



ISMJ 2014; 17(5): 974-992

دوماهنامه طب جنوب

پژوهشکده زیست- پزشکی خلیج فارس

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر

سال هفدهم، شماره ۵، صفحه ۹۹۲ - ۹۷۴ (آذر و دی ۱۳۹۳)

زیر ساخت‌های پزشکی سیستمی در نقشه‌ی جامع علمی کشور در گستره‌ی سلامت

ایرج نبی‌پور^۱، مجید اسدی^{۲*}

^۱ عضو گروه آینده‌نگاری، نظریه‌پردازی و رصد کلان سلامت، فرهنگستان علوم پزشکی جمهوری اسلامی ایران
^۲ مرکز تحقیقات زیست فناوری دریایی خلیج فارس، پژوهشکده‌ی علوم زیست پزشکی خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر
^۳ مرکز تحقیقات پزشکی هسته‌ای خلیج فارس، پژوهشکده‌ی علوم زیست پزشکی خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

(دریافت مقاله: ۹۳/۳/۴ - پذیرش مقاله: ۹۳/۶/۲۰)

چکیده

زمینه: پزشکی سیستمی یک تغییر پارادایمی در پزشکی است که از دست مایه‌های تفکر بیولوژی سیستمی تغذیه کرده و با رهیافتی سیستمی به سلامت و بیماری نظر می‌کند. رهیافت سیستمی که در قالب پزشکی سیستمی تجلی یافته است تلاش می‌نماید تا با کاربرد فناوری‌های نوپدید و تصویر برداری‌های ملکولی از پیچیدگی‌های نهفته در بیماری‌ها پرده بردارد و از این رو ابزارهای ریاضیاتی و محاسبه گرایانه برای ظهور این انقلاب در پزشکی، حیاتی می‌باشند.

مواد و روش‌ها: برای یافت هم‌خوانی نقشه‌ی جامع علمی کشور در گستره‌ی سلامت با اهداف پزشکی سیستمی، اهداف نقشه‌ی علمی بنیاد ملی سلامت آمریکا به عنوان پایه با زیرساخت‌ها و فناوری‌های کلیدی پیش‌بینی شده در نقشه‌ی علمی کشور در گستره‌ی سلامت مورد مقایسه قرار گرفت.

یافته‌ها: هر چند در نقشه‌ی علمی کشور به فناوری اطلاعات، شبکه سازی، رهیافت میان رشته‌ای و نوآوری پرداخته شده است و به سلامت از منظری هولستیک و جامع‌نگر نگرسته گردیده ولی توجه‌ای بنیادین به فناوری‌های نوپدید و برتر به عنوان راهبردی مرزسکن در پژوهش‌های زیست پزشکی صورت نگرفته است و به پروژه‌ی ژنوم انسانی، بیولوژی سیستم‌ها و بیولوژی محاسباتی و بیوانفورماتیک توجه‌ای نشان داده نشده است.

نتیجه‌گیری: جهت پذیرش ابروند پزشکی سیستمی نیاز است که به تغییر پارادایمی فناوری‌های نوین در حوزه‌ی علم و فناوری‌های وابسته به علوم زیست پزشکی در سطح نقشه‌ی علمی کشور حساس بوده و زیر ساخت‌های لازم برای مطالعات میان رشته‌ای را در قالب برنامه‌های پژوهشی یکپارچه در مقیاس بزرگ در پژوهش‌های زیست پزشکی منظور نمود و نگاه به پزشکی را از واکنشی (توجه به بیماری) به منظر کنش‌گرا (توجه به تندرستی) تغییر داد.

واژگان کلیدی: پزشکی سیستمی، نقشه علمی، فناوری‌های نوپدید، ایران

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

مقدمه

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

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

بر اساس تئوری مفهومی پزشکی سیستمی، بیماری برخاسته از پیامد "شبکه‌های آشوب زده با بیماری" در ارگان دچار بیماری است که از یک یا تعدادی شبکه‌های آشوب زده با بیماری به بسیاری دیگر (با پیشرفت بیماری) سرایت می‌کند. این آشوب‌های بیماری اولیه ممکن است ژنتیکی (مانند جهش‌ها) و یا محیطی (مانند ارگان‌سیم‌های عفونی) باشند. این آشوب اطلاعاتی را که در این شبکه‌ها به صورت دینامیک بیان می‌شوند تغییر داده و این تغییر در جریان دینامیک اطلاعات می‌تواند پاتوفیزیولوژی بیماری را توصیف نموده و رهیافت‌های نوینی را در تشخیص و درمان ارائه دهد (۸).

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

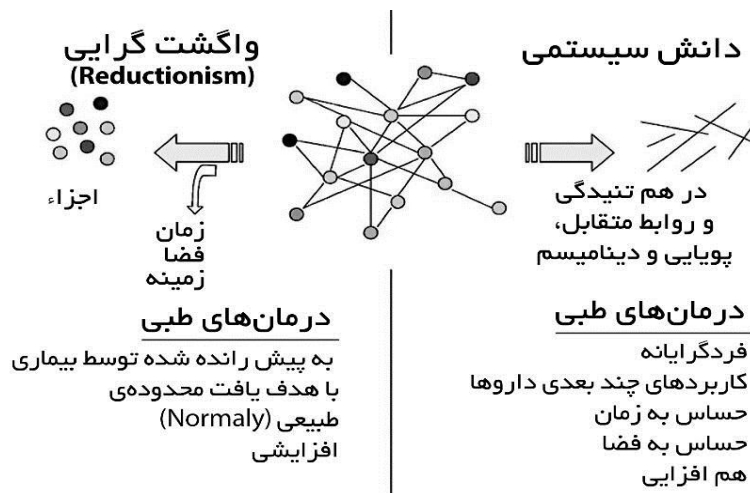
هم اکنون پزشکی در گذار انقلابی است که ماهیت و مراقبت‌های سلامت را از حالت واکنش به بیماری‌ها، به سوی پیشگویی و پیشگیری آن‌ها سوق خواهد داد. واکنشی به معنای آن است که هنگامی که بیماری پدیدار می‌شود، دانش پزشکی به کنش برانگیخته می‌شود. اما پیشرفت‌های فناوری (مانند فناوری‌های اومیکس)، مباحث تئوریک (مفاهیم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

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

افزون بر این، به توسعه‌ی مفهومی و روش‌شناسی این ابزارها برای یکپارچه‌سازی گونه‌های داده‌های متنوع در سطوح چندگانه سازمان و مقطع‌های زمانی (که از ویژگی‌های رشد و نمو انسان، فیزیولوژی و بیماری

جدید فضای داده‌ای بیمار را خواهند داد. ۵/ ابزارهای آنالیز کننده‌ی دگرگون‌ساز، امکان آشکار نمودن میلیاردها داده‌ی نقطه‌ای را برای هر فرد فراهم خواهد کرد و به ترسیم منظرهای تندرستی و بیماری، به شکلی با جزئیات فرا دقیق خواهند پرداخت (۹). با کاربرد این پنج اصل، پزشکی سیستمی می‌تواند به شبکه‌های بیمار شده و آشوب‌زده، با بزرگ‌نمایی و آشکارسازی در حد مقیاس ملکولی بپردازد. بر اساس این تفکر سیستمی و نگریستن به شبکه‌های بیماری است که می‌توان به این درک رسید که پاره‌ای از رویدادهای بیماری‌ها را می‌توان در پیش از تظاهر بیماری، با تشخیص زودرس شناسایی نموده و با چنگ‌اندازی بر نقاط گره‌ای شبکه‌های آشوب زده با بیماری، به شناخت تشخیصی و اقدامات درمانی پرداخت.

۱/ نگریستن به بیولوژی و در نتیجه پزشکی به صورت دانش اطلاعات که این دو دانش می‌توانند به عنوان کلید آشکارسازی پیچیدگی نقش ایفا نمایند. ۲/ زیرساخت‌های بیولوژی سیستمی و راهبرد آن یعنی "سه گانه‌ی مقدس بیولوژی" (کاربرد بیولوژی پیش‌ران فناوری و فناوری پیش‌ران توسعه‌ی محاسبات)، فرهنگ میان رشته‌ای، دموکراتیزه کردن تولید داده‌ها و ابزارهای آنالیز داده‌ها را مورد حمایت قرار می‌دهند. ۳/ رهیافت‌های تجربی سیستمی، جامع‌نگر و هولستیک، بیش‌های ژرفی را نسبت به مکانیسم‌های بیماری‌ها و رهیافت‌های نوینی را به سوی تشخیص و درمان آن‌ها از طریق آنالیز دینامیسم فرایندهای بیماری‌ها امکان‌پذیر می‌نمایند. ۴/ فناوری‌های نوپدید، امکان دستیابی به داده‌های با مقیاس عظیم را فراهم آورده و اجازه‌ی کشف ابعاد



شکل (۱) مقایسه‌ی درمان‌های طبی در دو تغییر پارادایمی واگشت‌گرایی و دانش سیستمی

طریق اسپکترومتری جرمی، چپیس‌های پروتئینی، آنالیز تک سلولی و سیستم‌های شناسایی اسیدنوکلئوتیک هدفمند از ابزارهایی هستند که پزشکی سیستمی با آن‌ها در داده‌های بیمار به جستجو می‌پردازد. چنین است که

در پزشکی آینده، ارگان‌های دچار بیماری، بافت‌ها و خون بیمار، نمونه‌های عالی‌ای برای ارزیابی سیستمیک شرایط بیمار، در زمان و فضاها‌ی گوناگون خواهند بود. توالی‌یابی ژنوم و ترانس کریپتوم، پروتئومیک هدفمند از

نه تنها "هزینه- اثر بیشتر" خواهد بود بلکه به صورت فزاینده‌ای نیز بر تندرستی تمرکز خواهد کرد. این مدل مفهومی ارائه شده از پزشکی سیستمی که P4 نامیده می‌شود توسط لروی‌ای. هود و دیوید جی. گالاس ارائه شده است (۱۰).

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

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

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

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

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

بر اساس تئوری پزشکی P4، در طی ۵ تا ۲۰ سال آینده پیشرفت‌های فناورانه و محاسباتی، امکان تجزیه و تحلیل پیچیدگی‌ها برای کاربردهای بالینی و ارائه‌ی مراقبت‌های سلامت را فراهم خواهد آورد. از این رو پزشکی آینده فردگرا است؛ یعنی اساس آن بر اطلاعات ژنتیکی هر فرد استوار خواهد بود، پیشگویی کننده است زیرا اطلاعات فردی خواهند توانست خطر بعضی از بیماری‌ها را در هر فرد تعیین کند؛ پیشگیرانه خواهد بود زیرا تخمین خطر، امکان اقدامات پروفیلاکتیک (مانند

احتمالاً در ۱۰ سال آینده، هر فرد با ابری مجازی از میلیاردها داده‌ی نقطه‌ای احاطه خواهد شد. چالش کلیدی، یکپارچه‌سازی این تپ داده‌های متنوع، یافت همبستگی آن‌ها با فنوتیپ بالینی خاص و تدوین پانل‌های مارکرهای زیستی معنادار جهت هدایت کارهای بالینی خواهد بود (۹). از این رو پزشکی سیستمی، راهبردهای کلیدی و فناوری‌های منحصر به خود را جهت آشکارسازی پیچیدگی‌های بیماری‌ها دارا است.

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

در هر صورت هم‌گرایی رهیافت‌های سیستمی به بیماری‌ها فناوری‌های برتر، تصویرنگاری و اندازه‌گیری‌های نوین و ابزارهای محاسباتی و ریاضیاتی جدید، موجب تولد پزشکی سیستمی آینده خواهد شد که بیش از آنکه منتظر شود که بیماری بر فرد چیره شود تا واکنش نشان دهد، طی ۱۰ سال آینده مدلی ارائه خواهد داد که پزشکی ماهیت فردگرایانه، پیشگویی کنندگی، پیشگیرانه و مشارکت جویانه خواهد داشت که

تغییر شیوه‌ی زندگی و یا اقدامات درمانی) جهت کاستن خطر وجود خواهد داشت؛ در نهایت مشارکتی خواهد بود، زیرا در بسیاری از اقدامات پیشگیرانه به مشارکت بیماران نیاز خواهد بود (۱).

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

- ۱/ توالی‌یابی ژنوم خانوادگی
- ۲/ پروتئومیکس
- ۳/ متابولومیکس
- ۴/ آنالیز تک سلولی
- ۵/ تصویربرداری ملکولی

۶/ فناوری سلول‌های بنیادی پرتوان القاء شده

گرچه در دهه‌ی گذشته، علم و فناوری که پشتیبان رشد پزشکی سیستمی بوده است رشدی بی‌همتایی را از خود نشان داده است ولی هنوز به پیشرفت‌های جدیدی برای اینکه پزشکی P4 به ظهور برسد نیاز است:

- ۱/ توسعه‌ی شیوه‌هایی برای تعیین ساختار ژنوم‌های فردی (توالی‌یابی ژنوم‌های فردی)
- ۲/ تکنیک‌های میکروفلوئیدیک، آنالیز سلول‌ها به صورت تک و تصویربرداری ملکولی
- ۳/ شناسایی و اعتبارسنجی پروتئین ویژه‌ی ارگانی، micro RNA و دیگر مارکرهای ملکولی
- ۴/ شیوه‌های ریاضیاتی و محاسباتی جدید مانند شبکه‌های دینامیک که امکان مطالعه‌ی آشوب‌های ایجاد شده توسط درمان در شبکه‌های بیولوژیک را

فراهم می‌نمایند.

افزون بر این، تغییرات عمده‌ای نیز به همان میزان لازم است که در آموزش بیماران و دست اندرکاران مراقبت‌های سلامت، پیرامون پزشکی P4 انجام گیرد (۱).

در یک فراگرد کلی پزشکی سیستمی راهبردها، ابزارها و توانمندی‌های محاسباتی و آنالیتیکی را جهت تجزیه و تحلیل انبوه اطلاعات می‌آورد (۲). پزشکی P4 این راهبردها و ابزارها را جهت مبارزه با بیماری‌ها و حفظ تندرستی فرد به کار می‌برد (۱۲).

بی‌شک در سال‌های نه چندان دور، پرتوهای پزشکی سیستمی نیز بر کشور ما تابان خواهد شد و بر سیستم پزشکی و مراقبت‌های سلامت ایران نیز تأثیری شگرف خواهد گذاشت و نظام سلامت را در کشور متحول خواهد کرد.

در این گذر ما می‌توانیم دو رهیافت داشته باشیم؛ یا به صورت کنشی به دستاوردها و پیشرفت‌های این تغییر پارادایمی در پزشکی پاسخ دهیم و تنها مصرف کننده باشیم و یا اینکه خود در خلق آن سهم شویم.

سهم بودن در مسیر پرشتاب دانش پزشکی سیستمی نیاز به ساختارهای فرادقیقی در سیستم توسعه‌ی علم و فناوری در کشور دارد که بایستی چارچوب آن در نقشه‌ی علمی کشور در گستره‌ی سلامت تبلور یابد.

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

اما پیش از آن با همین هدف، به نقشه‌ی علمی آمریکا در گستره‌ی سلامت می‌نگریم تا بتوانیم در مقام مقایسه،

مؤثر پژوهش‌های پزشکی ترسیم کرده است. این نقشه‌ی علمی، فرصت‌های برجسته‌ای را فراروی ما گشوده است که شامل گذرگاه‌های نوین برای اکتشاف، تیم‌های پژوهشی آینده و مهندسی مجدد در ساختار پژوهش‌های بالینی می‌باشند (۱۶).

نقشه‌ی علمی بنیاد ملی آمریکا یک چشم‌انداز جامع برای ژرفا بخشیدن به درک ما از بیولوژی و تحریک تشکیل تیم‌های تحقیقاتی میان رشته‌ای می‌باشد که تحقیقات بالینی را آن گونه باز شکل‌دهی خواهد کرد که موجب شتاب گرفتن اکتشافات پزشکی و بهبود سلامت مردم آمریکا خواهد شد. بسیاری از پروژه‌ها، از سال ۲۰۰۰ آغاز گردیده‌اند (۱۷).

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

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

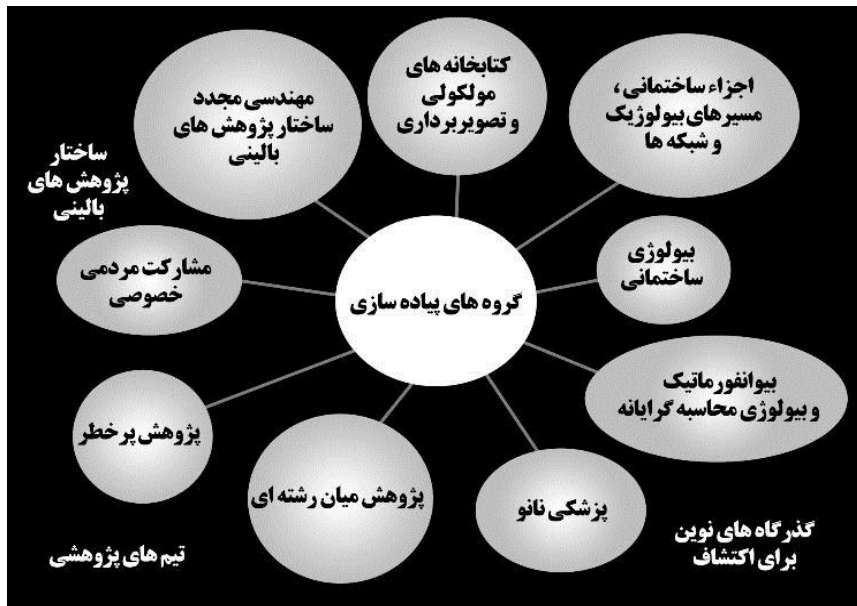
به فرصت‌ها و چالش‌های موجود در نقشه‌ی علمی ایران در حوزه‌ی سلامت آگاهی بیابیم. بدین منظور از متدلوژی تحلیلی منظرهای پزشکی سیستمی تدوین شده در کارگاه "از بیولوژی سیستمی به سوی پزشکی سیستمی" کمیسیون اروپا (۱۵-۱۴ ژوئن ۲۰۱۰) (۱۳)، جهت شناسایی "فرصت‌ها، تنگناها و نیازهای توسعه‌ی فناوری"، موجود در نقشه‌های علمی آمریکا و ایران در گستره‌ی سلامت استفاده می‌کنیم.

نقشه‌ی علمی آمریکا در گستره‌ی سلامت

بنیاد ملی سلامت آمریکا (NIH) به‌عنوان بزرگ‌ترین سازمان پژوهش‌های زیست پزشکی جهان، با ۱۲۵۰ پژوهشگر سازمانی و با بیش از ۲۰۰ هزار دانشمند و پژوهشگر از ۳۱۰۰ سازمان ملی و بین‌المللی، تاکنون پرچم‌دار توسعه‌ی علوم زیست-پزشکی در دنیا بوده است.

پس از اینکه در ماه می ۲۰۰۲ دکتر الیاس زرحونی ریاست بنیاد ملی سلامت آمریکا را به دست گرفت، مجموعه‌ای از گردهمایی‌هایی را به منظور ترسیم نقشه‌ی پژوهش‌های پزشکی قرن ۲۱ ترتیب داد. مقصود از این کوشش‌ها، یافت فرصت‌های عمده و شکاف‌های موجود در تحقیقات زیست-پزشکی بود که هیچ‌کدام از انستیتوهای وابسته به بنیاد ملی سلامت آمریکا نمی‌توانستند خود رأساً به آن پردازند و در نتیجه تلاش مستقل بنیاد ملی سلامت را طلب می‌کرد (۱۶-۱۴).

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



شکل ۲) گروه های پیاده سازی نقشه ی علمی بنیاد ملی سلامت آمریکا

اکنون بر اساس این تغییرات پارادایمی در حوزه ی علم و فناوری علوم زیست پزشکی، به تحلیل نقشه ی علمی آمریکا در دو بُعد می پردازیم. بُعد نخست نگاه به پیش بینی و ساماندهی زیر ساخت های مورد نیاز پذیرش این تغییرات پارادایمی است که نه تنها موجب زایش پزشکی سیستمی شده اند بلکه موجب رشد و شکوفایی آن گردیده و به عنوان پیش ران آن نیز عمل می کنند. بُعد دوم نگاه به انقلاب دیجیتال و ساماندهی داده های عظیم و تبدیل آن به دانایی است که نیاز است به چارچوب و زیر ساخت های پیش بینی شده در این نقشه از منظر فناوری اطلاعات زیست پزشکی و بیوانفورماتیک نگریسته شود.

الف/ زیرساخت هایی برای فناوری های نوپدید در گستره ی علوم زیست- پزشکی

۱/ پروژه بیان ژنوتیپ- بافت (GTEx)

هدف این پروژه، تأمین منبعی برای مطالعه ی بیان و

تنظیم ژن انسانی و ارتباط آن با تنوع ژنتیکی است. در این پروژه تعداد زیادی از بافت های انسانی از دهندگان گردآوری و آنالیز خواهند شد تا تنوع ژنتیکی در ژنوم آن ها ارزیابی شود. با آنالیز بیان RNA به صورت جامع در بافت های منفرد و نگاه به سطوح بیان ژن ها به صورت صفات کمی، تنوع در بیان ژن که بسیار با تنوع ژنتیکی همبستگی دارد را می توان به صورت لوکوس های صفتی کمی (eQTLs) مورد شناسایی قرار داد. یافت همبستگی میان ژنوتیپ و بیان ژن ویژه ی بافتی کمک به شناسایی مناطقی از ژنوم که اثر می گذارد که آیا و چه مقدار از یک ژن بایستی بیان شود خواهد کرد. با وجود پیشرفت های اخیر در مطالعات GWAS که در جهت شناسایی تغییرات ژنتیکی که با بیماری های انسانی شایع مانند بیماری های قلبی- عروقی، سرطان، دیابت، آسم و سکنه های مغزی انجام گردیده اند، مقدار عظیمی از این تغییرات ژنتیکی در بیرون از مناطق کد کننده ی پروتئین ژن ها قرار داشته و حتی اغلب در

واحد یا حتی در یک بخش ویژه‌ای از یک سلول وجود دارند، امکان‌پذیر گردانند. این گونه اطلاعات جامع، راه را برای شیوه‌های پیشرفته‌تر شناسایی اختلالات متابولیک، در میان سلول‌های طبیعی و بیمار، باز می‌کنند (۱۷، ۲۴-۲۰).

۳/ توسعه‌ی فناوری‌های نوین به دام اندازی پروتئین
هدف این پروژه‌ی نقشه‌ی علمی بنیاد ملی آمریکا، تحریک توسعه‌ی تکنولوژی‌های فرا عملکردی برای تولید کتابخانه‌های متنوع از ملکول‌های کوچک است که به شکل ویژه و اختصاصی بتوانند به پروتئین‌های انسانی متصل و آن‌ها را "به دام ببندازند" یا بتوانند در میان تنوع طبیعی یک ملکول واحد، افتراق ایجاد نمایند. این پروژه مکمل تلاش‌های در حال انجام در انستیتوها و مراکز بنیاد ملی سلامت آمریکا که بر روی تکنولوژی‌های آنتی‌بادی کار می‌کنند خواهد بود.
افزون بر این، این پروژه با برنامه‌های دیگر نقشه‌ی علمی در بخش‌های کتابخانه‌های ملکولی، نانوپزشکی و بیولوژی ساختمانی ارتباط می‌یابد؛ البته به دلیل ویژگی فراکانونی و اهداف بسیار تعیین شده‌ی آن، با این بخش‌ها تمایز بسیار خواهد داشت (۱۷، ۲۵ و ۲۶).

۴/ کتابخانه‌های ملکولی و تصویر برداری ملکولی
برای پژوهشگران ثابت شده است ملکول‌های کوچک با وزن ملکولی ۵۰۰ یا زیر آن، جهت کشف عملکردها در سطح ملکولی، سلولی و *in vivo* فوق‌العاده مهم هستند. همچنین ثابت شده است که این ملکول‌ها برای درمان بیماری‌ها با ارزش می‌باشند و اکثر داروهایی که امروز در بازار وجود دارند از این طبقه هستند. نقشه‌ی کتابخانه‌های ملکولی به پژوهشگران زیست- پزشکی در بخش مردمی، توانایی دسترسی به ظرفیت "غربالگری در مقیاس گسترده" را خواهد داد

بیرون از خود ژن‌ها قرار دارند. از این رو بسیار دشوار است که بتوان معین کرد که چه ژن‌هایی اثر گذاشته شده و با یک مکانیسم به شناسایی جامع eQTLs انسانی، در شناخت ژن‌هایی که بیان آن‌ها با تنوع ژنتیکی اثر گذاشته می‌شوند کمک خواهد کرد و پایه‌ی ارزشمندی را برای مطالعه‌ی مکانیسم‌هایی که چگونه آن ژن تنظیم می‌شود فراهم می‌آورد (۱۸ و ۱۹).

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

در مجموعه پروژه‌های نقشه‌ی علمی بنیاد سلامت آمریکا، پژوهشگران توجه خود را بر روی توسعه‌ی فناوری‌ها و شبکه‌ها معطوف داشته‌اند. یکی از اجزاء مرکزی چنین شبکه‌هایی، مجموعه‌ای از پروتئین‌هایی هستند که توسط ژنوم ارگانیزم کد گردیده و مجموعاً تحت عنوان پروتئوم نامیده می‌شوند. برای درک بهتر پروتئوم نیاز به ابزارهای نوآورانه‌ای است تا بتوان در زمان حقیقی میزان، جایگاه و ارتباطات تعداد عظیمی از پروتئین‌ها که در سلول واحدی وجود دارند را مشخص سازند. بنیاد ملی سلامت آمریکا، مجموعه‌ای از مراکز تکنولوژیک ملی برای شبکه‌ها و مسیرها را تأسیس نموده‌اند تا تکنولوژی‌های پروتئومیک جدید را ارتقاء دهند. چنین توانمندی، برای گسترش شناسایی مسیرهای بیولوژیک و یافتن بیماری‌های زایش یافته از چنین مسیرهایی، بسیار کارآرایی خواهند داشت (۱۷).
کانون بحرانی دیگر آن است که برای پژوهشگران، ابزارهای تجزیه و تحلیل نوینی برای درک بهتر اجزاء متابولیک و شبکه‌های موجود در سلول که مجموعاً به آن متابولوم گفته می‌شود فراهم گردد. به ویژه پژوهشگران مشتاق تکنولوژی‌هایی هستند که اندازه‌گیری غلظت‌های "در مکان خود" کربوهیدرات‌ها، لیپیدها، آمینواسیدها و دیگر متابولیت‌ها را که در سلول

مقایسه در گونه‌های متفاوت سلولی، گردآوری می‌شوند. پیش فرض زمینه‌ای برنامه‌ی LINC5 بر آن است که ایجاد اختلال در هر یک از این چندین گام در یک فرایند بیولوژیک، موجب تغییرات وابسته در خصوصیات، رفتار و عملکرد سلولی (فنوتیپ سلولی) و ملکولی خواهند شد. مشاهده‌ی آن که چگونه و چه هنگام یک فنوتیپ سلولی با استرس‌زاهای خاصی تغییر می‌کند می‌تواند نشانه‌هایی را پیرامون مکانیسم‌های زمینه‌ای که ایجاد آشوب‌زدگی در شبکه‌های سلولی ملکولی می‌کنند و در نهایت در ایجاد بیماری مؤثرند را به دست دهد.

داده‌های LINC5 به صورت منبع عمومی در دسترس قرار خواهد گرفت که می‌توان به آسانی از آن استفاده کرده و آن را تقویت نمود تا گستره‌ای وسیع از پرسش‌های پایه را پاسخ داده و شناسایی هدف‌های بیولوژیک جهت یافت درمان‌های جدید بیماری‌ها تسهیل گردد (۲۹).

۶ / آنالیز تک سلول

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

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

تا ملکول‌های کوچک را شناسایی کرده و به عنوان پروب‌های شیمیایی جهت مطالعه‌ی عملکرد ژن‌ها، سلول‌ها و مسیرهای بیوشیمیایی مورد استفاده قرار دهند. این خود موجب گشایش راه‌های جدید برای کشف عملکرد ژن‌ها و مسیرهای پیام رسانی در سلامت و بیماری خواهد شد (۱۷، ۲۷ و ۲۸).

۵ / کتابخانه‌ی امضاءهای سلولی بر پایه‌ی شبکه‌ی یکپارچه (LINC5)

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

جهت دستیابی به این هدف برنامه‌ی LINC5، هدف توسعه‌ی کتابخانه‌ی امضاءهای ملکولی بر اساس بیان ژن و دیگر تغییرات سلولی را دنبال می‌کند.

این تغییرات سلولی بیانگر پاسخی هستند که سلول‌های گوناگون در زمانی که به عوامل آشوبگر متنوع برمی‌خورند از خود ساطع می‌کنند که شامل siRNA و ملکول‌های فعال زیستی می‌باشند. رهیافت غربالگری با توان عملیاتی بالا جهت جستجوی سلول‌ها و رهیافت‌های ریاضیاتی به منظور توصیف تغییرات ملکولی و الگوهای پاسخ مورد استفاده قرار خواهند گرفت. این داده‌ها در یک شیوه‌ی منظم، یکپارچه و استاندارد شده، جهت ارتقاء پیوستگی و

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

ب/ متدهای محاسباتی و ریاضیاتی نوین و بهبود زیر ساخت فناوری اطلاعات

۱/ بیوانفورماتیک و بیولوژی محاسبه گرایانه

از پروژه‌های بنیادی نقشه‌ی علمی بنیاد ملی سلامت آمریکا، پروژه‌های "بیوانفورماتیک و بیولوژی محاسبه‌گرایانه" است که یک سامانه‌ی مهندسی نرم‌افزار ملی را خلق خواهد نمود. از طریق یک شبکه‌ی کامپیوتر- بنیان، زیست‌شناسان، شیمیدان‌ها، فیزیکدانان، دانشمندان علوم کامپیوتر و پزشکان در هر کجای کشور، قادر خواهند بود داده‌ها را به کمک یک مجموعه از ابزارهای نرم‌افزاری مشترک به اشتراک گذاشته و آنالیز نمایند. با رهسپار شدن بر کشتی پروژه‌های بیوانفورماتیک و بیولوژی محاسبه گرایانه، نقشه‌ی علمی بنیاد ملی سلامت آمریکا، آینده را از طریق "بر راه اطلاعات" که مختص پژوهش‌های پزشکی پیشرفته است، طی مسیر می‌کند (۳۱).

۲/ تصویرسازی از ژنوم با توان دارویی

هدف غایی این برنامه، افزایش درک خصوصیات و عملکرد پروتئین‌هایی است که در چهار خانواده‌ی پروتئینی معروف (که هدف داروها) هستند جای دارند؛ که شامل گیرنده‌های جفت یافته با

پروتئین G (GPCRs)، گیرنده‌های هسته‌ای، کانال‌های یونی، کینازهای یونی و کینازهای پروتئینی هستند. این برنامه با یک فاز پایلوت سه ساله آغاز می‌شود که هدف اولیه‌ی این پروژه‌ی پایلوت، بنیان نهادن یک مرکز مدیریت دانش توسعه‌ی راه حل انفورماتیکی یکپارچه است که جزء تکمیلی این مرکز، حمایت از پیشرفت یک پرتال شبکه‌ای است که داده‌ها را از منابع گوناگون داده‌ای گردآوری کرده و به شناسایی شکاف در دانش موجود در مورد این پروتئین‌ها می‌پردازد. در نهایت هدف این برنامه، تقویت پژوهش‌های پایه با انبوه نمودن داده‌های ژنومیک جهت آگاهی از دانش موجود از پروتئوم است. با این هدف، کسب و کارهای کوچک و صنعت دارویی می‌توانند درمان‌های نوینی را جهت افزایش سلامت انسانی طراحی نمایند (۳۲).

۳/ سیستم اطلاعاتی اندازه‌گیری پیامدهای گزارش شده توسط بیماران (PROMIS)

هدف این سیستم اطلاعاتی، اندازه‌گیری پیامدهای گزارش شده توسط بیمار (PROs)، مانند درد، خستگی، کارایی فیزیکی، اختلال خلقی و مشارکت اجتماعی است که اثر فراوانی را بر کیفیت زندگی در گستره‌ای از بیماری‌های مزمن ایجاد می‌کنند. اندازه‌گیری بالینی پیامدهای سلامت مانند آزمایش‌های بالینی و تصویربرداری، ممکن است پیوستگی کمی را با عملکرد روز به روز بیماران با بیماری‌های مزمن داشته باشند. اغلب بهترین حالتی که بیماران می‌توانند اثر بخشی درمان‌ها را قضاوت کنند، مطالعه‌ی تغییرات در نشانگان و علائم است. هدف برنامه‌ی PROMIS بهبودی در گزارش دهی و کیفیت تغییرات در پیامدهای گزارش شده توسط

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

زیر ساخت‌های نقشه‌ی علمی ایران برای پزشکی آینده (پزشکی سیستمی)

نقشه‌ی جامع علمی کشور در گستره‌ی سلامت، بخشی از نقشه‌ی جامع علمی کشور است که هدف آن تدوین برنامه‌ی بلند مدت علم، فناوری و نوآوری در ایران است و تلاش می‌کند تا پژوهش، آموزش و بهره‌برداری از دانش را از یک اتفاق، به یک جریان منظم و در راه توسعه‌ی کشور قرار دهد. برای تهیه‌ی نقشه‌ی علمی سلامت کشور، بیش از ۳۰۰ نفر از پژوهشگران، مدیران و خبرگان نظام آموزش، پژوهش، ارائه‌ی خدمات و پشتیبانی سلامت طی مدتی نزدیک به یک سال در سیزده پانل (آموزشی، ارائه‌ی خدمات سلامت، پزشکی ملکولی، پژوهش، تجهیزات پزشکی، دارو، زیست فناوری، سلامت زنان، امنیت غذا و تغذیه، فناوری اطلاعات، محیط زیست، مدیریت و سیاست‌گذاری سلامت، منابع مالی و انسانی و نانو فناوری) با

بیمار است. این برنامه، پارادایم‌های جدیدی را برای چگونگی گردآوری، کاربرد و گزارش‌دهی اطلاعات پژوهشی بالینی خلق می‌کند. این برنامه یک سیستم بر پایه‌ی وب را توسعه می‌دهد که دسترسی پژوهشگران بالینی را به بانک اطلاعات و سیستم آزمون سازگارمند رایانه‌ای (CAT) توان یافته با روان متری را امکان‌پذیر می‌نماید (۳۳).

۴ / شبکه‌های پژوهش‌های بالینی و نکتار

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

۵ / تبدیل داده‌های بزرگ به دانش (BD2K)

همزمان با پیشرفت فزاینده‌ی فناوری و ابزارهای زیست پزشکی، پژوهشگران انبوه فزاینده‌ای از داده‌های بیولوژیک پیچیده تولید و تحلیل می‌کنند. ابزارهای تحلیلی نوینی جهت استخراج دانش بحرانی، از این توده‌ی داده‌ای مورد نیاز است و سیاست‌های تشویقی جدید بایستی جهت به اشتراک‌گذاری نرم‌افزاری و داده‌ای تدوین گردند تا ارزش داده‌ها برای تمامی پژوهشگران گستره‌ی پژوهش‌های زیست پزشکی افزایش یابد. افزون بر این استانداردهای داده‌های و متاداده‌ها که تضمین‌کننده‌ی کیفیت و یک دستی آن‌ها باشند بایستی توسعه داده شوند.

فناوری اطلاعات (IT) در تمام مقاطع تحصیلی“ مورد تأکید قرار گرفته است. زیر ساخت فناوری اطلاعات برای دیجیتالی کردن گزارش های پزشکی در پزشکی سیستمی، برای هر فرد بیمار که در حد گیگابایت داده ی پزشکی و بیولوژیک دارد، بسیار حیاتی می باشد (۳۶) و از سوی دیگر امکان مدیریت تبدیل داده های بزرگ به دانش را فراهم می آورد. در حقیقت برآمدن بر چالش تبدیل داده های بزرگ به دانش، وظیفه ی اساسی پزشکی سیستمی است (۱۰). در راهبردهای کلان نقشه نیز به ”یکپارچه سازی نظام طبقه بندی، حفظ و نگهداری موجودی دانش ملی در حوزه ی سلامت“ پافشاری شده است.

۲/ شبکه سازی

در نقشه ی علمی سلامت ایران، ”شبکه سازی جهت استفاده از قابلیت ها و امکانات مرکز تخصصی دولتی و غیردولتی“ به صورت یک راهبرد در نظر گرفته شده است و ”تأسیس سامانه ی شبکه ی ملی کارآزمایی بالینی“ و همچنین ”ایجاد شبکه ی جامع الکترونیک آموزش و تصمیم گیری سلامت برای بهره برداری همگانی و گروه های ارائه کننده ی خدمات“ نیز اقدامات اساسی محسوب شده اند.

۳/ رهیافت های میان رشته ای

در راهبردهای کلان نقشه ی علمی کشور در گستره ی سلامت ”تقویت علوم پایه ی سلامت، ژرف نگری و ژرف یابی برای گسترش مرزهای دانش و توسعه ی همکاری های بین رشته ای سلامت (پایه - کاربرد)“ و در بخش الزامات نقشه نیز به ”تشکیل انجمن های میان رشته ای موضوع محور“ اشاره شده است.

روش های شناخته شده و علمی آینده پژوهی به تدوین نقشه همت گذاشتند.

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

این سند بالا دستی در حوزه ی علم و فناوری کشور، به دلیل اینکه نخستین تلاش نظام وار و علمی ایران در گستره ی دانش و فناوری می باشد بسیار در خور تحسین است و بی شک در شتاب علوم زیست پزشکی در کشور نقش مهمی را ایفاء خواهد کرد.

در این بخش از نوشتار به فرصت های موجود در نقشه ی علمی کشور در گستره ی سلامت، تنگناها، زیرساخت ها و فناوری های مورد لزوم برای پذیرش پایه های پزشکی نوین (پزشکی سیستمی با پزشکی P4) و رشد و گسترش آن می پردازیم:

الف/ فرصت های نقشه ی علمی کشور در گستره ی سلامت برای توسعه ی پزشکی سیستمی

۱/ توجه به فناوری اطلاعات

در نظام سلامت و محورهای چشم انداز نقشه ی علمی کشور به ”مدیریت اطلاعات و دانش سلامت“، به عنوان زیرساخت نگریسته شده است. از این رو در راهبردهای کلان نقشه به ”استفاده از فناوری اطلاعات و شبکه جهت تسهیل ارتباطات و همکاری ها“ اشاره شده است و ”گسترش آموزش های آکادمیک و غیرآکادمیک دانش عمومی

۴/ نوآوری و خطرپذیری

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

”تسهیل شکلگیری بنگاه‌های اقتصادی برای حمایت از پژوهش‌های خطرپذیر“ از راهبردهای کلان نقشه‌ی علمی کشور می‌باشد.

۵/ نگاه هولستیک و جامع‌نگر به سلامت

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

ب/ تنگناهای توسعه‌ی پزشکی سیستمی در

نقشه‌ی علمی ایران در گستره‌ی سلامت

• عدم نگاه به بیولوژی و علم پزشکی به عنوان یک

دانش اطلاعاتی

• نبود زیرساخت برای آموزش، گسترش و پژوهش در زمینه‌ی دانش بیولوژی سیستمی

• عدم وجود نگاه یکپارچه به پاتوژنز، تشخیص و درمان بیماری‌های بر اساس دیدگاه‌های سیستمی با رهیافت‌های سیستمی

• عدم توجه به برنامه‌های پژوهشی یکپارچه در مقیاس بزرگ در پژوهش‌های زیست پزشکی

• نبود زیرساخت‌های لازم برای مطالعات میان رشته‌ای

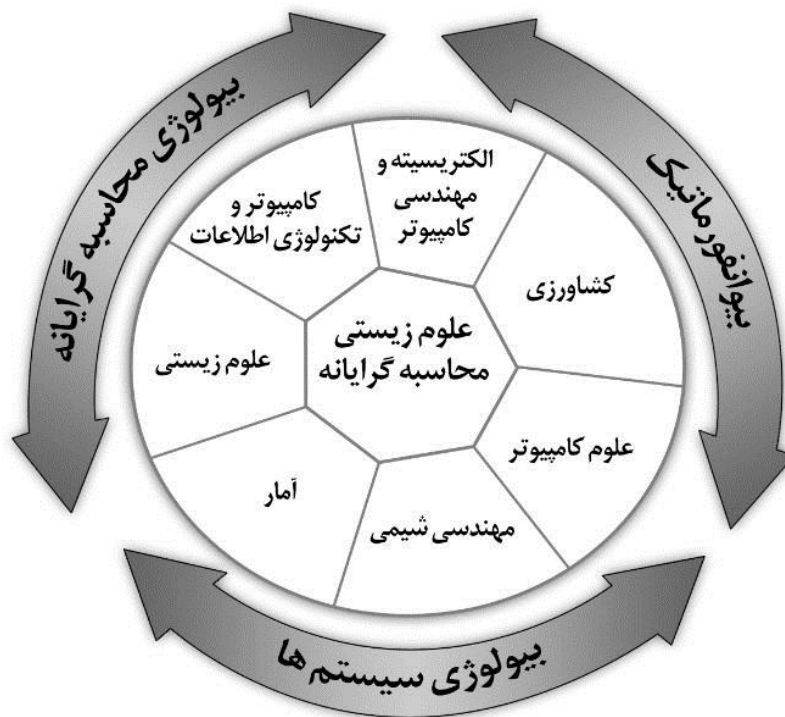
• عدم توجه به فناوری‌های نوپدید و فناوری‌های برتر به عنوان راهبردی بنیادین

• عدم توجه به بیولوژی محاسباتی و بیوانفورماتیک

• عدم توجه به مشارکت بیمار در سیستم تشخیصی، درمانی و پژوهشی و طراحی زیرساخت‌های لازم برای پزشکی مشارکتی

• نگاه به پزشکی به شکل واکنشی بوده و نه کنش‌گرا و در نتیجه توجه به سوی بیماری معطوف گشته است و نه به سوی تندرستی (شکل ۳)

هر چند در نقشه‌ی علمی کشور، بهره‌گیری از فناوری‌هایی که کشور را در استفاده از مزیت‌های نسبی و خلق ثروت یاری می‌رسانند به ”فناوری‌های زیستی“، ”پزشکی“، ”ملکولی و سلول‌های بنیادین“ و ”نانو فناوری“ توجه خاص عنایت شده است و از اولویت‌های علم و فناوری سلامت محسوب شده‌اند ولی در بُعد راهبردی نقشه، از توجه ویژه به فناوری‌های پزشکی ملکولی و سلول‌های بنیادین و تدوین برنامه‌های عملیاتی و پروژه‌های مرزشکن نشانی نیست.



شکل ۳) نمایی از علوم زیستی محاسبه گرایانه: علوم زیستی محاسبه گرایانه یک برنامه‌ی میان رشته‌ای است.

می‌بایست در نقشه‌ی علمی کشور صورت پذیرد نگاه به دانش جدید "سیستم‌های پیچیده" و "شبکه‌ها" است. در این نگاه شبکه‌های پیچیده‌ی ملکولی و مسیرهای بیولوژیک در سطح شبکه‌های پیچیده‌ی بیماری‌ها تبلور می‌یابند و خود شبکه‌ی بیماری‌ها نیز از شبکه‌ی اجتماعی-اقتصادی نیز اثر می‌پذیرد. از این رو می‌بایست به بیماری‌های واگیر و عفونی، سرطان‌ها، بیماری‌های قلبی-عروقی، تنفسی و عصبی نیز از منظری سیستمی نگریست (۴۳-۴۰). این نگریستن به این بیماری‌ها، چیزی فراتر از این است که تنها به تعیین کننده‌های اقتصادی و اجتماعی این بیماری‌ها نگاه کرد و باید چشمانداز چنان گسترده باشد تا تمام عوامل به شکلی در آن جای گیرند تا

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

همچنین در نقشه‌ی علمی کشور سکوهایی برای ذخیره‌سازی داده‌ها برای زمانی طولانی و نیز سکوهایی برای یکپارچه‌سازی و تحلیل داده‌های چند متغیری بیماران، دیده نشده است. این در حالی است که در آینده‌ی نزدیک، با انباشتی از داده‌های برخاسته از آنالیز تک سلولی روبه‌رو خواهیم شد که اطلاعات ترانس کریپتومی و پروتئومی این سلول‌های را نیز شامل می‌شود (۳۸ و ۳۹). توسعه‌ی دیگر که

فراگیر شود ولی در نقشه‌ی علمی کشور به زیرساخت‌ها و نیز مفاهیم پزشکی مشارکتی و نقشی که می‌تواند در تحول نظام سلامت داشته باشد (۴۹-۴۵) اعتنایی نشده است.

در یک فراگرد کلی مقایسه‌ی نقشه‌ی علمی کشور در گستره‌ی سلامت با نقشه‌ی راه بنیاد ملی سلامت آمریکا، این حقیقت را آشکار می‌سازد که در تدوین نقشه‌ی علمی آمریکا، تغییرات پارادایمی در حوزه‌ی علم و فناوری‌های وابسته به علوم زیست پزشکی به خوبی درک شده و بر راهبردهای نقشه اثر گذاشته است (۱۷). این در حالی است که در نقشه‌ی علمی کشور ما، توجه‌ای بنیادین به تغییر پارادایم‌های اثر فناوری‌های با توان عملیاتی بالا بر عرصه‌ی پژوهش‌های زیست-پزشکی صورت نگرفته است و محاسبه گرایانه و نیز به‌ویژه به مطالعات میان رشته‌ای توجه‌ای نشان داده نشده است.

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

امکان تجلی پزشکی P4 در ابعاد گوناگون آن، به ویژه بُعد پیشگویی کنندگی و فردگرایانه آن فراهم آید (۴۴-۴۰). با همین دید نیز می‌بایست به فناوری‌های تصویربرداری، به ویژه تصویربرداری ملکولی نیز نگرسته شود (۴۲).

منظری دیگر که می‌بایست در توسعه‌ی نقشه‌ی علمی کشور نگرسته شود، بحث مشارکت جویانه‌ی پزشکی آینده (پزشکی P4) است. بخش جدایی ناپذیر پزشکی آینده، پزشکی مشارکتی است که راهبردهای مشارکتی یکی از راه‌های الزام‌آور است که می‌توان پزشکی P4 را به بیماران عرضه نمود (۱۰). از سوی دیگر بیماران توانمند شده با ابزارها و اطلاعات می‌توانند در آینده نقش فعالی را در سلامت خود ایفاء نمایند، در حقیقت در پزشکی مشارکتی آینده، آن‌ها با ارائه دهندگان خدمات سلامت و پزشکان خود، در طراحی، مدیریت و دستیابی به اهداف خود، به صورت مشارکتی نقش ایفا خواهند کرد. از این رو بایستی به بنیان شبکه‌ی بیماری‌ها در حد فراگیر که شامل پژوهشگران آکادمیک، سیاست‌گذاران جامعه، ارائه دهندگان خدمات سلامت و نیز توده‌ی بیماران و مردم است در توسعه‌ی نقشه‌ی علمی کشور توجه ویژه نمود. همین شبکه‌های بیماری‌ها هستند که می‌توانند در یک گستره‌ی وسیع‌تر، با شبکه‌های به پیش‌رانده شده‌ی بیماران، یکپارچه شده و مفاهیم و اهداف پزشکی مشارکتی را در صحنه‌ی عمل به ظهور رسانند (۴۵ و ۴۶).

هر چند که طی دهه‌ی گذشته در سایه‌ی اندیشه‌های استاد گرانقدر عرصه‌ی سلامت، جناب آقای دکتر حسین ملک افصلی، تلاش‌های نوآورانه و بی‌همتایی جهت آشنایی جامعه با مفاهیم پزشکی مشارکتی انجام گردید و می‌رفت که این مفاهیم نه تنها در سطح چارچوب‌های پژوهشی بلکه در گستره‌ی سلامت

پیشگویی کنندگی به شدت بر فناوری‌های نو تکیه خواهد کرد، به عنوان مصرف‌کنندگان کالای پزشکی سیستمی محسوب شده‌اند و طراحان آینده در نظام پسا سرمایه‌داری آمریکا در سودای انتقال این کالا به قیمتی ارزان به کشورهای در حال توسعه می‌باشند و نام این حرکت را دموکراتیزه کردن پزشکی آینده نامیده‌اند (۱۲).

تنها راه فراروی ما، تدوین دقیق نقشه‌ی راه آینده‌ی کشور به شکلی هوشمندانه است و بایستی کلان روندهای حوزه‌ی علم و فناوری و نیز تغییرات پارادایمی دانش پزشکی را رصد کرده و با تدوین راهبردهای کنش‌پذیر، بنیان برافکن و مرزشکن، با پذیرش انقلاب دیجیتال و اطلاعاتی در تمام گستره‌ها و فراهم آوردن رشد و نمو زیرساخت‌های فناوری‌های نو همانند فناوری‌های وابسته به ژنومیکس، پروتئومیکس و امیکس‌ها، فناوری آنالیز تک سلول و فناوری‌های میکروفلوئیدیک و همانند آن، بسته‌های لازم را برای شکوفایی و به واقعیت رساندن ریشه‌ای پزشکی سیستمی در کشور و تبدیل نظام سلامت از بیمار-محور به تندرستی-محور و سیمای کنش‌گرا (۵۱) گام برداریم.

از سوی دیگر هرگز فراموش نکنیم که مفهوم توسعه‌ی پایدار که به عنوان یک آرمان در چشم‌انداز جوامع کنونی مطرح شده است، ابعاد پیچیده‌ای دارد که نیل به آن توسط ابزارهایی امکان‌پذیر است که تحلیل سیستمی را در سرلوحه‌ی کار خود قرار داده‌اند. همچنین، در اندیشه‌ی هر آینده‌پژوه، مفهوم توسعه‌ی پایدار به عنوان "کار آینده‌پژوهی" جای دارد. به زبان دیگر، آینده‌پژوهی همچون ابزاری برای نیل به توسعه‌ی پایدار جلوه می‌کند. در نهایت بایستی به این ادراک دست یابیم که هدف نهایی آینده‌پژوهی، نیل به

مرزهای رشته‌ای سستی خود دست و پا می‌زنند. چنین به نظر می‌رسد که میل سیاست‌های راهبردی پزشکی به سوی برنامه‌های میان رشته‌ای، برخاسته از دو بینش "تفکر سیستمی" و در هم تنیدگی "فاکتورهای بیولوژیک و اجتماعی" در پژوهش‌های سلامت و بیماری باشد (۵۰).

طراحی نقشه‌ی علمی سازمان هوشمند بنیاد ملی سلامت آمریکا چنان است که پروژه‌هایی را به انجام می‌رساند که هیچ سازمان یا واحد دیگری نتواند و نخواهد توانست انجام دهد. چنین است که این سازمان، پیشگامی در پروژه‌های اکتشافی حیطه‌های نو و پایه‌ی علوم بیومدیکال را در رأس جنبش علمی هزاره‌ی جدید خود قرار داده است. از این رو این سازمان می‌خواهد جایگاه شماره‌ی یک خود را که در دوران صنعتی داشته و حامی اقتصاد کاپیتالیستی بوده است در دوران پسا سرمایه‌داری اقتصاد دانایی محور که به آن کاپیتالیسم فکری نام نهاده‌اند نیز حفظ کند. به زبان دیگر، این سازمان هوشمند کاپیتالیسم عقلانی قرن بیست و یکم، در پی آن است که برتری جویی آمپریالیستی آمریکا را در حوزه‌های زیست پزشکی پاس بدارد. بنابراین شکاف در دانایی و طبقاتی شدن جوامع از دیدگاه مقیاس دانایی، رو به فزونی پرشتاب است (۱۷).

به زبان دیگر هر چند در آینده‌ای نزدیک تغییر پارادایمی پزشکی سیستمی همه‌ی گستره‌ی مراقبت‌های سلامت را در بخش‌های دولتی و خصوصی و کسب و کار و صنایع وابسته به آن را دچار تغییرات شگرف می‌کند، اما باید به این نکته نیز اشاره کرد که کشورهای جنوب و در حال توسعه که در علم "پزشکی سیستمی" آینده که به شدت دیجیتالی و فناورانه است و ارائه‌ی خدمات سلامت در ابعاد

توسعه‌ی پایدار در فضای جهانی سرشار از پیچیدگی

و تغییر است (۵۲).

References:

- Sobradillo P, Pozo F, Agustí A. P4 medicine: the future around the corner. *Arch Bronconeumol* 2011; 47: 35-40.
- Auffray C, Chen Z, Hood L. Systems medicine the future of medical genomics and healthcare. *Genome Med* 2009; 1: 2.
- Ahn AC, Tewari M, Poon CS, et al. The clinical applications of a systems approach. *PLoS Med* 2006; 3: e209.
- Schadt EE, Lamb J, Yang X, et al. An integrative genomics approach to infer causal associations between gene expression and disease. *Nat Genet* 2005; 37: 710-7.
- Butte AJ. Medicine. The ultimate model organism. *Science* 2008; 320: 325-7.
- Yan Q. The integration of personalized and systems medicine: bioinformatics support for pharmacogenomics and drug discovery. *Methods Mol Biol* 2008; 448: 1-19.
- Kumar D, RAO KV. Systems biology and medicine. *Curr. Trends Sci* 2009: 379-393.
- Del Sol A, Balling R, Hood L, et al. Diseases as network perturbations. *Curr Opin Biotechnol* 2010; 21: 566-71.
- Hood L, Tian Q. Systems approaches to biology and disease enable translational systems medicine. *Genomics Proteomics Bioinformatics* 2012; 10: 181-5.
- 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.
- Younesi E, Hofmann-Apitius M. From integrative disease modeling to predictive, preventive, personalized and participatory (P4) medicine. *EPMA J* 2013; 4: 23.
- Hood L, Balling R, Auffray C. Revolutionizing medicine in the 21st century through systems approaches. *Biotechnol J* 2012; 7: 992-1001.
- Report on European Commission, DG Research, Directorate of Health Workshop: From systems biology to systems medicine. Brussels, 14-15 June 2010.
- Overview of the NIH Roadmap, NIH Roadmap for Medical Research. (Accessed 13 May 2008 at <http://nihroadmap.nih.gov/overview.asp>).
- Zerhouni EA. US biomedical research: basic, translational, and clinical sciences. *JAMA* 2006; 294: 1352-8.
- Shimada J. Strategy of the National Institutes of Health (NIH) of the US to Accelerate Biomedical Research (NIH Readmap). *Mis Quarterly* 2004; No 12: 11-5.
- Nabipour I. NIH Road Map and knowledge-based development. Bushehr University of Medical Sciences Press, 2007.
- Genotype-Tissue Expression (GTEx). National Institutes of Health. (Accessed 15 March 2014 at <http://commonfund.nih.gov/GTEx/overview>).
- GTEx Consortium. The Genotype-Tissue Expression (GTEx) project. *Nat Genet* 2013; 45: 580-5.
- Building Blocks, Biological Pathways, and Networks, NIH Roadmap for Medical Research. (Accessed 13 May 2008 at <http://nihroadmap.nih.gov/buildingblocks/>).
- Castle AL, Fiehn O, Kaddurah-Daouk R, et al. Metabolomics Standards Workshop and the development of international standards for reporting metabolomics experimental results. *Brief in Bioinform* 2006; 7: 159-65.
- Ideker T, Winslow LR, Lauffenburger AD. Bioengineering and System Biology, *Ann Biomed Eng* 2006; 34: 257-264. (Accessed 25 February 2008 at <http://www.cdpcenter.org/files/pubs/ideker-bioengineering-06.pdf>).
- Sheeley DM, Breen JJ, Old SE. Building integrated approaches for the proteomics of complex, dynamic systems: NIH programs in technology and infrastructure development. *J Proteome Res* 2005; 4: 1114-22.
- Zerhouni EA. Clinical research at a crossroads: the NIH roadmap. *J Investig Med* 2006; 54: 171-3.
- Zerhouni E. Medicine. The NIH Roadmap. Science New York, NY 2003; 302: 63-72.
- 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>).
- Shi ZD, Wu H, Ruddy B, Griffiths GL.

- Imaging Probe Development Center: a National Institutes of Health core synthesis resource for imaging probes. *J Biomed Opt* 2007;12: 051502.
28. Molecular Libraries and Imaging, NIH Roadmap for Medical Research. (Accessed 13 May 2008 at <http://nihroadmap.nih.gov/molecularlibraries/>)
29. Library of Integrated Network-Based Cellular Signatures (LINCS). (Accessed 15 March 2014 at <http://commonfund.nih.gov/LINCS/overview>.)
30. Single Cell Analysis. (Accessed 15 March 2014 at <http://commonfund.nih.gov/Singlecell/snapshot>.)
31. Bioinformatics and Computational Biology, NIH Roadmap for Medical Research. (Accessed 13 May 2008 at <http://nihroadmap.nih.gov/bioinformatics/>)
32. Illuminating the Druggable Genome-Overview. (Accessed 15 March 2014 at <http://commonfund.nih.gov/idg/overview>.)
33. Cella D, Yount S, Rothrock N, et al. The Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS): progress of an NIH Roadmap cooperative group during its first two years. *Med Care* 2007;45: 3-11.
34. Big Data to Knowledge. (Accessed 15 March 2014 at <http://commonfund.nih.gov/Bd2k/overview>.)
35. Health Ministry of I.R.Iran. Especial Committee of health and biosciences. Health Road Map. 2008.
36. Hood L, Galas D. P4 Medicine Personalized, Predictive, Preventive, Participatory a change of view that changes everything. (Accessed 15 March 2014 at http://www.cra.org/ccc/files/docs/init/P4_Medicine.pdf.)
37. Bousquet J, Anto JM, Sterk PJ, et al. Systems medicine and integrated care to combat chronic noncommunicable diseases. *Genome Med* 2011; 3: 43.
38. Ma C, Fan R, Ahmad H, et al. A clinical microchip for evaluation of single immune cells reveals high functional heterogeneity in phenotypically similar T cells. *Nat Med* 2011; 17: 738-43.
39. Vermesh U, Vermesh O, Wang J, et al. High-density, multiplexed patterning of cells at single-cell resolution for tissue engineering and other applications. *Angew Chem Int Ed Engl* 2011; 50: 7378-80.
40. Bengoechea JA. Infection systems biology: from reactive to proactive (P4) medicine. *Int Microbiol* 2012; 15: 55-60.
41. Agusti A, Sobradillo P, Celli B. Addressing the complexity of chronic obstructive pulmonary disease: from phenotypes and biomarkers to scale-free networks, systems biology, and P4 medicine. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1129-37.
42. Hood L, Friend SH. Predictive, personalized, preventive, participatory (P4) cancer medicine. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 8: 184-7.
43. Tian Q, Price ND, Hood L. Systems cancer medicine: towards realization of predictive, preventive, personalized and participatory (P4) medicine. *J Intern Med* 2012; 271: 111-21.
44. Bradley WG, Golding SG, Herold CJ, et al. Globalization of P4 medicine: predictive, personalized, preemptive, and participatory--summary of the proceedings of the Eighth International Symposium of the International Society for Strategic Studies in Radiology, August 27-29, 2009. *Radiology* 2011; 258: 571-82.
45. Hood L, Auffray C. Participatory medicine: a driving force for revolutionizing healthcare. *Genome Med* 2013; 5: 110.
46. Hood L. Systems Biology and P4 Medicine: Past, Present, and Future. *Rambam Maimonides Med J* 2013; 4: e0012.
47. Schwenk TL, Green LA. The Michigan Clinical Research Collaboratory: following the NIH Roadmap to the community. *Ann Fam Med* 2006; 4 (Suppl 1): S49-54.
48. Macaulay AC, Nutting PA. Moving the frontiers forward: incorporating community-based participatory research into practice-based research networks. *Ann Fam Med* 2006; 4: 4-7.
49. Carlson B. P4 medicine could transform healthcare, but payers and physicians are not yet convinced. *Biotechnol Healthc* 2010; 7: 7-8.
50. Nabipour I. Interdisciplinary theory in medicine. Bushehr University of Medical Sciences Press, 2011.
51. Annual Meeting Reports. P4 Medicine (predictive, personalized, preventive, & participatory): catalyzing a revolution from reactive to proactive medicine. *Science Editor* 2012; 35: 17.
52. Nabipour I. Forecasting in technology, a tool for sustainable development. Bushehr University of Medical Sciences Press, 2010.

Review Article

Infrastructures for systems medicine in Iran's health roadmap

I. Nabipour^{1,2*}, M. Assadi³

¹ Future Studies Group, The Academy of Medical Sciences of the I.R.IRAN

² The Persian Gulf Marine Biotechnology Research Center, The Persian Gulf Biomedical Research Center, Bushehr University of Medical Science, Bushehr, IRAN

³ The Persian Gulf Nuclear Medicine Research Center, The Persian Gulf Biomedical Research Center, Bushehr University of Medical Science, Bushehr, IRAN

(Received 25 May, 2014 Accepted 11 Sep, 2014)

Abstract

Background: Systems medicine denotes a paradigm shift in medicine that arising from fundamental thoughts in systems biology. Systems medicine looks at health and disease using systems approaches. Systems or holistic approaches to studying the complexities of disease, emerging measurement and visualization molecular technologies to exploring of patient data space, and new computational and mathematical tools are fundamentals for this revolution in medicine.

Methods: In order to explore the scientific/technological key objectives for systems medicine in “Iran’s Scientific Map in the Health Sector”, the details of goals, policies and requisites of Iran’s Health Roadmap were compared with horizontal and vertical policies of “National Institutes of Health (NIH) Roadmap for Medical Research in U.S.A”.

Results: A great attention has been paid on information technology, networking, interdisciplinary approach, innovation and high- risk research in Iran’s Health Roadmap. However, areas of research such as biological pathways (including metabolomics) and networks; structural biology; molecular libraries and imaging; bioinformatics and computational biology; and human genome have not been adequately addressed.

Conclusion: In order to react to waves of systems medicine, as a megatrend in health, Iran’s Scientific Map in the Health Sector should be synthesized to paradigm shift of emerging technologies in biomedicine. A framework for a broad interdisciplinary approach in biomedical research should be addressed to change medicine from reactive to proactive.

Key words: Systems medicine, Health roadmap, Emerging technologies, Iran

*Address for correspondence: The Persian Gulf Marine Biotechnology Research Center, The Persian Gulf Biomedical Research Center, Bushehr University of Medical Science, Bushehr, IRAN, Email: inabipour@gmail.com