین، داروشناسی سیستمی شامل استفاده از ادوات و ابزارهای بیولوژیک بالینی، ریاضیاتی و محاسباتی است تا بتواند توسعه دارو و دارو درمانی فردگرایانه را ارتقاء دهد (۴۲). در واقع، آنالیزهای داروشناسی سیستمی بر روابط کمی و برهم کنش های میان دارو و سیستم های بیولوژیک تمرکز دارد و این کار را با در نظر

گرفتن رفتار سیستم تحت مطالعه به شکل یک کل و نه بررسی اجزاء واحد آن انجام می‌دهد.



تصویر ۱۶: فارماکولوژی سیستمی و کمی یک گستره میان‌رشته‌ای است. حوزه‌های گوناگون پژوهشی که در فارماکولوژی سیستمی و کمی یکپارچه شده‌اند، در تصویر ترسیم گردیده‌اند.

داروشناسی سیستمی کمی (QSP) که آنالیزهای بیولوژی سیستمی را با استدلال کمی در فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک ترکیب می‌سازد، چنین رهیافت جامع‌نگری را ارائه می‌دهد (۴۳).

با این دیدگاه، داروشناسی سیستمی، رهیافتی برای پیش‌بینی اثرات دارو در شرایط *in vivo* است یعنی در شرایطی که بیشتر شبکه‌های زیستی تا مسیرهای انتقال پیام واحد، به عنوان اساس عملکرد دارو و پیشرفت بیماری، محسوب می‌شوند. این مدل‌ها شامل بیان‌هایی هستند که برهم‌کنش‌های موجود در یک شبکه بیولوژیک را ترسیم می‌سازند. چنین برهم‌کنش‌هایی هنگامی که داروها در چندین هدف دارویی در شبکه مورد مطالعه قرار می‌گیرند یا هنگامی که مکانیسم‌های بازخورد هموستاتیک عمل می‌نمایند، معنا می‌یابند. در نتیجه، مدل‌های داروشناسی سیستمی به ویژه برای توصیف الگوهای پیچیده عملکرد دارو (مانند سینرژیسم (Synergy)، رفتار نوسانگری (Oscillatory behavior)) و پیشرفت بیماری (مانند بیمارهای دوره‌ای) بسیار سودمند می‌باشند (۴۴).

پزشکی P4

همانگونه که اشاره شد بیولوژی سیستمی که یک رهیافت جامع‌نگر و یکپارچه و هولستیک است، پزشکی سیستمی را به عنوان فرزند زاده است. پزشکی سیستمی خود یک رهیافت سیستمی به سلامت و بیماری است. در حقیقت بیولوژی سیستمی و انقلاب دیجیتالی، هر دو با یکدیگر خدمات سلامت را به پزشکی گنش‌گرای P4 (Proactive P4 Medicine) که پیشگویی کننده (Predictive)، فردگرایانه (Personalized) و مشارکت جویانه (Participatory) است، سوق داده‌اند.

پزشکی سیستمی بر پایه ابزارهای بیولوژیک، فناوریانه و محاسباتی، با هدف آشکارسازی پیچیدگی‌های بیماری‌ها، تمرکز یافته است. پزشکی P4، یک برداشت الگودار از پزشکی سیستمی است و از ابزارهای پزشکی سیستمی جهت کمی‌سازی سلامت و رمزگشایی از بیماری‌ها، با هدف سلامت فردی سود می‌جوید.

همچنین پزشکی P4 بر فرصت‌های اجتماعی و چالش‌های خلق شده در نتیجه این انقلاب در پزشکی چنگ انداخته است. همگرایی رهیافت‌های سیستمی به سلامت و بیماری با بیماران و «مشتریان خدمات سلامت» (که جدیداً به صورت شبکه‌ای فعال شده‌اند) به پزشکی P4 خواهد انجامید. پزشکی P4 دستاوردهای دانش را با کار بالینی و مدیریت سلامت (از طریق مشتریان خدمات سلامت و بیماران شبکه شده) یکپارچه می‌سازد. این یکپارچه‌سازی، پایگاه‌های داده‌های ناهمگن گسترده‌ای پوشیده از ابر مجازی که حاوی میلیاردها داده است را خلق خواهد نمود که هر فرد بیمار را احاطه خواهد کرد. به زبان دیگر، تحلیل‌های این ابر داده‌ها منجر به خلق شبکه‌ای از شبکه‌ها (Network of Networks) برای هر بیمار خواهد شد. اکتشافات و بهینه‌سازی سلامت و بیماری در پناه شبکه‌های وابسته اجتماعی بیمار (مشتری)، پدیدار خواهند شد.

بدین سان، پزشکی سیستمی (پزشکی P4)، هم اکنون پیشگام چیزی است که پیش از این هرگز وجود نداشته است؛ یعنی درک «کارکردپذیر (Actionable)» سلامت و بیماری، به عنوان استمراری از حالات شبکه‌ای که منحصر برای هر «فرد انسانی» در

«زمان و فضا» است. این حالات شبکه‌ای را می‌توان توسط شیوه‌های متنوعی که منحصر به دارو نخواهند بود، مورد چالش قرار داد تا در بازگشت و ابقاء سلامت مؤثر افتند.

P	پیشگویی (Predict) آزمون‌هایی که اختلالات ژنتیکی را شناسایی کرده و مارکرهای زیستی بیماری‌ها، به بیماران تصویر روشن‌تری از خطرات سلامت خواهد داد و سودمندی راهبردهای پیشگیرانه و درمانی در سطح ملکولی را پیشگویی خواهد کرد.
P	پیشگیری (Prevent) با شناسایی عوامل زمینه‌ای بیماری‌ها، به درمان‌هایی که پیشرفت آن‌ها را منع و یا آهسته خواهند کرد منتهی خواهد شد. اقدامات پیشگیرانه برای هر فرد خاص، به صورت ویژه بوده و بنابراین اثرگذارتر و با اثرات جانبی کمتر، توأم خواهد بود.
P	فردگرا (Personalize) داده‌های سلامت، رفتاری و محیطی و نیز اطلاعات ژنتیکی هر فرد بیمار، برای خلق طرح مدیریت سلامت فردگرایانه، راهبردهای پیشگیرانه‌ی بیماری ویژه فردی و در مورد لزوم، درمان‌ها و اقدامات مداخله‌ای منحصر به بیماری، به کار خواهند رفت.
P	مشارکت (Participate) اقدامات مراقبت‌های سلامت در طول زندگی بیماران، رضایت‌مندانه‌تر، مؤثرتر، هماهنگ‌تر و راحت‌تر خواهد بود زیرا بیماران با اطلاعات و ابزارهایی توانمند خواهند شد که می‌توانند نقش فعال‌تری را در سلامت خود ایفا نمایند. آن‌ها در کنار ارائه دهنندگان خدمات سلامت، در طراحی، مدیریت و نیل به اهداف سلامت خودشان تلاش می‌کنند.

تصویر ۱۷: چهار P برای پزشکی P4

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

داده‌ها به مراکز پژوهشی علمی و شرکت‌های اطلاعات سلامت نوپدید هدایت خواهند گردید و به مطالعات در مقیاس بزرگ (با مشارکت صدها هزار و حتی میلیون‌ها بیمار) کمک شایانی خواهند کرد. در سایه این تلاش‌ها، به شکل روزافزونی از بیماری‌ها رمزگشایی گردیده و ماهیت تندرستی، بر اساس طبقه‌بندی فرا عالمانه بیماری‌ها و سلامت، بر پایه مارکرهای فیزیولوژیک، سلولی و ملکولی پدیدار می‌شود.

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

پزشکی P4 شامل روش‌ها و پارادایم‌های نوین جهت تسهیل در ارتباطات جدید میان دانشمندان، ارائه دهندگان خدمات سلامت، بیماران و مشتریان و نیز پرداختن به فرصت‌ها و چالش‌های اجتماعی خواهد بود که به صورت اجتناب ناپذیر از این ارتباطات بر می‌خیزند (۲۷، ۲۸).

چشم‌اندازی به آینده پزشکی P4

الف/ پیشگویی کننده (Predictive)

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

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

آقای هود و همکاران آن‌ها در انستیتو بیولوژی سیستمی، بیش از ۳۰۰ «تنوع ژنی کارکردپذیر» را شناسایی کرده‌اند و هر ساله بر این تعداد افزوده می‌شود. در حقیقت ژنوم هر فردی به صورت سالانه و هر ساله برای «تنوع‌های کارکردپذیر» جدید، مورد بازنگری قرار می‌گیرد و این عملکردها نگرش نیرومندی را جهت بهینه شدن تندرستی فرد فراهم خواهند آورد. ژنوم افراد یک سرمایه‌گذاری بر روی اطلاعات فردی فراهم آورده که ارزش فزاینده‌ای را برای همهٔ زندگی فرد ایجاد خواهد داد.

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

در گذری ۱۰ ساله، ابزارهای دستی می‌توانند از نوک انگشت، بخشی از یک قطره خون را گرفته و چندین هزار «پروتئین ویژهٔ ارگانی» را طی پنج دقیقه اندازه‌گیری نمایند. این وسیله این امکان را فراهم می‌آورد تا سلامت و یا اختلال هر یک از ۵۰ سیستم‌های ارگانی (Organ Systems) را در یک گذر طولی، در طول زمان تحت پیگیری قرار داد.

افزون بر این آزمون‌های پروتئینی میکروفلوئیدیک (Microfluidic Protein Assay) امکان آنالیز معمول صدها میلیون بیمار (برای مثال، سالی دو بار) را فراهم خواهد آورد. بنابراین گذار از سلامت به بیماری بلافاصله شناسایی شده و اقدامات لازم انجام می‌گیرند. افزون بر این، «اثر انگشت خونی ویژهٔ هر ارگان»، اجازهٔ طبقه‌بندی بیماری‌ها را به زیر تیپ‌ها و در

نتیجه درمان مناسب‌تر و نیز پیگیری پیشرفت بیماری را فراهم خواهد آورد. در آینده داروهای گوناگون بر علیه مراحل گوناگون پیشرفت بیماری مؤثر خواهند بود. افزون بر این، پزشکی P4 این توانمندی را ایجاد خواهد کرد تا پاسخ‌های چندین ارگان را به یک بیماری آنالیز نموده و بدین سان آنالیزهای شبکه‌ای شبکه‌ها را از DNA، ملکول و سلول‌ها به ارگان‌ها امتداد داد.



تصویر ۱۸: دسته‌بندی جمعیت بیمار بر پایه مکانیسم بیماری

ب/ پیشگیری کننده (Preventive)

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

با این شیوه داروها مؤثرتر و ارزان‌تر می‌شوند زیرا مصرف و انتخاب اهداف دارویی منطقی‌تر می‌گردد. افزون بر این، پزشکی P4 در آینده خواهد توانست پدید آمدن «شبکه‌های آشوب‌زده با بیماری» را در بیماران پیشگویی و سپس داروهای پیشگیری کننده را طراحی کرده که پدیداری این شبکه‌های آشوب‌زده و بیماری‌های همسان را منع نمایند. یک رهیافت سیستمی به پاسخ‌های ایمنی، در طول زمان، به ما درک ژرفی را از

چگونگی خلق پاسخ‌های سلولی و هومورال خواهد داد و از این رو این امکان را برای ما فراهم می‌سازد که واکسن‌های مؤثری را برای بلایایی همانند ایدز خلق نماییم. آشکارا و به احتمال قوی، سلول‌های بنیادی در آینده جایگزینی مناسب برای سلول‌های صدمه دیده و حتی اجزاء ارگانی خواهند بود. همچنین این سلول‌ها همچون ابزارهای نیرومندی برای درک مکانیسم‌ها و طبقه‌بندی بیماری‌ها خواهند بود. در نهایت داده‌های دیجیتالی که «خودکمی شده (Quantified Self)» را تعریف می‌نمایند، نگرش‌های نوین پر قدرتی را جهت بهینه‌سازی تندرستی فرد ارائه خواهند داد. در حقیقت نقطه تمرکز پزشکی P4 از بیماری به تندرستی سوق خواهد یافت.

ج) فردگرایانه (Personalized)

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

هر فرد بایستی به صورت منحصر به فرد و نه بر اساس میانگین آماری، درمان شود. ما بایستی این حقیقت را فراموش نکنیم که افراد به گونه‌ای با یکدیگر متفاوتند که به صورت چشمگیری بر انتخاب روش درمانی آن‌ها اثر می‌گذارد. افراد بایستی هر کدام به عنوان شاهد خود محسوب شوند تا در زمانی که داده‌های آن‌ها از حالت سلامت به بیماری تغییر ماهیت می‌دهند رخنمایی کنند. افزون بر این تمایل فزاینده‌ای وجود دارد که اگر مشاهدات بر روی هر فرد به صورت تک انجام گردیده و سپس نتایج این مطالعات گردآوری شوند، می‌توان نگرشی نوین و بنیادی را نسبت به فرایند بیماری (یا سلامت) به دست آورد.

اینگونه تصور کنیم که هنگامی که تجربیات و آزمایشات به گونه‌ای تنظیم شوند که

تعداد (N) «مساوی با یک» خود جایگاه داشته باشد، رهیافت‌های نوین نیرومندی گشایش خواهند شد و می‌توان به صورت مؤثرتری به فرد بیمار پرداخته و داده‌های سودمندی که از آن‌ها خلق می‌شود را به خوبی در هم آمیخت. تصور نمایید طی ۱۰ سال، ۳۴۰ میلیون آمریکایی هر کدام میلیاردها داده نقطه‌ای داشته باشند؛ این میزان داده به صورت درون زاد یک منبع انباشته بسیار نیرومندی را خلق می‌نماید که جهان پزشکی پیشگویی کننده (Predictive Medicine) آینده را ترسیم خواهد کرد. بر این اساس این باور وجود دارد که که بسیار ضروری است که تمام داده‌های بیماران به صورت سامانه‌ای جهت پژوهشگران و پزشکان، برای داده کاوی جهت پزشکی پیشگویی کننده آینده، در دسترس قرار گیرند. از همه این‌ها بالاتر اینکه این نوع مشارکت ما را برای انقلاب در خدمات سلامت برای فرزندان و نسل‌های بعد توانمند می‌سازد و این نکته‌ای است که اکثر بیماران در قبال آن مسئول هستند. بدیهی است که داده‌ها بایستی بی‌نام شوند و افزون بر این، ساختار قوانین نیز بایستی جهت حفاظت و حمایت افراد در برابر آشکارسازی داده‌های پزشکی‌شان، توسط عناصر دیگر جامعه (مانند کارمندان و یا شرکت‌های بیمه) مهیا شود. بی‌شک بیماران تدریجاً از سودمندی‌های داده کاوی در داده‌های انباشتی خود و پیشگام بودن در ترسیم مرزهای آینده پزشکی P4 آگاه شده و در این روند مشارکت خواهند کرد.

د/ مشارکتی (Participatory)

پزشکی P4 به صورت بسیار عظیمی بر روی مشارکت «بیماران و مشتریان فعال (Activated Patients and Consumers)» استوار است. سیستم خدمات سلامت موجود ما برای آشکار شدن توانمندی‌های نوین پزشکی P4 هنوز به خوبی سازگار نشده است. پزشکان، شرکت‌های تجهیزات پزشکی و دارویی، تنها به ارائه خدمات و محصولات خاصی می‌پردازند و از این رو مشوق‌های مالی محدودی را برای به عرصه نشاندن نوآوری‌ها جهت «پیشگویی و پیش‌بینی بیماری» و یا «نگهداشت تندرستی» در دسترس دارند. افزون بر این صنعت خدمات سلامت در درون مدل‌های مالی و مقرراتی بر پایه مطالعات جمعیتی

بزرگ (که از وجود تفاوت‌ها در میزان در معرض قرار گرفتن محیطی و ژنتیکی حیاتی افراد چشم پوشی می‌کنند)؛ قفل شده‌اند. فشار برای ایجاد تغییر هم اکنون احساس می‌شود؛ زیرا حرفه پزشکی هم اکنون با چالش تمرکز بر پیامدها به جای پرداختن به ارائه خدمات روبه‌رو است. مهمترین منبع فشار برای تغییر، «بیماران و مشتریان شبکه‌ای و فعال شده» می‌باشند. به صورت کلی آن‌ها یک ذی‌نفع نوین و حیاتی در پزشکی سیستمی (P4) خواهند بود که از گروه گیرندگان غیرفعال خدمات سلامت، در دوران پزشکی پیش دیجیتالی بسیار متفاوت می‌باشند. «بیماران و مشتریان شبکه‌ای و فعال شده» بیش از آنکه خدمات سلامت کارآمدتر را تقاضا کنند، بیشتر خود تلاش و کار می‌کنند؛ در حقیقت آن‌ها کمک می‌نمایند که تغییرات به راه درست هدایت شود تا خدمات سلامت مؤثرتر تجلی یابد. از این رو آن‌ها در گستره سلامت، به صورت عناصر فعال و پرتلاش نقش ایفا خواهند نمود.

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

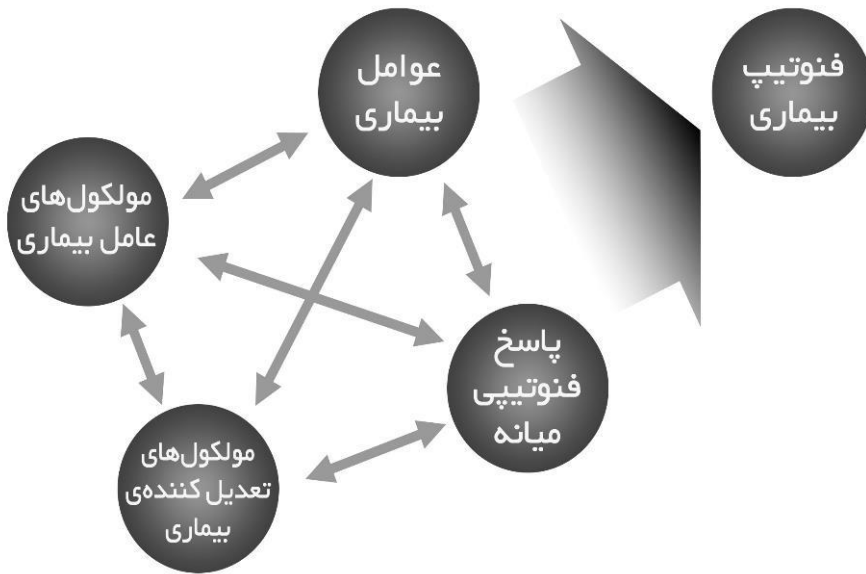
به دلیل ماهیت واکنشی سیستم خدمات سلامت (که به صورت کاملاً دقیقی به عنوان یک صنعت مدیریت بیماری توصیف شده است)، هم اکنون عمده مدیریت سلامت در گستره‌هایی همچون تغذیه، تحرک بدنی و خواب، در محیط خانه و بدون کمک پزشکان و دیگر خبرگان آموزش دیده ارائه دهنده خدمات سلامت، انجام می‌پذیرند. در حقیقت برترین فروشندگان کتاب، پیرامون آخرین رژیم‌های غذایی و ارائه دهندگان محصولات غیرمجاز سلامت، به صورت گسترده، در بیرون چرخه خدمات سلامت بر پایه دانش به

فعالیت مشغول هستند. مصرف کنندگان تحصیل کرده امروزی سلامت به صورت فزاینده‌ای در حال آگاهی یافتن از این واقعیت هستند و آغاز به این درخواست نموده‌اند که «خدمات سلامت دانش بنیان»، بایستی به نیازهای آن‌ها در مدیریت سلامت توجه نشان دهد. آن‌ها موجب رشد بازار نوینی برای تجهیزاتی شده‌اند که داده‌های واقعی پیرامون هر منظری از سلامت‌شان (از سطوح فعالیت بدنی تا نشانگان حیاتی) را نشان می‌دهند و بسیاری از آن‌ها حرکت به سوی پزشکان خود را آغاز کرده‌اند تا به تفسیر داده‌های‌شان کمک کنند. پزشکی P4 با فراهم آوردن اطلاعات کارکردپذیر (که بیماران و مشتریان می‌توانند جهت بهبودی سلامت‌شان به کار برند) به این نیازهای رو به رشد پاسخ می‌دهد. این اطلاعات در بنیادهای بالینی با به کارگیری مربیان تندرستی و مشاوران ژنتیکی در کنار پزشکان می‌تواند «هزینه - اثربخش» باشند. این ایده به صورت عظیمی توسط شبکه‌های اجتماعی پیونده یافته دیجیتالی که مهمترین آن‌ها شبکه‌های خانوادگی هستند، به انجام خواهد رسید. یک راهبرد مؤثر، شناسایی اعضاء خانواده‌ای است که بیشترین فعالیت را در ساماندهی استانداردهای وابسته به سلامت خانوادگی داشته و به مراقبت از مسائل سلامت اعضاء خانواده علاقمند هستند. می‌توان بر روی این افراد فعال کار کرد تا علایق خود را بهتر دنبال نمایند.

در پزشکی امروز به بیمار به صورت نظام واری همچون چکیده‌های آماری نگریسته می‌شود و به تلاش‌های پزشکان گرفتار و با کمبود وقتی تکیه دارد که مقداری نیز از خدمات فردگرایانه را ارائه می‌دهند.

کار با خانواده و شبکه‌های اجتماعی این اجازه را به پزشکی P4 می‌دهد تا به صورت نظام‌وار و کارآمدتر به واقعیت زمینه اجتماعی که بیماران و مشتریان در آن فرورفته‌اند بپردازد و همین زمینه است که به صورت عظیمی چگونگی خوردن، تحرک بدنی و خواب آن‌ها را تعیین می‌نماید. بیماران و مشتریان فعال شده در درون خانواده و شبکه‌های اجتماعی، خود به صورت کارآمدی با استفاده از جریان فزاینده داده‌های وابسته به سلامت فردگرایانه خواهند توانست از رخداد بیماری‌های مزمنی همچون دیابت تیپ دو (که درصد

حجیمی از هزینه‌های خدمات سلامت کل را می‌بلعد) کاهش داده و با مدیریت بهتر بیماری‌های مزمن، به بهینه‌سازی تندرستی بپردازند.



تصویر ۱۹: عوامل جبری که در تصویردهی فنوتیپ بیماری درگیر هستند. فنوتیپ بیماری در نتیجه بر هم کنش میان ملکول‌های عامل، عوامل محیطی و ملکول‌های تعدیل‌کننده بیماری است.

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

ممکن است چشمگیر به نظر آیند ولی این مسائل و چالش‌ها با سودمندی‌های پخش و گسترش استاندارد طلایی کارکردپذیر برآمده از داده‌های سلامت دانش بنیان که مورد بازنگری قرار گرفته‌اند، قابل قیاس نخواهند بود.

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

نگاه به اشکال نوین خلاقانه درگیر کردن بیماران و مشتریان فعال شده شبکه‌ای، به صورت شرکت کنندگان فعال در ارائه خدمات سلامت (برخلاف نگاه به آن‌ها به صورت دریافت کنندگان غیرفعال بسته‌های سلامت)، به عنوان یک منبع عمده پرارزش برای انقلاب در خدمات سلامت خواهد بود. شرکت کنندگان فعال شده و شبکه‌ای، راه‌های نوینی را برای تعدیل رژیم غذایی و تحرک بدنی (جهت حرکت مارک‌های زیستی‌شان به سوی سلامت بهتر) یافت خواهند نمود.

جدول ۱: پزشکی P4 در دنیای طبابت یک انقلاب قلمداد می‌شود.

پزشکی واکنشی (Reactive) - پزشکی P4 کنش‌گرا (Proactive P4 Medicine)	
پزشکی مبتنی بر شاهد	
پاسخ و واکنش در زمانی که فرد دچار بیمار می‌شود (بر اساس علائم)	کنش فعال در پیش از آنکه فرد دچار بیماری شود (بر اساس مارک‌های پیش علامتی).
سیستم بیماری - درمان	سیستم نگهداشت تندرستی
اندازه گیری محدود و اندک	اندازه گیری‌های فراوان شامل توالی یابی کامل ژنومی، تست‌های تشخیصی خونی با پارامترهای بالا، اندازه گیری‌های اومیکس (omics) طولی
بیماری - مرکز، با استاندارد مراقبت	فرد - مرکز، با استاندارد مراقبتی که بیشتر تکیه بر توأم با تشخیص بیماری
پرونده‌ها چندان با یکدیگر پیوند	داده‌های بی‌نهایت یکپارچه شده که می‌توان از لابلای

پزشکی واکنشی (Reactive) - پزشکی P4 کنش گرا (Proactive P4 Medicine)

پزشکی مبتنی بر شاهد

نیافته‌اند. آن‌ها بهبودی مداوم در راهبردهای مراقبت‌های سلامت

را کسب کرد.

شبکه سازی اجتماعی بیماران موجب افزایش تجربیات به اشتراک گذاشته آن‌ها شده و همچنین بیماران، دانش مربوطه را با مشاوره پزشکان خودشان انتشار می‌دهند.

انتشار گسترده اطلاعات پزشکی عمدتاً از طریق پزشکان به تنهایی صورت می‌گیرد.

دسته بندی جمعیت‌های بیماری به گروه‌های کوچک‌تر ۵۰ و یا در همین حدود (که می‌توان به صورت کارآمدتر جهت پذیرش FDA عمل نمود).

داروها در جمعیت‌های بزرگ آزمون می‌شوند. ده‌ها هزار مورد آمار مورد قبول FDA فراهم شود.

مراقبت‌های سلامت برپایه دانش در خانه و نیز در درمانگاه توسط مشتریان مراقبت از سلامت "فعال شده و شبکه‌ای شده" با استفاده از کاربرد اطلاعات بیولوژی سیستمی و ابزارهای اندازه‌گیری بدون سیمی (wireless) انجام می‌شوند.

مراقبت‌های سلامت برپایه دانش، تقریباً به صورت کامل در درمانگاه‌ها و یا بیمارستان‌ها انجام می‌شود

دانش اکتشافی و کار طبابت یکپارچه می‌شوند و این عمل از طریق شبکه‌های دیجیتالی و پایگاه‌های داده‌ای ناهمگن انجام می‌شود که داده‌های بالینی را جهت اهداف اکتشافی گردآوری کرده و به صورت کارآمد، اطلاعات پیرامون بیماری‌ها و جمعیت‌های دسته بندی شده (stratified) را به پزشکان، به شکلی مداوم انتشار می‌دهند.

دانش اکتشافی و دانش پزشکی، به صورت عمده هر کدام فضاهای جداگانه‌ای را به خود اختصاص داده‌اند که به صورت اولیه از طریق چاپ مقالات در ژورنال‌های معتبر پزشکی با یکدیگر تماس حاصل می‌نمایند.

پرداختن به این مسائل، سودمندی‌های فراوانی را می‌آفریند. برای مثال پژوهشگران خواهند توانست تغییرات رفتاری را با اثرات بیومارکری، ژنوم، تاریخچه‌های پزشکی و دیگر متغیرهای کلیدی، همبسته کنند. چنین داده‌هایی (از میلیون‌ها و حتی ده‌ها هزار) موجب

می‌شود که پژوهشگران نگرش ژرفی را نسبت به اثرات تغذیه و تحرک بدنی به دست آورند که بیش از این امکان پذیر نبوده است. این چنین مجموعه داده‌های فردگرایانه در مقیاس بزرگ، بنیانی برای کمی‌سازی تندرستی می‌شود و جامعه را به درک کارآمدتر از اثرات رژیم غذایی، خواب و تحرک بدنی، بر بخش‌های جمعیت که بسیار ژرف طبقه بندی شده‌اند (Stratified Population Sectors) وادار می‌کند.

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

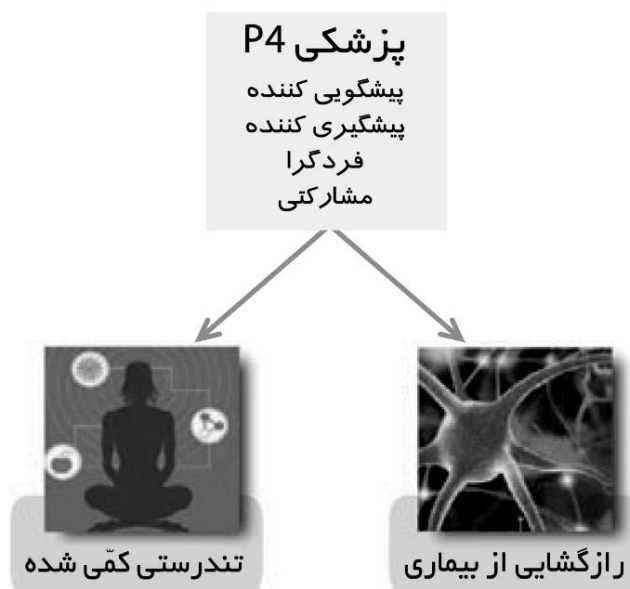
در یک فراگرد کلی، پزشکی P4 دو هدف عمده برای هر شرکت کننده دارد که شامل «کمی‌سازی تندرستی (Quantifying of Wellness)» و «رازگشایی از بیماری» آنان می‌باشد.

چنین باوری وجود دارد که «کمی‌سازی تندرستی» در گذر زمان، اهمیت فزاینده‌ای یافته و در نهایت به عنوان مرکز توجه برجسته اکثر افراد قرار می‌گیرد. جدول ۱ یک مقایسه تکان دهنده میان پزشکی P4 کنش‌گرا (Proactive) با پزشکی واکنشی مبتنی بر شاهد (که هم اکنون در جریان است) ارائه می‌دهد (۲۸).

چهره عمومی پزشکی P4

پزشکی P4 به ایجاد درک فرد بیمار از «شبکه شبکه‌های» خود او تمرکز دارد که شامل یک سلسله مراتب از شبکه‌هایی است که در سطوح چندگانه، پیچیده و دینامیک سازمان‌های بیولوژیک عمل نموده و خود فرد و محیط او را در برمی‌گیرد. یک

شبکه ژنتیکی را می‌توان با آنالیز آنکه چگونه نقایص در جفت بازها بر فنوتیپ ارگانیزم اثر می‌گذارد، تعریف نمود. شبکه‌های تنظیم کنندگی ژنی، از برهم کنش فاکتورهای نسخه‌برداری (Transcription Factors) با عناصر تنظیمی Cis (Cis-Regulatory Elements) بر روی کروموزوم خود را نشان می‌دهند. پروتئین‌های تولید شده از طریق نسخه‌برداری و ترجمه، با یکدیگر و ملکول‌های کوچک دیگر در شبکه‌های برهم کنشی پروتئینی عملکردی (Functional Protein Interaction Networks)، برهم کنش می‌کنند (برای مثال متابولیت‌ها و آنزیم‌ها در شبکه‌های متابولیکی برهم کنش می‌کنند). این فعالیت‌های بیولوژیک در سطح سلولی یکپارچه شده و با یکدیگر در درون شبکه‌های سلولی، بافتی و ارگانی برهم کنش کرده و همگی آن‌ها در درون یک ارگانیزم واحد، در زمینه گسترش یافته محیط آن همبسته می‌شوند. هر کدام از این شبکه‌ها با دیگر تیپ‌های شبکه‌ای گفتمان کرده تا «شبکه‌ای از شبکه‌ها» را بیافرینند. به صورت آشکار «آشوب‌های برآمده از بیماری» در یک شبکه، در سراسر دیگر شبکه‌ها بازتاب می‌یابد. از این رو، یک چالش مهم در درک یک بیماری آن است که چگونه این شبکه‌های واحد را از داده‌های فرد بیمار طراحی نمود تا بتوان از چگونگی یکپارچه شدن و در نهایت از چگونگی بازتاب آشوب‌های برآمده از بیماری در «شبکه شبکه‌ها» (با هدف تعدیل محتوی اطلاعاتی آن) آگاهی یافت. بدین گونه پزشکی P4 پیرامون یکپارچه‌سازی اطلاعات از هر کدامیک از این شبکه‌ها گفتگو کرده و درک ما را از اینکه چگونه اطلاعات ژنوم دیجیتالی و اطلاعات زیست محیطی با یکدیگر ترکیب می‌شوند تا فنوتیپ‌ها طبیعی و بیماری را خلق نمایند، افزایش می‌دهد. ارزیابی هر کدام از این شبکه‌ها برای یافت پیام‌های زیست محیطی که با هر کدام یک از این سطوح بر روی هسته پیام دیجیتال برخورد می‌نمایند، اساسی است. بدین سان یک درک واقعی از مکانیزم‌های زیستی و بیماری، به دست آوردن اطلاعات از هر کدام از این شبکه‌ها و درک بهتر از خصوصیات سیستمی که از این ترکیبات پدیدار می‌آیند، نیازمند است.



تصویر ۲۰: دو زمینه مفهومی پزشکی P4 که شامل کمی سازی (Quantified) تندرستی و رازگشایی از بیماری می باشد.

پزشکی P4 در مقام مقایسه با «پزشکی مبتنی بر شاهد» که هم اکنون وجود دارد، دارای نکاتی تکان دهنده است. در تضاد با پزشکی مبتنی بر شاهد، پزشکی P4 بیش از آنکه واکنشی باشد، واکنش گرا است؛ بیش از آنکه بر بیماری متکی باشد بر نگهداشت تندرستی پافشاری می کند؛ بیشتر از پزشکی مبتنی بر شاهد به اندازه گیری های متغیرهای بیولوژیک از فرد بیمار می پردازد؛ بیش از آنکه بر مطالعات جمعیتی بینان گذاشته شود بر مطالعات فرد محور متمرکز است؛ مجموعه داده های عظیم انباشته شده بیمار را یکپارچه نموده و داده کاوی می نماید و از این طریق در راه پیشگامی در مسیر پزشکی P4 آینده قدم بر می دارد؛ شبکه های اجتماعی پیش رانده شده توسط بیمار را به زیر تیپ های مشخص جهت همسان سازی با داده های مناسب، طبقه بندی می کند. «خود کوانتیده (Quantized Self)» که به صورت انباشتی از اندازه گیری های دیجیتالی هر فرد، تعریف می شود به ما نگرش های قابل هضم واقعی، جهت بهینه سازی تندرستی مان ارائه می دهد.

در یک فراگرد کلی پزشکی P4 دو هدف مرکزی را دنبال می‌کند که شامل «کمّی‌سازی تندرستی (Quantification of Wellness)» و «رمزگشایی بیماری» است و این دو هدف برای هر فرد بسیار به هم وابسته هستند.

پزشکی فرادقیق

در بیستم ژانویه ۲۰۱۵، باراک اوباما، رئیس‌جمهور آمریکا در سخنرانی سالانه خود در سال ۲۰۱۵ در میان گردهمایی مشترک نمایندگان مجالس آمریکا، هدف از آغاز پروژه پیشاهنگ پزشکی فرادقیق (Precision Medicine) را چنین کلید زد: «جهت نیل به درمان بیماری‌هایی همچون سرطان و دیابت و فراهم آوردن امکان دستیابی به اطلاعات مورد نیاز فردی برای نگهداشت خود و اعضاء خانواده در شرایط سالم‌تر» (۴۵ و ۴۶). این پروژه با سرمایه‌گذاری ۲۱۵ میلیون دلاری بودجه سال ۲۰۱۶ میلادی آغاز شد که هدف آن مدل نوینی از پژوهش بیمار محور است که جویای ارائه درمان مناسب، به بیمار مناسب، در زمان مناسب می‌باشد (۴۷).

در حقیقت، پزشکی فرادقیق، رهیافتی در پزشکی است که تفاوت‌های ژنی افراد، محیط زیست 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.

بی‌شک، پیشرفت‌های فناوری‌های امیکس مانند ژنومیکس، فناوری‌های گردآوری داده‌ها و ذخیره‌سازی آن‌ها، آنالیز رایانه‌ای و کاربردهای سلامت فناوری تلفن همراه در طی دهه گذشته، رشد بی‌امان پزشکی فرادقیق را امکان‌پذیر نموده‌اند (۴۶).

به زبان دیگر، پروژه پزشکی فرادقیق، از فرصت‌های علمی با ارزش بالا، برای پیشبرد اهداف خود بر جمعیت هدف پروژه که بیش از یک میلیون آمریکایی داوطلب است، استفاده خواهد کرد. بر روی این کهورت، برآورد کمّی خطر گستره‌ای از بیماری‌ها، با

یکپارچه‌سازی عوامل زیست محیطی، فاکتورهای ژنتیکی و برهم کنش‌های ژن - زیست محیط، انجام می‌پذیرد. در این مسیر، شناسایی تعیین کننده‌های تغییرات فردی در کارآمدی و ایمنی شیوه‌های درمانی رایج نیز لحاظ گردیده و بیومارکرهایی که افراد را در خطر افزوده و یا کاهنده از ایجاد بیماری‌های شایع قرار می‌دهند، شناسایی شده و مورد اکتشاف قرار می‌گیرند. همچنین از فناوری‌های سلامت همراه (mHealth) برای ایجاد همبستگی میان میزان فعالیت‌های فیزیکی و اندازه‌گیری‌های فیزیولوژیک و نیز میان در معرض قرار گرفتن با عوامل زیست محیطی و پیامدهای سلامت، استفاده می‌شود. از سوی دیگر، اثر بر سلامت جهش‌هایی که با از دست دادن فعالیت به صورت هتروزیگوت است، شناسایی می‌شوند. طبقه‌بندی بیماری‌ها بر اساس اصول جدید نیز در این پروژه پیگیری می‌شود. همچنین شرکت کنندگان در پروژه، با اطلاعات و داده‌هایی که سلامت آن‌ها را فزونی می‌دهد، توانمند می‌شوند. در این پروژه، با راه‌اندازی این کهورت بی‌نظیر، سکویی برای انجام کارآزمایی‌های بالینی بر پایه درمان هدفمند فراهم خواهد آمد (۴۶).

بر اساس چنین چشم‌اندازی، به صورت چکیده، چنین می‌نماید که این پروژه تمام ابروندهای پزشکی را که شکل دهنده پزشکی آینده هستند را در خود هضم نموده و ظرفیت‌های مورد نیاز را برای آفرینش آینده پزشکی هویدا خواهد ساخت.

می‌دانیم پزشکی تا امروز تمام انرژی خود را به ارائه درمان یک اندازه (یک جور) برای تمام افراد که به یک بیماری دچار شده‌اند، معطوف داشته است. برای مثال، بیماری که دچار آسم، دیابت یا بیماری قلبی - عروقی شده است بر اساس دستورالعمل‌ها و گایدلاین‌های آن بیماری که بر اساس یک بیمار در حد میانگین می‌باشد طراحی شده و تحت درمان قرار می‌گیرد. این در حالی است که تعداد کمی از ما آن بیمار در حد میانگین هستیم. ژن‌های منحصر به فرد، محیطی که در آن زیست می‌کنیم و گزینه‌های شیوه‌های زندگی برای هر کدامیک از ما چنان بر هم کنش 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 پاسخی ایجاد نکنند (۴۸).

در حقیقت، پزشکی فرادقیق در جستجوی آن است که این تغییرات فردی در سطح ژنوم، محیط زیست و الگوهای زندگی را برای شناسایی، درمان و پیشگیری بیماری، به کار ببرد. 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، مد نظر قرار می‌دهد (۴۹).

چنین به نظر می‌رسد که گستره پزشکی فرادقیق بیش از هر چیزی از پیشرفت‌های حاصله از ژنومیک و پیشرفت‌های پزشکی ملکولی تأثیر گرفته باشد؛ زیرا نخستین بار که واژه پزشکی فرادقیق در دانشکده کسب‌وکار هاروارد در سال ۲۰۰۸ به کار برده شد، هدف از کاربرد این واژه آن بود که نشان دهد چگونه شیوه‌های تشخیص ملکولی، این امکان را برای پزشکان فراهم می‌آورند تا به صورت غیرمبهمی علت بیماری‌ها را بدون تکیه بر شهود، مورد شناسایی قرار دهند. واژه پزشکی فرادقیق تا زمانی که در یک کمیته شورای پژوهشی ملی ایالات متحده آمریکا در سال ۲۰۱۱، طرح پیش نقشه مدرن‌سازی تاکسونومی بیماری‌ها بر پایه اطلاعات ملکولی (مانند تغییرات ژنتیکی به جای سیستم طبقه‌بندی بر پایه نشانگان) را هدف قرار داد، مورد توجه واقع نگردید (۴۹).

اما در هر صورت، امروزه، چتر واژه پزشکی فرادقیق بسیار گسترده بوده و فراتر از اطلاعات ملکولی و ژنومی را جستجو می‌نماید و برای یافت علت بیماری‌ها و نیز درمان آن‌ها بر روی مباحث شیوه زندگی و محیطی که فرد در آن زیست می‌کند نیز نظر انداخته است (۴۸). به زبان دیگر، چتر واژه پزشکی فرادقیق بر سه زیر گستره بیولوژی، رفتار و محیط زیست سایه افکنده است و این جامعیت دریافت علت بیماری‌ها، برخاسته از سه پیشرفت عمده بوده است که نخستین آن‌ها پیشرفت‌های فناوریانه در پرونده سلامت الکترونیک به صورت گسترده، پروفایل‌بندی مقرون به صرفه کارآمد DNA و متابولیت‌ها و نیز کاربرد فراگیر ادوات پوشیدنی همراه (به صورت عمده در ارتباط با فناوری تلفن همراه) بوده که فرصت‌هایی را برای درک این که چرا بیماری‌ها روی می‌دهند و ما باید

چه کاری انجام دهیم را فراهم آورده‌اند (۵۰).

سلامت همراه با خود هدایای فراوانی را به ارمغان آورده است. کاربرد این ادوات همراه برای اهداف درمانی و تداخلات پزشکی، سنگ بنایی است که می‌بایست ما به آن نایل شویم. اما مسلماً ادوات موبایل برای جمع‌آوری داده‌ها از بیماران در زمانی که آن‌ها سالم هستند و یا هنگامی که به بستر بیماری فرو می‌افتند، بسیار مفید هستند. زیرا این اندازه‌گیری‌ها برای پژوهش‌های بالینی بسیار حائز اهمیت می‌باشند. برای مثال، در مشارکتی با شرکت سامسونگ، تلاش می‌شود یک زیرساخت هسته‌ای برای جمع‌آوری داده‌های موبایل و تزریق این داده‌ها به ذخایر داده‌های بالینی، طراحی شود (۵۰).

از این رو، پزشکی فرادقیق سودای فراهم آوردن اطلاعات گسترده‌ای را از مسیر توالی‌یابی ژنوم، ساختار میکروبیوم، تاریخچه سلامت، شیوه‌های زندگی و نوع تغذیه فرد، در سر می‌پروراند و بخش عظیمی از این داده‌ها نه از راه ژنوم و متابولوم و غیره بلکه از سنجش‌های فرادقیقی که حسگرهای زیستی قابل پوشیدنی از طریق فناوری موبایل فراهم می‌آورند، ایجاد می‌شود. کاربرد آزمایش‌های ملکولی (به عنوان بخشی از مراقبت بیماران و انتخاب گزینه‌های درمانی ویژه یک فرد جهت افزایش شانس بقا و کاهش اثرات و عوارض ناخواسته شیوه‌های درمانی) شاید چندان جدید نبوده و در بیماران با سرطان سینه، ریه و سرطان‌های کولورکتال، ملانوما و لوسمی در دهه گذشته انجام می‌شده است ولی آنچه هم اکنون نوین می‌نماید، یکپارچه‌سازی این اطلاعات در سطح ملکولی با داده‌ها و اطلاعات برخاسته از سنجش‌های دقیق توسط فناوری‌های پیچیده است که امکان ثبت و ضبط رویدادهای فیزیولوژیک و پاتوفیزیولوژیک را بلادرنگ (Real time) فراهم آورده و این اطلاعات با داده‌های رفتاری و محیط زیستی فرد در ترکیب با اطلاعات ملکولی، گستره‌ای از داده‌های بزرگ را خلق می‌نماید؛ تبدیل این داده‌ها به دانش می‌تواند انقلابی حیرت‌انگیز را در پزشکی آینده رقم زند.

هر چند که این آینده قابل تجسم در راه است ولی نخستین گام‌های پذیرش پایه‌های پزشکی فرادقیق، خود موجب زایش پیشرفت‌های کوتاه مدتی خواهد شد که شاید تحول

برانگیزترین آن‌ها در بخش مطالعات انکولوژی و شیوه‌های درمانی مربوط به انواع سرطان‌ها باشد؛ ولی افزون بر دستاوردهای پزشکی فرادقیق در گستره انکولوژی، رهیافت پزشکی فرادقیق، چهارچوب قابل اطمینانی را برای فارماکوژنومیک بنیان می‌نهد که ما را قادر می‌سازد که داروی مناسب را در دوزاژ مناسب به بیمار مناسب تجویز کنیم. همچنین شناسایی بیماران با بیماری‌های نادر که دچار موتاسیون‌های حذف عملکردی هستند (به گونه‌ای که این بیماران را از بیماری‌های شایع محافظت می‌نمایند)، می‌تواند اهداف دارویی جذابی را برای جمعیت‌های بزرگی از بیماران ترسیم کند.

از سوی دیگر، ممکن است مشاهده کاربرد سودمند فناوری سلامت همراه، راهبردهای پیشگیری و درمان بیماری‌های مزمن را بهبود ببخشد و این‌ها همگی از اهداف کوتاه مدت پزشکی فرادقیق است و بی‌شک چشم‌انداز آن در گستره طولانی‌تر زمان، بسیار شگفت‌انگیزتر خواهد بود (۵۱). همان‌گونه که اشاره شد، پزشکی فرادقیق از داده‌های فناوری‌های امیکس، داده‌های بلادرنگ همراه، داده‌های پرونده سلامت الکترونیک (که هر سه این گستره‌ها، منابعی از داده‌های بزرگ را برای پژوهش‌های پزشکی فراهم می‌آورند)، استفاده می‌کند و بدین طریق پزشکی فرادقیق می‌تواند موجب رشد و تعالی زیرگستره‌های پیشرفت در پزشکی آینده شود.

با همه برجستگی‌های پزشکی فرادقیق و پتانسیل‌های نهفته در آن که در ارتقاء شیوه‌های تشخیص و درمان بیماران تحولی شگرف را ایجاد خواهد کرد، این رهیافت با چالش‌های فراوانی رو در رو خواهد بود که مورد بحث بسیاری از پژوهشگران و اندیشمندان حوزه سلامت قرار گرفته‌اند (۵۵-۵۲). به دلیل پیچیدگی و گستردگی این نقطه نظرها، جا دارد که در نوشتاری دیگر به شکل مفصل به آن‌ها بپردازیم. اما در هر صورت، یادآوری چند نکته شاید ضروری باشد. نخست آن که برای پیاده‌سازی پزشکی فرادقیق (به دلیل آنکه طرحی نو از ارتباط بین پزشک و بیمار را می‌طلبد) به سطح بالایی از سواد سلامت از سوی بیماران نیاز است؛ بیمارانی که دیگر سوژه پزشکی نیستند بلکه خود از شرکای کلیدی فرایند دستیابی و نگهداری سلامت محسوب می‌شوند (۵۲). چالش دیگر، دسترسی به منبع

باز جامع اطلاعات ملکولی افراد، موجب ایجاد پرسش‌های بی‌شمار پیرامون چگونگی برخورد با حریم شخصی و اخلاقی در گستره زیست پزشکی خواهد شد (۵۶). در طیف گسترده منتقدین پزشکی فرادقیق، گروهی هستند که بر این باورند که پزشکی فرادقیق توان پرده‌برداری از ارتباطات پیچیده حاکم بر بیماری‌های مزمن (که بار بیماری فراوانی را ایجاد می‌کنند) را ندارد (۵۷) و گروهی دیگر نیز معتقدند که رهیافت پزشکی فرادقیق اگر نیز توفیق یابد که به اهداف تشخیصی و درمانی خود نایل شود و سطح بسیار برتری را از ارائه خدمات درمانی ارائه دهد، باز نمی‌تواند در ایجاد عدالت اجتماعی مؤثر واقع گردیده و سطح سلامت جامعه را به یکسان ارتقاء دهد؛ زیرا از دیدگاه این گروه، مؤلفه‌های عمده سلامت در بیرون از گستره ژن‌ها و شبکه‌های ملکولی فعالیت می‌کنند (۵۸).

با تمام این چالش‌ها و بدبینی‌ها، شرکت‌های بیمه‌ای بر این باور دست می‌یابند که ارائه مراقبت‌های سلامت بهتر به بیماران توسط پزشکی فرادقیق موجب کاهش هزینه‌های مراقبت می‌شود، زیرا تجویز داروهای غیرکارآمد را حذف کرده و از ایجاد عوارضی که از کاربرد نامناسب داروها برمی‌خیزند، اجتناب می‌ورزد.

از این رو، هر چند در پزشکی فرادقیق، هزینه‌های پیوسته به آزمایش‌های ویژه هر بیمار، رشد فزاینده‌ای خواهند یافت ولی در نهایت به دلیل ارائه مراقبت‌های سلامت در سطح اولیه‌تر و حتی پیش از آشکاری نشانگان بیماری و همچنین ارائه درمان ویژه هر فرد به صورت کارآمد، موجب صرفه‌جویی در هزینه‌ها خواهند شد (۵۹). با گذشت زمان و پیشرفت رهیافت پزشکی فرادقیق، نمی‌بایست انتظار آن را داشت که این چالش‌ها و سطح انتقادات کاهش یابند بلکه با روند شگفت‌آوری که این رهیافت از خود نشان می‌دهد، روز به روز شاهد ندهای بیشتر از سوی منتقدان خواهیم بود.

پزشکی ژرف

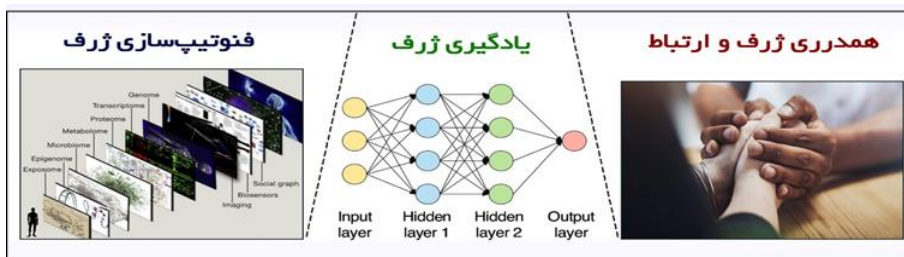
اخیراً دکتر اریک توپال، متخصص قلب و عروق، ژنتیک و پژوهشگر پزشکی دیجیتالی که موفق شد در سال ۲۰۱۶ پژوهانه ۲۰۷ میلیون دلاری را از بنیاد ملی سلامت آمریکا

(NIH) جهت هدایت پروژه آینده نگرانه «پزشکی فرادقیق» بر روی یک میلیون آمریکایی را 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 شکل گیری پزشکی فرادقیق است. این نظریه سه جزء دارد که شامل «فنوتیپ‌سازی ژرف»، «یادگیری ژرف» و «همدردی ژرف» می باشد. در واقع «فنوتیپ‌سازی ژرف» اشاره به همه تلاش‌هایی دارد که در پارادایم پزشکی فرادقیق صورت می گیرد 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، اپی ژنوم 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 (۶۰).

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 ده گانه شامل ژنومیکس تا فیزیوم، اکسپوزوم، فنوم، ترسیم نگار اجتماعی، رفتارها و محیط زیست فرد، امکان پذیر می‌شود و این همان رهیافتی است که امروزه با عنوان «پزشکی فرادقیق» از آن یاد می‌شود.

جزء دوم مدل «پزشکی ژرف» بر «یادگیری ژرف (Deep Learning)» تأکید می‌ورزد. در شکل سنتی، مهندسين نرم‌افزار، دانش را به شکل کد رایانه‌ای تقطیر می‌نمایند که این کد مشخص می‌نماید چگونه داده‌ها پردازش گردیده و تصمیمات اتخاذ

شوند. برای مثال، چنانچه یک بیمار، فشارخون بالا داشته باشد و داروی فشارخون نمی‌گیرد، آنگاه یک رایانه برنامه‌ریزی شده مناسب می‌تواند درمان را پیشنهاد نماید. این تیپ سامانه بر پایه قواعد، منطقی و قابل تفسیر هستند ولی همانگونه که در مقالهٔ پر سر و صدای سال ۱۹۸۷ مجلهٔ پزشکی نیوانگلند عنوان شده است، گسترهٔ پزشکی "چنان گسترده و پیچیده است که دشوار می‌باشد، (اگر نگوییم ناممکن) بتوان اطلاعات مربوطه را به شکل قواعد عرضه داشت." (۶۱).



تصویر ۲۱: سه جزء پزشکی ژرف

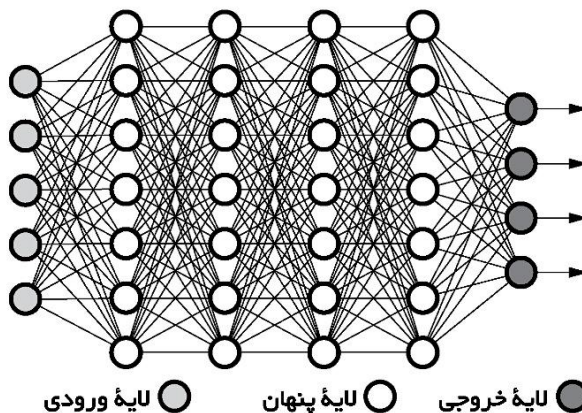
از این رو، بحث یادگیری ماشین (Machine learning) در این زمان بسیار برجسته شده است. نقطهٔ کلیدی تمایز میان رهیافت‌های سنتی با یادگیری ماشین در آن است که در یادگیری ماشین، یک مدل از نمونه‌ها و مثال‌ها یاد می‌گیرد تا این که با قواعد برنامه‌ریزی شود. برای انجام دادن یک کار و عمل، «مثال‌ها»، به شکل «ورودی‌ها» (یافته‌ها)، و «خروجی‌ها» (برچسب‌ها) فراهم می‌شوند.

برای نمونه، اسلایدهای دیجیتالی خوانده شده توسط پاتولوژیست‌ها به یافته‌ها (یا ورودی‌ها) به شکل پیکسل‌های اسلایدها و خروجی‌ها (برای مثال، اطلاعات حاکی از این که یک اسلاید حاوی شواهد تغییراتی دال بر وجود سرطان است)، تبدیل می‌شوند. با استفاده از الگوریتم‌ها جهت یادگیری از مشاهدات، آنگاه رایانه تعیین می‌کند چگونه نگاشتی از یافته‌ها به خروجی‌ها انجام شود تا یک مدل که اطلاعات را عمومیت می‌دهد،

خلق شود و بدین سان 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 ماشینِ نظارت شده نامیده می‌شود. این توانایی یک مدل پیدا کردن الگوهای آماری، در میان میلیون‌ها یافته، می‌باشد و فعالیت آن چیزی است که از توان انسان خارج بوده و توسط ماشین‌های هوشمند (هوش مصنوعی) انجام می‌گیرد (۶۲).

اریک توپال در جزء دوم «پزشکی ژرف»، واژه «یادگیری ژرف» را به کار می‌برد تا به توصیف شبکه‌های عصبی ژرف بپردازد؛ یعنی الگوریتم‌هایی که این اجازه را به نرم‌افزار می‌دهند تا خود را با انجام عملیات، به واسطهٔ پردازش شبکه‌های چند لایهٔ 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 شبکهٔ چشم افراد دیابتی و آشکار نمودن آریتمی‌های قلبی مانند فیبریلاسیون دهلیزی (با رصد داده‌های حاصل از حسگرهای موجود بر روی مچ دست و غیره)، بپردازد.

شبکهٔ عصبی یادگیری ژرف



تصویر ۲۲: ساختار یک شبکهٔ عصبی ژرف با یک لایهٔ ورودی، بسیاری لایه‌های پنهان و لایهٔ خروجی

بخش عظیمی از کتاب «پزشکی ژرف»، اثر اریک توپال، به ارائه نمونه‌های کاربردی الگوریتم‌ها و هوش مصنوعی در رشته‌های تخصصی پزشکی می‌پردازد و به گستره علوم تغذیه و بیماری‌های روانی و نظام‌های سلامت تا پردازش گفتار و صوت و تبدیل هوش مصنوعی به عنوان یک دستیار پزشکی برای مردم در عرصه نظام ارائه مراقبت‌های سلامت، می‌پردازد.

بدین سان، هوش مصنوعی می‌تواند با ارائه تشخیص‌های فرادقیق، منسجم و یکپارچه، به افزایش بهره‌وری و کارایی در نظام سلامت، کمک شایانی را بنماید؛ اما آنچه که از نظر اریک توپال مهم است آن است که هوش مصنوعی با خرید وقت و زمان ارزشمند برای دست اندرکاران امور بالینی (از پرستاران تا پزشکان)، می‌تواند به شکل‌دهی یک رابطه انسانی فراگیر میان ارائه دهنده خدمات سلامت با بیمار، موجب شود. 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 و از این رو، از نظر اریک توپال، جزء اساسی سوم در پزشکی ژرف «همدلی ژرف و ایجاد ارتباط» است. چنین می‌نماید که در مدل «پزشکی ژرف» اریک توپال، با کاربرد هوش مصنوعی، پزشک به جایگاه دوباره پیشین خود، یعنی «انسان بودن»، باز می‌گردد.

فاز دوم

رهیافت برون‌یابی (ابروندها و فناوری‌های کلیدی)

در رهیافت برون‌یابی، عوامل پیش‌ران بیرونی به صورت تحلیل ابروندها، مورد پیمایش قرار گرفتند تا اثر این ابروندها بر روی آینده پزشکی کشور مورد تجسم قرار گیرد. این ابروندها که عناصر ساختاری STEEP (اجتماعی=S، فناوری=T، زیست محیطی=E، سیاسی=P) را شکل می‌دهند، در تصویر ۲۳ نشان داده شده‌اند.

یکی از برجسته‌ترین ابروندهای حاکم بر آینده پزشکی و نظام‌های سلامت، همگرایی علم، فناوری و جامعه Convergence of Knowledge and Technology for the benefit of Society (CKTS) است. همگرایی یک رهیافت حل مسئله است که از مرزهای رشته تخصصی عبور می‌کند و دانش، ابزارها و شیوه‌های تفکراتی پیرامون زندگی، علوم سلامت، علوم فیزیکی، علوم محاسبه‌ای، ریاضیات، رشته‌های مهندسی و فراتر را یکپارچه می‌سازد تا چهارچوب صناعی جامعی را جهت رویارویی با چالش‌های علمی و اجتماعی که در هم‌کنش‌گاه (محل تلاقی) گستره‌های چندگانه وجود دارند، خلق نماید. با یکپارچه‌سازی این گستره‌های متنوع در شبکه‌ای از مشارکت‌ها، همگرایی، نوآوری را از علوم پایه تا کاربردهای ترجمانی، تحریک می‌کند.

ابروند همگرایی، پس از تجلی خود در قالب فناوری‌های چهارگانه NBIC در سال ۲۰۰۰، به مرزهای فراتر میل نموده است و در طی یک دهه به مفاهیم و چشم‌اندازی در ورای مفاهیم همگرایی فناوری‌های چهارگانه دست یافته است و هم اکنون مفهوم جامعه را نیز در خود لحاظ نموده و به صورت همگرایی علم، فناوری و جامعه (CKTS) توصیف

می شود که هدف آن توسعه انسانی و سودمند نمودن جامعه است که با نیازها و ارزش های اجتماعی به پیش رانده می شود (۶۳).

ابروندها

مینیاتورسازی مراقبت ها	بیمه سلامت همگانی
اکوسیستم مراقبت به هم تنیده	مراقبت های سلامت فرامکان
امنیت سایبری	از حجم به ارزش در ارائه خدمات سلامت
سطح تماس انسان - ماشین	داده های بزرگ BD2K
سلامت دیجیتال	جهانی سازی خدمات سلامت
اخلاق زیستی	جامعه ابرسالمند
مواد شیمیایی برهم زننده اندوکراین EDC	پزشکی فردگر ایانه
گرم شدن زمین	پزشکی مشارکتی
شهرنشینی	ابرنظام های سلامت
انقلاب صنعتی چهارم	تندرستی محوری
دانشگاه نسل سوم	مقاومت میکروبی
همگرایی در علم، فناوری و جامعه	جابه جایی های دموگرافیک
تغییر اقلیم	مراقبت مجازی
مردمی شدن علم	اینترنت اشیا، (mIoT)
میان رشته ای و فرارشته ای	هوش مصنوعی
مراقبت های در خانه	اقتصاد زنجیره بلوکی (بلاک چین)

تصویر ۲۳: ابروندهای مطرح در گستره پزشکی

تحلیل ابروند سیاست های کلان سلامت جمهوری اسلامی ایران

سرعت جهان رشد فزاینده ای یافته است و اگر تحول جامعه کشاورزی به جامعه صنعتی طی ۱۰۰ سال به طول انجامید و تحول جامعه صنعتی به جامعه اطلاعاتی طی دو دهه روی داد. از این رو بر اساس نظر جان نیسبت (John Naisbitt)، برای واکنش نسبت به تغییرات بسیار تند هزاره جدید، راهی نداریم جز این که آینده را پیش بینی کنیم (۶۴). پیش بینی بنیان یافته بر اساس متدلوژی علم آینده پژوهی، می تواند در

موقعیت جامعه در عرصه‌های اجتماعی و افزایش توان اقتصادی و چیرگی در رقابت‌های فزاینده هزاره جدید، نقش کلیدی را بازی کند. از این رو، مطالعه ابروندها و بررسی اثر آن‌ها بر فعالیت جوامع و گستره‌های کسب‌وکار، به شیوه‌ای حیاتی برای بقاء در فضای آینده تبدیل شده است.

واژه ابروند (کلان روند Megatrend) توسط جان نیسبت در سال ۱۹۸۲ با انتشار کتاب «ابروندها» ابداع گردید. کتاب این مؤلف آمریکایی در ۵۷ کشور انتشار یافت و رتبه پرفروش‌ترین را به خود اختصاص داد. در این کتاب، او چشم‌اندازی را از هزاره بر اساس ۱۰ ابروند به تصویر کشید. با توجه به نظرات انقلابی وی، شیوه تحلیل روند (trend analysis) در بخش صنعت و کسب‌وکار و مقولات آینده پژوهی، جایگاهی رفیع یافت (۶۵).

ابروندها از لحاظ ماهیت، به گونه‌ای فضای کسب‌وکار و جامعه را تغییر می‌دهند که اثرات آن‌ها نه سال‌ها، بلکه چندین دهه پابرجا می‌ماند. از سوی دیگر، اثر این ابروندها بر هر فرد جامعه انسانی خواهد بود و فرصت‌ها و تهدیدات ویژه خود را بر فضای کسب‌وکار و جوامع انسانی فرود می‌آورند. از این رو، نگرش به ابروندها در هر فعالیت آینده پژوهی و تدوین سیاست‌های کلان با برد زمانی طولانی، اجباری می‌باشد (۶۶).

بر این اساس، ابروندها را می‌توان تغییرات بنیادین عمده‌ای در سطح جوامع، فناوری‌ها، عرصه اقتصاد و شرایط سیاسی تعریف کرد که از سه ویژگی اصلی پیروی می‌کنند:

۱/ توسعه ابروندها آهسته است ولی در زمانی که به تبلور می‌رسند اثر آن‌ها حداقل تا ۲۵ سال پابرجا می‌ماند.

۲/ ابروندها بر گستره‌های گوناگون و متنوعی از حیات انسان اثر می‌گذارند.

۳/ ابروندها، خوی و منش جهانی دارند و منحصر به جغرافیا و کشور نیستند هر چند که ممکن است اثر آن‌ها در یک جغرافیای ویژه، چشمگیرتر باشد (۶۷).

از این رو، در تدوین هر برنامه مبتنی بر آینده بایستی به ابروندهای حوزه‌های

STEEP-V (ابروندهای اجتماعی، فناوری؛ محیط زیست، اقتصاد، سیاست و ارزش‌ها) نگریسته شود. بی‌شک، در تدوین سیاست‌های کلان سلامت جمهوری اسلامی ایران نیز به ابروندهای عمده در این گستره‌ها به خوبی نگریسته شده است و منظرهای آن را می‌توان برای مثال از توجه به مقولات محیط زیست در بندهای ۳-۲ و ۴-۲ یافت نمود. هر چند که نگاه به ابروندهای گستره‌های گوناگون در تدوین سیاست‌های کلان سلامت به خوبی هویدا است اما آنچه ما در این نوشتار در جستجوی آن هستیم، یافت حوزه نفوذ ابروندهای گستره سلامت در تدوین سیاست‌های کلان سلامت جمهوری اسلامی ایران است. به زبان دیگر، با متدلوژی تحلیل ابروندهای حاکم بر فضای سلامت و بیماری (که هم اکنون در حوزه‌های مطالعات آینده‌پژوهی سراسر جهان آشکار شده‌اند) تلاش می‌کنیم که همخوانی و هم‌راستایی سیاست‌های تدوینی را با این کلان روندهای حوزه سلامت مورد سنجش قرار دهیم. بی‌شک، نپرداختن سیاست‌های راهبردی به فرصت‌ها و تهدیدات برخاسته از این ابروندها می‌تواند در نقصان کارایی و هدفمندی این سیاست‌ها اثرات جبران ناپذیری ایجاد کند. از سوی دیگر، تدوین سیاست‌ها بر پایه این ابروندها می‌تواند نقاط داغ و کلیدی برای تجلی نوآوری در عرصه ارائه خدمات سلامت و خلق فناوری‌های بنیان ساز در حوزه سلامت نقش عظیمی را داشته باشد (۶۸).

هم اکنون، مفهوم توسعه پایدار به عنوان یک آرمان در چشم‌انداز جوامع مترقی مطرح گردیده است. از این رو، در اندیشه هر آینده پژوهی، مفهوم توسعه پایدار به عنوان «کار آینده‌پژوهی» جای دارد (۶۹). به زبان دیگر، آینده‌پژوهی همچون ابزاری برای نیل به توسعه پایدار جلوه می‌کند. از این رو، هدف نهایی آینده‌پژوهی، نیل به توسعه پایدار در فضای جهانی سرشار از پیچیدگی و تغییر است و تحلیل ابروندها، نخستین گام در این پویا است.

ابروند اول

بیمه سلامت همگانی و چرخشی از پوشش بیمه‌ای بر پایه کارفرما به سوی

پوشش بیمه‌ای دولت محور

برای آشنایی با این ابرروند، بررسی سیستم بیمه سلامت آمریکا که دارای قوی‌ترین ادبیات در بحث بیمه‌ها (به ویژه بیمه‌های مکمل) است، راه‌گشا می‌باشد. در حقیقت پایه نظام بیمه سلامت آمریکا بر دو برنامه ملی می‌باشد که شامل مدیکر بوده که سالمندان و از کارافتادگان را پوشش می‌دهد و برنامه مدیکید که فقرا و افراد نیازمند به درمان که توان مالی ندارند را تحت پوشش قرار داده است. این دو برنامه به عنوان ابزار قوی این کشور در پوشش بسیاری از خدمات بیمه‌ای برای افراد تحت پوشش، نقش دارند (۷۰).

با وجود گذشتن چند دهه از اجرای این برنامه‌ها، هنوز پوشش همگانی بیمه‌ای برای مردم آمریکا فراهم نیامده است و این بحران به ویژه در بنگاه‌های کسب‌وکاری که زیر ۵۰ نفر در استخدام دارند به روشنی قابل رؤیت است. از این رو، نظام بیمه‌ای آمریکا که بر اساس پوشش بیمه‌ای بر پایه کارفرما استوار است دچار سه چالش عظیم گردیده است که می‌بایست بر آنان چیرگی یابد. نخستین چالش، تحت پوشش قرار نگرفتن میلیون‌ها آمریکایی از خدمات بیمه سلامت است. دومین چالش وجود فزونی در هزینه‌های مراقبت‌های سلامت است که رشدی فراینده را به خود اختصاص داده است و سومین چالش، کیفیت خدمات ارائه شده است که از استانداردها فاصله دارد (۷۱).

طراحی برنامه حمایتی بیماران و ACA که در سال ۲۰۱۰ میلادی توسط دولت اوباما طراحی گردید با هدف تحت پوشش قرار دادن ۳۰ میلیون آمریکایی راه‌اندازی شد که فاقد پوشش بیمه سلامت بودند (۷۱ و ۷۲). این طرح، بنگاه‌های کسب‌وکار را که به دلیل افزایش حق بیمه توان بیمه کردن مستخدمین خود را نداشته‌اند، هدف قرار می‌دهد (۷۳).

در سال ۲۰۲۵ میلادی شرکت‌های بیمه به صورت بنیادین تغییر خواهند یافت و سیستم پوشش بیمه‌ای بر پایه کارفرما جای خود را به پوشش بیمه‌ای فراهم آمده توسط

دولت فدرال خواهد داد (۷۴ و ۷۵).

این ابرروند موجب ایجاد پوشش همگانی بیمه سلامت شده و می‌تواند بر اساس ساز و کار خود، امکان انتخاب برای مشتریان خدمات سلامت را فراهم آورده و رقابت را در میان بنگاه‌های بیمه‌ای فزونی بخشیده و سطح مراقبت‌های پرکیفیت را فراهم آورد (۷۶). نکته قابل لمس در این ابرروند که در کشور آمریکا در حال شکل‌گیری است، تزریق کردن بخش عمده‌ای از یارانه دولتی برای اجرای آن است (۷۱). این در حالی است که سهم هزینه‌های بخش سلامت آمریکا در کل تولید ناخالص داخلی از ۵/۳ درصد در سال ۱۹۶۰ میلادی به ۱۳/۴ درصد در سال ۱۹۹۷ میلادی افزایش از خود نشان داده است (۷۷).

در سیاست‌های کلی سلامت جمهوری اسلامی ایران، توجه بسیار برجسته و پیشرفته‌ای نسبت به بیمه همگانی (به ویژه گسترش بیمه‌های مکمل) شده است و در نظام پرداخت نیز به کیفیت عملکرد و نیز ایجاد بازار رقابتی برای ارائه خدمات بیمه درمانی تأکید شده است (بند ۹ و زیر بندهای ۹-۵ و ۹-۷). در بند ۱۰ مربوط به تأمین منابع مالی پایدار در بخش سلامت، تأکید به افزایش سهم سلامت از تولید ناخالص داخلی شده است و در زیر بند ۴-۱۰ نیز به پرداخت یارانه به بخش سلامت اشاره شده است. در سال ۱۳۸۷ شمسی، ۵۸ درصد از هزینه‌های سلامت را مردم متحمل شده بودند و دولت مرکزی و کارفرمایان نیز به ترتیب ۲۷ و ۱۰ درصد این هزینه‌ها را پرداخت کرده بودند (۷۸). از آنجا که اصل ۲۹ قانون اساسی بر هدف "پوشش کلیه خدمات درمانی که عدم ارائه آن‌ها سلامت فرد را به مخاطره می‌اندازد" استوار است، پسندیده است بر نقش پررنگ دولت در آینده در تأمین منابع بیمه همگانی، به ویژه از محل یارانه‌ها در بند ۹ تأکید شود. به زبان دیگر، تأکید بر تخصیص سهمی از یارانه نقدی خانوار، افزون بر مالیات بر درآمد عمومی یا اختصاصی، می‌تواند در فراهم آوردن منبعی مطمئن در ایجاد حساب پیش پرداخت‌ها در چهارچوب نظام بیمه اجتماعی سلامت، نقش ایفا نماید. در هر صورت، نباید فراموش کرد که هزینه‌های درمان، رشد فزاینده‌ای دارد و از پیامدهای آن این است که سالانه بیش از دو درصد خانوارها به علت پرداخت هزینه‌های بهداشت و درمان، به زیر خط فقر

می‌روند (۷۹).

در هر صورت، ابروند آینده در حوزه بیمه همگانی آن است که نقش دولت‌ها به عنوان پرداخت کننده برجسته شده و دولت نقش محوری و مرکزی در برابر نقش کارفرمایان پیدا خواهد کرد (۸۰).

ابروند دوم

مراقبت‌های سلامت فرامکان (پزشکی از راه دور، سلامت از راه دور، سلامت

همراه)

رشد فزاینده فناوری دیجیتال و علوم کامپیوتر، امکان دسترسی آگاهانه افراد به گزینش مراقبت‌های سلامت توسط خود (فردگرایانه) را فراهم آورده‌اند (۸۱).

امروزه، فناوری‌ها، پیش‌ران ابروندی گردیده‌اند که پیش‌بینی می‌شود بر پایه این ابروند، طی دهه آینده بیش از ۵۰ درصد از مراقبت‌های سلامت، از سوی بیمارستان‌ها و درمانگاه‌ها، به سوی خانه و جامعه، میل خواهد کرد (۸۰).

شکل‌گیری پزشکی از راه دور، سلامت از راه دور، برنامه‌های کاربردی سلامت همراه در قالب تلفن‌های هوشمند و شکل‌گیری شبکه‌های اجتماعی تا حسگرهای زیستی، خواهند توانست مشتریان سلامت را با اطلاعات بیشتر مسلح نموده و آن‌ها را برای تصمیم‌گیری در حوزه سلامت و مراقبت از خودشان توانمند نمایند. همین فناوری‌ها موجب خواهند شد که درمانگران بتوانند بیماران را در فرامکان‌ها، با گزینه‌های فراوان‌تری تحت درمان قرار دهند (۸۰).

سلامت همراه هم اکنون در راه گذار پارادایمی و انفجاری خود است و با خلق نوآوری‌های مرزשکن، چهره مراقبت‌های سلامت را در آینده تغییر خواهد داد (۸۲).

برنامه رفورم مراقبت‌های سلامت آمریکا که توسط دولت اوباما در دست اجرا است، به ویژه برنامه ACA، موجب تغییر پارادایمی صنعت مراقبت‌های سلامت آمریکا گردیده و این صنعت در جستجوی برآوردن اهداف این برنامه، خود را سازگار می‌کند. پزشکی از

راه دور، سلامت از راه دور و سلامت همراه، از پیش ران‌های این برنامه هستند. هم اکنون در بسیاری از ایالت‌های آمریکا، قوانینی تدوین شده تا بازپرداخت هزینه‌های خدمات از راه دور سلامت را تضمین نمایند.

سلامت همراه، یک مفهوم جدید است که به توصیف خدماتی می‌پردازد که با وسایل ارتباطی همراه پشتیبانی می‌شوند (مانند وسایل مانیتورینگ بیمار به صورت بی‌سیم، تلفن‌های هوشمند، دستیاران دیجیتالی فردی و رایانه‌های تبلت). نرم‌افزاری تلفن همراه، وسایل و تجهیزات و سنسورهای توأم با تلفن همراه، امکان خلق سلامت همراه را فراهم آورده‌اند. تولید انبوه و بازاریابی تلفن‌های هوشمند طی چند سال گذشته موجب شکوفایی «سلامت همراه» گردیده است. برنامه‌های کاربردی سلامت همراه زیرساخت نرم‌افزاری مناسب را برای آمیزش دیجیتالی بیماران فراهم آورده است.

کاربردهای جاری برنامه‌های کاربردی سلامت بر روی ادوات همراه شامل تدارک مستقیم مراقبت‌های سلامت، مانیتورینگ نشانگان حیاتی بیماران، در اختیار قرار دادن اطلاعات بیمار به پزشکان و در مواردی نیز انجام پژوهش‌های بالینی و گردآوری داده‌های مراقبت‌های سلامت جامعه می‌باشند.

حسگرهای ویژه و ادوات گوناگونی که به عنوان پیوست‌های برنامه‌های نرم‌افزاری سلامت کار می‌کنند، موجب خلق ایده‌پردازی و نوآوری‌های شگرفی در گستره مراقبت‌های سلامت شده‌اند.

در هر صورت، امید است که با کمک فناوری، امکان ادغام و یکپارچه‌سازی پزشکی از راه دور و سلامت همراه (به صورت یک فناوری واحد) امکان‌پذیر شود. اما هم اکنون کاملاً پدیدار است که رشد فزاینده و پرسرعت به کارگیری برنامه‌های کاربردی سلامت همراه و تلفن‌های هوشمند، موجب پیش راندن پزشکی از راه دور و سلامت از راه دور خواهند شد. این پدیده، خود پیشگام بازساختارسازی عمده در صنعت مراقبت‌های سلامت خواهد گردید (۸۲).

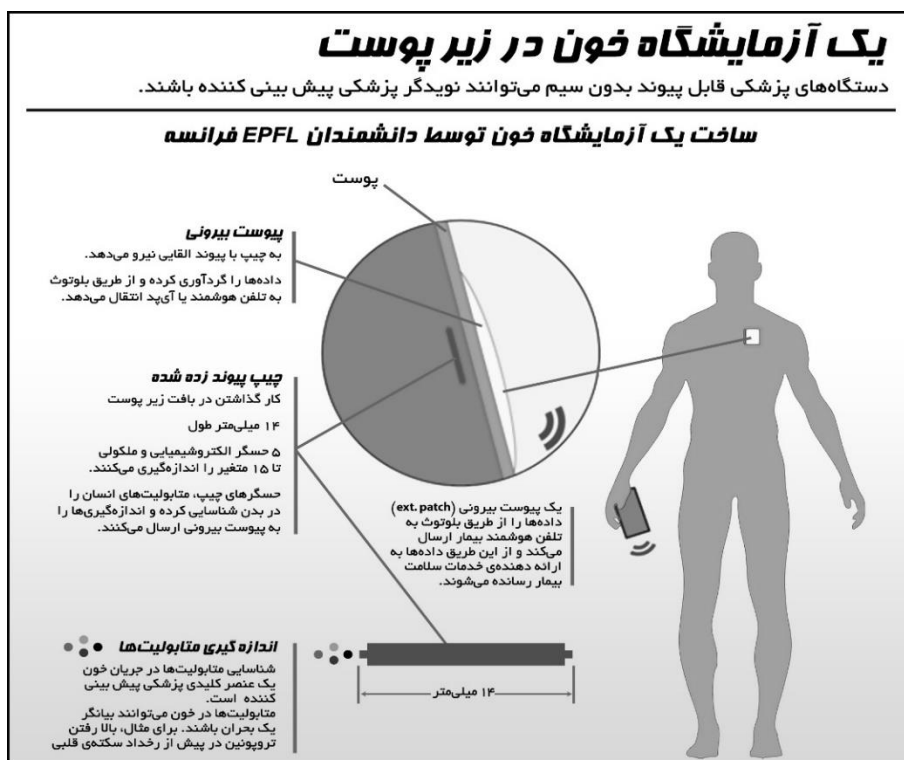
در حقیقت پذیرش فناوری سلامت همراه توسط بیماران، موجب افزایش

مسئولیت‌پذیری آن‌ها در ارائه خدمات سلامت در قالب خود مراقبتی خواهد شد و درمان‌ها به صورت فردگرایانه بر پایه فناوری میل خواهند کرد.

پژوهش‌های جدید نشان داده‌اند که کاربرد نظام خود مراقبتی در قالب تلفن‌های هوشمند می‌توانند در مراقبت از بیماری‌های مزمن مانند دیابت، قلب و عروق و سرطان‌ها کارآمد باشند (۸۵-۸۳).

این تلفن‌های هوشمند در تریاژ بیماران با سرطان پوست (۸۵)، برنامه خود مراقبتی دیابت و بهبودی در میزان HbA1C آن‌ها (۸۳) و در درک مراقبت‌های بازتوانایی قلبی (۸۴) مؤثر بوده‌اند و در سطح مطبوعات علمی پزشکی شاهد رشد چشمگیر و تعجب برانگیز کاربرد تلفن‌های هوشمند می‌باشیم. در سطح آموزش پزشکی نیز تلفن‌های هوشمند در ارائه اطلاعات برای پزشکان به صورت بازآموزی و برای دانشجویان به عنوان یک همراه کاری رشد گسترده‌ای داشته‌اند. در یک پژوهش که در ایرلند انجام شده است، ۹۵ درصد از انترن‌ها از تلفن‌های هوشمند استفاده می‌کرده‌اند (۸۶). همچنین این تلفن‌ها در ارائه خدمات سلامت در سطح جمعیت نیز راه یافته‌اند (۸۷). پیش‌بینی می‌شود که تا سال ۲۰۲۰، بین ۲۵ تا ۵۰ درصد از داد و ستدهای صنعت مراقبت‌های سلامت، به صورت الکترونیکی بوده و شکل تماس ۲۵ درصد از بیماران با ارائه دهندگان خدمات سلامت، به صورت سلامت همراه با کاربرد تلفن‌های هوشمند و ساعت‌های مچی هوشمند خواهد بود (۸۹).

با توجه به اهمیت روزافزون و انقلابی این ابروند در ارائه خدمات سلامت، هر چند که در نقشه تحول نظام سلامت جمهوری اسلامی ایران، به اقدامات لازم جهت ایجاد سامانه آموزشی جهت افزایش سواد سلامت برای کلیه افراد جامعه، تجهیز واحدهای ارائه کننده پزشکی از راه دور و ارتقاء فرهنگ دسترسی الکترونیکی مردم به منابع و خدمات سلامت در بسته ارائه شده برای فناوری اطلاعات، اشاره شده است ولی متأسفانه در سیاست‌های کلان سلامت، به این ابروند به شکل ویژه پرداخته نشده است.



تصویر ۲۴: آزمایشگاه خون همراه که توسط دانشمندان فرانسوی اختراع گردیده است.

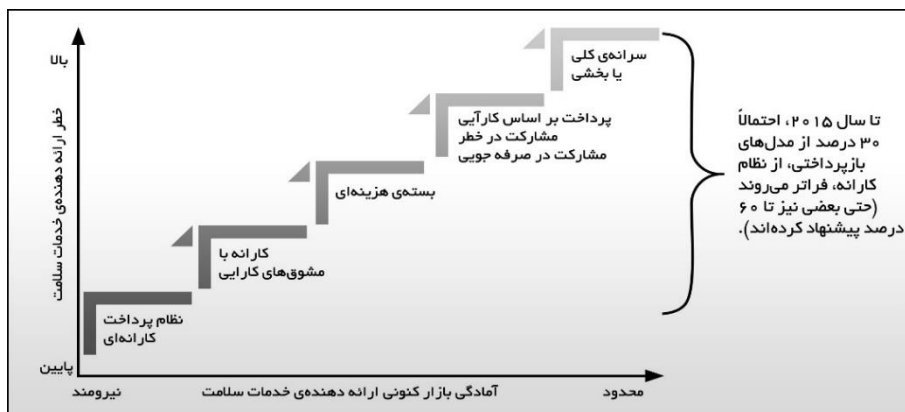
ابروند سوم

تغییر پارادایم از حجم به ارزش در ارائه خدمات سلامت

مفهوم ارزش، با ارائه خدمات با کیفیت و با هزینه پایین آمیخته شده است (۹۰) این در حالی است که در نظام‌های مراقبت کنونی، بحث کیفیت و هزینه، با دشواری‌های جدی رو به رو است. یکی از عمده‌ترین این مسائل آن است که نظام پرداخت کنونی خدمات سلامت، مشوق ارائه خدمات به صورت حجم است تا بر پایه ارزش. پزشکان، بیمارستان‌ها و دیگر ارائه دهندگان خدمات سلامت با ارائه خدمات به مردم بیشتر، سود و عایدات بیشتری را جذب می‌کنند و از این طریق در ایجاد افزایش هزینه‌های خدمات سلامت و تورم سهیم می‌شوند. چنین است که در این فرایند، بهبودی چندانی را در پیامدهای

سلامت شاهد نخواهیم بود. در حقیقت این سیستم سنتی پرداخت، نتوانسته است مردم را در سلامت نگهدارد و از کاستن خطاهای پزشکی، عوارض و پرهیز از خدمات غیرضروری نیز ناتوان بوده است. اما، تغییر انقلابی حرکت از حجم به ارزش در ارائه خدمات سلامت و خرید خدمات سلامت بر پایه ارزش در فراهم آوردن خدمات با کیفیت و کاهش هزینه‌ها، سودمندی‌های فراوانی را با خود به ارمغان خواهد آورد (۹۰ و ۹۱).

نظام ارائه خدمات سلامت VBP، یک متدولوژی پرداخت است که در ایجاد کیفیت در خدمات از طریق مشوق‌های پرداختی و ایجاد شفافیت مؤثر است. در حقیقت، در نظام ارائه خدمات سلامت، ارزش، تابعی از کیفیت، کارآمدی، ایمنی و هزینه است. در VBP، ارائه دهندگان خدمات سلامت برای کیفیت و هزینه ارائه خدمات سلامت، پاسخگو می‌باشند. یک نظام از پیش تعریف شده که بر نتایج و پیامدها احاطه دارد و عملکردهای از پیش تعیین شده را مورد سنجش دقیق قرار می‌دهد، بر کارایی VBP نظارت می‌نماید. همچنین در این نظام، مشوق‌هایی برای پرهیز از هزینه‌های گران قیمت، غیر لازم و نامناسب نیز ساختار بندی می‌شود (۹۲).



تصویر ۲۵: سیر تکاملی مورد انتظار برای عقد قراردادها و مدل‌های بازپرداختی،

از پرداخت برای حجم به پرداخت برای ارزش

تغییر پارادایم حرکت از حجم به ارزش با سه پیش‌ران عمده نیز شتاب گرفته و موجب تغییرات بنیادین در بازار خدمات سلامت خواهد شد. این سه پیش‌ران شامل: خود مراقبتی فزاینده است که در جستجوی خدمات پرارزش بوده و از این طریق موجب حذف ۵۰۰ میلیارد دلار فعالیت با ارزش پایین در بازار سلامت آمریکا خواهد گردید و منحنی هزینه این کشور را مسطح می‌نماید. دومین پیش‌ران، جنبش به سوی سلامت جامعه است که موجب خلق بازار رشد پاینده ده‌ها میلیارد دلاری آینده خواهد شد و سومین پیش‌ران نیز ورود بازیگران جدید بخش‌های فناوری و خرده پا به بازار سلامت است که با رقابت و نوآوری، تنور گرما بخش «سلامت پرارزش» را خواهند افروخت (۹۳).

در چرخه زنجیره VBP، شیوه‌های سنتی پرداخت خدمات سلامت که مبتنی بر کارانه است جای خود را به شیوه‌های نوآورانه مانند مشارکت در خطر، سرانه و بسته‌های خرید خواهند داد (۸۰ و ۹۰). شیوه بسته‌های خرید، یک گذرگاه به سوی پرداخت‌های مراقبت جامع خواهد بود که رضایتمندی بیماران ارائه خدمات پرکیفیت و کم هزینه را نوید می‌دهد (۹۰).

همچنین تأکید بر ارائه مراقبت‌های سلامت، به ویژه در سطح اولیه بر پایه ارزش که توأم با کاهش هزینه‌ها و افزایش کیفیت خواهد بود، در قلب خود تولد سازمان مراقبت‌های سلامت پاسخگو ACO را نوید خواهد داد (۹۴). مفهوم ACO که توسط الیوت فیشر در سال ۲۰۰۶ میلادی ارائه گردید در رشد نظام‌های ارائه خدمات یکپارچه که پیش نیاز شکل‌گیری VBP است، راه‌گشا خواهد بود. نقطه بحرانی پیاده‌سازی VBP، استانداردسازی و برقراری نظام ارائه اطلاعات شفاف پیرامون پیامدهای بیمار است (۹۲).

خوشبختانه در سیاست‌های کلان سلامت جمهوری اسلامی ایران، در بند ۸ به استانداردسازی، افزایش و بهبود کیفیت و ایمنی خدمات و مراقبت‌های جامع و یکپارچه سلامت با محوریت عدالت و تأکید بر پاسخگویی و اطلاع رسانی شفاف، اثر بخشی، کارایی و بهره‌وری در قالب شبکه بهداشتی و درمانی منطبق به نظام سطح‌بندی و ارجاع، تأکید فراوان شده است و در بند ۹-۷ نیز به اصلاح نظام پرداخت مبتنی بر کیفیت عملکرد،

افزایش کارایی، ایجاد درآمد عادلانه و ترغیب انگیزه‌های مثبت ارائه‌کنندگان خدمات، توجه‌گردیده است. سوار شدن بر پارادایم حرکت از سوی حجم به ارزش می‌تواند در ارائه خدمات پرکیفیت و کاهش هزینه‌های سرسام‌آور سلامت، نقش مهمی را ایفا نماید. برای مثال، حرکت از سوی پرداخت کارانه که در سیستم مدیکیر آمریکا انجام می‌گیرد (و مبتنی بر پرداخت به خدمات فراوان پرهزینه و پیچیده پزشکی است) به سوی VBP می‌تواند ۲۱۴ میلیارد دلار طی ۱۰ سال آینده، هزینه‌ها را کاهش دهد (۹۲).

ابروند چهارم

خلق داده‌های بزرگ و تبدیل داده‌های بزرگ به دانش سلامت (BD2K)

همزمان با پیشرفت فزاینده فناوری و ابزارهای زیست پزشکی، انبوه فزاینده‌ای از داده‌های زیستی و سلامت، در حد بسیار پیچیده فراهم خواهد شد. از این رو، وجود فناوری برای دیجیتالی کردن داده‌های هر فرد بیمار که در حد گیگابایت داده پزشکی و بیولوژیک دارد، بسیار حیاتی می‌باشد (۹۵ و ۹۶).

از سوی دیگر، امکان مدیریت تبدیل داده‌های بزرگ به دانش (BD2K)، یک چالش فراروی علوم زیست پزشکی آینده است. در حقیقت، برآمدن بر چالش تبدیل داده‌های بزرگ، وظیفه اساسی پزشکی آینده خواهد بود. هم اکنون بنیاد ملی سلامت آمریکا در چهارچوب برنامه آینده‌نگرانه خود که از سال ۲۰۱۳ میلادی آغاز کرده است، تلاش می‌کند که کاربرد داده‌های زیست - پزشکی را تسهیل کرده، شیوه‌های تحلیل داده‌ها و نرم‌افزارهای مربوطه را توسعه داده و در تربیت نیروی انسانی رشته‌های وابسته به آنالیز داده در مقیاس بزرگ اهتمام ورزیده و مراکز تعالی را برای داده‌های بزرگ زیست پزشکی بنیان نهد (۹۶). این برنامه جدید بنیاد ملی سلامت آمریکا، می‌تواند تحول عظیمی را در پژوهش‌های زیست پزشکی و مراقبت‌های سلامت ایجاد کند؛ زیرا تلاش می‌کند داده‌های بزرگ را به دانش کنش‌پذیر جهت ارتقاء سلامت و توسعه علم تبدیل نماید (۹۷).

همان‌گونه که شرکت IBM بیان کرده است، تلاش برای فناوری تبدیل داده‌های

بزرگ به دانش موجب پیدایش بینش کامل نسبت به بیماران، هماهنگ‌سازی مراقبت‌های سلامت و انجام پرداخت‌ها بر اساس مدل پیامد محور، مدیریت سلامت جامعه و درگیر نمودن بیماران می‌شود. در حقیقت این تلاش موجب برقراری نظام‌های مراقبت از سلامت به شکل پایدار شده و در بهبودی مراقبت‌های سلامت و پیامدها و افزایش دسترسی به خدمات سلامت، نقش مهمی را بازی خواهد کرد (۸۰). زیر ابروندهای مهم این ابروند شامل موارد زیر می‌شوند:

۱/ کاربرد پویای اطلاعات برای بهبودی در تصمیم‌گیری که موجب بهبودی در فرایندهای برنامه‌ریزی، مدیریت کارآمد جامعه و خلق فرصت‌های عظیم برای نوآوری می‌شود.

۲/ در هم‌آمیزی و یکپارچه‌سازی مجموعه داده‌های دموگرافیک، ملکولی و بالینی برای توسعه شرکت‌های دارویی و تجهیزات پزشکی جهت ایجاد پیوند میان این شرکت‌ها و ارائه دهندگان خدمات سلامت و دسترسی به ملاحظات ایمنی و استانداردها و ارائه خدمات به صورت هزینه اثربخش، اثر خواهد گذاشت.

۳/ داده‌های بزرگ، انجام کارآزمایی‌های بالینی را تسهیل نموده و در ایجاد نتایج قابل اعتماد و فراهم آوردن بسترهای پژوهشی، انقلابی شگرف ایجاد خواهند کرد (۸۰). از آنجا که برای گذار به انقلاب داده‌های بزرگ، بسترسازی فناوری اطلاعات سلامت اجتناب ناپذیر است، ARRA آمریکا، ۱۹ میلیارد دلار را به صورت هزینه و معافیت‌های مالیاتی جهت سازگarmندی ارائه‌دهندگان خدمات سلامت با فناوری اطلاعات سلامت در نظر گرفته است.

بی‌شک، بهبودی در فناوری اطلاعات سلامت نه تنها می‌تواند موجب بهبودی در پیامدها و کاهش هزینه‌های همراه با رضایتمندی بیماران شود بلکه اشتباهات پزشکی را کاهش داده و هزینه‌های مدیریتی را نیز تقلیل دهد (۹۴).

هر چند که در نظام سلامت و محورهای چشم‌انداز نقشه علمی کشور به «مدیریت اطلاعات و دانش سلامت» به عنوان زیرساخت نگریسته شده است و در راهبردهای کلان

نقشه علمی کشور به «یکپارچه‌سازی نظام طبقه‌بندی، حفظ و نگهداری موجودی دانش ملی در حوزه سلامت» پافشاری شده است ولی در سیاست‌های کلی سلامت، به هیچ‌بند ویژه‌ای که به مقوله فناوری اطلاعات سلامت پرداخته باشد تا راه را برای انقلاب داده‌های بزرگ فراهم نماید، به چشم نمی‌خورد. از آنجا که بدون پذیرش انقلاب داده‌های بزرگ و تحول در فناوری اطلاعات سلامت و بیوانفورماتیک، امکان زیست و تنازع بقاء در هزاره جدید، چالش برانگیز خواهد شد (۱۰۲-۹۸)، پرداختن به این مقوله در برنامه‌های کلان سلامت، بسیار حیاتی می‌باشد.

ابروند پنجم

جهانی‌سازی در خدمات سلامت و شکل‌گیری توریسیم پزشکی

بر اساس مطالعات دانشگاه پرینستون، جهانی‌سازی در کنار رشد اقتصادی، در سلامت جامعه سودمند بوده و چنانچه جریان خدمات سلامت از سوی کشورهای پیشرفته به فقیر ادامه یابد می‌تواند در سلامت کل جهان نقش مهمی را ایفا نماید (۱۰۳). از این رو، جهانی‌سازی یک چالش کلیدی در برابر سیاست‌گذاران سلامت و ارائه‌دهندگان خدمات سلامت خودنمایی می‌کند. هر چند در طی سه دهه گذشته شاهد شکل‌گیری این ابروند و تأثیر غیرمستقیم آن بر روی اقتصاد ملی، خانگی و بخش‌های وابسته به سلامت مانند آب، بهسازی و آموزش و اثر مستقیم آن بر روی عوامل خطر ساز فردی و جمعیتی و سیستم مراقبت‌های سلامت بوده‌ایم (۱۰۴) ولی در این ابروند، بحث بر روی ارائه خدمات سلامت در مقیاس جهانی است و به بحث اثر جهانی‌سازی بر روی سلامت نمی‌پردازد؛ به زبانی دیگر، این ابروند از شکل‌گیری ارائه کالای خدمات سلامت در گستره اقتصاد جهانی و به ویژه در اقتصاد دانایی محور تمرکز دارد.

رشد اقتصاد جهانی، موجب خواهد شد که با شکل‌گیری طبقه متوسط در کشورهای در حال رشد و اقتصادهای نوپا، مردم این کشورها به جستجوی کالای پرکیفیت خدمات سلامت پرداخته و مرزهای ملی خود را در نوردند. از سوی دیگر، این حرکت همیشه از

سمت کشورهای در حال توسعه به سوی کشورهای پیشرفته نخواهد بود بلکه با افزایش هزینه سرسام آور خدمات سلامت در کشورهای پیشرفته، ممکن است طبقه متوسط این کشورها به کشورهای دیگری که خدمات سلامت را با هزینه کمتری ارائه می دهند، میل کنند. بر این اساس، در سال ۲۰۱۲ میلادی حدس زده می شود که بیش از ۱/۶ میلیون نفر از آمریکایی ها در جستجوی درمان های کم هزینه تر، در قالب تورسم پزشکی، به کشورهای دیگر مسافرت کرده باشند (۱۰۵).

هر چند که تورسم پزشکی یک مفهوم اواخر قرن بیستمی است ولی رشد فزاینده و سرسام آور آن را در این هزاره شاهد خواهیم بود (۱۰۶). در جریان تورسم پزشکی، کشور صادر کننده خدمات سلامت نه تنها ذخیره ارزی خود را فزونی می دهد بلکه از فرار مغزها نیز جلوگیری می کند و کشور وارد کننده خدمات سلامت نیز فشار بر هزینه های خدمات سلامت خود را کاسته و لیست انتظار بیماران برای خدمات پیچیده را کاهش می دهد؛ هر چند که در این مسیر ممکن است اعتبار کیفیتی و قانونی خود را خدشه دار کند (۱۰۷). تمام این سودمندی ها و خطرات، کشورها با زیر پا گذاشتن تعهدات نظام مند پیشین، مانند گات، کم کم وارد تعهدات دو جانبه و چند جانبه با کشورهای دیگر شده اند (۱۰۷).

در حقیقت در هزاره جدید، فشار بازار سلامت برای فعالیت در گستره جهانی و ارائه خدمات، به شکل فزاینده ای در حال رشد است، به گونه ای که نظام های ارائه خدمات سلامت ملی نمی توانند این نیروها را کنترل نمایند. بی شک این روند نه تنها در کشورهای در حال توسعه بلکه در کشورهای صنعتی نیز اثر شگرف خود را نمایان خواهد کرد (۱۰۸).

اصولاً بحث جهانی سازی و سلامت از دو زاویه قابل تعمق است. از یک بُعد اثر جهانی سازی بر سلامت جامعه است و از بُعد دیگر اثر آن بر ساختار و عملکرد نظام های سلامت می باشد. همان گونه که اشاره شد اثر عمومی جهانی سازی بر سلامت با تمام خطرات شناخته شده مانند حرکت محصولات، پاتوژن ها و توکسین ها از مرزهای جغرافیایی و محیط های تعریف شده مراقبت بیماران و ایجاد شرایط پیچیده (۱۰۹)، توانسته است بر شرایط سلامت بعضی از جوامع انسانی اثرات سودمندی را حکم فرما کرده

و امید به زندگی را در این جوامع افزایش دهد (۱۱۰).

در کشور ما نیز نیاز است که در سطح کلان به فرصت‌ها و تهدیدات برخاسته از جهانی‌سازی توجه خاص عنایت شود و این موضوع به تعریف ساختارهای جدید در سطح وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی نیاز دارد. امروزه بحث پاندمی‌های جهانی و گذر ویروس از مرزهای جغرافیایی، فشار فزایندهٔ بسیاری را بر اقتصادهای محلی و منطقه‌ای ایجاد می‌کند و برای چیرگی بر این خطر جهانی، عملکرد بسیار هماهنگی نیاز است.

از سوی دیگر، با رشد طبقهٔ متوسط کشور و افزایش رشد اقتصاد ملی، این طبقه بازار خوبی برای شرکت‌های دارویی چند ملیتی و بزرگ خواهند بود که داروهای برند خود را در فراتر از قالب‌های ژنریک و با ارائهٔ خدمات پزشکی از راه دور ارائه دهند. از سوی دیگر همین طبقه می‌تواند در آینده جویای خدمات سلامت در فراتر از مرزهای ملی باشد. از این رو، تدوین نظام قانونی و بهداشتی ملی (برای پاسخگویی به این روند) در ساختار سیاست‌های کلان سلامت، نیاز است. برعکس این پدیده، همان‌گونه که در بند ۱۴ سیاست‌های کلان جمهوری اسلامی ایران، جایگاه برتر در منطقهٔ جنوب غربی آسیا را هدف قرار داده است، می‌توان رسیدن به این مکان را به صورت یک فرصت برای اقتصاد ملی مطرح نمود. به زبان دیگر، می‌توان با تعریف ساختارها و سیاست‌های آینده‌نگرانه نسبت به طراحی و پیاده‌سازی زیرساخت توریسم پزشکی برای کشورهای خاورمیانه، آسیای میانه و قفقاز و حتی تا شرق مدیترانه برنامه‌ریزی کرد. گستره‌های پزشکی زیبایی، جراحی، دندانپزشکی، بیماری‌های قلبی-عروقی، ارتوپدی و سرطان را می‌توان از جنبه‌های برجسته در این توریسم قلمداد نمود (۸۰). همچنین می‌توان هوشمندانه نسبت به صادرات پرجذب گیاهان دارویی و داروهای طب سنتی، در کنار صادرات داروهای با ارزش افزوده بر پایهٔ فناوری نوین، به کشورهای با اقتصاد در حال رشد منطقه، برنامه‌ریزی کرد. از این رو برای پذیرش فرصت‌های فراروی این ابروند، بایستی در طراحی سیاست‌های کلان سلامت، از سوگیری قالب‌های سنتی «جایگزینی واردات»، به سوی قالب‌های نوآورانه در اقتصاد نوین جهانی، یعنی اقتصاد دانایی محور میل نمود.

ابروند ششم

سالمندان و کشش بر نظام سلامت

پیر شدن جمعیت موجب می‌شود که عمده جامعه از بیماری‌های مزمن، بیماری‌های با هزینه درمان بالا و ناتوانی‌های جسمی و عملکردی در رنج قرار گیرد. این فرایند، بر نظام‌های مراقبت از سلامت فشار عظیمی ایجاد خواهد کرد (۱۰۵).

در حقیقت افزایش جمعیت سالمند به گونه‌ای خواهد بود که در سال ۲۰۵۰ میلادی، ۸۰ درصد از سالمندان در کشورهای در حال توسعه زندگی خواهند کرد و در خوشبینانه‌ترین حالت نیز یک پنجم جمعیت ایران و در بدبینانه‌ترین حالت، یک چهارم ایرانیان در سال ۲۰۵۰ میلادی، سالمند خواهند بود (۱۱۱). در حال حاضر ۸/۲ درصد جمعیت کشور را سالمند تشکیل می‌دهد و در سال ۱۴۲۰ خورشیدی حدود ۱۸ تا ۲۰ میلیون نفر از جمعیت کشور سالمندان خواهند بود (۱۱۲).

بر اساس نتایج بار کلی بیماری‌ها در سال ۲۰۱۰ میلادی، سالمند شدن جمعیت ایران یکی از سه عاملی است که بر پیکره نظام سلامت، اثر عظیمی را وارد می‌کند (۱۱۳). به دلیل میزان فزاینده سرعت پیر شدن جمعیت ایران، پیش‌بینی می‌شود در دهه‌های آینده، هزینه سلامت در ایران رشد بسیار بالایی را از خود نشان دهد (۱۱۴).

هر چند که در طب سنتی ایران از ۱۰۰۰ سال پیش، شیوه‌های متنوعی برای مدیریت سالمندی برقرار بوده است (۱۱۵) ولی به نظر می‌رسد که با پیر شدن جمعیت کشور، باید ارائه مدل‌های مدیریتی مراقبت و یکپارچه‌سازی شیوه‌های سلامت رفتاری، مد نظر قرار گیرند (۸۰). با توجه به بار سنگین هزینه‌های مراقبت از بیماری‌های مزمن در دوران سالمندی و پیر شدن پرسرعت جمعیت ایران و فشار مضاعف بر نظام مراقبت‌های سلامت کشور، بایستی در سیاست‌های کلان سلامت کشور، به ابروند پیر شدن جمعیت و فشار بر نظام مراقبت‌های سلامت، توجه ویژه شود و استراتژی پیشنهادی منطقه مدیریتانه شرقی سازمان بهداشت جهانی در زمینه مراقبت از سلامت سالمندان، در متن سیاست‌ها گنجانده

شود. اساس این استراتژی‌ها، تأکید بر هماهنگی‌های بین بخشی، ادغام مراقبت‌های سلامت سالمندان در سیستم ارائه خدمات بهداشتی کشور، شبیه‌سازی مراقبت از سالمندان به صورت یک مدل کلی مشتمل بر خدمات اجتماعی- اقتصادی و شناسایی نقش PHC در ارائه بخش عمده مراقبت از سلامت سالمندان در کشورهای عضو با تأکید بر جمعیت روستایی است (۱۱۶).

در هر صورت، گستره پرداختن به سالمندی و نقش ارائه نظام سلامت کشور در پاسخگویی به نیازمندی‌های پزشکی و عملکردی آن‌ها، به ارائه مدل‌های نوآورانه نیاز دارد.

ابروند هفتم

تحول در نظام آموزش پزشکی

در قرن بیستم، همیشه به آموزش پزشکی به گونه‌ای نگریده می‌شد که می‌بایست خود را با ابروندها هماهنگ سازد و اینگونه برآورد می‌شد که روندهای مالی و نیروهای اقتصادی و تحولات اجتماعی می‌توانند چه اثراتی بر آموزش پزشکی بگذارند (۱۱۷). اما دیدگاه قرن بیست و یکمی تغییر کرده است و نه تنها به بررسی ابروندهای گستره سلامت که بر آموزش پزشکی اثر می‌گذارند (مانند پیر شدن جمعیت و ظهور فزاینده بیماری‌های مزمن) پرداخته می‌شود (۱۱۸)، بلکه بحث تحول در نظام آموزش پزشکی که در حال روی دادن است، خود نیز به صورت یک ابروند بسیار پراهمیت، در گستره سلامت جلوه نموده است (۱۱۹).

در بحث تحول در نظام آموزش پزشکی، شاهد بازتعریف صفات یک پزشک خوب هستیم. به اینگونه که نقش سنتی پزشک که بر برج عاج نشسته (مدل فرمانروایانه) به مدل همکاری و مشارکتی با بیمار تبدیل شده است. به زبان دیگر، طب پزشک محوری به طبابت بر پایه بیمار محور، تغییر ماهیت خواهد داد. از سوی دیگر، به دلیل پیچیدگی ارائه خدمات سلامت در هزاره جدید و باز شدن گستره‌های جولان برای پزشکان و تیم درمانگران، مفهوم رهیافت میان رشته‌ای در آموزش پزشکی معنا می‌یابد. همچنین از

تحولات دیگر در آموزش پزشکی، تغییرات در گستره فضای آموزشی است؛ به اینگونه که یک جا به جایی فزاینده از فضای بیمارستانی به سرپایی شاهد خواهیم بود. به صورتی که درگیری نهادهای پزشکی مبتنی بر جامعه و مطب‌های خصوصی در امر آموزش پزشکی، فزونی خواهند یافت و مشوق‌هایی برای کسانی که در راه آموزش پزشکی مبتنی بر جامعه تلاش می‌کنند، در نظر گرفته خواهد شد (۱۲۰).



تصویر ۲۶: گذرگاه‌های تحول در آموزش پزشکی در سال ۲۰۱۵ میلادی

همزمان با مطرح شدن بحث پزشکی فردگرایانه و مراقبت‌های سلامت فردگرایانه، چگونگی ادغام دستاوردهای فناوری‌های آمیکس مانند ژنومیکس در عرصه آموزش پزشکی نمایان خواهد شد (۱۲۱). باز تأکید می‌شود که در فراتر از بحث فناوری‌های نوین، موضوع برجسته در تحول آموزش پزشکی قرن بیست و یکم، مقوله سلامت جامعه است. زیرا به پزشکی نیاز خواهیم داشت که لازم است ضمن داشتن مهارت‌های موجود در دوران بیماری‌های حاد (که در قرن بیستم با آن مواجهه بودیم)، بتوانند مهارت‌های لازم برای چیرگی بر دوران بیماری‌های مزمن پیچیده (که در قرن بیست و یکم با آن‌ها دست و پنجه نرم می‌کنیم)، نیز به دست آورند. تنها از این طریق است که آموزشگران جامعه

پزشکی می‌توانند پیمان خود را که با جامعه بسته‌اند تا بیماران را از بار بیماری‌های آزار دهنده رها نمایند، به انجام برسانند (۱۲۲). از این رو، رسیدن به نقطهٔ بهینه در آموزش پزشکی، سلامت فرد و تمام جامعه است که در نوشتن برنامه‌های آموزش پزشکی و آموزش مداوم انعکاس یافته است (۱۲۳-۱۲۵). طراحان استراتژی تحول در نظام سلامت آمریکا که با دولت اوپاما همکاری می‌کنند، اعتقاد به این دارند که شش ابروند با انجام دکترین اوپاما روی خواهد داد که تحول در آموزش پزشکی یکی از آن‌ها می‌باشد. آن‌ها بر این باورند که تا سال ۲۰۲۵ میلادی، آموزش پزشکی به چهار شیوهٔ زیر دچار تحولات بنیادین خواهد شد:

۱/ آموزش پزشکی به سه سال تعدیل خواهد یافت و دوران آموزش تخصصی نیز کوتاه‌تر خواهد شد.

۲/ نیمی از دوران بالینی در دانشکده‌های پزشکی، در بیرون از بیمارستان‌ها انجام خواهد شد.

۳/ پرستاران، داروسازان و کارکنان امور اجتماعی با دانشجویان پزشکی در سیستم تربیتی چند حرفه‌ای ادغام خواهند شد.

۴/ در هم آمیزی رسمی آموزش در گستره‌های سلامت جمعیت و مهارت‌های مدیریتی مربوطه با آموزش پزشکی روی خواهد داد (۱۱۹).

خوشبختانه برنامهٔ ادغام آموزش پزشکی در گسترهٔ سلامت جامعه در کشورمان پیشینه داشته و دارای تجربیات مثبت و منفی برجسته‌ای است که می‌توان با برداشت این تجربیات (مانند پزشکی جامعه‌نگر)، نسبت به تدوین سیاست‌های کلان و بازنگری در برنامه‌های آموزش پزشکی کشور اهتمام ورزید. به زبان دیگر، طی دو دههٔ گذشته، کشور عزیزمان به تجربیاتی گرانقدر در این زمینه دست یافته است و دارای بستر و زیرساخت بسیار مناسبی است که شاید نتوان نمونهٔ آن را در هیچ کشوری دیگر یافت. از این رو در سیاست‌های کلان سلامت، پافشاری بر وجود این پتانسیل‌ها و برنامه‌ریزی‌های کلان حول

نقاط درخشان و پر دستاورد آن‌ها (در عرصه سلامت فردی و سلامت جامعه)، بسیار خالی بوده و خلأ آن به خوبی احساس می‌شود.

۱۰ ابرروند در آموزش پزشکی	
۱	جهانی سازی
۲	شبیه سازی
۳	افزایش هزینه‌های مراقبت‌های طبی و آموزش پزشکی
۴	بازتعریف صفات پزشک ایده‌آل
۵	نیاز به استمرار در گستره‌ی جدول زمانی آموزش
۶	رهیافت میان رشته‌ای و آموزش میان تخصصی
۷	شناخت آموزش پزشکی به عنوان بخشی از تشکیلات خدمات سلامت
۸	نیاز به آموزش مادام العمر و حمایت از حرفه‌ی پزشکی
۹	تغییرات در مکان آموزش پزشکی (از بیمارستان به سرپایی و مطب‌ها و جامعه)
۱۰	فناوری

تصویر ۲۷: کمیته راهبری ژنرالیست‌های آموزش پزشکی، ۱۰ روند را در آموزش پزشکی برای زمینه همایش سال ۲۰۰۸ میلادی خود در سان آنتونیو برگزیدند. این ابروندها در تصویر فوق توصیف شده‌اند.

ابرروند هشتم

مردم شرکاء ارائه خدمات سلامت خواهند بود؛ شکل‌گیری پزشکی مشارکتی

توانمندسازی و اعتماد به مشتریان خدمات سلامت، می‌تواند کارایی عظیمی را در ارائه خدمات متبلور سازد. در آینده بیماران نه تنها اطلاعات کافی پیرامون بیماری و

سلامت خواهند داشت بلکه مسلح به ابزارهایی خواهند بود که بهتر می‌توانند وضعیت سلامت و رفتارهای خود را پایش کنند. همچنین آن‌ها می‌توانند کنترل بهتری را بر سطح مراقبت‌های سلامت خود نشان دهند. از آنجا که عمده هزینه‌های سلامت در آینده مربوط به بیماری‌های مزمن خواهد بود و بسیاری از عوامل خطر ساز این بیماری‌ها قابل پیشگیری هستند می‌توان با تکیه بر رفتارهای سلامت آفرین مردم و توجه آن‌ها به سلامت خود، از فزونی از این هزینه‌ها جلوگیری نمود (۸۰).

روند حاکم بر فضای اطلاعاتی جهانی به گونه‌ای است که امروزه و در آینده مردم با پدیده «اطلاعات در همه جا» روبه‌رو خواهند بود که بر اساس این اطلاعات، قیمت و هزینه خدمات سلامت از بیمارستانی تا درمانگاهی و نیز شیوه‌های درمانی به صورت شفاف در دسترس مشتریان خدمات سلامت قرار گرفته و در نتیجه خود بیماران می‌توانند خدمات پرکیفیت را با هزینه پایین (به انتخاب خود) برگزینند و بر اساس این پدیده حاکم در دهه کنونی، در آینده این بیماران خواهند بود که به صورت عظیمی کسب‌وکار سلامت را به پیش می‌رانند (۱۲۶).

در این ابروند که با افزایش سلامت و با فزونی در کیفیت خدمات توأم خواهد بود، خود بیماران طرح‌های مراقبت از سلامت خود را به صورت فردگرایانه پایه‌ریزی خواهند کرد (۱۲۷).

همچنین سکوی فناوری اطلاعات، امکان شکل‌دهی جوامع مجازی بیماران به هم پیوسته را فراهم نموده و با شکل‌گیری فضای اجتماعی عرصه خدمات سلامت که مشتریان آن با یکدیگر در پیوند خواهند بود، بیماران می‌توانند تجربیات خود را از سلامت و بیماری به اشتراک گذاشته و با شکل‌گیری این جوامع آنلاین، بیماران دچار چنان قدرت اجتماعی خواهند شد که تیم درمانگران و ارائه دهندگان خدمات سلامت را به احترام به عقاید و بینش آن‌ها وادار می‌نمایند. در حقیقت در فضای اجتماعی و مجازی خدمات سلامت، با روند شفافیت و پاسخگویی (که از عناصر رو به رشد دهه اخیر است)، بیماران خواهند توانست بهترین اطلاعات سلامت و شیوه‌های درمانی را خود برگزینند. همچنین اطلاعات

بالینی همراه با الگوریتم‌های تصمیم‌گیری هوشمندانه، بر روی تلفن‌های هوشمند قرار خواهند گرفت و در نتیجه بیماران به همان اطلاعاتی دسترسی پیدا خواهند کرد که پزشکان، پرستاران و تیم درمانگران در اختیار دارند (۱۲۶). از این رو، انتخاب گزینه‌های درمانی و احترام درمانگران به انتخاب بیماران، از پایه‌های اصلی شکل‌گیری پزشکی مشارکتی خواهد بود.

از سوی دیگر بیماران فهیم از طریق اطلاعات خود، مسئولیت مدیریت سلامت خود را به عهده خواهند داشت و آن‌ها به صورت فعال در فرایند سلامت و بیماری خود درگیر خواهند شد. این رفتارهای فردی نه تنها در برقراری سلامت سودمند بوده بلکه می‌توانند هزینه‌های سلامت را کاهش دهند. بنابراین در این هزاره، شاهد رشد منابع و فناوری‌هایی هستیم که می‌توانند مراقبت از خود را با محوریت خانه و خود پایشی مورد حمایت قرار دهند. در حقیقت در آینده، بخش عظیمی از سطوح درمان از طریق سرپایی به صورت پزشکی خانگی با مرکزیت بیمار، با تأکید بر خود مدیریتی ارائه خواهد شد (۱۳۳-۱۲۸). خودمراقبتی، منظر پراهمیت در مقوله بیمار محوری است. یافته‌های پزشکی مبتنی بر شاهد، نشانگر مؤثر بودن خود مراقبتی در استراتژی‌های حمایتی می‌باشند (۱۳۴).

شکل‌گیری تغییر سبک زندگی و تغییر رفتارهای تغذیه‌ای و ورزشی، بر پایه پزشکی مشارکتی استوار بوده و می‌تواند سلامت جامعه را هدف قرار دهد. با مشارکت ارائه دهندگان خدمات سلامت، سیاست‌گذاران عرصه سلامت، پژوهشگران و مردم می‌توان سبک زندگی سالم را برای کاهش هزینه‌های بیماری‌های مزمن و بیماری‌های قابل پیشگیری تغییر داد.

در سیاست‌های کلی سلامت جمهوری اسلامی ایران، به خوبی به ارتقاء سلامت جامعه با ترویج سبک زندگی اسلامی- ایرانی در بند ۳ و اصلاح سبک زندگی در عرصه تغذیه به مدد طب سنتی (بند ۱۲-۶) و نیز افزایش آگاهی، مسئولیت‌پذیری، توانمندی و مشارکت ساختارمند و فعالانه فرد، خانواده و جامعه در تأمین حفظ و ارتقای سلامت با استفاده از ظرفیت نهادها در بند ۱۱ اشاره شده و از نقاط بسیار قوت این سیاست‌ها

می‌باشد. انجام این سیاست‌ها تلاش ارائه‌دهندگان خدمات سلامت در سطح کلان را می‌طلبد که با طراحی برنامه‌های ارائه خدمات سلامت در دو بُعد، در به ثمر نشستن آن‌ها اهتمام ورزند. نخست توجه به سیاست‌های حامی خود مراقبتی در ارائه خدمات سلامت و فراهم آوردن زیرساخت‌های فناورانه نوین برای پخش و گسترش و نهادینه کردن آن و دوم اهمیت برجسته به سلامت جامعه و تدوین راه‌کارهایی جهت تغییر رفتار و سبک زندگی، پیرامون شیوه‌های تغذیه‌ای و فعالیت فیزیکی، بر پایه آموزه‌های اجتماعی - اسلامی (زیرا بدون سلامت جامعه، سلامت فردی به دست نخواهد آمد) (۱۲۶). از این رو، طراحان برنامه‌های راهبردی در عرصه سلامت، بر برقراری سلامت جامعه جهت نیل به سلامت فردی، تأکید فراوان نموده‌اند (۱۳۳-۱۲۶).

ابروند نهم

گذار به ابرنظام‌های سلامت

نظریه پردازان اوپاما در اوپاما کر پیش‌بینی کرده‌اند که در سال ۲۰۲۰ میلادی بیش از ۱۰۰۰ بیمارستان آمریکایی که به مراقبت‌های حاد می‌پردازند بسته خواهند شد. با گسترش و پذیرش فناوری پزشکی از راه دور، مانیتورینگ، آزمایش و درمان بیماران در بیرون از بیمارستان و مطب پزشکان رایج شده و با پیدایی پزشکی دیجیتالی، بسته شدن بیمارستان‌ها وارد مرحله جدی خواهد شد (۱۱۹). اما تا پیش از رسیدن به این چشم‌انداز، بیمارستان‌ها از روندی دیگر پیروی می‌کنند یعنی روندی که از دهه‌های پیش آغاز شده است. این روند شامل ادغام و تملک بیمارستان‌ها جهت کاهش هزینه‌ها، افزایش کارایی، بهبود کیفیت و برتری طلبی در عرصه رقابت می‌باشد. طی پنج تا هفت سال آینده، بیش از ۲۰ درصد از بیمارستان‌های آمریکا از این استراتژی پیروی خواهند کرد. بر پایه این استراتژی، پیش‌بینی می‌شود که ادغام و تملک و کسب امتیاز در میان و نیز ورای گروه‌های ذی‌نفع (شامل پرداخت کنندگان، بیمارستان‌ها، نظام‌های سلامت، تأمین کنندگان مواد دارویی و دیگر نهادهای مراقبت سلامت)، موجب خلق ابرنهادهای مراقبت از سلامت

خواهد شد که این نهادها با سازمان‌هایی با ابعاد عظیم مدیریت خواهند شد. رشد ابرنهادهای سلامت، دوره پزشکان، درمانگران و بیمارستان‌های مستقل را به پایان خواهد رساند (۸۰).

بسیاری از تحلیل‌گران و آینده پژوهان، به ابرروند تجمیع که شامل ادغام و تملک (یا کسب امتیاز) است به عنوان ابرروند چشمگیر در جهان صنعتی نگریده‌اند که موجب خلق نظام‌های بیمارستانی با خدمات گسترده و با «اقتصاد بزرگ مقیاس» خواهد گردید که تنها این نظام‌ها می‌توانند با فشارهای فزاینده استراتژیک، اقتصادی و مقرراتی هزاره جدید دست و پنجه نرم کنند (۱۳۷-۱۳۵).

در طی فرایند ادغام، عموماً بیمارستان‌هایی که از لحاظ جغرافیایی در مجاورت هم هستند، تحت یک امتیاز مشترک از لحاظ سازمانی هم‌جوشی می‌یابند. ولی فرایند تملک یا کسب امتیاز، عموماً در بیمارستان‌هایی که از لحاظ جغرافیایی در مکان‌های دوری از هم قرار دارند روی داده و بیمارستان تملک یافته، با سازمان خود، زیر نظر بیمارستان کسب‌کننده امتیاز به فعالیت ادامه می‌دهد (۱۳۸). در حقیقت مقوله ادغام و تملک بیمارستان‌ها از مقولات رفورم در نظام‌های مراقبت‌های سلامت و اقتصاد سلامت می‌باشد (۱۳۹). از اهداف این استراتژی، در ورای افزایش کیفیت و کاهش هزینه‌های فزاینده مراقبت‌های سلامت، نیل به مقوله سلامت جمعیت است (۱۳۵، ۱۴۱-۱۳۹).

سلامت جامعه از این لحاظ اهمیت پیدا کرده است که جمعیت در حال پیر شدن است و همراه با خود بیماری‌های مزمن مادام‌العمری همچون دیابت، نارسایی قلبی و بیماری‌های مزمن ریوی به ارمغان آورده و طبیعت درمان بیماری‌های حاد به بیماری‌های مزمن تغییر ماهیت داده و بیماران آگاه هزاره جدید در جستجوی خدمات پرکیفیت با ارزش و ارائه خدمات آسان، پاسخگو، احترام آمیز و مؤثر هستند. از این رو درمان‌های هزاره جدید، به صورت پویا در جستجوی مدل‌های پزشکی کنش‌پذیر است که در ورای دستورالعمل‌های بالینی بر روی پیشگیری و حمایت از مراقبت‌های سلامت که به صورت خود مراقبتی و خود مدیریتی استوار هستند، میل می‌نماید (۸۰).

به نظر می‌آید که سیمای بیماران بستری آینده با آنچه هم اکنون است بسیار متفاوت باشد. در آینده تعداد بیماران افزوده‌تر خواهد شد، بیماران پیرتر بوده و به دلیل وجود بیماری‌های مزمن و پیچیده، با گستره‌ای از بیماری‌ها گلاویز خواهند بود. از این رو برای پاسخدهی به این نیاز فزاینده با رشد فزاینده مصرف‌گرایی در خدمات سلامت، راهی به جز ادغام در فراروی نهادهای بیمارستانی نخواهد بود، زیرا ماهیت درمان‌ها پیچیده‌تر و پرهزینه‌تر خواهد بود و برای پاسخدهی به عوارض بیماری‌های مزمن جامعه پیر، نیاز است که ساختارهای بازتوانی و مراقبت‌های تسکینی و آسایشگاهی در کنار سیستم پیچیده بر پایه فناوری پیشرفته بیمارستانی که به جراحی‌های رباتیک و پزشکی ترمیمی بر پایه فناوری‌های سلولی - بافتی و جایگزینی ارگان و پزشکی بازآفرینی می‌پردازند، گنجانده شوند (۱۲۹). از این رو، در ابرنظام سلامت آینده، ماهیت بیمارستان‌های بزرگ به گونه‌ای خواهد بود که از طیفی از فناوری‌ها شامل مزرعه بیمارستانی که در آنجا جانوران برای پیوند زنوی پرورش داده می‌شوند تا برآورد خطر بیماری‌های مزمن و صنعت مدیریت سلامت جامعه (با زیرساختی از فناوری اطلاعات که چندین میلیارد دلاری خواهد بود) برخوردار خواهند شد (۸۰ و ۱۴۲).

چنین می‌نماید که این ابرنهادهای سلامت، نیاز به رشد فزاینده شبکه‌های مراقبت‌های اولیه و خدمات بیماران سرپایی را نیز پاسخگو باشند (۱۴۳). همچنین این مدل ابرنهادی می‌تواند به نظام مراقبت‌های سلامت پرهزینه آمریکا را که از پدیده‌های ارائه خدمات غیرمنسجم، با عدم هماهنگی کافی و فقدان پاسخگویی مناسب در رنج است (۱۲۷)، سودرسانی نماید. خوشبختانه در نظام سلامت کشور عزیزمان ایران، مقدمات برجسته و پرپتانسیلی برای پاسخگویی به نیازهای هزاره جدید در ساختار ادغام شبکه‌های بهداشت، درمان و آموزش پزشکی فراهم آمده است و همچنین گرانیگاه‌های ارزشمندی برای برنامه‌ریزی راهبردی جهت رویارویی با نیازهای آینده وجود دارد که می‌توان بر پایه آن‌ها به اهداف هزاره نائل شد. همچنین نگاه هولستیک به سلامت و مقدم داشتن پیشگیری به درمان در بند ۲ و تأکید بر استقرار نظام سطح بندی با اولویت خدمات ارتقاء

سلامت و پیشگیری و ادغام آن‌ها در نظام آموزش علوم پزشکی (بند ۸-۱) از نقاط قوت سیاست‌های کلان سلامت است. بی‌شک در سیاست‌های کلان سلامت، برای افزایش کیفیت و کم کردن هزینه‌ها و پاسخگویی به نیاز فزاینده به پیشگیری و درمان بیماری‌های مزمن (به ویژه در سالمندی)، لازم است که تمهیداتی برای قطب‌بندی جغرافیایی و تشکیل کنسرسیوم‌های پزشکی برای درمان‌های پیچیده در سطح دانشگاه‌های علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی دیده شود و نیز نباید از امکان پرقوت و آتشین و رو به فراموشی برنامه‌های پیشین ادغام مانند پزشکی جامعه‌نگر و پزشک خانواده که می‌توانند در برآورد نیازهای سلامت جمعیت انقلاب ایجاد کنند غافل شد.

ابروند دهم

پزشکی P4 (پیشگویی کننده، پیشگیری کننده، فردگرایانه و مشارکتی)

پزشکی کنونی بر روی علائم فرد - بیمار تأکید می‌کند؛ برعکس در پزشکی آینده (پزشکی سیستمی، پزشکی P4)، به صورت مستقیم پایه ژنتیکی بیماری را هدف قرار داده و کل جمعیت را به زیر گروه‌هایی طبقه‌بندی می‌نماید که هر کدام ویژگی‌های منحصر به فرد خود را خواهند داشت. بر اساس تحلیل زیست پزشکی، سودمندی برخاسته از رهیافت پزشکی P4، ایجاد دقت، کارایی، ایمنی و سرعت در تشخیص و درمان بیماری‌ها خواهد بود. در پزشکی P4 با کاربرد انقلاب در فناوری‌های امیکس (مانند ژنومیکس، سیتومیکس، پروتئومیکس)، رهیافت‌های جدیدی برای توسعه دارو و نیز یافت شیوه‌های جدید درمانی و تشخیصی و ارائه مراقبت‌های سلامت پدید خواهند آمد (۸۰).

پزشکی P4 خود برخاسته از نگاه سیستمی نسبت به سلامت و بیماری است. بر اساس تئوری مفهومی پزشکی سیستمی و پزشکی P4، بیماری برخاسته از پیامد "شبکه‌های آشوب‌زده با بیماری" در ارگان دچار بیماری است که از یک یا تعدادی شبکه‌های آشوب‌زده بیماری به بسیاری دیگر (با پیشرفت بیماری) سرایت می‌کند. پزشکی P4 تلاش می‌کند که با کمک فناوری‌های امیکس، مانند فناوری توالی‌یابی ژنوم، پروتئوم

و ترانس‌کریپتومیک و فناوری‌های بس پیچیده‌تر آنالیز تک سلول و تصویربرداری‌های ملکولی، در کمی‌سازی اطلاعات بیولوژیک و رازگشایی از شبکه‌های آشوب‌زده با بیماری ما را یاری نماید. با این فناوری‌ها طی چند سال آینده، هر فردی با ابری حاوی میلیاردها داده‌های بیولوژیک نقطه‌ای احاطه خواهد شد که با فناوری‌های تبدیل داده‌های بزرگ به دانش می‌توان مدل‌های کنش‌پذیر و پیشگویی کننده برای سلامت و بیماری طراحی نمود که در راه پیشگیری از بیماری‌ها، انقلابی ایجاد خواهند کرد (۱۴۴-۱۴۶).

P	پیشگویی (Predict) آزمون‌هایی که اختلالات ژنتیکی را شناسایی کرده و مارک‌های زیستی بیماری‌ها، به بیماران تصویر روشن‌تری از خطرات سلامت خواهد داد و سودمندی راهبردهای پیشگیرانه و درمانی در سطح ملکولی را پیشگویی خواهد کرد.
P	پیشگیری (Prevent) با شناسایی عوامل زمینه‌ای بیماری‌ها، به درمان‌هایی که پیشرفت آن‌ها را منع و یا آهسته خواهند کرد منتهی خواهد شد. اقدامات پیشگیرانه برای هر فرد خاص، به صورت ویژه بوده و بنابراین اثرگذارتر و با اثرات جانبی کمتر، توأم خواهد بود.
P	فردگرا (Personalize) داده‌های سلامت، رفتاری و محیطی و نیز اطلاعات ژنتیکی هر فرد بیمار، برای خلق طرح مدیریت سلامت فردگرایانه، راهبردهای پیشگیرانه‌ی بیماری ویژه فردی و در مورد لزوم، درمان‌ها و اقدامات مداخله‌ای منحصر به بیماری، به کار خواهند رفت.
P	مشارکت (Participate) اقدامات مراقبت‌های سلامت در طول زندگی بیماران، رضایت‌مندانه‌تر، مؤثرتر، هماهنگ‌تر و راحت‌تر خواهد بود زیرا بیماران با اطلاعات و ابزارهایی توانمند خواهند شد که می‌توانند نقش فعال‌تری را در سلامت خود ایفا، نمایند. آن‌ها در کنار ارائه‌دهندگان خدمات سلامت، در طراحی، مدیریت و نیل به اهداف سلامت خودشان تلاش می‌کنند.

تصویر ۲۸: چهار P برای پزشکی P4

به زبان دیگر، در آینده‌ای نزدیک، همگرایی رهیافت‌های سیستمی به بیماری‌ها، فناوری‌های برتر، تصویرنگاری و اندازه‌گیری‌های نوین و ابزارهای محاسباتی و ریاضیاتی جدید، موجب تولد پزشکی P4 خواهند شد که پیش 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 پیشگویی کننده و پیشگیرانه در فرد و جامعه خواهد داشت.

در آینده‌ای نه چندان دور که پرتوهای آن از سال ۲۰۲۰ میلادی آغاز به درخشش خواهند کرد، خواهیم دید که تعریف بیماری‌ها، ارگان‌ها و سیستم‌های بیولوژیک تغییر بنیادینی خواهند یافت و شیوه درمان و نگاه به «پیکره شبکه‌های آشوب‌زده با بیماری» دچار چنان انقلابی خواهند شد که هم اکنون نیز تصور آن ممکن است دشوار آید.

در تدوین سیاست‌های کلی، جایگاهی برای تبلور پزشکی P4 یافت نمی‌کنیم. هر چند که طی دهه گذشته در سایه اندیشه‌های استاد گرانقدر عرصه سلامت، جناب آقای دکتر حسین ملک افضلی، تلاش‌های نوآورانه و بی‌همتایی جهت آشنایی جامعه با مفاهیم پزشکی مشارکتی انجام گردید و می‌رفت که این مفاهیم نه تنها در سطح چهارچوب‌های پژوهشی بلکه در گستره سلامت فراگیر شود، ولی در تدوین سیاست‌های کلان سلامت به زیرساخت‌ها و مفاهیم پزشکی مشارکتی و نقشی که می‌تواند در تحول نظام سلامت داشته باشد اشاره‌ای نشده است. پیاده‌سازی بنیان‌ها و زیرساخت‌های پذیرش مفاهیم پزشکی P4 منوط به اجرای سیاست‌های کلان مندرج در نقشه علمی کشور در حوزه سلامت است و بی‌شک نیل به تبدیل ایران به قطب پزشکی منطقه آسیای جنوب غربی و جهان اسلام (بند ۱۴) بدون توجه به روندها و تغییر پارادایم پزشکی که در هزاره کنونی در جریان می‌باشند، امکان‌پذیر نخواهد بود. این حقیر پیرامون تنگنای توسعه پزشکی P4 در نقشه علمی ایران در گستره سلامت به تفصیل بحث نموده است که علاقمندان می‌توانند تحلیل کلان روندی مذکور را مطالعه بفرمایند (۱۴۷). اما در یک فراگرد کلی، ما باید کلان روندهای حوزه علم و فناوری و نیز تغییرات پارادایمی دانش پزشکی را رصد کرده و با تدوین راهبردهای کنش‌پذیر، بنیان برافکن و مرزשکن، با پذیرش انقلاب دیجیتالی و اطلاعاتی در تمام گستره‌ها و فراهم آوردن رشد و نمو زیرساخت‌های فناوری‌های نو همانند فناوری‌های وابسته به ژنومیکس، پروتئومیکس و دیگر امیکس‌ها و فناوری‌های برتر همچون آنالیز تک سلول، بسته‌های لازم را برای شکوفایی و به واقعیت رساندن ریشه‌ای پزشکی P4 در کشور و تبدیل نظام سلامت از بیمار محور به تندرستی محور گام برداریم.

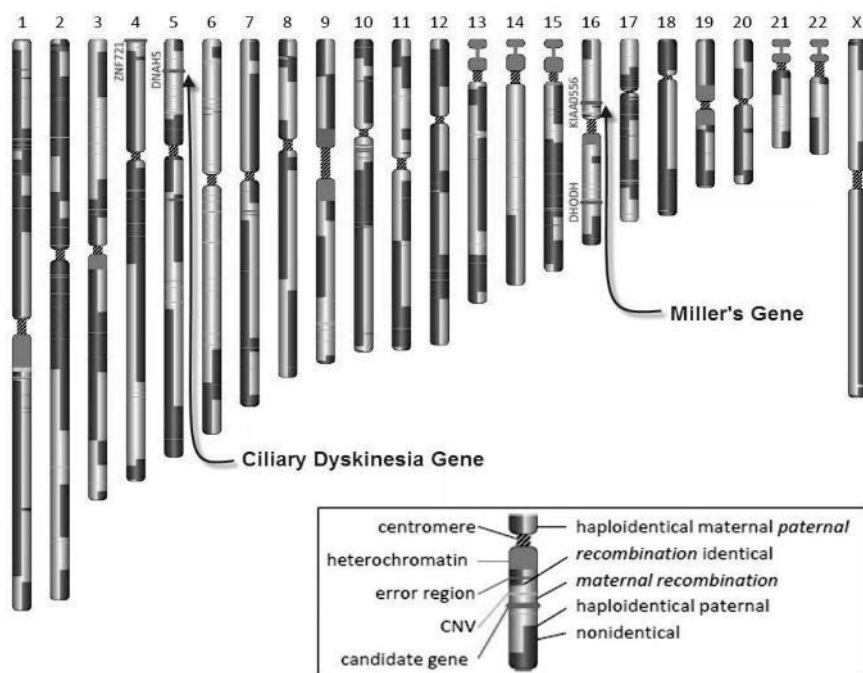
فناوری‌های کلیدی

فناوری‌های نوپدید

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

- توالی‌یابی ژنوم خانوادگی (Family Genome Sequencing)

باز توالی‌یابی خانواده‌ها، یک ابزار انقلابی در پزشکی و ژنتیک انسانی در آینده خواهد بود. در مطالعهٔ آقای هود و همکاران وی، نخستین خانواده که توالی‌یابی شد یک خانوادهٔ چهار نفره بود که والدین آن‌ها طبیعی بودند ولی هر کدام از بچه‌ها دچار یک بیماری ژنتیکی متفاوت بودند. فرضیهٔ اولیهٔ این پژوهشگران آن بود که با توالی‌یابی ژنوم تمام اعضاء چهار نفرهٔ این خانواده می‌توان تعداد ژن‌های کاندید برای بیماری‌های ژنتیکی را به صورت چشمگیری کاهش داد. با انجام توالی‌یابی خانواده و دیگر خانواده‌ها، آنان توانستند از توالی‌یابی ژنوم خانوادگی جهت حذف بیش از ۷۰ درصد از خطاهای توالی‌یابی در یک خانوادهٔ چهار نفره و ۹۰ درصد از خطاها در یک خانواده شش نفره استفاده کنند. افزون بر این آنان توانستند تنوع‌های نادر را بلافاصله شناسایی کنند؛ زیرا این تنوع‌های نادر در دو یا چند عضو خانواده وجود داشتند و از این قرار بسیار نامحتمل بود که خطاهای توالی‌یابی (Sequencing Errors) باشند. این موضوع مهم است، زیرا تنوع‌های نادر، منشاء بسیاری از بیماری‌ها هستند. افزون بر این، حقیقتاً هاپلوتیپ‌های تمام اعضاء خانواده با دقت چشمگیری آشکار شدند.



تصویر ۲۹: یک نقشه کروموزومی یکی از فرزندان با بیماری ژنتیکی مورد مطالعه که ژن‌های کاندید احتمالی برای بیماری را نشان می‌دهد.

اهمیت ابزاری ژنومیکس خانوادگی در توانایی آن در کاهش چشمگیر ابعاد فضای جستجوی کروموزومی، برای ژن‌های بیمار است. با جستجو برای ژن‌های بیمار، ما می‌توانیم به آسانی بلاک‌های هاپلوتیپی (Haplotype Blocks) که افراد بیمار به اشتراک گذاشته و از افراد طبیعی متفاوتند را شناسایی نماییم. این را نیز باید در نظر داشت که ژن‌های بیمار می‌بایست در چنین مناطقی ساکن باشند. هود و همکاران وی در یک چنین خانواده‌ای، فضای جستجو را به ۰/۱ درصد کاهش دادند. چنین کاهشی این اجازه را به پژوهشگران می‌دهد تا ژن‌ها را در مابقی DNA جانمایی کنند. در خانواده چهار نفره‌ای که گفته شد، پژوهشگران توانستند چهار کاندید ژنی بیمار را شناسایی کنند و از این رو نسبتاً ساده بود تا بتوان ژن‌های بیمار که هر کدام از این دو بیماری ژنتیکی را کدگذاری

می‌کردند، شناسایی نمود.

در آینده نزدیک، توالی یابی خانوادگی یک پایه پرونده پزشکی برای هر کدامیک از ما خواهد بود. هزینه توالی یابی در حال کاهش است و در گذری ۵ ساله به زیر یک هزار دلار خواهد رسید. نسل سوم فناوری‌های توالی یابی با استفاده از اندازه‌گیری‌های فیزیکی تک ملکولی (Single-Molecule Physical Measurements) این اجازه را به ما خواهد داد تا توالی‌هایی به طول «۱۰,۰۰۰ تا ۱۰۰,۰۰۰ جفت - باز» را در یک زمان بخوانیم. در نتیجه، سرعت توالی یابی یک ژنوم انسانی بسیار شدید خواهد بود (در حد ۱۵ دقیقه)، و هزینه نیز به زیر ۵۰۰ دلار خواهد رسید.

تمام افراد از توالی یابی ژنوم سود خواهند جست. سود در شناسایی «تنوع‌های ژنی کارکردپذیر (Actionable Gene Variants)» نهفته می‌باشد. این ژن‌ها، ژن‌های ناقصی (Defective) هستند که اثرات منفی سلامت را موجب می‌شوند و تداخلات پزشکی برای برگردان اثرات آن‌ها در دسترس است. برای مثال چنانچه توالی یابی، نقص در حامل ویتامین دی که موجب آغاز زودرس پوکی استخوان می‌شود را آشکار کند، یک راه حل در دسترس، مصرف دوزاژ عظیم ویتامین دی برای درمان پوکی استخوان خواهد بود. آقای هود و همکاران وی تقریباً ۳۰۰ تنوع ژنی با نفوذ بسیار بالا را یافت کرده‌اند که در گروه «تنوع‌های ژنی کارکردپذیر» جای می‌گیرند. توالی یابی ژنوم، یک سرمایه‌گذاری در یک زمان است و هنگامی که ژنوم توالی یابی گردید، می‌توان آن را هر سال برای ژن‌های کارکرد پذیر شناخته شده جدید مورد پویش قرار داد. توالی یابی یک سرمایه‌گذاری هوشمند برای بهبودی و بهینه‌سازی سلامت و اجتناب از بیماری است (۱۴۸).

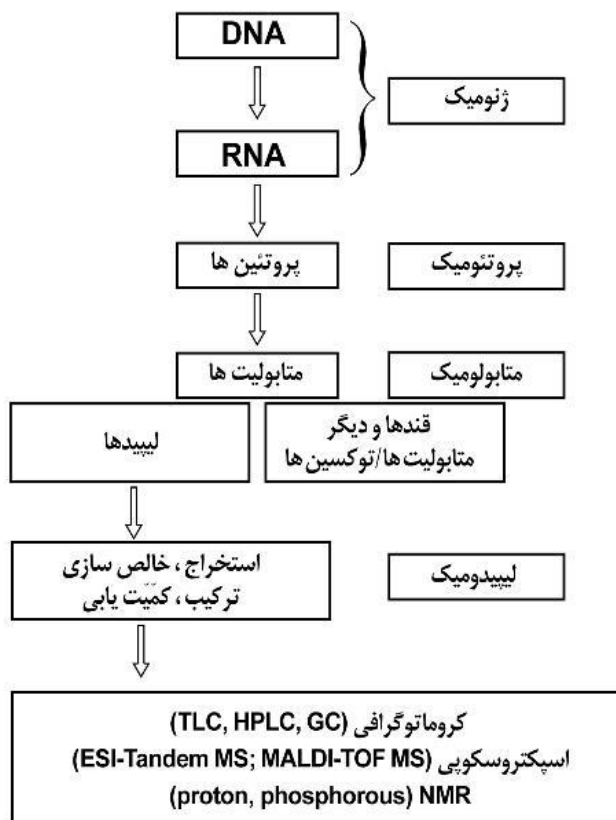
- پروتئومیکس

پروتئوم، مکمل کامل پروتئین‌های یک سازمان زیستی (مانند یک فرد، یک ارگان، یک سلول، خون و غیره) می‌باشد. پروتئین‌ها چندین سیمای ویژه دارند که آن‌ها را از DNA متمایز نموده و آنالیز آن‌ها را بیشتر پیچیده می‌سازند.

نخست آنکه DNA در ماهیت دیجیتالی است (برای مثال، کروموزوم‌ها، رشته‌های دیجیتالی Gs، Cs، As و Ts با رخنمودی دیپلوئیدی در هسته هستند)؛ در حالیکه پروتئین‌ها، افزون بر اینکه ترجمان اطلاعات دیجیتالی از ژنوم را به صورت رشته‌های ۲۰ آمینواسیدی در خود دارند، با اطلاعات آنالوگ نیز توأم می‌باشند (برای مثال، آن‌ها به ساختارهای سه بعدی پیچیده، تنیده می‌شوند و ممکن است در یک سازمان فضایی، مانند خون، به تعداد یک یا چند کپی و یا حتی ۱۰^{۱۰} کپی از آن‌ها وجود داشته باشند). به زبان دیگر، در حالی که حدود ۲۰ هزار ژن کد کننده پروتئینی در ژنوم انسان وجود دارد، ممکن است میلیون‌ها پروتئین وجود داشته باشد، زیرا پروتئین‌ها (ترجمه شده از mRNA) می‌توانند توسط بسیاری از فرایندهای بیولوژیکی (پس از آنکه ژنوم نسخه برداری شد) مورد تغییر و تعدیل قرار گیرند (شامل ویرایش RNA splicing، RNA فرآوری پروتئین و تعدیل شیمیایی). همچنین پروتئین‌ها پویا هستند و اغلب ساختارهای سه بعدی خود را در زمینه عملکرد بیولوژیک خود تغییر می‌دهند و از این روه تغییرات محیطی پاسخ می‌دهند. پروتئین‌های همراه با ملکول‌های زیستی دیگر و متابولیت‌ها، حیات را معنا داده و از این رو، نسبت به DNA یا RNA به فنوتیپ نزدیک‌تر هستند.

یک رهیافت نیرومند جهت مطالعه کمی و کیفی پروتئین‌ها در مخلوط‌های پیچیده (مانند بافت‌ها، خون، سلول‌ها و غیره)، به کارگیری اسپکتروسکوپی جرمی است. پروتئین‌ها از دیگر ترکیبات تخلیص می‌شوند و با آنزیم‌هایی مانند تریپسین هضم شده تا پپتیدها تولید شوند و سپس این پپتیدها مورد آنالیز (برای مثال توالی یابی) قرار گرفته و در اسپکترومتر جرمی بررسی کمی می‌شوند.

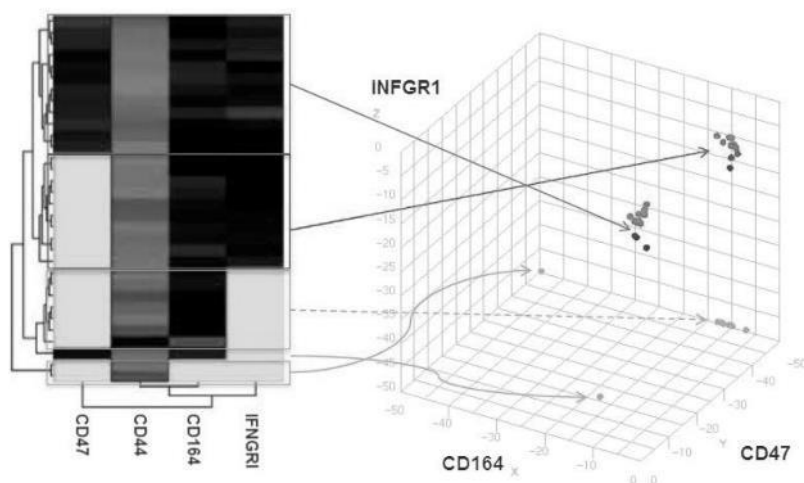
در ابتدا از اسپکتروسکوپی جرمی به شیوه Shotgun جهت شناسایی و اندازه‌گیری پروتئین‌ها در مخلوط‌های پیچیده به کار برده می‌شد ولی سریعاً آشکار شد که اغلب موارد، بیشتر پپتیدهای آنالیز شده، آن‌هایی هستند که از پروتئین‌های غالب در مخلوط بر می‌خیزند.



تصویر ۳۰: گذار از ژنومیک به لیپیدومیک از طریق پروتئومیک و متابولومیک

بر این بنیان، یک رهیافت نوین به نام پروتئومیکس هدفمند (Targeted Proteomics) طراحی گردید که می‌توان پپتیدهایی که به صورت ویژه یک پروتئین را تعریف می‌نمایند، مورد شناسایی قرار داد و راب موریتز (Rob Moritz) در بنیاد بیولوژی سیستمی با همکاری با رودی آبرسولد (Ruedi Abersold) در ETH، اخیراً ۳ تا ۶ آزمون پپتیدی (Peptide Assays) را برای هر ۲۰ هزار پروتئین انسانی شناسایی کرده‌اند. این آزمون‌ها در پایگاه داده‌ای که به صورت آزاد، دسترس‌پذیر برای همه دانشمندان است، گذاشته شده‌اند. از این رو، پروتئومیکس هدفمند (همانند پروژه ژنوم انسانی که منش دموکراتیک پیشه نموده بود)

خط مشی دموکراتیک را از خود نمایان ساخته است. این آزمون‌های پروتئومیکس هدفمند، ابزارهای نیرومندی در آنالیز بیولوژیک و شناخت مکانیسم‌های بیماری‌ها خواهند بود و رهیافت‌های نیرومندی را برای شناخت مارکرهای زیستی بیماری‌ها فراهم خواهند آورد. در آینده ما خواستار خلق آزمون‌های پروتئینی هستیم که قادر باشد هزاران پروتئین از یک بخش از یک قطره خون صدها میلیون بیمار را مورد آنالیز قرار دهد. اسپکتروسکوپی جرمی، قابلیت توسعه جهت چنین ابعاد آنالیزی را ندارد. برای مثال، این گونه می‌توان تصور نمود که ما می‌توانیم احتمالاً ۵۰ پروتئین خونی ویژه ارگانی را از هر ۵۰ ارگان انسانی، در یک مقیاس دو سالانه (Biannual) مورد آنالیز قرار دهیم. یک چیپ الیزای پروتئینی میکروفلوئیدیک (Microfluidic Protein ELIZA Chip) که می‌تواند ۵۰ اندازه‌گیری را در ۵ دقیقه در ۳۰۰ نانولیتتر خون به انجام برساند توسط یکی از پیشگامان، به نام جیم هیس طراحی و ساخته شده است. برای گسترش آن ۵۰ اندازه‌گیری به ۲۵۰۰ اندازه‌گیری (۵۰×۵۰)، ما به توسعه گونه‌های نوین عوامل تسخیر پروتئین (Protein-Capture Agents) برای آزمون‌های الیزا نیاز داریم (۲۹).



تصویر ۳۱: آنالیز تک سلولی (Single Cell Analysis) مربوط به ۳۲ سلول گلیو بلاستوما که نشانگر خوشه ترانس کریپتومی به سه گروه کوانتیده شده (Quantized) متمایز است.

– متابولومیکس

شیوهٔ اسپکتروسکوپی جرمی، یک روش انتخابی برای تعیین متابولوم افراد بیمار است. هم‌اکنون اسپکتروسکوپی جرمی یا LC ممزوج شده با GC می‌تواند ۵۰۰-۳۰۰ متابولیت مانند اسیدهای آمینه، اسیدهای چرب، نوکلئوتیدها و بسیاری دیگر از ملکول‌های کوچک را آشکار نمایند.

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

هم‌اکنون در شرایط *in vivo*، شیوه‌هایی که ارگانیسم به صورت «کلی» مورد پژوهش قرار می‌گیرد، با کاربرد ایزوتوپ‌های پایدار که پیگیری سرنوشت و میزان نرخ متابولیت‌های هر فرد، اندازه‌گیری رفت و آمد متابولیت‌ها و میزان آنزیم‌ها امکان پذیر می‌نمایند، در حال توسعه می‌باشند. این روش‌ها می‌توانند به صورت فزاینده‌ای اطلاعاتی را پیرامون پیشرفت بیماری و مکانیسم‌های فیزیولوژیک و پاتوفیزیولوژیک جبرانی و سازگارمند ارائه دهند. هم‌اکنون روش‌های بر پایهٔ اسپکتروسکوپی جرمی با حسگرهای آرایه‌ای شناخت الگو (Pattern-Recognition Array-Sensors) که ترکیبات ارگانیک فرار را در هوای بازدمی شناسایی می‌نمایند در حال تکمیل هستند و این شیوه‌های جدید می‌توانند امضاء ملکولی ویژهٔ هر بیماری (Disease-Specific Molecular Signature) را تعیین نمایند. بینی‌های الکترونیکی (Electronic Noses)، ابزارهای تشخیصی غیرتهاجمی بوده که نتایج نویدگری را نشان داده‌اند (برای مثال در شناسایی زودرس بیماری‌هایی همچون سرطان شش و افتراق میان آسم و COPD) (۲۷).

– آنالیزهای تک سلولی (Single Cell Analyses)

هم‌اکنون جیم هیس (J. Heath) در کالتک (Caltech) در حال توسعهٔ یک ابزار میکروفلوئیدیک (Microfluidic) است که می‌تواند نمونهٔ خون را گرفته، گلبول‌های سفید را جدا کرده و سلول‌ها را به ۱۰ جمعیت ناهمبسته تقسیم نماید. با این فناوری، آنگاه ما

می‌توانیم هر تیپ سلول جداگانه را با در نظر گرفتن ترانس کریپتوم‌ها و پروتئوم‌های آن مورد پژوهش قرار دهیم. گلبول‌های سفید که از این طریق جدا می‌شوند، می‌توانند به عنوان یک ابزار تشخیصی نیرومند برای پدیده‌های عمومی، التهاب، پاسخ‌های ایمنی و دیگر پاسخ‌های بیولوژیکی مانند پروتئین‌های خونی ویژه هر ارگان (که پیش از این گفته شد) به کار برده شوند.

آنالیز تک سلولی که در انستیتو بیولوژی سیستمی انجام گردید نشان داد که در سلول‌های سرطانی، جمعیت‌های سلولی کوانتیده شده (Quantized Cell) وجود دارد. پژوهشگران این انستیتو، تک تک سلول‌های خط سلولی گلیوبلاستومای انسانی را برداشته و آنالیز تک سلولی بر روی آن‌ها انجام دادند. آن‌ها ۳۲ سلول را مورد پویش قرار دادند و ۲۴ نسخه گوناگون را کمی‌سازی کردند و آن‌ها را در فضای چند بعدی بر طبق کمی‌سازی (Quantification) ترانس کریپتوم‌های آن‌ها نقشه بندی کردند (تصویر ۳۵). سه جمعیت کوانتیده شده مطلق مورد شناسایی قرار گرفتند که شامل ۳۰ سلول از ۳۲ سلول بررسی را شامل می‌شدند.

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

اخیراً پژوهشگران انستیتو بیولوژی سیستمی، تک سلول‌ها را در یک تومور گلیوبلاستوما مورد بررسی قرار دادند و وجود جمعیت‌های سلولی کوانتیده را مورد تأیید قرار دادند. در آینده نگاه به آنالیزهای تک سلولی برای سرطان و دیگر بیماری‌ها بسیار ضروری خواهد بود. این تیپ آنالیز تک سلولی را می‌توان در سطح پروتئین و همچنین در سطح رونوشت (ترانس کریپت) نیز انجام داد. این پژوهشگران در همکاری با جیم هیس، پروتئومیکس تک سلولی را توسعه دادند. هیس توانسته است به ۱۰ هزار سلول تک نگریسته و حدود ۲۰ پروتئین ترشحی، به ازای هر سلول را در یک دوره زمانی نسبی، مورد کمی‌سازی قرار دهد. در هر صورت یکی از پرسش‌های بنیادین که می‌توان با آنالیز

تک سلولی پاسخ داد آن است که چه تعداد جمعیت ناهمبسته (کوانتیده شده) از سلول در یک بافت یا ارگان زیست می‌کنند. هنگامی که آنالیزهای تک سلولی انجام می‌شوند، ملکول‌های سطحی سلولی منحصر به فرد را می‌توان مورد شناسایی قرار داده و از این طریق جداسازی جمعیت‌های کوانتیده و گونه بندی سلولی امکان پذیر می‌گردد. آنگاه سلول‌های این جمعیت‌های کوانتیده شده را می‌توان مورد بررسی قرار داد تا یافت شود که چگونه آن‌ها به پیام‌های محیطی و برهم کنش‌های دیگر برخاسته از جمعیت‌های کوانتیده پاسخ می‌دهند.

می‌توان آنالیزهای تک سلولی (برای مثال چه مقدار از هر کدام جمعیت‌های کوانتیده شده در تومورها وجود دارند) و یا با جداسازی ده گانه گلبول‌های سفید را جهت شناخت بیماری‌ها به کار برد. شاید بتوان این را مورد جستجو قرار داد که چگونه این گونه تقسیم بندی‌ها می‌توانند در تشخیص بیماری‌ها مؤثر آیند. پیش‌بینی می‌شود که آنالیزهای تک سلولی، به شکل ژرفی، درک ما را از سلامت و بیماری دچار تحول سازند (۱۴۸).

- سلول‌های بنیادی پرتوان القاء شده (Induced Pluripotent Stem Cells)

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

پژوهشگران انستیتو بیولوژی سیستمی تمایل دارند تا آنالیز تک سلولی را جهت مطالعه فرایند تمایز سلول‌های عصبی، به صورت کامل به کار برند. آنان این سلول‌ها را در زمان تمایز سلولی در هشت نقطه زمانی، مورد آنالیز قرار می‌دهند. جمعیت‌های سلولی کوانتیده شده را با آنالیز تک سلولی شناسایی کرده و سپس آنالیز کامل امیکس (Omics)

را بر روی هر جمعیت کوانتیده شده به انجام می‌رسانند. از این رو جهت انجام چنین پژوهش‌هایی آن‌ها به مقادیر عظیمی از سلول‌های آغاز کننده نیاز دارند که می‌توانند آن‌ها را از جمعیت‌های بزرگ سلول‌های ips که توان تمایز به یکی از چهار فنوتیپ دارند، به دست آورند.

پژوهشگران در تلاش هستند تا سلول‌های ips را از بیماران دچار دژانرسیون عصبی (Neurodegenerative Disease) خلق نموده و سپس سلول‌های ips بیماران را در شرایط آزمایشگاهی *in vitro* به نرون‌ها تمایز دهند. آنگاه تلاش می‌شود تا بیماری‌های پیچیده‌ای همچون آلزایمر را به ترتیب ویژه‌ای طبقه بندی نمایند. فرایند تمایز عمده‌ترین کلاس‌های نرونی را فراهم می‌آورد و سپس سلول‌ها با روش‌های دسته بندی سلولی پیشرفته دسته بندی می‌شوند. در پژوهش‌های آینده هرکدام از این جمعیت‌های سلول‌های عصبی کوانتیده از طریق پیام‌های محیطی، لیگاندها، RNAi و داروها تحت اثر قرار داده شده و مورد بررسی قرار می‌گیرند. فرضیه حاکم آن است که هر منظر کوانتیده بیماری آلزایمر، ترکیبی متفاوت از شبکه‌های آشوب‌زده با بیماری را نمایان خواهد کرد. از این رو، پیام‌های هر گروه از دیگر گروه‌ها متفاوت خواهد بود و به شکل منحصر به فردی تیپ ویژه آلزایمر را مورد شناسایی قرار می‌گیرد. با اتمام این روند، توالی یابی ژنوم خانوادگی جهت طبقه بندی بیماری آلزایمر به تیپ‌های گوناگون بیماری نیز انجام خواهد شد. سپس یافته‌های طبقه‌بندی، در دسترس شرکت‌های دارویی قرار خواهند گرفت تا این شرکت‌ها، داروهای گوناگون که هم اکنون در دسترس بیماران آلزایمری است را بر روی تیپ‌های ویژه این بیماری مورد آزمایش قرار دهند. امید بر آن است که داروهای ویژه بر روی یک یا چند زیرتیپ بیماری بیشتر اثر گذار باشند و از این رو پیامدهای بهتری را برای بیماران فراهم کنند (۱۴۸).

- تصویربرداری

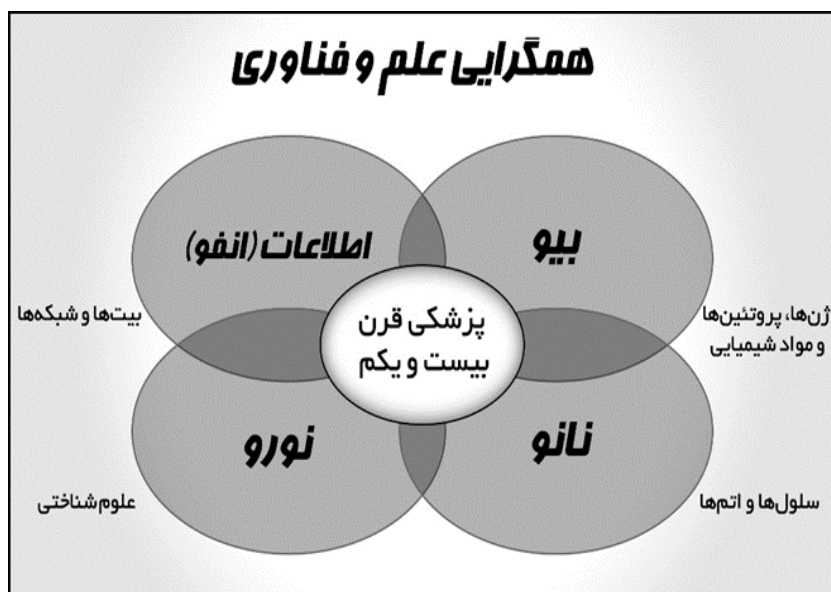
اطلاعات فضایی و زمانی، کلید توسعه مدل‌های بیماری خواهند بود که اجازه

شناسایی اجزاء «شبکه کارکردپذیر» را فراهم می‌آورند. به این دلیل، فناوری تصویربرداری با محتوا و قدرت تشخیص بالا توسعه یافته تا تفسیر فرایندهای سلولی و ملکولی بیماری امکان‌پذیر گردیده و در نهایت این فناوری‌های پیشرفته با شیوه‌های تشخیصی ملکولی و سیستم‌های پشتیبان تصمیمات پزشکی نیز یکپارچه خواهند شد.

فناوری‌های همگرا: شکل دهنده آینده پزشکی

مقدمه

دو فرایند مینیاتورسازی (Miniaturization) و مجازی‌سازی، موجب پیش‌رانی همگرایی میان فناوری‌های زیستی، نانویی، اطلاعات و نیز علوم شناختی (Cognitive Sciences) گردیده و با برانگیختن نوآوری و شتاب یافتن پژوهش و توسعه در بسیاری از گستره‌ها، موجب پیشرفت‌های انقلابی و پرشتاب در پزشکی، انرژی، حفاظت از محیط زیست و فرایندهای توسعه‌ای دیگر شده‌اند (۱۴۹). این تغییرات شگرف می‌تواند از فناوری چیپس (Chips) تا رهاسازی دارو و ایمپلنت (شامل تحریک الکترونیک مغز) را در برگیرد. بنابراین، واژه فناوری‌های همگرا، یک جایگاه سنگین فرایند سیاست‌گذاری در علم و فناوری را به خود اختصاص داده است. شاید نخستین بار توجه جامعه علمی بر اساس یافته‌های همایش ژوئن ۲۰۰۲ میلادی که توسط برنامه پیش‌آهنگ نانوفناوری ملی آمریکا برگزار گردید و نتایج آن به صورت گزارشی تحت عنوان «فناوری‌های همگرا برای بهبودی کارایی انسان» پیرامون همگرایی فناوری‌های نانویی، زیستی، اطلاعات و علوم شناختی (NBIC) توسط روکو و بین‌بریج (Roco & Bainbridge) در سال ۲۰۰۳ میلادی انتشار یافت (۱۵۸-۱۵۶)، به سوی این فناوری‌ها جلب شد.

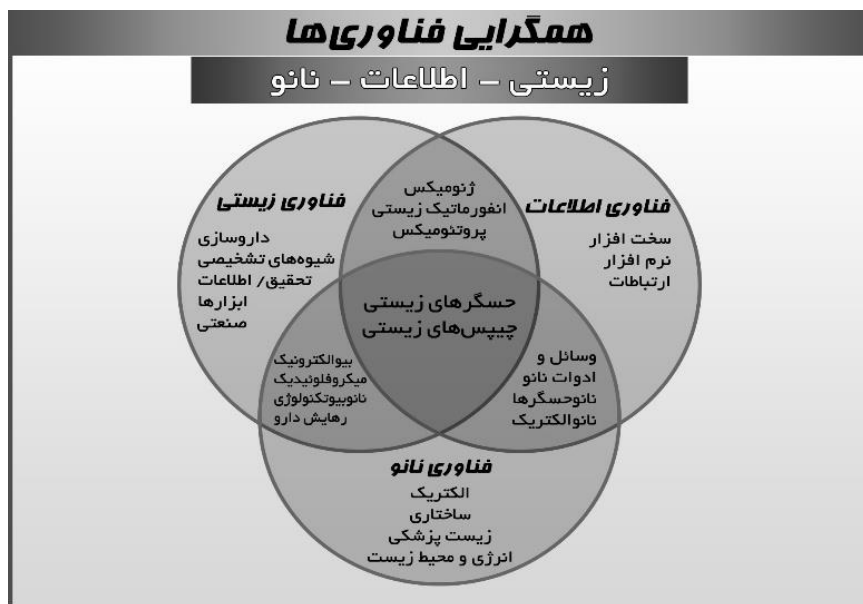


تصویر ۳۲: پیشرفت پزشکی قرن بیستم بر پایه همگرایی فناوری‌های گوناگون استوار است.

در این گزارش از پردازنده‌های زیست نانویی (Nano-Bio Processors)، خودپایشی تندرستی فیزیولوژیک و اختلال عملکردی، با به کار گیری ادوات کاشت نانویی (Nano Implant Devices)، روبات‌های نانویی، گونه‌های گوناگون ارتباط شنیداری و بینایی بر پایه سکوه‌های چندنمایی (Multimodal Platforms)، همچنین ایجاد سطح تماس (واسط) مغز با مغز، مغز با ماشین، خلق محیط‌های مجازی به صورت جغرافیا و محیط‌های مجازی رئالیستیک، به تفصیل بحث شده است. برای مثال، فناوری زیستی در پناه علوم شناختی می‌تواند سطح تماس برای انسان ایجاد کند که او بتواند فضاهای مجازی را با شدت هر چه بیشتر تجربه نماید. از این رو، این فناوری‌های همگرا می‌توانند از مرز حس انسان گذر کرده و برای انسان در برخورد با محیط فیزیکی، سطح ارتباط جدیدی را خلق نمایند (۱۴۹-۱۵۱).

این اندیشه‌ها پیرامون دستاوردهای فناوری‌های همگرا چنان انقلابی و شگفت‌آور بود که گروه ETC، بسته فناوری‌های همگرا NBIC (نانو، بیو، انفو و شناختی Cogno) را

انفجار کوچک (Little Bang) نام نهاد. زیرا عناصر و بلوک‌های ساختمانی مانند بیت‌ها، اتم‌ها، نرون‌ها و ژن‌ها چنان با یکدیگر در هم آمیختگی می‌یابند که شگفتی‌های برخاسته از مه‌بانگ (Bang Big) را در ذهن نقش می‌بندند (۱۵۱).



تصویر ۳۳: نمونه‌هایی از همگرایی فناوری‌ها در گستره‌های زیست فناوری، اطلاعات و نانوفناوری

در ترکیب سینرژیتیک NBIC، چهار عنصر نهفته است که پرشتاب‌ترین رشد را در دهه گذشته از خود نشان داده‌اند؛ یعنی علوم نانو و فناوری نانو، فناوری زیستی و زیست پزشکی (شامل مهندسی ژنتیک)، فناوری اطلاعات (شامل علوم کامپیوتر و ارتباطات)، علوم شناختی (شامل علوم اعصاب شناختی) (۱۵۲).

همگرایی فناوری‌ها، نقش مهمی را در جامعه از دیدگاه اقتصادی، اجتماعی و منظرهای توسعه‌ای از خود نشان می‌دهند و با سیاست‌گذاری مناسب می‌توان رفاه، اقتصاد توسعه یافته، فرایند نوآوری و تولید محصولات و خدمات با ارزش افزوده را برای جامعه فراهم آورد و از این منظر، همگرایی فناوری‌ها، فرصت‌های جدیدی را برای اهداف

توسعه‌ای و زدودن شکاف دیجیتالی خلق می‌نمایند. بنابراین، همگرایی فناوری‌ها فقط یک موردِ مربوط به حوزه فناوری نبوده و در حقیقت یک مفهوم توسعه‌ای می‌باشد (۱۵۳). ابروند همگرایی فناوری‌ها دارای دو ویژگی اساسی است که اطلاعات‌سازی (Informatization) و مینیاتورسازی شامل می‌شود. برای توصیف فرایندهای بی‌شماری که در جهان ارگانیک، غیر ارگانیک و نیز جهان شناختی روی می‌دهند، از واژه‌های کسب، فراهم آوردن، فرایندسازی و بازخورد اطلاعات استفاده می‌شود. در نتیجه، عناصری که پیش از این هیچ‌گونه ارتباطی برای آنان نمی‌توانستیم متصور شویم، هم اکنون با یکدیگر در سطح تماس قرار می‌گیرند. ژن‌ها و دیگر اجزاء دارای «کد» بوده که قابل دست‌یابی و خواندن توسط گیرنده‌های زیستی هستند؛ اطلاعات اندیشه ما را می‌توان بر روی کامپیوترها جای داد و برعکس؛ «فناوری واداری» (Persuasive Technology) می‌تواند رفتار ما را با رو در رو کردن مغزمان با بعضی از اطلاعات، تحت کنترل قرار دهد؛ بیولوژی سینتتیک (Synthetic Biology) در راه است زیرا در آینده ما خودمان می‌توانیم اطلاعات نهفته در ژن‌ها را ترکیب و تغییر دهیم و ارگانیسم‌ها را بر مسیری که توسط خودمان تعیین شده است، به پیش برانیم.

ویژگی دیگر همگرایی فناوری، مینیاتورسازی ادوات است که در سایه علوم نانو و نانوفناوری امکان‌پذیر شده است. این فناوری‌ها، ما را در خلق نقاط تماس میان مغزها و کامپیوترها، میان مواد در جریان خون و حسگرهای تر (Wet Sensors)، میان لباس فرد و محیط زیست زنده هوشمند پیرامون، توانمند نموده‌اند. این به معنای آن است که ما می‌توانیم سلول‌ها را از بلوک‌های ساختمانی بیولوژیک گرد هم آوریم. مواد نانویی مانند الکترودهای minuscule و چیپ‌های RFID (Radio Ferquency Identification) برای رشد انفجاری در تبادل اطلاعات و بازخوردها، حیاتی هستند (۱۵۴). اگر انقلاب اول را بیولوژی سلولی و ملکولی و انقلاب دوم را ژنومیک قلمداد کنیم، همگرایی فناوری نیز انقلاب سوم است (۱۵۵). اما اخیراً بنیانگذاران و ثنوری‌پردازان همگرایی فناوری، گام را فراتر نهاده‌اند و چشم‌انداز ۱۰ ساله NBIC2 را در چهارچوب دراز مدت همگرایی فناوری

و توسعهٔ انسانی که در اصول یگانهٔ NBIC در انقلاب سوم نوید داده شده بود، ترسیم کرده‌اند. به جهان نوینی مملو از اکتشاف، اختراع و نوآوری چنگ انداخته‌اند که برخاسته از همگرایی دانایی، فناوری و جامعه است. روکو و بین بریج، در این تئوری جدید، همگرایی دانایی و فناوری برای سودمندی جامعه (CKTS) را به عنوان هستهٔ فرصت برای پیشرفت در قرن بیست و یکم معرفی کرده‌اند. در حقیقت CKTS، یک برهم کنش دگرگون‌ساز میان رشته‌های به نظر گوناگون، فناوری‌ها، جوامع و دامنه‌های فعالیت انسانی با هدف نیل به همسازی دو طرفه، سینرژیسیم، یکپارچگی، خلق ارزش افزوده و رسیدن به اهداف مشترک است. سیر تکامل همگرایی فناوری شامل چند هنگامه طی چند دههٔ گذشته بوده است. آغاز آن با نانوفناوری در جهان مواد بوده است که سپس با فناوری‌های همگرا در قالب NBIC در زمان پدیداری فناوری‌های نوین امتداد یافت. اما سطح سوم همگرایی، CKTS است (۱۵۶).

کامیابی برخاسته از دانایی، ایده‌ها، مواد و فناوری‌های نوین که از فعالیت‌های همگرایی پدیدار می‌شوند، به شدت هیجان‌انگیز است. پیش‌بینی می‌شود اثر فناوری‌های همگرا بر زندگی روزانه، به صورت خارق‌العاده‌ای سودمند باشند. همگرایی اجتماعی دارای این پتانسیل است که به صورت عظیم و کارآمدی توانمندی‌های انسان، رقابت‌پذیری در عرصهٔ اقتصاد و امنیت زندگی را بهبود بخشد (۱۵۶).

انقلاب سوم: همگرایی فناوری

هم اکنون، بیشترین پژوهش‌های علمی هیجان‌انگیز در ترکیب بیولوژی سلولی و ملکولی با ژنومیک، مهندسی و دانش علوم فیزیکی در حال انجام است. از این رو، همگرایی فناوری، سازندهٔ انقلاب بزرگ سوم در علوم زیستی و پژوهش‌های زیست پزشکی است.

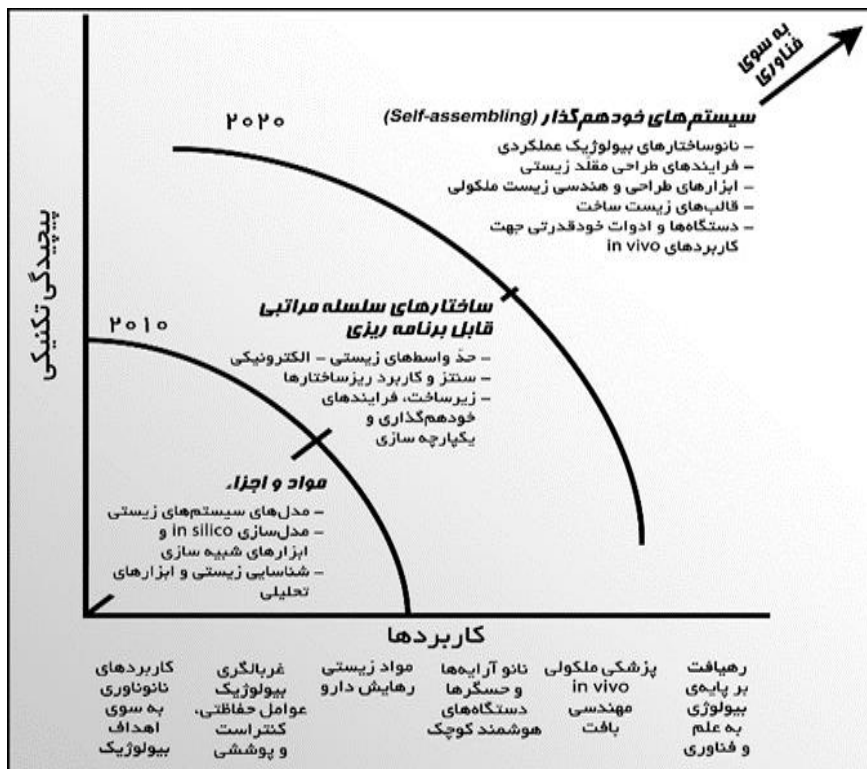


تصویر ۳۴: همگرایی در فناوری‌های وابسته به پزشکی

همان‌گونه که مشاهده کردیم، همگرایی فناوری فقط به صورت ساده شامل انتقال ابزار از یک شاخه از علم به دیگری نیست بلکه به صورت اساسی، رهیافت‌های مفهومی گوناگون از علوم فیزیکی و مهندسی به سوی پژوهش‌های بیولوژیک وارد گردیده و همزمان درک علوم زیستی از نظام‌های تکاملی پیچیده به صورت متقابل بر علوم فیزیکی و مهندسی اثر می‌گذارند. بنابراین، همگرایی فناوری، در نتیجه یک گرده افشانی عقلانی حقیقی می‌باشد.

هم اکنون در مراکز دانشگاهی، فضایی عقلانی و پژوهشی ویژه‌ای برای دانشمندان علوم زیستی فراهم آورده‌اند تا با دانشمندان علوم فیزیکی و مهندس‌ها بر هم کنش نموده و با یکدیگر همکاری نمایند. بنیاد ملی سلامت آمریکا (NIH)، در این مسیر (به ویژه پژوهش‌های سرطان)، پیشگام است. برای مثال، بنیاد ملی سرطان (NIC)، هفت مرکز تعالی نانو فناوری سرطان برای پژوهش‌های میان دانشگاهی و میان رشته‌ای ایجاد کرده

است. این مراکز، فعالیت‌های متنوعی را شامل توسعهٔ ادوات در مقیاس نانو برای رهاسازی دارو به صورت هدفمند و یا تشخیصی و نیز تصویربرداری غیر تهاجمی و همچنین حس ملکولی سرطان‌ها با تأکید بر سرطان‌های پروستات، مغز، ریه، تخمدان و رودهٔ بزرگ آغاز کرده‌اند. NCI همچنین یک مرکز یکپارچهٔ برنامه‌ای را برای بیولوژی سرطان در سراسر کشور ایجاد کرده است که نشانگر رهیافت همگرایی فناورانه است. این مراکز با رهیافت بیولوژی سیستمی، در جستجوی کارآمدترین گره‌های تنظیمی سلولی جهت درک و درمان سرطان هستند. این کارها، کاربرد مستقیم برای شناسایی بهترین اهداف تشخیصی و عرضهٔ ابزارهای نوین نانوفناورانه خواهند بود (۱۵۵).



تصویر ۳۵: سیر تحول فناوری و کاربردهای آن در گذر زمان



تصویر ۳۶: رهیافت های گوناگون در یکپارچه سازی فناوری ها

در حقیقت، مرز شکنی رهیافت همگرایی فناوری ها، فراتر از آن است که بنیادهای پژوهشی جدید بتوانند فضای مشترکی را برای رشته های گوناگون فراهم آورند بلکه بیشتر بر تیم های پژوهشی میان رشته ای در قالب همکاری های علمی تکیه می نماید؛ که برای مثال می توان از جدیدترین پروژه های MIT که در این قالب در حال انجام است به موارد زیر جهت آشنایی با مفهوم فناوری های همگرا اشاره کرد:

آشنایی با مفهوم فناوری های همگرا در جدیدترین پروژه های MIT

(الف) چیپس با نمای عصبی (Neuromorphic Chips)

ریزپردازنده هایی که بیشتر مانند مغز طراحی شده اند تا چیپس های سنتی، می توانند در آینده ای نزدیک رایانه هایی را خلق کنند که در مورد آنچه در پیرامون آن ها می گذرد، زیرکانه پاسخ دهند (۱۵۷).

ب) ویرایش ژنوم

توانایی خلق پستانداران نخستین با جهش‌های تعمودی، شیوه‌های جدید خارق‌العاده‌ای جهت مطالعه بیماری‌های مغزی پیچیده و از دیدگاه ژنتیکی گیج کننده، فراهم می‌آورد (۱۵۸).

ج) نقشه‌برداری مغز

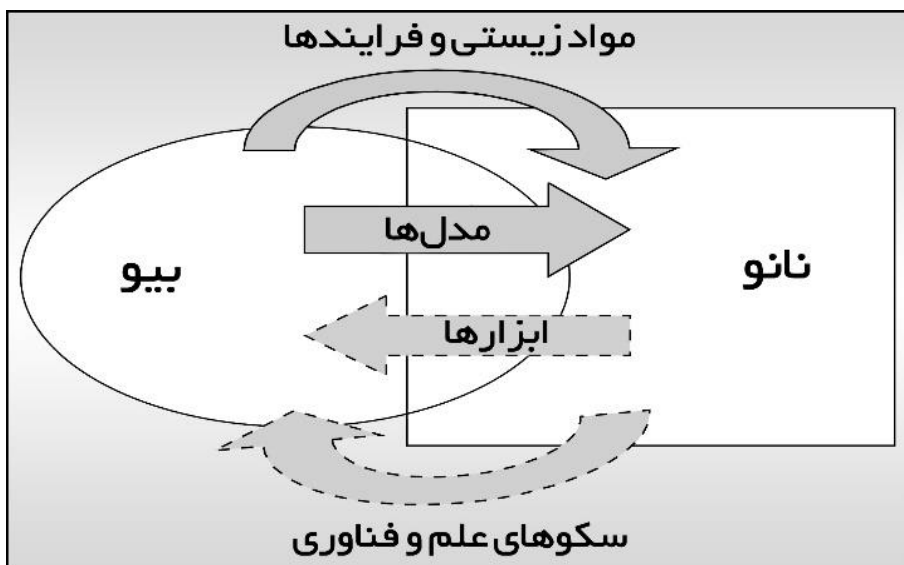
برای پرده‌برداری از پیچیدگی بیکران مغز، فناوری‌های همگرا در آینده خواهند توانست در فراتر از حد دقت، سلول‌های واقعی را نشان دهند که در حد یک یا دو میکرومتر خواهد بود و چنین نقشه سه بُعدی از مغزی حاوی چندین «پتابایت داده (Petabytes 10^{15})» خواهد بود که هم اکنون این حجم اطلاعات از توان کامپیوترهای کنونی خارج است. این اطلاعات برخاسته از نقشه‌برداری مغز، توان دانشمندان علوم اعصاب را برای شناخت پیچیدگی‌های بیولوژیک و پاتوفیزیولوژیک مغز، به صورت خارق‌العاده‌ای تحت تأثیر قرار خواهد داد (۱۵۹).

پزشکی نانو و نانو زیست‌فناوری

بسیاری از بیماری‌ها از تغییرات در فرایندهای زیستی در سطح ملکولی با مقیاس نانو برمی‌خیزند. ژن‌های موتاسیون یافته، پروتئین‌های تغییر ساختار یافته و عفونت‌های ویروسی و باکتریایی می‌توانند موجب اختلال عملکردی و ارتباطات ناهنجار در سطح سلولی شده و گاهی نیز به بیماری‌های تهدید کننده حیات منجر شوند. این ملکول‌ها و عوامل عفونی، از لحاظ اندازه در حد نانومتر هستند و ممکن است در سیستم‌های بیولوژیک توسط موانع محصور در حد اندازه نانومتری (مانند منافذ هسته‌ای در حد ۹ نانومتر) محافظت شوند. ویژگی‌های شیمیایی، اندازه و شکل آن‌ها بر جا به جایی ملکول‌ها به اشکوبه‌های بیولوژیک خاص و بر هم کنش میان ملکول‌ها فرمان می‌رانند. نانوفناوری به "طراحی، ویژگی یافتگی، تولید و کاربرد مواد، ساختارها، ادوات و سیستم‌ها با کنترل

اندازه و شکل آن‌ها در مقیاس نانو (بین یک تا ۱۰۰ نانومتر) تعریف می‌شود. از آنجا که مواد نانویی در مقیاس، همانند ملکول‌ها و سیستم‌های زیستی هستند می‌توان آن‌ها را به گونه‌ای مهندسی کرد که عملکرد متنوعی داشته باشند و از این رو فناوری نانو برای کاربردهای پزشکی، گستره‌ای بی‌همتا است (۱۶۰).

این کاربردها می‌توانند از مواد کنتراست برای تصویربرداری سلولی تا درمان سرطان‌ها را پوشش دهند. واژه‌هایی همانند نانوفناوری زیست پزشکی، زیست فناوری و پزشکی نانو برای توصیف این گستره هیبرید استفاده می‌شود (۱۶۱).



تصویر ۳۷: برهم‌کنش‌های کلیدی گستره‌های بیولوژی و نانوفناوری

یکپارچگی مواد زیستی نانویی با علم بیولوژی، موجب توسعه ادوات تشخیصی، عوامل تصویربرداری سلولی، ابزارهای آنالیتیک، کاربردهای درمانی فیزیکی و رهاسازی داروها شده‌اند.

در هر صورت پزشکی نانو، رشته‌ای نوپدید در زیر چتر فناوری نانو است. در گزارش

بنیاد علوم اروپا (European Science Foundation) ESF، پزشکی نانو به صورت "دانش و فناوری تشخیصی، درمان و پیشگیری بیماری و آسیب‌های تروماتیک، تسکین درد، نگهداشت و بهبودی سلامت انسان با کاربرد ابزارهای ملکولی و دانش ملکولی در سطح بدن/انسان" تعریف شده است (۱۶۲). این تعریف، در تعریف بنیاد ملی سلامت آمریکا نیز بازتاب یافته است: "پزشکی نانو به تداخل طبی بسیار ویژه در مقیاس ملکولی برای درمان بیماری و یا ترمیم بافت‌های صدمه دیده مانند استخوان، ماهیچه و یا عصب است" (۱۶۳). در تعریف ESF پنج زیرشاخه برای نانو پزشکی شناسایی شده است:

۱/ ابزارهای آنالیتیک

۲/ تصویربرداری نانویی

۳/ مواد نانویی و ادوات نانویی

۴/ درمان‌های نوین و سیستم‌های رهاسازی دارویی

۵/ موارد بالینی، قانونی و مسمومیت‌ها

ریچارد اسمالی (R. Smalley)، برندهٔ جایزهٔ نوبل شیمی از دانشگاه رایس آمریکا، پتانسیل کاربردی نانوفناوری در پزشکی و اثر تحولی آن را برای کنگرهٔ آمریکا چنین بیان کرد:

"در ۲۰ سال آینده، نانوفناوری به ما داروهای ویژهٔ مهندسی شده که به شکل اختصاصی فقط سلول‌های سرطانی جهش یافته را در بدن هدف قرار می‌دهند و چیزهای دیگر را به حال خود وا می‌گذارند، عرضه خواهد کرد و از این رو، سرطان دیگر چیزی مربوط به گذشته خواهد بود" (۱۶۴).

بر اساس همین دیدگاه است که امروزه در جدیدترین تحولات در حوزهٔ نانو پزشکی، شاهد معرفی ذرات نانویی شیمی درمانی بر علیه سرطان سینهٔ مقاوم به درمان هستیم (۱۶۵).

سیستم‌های غذایی مشاهده کرد.

بنابراین، اثر علمی این دستاوردها آنچنان است که در برنامه‌های بودجه‌ای دولت‌ها و سیاست‌گذاری‌های علم و فناوری برای آینده کاملاً محسوس است و می‌توان نشانه‌های آن را در کشورهای پیشرفته مانند آمریکا، انگلستان، آلمان، استرالیا، ژاپن و سوئیس مشاهده کرد (۱۶۶).



تصویر ۳۹: فناوری نانو به عنوان «کلید» و فناوری زیستی

و زیست پزشکی به عنوان «قفل» برهم‌کنش دارند.

شتاب تند این دستاورد که حاصل این همگرایی فناوری‌ها است را می‌توان در سطح مطبوعات بین‌المللی پزشکی نیز احساس نمود. برای مثال، هم اکنون می‌توان رفتار ذرات نانویی در بدن زیست‌مند را با فناوری میکروفلوئیدیک پیش‌بینی نمود (۱۶۷) و یا این که می‌توان از مواد نانویی سیلیکایی جهت آزادسازی عوامل تمایز سلول‌های بنیادی جنینی در شرایط *in vivo* استفاده کرد (۱۶۸). در همگرایی فناورانه نانوفناوری با زیست فناوری و دانش بیولوژی و خلق پزشکی نانو، پتانسیل‌های دو طرفه‌ای برای این فناوری‌ها نهفته

است. نانوفناوری می‌تواند با فراهم آوردن سکوها‌های فناوری و خلق ابزارها در پژوهش و دگرگونی در سیستم‌های زیستی ما را کمک نماید و از سوی دیگر، زیست فناوری نیز می‌تواند مدل‌ها و اجزاء سرهم‌بندی شده زیستی (bio-assembled) را به نانوفناوری ارائه دهد، بر این اساس می‌توان موارد زیر را برای همگرایی فناوری‌ها در مقیاس نانو انتظار داشت:

- ۱/ نانوفناوری ابزارهایی را برای اندازه‌گیری و درک سیستم‌های زیستی فراهم می‌آورد.
 - ۲/ نانوفناوری راه‌حلی را برای زیست فناوری و زیست پزشکی عرضه می‌دارد.
 - ۳/ سیستم‌های زیستی، مدل‌هایی را برای نانوفناوری ارائه می‌دهند (مانند خلق ساختارهای ملکولی بزرگ‌تر، تکثیر ساختارها، مهندسی نورومورفیک، شبیه‌سازی فتوسنتزی و توسعه گیرنده‌ها و مارکرهای زیستی)
 - ۴/ سیستم‌های زیستی، مواد نانویی زیستی و اجزاء در مقیاس نانویی را برای ساخت در اختیار نانوفناوری قرار می‌دهد (مانند مواد هیبرید ارگانیک - غیر ارگانیک، خلق بلوک‌های ساختمانی نانویی به نام لگوهای ملکولی که می‌تواند ادوات نانویی را برای ساخت حسگرهای زیستی و یا پوششی به کار برد) (۱۶۶).
- در همگرایی فناوری‌ها در آینده، در پزشکی نانو شاهد رشد نانوفناوری ملکولی، ساخت سلول‌های تنفسی (Respirocytes) (طرحی برای ساخت سلول‌های خونی مصنوعی)، پلاکت‌های مکانیکی (Clottocytes)، فاگوسیت‌های نانوروبوتی (Microbivores) (که نقش گلبول‌های سفید خون مصنوعی را بازی خواهند کرد)، خواهیم بود.
- اما قله برجسته پزشکی نانو، نانوبوت‌هایی (Nano bots) هستند که ادوات در حد اندازه میکروب می‌باشند ولی نمی‌توانند تکثیر یابند. گونه‌ای از نانوبوت‌ها (Chromalloytes) می‌توانند وارد هسته یک سلول شده و مواد ژنتیکی ناقص را برداشت کرده و آن را با نسخه‌ای که شامل جفت بازهای کامل هستند و در آزمایشگاه ساخته شده‌اند، جایگزین نمایند.



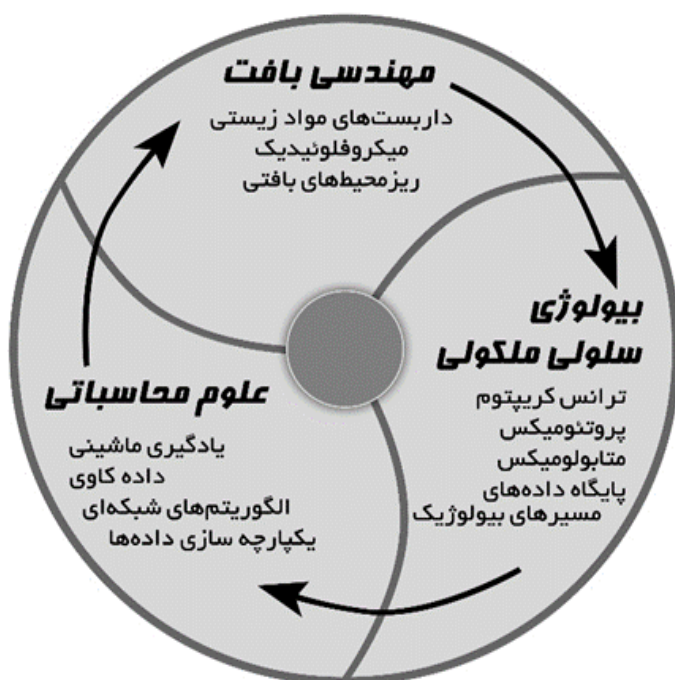
تصویر ۴۰: کاربردهای نانو زیست فناوری

نتیجه این جراحی سلولی که به نام درمان جایگزین کروموزومی CRT (Chromosome Replacement Therapy) معروف است آن خواهد بود که تمام ژن‌های ناقص وراثت یافته برداشت شده و می‌توان سلول‌های سرطانی را باز برنامه‌نویسی کرده و به حالت سلامت برگرداند و در نتیجه در آینده انسان می‌تواند تمام بیماری‌های ژنتیکی و یا ترکیبی از بیماری‌های ژنتیکی را که خود بیمار گزینش می‌نماید، برای همیشه درمان کند.

همچنین در آینده می‌توان نانوبوت‌هایی در حد دقت مطلق اتمی طراحی کرد. این حد در مافوق آن چیزی است که سلول طبیعی فعالیت خود را انجام می‌دهند. به صورت عملی، هر اتم در نانوبوت یک عملکرد ویژه را در ساختار کلی از خود نشان خواهد داد. در حقیقت «زیست سیستم‌های انسانی» به گونه‌ای کارآمد و مستقیم، که در ورای آنچه در طبیعت وجود دارد، هوشمندانه طراحی خواهند شد (۱۶۱).

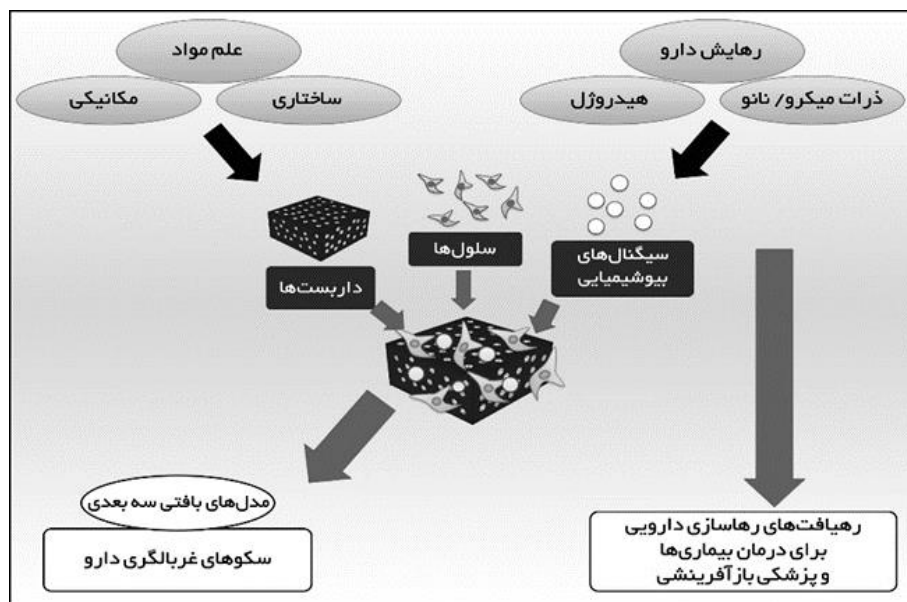
مدل‌های بافتی

در مسیر پیشرفت‌های پزشکی بازآفرینشی، شاهد رشد فناوری مهندسی بافت برای خلق مدل‌های آزمایشگاهی سه بُعدی بافت‌ها و ارگان‌ها به صورت مدل‌های زیستی «زنده» هستیم. این مدل‌های سه بُعدی، بسیار واقعی‌تر از مدل‌های کشت سلولی دو بُعدی بوده و می‌توان برای آزمون منظرهای ویژه‌ای از عملکرد بافت‌ها، با سطح بالایی از کنترل تجربی و با کمترین نگرانی‌های اخلاقی نسبت به مدل‌های جانوری، به کار برد. این سیستم‌های مدل بافتی، کم‌کم کاربرد خود را در مطالعه عملکرد طبیعی و پاتولوژیک به دست آورده و به منظور آزمون پتانسیل‌های درمانی، جایگاه ویژه‌ای می‌یابند. افزون بر این، این مدل‌ها به صورت ابزارهای سودمندی جهت توسعه فناوری‌ها جهت پزشکی بازآفرینشی و تشخیص زودرس و نیز غربالگری بافتی به کار می‌روند (۱۶۹).



تصویر ۴۱: پیوند مهندسی بافت با بیولوژی سلولی ملکولی و علوم محاسباتی

این سیستم‌های مدل‌بافتی چه در توسعه فناوری به کار برده شوند و چه برای مطالعه فرایندهای فیزیولوژیک یا آزمون محصول، در پیشرفت رهیافت‌های پزشکی بازآفرینی بسیار کمک خواهند کرد. این مدل‌های بافتی سه بُعدی، سرعت آزمایش داروها را افزایش داده و احتمال این که یک فرمولاسیون دارویی جدید در کارآزمایی‌های بالینی با موفقیت بیرون آید را بهبودی داده و در گردآوری داده‌ها (که در بهینه‌سازی فرمولاسیون دارویی کمک کننده هستند) را تسهیل می‌نمایند. نتیجه این روند، کاهش در هزینه‌های توسعه دارو و کاربرد ایمن داروهای طراحی شده نوین است (۱۷۰).



تصویر ۴۲: فناوری‌های پایه جهت رشد مدل‌های بافتی سه بعدی

همان‌گونه که در بخش پزشکی سیستمی عنوان شد، از هر ۱۰ هزار ترکیبی که وارد بخش پژوهش و توسعه می‌شود، تقریباً ۵ تا ۱۰ دارو به فاز کارآزمایی‌های بالینی ورود پیدا می‌کنند و در نهایت فقط یک دارو توسط FDA آمریکا مورد تأیید قرار می‌گیرد. از این رو، این فرایند حدود ۱۰ تا ۱۵ سال طول کشیده و هزینه آن بالغ بر ۸۰۰ میلیون تا

یک میلیارد دلار است. بنابراین، همان گونه که توسط پژوهشگران علوم وابسته به پزشکی بازآفرینشی تئوری پردازی شده است، می توان تمام این موارد را با سیستم های میکرو فیزیولوژیک *in vitro* اختصاصی که عملکرد در سطح ارگان را در سطح بافت عرضه می دارند، سر و سامان داد (۱۷۱).

در حقیقت، پیشرفت در بیولوژی سلولی و فناوری میکروفلوئیدیک، بنیانی برای توسعه آزمون های در شرایط *in vitro* با عملکرد بالا بر پایه ارگانی فراهم آورده اند.

یک پیشرفت مرز شکن در دانش بیولوژی، کشف سلول های انسانی بنیادی پرتوان القاء شده است (iPS) که می توان برای مدل سازی بیماری و غربالگری داروهای مورد پژوهش، از لحاظ مسمومیت مورد استفاده قرار داد. سلول های iPS این توانایی را دارند که بتوان به صورت مستمر در محیط کشت به صورت غیر تمایز یافته کشت داده و سپس به لاین های سلولی گوناگون (برای مثال سلول های ماهیچه ای، کبدی و آدیپوسیت یا نرون ها) تمایز داد. با خلق شرایط ریز محیط فیزیولوژیک وابسته در ادوات میکروفلوئیدیک و کاربرد سلول های iPS انسانی، هم اکنون امکان ساخت مدل های بافتی سه بُعدی گوناگون که بتوان به عنوان سیستم های غربالگری دارو به کار برد، فراهم آمده است. از این مدل ها، مدل های کبدی و قلبی، بسیار حائز اهمیت هستند. زیرا کاردیوتوکسیست، یک سوم از عدم ورود به بازار داروها را شامل می شود و کبد نیز مکان عمده متابولیسم دارو بوده و اثرات غیر قابل اجتنابی را بر سرنوشت داروها از خود بر جای می گذارد.

در شرایط بهینه *in vitro*، می توان سیستم های فیزیولوژیک پویا را با ترکیب بافت های قلب و کبد جهت تسریع در فرایند کشف داروهای جدید فراهم آورد و از این رو در صرفه جویی اقتصادی و ایجاد مدل های قابل پیش بینی و کارا مشارکت نمود. این شیوه برخاسته از مفاهیم مدل سازی بافتی، بسیار پیشرفته تر از سیستم های کشت کلاسیک سلول ها در ظرف های کشت چند چاهکی است که برای آزمون داروها به کار می رود و در این حالت امکان تغییر شرایط به صورت فیزیولوژیک (با شرایط ارگان و بافت مربوطه) وجود ندارد. کاربرد فناوری میکروفلوئیدیک امکان گذار از شکاف میان شرایط آزمایشگاهی

و *in vitro* را ایجاد کرده است. در این محیط میکروفلوئیدیک، کنترل شرایط شیمیایی و فیزیکی که در شیوه‌های دیگر میسر نیست، در ابعاد فضایی - زمانی و ساخت سکوهاى غربالگری دارو در شرایط فیزیولوژیک‌تر امکان‌پذیر شده است. این رهیافت‌های میکروفلوئیدیک، موجب ایجاد درجهٔ بالایی از موازی‌سازی (Parallelization)، مینیاتورسازی سیستم‌های بزرگ برای ساده‌سازی شرایط عمل و کاهش کاربرد معرف‌ها و کنترل معماری و ابعادی ساختاری کار شده‌اند.



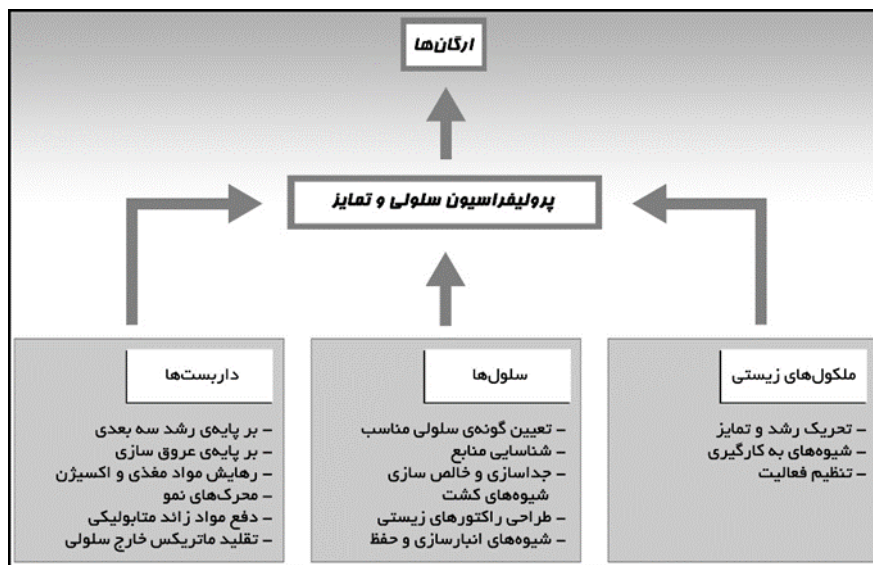
تصویر ۴۳: پیوند ارگانیک سلول درمانی، مهندسی بافت و بازآفرینش بافت

افزون بر این، از آنجا که جریان مایع در کانال‌های میکروفلوئیدیک، لامینار است، می‌توان آن را به صورت ریاضی مدل‌سازی کرد تا بتوان به صورت پیش‌بینی‌های تئوریک بر مسائل سیستم‌های پیچیده بیولوژیک چیرگی یافت.

این مدل‌های ریاضی، همراه با تجزیه و تحلیل‌های تجربی، یک سیستم نیرومندی برای درک پیچیدگی‌های فیزیولوژیک عملکرد ریز ارگان در شرایط *in vitro* ایجاد کرده و رهیافت‌های نوید دهنده‌ای را برای پرداختن به بسیاری از مسائل زیستی شامل ارائه‌های ارگان بر روی چیپس جهت غربالگری دارو و مدل‌سازی بیماری، ایجاد می‌کنند (۱۷۱). در سال‌های اخیر، سیستم‌های میکروفلوئیدیک و ریز ابزارانه، برای مقاصد گوناگون به کار رفته‌اند.

لی (Lee) و همکاران وی یک سینوزوئید مصنوعی کبدی را طراحی و آزمون نمودند که ساختار سه بُعدی هپاتوسیت‌ها را شبیه‌سازی می‌کرد. آن‌ها از یک سد شبیه اندوتلیالی جهت کنترل انتشار مواد مغذی و رهاسازی دارو نیز استفاده کردند (۱۷۲). با بهبود شرایط اتصال سلول به سلول، این ساختار می‌تواند شرایط مناسب‌تری را برای نگهداشت پرانباشت هپاتوسیت‌ها به صورت سه بُعدی فراهم آورد. ریزالگوسازی هپاتوسیت‌های انسانی با فیبروبلاست‌ها و سلول‌های استرومایی دیگر، عملکرد هپاتوسیت‌ها را بهبودی داده و تکثیر هپاتوسیت‌ها را امکان‌پذیر نموده است. چنین تصور می‌شود که برای غربالگری پرمحتوای دارو، خلق ساختارهای سه بُعدی از سلول‌های iPS انسانی ویژه بیماری جهت مدل‌سازی *in vitro* که پیشگویی کننده شرایط *in vitro* هستند، حیاتی باشد (۱۷۱).

این سکوها *in vitro* سه بُعدی ریز مهندسی شده جهت غربالگری پرمحتوای دارو برای بررسی اثرات درمانی و توکسیک، یک پتانسیل واقعی را در جهت کاهش وابستگی به مدل‌های جانوری در خود نهفته دارد که در نهایت جایگزین مطالعات حیوانات آزمایشگاهی خواهند شد.



تصویر ۴۴: دانش و فناوری‌های وابسته به پزشکی جهت رشد پزشکی بازآفرینشی و خلق ارگان

مدل‌سازی بیماری و سلول درمانی با سلول‌های iPS نیز آینده‌ای بسیار درخشان دارند. زیرا کاربرد دانش سلول‌های بنیادی iPS برای مدل‌سازی بیماری که شرایط پاتولوژیک انسانی را شبیه‌سازی می‌نمایند، می‌توانند جایگزین کارآزمایی‌های وابسته به مدل‌های جانوری و لاین‌های سلولی شوند. هم‌اکنون امکان آفرینش iPSC از منابع سلولی مختص بیمار (مانند سلول‌های فیبروبلاست پوست، سلول‌های فولیکول، نمونه‌های خونی بیمار و حتی مقادیر کم سلول‌های اپیتلیال ادرار) وجود دارد. این iPSCها مشابه سلول‌های بنیادی جنینی برای بازآفرینش بافت و حتی کل ارگان‌یسم هستند. بر اساس تکنیک‌های مدرن کنونی، رؤیای پزشکی فردگرایانه در سطح سلولی نیز به حقیقت پیوسته است زیرا می‌توان با این تکنیک‌ها و خلق iPSC فردگرایانه (Personalized iPSC)، شیوه تفکرمان را پیرامون توسعه درمان تغییر داد. بر پایه این فناوری، می‌توانیم گزینه‌های درمانی جدید را از نمونه‌هایی که از بیماران گرفته‌ایم، بدون محدودیت، مورد آزمون قرار دهیم. به زبان دیگر، می‌توان بافت‌های مورد نیاز مانند خون سازگارمند با بیمار، ماهیچه‌ها و نرون‌ها را

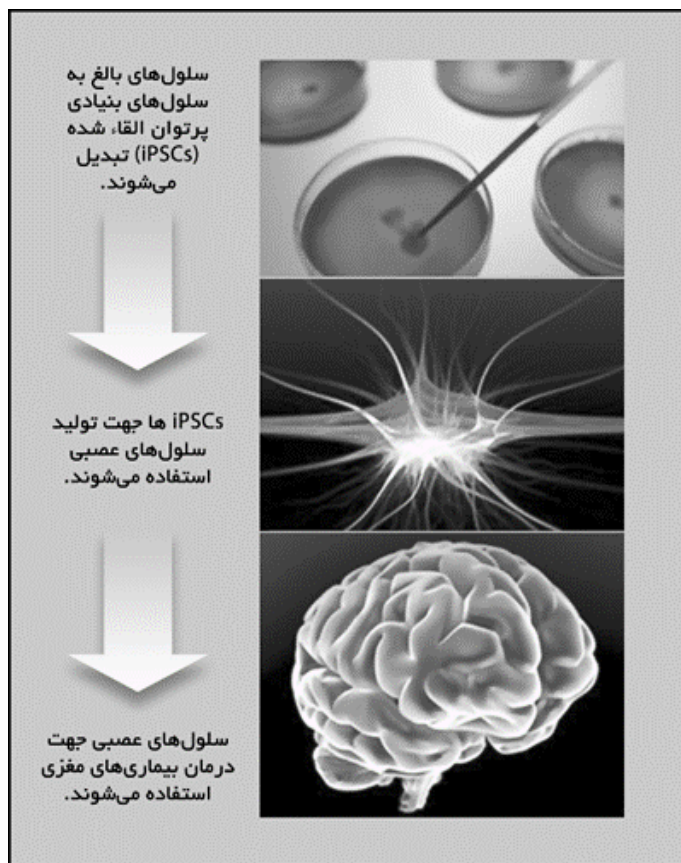
بازآفرینش نمود.

از سوی دیگر، سلول‌های بنیادی پرتوان برداشت شده از بیمار، امکان دسترسی بی‌انتهایی را برای نمونه‌های تازه بیماری فراهم آورده و می‌توان به شیوه مدل‌سازی بیماری با کاربرد iPSc، درمان‌های نوین قابل اعتماد و نیز مطالعات پاتولوژیک را در سطح فردگرایانه به انجام رساند (۱۷۳).

برای نمونه می‌توان به مدل‌سازی بیماری با کاربرد iPSc در قالب پزشکی فردگرایانه، به مطالعات اخیر پیرامون درمان سندرم QT طولانی زودرس، اشاره کرد. امکان رهیافت فردگرایانه به این سندرم در پیش از کاربرد iPSc وجود نداشت (۱۷۴).

پزشکی بازآفرینشی (Regenerative Medicine)

پزشکی بازآفرینشی یک گستره میان رشته‌ای با رشد پرشتاب و رشد یابنده مطالعاتی است که پژوهش‌های سلول‌های بنیادی، مهندسی بافت، مواد زیستی، فرایندهای بهبودی زخم و دیگر درمان‌های بیولوژیک را شامل می‌شوند (۱۷۵). پتانسیل برنامه‌ریزی دوباره سلول‌های خود بیمار جهت درمان‌های بیولوژیک، ترمیم بافتی و بازآفرینی برای پزشکی بازآفرینشی، حیاتی هستند. اینگونه پیش‌بینی می‌شود که جهان پزشکی از ابرروند در حال تکامل «پزشکی بازآفرینشی» دچار انقلابی عظیم در عرصه‌های علوم و فناوری پزشکی و گستره‌های بالینی شود. برای مثال، سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌توانند به سوی سلول‌های استخوانی، چربی و غضروفی تمایز یابند. سلول‌های پوست را می‌توان با برنامه‌ریزی دوباره به سوی سلول‌های بنیادی پرتوان (iPSCs) القا نمود. در سطح مطبوعات پزشکی نیز شاهد انفجار مقالات وابسته به پزشکی بازآفرینشی هستیم و تنها در گستره سلول‌های بنیادی در گوگل اسکالر به بیش از دو میلیون مقاله بر می‌خوریم (۱۷۶).



تصویر ۴۵: پزشکی بازآفرینشی (Regenerative Medicine)

پزشکی بازآفرینشی یک گستره هیجان‌انگیز در پزشکی ترجمانی (Translational) است و تلاش می‌کند که نتایج پژوهش‌های علوم پایه را در سطح بالینی گسترش دهد و در دامنه مراقبت‌های سلامت یک جا به جایی پارادایمی ایجاد کند. در حقیقت، در پزشکی بازآفرینشی در سطح برخورد 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 نماید.

برای مثال، یک درمان بر پایه سلول‌های بنیادی می‌تواند به یک سکوی درمانی برای

گستره‌ای از درمان بیماری‌ها توسعه یابد. اخیراً موفقیت‌هایی برای درمان زخم‌های پوستی، دیابت، بیماری‌های کبدی، ترمیم غضروف و استخوان به دست آمده است. هر چند که هم اکنون موفقیت این درمان‌ها به اثبات رسیده‌اند ولی هنوز نمی‌توانند به صورت کامل شرایط پاتولوژیک را واگردانده و یا تصحیح نمایند زیرا عمده فرایندهای بیماری‌های شایع تنها در نتیجه کمبود یک پروتئین واحد نیست بلکه فرایندهای بیماری‌ها برخاسته از تغییرات، در برهم کنش‌های پیچیده‌ای از اجزاء متنوع سلولی نهفته می‌باشند.



تصویر ۴۶: هرم پزشکی بازآفرینشی

در هر صورت، چالش پزشکی بازآفرینشی تنها ترکیب این رشته‌های متنوع پایه نیست بلکه تلاش می‌کند تا با خلق فلسفه و درک جدیدی از پزشکی، به بیماری‌ها بپردازد. زیرا درمان‌های پیشین بیشتر ساده بوده و از دکترین فلسفه پزشکی معاصر پیروی می‌کنند

ولی در دکترین فلسفه آینده پزشکی، نگاه به بیماری‌ها و شیوه‌های درمانی آن‌ها (از دیدگاه مقیاس نانوفناورانه) بسیار پیچیده خواهند بود. هر چند که پزشکی بازآفرینشی درمان‌هایی را عرضه می‌دارد که در نگاه نخست به صورت مفهومی خود را ساده نشان می‌دهند، ولی پژوهشگران بارها و بارها، با تلاش برای درک و کنترل فرایندهای بیولوژیک و مواد زیستی که عملکرد آن‌ها در مقیاس نانو است، با پیچیدگی فزاینده و عوارضی غیر قابل پیش‌بینی رو به رو می‌شوند.

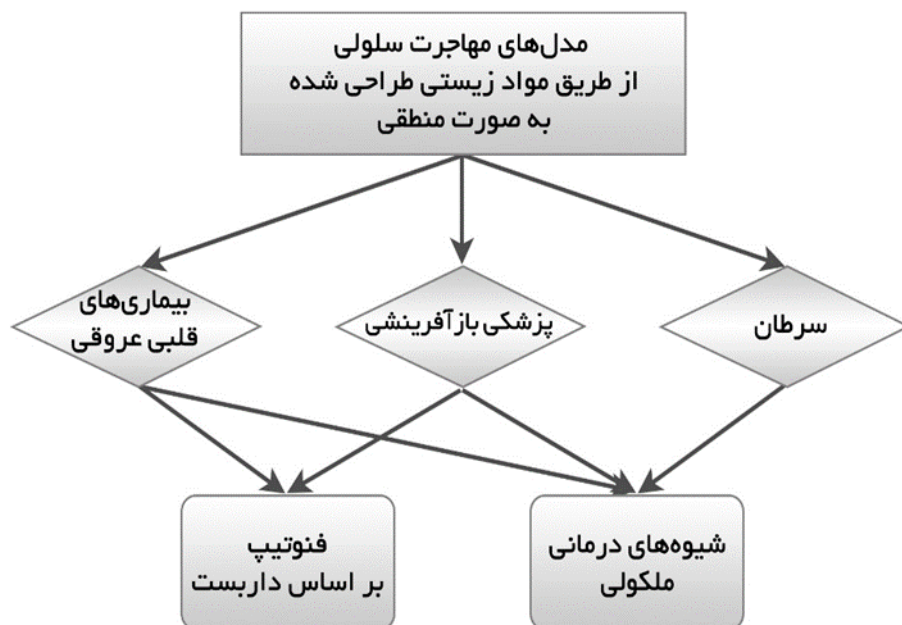
آینده‌ای را که می‌توان برای ابروند پزشکی بازآفرینشی متصور شد شگفت‌انگیز است و می‌تواند نوید دهنده پیشگیری از نقایص مادرزادی، کنترل رشد غیرطبیعی بافت‌ها، کاهش سرعت تحلیل و پیر شدن بافت‌ها و تسهیل در ترمیم، باززایی و جایگزینی بافت‌های آسیب دیده باشند. همچنین می‌توان تولید آزمایشگاهی بافت‌ها و اندام‌های جایگزین را متصور شد.

افزون بر این، کاربرد موفقیت‌آمیز الکترونیک زیستی (بیونیک) در پزشکی، با پیشرفت‌های گسترده پزشکی بازآفرینشی پیوند خواهند یافت (۱۷۷). با بنیان علمی و استوار، پزشکی بازآفرینشی می‌تواند از دوران مشاهده فنومنولوژیک به سوی محصولات زنده و پایدار تجاری که در بهبودی جان میلیون‌ها انسان بیمار مؤثر خواهند بود میل نماید. اما هرگز نباید فراموش کرد که در همین دوران کنونی مشاهده فنومنولوژیک است که دانش بیولوژی بازآفرینشی (Regenerative Biology)، تلاش می‌کند از این که چگونه بعضی از ارگانیسم‌ها می‌توانند تمام اندام، چشم، آرواره‌ها، قلب و بخش‌هایی از مغز خود را کامل بازساخت نمایند را توصیف نماید. این مشاهدات می‌توانند راه را برای پزشکی بازآفرینشی هموار نمایند. همچنین مشاهدات و پژوهش‌ها در سطح بیولوژی بازآفرینشی در کرم‌های پهن پلانارین نیز بسیار هیجان‌انگیز هستند؛ زیرا این ارگانیسم‌های پیچیده دارای تقارن دو طرفه بوده، مغز واقعی دارند و می‌توانند هر بخش از بدن خود را باززایی نمایند (۱۷۸).

همگام با مشاهدات فنومنولوژیک بیولوژی بازآفرینشی، آنچه قلب تپنده پزشکی

بازآفرینشی را به جنبش در آورده است پژوهش‌ها پیرامون سلول‌های بنیادی (چه سلول‌های بنیادی جنینی و چه بالغ) است. هر چند که سلول‌های بنیادی جنینی 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 شینیا یاماناکا و یک تیم آمریکایی با سرپرستی جیمز تامپسون، گزارش کردند که به صورت موفقیت‌آمیزی 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 (Cell) و ساینس (به ترتیب) به چاپ رسید و دروازه انقلاب در پژوهش‌های پزشکی بازآفرینشی را گشایش نمودند. همانند درمان با سلول‌های بنیادی، مهندسی بافت و مواد زیستی نیز توجه فراوانی را به خود جلب نمودند. مهندسی بافت در سطح پایه، به داربست‌های بافتی سه بُعدی (مواد زیستی) با سلول‌هایی که می‌توانند ارگان فعال را بازآفرینش نمایند، نظر دارد. از این نظر، هدف مهندسی بافت، حل کمبود بحرانی ارگان است که آن را با خلق ارگان‌های زیست مصنوعی حیات‌پذیر انجام می‌دهد.

از سوی دیگر، یک سوم از شرکت‌های جهانی پزشکی بازآفرینی، تمرکز خود را بر توسعه مواد زیستی گذاشته‌اند. مواد زیستی، هر ماده طبیعی و یا مصنوعی است که با بافت زنده و یا مایعات بیولوژیک در سطح تماس قرار می‌گیرد. پلیمرها، فلزات (مانند تیتانیوم)، سرامیک‌ها و مواد کمپوزیت را می‌توان به صورت مواد «زیست سازگار» توسعه داد و هم اکنون در ایمپلنت‌های مفصلی و دندانی و در استنت‌های قلبی به کار می‌روند. این مواد زیستی را می‌توان به گونه‌ای تغییر داد که فعالیت بیولوژیک را نیز به خود پیوند دهند (به مثابه فاکتورهای رشد و سلول‌ها، تا پدیده بهبودی را تسریع کرده و به این شیوه خواهند توانست در پیوند اعضا کمک نمایند).



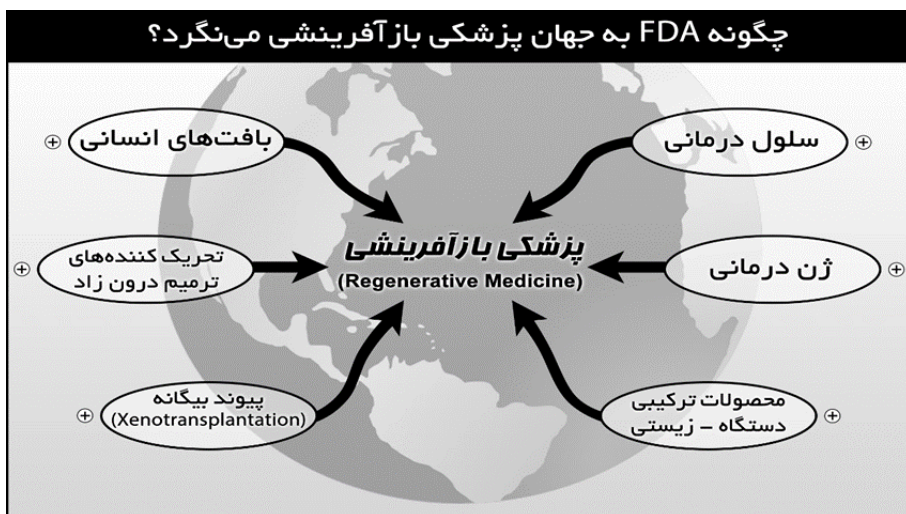
تصویر ۴۷: پیوستگی پزشکی بازآفرینشی با بیماری‌های قلبی - عروقی و سرطان‌ها

هم اکنون مهندسی بافت و مواد زیستی، گستره‌های زیر را پوشش می‌دهند:

- مهندسی بافت استخوان
- مهندسی بافت قلب
- مهندسی بافت کبد
- مهندسی بافت قرنیه
- بهبودی زخم
- بافت مهندسی شده رگ‌های خونی
- توسعه داربست‌ها با مواد زیستی (۱۷۹)

برای نیل به کامیابی در گستره‌های داغ مهندسی بافت، مواد زیستی و سلول‌های بنیادی، به تشکیل تیم‌های میان رشته‌ای از تکنولوژیست‌های پزشکی و نیز دانش ژن درمانی، ایمونولوژی پیوند اعضا و درک مفاهیم عمیق پاتوژنز بیماری‌ها نیاز است و برای

گسترش و توسعه این دامنه‌ها، نیاز است که پیوند میمونی میان دانشگاه، صنعت و قانون‌گذاران ایجاد شود (۱۸۰).



تصویر ۴۸: نگرش FDA آمریکا به پزشکی بازآفرینشی

سرعت پرستاب پزشکی بازآفرینشی چنان زیاد است که می‌توان مشاهده کرد که از زمان آغاز گستره سلول‌های بنیادی پرتوان که ۱۴ تا ۱۵ سال از تولد آن می‌گذرد، شاهد انجام کارآزمایی‌های بالینی هستیم و این در حالی است که معمولاً برای رسیدن یک محصول دارویی به بازار ۱۰ تا ۱۴ سال طول می‌کشد.

هم اکنون، محصولات پزشکی بازآفرینشی برای سرطان پروستات (Provenge)، درمان زخم‌های پای دیابتی (Appligraf)، جایگزینی غضروف زانو (Carticel)، تسریع بهبودی پس از جراحی لثه (Gintuit) و جایگزینی فیبروبلاست‌ها (Fibrocell)، در بازارهای آمریکا و دیگر کشورها یافت می‌شوند. پیش‌بینی می‌شود طی کمتر از پنج سال آینده، پزشکی بازآفرینشی در زمینه‌های زیر به موفقیت‌های مرزشکنی نائل شود:

۱/ آنچه به سلول‌های بنیادی مزانشیمی وابسته است.

۲/ سلول‌های عصبی

۳/ چشم

۴/ ساخت در سه بُعد (با کاربرد مخلوطی از سلول‌ها و ساختارها)

برای مثال، از سلول‌های مزانشیمی می‌توان جهت درمان‌های قلبی، رگ‌های خونی و بیماری کرون استفاده کرد. در زمینه سلول‌های عصبی نیز در آینده به تعداد فراوان به سلول‌های دستگاه مرکزی اعصاب دست خواهیم یافت تا بتوان در مورد پتانسیل‌های درمانی مربوطه اندیشه نمود.

در زمینه چشم نیز بسیار هیجان‌انگیز بوده و هم اکنون چندین شرکت در حال انجام کارآزمایی‌های بالینی هستند (مانند درمان دژنراسیون ماکولا).

اما نقطه اوج این روند، ساخت بافت سه بُعدی است که کسی بتواند ساختارها را در ترکیب با سلول‌ها به گونه‌ای چیدمان کند که سلول‌ها بتوانند بافت سه بُعدی را برای ما بسازند.

نشان‌های تجاری که هم اکنون محصولات آن‌ها در عرصه پزشکی بازآفرینی وجود دارند.

* UNABLE TO DISCLOSE
SEPTEMBER 2013 INVESTOR PRESENTATION
BIO LIFE SOLUTIONS
POWERING THE PRESERVATION SCIENCES

تصویر ۴۹: ورود فرآورده‌های پزشکی بازآفرینی به بازار، روندی پرشتاب یافته است.

اما این‌ها طی کمتر از پنج سال آینده روی خواهند داد ولی آنچه که در مرکز توجه و علاقه پژوهشگران پزشکی بازآفرینشی برای آینده است درمان بیماری‌های قلبی و دیابت است ولی نیل به این چشم‌انداز به یک دهه تلاش نیاز دارد (۱۸۱).

اما هر آنچه که زمان در پیش رو داشته باشیم، مدل‌های بیماری بر پایه سلول‌های iPS، بی‌شک نوید دهنده شیوه‌های درمانی نوین در آینده می‌باشند (۱۸۰)؛ به گونه‌ای که وزن شواهد آنچنان است که پزشکی بازآفرینشی این پتانسیل را دارد که درمان‌های نوین، نوآورانه و حتی درمان کامل بیماری‌هایی را که با شیوه‌ها و رهیافت‌های سنتی راه‌حلی برای آن‌ها وجود نداشته است، بر جامعه بشری عرضه دارد (۱۸۲).



تصویر ۵۰: گستره‌هایی از بیماری‌ها که پزشکی بازآفرینشی به آن‌ها نظر دارد.

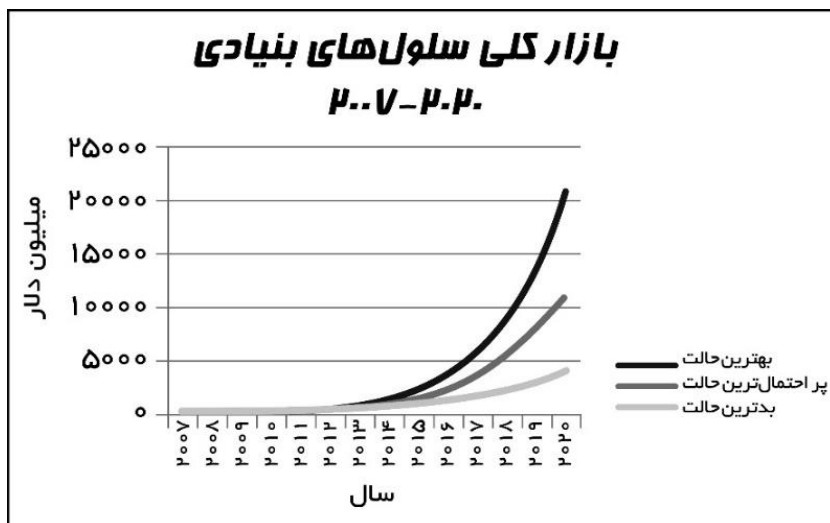
برای دستیابی به پیشرفت‌های برخاسته از ابرروند پزشکی بازآفرینشی، کشورهای پیشرفته در بالاترین مجامع تصمیم‌گیری و سیاست‌گذاری علوم و فناوری ملی خود، به تدوین راهبردها و برنامه‌های پژوهشی اقدام نموده‌اند که می‌توان از کشور ایالات متحده

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 توسعه کاربردهای نوین پزشکی و درمان‌های بر پایه سلول، راه‌اندازی کرده است. تمرکز این مرکز پژوهشی، سلول‌های بنیادی (iPSCs) است. در آنتاریو کانادا نیز برای یافت فرصت‌های تجاری پزشکی بازآفرینشی و به دست آوردن جایگاه رهبری در تولید محصولات تجاری، بخش صنایع وابسته را فعال نموده‌اند (۱۷۹). آلمان نیز با ۲۷ هزار نیروی کار در بخش زیست‌فناوری و ۷۰۰ نهاد پژوهشی در این زمینه، تلاش می‌کند تا معروفیت جهانی به دست آورد (۱۷۰).

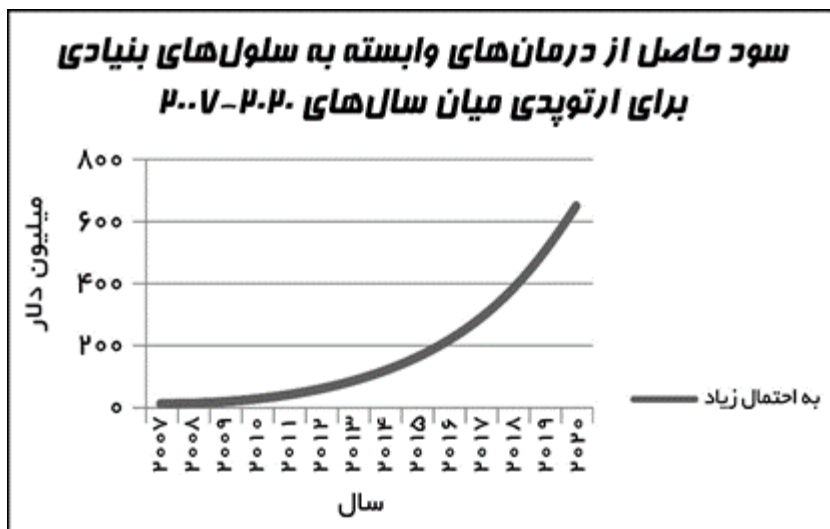
اخیراً انگلستان نیز در سطح مجلس اعیان، کمیته علم و فناوری خود را جهت تدوین استراتژی این کشور در زمینه پزشکی سامان داده است (۱۸۲). در تدوین این استراتژی‌ها بر نظام نوآوری و ارزشی، توسعه محصول، سرمایه‌گذاری بر بخش پژوهش، چالش‌های کارآزمایی‌های بالینی، شناسایی بیماری‌های کلیدی که گستره آینده پزشکی بازآفرینشی خواهد بود، تشویق به پژوهش‌های میان رشته‌ای و نیز طراحی یک سیستم هشدار دهنده پیرامون توسعه‌های بین‌المللی در زمینه پزشکی بازآفرینشی، تأکید نموده‌اند (۱۸۲).

همه این تلاش‌ها که در سطح جهانی صورت می‌گیرد، نشان دهنده پتانسیل بسیار بالای پزشکی بازآفرینشی در صحنه تجاری‌سازی است. زیرا رشد سالانه بازار کلی سلول‌های بنیادی و درمان‌های وابسته، ابزارهای توسعه دارویی و بانک بند ناف، ۲۹ درصد بوده و این فناوری، بازار فروشی بیش از ۱۱ میلیارد دلار را در سال ۲۰۲۰ میلادی به خود اختصاص خواهد داد (۱۷۹).

در چشم‌انداز نهایی طی بیست سال آینده، با حمایت و سرمایه‌گذاری ملی در پزشکی بازآفرینشی، رؤیای «بافت‌ها در خدمت تقاضا» به عالم واقعیت خواهد پیوست.



تصویر ۵۱: بازار فروش سلول‌های بنیادی در سناریوهای گوناگون



تصویر ۵۲: سود حاصل از درمان‌های بر پایه سلول‌های بنیادی، روندی پرشتاب را از خود نشان می‌دهد.

فاز سوم

رهیافت همگرایانه (یافت منطق سناریو)

در فاز سوم پروژه (رهیافت همگرایانه)، آشکار گردید که همگرایی علم، فناوری و جامعه (CKTS) و پارادایم پزشکی ژرف به عنوان عدم قطعیت‌های بحرانی موجود در فضای پزشکی آینده می‌توانند به عنوان منطق سناریو پزشکی آینده کشور مطرح باشند و از ماتریکس همگرایی CKTS و پزشکی ژرف، می‌توان به نگاشت سناریوهای چندگانه آینده پزشکی کشور اهتمام ورزید.

همگرایی چیست؟

همگرایی یک یکپارچه‌سازی (integration) ژرف دانش، ابزارها و همه گستره‌های وابسته فعالیت انسانی است که به جامعه این اجازه را می‌دهد که به پرسش‌های جدید پاسخ دهد، شایستگی‌ها (competencies) و فناوری‌های جدید خلق کند و بوم زیست‌های (ecosystems) فیزیکی یا اجتماعی مربوطه را تغییر دهد. چنین تغییراتی در بوم زیست‌ها، روندهای نوین (new trends)، مسیرها (pathways) و فرصت‌هایی را در فاز واگرایی (divergent) این فرایند تکاملی، گشایش می‌نماید.

به زبان دیگر، همگرایی شامل همه گستره‌های مربوط به توانایی‌های انسان و ماشین است که یکدیگر را قادر می‌سازند به جامعه اجازه پاسخ دادن به پرسش‌ها و حل مسائلی را بدهند که توانمندی‌های منفرد نمی‌توانند؛ همچنین اجازه خلق شایستگی‌ها، دانش، فناوری‌ها و محصولات را بر آن اساس و پایه می‌دهند. فرایند همگرایی (convergence)

(process) شامل فزونی یافتن و برهم کنش رشته‌ها، فناوری‌ها و جوامع به ظاهر گوناگون است تا:

- الف/ بتوان به سازش پذیری دو جانبه، هم افزایی و یکپارچه‌سازی نائل شد.
- ب/ به خلق ارزش افزوده (زایش چیزهای جدید با پیامدهای تندتر) جهت برآوردن اهداف به اشتراک گذاشته شده پرداخت.

چرا همگرایی مهم است؟

همگرایی:

- یک اصل بنیادی طبیعی است.
- یک رهیافت بنیادین در تفکر است.
- فرصتی برای توسعه علم و فناوری در جامعه دانشی است.

استفاده از رهیافت‌های یکپارچه در همگرایی با این هدف:

- راهبردی عمومی برای خلق ارزش افزوده (هزینه سودبخشی؛ مانند توالی‌یابی ژن) و تغییر دادن سیستم (چیزهایی که پیش از این امکان پذیر نبودند).

”باید به خاطر سپرد که هیچ چیز دشوارتر، شک برانگیزتر در توفیق و خطرناک‌تر در مدیریت، از خلق نمودن سیستم جدید نیست.“
مکیاولی (۱۵۱۳)

تصویر ۵۳

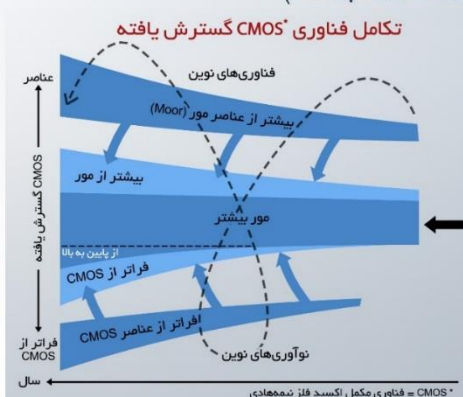
فرایند همگرایی یک فرایند تکاملی و غیر یکنواخت است. این فرایند به درجه‌ای ابتدایی از توسعه، در هر حوزه، نیاز دارد؛ این با دست یافتن به یک سازش پذیری دو سویه (reciprocal compatibility) (در میان حوزه‌های مطالعه) آغاز می‌گردد، مانند آنچه که در ارتباطات و تبادل دانش روی می‌دهد. این فرایند به تغییرات در سیستم، از لحاظ برهم گذاری، عملکردها و پیامدهای آن منتهی می‌گردد. برهم کنش‌های آغازین میان حوزه‌های مورد مطالعه ممکن است تصادفی یا تعمودی باشند. در تاریخ توسعه علم و

فناوری، این یک نمونه است که فرایند همگرایی با یک فرایند واگرایی دنبال و فزونی یابد یعنی جایی که دانش جدید به دست آمده در فرایند همگرایی شروع به کار بردن خلاقانه در همه فعالیت‌ها و موقعیت‌های جدید می‌کند. ارزش نهایی این چرخه همگرایی-واگرایی این است که به کاربردها و راه‌حل‌های علمی و فناوری غیر پیش‌بینی شده‌ای منتهی می‌شود. این فرایند از لحاظ مفهومی در فراتر از همگرایی رشته‌ها سیر می‌کند. به شکل چکیده، "همگرایی یک رهیافت برای حل مسئله است که از میان مرزهای رشته‌ای گذر می‌کند." و در این فرایند، فرصت‌های مرزشکنی را برای گسترش، غنی کردن و سودمند نمودن تجربه انسانی، فراهم می‌آورد.

از این منظر، همگرایی علم و فناوری بیش از تصور ساده ایجاد تیم‌های چند رشته‌ای (multidisciplinary team) جهت پرداختن به مسائل سخت، معنا می‌دهد در این فرایند همگرایی، ارتباطات مؤثر در تقاطع حوزه‌های متمایز، صورت می‌پذیرد. به صورت مهم، همگرایی نیاز به توسعه مفاهیم نوین و شیوه‌های جدید برای پژوهش، طراحی و همکاری دارد. همگرایی در تقاطع حوزه‌ها در گذر زمان پل برقرار می‌سازد و همزمان نیز ویژگی‌های متمایز کننده آن‌ها را حفظ می‌نماید و طاق واره زدن بر اهداف را جستجو می‌کند؛ به ویژه در مهندسی و توسعه فناوری‌های جدید و حتی در گستره‌هایی که علوم محض محسوب می‌شوند. همگرایی می‌بایست تجزیه و تحلیل اخلاقی و علوم اجتماعی را ادغام نماید و بر هر دوی نتایج و پیامدهای عمومی و احتمالاً غیر عمدی کار نیز تمرکز یافته و بهترین وسیله یکپارچه‌سازی ایده‌های جدید در فرهنگ انسانی را جستجو نماید. بنابراین، همگرایی نه تنها همه حوزه‌های علم و فناوری را گرد یکدیگر می‌آورد بلکه آن را با جامعه نیز متحد می‌کند.

فرآیند همگرایی

فرآیند همگرایی برهم‌کنش دگرگون‌ساز و فزونی‌یابنده فناوری‌ها، جوامع و رشته‌های به ظاهر گوناگون است. (این یک فرآیند پویاست)



- تا بتوان به سازگاری، هم‌افزایی و یکپارچه‌سازی دست یافت.

- و از طریق این فرآیند بتوان ارزش افزوده خلق نموده و اهداف مشترکی را بسط داد (به طریق پیش‌ران همگرایی).

تصویر ۵۴

همگرایی:

فقط پژوهش چندرشته‌ای نیست - همگرایی یک "فرآیند پیش‌ران یافته با هدف" یک سیستم است که می‌تواند شامل رشته‌های گوناگون، بخش‌ها و بازیکنانی باشد که موارد جدیدی را خلق کرده و سپس به شکل قابلیت‌ها و کاربردهای جدیدی زایش می‌یابد.

فقط به صورت پیوندهای هم‌اتفاقی نیست - همگرایی یک فرآیند برهم‌کنشی، پیش‌ران یافته با هدف با مشارکت به شکل گره‌ای (node) است. پیوندهای تنها به "سیلوه‌های اطلاعاتی" یا "محفظه‌های پژواکی" ممکن است منتهی شوند.

حکمرانی کردن بالا به پایین نیست - اما این حکمرانی با پیوندهای افقی و اصول خودسازماندهی نمود می‌یابد.

فقط به صورت تعداد بزرگی از مشارکت‌کنندگان نیست - اما این که چگونه آن‌ها به صورت جمعی برهم‌کنش می‌کنند و در راه هدف، مشارکت می‌نمایند، می‌باشد.

تصویر ۵۵

چشم‌انداز آگازین همگرایی بر روی حوزه‌های چهارگانه NBIC متمرکز بود (نانوفناوری، زیست فناوری، فناوری اطلاعات، فناوری‌های نوین بر پایه علوم شناختی). اما با گذشت زمان و نشست‌های متعدد، اهمیت علوم محض و معانی انسانی نیز توجه روزافزونی یافتند. هر چند که مفاهیم همگرایی علم و فناوری در اواخر قرن بیستم توسط ای. او. ویلسون (۱۹۹۹) و ری کورزوویل (۱۹۹۹) و دیگران معرفی گردید ولی با وجودی که جامعه عمومی کاملاً با واژه همگرایی خو نگرفته است، اهمیت همگرایی در علوم و فناوری به پیشرفت خود ادامه می‌دهد؛ همچنین حل موارد ملی و بین‌المللی، پزشکی، اجتماعی، اقتصادی، زیست محیطی و امنیتی، به صورت گسترده، در درون جوامع علمی و آکادمیک مورد قدردانی قرار گرفته‌اند.

تعدادی از دانشگاه‌های امریکایی هم چون دانشگاه دولتی آریزونا، هاروارد، MIT، استنفورد، دانشگاه دولتی نیویورک در آلبانی و دانشگاه ویسکانسین مادیسون (Wisconsin-Madison) در طی دهه گذشته، تلاش‌هایی را برای فربه کردن همگرایی در گستره‌هایی ویژه به انجام رسانده‌اند. همگرایی همچنین به شکل فزاینده‌ای در گستره‌های سیاستی به سطح دیداری رسیده است. برای مثال، تلاش‌های همگرایانه هدفمند توسط اتحادیه اروپا، کره، روسیه، ژاپن و چین در میان کشورهای دیگر، آغاز شده‌اند. چندین طرح چند لایه ملی و اتحادیه اروپا در زمینه علم و فناوری آغاز شده‌اند که در درون زمینه‌های سیاسی و الزامات خود از اجزاء رهیافت همگرایی استفاده می‌کنند. این نشان می‌دهد که در جهان تعاملی و بسیار پیچیده با تغییرات تند کنونی، از همگرایی نه تنها برای درک ابعاد این پیچیدگی‌های انسان و طبیعت استفاده می‌گردد بلکه در رام کردن پیشرفت‌های علمی و فناوری تند و نوین بنیادین نیز بکار برده می‌شود. بدین سان، طاق واره کاربردهای همگرایی بسیار متنوع بوده و از لحاظ عملی نیز گسترده می‌باشد و شامل بهبودی بخشیدن به «زنجیره نوآوری»، تولید دیجیتال و توزیع یافته، مراقبت‌های سلامت و آموزش فردگرایانه و یکپارچه شده، درک فرایند شناختی انسان، توانمندسازی افراد و گروه‌ها می‌باشد.

از این رو، امروزه همگرایی، مفاهیم و چشم‌انداز بسیار گسترده تری از مفاهیم همگرایی فناوری‌های چهارگانه NBIC یافته است و مفهوم جامعه (Society) نیز در خود لحاظ نموده است. بدین صورت که همگرایی دانش و فناوری برای سودمندی جامعه (CKTS)، فرصت طلایی برای پیشرفت در قرن بیست و یکم است. یکپارچه‌سازی دینامیک دانش، فناوری‌ها و جامعه، یک فرصت بنیادین برای پیشرفت انسانی است زیرا گسترهٔ رام کردن منابع زمین و در دسترس پذیری بودجه‌های کلان، به محدودیت‌های خود رسیده‌اند. در نتیجه، همگرایی به صورت نگاه نافذ به یکپارچه‌سازی دانش، فناوری و جامعه، می‌بایست سه هدف اصلی انسانی زیر را پوشش دهد:

الف/ بهروری اقتصادی را بهبودی ببخشد.

ب/ پتانسیل‌های انسانی را افزایش دهد.

ج/ کیفیت زندگی پایدار برای همه را تضمین کند.

بدین سان می‌توان چهار پلتفرم را برای همگرایی متصور شد.

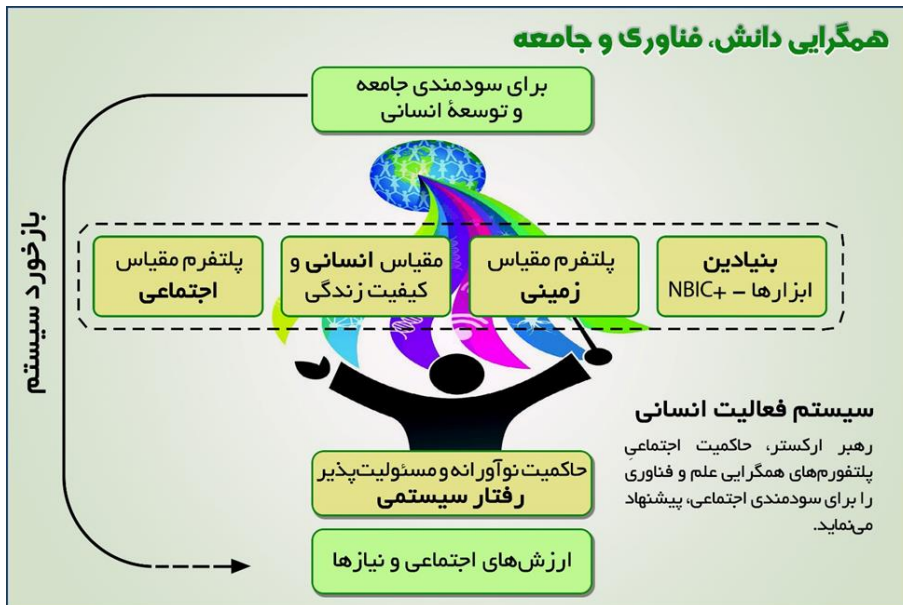
الف/ پلتفرم فناوری‌های بنیادین: در اینجا میراث فناوری‌های NBIC نقش مرکزی را دارند و بر این تأکید می‌شود که چگونه مجموعه‌های خاصی از حوزه‌های علم و فناوری می‌توانند با یکدیگر همگرایی بیابند.

ب/ پلتفرم مقیاس انسانی (Human-scale platform): این بخش بر مشارکت میان افراد جامعه انسانی، فناوری‌های در حال پدید و توسعهٔ فعالیت علمی، تأکید می‌ورزد.

ج/ پلتفرم مقیاس سیارهٔ زمینی (Earth-Scale Platform): حفظ سیارهٔ زمین به عنوان خانهٔ واحد انسانیت به انواع بسیاری از همکاری‌های بین‌المللی، میان فرهنگی و زیست محیطی، با مقیاس بزرگ، نیاز دارد.

د/ پلتفرم مقیاس اجتماعی (Societal-Scale Platform) پدیداری جامعهٔ جهانی به درک راه‌هایی که همهٔ مردم به شکل مثبت، از طریق به کارگیری عقلایی علم و

فناوری، همکاری می‌نمایند، نیاز دارد.



تصویر ۵۶

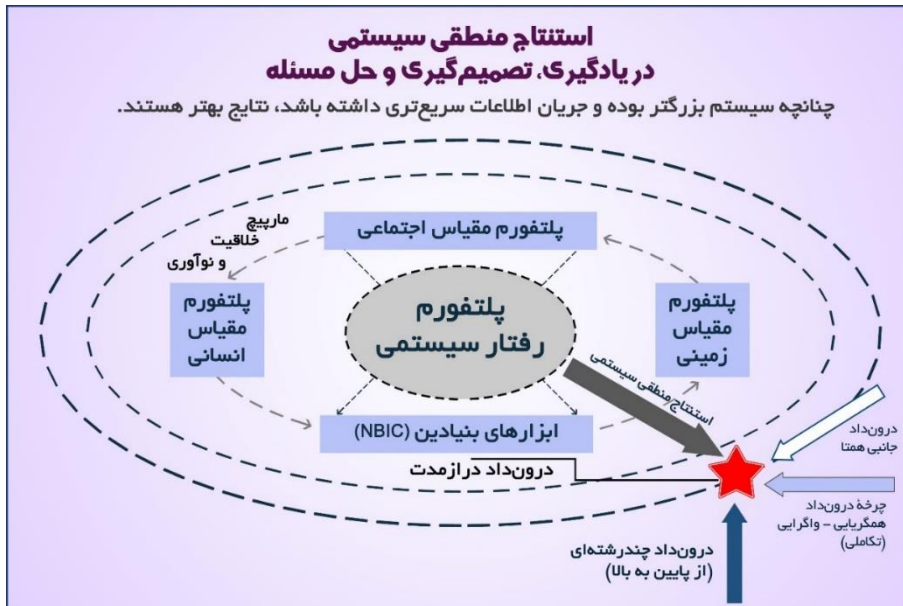
هر کدامیک از فناوری‌های NBIC از عناصر پایه (اتم، DNA، بیت یا سیناپس) شروع می‌شوند که عناصر ساختاری قرن بیست و یکمی پیشرفت را شکل می‌دهند و در درون سیستم‌های چندگانه یکپارچه می‌شوند و در نهایت فناوری‌های NBIC را می‌سازند. با یک رهیافت سیستمی با هدف عمومی (general purpose system approach)، همه چهار فناوری‌های NBIC به یکدیگر پیوند می‌یابند و هر فناوری نوپدید بنیادی، زایش‌های (Spin-off) در گستره خود و یا در خط برخورد با یکی یا بیشتر حوزه‌های دیگر NBIC دارا می‌باشد.

پلتفرم عمده دیگر، پلتفرم مقیاس انسانی است که ویژگی آن برهم کنش‌های میان افراد، به واسطه جفت‌ها و در گروه‌ها، میان انسان‌ها و ماشین‌ها و رایانه‌ها و میان انسان‌ها و محیط زیست می‌باشد. این پلتفرم توسط دو حوزه عمومی (انسان - فناوری - محیط زیست

و یکپارچه‌سازی مجازی انسان-ارتباطات) و دو پیش‌ران کلیدی (نیازهای بیوفیزیکی و نیازهای شناختی) توانمند می‌شود. برهم‌کنش‌های مقیاس انسانی میان افراد در فراتر از علوم شناختی گذر می‌کند و به درگیر شدن روان‌شناسی اجتماعی و علوم اجتماعی، به صورت عمومی‌تر، نیاز دارد. پلتفورم مقیاس انسانی بدین سان جزء سیستمی دیگر را یعنی پلتفورم مقیاس اجتماعی آماده می‌سازد. این پلتفورم به واسطهٔ فعالیت‌ها و سیستم‌هایی که افراد و گروه‌ها را در چندین مقیاس بزرگ‌تر پیوند می‌دهد، ویژگی می‌یابد؛ این پلتفورم همچنین شامل فعالیت‌های جمعی، سازمان‌ها، دستورالعمل‌ها توأمان با حاکمیت است. پلتفورم مقیاس اجتماعی با دو حوزهٔ عمومی («هم‌تکاملی انسان - فناوری» و «حاکمیت، سیاست‌های سرمایه‌گذاری و مقررات») و دو پیش‌ران کلیدی بیوفیزیکی (سلامت، آموزش، زیرساخت) و نیازهای شناختی (اخلاقی و معنوی) توانا می‌شود.

در زمانی، احتمالاً در آیندهٔ دور، جامعهٔ انسانی در فراتر از سیارهٔ کوچک‌مان گسترش خواهد یافت و منظومهٔ شمسی را در بر می‌گیرد ولی هم‌اکنون، بزرگترین مقیاس فعالیت‌های انسانی، پلتفورم مقیاس سیارهٔ زمینی است. این محیط زیست برای فعالیت‌های انسانی شامل سیستم‌های طبیعی جهانی، سیستم‌های ارتباطاتی و اقتصاد جهانی است؛ در این زمینه‌ها، محدودیت‌هایی برای تداخلات انسانی وجود دارد. این پلتفورم به واسطهٔ دو حوزهٔ عمومی («یکپارچه‌سازی زمین - فناوری» و «سیستم‌های زمینی») و دو پیش‌ران کلیدی (نیازهای بیوفیزیکی جهانی و نیازهای شناختی جهانی) توانا می‌شود. می‌توان پیشرفت اجزاء پلتفورم و سیستم‌های آن‌ها را از ابزارهای همگرا بنیادین یک فناوری NBIC به سه فناوری دیگر NBIC مشاهده نمود.

در سیستم کلی تکاملی فعالیت انسانی، لوپ‌های برهم‌کنش بازخوردی (Feedback interaction Loops) در درون هر پلتفورم عمل می‌نمایند و آن‌ها را در درون یک مارپیچ عمومی خلاقیت و نوآوری یکپارچه می‌سازند.



تصویر ۵۷

برهم‌کنش‌های سیستم فراگیر فعالیت کامل تکاملی انسان به واسطه ارزش‌های اجتماعی و نیازها به پیش رانده می‌شوند که موجب کنش‌ها و دگرگونی‌ها در یکی یا بیشتر چهار جزء ضروری، پلتفرم‌های عمومی همگرایی گردیده و در نهایت به پیشرفت توسعه انسانی منتهی می‌شود و این اثرات در نخست در روی یکی یا بیشتر چهار پلتفرم عمومی همگرایی مشاهده می‌شود. یکی از کانون‌های توجه CKTS، نفوذ فناوری‌های NBIC نوپدید با ارزش افزوده بالا بر روی پلتفرم‌های اساسی فعالیت انسانی است. با برقراری پلتفرم‌های ضروری و ارتباطات آن‌ها، این امکان وجود دارد که از استقراء (induction) و استنتاج (deduction) میان سطوح سلسله مراتبی متنوع سیستم جهت تصمیم‌گیری، ایجاد مشارکت و اهداف دیگر استفاده کرد.

تا کنون، تحقیق و توسعه برای فناوری‌های همگرا، به صورت واکنشی (Reactive) (با تصادفی) پابرجا مانده است تا اینکه خود را به صورت جامع و کل نگر، نظامند و با رهیافت کنشی (Proactive) نشان دهد. از این رو، به متدلوژی همگرایی برای کمک به

افراد جهت درک، هدایت و پیش بردن فرایند همگرایی نیاز است تا آن‌ها بتوانند به بهترین صورت ممکن، به ارزش افزوده و پیامدهای چشم‌اندازی همگرایی دست بیابند (۱۸۶-۱۸۳).

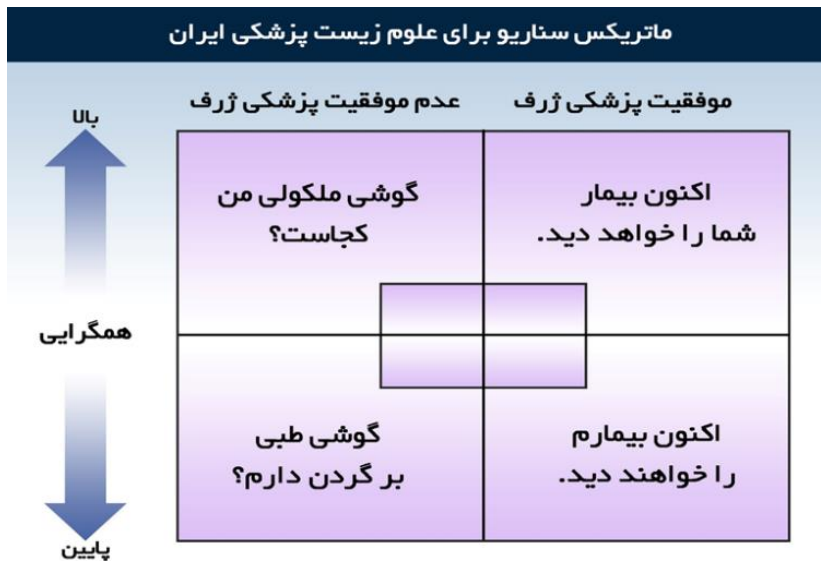
پزشکی فرادقیق: یک نقطه بحرانی

تغییر پارادایمی نگاه به سلامت و بیماری در حوزه پزشکی که بر پیشرفت‌های فناوری‌های دیجیتالی و ملکولی استوار است پزشکی را به سوی پزشکی فرادقیق 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" (۱۸۷ و ۱۸۸).

برای نیل به چنین هدفی از پزشکی فرادقیق، تلاش می‌شود که الگوی GIS هر انسانی براساس چندین لایه اطلاعات که هر لایه یکی از ده فناوری امیکس که می‌شناسیم، ترسیم گردد. این امیکس‌های دهگانه از ژنومیکس تا فیزیوم، اکسپوزوم، فنوم و ترسیم نگار اجتماعی (Social graph) 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، پروفایل بندی 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 (۱۸۷).

فاز چهارم

رهیافت خلاقانه (نگاشت سناریوها و نقشه راه فناوری)



تصویر ۵۸: ماتریکس سناریوهای آینده پزشکی برای کشور

نگاشت سناریوها

در فاز چهارم (رهیافت خلاقانه) به تدوین سناریوهای چندگانه آینده و نگاشت راه فناوری اقدام گردید. در تدوین سناریوها، با در نظر گرفتن روی دادن موارد عدم قطعیت‌های بحرانی که در فاز سوم پروژه (رهیافت همگرایی) گزینش شده بودند یعنی CKTS و پزشکی ژرف، به بیان داستان و روایت برای چهار سناریوی آینده پزشکی کشور

پرداخته شد (تصویر ۵۸).

سناریو الف / گوشی ملکولی من کجاست؟

از زمان آغاز اختراع گوشی پزشکی که نماد طبابت و طبیب نیز می‌باشد بیش از دویست سال می‌گذرد و این وسیله طبّی با وجود محدودیتی که در گردآوری داده‌های بیولوژیک از درون بدن دارد، توانسته است بر تجربه پزشکی ما اثر شگرفی بگذارد و به یک جزء جداناپذیر از معاینه فیزیکی و بررسی سلامت فرد تبدیل شده است. در مسیر تکامل گوشی سنتی پزشکی، گوشی ملکولی قرار دارد که توسط آن ما می‌توانیم واقعاً به اندرون بدن نگاه کنیم و اطلاعاتی به دست آوریم که بسیار شگفت‌انگیز بوده و بسیار دشوار است این اطلاعات را بدون هوش مصنوعی و یادگیری ماشین، ترجمان کنیم. این گوش ملکولی که شکل دگردیس یافته گوشی سنتی فیزیکی پزشکی می‌باشد به داده‌های امیکس‌های چندگانه از سطح ژنومیک تا فنومیکس و محیطی تکیه دارد و در واقع ابزاری برای به کارگیری دانش امیکس‌های چندگانه جهت ترجمان رویدادها و فرایندهای بدن در حالت بیماری و سلامت است. از این رو، هرچند که گوشی ملکولی یک مفهوم انتزاعی است ولی واقعاً کار گوشی سنتی پزشکی را در گستره‌ای بسیار وسیع تر به انجام می‌رساند و به اندرون بدن می‌نگرد. از این رو، گوشی ملکولی تبلور پزشکی ژرف است که فنوتیپ‌سازی ژرف هر فرد بیمار را با مدد دانش‌های امیکس‌های چندگانه به انجام می‌رساند و می‌تواند همان گونه که گوشی سنتی پزشکی نماد طبابت بوده است در پزشکی آینده نیز گوشی ملکولی این نقش را برای پزشکی ژرف ایفا نماید. در سناریو الف (تصویر ۵۸) روایت گوشی ملکولی من کجاست؟ ناظر بر این واقعیت است که سطح همگرایی علم، فناوری و جامعه بسیار بالا است ولی به دلیل نبود زیرساخت‌های فناورانه و فقر تکنولوژیک به دلیل عدم دسترسی به دست آوردهای فناوری‌های امیکس امکان شکل دهی به گوشی ملکولی برای هر فرد وجود ندارد و لذا پزشک در جستجوی گوشی ملکولی خود است و چنین عنوان می‌دارد که «گوشی ملکولی من کجاست؟» این شرایط

ممکن است به دلیل وجود و یا ادامه تحریم‌های ظالمانه از سوی آمریکا و کشورهای هم پیمان آن کشور بر ما حاکم شده باشد و موجب عدم دسترسی ما به فناوری‌های مورد لزوم برای خلق فناوری‌های امیکس و در نتیجه شکل دهی به گوشی ملکولی باشد.

سناریو ب/گوشی طبی برگردن دارم؟

این سناریو ادامه وضعیت کنونی جامعه در آینده است که سطح همگرایی در علم، فناوری و جامعه پایین بوده و به دلایل متعدد از جمله وجود تحریم‌ها، شکل‌گیری پزشکی ژرف و فنوتیپ‌سازی ژرف بیماران با مدد گوشی‌های ملکولی امکان‌پذیر نباشد و از این رو، در آینده، جامعه به صورت سنتی (ادامه پزشکی مدرن کنونی که آن را تجربه می‌کنیم)، به سیر خود ادامه خواهد داد و پزشک برای طبابت هنوز به گوشی طبی سنتی خود وابسته است. از این رو، چنین بیان می‌دارد: «گوشی طبی برگردن دارم؟»

سناریو ج/اکنون بیمارم را خواهند دید

در این سناریو، سطح توسعه همگرایی علم، فناوری و جامعه، در آینده کشور، پایین است ولی دسترسی به فناوری‌های امیکس، بسیار بالا می‌باشد و بازار سلامت در دست کشورهایی است که تولید کننده این فناوری‌ها بوده و جامعه ایرانی مصرف کننده مداوم آن‌ها می‌باشد. از این رو، برنامه‌های سلامت دیجیتالی و هوش مصنوعی و ساخت همیاران هوشمند در دست حوزه سلامت و خبرگان بالینی نبوده و حرفه مندان سلامت دیجیتالی در کشور، نقشی در طراحی و تدوین الگوها، الگوریتم‌ها و برنامه‌های کاربردی آن‌ها نداشته و بیماران نیز در فضای ابر (Cloud) خلق شده توسط بیگانگان غوطه‌ور هستند و خود پزشکان نیز در زمره مصرف کنندگان تام این فناوری‌های طراحی شده از بیرون می‌باشند. لذا در این سناریو، گفتار پزشک آینده چنین است: «اکنون بیمارم را خواهند دید».

البته هر چند فنوتیپ‌سازی ژرف از بیماران با مدد فناوری‌های امیکس در این سناریو به خوبی انجام می‌شود ولی به دلیل وجود گسست با نیازهای جامعه و ساختار نظام

سلامت (به دلیل نبود همگرایی علم، فناوری و جامعه)، این فنوتیپ‌سازی ژرف و پزشکی ژرف نمی‌تواند مدل ایده آلی برای نظام سلامت آینده کشور باشد.

سناریو د/اکنون بیمارم، من را خواهد دید

این سناریو، سناریو مطلوب و ایده‌آل است که در کشورهای توسعه یافته در آینده نمود می‌یابد و از تجانس موفقیت‌های پزشکی ژرف با همگرایی علم، فناوری و جامعه (CKTS) خلق می‌گردد. در واقع، در این سناریو، در سایه همگرایی با سطح بسیار بالا که در هر سه سوی علم، فناوری و جامعه رخ می‌دهد، به دلیل وجود زیر ساخت‌های فناورانه، امکان خلق و پدیداری فناوری‌های امیکس چندگانه به شکل ترکیبی در سطح بسیار پیچیده فراهم می‌گردد و به بیان دیگر، پزشکی ژرف، شکل گرفته و به حد نهایی توفیق‌های خود دست می‌یابد. در این هنگامه است که سلامت دیجیتال و هوش مصنوعی (یادگیری ژرف) به چنان درجه‌ای می‌رسند که بیماران از سطح سواد فناورانه و سلامت دیجیتال بسیار بالایی برخوردار می‌گردند و می‌توانند از ساز و کار ایجاد بیماری خود آگاه شوند و بر مبنای این آگاهی با جستجوی اطلاعات پزشکی، در فرایندی برهم‌کنش گرایانه قرار گرفته و با کاربست آن‌ها به صورت فردگرایانه، به تشخیص، درمان و حتی پیشگیری از بیماری خود، اقدام نمایند. این سناریو، بر بیمار مرکزی و قرار دادن بیمار در مرکز حلقه پیچیده سلامت تأکید دارد و این خود بیماران هستند که با خود مدیریتی، کنترل بدن خود را به دست می‌گیرند و پزشکان در این هنگامه فقط یک نقش مشارکتی را در فرایند بیماری و تندرستی بازی می‌کنند. در همین زمان است که بیماران دسترسی فراگسترده‌ای به پزشکان مجازی و هوش مصنوعی دارند که در قالب پزشکی واقعی نمود می‌یابند. این پزشکان مجازی همه مسائل پزشکی و تندرستی بیمار را رصد کرده و با تلفن هوشمند به او اطلاع می‌دهند و یا به صورت همراهان مجازی هوشمند نمود می‌یابند که در واقع ربات‌های همراهی هستند که نقش مشاور را ایفا می‌کنند و به بیمار کمک می‌نمایند تا فرایند کنترل بدن خود را در سلامت و بیماری به دست گیرد.

از این رو، در هنگام ویزیت بیمار توسط پزشک، بیمار چنان آگاه و از بیماری خود مطلع است که انگار این بیمار است که پزشک را می‌بیند و در این هنگام پزشک چنین بیان می‌دارد: «اکنون بیمارم، من را خواهد دید» که برگرفته از عنوان کتاب معروف آینده‌پژوه بزرگ بین‌المللی (دکتر اریک توپال) است (۱۸۹). اریک توپال برای ترسیم آینده پزشکی پیش رو، این عنوان را برای کتاب خود برگزید «اکنون بیمار شما را خواهد دید» که اوج شکل‌گیری پزشکی ژرف می‌باشد.

نقشه راه فناوری

در تدوین نقشه راه به سوی فناوری‌های همگرا، می‌بایست تصمیم‌گیری شود که چه فناوری‌هایی مهم‌ترین هستند تا گزینش شوند؟ چگونه می‌توان پیش‌ران‌ها را با فناوری‌ها و سیر تکاملی آن‌ها پیوند داد و در نهایت جهت نگهداشت سطح رقابت‌پذیری حوزه‌های سرمایه‌گذاری بر فناوری‌های چند نسلی (Multi-generation) مورد شناسایی قرار می‌گیرند. یعنی در اینجا می‌بایست چشم‌انداز رقابتی و نقشه راه را تا حد عناصر فناورانه آن ترسیم نمود.

پیش از ورود به بحث ترسیم نقشه راه فناوری جهت تدوین نقشه راه فناوری‌های همگرا، یادآوری این نکته مهم ضروری است که هنوز تفاهمی در سطح ادبیات سیاست علمی جهان پیرامون این که چه گستره‌هایی از فناوری و پژوهش و تحقیق 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 (The High Level Expert Groups 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، گزاره «فناوری‌های همگرا برای جامعه دانایی اروپا (CTEKS)»، تدوین گردید (۶۳).



تصویر ۵۹: نقشه راه فناوری برای پزشکی آینده ایران (گستردهای فناوری‌های همگرا و رهیافت‌هایی که پتانسیل زایش فناوری‌های همگرا را دارند).

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 گستردهای کاربردی که همگرایی ممکن است خود را نشان دهد، تمرکز اصلی وجود ندارد بلکه بر آن پافشاری می‌شود تا گستردهایی از فناوری را یافت نمایند که همگرایی می‌تواند به عنوان یک پیشاهنگ و ضربان ساز جهت ایجاد مرزشکنی در دانش و نوآوری، نقش خود را ایفا نماید.

در طراحی نقشه راه فناوری برای علوم پزشکی ایران، توجه اصلی ما بر رویکرد اروپایی استوار است. به بیان دیگر، ما بر موضوعات، گستردها، رهیافت‌ها و حوزه‌های پزشکی که

پر ارزش هستند و می توانند توسعه فناوری را در گستره های مورد نظر برانگیخته نمایند، تمرکز می یابیم.

در تدوین این نقشه فناوری، اصرار ما بر این است فناوری های بحرانی که می توانند با ترکیب رهیافت ها و شیوه های گوناگون از رشته ها و حوزه های مهندسی و علمی متفاوت، به زایش نوآوری در گستره زیست پزشکی و علوم سلامت منتهی گردند، شناسایی شوند. برای یافت این فناوری های بحرانی که خود نه تنها زایش یافته فعالیت های همگرایی بوده بلکه همگرایی های فراوانی را نوید می دهند، از مطالعات بیکرت (Beckert) و همکاران در قالب پروژه اروپایی CONTECS استفاده می کنیم (۱۹۰) با این حال به آن نیز بسنده نکرده و با نگاه به چشم انداز اسناد بالادستی توسعه علمی و فناوری ملی شامل نقشه علمی کشور در حوزه سلامت و سیاست های کلان سلامت جمهوری اسلامی ایران، بررسی ابروندهای حاکم بر فضای سلامت و آینده پزشکی، رصد کلان رشد و تحول فناوری های حوزه سلامت، نقشه علمی بنیاد ملی سلامت آمریکا (NIH) و پروژه های میان رشته ای موسسات وابسته آن و نیز نقشه راه تدوین یافته وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی جهت حرکت به سوی دانشگاه های نسل سوم، فناوری های همگرا و رهیافت های پارادایمی پزشکی که بر آینده پزشکی تأثیر گذار هستند، مورد شناسایی قرار می دهیم.

در حقیقت، این فهرست از فناوری ها، خود خوشه ای از فعالیت های میان رشته ای است که تاکنون انجام شده اند و در گذار تکاملی خود به سوی همگرایی و خلق فناوری های دیگر، سیر می کنند. از این رو، هر کدام از فناوری های این فهرست می تواند سرلوحه کار و نام گروه و هسته های میان رشته ای باشد که شرح آن در بخش پیشین، ارائه گردید؛ زیرا همچنان تأکید می نماییم، که پژوهش های میان رشته ای و توسعه آن می تواند در قالب فناوری های همگرا، روی دهند.

بی شک، در گزینش این فهرست، پتانسیل کاربردهای آن ها، همکاری های میان رشته ای و انباشت رو به فزونی پروژه های تحقیقاتی مؤثر بوده اند. به از سوی دیگر،

با مطالعه پروژه‌های علمی در حوزه سلامت و علوم زیست پزشکی، می‌توان آن‌ها را خوشه‌بندی نمود و در یکی از این فناوری‌ها جا داد.

گروه بیکرت با همین تمرین خوشه‌سازی (Clustering exercise)، به هشت گستره فناوری دست یافته است (۱۹۰). در تدوین نقشه فناوری برای علوم پزشکی ایران، هر چند از این هشت گستره، خوشه‌چینی می‌نماییم ولی به دلیل رخداد پارادایم پزشکی فرادقیق و پزشکی سیستمی، از این رهیافت‌ها که خود حاوی بسیاری فناوری‌های همگرا هستند نیز بی‌نهایت استفاده خواهیم کرد.

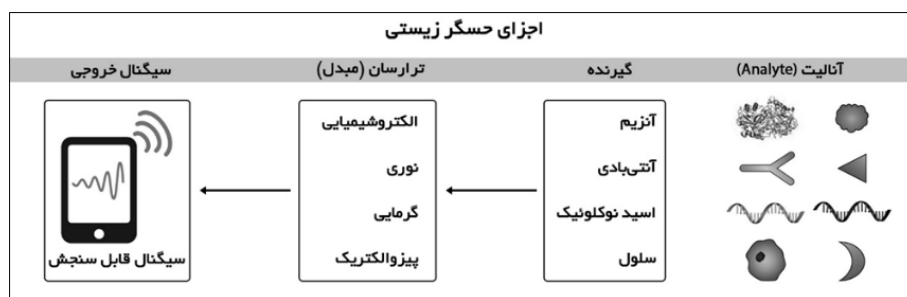
ما برای یافتن فناوری‌های بحرانی، (همانگونه که توصیف گردید) نه تنها از کارهای گروه بیکرت بهره جستیم بلکه از رهیافتی آینده‌پژوهانه در آینده پزشکی و فناوری‌های وابسته، به شیوه آنالیز روند استفاده کردیم. با نگرستن به ابروندها به گستره‌هایی از فناوری‌ها دست یافتیم زیرا که آکنده از فرصت‌های خلق فناوری‌های همگرا هستند. تفاوت بنیادین فهرست ما با فهرست بیکرت که برای پروژه اروپایی CONTECS فراهم آمده بود (۱۹۰) آن است که فهرست ما میل به علوم زیست پزشکی دارد، در حالی که فهرست بیکرت عمدتاً به فناوری‌های همگرا در حوزه زیست پزشکی میل می‌کند.

– هم‌کنش‌گاه (Interface) انسان – ماشین

هدف نهایی این گستره پژوهشی توسعه هم‌کنش‌گاه‌هایی است که ارتباطات مستقیم میان مغز انسان و اندام‌های مصنوعی و نیز انسان‌ها، رایانه‌ها و دیگر ماشین‌ها را فراهم می‌آورد. این گستره‌ای از همگرایی میان فناوری اطلاعات، علوم رایانه‌ای، گستره‌هایی از علوم شناختی، روانشناسی، علوم مواد، مکانیک زیستی و مهندسی است (۱۹۱) در چشم‌انداز آن می‌توان با کنترل ربات‌ها توسط اندیشه، بیماران فلج را قادر نمود تا بازوهای رباتیک را کنترل کنند. در واقع، دست‌آورد‌های هم‌کنش‌گاه انسان – ماشین، نقش اساسی را در ربات‌ها و ماشین‌ها در کاربرد در عرصه عمومی به ویژه جهت افراد سالمند و سالخورده که توانایی و یا دانش سخت‌افزاری و نرم‌افزاری ندارند، ایفا خواهد کرد (۱۹۲).

- زیست حسگرها

زیست حسگرها که در تعریف کلاسیک شامل یک جزء زیستی (مانند آنزیم، آنتی بادی، سلول کامل، DNA) و یک انتقال دهنده فیزیکی (مانند الکتروده، ابزاری اپتیکی) است و اکثراً برای آنالیزهای رایج مانند آنچه که در تشخیص بالینی انجام می گیرند، کنترل کیفی غذا، کنترل در فرایند تخمیرها و آنالیز زیست محیطی، به کار برده می شوند (۱۹۳).



تصویر ۶۰: نمایش شماتیک اصول عملکردی یک زیست حسگر:

شناسایی هدف آنالیت به واسطه گیرنده ملکولی مربوطه با ترارسانش پیام و خروجی آن توأم است.

در پزشکی فرادقیق، اندازه گیری های فعالیت های فیزیولوژیک تن آدمی و برخوردهای زیست محیطی وی بسیار مهم هستند زیرا می توان با ثبت و نگارش این اندازه گیری ها، آن ها را با پیامدهای سلامت، پیوند داد؛ زیرا هم اکنون می دانیم که عوامل رفتاری و زیست محیطی، بیش از عوامل ژنتیکی، مسئول مرگ زودرس می باشند. بر این اساس، پژوهش های برهم کنش ژن - محیط زیست و اپی ژنتیک، به ادغام عوامل خطر رفتاری و زیست محیطی با اطلاعات واریانت های ژنتیکی، توجه نشان داده اند تا چهارچوب علمی ای را برای پاسخ درمانی فراهم آورند. از این رو، ساخت و به کارگیری حسگرهای زیستی قابل پوشیدن (Wearable biosensors)، یکی از ستون های کلیدی پزشکی فرادقیق جهت گردآوری این اطلاعات زیستی می باشد. این حسگرهای سلامت پوشیدنی، شامل ساعت های هوشمند (که کاربرد رایج را در میان مردم یافته اند) و نیز حسگرهای تحقیقاتی

(که می‌توانند سطح برخورد رفتاری و زیست‌محیطی ما را ثبت و انعکاس دهند)، چنان راه پیشرفت را طی خواهند کرد که نه تنها نیازهای پزشکی فرادقیق را پاسخ خواهند داد بلکه از روابط پیچیده ژن، محیط‌زیست و سلامت نیز پرده بردار خواهند داشت. همچنین حسگرهای زیستی درونی می‌توانند میزان حرکت، موقعیت، شیوه جابه‌جایی و حمل‌ونقل، صدا، تصویر، برهم‌کنش‌های اجتماعی و پارامترهای فیزیولوژیک ما را رصد کنند. تلفن‌های هوشمند، نقش میانجی را میان حسگرهای زیستی قابل پوشیدن و انسان برای پارامترهای فیزیولوژیک مانند تنفس، دستگاه گردش خون، متابولیت‌های بدن و ژنوم انسان، بازی خواهند کرد (۱۹۴ و ۱۹۵).

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 (۱۹۴). 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 (۱۹۶).

فناوری‌های همگرا در رشد و توسعه زیست‌حسگرها نقش بی‌همتایی را ایفا می‌کنند. پیشرفت‌های اخیر در این فناوری‌ها موجب شده است که برچسب فلورسنسی به مواد نانویی امکان‌پذیر شده و در نتیجه محدوده مرز حساسیت زیست‌حسگرها افزایش یابد. همچنین استفاده از آپتامرها (Aptamers) یا نوکلئوتیدها، Affibodies، آرایه‌های پپتیدی (Peptide arrays) و پلی‌مرهای ملکولی نقش‌دار شده، ابزارهایی را برای توسعه زیست‌حسگرهای نوآورانه در برابر شیوه‌های کلاسیک عرضه نموده‌اند (۱۹۷). در هر

صورت، فناوری‌های همگرا در پیشرفت‌های زیست‌حسگرها، آن چنان تأثیرگذار بوده‌اند که هم‌اکنون می‌توان از ترکیب زیست‌حسگرهای چندگانه (Multiplexed biosensing)، نمونه‌گیری میکروفلوئیدی (Microfluidic sampling) و سامانه‌های انتقال صحبت کرد که با یکپارچه‌سازی، مینیاتورسازی، کاربرد مواد انعطاف‌پذیر برای بهبودی در قدرت بی‌سیم‌پذیری و آسان نمودن عملکرد، توأمان یافته‌اند (۱۹۴).

از سوی دیگر، فناوری‌های همگرا موجب امکان کاشتن زیست‌حسگر را در بدن انسان فراهم آورده‌اند. این زیست‌حسگرهای قابل کاشت (Implantable biosensors) که در پزشکی فرادقیق کاربردهای بی‌شماری را دارند، کلاس مهمی از زیست‌حسگرها هستند زیرا می‌توانند داده‌های دائم از سطوح یک آنالیت (Analyte) 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 زیست‌حسگرهای کاشتنی، پتانسیل عظیمی را در تشخیص، پایش، مدیریت و درمان گستره‌ای از شرایط بیماری را عرضه می‌دارند (۱۹۸). امروزه، زیست‌حسگرها در گستره‌ای متنوع کاربرد دارند که این محدوده شامل شناسایی متابولیت‌ها (برای مثال لاکتات یا قند) تا پایش الکترولیت‌ها (برای مثال سدیم، پتاسیم یا کلسیم)، در مایعاتی همچون عرق، ISF، بزاق و اشک در ارتباط با واکنش‌های آنزیمی و شناخت یونی (Ion-recognition reactions) می‌باشند. این کاربردها نشانگر آن هستند که زیست‌حسگرهای پوشیدنی پتانسیل بی‌همتایی را در کاربردهای جهان واقعی دارند (۱۹۹).

– فناوری‌های عصبی و کونکتوم

در سال‌های اخیر، پیشرفت‌های شگفت‌انگیز علوم اعصاب به سطحی رسیده‌اند که می‌توان درک جامعی را از فعالیت‌های مغز، ملکول‌های پیام‌رسان، سلول‌ها، مسیرهای عصبی، سامانه‌ها و رفتار متصور گردید. بر پایهٔ این پیشرفت‌ها در علوم اعصاب بوده است که اوباما در دوم آوریل ۲۰۱۳، آغاز برنامهٔ پیشاهنگ مغز (Brain Research Through)

Advancing Innovative Neurotechnologies - BRAIN) را کلید زد. اوپاما در سخنرانی تاریخی خود، دانشمندان را فراخواند تا تصویر دینامیکی از مغز در عمل فراهم آورده تا بر پایه آن بتوان درک نمود چگونه اندیشه می‌کنیم، چگونه می‌آموزیم و چگونه به یاد می‌آوریم.

در پاسخ به این فراخوان، رئیس بنیاد ملی سلامت آمریکا (National Institutes of Health - NIH) گروه کاری خود را در قالب یک فرایند میان‌رشته‌ای شکل داد که کشف الگوهای فعالیت عصبی و مکانیسم‌های مسیرهای زمینه‌ای که فرایندهای روانی و رفتاری ما را شامل درک، حافظه، یادگیری، طراحی، هیجانات و تفکر پیچیده را ساماندهی می‌نمایند، هدف قرار داده است. زیرا جستجو در این الگوهای فعالیت که در بدهای زمانی و مکانی روی می‌دهند ما را قادر می‌سازد که سامانه‌های ساده‌تر را که چگونه مسیرهای عصبی کار می‌کنند طراحی کرده و همچنین به درک جامع‌تر از این که چگونه مغز تفکرات پیچیده و رفتارها را خلق می‌نماید، نزدیک‌تر کند. این دانش برای هدایت توسعه شیوه‌های تشخیصی و درمانی و حتی امکان درمان قطعی بیماری‌های نورولوژیک که بسیاری از افراد را ناتوانمند نموده‌اند، بسیار ضروری می‌باشد (۲۰۰).

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

رفتاری جای داد (۲۰۱).

بنابراین، هدف برنامه پیشاهنگ مغز، سرعت بخشیدن به توسعه رهیافت‌های تجربی و نظری و نیز ضروریات فناوری‌های عصبی نوآورانه جهت درک دینامیسم و اصول ساختار و عملکرد مغز می‌باشد (۲۰۲).

پرسش علمی در قلب برنامه پیشاهنگ مغز آن است که چگونه فعالیت‌های الکتریکی و شیمیایی نوسانی از طریق مسیرهای آناتومیک پایدار جریان می‌یابند تا درک و رفتار ما را خلق نمایند؟ در آغاز، پل بروکا، در قرن نوزدهم با مطالعه موارد بالینی نشان داد که مناطق گوناگون مغز برای وظایف گوناگون ویژگی یافته‌اند. در بامدادان سده بیستم، سانتیگورامان کاخال و رهروان وی، آغاز به توصیف مسیرهای آناتومیکی نمودند که با پیوند مناطق گوناگون مغز، شبکه‌های عملکردی اعصاب را شکل می‌دادند. آن‌گاه فناوری ثبت یک نرون و بیولوژی ملکولی به ما نشان دادند که نرون‌ها در این شبکه‌ها از خود ویژگی‌های فیزیولوژیک نشان داده و اجزاء ملکولی نیز در این عملکردها سهیم می‌باشند. اخیراً نیز تصویربرداری عملکردی از مغز، تصویرهای فعالیت منطقه‌ای مغز که با گستره‌ای از عملکردهای شناختی انسان در پیوند می‌باشند را آشکار نموده است (۲۰۳). اما با این وجود هنوز نمی‌دانیم چگونه میلیون‌ها نرونی که وظیفه احساس و درک، تفکر، تصمیم و تحرک به صورت دینامیکی را دارند در درون مسیرهای عصبی و شبکه‌ها با یکدیگر پیوند یافته‌اند؟ حتی ساده‌ترین عمل حسی شامل فعالیت میلیون‌ها نرونی است که در بسیاری از مناطق گوناگون انتشار دارند. چگونه یک حس و درک ساده از فعالیت عصبی الگودار منشأ می‌گیرد و چگونه این حس و ادراک می‌تواند با هیجان، انگیزش و عمل در پیوند قرار گیرد؟ از رازهای ناشناخته در علوم اعصاب بوده که تاکنون دانش کنونی از پاسخگویی به آن ناتوان بوده است و امید می‌رود برنامه پیشاهنگ مغز از این ناشناخته‌ها پرده‌گشایی نماید (۲۰۳).

بنیاد ملی علم آمریکا (National Science Foundation) و بنیاد کاولی (Kavli Foundation) با گرد آوردن بیش از یکصد دانشمند علوم اعصاب در «کارگاه اصول فیزیکی

و ریاضی ساختار و عملکرد مغز»، به شناسایی اولویت‌های کلیدی و زیرساخت‌های فناوری جهت دستیابی به اهداف برنامه پیشاهنگ مغز پرداختند (۲۰۱). بر اساس این دیدگاه، برنامه پیشاهنگ مغز در قالب یک برنامه زمانی ۱۰ ساله سامان یافته است که در سال مالی ۲۰۱۶ با هدف اولیه توسعه زیرساخت فناوری در ۵ سال اول و کشف ناشناخته‌ها بر پایه این فناوری‌های توسعه یافته، در ۵ سال دوم آغاز می‌شود. این برنامه چند سازمانی توسط بنیاد ملی سلامت آمریکا (NIH)، بنیاد ملی علم (NSF)، آژانس پروژه‌های تحقیقاتی پیشرفته دفاعی (DARPA)، همراه با حمایت‌های انیستیتوی آلن برای علوم مغز، انیستیتوی پزشکی هوارد هیگز، بنیاد کاولی و بنیاد سالک برای مطالعات بیولوژیک، به پیش رانده خواهد شد (۲۰۴). از این رو می‌بینیم که ابعاد برنامه پیشاهنگ مغز آمریکا در مقایسه با پروژه مغز انسان اروپا (European Human Brain Project) و برینتوم چین (Brainnetome) بسیار بالاتر است و آن را در اندازه پروژه پیاده‌سازی انسان بر کره ماه، پروژه ژنوم انسانی و بمب اتم مقایسه نموده‌اند (۲۰۵ و ۲۰۶).



تصویر ۶۱: کونکتوم مغز انسانی

از این رو، می‌توان تصور نمود که در پس‌زمینه پیش‌ران پروژه مغز، بسیاری از فناوری‌های همگرا قرار دارند که بی‌شک بدون خودنمایی این فناوری‌ها، هیچ‌گونه پیشرفتی در زمینه نقشه فعالیت مغز صورت نخواهد گرفت. بنابراین، شناخت این فناوری‌های همگرا که به ویژه در تصویربرداری دینامیک مغز، ما را یاری خواهند داد، راه

را برای نه تنها ترسیم عملکرد مغز در سلامت بلکه در بیماری و شناخت مکانیسم‌های ایجادکننده پاتوفیزیولوژیک، هدایت خواهند نمود و بدین‌سان برای ما گذرگاهی پرهیجان برای اکتشاف دارو و توسعه سامانه‌های دارویی گشایش می‌نمایند. پیش از پرداختن به فراخوانی نقشه فعالیت مغز و کونکتوم، ما به فناوری‌های پیشرفته در این زمینه که برخاسته از فناوری‌های همگرا هستند، می‌نگریم.

+ فناوری‌های عصبی

همان‌گونه که فریمن دیسون (Freeman Dyson) بیان کرده است:

”راه‌های نوین در علم اغلب بیشتر با ابزارهای نوین گشایش یافته‌اند تا با مفاهیم جدید. اثر انقلاب به پیش رانده شده با مفهوم (Concept-driven)، توصیف چیزهای کهن به شیوه‌های جدید است. اثر انقلاب به پیش رانده شده با ابزارهای نوین (Tool-driven)، کشف چیزهای جدید است که بایستی آن‌ها را توصیف نمود“ (۲۰۷).

این به معنای آن است که همانگونه که طراحان برنامه پیشاهنگ مغز پیش‌بینی کرده‌اند، پنج سال دوم برنامه، هنگام درخشش فناوری‌های نوین و مرزשکن در علوم اعصاب خواهد بود که مرزهای دانش اعصاب را در خواهند نوردید. در هر صورت، از اهداف اولیه این برنامه، شتاب در تلاش‌هایی است که هدف آن‌ها آن است که بتوان از پتانسیل فناوری‌های موجود استفاده و ابزارهای کنونی را توسعه داد و نیز مفاهیم فناورانه نوآورانه در عرصه‌های علوم اعصاب را به گونه‌ای تشویق نموده که به صورت چشمگیری بتوانند درک ما را از این که مغز چگونه کار می‌کند گسترش دهند (۲۰۸).

توانایی نقشه‌برداری غیرتهاجمی، پایش و دستکاری فعالیت میلیون‌ها نرون در سطح تک سلول و توان تشخیصی میلی‌ثانیه‌ای به دلیل ماهیت کدر و پراکندگی نور در بافت عصبی زنده، با مانع روبه‌رو شده است. میکروسکوپ دو فوتونی، اجازه به تصویر کشیدن نرون‌های واحد در عمق یک میلی‌متری را می‌دهد و MRI عملکردی (fMRI)، شیوه‌ای غیرمستقیم جهت اندازه‌گیری فعالیت یکپارچه کلافی از نرون‌ها را فراهم می‌آورد. در جانور

بیدار در حال فعالیت، پروب‌های نوری برای به تصویر کشیدن و دستکاری مسیرهای عصبی در سطح تک سلول تا عمق یک میلی‌متری مورد نیاز است. این پروب‌ها دارای عمق میدانی و پهنای دید محدودی هستند. از این رو، فناوری‌های نوینی جهت رویارویی با این محدودیت جهت توسعه پژوهش‌های علوم اعصاب و توسعه شیوه‌های جدید برای تشخیص و درمان بیماری‌های مغزی مانند آلزایمر، اسکیزوفرنی، افسردگی و اعتیاد به مواد مخدر مورد نیاز است (۲۰۹). از فناوران و دانشمندان سراسر جهان، به ارسال پروپوزال‌هایی جهت توسعه تکنیک‌های تصویربرداری در عمق با دقت تشخیصی بالا درخواست شده است (۲۰۹).

در هر صورت، از چالش‌های بسیار بزرگ در نقشه‌برداری از مغز انسان، وجود چالش بزرگ تصویربرداری عصبی با دقت تشخیصی بالا در گستره فضایی - زمانی (Spatiotemporal) است (۲۱۰).

هم‌اکنون، نقشه‌برداری از ساختار و عملکرد مغز، یک گستره بسیار هیجان‌انگیز برای رشد تکنیک‌ها و فناوری‌های نوآورانه است. فناوری‌های مرزشکنی مانند تصویربرداری دو فوتونی، همراه با تصویربرداری کلسیمی و تصویربرداری ولتاژی، اولین دیدگاه دینامیک که چگونه مغز اطلاعات را در مسیرهای مدولار کد می‌کند، به ما ارائه داده‌اند (۲۱۱).

فناوری اپتوژنتیک (Optogenetics) نیز دستکاری دقیق فعالیت مسیر عصبی را با پالس‌های نوری امکان‌پذیر کرده است. این فناوری بدون شک علوم اعصاب را با حد دقت تشخیصی میلی ثانیه دچار تحول خواهد ساخت (۲۱۲). افزون بر نوآوری‌های تکنیکی که در جانوران آزمایشگاهی انجام شده‌اند، تصویربرداری عصبی از انسان نیز طی دهه گذشته رشد فراوانی را از خود نشان داده است. پروژه کونکتوم انسانی، تصویربرداری از ماده سفید را بهبودی بخشیده و دیدگاه‌های جدیدی را از ساختار سه بعدی دسته‌های فیبری در مغز انسان زنده، ارائه داده است. بهبود فناوری fMRI، نقشه‌های بهتری از فعالیت مغز انسان ارائه داده و این اجازه را فراهم کرده است تا مکان‌یابی دقیقی از فعالیت‌های پیچیده‌ای همچون زبان، هیجان، تصمیم‌گیری و توهمات انجام شود. حتی آنالیز پیام‌های fMRI از

افرادی که کاری انجام نمی‌دهند، یعنی تصویربرداری در حالت استراحت، به عنوان مارکر نیرومندی برای صفات شناختی (Cognitive) مورد کاوش قرار گرفته است (۲۱۱).

فناوری fMRI دارای حد تشخیصی بالایی در ابعاد فضایی و زمانی بوده و می‌تواند نوید دهنده گستره‌های نوینی در تصویربرداری عصبی در عرصه‌های بالینی باشد (۲۱۳). باید در نظر داشت که عملکرد مغز یک فرایند دینامیک است که تغییرات آن در مقیاس میلی‌ثانیه روی می‌دهد و بسیاری از تکنیک‌های نقشه‌برداری کنونی حالت استاتیک دارند. مسیرهای عصبی شامل حداقل ۱۰۶ سلول در یک شبکه تکرار شونده پیچیده است ولی نوروفیزیولوژی به صورت کلاسیک بر ثبت یک سلول و یا در نتیجه پیشرفت‌های اخیر، ثبت کلافی از سلول‌ها استوار است. تصویربرداری عصبی انسان می‌تواند مغز در حال عملکرد را نشان دهد اما هر یک میلی‌متر مکعب وکسل (Voxel) شامل حداقل ۸۰ هزار نرون و ۴/۵ میلیون سیناپس است. یک اسکن fMRI با ۶۸۰ هزار وکسل می‌تواند تغییرات موضعی در جریان خون و مصرف اکسیژن را نشان دهد ولی این تغییرات دارای حد بزرگنمایی و تشخیصی پایین بوده و نشانگان به آهستگی برای فعالیت نرونی محسوب می‌شوند. عمده پیشرفت‌ها در دهه گذشته، بر پایه بهینه کردن ابزارهای موجود مانند MRI و ثبت فیزیولوژیک همراه بوده است. هم‌اکنون زمان خلق نسل نوینی از ابزارها است. این چشم‌انداز با مشارکت تیم‌های گوناگون دانشمندان فیزیک نور، فناوری نانو، شیمی آلی، علوم مواد، بیولوژی ملکولی، علوم محاسباتی و دیگر گستره‌ها، در قالب فعالیت‌های میان‌رشته‌ای، امکان‌پذیر شده است (۲۱۱ و ۲۱۲).

رشد فزاینده دانش پیرامون دستگاه مرکزی عصبی و در توافمان با توسعه تجهیزات بهتر و رهیافت‌های نوین، رقابت سنگینی را در گستره مغز و ادوات تعاملی رایانه (Computer interactive device) برانگیخته است. در این گستره، شاخه‌های متنوع علم و فناوری با یکدیگر همگرایی می‌یابند که شامل هوش مصنوعی، فناوری نانو و بیوانفورماتیک است که متخصصین این رشته‌ها با مهندسين همکاری می‌نمایند تا دانش مغز را به ادوات و کاربردهای فناوری‌های عصبی ترجمان کنند (۲۱۴). در واقع، فناوری‌های

عصبی با دیگر توسعه‌های علمی همگرایی می‌یابند تا انسانیت را ارتقا داده و جامعه را متحول سازند و جالب آن است که رشد و توسعه در زمینه فناوری‌های همگرای عصبی به صورت مستقل از بودجه دولتی، رو به فزونی دارد (۲۱۵)؛ زیرا در فراتر از کاربردهای بالینی و درمانی، پیشرفت در فناوری‌های عصبی می‌تواند فزونی شناختی (Cognitive augmentation) را امکان‌پذیر نموده و یک گوشی آیفون داخلی ساخته شود که این اجازه را به کاربران می‌دهد که به شکل مستقیم به شبکه‌های دیجیتالی (بدون تایپ بر روی صفحه اسکرین یا Keyboard) متصل شوند و این خود بخشی پرمفعت از دیدگاه اقتصادی، برای فعالان این حوزه می‌باشد.

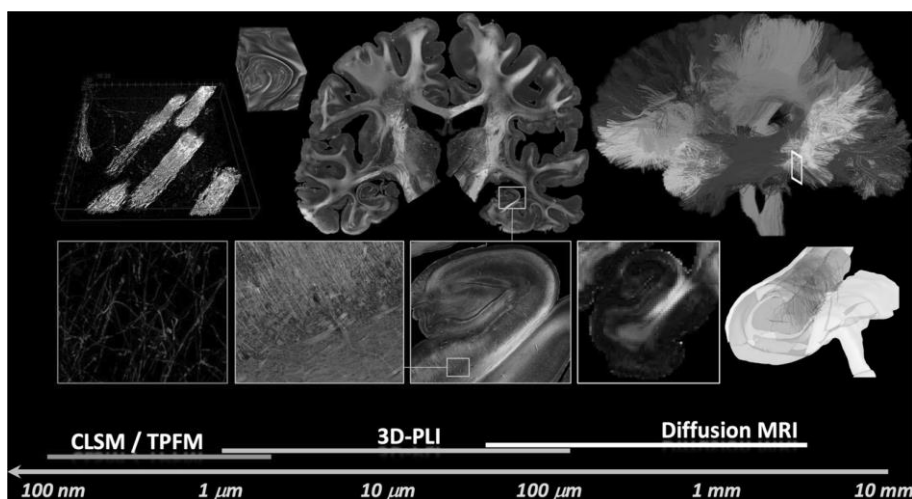
+ پروژه مغز انسان (The human brain project)

افزون بر پروژه BRAIN که هم‌اکنون بیش از ۵۰۰ آزمایشگاه در سراسر آمریکا بر روی آن کار می‌کنند و پروژه پیشاهنگ دولتی چین تحت عنوان «بنیاد چین برای پژوهش‌های مغز (Chinese institute for brain research)» که در سال ۲۰۱۶ معرفی شد و در سال ۲۰۱۸ راه‌اندازی گردید و هدف آن مطالعه مغز و فناوری‌های هوشمند همانند مغز است و پیش‌بینی می‌شود که ۱۲۰۰ پژوهشگر و متخصصین بالینی تا سال ۲۰۲۲ در این پروژه درگیر شوند، اتحادیه اروپا نیز پروژه مغز انسان را در دست اجرا دارد (۲۱۴). در این پروژه که ۵۰۰ دانشمند و ۱۰۰ دانشگاه در آن مشارکت دارند، از کشورهای آمریکا و چین نیز در مطالعه همکاری بر روی علوم اعصاب، رباتیک، علوم رایانه‌ای و دیگر گستره‌های مرتبط استفاده می‌شود و آکنده از ایده‌های جدید برای رشد و تکامل فناوری‌های همگرا نوپدید است (۲۱۴ و ۲۱۶ و ۲۱۷).

این تلاش‌های همه جانبه و فراگیر برای این است که مغز انسان، پیچیده‌ترین موجود بیولوژیک در عرصه گیتی است و درک آن که چگونه کار می‌کند (از طریق شناخت ملکول‌ها، سلول‌ها، مدارها و سامانه‌هایی که رفتار، درک، تفکر و هیجان ما را امکان‌پذیر می‌نمایند)، هدف نهایی دانش علوم اعصاب است (۲۱۸). متخصصین علوم اعصاب که در

سطح ملکولی کار می‌کنند، نتایج پژوهش خود را با پژوهشگرانی که بر روی فناوری‌های شناختی و سامانه‌های سامانه‌های مربوطه تحقیق می‌کنند به اشتراک و تبادل نظر قرار می‌دهند تا بتوانند اصول نوروبیولوژی را به سوی تئوری‌های نوین و مدل‌های استوار، سوق دهند تا بدین‌سان مطالعات شبیه‌سازی و توسعه سامانه‌های محاسبه‌گری نورومورفیک (Neuromorphic computing systems) را شتاب دهند. هر چند هم‌اکنون تئوری‌ای جامع که فرایندسازی اطلاعات در مغز را توصیف کند وجود ندارد ولی اطلاعات حاصله از کاربرد فناوری‌های همگرا می‌توانند رهیافت‌های نوینی را برای سامان‌دهی چنین تئوری‌ای در آینده ترسیم نمایند.

هم‌اکنون رهیافت پروژه مغز انسان اتحادیه اروپا، مرزشکنی‌های چشمگیری را در این زمینه آفریده است مانند توسعه الگوریتم‌های یادگیری بر پایه ولتاژگذاری کوتاه‌مدت و نوکتیز (Spike-based learning algorithms) که در رایانه‌های نورومورفیک (Neuromorphic computers) با هدف عمومی ساخت نسل جدید هوش مصنوعی به کار برده شده‌اند. همچنین پیشرفت‌های چشمگیری در درک و اساس عصبی پدیده‌های «یادگیری» و «درک» (Perception)، حافظه فضایی (Perception)، یکپارچه‌سازی چندحسی (Multisensory integration)، خواب و هوشیاری بر پایه پروژه مغز انسان اتحادیه اروپا رخ داده‌اند که این‌ها چندی از مثال‌هایی هستند که همگرایی علوم اعصاب و فناوری اطلاعات و ارتباطات (ICT) را در یک چهارچوب مشترک نشان می‌دهند. این همگرایی‌ها، راه نوینی را به سوی درک بهتر پیچیدگی مغز باز می‌نمایند. از این رو، تهی از اندیشه نیست که گفته شود پروژه مغز انسان یک سینرژسم میان علوم اعصاب، محاسبه‌گری، انفورماتیک و فناوری‌های الهام یافته از مغز است (۲۱۹).

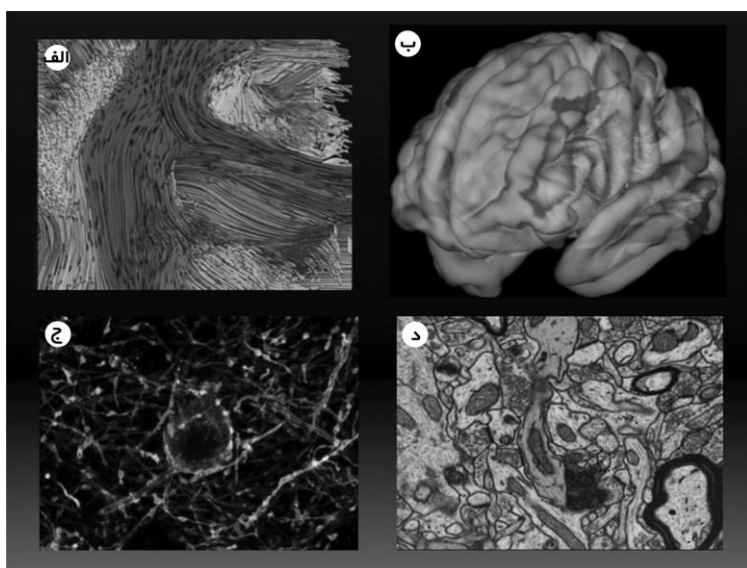


تصویر ۶۲: سازمان‌یابی چندمقیاسی همبندی مغز

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

همگرایی علوم اعصاب با فناوری‌های پیشرفته در این پروژه که به ویژه بر مغز تکیه دارند می‌تواند تنگنای موجود در راه کشف و توسعه دارو را زدوده و موجبات رشد و شکوفایی در راه یافت داروهای جدید را فراهم آورد زیرا با وجود پیشرفت‌های بسیار شگفت‌انگیز در حوزه علوم اعصاب ما با کمبود داروهای جدید در گستره روان

اعصاب‌شناسی روبه‌رو هستیم و این خود نشانگر آن است که چگونه این همگرایی می‌تواند چشم‌انداز روشنی را برای توسعه در این زمینه برانگیخته سازد. بنابراین، پیشرفت در علوم اعصاب چنانچه با فناوری همگرایی یابد نه می‌تواند تنها نوید دهنده یافت مکانیسم‌های بیماری روان عصبی باشد بلکه داروهای نوینی را عرضه می‌دارد (۲۲۰).



تصویر ۳: مقیاس‌های فضایی آنالیز ساختاری

الف) ماکروکونکتومیکس؛ تصویربرداری DW MRI با تقریباً بزرگنمایی فضایی میلی‌متری که می‌توان نقشه‌برداری غیرتهاجمی تراکت‌های دراز را در مغز کامل انسانی انجام داد و سپس به مناطق تعریف شده عملکردی در آزمایشات fMRI در همان مقیاس فضایی همچنان که در قسمت ب مشاهده می‌شود، مرتبط نمود.

ج) رهیافت‌های مزوکونکتومیک می‌توانند همبندی موضعی و میان ناحیه‌ای را در حد بزرگنمایی سلولی (مقیاس فضایی میکرومتری) نقشه‌برداری کنند.

د) با بازساخت میکروسکوپ الکترونی متراکم با بزرگنمایی در سطح نانومتری و برش‌های سریالی ۵۰ تا ۱۰۰ نانومتری می‌توان نقشه‌برداری میکروکونکتومیک مداربندی در سطح سلول‌های واحد و سیناپس‌ها را انجام داد. ارتباط دادن این سه سطح آنالیز ساختاری به یکدیگر و به جریان‌های داده‌های تجربی ژنتیکی، الکتروفیزیولوژیک، اپتیکی، مشوش کردن (Perturbation)، رفتاری و غیره، یک چالش مرکزی در پروژه پیشاهنگ BRAIN است.

برای مثال، کاربرد فناوری تصویربرداری fMRI، توانسته است پیوند یافتگی میان مناطق مغز را که پیوندهای ساختاری‌ای با یکدیگر ندارند را آشکار سازد و مدل‌های فرایندی‌ای را عرضه بدارد که ابزارهای نیرومندی برای توصیف عملکرد پیچیده شناخت، تنوع فردی و بیان رفتاری پاتولوژی‌های عمومی در بیماری‌های نورولوژیک و روان پزشکی را به دست می‌دهند (۲۲۱). بر همین اساس است که کشورهای دیگر مانند کانادا، استرالیا، کره جنوبی و حتی ایران نیز در حال پیاده‌سازی پروژه‌های ویژه خود برای نقشه‌برداری از مغز و بررسی عملکرد آن با استفاده از فناوری‌های همگرا در قالب پروژه‌های کلان پیشاهنگ ملی هستند. بی‌شک این تلاش‌ها نه تنها راه‌های جدیدی را برای درمان بیماری‌های مغزی و بیماری‌های روحی - روانی ارائه می‌دهند بلکه فناوری‌های وابسته به هوش مصنوعی را نیز پیشرفت می‌دهند.

استفاده از این فناوری‌های همگرا از این لحاظ اهمیت می‌یابند که شاید ما بتوانیم تا حد فراوانی بیماری آلزایمر را از طریق پلاک‌های آن مورد رصد قرار دهیم. اما در بسیاری از بیماری‌های روانی و عصبی ما دقیقاً نمی‌دانیم که در مغز افراد دچار این بیماری‌ها چه می‌گذرد مانند اسکیزوفرنی، افسردگی، درد مزمن، سندرم تور (Tourette's syndrome) و... ولی آشکار است که آن‌ها را باید بیماری‌های مداری (Circuit disorders) دانست (۲۲۲). از این رو، برای شناخت این بیماری‌ها و به کار بردن داروهای مؤثر، ما نیاز داریم که مداربندی عصبی مغز را در شرایط سلامت و بیماری بدانیم و این تا حد زیادی از انجام پروژه‌های شبیه به پروژه مغز انسان آمریکا و اتحادیه اروپا فراهم می‌آید که در تعاریف خود آن را در پروژه کونکتوم انسانی جستجو می‌کنند.

+ کونکتوم انسانی (The human connectome)

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

لحاظ مهم است که درک عملکرد یک شبکه به شناخت عناصر و چگونگی به هم پیوندیافتگی آن‌ها نیاز دارد. به چنین مجموعه داروهایی 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 روان شناسی، نقش بی‌همتایی را ایفا می‌نماید و بی‌شک در رشد و بالندگی رشته نوپدید انفورماتیک عصبی (Neuroinformatics) بسیار مهم است. در هر صورت، آنچه اهمیت دارد آن است که مجموعه داده‌های حاصل از کونکتوم انسانی، ابزار مهمی در مدل‌سازی مکانیستیک و ترجمان داده‌های عملکردی مغز انسان است (۲۲۳).

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

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

سئونگ، دچار کونکتوپاتی (Connectopathies) می‌گردند (۲۲۴).

البته همان‌گونه که اشاره شد هنوز راه درازی مانده است تا به انتهای پروژه کونکتوم انسانی نائل شویم. تا کنون فقط یک کونکتوم تکمیل شده است و آن مربوط به کرم گرد *C. elegans* است که حاوی فقط ۳۰۰ نرون با ۷ هزار اتصال است که ترسیم پیوند یافتگی نرونی آن چند سال به طول می‌انجامد. اما در نظر بگیرید که کونکتوم شما ۱۰۰ میلیارد بار بزرگ‌تر از این کرم گرد است و یک میلیون بار اتصال بیشتر از ارتباطات حروف ژنومی شما دارد. از این رو، همان‌گونه که سئونگ گفته است: «ژنوم‌ها در مقایسه با کونکتوم‌ها، یک بازیچه هستند.» با این وجود، پژوهشگران در راه بازگشایی کونکتوم انسانی بسیار پابرجا هستند و آن‌ها تلاش می‌کنند تا از مقیاس ماکرو به وسیله MRI پیشرفته با فناوری‌های نوین مانند dMRI و fMRI به مقیاس میکرو به وسیله میکروسکوپ‌های پیشرفته الکترونی حرکت نمایند تا به هدف نهایی «یک سیناپس در یک لحظه (One synapse at a time)» توفیق یابند (۲۲۴). از این رو، پروژه کونکتوم انسانی در سه مقیاس، در توصیف ساختارهای مغز گام بر می‌دارد:

۱/ مقیاس ماکرو شامل مناطق مغز و مسیرها

۲/ مقیاس مزو (Mesoscale) شامل ریزستون‌ها (Minicolumns) و الگوهای ارتباطی آن‌ها

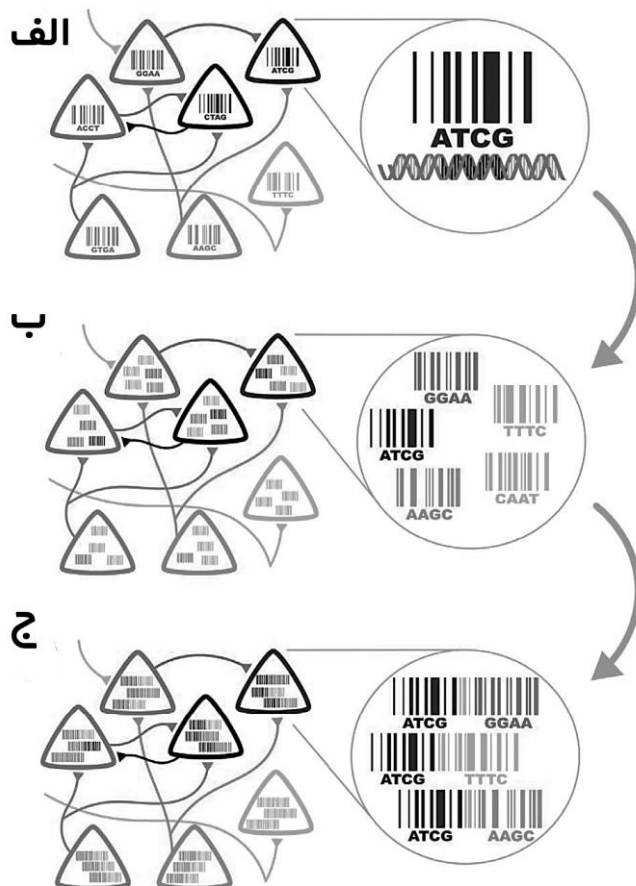
۳/ مقیاس میکرو شامل نرون‌های واحد و سیناپس‌ها (۲۲۳)

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

از این رو، به نظر می‌رسد که همانند پروژه ژنوم، پروژه کونکتوم نیز حاوی چنین پیچیدگی‌های بغرنج بوده و بدین‌سان هر دوی ژنوم و کونکتوم، شبکه‌های پیچیده‌ای را می‌آفرینند (۲۲۳). این واقعیت حاکی از آن است که برای دست یافتن به رازگشایی از این پیچیدگی‌های بغرنج ما نیز به فناوری‌های بسیار پیشرفته‌ای داریم که بی‌شک آن را باید در همگرایی فناوری‌ها جست. اگر پیوندیافتگی تعیین‌کننده عملکرد مدارهای عصبی است، ممکن است بتواند نقشه‌برداری مداری در حد فرادقیق تک نرون، در قلب نقشه‌برداری مدارهای کامل با توان عملیاتی بالا (High-throughput mapping) در آینده در فراتر از قالب‌های میکروسکوپی، نوید بخش باشد. برای مثال، BOINC (بارکدگذاری اتصالات منفرد نرونی (Barcoding of individual neuronal connections))، شیوه‌ای برای تبدیل مسئله پیوندیافتگی به شکلی است تا بتوان توسط توالی‌یابی DNA با توان عملیاتی بالا، به خوانش پرداخت تا به توالی‌یابی کونکتوم نائل شد. کاربرد واژه توالی‌یابی از آن جا قابل دفاع است که مقیاس آن یعنی توالی‌یابی میلیاردی نوکلئوئید در روز که هم‌اکنون یک امر رایج است، یک همتای طبیعی پیچیدگی مدارهای عصبی است. در هر صورت، ارائه یک تکنیک با توان عملیاتی بالا ارزان برای برقراری پیوندیافتگی مداری در سطح آشکارسازی یک نرون می‌تواند پژوهش‌های علوم اعصاب و علوم دارویی را در این حوزه متحول سازد (۲۲۵).

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

بیماران با علائم پیچیده نورولوژیک و روان پزشکی ارائه دهد (۲۲۶).



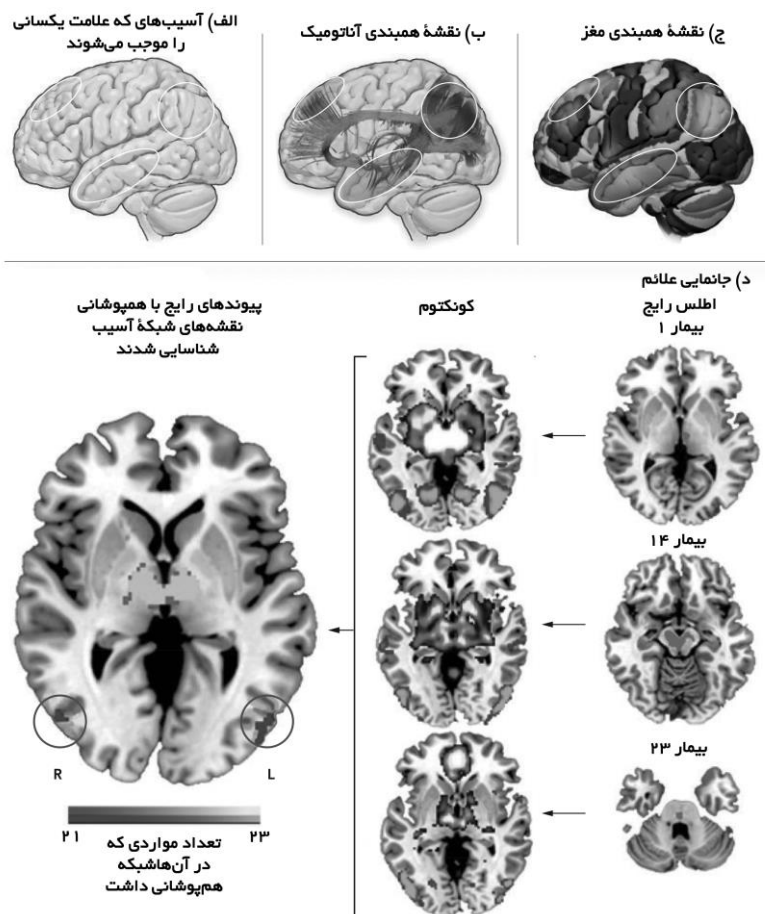
تصویر ۴: تبدیل همبندی (Connectivity) به مسئله توالی‌یابی را می‌توان از لحاظ مفهومی به سه جزء شکسته نمود. هر جزء BOINC دلالت‌های احتمالی بسیاری را دارد.

الف) نخست هر نرون می‌بایست با یک توالی منحصر به فرد نوکلئوتیدی (یک بارکد از DNA) برجسب زده شود.

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

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

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



تصویر ۶۵: استفاده از کونکتوم مغز انسانی جهت مکان‌یابی علائم حاصل از ضایعات فوکال مغزی

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

در مثال دیگر، با استفاده از رهیافت بر پایه کونکتومیکس، آشکار گردید که افزایش پیام‌دهی دوپامینرژیک دو جنبه مرتبط دینامیک قشر مغزی را در مقیاس بزرگ در هنگام عملکرد شناختی تنظیم می‌نماید و درجه این تنظیم شدن می‌تواند تفاوت بین فردی را در سودمندی رفتاری القاء شده توسط ال‌دوپا را توصیف کند. بنابراین، نقش دینامیک دوپامین در ابقاء ارتباط میان سامانه‌های قشر مغزی در سطح کونکتومیک و درجه تفاوت میان فردی در پاسخ به لودوپارا ترسیم می‌کند. در هر صورت، در آینده، پیشرفت‌های کونکتومیکس همراه با نقشه‌برداری از مغز و بررسی فعالیت دینامیک مغز، می‌توانند در پژوهش‌های فارماکولوژیک و ارزیابی کارآمدی و ایمنی دارویی، نقش مهمی را داشته باشند (۲۲۷).

- بیولوژی سینتتیک

بیولوژی سینتتیک یک گستره دانشی نوپدید است که با خود انبوهی از امکانات و کاربردهای بالقوه را حمل می‌نماید و از آنجا که رشته‌های گوناگون را از مهندسی تا علوم پایه با یکدیگر درهم می‌آمیزد، بیشتر چنین می‌نماید که سیمای یک علم میان رشته‌ای

را داشته باشد. در گزارش آکادمی سلطنتی مهندسی، بیولوژی سینتتیک را به صورت رشته‌ای که طراحی و مهندسی اجزاء (Parts)، ادوات (Devices) و سامانه‌ها (Systems)، بر پایه بیولوژی را هدف قرار داده است، تعریف شده است (۲۲۸). بر پایه این تعریف، می‌توان بیولوژی سینتتیک را به صورت کاربرد اصول مهندسی در سطح اجزاء اساسی و پایه «بیولوژی»، چکیده نمود.

از این دیدگاه، بیولوژی سینتتیک، مهندسی بیولوژی است که چشم‌اندازهای مهندسی را در تمام سطوح سلسله مراتب ساختارهای بیولوژیک، از سطح ملکول‌های واحد تا کل سلول‌ها، بافت‌ها و ارگانیسم‌ها، به کار می‌برد. از دیدگاه جوهری، بیولوژی سینتتیک، می‌تواند طراح «سامانه‌های بیولوژیک» را به شیوه‌ای منطقی و سیستمی جلوه دهد (۲۲۹). وجود واژگانی هم‌چون «طراحی»، «مهندسی» و «ادوات» در تعریف بیولوژی سینتتیک، آن را از بیولوژی سیستمی، جدا می‌سازد (۲۳۰). آنچه که در پس زمینه بیولوژی سینتتیک هویدا است، وجود ماهیت «طراحی منطقی» آن است. بیولوژی همیشه یک علم بسیار توصیفی بوده است که به مفاهیم «استانداردسازی» که جزء لازم در مسیر ساخت‌وساز و تولید است، بی‌اعتنا بوده است (۲۳۱). در هر دو شاخه علم بیولوژی سیستمی و بیولوژی سینتتیک، از علوم ریاضی، محاسباتی و راهبردهای مدل‌سازی سینتتیک جهت چیرگی بر مسائل پیچیده علوم زیستی، استفاده می‌شود. از این رو، این دو شاخه علم را خواهر می‌نامند؛ به گونه‌ای که بیولوژی سیستمی در پی «درک» و بیولوژی سینتتیک در جستجوی طراحی سامانه‌های زیستی است. هر دوی این علوم می‌توانند با کاربرد در رهیافت‌های محاسباتی، پیوستگی میان حیات و سامانه‌های مصنوعی را ترسیم نمایند (۲۳۲).

از دیدگاه فلسفی، پیوند این علوم را شاید بتوان در فرازی از گفتار فاینمن (Feynman) مشاهده نمود که در سال ۱۹۸۸ چنین عنوان کرد «هر آنچه را که من نمی‌توانم خلق کنم، پس نمی‌توانم درک نمایم» این فراز نمایانگر پیوستگی میان درک «بیولوژی سیستمی» و طراحی «بیولوژی سینتتیک» می‌باشد. در حقیقت، این بیولوژی

سیستمی است که پایه‌های تئوریک «طراحی» را بنیان می‌گذارد (۲۳۲)؛ هر چند که در بسیاری از درس‌نامه‌های آکادمیک پیرامون بیولوژی سینتیک، پافشاری بر کاربرد اصول مهندسی جهت معرفی شیوه‌های نوین تولید است اما تعریف دیگر بیولوژی سینتیک حاوی این ایده است که بیولوژی سینتیک را می‌توان برای پیشرفت تئوری بیولوژیک پایه به کاربرد؛ یا به زبانی دیگر: «بیولوژی سینتیک طراحی و ساخت سامانه‌های بیولوژیک است که اصول مهندسی را با هدف درک بیولوژی توسط تولید فناوری‌های بیولوژیک سودمند، به کار می‌برد». در این منظر، در حالی که زیست فناوری به کاربرد مدارهای بیولوژیک کنترل شده در طراحی و تولید محصولات جدید تمرکز دارد، بیولوژی سینتیک، فرصت‌های نوینی را در جهت معکوس ارائه می‌دهد (کاربرد مدارهای بیولوژیک مصنوعی جهت درک مسائل بیولوژیک بنیادی) (۲۳۱).

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

تصویر ۶۶: چالش‌های اجتماعی و مثال‌هایی از اثرگذاری بیولوژی سینتیک

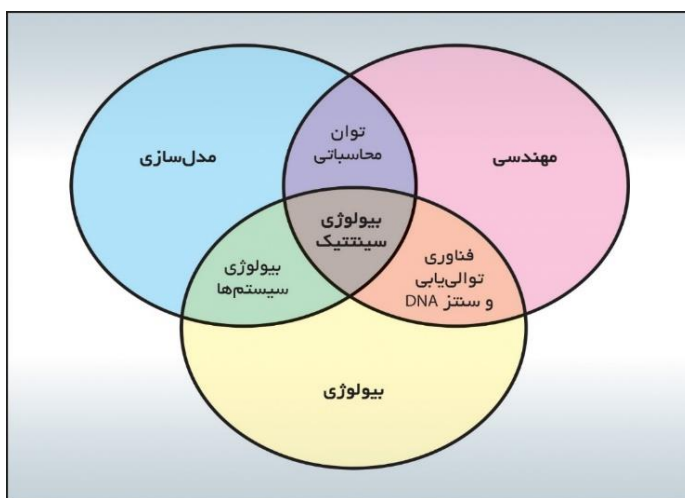
امروز به بیولوژی سینتتیک به صورت پلی میان سلول‌های طبیعی و مصنوعی نگریسته می‌شود که این پلی می‌تواند شکاف میان این دو نوع سلول را زدوده و کاربردهای گسترده‌ای را در زیست پزشکی نوید دهد (۲۳۳). از آنجا که بیولوژی سینتتیک بر این باور است که میکروارگانیسم‌ها، گیاهان، جانوران و انسان‌ها، سامانه‌های ماشین مانند هستند، می‌توان پیرامون «طراحی منطقی» یا مهندسی مجدد این ماشین‌ها گفتگو کرد، به گونه‌ای که عملکردهای ارزشمندی را از خود نشان دهند (۲۳۴). گاهی این بازطراحی و مهندسی مجدد ارگانیسم‌ها به گونه‌ای خواهد بود که آن‌ها خواهند توانست موادی بسازند که ممکن است به شکل طبیعی نتوانند بسازند. گاهی این بلند پروازی فقط در جستجوی باز مهندسی سامانه‌های زنده نیست بلکه ساخت نمونه‌های کاملاً نوین را می‌جوید: خلق حیات از مواد غیر زنده (۲۳۵). به زبان دیگر، جایگاه بلندپروازانه این علم است این گونه است که اشیاء زنده را به گونه‌ای طراحی نماید که نیازهای ویژه و آرزوهای انسانی را برآورده سازند.

هنوز علم بیولوژی سینتتیک بسیار جوان است و عمر آن به یک دهه می‌رسد. اولین بخش بیولوژی سینتتیک در آزمایشگاه ملی برکلی در سال ۲۰۰۳ تأسیس یافت و پژوهشگران آمریکایی پیشگام بودند ولی هم اکنون بسیاری از اعضای اتحادیه اروپا، گروه‌های پژوهشی فعالی را دارند. سنگ بنای مفاهیم بیولوژی سینتتیک توسط زیست شناس آمریکایی کریگ ونتر (Craig Venter) گذاشته شد که گروه پژوهشی او موفق شدند، یک ژنوم صناعی را پیوند بزنند. در حقیقت این اولین کوشش موفقیت‌آمیز برای خلق حیات بود. DNA حاوی دستورالعمل‌های ژنتیکی آن‌ها، در حقیقت از مواد غیرزنده مشتق شده بود ولی سلولی که مورد پیوند قرار گرفت واقعاً پوستهٔ باکتری‌ای به نام میکوپلازما میکوایدس (*Mycoplasma mycoides*) بود که محتویات اولیه آن برداشته بودند.

در حقیقت، آنچه آن‌ها انجام می‌دادند نشان داد که می‌توان رهیافت‌های بیولوژی سینتتیک را به کار برد (۲۳۵). امروز رهیافت‌های بیولوژی سینتتیک را می‌توان در دو بخش جای داد، رهیافت «پایین به بالا» (Bottom-up) یا رهیافت بر پایهٔ مفهوم ژنوم کمینه (Minimal genom) که سونگری از «بالا به پایین» (Top-down) را هدف قرار داده است.

نخستین رهیافت شامل واحدهای ساختاری پایه (اجزاء) است که قطعات DNA سنتز شده، فراهم آمده و برای طراحی و ساخت ادوات (اجزاء چندگانه با عملکردهای تعریف شده)، مسیرهای بیولوژیک و در نهایت ژنوم‌ها به کار برده می‌شوند. رهیافت‌های گوناگونی برای هم‌گذاری و سوار کردن ژنوم‌های سینتتیک توسعه یافته‌اند که بر اساس استانداردهای اجزاء انجام گردیده و بدین سان عمل هم‌گذاری و سوار کردن تسهیل می‌گردد.

رهیافت از بالا به پایین که معکوس می‌باشد، کاهش دادن ژنوم به مجموعه‌ای کمینه از ژن‌ها است که بتواند حیات را تحت شرایط تعریف شده، برقرار سازد. این سلول‌های کمینه که به عنوان شاسی (Chassis) نامیده می‌شوند، نقش یک سکو کارخانه سلولی را بازی می‌کنند که عناصر سینتتیک به آن‌ها می‌توان افزود. این سکوها انتخابی، ارگانیسم‌های مدلی هستند که به خوبی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند مانند *E. coli* یا مخمرها که می‌توانند به عنوان میزبان بیان مسیرهای بیولوژیک، به کار برده شوند (۲۲۹).



تصویر ۶۷: بیولوژی سینتتیک در فصل مشترک مهندسی، مدل‌سازی محاسباتی و علوم زیستی است. بیولوژی سینتتیک بر پایه تنوعی از ابزارها و فناوری‌ها شامل توسعه توالی‌یابی DNA، فناوری‌های سنتز ژن‌ها به صورت ارزان، افزایش توان محاسباتی و درک بهتر از سامانه‌های زیستی به دست آمده از بیولوژی سیستمی، سامان می‌یابد.

چنین می‌نماید که هنوز نتوان بیولوژی سینتتیک را تعریف نمود اما چنین می‌نماید که این دانش، دارای ویژگی میان رشته‌ای یا فرارشته‌ای است که در تقاطع میان بیولوژی، مهندسی شیمی، شیمی، مهندسی برق، فیزیک و علوم رایانه‌ای قرار می‌گیرد (۲۳۶).

+ کاربردهای بیولوژی سینتتیک در پزشکی

هدف تحقیقاتی و کاربردی بیولوژی سینتتیک آن است که مسیرهای متابولیک را دستکاری نماید به گونه‌ای که واکنش‌های بیوشیمیایی را کنترل کرده و مواد شیمیایی را تولید کند که ارزش اقتصادی در گستره جامعه دارند (مانند تولید سوخت‌های زیستی، روغن‌ها، لاستیک و ترکیبات زیست پزشکی). همچنین امکان طراحی ارگانیسم‌های سینتتیک برای اهداف پاک‌سازی محیط زیست نیز وجود دارد. از سوی دیگر، ارگانیسم‌های تغییر یافته ژنتیکی را می‌توان به عنوان حسگرهای زیستی طراحی کرد که مواد شیمیایی سمّی را مورد شناسایی قرار داده و به پاک‌سازی خاک و آب با متابولیزه کردن این ترکیبات سمّی، کمک می‌کنند (۲۳۲).

از این رو، چنین می‌نماید که بیولوژی سینتتیک با خلق موارد بیولوژیک مشتری مدار، می‌تواند بر بسیاری از چالش‌های قرن بیست و یکم که انسان با آن‌ها رو در رو هستند، چیرگی یابد. این چالش‌ها، گستره‌های محیط‌زیست، انرژی، تولید غذا و سلامت را پوشش می‌دهند. از این رو بیولوژی سینتتیک به صورت یک فناوری سکو مانند عمل می‌نماید که می‌تواند در بحث تهدیدات آب و خاک، کاربردهای کشاورزی و محیط زیست که برای بقا انسان، به ویژه در کشورهای در حال توسعه و فقیر، از چالش‌های عمده محسوب می‌شوند، ورود نموده و بهره‌وری و کارایی را در حوزه اقتصاد، افزایش دهد (۲۳۱). اما شاید هیجان انگیزترین کاربرد بیولوژی سینتتیک در عرصه پزشکی و تولید محصولات در گستره سلامت باشد. در این عرصه، با مهندسی شبکه‌های ژنی پیچیده، با هدف درمانی، بیولوژی سینتتیک در پی درمان بیماری‌های پیچیده، از سطح ریشه‌ای و درمان علائم بیماری‌ها و کمک به شناسایی مواد دارویی جهت افزایش تولید مواد زیستی

فعال با توان درمانی می‌باشد. همچنین بیولوژی سینتتیک دارای پتانسیل ایجاد انقلاب در رهیافت‌های درمانی دقیق مانند ژن درمانی و سلول درمانی است. در آینده‌ای نزدیک، مدارهای سینتتیک به کارآزمایی‌های بالینی وارد خواهند شد؛ هر چند که مهم‌ترین چالش در این مسیر، یافت یک انتقال دهنده است که بتواند شبکه‌های ژنی سنتز شده را به سلول هدف، رها سازد (۲۳۷).



تصویر ۶۸: رشته‌های علوم که از رهیافت‌های بیولوژی سینتتیک استفاده می‌کنند، گستره‌های کاربرد بیولوژی سینتتیک و فناوری‌ها و ابزارهای پشتیبان

بی‌شک بیولوژی سینتتیک می‌تواند با به کارگیری اصول مهندسی، حسگرها، مدارهای کنترلی و فعال کننده‌هایی را در جسم بیولوژیک، بر اساس ویژگی‌های بالینی، سنتز نماید.

بیولوژی سینتتیک با ساخت چنین ادوات تشخیصی برنامه‌پذیر و خودکار که با درمان‌های فردگرایانه (Personalized) درهم آمیخته شده باشند، می‌تواند مناسب‌ترین و جامع‌ترین اطلاعات تشخیصی را فراهم آورد. بنابراین، بیولوژی سینتتیک در ساخت ادوات تشخیصی که درمان‌های همزمان را نیز بر پایه ویژگی‌های فردی بیمار ارائه می‌دهد، یک انقلاب حیرت‌انگیز را رقم می‌زند که علم پزشکی آینده را هدف قرار داده است (۲۳۸).

با رهیافت‌های بیولوژی سینتتیک توانسته‌اند، عناصر ژنتیکی را بر روی یک کاغذ فرو گذاری کرده و ادوات تشخیصی بر پایه کاغذ را که می‌تواند پاتوژن‌ها را در بزاق یا خون تشخیص دهد، تولید کنند. همچنین ادوات تشخیصی بر پایه چنین فناوری‌ای برای تشخیص مقاومت ارگانیسم‌ها به آنتی بیوتیک‌ها، به کار برده شده است. چنین شیوه‌های تشخیصی که بر پایه بیولوژی سینتتیک بنیان گذاری شده‌اند، خواهند توانست نگرانی‌های سلامت عمومی را هدف قرار دهند (۲۳۹). با وجود اینکه بیولوژی سینتتیک دوران کودکی خود را طی می‌کند اما در گستره پزشکی بازآفرینشی (Regenerative)، هم اکنون خود را نشان داده است. با ترکیب بیولوژی سینتتیک و پزشکی بازآفرینشی، مهندسی سلول‌ها و ارگانیسم‌ها، پتانسیل خود را برای کاربرد در مهندسی بافت، فرآوری زیستی (Bioprocessing)، مواد زیستی، تولید و توسعه داربست‌های بافتی، درمان با سلول‌های بنیادی و حتی ژن درمانی، نشان داده است (۲۴۰).

می‌توان از بیولوژی سینتتیک در مهندسی سلولی و ویرایش ژنی سلول‌های میزبان استفاده کرد؛ مانند آنچه که در پژوهش‌های ایمنی درمانی سرطان بر پایه سلول نشان داده شده است که سلول‌های سری T بیمار مهندسی گردیده و به عنوان عوامل درمانی مورد استفاده قرار می‌گیرد. بدین سان، می‌توان از بیولوژی سینتتیک جهت بهبودی درمان‌های سرطان بر پایه سلولی از طریق توسعه و به کارگیری حسگرهای سینتتیک، سویچ‌ها و مدارها، استفاده کرد. همچنین با ساخت و مهندسی شبکه‌های کنترل سینتتیک و آبشارهای پیام‌دهی می‌توان مورفولوژی سلولی، رفتار متابولیک و تداخلات درمانی را با دقت فراوان برنامه‌ریزی نمود.

در حقیقت، این امکان وجود دارد که اقدامات درمانی را برای بیماری‌ها با به کار بردن مدارهای ژن درمانی سیننتیک در سلول‌ها جهت کنترل شبکه‌های پیام دهی ویژه، به کار برد. این بیماری‌ها شامل بیماری‌های متابولیک (مانند چاقی، دیابت)، سرطان و بیماری‌های ایمنولوژیک می‌باشند (۲۴۰). در پزشکی بازآفرینی از توانمندی‌های طبیعی سلول‌ها جهت ساخت فاکتورهای تروفیک و تولید بافت‌های جدید از طریق فرایندهای طبیعی رشدونمو و بقاء بافت استفاده می‌شود. پدیداری بیولوژی سیننتیک توانسته است، فرایندهای پزشکی بازآفرینی را به گونه حیرت آور، متحول سازد. در آینده‌ای نزدیک، به کارگیری رهیافت‌های بیولوژی سیننتیک در پزشکی بازآفرینی، می‌تواند نه تنها این شاخه از دانش را شکوفا سازد بلکه پرکاربردترین عرصه به کارگیری بیولوژی سیننتیک در علوم پزشکی خواهد بود. چهار گستره عمده وجود دارد که تکنیک‌های بیولوژی سیننتیک جهت ارتقاء پزشکی بازآفرینی در آن‌ها به کار می‌آید:

۱/ سنتز زیستی و رهاسازی کنترل شده ملکول‌های درمانی

۲/ سنتز مواد برای داربست‌های بافتی

۳/ تنظیم سلول‌های بنیادی

۴/ برنامه ریزی سلول‌ها جهت سازمان‌دهی آن‌ها به سوی بافت‌های نوین (۲۴۱).

در گستره کشف و تولید دارو نیز بیولوژی سیننتیک آینده‌ای روشن را رقم می‌زند. در پناه همگرایی نسل بعدی توالی‌یابی و بیولوژی سیننتیک، ایجاد کتابخانه‌های عظیم قابل اعتماد برای محصولات طبیعی کشف دارو، راه‌اندازی شده‌اند. هر روزه بر فهرست داروها یا پیش‌سازهای داروها که توسط میکروارگانیسم‌های مهندسی شده برای اهداف متابولیکی تولید می‌شوند، افزوده می‌گردد. آرتمیسینین (Artemisinin)، مثالی از کاربرد بالقوه بیولوژی سیننتیک در تولید دارو است. این دارو ضد مالاریا، به صورت اولیه، از *Artemesia annua* جدا شده است. امروزه با انتقال ژن‌های گیاهی (که در مسیر بیولوژیک این دارو کار می‌کنند) به یک ارگانیسم شاسی تخمیرکننده (Fermentable chassis) و فشار به تولید پیش نیازهای آن، هزینه تولید دارو نصف شده و امکان ارائه این دارو برای

کشورهای با درآمد پایین، فراهم آمده است؛ مثال دیگر، داروی تاکسول (Taxol) است که در شیمی درمانی سرطان‌های سینه، پستان و تخمدان نقش مهمی دارد. به شکل رایج، پیش سازهای تاکسول از کشت سلول گیاهی تولید می‌شود و با سنتز شیمیایی، به تاکسول انتقال می‌یابد. این فرایند، هزینه بر بوده و بازده کمی را از کشت سلول گیاهی فراهم می‌سازد. بیولوژی سینتتیک، راه ساده تر و کارآمدتری را برای تولید این دارو از طریق هم‌آوری مسیرهای بیوسنتزی کامل در *E. coli* و *Saccharomyces cerevisiae* عرضه می‌دارد (۲۳۱).

+ برنامه توسعه بیولوژی سینتتیک

با ظهور بیولوژی سینتتیک در عرصه دانش از اوایل هزاره جدید، این علم با سرعت چشم گیری مورد اقبال جامعه علمی جهان قرار گرفته و موجب جذب جامعه مهندسان، دانشمندان، کارآفرینان، سرمایه‌گذاران، خبرگان علوم اجتماعی و سیاست‌گذاران شده است. بر اساس پیش‌بینی‌های موجود، بیولوژی سینتتیک از جمله ۱۲ فناوری بنیان برافکن و تحول برانگیز آینده است که زیست، کسب‌وکار و اقتصاد جهانی را متحول می‌سازد (۲۴۲). باراک اوباما، رئیس جمهور وقت آمریکا، این علم را به صورت یک فناوری سکویی بحرانی (Critical Platform Technology) عنوان کرد و دولت وقت انگلستان نیز آن را یکی از پایه‌های شتاب دهنده رشد برای انگلستان مطرح نمود (۲۴۳ و ۲۴۴).

هر دو کشور آمریکا و انگلستان، برای توسعه بیولوژی سینتتیک بسیار سرمایه‌گذاری کرده‌اند. هم اکنون بیش از ۳۰۰ شرکت در گستره بیولوژی سینتتیک در آمریکا فعال هستند. در سال ۲۰۱۵، استارت آپ‌های آمریکایی، بیش از ۵۰۰ میلیون دلار را در سرمایه گذاری‌های پرخطر برای این علم تحول برانگیز، سرمایه‌گذاری نمودند و در سال ۲۰۱۶، این میزان از مرز یک میلیارد دلار گذشت. جالب اینجا است که کسانی بر روی این علوم سرمایه‌گذاری کرده‌اند که در عرصه زیست فناوری کار نمی‌کنند بلکه حوزه عمل آن‌ها علوم اطلاعات و ارتباطات است مانند گوگل، یاهو و پی پال (PayPal). یکی از استارت

آپ‌ها به نام جینگو بیوورک (Ginkgo Bioworks) در بوستون، ۱۰۰ میلیون دلار در سرمایه‌گذاری پر خطر برای ابتیاع ۴۰۰ میلیون جفت باز DNA و جستجو جهت طراحی جدید و خلق مسیرهای تولید زیستی، دریافت نموده است. جیسون کلی، از بنیان‌گذاران این استارت‌آپ چنین بیان نموده است که با طراحی بهتر بیولوژی، ما به گونه‌ای از آن استفاده خواهیم کرد که هر چیزی را بسازیم و بخش‌هایی را متحول خواهیم کرد که صنعت فناوریانه سنتی حتی نتوانسته است به آن دستیابی داشته باشد (۲۴۵ و ۲۴۶).

با توجه به گستردگی کاربردهای بیولوژی سینتتیک، سرمایه‌گذاران بخش‌های گوناگون اقتصادی در این عرصه حضور یافته‌اند تا بر روی بخش‌های کشاورزی، پزشکی، انرژی، مواد شیمیایی و فناوری اطلاعات سرمایه‌گذاری کنند. برای مثال، اگزون موبیل (Exxon Mobil) اخیراً ۳۰۰ میلیون دلار در تولید سوخت زیستی آلگی در مشارکت با سینتتیک ژنومیک (Synthetic Genomic) سرمایه‌گذاری کرده است (۲۴۷). ایالات متحده آمریکا، پیش‌تازترین کشور در توسعه بیولوژی سینتتیک است که از بیش از ۱۵ سال پیش، سرمایه‌گذاری راهبردی را در بخش‌های دولتی بر روی این علم استراتژیک به انجام رسانده است و هم اکنون مراکز پژوهشی بیشماری را در عرصه بیولوژی سینتتیک راه‌اندازی نموده است که پیشرفت‌های چشمگیری را در توسعه ابزاری و کاربردهای علمی بیولوژی سینتتیک در عرصه‌های انرژی زیستی، تولید زیستی تا زیست پزشکی را شامل می‌شود.

ایالات متحده آمریکا، برای نگهداشت رهبری خود در این علم بحرانی، چندین نقشه راه را برای فراهم آوردن دیدگاه استراتژیک و ارائه پیشنهادهاى عملکردی، تدوین کرده است (۲۴۸). در انگلستان نیز تعدادی از مراکز پژوهشی بیولوژی سینتتیک، مراکز سنتز DNA (DNA Synthesis Foundries)، مرکز آموزش دکتری و مرکز نوآوری و دانش (Innovation Knowledge Center)، بنیان‌گذاری شده‌اند؛ تا کنون این کشور دو نقشه راه را طی سال‌های ۲۰۱۲ و ۲۰۱۶ تدوین کرده است (۲۴۹).

شورای مشورتی علوم آکادمیک اروپا (European Academies Science Advisory

Council - EASAC) که شامل آکادمی‌های ملی علوم کشورهای عضو اتحادیه اروپا است، گزارشی را "پیرامون بیولوژی سینتتیک جهت یافت فرصت‌های علمی و حاکمیت خوب" منتشر نمود (۲۳۵). شرکای شبکه منطقه پژوهشی اروپا جهت توسعه و هماهنگی بیولوژی سینتتیک (ERASynBio) نیز چشم‌انداز استراتژیک خود را در سال ۲۰۱۴ انتشار داد (۲۵۰). در بسیاری از کشورهای اروپایی، زیرساخت‌ها و مقررات به کارگیری بیولوژی سینتتیک فراهم شده است که می‌توان از دانمارک، فنلاند، فرانسه و انگلستان نام برد؛ هر چند که در ژاپن، چین، استرالیا و هندوستان نیز اقدامات بسیار گسترده‌ای آغاز شده‌اند (۲۳۱ و ۲۵۱).

جالب اینجا است که در هندوستان، متفکران راهبردی آن، بیولوژی سینتتیک را راهی برای بیرون رفت آن کشور از معضلات پیش روی این کشور مانند بحران غذا، مواد مغذی، داروها، واکسن‌ها و آب سالم، مطرح کرده‌اند (۲۵۲) و به نظر می‌رسد که اکوسیستم موجود در این کشور، بسیار مساعد برای پذیرا شدن از بیولوژی سینتتیک باشد (۲۵۳). این تلاش‌ها که در تمام کشورهای پیشرفته و در حال توسعه در حال انجام است، نشان می‌دهد که در آینده ممکن است دیگر رهبری بیولوژی سینتتیک، در دستان ایالات متحده آمریکا نباشد (۲۵۴).

- چاپ سه بعدی در پزشکی

فناوری چاپ سه بعدی که اجسام فیزیکی سه بعدی را بر پایه داده‌های دیجیتالی به صورت لایه به لایه می‌سازد، نخستین بار توسط چارلز هال در سال ۱۹۸۴ پایه‌گذاری شد. او سپس این تکنیک را استرئولیتوگرافی (Stereolithography) نام نهاد. هر چند سامانه‌های استرئولیتوگرافی در پایان دهه ۱۹۸۰ بسیار رایج شدند، فناوری‌هایی همانند FDM (Fused Deposition Modeling) و SLS (Selective Laser Sintering) نیز معرفی گردیدند و در سال ۱۹۹۳، بنیاد فناوری ماساچوست MIT (Massachusetts Institute of Technology) نیز فناوری‌های چاپ سه بعدی که همانند فناوری

جوهرافشان در چاپگرهای دو بعدی است، ارائه داد (۲۵۵).

چاپ سه بعدی یک فناوری افزایشی (additive) است که اجسام سه بعدی را از نشان دادن لایه به لایه به صورت پشت سر هم از مواد می‌سازد. با کاربرد فناوری جوهرافشان، این فناوری انقلابی، خرید زمان و هزینه با حذف نیاز به طراحی، چاپ و چسباندن اجزاء مدل به صورت جدا از هم را موجب گردید. به زبان دیگر، می‌توان یک مدل کامل را در یک فرایند واحد با به کار گیری چاپگر سه بعدی به انجام رساند. این فناوری، مدل‌های فیزیکی اجسام را یا از طراحی یک برنامه CAD (Computer-Aided Design) یا اسکن شده توسط یک اسکنر سه بعدی، تولید می‌کند.

فناوری چاپ سه بعدی، ویژگی‌های عملکردی کلیدی مانند سرعت، شفافیت، عملکرد خودکار، کاربرد آسان، اعتماد و تکرارپذیری را بهبود بخشیده و تنوع در مواد کاربردی، به صورت آمیزش چندین تیپ مواد و در نهایت چاپ جسم واحد را امکان‌پذیر نموده است. محصول نهایی، توانایی ارائه کار را به صورت کامل با تمام سامانه‌های خود مانند حسگرها، باتری، اجزاء الکترونیکی، سامانه‌های میکروالکترونیک و غیره عرضه می‌دارد (۲۵۶). همین ویژگی‌های کلیدی است که موجب شده است هم اکنون بیش از دو سوم از سازگان کالا از توانایی چاپ سه بعدی بهره ببرند (۲۵۷).

در حقیقت، چاپ سه بعدی موجب باز تعریف زنجیره ارزش در ساخت و ساز کالا گردیده و پیش‌بینی می‌شود طی سه تا ۵ سال آینده در بسیاری از بخش‌های صنعت مانند صنایع اتوماتیک، هوافضا، نظامی، ورزشی، خرده‌فروشی و بخش سلامت، رشد کاربردی فزاینده‌ای را از خود نشان دهد (۲۵۶ و ۲۵۷). از این رو، فناوری چاپ سه بعدی آینده‌ای بسیار روشن و درخشان خواهد داشت. این آینده منحصر به ساخت اجسام بی‌جان نخواهد بود. تیم لوئیس (Lewis) جوهرهای زیستی را برای ساخت بافت‌های زنده توسعه داده است. این تیم با کاربرد سرهای چاپی چندگانه و جوهرهای خاص، بافت‌های زنده پیچیده را خلق کرده است که با عروق خونی کوچک نیز تکمیل شده‌اند. بعضی از شرکت‌های دارویی، هم اکنون از بافت‌های چاپ سه بعدی برای آزمایش داروها استفاده

می‌کنند (۲۵۶ و ۲۵۷).

چاپ زیستی به صورت کلی از دو جوهر استفاده می‌کند. یکی مواد بیولوژیک است و دیگری هیدروژل (Hydrogel) که محیطی را مهیا می‌سازند تا بافت و سلول‌ها رشد کنند. فناوری مرزשکن دیگر در این گستره، افزودن عروق خونی است که جوهر سوم را توسعه داده است. این جوهر دارای ویژگی غیرمعمولی است؛ به این صورت که با سرد شدن (نه با گرم شدن) ذوب می‌شود (۲۵۶).

از این رو، چنین می‌نماید که کاربرد پرشتاب فناوری چاپ سه بعدی موجب نه تنها انقلابی در غربالگری ایمنی داروها در صنایع داروسازی شود بلکه مهندسی بافت و پزشکی بازآفرینشی (regenerative) را نیز متحول کند. مثال آشکار آن، لایه‌های سلول‌های کبدی چاپ شده (Organovo) است که با هدف آزمودن داروها تولید شده اما در نهایت در خلق اعضا پیوندی نیز به کار خواهند رفت.

چاپ زیستی هم اکنون در ساخت پوست و استخوان و بافت‌های قلبی و عروقی که موجب ایجاد تحول در پزشکی فردگرایانه (Personalized) می‌شود، کاربرد یافته است (۲۵۸). با این افق از دید، هر سامانه چاپ زیستی سه بعدی از دو اصل پیروی می‌کند، نخست می‌بایست اطلاعات دقیق از بافت و اعضا برای طراحی مدل را داشته باشد و دوم آن که سرویس دهنده باید توانایی انتقال اطلاعات را به پیام‌های الکتریکی جهت کنترل چاپگر برای چاپ بافت‌ها را داشته باشد و همچنین بتواند حیات سلول‌ها را طی فرایند ساخت محفوظ نماید. مواد زیست سازگار و مواد قابل تجزیه زیستی را می‌توان با فناوری چاپ زیستی سه بعدی ترکیب نمود تا زیست ناسازگاری مواد کاهش یابد (۲۵۹). با این دور نما، چاپ زیستی سه بعدی موجب زایش یک فناوری نوین انقلابی در عرصه پزشکی خواهد گردید.

+ کاربردهای پزشکی چاپ سه بعدی

الف/ کاربرد چاپ سه بعدی در ساخت بافت و عضو

از اوایل دهه ۲۰۰۰ که نخستین بار از این فناوری در کاشت‌های دندانی و پروتزها استفاده گردید، رشد روزافزونی را در عرصه پزشکی از خود نشان داد. شاید پرچالش‌ترین کاربرد چاپ سه بعدی در پزشکی، کاربرد آن در ساخت بافت و عضو باشد.

در ساخت سنتی بر پایه پزشکی بازآفرینشی (regenerative medicine)، سلول‌های بنیادی را از نمونه‌های بافت‌های کوچک برمی‌داریم و آن‌ها را با فاکتورهای رشد مخلوط کرده و در آزمایشگاه تکثیر می‌دهیم و سپس این سلول‌ها را بر داربست‌هایی که تکثیر سلولی و تمایز به بافت‌های فعال را هدایت می‌کنند، قرار می‌دهیم. در این شیوه سنتی، حمایت اصلی از سوی داربست‌ها انجام می‌گیرد ولی در چاپ سه بعدی امکان جایگزینی فرادقیق سلول و کنترل فرادجیتال سرعت، کیفیت، غلظت سلولی، حجم قطره چاپی و قطر سلول‌های چاپ شده فراهم می‌گردد (۲۶۰). با تمام این سودمندی‌ها که در فناوری چاپ سه بعدی نهفته است ما با چالش بزرگ عدم وجود عروق خونی، عصبی و لنفاتیک در بافت ساخته شده رو به رو هستیم که چنانچه بر این چالش برآییم می‌توانیم شاهد ساخت بافت و عضو در ساختاری بسیار دقیق همراه با عملکرد فیزیولوژیک باشیم.

کار مشترک دانشگاه‌های سیدنی، هاروارد، استنفورد و MIT که موفق شدند شبکه نفوذپذیر مویرگی با عملکرد فیزیولوژیک را به چاپ زیستی برسانند، افق چشم‌انداز این فناوری را ترسیم نموده است (۲۶۱). با این دیدگاه و چشم‌انداز از فناوری، می‌توان چاپ سه بعدی عضو را اینگونه در نظر داشت که اساس آن بر کاربرد گذاشت لایه به لایه سلول و یا توده سلولی بر روی یک ژل سه بعدی است که با استمرار بلوغ آن می‌توان به بافت یا ارگان‌هایی که پرفیوژن داشته و دارای شبکه عروقی می‌باشند، دست یافت. این تعریف از چاپ عضو، به طرح‌های چاپی گوناگون، اجزاء فرایند گذاشت مانند چاپگر سلولی بر پایه افشان، پخش کننده‌های سلولی یا ترسیم کننده‌های سلولی، اشکال گوناگون هیدروژل‌های سه بعدی و تیپ‌های سلولی متنوع نیاز دارد (۲۶۲).

فرایند چاپ سه بعدی عضو را می‌توان در زیر فرایندهای زیر جای داد:

۱/ تهیه یک نقشه پیش ساخت از عضو با معماری عروقی آن که معروف به طراحی به

کمک رایانه (CAD) می‌باشد. این طرح را می‌توان از تصویر دیجیتالی ساخته شده از بافت یا عضو طبیعی به دست آورد. داده‌های تصویر را می‌توان از شیوه‌های گوناگون شامل اسکن غیرتهاجمی بدن مانند سی تی اسکن و یا MRI یا از مقاطع سریال عضو خاص که با جزئیات سه بعدی ساخته شده است، یافت نمود. رهیافت دیگر، مدل‌سازی ریاضی با کاربرد اصول تئوریک و قوانین مربوط به سازماندهی فضایی است (۲۶۲).

۲/ تولید یک طرح فرایندی برای چاپ زیستی

۳/ جداسازی سلول‌های بنیادی

۴/ تمایز سلول‌های بنیادی به سلول‌های ویژه عضو

۵/ تهیه مخازن جوهر زیستی با سلول‌های ویژه عضو، سلول‌های عروق خونی و محیط حمایتی و گذاشتن آن‌ها در درون چاپگر

۶/ چاپ زیستی

۷/ جاگذاشتن عضو چاپ شده زیستی در درون بیوراکتور در پیش از پیوند (۲۶۰).

در چاپ سه بعدی، برای نگهداشت حیات سلولی و برهم کنش‌های سلول به سلول از مواد هیدروژلی که می‌توان به جوهر چاپگرها افزود، استفاده می‌شود. این هیدروژل‌ها دارای ویژگی‌های فیزیکی و شیمیایی بوده و گاهی اوقات نیز در شرایط زیستی پس از پیوند، توان تجزیه‌پذیری نیز دارند. هیدروژل یک تیپ پلیمر است که می‌تواند در ساختار سه بعدی، آب زیادی را در خود نگه دارد. ویژگی‌های مکانیکی و زیستی این مواد می‌بایست به گونه‌ای تغییر داد تا امکان چاپ و حیات سلولی را داشته باشند (۲۵۹).

چالش دیگر در چاپ زیستی سه بعدی، گرما و فشار زیاد و حلال‌ها هستند که می‌توانند موجب مرگ سلول‌ها شوند. بافت سه بعدی از مخلوطی از سلول‌ها و هیدروژل‌ها چاپ می‌شود که به شرایطی مکانیکی همانند ساختارهای طبیعی نیاز دارد اما در چاپ سه بعدی با محدودیت‌هایی مانند امکان گسترش (expansion) و عملکرد سلولی رو به رو هستیم که خود نیاز به پژوهش‌های کاربردی فراوانی دارد (۲۵۹).

ترکیب رهیافت مهندسی بافت با مفاهیم بیولوژی رشد و نمو سیالیت بافت جنینی، خلق پیش نمونه‌های سریع از فناوری چاپ سه بعدی عضو را نوید خواهد داد (۲۶۲)؛ اما با این وجود، پیش از آن که چاپ سه بعدی را بتوان به صورت رایج برای ساخت بافت‌های پیچیده (مانند استخوان، غضروف، ماهیچه، عروق و اعصاب) و یا عضوهای پیچیده با ساختار سه بعدی بسیار دقیق و ظریف (مانند کبد، ارگان‌های لنفوئید) به کاربرد، این فناوری می‌بایست بر چالش‌های بسیار جدی که به توصیف آن پرداختیم، چیرگی یابد (۲۶۳ و ۲۶۴).

شاید بررسی مفاهیم چاپ زیستی سه بعدی و ساخت بافت پوست بر پایه این فناوری بتواند چشم‌انداز آینده روشن این فناوری را ترسیم کند (۲۶۵). یک نمونه بافت پوستی با کاربرد فیبروبلاست‌ها و کراتینوسیت‌ها اپیدرمیس و کلژن درمیس ساخته شد که مطالعات ایمنوفلورسنت نشان دادند این بافت از نظر عملکرد و ساختار همانند بافت پوست انسانی است (۲۶۶). این مطالعات نشان می‌دهند، هر چند چاپ زیستی در حال گذران دوران نوزادی خود است ولی می‌تواند با رهیافت میان رشته‌ای و به کارگیری توان پژوهندگان بیولوژی، مهندسين بافت و دانشمندان مواد به موفقیت‌های مرزشکن در علوم زیست پزشکی نایل شود (۲۶۶).

ب// ایمپلنت‌ها و پروتزهای سفارشی

ایمپلنت‌ها و پروتزها را می‌توان تقریباً در هر هندسه قابل تصویری از طریق ترجمان تصاویر سی تی اسکن، اشعه ایکس و MRI به فایل‌های چاپ سه بعدی طراحی نمود. بر پایه همین تکنیک می‌توان اندام‌ها و ایمپلنت‌های جراحی را برای ستون فقرات، دندان و مفصل ران، به صورت سفارشی تولید نمود.

پیش از این جراحان مجبور بودند که با گرافت استخوان یا کاربرد چاقوی جراحی و مته، ایمپلنت‌ها را با تراش قطعات فلز و پلاستیک، به اندازه و شکل مورد دلخواه در آورند اما با فناوری چاپ سه بعدی می‌توان ایمپلنت‌ها را در اندازه و شکل مورد دلخواه و در

همان اندازه فرد بیمار تولید کرد. کاربرد چاپ سه بعدی در پروتزها نیز نه تنها موجب ساخت آن‌ها به صورت فرادقیق، ویژه هر فرد بیمار، خواهد شد بلکه هزینه‌های سلامت و مراقبت را نیز کاهش می‌دهد (۲۶۷). هم اکنون چاپ سه بعدی در ساخت وسایل کمک شنوایی نقش تحول برانگیزی را از خود نشان داده است و می‌توان ۹۹ درصد از وسایل کمک شنوایی را که در تناسب با گوش است را با سفارش به طریق سه بعدی ساخت. یک گوش مصنوعی سه بعدی با سلیکون، کندروسیت و ذرات نانویی نقره چاپ شده است که می‌تواند فرکانس‌های الکترومغناطیس را شناسایی کند (۲۶۰). کاربرد چاپ زیستی سه بعدی در جراحی پلاستیک سر و صورت و جراحی‌های فک و صورت بسیار حیرت‌انگیز بوده و می‌تواند جراحی پلاستیک و ترمیمی را در آینده‌ای نزدیک تحت تأثیر شگرف خود قرار دهد (۲۶۷-۲۶۹).

اشاره به مقاله مجله معتبر نیوانگلند که کاربرد چاپ سه بعدی را نشان می‌دهد مثال خوبی در زمینه کاربرد چاپ سه بعدی در جراحی است. نوزادی که با مالاسی نای برنش متولد شده بود و نوزاد را به سوی کلاپس مجاری هوایی و نارسایی تنفسی سوق داده بود، در ۲۰ هفتگی تحت جراحی قرار گرفت. نای این نوزاد با قطعه‌ای از نای بخیه گردید تا جریان هوا برقرار شود. این قطعه نای از پلیمر زیستی به نام پلی کاپرولاکتون به صورت مستقیم از سی‌تی‌اسکن نای/ برانش با مدل رایانه‌ای بر پایه تصویر در ترکیب با چاپ سه بعدی بر پایه لیزر ساخته شد (۲۷۰).

ج/ مدل‌های آناتومیکی برای آزمون اعمال جراحی

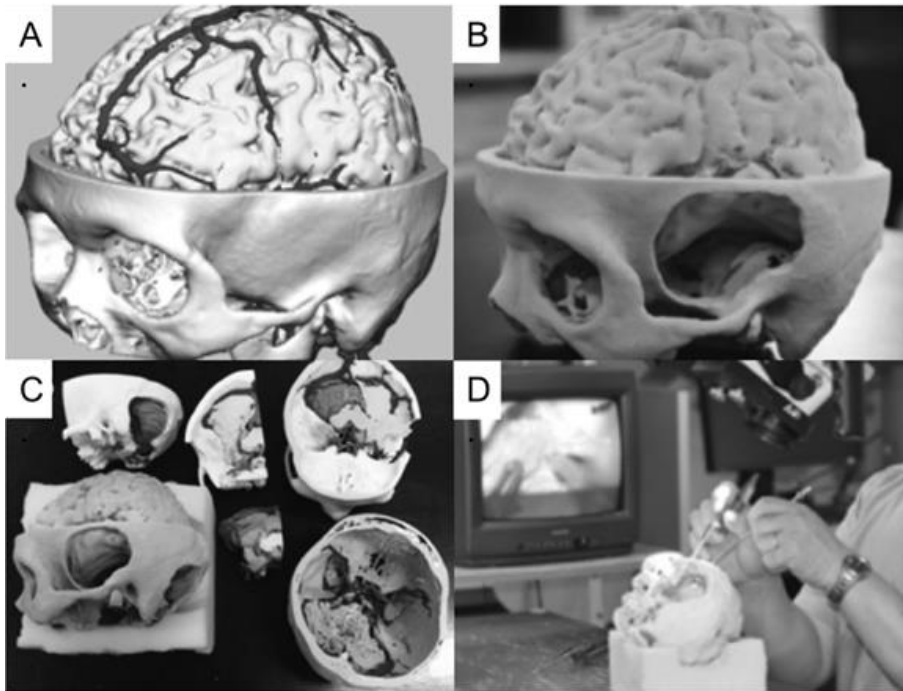
پیچیدگی‌های فردی و تنوع در بدن انسان، به کارگیری مدل‌های چاپ سه بعدی جهت آمادگی برای اعمال جراحی را توجیه می‌نماید. از آنجا که تصاویر دو بعدی سی‌تی‌اسکن‌ها یا MRI، امکان مطالعه یا شبیه‌سازی جراحی را فراهم نمی‌آورند، چاپ سه بعدی می‌تواند با ارائه مدل لمس‌پذیر از آناتومی بیمار، این امکانات را فراهم آورد. همچنین مدل‌های چاپ شده سه بعدی جهت آموزش جراحی، به نسبت جسد‌های

انسانی، این برتری را دارد که دسترس پذیرتر بوده و هزینه‌ها را نیز کاهش می‌دهند. همچنین اغلب، اجساد فاقد پاتولوژی‌های لازم برای آموزش بوده و تنها به صورت یک درسنامه آناتومی می‌باشند.

مدل نورواناتومی چاپ شده همراه با ارائه بعضی از ساختارهای بسیار پیچیده بدن بیماری که می‌بایست جراحی شود، برای جراحان اعصاب بسیار حائز اهمیت می‌باشد (۲۶۰). نشان داده شده است که مدل‌های آنوریسم درون مغزی چاپ شده به صورت سه بعدی، بسیار دقیق بوده و همخوانی بسیار خوبی را با منبع آناتومی خود دارند (۲۷۱). این مدل‌های آناتومیکال از آنوریسم به صورت چاپ سه بعدی نه تنها در طراحی رهیافت‌های جراحی آن‌ها مؤثرند بلکه امکان درمان را بر اساس آناتومی و شکل آنوریسم بیمار جهت تعیین شکل میکروکاترها فراهم می‌آورند (۲۷۲). از فناوری چاپ سه بعدی در ساخت مدل چشم جهت مطالعه فاندوس نیز استفاده شده است (۲۷۳).

همچنین چاپ سه بعدی نقایص درون قلبی با تصاویر اکوکاردیوگرافیک سه بعدی نیز انجام شده است که این مدل‌های چاپ شده سه بعدی به صورت دقیق، آناتومی نقایص دیواره بین بطنی را آشکار کرده‌اند. در نتیجه، در پناه همین فناوری نوین است که طراحی اعمال جراحی برای بیماری‌های قلبی مادرزادی امکان‌پذیر شده است (۲۷۴). در سطح مطبوعات بین‌المللی پزشکی، به موارد فراوانی از کاربرد مدل‌های چاپ شده سه بعدی برای اعمال جراحی برمی‌خوریم. برای مثال، چاپ سه بعدی برای اعمال لاپراسکوپیک نفرکتومی قسمتی تومورهای کلیوی، از دیدگاه طراحی شیوه عمل و آموزش جراحان مورد ارزیابی قرار گرفته است (۲۷۵).

یکی از موارد جالب چاپ سه بعدی برای طراحی عمل جراحی، مورد دختر ۶ ساله‌ای بوده است که دچار استئوکوندرومای اسکپولا شده بود. با کاربرد چاپگر سه بعدی جهت خلق مدل سه بعدی تومور، جراحان توانستند آن را پیش از عمل مورد مطالعه قرار داده و شیوه عمل را طراحی نمایند (۲۷۶).



تصویر ۶۹: کاربرد چاپ سه بعدی در طراحی‌ها در پیش از جراحی، از تصاویر رادیولوژی و آنژیوگرافی برای خلق مدل‌های سه بعدی رایانه‌ای آناتومی مجموعه و مغز استفاده می‌شود. از SLS برای چاپ واقعی مدل‌های رنگی آناتومی جهت شبیه‌سازی برداشت تومور به کار برده می‌شود.
A: مدل سه بعدی شماتیک کامپیوتری از تصاویر آناتومی بیمار به دست می‌آید.
B: مدل پلاستری چاپ شده سه بعدی برای شبیه‌سازی استفاده می‌شود.
C: مدل‌های پلاستری چاپ شده فرادقیق سه بعدی برای شبیه‌سازی جراحی
D: انجام از مون شیوه‌های جراحی بر روی مدل چاپ شده با کمک میکروسکوپ

د/ داروسازی و پزشکی فردگرایانه

امروزه در تغییر پارادایم پزشکی با پزشکی فردگرایانه (Personalized medicine) رو به رو هستیم که در آن مدیریت سلامت بر اساس داده‌های سلامت، رفتاری، محیطی و نیز اطلاعات ژنتیکی هر فرد بیمار طراحی می‌گردد و راهبردهای پیشگیرانه بیماری ویژه فردی و در مورد لزوم، درمان‌ها و اقدامات مداخله‌ای ویژه همان فرد بیمار، به کار می‌روند (۲۷۷). فناوری چاپ سه بعدی، فضایی مناسب را برای پیاده‌سازی پزشکی فردگرایانه فراهم

نموده است. فناوری چاپ سه بعدی این امکان را فراهم آورده است که قطعات کوچک در محدوده پیکولیترو دارو را با دقت فراوان برای دوزاژبندی به کار برد (۲۷۸). در یک مثال ساده، می‌توان دوزاژ آنتی‌بیوتیک را بر اساس نیاز هر بیمار، قوی‌تر و یا ضعیف‌تر نمود و داروخانه یا بیمارستان، بدون نیاز به بسته‌بندی کارخانه داروسازی، با کاربرد چاپگر سه بعدی در هر کجای جهان، دارو را در دوزاژ مناسب فرد تولید کند (۲۷۹).

در دارورسانی در سبک کلاسیک از مخلوطی همسان از مواد حمایتی و دارویی استفاده می‌شود که تک دارو را به صورت پیوسته رها می‌سازد در حالی که در چاپ سه بعدی این امکان وجود دارد که ادوات دارورسانی را به گونه‌ای ساخت تا در ساختاری پرمفد داروهای پودر شده را در خود انباشت کرده و به صورت سریع‌تر رها کند. در این فناوری می‌توان چندین دارو را با هندسه‌های پیچیده چندگانه انباشته کرد و با لایه‌هایی که رهاسازی دارو را تنظیم می‌کنند، محصور نمود (۲۸۰ و ۲۸۱).

به نظر می‌رسد چاپ سه بعدی بتواند صنعت دارو را به دلیل ایجاد تغییر در الگوی آزادسازی دارو به صورت کنترل شده، پخش زیستی و انتقال در شرایط زیستی، متحول سازد (۲۸۲-۲۸۴). هر چند هنوز کاربردهای چاپ سه بعدی در داروسازی دوران نوزادی خود را طی می‌کند ولی در پیاده‌سازی مفاهیم پزشکی فردگرایانه بسیار نوید دهنده می‌باشد. کاربرد این فناوری به ویژه در مورد داروهایی که دارای شاخص‌های درمانی با محدوده باریک (Narrow Therapeutic Indices) هستند و یا این که بسیار بیشتر تحت تأثیر پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی قرار می‌گیرند، بسیار کارساز خواهد بود (۲۸۵).

+ نتیجه‌گیری

فناوری چاپ سه بعدی از فناوری‌های مرز شکن است که کاربرد روزافزونی را در گستره زیست پزشکی از خود نشان داده است و پیش‌بینی می‌شود که این صنعت با سود ۸/۴ میلیارد دلاری در سال ۲۰۲۰ رو به رو شود (۲۸۶). کاربردهای گسترده چاپ سه بعدی در صنایع پزشکی و داروسازی موجب پیاده‌سازی مفاهیم پزشکی فردگرایانه در تغییر

پارادایم پزشکی گردیده و پزشکی بازآفرینشی و پیوند بافت و عضو را متحول خواهد کرد.

- ارگانوئید، ارگان بر روی یک تراشه، بدن بر روی یک تراشه

ما هم‌اکنون با چالش جهانی کشف و توسعه داروهای جدید روبه‌رو هستیم. هر روز، شرکت‌های کوچک زیست فناوری و نیز کمپانی‌های داروسازی بزرگ به شکل فزاینده‌ای بر روی راه‌های کلاسیک توسعه دارو هزینه می‌کنند و آن‌ها غالب مواقع با شکست روبه‌رو می‌شوند تا موفقیت. برای نمونه، ۶۰ تا ۷۵ درصد از تمام پروژه‌هایی که فازهای غیرانسانی را گذر می‌کنند، در فاز پرهزینه دوم، با شکست روبه‌رو می‌شوند و ۲۰ تا ۳۰ درصد نیز در فاز سوم دچار شکست می‌شوند که ۵۰ درصد از این شکست‌ها در نتیجه کارآمدی ناکافی بوده و ۱۵ تا ۲۵ درصد داروها نیز به دلایل نگرانی‌های ایمنی، حذف می‌شوند. این در حالی است که هزینه رساندن یک دارو به بازار با در نظر گرفتن هزینه‌های مستقیم و غیرمستقیم آن ۲/۶ میلیارد دلار است (۲۸۷ و ۲۸۸).

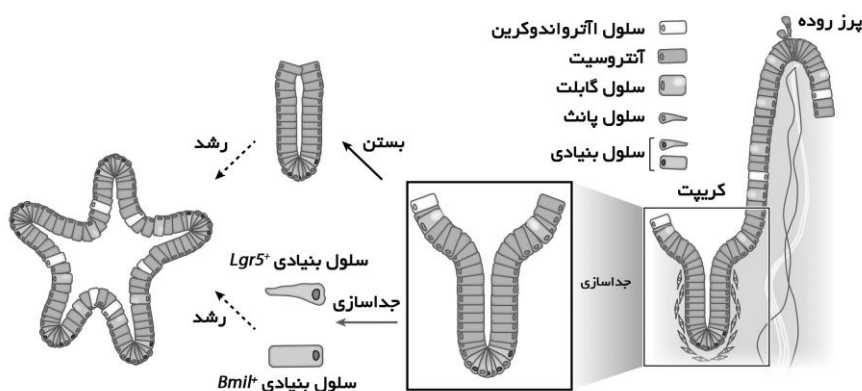
بخشی از این شکست‌ها از آنجا منشأ می‌گیرد که روش‌های کلاسیک و ابزارهای موجود برای آزمون کارآمدی یک دارو در پیش از ورود به فاز کارآزمایی‌های بالینی، دیگر چندان قابل اعتماد و قوی نمی‌باشند و می‌بایست یک تغییر پارادایمی در نگاه به توسعه پیش‌بالینی داروها صورت بپذیرد. تا حدی می‌توان این شکست‌ها را از آنجا دانست که این روش‌ها توجه نمی‌نمایند که سلول‌های بدن، ارگان‌یسم‌هایی پویا، در شرایط مادام‌استرس مکانی و حرکت هستند که نمی‌توان این ویژگی‌ها را در ظروف آزمایشگاهی دو بعدی که بازتابی از ریز زیست محیط (Microenvironment) واقعی در شرایط *in vivo* نیستند، مورد مطالعه قرار داد (۲۸۹).

هر چند که محیط‌های کشت دو بعدی *in vitro*، پایه اکتشافات بی‌شمار علمی بوده‌اند ولی آن‌ها همیشه بازگوکننده ریز زیست محیط سه بعدی *in vivo* نیستند. سلول‌ها در شرایط رشد دو بعدی در مقایسه با سامانه‌های سه بعدی با سطح توپوگرافیک خارجی، سختی ماده، برهم‌کنش‌های سلول - سلول یا سلول ماتریکس و دسترس‌پذیری محلول

فاکتورهای تنظیم کننده زیستی روبه‌رو هستند. چنین است که ابقای سلول تحت شرایط دو بعدی به صورت چشمگیری ترانس کریپتوم و پروتئوم آن‌ها را تغییر داده و نتایج تجربی‌ای ایجاد می‌کند که ممکن است این نتایج بیانگر فیزیولوژی سلولی در شرایط *in vivo* نباشند (۲۹۰).

ارگانوئیدها (Organoids) که مشتق یافته از سلول‌های بنیادی هستند، ساختارهای کشت شده سه بعدی‌ای می‌باشند که به صورت صناعی خلق می‌شوند. ارگانوئیدها این گونه تعریف می‌گردند که حاوی چندین تیپ سلولی هستند که از سلول‌های بنیادی یا دودمان‌های ارگانی (Organ progenitors)، توسعه یافته و از طریق جوسازی سلولی و قرارگیری فضایی تعهدیافته منحصر دودمانی (Spatially restricted lineage commitment)، همانند فرایند *in vivo*، خودسازمانی می‌یابند. برای مثال، یک ارگانوئید نمونه، ارگانوئید روده موش است که به صورت اپی‌تلیوم تک لایه‌ای به دامنه‌هایی که همانندی به ساختار گوناگون روده‌ای و یک حفره غده‌ای - پرزی (Crypt-villus) روده‌ای دارند، رشد یافته و از تیپ سلول‌های گوناگون روده‌ای و یک لومن سیستمیک تشکیل شده است (تصویر ۷۰). این ارگانوئیدها، مزیت‌های متنوعی در برابر مدل‌های حیوانی سنتی و سیستم‌های کشت سلولی در پژوهش‌های فیزیولوژیک و فارماکولوژیک دارند. اول آن که یک ارگانوئید در کشت سه بعدی خود می‌تواند در همه جهات رشد و گسترش بیابد و بدین‌سان، توسعه ارگان و نماهای مورفولوژیک می‌تواند در شرایط *in vivo* را تقلید نماید. دوم آن که یک ارگانوئید مشتق یافته از یک اندام انسانی می‌تواند ویژگی‌های خالص شرایط *in vivo* خود را نگهدارد (حتی بعد از چندین نسل بدون تغییرات چشمگیر ژنتیکی یا فیزیولوژیکی). سوم آن که این ساختارها را با جداسازی سلول‌ها از بافت‌ها و یا بیوپسی‌های انسانی می‌توان در مدت کمی بر پا نمود. چهارم آن که در فناوری ساخت ارگانوئیدها برای اهداف گوناگون می‌توان فناوری‌های پیشرفته‌ای همچون CRISPR/CAS 9، اپتوژنتیکس (Optogenetics)، تکنیک‌های تصویربرداری چهاربعدی و آنالیز تک سلول (Single-cell analysis) را به کار برد. همگرایی این فناوری‌ها در

ارگانوئیدها خود آغازی در پژوهش‌های پیشرفته بیولوژیک انسانی بوده و ارگانوئیدهای سه بعدی پتانسیل عظیمی را برای استفاده در غربالگری دارویی و پزشکی فردگرایانه عرضه می‌دارد (۲۹۰).



تصویر ۷۰: اپی‌تلیوم روده کوچک از واحدهای کریپت - پرز روده تشکیل شده است که در حالت دائم بازچرخش هموستاتیک سلولی است. مثال نشان داده شده در اینجا یک ارگانوئید روده کوچک رشد یافته از سلول‌های بنیادی موش بالغ است. در واحد کریپت - پرز روده، پرجمعیت‌ترین سلول‌های اپی‌تلیالی تمایز یافته، سلول‌های آنتراندکترین، آنتروسیته‌ها، سلول‌های گابلت و سلول‌های پانت هستند. کریپت‌های واحد رخدادهای فیوژن چندگانه کریپتی را طی می‌کنند در حالی که هم‌زمان دامنه‌های اپی‌تلیالی پرز مانند را زایش می‌نمایند که حایل تمام چهار تیپ سلول‌های تمایز یافته هستند. افزون بر این، سلول‌های بنیادی واحد $Lgr5^+$ و سلول‌های بنیادی $Bmil^+$ ، ساخت این ارگانوئیدهای کریپت - پرز روده را آغاز می‌کنند که ویژگی‌های اپی‌تلیوم در شرایط *in vivo* را حفظ می‌کنند.

فناوری دیگر برای گذر از مسائل و مشکلات حیوانات آزمایشگاهی و کشت‌های سلولی دو بعدی، فناوری میکروفلوئیدی (Microfluidics) است که دستکاری جریان مایع در مقیاس میکروسکوپی را امکان‌پذیر می‌نماید. توانمندی استفاده از حجم‌های کوچک نمونه‌ها و جریان معرف‌ها از مسیر کانال‌های بسیار ریز و ویژه طراحی شده کار گذاشته شده در یک تراشه، پلتفرم بهبود یافته و نوینی را برای گستره‌هایی از پژوهش از فیزیک، شیمی تا بیولوژی را فراهم می‌آورد. با چنین فناوری‌ای است که می‌توان تا حدی پیچیدگی

ریزمحیط *in vivo* موجود در ارگان‌های زنده را با عملکردهای کلیدی اصلی آن‌ها، بازسازی نمود.

ارگان بر روی یک تراشه (Organ-on-a-chip)، ادواتی هستند که به صورت میکرومهندسی و این ادوات به صورت کوچک‌ترین واحد شرایط عملکردهای بیوشیمیایی و کشش مکانیکی سلولی در ارگان‌های گوناگون (مانند ریه‌ها، کبد و مغز) و حتی تومورها را بر روی یک تراشه نمایان می‌سازند. ریزتراشه یک ابزار علمی نیرومند برای شبیه‌سازی و توسعه پژوهش به شیوه‌ای سه بعدی بوده که سازمان فضایی بافتی را بهبودی بخشیده و اتصال سلول به سلول برهم‌کنش‌های ماتریکس را تحت جریان مداوم، فزونی می‌دهد (۲۸۹).

میکروفلوئیدی، 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 (Lab-on-a-chip) نیز شناخته می‌شود. کانال‌های در مقیاس میکرو با وجود کوچکی دارای سطحی عظیم و انتقال جرم بالا بوده و در فناوری میکروفلوئیدی به دلیل کاربرد معرف کم، حجم‌های قابل کنترل، سرعت ترکیب شدن تند، پاسخ‌های سریع و کنترل فرادقیق ویژگی‌های فیزیکی و شیمیایی، کاربرد فراوان دارند (۲۹۱).

از سوی دیگر، میکروفلوئیدی نه تنها محرک‌های غلظتی مکانیکی گوناگون را تولید می‌کند بلکه گرادیان بعضی از ملکول‌های پیام رسان (شامل داروها) را که می‌توان در شیوه‌ای که از نظر زمانی قابل کنترل بوده و به شکل خودکار کار می‌کند را در آن به کار برد (۲۹۲). از این رو، ارگان بر روی یک تراشه، بدن بر روی یک تراشه (Body-on-a-chip) و انسان بر روی یک تراشه (Human-on-a-chip) که همگی در زیر عنوان «سامانه‌های میکروفیز یولوژی» قرار می‌گیرند از ۱۵ سال پیش به عنوان سامانه‌هایی پرجذبه برای بررسی پاسخ به مواد شیمیایی و فارماکولوژیک، پدیدار شده‌اند (۲۹۳).

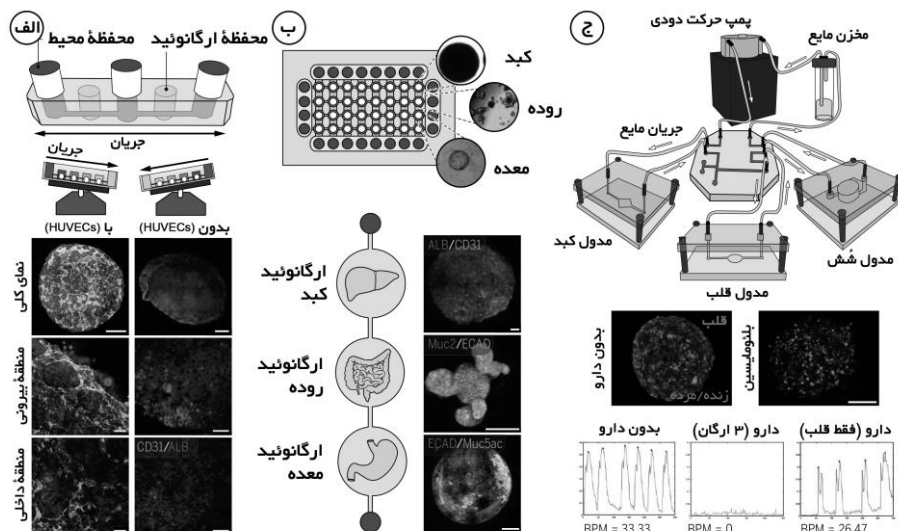
مدل‌های رایج سه بعدی معمولی که سلول‌ها در ماتریکس خارج سلولی رشد می‌کنند نمی‌توانند جنبه‌های بحرانی ارگان‌های انسانی را بازتاب دهند (مانند حفاصل سلول - بافت و محرک‌های فیزیکی و شیمیایی همچون جریان و فشار). این در حالی است که سامانه‌های میکروفیزیولوژیک، مزیت‌های ضروری‌ای را در این رابطه فراهم می‌سازند.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

افزون بر این، عروق بر روی یک تراشه، جریان ضربان‌دار درون رگی خون و جریان بین‌بافتی که تعیین‌کنندگان کلیدی عملکرد بافتی هستند را تقلید می‌نماید و در نهایت در سامانه‌های میکروفیزیولوژیک، شفافیت اپتیک ادوات میکروفلوئیدی، امکان پایش بلادرنگ را ایجاد می‌کند (۲۹۴). بنابراین، ارگان بر روی یک تراشه که از مدل کشت سلول سه بعدی نیز بهره می‌برد بهتر عملکرد و ساختار بافتی را شبیه‌سازی می‌کند (۲۹۲). بدین‌سان، ارگان‌های بر روی یک تراشه، کاندیداهای بسیار نوید دهنده برای بررسی مکانیسم فیزیولوژی عضو و نیز ایجاد پلتفرم‌های آزمون دارویی هستند که با پیشرفت‌های آینده آن‌ها از این تراشه‌ها می‌توان برای پزشکی فردگرایانه و مدل‌سازی بیماری نیز استفاده نمود (۲۹۵). 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 (۲۹۱). 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 گستره میان‌رشته‌ای در پژوهش می‌باشد که فناوری‌های میکرو و نانویی، فناوری حسگرهای شیمیایی و شیمی تجزیه‌ای را همگرا می‌نماید (۲۹۶).

+ / ارگانوئیدها

ارگانوئیدها که ارگان‌های مینیاتوری با ساختار سه بعدی و لایه‌های سلولی چندگانه هستند دارای مزیت‌های فراوانی نسبت به مدل‌های دو بعدی می‌باشند که شامل حفظ و نگهداری ریزساختار آناتومیک ارگان و عملکردهای پایه آن است. ارگانوئیدها از سلول‌های اولیه یا سلول‌های دودمانی جدا شده از نمونه‌های بیوپسی و یا سلول‌های بنیادی پرتوان، تولید می‌شوند. با گام‌های افتراقی متوالی، سلول‌ها می‌توانند نمادهای رشد و نمو ذاتی یک ارگان را نگه دارند. شایع‌ترین سلول‌های مورد استفاده iPSCs هستند. این سلول‌های بنیادی پرتوان (Pluripotent stem cells) را می‌توان مستقیماً از سلول‌های بالغ با چهار فاکتور برنامه‌ریزی SOX2, OCT3/4, Klf4 و c-Myc تولید نمود. مزیت iPSCs آن است که پتانسیل تمایز به همه بافت‌های اصلی و لاین‌های سلولی را داشته و درجه بالایی از شباهت زیستی را از خود نشان می‌دهند. به شکل خلاصه، iPSCs تمایز یافته و با خودجورسازی، سازه‌های تیپیک ارگانی به واسطهٔ سیگنال‌های خروجی (شامل فاکتورهای رشد، ماتریکس خارج سلولی و محیط کشت)، تولید می‌کنند.

ساختارهای سلولی سه بعدی، نماهای رشد و تکاملی را پس از دو هفته بازگو کرده و می‌توان آن‌ها را برای ماه‌ها در شرایط کشت نگه داشت (۲۹۸). خودسازمانی سلول‌های تمایزی، توسعهٔ ارگانوئیدهای اپیتلیالی و مزانشیمی را از hPSCs مانند کاپ بینایی (Optic cup)، بافت‌های غدد درون ریز، روده، کبد، پانکراس، مغز، کلیه، ریه و ارگانوئیدهای شبکه چشم را امکان‌پذیر نموده است. برجسته‌ترین مزیت یک ارگانوئید، پیراستگی ساختاری رده‌های چندگانهٔ سلولی با ساختاری مشابه بافت واقعی اولیه، از طریق خودسازمانی (Self-assembly) (البته در مقیاس بسیار کوچک‌تر در مقایسه با اندازهٔ ارگان اصلی انسانی) است. اصول حاکم بر خودسازمانی شامل سه ویژگی متمایز ولی فرایندهایی وابسته هستند مانند خودجورسازی (Self-organization)، خودالگوسازی (Self-patterning) و خودمورفوزن (Self-morphogenesis)، اما مهم است و باید توجه نمود که این فرایندها به شدت به زمان، مکان و زمینهٔ سلولی نسبت به یکدیگر، وابسته هستند (۲۹۷).



تصویر ۷۱: مدل سازی برهم‌کنش‌های بافت - بافت و ارگان - ارگان روی ارگانوئیدها بر روی یک تراشه (الف) یک مدل ارگانوئید کبدی دارای عروق؛ ارگانوئیدهای کبدی رشد یافته با سلول‌های اندوتلیالی سیاهرگ بند ناف انسانی (HUVECs)، فزونی بیان آلبومین را نشان می‌دهند.

(ب) یک آرایه میکروفلوئیدی برای نشان دادن مدل چند ارگانوئیدی استفاده می‌شود.

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

در هر صورت، از آن جا که آن‌ها به ارگان‌های اولیه مشابهت دارند، نوید عظیمی را برای کاربرد در پژوهش‌های پزشکی و توسعه درمان‌های دارویی، به ویژه دارویی دارند. افزون بر این، آن‌ها هم‌اکنون در بالین استفاده می‌شوند و امکان اجرای پزشکی فردگرایانه را در بسیاری از بیماری‌ها فراهم آورده‌اند. بنابراین، ارگانوئیدها در پژوهش‌های پایه، مدل سازی بیماری‌ها، توسعه داروها، پزشکی فردگرایانه و پزشکی بازآفرینی، جایگاه برجسته‌ای را یافت کرده‌اند (۲۹۰).

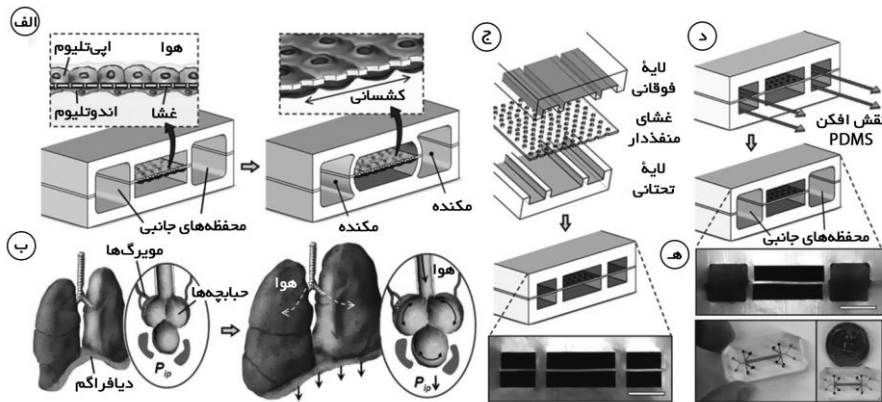
+ ارگان بر روی یک تراشه

به شکل عام، ارگان بر روی یک تراشه، ادوات کشت سلولی هستند که به شکل ریزساختار ساخته شده و به گونه‌ای طراحی می‌شوند که واحدهای عملکردی ارگان‌های انسانی را در شرایط *in vitro* از خود نمایان کنند (۲۹۸). کاربرد میکروفلوئیدی در ارگان بر روی یک تراشه، انتقال کارآمد و انتشار مواد مغذی و دیگر مواد محلول را از طریق سازه‌های بافتی سه بعدی زنده، امکان‌پذیر نموده است. در واقع، ارگان بر روی یک تراشه به موج بعدی مدل‌های سه بعدی کشت سلولی اشاره دارد که فعالیت‌های بیولوژیک، ویژگی‌های دینامیک و عملکردهای بیوشیمیایی ارگان کامل زنده را تقلید می‌نماید.

از این رو، ارگان بر روی یک تراشه، کشت میکروفلوئیدی سه بعدی چندکاناله است که پاسخ‌های فیزیولوژیک، مکانیکی و فعالیت‌های ارگان‌های کامل را شبیه‌سازی می‌کند. بنابراین، ارگان بر روی یک تراشه از موضوعات محوری سامانه‌های میکروفیزیولوژیک است که در گستره پژوهش‌های مهندسی زیست پزشکی قرار می‌گیرد. بدین‌سان، همگرایی میکروفلوئیدی و آزمایشگاه بر روی تراشه با بیولوژی سلولی، امکان مطالعه فیزیولوژی انسان را در یک زمینه خاص ارگانی ارائه داده و در آینده نزدیک این مدل نوین مطالعه *in vitro* بافت‌های چندلایه سه بعدی انسانی، نیاز به مطالعات حیوانی و آزمایش توکسین‌ها را در توسعه دارویی برطرف می‌سازد (۲۹۲). مفهوم ارگان بر روی یک تراشه توسط دونالد اینگبر (Donald Ingber) معرفی شد. ارگان بر روی یک تراشه برای تعریف کشت میکروفلوئیدی که حاوی محفظه‌های کوچک دائم در جریان است به کار می‌رود که این محفظه‌ها توسط سلول‌های زنده، مسکن گزیده شده و فعالیت‌ها، مکانیک و پاسخ فیزیولوژیک بافت، ارگان‌ها و سامانه‌های ارگانی را شبیه‌سازی می‌نمایند (۲۹۵).

در حالی که ارگان بر روی یک تراشه از مهندسی بافت تکامل یافته است ولی هدف آن ساخت یک ارگان زنده کامل نیست بلکه برقراری یک واحد عملکردی کمینه (Minimal functional unit) است که پاره‌ای از جنبه‌های فیزیولوژی انسانی را در شیوه‌ای کنترل شده و مستقیم بازگو می‌کند. در اکثر بافت‌ها، ارگان بر روی یک تراشه نیاز دارند

که نیروی‌های فیزیکی (هیدرودینامیکی، مکانیکی و الکتریکی) را وارد نمایند تا عملکردیابی ویژه ارگانی و بلوغ بعدی که لازم برای شرایط فیزیولوژیک و اندازه‌گیری داده‌ها هستند، امکان‌پذیر گردد (۲۹۹).



تصویر ۷۲: سامانه شش بر روی یک تراشه

الف) یک سد مویرگی - حبابچه‌ای بر روی غشاهای PDMS/انعطاف‌پذیر متخلخل پوشانده شده با ECM با استفاده از ریزکانال‌های PDMS فضا دار، تولید می‌شود. این وسیله، حرکت تنفسی را از طریق یک مکنده که موجب کشش مکانیکی گردیده و یک سد مویرگی - حبابچه‌ای را می‌سازد، بازتولید می‌کند. ب) پس از دم، دیافراگم منقبض می‌شود و فشار فضای پلورا را کاهش می‌دهد. حفاصل مویرگی - حبابچه‌ای به دلیل کشش حبابچه‌ای کشیده می‌شود. ج) توسعه وسیله: یک غشای متخلخل میان کانال‌های فوقانی و تحتانی پس از برخورد با پلاسما بسته می‌شود.

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

ه) تصاویر واقعی وسیله

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

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

۴) حسگری (Sensing)

ساختار بندی سه بعدی با افزودن مواد زیست پذیر مانند هیدروژل ها (Hydrogels) ایجاد می شود. این مواد از آسیب های مکانیکی پیشگیری کرده و ساختار سه بعدی را شکل می دهند (۲۹۱). وجود حسگرها در ارگان بر روی یک تراشه بسیار ضروری می باشد زیرا آن ها اطلاعات دائم پیرامون زنده بودن و فعالیت متابولیک سازه های بافتی ارگانوئیدی را بلا درنگ فراهم می آورند. از این رو، یکپارچه سازی حسگرها جهت پایش متغیرهای عملکردی مدل های ارگان بر روی یک تراشه، بسیار مهم هستند تا این حسگرها بتوانند شرایط ریز محیط کشت، رفتار سلولی، تحریکات فیزیکی - شیمیایی - مکانیکی را مورد پایش قرار دهند. البته در آینده، این حسگرها از طریق بی سیم و پایش به شبکه اینترنت اشیا (Internet of Things - IoT) اتصال خواهند یافت (۲۹۵).

تا کنون بسیاری از ارگان های انسانی، مسیر فناوری ارگان بر روی یک تراشه را پیموده اند اما اولین و معروف ترین آن ها «شش بر روی یک تراشه» است که توسط گروه پژوهشی اینگبار در دانشگاه هاروارد توسعه داده شد. این تراشه با دو ساختار کانالی دو لایه که به شکل عمودی توسط یک غشاء با منافذ ریز جدا شده بود، از سیلیکون قابل کشش (Polydimethylsiloxane - PDMS) ساخته شد. آن ها، سلول های اپی تلیال حبابچه ای را بر روی سطح فوقانی غشا و سلول های اندوتلیال عروقی را بر سطح تحتانی کشت دادند و به ترتیب از جریان هوا و محیط کشت برای همانند سازی ساختار شش بر روی یک وسیله میکروفلوئیدی، استفاده کردند. حرکت انقباضی و انبساطی فیزیولوژیک حبابچه شش در زمان تنفس با تغییر فشار داخلی کانال در دو سمت کانال اصلی در یک سیکل ویژه برای کشیدن و جمع کردن غشای منفذی، شبیه سازی شد.

آن ها واکنش های التهابی را که در آن سلول های اندوتلیالی به میزان زیادی ICAM-1 را بعد از برخورد سلول ها با $\text{TNF-}\alpha$ و با باکتری ها بیان می کنند، با این وسیله بازتولید کردند. افزون بر این، نوتروفیل های جریانی در بخش عروقی کانال، به سلول های اندوتلیال عروقی، بعد از بیان ICAM-1 متصل شدند و سپس به سطح اپی تلیالی حبابچه ای از طریق

الف

روده اپی تلیوم
غشای منفذدار
محفظه مکنده

ب

کشش مکانیکی

0%
30%

— 0%
— 30%

ج

مکنده
مکنده
کنترل کنندۀ مکنده
کانال سلولی دو لایه

د

کانال فوقانی
کانال تحتانی

هـ

کشش ماده (%)
کشش سلولی (%)
فشار به کار رفته (kPa)

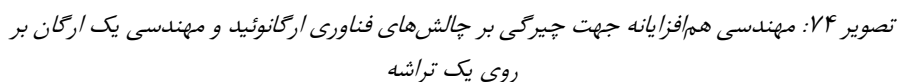
فشار به کار رفته (kPa)	کشش ماده (%)	کشش سلولی (%)
0	0	0
10	~8	~7
20	~15	~12
30	~22	~18
40	~28	~25

(هـ) کمّ سازی فشار

+ همگرایی ارگانوئید با ارگان بر روی یک تراشه

شیوه‌های رایج ساخت ارگانوئید بر کشت سه بعدی سلول‌های بنیادی با افزودن متوالی فاکتورهای رشد متکی است. گرچه این رهیافت به دلیل سادگی آن به شکل گسترده‌ای استفاده شده است اما این پتانسیل را دارد که توسعه بیابد. به ویژه، شکل‌یابی تصادفی سنتی کشت سه بعدی، کنترل فرادقیق و حرکت موضعی ارگانوئیدها را دشوار می‌نماید. سامانه‌های کشت موجود، توانایی محدودی برای بازتولید ریزمحیط پیچیده و دینامیک ارگان در حال رشد و نمو را از خود بروز می‌دهند. این محدودیت‌ها، نشانگر آن هستند که فناوری ساخت ارگانوئیدها باید با فناوری‌های دیگر همگرایی بیابد (۲۹۸). یک راه همگرایی، همگرا شدن فناوری ارگانوئید و مهندسی ارگان بر یک تراشه می‌باشد که می‌تواند محدودیت‌های موجود در هر دو فناوری را تا حد زیادی بزداید و با این راهبرد هم‌افزایی، ما می‌توانیم ساختارهای ارگانی‌ای را بسازیم که شرایط فیزیولوژیک تر ارگان‌های انسانی را تقلید نموده و بدین‌سان در پزشکی فرادقیق و بازآفرینشی به کار آیند.

در واقع با این راهبرد همگرایی، مدل‌سازی و غربالگری پاتولوژی‌های پیچیده انسانی بهبودی یافته و درک جامع مکانیستیک ماهیت پیچیده سامانه خود توسعه یابنده فراهم آمده و راه برای کشف داروهای نوین جهت درمان مؤثر بیماری‌های کشنده و غیرقابل درمان کنونی، گشایش می‌یابد (۲۹۷). مثال آشکار همگرایی ارگانوئید و ارگان بر روی یک تراشه را می‌توان در مدل بافتی چندلایه در یک پلتفرم انسانی شبکه چشم انسان بر روی یک تراشه مشاهده نمود (۳۰۰). اخیراً، با استفاده از این ساختار همگرا، پژوهشگران موفق شدند که کاربرد آن را در آزمون داروها با بازتولید اثرات جانبی آسیب شبکه‌ای داروی ضد مالاریای کلروکوئین (Chloroquine) و آنتی‌بیوتیک جنتامایسین، نشان دهند. شبکه چشم انسانی بر روی یک تراشه بر پایه سلول‌های بنیادی پرتوان، پتانسیل ارتقای توسعه دارو را دارد و بینش‌های نوینی را در پاتولوژی زمینه‌ای بیماری‌های شبکه چشم، خلق نموده است (۳۰۰).



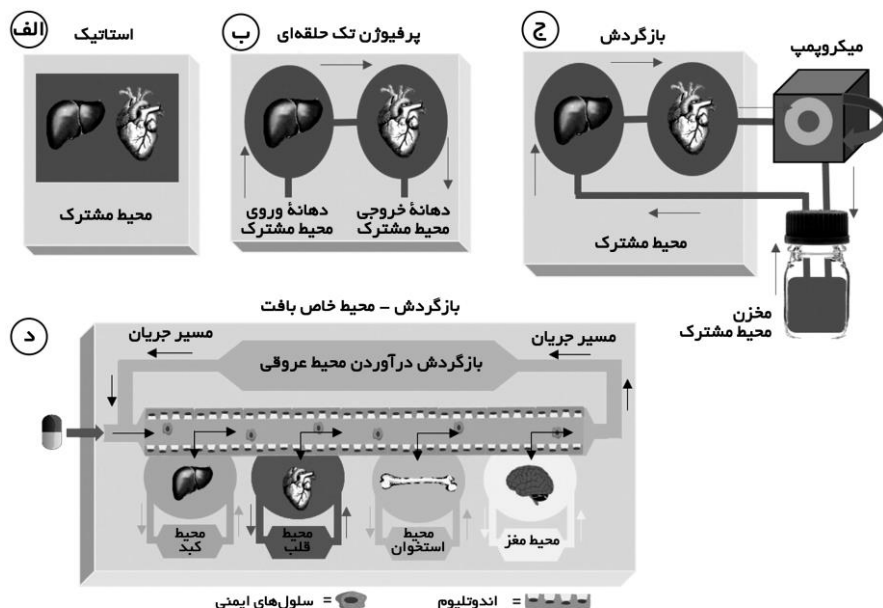
این نمونه نشان می‌دهد که نویددهنده‌ترین چشم‌انداز کاربرد ارگانوئید بر روی یک تراشه، در گسترهٔ کشف دارو است که با این فناوری همگرا می‌توان نه تنها در شناسایی، اعتباربخشی، کارآمدی و ایمنی داروها ورود نمود بلکه می‌توان از این فناوری همگرا برای راه اندازی مدل‌های پیش‌بالینی پیشگویی کننده که به شکل گسترده‌ای در فرایندهای کشف داروهای معمولی و نوپدید به کار برده می‌شوند، استفاده نمود (۲۹۸). همچنین در این فناوری همگرا می‌توان از فناوری‌های CRISPR/CAS9 و توالی‌یابی تک سلول (Single-cell sequencing) به عنوان مکمل در مطالعات و پژوهش‌های پایه و کارآزمایی‌های بالینی استفاده کرد و بدین‌سان، یک انقلاب در مسیر توسعهٔ دارویی را

شاهد بود (۲۹۴).

+ بدن بر روی یک تراشه

یکی از موارد بنیادین در مطالعات با یک ارگان یا بافت در مدل‌های *in vitro* آن است که این مدل‌ها نمی‌توانند برهم‌کنش‌های پیچیده میان ارگان‌ها یا بافت‌ها را در بدن بازتولید کنند. اما این خود موضوعی بحرانی است زیرا برهم‌کنش‌ها در بدن نقش‌های ضروری‌ای را در ابقاء تعادل و هموستاز و در بسیاری از موارد پاتولوژیک، بازی می‌کنند. در کشت سلول سنتی و یا حتی در ارگان بر روی یک تراشه نمی‌توان به این سطوح از پیچیدگی پرداخت و در پاتولوژی‌های پیچیده مانند بیماری‌های متابولیک، چاقی و بیماری‌های ایمنی، به فناوری‌ای در گستره سامانه‌های میکروفیزیولوژی نیاز داریم تا بتوان چنین برهم‌کنش‌های پیچیده‌ای را به شیوه‌ای واگشت‌گرایانه شبیه‌سازی نماید و این کار با اتصال و یکپارچه‌سازی مدول‌های چندگانه سامانه‌های ارگان بر روی یک تراشه می‌توان انجام داد. چنین سامانه‌های چندارگانی، اغلب با عنوان «بدن بر روی یک تراشه» یا «چندگانه ارگان بر روی یک تراشه» و یا «سامانه‌های میکروفیزیولوژیک چندگانه ارگانی» یا «انسان بر روی یک تراشه» نامیده می‌شوند.

بدن بر روی یک تراشه به عنوان ابزاری جهت ارزیابی کارآیی و اثرات ناخواسته یک دارو که از سودمندی دارو می‌کاهند، به کار برده می‌شود. این نوع تراشه‌ها جهت مشابه‌سازی نسبت‌های فیزیولوژیک اندازه ارگان و جریان ساخته می‌شوند. مطالعات اثبات مفهوم (Proof-of-concept) سامانه‌های چندگانه ارگانی در حدود ۱۵ سال پیش انجام شده‌اند. فناوری‌های میکروفلوئیدی، یکپارچه‌سازی مدل‌های چندگانه ارگانی را در یک سامانه واحد جهت شبیه‌سازی برهم‌کنش‌های ارگان با ارگان در بدن زنده فراهم آورده‌اند (۲۹۷). این برهم‌کنش ارگان با ارگان برای بررسی سمیت‌های دارویی حائز اهمیت می‌باشد. سمیت قلبی مسئول ۳۱ درصد از تمام واکنش‌های ناخواسته دارویی است و عمده آن‌ها یا کانال‌های کلسیمی یا پتاسیمی را درگیر کرده و منجر به بروز آریتمی می‌شوند.



تصویر ۷۵: یکپارچه‌سازی چندین ارگان بر روی یک تراشه

جهت حرکت به سوی یک بدن بر روی یک تراشه

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

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

چندین مدل برای آزمودن سمیت حاصل از اختلال عملکردی این کانال‌ها در شرایط *in vitro* ایجاد شده‌اند ولی این مدل‌های سه بعدی عموماً از یک تیپ سلول واحد ساخته شده‌اند. کبد مهم‌ترین ارگان در متابولیسم دارویی به دلیل بیان قوی فاز اول و دوم آنزیم‌های متابولیکی همچون سیتوکروم P450 و ترانسفرازها است که ترکیبات زنبیوتیک (XenobioTic) را به اشکال قابل دفع تغییر می‌دهد. اغلب در هنگامی که یک

دارو از بازار دارویی فراخوان می شود به دلیل متابولیسم غیرقابل پیش بینی آن است. هدف بدن بر روی یک تراشه، مدل سازی متابولیسم به هم وابسته و اثرات پایین جریانی (Fluidic coupling) داروها در سراسر چندگانه بافتی در یک پلتفورم واحد است. چنین سامانه های *in vitro* سه بعدی نسبت به مدل های پیشین، فیزیولوژیک تر بوده و برای غربالگری دارویی قرابت نزدیک تری دارند و احتمالاً هزینه و نرخ شکست در تصویب دارو را کاهش می دهند (۲۸۸).

اهمیت کاربرد بدن بر روی یک تراشه آن چنان ملموس است که این فناوری بسیار رو به رشد است و آینده ای طلایی را تجربه خواهد کرد. اخیراً آقای دونالد اینگبار در دانشگاه هاروارد، رهیافت نوینی را در زمینه انسان بر روی یک تراشه ارائه داده است که تراشه های ارگانی گوناگون را به هم اتصال می دهد و از رباتیک برای انتقال مایع در این سامانه استفاده کرده است. این پلتفورم کشت خودکار، تصویربرداری غیرتهاجمی سلول ها را در تراشه های ارگان انسانی امکان پذیر نموده و اجازه نمونه برداری تکرار شونده از محفظه های عروقی و بین بافتی را بدون اختلال فلئوئیدیک فراهم نموده است. بدین سان، این سامانه مطالعات فارماکوکینتیک و آنالیز در شرایط *in vitro* را فراهم می سازد (۳۰۱).

IoT - پزشکی

چنانچه انقلاب صنعتی چهارم را که درخشش های آن را کم کم شاهد هستیم یک همگرایی میان فناوری های دیجیتالی، فیزیکی و بیولوژیکی در نظر بگیریم، بی شک اینترنت اشیاء (Internet of Things - IoT)، در کنار دستاوردهای دیگر این انقلاب مانند هوش مصنوعی، نانوزیست فناوری، علوم مواد پیشرفته، ذخیره سازی انرژی، محاسبه گری کوانتومی و رباتیک، همپون ستاره ای درخشان خودنمایی می کند (۳۰۲).

اینترنت اشیاء، جهان ادوات هوشمندی است که با اینترنت به یکدیگر اتصال دارند و داده های بلادرنگ (Real-time data) را به شبکه ای از ماشین های پردازشی خوراک رسانی کرده که در میان خود ارتباط برقرار کرده (پردازش ماشین به ماشین) و

داده‌ها را بر اساس مربوط بودن تریاژ نموده (یادگیری ماشین) و الگوها را برای تبدیل شدن آن‌ها به معادلات، مشاهده می‌کنند (هوش مصنوعی) (۳۰۳).

بر همین اساس، مفهوم IoT پزشکی شامل دیجیتالی شدن محصولات پزشکی و فرایندهای مراقبتی مربوطه با استفاده از ادوات پزشکی اتصال یافته هوشمند است و از خدمات فناوری اطلاعات و ارتباطات (ICT) مانند وب، موبایل، برنامه‌های کاربردی و غیره در هنگام توسعه دارو، کارآزمایی‌های بالینی و مراقبت از بیماری، استفاده می‌کند. پیامدهای IoT پزشکی در توسعه و کارآزمایی‌های بالینی می‌تواند ترکیباتی از فناوری‌های پیشرفته و خدمات را به کار برد تا کاملاً انواع نوینی از امکانات درمانی را خلق نماید (۳۰۴). در سال ۲۰۲۰، پیش‌بینی شده است که ۴۰ درصد از فناوری وابسته به اینترنت اشیاء در بخش وابسته به سلامت هزینه می‌شود و بدین‌سان بازار ۱۱۷ میلیارد دلاری را به خود اختصاص می‌دهد و این خود برخاسته از همگرایی پزشکی و فناوری‌های اطلاعات است که موجب انقلاب در انفورماتیک پزشکی گردیده و موجب خواهد شد تا مراقبت‌های سلامت با کاهش هزینه‌ها، نجات جان انسان‌ها و کاهش ناکارآمدی‌ها، دچار تحول گردد؛ این تحول در نهایت موجب خواهد گردید تا با پیاده‌سازی اینترنت اشیاء در جهان دارویی، میزان بهره‌وری افزایش یافته و خطاهای انسانی نیز کاهش بیابند (۳۴۸ و ۳۰۵).

برای نیل به چنین اهدافی، IoT پزشکی می‌بایست نیازهای بیماران را مدنظر قرار دهد زیرا بیمار به عنوان بسته‌ای از عقاید مذهبی، شیوه و الگوهای زندگی و فرهنگی و میزان متفاوت دسترسی به خدمات مراقبت‌های سلامت، در توسعه این فناوری، نقش حیاتی را بازی می‌کند (۳۰۶). در این مسیر، ادوات IoT پزشکی و حسگرهای این فناوری موجب می‌گردند تا صنعت علوم زیستی به سطح آینده‌ای ارتقاء بیابند (۳۰۷). زیرا این علوم از کاربرد فناوری IoT پزشکی می‌توانند به عنوان یک همیار تشخیص طبی نیز استفاده کرده و با حضور ادوات حسگری که در بدن بیمار کاشته می‌شوند (Embedded devices)، این امکان فراهم می‌شود که بدانیم چگونه داروها با پیشرفت بیماری اثر می‌کنند. از سوی دیگر، به دلیل آسانی کاربرد ادوات این فناوری که کاربرپسند (User-

friendly) هستند، می‌توان فضایی سرشار از اعتماد و دانش را میان پزشک، داروساز و بیمار فراهم آورد. همچنین همان‌گونه که در این نوشتار اشاره خواهد شد، با ایجاد تحول در کارآزمایی‌های بالینی به واسطه فناوری IoT پزشکی، ما شاهد کاهش هزینه‌های سرسام آور کارآزمایی‌ها چندگامی و پایش‌های زمان بر بوده و در نهایت با کاربرد ارگان بر روی یک تراشه که از ادوات کلیدی این فناوری در عرصه کشف دارو است، کاهش کاربرد مدل‌های حیوانی را شاهد خواهیم بود که این موضوع نقش مهمی را در زمینه پژوهش و توسعه دارویی ایفا خواهد نمود (۳۰۷).

بر اساس چنین سودمندی‌ها و دستاوردهایی است که شرکت‌های دارویی به سوی فناوری IoT پزشکی میل کرده‌اند. برای مثال، شرکت دارویی Pfizer با شرکت IBM که غول IT است در مورد ایجاد خانه پارکینسون که توانمند با فناوری گردیده، مشارکت کرده است. این خانه با حسگرهای چندگانه به هم اتصال یافته مجهز است که حرکات بیماران را مورد پایش قرار می‌دهد و کمک به درک شرایط این بیماران کرده و راه را برای درمان‌های انقلابی آینده گشایش می‌نماید (۳۰۶). بدون تردید، در قلب فناوری فارما-IoT مانند دیگر بخش‌های اینترنت اشیاء، حسگرهای زیستی، به ویژه حسگرهای زیستی پوشیدنی (Wearable health sensors)، نقش مهمی دارند. این حسگرهای سلامت قابل پوشیدن شامل ساعت‌های هوشمند (که کاربرد رایج را در میان مردم یافته‌اند) و نیز حسگرهای پوشیدنی تحقیقاتی (که می‌توانند سطح برخورد رفتاری و زیست‌محیطی ما را ثبت و انعکاس دهند)، چنان راه پیشرفت را طی خواهند کرد که نه تنها نیازهای پزشکی فرادقیق را پاسخ خواهند داد بلکه از روابط پیچیده ژن، محیط‌زیست و سلامت نیز پرده برخاوند داشت.

همچنین حسگرهای زیستی درونی می‌توانند میزان حرکت، موقعیت، شیوه جابه‌جایی و حمل‌ونقل، صدا، تصویر، برهم‌کنش‌های اجتماعی و پارامترهای فیزیولوژیک ما را رصد کنند. همچنین تلفن‌های همراه هوشمند، نقش میانجی را میان حسگرهای زیستی قابل پوشیدن و انسان برای پارامترهای فیزیولوژیک مانند تنفس، دستگاه گردش

خون، متابولیت‌های بدن و ژنوم انسان، بازی خواهند کرد. دستبندهای مچی به عنوان یکی از این ادوات پوشیدنی می‌توانند ضربان، فعالیت فیزیکی، درجه حرارت، سطح اکسیژن و فشارخون را ثبت و به تلفن هوشمند وی و سپس به شبکه پیچیده «ابر (Cloud)» که پزشک، داروساز و ارائه دهندگان خدمات سلامت به آن متصل هستند، شرایط فیزیولوژیک بیمار را اطلاع دهند (۳۰۷).

در یک سطح وسیع‌تر در قالب IoT پزشکی، کاربرد فناوری‌های ادوات حسگرهای پوشیدنی و قابل کاشتن می‌توانند اکوسیستمی را خلق کنند که از تولید دارو، آغاز تا کاربرد و پایش شرایط بیمار را شامل گردیده و با بازخوردهای مربوطه، شرایط را برای کنترل و مراقبت از سلامت بیمار و تولید بهینه محصول دارویی، هموار سازند. محصول Dyno یک فناوری اسکنر سلامت چند منظوره یکپارچه است که می‌تواند ۳۳ سنجه سلامت را در کمتر از ۶۰ ثانیه از طریق عملکرد یک کاربرد واحد فراهم سازد. این داده‌های سلامت با رعایت اصول ایمنی به صورت بی‌سیم در پلتفرم پردازشی ابر شرکت (Company's cloud computing platform) برای آنالیزهای بعدی و فرآوری، بارگذاری گردیده و سپس با متخصصین مراقبت‌های سلامت به اشتراک گذاشته می‌شوند. این وسیله برای پایش بیماران قلبی عروقی در کارآزمایی‌های بالینی دارویی، بسیار دقیق عمل می‌نماید (۳۰۸).

از این رو، مشاهده می‌شود که فناوری‌های ادوات حسگری پوشیدنی IoT پزشکی می‌توانند به شرکت‌های دارویی از جنبه‌های فراوانی کمک کنند که در ادامه این نوشتار به آن‌ها خواهیم پرداخت و بدین وسیله پژوهش‌های دارویی را سرعت بخشیده و کارآزمایی‌های بالینی و کارآمدی رهایش دارویی را بهبودی بخشیده و در درگیر نمودن بیماران و همکاری آن‌ها در مصرف دارو کمک شایانی داشته باشند. البته IoT پزشکی، نه تنها در بخش‌های علمی و کاربردی ارائه خدمات دارویی به پزشک و بیمار نقش ایفا می‌کند بلکه در فرایند داروسازی، در فراتر از کشف و توسعه یعنی در جریان خط تولید دارو نیز سودمندی‌های شگفت انگیزی را از خود نمایان می‌سازد (۳۰۹)؛ که موضوع بحث

ما در اینجا نیست و خود نوشتاری ویژه را می‌طلبد. اما آنچه که هویدا می‌باشد آن است که فناوری IoT پزشکی نه تنها هزینه پژوهش و توسعه را کاهش می‌دهد بلکه سرعت کشف و توسعه دارو را فزونی داده و حلقه میان پزشک، داروساز، سازنده دارو و بیمار را کامل می‌کند.

الف/ تراشه بر روی یک قرص

تراشه بر روی یک قرص (Chip on a pill) که آن را باید در گروه قرص دیجیتالی (Digital pill) (قرص هوشمند، حسگر بلعیدنی (Ingestible sensor)) جای داد از کاربردهای مسلم IoT پزشکی است. حسگر بلعیدنی وسیله‌ای است که این اجازه را به خانواده و پزشکان می‌دهد تا مصرف و الگوهای تبعیت دارویی (Adherence) را در زمان واقعی ارزیابی نموده و پذیرش دارویی از سوی بیمار را با سنج‌های فیزیولوژیک مهم ارتباط داده تا اقدامات مناسب در پاسخ این الگوها و سنج‌های سلامت انجام شوند. خوشبختانه، در کارآزمایی‌های بالینی، کاربرد این سامانه بیانگر دقت، کارآمدی و کارایی آن به عنوان بخشی از سامانه بازخوردی سلامت دیجیتالی بوده است (۳۱۰).

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

این قرص دیجیتالی دارای حسگری در اندازه دانه‌شن، ساخته شده از سیلیکون، مس و منیزیم است. یک پیام الکتریکی در هنگامی که حسگر در تماس با اسید معده قرار می‌گیرد فعال می‌شود؛ سپس حسگر از بدن به شکل طبیعی عبور می‌کند. پیچی که بیمار بر روی قفسه صدری خود در سمت چپ می‌پوشد، چند دقیقه بعد از این که قرص بلعیده

شد، این پیام الکتریکی را دریافت می‌کند. پیچ سپس داده‌ها را ارسال می‌نماید که این داده‌ها شامل زمان مصرف قرص و دوزاژ آن به برنامه کاربردی تلفن هوشمند بیمار از طریق بلوتوث است و این پیچ باید هر هفت روز یک بار تعویض شود. پزشک و تا چهار نفر به انتخاب خود بیمار می‌توانند به اطلاعات آن دسترسی داشته باشند. این قرص دیجیتال بعد از سال‌ها پژوهش به بازار آمده است و ماحصل یک سرمایه‌گذاری پرخطر میان شرکت دارویی ژاپنی Otsuka و خدمات پزشکی دیجیتالی Proteus Digital Health است که حسگر مربوطه را می‌سازد. بی‌شک، این فناوری همگرا که بخشی از IoT پزشکی است می‌تواند موضوع تبعیت دارویی و مسائل دیگر مربوط به اثر و عملکرد دارو را بهبود ببخشد (۳۱۱).



تصویر ۷۶: قرص آری‌پیپرازول همراه با زیست‌حسگر که اطلاعات را به پیچ و سپس به تلفن هوشمند ارسال می‌دارد.

این قرص دیجیتالی در سال ۲۰۱۷ مورد تایید FDA قرار گرفت.



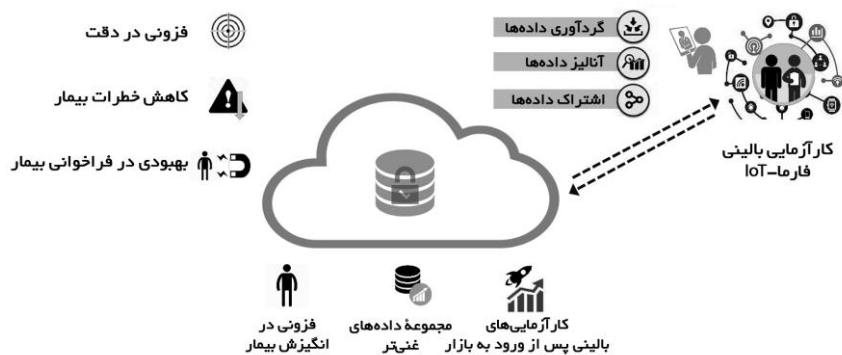
تصویر ۷۷: سامانه قرص دیجیتال پروتئوس، مجهز به زیست حسگر همراه با پیچ ارسال اطلاعات به گوشی همراه که در انکولوژی و گستره های دیگر کاربرد یافته است.

امروزه، این فناوری، عرصه های دیگر مصرف دارویی را هدف قرار داده است مانند اولین کاربرد آن در گستره انکولوژی است که شرکت Proteus Digital Health از قرص های دیجیتال شیمی درمانی یا Capecitabine در درمان بیماران با سرطان کولورکتال، شروع به استفاده کرده است. حسگر بلعیدنی در این مورد نیز دوزاژ و تیپ خوراکی شیمی درمانی و پاره ای از پاسخ های فیزیولوژیک به دارو را به پلتفرم تلفن هوشمند که توسط خود شرکت توسعه داده است، ارسال می نماید (۳۱۲). از حسگر بلعیدنی پروتئوس (Proteus ingestible sensor) و کپسول گذاری توأمان (Coencapsulation) داروی تنوفوویر و Emtricitabine در پروفیلاکسی پیش برخورد (Pre-exposure prophylaxis) برای HIV استفاده گردید و Bioequivalence آن نشان داده شد (۳۱۳).

ب/ IoT پزشکی و کارآزمایی های بالینی

فناوری IoT پزشکی، مدیریت کارآزمایی های بالینی را با ردگیری سلامت افراد مورد پژوهش در شرایط طبیعی در بیرون از مراکز پژوهشی یعنی جایی که بیماران دارو را

دریافت می‌دارند، آسان می‌سازد. این فناوری نه تنها محدودیت چک‌آپ متوالی شرکت کنندگان در کارآزمایی بالینی را می‌تواند حذف کند بلکه می‌تواند افرادی را که توانایی جابه‌جایی ندارند و نمی‌توانند به مراکز پژوهشی برای کارآزمایی‌های بالینی ورود نمایند را وارد حلقه شرکت کنندگان در کارآزمایی نماید و بدین‌سان تعداد و تنوع افراد شرکت کننده را افزایش دهد. ادوات حسگر پوشیدنی به صورت مرتب اطلاعات مربوط به پارامترهای فیزیولوژیک را ثبت و مادامی که بیمار در فعالیت طبیعی روزانه خود است به صورت غیرفعالانه این اطلاعات به ابر ارسال می‌گردد. یک شرکت سلامت، گواهی FDA را در فوریه ۲۰۱۹ برای یک وسیله پایش توانمند یافته با هوش مصنوعی برای مراقبت‌های پس از رخداد حاد دریافت کرده است که بر روی بازوی بیمار قرار داده می‌شود و علائم حیاتی را از بیمارستان تا خانه مورد رصد قرار می‌دهد. این شرکت همچنین مشارکت صنعت داروسازی برای پایش در خانه افراد شرکت کننده در کارآزمایی‌های بالینی را به دست آورده است (۳۰۳).



تصویر ۷۸: اینترنت اشیاء در کارآزمایی‌های بالینی

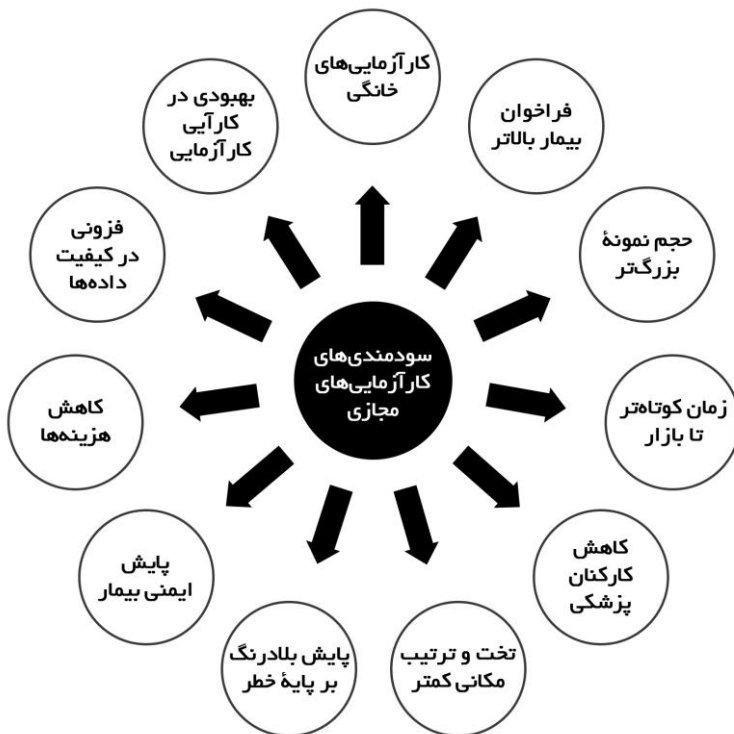
امروزه با بروز همه‌گیری کووید-۱۹، بیش از ۸۰ درصد از سایت‌ها پژوهش‌های بالینی در اروپا و آمریکا گزارش کرده‌اند که مطالعات کارآزمایی بالینی در جریان آن‌ها متوقف گردیده است و ترس شرکت کنندگان از حضور در این سایت‌های بالینی همراه با خود

جداسازی و محدودیت در سفر و جابه‌جایی موجب گردیده است که در شرایط کرونایی اهمیت IoT پزشکی را نمایان می‌سازد. در واقع، سازمان‌های پژوهش‌های بالینی (Clinical Research Organizations - CRO) و شرکت‌های دارویی دارند به سوی شیوه‌های کنترل از راه دور کارآزمایی‌های بالینی و ارزیابی ادوات هوشمند اتصال یافته نوپدید مثل اینترنت اشیاء میل کنند. بنابراین به نظر می‌رسد که کارآزمایی‌های بالینی مجازی (Virtual Clinical Trials) و پایش از راه دور بیماران بر اساس اینترنت اشیاء، جای کارآزمایی‌های بالینی سنتی را بگیرند. از برجستگی‌های این نوع کارآزمایی‌ها آن است که امکان حضور طیف وسیع‌تر شرکت کنندگان به دلیل فراهم آمدن بستر دسترسی، به وجود آمده و شاهد تنوع در شرکت کنندگان نیز باشیم.

از ویژگی‌های مهم این نوع کارآزمایی‌های بالینی که شاید بتوان نام کارآزمایی‌های بالینی هوشمند (Smart Clinical Trials) را بر آن‌ها گذاشت آن است که تبعیت بیماران به پروتکل‌ها را افزایش و پایش آن‌ها را آسان می‌نمایند. گردآوری داده‌های دقیق، کاربرد حسگرهای پوشیدنی پیشرفته، ادوات اتصال یافته هوشمند و پلتفرم‌های بر پایه اینترنت اشیاء کنترل از راه دور، از دیگر ویژگی‌های این نوع کارآزمایی‌های مجازی هستند. بی‌شک، توسعه دوران دیجیتالی و تکثیر ادوات اتصال یافته توانمند شده با اینترنت اشیاء مانند ادوات پوشیدنی، تلفن‌های هوشمند، ادوات پزشکی خانگی، ساعت‌های مچی پیشرفته تکنولوژیک و مدول‌های پزشکی از راه دور، استانداردهای کارآزمایی‌های بالینی سنتی را فزونی خواهند داد. همچنین کاربرد ادوات اینترنت اشیاء با نگرش به بیمار، پایش از راه دور آن‌ها را برای متغیرهای پزشکی مانند قند خون، وزن، ضربان قلب، رطوبت، وضعیت و شرایط پوست، ساعت‌های خواب و بسیاری دیگر را امکان‌پذیر می‌نماید. با همگرایی IoT پزشکی و هوش مصنوعی در قالب پلتفرم‌های یکپارچه باید منتظر تحول در هدایت، مدیریت و انجام کارآزمایی‌های بالینی بود که با کاهش هزینه‌های پژوهش‌های بالینی همراه خواهد شد (۳۱۴ و ۳۱۵).

هم‌اکنون شرکت‌های دارویی در سراسر جهان به شیوه پذیرش هر چه سریع‌تر

فناوری‌هایی همچون اینترنت اشیاء، هوش مصنوعی، ابر و دیگر ادوات یادگیری ماشین در ارتباط با کارآزمایی‌های بالینی می‌روند و پایگاه‌های داده سامانه مدیریت کارآزمایی‌های بالینی (Clinical Trial Management System - CTMS) نیز باید به این مجموعه افزود. پردازش ابری (Cloud computing)، مدیریت مرکز یافته داده‌ها و برنامه‌های کاربردی بر سرورهای مجازی و بر پایه اینترنت است. برعکس یک CTMS سنتی، یک CTMS بر پایه ابر یک تحول است زیرا پردازش ابری شیوه فراخوانی داده‌های پژوهشگران بالینی را به سرعت متحول کرده است و این شیوه پردازش در همگرایی با اینترنت اشیاء به دلیل فراوانی فزاینده تلفن‌های هوشمند، ادوات پزشکی هوشمند و بیش از میلیون‌ها حسگر در این فضای نامتناهی، باید منتظر شگفتی‌ها در عرصه کارآزمایی‌های بالینی، به ویژه در فاز ۴ این کارآزمایی‌ها باشیم (۳۱۶).



تصویر ۷۹: سودمندی‌های کارآزمایی‌های مجازی

- هوش مصنوعی

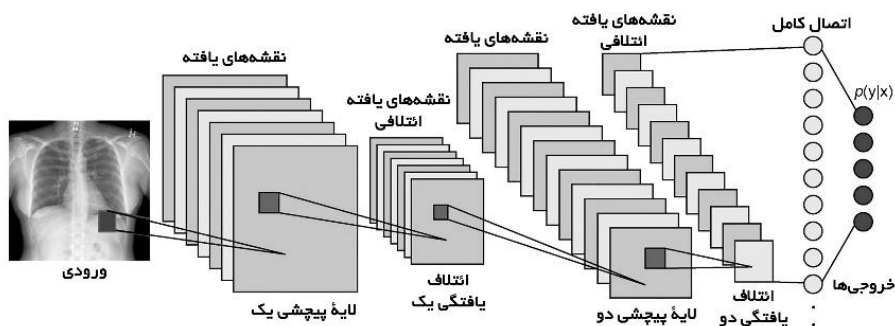
هوش مصنوعی یکی از برجسته‌ترین فناوری‌های مطرح در این گستره است که روز به روز ارزش بی‌مانند آن در حوزه‌های گوناگون علوم پزشکی هویدا می‌گردد. هوش مصنوعی توانسته است با ارائه تشخیص‌های فرادقیق، منسجم و یکپارچه، به افزایش بهره‌وری و کارایی در نظام سلامت، کمک شایانی بنماید. هوش مصنوعی به صورت کاربرد تکنیک‌هایی که رایانه‌ها را توانا می‌سازند رفتار انسانی را تقلید نمایند، تعریف می‌شود. هوش مصنوعی شامل یک زیرگستره تحت عنوان یادگیری ماشین است. نقطه کلیدی تمایز میان رهیافت‌های سنتی با یادگیری ماشین (Machine learning) در آن است که در یادگیری ماشین، یک مدل از نمونه‌ها و مثال‌ها یاد می‌گیرد تا این که این ماشین با قواعد، برنامه‌ریزی شود. برای انجام دادن یک کار و عمل، «مثال‌ها»، به «شکل ورودی‌ها» (یافته‌ها)، «خروجی‌ها» (برچسب‌ها) فراهم می‌شوند.

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

این توانایی یک مدل پیدا کردن الگوهای آماری، در میان میلیون‌ها یافته می‌باشد و فعالیت آن چیزی است که از توان انسان خارج بوده و توسط ماشین‌های هوشمند (هوش مصنوعی) انجام می‌گیرد (۳۱۷). یک زیر گستره از یادگیری ماشین، یادگیری ژرف (Deep learning) 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 شبکه 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 (۳۱۸).

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؛ به گونه‌ای که هوش مصنوعی می‌تواند در آینده‌ای نزدیک شکست‌های توسعه‌ای در علوم دارویی در کارآزمایی‌های بالینی را کمینه ساخته فرایندهای توسعه دارویی را ارزان‌تر، سریع‌تر و کارآمدتر کند (۳۱۹).

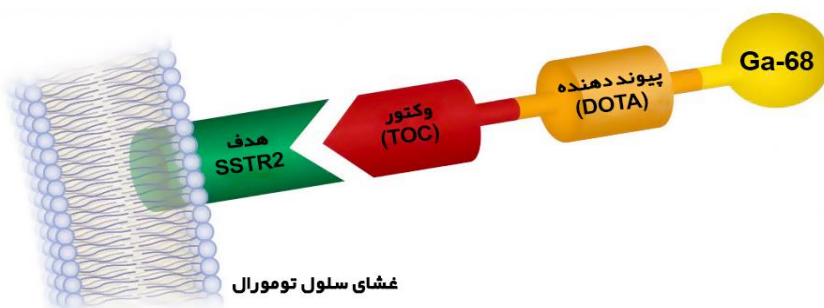


تصویر ۸۰: شماتیک یک شبکه عصبی پیچشی ژرف برای تفسیر یک گراف ساده سینه به همراه یک سری لایه‌های پیچشی برای نگاشت یافته، انتلاف یافتگی و پیش‌بینی

- ترانوستیک و تصویربرداری ملکولی

پزشکی سیستمی و پزشکی فرادقیق در سایه پیشرفت‌های ژنوتیپ و فنوتیپ فردی و شناسایی مسیرهای ملکولی از طریق پلتفرم‌های امکیس با توان عملیاتی بالا (High

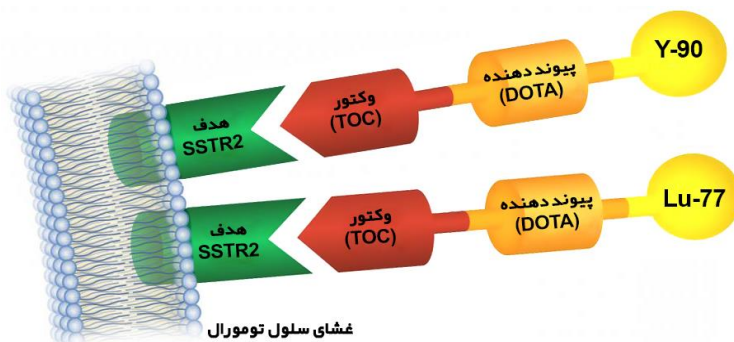
throughput omics)، امکان تشخیص و درمان ملکولی توأمان بیماری‌ها را با در نظر گرفتن ویژگی‌های پس‌زمینه ملکولی فرد بیمار، فراهم آورده‌اند. این فناوری، ترانوستیک (Theranostic) نام دارد (۳۲۰). فناوری همگرا ترانوستیک همچون ابزاری نیرومند در پزشکی فردگرایانه به کار گرفته می‌شود و تداخلات درمانی مناسب و ویژه 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 (Nuclear endocrinology) بالینی گردیده است. در پیش از این نیز در اندوکرینولوژی هسته‌ای بالینی از مفهوم ترانوستیک در درمان با ید رادیواکتیو در سرطان تمایز یافته 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 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 (۳۲۱).



تصویر ۸۱: رادیوداروی تشخیصی Ga-68 DOTATOC که گیرنده SSTR₂ را هدف قرار می‌دهد.

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 رادیو اکتیو هستند، در پیش از درمان، استفاده شود و بدین طریق هر دوی ید رادیواکتیو و

درمان هدفمند (Targeted treatment) را می‌توان برای درمان جنبه‌های گوناگون یک بیماری مورد استفاده قرار داد (۳۲۲).

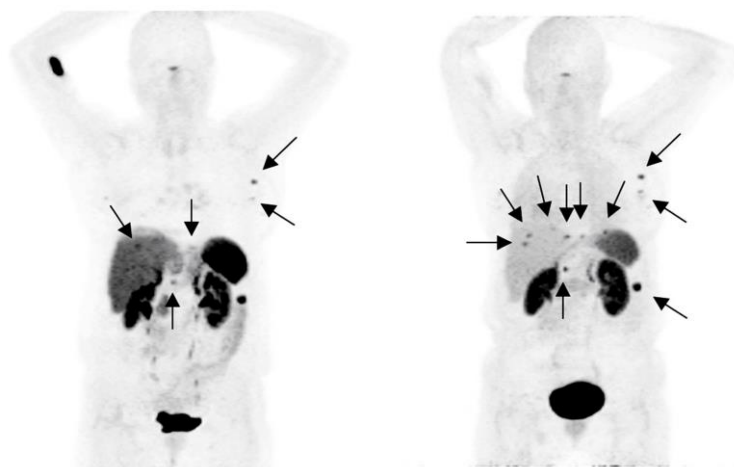


تصویر ۸۲: هدف قرار دادن سلول‌های تومورال که دارای گیرنده SSTR₂ بر غشاء هستند با رادیوداروهای Y-90 و Lu-177

اما پیش از این که ژرف‌تر به منظرهای کاربردی فناوری همگرا ترانوستیک در اندوکراینولوژی 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، گیرنده سوماتواستاتین (SSTR₂) بر روی غشاء سلول تومورال می‌تواند به عنوان هدف داروهای سرطانی عمل نماید. رادیو داروی فعال تشخیصی Ga-68 DOTATOC، این گیرنده را هدف قرار می‌دهد. با تزریق وریدی و چرخش آن در گردش خون، این رادیو دارو به همه بافت‌های بدن می‌رسد. اگر بیمار یک تومور نورواندوکراین با SSTR₂ بر روی غشای سلول تومورال خود داشته باشد، این رادیو دارو به گیرنده SSTR₂ متصل گردیده و در اسکن PET قابل مشاهده خواهد بود. 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

بر سطح غشاءهای خود گیرنده $SSTR_2$ دارند هدف قرار داده و بکشد. سلول‌های سالم که فاقد گیرنده $SSTR_2$ بر غشاء خود هستند مورد تأثیر رادیودارو قرار نمی‌گیرند (۳۲۳). گرچه تصویربرداری‌های ملکولی و ردیاب‌های نوین PET و بیوپسی مایع (Liquid biopsy) 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 پپتیدی (Peptide receptor radionuclide) با رادیو لیگاندها (Radioligands) از شیوه‌های درمان‌های نوپدید هستند که در نئوپلاسم‌های نورواندوکراین وارد فازهای گوناگون کارآزمایی‌های بالینی شده‌اند (۳۲۴).

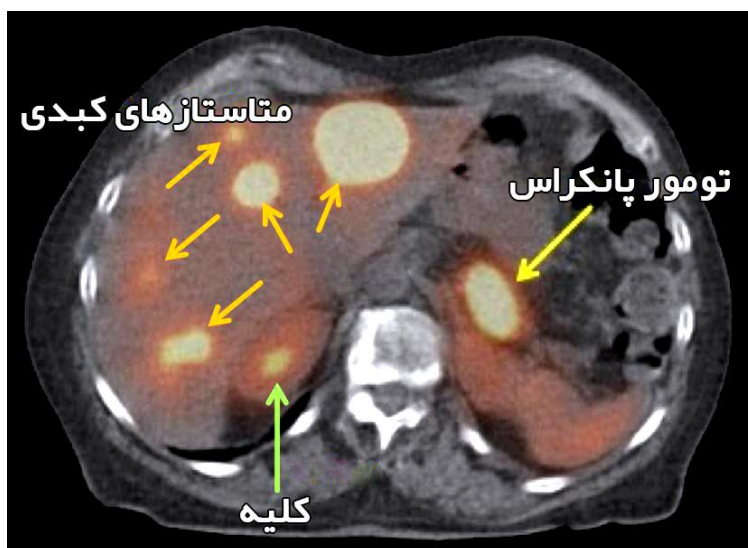
درمان رادیو نوکلئیدی با ^{177}Lu DOTA-TATE، پیشامدهای بیماران با نئوپلاسم‌های نورواندوکراین به خوبی تمایز یافته پیشرفته که برای گیرنده سوماتواستاتین مثبت هستند را با ^{68}Ga -DOTA بهبود بخشیده است (۳۲۵).



تصویر ۸۳: تصویربرداری با PET با استفاده از آگونیست گیرنده $SSTR_2$ (سمت چپ) در مقایسه با آنتاگونیست گیرنده $SSTR_2$ (^{68}Ga 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.

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 (۳۲۶).

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، آینده هیجان انگیزی 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 (Alpha - and beta - emitters) را ساطع می‌کنند، وجود دارد (۳۲۷). در همین راستای راهبردی است که مفهوم «فوتوپ تصویربرداری» معنا می‌یابد.



تصویر ۸۴: تومور پانکراس همراه با متاستازهای آن در اسکن PET با استفاده از Ga-68 DOTATOC.

در واقع، هر «فوتوپ تصویربرداری» به صورت یک نشانگر زیستی ملکولی نگریسته می‌شود که گستره‌ای متنوع از رویدادهای پاتوفیزیولوژیک شامل تغییرات ژنتیکی و

اپی ژنتیکی را بازتاب داده و یکپارچه می نماید؛ برای مثال، فنوتیپ های ^{18}F -FDG در طبقه بندی تومورها (مانند سرطان تیروئید مقاوم، سیستم درجه بندی تومور نورواندوکراین) استفاده می شود زیرا مطالعات گوناگونی نشان داده اند که ^{18}F -FDG اطلاعات ارزشمندی برای پیش آگهی بعضی از سرطان ها مانند سرطان های تیروئیدی (مدولار و فولیکولار) و تومورهای نورواندوکراین فراهم می سازد. همچنین برداشت ^{18}F -FDG را می توان در بعضی از بدخیمی ها به عنوان نشانگر فعالیت متابولیک اندوتلیال نگریست و از آن برای پایش پاسخ به درمان ضد آنژیوژنیک (Antiangiogenic therapy) استفاده کرد.

اخیراً، ایمن درمانی با منع کننده های چک پوینت (Check - point inhibitors)، رهیافت درمان را در پاره ای از بدخیمی ها متحول ساخته است. این راهبرد درمانی هم اکنون در بدخیمی های اندوکراین تحت مطالعه می باشد و پیش بینی می شود که تومورهای با ناپایداری ژنتیکی بالاتر (آنپلاستیک و سرطان تیروئید با تمایز ناچیز، تومورهای نورواندوکراین گوارشی G_3 و کارسینوم آدنوکورتیکال)، بهترین پاسخ دهنده به این رهیافت باشند. در آینده، تصویربرداری غیر تهاجمی لیگاندهای ایمنی در تومورها، در این مسیر، بسیار کمک کننده خواهد بود (۳۲۸).

اخیراً در تومورهای دیگر اندوکراین مانند کورتیکوتروپینوما (Corticotropinoma)، شیوه ^{68}Ga CRH PET - CT به شکل یک تصویربرداری غیرتهاجمی نوین با هدف قرار دادن گیرنده های CRH ارائه شده است که نه تنها مرزهای تومور را تعیین نموده و اطلاعات ارزشمندی را برای جراح در هنگام جراحی تومور فراهم می نماید بلکه در تفریق منبع هیپوفیزی و خارج هیپوفیزی سندرم کوشینگ وابسته به ACTH نیز کمک می نماید (۳۲۹). در آینده این رادیوداروهای فعال نه تنها در تشخیص بیماری اندوکراین خاص یا تومورال به کار خواهند رفت بلکه یک پلتفرم درمانی را برای توسعه رادیو داروهای فعال جهت اهداف درمانی و دیگر راهبردهای درمانی، فراهم می سازند (۳۲۸).

فاز پنجم

رهیافت سیاست‌گذاری (تدوین راهبردها)

در فاز پنجم (رهیافت سیاست‌گذاری)، راهبردهای بنیادین برای خلق سناریو ایده آل (سناریوی د)، پیشنهاد شدند که شامل ایجاد منطقه دانش (Knowledge region) ویژه علم، فناوری و جامعه به واسطه دانشگاه‌ها جهت حرکت به سوی سلامت دیجیتالی همراه با کاربرد هوش مصنوعی در گستره نظام‌های سلامت و شکل‌دهی به پیش‌ران‌های پزشکی فرادقیق می‌باشند (تصویر ۸۵).



تصویر ۸۵: راهبردهای پیاده‌سازی سناریوی مطلوب در گستره پزشکی آینده کشور

راهبرد اول: ایجاد منطقه ویژه همگرایی علم، فناوری و جامعه (CKTS)

منطقه ویژه علم، فناوری و جامعه یک منطقه دانشی است که متشکل از دانشگاه‌ها، پارک‌های فناوری، مراکز تحقیقاتی و پژوهشی، شرکت‌های دارای فناوری برتر، سرمایه‌های مخاطره‌پذیر، امکانات و زیر ساخت‌های فیزیکی و نهادی و سرمایه انسانی است که در یک فضای جغرافیایی و در یک منطقه اقتصادی با مدیریت متمرکز و ساختار حقوقی خاص تشکیل و به تولید محصولات بر پایه فناوری‌های همگرا و خدمات دانش بنیان می‌پردازد (۳۳۰). در واقع، بدون ایجاد چنین مناطق ویژه CKTS در کلان مناطق دانشگاهی، امکان دستیابی به فناوری‌های همگرا در حد ایده‌آل و شکل‌گیری پزشکی ژرف در حد اعلا، وجود نخواهد داشت. تصویر ۸۶، راهکارهای حرکت به سوی همگرایی علم، فناوری و جامعه را نشان می‌دهد.



تصویر ۸۶: راهکارهایی برای پیاده‌سازی راهبرد همگرایی علم، فناوری و جامعه در کشور

(۱) گروه‌های میان‌رشته‌ای

بنیاد ملی سلامت آمریکا در باز طراحی نقشه علمی خود برای مرزشکنی در دانش با مشارکت بیش از ۳۰۰ تن از برجسته‌ترین چهره‌های آکادمیک، محور را بر پژوهش میان‌رشته‌ای گذاشته است و در این طرح یکی از عمده‌ترین راهبردهای آن تشکیل تیم‌های پژوهشی و انستیتوهای میان‌رشته‌ای است (۳۲۹).

بر اساس چنین مدلی و ساختار توصیف شده در گام دوم نقشه راه، تشکیل یک تا سه گروه میان‌رشته‌ای در هر دانشکده پیشنهاد می‌گردد. این گروه‌ها بر اساس پروژه‌های پیشاهنگ پژوهش همگرا، تدوین شده توسط گروه‌های علوم پایه با مشارکت اعضاء هیئت علمی دانشگاه‌های مادر (علوم) از بخش‌های شیمی، فیزیک، زیست‌شناسی، علوم رایانه‌ای، مهندسی، مواد و ریاضیات، تشکیل می‌گردند.

ممکن است عنوان گروه با پروژه برگرفته در گستره فناوری‌های همگرا همسان باشد. بی‌شک در گذر زمان و مشارکت دانشجویان پسادکتری، دکتری و فوق‌لیسانس در پروژه هسته‌ای گروه، زیرپروژه‌های دیگر رشد و نمو خواهند کرد و به گستردگی کار و حتی ممکن است به خلق فناوری‌های همگرا جدیدی منتهی شوند.

ساختار گروه چون که در ورای سازمان‌بندی بوروکراتیک سنتی است می‌تواند از مرز دانشکده نیز عبور نموده و اعضای را از دیگر دانشکده‌ها در خود بپذیرد (Cross-Faculty). با توجه به ساختار دینامیک و سیال این گروه‌های میان‌رشته‌ای، ممکن است با پایان یافتن پروژه، خود گروه به گروه و یا گروه‌های دیگر نیز دگردیسی بیابد و مرزهای جدیدی و گستره‌های نوینی را زیر چتر خود قرار دهد. همچنین این گروه‌ها می‌توانند با مراکز تحقیقاتی فناوری‌های NBIC امتزاج بیابند و به پژوهش‌های پرخطر در فناوری‌های امیکس بپردازند.

(۲) کمیته همگرایی

با توجه به چند جانبه‌گرایی، تنوع عملیاتی، مرزشکنی، گام‌های نوآورانه و

چهارچوب‌های نوین در حوزه کار تیم‌های میان‌رشته‌ای و نیاز به حمایت از فعالیت‌های آن‌ها، یک توصیه کلیدی، ایجاد کارگروه همگرایی؛ در سطح دانشگاه است. این کارگروه با مشارکت معاونین آموزشی، پژوهشی، خبرگان همگرایی از درون دانشگاه و بیرون دانشگاه، به ویژه بخش صنعت (ترجیحاً صنایع با فناوری‌های برتر)، سیاست‌گذارانی از سطح جامعه محلی آشنا و علاقمند به گستره‌های سیاست علمی، تشکیل می‌گردد.

کارگروه، عمل هماهنگی بین گروه‌های میان‌رشته‌ای، اتخاذ استراتژی پژوهشی در زمینه توسعه همگرایی، شناسایی فرصت‌های نویدگر جهت پژوهش و اولویت‌سنجی در گستره‌های سلامت جهت ورود به مباحث همگرایی را دنبال می‌نماید و از این رو نام «کمیته مشاوره‌ای خبرگان همگرایی» شاید زبیده این کارگروه باشد (۳۳۱). ایجاد این کمیته همچنین می‌تواند در ایجاد اکوسیستم همگرایی در سطح دانشگاه و جامعه نقش حیاتی را ایفا نماید.

۳) سرمایه‌گذاری بر پایه گستره‌های فناوری‌های همگرا

توصیه کلیدی دیگر در برنامه عملیاتی، استقرار یک نظام پایدار بودجه‌ای جهت حمایت از فعالیت‌های همگرایی است. هم‌اکنون در بنیاد ملی سلامت آمریکا (NIH) حداقل ۲۰ درصد از پژوهش‌های آن به سوی پژوهش در فناوری‌های همگرا سوق یافته است (۳۳۴). مؤسسه ملی توسعه تحقیقات علوم پزشکی ایران (نیماد) می‌تواند نقش مرکزی را در هدایت پروژه‌های میان‌رشته‌ای و همگرا در سطح دانشگاه‌ها داشته باشد. در کمیته‌های این مؤسسه (همانند آنچه که در NIH روی می‌دهد) یک اختصاص حداقل ۲۰ درصدی از بودجه بر روی پژوهش در فناوری‌های همگرا، می‌تواند انجام شود.

برای ساماندهی این نظام بودجه‌بندی می‌بایست، با حضور خبرگان همگرایی، مسائل کلیدی که حل آن‌ها نیاز به رهیافت‌های همگرایانه دارند مورد شناسایی قرار گیرند؛ تا از این طریق، قالب اولویت‌ها و گستره‌های پژوهشی در فناوری‌های همگرا مشخص شوند. سپس مؤسسه نیماد با پذیرش طرح‌های پژوهشی از سوی گروه‌های میان‌رشته‌ای

فوق‌الذکر در دانشگاه‌ها، نسبت به تخصیص گرانت مربوطه اقدام نماید. شرط پذیرش چنین پروژه‌هایی می‌تواند مشارکت حداقل دو دامنه یا مرکز تحقیقاتی در فرایند اجرای آن می‌باشد.

در یک فراگرد کلی، نیماد با شناسایی گستره‌های بحرانی فناوری‌های همگرا (به گام سوم در بالا بنگرید) و پیشنهاد پروژه‌های ملی، نسبت به پشتیبانی سرمایه‌ای از پروژه‌های ارائه شده از گروه‌های میان‌رشته‌ای که مورد تصویب کمیته همگرایی دانشگاه قرار گرفته‌اند، اقدام می‌نماید. از سوی دیگر، در سطح دانشگاه‌ها نیز گرانت‌های میان‌رشته‌ای جهت حمایت از پروژه‌های فناوری‌های همگرا می‌بایست برقرار گردد و نسبت به تحریک انجام چنین پروژه‌هایی با حمایت‌های سرمایه‌ای دانشگاه، اقدامات اصولی انجام پذیرد. در چنین رویکردی نیز دانشگاه‌ها تا حد ۲۰ درصد از بودجه پژوهشی خود را می‌توانند به گستره‌های پر اولویت فناوری‌های همگرا، اختصاص دهند.

در هر صورت، به یاد داشته باشیم که سرمایه‌گذاری عقلایی بر روی فناوری‌های همگرا، پژوهش در علم و فناوری را تحریک نموده، رقابت‌پذیری اقتصادی را تقویت کرده و به نیازهای جامعه رو به رشد، آینده پاسخ دهد.

۴) تدوین پروژه‌های کلان پیشاهنگ

نه تنها در سطح مؤسسه ملی توسعه تحقیقات علوم پزشکی ایران (نیماد) بلکه در سطح دانشگاه‌ها نیز با مشارکت معاونت‌های پژوهشی و آموزشی، پروژه‌هایی کلان در گستره‌های نوید دهنده برای همگرایی مانند پزشکی فرادقیق و زیست‌حسگرها، پروژه تصویربرداری و نقشه‌بندی مغز، بیولوژی سینتتیک و غیره می‌بایست تعریف شوند و پژوهشگران گروه‌های میان‌رشته‌ای را تشویق نمایند که بر اساس این پروژه‌های پیشاهنگ، پروژه‌های خود را تدوین کنند.

تدوین این پروژه‌های پیشاهنگ می‌بایست بر دو پایه استوار باشد یکی آن که با هماهنگی با مسئول بسته مرجعیت علمی دانشگاه که در بسته تحول آموزشی دانشگاه

مستقر است، پروژه‌ها باید در راستای مرجعیت دانشگاه، با تأکید بر فناوری همگرا تعریف شوند، به زبان دیگر، یک تخصص‌گرایی هوشمندانه در راهبرد پژوهشی در این زمینه اتخاذ می‌گردد.

دوم آن که با هماهنگی با مسئول بسته حرکت به سوی دانشگاه نسل سوم باید از پتانسیل‌های تجاری‌سازی این کلان پروژه‌های پیشاهنگ، اطمینان حاصل شود و نسبت به ترجمان دانش از طریق ارتباط با دفاتر انتقال فناوری (TTO) دانشگاه، اقدامات لازم انجام گیرد.

۵) آموزش همگرایی و تربیت نسل جوان پژوهشگر میان رشته‌ای

افزون بر آموزش میان رشته‌ای، برای دانشجویان و اعضای هیئت علمی، دستیابی به مهارت‌های کار تیمی و آشنایی با گستره‌های فناوری‌های همگرا که در سطح دانشگاه از سوی کمیته همگرایی ارائه می‌گردند، توصیه می‌شود. تربیت دانشجویان PhD پژوهشی، فلوشیپ و پزشک پژوهشگر ارشد در قلب پروژه‌های پیشاهنگ که به شکل ویژه بر روی تم‌های همگرایی تمرکز دارند، می‌تواند در خلق نسل آینده پژوهشگران میان رشته‌ای بسیار مؤثر باشد. در چنین فضایی، دانشجویان خود را محصور به یک بخش واحد دانشگاهی نمی‌بینند و در نتیجه دسترسی انعطاف پذیرتر نسبت به دیگران خواهند داشت، در چنین فضاهایی، بیولوژیست‌ها با مهندسين، دانشمندان علوم رایانه‌ای و فیزیکدانان، می‌توانند اختلاط بیابند (۳۳۱).

همچنین فرصت‌های مطالعاتی اعضای هیئت علمی به گونه‌ای مورد حمایت قرار گیرند که این پژوهشگران با مطالعه در گستره‌ای بیرون از کار کنونی خود بتوانند در بازگشت به دانشگاه بر روی گستره‌ای دیگر و یا حوزه‌ای وابسته به آن، به مطالعه و پژوهش بپردازند. این رهیافت که به Staybatical معروف است در برنامه مسیرهای جدید بنیاد ملون (Mellon Foundation)، در دست اجرا است (۳۳۱).

۶) مرکز دیده‌بانی فناوری‌های همگرا

توصیه می‌شود در هر دانشگاه حتی به صورت غیررسمی، یک مرکز رصد و دیده‌بانی برای پایش بلادرنگ و ارزیابی اثربخشی فناوری‌های بحرانی بنیان گذاشته شود. این مرکز دیده‌بانی می‌تواند خط دهنده راهبردهای سرمایه‌گذاری بر روی پژوهش میان‌رشته‌ای مرزشکن با توان تجاری‌سازی بالا باشد.

این مرکز دیده‌بانی همچنین در هدایت پروژه‌های کلان پیشاهنگ و زیرپروژه‌ها، بسیار کمک‌کننده خواهد بود (۳۳۲). بر پایه همین دیده‌بانی فناوری‌های همگرا است که می‌توانیم رشد و نمو علوم پایه را در علوم پزشکی پیش‌بینی کرده و به زبان دیگر، به نگاشت آینده بپردازیم.

۷) جایزه همگرایی

هدف از تأسیس جایزه‌ای تحت عنوان جایزه پیشگامی در فناوری‌های همگرا، تشویق متفکرین و پژوهشگران خلاق و فراموش شده است تا ایده‌های نوآورانه و جذاب آن‌ها در فناوری‌های همگرا در حوزه زیست پزشکی مورد پیگیری قرار گیرند. با در نظر گرفتن ماهیت منحصر به فرد این جایزه، کاندیداها تحت فرایند ارزیابی قرار می‌گیرند تا پژوهشگرانی که با احتمال بالا، رهیافت پیشگامانه‌ای را برای مسئله‌ای چشمگیر در گستره زیست پزشکی دنبال می‌کنند، شناسایی شوند. دریافت کنندگان جایزه نیز آزادی عقلانی بالایی را برای تعقیب ایده‌های خود در جهت‌های قابل پیش‌بینی و غیرقابل تصور، خواهند داشت (۳۲۹). این جایزه می‌تواند در سطح دانشگاهی و ملی، جایگاه داشته باشد. توصیه دیگر، اختصاص جایزه‌ای ویژه برای فناوری‌های همگرا در جشنواره‌های ملی (مانند رازی، فارابی و خوارزمی) است.

۸) آزمایشگاه میان‌رشته‌ای

خوشبختانه در بسیاری از دانشگاه‌های علوم پزشکی، با حمایت معاونت محترم

تحقیقات و فناوری وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، نسبت به ایجاد و حمایت از آزمایشگاه‌های مرکزی (Core) اقدام گردیده است که خود این آزمایشگاه‌ها می‌توانند با داشتن ماهیت میان‌رشته‌ای، نسبت به توسعه مشارکت، ایجاد همکاری و سینرژیسم میان پژوهشگران از مراکز و دانشکده‌های گوناگون اقدام کرده و انتقال کارآمد فناوری‌های برخاسته از پژوهش‌های همگرا را تسهیل نمایند. از سوی دیگر، وجود چنین آزمایشگاه‌هایی نسبت به خلق ایده و کار گروهی بر روی فناوری‌های همگرا، بسیار کارآمد هستند و برون‌ده آن‌ها، محصولات و خدمات جدیدی خواهند بود که از پژوهش‌های همگرا بیرون می‌آیند.

۹) ایجاد پلتفورم (سکو) فناوری‌های همگرا

راهبرد سکویی (پلتفورمی)، می‌تواند راهی عملی برای توسعه نوآوری باز و توسعه اکوسیستم نوآوری جهت آموزش و پژوهش در فناوری‌های همگرا باشد. به شکل عمومی، پلتفورم فناوری، مکانیسمی برای ایجاد وحدت در تلاش‌ها است تا راهبرد توسعه‌ای مشترکی ایجاد گردیده و در راه مسیر ویژه‌ای که علائق همه شرکاء حفظ می‌گردد، گام برداشته شود. در حقیقت راهبرد، پلتفورمی ابزاری است که علائق شرکاء متنوع را در گستره خاصی از صنعت که هدف آن پرداختن به مسائل ویژه عمومی و ملی است، سازماندهی می‌کند (۳۲۳).

به شکل آشکار، سکوی فناوری، یک پلتفورم ارتباطی نوین است که مهم‌ترین پروژه‌های همگرایانه را از دیدگاه توسعه، تولید و تجاری‌سازی، از بخش‌های گوناگون فرآیند همگرایی، عرضه می‌دارد و بدین سان اولویت‌سنجی در گستره‌های نوآوری، خلق ارتباطات علمی جدید با بخش صنعت، هماهنگی مکانیسم‌هایی برای پیاده‌سازی برنامه‌های بودجه‌ای در مشارکت‌های بخش خصوصی - عمومی، افزایش برهم‌کنش و ایجاد فرصت‌های همکاری، تسهیل حاکمیت و مدیریت راهبردی و درگیر نمودن همراه با مسئولیت‌پذیری شرکاء و به اشتراک گذاری ایده‌ها و ابزارها در فناوری‌های همگرا را میسر می‌سازد (۳۳۳).

راهبرد دوم: حرکت به سوی پزشکی فرادقیق

پیش‌بینی می‌شود در سال ۲۰۴۰، پزشکی فرادقیق به اوج خود نزدیک شود. همان‌گونه که پیش از این اشاره شد، پزشکی فرادقیق تنوع فردی در ژن‌ها، محیط زیست و شیوه زندگی هر فرد را لحاظ نموده و پیش‌بینی‌هایی را امکان‌پذیر می‌کند که می‌توان بر اساس آن‌ها رهیافت‌های درمانی و پیشگیری را به بهترین حالت ممکن تدوین نمود. قابلیت‌های پزشکی فرادقیق به پشتوانه عظیم داده‌های بزرگ از سطح دانش‌های امیکس‌های چندگانه، بالینی و محیط زیست فرد روز بروز بیشتر نمایان می‌شود. بر پایه آنالیز داده‌های بزرگ در پزشکی فرادقیق امکان شناسایی علل ژنتیکی بیماری‌ها و در نهایت مهندسی ژنتیک و ویرایش ژنوم بیماران فراهم می‌گردد. پزشکی فرادقیق از گستره‌ای از گزینه‌های تشخیصی نوین و شیوه‌های درمانی بنیان برافکن تحول برانگیز براساس نیاز بیمار و نشانگرهای ملکولی، فنوتیپیک، ژنتیک یا ویژگی‌های روانی اجتماعی آن‌ها و به ویژه فناوری‌هایی مانند دسته‌بندی سلول‌ها، پروتئومیکس، متابولومیکس و انفورماتیک پزشکی و دیگر فناوری‌های برجسته‌ای همچون پزشکی بازآفرینی و چاپ سه بعدی بافت‌ها و ارگان‌ها بهره می‌برد. هر چند روند رسیدن به نقطه اوج پزشکی فرادقیق آهسته و تدریجی است ولی در هنگامه‌ای از زمان به نقطه رشد نمایی خود خواهد رسید (۳۳۴).

درک و نقشه‌برداری از برهم‌کنش میان انسان و محیط زیست او هنوز نیاز به مطالعات و پژوهش‌های گسترده دارد، نقشه‌برداری از میکروبیوم انسانی و برهم‌کنش آن با بیماری‌ها نیز چنین است. حسگرها، زیست حسگرهای کاشتنی و هوش مصنوعی در قالب برنامه‌های کاربردی همراه هوشمند، می‌توانند گستره‌ای از چنین برهم‌کنش‌هایی را رصد و پایش کنند. در نهایت مسیرپزشکی فرادقیق، خلق فزونی در خود وجود انسان برای رویارویی با مقوله بیماری و سلامت است. در این مسیر مسائل گوناگونی که در هنگامه خلق داده‌های بزرگ و تبدیل آن‌ها به دانش ایجاد می‌شوند (مانند مشارکت در داده‌ها) بسیار حائز اهمیت می‌باشند. پاره‌ای از مسائل اپی‌ژنتیک و مهندسی ژنتیک (مانند

انجام ایمنوترایی توسط خود سلول‌های فرد بیمار) ممکن است موجب نگرانی نباشند، ولی فناوری‌های درمانی دیگری که در حوزه پزشکی فرادقیق به کار برده می‌شوند (مانند استفاده از سلول‌های بنیادی و فناوری‌های مربوط به پزشکی بازآفرینشی)، آکنده از مسائل اخلاق زیستی می‌باشند (۳۳۵).

در اینجا ما به راهکارهای پیاده‌سازی پزشکی فرادقیق در نقشه راه توسعه پزشکی آینده ایران می‌پردازیم و این راهکارها را در قالبی چهارچوب اصول آمادگی برای پزشکی فرادقیق شامل پنج بسته ارائه می‌دهیم که عبارتند از درگیر نمودن جامعه، داده‌های سلامت عملیاتی، تولید شواهد، یکپارچه‌سازی مراقبت‌های سلامت و زیست بوم (اکوسیستم) نوآوری (۳۳۶).

ذی‌نفع‌های بوم زیست پزشکی فرادقیق شامل بیماران، ارائه دهندگان خدمات سلامت، گروه‌های حامی بیماران، پژوهشگران، سرمایه‌گذاران، بیمارستان‌ها، پرداخت‌کنندگان، شرکت‌های دارویی، توسعه دهندگان، شرکت‌های با فناوری‌های برتر، سیاست‌گذاران (دولتی و بخش‌های قانونی)، بیمه‌کنندگان و سازمان‌های رسانه‌ای می‌باشند (۳۳۷).

در این میان، نقش بیماران و جامعه بسیار مهم است و لازم است به بیماران آگاهی‌های کافی پیرامون رهیافت‌ها و شیوه‌های پزشکی فرادقیق در عرصه تشخیص، درمان و مراقبت‌های اولیه سلامت داده شود و به آن‌ها پیرامون محرمانگی اطلاعات و امنیت داده‌ها تأکید نموده و چگونگی دسترسی آن‌ها به این اطلاعات تعیین گردد تا موجب شکل‌گیری حس اعتماد در میان بیماران شود (۳۳۸).

در این مسیر، توانمندسازی ارائه دهندگان خدمات پزشکی و سلامت جهت پذیرش رهیافت‌ها و شیوه‌های پزشکی فرادقیق در شرایط بالینی به منظور فزونی در مراقبت از بیماران بسیار مهم می‌باشد (۳۳۶).

از آنجا که در هنگامه نهادینه کردن پزشکی فرادقیق در سطح کشور، اولین گام راه اندازی کهورت‌های بزرگ طولی با مشارکت میلیونی جمعیت است (۳۳۹)؛ تقویت

کهورت‌های کنونی که در سطح کشور در حال انجام هستند برای خلق داده‌های بزرگ و راه‌اندازی کهورت‌های طولی بزرگ که نمایانگر تنوع نژادی، طبقات اقتصادی و اجتماعی جامعه می‌باشند، یک راه کار بسیار ضروری می‌باشد. در این گام، کاربرد امیکس‌های چندگانه و راه‌اندازی پروژه ژنوم ایرانیان برای ساخت کتابخانه‌های ژنومیک و یافت تغییرات ژنتیکی و بیماری‌های مربوطه برای ارتباط دادن ژنومیک با امیکس‌های دیگر نیز می‌بایست مد نظر قرار گیرد. در این گام، راه‌اندازی بانک‌های زیستی از بافت‌ها و مایعات گوناگون بدن و بافت‌های سرطانی در قالب پروژه‌های ملی، نقش مهمی را ایفا می‌کند. همچنین راه‌اندازی زیر ساخت‌های آزمایشگاهی مورد نیاز آنالیزهای ملکولی در هر کلان منطقه برای پشتیبانی از خلق داده‌های بزرگ، راه کار پیشنهادی دیگر می‌باشد. بی‌شک، در آینده، برقراری هوش مصنوعی برای آنالیز داده‌های گردآوری شده (برای مثال پروفایل‌های ژنتیکی که پاسخ به درمان داده‌اند یا نداده‌اند) از دیگر راهکارها در رویارویی با داده‌های بزرگ بالینی و امیکس‌ها در سطح جمعیت می‌باشد (۳۴۰ و ۳۴۱).

همانگونه که اشاره گردید در پزشکی فرادقیق برخلاف پزشکی رایج که بیماران با یک بیماری یکسان با دارو و دوزاژ همانندی تحت درمان قرار می‌گیرند، در پزشکی فرادقیق، بیماران براساس پروفایل ملکولی تک‌تک آن‌ها در زیر گروه‌های یکسانی طبقه‌بندی می‌شوند و آن‌ها براساس مارکرهای زیستی و جهش‌های ژنتیکی‌شان، تحت درمان قرار می‌گیرند. این گونه درمان‌ها شانس موفقیت بسیار بالایی داشته و بدین‌سان از هر گونه عوارض جانبی به میزان وسیعی کاسته می‌گردد (۳۴۲ و ۳۴۳). از این رو، برای ایجاد عدالت در دسترسی به خدمات و داده‌های امیکس‌ها، هر فرد می‌بایست داده‌های خود را از طریق تلفن هوشمند خود در دسترس داشته باشد و حداقل، توالی ژنومی او در پرونده الکترونیک سلامت‌اش درج شده باشد (۴۳۳). در فاز بعدی بهره‌مندی از فناوری پزشکی فرادقیق، یکپارچه‌سازی داده‌های امیکس‌ها، داده‌های بالینی، محیط زیست و پرونده الکترونیک سلامت بیمار می‌بایست انجام پذیرد تا بتوان برهم کنش و تأثیرات آن‌ها بر کارکرد یکدیگر افزایش داد و این در سطح ملی به پلتفرم‌های یکپارچه‌سازی داده‌ها

نیاز دارد. داده‌های زیست محیطی و تغذیه‌ای فرد که از طریق فناوری‌های نوین و حسگرهای زیستی فراهم می‌گردند می‌توانند به جای پرسش نامه‌های خسته کننده مربوط به فراوانی مصرف غذایی و غیره، اطلاعات دقیقی را از شیوه زیست فرد و مصرف غذا (به عنوان یک عامل تأثیرگذار محیطی) فراهم آورند که با ترکیب داده‌های حاصل از اینترنت اشیا (IoT) می‌تواند رفتارهای پرخطر و زیست‌مندی فرد را با محیط زیست‌اش، مورد رصد و پایش قرار داد تا بدین طریق فنومیکس وی آشکار گردد (۳۹۳).

در هر صورت، برای پیاده‌سازی پزشکی فرادقیق در سطح جامعه یک رهیافت پلکانی را باید مدنظر قرار داد. در افق اول این رهیافت پلکانی، گردآوری داده‌ها، اشتراک‌گذاری و تجزیه و تحلیل آن‌ها می‌باشد. در دومین افق، تشخیص‌های فرادقیق فراهم می‌شوند، در سومین افق به سوی پیشگیری فردگرایانه گام برداشته می‌شود و در نهایت درافق چهارم، صفات پیچیده و درمان‌های برپایه داده‌های زیست پزشکی جدید، ارائه می‌گردد (۳۴۴). می‌دانیم که بازار پزشکی فرادقیق با نرخ ۱۲ درصد رشد سالانه تا سال ۲۰۳۰ رشد خواهد یافت. هم اکنون بیش از ۷۰ هزار محصول آزمایشگاهی ژنتیکی منحصر بفرد در این بازار وجود دارد و هر روز ۱۰ محصول جدید به آن اضافه می‌شود (۳۴۵).

از این رو، تدوین زیست بوم نوآوری در بخش حاکمیت، تأمین مالی، مشارکت و زیرساخت برای ذی‌نفع‌های پزشکی فرادقیق، با هدف رشد دادن به بازار آن بسیار حیاتی می‌باشد. در همین راستا، طراحی مدل‌های کسب‌وکار در این مسیر نیز می‌بایست مورد کنکاش قرار گیرند (۳۴۴ و ۴۶۳). در ادامه راهکارهای پیاده‌سازی پزشکی فرادقیق در کشور در قالب تصویر ۸۷ ارائه می‌گردد:

الف/ درگیر نمودن جامعه

- آگاه‌مندی مردم با اصول و پیشرفت‌های پزشکی فرا دقیق
- آموزش پزشکی فرادقیق و توانمندسازی ارائه دهندگان خدمات سلامت
- ایجاد حس اعتماد در سطح جامعه نسبت به پزشکی فرادقیق

- مشارکت دادن همهٔ آحاد جامعه در پیاده‌سازی پزشکی دقیق
- راه اندازی برنامهٔ آموزش MS و PhD پزشکی فرادقیق

ب/ داده‌های سلامت عملیاتی

- راه‌اندازی بانک‌های زیستی (Biobanks)
- به دست آوردن داده‌های بالینی و امیکس‌های چندگانه
- سیاست داده‌ها شامل موارد محرمانگی، امنیت، استرس، تنوع و پاسخگویی
- اشتراک‌گذاری داده‌های امیکس‌های چندگانه و بالینی
- راه‌اندازی کتابخانه‌های ملکولی
- یکپارچه‌سازی داده‌ها و هم‌کارکردپذیر نمودن آن‌ها
- به راه‌اندازی و تقویت پروژهٔ ژنوم ایرانیان
- آنالیز داده‌های بزرگ توسط هوش مصنوعی و ایجاد زیرساخت‌های بیوانفورماتیک

ج/ تولید شواهد

- تدوین چهارچوب‌های شواهدی برای تصویب نمودن رهیافت‌های پزشکی فرادقیق
- تشکیل کمیتهٔ ارزیابی و بازنگری در فرایندهای کمی و کیفی پزشکی فرادقیق
- ارائه شواهد علمی به بیمه‌ها و پرداخت کنندگان مالی حوزهٔ سلامت
- راه‌اندازی و تقویت مطالعات جمعیتی (کهورت) بزرگ طولی برای خلق شواهد در عرصهٔ پزشکی فرادقیق

د/ یکپارچه‌سازی مراقبت‌های سلامت

- پیاده‌سازی پلکانی پزشکی فرادقیق در ارائه خدمات سلامت رایج
- تدوین گاید لاین‌های پزشکی فرادقیق
- ادغام پزشکی فرادقیق در مراقبت‌های اولیهٔ سلامت
- تدوین چهارچوب‌های دسترسی عادلانه به مراقبت‌ها و فناوری‌های پزشکی فرادقیق

راهکارهای پیاده‌سازی پزشکی فرادقیق در کشور

الف/ درگیر نمودن جامعه

- ۱- آگاه‌مندی مردم با اصول و پیشرفت‌های پزشکی فرادقیق
- ۲- آموزش پزشکی فرادقیق و توانمندسازی ارانه دهندگان خدمات سلامت
- ۳- ایجاد حس اعتماد در سطح جامعه نسبت به پزشکی فرادقیق
- ۴- مشارکت دادن همه آحاد جامعه در پیاده‌سازی پزشکی فرادقیق
- ۵- راه‌اندازی برنامه آموزش MS و PhD پزشکی فرادقیق

ب/ داده‌های سلامت عملیاتی

- ۱- راه‌اندازی بانک‌های زیستی (Biobanks)
- ۲- به دست آوردن داده‌های بالینی و امیکس‌های چندگانه
- ۳- سیاست داده‌ها شامل موارد محرمانگی، امنیت، استرس، تنوع و پاسخگویی
- ۴- اشتراک گذاری داده‌های امیکس‌های چندگانه و بالینی
- ۵- راه‌اندازی کتابخانه‌های ملکولی
- ۶- یکپارچه‌سازی داده‌ها و هم‌کارکرد پذیر نمودن آن‌ها
- ۷- راه‌اندازی و تقویت پروژه ژنوم ایرانیان
- ۸- آنالیز داده‌های بزرگ توسط هوش مصنوعی و ایجاد زیرساخت‌های بیوانفورماتیک

ج/ تولید شواهد

- ۱- تدوین چهارچوب‌های شواهدی برای تصویب نمودن رهیافت‌های پزشکی فرادقیق
- ۲- تشکیل کمیته ارزیابی و بازنگری در فرایندهای کمی و کیفی پزشکی فرادقیق
- ۳- ارانه شواهد علمی به بیمه‌ها و پرداخت کنندگان مالی حوزه سلامت
- ۴- راه‌اندازی و تقویت مطالعات جمعیتی (کهورت) بزرگ طولی برای خلق شواهد در عرصه پزشکی فرادقیق

د/ یکپارچه‌سازی مراقبت‌های سلامت

- ۱- پیاده‌سازی پلکانی پزشکی فرادقیق در ارانه خدمات سلامت رایج
- ۲- تدوین گایدلاین‌های پزشکی فرادقیق
- ۳- ادغام پزشکی فرادقیق در مراقبت‌های اولیه سلامت
- ۴- تدوین چهارچوب‌های دسترسی عادلانه به مراقبت‌ها و فناوری‌های پزشکی فرادقیق
- ۵- ادغام ژنومیک بالینی در ارانه خدمات سلامت رایج
- ۶- تقویت زیرساخت‌های پرونده الکترونیک سلامت
- ۷- احاطه کردن فنومیکس و محیط زیست

هـ- بوم زیست (اکوسیستم) نوآوری

- ۱- حاکمیت، تامین مالی، مشارکت و فراهم آوردن زیرساخت برای ذی‌نفع‌ها با هدف رشد بازار پزشکی فرادقیق برپایه نوآوری
- ۲- راه‌اندازی انستیتو پزشکی فرادقیق
- ۳- ساخت هاب کارآفرینی، پژوهش و نوآوری در گستره پزشکی فرادقیق
- ۴- تشکیل پلتفرم آزمایشگاه مرکزی پزشکی فرادقیق برای خلق نوآوری‌ها
- ۵- تدوین مدل‌های کسب‌وکار برای تجارت محصولات پزشکی فرادقیق

تصویر ۸۷: راهکارهای پیاده‌سازی پزشکی فرادقیق در کشور

- ادغام ژنومیک بالینی در ارائه خدمات سلامت رایج
- تقویت زیرساخت‌های پرونده الکترونیک سلامت
- لحاظ کردن فنومیکس و محیط زیست

هـ- بوم زیست (اکوسیستم) نوآوری

- حاکمیت، تأمین مالی، مشارکت و فراهم آوردن زیرساخت برای ذی نفع‌ها با هدف رشد بازار پزشکی فرادقیق برپایه نوآوری
- راه‌اندازی انسیتیو پزشکی فرادقیق
- ساخت هاب کارآفرینی، پژوهش و نوآوری در گستره پزشکی فرادقیق
- تشکیل پلتفرم آزمایشگاه مرکزی پزشکی فرادقیق برای خلق نوآوری‌ها
- تدوین مدل‌های کسب‌وکار برای تجارت محصولات پزشکی فرادقیق

راهبرد سوم: سلامت دیجیتالی و هوش مصنوعی

در برنامه توسعه پایدار ۲۰۳۰ سازمان بهداشت جهانی برای یکپارچه‌سازی جهان، گسترش فناوری اطلاعات و ارتباطات به‌عنوان عامل کلیدی و ابزاری پر قدرت برای تسریع پیشرفت انسان در حوزه دیجیتال و حذف شکاف بین کشورها در توسعه جامعه دانش بنیان مطرح شده است. در واقع با تکیه بر قابلیت‌ها و توانایی فناوری‌های دیجیتال، یک میلیارد نفر از مردم بیشتر از پوشش همگانی سلامت بهره‌مند خواهند شد، یک میلیارد نفر بیشتر در مقابل حوادث مربوط به فوریت‌های پزشکی محافظت خواهند شد و یک میلیارد نفر از مردم از سلامت و رفاه بهتری برخوردار خواهند شد. در سیزدهمین برنامه عمومی کاری سازمان جهانی بهداشت برای دوره پنج ساله ۲۰۱۹-۲۰۲۳ نیز برای دستیابی به اثرات قابل اندازه‌گیری بر سلامت مردم در سطح کشور، بر سه میلیارد نفر هدف‌گذاری شده است (۳۴۷).

ابروندهایی که در آینده پژوهی مراقبت‌های سلامت مطرح می‌باشند شامل: تبدیل

و جابجایی از «بیماری» به سوی پیشگیری و تندرستی، ارائه مراقبت‌ها از «بیمارستان» به سوی مراقبت‌های در خانه، نگاه جامع نگر به نظام سلامت و گذار از نگرش بیمار از این که «دکترها بهتر می‌دانند» به سوی «من خبره سلامتی خودم هستم» می‌باشند که نمود واقعی و تجسم عملی آن‌ها با ظهور فناوری‌های نهفته در سلامت دیجیتال پدیدار می‌گردند (۳۴۸).

مفهوم سلامت دیجیتال از سلامت الکترونیک ریشه می‌گیرد. سلامت الکترونیک ناظر به کاربرد فناوری اطلاعات و ارتباطات در حمایت از سلامت و گستره‌های وابسته به سلامت می‌باشد. سلامت همراه (mHealth) یک زیر گروه از سلامت الکترونیک است که به صورت «کاربرد فناوری‌های بی‌سیم همراه برای سلامت» تعریف می‌گردد. اصطلاح «سلامت دیجیتال» طبق تعریف سازمان بهداشت جهانی در سال ۲۰۱۹ عبارت است از: «یک چتر واژه گسترده که سلامت الکترونیک (سلامت همراه را نیز شامل می‌شود) و گستره‌های نو پدید می‌مانند استفاده از علوم رایانشی پیشرفته در داده‌های بزرگ، ژنومیک و هوش مصنوعی را نیز در بر می‌گیرد» (۳۴۷ و ۳۴۹).

از این منظر، چشم‌انداز سلامت دیجیتال را می‌توان در کاربرد فراگستر فناوری اطلاعات و ارتباطات در جوامع دیجیتال با کاربرد هوش مصنوعی، ربات‌ها، یادگیری ماشین، اینترنت اشیاء، برنامه‌های کاربردی سلامت، واقعیت مجازی و سامانه‌های آنالیتیک دانست که بر «تندرستی» تمرکز یافته‌اند. همانند دیگر بخش‌های کسب‌وکار و جهان تجارت، در سلامت دیجیتال نیز شهروندان انتظار دارند که خدمات سلامت خود را در هر زمان و مکان که نیاز داشته باشند، دریافت نمایند. سلامت دیجیتال در این منظر بر مشتری‌مداری (در مرکز قرار دادن بیمار در سطح مراقبت‌های سلامت) هماهنگ با شیوه‌های زندگی تمرکز نموده و امکان پیوند یافتگی منابع جدید اطلاعاتی (مانند داده‌های شبکه‌های اجتماعی، زیست حسگرها و حسگرهای پوشیدنی) را به سامانه‌های سلامت، فراهم می‌سازد (۳۴۹).

بر پایه فناوری‌های سلامت دیجیتال است که بهره‌وری افزایش می‌یابد و مراقبت‌های

کنش‌گراتر و هدفمندتر فراهم آمده و از هزینه‌ها کاسته می‌شوند و دسترسی به خبرگان سلامت و پیشنهادها و توصیه‌های آن‌ها برای بیماران آسان‌تر می‌گردد و چرخه‌های مداوم یادگیری و بهبودی خلق می‌شوند و استفاده از سامانه‌های حمایتی برای تصمیم‌گیری به شکل استاندارد عملی می‌شوند؛ همچنین در سایه سلامت دیجیتالی است که ابزارهایی برای درگیر شدن بیماران در فرایند سلامت و تندرستی آن‌ها و خود مدیریتی بیماری‌شان و امکان ارائه مراقبت‌های هماهنگ و همکارانه فراهم می‌گردد؛ همچنین مدیریت منابع سلامت نیز بهبودی می‌یابد (۳۵۰).

در واقع، در سلامت دیجیتالی، به بیمار به عنوان «مشتری توانمند شده» نگریسته می‌شود که به سوی خود مدیریتی و دریافت نمودن اطلاعات تضمین شده از لحاظ دقت هدایت می‌گردد و بیمار در جهت همکاری کردن با ارائه دهندگان خدمات سلامت (و نه فقط دریافت مراقبت‌های سلامت)، هدایت می‌شود. به زبان دیگر، این بیمار است که سلامت و تندرستی را یاد می‌گیرد و آن‌ها را مدیریت می‌کند و در این مسیر او می‌بایست با دیگر مشتریان سلامت که بیماران مشابه وی هستند، ارتباط برقرار نموده و به نحوی به آن‌ها متصل شود که مفهوم «همانند من Like me» شکل گیرد و بدین‌سان او می‌تواند به خود مراقبتی از اطلاعات سلامت و «برگرفتن کنترل خود» اقدام کند (۳۴۹).

تابش پرتوهای این نوع چشم‌انداز به سلامت از سال ۲۰۲۰ آغاز شده‌اند. در این چشم‌انداز، مفهوم «دستورات پزشک» که بیمار واکنش‌گر با دانش اندک ناآگاهانه خود به آن‌ها به شکلی غیرفعال عمل می‌کرد، زده می‌شود و جای خود را به یک بیمار آگاه و توانمندی می‌دهد که بر سلامت خود چیرگی دارد و آن را مدیریت می‌نماید. زیرا فناوری‌های فراهم شده توسط سلامت دیجیتال می‌توانند بیمار را در مرکز حلقه سلامت قرار دهند و دسترسی او را به انبوهی از اطلاعات بالینی فراهم سازند و مشوق‌های قوی‌تری را برای او قرار می‌دهند تا به شکل کنش‌گرا و فعال در فرایند مراقبت‌های سلامت خود درگیر شود و با بیماران دیگر که شرایط همانندی را با خود او دارند پیوند بیابد و بدین‌سان حمایت‌های بهتری را برای گرفتن تصمیمات مراقبتی بهتر دریافت نماید.

در یک مطالعه در ۱۳ کشور توسعه یافته و در حال توسعه نشان داده شده است که ۹ نفر از ۱۰ فرد از اینترنت برای یافت اطلاعات سلامت و توصیه‌های پزشکی بهره می‌برند و بی شک این روند و پیچیدگی استفاده از ابزارهای فناورانه دیجیتالی در آینده‌ای نزدیک فزونی خواهد یافت و شامل سلامت از راه دور، ابزارهای سلامت همراه، ادوات پایش از راه دور، پرونده‌های الکترونیک سلامت، موتورهای حمایت تصمیم‌گیری و نرم‌افزارهای بر پایه تیمی خواهد شد و موجب می‌گردد که مشتریان سلامت، دسترسی به کمیت و کیفیت بهبود یافته‌ای از مراقبت‌های سلامت داشته باشند و متخصصین بالینی نیز قادر باشند تا تصمیم‌های آگاهانه‌تری بگیرند و همچنین پیوند یافتگی میان نظام‌های مراقبتی، فزونی یافته و هزینه‌ها برای ارائه دهندگان سلامت و پرداخت کنندگان آن کاهش بیابد (۳۵۱). از این رو، دگردیسی دیجیتالی در مراقبت‌های سلامت می‌تواند بنیان برافکن باشد. فناوری‌هایی همانند اینترنت اشیاء، مراقبت مجازی، پایش از راه دور، هوش مصنوعی، آنالیز داده‌های بزرگ، اقتصاد زنجیره بلوکی (بلاک چین)، حسگرهای پوشیدنی هوشمند، پلتفرم‌ها، ابزارهای تبادل داده، خیره‌سازی و دسترسی به داده‌های دور و به اشتراک‌گذاری اطلاعات وابسته به سلامت در زیست بوم سلامت می‌توانند گستره‌ای از مراقبت‌هایی را فراهم سازند که تأثیر و کارایی آن‌ها در افزایش پیامدهای سلامت ثابت شده است و این کار را با بهبود تشخیص‌های طبی، تصمیم‌های بهتر بر پایه داده‌ها، درمانی پیشرفته دیجیتالی، کارآزمایی‌های بالینی بهینه، خود مراقبتی و در مرکز قرار دادن شخص بیمار، انجام می‌دهند. بدین‌سان، سلامت دیجیتالی می‌بایست یک بخش تفکیک‌ناپذیر از اولویت‌های سلامت باشد زیرا مردمان را به شیوه‌ای اخلاقی، ایمن، مطمئن، قابل اعتماد، عادلانه و پایدار، بهره‌مند می‌سازد. سلامت دیجیتالی می‌بایست بر پایه اصول شفافیت، در دسترس بودن، گسترش‌پذیری، تعمیم‌پذیری، برهم کنش‌پذیری، احترام به حریم خصوصی، ایمنی و محرمانگی توسعه یابد.

در واقع، هدف راهبرد جهانی سلامت دیجیتالی، تقویت نظام‌های سلامت از طریق به کار بردن فناوری‌های سلامت دیجیتالی برای مشتریان، حرفه‌مندان سلامت، ارائه

دهندگان خدمات سلامت و صنعت با توانمندسازی بیماران و دستیابی به چشم‌انداز «سلامت برای همه» می‌باشد. از این رو، چشم‌انداز راهبرد جهانی سلامت دیجیتال، ایجاد بهبودی در سلامت هر فرد در هر مکان، به واسطه سرعت بخشی در توسعه و پذیرش راه حل‌های پایدار، گسترش‌پذیر، مقرون به صرفه، دسترس‌پذیر و مناسب سلامت دیجیتال می‌باشد که این کار با قرار دادن بیمار در مرکز (Person-center) انجام می‌پذیرد تا بدین طریق ضمن شناسایی اپیدمی‌ها و پاندمی‌ها از بروز آن‌ها پیشگیری کرده و همچنین پاسخ‌هایی مناسب برای آن‌ها ارائه شوند (۳۴۷).

بی‌شک یکی از زیر پایه‌های سلامت دیجیتال، هوش مصنوعی است که از الگوریتم‌ها و یادگیری ماشین برای آنالیز و ترجمان داده‌ها استفاده می‌کند و مراقبت‌های سلامت فردگرایانه را فراهم می‌سازد. به بیان دیگر، هوش مصنوعی از ابزارهای بنیادی در زیر ساخت سلامت دیجیتال است که با فراهم ساختن اطلاعات انبوه می‌تواند به سرعت به بیمارستان‌ها کمک نموده و مدیران برنامه‌ریز سلامت را در بهینه‌سازی و فزونی در بهره‌وری و نیز استفاده صحیح از منابع که موجب کارآمدی در زمان و هزینه‌ها می‌شوند را مورد حمایت قرار دهد و بدین‌سان زمان را برای پرداختن به مسائل و چالش‌های مدیریتی و کار بالینی بهینه برای مدیران و خبرگان بالینی، حفظ می‌نماید زیرا راه حل‌های بر پایه هوش مصنوعی به صورت کارآمدی، فرایندهای تشخیصی و درمانی را با استفاده از داده‌های بزرگ پزشکی ساختارمند و غیرساختارمند که از بیمارستان‌ها و نظام‌های سلامت منشاء می‌گیرند، بهبودی می‌بخشد (۳۵۲).

در تصویر ۸۸، راهکارهای پیاده‌سازی هوش مصنوعی در زیر عنوان سلامت دیجیتال آمده است. توضیح آنکه با توجه به اهمیت و گستردگی هوش مصنوعی در دیگر زمینه‌ها و کاربردهای شگفت‌آور آن در عرصه‌های دیگر پزشکی آینده، می‌بایست در مقاله‌ای دیگر به صورت عالمانه، به آن پرداخت.

راهکارهای سلامت دیجیتالی و هوش مصنوعی

الف/ حاکمیت سلامت دیجیتالی و هوش مصنوعی

۱/ برقراری حاکمیت سلامت دیجیتالی و هوش مصنوعی در ارائه شواهد با تأکید

بر ارزش‌ها و به اشتراک‌گذاری پیامدهای فناوری‌های سلامت دیجیتالی

۲/ برقراری حاکمیت پاسخگو در سلامت دیجیتالی برای حمایت از مراقبت‌های

مشتری مدار (با مرکزیت بیمار) با ارائه مراقبت‌های فردگرایانه

۳/ اولویت‌بندی عرصه‌های تندرستی، پایش در مدیریت همه‌گیری و فوریت‌های

موجود در سلامت عمومی با هدف پیاده‌سازی سلامت دیجیتالی

۴/ اولویت‌سنجی سلامت دیجیتالی و یکپارچه‌سازی آن در نظام ملی سلامت

۵/ گفتمان با ذی‌نفع‌های چندگانه برای حمایت از کاربرد مناسب، گسترش و

نوآوری در حوزه سلامت دیجیتالی

۶/ هدایت و سرمایه‌گذاری بر طراحی، توسعه و به کارگیری بیمارستان‌های

دیجیتالی، کارآزمایی‌های بالینی دیجیتالی و درمان‌های دیجیتالی

۷/ ارتقاء ظرفیت رهبران گستره سلامت، واحدهای وابسته و سیاست‌گذاران جهت

گرفتن تصمیمات برای حمایت از سرمایه‌گذاری در سلامت دیجیتالی

ب/ مشتریان توانمند شده با سلامت دیجیتالی با مدد هوش مصنوعی

۱/ تدوین برنامه‌هایی برای آگاه‌مندی عموم مردم از سلامت دیجیتالی و هوش

مصنوعی و قابلیت‌های آن و ترویج سواد سلامت دیجیتالی در سطح جمعیت

و جوامع بیمارار

۲/ ارتقاء و تسهیل قابلیت‌های سلامت دیجیتالی و هوش مصنوعی برای آموزش و

برنامه‌های تربیتی حرفه‌مندان سلامت و کارکنان وابسته

۳/ قرار دادن مردم (به عنوان مشتریان سلامت) به عنوان تصمیم‌گیران و کاربران

ابزارهای دیجیتالی جهت «خودمدیریتی» سلامت و تندرستی آن‌ها

۴/ به کارگیری داده‌های حاصل از سلامت دیجیتال جهت رصد پیامدهای سلامت جمعیت جهت قالب بندی راهبردهای مراقبت فردگرایانه که حامی و برقرار کننده سلامت و تندرستی می‌باشند.

۵/ توسعه تربیت سلامت دیجیتال یا دوره‌های برخط باز فراگستر (MOOCs) جهت بهبودی در سواد سلامت دیجیتال
۶/ قرار دادن مردم در مرکز سلامت دیجیتال از طریق ایجاد مالکیت مناسب داده‌های سلامت، تمهیداتی جهت پذیرش آن‌ها و کاربرد فناوری‌های مناسب جهت توسعه مناسب سلامت دیجیتال

ج/ برهم‌کنش‌پذیری سلامت دیجیتال و تجزیه و تحلیل بر پایه هوش مصنوعی
۱/ ساماندهی به مراقبت‌های مجازی یکپارچه به گونه‌ای که ارتباط بیمار - ارائه دهندگان خدمات سلامت و همچنین ارتباط ارائه دهندگان خدمات سلامت و متخصصین بالینی با یکدیگر امکان‌پذیر گردد.

۲/ به کارگیری هوش مصنوعی در سلامت دیجیتال برای برقراری برهم‌کنش‌پذیر نمودن داده‌ها با حفظ امنیت سایبری آن‌ها

۳/ ساماندهی به پیوند یافتگی مشتریان سلامت به یکدیگر از طریق سامانه‌های سلامت دیجیتال جهت شکل‌دهی به جوامع یکسان از لحاظ چالش‌ها و تجربیات و به اشتراک‌گذاری علایق مشترک در حوزه سلامت (جوامعی تحت عنوان «مانند من Like me»)

۴/ به کارگیری ابزارهای تجزیه و تحلیلی بر پایه هوش مصنوعی در جهت تداخلات مراقبتی به شیوه کنش‌گرایانه برای کاهش عوامل خطرزای سلامت

راهکارهای سلامت دیجیتال و هوش مصنوعی

الف/ حاکمیت سلامت دیجیتال و هوش مصنوعی

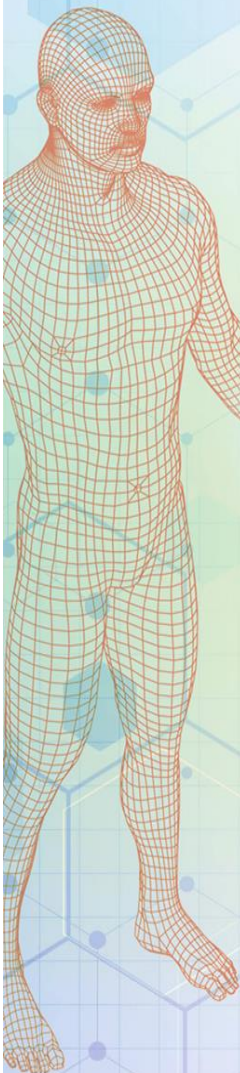
- ۱ / برقراری حاکمیت سلامت دیجیتال و هوش مصنوعی در اراده شواهد با تأکید بر ارزش ها و به اشتراک گذاری پیامدهای فناوری های سلامت دیجیتال
- ۲ / برقراری حاکمیت پاسخگو در سلامت دیجیتال برای حمایت از مراقبت های مشتری مدار (با مرکزیت بیمار) با اراده مراقبت های فردگرایانه
- ۳ / اولویت بندی عرصه های تندرستی، پایش در مدیریت همه گیری و فوریت های موجود در سلامت عمومی با هدف پیاده سازی سلامت دیجیتال
- ۴ / اولویت سنجی سلامت دیجیتال و یکپارچه سازی آن در نظام ملی سلامت
- ۵ / گفتن با ذی نفع های چنگانه برای حمایت از کاربرد مناسب، گسترش و نوآوری در حوزه سلامت دیجیتال
- ۶ / هدایت و سرمایه گذاری بر طراحی، توسعه و به کارگیری بیمارستان های دیجیتال، کارآزمایی های بالینی دیجیتال و درمان های دیجیتال
- ۷ / ارتقا، ظرفیت، هبران گستره سلامت، واحدهای وابسته و سیاست گذاران، جهت گرفتن تصمیمات برای حمایت از سرمایه گذاری در سلامت دیجیتال

ب/ مشتریان توانمند شده با سلامت دیجیتال با مدد هوش مصنوعی

- ۱ / تدوین برنامه هایی برای آگاهمندی عموم مردم از سلامت دیجیتال و هوش مصنوعی و قابلیت های آن و ترویج سواد سلامت دیجیتال در سطح جمعیت و جوامع بیماراران
- ۲ / ارتقا، و تسهیل قابلیت های سلامت دیجیتال و هوش مصنوعی برای آموزش و برنامه های تربیتی حرفه مندان سلامت و کارکنان وابسته
- ۳ / قرار دادن مردم (به عنوان مشتریان سلامت) به عنوان تصمیم گیران و کاربران ابزارهای دیجیتال جهت «خود مدیریتی» سلامت و تندرستی آنها
- ۴ / به کارگیری داده های حاصل از سلامت دیجیتال جهت رمذ پیامدهای سلامت جمعیت جهت قالب بندی راهبردهای مراقبت فردگرایانه که حامی و برقرار کننده سلامت و تندرستی می باشند.
- ۵ / توسعه تربیت سلامت دیجیتال یا دوره های برخط باز فراگستر (MOOCs) جهت بهبودی در سواد سلامت دیجیتال
- ۶ / قرار دادن مردم در مرکز سلامت دیجیتال از طریق ایجاد مالکیت مناسب داده های سلامت، تمهیداتی جهت پذیرش آنها و کاربرد فناوری های مناسب جهت توسعه مناسب سلامت دیجیتال

ج/ برهم کنش پذیری سلامت دیجیتال و تجزیه و تحلیل بر پایه هوش مصنوعی

- ۱ / ساماندهی به مراقبت های مجازی یکپارچه به گونه ای که ارتباط بیمار - ارائه دهنندگان خدمات سلامت و همچنین ارتباط ارائه دهنندگان خدمات سلامت و متخصصین بالینی با یکدیگر امکان پذیر گردد.
- ۲ / به کارگیری هوش مصنوعی در سلامت دیجیتال برای برقراری برهم کنش پذیر نمودن داده ها با حفظ امنیت سایبری آنها
- ۳ / ساماندهی به پیوند یافتگی مشتریان سلامت به یکدیگر از طریق سامانه های سلامت دیجیتال جهت شکل دهی به جوامع یکسان از لحاظ چالش ها و تجربیات و به اشتراک گذاری علایق مشترک در حوزه سلامت (جوامعی تحت عنوان «مانند من Like me»)
- ۴ / به کارگیری ابزارهای تجزیه و تحلیل بر پایه هوش مصنوعی در جهت تداخلات مراقبتی به شیوه کنش گر ایانه برای کاهش عوامل خطر زای سلامت



نتیجه‌گیری

آینده پزشکی ایران بر اساس یک مدل سناریو نویسی مورد پژوهش قرار گرفت که شامل پنج فاز بود.

فاز اول: رهیافت شناسایی، فاز دوم: رهیافت برون‌یابی، فاز سوم: رهیافت همگرایی، فاز چهارم: رهیافت خلاقانه، فاز پنجم: رهیافت سیاست‌گذاری. در فاز اول آشکار گردید که پزشکی در یک جابجایی پارادایمی بزرگ به سوی پزشکی سیستمی در حال گذار است که تبلور برجسته آن را می‌توان در پزشکی ژرف (فنوتیپ‌سازی ژرف، هوش مصنوعی و همدردی ژرف) مشاهده کرد. در فاز دوم با تحلیل ابر روندها در گستره سلامت، این گونه هویدا شد که ابر روند همگرایی در علم، فناوری و جامعه (CKTS) و شکل‌گیری فناوری‌های همگرا از نمودارهای برجسته‌ای می‌باشند که بر آینده پزشکی با خلق نوآوری‌های فناورانه و اجتماعی سایه افکنده‌اند. به زبان دیگر، این همگرایی در علم، فناوری و جامعه است که با خلق امتزاج در فناوری‌های NBICA موجب رانش دانش پزشکی به سوی پزشکی ژرف شده است. از این رو، در فاز سوم که رهیافت همگرایی بود آشکار گردید که همگرایی علم و فناوری و جامعه در امتزاج با خلق پزشکی ژرف (فنوتیپ‌سازی ژرف بیمار با مدد امیکس‌های چندگانه)، مهمترین عدم قطعیت‌های بحرانی را در گستره آینده پزشکی شکل می‌دهند. بر پایه چنین منطق سناریویی، در فاز چهارم با یک رهیافت خلاقانه به خلق سناریوهای آینده پزشکی کشور اهتمام ورزیده شد و چهار سناریوی محتمل برای این آینده ترسیم گردید. در ایده آل‌ترین سناریو، بالاترین سیمای پزشکی ژرف پدیدار می‌گردد و همگرایی علم، فناوری و جامعه به اوج خود می‌رسد. برای دستیابی به این سناریو ایده آل، سه راهبرد در فاز پنجم (رهیافت سیاست‌گذاری) پیشنهاد شدند که شامل ۱/ ایجاد مناطق دانشی ویژه علم، فناوری و جامعه در مجاورت دانشگاه‌ها؛ ۲/ جهت‌گیری به سوی سلامت دیجیتال در توأمان با کاربرد هوش مصنوعی در گستره نظام سلامت؛ و ۳/ شکل‌دهی پیش‌ران‌های پزشکی فرد دقیق (Precision Medicine) می‌باشند. برای پیاده‌سازی هر کدامیک از این سه راهبرد جهت خلق آینده

ایده آل که بالاترین میزان همگرایی و تبلور یافتن پزشکی ژرف را دارد، راهکارهایی پیشنهاد شدند. در یک فراگرد کلی، چنین به نظر می‌آید که مدل آینده‌پژوهشی پنج‌فازی پیشنهادی که شامل هشت گام در سناریو نویسی است می‌تواند آینده پزشکی کشور را ترسیم نموده و در خلق نظام‌های سلامت آینده کمک شایانی ارائه دهد.

منابع گزارش

1. P Bala Bhaskaran PB. Futurology: A Literature Survey. The IUP Journal of Management Research. 2006(July).
2. Godet F. Future Memories. Technol Forecast Soc Change 2010; 77: 1457-63.
3. United Nations industrial Development Organization (UNIDO), Foresight as a Policy-making Tool. In: Nyiri L, editor. Technology Foresight for Organizers. 1st ed. Ankara: Technol Foresight Initiative, 2003, A1-A16.
4. Futures and Foresight, Parliamentary office of Science and Technology. (Accessed January 24, 2011, at <http://www.parliament.uk/documents/post/postpn332.pdf>).
5. Skumanich M, Silbernagel M. Foresighting Around the World. Battelle Seattle Research Center. (Accessed January 24, 2011, at http://www.peopledev.co.za/library/foresight_methods_over.pdf).
6. Floyd J. Practical enactment: Strategic foresight process and methodology. Strategic foresight: coordinating present action through shared futures. (Accessed January 24, 2011, at http://joshfloyd.com/articles/article3_v0.1.pdf).
7. The World Conservation Union (IUCN). The Future of Sustainability: Re-Thinking environment and Development in the Twenty-first Century. (Accessed January 24, 2011, at http://cmsdata.iucn.org/downloads/iucn_future_of_sustainability.pdf).
8. Postma TJB, Liebl F. How to improve scenario analysis as a strategic management tool? Technological Forecasting and Social Change. 2005 Feb; 72(2): 161-73. (Accessed 28 May 2015 at <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040162503001525>).
9. Foster MJ. Scenario planning for small business. Long Rang Plan 1993;26:32-46.
10. The Future of BioSciences: Four Scenarios for 2020 and Beyond. (Accessed 28 May 2015 at <http://www.thinkdsi.com/pdfs/BiosciencesReportHighlights.pdf>).
11. Tait J. OECD International Futures Project on "The Bioeconomy to 2030: Designing a Policy Agenda". 2007. (Accessed 28 May 2015 at <http://www.oecd.org/futures/long-termtechnologicalsocietalchallenges/40922867.pdf>).

12. Biomedicine and Health Innovation - Synthesis Report. Organisation for Economic Co-operation and Development, 2010. (Accessed 28 may 2015 at <http://www.oecd.org/sti/biotech/46925602.pdf>).
13. A Strategy for UK Regenerative Medicine. 2012. (Accessed 28 may 2015 at <http://www.mrc.ac.uk/news-events/publications/regenerative-medicine-strategy.pdf/>).
14. Clark J, 2005 Five futures for academic medicine: the ICRAM scenarios, *BMJ* 331, 101-105.
15. The future of healthcare in Europe. Economist Intelligence Unit. The Economist, 2011.
16. Primary Care 2025: A Scenario Exploration. Institute for Alternative Futures, 2012. (Accessed 28 may 2015 at <http://www.altfutures.org/pubs/pc2025/IAF-PrimaryCare2025Scenarios.pdf>).
17. George R. Lueddeke. Transforming Medical Education for the 21st Century: Megatrends, Priorities and Change. Radcliffe Pub, 2012.
18. Hayes R. Our biopolitical future. California, USA: World Watch Institute, 2007.
19. Ogilvy J. Scenario Planning and Strategic Forecasting. 2015. (Accessed 28 may 2015 at <http://www.forbes.com/sites/stratfor/2015/01/08/scenario-planning-and-strategic-forecasting/>).
20. Schwartz P. The art of the long view. New York: Currency Doubleday, 1996.
21. GARVIN DA, Levesque LC. A Note on Scenario Planning. Harvard Business School. 2004; 306(003): 1-10. (Accessed 28 may 2015 at <https://faculty.washington.edu/socha/css572winter2012/HBR%20A%20note%20on%20scenario%20planning.pdf>).
22. Bood RP, Postma TJBM. Scenario analysis as a strategic management tool. In Research Report Series of University of Groningen, 1998.
23. The Bioeconomy to 2030: designing a policy agenda. (Accessed 28 may 2015 at <http://www.oecd.org/futures/thebioeconomyto2030designingapolicyagenda.htm>).
24. The Bioeconomy to 2030: designing a policy agenda. Organisation for Economic Co-operation and Development, 2009. (Accessed 28 may 2015 at <http://www.oecd.org/futures/long-termtechnologicalsocietalchallenges/42837897.pdf>).
25. Schoemaker PJH. When and how to use scenario planning: a Heuristic approach with illustration. *J Forecast* 1991;10:550.
26. Searce D, Fulton K, and the Global Business Network community. What if? The art of scenario thinking for nonprofits. 2004. (Accessed 28 may 2015 at http://www.monitorinstitute.com/downloads/what-we-think/what-if/What_If.pdf).

27. Schoemaker PJH, Lang J, Cacciotti J, et al. The Future of BioSciences: Four Scenarios for 2020. (Accessed 28 may <http://www.thinkdsi.com/pdfs/ExecSummary-eBriefing-FutureOfBioSciences.pdf>).
28. Menck N, Weidig C, Aurich JC. Approach for predicting production scenarios focused on cross impact analysis. Proceedings of the 47th CIRP Conference on Manufacturing Systems. 2014; 17: 493–498.
29. Nabipour I, Assadi M. Infrastructures for systems medicine in Iran's health roadmap. ISMJ. 2014; 17 (5):974-992.
30. Nabipour I. Megatrend analysis of the health policies of I. R. Iran. ISMJ. 2014; 17 (5):1007-1030.
31. Kumar D, RAO KV. Systems biology and medicine. Curr. Trends Sci 2009: 379-393.
۳۲. نبی‌پور، ایرج. نظریه رهیافت میان‌رشته‌ای در پزشکی. انتشارات دانشگاه علوم پزشکی بوشهر. ۱۳۹۱.
33. Hood L, Balling R, Auffray C. Revolutionizing medicine in the 21st century through systems approaches. Biotechnol J 2012; 7: 992-1001.
34. Hood L, Flores M. A personal view on systems medicine and the emergence of proactive P4 medicine: predictive, preventive, personalized and participatory. N Biotechnol 2012; 29: 613-24.
35. Agusti A, Sobradillo P, Celli B. Addressing the complexity of chronic obstructive pulmonary disease: from phenotypes and biomarkers to scale-free networks, systems biology, and P4 medicine. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183: 1129-37.
36. Tian Q, Price ND, Hood L. Systems cancer medicine: towards realization of predictive, preventive, personalized and participatory (P4) medicine. J Intern Med 2012; 271: 111-21.
37. Younesi E, Hofmann-Apitius M. From integrative disease modeling to predictive, preventive, personalized and participatory (P4) medicine. EPMA J 2013; 4: 23.
38. Loscalzo J, László Barabási A, Silverman EK. Network Medicine: Complex Systems in Human Disease and Therapeutics. Harward University Press, 2017, P. 11-15.
39. Barabasi A-Ls. Network medicine-from obesity to the diseasome. New Engl J Med 2007; 357: 404-407.
40. Greene JA, Loscalzo J. Putting the Patient Back Together-Social Medicine, Network Medicine, and the Limits of Reductionism. New Engl J Med. 2017; 377(25): 2493.
41. Chan SY, Loscalzo J. The emerging paradigm of network medicine in the study of human disease. Circulation Research. 2012; 111(3): 359-74.

42. Barabasi A-Ls, Gulbahce N, Loscalzo J. Network medicine: a network-based approach to human disease. *Nature Reviews Genetics*. 2011; 12(1): 56-68.
43. Kurnat-Thoma E, Baranova A, Baird P, Brodsky E, Butte AJ, Cheema AK, et al. Recent Advances in Systems and Network Medicine: Meeting Report from the First International Conference in Systems and Network Medicine. *Systems Medicine*. 2020; 3(1): 22-35.
44. Gustafsson M, Nestor CE, Zhang H, Barabasi A-Ls, Baranzini S, Brunak Sr, et al. Modules, networks and systems medicine for understanding disease and aiding diagnosis. *Genome Medicine*. 2014; 6(10): 82.
۴۵. نبی‌پور، ایرج. اسدی، مجید. پزشکی آینده، پزشکی سیستمی، پزشکی P4. انتشارات دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، ۱۳۹۳. ص ۳.
46. Silverman EK, Loscalzo J. Systems medicine in network medicine. In. Loscalzo J, László Barabási A, Silverman EK (ed.). *Complex Systems in Human Disease and Therapeutics*. Harvard University Press 2017.
47. Birtwistle MR, Hansen J, Gallo JM, et al. Systems pharmacology: An Overview. In D. E. Mager and H. H. C. Kimko (eds.), *Systems Pharmacology and Pharmacodynamics*, American Association of Pharmaceutical Scientists 2016. *Advances in the Pharmaceutical Sciences Series* 23.
48. Stéphanou A, Fanchon E, Innominato PF, Ballesta A. Systems Biology, Systems Medicine, Systems Pharmacology: The What and The Why. *Acta Biotheor*. 2018;66(4):345-365.
49. van Hasselt JGC, Iyengar R. Systems Pharmacology: Defining the Interactions of Drug Combinations. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2019;59:21-40.
50. Danhof M. Systems pharmacology - Towards the modeling of network interactions. *Eur J Pharm Sci*. 2016;94:4-14.
51. Precision Medicine: Improving Health and Treating Disease. 2015. (Accessed Feb 29, 2016, at <https://www.whitehouse.gov/blog/2015/01/21/precision-medicine-improving-health-and-treating-disease>).
52. The precision medicine initiative Cohort program-building a research foundation for 21st century medicine. 2015. (Accessed Feb 29, 2016, at <http://acd.od.nih.gov/reports/DRAFT-PMI-WG-Report-9-11-2015-508.pdf>).
53. Fact sheet: president obama's precision medicine initiative. 2015. (Accessed Feb 29, 2016, at <https://www.whitehouse.gov/the-press-office/2015/01/30/fact-sheet-president-obama-s-precision-medicine-initiative>).
54. 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/NYT-OP-ED-Precision-Medicine.pdf>)55.

55. Zhang XD. Precision medicine, personalized medicine, omics and big data: concepts and relationships. *J Pharmacogenomics Pharmacoproteomics* 2015; 6: e144.
56. Mak HC. Trends in Precision Medicine: An Interview with UCSF's Atul Butte. *Cell Systems* 2015; 1: 254-5.
57. Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med* 2015; 372: 793-5.
58. Parker RM, Bakken S, Wolf MS. Getting It right with the precision medicine initiative: the role of health literacy. National Academy of Medicine. 2016. (Accessed Feb 29, 2016, at <http://nam.edu/getting-it-right-with-the-precision-medicine-initiative-the-role-of-health-literacy/>).
59. Kohane IS. Ten things we have to do to achieve precision medicine. *Science* 2015; 349: 37-8.
60. Joyner MJ, Paneth N. Seven questions for personalized medicine. *JAMA* 2015; 314: 999-1000.
61. Precision medicine is 'personalized, problematic, and promising'. 2015. (Accessed Feb 29, 2016, at <http://medicalxpress.com/news/2015-05-precision-medicine-personalized-problematic.html>).
62. Mirnezami R, Nicholson J, Darzi A. Preparing for precision medicine. *N Engl J Med* 2012; 366: 489-91.
63. Coote JH, Joyner MJ. Is precision medicine the route to a healthy world. *Lancet* 2015; 385: 1617.
64. Bayer R, Galea S. Public Health in the Precision-Medicine Era. *N Engl J Med* 2015; 373: 499-501.
65. Advancing Personalized/Precision Medicine. 2015. (Accessed Feb 29, 2016, at https://www.aacc.org/~media/files/position-statements/advancement_of_personalized_medicine_position_statement.pdf?la=en).
۶۶. توپال، اریک. پزشکی ژرف. ترجمه دکتر ایرج نبی‌پور. انتشارات دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، ۱۳۹۸. ص ۲۸.
67. Schwartz WB. Medicine and the computer- the promise and problems of change. *N Engl J Med* 1970;283:1257-640.
68. Rajkomar A, et al. Machine learning in medicine. *New Engl J Med* 2019;380:1347-580.
69. Excerpts from megatrends by John Naisbitt. (Accessed 23 June 2014 at www.nccppr.org/drupal/system/files).

70. From Megatrend to Innovation The Z_punkt Megatrend Analysis. (Accessed 23 June 2014 at http://www.z-punkt.de/fileadmin/be_user/englisch/V_Newsletter/V_2011_1_Future_News/From_Megatrend_to_Innovation.pdf).
71. Schwenker B, Raffel T. THOUGHTS megatrends- Roland Berger. (Accessed 23 June 2014 at http://www.rolandberger.com/media/pdf/Roland_Berger_RBSE_THOUGHTS_Megatrends_E_20120720.pdf).
72. Moller, Klaus-Johannes (2012) A critical review of the megatrends and their implications for procurement. (Accessed 23 June 2014 at <http://essay.utwente.nl/61742>).
73. Linda Kool, Annemieke de Korte, Miriam Leis, Sander van der Molen. Megatrends: a broad outlook on innovation. pp27. (2010) (accessed 13 August 2014 at http://www.hbo-engineering.nl/groepsdocumenten/megatrends_tno_report_06511.pdf).
74. Prandecki, K. Nawrot, K. A. Fronia, M. Wawrzyński, M. Megatrends and Sustainable Development. 2013 (accessed 13 August 2014 <http://yadda.icm.edu.pl/baztech/element/bwmeta1.element.baztech-f45ee009-ad59-48fd-b6db-b8cc9f46a8a0>).
75. The Research Center of Parliament of I. R. Iran. A review on the structure of complementary insurances in selected countries and Iran. 2003 (<http://rc.majlis.ir/fa/report/download/729062>).
76. Wilensky GR. The shortfalls of "Obamacare". N Engl J Med. 2012 Oct 18;367(16): 1479-81.
77. Eibner C1, Hussey PS, Girosi F. The effects of the Affordable Care Act on workers' health insurance coverage. N Engl J Med. 2010 Oct 7;363(15):1393-5.
78. Miller H, Vandervelde A, Russo G. Healthcare Megatrends: The future of healthcare financing and delivery. (Accessed 23 June at <http://cdn.medicexchange.com>).
79. Huber R. Health Care Megatrends Outlined at Feb. 24 Omenn Lecture. Mar 3, 2014. (Accessed at 23 June at <http://www.princeton.edu/news-and-events/news/item/health-care-megatrends-outlined-feb-24-omenn-lecture>).
80. Ubel P. Obamacare And The End Of Employer-Based Health Insurance. (Accessed 23 June at <http://www.forbes.com/sites/peterubel/>).
81. Enthoven AC1, Fuchs VR. Employment-based health insurance: past, present, and future. Health Aff (Millwood). 2006 Nov-Dec;25(6):1538-47.
82. A review on theoretical fundamentals of social insurances for treatment (<http://www.taminpress.com/wp-content/uploads/ssfiles/67-SSO-SEO-Darman.pdf>).
83. Hassanzadeh A. The role of insurance on health policy. 2011. (http://pte.ir/files_site/files/r_5_130209114516.pdf).

84. Keshavarz G, Anbaji MZ. Analysis of adverse selection and moral hazard in health insurance of Iran case study of medicine and paraclinical services. *J Econom Res* 2009;44:1-232.
85. Enders T Brown B, Smith M, et al. 10 Megatrends Shaping Healthcare's Next 10 Years. (Accessed at 23 June at <http://www.manatt.com/10-Megatrends-Shaping-Healthcares-Next-10-Years.aspx#sthash.VqxNG6hi.dpuf>).
86. Healthcare mega-trends – FierceHealthcare. Feb 20, 2014. (Accessed 23 June at www.fiercehealthcare.com/story/4-healthcare-mega-trends/2014-02-20).
87. Weinstein RS, Lopez AM, Joseph BA, Erps KA, Holcomb M, Barker GP, Krupinski EA. Telemedicine, telehealth, and mobile health applications that work: opportunities and barriers. *Am J Med*. 2014 Mar;127(3):183-7.
89. Waki K, Fujita H, Uchimura Y, Omae K, Aramaki E, Kato S, Lee H, Kobayashi H, Kadowaki T, Ohe K. DialBetics: A Novel Smartphone-based Self-management Support System for Type 2 Diabetes Patients. *J Diabetes Sci Technol*. 2014 Mar 13;8(2):209-215.
90. Forman DE, LaFond K, Panch T, Allsup K, Manning K, Sattelmair J. Utility and Efficacy of a Smartphone Application to Enhance the Learning and Behavior Goals of Traditional Cardiac Rehabilitation: A FEASIBILITY STUDY. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2014 May 23.
91. Börve A, Dahlén Gyllencreutz J, Terstappen K, Johansson Backman E, Aldenbratt A, Danielsson M, Gillstedt M, Sandberg C, Paoli J. Smartphone Teledermoscopy Referrals: A Novel Process for Improved Triage of Skin Cancer Patients. *Acta Derm Venereol*. 2014 Jun 10.
92. O'Connor P, Byrne D, Butt M, Offiah G, Lydon S, Mc Inerney K, Stewart B, Kerin MJ. Interns and their smartphones: use for clinical practice. *Postgrad Med J*. 2014 Feb;90(1060):75-9.
93. Derbyshire E, Dancey D. Smartphone Medical Applications for Women's Health: What Is the Evidence-Base and Feedback? *Int J Telemed Appl*. 2013;2013:782074/.
94. Forbes/Insights. Getting From Volume to Value inHealth Care: Balancing Challenges & Opportunities (Accessed 23 June 2014 at <http://www.forbes.com/forbesinsights/allscripts/#sthash.ounOKtcW.dpuf>).
95. Miller HD. Health Aff (Millwood). From volume to value: better ways to pay for health care.
96. Transforming Healthcare - From Volume to Value. Thailand- KPMG- Research. Sep 2012. (Accessed 23 June 2014 at www.kpmg.com).
97. Value-based Purchasing: A Strategic Overview for Health Care Industry Stakeholders. Deloitte Center for Health Solutions. (Accessed 23 June 2014 www.deloitte.com/. . . /US_CHS_ValueBasedPurchasing).

98. Main T, Slywotzky. The Volume-to-Value Revolution - Oliver Wyman. Spring 2013. (Accessed 23 June 2014 at www.oliverwyman.com).
99. Evans AC. Accountable Care Reflects Paradigm Shift from Volume to Value. March 29th, 2013. (Accessed 23 June 2014 at <http://hin.com/blog/2013/03/29/guest-post-accountable-care-reflects-paradigm-shift-from-volume-to-value/>).
100. Big Data to Knowledge. (Accessed 15 March 2014 at <http://commonfund.nih.gov/Bd2k/overview>).
101. Shi ZD, Wu H, Ruddy B, Griffiths GL. Imaging Probe Development Center: a National Institutes of Health core synthesis resource for imaging probes. *J Biomed Opt* 2007;12: 051502.
102. Zehrouni AE. Translational and Clinical Science – Time for a New Vision. *N Eng J Med* 2005; 353: 1621-3. (Access 25 February 2008 at <http://content.nejm.org/cgi/reprint/353/15/1621.pdf>).
103. Kwon SW. Surviving in the era of Big Data. *Blood Research* 2013;48:167-8.
104. Dutton S. Change How You Work, Live, And Communicate With These 6 Megatrends. March 19, 2014. (Accessed 23 June 2014 at <https://blogs.sap.com/innovation>).
105. Choudhury S, Fishman JR, McGowan ML, et al. Big data, open science and the brain: lessons learned from genomics. *Front. Hum. Neurosci.*, 16 May 2014.
106. Chen J, Qian F, Yan W, Shen B. Translational biomedical informatics in the cloud: present and future. *Biomed Res Int.* 2013;2013:658925. doi: 10.1155/2013/658925. Epub 2013 Mar 17.
107. Health Ministry of I. R. Iran. Especial Committee of health and biosciences. Health Road Map. 2008.
108. Deaton A. Health in an Age of Globalization. NBER Working Paper No. 10669 Issued in August 2004. (accessed 23 June 2014 at <http://www.nber.org/papers/w10669>).
109. Woodward D, Drager N, Beaglehole R, et al. Globalization and health: a framework for analysis and action. *Bulletin of the World Health Organization*, 2001, 79: 875–881.
110. Megatrends in global health care. *Harvard Business Review*. (Accessed 23 June at
111. Connell J. Contemporary medical tourism: Conceptualisation, culture and commodification. *Tourism Management* 2013;34: 1–13.
112. Smith R, Martínez Álvarez M, Chanda R. Medical tourism: a review of the literature and analysis of a role for bi-lateral trade. *Health Policy*. 2011 Dec;103(2-3):276-82.

113. Horowitz MD, Rosensweig JA, Jones CA. Medical tourism: globalization of the healthcare marketplace. *MedGenMed*. 2007 Nov 13;9(4):33.
114. MacPherson DW, Gushulak BD, Baine WB, Bala S, Gubbins PO, Holtom P, Segarra-Newnham M. Population mobility, globalization, and antimicrobial drug resistance.
115. Ioannou A1, Mechili A, Kolokathi A, Diomidous M. Impacts of globalization in health. *Stud Health Technol Inform*. 2013;190:222-4/.
116. Iran in the gate of elderly wave. 2012 (<http://isna.ir/fa/news/91120805502>)
117. Bahar News. Twenty percents of Iranian elderly are under poverty line. 2013 (<http://www.baharnews.ir/vdcjx0f.yt0596a22y.html>)
118. Naghavi M, Shahrzad S, Sepanlou SG, Dicker D, Naghavi P, Pourmalek F, Mokdad A, Lozano R, Vos T, Asadi-Lari M, Sayyari AA, Murray CJ, Forouzanfar MH. Health transition in Iran toward chronic diseases based on results of Global Burden of Disease 2010. *Arch Iran Med*. 2014 May;17:321-35.
119. Basakha M, Yavari K, Sadeghi H, Naseri A. Health care cost disease as a threat to Iranian aging society. *J Res Health Sci*. 2014;14(2):152-6.
120. Emami M, Sadeghpour O, Zarshenas MM. Geriatric management in medieval Persian medicine. *J Midlife Health*. 2013 Oct;4(4):210-215/.
121. Guideline for integrated and comprehensive care for elderly. 3rd revision. 2009. (http://phc.muq.ac.ir/uploads/109_208_bsp.doc).
122. Balmer JT. The transformation of continuing medical education (CME) in the United States. *Adv Med Educ Pract*. 2013 Sep 19;4:171-82.
123. George R. Lueddeke. Transforming Medical Education for the 21st Century: Megatrends, Priorities and Change. Radcliffe Pub, 2012.
124. Emanuel EJ. Six Healthcare Megatrends Caused by Obamacare. *New Republic*. March 4, 2014 (Accessed 23 June at <http://www.newrepublic.com/article/116838/six-healthcare-megatrends-caused-obamacare>).
125. Lazarus C J. 10 Megatrends in Medical Education. *Oncology Times* 2009;31:6-9.
126. Ginsburg GS1, Staples J, Abernethy AP. Academic medical centers: ripe for rapid-learning personalized health care. *Sci Transl Med*. 2011 Sep 21;3(101):101cm27.
127. Lucey CR. Medical education: part of the problem and part of the solution. *JAMA Intern Med*. 2013 Sep 23;173(17):1639-43.
128. Plochg T1, Klazinga NS, Starfield B. Transforming medical professionalism to fit changing health needs. *BMC Med*. 2009 Oct 26;7:64.
129. 10 Megatrends in Medical Education". (Accessed 23 June 2014 at <http://www.thegeneralists.org/sites/default/files/2008.Pdf>).

130. Golden WE, Olive DA, Friedlander IR. Megatrends in medical education. *Am J Med.* 1986 Jul;81(1):112-6.
131. Megatrends (Critical Survey of Contemporary Fiction). (Accessed 23 June 2014 at <http://www.enotes.com/topics/megatrends>).
132. Manatt's Healthcare Industry Megatrends. (Accessed 23 June 2014 at http://www.acmha.org/content/summit/2014/Manatt_Megatrends.pdf).
133. Toop L. Primary care: core values. Patient centred primary care. *BMJ.* 1998 Jun 20;316(7148):1882-3.
134. American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults with Multimorbidity. Patient-centered care for older adults with multiple chronic conditions: a stepwise approach from the American Geriatrics Society: American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults with Multimorbidity. *J Am Geriatr Soc.* 2012 Oct;60(10):1957-68.
135. What is patient-centred Healthcare? A review of definitions and principles. International Alliance of Patients' Organizations. (Accessed 23 June 2014 at <http://www.patientsorganizations.org/attach.pl/547/494/IAPO%20Patient-Centred%20Healthcare%20Review%202nd%20edition.pdf>).
136. Peeters JM, Wieggers TA, Friele RD. How technology in care at home affects patient self-care and self-management: a scoping review. *Int J Environ Res Public Health.* 2013 Oct 29;10(11):5541-64.
137. El-Gayar O1, Timsina P, Nawar N, Eid W. Mobile applications for diabetes self-management: status and potential. *J Diabetes Sci Technol.* 2013 Jan 1;7(1):247-62.
138. Task Force on the Vision of Pediatrics. Vision of Pediatrics 2020 Findings: Megatrends, Drivers, Scenarios, and Transformations. January 2010. (Accessed 23 June 2014 at http://www2.aap.org/visionofpeds/docs/VOP_final_scenarios.pdf).
139. Hairon N. EVIDENCE ON EFFECTIVENESS OF SELF-CARE SUPPORT STRATEGIES. *NT* 4 Dec 2007;103 No 49. (Accessed 23 June 2014 at www.nursingtimes.net).
140. Yanci J. Hospital Mergers and Acquisitions. January 2012. (Accessed 23 June at www.dhglp.com/).
141. Breakthroughs: Hospital Merger and Acquisition Strategies. (Accessed 23 June 2014 at <http://www.healthleadersmedia.com/breakthroughs/257025/Hospital-Merger-and-Acquisition-Strategies/>).
142. Cuellar AE, Gertler PJ. Trends in hospital consolidation: the formation of local systems. *Health Aff (Millwood).* 2003 Nov-Dec;22(6):77-87.
143. Daccord DA, l Irving R, Levin M, et al. PIFALLS IN HEALTHCARE MERGERS AND ACQUISITIONS – EMERGING ISSUES. *The Health Lawyer* 2012;25:42-46.

144. McArthur M. MERGER AND ACQUISITION ACTIVITY FOR HOSPITAL AND HEALTH SYSTEMS: POST-REFORM PRIORITIES AND TRENDS. Feb 2011. (Accessed 23 June 2014 at http://www.healthlawyers.org/Events/Programs/Materials/Documents/PHYHHS11/mcarthur_owens.pdf).
145. Rodak S. Hospital and Health System Strategy in 2012: 6 Key Initiatives. Hospital review. September 11, 2012. (Accessed 23 June at <http://www.beckershospitalreview.com/strategic-planning/hospital-and-health-system-strategy-in-2012-6-key-initiatives.html>).
146. Lockett KM. Integrating hospital and physician revenue cycle operations. *Healthc Financ Manage*. 2014 Mar;68(3):38-41.
147. Schimpff SC. Hospital of the Future - Final Report. October 2008 (Accessed 23 June at www.tatrc.org/docs/hof_report_08.pdf).
148. Hegwer LR. 6 strategies for managing value in uncertain times. *Healthc Financ Manage*. 2013 Aug;67(8):106-11.
149. Tian Q, Price ND, Hood L. Systems cancer medicine: towards realization of predictive, preventive, personalized and participatory (P4) medicine. *J Intern Med* 2012; 271: 111-21.
150. Hood L, Friend SH. Predictive, personalized, preventive, participatory (P4) cancer medicine. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 8: 184-7.
152. Hood L. Systems Biology and P4 Medicine: Past, Present, and Future. *Rambam Maimonides Med J* 2013; 4: e0012.
153. Nabipour I. The future of medicine, systems medicine, P4. Bushehr University of Medical Sciences Press, 2014.
154. Hood L. Systems Biology and P4 Medicine: Past, Present, and Future. *Rambam Maimonides Med J* 2013; 4: e0012.
155. Technology convergence. (accessed 13 August 2014 at http://www.haygroup.com/downloads/MicroSites/L2030/Hay_Group_Technology_convergence_2014.pdf).
156. Parsons L, Watson J, Connolly P, et al. Improving Human Health and Physical Capabilities. *Converging Technologies for Improving Human Performance*: Springer; 2003:179-273.
157. Doorn M. *Converging Technologies*. Study Centre for Technology Trends, STT 2006;71.
158. Roco MC, Bainbridge WS. *Converging Technologies for Improving Human Performance: Integrating From the Nanoscale*. JNR 2002; 4: 281-95.
159. Arenaza S. TECHNOLOGICAL CONVERGENCE. (accessed 13 August 2014 at <http://www.itu.int/osg/spu/youngminds/2007/essays/ArenazaSonia.pdf>).
160. Swierstra T, Boenink M, Walhout B, et al. *Converging Technologies, Shifting Boundaries*. Nanoethics 2009; 3: 213-6.

161. Sharp P, Cooney C, Kastner M, et al. The third revolution: the convergence of the life sciences, physical sciences, and engineering. Massachusetts Institute of Technology 2011.
162. Roco MC, Bainbridge WS. The new world of discovery, invention, and innovation: convergence of knowledge, technology, and society. JNR 2013; 15: 1-17.
163. Microprocessors configured more like brains than traditional chips could soon make computers far more astute about what's going on around them. (accessed 13 August 2014 at <http://www.technologyreview.com/featuredstory/526506/neuromorphic-chips/>).
164. The ability to create primates with intentional mutations could provide powerful new ways to study complex and genetically baffling brain disorders. (accessed 13 August 2014 at <http://www.technologyreview.com/featuredstory/526511/genome-editing/>)
165. A new map, a decade in the works, shows structures of the brain in far greater detail than ever before, providing neuroscientists with a guide to its immense complexity. (accessed 13 August 2014 at <http://www.technologyreview.com/featuredstory/526501/brain-mapping/>)
166. Betty Y. S. Kim. Nanomedicine. 2010. N Engl J Med 2010; 363:2434-2443.
167. Abeer A. Future Medicine: Nanomedicine. 2012 (accessed 13 August 2014 at <http://medind.nic.in/jav/t12/i3/javt12i3p187.pdf>)
168. European Science Foundation nanomedicine report www.esf.org/publication/214/Nanomedicine.pdf.
169. US NIH Nanomedicine road map <http://nihroadmap.nih.gov/nanomedicine>.
170. Sahoo SK. Applications of Nanomedicine. Asia Pac Biotech News 2005, 9: 1048-50.
171. Tumor on a chip microfluidic device measures in vivo nanoparticle behavior. (accessed 13 August 2014 at <http://www.futuremedicine.com/doi/pdf/10.2217/nnm.13.211>)
172. Roco MC. Nanotechnology: convergence with modern biology and medicine. Curr Opin Biotechnol. 2003;14: 337-46.
173. Jang SF, Liu WH, Song WS, et al. Nanomedicine-Based Neuroprotective Strategies in Patient Specific-iPSC and Personalized Medicine. Int J Mol Sci 2014; 15: 3904-3925.
174. Christoph S. Patient-specific Induced Pluripotent Stem Cells as a Platform for Disease Modeling, Drug Discovery and Precision Personalized Medicine. J Stem Cell Res Ther 2012; S10-010.

175. Carlijn Bouten. Tissue Models. pp 118-164 (accessed 13 August 2014 at http://stt.nl/wp/wp-content/uploads/2013/02/STT71-converging_technologies-publicatie-2006.pdf)
176. 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>)
177. Mathur A, Loskill P, Hong S, et al. Human induced pluripotent stem cell-based microphysiological tissue models of myocardium and liver for drug development. *Stem Cell Res Ther* 2013; S14.
178. Lee PJ, Hung PJ, Lee LP: An artificial liver sinusoid with a microfluidic endothelial-like barrier for primary hepatocyte culture. *Biotechnol Bioeng* 2007; 97: 1340-6.
179. Kim C. Disease modeling and cell based therapy with iPSC: future therapeutic option with fast and safe application. *Blood Res.* 2014; 49: 7-14.
180. Terrenoire C, Wang K, Tung KW, et al. Induced pluripotent stem cells used to reveal drug actions in a long QT syndrome family with complex genetics. *J Gen Physiol.* 2013; 141: 61–72.
181. 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.
182. 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.
183. Meijer G, van Blitterswijk C. Future Perspectives of Regenerative Medicine. pp 58-72 accessed 13 August 2014 at http://stt.nl/wp/wp-content/uploads/2013/02/STT71-converging_technologies-publicatie-2006.pdf).
184. Levin M. The wisdom of the body: future techniques and approaches to morphogenetic fields in regenerative medicine, developmental biology and cancer. *Regen Med* 2011; 6: 667-73.
185. Regenerative Medicine: Industry Briefing. 2009. pp 3,6 (accessed 13 August 2014 at <http://www.marsdd.com/wp-content/uploads/2011/02/MaRSReport-Regenerative-Medicine.pdf>).
186. Andrades JA, Becerra J, Murioz-Chapuli R, et al. Stem cells therapy for regenerative medicine: Principles of present and future practice. *J Biomed Sci Eng* 2014; 7: 49-57.
187. Gorman C (2013) What's Next for Stem Cells and Regenerative Medicine? (accessed 13 August 2014 at <http://www.scientificamerican.com/article/regenerative-medicine-whats-next-stem-cells>).
188. Regenerative medicine Report (accessed 13 August 2014 at <http://www.publications.parliament.uk/pa/ld201314/ldselect/ldsctech/23/23.pdf>).

189. Bainbridge WS, Roco MC. Science and technology convergence: with emphasis for nanotechnology-inspired convergence. *J Nanopart Res* 2016;18:211.
190. Roco MC, Bainbridge WS. The new world of discovery, invention, and innovation: convergence of knowledge, technology, and society. *J Nanopart Res* 2013; 15:1946.
191. Bainbridge WS, Roco MC. The era of convergence. In: Bainbridge WS, Roco MC (eds) *Handbook of science and technology convergence*. Springer, Berlin, 2016, pp 1-14.
192. Roco MC. Knowledge technology in a convergence spiral. University of Miami, Feb 20, 2018. (http://coe.miami.edu/eblast/dss/DrMihailC-Roco/ConvergenceSpiral_Roco.pdf).
۱۹۳. نبی پور ایرج، اسدی، مجید. پزشکی فرادقیق، رهیافتی برای توسعه فناوری‌ها در پزشکی آینده. طب جنوب، ۱۳۹۵، سال نوزدهم، شماره ۱، ص ۱۸۴ - ۱۶۷.
۱۹۴. توپال اریک، کولیس پیتز. پزشکی فرادقیق و ترجمه دکتر ایرج نبی پور. انتشارات دانشگاه علوم پزشکی بوشهر. ۱۳۹۵، ص ۴۸ - ۹.
195. Beckert, Bernd & Bluemel, Clemens & Friedewald, Michael. Visions and Realities in Converging Technologies: Exploring the technology base for convergence. *Innovation* 2007;20: 375-394.
196. James Cannan J, Hu H. Human-Machine Interaction (HMI): A Survey. Technical Report: CES-508. School of Computer Science & Electronic Engineering. University of Essex (<http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.186.1644&rep=rep1&type=pdf>).
197. Keusgen M. Biosensors: new approaches in drug discovery. *Naturwissenschaften*. 2002;89(10):433-444.
198. Kim J, Campbell AS, de Ávila BE, Wang J. Wearable biosensors for healthcare monitoring. *Nat Biotechnol*. 2019;37(4):389-406.
199. 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.
200. Lee EK, Kim MK, Lee CH. Skin-Mountable Biosensors and Therapeutics: A Review. *Annu Rev Biomed Eng*. 2019;21:299-323.
201. Vigneshvar S, Sudhakumari CC, Senthilkumaran B, Prakash H. Recent Advances in Biosensor Technology for Potential Applications - An Overview. *Front Bioeng Biotechnol*. 2016;4:11.
202. 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.

203. Dincer, Can & Bruch, Richard & Wirth, Steffen & Schumann, Stefan & Urban, Gerald. (2017). Biosensors and personalized drug therapy: What does the future hold?. EXPERT REVIEW OF PRECISION MEDICINE AND DRUG DEVELOPMENT. 2. 10. 1080/23808993. 2017. 1395691.
204. BRAIN 2025: a scientific vision. Brain Research through Advancing Innovative Neurotechnologies (BRAIN) Working Group Report to the Advisory Committee to the Director, NIH (US National Institutes of Health. 2014). (Accessed in April 05, 2015 at <http://www.nih.gov/science/brain/2025/>)
205. 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>).
206. Understanding The BRAIN. The National Science Foundation's role in the BRAIN Initiative. (Accessed in April 05, 2015 at http://www.nsf.gov/news/newsmedia/sfn_brain_factsheet.pdf).
207. Bargmann CI, Newsome WT. The Brain Research Through Advancing Innovative Neurotechnologies (BRAIN) Initiative and Neurology. JAMA Neurol 2014; 71: 675-6.
208. Fact Sheet: BRAIN Initiative. 2013. (Accessed in April 05, 2015 at <https://www.whitehouse.gov/the-press-office/2013/04/02/fact-sheet-brain-initiative>).
209. BRAIN Initiative has Tech connections. (Accessed in April 05, 2015 at <http://www.ugcs.caltech.edu/~techstatic/issue/21.pdf>).
210. Markoff J. Obama Seeking to Boost Study of Human Brain. 2013. (Accessed in April 05, 2015 at <http://www.nytimes.com/2013/02/18/science/project-seeks-to-build-map-of-human-brain.html>).
211. Alivisatos AP, Chun M, Church GM, et al. The brain activity map project and the challenge of functional connectomics. Neuron. 2012; 74: 970-4.
212. Devor A, Roe AW, Mahadevan-Jansen A, et al. Special Section Guest Editorial: The BRAIN Initiative. Neurophotonics 2014; 1: 011001.
213. Pollock JD. Deep imaging technology needed for NIH BRAIN initiative. J Biomed Opt 2014; 19: 30601.
214. He B, Coleman T, Genin GM, et al. Grand challenges in mapping the human brain: NSF workshop report. IEEE Trans Biomed Eng 2013; 60: 2983-92.
215. Insel TR, Landis SC, Collins FS. The NIH BRAIN Initiative. Science 2013; 340: 687-8.
216. Daimiwal N, Sundhararajan M, Shriram R. Applications of fMRI for Brain Mapping. arXiv preprint arXiv:13010001 2012.
217. Packer AM, Roska B, Häusser M. Targeting neurons and photons for optogenetics. Nat Neurosci 2013; 16: 805-15.

218. Roberts Molina, Raimundo "Neurotechnologies: Connecting Human Brains to Computers and Related Ethical Challenges", Informe de frontera N°1 - Asesoría Técnica Parlamentaria, May 2019 SUP-123839.
219. The Potomac Institute for Policy Studies. Neurotechnology: Enhancing the Human Brain and Reshaping Society. 2014. <https://potomacinstitute.org/reports/43-pips-reports/318-neurotechnology-enhancing-the-human-brain-and-reshaping-society>.
220. Editorial. The Human Brain Project: adjusting the flagship's course. *The Lancet Neurology* 2017;16:171.
221. Salles, Arleen & Bjaalie, Jan & Evers, Kathinka & Farisco, Michele & Fothergill, B. & Guerrero, Manuel & Maslen, Hannah & Muller, Jeffrey & Prescott, Tony & Stahl, Bernd & Walter, Henrik & Zilles, Karl & Amunts, Katrin. (2019). The Human Brain Project: Responsible Brain Research for the Benefit of Society. *Neuron*. 101. 380-384.
222. Jorgenson LA, Newsome WT, Anderson DJ, et al. The BRAIN Initiative: developing technology to catalyse neuroscience discovery. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2015;370(1668):20140164.
223. Amunts K, Knoll AC, Lippert T, Pennartz CMA, Ryvlin P, Destexhe A, et al. (2019) The Human Brain Project—Synergy between neuroscience, computing, informatics, and brain-inspired technologies. *PLoS Biol* 17(7): e3000344.
224. O'Donnell P, Rosen L, Alexander R, Murthy V, Davies CH, Ratti E. Strategies to Address Challenges in Neuroscience Drug Discovery and Development. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2019;22(7):445-448.
225. Matthews PM, Hampshire A. Clinical Concepts Emerging from fMRI Functional Connectomics. *Neuron*. 2016; 91(3):511-528.
226. Savage N. Brain work. *Nature* 574, S49-S51(2019).
227. Sporns O, Tononi G, Kötter R. The human connectome: A structural description of the human brain. *PLoS Comput Biol*. 2005;1(4):e42.
228. Perkel JM. LIFE SCIENCE TECHNOLOGIES: This Is Your Brain: Mapping the Connectome. *Science* 18 Jan 2013: 350-352.
229. Zador AM, Dubnau J, Oyibo HK, Zhan H, Cao G, Peikon ID. Sequencing the connectome. *PLoS Biol*. 2012;10(10):e1001411.
230. Fox MD. Mapping Symptoms to Brain Networks with the Human Connectome. *N Engl J Med*. 2018;379(23):2237-2245.
231. Harikrishnareddy D, Prajapat M, Kumar S, Prakash A, Medhi B. Connectomics: A pharmacologic viewpoint. *Indian J Pharmacol*. 2018;50(6):299-301.
232. 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>).

233. Brüller W, Gansberger M, Hochegger R, et al. Synthetic Biology. 2014. (Accessed 29 Oct 2017 at https://www.bmgf.gv.at/cms/home/attachments/2/6/8/CH1052/CMS1422371020012/synthetic_biology_02122014_final.pdf).
234. Benner SA, Sismour AM. Synthetic biology. *Nat Rev Genet*. 2005;6:533-43.
235. Emerging Policy Issues in Synthetic Biology. 2014. Organization For Economic Co-Operation & Development (OECD).
236. Philosophy of Systems and Synthetic Biology. 2017. Metaphysics Research Lab, Stanford University. (Accessed 29 Oct 2017 at <https://plato.stanford.edu/entries/systems-synthetic-biology/>).
237. Ding Y, Wu F, Tan C. Synthetic Biology: A Bridge between Artificial and Natural Cells. *Life (Basel)*. 2014; 4(4): 1092-116.
238. Holdrege C. When Engineers Take Hold of Life: Synthetic Biology. 2014. (Accessed 29 Oct 2017 at <http://natureinstitute.org/pub/ic/ic32/synbio.pdf>).
239. Synthetic Biology: An Introduction. 2011. European Academies Science Advisory Council. (Accessed 29 Oct 2017 at http://www.easac.eu/fileadmin/PDF_s/reports_statements/Synthetic%20Biology%20An%20Introduction%20Feb%202011.pdf).
240. Peccoud J, Isalan M. The PLOS ONE synthetic biology collection: six years and counting. *PloS one*. 2012;7 (8):e43231.
241. Kis Z, Pereira HS, Homma T, et al. Mammalian synthetic biology: emerging medical applications. *J R Soc Interface*. 2015; 12(106): 1-18.
242. Courbet A, Renard E, Molina F. Bringing next-generation diagnostics to the clinic through synthetic biology. *EMBO Mol Med*. 2016; 8(9): 987-91.
243. May M. Synthetic biology's clinical applications. 2015. (Accessed 29 Oct 2017 at <http://www.sciencemag.org/custom-publishing/technology-features/synthetic-biology-s-clinical-applications>).
244. Evans A, Ratcliffe E. Rising influence of synthetic biology in regenerative medicine. *Engineering Biology*. 2017; 1(1): 24-29.
245. Cachat E, Davies JA. Application of Synthetic Biology to Regenerative Medicine. *J Bioeng Biomed Sci*. 2011; S2: 003. (Accessed 29 Oct 2017 at <https://www.omicsonline.org/application-of-synthetic-biology-to-regenerative-medicine-2155-9538.S2-003.pdf>).
246. Think synthetic biology. 2016. Ontario Genomics. (Accessed 29 Oct 2017 at http://www.ontariogenomics.ca/syntheticbiology/Ontario_Synthetic_Biology_Report_2016.pdf).
247. Eight great technologies. 2013. UK Department for Business, Innovation and Skills. www.gov.uk. (Accessed 29 Oct 2017 at <https://www.gov.uk/government/speeches/eight-great-technologies>).

248. National Bioeconomy Blueprint. 2012. Office of Science and Technology Policy: whitehouse. gov. (Accessed 29 Oct 2017 at https://obamawhitehouse.archives.gov/sites/default/files/microsites/ostp/national_bioeconomy_blueprint_exec_sum_april_2012.pdf).
249. Rejeski D, Fellow G, Center W. Synthetic Biology in the United States: A Brief History of an Emerging Innovation System. 2016. (Accessed 29 Oct 2017 at http://platformvaluenow.org/wp-content/uploads/2017/06/SyntheticBiologyCaseStudy_Rejeski.pdf).
250. Si T, Zhao H. A brief overview of synthetic biology research programs and roadmap studies in the United States. *Synth Syst Biotechnol*. 2016; 1(4): 258-64.
251. Clarke LJ, Kitney RI. Synthetic biology in the UK - An outline of plans and progress. *Synth Syst Biotechnol*. 2016; 1(4): 243-57.
252. Next steps for European synthetic biology: a strategic vision from ERASynBio. 2014. (Accessed 29 Oct 2017 at <http://www.evolva.com/wp-content/uploads/2016/01/EU-Synbio-Vision.pdf>).
253. Workshop on Synthetic Biology. 2015. European Commission. (Accessed 29 Oct 2017 at https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific_committees/emerging/docs/ev_20151210_booklet_en.pdf).
254. Singh V, Jain R, Dhar PK. Challenges and Opportunities for Synthetic Biology in India. *Curr Synthetic Sys Biol*. 2014; 2(3): e112.
255. Singh D, Dhar PK. Exploring the Future of Synthetic Biology in India and its Probable Pathways from Infancy to Maturity. *Curr Synthetic Sys Biol*. 2013; 1(1): 106.
256. Gronvall GK. US Competitiveness in Synthetic Biology. *Health Secur*. 2015; 13(6): 378-89.
257. Hayden E. Tech investors bet on synthetic biology. *Nature*. 2015; 527: 19. (Accessed 29 Oct 2017 at https://www.nature.com/polopoly_fs/1.18715!/menu/main/topColumns/topLeftColumn/pdf/527019a.pdf?origin=ppub).
258. Nabipour I, Assadi M. Infrastructures for systems medicine in Iran's health roadmap. *Iran South Med J* 2014, 17(5): 974-92.
259. Tyag G. 3D Printing Technology. (Accessed 21 Jun 2015 at <http://nicsu.up.nic.in/knowdesk/3D-Printing-Technology.pdf>).
260. The road ahead for 3-D printers. (Accessed 21 Jun 2015 at <http://www.pwc.com/us/en/technology-forecast/2014/3d-printing/features/future-3d-printing.jhtml>).
261. Roundup Of 3D Printing Market Forecasts And Estimates, 2014. (Accessed 21 Jun 2015 at <http://www.forbes.com/sites/louiscolumbus/2014/08/09/roundup-of-3d-printing-market-forecasts-and-estimates-2014/>)

262. Meyerson B. Top 10 emerging technologies of 2015. (Accessed 21 Jun 2015 at http://www3.weforum.org/docs/WEF_Top10_Emerging_Technologies_2015.pdf).
263. Gu Q, Hao J, Lu Y, et al. Three-dimensional bio-printing. *Sci China Life Sci.* 2015; 58(5): 411-9.
264. Ventola CL. Medical Applications for 3D Printing: Current and Projected Uses. *Pharmacy and Therapeutics.* 2014; 39(10): 704-11.
265. Bertassoni LE, Cecconi M, Manoharan V, et al. Hydrogel bioprinted microchannel networks for vascularization of tissue engineering constructs. *Lab Chip.* 2014; 14(13): 2202-11.
266. Mironov V, Boland T, Trusk T, et al. Organ printing: computer-aided jet-based 3D tissue engineering. *Trends Biotechnol.* 2003; 21(4): 157-61.
267. Chia HN, Wu BM. Recent advances in 3D printing of biomaterials. *J Biol Eng.* 2015; 9: 4.
268. Zhang X, Zhang Y. Tissue Engineering Applications of Three-Dimensional Bioprinting. *Cell Biochem Biophys.* 2015 Feb 7. [Epub ahead of print].
269. Algzlan H, Varada S. Three-dimensional printing of the skin. *JAMA Dermatol.* 2015 Feb;151:207.
270. Lee V, Singh G, Trasatti JP, et al. Design and fabrication of human skin by three-dimensional bioprinting. *Tissue Eng Part C Methods.* 2014; 20(6): 473-84.
271. Bota N, Coppenrath E, Li D, et al. 3D Printing & The Medical Industry. (Accessed 21 Jun 2015 at mirroring.net/DUMP/BIET_Final.docx).
272. Choi JW, Kim N. Clinical application of three-dimensional printing technology in craniofacial plastic surgery. *Arch Plast Surg.* 2015; 42(3): 267-77.
273. Lin HH, Lo LJ. Three-dimensional computer-assisted surgical simulation and intraoperative navigation in orthognathic surgery: a literature review. *J Formos Med Assoc.* 2015; 114(4): 300-7.
274. Zopf DA. Bioresorbable Airway Splint Created with a Three-Dimensional Printer. *N Engl J Med.* 2013; 368(21): 2043-45. (Accessed 21 Jun 2015 at <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc1206319>).
275. Anderson JR, Thompson WL, Alkattan AK, et al. Three-dimensional printing of anatomically accurate, patient specific intracranial aneurysm models. *J Neurointerv Surg.* 2015. pii: neurintsurg-2015-011686.
276. Namba K, Higaki A, Kaneko N, et al. Microcatheter Shaping for Intracranial Aneurysm Coiling Using the 3-Dimensional Printing Rapid Prototyping Technology: Preliminary Result in the First 10 Consecutive Cases. *World Neurosurg.* 2015;84:178-86.
277. Xie P, Hu Z, Zhang X, et al. Application of 3-dimensional printing technology to construct an eye model for fundus viewing study. *PLoS One.* 2014 ;9:e109373.

278. Olivieri LJ, Krieger A, Loke YH, et al. Three-dimensional printing of intracardiac defects from three-dimensional echocardiographic images: feasibility and relative accuracy. *J Am Soc Echocardiogr* 2015 28:392-7.
279. Zhang Y, Ge HW, Li NC, et al. valuation of three-dimensional printing for laparoscopic partial nephrectomy of renal tumors: a preliminary report. *World J Urol*. 2015 Apr 5. [Epub ahead of print].
280. Tam MD, Laycock SD, Bell D, et al. 3-D printout of a DICOM file to aid surgical planning in a 6 year old patient with a large scapular osteochondroma complicating congenital diaphyseal aclasia. *J Radiol Case Rep*. 2012; 6(1): 31-7.
281. Nabipour I. Megatrend analysis of the health policies of I. R. Iran. *ISMJ*. 2014; 17 (5):1007-1030.
282. Genina N, Kolakovic R, Palo M, et al. Fabrication of printed drug-delivery systems. *Society for Imaging Science and Technology*. 2013: 236-8. (Accessed 21 Jun 2015 at http://www.imaging.org/ist/publications/reporter/articles/Rep28_4_NIP28DF12_GENINA_PG236.pdf).
283. 3D printing drugs – New technology to revolutionize medical industry. 2014. (Accessed 21 Jun 2015 at <http://rt.com/usa/182120-3d-printer-drugs-science/>).
284. Gross BC, Erkal JL, Lockwood SY, et al. Evaluation of 3D printing and its potential impact on biotechnology and the chemical sciences. *Anal Chem*. 2014; 86(7): 3240-53.
285. Baldacchini T, Zadoyan R, Nuñez V. High-resolution 3D printing for drug delivery. 2015. (Accessed 21 Jun 2015 at spie.org/documents/Newsroom/Imported/005842/005842_10.pdf).
286. Goyanes A, Buanz AB, Hatton GB, et al. 3D printing of modified-release aminosalicylate (4-ASA and 5-ASA) tablets. *Eur J Pharm Biopharm*. 2015; 89: 157-62.
287. Xu Y, Wang X. Application of 3D biomimetic models in drug delivery and regenerative medicine. *Curr Pharm Des*. 2015; 21(12): 1618-26.
288. Katakam P, Dey B, Assaleh FH, et al. Top-Down and Bottom-Up Approaches in 3D Printing Technologies for Drug Delivery Challenges. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*. 2015; 32(1): 61-87.
289. Ursan ID, Chiu L, Pierce A. Three-dimensional drug printing: a structured review. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2013; 53(2): 136-44.
290. Thangaraju S, Chaudhary V. Application of 3D Printing in Healthcare. *HCL Technologies*. 2014. (Accessed 21 Jun 2015 at <http://www.hcltech.com/white-papers/engineering-services/application-3d-printing-healthcare>).

291. Franzen, Nora & Harten, Wim & Retèl, Valesca & Loskill, Peter & Raaij, A. J. M. & IJzerman, Maarten. (2019). Impact of organ-on-a-chip technology on pharmaceutical R&D costs. *Drug Discovery Today*. 24. 10. 1016/j. drudis. 2019. 06. 003.
292. Skardal A, Aleman J, Forsythe S, et al. Drug compound screening in single and integrated multi-organoid body-on-a-chip systems. *Biofabrication*. 2020;12(2):025017.
293. 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).
294. Takahashi, T. Organoids for drug discovery and personalized medicine. *Annu Rev. Pharm. Toxicol*. 59, 447–462 (2019).
295. Wu, Q. , Liu, J. , Wang, X. et al. Organ-on-a-chip: recent breakthroughs and future prospects. *BioMed Eng OnLine* 19, 9 (2020).
296. 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.
297. Sung JH, Wang YI, Narasimhan Sriram N, et al. Recent Advances in Body-on-a-Chip Systems. *Anal Chem*. 2019; 91(1):330-351.
298. Bai J, Wang C. Organoids and Microphysiological Systems: New Tools for Ophthalmic Drug Discovery. *Front Pharmacol*. 2020;11:407.
299. Kilic, Tugba & Navaee, Fatemeh & Stradolini, Francesca & Renaud, Philippe & Carrara, Sandro. (2018). Organs-on-chip monitoring: sensors and other strategies. *Microphysiological Systems*. 2. 2-2.
300. 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.
301. Takebe T, Zhang B, Radisic M. Synergistic Engineering: Organoids Meet Organs-on-a-Chip. *Cell Stem Cell*. 2017;21(3):297-300.
302. Park SE, Georgescu A, Huh D. Organoids-on-a-chip. *Science*. 2019;364(6444):960-965.
303. Ronaldson-Bouchard K, Vunjak-Novakovic G. Organs-on-a-Chip: A Fast Track for Engineered Human Tissues in Drug Development. *Cell Stem Cell*. 2018;22(3):310-324.
304. Achberger K, Probst C, Haderspeck J, et al. Lena Antkowiak Merging organoid and organ-on-a-chip technology to generate complex multi-layer tissue models in a human retina-on-a-chip platform. *eLife* 2019;8:e46188 doi: 10. 7554/eLife. 46188.

305. Novak, Richard & Ingram, Miles & Clauson, Susan & Debarun, Das & Delahanty, Aaron & Herland, Anna & Maoz, Ben & Jeanty, Sauveur & Somayaji, Mahadevabharath & Burt, Morgan & Calamari, Elizabeth & Chalkiadaki, Angeliki & Cho, Alexander & Choe, Youngjae & Chou, David & Cronic, Michael & Dauth, Stephanie & Divic, Toni & Fernandez-Alcon, Jose & Ingber, Donald. (2019). A robotic platform for fluidically-linked human body-on-chips experimentation. 10. 1101/569541.
۳۰۶. شواب کلوس. انقلاب صنعتی چهارم. ترجمه ایرج نبی‌پور. انتشارات دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر، ۱۳۹۶.
307. 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/>.
308. Yadav, Neha & Mazumder, Avijit & Mazumder, Rupa & Rana, Nikhileswar. (2018). Pharma-IoT: its opportunities and challenges in digital India. https://www.researchgate.net/publication/329844403_Pharma-IoT_its_opportunities_and_challenges_in_digital_India.
309. Chubb P. Productivity in pharma could be drastically improved with IoT implementation European Pharmaceutical Review 15 April 2020. <https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/article/116810/productivity-in-pharma-could-be-drastically-improved-with-iot-implementation/>.
310. Steiner J. IoT could transform the pharma industry through these steps. European Pharmaceutical Review 27 November 2019. <https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/article/106638/iot-could-transform-the-pharma-industry-through-these-steps/>.
311. Gears Team. How Internet of Things (IoT) is impacting Life Sciences and Healthcare Industry. Accessed 6. 26. 2020. <https://www.42gears.com/white-papers/how-internet-of-things-is-impacting-life-sciences-healthcare-industry/>.
312. Tehrani N, Jin Y. How Advances in the Internet of Things (Iot) Devices and Wearable Technology Will Impact the Pharmaceutical Industry RA Journal of Applied Research 2018;4:1530-33.
313. Parti N. The Internet of Things (IOT) and Pharma. Pharma Bio World. Accessed 6. 26. 2020. https://www.pharmabio world.com/features_navin.Html.
314. Hafezi, Hooman & Robertson, Timothy L. & Moon, Greg & Au-Yeung, Kit-Yee & Zdeblick, Mark & Savage, George. (2014). An Ingestible Sensor for Measuring Medication Adherence. IEEE transactions on bio-medical engineering. 62. 10. 1109/TBME. 2014.

315. Proteus Digital Health. Otsuka and Proteus Digital Health Announce Expanded Collaboration Agreement to Advance Digital Medicines for Mental Health. 11 October, 2018. <https://www.proteus.com/press-releases/otsuka-and-proteus-digital-health-announce-expanded-collaboration-agreement-to-advance-digital-medicines-for-mental-health/>.
316. Hale C. Proteus launches its first digital cancer chemotherapy pill. Jan 17, 2019. <https://www.fiercebiotech.com/medtech/proteus-launches-its-first-digital-cancer-chemotherapy-pill>.
317. Ibrahim ME, Brooks KM, Castillo-Mancilla JR, et al. Short Communication: Bioequivalence of Tenofovir and Emtricitabine After Coencapsulation with the Proteus Ingestible Sensor. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2018;34(10):835-837.
318. Safi R. IoT: The rise of next-gen virtual clinical trials. April 29th, 2020. <https://www.softwebsolutions.com/resources/IoT-based-clinical-trials.html>.
319. Morelli P. The role of iot in clinical trials. Accessed 6. 26. 2020. www.Innovationsprint.eu.
320. Vazquez J. 7 Top Technology Trends Shaping the Future of the Pharma Industry. October 2, 2019 <https://www.p360.com/blog/7-top-technology-trends-shaping-the-future-of-the-pharma-industry/>.
321. Rajkomar A, et al. Machine learning in medicine. *New Engl J Med* 2019;380:1347-58.
۳۲۲. توپال اریک. پزشکی ژرف. ترجمه ایرج نبی‌پور. انتشارات دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر، ۱۳۹۸.
323. Mak KK, Pichika MR. Artificial intelligence in drug development: present status and future prospects. *Drug Discov Today*. 2019;24(3):773-780.
324. Ahn B-C. Personalized medicine based on theranostic radioiodine molecular imaging for differentiated thyroid cancer. *BioMed research international*. 2016;2016.
325. 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.
326. University of Iowa Hospitals & Clinics. What is theranostics? [updated May 2018]. <https://uihc.org/health-topics/what-theranostics>.
327. Rindi G, Wiedenmann B. Neuroendocrine neoplasia of the gastrointestinal tract revisited: towards precision medicine. *Nature Reviews Endocrinology*. 2020;16(10):590-607.
328. Caplin ME, Ratnayake GM. Diagnostic and therapeutic advances in neuroendocrine tumours. *Nature Reviews Endocrinology*. 2020:1-2.

329. 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.
330. Lee ST, Kulkarni. HR, Singh A, Baum RP. Theranostics of Neuroendocrine Tumors. *Visc Med*. 2017;33(5):358-366.
331. Taieb D, Hicks RJ, Pacak K. New challenges in nuclear endocrinology. *Soc Nuclear Med*; 2017.
332. 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.
۳۳۳. نبی پور، ایرج. نقشه علمی بنیاد ملی سلامت آمریکا و اقتصاد دانایی محور. انتشارات دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر، ۱۳۸۷.
334. Sharp P, Hockfield S. Convergence: The future of health. *Science*. 2017;10;355(6325): 589.
335. Nordmann A. Converging technologies: shaping the future of European societies. European Commission. Report 2004.
336. Matyushenk I, Sviatukha I, Sahno A. PROSPECTS FOR GOVERNMENTAL SUPPORT OF CONVERGENT TECHNOLOGIES DEVELOPMENT IN THE WORLD AND UKRAINE. *Advanced Science Journal*. 2017. 10-24.
337. European Commission (2018). Precision Medicine Targeted scenario N°14. Glimpses of the future from the BOHEMIA study. (Accessed at https://ec.europa.eu/info/sites/default/files/precision-medicine-targeted-scenario-14_2018_en.pdf).
338. Gong, Hoyt. (2020). Innovation Ecosystems for Precision Medicine Implementation. Wharton Research Scholars. 214. https://repository.upenn.edu/wharton_research_scholars/214
339. World Economic Forum (2018). Precision Medicine and Policy Summit Insight Report. (Accessed at <http://www.sps.tsinghua.edu.cn/uploadfile/2018/1211/PrecisionMedicinePolicySummitReport.PDF>).
340. Qoronfleh MW, Chouchane L, Mifsud B, Al Emadi M, Ismail S. THE FUTURE OF MEDICINE, healthcare innovation through precision medicine: policy case study of Qatar. *Life Sci Soc Policy*. 2020 Nov 1;16(1):12.
341. Denny JC, Collins FS. Precision medicine in 2030-seven ways to transform healthcare. *Cell*. 2021 Mar 18;184(6):1415-1419.

342. Efpia. Unlocking the potential of precision medicine in Europe – Improving cancer care through broader access to quality biomarker testing. (Accessed in 1/6/2022 at <https://www.efpia.eu/news-events/the-efpia-view/statements-press-releases/unlocking-the-potential-of-precision-medicine-in-europe-improving-cancer-care-through-broader-access-to-quality-biomarker-testing/#:~:text=quality%20biomarker%20testing-,Unlocking%20the%20potential%20of%20precision%20medicine%20in%20Europe%20%E2%80%93%20Improving%20cancer,to%20inform%20personalised%20treatment%20decisions>).
343. Johnson KB, Wei WQ, Weeraratne D, Frisse ME, Misulis K, Rhee K, Zhao J, Snowdon JL. Precision Medicine, AI, and the Future of Personalized Health Care. *Clin Transl Sci*. 2021 Jan;14(1):86-93.
344. Nadauld LD, Ford JM, Pritchard D, Brown T. Strategies For Clinical Implementation: Precision Oncology At Three Distinct Institutions. *Health Aff (Millwood)*. 2018 May;37(5):751-756.
345. PMC (2018). THE PERSONALIZED MEDICINE REPORT. Opportunity, Challenges, and the Future. (Accessed at <https://www.personalizedmedicinecoalition.org/Userfiles/PMC-Corporate/file/The-Personalized-Medicine-Report1.pdf>).
346. Florin, M. -V. , & Escher, G. (2017). A roadmap for the development of precision medicine. Lausanne: EPFL International Risk Governance Center (IRGC).
347. Ginsburg GS, Phillips KA. Precision Medicine: From Science To Value. *Health Aff (Millwood)*. 2018 May;37(5):694-701.
348. McKinsey & Company. Precision medicine: Opening the aperture. (Accessed in 1/6/2022 at <https://www.mckinsey.com/~media/mckinsey/industries/pharmaceuticals%20and%20medical%20products/our%20insights/precision%20medicine%20opening%20the%20aperture/precision-medicine-opening-the-aperture.pdf>).
349. World Health Organization. (2021). Global strategy on digital health 2020-2025. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/344249>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
350. Deloitte (2021). Health care foresight. Identifying megatrends. (Accessed at: <https://www2.deloitte.com/sg/en/pages/life-sciences-and-healthcare/articles/healthcare-foresight-megatrend.html>).
351. HIMSS. Digital Health: A Framework for Healthcare Transformation White Paper (Accessed in 1. 6. 2022 at <https://www.himss.org/resources/digital-health-framework-healthcare-transformation-white-paper>).
352. KPMG (2016). Digital health: heaven or hell? (Accessed at <https://assets.kpmg/content/dam/kpmg/pdf/2016/03/digital-health-heaven-hell.pdf>).

353. Background paper. Overview of megatrends in health and their implications for Australia. (Accessed in 1. 6. 2022 at https://d3n8a8pro7vhm.cloudfront.net/bca/pages/4096/attachments/original/1527660180/4_BCA_Health_megatrends_document_Final.pdf?1527660180).
354. Deloitte (2021). 2021 Global Health Care Outlook: Accelerating industry change (Accessed at: <https://www2.deloitte.com/cn/en/pages/life-sciences-and-healthcare/articles/2021-global-healthcare-outlook.html>).



بنیاد ملی تحقیقات
بنیاد تحقیقات استان بوشهر



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



دانشگاه علوم پزشکی
و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر



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