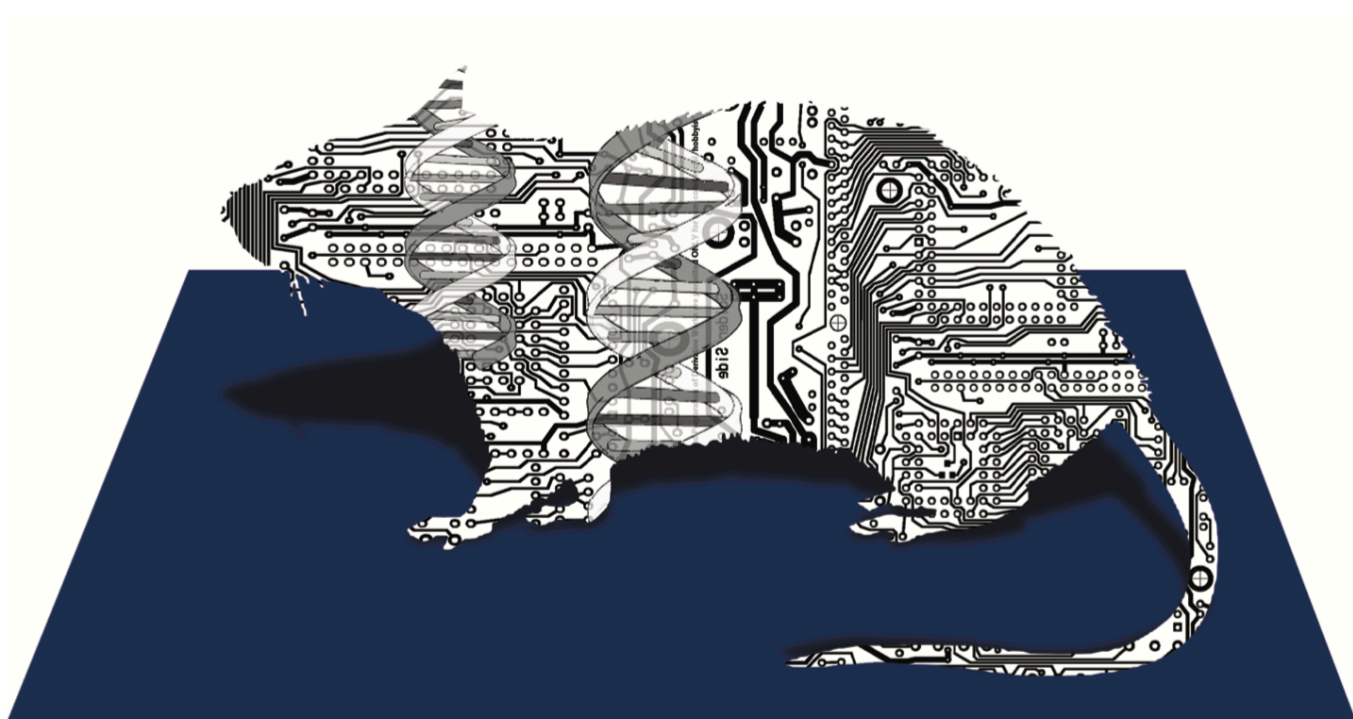


به جای آزمایش روی حیوان

پژوهش‌های پزشکی
در سده بیست و یکم

ژان سوئینگل گریک
س. ری گریک



زیو نظر:
دکتر شهاب‌الدین صافی
دانشیار دانشکده علوم تخصصی دامپزشکی،
واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی

دکتر کمال‌الدین حاج محمد ابراهیم طهرانی
دکتر حامد صوفی
فریناز طاهری
مهندسید بلورچیان

مترجمین:
دکتر شهاب‌الدین صافی
دکتر رامک روشنایی مقدم
دکتر سید محمد اسماعیل محبوبی ربانی

به جای آزمایش روی حیوان

پژوهش های پزشکی در سده بیست و یکم

ژان سوئینگل گریک DVM

س. ری گریک MD

مترجمین :

دکتر شهاب الدین صافی

دکتر رامک روشنایی مقدم

دکتر سیدمحمداسماعیل محبوبی ربانی

دکتر کمال الدین حاج محمدابراهیم طهرانی

دکتر حامد صوفی

فریناز طاهری

مهشید بلور چیان

زیر نظر :

دکتر شهاب الدین صافی

دانشیار دانشکده علوم تخصصی دامپزشکی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی



**Americans For Medical
Advancement**

[www. AFMA-
curedisease. org](http://www.AFMA-curedisease.org)

2251 Refugio Rd, Goleta, CA 93117
805-685-6812
AFMA@AFMA-curedisease. org

March 24, 2013

Dear Dr Azar

I grant permission to translate the book *What Will We Do If
We Don't Experiment On Animals* to Farsi in Iran.

Sincerely,

Ray Greek MD
President, AFMA

AFMA is a 501 (c) (3) that promotes biomedical research and the practice
of medicine based on critical thinking and our current understanding of
evolutionary and developmental biology, complex systems and genomics.

به نام آنکه هستی، هست از او یافت

سرشناسه	:
عنوان و نام پدیدآور	:
مشخصات نشر	:
مشخصات ظاهری	:
شابک	:
وضعیت فهرست نویسی	:
یادداشت	:
موضوع	:
موضوع	:
موضوع	:
موضوع	:
موضوع	:
موضوع	:
موضوع	:
رده بندی کنگره	:
رده بندی دیویی	:
شماره کتابشناسی ملی	:

عنوان:

مولف:

چاپ اول :

شمارگان:

لیتوگرافی :

چاپ :

قیمت :

حقوق چاپ و نشر برای ناشر محفوظ است .

تهران خیابان کارگر شمالی - خیابان نصرت - نرسیده به دکتر قریب
پلاک ۱۴۰ واحد ۱۹ تلفن ۶۶۹۲۸۰۲۶ www.noavaransina.ir

طراح روی جلد : آرش مدرس

کتاب را، به دانشمندان و مؤسساتی که در

جستجوی درمان هستند، تقدیم می کنیم.

با تشکر از :

- خانم دکتر زرین آذر
- خانم سحر سودمند
- خانم دنیز بیاورز
- دکتر سپهر شفیع زاده
- دکتر سامان شفیع زاده
- دکتر محمد سلطانی
- خانم فاطمه ناظمی

ا قدردانی
ت مقدمه نویسندگان
خ مقدمه مترجمین

فصل اول

۱ جایگزینی مدل حیوانی در پژوهش زیست پزشکی و آموزش سیستم زیست پزشکی
۴ چالش و فرصت: راهی بهتر با استفاده از شیوه‌هایی که در آنها از حیوانات استفاده نمی‌شود
۶ تبلیغات دروغین و امیدهای واهی
۱۷ پس چرا آزمایش بر روی حیوانات کماکان ادامه دارد؟

فصل دوم

۳۲ خلاصه ای از بیولوژی سلولی
۴۲ چرا یک حیوان نمی‌تواند مدل حیوان دیگری شود؟
۴۶ سخنی در خصوص کاربردهای مدل‌های حیوانی

فصل سوم

۵۱ ژنومیکس - پروتئومیکس و عصر جدید تحقیقات حوزه زیست پزشکی
۵۳ دریچه‌های جدید به علم: پروژه ژنوم انسان و پروژه پروتئوم انسان
۵۵ پروتئومیکس
۵۸ نقشه‌ها و میکروآرای‌ها: به کارگیری قدرت تکنولوژی در تحقیقات ژنومیکس و پروتئومیکس
۶۶ تفاوت‌های فردی ارتباط ژن‌ها با بیماری‌های انسانی
۷۹ ژن‌ها و نسل بعدی: ترسیم از آینده

فصل چهارم

۸۵ بافت حیوانی، بافت انسانی و فناوری آزمایشگاهی
۸۵ پژوهش‌های آزمایشگاهی : چشم انداز تاریخی جوایز نوبل
۹۸ بافت انسانی در مقابل بافت حیوانی
۱۰۰ قدرت و توانایی : پژوهش‌های برون تن با استفاده از بافت انسانی
۱۱۱ منابع بافت انسانی
۱۲۲ افق‌های جدید در فناوری آزمایشگاهی

فصل پنجم

۱۳۵ گذشته، اکنون و آینده پژوهش‌های انسان محور
۱۳۷ تحقیقات انسان – محور از منظر تاریخی
۱۴۲ مطالعه افراد زنده : اپیدمیولوژی و تحقیقات بالینی
۱۵۸ مطالعه ی اجساد: معاینات پس از مرگ
۱۶۲ تحقیقات انسان محور امروزی : پزشکی مبتنی بر شواهد

فصل ششم

۱۶۷ جستجو در جهت داروهای مؤثرتر و بهتر
۱۶۹ کشف و توسعه ی دارو از مدنظر تاریخی
۱۷۱ مخاطرات بزرگ : خطرها و مزایای معرفی یک داروی جدید به بازار
۱۷۷ دنیای پیشرفته تکوین داروی امروز : روشی یکپارچه و چند رشته

فصل هفتم

- جایگزینی مدل‌های حیوانی در آزمایش داروها ۱۹۷
- جایگزینی مدل‌های حیوانی در آزمایش داورها ۱۹۹
- راه بهتر : جایگزینی روبه شکست خورده مدل‌های حیوانی ۲۱۳
- پیشرفت حاصل شده در حوزه تکنولوژی مطالعات ADMET ۲۲۲
- فارماکوژنومیکس و توانایی بی بدیل آن برای تولید داروی منحصر بفرد ۲۴۰

فصل هشتم

- چگونه فنآوری نوین می‌تواند جایگزین حیوانات آزمایشگاهی مورد استفاده در تحقیقات علوم پزشکی و زیستی شود..... ۲۵۷
- پیشرفت تکنولوژی چگونه به پیشرفت علم پزشکی منجر شده است؟ ۲۶۱
- جوایز نوبل ۲۶۸
- نقش علوم کامپیوتر ۲۸۰
- نانوتکنولوژی ۲۸۳
- چگونه تکنولوژی باعث پیشرفت دانش پزشکی و کمک به تشخیص و درمان بهتر بیماری‌ها می‌شود..... ۲۸۵
- تقابل تکنولوژی و روش‌های جایگزین مدل‌های پژوهشی حیوانی با رویکرد استفاده از حیوانات برای پیشبرد اهداف علم و نقد تئوری دانش برای دانش ۳۰۱
- مقایسه نقش تکنولوژی نوین و حیوانات آزمایشگاهی در آموزش پزشکی ۳۰۵
- آیا آزمایش بر روی حیوانات برای سلامت و حیات خود آنها نیز مفید است؟ ۳۱۱

فصل نهم

- ضرورت فوری تمرکز منابع و سرمایه‌های موجود بر استفاده از مدل‌های جایگزین به جای حیوانات آزمایشگاهی در مطالعات پزشکی ۳۱۹
- ضمیمه ۳۲۸

قدردانی

در نگارش این کتاب، از بسیاری سایت‌ها و دیگر منابع اطلاعاتی شرکت‌هایی استفاده کرده‌ایم که بصورتی پویا شیوه‌های تحقیقاتی بدون استفاده از حیوانات را بررسی می‌کنند. خوشوقتیم که از همیاری آنان قدردانی کرده و براین باوریم که این شرکت‌ها در آینده عملکرد خوبی خواهند داشت چرا که کارایی محصولات آنها از محصولات شرکت‌هایی که تحقیقات خود را بر پایه مدل حیوانی بنا می‌کنند، پیشی می‌گیرد. از همه شرکت‌های یاد شده، برای اطلاعاتی که فراهم کردند و نیز برای گام‌هایی که برای تضمین پیشرفت علم پزشکی برداشته اند، سپاسگزاری می‌کنیم.

تدوین این کتاب تا حدودی توسط کمک انجمن ملی ضد تشریح جانوران زنده¹ میسر شده است. ما از ارتباط خوبی که با NAVS و Peggy Cunniff، مدیر NAVS داشتیم، بهره برده ایم و به ادامه این ارتباط امید داریم.

دیاگرام‌های DNA، RNA، تکنولوژی تراشه DNA و غیره- همانگونه که در بیشتر این دیاگرام‌ها ذکر شده است - به لطف موسسه پژوهش ملی ژنوم انسانی² باز تولید شده است. نمودار snp با اجازه Dr. Gill-Garrison تجدید چاپ شده است.

شرکت Affymetrix تصویر تراشه ژنی را فراهم کرده و اعتقاد ما بر این است که حرفه پزشکی را متحول خواهد کرد.

افراد زیادی در تهیه مطالب برای این کتاب و یا نقد آن مشارکت داشتند و مستندات را ارائه نمودند که بسیار بیش از یک قدردانی ساده، مرهون آنها هستیم: Walter Bass, Larry Hansen, Clare Haggarty, Beata and Andy Gajek, Paula and Richard Bird, Jill Mark Rice, Suzette Naylor, Patricia Herzog, Anja Heister, Nancy Harrison, Jerry Vlasak و Niall Shanks, Russell.

Kathy Archibald و Rick Bogle افزون بر دوستی گرانبهایشان، ویراستاری ارزشمندی انجام دادند و در تحقیقات نیز همکاری داشتند.

در پایان مایلیم که سپاس ویژه خود را به Rita Vander از بابت مساعدت او در این پژوهش تقدیم کنیم.

¹ National Anti-Vivisection Society

² National Human Genome Research Institute

مقدمه نویسندگان

دو کتاب نوشته ایم که در آنها علل ناکارآمد بودن مدل های حیوانی، در پاسخ گویی به سوالات تحقیقات زیست پزشکی مدرن شرح داده شده است. در این کتاب، به وضعیت زمان حال و آینده پژوهش در زیست پزشکی پرداخته ایم. همچنین بخش های کوچکی را در مورد استفاده از حیوانات در سایر زمینه های علمی، به کتاب افزوده ایم، مسئله ای که مدام از بابت آن مورد پرسش قرار می گیریم.

این کتاب، پژوهش های زیست پزشکی را به رشته هایی از قرار زیر تقسیم بندی می کند: همه گیر شناسی^۱، پژوهش آزمایشگاهی فن آوری محور^۲ و انسان محور^۳ با بافت انسانی، ژنومیکس^۴، کشف و توسعه دارو و غیره. این تقسیمات مصنوعی هستند. همه گیرشناسی، به عنوان یک روش پژوهشی انسان-محور، از فن آوری و حتی تحقیقات آزمایشگاهی برای تحلیل داده ها و استنتاج استفاده می کند. ژنومیکس انسان-محور، از فن آوری بهره می برد، غالباً از نوع تحقیقات آزمایشگاهی است و از بافت های انسانی استفاده می کند. در فصل مربوط به کشف دارو، در مورد فن آوری، بافت های انسانی و دیگر شیوه های تحقیقاتی که می توانستند فصل خاص خود را در این کتاب داشته باشند، مطالعه خواهید کرد. این رویکرد، طبیعت پژوهش زیست پزشکی است. تلاش کرده ایم تا کتاب را به فصل هایی تقسیم کنیم که بر شیوه تحقیقاتی مورد بحث تاکید داشته باشد، اما قاعدتاً همپوشانی هایی نیز وجود دارد، چرا که هیچ حوزه ای از پژوهش های زیست پزشکی بطور مستقل وجود ندارد؛ همچنان که هیچ عضوی از بدن، مستقل از سایر اعضا نمی تواند وجود داشته باشد.

به جز بخش هایی که به روشنی در مورد تاریخچه بحث می کنیم، اطلاعات و مثال هایی که بکار می بریم کاملاً جدید هستند. بیشتر اطلاعات این کتاب، عیناً از اخبار و مطالب پزشکی بر گرفته شده است. این موضوع، به ویژه در مورد مثال هایی که آغازگر برخی از فصول می باشند، صادق است. هر مثال بر پایه موقعیت های واقعی استوار می باشد ولی خود به تنهایی، یک مورد واقعی نیست. با ارائه مثال های متعدد از موضوع مورد بحث، خواه پژوهش بالینی، پژوهش آزمایشگاهی، همه گیر شناسی و غیره قصد داریم تا خواننده را به این باور برسانیم که این زمینه های پژوهشی، زمینه هایی هستند که در زمان حاضر پیشرفت های بزرگی را سبب می شود. چند بار پیش آمده که توجه شما با تیتراهی همچون "سرطان

¹ Epidemiology

² Technology-based

³ Human-based

⁴ Genomix

ث به جای آزمایش روی حیوان

درمان شد" جلب شده است و زمانی که آنرا کاملا مطالعه کرده اید متوجه شده‌اید که درمان مورد ادعا، فقط در مورد موش‌ها بوده است؟ بر سر همه این به اصطلاح "درمان‌ها" چه آمده است؟ سرزمین اسطوره‌ای پیشرفت‌های مبتنی بر پژوهش‌های حیوان- محور، وجود ندارد. در هر بخش، مثال‌های متعددی از نوع پژوهش مورد بحث را ارائه کرده‌ایم و حتی مثال‌های بیشتر را در سایت www.curedisease.com آورده‌ایم. مثال‌های گردآوری شده چه بسا برای بیشتر افراد ناشناخته باشند و به همین علت است که ما آنها را در این کتاب ارائه می‌کنیم. این همان پژوهشی است که دنیا را دگرگون می‌سازد و نه آزمایش‌های حیوانی آئی و یکباره. اگر خواننده از مطالعه مثال‌های بیشمار خسته می‌شود، بایستی در نظر داشته باشد که بسیاری از اشخاصی که می‌پرسند "اگر از حیوانات استفاده نکنیم، از چه استفاده کنیم؟"، به کلی متوجه حجم عظیم تحقیقات مبتنی بر شیوه‌هایی که در آنها از حیوانات استفاده نمی‌شود، نیستند. این همان دلیلی است که سبب نوشتن این کتاب شد. برخی تنها با چند مثال، مطلب را درک خواهند کرد ولی طبق تجربیات ما، دیگران نیاز دارند که همه مثال‌ها را مطالعه کنند تا در نهایت درک کنند که مدل حیوانی، درصد واقعا کم اهمیتی از شیوه‌های پژوهشی را تشکیل می‌دهند و اینکه شیوه‌های پژوهشی که در آنها از حیوان استفاده نمی‌شود، تا چه اندازه ثمر بخش هستند.

ممکنست برخی از اینکه برای مدل‌های حیوانی فعلی، جایگزین‌های یک به یک ارائه نمی‌دهیم، مایوس شوند. به عبارت دیگر، ما آزمون الگوی حیوانی X را مطرح کنیم و بگوییم "آن را با Y تعویض کنید."

همان گونه که در کارهای قبلی نشان داده‌ایم، الگوی حیوانی بیش از این برای الگو سازی بیماری‌های انسان و یا آزمایش داروها مناسب نیست، در نتیجه این مدل نیاز به جایگزینی دارد. اگر الگو نادرست باشد، بسیار بعید است که از طریق آزمایش‌های مبتنی بر آن، داده‌های سودمند بدست آید. (مثلا پایه ریزی پژوهش بر مبنای نظریه قدیمی اخلاط چهارگانه، احتمالا داده مفیدی بدست نخواهد داد.)^{*} شواهد تجربی به مانند آنچه که ارائه داده ایم، این موضوع را تأیید می‌کنند. بحث در مورد آزمون یا مدل‌های حیوانی بصورت منفرد، تا حد زیادی قبلا انجام شده است. هدف از نگارش این کتاب، نشان دادن آزمون‌ها و گزینه‌های پژوهشی بیشمار در دسترس امروزی است که از نظر علمی ماندنی هستند، نه طرح این موضوع که چرا تست حیوانی X باید با تست غیر حیوانی Y جایگزین شود. اگر تست حیوانی X کارآیی ندارد، صرف نظر از اینکه چه گزینه دیگری وجود دارد، باید کنار گذاشته شود چرا که بی فایده است.

..... مقدمه نویسندگان ج

به علاوه تصدیق می‌کنیم که تمام آنچه از مدل‌های حیوانی می‌آموزیم، لزوماً بدون آنها قابل آموختن نیستند. رویه تجربی استفاده از دستگاه استروتاکتیک^۱ برای کار گذاشتن الکترودها در مغز یک میمون برای نقشه برداری از مغزش را مسلماً نمی‌توان روی انسان اجرا کرد. این نوع پژوهش، گرچه اطلاعات بسیار جالبی را در مورد مغز میمون‌ها عرضه می‌کند اما بصورت سازگار، قابل تعمیم به مغز انسان‌ها نیست. بنابراین، نیازی به ارائه جایگزین برای این مدل مورد وجود ندارد چون هیچ سودی برای انسان‌هایی که از آلزایمر، پارکینسون، شیذوفرنی و مانند آن رنج می‌برند، در پی ندارد.

این ادعا که یا باید این داده را از طریق انسان‌ها استخراج کنیم و یا به استفاده از میمون‌ها ادامه دهیم، مغالطه آمیز است. بی تردید نیاز داریم که درباره مغز و بیماری‌های آن بیشتر بدانیم اما (۱) مغز میمون‌ها این اطلاعات را به دست نمی‌دهد و (۲) گزینه‌های خوبی برای آموختن بیشتر در مورد مغز انسان داریم (و نیز گزینه‌های بیشتری در پیش رو) و در این کتاب درباره چنین گزینه‌هایی است که بحث می‌کنیم.

استفاده از حیوانات در پژوهش‌های زیست پزشکی همچون به تماشا نشستن صحنه غرق شدن یک کودک در اقیانوس از روی عرشه یک کشتی تفریحی است. بدیهی است که کودک نیاز به کمک دارد. جماعت طرفدار مدل حیوانی پیشنهاد می‌کنند که یک صد سگ را در آب بیندازیم تا همراه کودک غرق شوند. اینکار، کودک را نجات نخواهد داد معتقدیم باید از جلیقه نجات استفاده شود. این کتاب درباره جلیقه‌های نجات است.

* پژوهش‌های متعدد انجام شده و بیش از ۶۰۰ مقاله علمی منتشر شده در مجلات معتبر پزشکی در مورد پزشکی سنتی هند (ایورودا)، خلاف این گفته را ثابت می‌کند. مترجمین

¹ Strotactic

مقدمه مترجمین

زخم عمیقی را که سلاخی کردن حیوانات زنده در دروسی مانند جانورشناسی، فیزیولوژی، داروشناسی و... در سال‌های اول دانشجویی بر روانم به جای گذاشته، شاید با کمک به انتشار این کتاب اندکی تسکین یابد. آشنایی با گروهی* که حمایت از حقوق حیوانات، دغدغه اصلی زندگی‌شان بود، مرا تشویق کرد که در حمایت از حیوانات آزمایشگاهی، با آنها هم مسیر شوم.

واقعیت این است که بر مبنای آمار تقریبی، سالانه بین صد تا صد و پنجاه میلیون حیوان از موش گرفته تا خرگوش، سگ و گربه، خوک و بز و انواع میمون‌ها به طرق دردناک، شکنجه آور، غیر انسانی و غیر ضروری تحت آزمایشات مختلف پزشکی، شیمیایی، بیوشیمیایی و بیولوژیکی قرار می‌گیرند. با این حال تعداد دانشمندان و درمانگرانی که بنا به دلایل علمی و پزشکی آزمایشات حیوانی را زیرسوال می‌برند رو به افزایش است.

به عنوان مثال طبق نظرسنجی منتشر شده توسط Medical Progress Europeans در سال ۲۰۰۴، ۸۲ درصد از پزشکان عمومی در انگلستان معتقد بودند که "گمراه کننده بودن تعمیم داده‌های حاصل از آزمایشات حیوانی به انسان، نگران کننده است."^۱ از طرف دیگر مدافعین آزمایشات حیوانی ادعا دارند که این امر نقشی حیاتی در پیشرفت‌های علم پزشکی داشته است.^۲

به دلیل تفاوت‌های فاحش فیزیولوژیایی، زیست‌شناختی، پسیکولوژیک، ژنتیک، کالبد شناختی و... بین انسان و دیگر حیوانات، تعمیم نتایج آزمایشات انجام شده بر روی حیوانات به انسان، غیر قابل اعتماد است. تجربه نشان داده است که تکیه بر نتایج بدست آمده از آزمایش روی حیوانات نه تنها کمکی به بهبود وضع سلامت انسان‌ها نکرده است، بلکه در بسیاری موارد، نتایج غلط، انحرافی و خطرناک برای بشر به بار آورده است. به عنوان مثال، تا سال ۱۹۶۳ مطالعات آینده نگر و گذشته نگر روی افراد بیمار، پیشاپیش ارتباط عمیق میان

* گروه «ایرانیان مخالف آزمایش روی حیوانات» که در ابعاد بین‌المللی بیشتر با نام Iranian Anti-Vivisection Association و به اختصار به صورت IAVA شناخته می‌شود، یک نهاد فرهنگی - پژوهشی و نخستین جمعیت از فعالین حقوق حیوانات در ایران می‌باشد که به صورت اختصاصی به دفاع از حقوق حیوانات آزمایشگاهی برخاسته و محوریت تلاش خود را بر روی جایگزین سازی مطالعات حیوانی با روش‌های نوین غیر حیوانی در آموزش و پژوهش علوم پزشکی و دامپزشکی کشور، متمرکز ساخته است.

¹ www.curedisease.net/news/040903.shtml

² Loeb JM, Hendee WR, Smith SJ, Schwartz R. Human vs. animal rights: In defense of animal research. Journal of the American Medical Association. 1989; 262: 2716-2720.

مقدمه مترجمین خ

مصرف سیگار و سرطان ریه را ثابت کرده بود^۱. ولی، تقریباً تمامی آزمایشات برای ایجاد سرطان ریه در حیوانات با شکست مواجه شده بودند. در نتیجه، Clarene Little، یکی از آزمایشگران بر روی حیوانات برای درمان سرطان نوشت: "شکست تعداد زیادی از محققین در ایجاد سرطان‌های آزمایشی در طول ۵۰ سال، تردیدهایی جدی را در خصوص اعتبار تئوری سرطان‌زا (سرطان ریه) بودن سیگار ایجاد می‌کند."^۲

به همین ترتیب، در حالیکه ارتباط میان مصرف الکل و بیماری جگر در انسان انکارناپذیر است، تلاش‌های متعدد برای ایجاد بیماری جگر با خوردن الکل بیش از حد کبد به تمام حیوانات غیر انسان به جز بابونها با شکست مواجه شده و کبد حتی نتایج آزمایشات روی بابونها هم ناسازگارند^۳.

آزمایشگاه‌های حیوانی برای آموزش مبانی زیست‌شناسی، پزشکی و مهارت‌های بالینی به دانشجویان پزشکی لازم نیستند و در ۸۵ درصد از دانشگاه‌های پزشکی ایالات متحده و کانادا، آزمایشگاه‌های حیوانی را از برنامه تحصیلی آموزشی خود حذف کرده‌اند^۴.

امروزه علم و تکنولوژی جایگزین‌های فراوانی را به جای استفاده از حیوانات در امور آزمایشگاهی و آموزشی در اختیار قرار می‌دهند. این روش‌ها نه تنها انسانی‌تر و از نظر اقتصادی مقرون به صرفه‌تر می‌باشند بلکه به دلیل شباهت بسیار نزدیکتر به مدل‌های انسانی و شرایط واقعی بیماری‌ها و هم چنین پاسخ بدن به بیماری‌ها و هم چنین پاسخ بدن به درمان‌های مختلف، قابل اتکاءتر و حقیقی‌تر هستند.

روش‌های آموزشی جایگزین و کارآمد زیادی وجود دارد از جمله: مستندات آموزشی مکتوب، فیلم‌های آموزشی و برنامه‌های شبیه‌سازی تعاملی دنیای واقعی، راهنمایی‌های به عمل آمده در حین بازدیدهای بالینی و مشارکت در اعمال جراحی و شبیه‌سازان تعاملی قابل برنامه‌ریزی.

مطالعات مقایسه‌ای میان فن‌آوری‌های شبیه‌ساز، در حوضه‌های متعدد آموزش پزشکی (مانند کالبد شناسی، فیزیولوژی، فارماکولوژی، مهارت‌های جراحی، مدیریت شوک و

¹ Botting JH, Morrison AD. Animal research is vital to medicine. Scientific American 1997; Feb: 83-85.

² Brecher R. The Consumers Union Report on Smoking and the Public Interest. Mount Vernon, Consumers Union, 1963.
- Northrup E. Men, mice, and smoking, in Science Looks at Smoking. New York, Coward-McCann, 1957, p 133.

³ Ainley CC, Senapati A, Brown IM, et al. Is alcohol hepatotoxic in the baboon? Journal of Hepatology. 1988; 7: 85-92.

⁴ WWW.PCRM.Org (Physicians Committee For Responsible Medicine)

۵ به جای آزمایش روی حیوان

اعمال تهاجمی، نسبت به روش های سنتی همواره بصورتی متداوم نتایج آموزشی برتری داشته اند، شکایات کمتری از جانب بیماران را برانگیخته‌اند، پذیرش بالاتری از جانب کارورزان داشته‌اند و استفاده از زمان و منابع آموزشی را بهینه کرده‌اند.^۱

شبیه سازهایی وجود دارند که واکنش انسان را نسبت به داروها خیلی بهتر از واکنش حیوان نشان می‌دهند. نتایج امتحان داروهای جدید روی بافت‌های انسانی بسیار قابل اطمینان‌تر هستند. واکنش‌هایی که از کشت‌های بافت‌های انسانی به دست می‌آیند نه تنها مؤثرتر و ارزان‌تر از واکنش‌هایی هستند که از بافت میمون به دست می‌آیند، بلکه خطرات عفونت با ویروس‌های حیوانی را هم ندارند.

Microfluidic Circuit یک چیپ است که کانال‌های ظریفی از سلول‌های ارگان‌های مختلف انسان را توسط جریان خون به هم مرتبط می‌کند و مشابه‌ترین روش به بدن انسان است و داروهای جدید را می‌توان روی آن امتحان کرد. این روش اثر دارو را روی تمام سیستم بدن انسان نشان می‌دهد و حسگرهای آن اطلاعات را برای آنالیز به کامپیوتر منتقل می‌کنند. مدل‌های کامپیوتری آنقدر پیشرفته شده‌اند که دانشمندان می‌توانند آزمایشی را که ماه‌ها یا سال‌ها زمان می‌برد تا روی حیوان انجام شود، در عرض چند دقیقه یا چند ساعت انجام دهند.^۲

روش Microdosing در داروسازی انقلاب بزرگی را ایجاد کرده است. اساس آن بر این عقیده است که بهترین مدل برای انسان خود انسان است. در این روش مقادیر زیر یک درصد دوز نرمال داروی جدید را مصرف کرده و اثراتش را در بدن انسان بررسی می‌کنند. ثابت شده که این روش بسیار دقیق است و جانشین تست‌های گمراه‌کننده و غیر قابل اطمینان روی حیوان خواهد شد.^۳

دانشگاه Tufts روش سنتی استفاده از حیوان زنده را از برنامه آموزشی دانشجویان دامپزشکی (در کلاس‌های آناتومی، جراحی و مهارت‌های کلینیکی) حذف کرده و از اجساد هدایی که از منابع اخلاقی تهیه می‌شوند، استفاده می‌کند. دکتر kumar استاد دانشکده دامپزشکی دانشگاه Tufts، بخش آناتومی، از روش خاصی برای فیکس کردن اجساد دام‌هایی که به طور اخلاقی تهیه می‌شوند یعنی در اثر بیماری یا تصادف و یا مرگ طبیعی جان خود را

¹ Fawver AL, Branch CE, Trentham L, Robertson BT, Beckett SD. A comparison of interactive videodisc instruction with live animal laboratories. American Journal of Physiology. 1990; 259 (6 Pt 3): S11-4.

² www.hurelcorp.com

³ Chu WL. Xceleron leads EU microdose programme. Drugresearcher. com. Jan. 31, 2006. www.drugresearcher.com/news/ng.asp?id=65500.

..... مقدمه مترجمین ۵

از دست می‌دهند و توسط صاحبانشان اهدا می‌شوند (حتی بعد از ۴۸ تا ۷۲ ساعت بعد از مرگ آنها) استفاده می‌کند و آنها را برای آموزش آناتومی به کار می‌برد. از همین اجساد فیکس شده برای آموزش جراحی علاوه بر دامپزشکان، برای دانشجویان کلیه رشته‌های پزشکی نیز استفاده می‌شود. دکتر عبود، استاد جراحی اعصاب در دانشکده Arcansas این روش را ابداع کرده است. این روش تمام الزامات یک جراحی زنده واقعی مانند خونریزی، نبض، پرشدن عروق با مایعات و غیره را شبیه سازی می‌کند. دانشجوی می‌تواند پوست را برش دهد، بخیه بزند، بافت‌های نرم دارای خونریزی را تشریح کند، آنستوموزهای عروقی و روده‌ای، آنژیوگرام، ترانس پلانٹیشن و غیره را انجام دهد. تقریباً تمام انواع جراحی‌های مشابه روی موجود زنده را می‌توان با این روش انجام داد. دانشجویان می‌توانند همه مهارت‌ها و علوم مورد نیاز رشته‌شان را بدون آزار حتی یک حیوان بیاموزند. دانشجوی دامپزشکی برای آموزش نیاز به تماس با حیوان زنده دارد. او می‌تواند تجربیات کلینیکی را در کنار یک دامپزشک با تجربه، از طریق مشاهده و کمک به دامپزشک در درمان بیماران آموزش ببیند.

در بررسی کمیته مدرن سازی تحقیقات پزشکی روی ۱۰ مدل حیوانی از بیماری‌های انسانی که بطور تصادفی انتخاب شده بودند، هیچ تاثیر مهمی از این آزمایشات بر سلامت انسان گزارش نشد^۱. اگرچه به امراضی که بصورت مصنوعی در حیوانات ایجاد شده بودند نام‌هایی متناظر با بیماری‌های انسانی که بنا بود شبیه سازی‌اش کنند، تخصیص داده شده بود ولی هم از حیث دوره بالینی و هم سبب شناسی، کاملاً با متناظر انسانی‌شان متفاوت بودند. همچنین، این مطالعه نشان داد که درمان‌های مؤثر روی حیوانات یا بر انسان تاثیر چندانی نداشتند و یا اثرات جانبی شدیدی را ایجاد می‌کردند. آزمایشات حیوانی در کنار ائتلاف منابع کمیاب و ارائه نتایج گمراه کننده، خطرات بزرگی را نیز برای سلامت انسان به همراه دارند.

به علاوه، انسان‌ها از طریق آزمایشات حیوانی در معرض طیف وسیعی از ویروس‌های کشنده نخستی‌های غیر انسان قرار گرفته اند. در حدود ۱۶ کارمند آزمایشگاه توسط ویروس Marburg و سایر ویروس‌های میمون‌ها جانشان را از دست داده‌اند و ۲ مورد شیوع گسترده Ebola در کلونی‌های میمون آمریکا رخ داده است^۲. سال‌های سال است که در بسیاری از

¹ Kaufman SR, Reines BP, Casele H, Lawson L, Lurie J. An evaluation of ten randomly chosen animal models of human diseases. Perspectives on Animal Research 1989; 1 (Suppl): 1-128.

² McKenna MAJ. Monkey virus kills Yerkes researcher. Atlanta Journal Constitution Dec 12, 1997.

۲ به جای آزمایش روی حیوان

مراکز آموزشی معتبر جهان روش‌های سنتی آزار و کشتار حیوان در کلاس‌های سال‌های درس را کنار گذاشته و از روش‌های جایگزین استفاده می‌کنند. روش‌های جایگزین از کیفیت آموزشی بالاتری برخوردار و از نظر اقتصادی به صرفه هستند؛ به دانشجو احترام به حیات را می‌آموزند، آسودگی وجدان دانشجو حفظ شده و موج خشونت در جامعه ایجاد نمی‌کنند، حس رحم و شفقت نسبت به سایر موجودات را دل دانشجو ایجاد می‌کنند و حقوق سایر موجودات غیرانسانی را که دیگر ساکنین کره زمین هستند، حفظ می‌کنند.

حیوانات دارای احساس و ادراک هستند، درد می‌کشند، ترس و وحشت را می‌شناسند و بجای بسر بردن در تنهایی، در قفس‌های سرد آزمایشگاهی، در خوف شکنجه، باید در محیط طبیعی خود در طبیعت زندگی کنند. تاریخ ما را قضاوت خواهد کرد؛ با انتخابی انسانی در سمت صحیح تاریخ قرار گیریم.

" صحبت از پژمردن یک برگ نیست

فرض کن مرگ فناری در قفس هم مرگ نیست

فرض کن یک شاخه گل هم در جهان هرگز نرست

فرض کن جنگل بیابان بود از روز نخست

در کویری سوت و کور

در میان مردمی با این مصیبت‌ها صبور

صحبت از مرگ محبت، مرگ عشق

گفتگو از مرگ انسانیت است. " *

شهاب الدین صافی

زمستان ۱۳۹۱

فصل ۱

جایگزینی مدل حیوانی در

پژوهش زیست پزشکی و

آموزش زیست پزشکی

برای قدیمی‌ها، پدیده‌های جدید معمولاً بد هستند.

از کتاب حالت سودایی ذهن^۱ نوشته اریک هافر^۲

سوزان نیکر باکر^۳، مدیر روابط عمومی ۲۹ ساله، سالم و شاداب، نزدیک به ۲ هفته احساس ناخوشی می‌کند. او آبریزش بینی، تب و لرز و هر پنج دقیقه، سرفه همراه با خلط داشت و با هر سرفه، احساس درد می‌کرد. سرانجام با پافشاری همسرش جف^۴، سوزان به پزشک داخلی خود دکتر شلی لو^۵ مراجعه کرد. از آنجایی که دکتر لو قبلاً پرونده پزشکی سوزان را داشت، می‌دانست که سوزان به غذاهای دریایی آلرژی دارد، هیچ‌گاه باردار نشده است و هرگز سابقه بیماری خانوادگی نداشته است. در مطب دکتر، سوزان علائم بیماری خود را شرح داد و در همان حال، دکتر لو یک سری معاینات کامل پزشکی انجام داد که شامل گوش دادن به صدای سینه سوزان، گرفتن خون و عکس‌برداری اشعه ایکس از سینه بود. بدون شک، سوزان ذات‌الریه داشت. دکتر لو فوراً آنتی‌بیوتیکی تجویز کرد که لیزا، خواهر دوقلوی سوزان، سال پیش برای ناراحتی مشابه با این مورد مصرف کرده بود. سپس دکتر، سوزان را به خانه فرستاد، توصیه کرد استراحت مطلق کند و به جف گفت که اگر صبح روز بعد سوزان بهتر نشد، با او تماس بگیرد. سوزان آنشب فوت کرد. مدت کوتاهی پس از مصرف اولین وعده دارو، سوزان دچار ایست قلبی شد- یک واکنش نامطلوب نسبت به آنتی‌بیوتیکی که برایش تجویز شده بود. این اتفاق چگونه رخ داد؟ آنتی‌بیوتیکی که سوزان مصرف کرده بود، توسط هزاران نفر دیگر نیز استفاده شده بود. حتی خواهر دوقلوی سوزان هم همان دارو

¹ The Passionate State of Mind

² Eric Hoffer

³ Susan Knickerbocker

⁴ Jeff

⁵ Shelly Lowe

را بدون هیچگونه عارضه‌ای مصرف کرده بود. اگر همه مردم واکنش مشابهی نسبت به کلیه داروها نداشتند، پس تشابه واکنش‌ها هنگام تعمیم از یک گونه به گونه دیگر چگونه است؟ استفاده از حیوانات برای پیش بینی واکنش انسان نسبت به داروها - که نه تنها یک عمل استاندارد در صنعت داروسازی است، بلکه نقض قانون فدرالی نیز می‌باشد - یک نقصان علمی است.

پژوهش انسان محور در مورد عوامل ژنتیکی مؤثر در بروز بیماری و سوخت و ساز بدن، درک جدیدی از این مفهوم بدست می‌دهد که چگونه تنوع بسیار کوچک ژنتیکی بین افراد، نژادها، گروه‌های قومی و حتی جنسیت‌های مختلف، می‌تواند تفاوت بزرگی را در استعداد ابتلا یک شخص به بیماری‌های گوناگون ایجاد کند. موضوع به همین جا ختم نمی‌شود، تغییرات ژنتیکی فردی نیز بر میزان کارایی یک درمان خاص تاثیر بسزایی دارد- و حتی می‌تواند یک واکنش نامطلوب همچون موردی که توسط سوزان اسنیکر باکر تجربه شد را پیشگویی کند. این اطلاعات - که بوسیله ترکیبی از پژوهش‌های انسان محور و نوآوری تکنولوژیک بدست آمده است - فرصت‌های جدید خارق العاده ای را برای طراحی پروتکل درمانی یک شخص بر اساس نمایه^۱ ژنتیک وی فراهم می‌کند. در واقع توانشی که وجود دارد، به حدی قابل توجه است که پیدایش یک حوزه کاملاً جدید در پژوهش زیست پزشکی تحت عنوان فارماکوژنومیکس^۲ را که به توسعه داروهای مختص شخص می‌پردازد، موجب شده است. در سال‌های آتی، این حوزه به کاهش عوارض ناخواسته داروها و پیامدهای بهتر برای بیماران منجر خواهد شد.

این موضوع چه ارتباطی با مدل حیوانی (مدلی که از حیوانات برای پیش بینی واکنش‌های انسان نسبت به داروها و همچنین بیماری‌های انسان استفاده می‌کند) و شکست آن به عنوان یک الگوی علمی دارد؟ توجه کنید که آنتی بیوتیک تجویز شده توسط پزشک سوزان، به مرگ او منجر شد اما برای خواهر دوقلویش مفید بود. با وجود چنین تفاوت فاحشی در واکنش دو شخص با ساختار ژنتیکی یکسان، تلاش برای تعمیم داده‌ها به واکنش انسان بر مبنای مطالعات انجام شده بر روی حیواناتی همچون جوند، میمون، سگ، گربه و دیگر گونه‌های حیوانی به چه خواهد انجامید؟ به فاجعه! در این کتاب، ابتدا نشان می‌دهیم که چرا مدل حیوانی واقعا برای شروع کار پژوهشی مناسب نبوده و چرا با توجه به پیشرفت‌های اخیر در ژنتیک و فن‌آوری، امروزه به آخرین گزینه در پژوهش زیست پزشکی تبدیل شده است. توضیح خواهیم داد که چگونه روش‌های سنتی پژوهش زیست پزشکی انسان محور، به درمان

¹ Genetic profile

² Pharmacogenomics

..... فصل ۱: جایگزینی مدل حیوانی در پژوهش زیست پزشکی و آموزش زیست پزشکی ۳

و پیشگیری از بیماری‌ها منتهی می‌شود. چندین فن‌آوری جدید و جالب توجه را شرح می‌دهیم که امیدی واقعی را برای بیماران رنجور و خانواده‌هایشان به ارمغان آورده‌اند- و نه هیاهویی که اغلب با اصطلاح "پیشرفت‌های مهم" آزمایش‌های حیوانی همراه است. اگر شما می‌خواستید سفری از نیویورک به پاریس را برنامه ریزی کنید، در میان اقیانوس آرام پارو زدن با یک قایق کوچک و یا پرواز با یک هواپیمای جت مانند کنکوردر را ترجیح می‌دادید؟ ممکنست که آن قایق کوچک شما را به مقصد برساند، ولی اگر هم بتوانید به مقصد برسید، آن سفر بسیار طولانی تر از پرواز با هواپیما خواهد بود و در طول مسیر، به احتمال زیاد با مشکلات پیش بینی نشده فراوانی برخورد خواهید کرد. استدلالی مشابه را در مورد آزمایشات حیوانی در پژوهش زیست پزشکی می‌توان بکار برد. در گذشته‌های دور، آن قایق‌های کوچک با وجود محدودیت‌هایی که داشتند، تمام چیزی بودند که در اختیار داشتیم. اما آن روزها مدت‌هاست که سپری شده‌اند. در حال حاضر، هر سال ۳۰ میلیارد دلار از پول مالیات دهندگان برای پژوهش‌های زیست پزشکی اختصاص می‌یابد و حتی بیش از این مبلغ، توسط سازمان‌ها و مؤسسات خیریه هزینه می‌شود. بخش زیادی از این پول صرف آزمایش بر روی حیوانات و یا آزمایش‌هایی می‌شود که بر روی بافت‌های حیوانی صورت می‌گیرد. با در نظر گرفتن سابقه ضعیف پیگیری در خصوص پژوهش‌های حیوان محور، که در صفحات پیش رو بیشتر به آن خواهیم پرداخت (و در کتاب‌های پیشین ما به تفصیل مورد بررسی قرار گرفته‌اند: گاوهای مقدس و غازهای طلائی^۱: هزینه انسانی آزمایش‌های حیوانی و دانش ظاهر فریب^۲، چگونه ژنتیک و تکامل، آسیب رسان بودن آزمایشات حیوانی برای انسان را فاش می‌کنند) آشکارا روشن است که اگر واقعا می‌خواهیم درمان‌ها و معالجات مؤثرتری برای بیماری‌های بشر بیابیم، راه‌های بهتری برای هزینه کردن این بودجه وجود دارد. مسئله بدین جا ختم می‌شود: می‌خواهید که پولتان چگونه خرج شود؟ ما شخصا، ترجیح می‌دهیم که پژوهشگر را در یک جت بنشانیم تا در یک قایق کوچک.

چالش و فرصت : راهی مناسب‌تر با استفاده از شیوه‌هایی که در آنها از حیوانات استفاده نمی‌شود.

با وجود مشکلات ذاتی مدل حیوانی، هر ساله در آمریکا بیلین‌ها دلار برای آزمایشات بر روی حیوانات هزینه می‌شود. این آزمایشات را می‌توان به دو دسته کلی تقسیم کرد: (۱)

¹ Sacred Cows And Golden Geese

² The Human Cost of Animal Experiments and Spacious Science

آزمایش روی حیوانات زنده و سالم (۲) آزمایش روی بافت‌های بدست آمده از حیوانات. این دو دسته کلی را می‌توان به شکل زیر طبقه بندی کرد:

- ۱- حیوانات به عنوان مدل هایی برای مطالعه بیماری‌های انسانی استفاده می‌شوند.
- ۲- حیوانات به عنوان موارد آزمایشی استفاده می‌شوند (مثلا برای آزمایش داروها از نظر کارایی و اثرات جانبی آنها و نیز برای آزمایش مواد شیمیایی و تعیین اینکه آیا سبب سرطان، نواقص مادرزادی و سایر امراض می‌شوند یا خیر).
- ۳- به عنوان قطعات یدکی (مثلا دریچه‌های قلب) برای بیماران و یا به عنوان اجزاء سازنده واکسن‌ها و داروها
- ۴- به عنوان گرمخانه‌های^۱ زنده برای ساخت مواد مورد استفاده در پزشکی از قبیل انسولین برای بیماران دیابتی و یا پادتن‌های تک دودمانی^۲
- ۵- برای مطالعه اصول ابتدایی فیزیولوژیایی استفاده می‌شوند (مثلا برای کشف برخی از اصول بسیار ابتدایی اولیه آناتومی و فیزیولوژی).
- ۶- در دروس کالبد شکافی در کلاس‌های علوم مختلف زیستی و آموزش پزشکان در برخی اعمال جراحی
- ۷- به عنوان ابزاری برای روشهای اکتشافی
- ۸- برای کسب دانش به خاطر دانش و نه برای هدف دیگر.
- ۹- برای مطالعه یک بیماری و یا وضعیت خاص به نفع همان گونه و نه به نفع خود حیوان مورد مطالعه.

اکنون وقت آن است که به تفاوت بین واژه‌های آزمایشگری^۳ و پژوهش^۴ آن چنان که در تحقیقات زیست پزشکی استفاده می‌شوند، اشاره کنیم. اصطلاح کلی Research را می‌توان به research (با r کوچک) و experimentation تقسیم کرد. هر دو، مثال‌هایی از Research در معنای عام کلمه هستند؛ اما با نگاهی موشکافانه‌تر، یکی از آنها از یک معرف^۵ در مقابل واژه پژوهش استفاده می‌کند، مثلا پژوهش انسان- محور^۶ و یا پژوهش جانور- محور^۱. پژوهش

¹-Incubator

² Monoclonal antibody

³ Experimentation

⁴ Research

⁵ Modifier

⁶ Human-based research

..... فصل ۱: جایگزینی مدل حیوانی در پژوهش زیست پزشکی و آموزش زیست پزشکی ۵

جانور- محور می‌تواند به نفع خود جانور باشد که در این صورت پژوهش جانوری نام می‌گیرد و یا برای استفاده سایرین که در این حالت، آزمایشگری جانوری^۱ نامیده می‌شود. همین تمایز لغوی را می‌توان برای پژوهش انسان- محور نیز بکار برد. پژوهش‌ها یا مطالعات انجام شده با هر هدفی جز خدمت رساندن به خود فرد آزمایش شونده را آزمایشگری می‌نامیم. تحقیقات پزشکی انجام شده بر روی میمون‌ها به امید یافتن درمانی برای ایدز، نمونه‌ای از آزمایشگری جانوری می‌باشد.

زمانی از اصطلاح پژوهش استفاده می‌شود که مطالعه و یا آزمایش، برای خود آزمایش شونده مفید بوده، بدون آسیب و یا با کمترین آسیب همراه باشد. بنابراین پژوهش انسانی به مانند مواردی که هر روزه در بیمارستان‌های آموزشی دانشگاهی انجام می‌شود، اخلاقی و مناسب است. اما آزمایشگری انسانی بدون رضایت شخص مربوطه، مانند موردی که در آزمایشات Tuskegee در مورد بیماری سفلیس که بر روی مردان سیاهپوست انجام شد، اخلاقی نیست. از حیوانات نیز مانند انسان برای پژوهش‌هایی از قبیل کار آزمایشی منافع داروهای جدید علیه سرطان استفاده می‌شود. از حیوانات برای آزمایشگری نیز استفاده می‌شود، هم برای منافع فرضی انسانها و هم سایر حیوانات. در این کتاب از عبارت آزمایش جانوری برای اشاره به بهره‌گیری از حیوانات برای منافع انسان‌ها، یا پیشرفت دانش و یا برخی اهداف دیگر که در خلال آنها، حیوان مورد آزمایش به نحوی آسیب می‌بیند، استفاده می‌کنیم. بحث بیشتر در مورد استفاده از حیوانات به نفع همان گونه حیوانی را کنار خواهیم گذاشت چرا که یک موضوع اخلاقی محسوب می‌شود و نه یک موضوع علمی.

ایده ما، منحصر بر روی مدل جانوری به عنوان یک روش تحقیق، تولید و آموزش علمی تمرکز می‌کند. ثابت خواهیم کرد که: استفاده از مدل‌های جانوری، دیگر در تحقیق زیست پزشکی ضروری نیست، آنها روند تأیید دارو را به تأخیر می‌اندازند و منابع را از مسیرهای معتبرتر تحقیق و رسیدگی منحرف می‌کنند و بالاخره در انتها درجه، تکیه ما بر مدل حیوانی بی‌تردید به مرگ و رنج انسان‌ها منجر شده است. مدل‌های حیوانی باید با شیوه‌های پژوهشی مدرن و سنتی بشمار که به موفقیت ختم می‌شوند، جایگزین گردند. حتی وقتی می‌توان با موفقیت از حیوانات استفاده کرد، مثلاً برای تولید انسولین، تولید پادتن‌های تک دودمانی و نمایش اصول اولیه کالبد شناختی یا فیزیولوژیایی، راه‌های بهتری برای نیل به هدف مورد نظر وجود دارد و سرانجام اینکه استفاده از حیوانات برای آموزش

¹ Animal-based research

² Animal experimentation

پزشکان یا تعلیم دانش آموزان دبیرستان‌ها، امری ضروری نیست. به عبارت دیگر، گزینه‌های جایگزین برای استفاده از حیوانات وجود دارد، حتی اگر مدل جانوری به آنچه که هدفش بوده، برسد (مثلا نمایش کالبد شناسی پستانداران یا تولید انسولین برای دیابتی‌ها). راه‌های بسیار بهتری برای انجام تحقیقات زیست پزشکی، آموزش، تولید داروها و تجهیزات و آموزش پزشکی وجود دارد.

به مانند غالب تلاش‌ها، گستره پهناوری از روش‌ها برای تحقیق پزشکی وجود دارد. هزینه‌های روز افزون تحقیقات پزشکی، باعث شده تا جهت دهی منابع تحقیقاتی به سمت حصول حداکثر منافع، تبدیل به موضوع مرگ و زندگی شود. بودجه‌های تحقیقاتی محدود است و هر پروژه‌ای که روی آن سرمایه گذاری می‌شود، پول را از سایر پروژه‌های رقیب به سمت خود جذب می‌کند. به مانند استفاده از گلوله تفنگ برای معالجه سرطان مغز، احتمال بسیار کمی وجود دارد که آزمایشگری حیوانی بتواند خوب عمل کند، اما مسیرهایی با ریسک کمتر و مزایای بیشتر نیز وجود دارند. ممکنست گلوله، غده ای سرطانی را نابود کرده و مابقی بدن را سالم برجای بگذارد، اما در این صورت احتمال آسیب از حصول نتیجه دلخواه بیشتر است. جامعه نباید نگران باشد که با کنار گذاشتن مدل حیوانی، پیشرفت پزشکی به تاخیر خواهد افتاد. درواقع، علم و بیمارانی که منتظر معالجات و درمان‌های نجات بخش هستند، در کوتاه مدت و بلند مدت از خدمات بسیار بهتری بهره‌مند خواهند شد. همانگونه که خواهیم دید، دانش امروزی، مجموعه وسیعی از ابزارها و فن‌آوری‌ها را برای جایگزینی الگویی‌ای که در گذشته هرگز کارا نبوده و در امروزه نیز قطعاً نیست، در اختیار دارد. گستره این ابزارها و فن‌آوری‌ها از تحقیق بالینی تا فن‌آوری آزمایشگاهی با استفاده از بافت انسانی تا مدل سازی مولکولی و بسیاری موارد دیگر را در بر می‌گیرد. بحث ما اینست که تمرکز بیشتر روی این شیوه‌های غیرجانوری، در هردو جنبه‌ی جذبه علمی و سرمایه گذاری، بجای اینکه پیشرفت پزشکی را به تاخیر بیندازد، در واقع به آن شتاب خواهد بخشید.

تبلیغات دروغین و امیدهای واهی

چگونه پژوهش مدلسازی شده با حیوانات به انسان‌ها آسیب می‌رساند.

اگرچه تاکید این کتاب بر روی شیوه‌های پژوهشی غیرجانوری است، اما با بحثی مختصر از برخی مشکلات ذاتی بکارگیری حیوانات به عنوان بدل انسان در پژوهش‌های پزشکی آغاز می‌کنیم. این موضوع بصورتی بسیار مبسوط‌تر در کتاب‌های قبلی‌مان مورد بررسی قرار گرفته که خوانندگان علاقمند می‌توانند به آنها مراجعه کنند.

..... فصل ۱: جایگزینی مدل حیوانی در پژوهش زیست پزشکی و آموزش زیست پزشکی ۷

آیا مدرکی عینی وجود دارد که بکارگیری حیوانات به عنوان مدلی برای انسان در تحقیقات زیست پزشکی، به گونه‌ای ناامید کننده معیوب و ناقص است و اغلب به قیمت سلامت انسان تمام می شود؟ به مطلب زیر توجه کنید:

- موسسه ملی سرطان^۱ (NCI)، ۱۲ داروی ضد سرطان که در حال حاضر با موفقیت در انسان مصرف می‌شوند را روی موش‌ها آزمایش کرد. این دانشمندان بر روی موش‌هایی کار کردند که به ۴۸ نوع متفاوت سرطان انسانی مبتلا شده بودند و آنها را با ۱۲ نوع دارو تحت درمان قرار دادند. آنان دریافتند که در ۳۰ مورد از ۴۸ مورد، دارو روی موش‌ها بی تاثیر است. به عبارت دیگر در ۶۳ درصد از موارد، مدل‌های موشی مبتلا به تومورهای انسانی، واکنش انسان را نادرست پیش بینی کردند. (۱)
- در مطالعه ای که بیش از ده سال ادامه داشت و هنوز تکرار نشده است، اداره غذا و دارو^۲ (FDA) در سال ۱۹۷۶ آغاز به پیگیری همه داروهای جدید عرضه شده نمود تا اثرات جانبی آنها را بررسی کند. در این پژوهش، FDA دریافت که از میان ۱۹۸ داروی جدید، ۱۰۲ دارو (۵۲ درصد) یا جمع آوری شده و یا بعلت داشتن عوارض جانبی که در آزمایشات حیوانی پیش بینی نشده بودند، مجدداً برچسب گذاری شده اند (۲). در مطالعه ای مشابه، ۶ دارو که عوارض جانبی آنها در انسان از پیش شناخته شده بود مورد بررسی قرار گرفتند. این بررسی نشان داد که حیوانات ۲۲ عارضه جانبی را به درستی نشان داده بودند اما ۴۸ عارضه جانبی که در انسان‌ها رخ نمی دهد، در آنها مشاهده شد و در عین حال، ۲۰ عارضه جانبی انسانی را نیز نشان ندادند. این بدان معناست که مدل‌های حیوانی در ۶۸ مورد از ۹۰ مورد یا به عبارتی ۷۶ درصد موارد خطا داشتند (۳). پژوهشهای جدید تر نشان دادند که یک داروی جدید، به احتمال ۱ به ۵، به دلیل عوارض جانبی وخیم، جمع آوری شده یا مجدداً برچسب گذاری می‌شود (۴). و این در حالیست که تمامی داروهای جدید پیش از اینکه عرضه عمومی شوند، بطور گسترده ای روی حیوانات آزمایش می شوند.
- در آگوست ۲۰۰۱، Mark Levin دارای مدرک PhD و مدیر عامل شرکت Millenium Pharmaceuticals، در کنفرانس فن آوری کشف دارو^۳ در بوستون، داده‌هایی را در خصوص عدم کارایی مدل‌های جانوری فعلی در آزمون داروها، ارائه نمود. در مطالعه

¹ National Cancer Institute

² Food and Drug Administration

³ Drug Discovery Technology Conference

▲ به جای آزمایش روی حیوان

ارائه شده توسط وی، ۲۸ داروی بالقوه جدید از نظر مسمومیت کبدی روی موش‌های صحرائی آزمایش شدند. ۱۱ دارو سمی و ۱۷ مورد بی خطر تشخیص داده شدند. ۲۲ دارو از ۲۸ دارو، به کارآزمایی‌های بالینی انسانی رسیدند و نتایج نشان داد که از میان ۱۱ دارویی که در موش‌های صحرائی سمی تشخیص داده شده بودند، فقط ۲ دارو در بدن انسان سمی و ۶ داروی دیگر ایمن بودند. از ۱۷ دارویی که در موش صحرائی ایمن بودند، ۸ دارو در انسان‌ها نیز بی خطر بودند اما ۶ داروی دیگر در انسان‌ها سمی تشخیص داده شدند (شکل ۱-۱). Levin نتیجه گیری کرد که استناد به حیوانات در چنین آزمایشاتی اساساً همان اندازه دقیق است که "شیر یا خط انداختن با یک سکه".

از ۲۸ داروی مورد آزمایش برای سمیت کبدی	
۱۷ مورد بی خطر در موش‌های صحرائی	۱۱ مورد سمی در موش‌های صحرائی

از ۲۲ دارو که تا مرحله کارآزمایی بالینی در مورد انسان پیش رفتند			
۸ مورد در انسان‌ها بی خطر	۶ مورد در انسان‌ها سمی	۲ مورد در انسان‌ها سمی	۶ مورد در انسان‌ها بی خطر

● "حیوانات آزمایشگاهی، جلد دوم: مدل‌های جانوری"^۱، نویسندگان اظهار میدارند:

برنامه کلان غربالگری ۲۵ ساله که توسط مؤسسه معتبر ملی سرطان آمریکا^۲ اجرا شد، این معضل را به تصویر می‌کشد: در این برنامه، ۴۰,۰۰۰ گونه گیاهی از نظر فعالیت ضد توموری مورد آزمایش قرار گرفت. تعداد زیادی از گیاهان در مدل

¹ Handbook of Laboratory Animal Science Volume 2: Animal Models

² U. S. National Cancer Institute (NCI)

..... فصل ۱: جایگزینی مدل حیوانی در پژوهش زیست پزشکی و آموزش زیست پزشکی ۹

حیوانی کارآمد و امن تشخیص داده شدند تا حدی که انجام آزمایشات بالینی انسانی را توجیه کنند. در پایان، هیچ یک از این داروها برای درمان مفید تشخیص داده نشدند چرا که یا برای بدن انسان بسیار سمی بودند و یا کارایی لازم نداشتند. این بدان معناست که به رغم ۲۵ سال تحقیق گسترده و نتایج مثبت بدست آمده در مدل‌های جانوری، حتی یک دارو با خاصیت ضد توموری از آن بدست نیامد. در نتیجه، اکنون NCI از رده‌های یاخته ای سرطان انسانی برای غربالگری سیتوتوکسین‌ها استفاده می‌کند.

- بر مبنای پروتکل استاندارد NCI، از ۲۰ ترکیبی که برای انسان غیر سرطانزا شناخته شده‌اند، ۱۹ مورد سبب بروز سرطان در حیوانات شد (۵) در حالیکه از ۱۹ ترکیبی که سبب سرطان دهان در انسان‌ها می‌شوند، فقط ۷ مورد در موش‌های خانگی و صحرایی سرطانزا بودند. (۶)
- از ۲۲ داروی آزمایش شده روی حیوانات که کارایی شان برای درمان آسیب‌های ستون فقرات اثبات شده بود، هیچیک روی انسان موثر نبود. (۷)
- انجمن قلب آمریکا^۱ (AHA)، کالج آمریکایی پزشکان بخش فوریت‌های پزشکی^۲، کالج آمریکایی کاردیولوژی^۳ (ACC)، انجمن اروپایی به هوش آوری^۴، بنیاد قلب و سکتة قلبی کانادا^۵، مؤسسه پزشکی مراقبت وضعیت‌های بحرانی^۶، مرکز پژوهش‌های پژوهش‌های هوش آوری Safar^۷ و انجمن دانشگاهی فوریت‌های پزشکی^۸، موارد زیر را در مجله Circulation بیان داشتند:

(۱) درباره آزمایشات جانوری که در حوزه احیای قلبی-ریوی، انجام شده، متأسفانه نتایج به دست آمده از یک آزمایشگاه، قابل تکرار در آزمایشگاه دیگر و یا در کارآزمایی‌های انسانی نمی‌باشد.

¹ American Heart Association

² American College of Emergency Physicians

³ American College of Cardiology

⁴ European Resuscitation Council

⁵ Heart and Stroke Foundation of Canada

⁶ Institute of Critical Care Medicine

⁷ Safar Center for Resuscitation Research

⁸ Society for Academic Emergency Medicine

۲) برای ایست قلبی، "تجویز مقادیر بالای اپی نفرین، میزان بقاء را بصورت قابل ملاحظه‌ای در غالب مدل‌های جانوری بهبود می‌بخشد اما در انسان‌ها چنین نیست.

"

۳) "گونه‌های مختلف در واکنش به بی‌هوشی و داروها، پاسخ‌های متفاوتی می‌دهند و ممکن است برای ایجاد پاسخ فیزیولوژیک یکسان به دوزهای متفاوتی نیاز باشد."

۴) "تفاوت در متابولیسم، کارکرد فیزیولوژیکی، پاسخ به کم خونی، کمبود اکسیژن و افزایش دی‌اکسید کربن خون در موش‌های صحرائی، سگ‌ها و خوک‌ها مشاهده شده است."

۵) در موش‌های صحرائی، سگ‌ها و خوک‌ها، "تفاوت‌های آناتومیکی در خون‌رسانی به عضلات قلب، جریان خون فرعی، حساسیت به نامنظمی ضرباهنگ قلب و شکل قفسه سینه وجود دارد." (۸)

• اگرچه aptiganel (یک مسدود کننده‌ی گیرنده n متیل D آسپاراتات (NMDA)^۱) که با نام تجاری Cerestat تولید می‌شود) در محافظت از مغز در برابر سکته، در مدل‌های جانوری مؤثر بود ولی مطالعات بالینی گسترده آشکار نمودند که مصرف آن در انسان، هیچ اثر مثبتی به همراه ندارد و چه بسا ممکن است حتی صدماتی را هم ایجاد کند. (۹)

تعداد بیمارانی که با دریافت دارو جانشان را از دست دادند بیش از آنانی بود که دارو مصرف نکرده بودند. و در بین آنهایی که aptiganel را دریافت کردند نسبت به گروه شاهد، عوارض جانبی بیشتری مشاهده شد. در بیمارانی که با aptiganel تحت درمان قرار گرفتند، هیچ بهبودی مشاهده نشد. بر خلاف انسان‌ها، موش‌های صحرائی که به آنها aptiganel داده شد بود، کاهش تا حد ۷۰٪ در آسیب‌های مغزی را از خود نشان دادند. طبق گزارش خبرگزاری آسوشیتدپرس "و در مطالعه‌ای که به علت مرگ یا عدم بهبود بیماران نیمه کاره ماند، یک داروی آزمایشی ضد سکته مغزی دیگر هم که در حیوانات نوید زیادی را به همراه داشت در مورد انسان با شکست مواجه شد. (۱۰)"

• تصمیم‌گیری پزشکی مبتنی بر مدل حیوانی در خصوص ارائه هورمون درمانی^۲ (HRT) زنان یائسه، آنگونه که مدل‌های حیوانی پیش‌بینی کرده بودند،

^۱ N-methyl-D-aspartat (NMDA)

^۲ Hormone Replacement Therapy

درمان با هورمون مصنوعی هنگامی که هورمون طبیعی طبیعی ترشح نمی‌شود.

..... فصل ۱: جایگزینی مدل حیوانی در پژوهش زیست پزشکی و آموزش زیست پزشکی ۱۱

عمل نکرد (۱۱). امروزه مشخص شده، زنانی که تحت درمان HRT قرار گرفته بودند بیش از هم‌تایان خود با سگته مغزی و حملات قلبی مواجه شدند. هزینه‌های درمانی در حال افزایش است و این پول برای داروهایی صرف می‌شود که کارایی نداشته و حتی خطرناک‌اند، فقط بدان علت که روی حیوانات نوید بخش بنظر می‌رسند. گزارش زیر در USNews منتشر شده است:

Marcia Steanick می‌داند که تا ماه اکتبر، بدون خبری در مورد میمون‌ها سپری نخواهد شد. این استاد پزشکی دانشگاه استنفورد^۱، مشغول ترتیب دادن نشست بزرگی از پژوهشگران و پزشکان در انستیتوهای ملی سلامت^۲ می‌باشد تا نتایج به دست آمده از آنچه همه آنرا "مطالعه"^۳ می‌نامند را با جزئیات اعلام نماید. مطالعه یاد شده، بخشی از طرح سلامت زنان^۴ می‌باشد و یافته‌ها، خبر خوشی را در بر ندارند. مزایای مورد انتظار برای درمان جایگزین با هورمون^۵ که در سطح جهان به نام HRT شناخته می‌شود، حاصل نشده است. وی به مخاطبین خود چنین می‌گوید: "اکنون روشن است که این روش هیچ سودی برای بیماری‌های قلبی و عروقی ندارد."

یکی از پزشکان به سمت میکروفون می‌رود. قصد دارد موضوعی مناقشه بر انگیز را مطرح کند و می‌گوید "در آزمایش روی میمون‌ها، اگر آنها به موقع هورمون‌ها را دریافت کنند، هورمون‌ها خطر بیماری قلبی و تصلب شرایین را کاهش می‌دهند. شما فکر نمی‌کنید که اگر زنان تحت آزمایش جوانتر بودند و مصرف هورمون را زودتر آغاز می‌کردند، آنگاه مزایای دراز مدتی حاصل می‌شد؟ آیا شما از داده‌های مربوط به آزمایش روی میمون‌ها آگاهی دارید؟"

Stefanic که روی بیشتر کارآزمایی‌های هورمونی اخیر کار کرده، تلاش می‌کند دلخوری‌اش را پنهان کند. وی به آرامی می‌گوید: "بله، من با داده‌های مربوط به میمون‌ها آشنایی دارم." و بار دیگر به جدیدترین تحلیل خود از نتایج WHI می‌پردازد که نشان می‌دهد در "مطالعه"، زنان جوانتر، با خطر بیشتر و بهره کمتری نسبت به متوسط زنان مواجه بودند. ناچاریم بگوییم که: HRT حفاظت قلبی_عروقی ایجاد نمی‌کند. ما اشتباه کردیم، کاملاً اشتباه کردیم. (۱۲)

¹ Stanford University

² National Institute of Health

³ The Study

⁴ Woman's Health Initiative

⁵ Hormone Replacement Therapy

مجله Science درباره HRT و داده‌های بدست آمده از آزمایش روی حیوانات اینطور

می‌نویسد:

انتظار می‌رفت که این مطالعه آنچه را که گمان می‌کردیم از قبل می‌دانیم اثبات کند، هورمون‌های مصرفی توسط میلیون‌ها زن یائسه، آنها را در مقابل بیماری‌های قلبی محافظت می‌کند. در عوض، در ژوئیه ۲۰۰۲، WHI بطور ناگهانی، مهم‌ترین آزمایشات خود روی ۱۶,۶۰۰ شرکت کننده که طی آن نیمی از داروی ترکیبی استروژن و پروژسترون رایج و نیم دیگر دارونما مصرف می‌کردند را متوقف کرد. کسانی که هورمون مصرف می‌کردند، با احتمال نسبتاً بیشتری بر اثر یک حمله قلبی از پای می‌افتادند تا کسانی که دارو نما مصرف می‌کردند. این اخبار، لرزه‌ای در دفاتر پزشکان ایجاد کرد. و اکنون پس لرزه‌ای در آزمایشگاه‌های تحقیقاتی درگیر با مطالعه بر روی استروژن و تاثیرات آن بر روی قلب در حال انتشار است. ده‌ها سال تحقیق و صدها مقاله علمی بصورتی سازگار نشان داده بودند که استروژن محافظ قلب است. موش‌ها، خرگوش‌ها، خوک‌ها و میمون‌ها با مصرف هورمون، کاهش علائم آسیب عروقی را بروز دادند و حیواناتی که از نظر ژنتیکی مستعد ابتلا به بیماری قلبی-عروقی بودند، با دریافت استروژن هرگز دچار بیماری قلبی نشدند. اثرات هورمون روی مغز و ادراک نیز به همین اندازه قابل توجه بود. این موارد نیز، توسط مطالعه WHI مردود اعلام شد. این عدم ارتباط جدید میان منافع بیمار و پژوهشگر، دانشمندان را عصبی نموده است؛ طوری که آنها با تناقضات آشکار بین تحقیقات بنیادین و داده‌های کلینیکی روبرو هستند. Premp حاوی استرادیول نیست بلکه حاوی استروژن‌های متفاوتی از اسپها است (بعضی از مطالعات بر روی میمون‌ها و خرگوش‌ها، تاثیر حفاظتی استروژن‌های اسپسی را در برابر بیماری‌های قلبی نشان داده‌اند.) متخصصین هورمون شناسی نمی‌توانند در این خصوص که آیا ترکیبات استروژنی متفاوت، اثرات قلبی متفاوتی را سبب می‌شوند یا خیر به توافق برسند.

درباره نقش پروژستین، هورمونی برای جلوگیری از سرطان رحم نیز بحث زیادی وجود دارد. تا حدود ۵ سال پیش، پروژستین بصورت ترکیبی با استروژن در حیوانات مطالعه شده بود. برخی بررسی‌ها حاکی از آنند که پروژستین احتمالاً اثرات مثبت استروژن بر روی یاخته‌های عروقی را کم اثر می‌کند که این امر می‌تواند استفاده از این ترکیب را زیر سوال ببرد.

بنابر اظهارات Thomas Clarkson از Wake Forest مطالعه روی میمون‌ها حاکی از

آن است که این موضوع در مورد میمون‌ها مصداق ندارد. مدل سازی بیماری قلبی در حیوانات، دانشی ناقص است. برای تقلید بیماری در مراحل اولیه، دانشمندان به سرخرگ اصلی آسیب می‌رسانند. آنها گاهی میمون‌ها را تحت رژیم‌های بسیار پرچرب قرار می‌دهند و

..... فصل ۱: جایگزینی مدل حیوانی در پژوهش زیست پزشکی و آموزش زیست پزشکی ۱۳

یا به بررسی موش‌هایی که بوسیله دستکاری ژنتیکی دچار نقص آنزیم ApoE هستند، تکیه می‌کنند. این حیوانات، گونه‌ای از تصلب شرایین را بروز می‌دهند، اما مشخص نیست که این بیماری تا چه اندازه به نسخه انسانی‌اش شبیه است. در کمال شگفتی، حتی موش‌هایی که بصورت حاد به تصلب شرایین مبتلا هستند، بندرت می‌میرند. Bank می‌گوید "بیشتر این حیوانات بر اثر حملات قلبی نمی‌میرند." بنابراین، پژوهشگران برای ارزیابی فواید استروژن، بر معیارهای دیگری همچون بهبود جراحات شریانی و یا ضخامت شریان کاروتید تکیه می‌کنند. با این وجود، ایجاد ضایعات راهی قطعی برای پیش بینی مرگ بر اثر تصلب شرایین در انسان‌ها که معمولاً بعلت پارگی یک پلاک شریانی از پای درمی‌آیند، نیست. Jan-Ake Gustafsson یک متخصص مولکولی غدد درون ریز، در انستیتو Karolinska در استکهلم سوئد می‌گوید: "این‌ها سامانه‌هایی کاملاً مصنوعی هستند." (۱۳)

آزمایش بر روی حیوانات، در پیشگویی پاسخ انسان به ترکیبات، درمان‌ها و مواد شیمیایی که در انسان از آنها استفاده می‌شود، بسیار ناکام بوده است. الگوی مدل حیوانی، نه فقط بی‌فایده بلکه خطرناک است. آزمایشات حیوانی علاوه بر به تاخیر انداختن پیشرفت پزشکی به دلیل منحرف کردن پژوهشگران به سوی بن بست و بی‌راهه، اغلب به دلیل رخ دادن واکنش‌های منفی پیش بینی نشده، به بیماران و داوطلبان آسیب می‌زند. همانگونه که پزشک Stephen Kaufman می‌گوید: "از آنجایی که آزمایش بر روی حیوانات روی آسیب شناسی که بطور مصنوعی ایجاد شده، تمرکز دارد، متغیرهای مخدوش کننده‌ای را در بر می‌گیرد و چون تفاوت گونه‌ها در کالبد شناسی و فیزیولوژی را نادیده می‌گیرد، ذاتاً روشی نامعقول برای بررسی فرآیندهای بیماری انسان است." (۱۴)

پژوهشگرانی که در حوزه ارائه یک مدل حیوانی برای سرطان پروستات تلاش می‌کنند، بر محدودیت‌های مدل حیوانی اذعان دارند. Tom Rosol، که در مرکز جامع سرطان دانشگاه ایالتی اهایو^۱ به عنوان دامپزشک مشغول بکار بوده و نزدیک به ۲۰ سال به مطالعه جزئیات مولکولی متاستاز در سرطان پرداخته است می‌گوید "... هر بار یاخته‌های سرطانی پروستات انسان را در بدن حیوانات قرار می‌دهیم، آن‌ها دیگر رفتاری مشابه آنچه در بدن انسان دارند را بروز نمی‌دهند." (۱۵)

کمیته علمی اتحادیه دانش مسئولیت پذیر (AFRS)^۲ اتحادیه دانش مسئولیت پذیر طی اظهاراتی در رد ارزش علمی آزمایشگری جانوری، به گونه‌ای مؤثر این مشکل بنیادین

¹ Ohio State University's Comprehensive Cancer Center

² Alliance for Responsible Science

تلاش برای تعمیم داده‌های حاصل از مطالعات حیوانی به انسان را بدین شرح جمع بندی می‌کند:

خود این تفکر که یک گونه جانوری می‌تواند به عنوان مدلی برای گونه‌ی دیگر عمل کند، اصول اولیه زیست شناسی را نادیده می‌گیرد. هرگونه مجزا، با جدایی تولید مثلی‌اش تعریف می‌شود که دلالت بر این که کروموزوم‌هایش قابل انطباق، تکمیل و یا ترکیب مجدد با گونه‌های دیگر نیستند. ژنوم^۱ هر گونه و همچنین ساختار ژنتیکی آن گونه (توالی، جایگاه و همانندسازی ژن‌ها) و نیز کنترل و تنظیم بیان ژن‌ها، منحصر به فرد است. از آنجایی که بیان ژن‌ها تعیین کننده‌ی تمامی فعالیت‌های بیولوژیکی آن گونه است، در نتیجه پاسخ هر گونه به هر محرک خارجی (فرآورده‌های سمی) و یا بی‌نظمی داخلی کاملاً مختص به گونه^۲ اند. این واقعیت‌ها با دقت زیاد ثابت می‌کنند که هیچ گونه‌ای را نمی‌توان بصورت جدی به عنوان مدلی بیولوژیک برای گونه‌ی دیگر در نظر گرفت، صرف نظر از اینکه چقدر از نظر تکامل با یکدیگر مرتبطند. (۱۶)

(برای تصور اینکه چگونه تفاوت‌های کوچک می‌توانند تاثیری عمده بر روی بیماری داشته باشند، به تفاوت‌های زیر بین افراد با جنسیت‌ها یا نژادهای مختلف توجه کنید: بروز سرطان سینه در بین زنان سیاهپوست کمتر از ۳۵ سال، به میزان ۵۰٪ بیش از زنان سفید پوست است. زنان سیاهپوست، همچنین با احتمال بیشتری به تومورهای مهاجم مبتلا می‌شوند و بروز سرطان پیش یائسگی در آنها بالاتر است. مقاله‌ای که در نشریه معتبر England Journal of Medicine در ماه مه ۲۰۰۱ منتشر شد، نشان داد که سیاه‌پوستان به داروهایی تحت عنوان بازدارنده‌های ACE که بطور معمول برای درمان نارسایی قلبی تجویز می‌شوند واکنش نشان نمی‌دهند. یک نظریه برای توضیح علت این رخداد این است که سیاه‌پوستان اکسید نیتریک کمتری در بدنشان دارند. یک ماده شیمیایی مهم در کارکرد بازدارنده‌های ACE است. این نظریه به توسعه یک دارو بنام Bidil، یک داروی قلبی که میزان اکسید نیتریک را افزایش می‌دهد، منجر شد. به نظر می‌رسد این دارو در سیاه‌پوستان خیلی خوب عمل می‌کند، اما وقتی به سفیدپوست‌ها داده شود، عملکردی بهتر از یک دارونما ندارد و این همان چیزی است که انتظارش را داریم، چرا که سفیدپوستان میزان کافی اکسید نیتریک دارند (۱۷). دانشمندان با بررسی سوابق ۷۸۶ بیمار و سپس ۱۰۹۳ زن و ۱۳۵۵ مرد دریافتند زنانی که با شیمی‌درمانی 5-FU برای سرطان روده بزرگ و راست روده، تحت درمان قرار گرفتند، در مقایسه با مردان به تورم حادتر دهان و کمبود شدیدتر

¹ Genome

² Species-Specific

..... فصل ۱: جایگزینی مدل حیوانی در پژوهش زیست پزشکی و آموزش زیست پزشکی ۱۵

گلوبول‌های سفید مواجه شدند (۱۸). شواهد بیشتری وجود دارد مبتنی بر این که واکنش مردان و زنان به درمان کاملاً یکسان نیست.

در بین ۱۰ دارویی که در خلال سال‌های ۱۹۹۸ و ۲۰۰۱ از بازار ایالات متحده جمع آوری شدند، ۸ مورد عوارض جانبی حاد تری در زنان داشتند. این ۱۰ دارو عبارت بودند از: Pondimin که به بیماری دریچه قلب منجر شد، Redux هم منجر به همین بیماری شد؛ Rezulin منجر به بیماری کبدی، Lotronex منجر به تورم روده بزرگ ایسکمیک^۱، Seldane به یک وضعیت قلبی کشنده به نام Torsades de Pointes (TdP) شد، Posicor به کاهش ضربان قلب و تداخلات دارویی، Hismanal، Propulsid، Raxar و نیز به TdP و بالاخره Duract به نارسایی کبدی منجر شد. همه داروها بجز Raxar و Duract در زنان سمیت بیشتری داشتند. (۱۹) ضرورتی برای گنجاندن زنان در کارآزمایی‌های بالینی وجود ندارد.

اگر انسان‌ها بر اساس دسته بندی‌هایی از قبیل نژاد یا جنسیت تا این حد متفاوت اند، چگونه می‌توانیم انتظار داشته باشیم که حیواناتی از گونه‌های مختلف بتوانند بیماری یا واکنش به دارو را در انسان پیش بینی کنند؟

ژنومیکس^۲ و دیگر شیوه‌های تحقیق انسان-محور که در این کتاب توصیف شده‌اند به گونه‌ای طبابت شخصی منجر خواهند شد که برای همه گروه‌های مردم مفید خواهد بود.

برخلاف مطالعات جانوری، پیشرفت‌های بزرگ علمی که برای ما استانداردهای بالای مراقبت پزشکی امروزه را، به ارمغان آورده‌اند، نتیجه تحقیقات انسان-محور و به خصوص مشاهدات بالینی، همه گیرشناسی، آزمایشات کالبد گشایی، تحقیقات بافت شناسی انسانی، ژنتیک، تحقیق آزمایشگاهی^۳، آسیب شناسی و پیشرفت‌های تکنولوژیک هستند. تحقیقات تکنولوژی-محور، امکان مدل سازی کامپیوتری و ریاضی و نیز اسکنرهای CT و MRI را به ما داده است. تخصصی شدن حرفه پزشکان، پرستاران و بیمارستان‌ها همراه با اصلاحاتی در بهداشت عمومی، طول عمر و کیفیت زندگی را افزایش داده است. در آینده ای نه چندان دور، داروها برحسب پرونده ژنتیکی منحصر به فرد هر بیمار تجویز می‌شوند و در نتیجه واکنش‌های ناخواسته دارویی از قبیل آنچه به مرگ سوزان نیکر باکر منتهی شد، منتفی می‌شوند. سوزان اغلب ژن‌های خواهر دوقلویش را داشت اما یکی از ژن‌هایی که هر دو دوقلوها داشتند، در لیذا بیان نشده بود ولی در سوزان شده بود. فرآورده این ژن در بدن سوزان با آنتی بیوتیک تداخل پیدا کرد و باعث واکنش دارویی کشنده شد. نمایه DNA از یک نمونه خونی

¹ Ischemic colitis

² Genomics

³ In vitro

پس چرا آزمایش بر روی حیوانات کماکان ادامه دارد؟

شواهد علمی دال بر عدم ارزش اخباری مطالعات حیوانی بسیار زیاد است. به علاوه دلایلی که برای ادامه آزمایشگری حیوانی اقامه می‌شود، حتی در صورت وجود، ارتباط ناچیزی با موارد علمی یا انسان دوستانه دارد. در عوض، گروه‌هایی با مقاصد مالی نظیر صاحبان منافع، شامل افراد و شرکت‌هایی که به دنبال ترفیع حرفه‌ای و شغلی، وجهه و شهرت و منافع مالی هستند و یا اهداف خاصی را دنبال می‌کنند، تحت لوای حفاظت از سلامت انسان از صنعت آزمایش بر روی حیوانات حمایت می‌کنند. برای مثال به چه خاطر محققین پیشرفت‌های خود را در مطالعات حیوانی با اطمینان تمام اعلام می‌کنند، در حالی که می‌دانند ممکن است این یافته‌ها در انسان به شکست منجر شود؟ Fran Visco مدیر ائتلاف ملی سرطان سینه^۱ می‌گوید: "دانشمندان از رسانه‌ها آموزش و از بیمارستان‌ها سرمشق می‌گیرند. (در یک گردهمایی با حضور محققین سرطان گفت) اینجا اهداف زیادی دنبال می‌شود: شهرت، مراجعه بیشتر بیماران، افزایش حمایت‌های مالی و بودجه‌های پژوهشی شرکت‌های دارویی، ارتقاء رتبه دانشگاهی."

بدون تردید در سراسر جهان می‌توان دانشمندانی را یافت که در انستیتوهای تحقیقاتی تنها به دلیل رخوت و روشنفکری از آزمایشات حیوانی حمایت می‌کنند. حتی منظم‌ترین و جاه طلب‌ترین فرد میان ما نیز به نوعی دچار مقاومت در برابر تغییر است. این طبیعت انسان است.

سپس، با شمار زیادی از پزشکان پرکار روبرو هستیم که فکر می‌کنند آنچه در کلاس‌های پزشکی در تأیید آزمایش روی حیوانات به آنان گفته شده، صحیح است و فرصت و یا انگیزه کافی برای به چالش کشیدن این باور را ندارند. شمار نادری از دانشجویان نیز که اقدام به چنین عملی کنند، توسط اساتید خود سرکوب می‌شوند.

فضای آکادمیک نیز در این زمینه دست دارد. پروژه‌ها و پایان نامه‌های PhD رو به افزایش است و به تبع آن تعداد مقالات در مجلات علمی و دانشگاهی موجب ارتقای رتبه دانشگاهیان می‌شود. انجام آزمایش روی حیوانات یک روش آسان و به شدت مؤثر برای کسب اعتبار علمی و امنیت شغلی دانشگاهیان است و برای دانشگاهی که محققین را به استخدام درآورده باعث سرازیر شدن بودجه‌های پژوهشی می‌شود. در این خصوص میان مؤسسات تحقیقاتی و تأمین‌کنندگان هزینه‌های پژوهشی نوعی بده‌بستان حاکم است.

¹ National Breast Cancer Coalition

در ژوئن ۲۰۰۳، کنگره در خصوص نقض مقررات اخلاقی و تضاد منافع توسط مقامات انستیتوی ملی سلامت^۱ به تحقیق پرداخت و به طور خاص بر روی مدیر انستیتوی ملی سرطان، Klausner. Richard D. که اکنون مدیر اجرایی بهداشت عمومی بنیاد Bill & Melinda Gates در سیاتل است، تمرکز نمود. کنگره نگران کننده این بود که کارکنان NIH از دانشگاه‌هایی که بودجه‌های NIH به آنان تعلق می‌گرفته بابت سخنرانی‌هایی که در آن دانشگاه‌ها کرده بودند، پاداش نقدی دریافت کرده باشند. پرداخت این پاداش‌ها به افرادی که به نوعی روی پرداخت بودجه‌های فدرال به مؤسسات دریافت کنند این بودجه‌ها، کنترل دارند، موجب ایجاد تضاد منافع در این افراد شود. (۲۱)

Klausner دعوت مرکز سرطان آریزونا را برای ارائه سخنرانی در مراسم سالیانه جایزه Waddell پذیرفت و در مقابل ۳۰۰۰ دلار به همراه هزینه‌های سفر دریافت نمود. مرکز آریزونا در فوریه سال ۲۰۰۱، ۴۲ میلیون دلار بودجه پژوهشی NCI را دریافت نمود. این مبلغ بیش از دوبرابر میزانی بود که در ۵ سال گذشته دریافت کرده بود و باعث ارتقای رتبه این مرکز به رتبه بیست و سوم در لیست NCI در فوریه همان سال شد.

آزمایش روی حیوانات تجارت بزرگی است. تنها در آمریکا، سالیانه ده‌ها میلیون حیوان در تحقیقات استفاده می‌شود. تجهیزات و مواد لازم برای نگهداری از این تعداد حیوان، نظیر قفس، غذا و لوازم مربوطه (اگر نخواهیم کسانی را که در تکثیر و پرورش حیوانات به منظور فروش آنها جهت آزمایشات فعالیت می‌کنند را به حساب آوریم) درآمد و البته سود کلانی را تولید می‌کند. میلیون‌ها حیوان دیگر نیز کلاس‌های تشریح در دبیرستان‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد.

نقش شرکت‌های دارویی که در تولید و توسعه داروها دست دارند، عمدتاً بر پایه قوانین داخلی خودشان استوار است که آن نیز در تقابل با دولت فدرال و کنترل هزینه‌ها است. دولت ایالات متحده، تحت لوای حفاظت از شهروندان، قوانین فدرال مبنی بر آزمایش روی حیوانات به منظور بررسی اثربخشی و امن بودن داروها را مجاز می‌شمرد. شرکت‌های دارویی در مقابل محکومیت‌های قضایی که به دلیل آسیب رساندن یا مرگ بیمار در نتیجه مصرف دارو صادر می‌شود، آسیب پذیر هستند. به همین دلیل آزمایش روی حیوانات یک روش نسبتاً ساده و ارزان برای ارائه مدرک در دادگاه است دال بر آنکه اقداماتی که می‌بایست برای اطمینان از بی‌ضرری دارو انجام شده، توسط این شرکت‌ها صورت پذیرفته است.

بدین ترتیب درآمدهای بیشتری از بخش صنعت حاصل می‌شود و صنعت نیز به نوبه خود بر فرآیند تصویب قوانین دارویی و مراحل لازم برای ورود دارو به بازار، کنترل بیشتری

¹ National Institute of Health (NIH)

..... فصل ۱: جایگزینی مدل حیوانی در پژوهش زیست پزشکی و آموزش زیست پزشکی ۱۹

پیدا می کند. به نقل از واشنگتن پست در سال ۲۰۰۱ صنعت داروسازی ۷۵ میلیون دلار صرف لابی‌گری نمود که این میزان بیش از هر بخش دیگر بوده است. طبق گزارش قوانین و خط مشی دارویی^۱، به دلیل لابی‌گری‌های صنعت داروسازی بسیاری از اعضای کنگره از به چالش کشیدن مستقیم این صنعت هراس دارند. به گفته خبرگزاری ABC، صنعت دارو تأثیر عمده‌ای بر واشنگتن دارد. تعداد لابی‌گرهای رسمی صنعت دارویی از مجموع تعداد سناتور ها و اعضای مجلس نمایندگان^۲ بیشتر است. به گفته Robert Pear و Richard A. Oppel Jr. از نیویورک تایمز:

در ۶ سال اخیر (۱۹۹۶-۲۰۰۲)، طبق نظر گروه Public Citizen که توسط Ralph Nader پایه‌گذاری شد، صنعت دارویی نزدیک به ۵۰۰ میلیون دلار در لابی‌گری سرمایه‌گذاری کرده است که شامل سرمایه‌گذاری بر روی ۶۰۰ لابی‌گر (شامل حدود ۲۴ نفر از نمایندگان پیشین کنگره) می‌شود. این صنعت بیشتر بذل و بخشش‌هایش را به سمت قانون‌گذارانی که بر روی قوانین تأثیر گذار بر داروهای نسخه‌ای کنترل داشتند، روانه کرده است. و دوباره طبق نظر Public Citizen صنعت دارو در سال ۲۰۰۲، ۶۷۵ لابی‌گر در واشنگتن را استخدام کرد و در همان سال ۱۰ کمپانی برتر دارویی، ۳۶ میلیارد دلار درآمد داشتند که بیش از نیمی از تمامی سود توسط شرکت‌های ذکر شده در Fortune 500 است: بر مبنای اطلاعات افشاء شده از دولت فدرال، گروه Public Citizen دریافته است که صنایع دارویی از میان ۱۳۸ شرکت در سال ۲۰۰۲، ۶۸۵ لابی‌گر مختلف را استخدام کرده که به طور تقریبی برابر با ۷ لابی‌گر به ازای هر سناتور آمریکایی می‌باشد. صنایع مزبور در سال ۲۰۰۲، ۹۱/۴ میلیون دلار صرف فعالیت‌های لابی‌گری نموده اند؛ این یعنی ۱۱/۶ درصد افزایش نسبت به سال ۲۰۰۱. گزارش جدید گروه مزبور، با عنوان جنگ دارویی دیگر ۲۰۰۳^۳ و یورش لابی‌گری صنایع دارویی را افشا می‌کند. یافته‌های آنها نشان داد که:

صفوف لابی‌گران صنایع دارویی، ۲۶ عضو سابق کنگره را در بر می‌گیرد. در مجموع، ۳۴۲ لابی‌گر که ۵۱ درصد آنها در استخدام صنایع دارویی بودند، از ارتباطات واسطه ای میان K Street و دولت فدرال برخوردارند. گروه تحقیقات دارویی و تولیدکنندگان دارویی آمریکا^۴ (PhRMA) که معرف بالغ بر ۱۰۰ شرکت دارویی تولید کننده داروهای تجاری می‌باشد، در سال گذشته مبلغی برابر با ۱۴/۳ میلیون

¹ Pharmaceutical Law and Policy Report

² House of Representatives

³ The Other Drug War 2003

⁴ The Pharmaceutical Research & Manufacturers of America

دلار خرج کرده است، یعنی، ۲۶ درصد افزایش نسبت به سال ۲۰۰۱ و نزدیک به دو برابر در سال ۲۰۰۰. PhRMA در سال ۲۰۰۲، ۱۰۲ لابی‌گر را استخدام کرده که ۳۰ نفر بیش از سال ۲۰۰۱ می‌باشد.

از سال ۱۹۹۷ یعنی زمانی که Public Citizen فعالیت‌های لابی‌گری در صنایع دارویی را ردیابی کرد، این صنایع نزدیک به ۴۷۸ میلیون دلار صرف لابی‌گری در دولت فدرال نموده‌اند. در همین دوره، مبلغی برابر با ۴۸/۶ میلیون دلار توسط ۲۵ شرکت برتر دارویی تجاری، مصروف فعالیت‌های انتخاباتی دولت فدرال گردیده است. بالغ بر ۱۰۰ میلیون دلار دیگر نیز صرف مسائلی از قبیل تبلیغات، استخدام دانشگاهیان، تخصیص بودجه به سازمان‌های غیرانتفاعی و فعالیت‌های دیگری که به منظور ارتقاء فعالیت‌های صنایع دارویی در واشنگتن انجام می‌پذیرد، شده است. هزینه‌هایی بالغ بر ۱۰۰ میلیون دلار را در پی داشته است. در مجموع می‌توان گفت صنعت دارویی از سال ۱۹۹۷، نزدیک به ۶۵۰ میلیون دلار صرف اعمال نفوذ سیاسی نموده است.

موفقیت‌های بدست آمده توسط شرکت‌های دارویی در حفظ نسخه‌های گران‌قیمت، اخیراً در رتبه‌بندی سودآوری سالانه مجله Fortune 500 انعکاس یافته است. درست در سالی که بازار سهام ملتهب بوده و شرکت‌ها یکی پس از دیگری دچار رسوایی‌های مالی می‌شدند، ۱۰ شرکت دارویی مندرج در فهرست پانصد شرکت برتر مجله Fortune 500 (موسوم به Fortune 500)، کم و بیش همان سودآوری را در سالهای ۲۰۰۲ داشتند که در سال ۲۰۰۱. بر طبق گزارش Public Citizen با عنوان "سود صنایع دارویی در سال ۲۰۰۲"، مجموعاً ۱۰ شرکت دارویی مندرج در Fortune 500، سودی برابر با ۳۵/۹ میلیارد دلار در سال ۲۰۰۲ به دست آوردند که نسبت به سال ۲۰۰۱، تنها با کاهشی ۳/۵ درصدی همراه بوده است. من باب قیاس، تمامی شرکت‌های مورد بررسی در مجله مزبور، در طی سال‌های ۲۰۰۱ تا ۲۰۰۲، ۳/۶۶ درصد کاهش سودآوری داشته‌اند. صنعت دارویی با اکتساب سودی بیش از پنج و نیم برابر متوسط تمامی صنایع ارائه شده در Fortune 500، از سایر بخش‌های تجاری پیشی گرفت. با کسر کلیه زیان‌ها از مجموع سود به دست آمده، سود ۱۰ شرکت دارویی مندرج در فهرست Fortune 500، برابر با بیش از نیمی از ۶۹/۶ میلیارد دلار سود محاسبه شده برای کل شرکت‌های موجود در صورت اسامی مجله مزبور می‌باشد. بنا به گفته Clemente، "صنعت دارویی اظهار داشته است جهت تأمین هزینه‌های اکتشاف داروهای جدید و مبتکرانه، به مبالغ بالایی نیاز دارد." وی می‌افزاید: "با این حال بررسی‌های دقیق‌تر نشان می‌دهد در مقایسه با آنچه صرف تحقیق و توسعه می‌گردد، مبالغ به مراتب بیشتری عاید تولیدکنندگان دارویی می‌شود." (۲۲)

..... فصل ۱: جایگزینی مدل حیوانی در پژوهش زیست پزشکی و آموزش زیست پزشکی ۲۱

به تازگی اطلاعاتی انتشار یافته است که نشان می‌دهد پزشکان با چه وسعتی در ترویج کاربردهای تأیید نشده یک دارو از شرکت Warner_Lambert تحت عنوان Neurotin دخیل بوده اند. این شرکت به ده‌ها تن از پزشکان، صدها هزار دلار بابت معرفی داروی ضد سرع Neurotin در کاربردهایی به غیر از سرع، پرداخت کرده است؛ این در حالی است که عملکرد داروی مزبور در این موارد مورد تأیید واقع نشده است. استاد سابق عصب شناسی در دانشگاه فلوریدا، دکتر J. B. Wild مبلغی افزون بر ۳۰۰۰۰۰ دلار برای سخنرانی در این خصوص دریافت نمود و به ۶ پزشک دیگر نیز هر کدام ۱۰۰۰۰۰ دلار پرداخت گردید. (۲۳) (جهت کسب اطلاعات بیشتر در خصوص تعامل میان FDA و صنعت داروسازی، به ضمیمه کتاب رجوع نمائید).

یک ضرب‌المثل قدیمی می‌گوید "نوازنده به دلخواه هر آنکه پولش را می‌پردازد، می‌نوازد." در حال حاضر ۷۰٪ کلیه کمک‌های مالی مربوط به کارآزمایی‌های بالینی داروها توسط بخش صنعت فراهم می‌شود. (۲۴) هزینه بسیاری از دپارتمان‌های دانشگاهی، به طور کامل توسط شرکت‌ها تامین می‌شود (۲۵) و افزون بر ۵۰٪ FDA مشاوران، با صنایع دارویی، روابط مالی دارند. (۲۶) در British Medical Journal شماره ۳۰ مورخ ماه می ۲۰۰۳، به طور کامل به مسئله تأثیر نافذ صنایع دارویی بر روی نتایج مثبت طرح‌های تحقیقاتی اختصاص یافت. مؤلفین مقاله‌ای در مجله New England، (۲۷) مثال بارزی را در این رابطه ارائه می‌دهد. ارتباط مؤلفین با شرکت‌های تولیدکننده داروهای ضدافسردگی آنچنان گسترده بود که به منظور افزایش کامل آنها در ژورنال مزبور، فضای بیش از حدی لازم بود. ژورنال یاد شده حتی برای یافتن ویراستار برای این مقاله، با دشواری مواجه بود. مشکلاتی از این دست، ژورنال را بر آن داشت تا با تخفیف دادن در قوانین دیرینه مرتبط با موارد تضاد منافع این ژورنال، بتواند نسبت به انتشار ارزیابی داروهای جدید به وسیله محققان واجد روابط مالی با شرکت‌های تولیدکننده دارو، مبادرت ورزد؛ چرا که یافتن تعداد کافی از کارشناسان فاقد روابط مالی با کارخانجات دارویی، مقدور نبود. (۲۸) به تازگی ژورنال پزشکی New England وادار شد انکارنامه‌ای را در کنار مقاله‌ای که به گزارش در خصوص یک داروی جدید می‌پرداخت، منتشر کند. تمامی اعضای شورای بازبینی این ژورنال، واجد روابط مالی با شرکت‌های تولیدکننده‌ی این دارو بودند.

در سال ۱۹۹۸ مقاله‌ای از ژورنال مذکور (۲۹) به بررسی روابط مالی مؤلفین این ژورنال با صنعت دارویی و تألیفات آنها در خصوص بی‌خطری داروهای مسدود کانال‌های کلسیمی پرداخت. مؤلفینی که با شرکت‌های دارویی ارتباط مالی داشتند، نسبت به مؤلفینی که فاقد چنین ارتباطی بودند، به طور معناداری بیشتر بود. نتایج یک مطالعه حاکی از آن بود

که یک سوم مؤلفین اصلی مقالات انتشار یافته، جانب منافع مالی مربوط به خود را گرفته و مقاله دیگری نیز گزارش داد تقریباً دو سوم مؤسسات دانشگاهی در خصوص راه اندازی یک تجارت که مطالعات آن توسط دانشکده‌های آنها صورت گرفته بود، بی طرف بوده‌اند. (۳۰)

از کل مبلغ مورد سرمایه گذاری شده در تحقیقات زیست‌پزشکی در سال ۱۹۸۰، سهم صنایع دارویی برابر با ۳۲٪ بود و این رقم در سال ۲۰۰۰، به ۶۲٪ افزایش یافت؛ این در حالیست که مبالغ اعطاء شده توسط دولت فدرال با کاهش رو به رو بوده است. علاوه بر این به نظر می‌رسد شرکت‌های مرتبط با علوم زیستی، به طور فزاینده‌ای متوجه دانشگاه‌ها شده‌اند. نتایج یک تحقیق در سال ۱۹۹۶ نشان داد ۹۲٪ از شرکت‌ها، طرح‌های دانشگاهی را پشتیبانی نموده و تقریباً یک چهارم محققان، با صنعت در ارتباط بوده‌اند. مطالعات اخیر دیگری نیز از ارتباط معنی‌دار میان حمایت‌های مالی صنایع و رسیدن به نتایج مطابق میل آنها پرده برداشته‌اند. به دیگر بیان، این پول است که حرف آخر را می‌زند. (۳۱)

صنعت تبلیغات نیز به طور فعال در کمک رسانی به منظور تولید نسل جدید داروهای پرفروش دخیل می‌باشد. امروزه آژانس‌های تبلیغاتی مشغول خرید یا سرمایه‌گذاری در شرکت‌هایی می‌باشند که در دانش توسعه دارویی، شامل سازمان دهی بالینی دست دارند. پاره‌ای از آژانس‌های تبلیغاتی، مالک شرکت‌هایی هستند که به منظور ترویج احساس نیاز به داروهای جدید و بهتر، جهت مقابله با امراض انسانی، به تألیف در مجلات علمی و توسعه دوره‌های آموزش پزشکی می‌پردازند.

Joe Torre، مدیر آژانس تبلیغاتی مراقبت‌های بهداشتی Torre Lazur-McCann Healthcare Worldwide در برنامه‌ی خبری NOW with Bill Moyer (۳۲)، اظهار داشت: "ما افزون بر ۶۵ فرآورده جدید را به باز عرضه کرده ایم" و حتی به منظور عرضه‌ی بیشتر داروها، این آژانس در اوایل سال جاری شرکت تحقیقات بالینی مخصوص خود را به نام Target Research Associates خرید تا صرفاً به بازاریابی داروهای جدید نپردازد بلکه مطالعه‌ی فواید و مضرات داروهای تجربی را نیز در دستور کار خود قرار دهد. وی می‌افزاید: "خدمات ارائه شده توسط ما از آغاز پیدایش دارو تا سرتاسر مسیر عرضه‌ی داروها را پوشش می‌دهد". این بدان معنی است که یک آژانس تبلیغاتی می‌تواند داده‌هایی را به FDA ارائه دهد که مشخص کند دارو مورد تأیید قرار گرفته است. یک مثال در این زمینه، مربوط به داروی مسکن جدید Bextra می‌باشد. این دارو توسط FDA نه برای دردهای حاد، بلکه برای دردهای خفیفی از قبیل آرتروز مورد تأیید واقع شده است؛ ۶ ماه بعد، یک شرکت تحقیقاتی خصوصی به نام Scirex که بخشی از آن در تصاحب گروه Ommcom group می‌باشد، مطالعه‌ی جدیدی را منتشر کرد که نشان می‌داد Bextra درد حاد ناشی از اعمال جراحی دندانپزشکی را تسکین می‌دهد. این

دارو اگرچه نمی‌توانست برای دردهای حاد مورد تبلیغ واقع شود، با این حال اکنون پزشکان آزادانه آن را برای تسکین دردهای تجویز می‌نمایند.

خوب همه اینها چه ربطی به آزمایش روی حیوانات دارد؟ شرکت‌های دارویی به تجارت تولید و بازاریابی داروها مشغولند. سهل‌الوصول‌ترین راه برای اطمینان از دستیابی به نتایج دلخواه، بهره‌گیری از مدل‌های حیوانی می‌باشد. با آزمایش بر روی تعداد کافی از گونه‌های حیوانی، می‌توان به نتایج دلخواه دست یافت؛ اینکه داروی شما بی‌خطر هست یا داروی رقیب شما، بی‌خطر نیست. آزمایش روی حیوانات، ارزان‌ترین راه نیز می‌باشد. کشف و توسعه‌ی داروها به طور تقریبی ۸۰۰ میلیون دلار هزینه می‌برد. تنها در حدود ۱-۲ درصد این هزینه‌ها، مربوط به آزمایش روی حیوانات می‌باشد.

بنا به آنچه در ژورنال Drug Discovery and Development آمده، "عمده هزینه‌هایی که شرکت‌های دارویی متحمل می‌شوند، صرف کارآزمایی‌های بالینی و بازاریابی می‌شود. مبلغی که صرف کشف اولیه و روند توسعه دارو می‌شود، تنها در حدود ۲ تا ۵ درصد مجموع هزینه‌ها را به خود اختصاص می‌دهند." (۳۳) آزمایش داروها بر روی حیوانات (بخشی از این ۲ تا ۵ درصد)، بسیار ارزانتر از انجام کارآزمایی‌های بالینی بر روی انسان‌ها می‌باشد و تنها زمانی اثرات و عوارض جانبی داروها مشخص می‌شود که این داروها بر روی تعداد بسیار زیادی از انسان‌ها آزمایش شده باشند. به مدد آزمایش روی حیوانات، شرکت‌های دارویی به حاشیه امنیتی دست یافته‌اند که با توسل بدان و بدون انجام کارآزمایی‌های انسانی گسترده و بنابراین گرانقیمت‌تر، می‌توانند فرآورده‌های خود را با سرعت بیشتری به بازار عرضه نمایند.

اثرات و عوارض جانبی داروها تنها در صورت انجام کارآزمایی‌های بالینی، به طور واقعی آشکار خواهد شد. با این وجود، به دلیل آنکه کارآزمایی‌های بالینی حدوداً دو سوم از آن ۸۰۰ میلیون دلار را به خود اختصاص می‌دهند، شرکت‌های دارویی (و در حال حاضر، بازاریابان آنها) نسبت به توسعه و گسترش کارآزمایی‌های بالینی که برای چندین دهه مطالبه‌ی پزشکان بوده است، تمایلی از خود نشان نمی‌دهند؛ چرا که این امر موجب کاهش سودآوری آنها خواهد شد.

علاوه بر آنچه پیرامون کم‌هزینه بودن تحقیقات حیوانی بدان اشاره گردید، بایستی افزود که این تحقیقات به شرکت‌های دارویی حاشیه‌ی امنیت^۱ نیز می‌بخشند. در صورتی که از شرکت‌هایی دارویی شکایت شود، این شرکت‌ها به هیئت منصفه مدارکی ارائه می‌دهند. دال بر اینکه داروی مورد نظر بر روی حیوانات آزمایش شده و نتایج خوبی به همراه داشته است. اغلب هیئت‌های منصفه فاقد درک لازم در خصوص پیچیدگی‌های توسعه دارو بوده و از

^۱ Liability protection

این رو به این باور می‌رسند که اطلاعات حیوانی، غیر قابل انکار می‌باشد. در نتیجه، غرامت مالی پرداخت شده از طرف شرکت‌های دارویی در مقایسه با آسیب وارد شده، اندک خواهد بود. از این روست که آزمایش داروها بر روی حیوانات برای شرکت‌های دارویی، سرمایه‌گذاری معقولانه‌ای می‌باشد.

دکتر Moye Lemuel A، پزشک دانشکده بهداشت عمومی از دانشگاه تگزاس که در طی سالهای ۱۹۹۵ تا ۱۹۹۹ سابقه خدمت در کمیته مشاوره ای FDA را در کارنامه خود دارد، در توصیف مقامات FDA می‌گوید:

آنها تدبیر خود را از دست داده‌اند و فراموش نموده‌اند که در غایت امر، به چه کسانی خدمت می‌کنند. متأسفانه از آنجایی که عموم مردم باور دارند که FDA مراقب آنهاست، هزینه های این آزمایشات را می‌پردازند.

Gina Kolata در خصوص داروی لاغری fen-phen در New York Times مورخ ۱۶ سپتامبر ۱۹۹۷ چنین گزارش می‌دهد:

چرا این مشکلات (ناهنجاری‌های دریچه‌ی قلب) تا پیش از این مورد توجه نبوده‌اند؟ در اروپا کسانی که رژیم لاغری می‌گرفتند، چندین دهه از داروی Dexfenfluramine استفاده کرده‌اند. دکتر فریدمن^۱ [یکی از مقامات FDA] اظهار می‌دارد که او تنها می‌توانست به گمانه‌زنی بپردازد. وی می‌افزاید هیچ کس در بدو امر در اندیشه معاینه‌ی قلبی بیماران نبود، چرا که مطالعات حیوانی، هرگز ناهنجاری‌های قلبی را نشان ندادند و نواقص دریچه‌ی قلب به طور معمول با مصرف داروها در ارتباط نمی‌باشد.

علی‌رغم آنکه بدون شک گروه محققین شاغل در شرکت‌های داروسازی به خوبی به نواقص مدل‌های حیوانی واقف هستند - و هم ایشان هستند که در نهایت آزمایش‌ها را انجام می‌دهند - با این حال هیچ کدام تمایلی به محکوم کردن سیستمی را که بدانها حقوق می‌پردازد و امنیت اقتصادی آنها را تامین می‌کند، نخواهند داشت. مصالحه اخلاقی، بخشی از زندگی می‌باشد.

مجلات علمی و پزشکی تکیه بر دلارهای تبلیغاتی از شرکت‌های دارویی و تبلیغ برای شرکت‌هایی دارند که فرآورده‌های مورد نیاز برای تحقیقات حیوانی را تولید می‌نمایند. هم از این روست که به سختی می‌توان مباحث ضد دارویی و ضد مدل‌های حیوانی را در یک مجله پزشکی به طبع رساند و باز بهمین دلیل است که به سادگی تمام می‌توان اقدام به نشر مطالبی کرد تحت عنوان: "هر آنچه برای جالینوس مطلوب بود، برای ما نیز مطلوب می‌باشد" (۳۴)

¹ Dr. Friedman

..... فصل ۱: جایگزینی مدل حیوانی در پژوهش زیست پزشکی و آموزش زیست پزشکی ۲۵

(جالینوس، پدر آزمایش روی حیوانات است) و "جان میلیون‌ها نفر به واسطه آزمایش روی حیوانات، حفظ شده است" (۳۵) و "فعالان حقوق حیوانات به لحاظ سیاسی ستیزه جو بوده و متمول تر از ما [منظور کسانی است که منافع آنها در گرو تحقیقات حیوانی می‌باشد] هستند. " (۳۶)

و بدین ترتیب شرکت‌های دارویی از صرفه‌جویی مالی در امر توسعه دارو، از محافظت در برابر طرح دعاوی در دادگاه به مدد آزمایشات حیوانی و هم چنین عرضه‌ی سریع تر داروهای جدید به بازار، کاملاً خرسند هستند. این همه، منطقاً به یک دور باطل از حفاظت از خود می‌انجامد که در آن هیچ کس تمایل به رو به رو شدن با واقعیت را ندارد. این مسئله ضمناً منجر به فریب اذهان عمومی در خصوص باور به درمان‌ها و معالجات زندگی‌بخش متعاقب آزمایش روی حیوانات می‌شود؛ اگرچه در عمل، تکیه مستمر بر آزمایش روی حیوانات، انحراف در اکتشافات دارویی و گمراهی عموم در خصوص با فواید و سلامت داروها را در پی دارد. آزمایشگری حیوانی، با عقب نگهداشتن علم، در رنج و مرگ تعداد نامعلومی از انسان ها، سهیم است.

مورد سوزان نیکر باکر، یک مورد منحصر به فرد نیست. عوارض جانبی شدید ناشی از داروهای تجویز شده، همه ساله حدود ۱۰۰۰۰۰ آمریکایی را به کام مرگ می‌کشاند. واکنش‌های ناخواسته‌ی دارویی در سال ۱۹۹۴، چهارمین علت مرگ و میر در ایالات متحده بود؛ این حجم مرگ و میر، از تمامی موارد ناشی از داروهای غیرقانونی بیشتر بوده و بیش از ۱۳۶ میلیارد دلار به هزینه‌های مراقبت‌های بهداشتی که توسط مردم پرداخت می‌شوند، به عموم مردم تحمیل نموده است. (۳۷)

سالیان سال است محققین پی به این مسئله برده‌اند که یک دلیل وقوع حجم بالای واکنش‌های دارویی ناخواسته در کارآزمایی‌های بالینی انسانی و متعاقباً در عرضه‌ی داروهای پرخطر و بی‌فایده در میان عموم مردم، فقدان اثر ارزش اخباری مدل‌های حیوانی می‌باشد؛ اگرچه آنها به طور علنی به این امر اذعان نداشته‌اند. ما تا همین اواخر نیز به درک درستی از چگونگی این مسئله دست نیافته بودیم.

و بلاخره مشخص گشت که راز این مسئله در ژن‌ها نهفته است.

فصل ۲

داروین و DNA: یافته‌های جدید

علم ژنتیک بی ارزش بودن مدل‌های

حیوانی را نمایان می‌کند.

از چشم ما دور نمانده است که جفت شدن اختصاصی که ما به عنوان یک اصل بدیهی فرض کرده ایم، بطور مستقیم از سازوکار نسخه برداری احتمالی ماده ژنتیکی خیر می‌دهد.

J. D. Watson and F. H. C. Crick in Nature April 2, 1953

Bryan Turner متخصص ژنتیک در دانشگاه برمنگهام گفته است: "موضوع مهم فقط این نیست که چه ژن‌هایی دارید، بلکه این است که شما با آن‌ها چه می‌کنید. (۳۸)" زیست‌شناسی تکاملی مدرن در تلفیق با بیولوژی مولکولی به ما نشان داده است که تفاوت میان گونه‌ها در سطح سلولی - سطحی است که بیماری‌ها حادث می‌شوند - بسیار پراهمیت تر از شباهت‌های آن‌هاست و این موضوع، مدل‌های حیوانی را بی اعتبار می‌کند. تئوری تکاملی که اصل حاکم بر زیست‌شناسی مدرن است، دلایل غیرقابل تسری بودن آزمایشات حیوانی به انسان را فراهم می‌آورد.

طبق تئوری تکاملی که اولین بار چارلز داروین^۱ در اثر با ارزش خود به نام اصل گونه‌ها^۲ (۱۸۵۹) آن را مطرح نمود، تمام موجودات زنده روی زمین از یک گونه زیستی مشتق شدند که حدود ۵.۳ میلیارد سال پیش روی زمین می‌زیسته است. طی هزاران میلیون سال این شکل منفرد حیات به تدریج در جریان فرآیندی که به گونه‌زایی^۳ مشهور است به چندین گونه مشتق شد. تمام گونه‌ها به دلیل خصوصیات وراثتی شان که به همان شکل حیات اولیه بازمی‌گردد، خصوصیات مشترکی دارند. گونه‌هایی که جد مشترک جدیدتری دارند شباهت‌های بیشتری نیز دارند. به طور مثال جد مشترک انسان‌ها و خزندگان ۳۰۰ میلیون

^۱ Charles R. Darwin

^۲ The Origin of Species

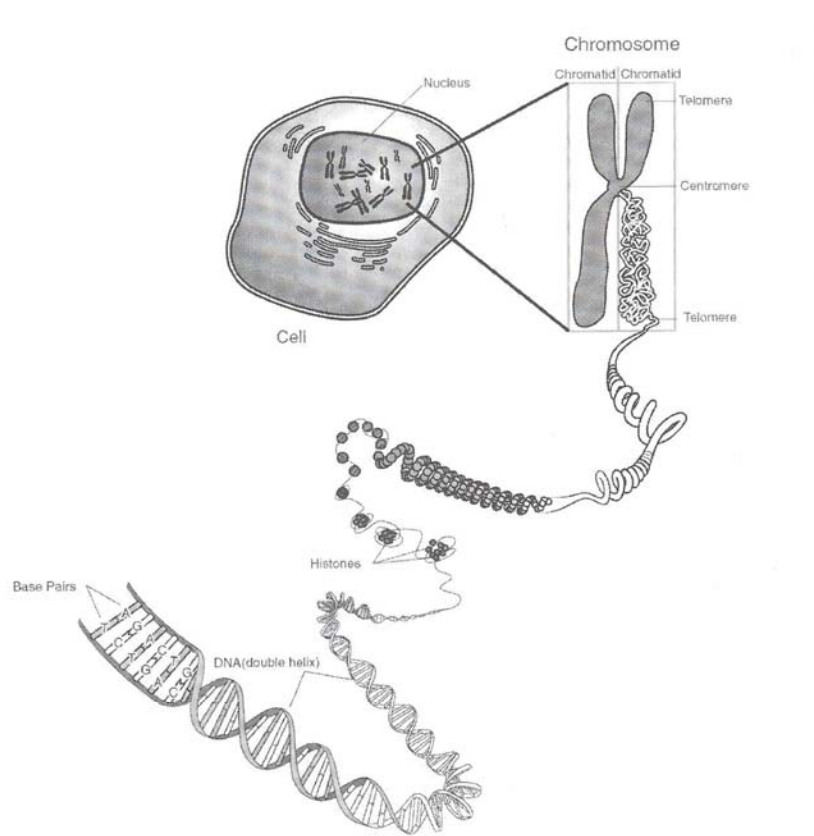
^۳ Speciation

۳۰ به جای آزمایش روی حیوان

سال پیش می‌زیسته در صورتی که جد مشترک انسان و شامپانزه بین ۴ میلیون تا ۱۰ میلیون سال پیش می‌زیسته است. وقتی داروین تئوری تکامل خود را پی گرفت، مشاهده نمود که خصوصیات ارگانیزم‌ها طی انتقال از یک نسل به نسل دیگر ممکن است دستخوش تغییر قرار گیرد. اما به دلیل آن که اصول ژنتیک در آن روزها شناخته شده نبود وی نمی‌توانست دلیل این تغییرات را توضیح دهد. نظریه مدرن امروزی با به کارگیری دانش جدید ژنتیک مولکولی، تئوری جدیدی را ارائه داده که نحوه عملکرد تکامل را در سطح ژن‌ها و جمعیت‌ها توضیح می‌دهد، در حالیکه داروینیزم اساساً بر روی افراد تمرکز داشت. در این زمینه یک تحول نگرش اساسی رخ داده است و آنانی که آن را نپذیرفتند از دیدگاه زیست‌شناسان تکاملی از مرحله عقب افتاده اند. مثال‌های زیادی از این سردرگمی در گزارشات گروه‌های خبری، نشریات پرمخاطب و نوشته‌های ضدتکامل گراها^۱ دیده می‌شود. (۳۹)

¹ Anti-evolutionists

... فصل ۲: داروین و DNA: یافته‌های جدید علم ژنتیک بی ارزش بودن مدل‌های حیوانی را نمایان می‌کند. ۳۱



National
Institutes
of Health

National Human Genome Research Institute
Division of Intramural Research



شکل ۲-۱

تحت نتیجه این دستاورد و سایر دستاوردها دانشمندان به مرور فرآیندهای مولکولی درگیر در تکامل را دریافتند. امروز دانشی که ما نسبت به نحوه عملکرد تکامل در سطح مولکولی داریم بی‌اعتباری مدل‌های حیوانی را نمایان می‌سازد. به منظور درک عمیقتر این مطلب و اطلاع یافتن از این که چگونه روش‌های غیرحیوانی باب‌های جدیدی در علم گشودند، بهتر است برخی مفاهیم پایه‌ای مربوط به بیولوژی سلولی و ژنتیک را مرور کنیم.

خلاصه‌ای از بیولوژی سلولی

حیات چیست؟ - حداقل از دیدگاه علوم زیست‌شناسی و شیمی تمام موجودات زنده از سلول تشکیل شده‌اند، و موجودات پیچیده‌تر از اسب گرفته تا انسان از چندین میلیارد سلول تشکیل شده‌اند. هر کدام از این سلول‌ها عملکرد مخصوص خود را دارد، به طور مثال سلول‌های عصبی پیام‌ها را به مغز می‌رساند، در حالی که سلول‌های ماهیچه‌ای حرکات بدن را کنترل می‌کنند. سلول واحد پایه‌ای حیات و کوچکترین واحد ساختاری ارگانیزم‌های زنده‌ای است که به طور مستقل قادر به رشد و تولید مثل بوده و همانند خود گیاهان، حیوانات و اشخاص که از آن تشکیل شده‌اند، زنده است. سلول با روش خودش متولد می‌شود، تنفس می‌کند، تغذیه می‌کند، مواد زائد دفع می‌کند و در نهایت می‌میرد. ساختار سلول عمدتاً از پروتئین‌ها تشکیل شده و پروتئین‌ها خود از موادی به نام آمینواسیدها ساخته شده‌اند. پروتئین‌ها در ساخت، نگهداری و ترمیم بافت‌ها نقشی حیاتی بر عهده دارند.

پروتئین‌ها در تمامی فرآیندهای زیستی که در بدن رخ می‌دهد نقش دارند و بنابراین برای حیات ضروری هستند. آن‌ها به بدن دستور می‌دهند که سلول بیشتری بسازد و یا برخی از سلول‌ها را نابود کند. آن‌ها تمامی جنبه‌های متابولیسم را هدایت می‌کنند. آن‌ها به تنفس کمک می‌کنند؛ به عنوان پیغامبرهای شیمیایی بین سلول‌ها و بخش‌های مختلف بدن عمل می‌کنند؛ حرکت مواد در داخل و بیرون سلول را هدایت می‌کنند و مواد غذایی را می‌شکنند تا بدن بتواند آن‌ها جذب کند. همان‌طور که هر سلول عملکرد متفاوتی دارد، پروتئین‌ها نیز چنین هستند. به طور مثال، آنزیم‌ها انواعی از پروتئین‌ها هستند که واکنش‌های شیمیایی را تسریع می‌کنند. آلبومین^۱ یکی از پروتئین‌های موجود در خون است که به وسیله نگهداری مایعات در خون و جلوگیری از نشت آن‌ها به بافت‌ها باعث حفظ تعادل مایعات بدن می‌شود. آنتی‌بادی‌ها دسته‌ای دیگر از پروتئین‌های خون هستند که از بدن در برابر بیماری‌ها محافظت می‌کنند. چندین پروتئین می‌توانند عمل مشترکی انجام دهند و در مقابل یک پروتئین می‌تواند چندین عملکرد داشته باشد.

¹ Albumin

... فصل ۲: داروین و DNA: یافته‌های جدید علم ژنتیک بی ارزش بودن مدل‌های حیوانی را نمایان می‌کند. ۳۳

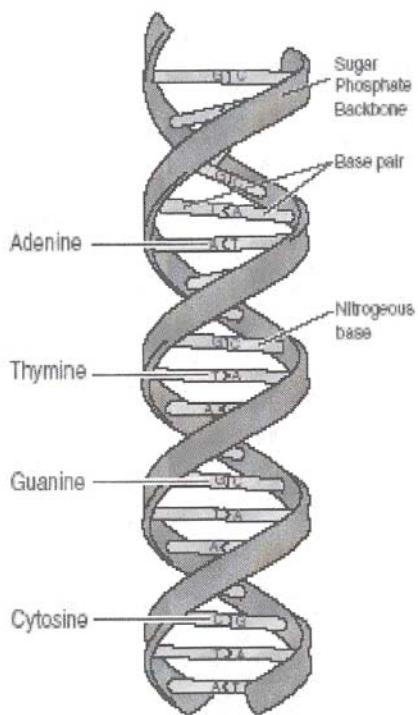
هسته مرکز کنترل کننده سلول است، به عبارت دیگر هسته تمام فعالیت‌های سلول را هدایت می‌کند. در داخل هسته کروموزومها^۱ قرار دارند (شکل ۱.۲ را ببینید). کروموزومها رشته‌های طویل ریسمانی شکل هستند که از دئوکسی ریبونوکلیک اسید^۲ (DNA) تشکیل شده‌اند و به کمک پروتئین‌ها به صورت فشرده روی هم قرار گرفته‌اند (شکل ۲.۲ را ببینید). ژن‌ها قطعاتی از DNA هستند و کد کننده فرامینی می‌باشند که طبق آن سلول می‌تواند پروتئین خاصی را بسازد (شکل ۳.۲ را ببینید). هر سلول ده‌ها هزار ژن دارد و تفاوت میان تمامی گونه‌های حیات در ژن‌های آن‌ها نهفته است. یک ژن ممکن است توضیح آن باشد که چرا برخی دوندۀ دو سرعت و برخی دیگر دوندۀ مسافت‌های طولانی می‌شوند (۴۰). ژنوم^۳ مجموعه‌ای از تمام ژن‌هایی است که یک گونه در کروموزوم‌های خود دارد.

¹ Chromosomes

² Deoxyribonucleic acid

³ Genome

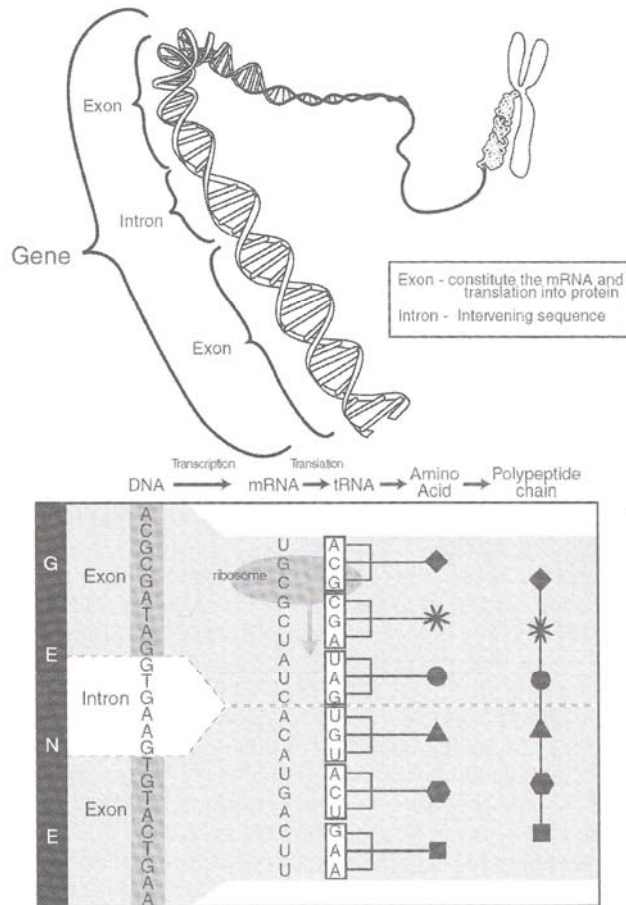
Deoxyribonucleic Acid (DNA)



شکل ۲-۲

... فصل ۲: داروین و DNA: یافته‌های جدید علم ژنتیک بی ارزش بودن مدل‌های حیوانی را نمایان می‌کند. ۳۵

Gene Advanced



شکل ۲-۳

اکثر مردم با شکل DNA که شبیه یک مارپیچ مضاعف یا پله‌های مارپیچ است آشنا هستند (شکل ۲.۲). اما واقعا این مارپیچ از چه اجزایی ساخته شده است؟ اسکلت قند-فسفات این مارپیچ، بازهای آلی پراهمیت DNA را مانند پله‌های نردبان در جای خود نگه می‌دارد. ۴ نوع باز نوکلئوتیدی در DNA وجود دارد - آدنین (A)، گوانین (G)، تیمین (T) و سیتوزین (C). این بازها همیشه به صورت جفت قرار دارند. آدنین با تیمین (AT) و سیتوزین با گوانین (CG) جفت می‌شود و به آن‌ها جفت باز گفته می‌شود. زنجیره فسفات و قند همانند محورهای عمودی پلکان و جفت بازها همانند پله‌ها هستند. در انسان، مولکول‌های DNA از بیش از ۱۰۰ میلیون جفت باز تشکیل شده‌اند.

بنابراین، ژنوم حاوی دستورالعمل‌های ساخت پروتئین‌هایی است که ارگانیزم برای حیات خود به آن‌ها محتاج است. هر سلول ۴۶ کروموزوم متشکل از DNA دورشته‌ای را داراست. هر کروموزوم از ۵۰ تا ۲۵۰ میلیون باز آلی تشکیل شده است. درست است که هر سلول ۱۰۰٪ DNA موجود زنده را در خود دارد اما سلول‌های مختلف به پروتئین‌های مختلف احتیاج دارند، بنابراین در سلول‌های مختلف ژن‌های مختلفی فعال و یا "بیان" می‌شوند. سلول ژن‌هایی را که به آن نیاز دارد فعال می‌کند و ژن‌هایی را که نیاز ندارد خاموش می‌کند. برخی از ژن‌ها در تمام طول حیات موجود زنده خاموش می‌مانند در حالی که برخی دیگر تقریباً به طور مداوم روشن هستند. (یکی از دلایل این پدیده این است که سلول‌ها در پاسخ به پیام‌های شیمیایی و محیطی به انواع مختلفی از سلول‌ها تمایز می‌یابند. بدین ترتیب دو سلول ممکن است از لحاظ ژنتیکی عیناً مشابه هم باشند اما به دلیل آنکه ژن‌های مختلفی در هر کدام از آن‌ها فعال می‌شود، نوعاً از یکدیگر متفاوت باشند. فعال سازی افتراقی ژن‌ها به فرآیند رگولاسیون آن‌ها بازمی‌گردد و این موضوعی است که زیست شناسان تکاملی - تکوینی به آن می‌پردازند.)

بیان ژن^۱ فرآیندی است که طی آن سلول بر اساس دستوراتی که در ژن‌ها نهفته است، پروتئین سازی می‌کند. این یک فرآیند دو مرحله‌ای است. مرحله اول به رونویسی^۲ و مرحله دوم به ترجمه^۳ مشهور است (شکل ۲.۲ و ۲.۳ را ببینید). در رونویسی RNA دخیل است که از لحاظ شیمیایی مشابهت زیادی با DNA دارد. RNA همانند DNA زنجیره بلندی از واحدهای نوکلئوتیدی است. اما برخلاف DNA که تنها در هسته یافت می‌شود، RNA ممکن است در هر بخشی از سلول یافت شود. طی رونویسی، سلول یک کپی از جنس RNA از یکی از رشته‌های DNA ژن می‌سازد. بخشی از DNA واپیچیده و دو رشته از هم گسسته

¹ Gene expression

² Transcription

³ Translation

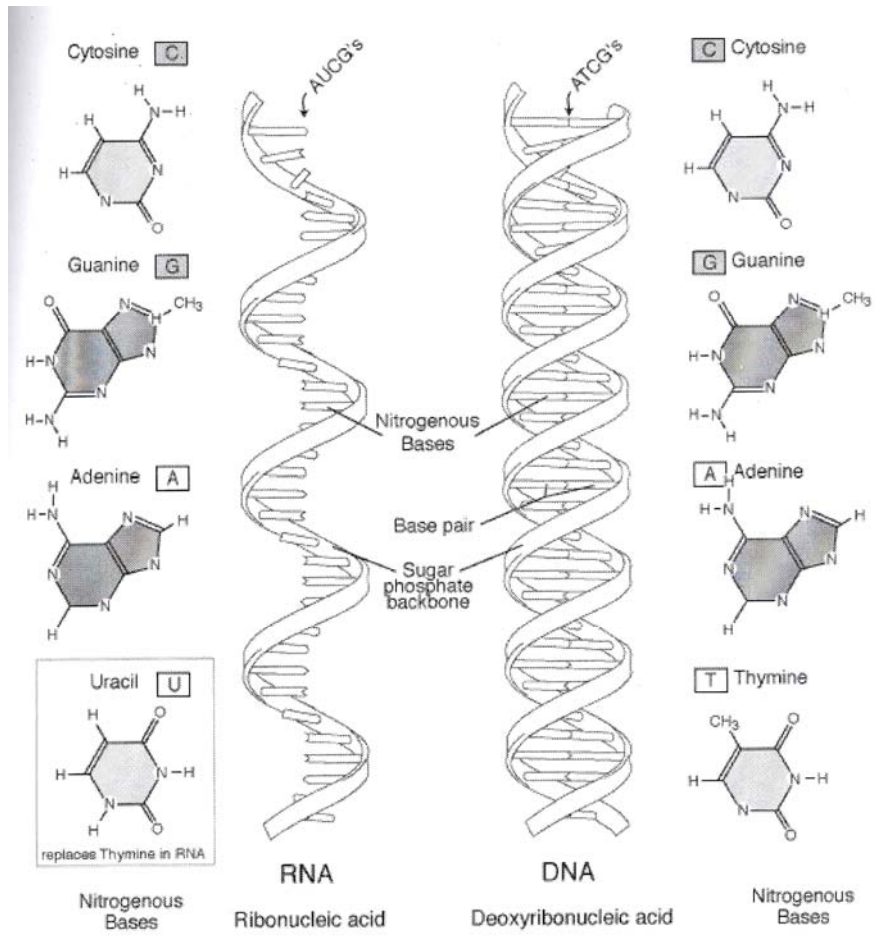
... فصل ۲: داروین و DNA: یافته‌های جدید علم ژنتیک بی ارزش بودن مدل‌های حیوانی را نمایان می‌کند. ۳۷

می‌شود و در این حالت یکی از رشته‌ها الگویی برای پشت سر هم قرار گرفتن بازهای RNA می‌شود. بدین ترتیب یک رشته RNA به نام RNA پیغامبر^۱ (mRNA) تشکیل می‌شود. mRNA از هسته خارج شده و به کارخانه‌های پروتئین سازی موجود در سیتوپلاسم می‌رود. این کارخانه‌ها ریبوزوم^۲ نام دارند. در مرحله ترجمه، ریبوزوم کدهای mRNA را می‌خواند و بر اساس دستورات mRNA آمینواسیدها را به هم متصل می‌کند.

همان طور که نحوه قرارگیری حروف الفبا باعث ساختن کلمات می‌شود، نحوه قرارگیری A، T، C و G مشخص می‌کند که چه پروتئین‌هایی ساخته خواهند شد. پروتئین‌ها از یک یا چند زنجیره آمینواسید ساخته شده‌اند. در بدن ۲۰ نوع آمینواسید بیشترین استفاده را دارند (شکل ۲.۶ و ۲.۷ را ببینید). ترکیبات متعددی از این آمینواسیدها به یکدیگر متصل می‌شوند و زنجیره‌های طولیل پلی پپتیدی را می‌سازند.

¹ Messenger RNA

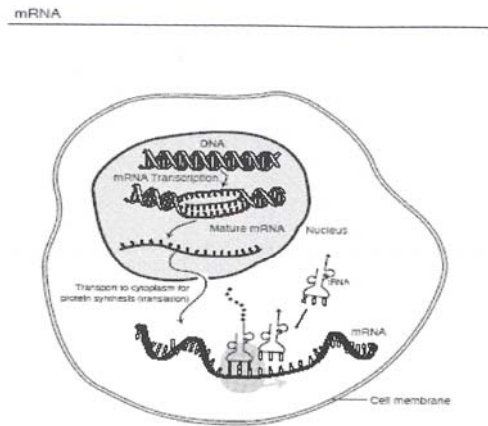
² Ribosome



شکل ۲-۴

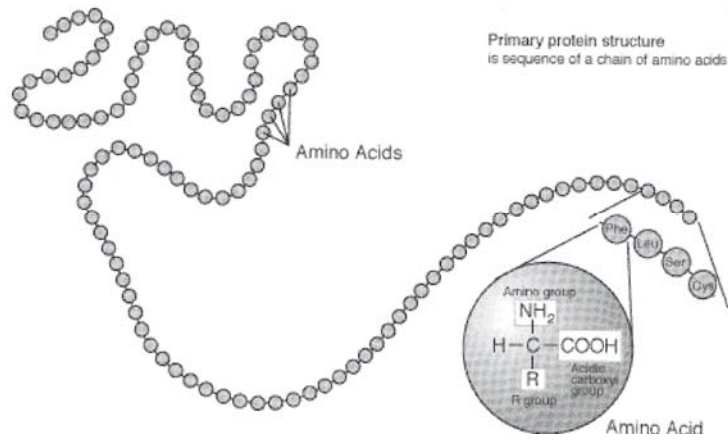
... فصل ۲: داروین و DNA: یافته‌های جدید علم ژنتیک بی ارزش بودن مدل‌های حیوانی را نمایان می‌کند. ۳۹

What Will We Do If We Don't Experiment On Animals?

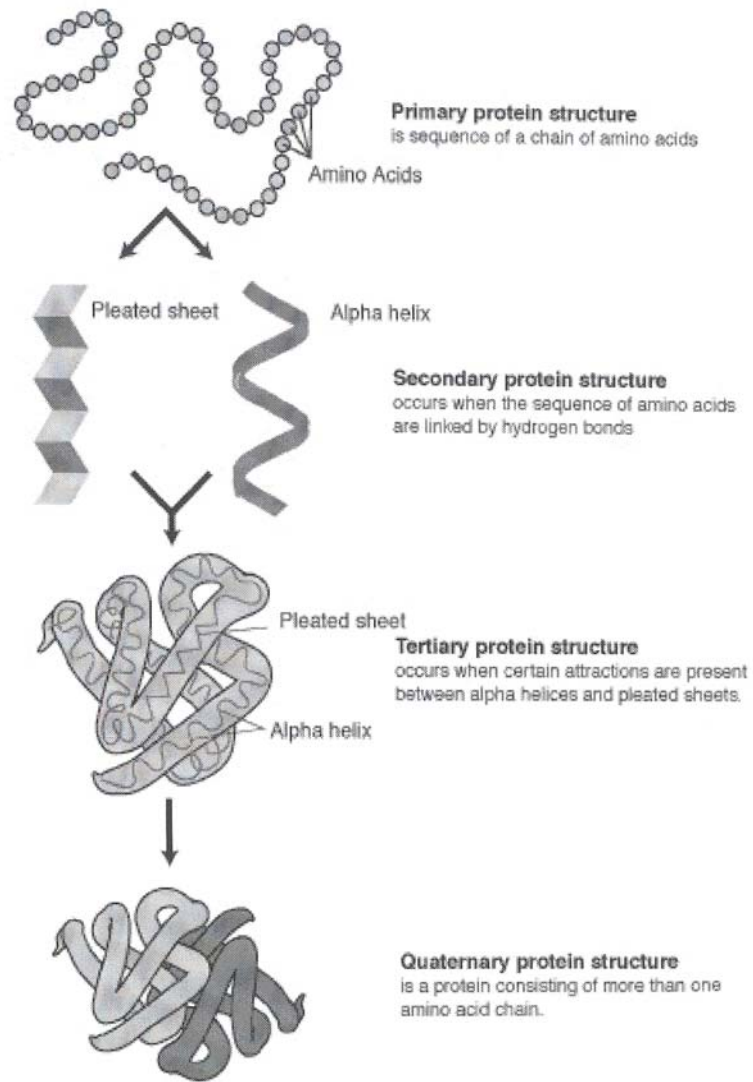


شکل ۲-۵

National Institutes of Health National Human Genome Research Institute Division of Intramural Research



شکل ۲-۶



شکل ۲-۷

... فصل ۲: داروین و DNA: یافته‌های جدید علم ژنتیک بی ارزش بودن مدل‌های حیوانی را نمایان می‌کند. ۴۱

علت اکثر بیماری‌های انسان به پروتئین‌هایی که بدن می‌سازد، تنظیم پروتئین‌ها و برهم کنش‌های بین آن‌ها باز می‌گردد. امروزه هدف علم پزشکی ساختن داروهایی است که فقط و فقط پروتئین‌های معیوب را هدفگیری نمایند. هم اکنون داروهایی نظیر Imatinib و ZD1839 mesylate و Trastuzumab چنین خصوصیتی دارند. (۴۱) در زمان نگارش این مطلب، بیش از ۱۰۰ دارو که بر اساس درک مولکولی ژن‌های سرطان طراحی شده اند، در کارآزمایی‌های بالینی قرار دارند. (۴۲)

دستورات ژنتیکی آنقدر پیچیده هستند که بروز خطا (جهش) در آن‌ها ممکن است رخ داده و برخی از این جهش‌ها منجر به بروز بیماری شود. (جهش‌ها چه از نوع تولید مثلی و چه از نوع سوماتیک باعث تغییر در ساختار DNA - از نوع حذفی و افزایشی می‌گردد. خطاهای مراحل رونویسی و ترجمه که این‌ها نیز می‌توانند به بیماری منجر شوند، از لحاظ ماهیت اندکی متفاوت هستند.) همان طور که در فصل‌های بعد خواهیم دید نقش ژن‌ها در بروز بعضی از بیماری‌ها به خوبی شناخته شده است. در سایر موارد، عامل وراثتی را در بروز بسیاری از بیماری‌ها دخیل می‌دانند، اما به طور مشخص ژن معیوب دخیل در بیماری را شناسایی نکرده‌اند. در بسیاری موارد، ژن معیوب عامل بیماری، ممکن است به طرق دیگری آسیب دیده باشد. به طور مثال سرطان به واسطه نقص در ژن‌هایی ایجاد می‌شود که رشد و تقسیم سلول را کنترل می‌کنند. اما بسیاری از مردم که به سرطان مبتلا می‌شوند به طور ارثی نقص ژنتیکی ندارند. در عوض ژن آن‌ها پس از تولد تحت تأثیر عوامل محیطی نظیر مواد شیمیایی، اشعه، و یا سایر موارد نظیر کشیدن سیگار آسیب دیده است.

تصور می‌شود که بیش از ۴۰۰۰ بیماری در نتیجه جهش‌های وراثتی ژن‌ها بوجود می‌آیند. با این حال تمامی جهش‌های ژنتیکی باعث بیماری نمی‌شوند. برخی جهش‌ها خاموش هستند، به بیان دیگر تغییر ژن منجر به تولید پروتئین غیرطبیعی نمی‌شود و بنابراین در زندگی روزمره متوجه آن نمی‌شویم. در مواردی نیز جهش ژنتیکی ممکن است آنقدر کشنده باشد که باعث سقط خودبخودی جنین شود. در مواردی دیگر نیز جهش ممکن است باعث تولید پروتئین غیرطبیعی شود، با این حال پروتئین غیرطبیعی تولید شده ممکن است فعالیت داشته باشد اما نه به خوبی پروتئین سالم. به طور مثال دانشمندان برخی آلل‌ها^۱ (شکل‌های مختلف یک ژن) را که آپولیپوپروتئین E^۲ را کد می‌کنند، با بروز بیماری قلبی و آلزایمر مرتبط می‌دانند. مثال‌های بی شمار دیگری نیز هستند که در فصل‌های آینده به آن خواهیم پرداخت.

^۱ Allels

^۲ apolipoprotein-E

چرا یک حیوان نمی‌تواند مدل حیوان دیگر باشد؟

اکنون ممکن است این سوال مطرح شود که اگر تقریباً ریشه تمام بیماری‌ها به ژن‌ها باز می‌گردد و ژن‌ها از DNA تشکیل شده‌اند و اجزای تشکیل دهنده DNA در تمام موجودات زنده روی زمین یکسان است، چرا از حیوانات نمی‌توان برای مطالعه بیماری‌های انسان استفاده کرد؟ خصوصاً آنکه انسان و شامپانزه به میزان ۹۹/۴ درصد با یکدیگر اشتراک ژن دارند. (توجه داشته باشید هر جفت توالی از DNA که به طور تصادفی ایجاد شده باشند، انتظار می‌رود حداقل ۲۵ درصد با یکدیگر شباهت داشته باشند، زیرا تنها ۴ جفت باز وجود دارد. (۴۳) آیا شباهت بالا بین دوگونه نیز راهگشا نیست؟ متأسفانه خیر. همچنانکه اکنون به توضیح آن می‌پردازیم، حتی نزدیکترین خویشاوندان ما نیز نمی‌توانند مدل خوبی برای بیماری‌های ما باشند. در نگاه اول، ممکن است به ظاهر بتوان بر اساس شباهت‌های تکاملی پیش بینی نمود که بتوان از حیوانات برای مدل سازی بیماری‌های ما استفاده کرد. اما نهایتاً با درک بیشتر زیست‌شناسی تکوینی در تلفیق با دانش ما از زیست‌شناسی مولکولی می‌توانیم دریابیم که چرا این گونه نیست.

Hugh LaFollette و Niall Shanks در "علم سبانه: معضلات آزمایشگری حیوانی"^۱

یک پرسش اساسی هستی‌شناختی را مطرح می‌کند:

از آنجا که گونه‌هایی که با یکدیگر رابطه تبار شناختی^۲ دارند (مانند پستانداران) همگی از یک گونه اجدادی اشتقاق یافته‌اند، انتظار داریم از برخی جهات شباهت‌های بیولوژیک با یکدیگر داشته باشند. اما، تکامل ایجاب می‌کند که تفاوت‌های مهمی نیز بین گونه‌ها انتظار داشته باشیم؛ چرا که هر گونه با زندگی در زیست بوم خود تطابق یافته است. با این وجود تئوری داروین به ما نمی‌گوید این تفاوت‌ها چه اندازه زیاد و معنی دار هستند. این وضعیت مشکل هستی‌شناختی، رجوع به اصل اولیه را پیش می‌آورد. آیا شباهت میان گونه‌ها آنقدر زیاد و عمیق هست که بتوان یافته‌های حاصل از آزمایشات حیوانی را برای انسان به کار برد؟ و یا این که آیا تفاوت‌های بیولوژیک از لحاظ کمی و کیفی آنقدر زیاد هست که بتوان تسری دادن این مطالعات به انسان‌ها را از لحاظ علمی به زیر سوال برد؟ (۴۴)

Lewis Wolpert در اثر خود بنام "پیروزی رویان"^۳ به این پرسش تا حد زیادی پاسخ

داده است:

¹ Brute Science: Dilemmas of Animal Experimentation

² Phylogenetic

³ Triumph of the Embryo

... فصل ۲: داروین و DNA: یافته‌های جدید علم ژنتیک بی ارزش بودن مدل‌های حیوانی را نمایان می‌کند. ۴۳

مقایسه بدن انسان با شامپانزه شباهت‌های زیادی را نشان می‌دهد. به طور مثال دست و پای آن‌ها مشابه دست و پای ماست هر چند که در تناسب اندازه دست و پا با بدن کمی با هم تفاوت داریم. اگر به اندام‌های داخلی نگاه کنیم نمی‌توانیم تفاوت زیادی بین قلب و کبد شامپانزه و انسان بباییم. حتی اگر سلول‌های این اندام‌ها را نیز مطالعه کنیم باز خواهیم دید که شباهت بسیار زیادی با یکدیگر داریم. با این وجود ما از شامپانزه‌ها بسیار متفاوتیم. ما هیچ نوع سلولی نداریم که شامپانزه فاقد آن باشد، شامپانزه نیز هیچ سلولی که ما فاقد آن باشیم را ندارد. تفاوت بین ما و شامپانزه به ساختار فضایی سلول‌ها باز می‌گردد. (۴۵)

و همین طور King و Wilson درباره ساز و کارهایی که منجر به تفاوت در فضایی ساختار سلول‌ها می‌شوند می‌نویسند:

تفاوت‌های کوچک میان برنامه زمانی فعال سازی و یا سطح فعالیت یک ژن می‌تواند سیستم‌های کنترل کننده تکامل جنین را به میزان چشم‌گیری تحت تأثیر قرار دهد. بنابراین تفاوت‌های ارگانیسمی میان انسان و شامپانزه ممکن است نتیجه تغییرات ژنتیکی در چند سیستم تنظیم کننده باشد. . .

به زبان ساده، تفاوت میان انسان و شامپانزه (و البته تفاوت میان تمامی گونه‌ها) تنها به ساختار DNA باز نمی‌گردد، بلکه به نحوه تنظیم ژن‌ها (الگوی خاموش و روشن شدن آن‌ها) نیز وابسته است. در سگ یا گل آفتابگردان و در انسان یا اسب آبی حیات در پایه‌ای ترین سطح میکروسکوپی خود از واحدهای مشابه DNA (آدنین/تیمین و سیتوزین/گوانین) تشکیل شده است و این واحدها طی فرآیند یکسانی کنار یکدیگر قرار می‌گیرند. اما حتی تفاوت‌های بسیار اندک در توالی ژن‌ها و یا تنظیم آن‌ها می‌تواند تفاوت‌های بزرگی در نحوه پاسخ دهی یک موجود زنده به غذا، محیط و یا داروها ایجاد کند. Shanks و Lafollette در جایی دیگر می‌گویند فهم نقش ژن‌های تنظیم کننده در تکامل:

برای فهم دقیق پدیده‌های زیستی ضروری است. این امر در ابتدا باعث می‌شود تمرکز خود را نه فقط بر روی تفاوت‌ها و شباهت‌های موجود میان ارگانیسم‌ها، بلکه بر روی شباهت‌ها و تفاوت‌ها در مکانیزم‌های تنظیمی نیز معطوف نماییم. در وهله بعد، حقیقت مهمی در خصوص سیستم‌های پیچیده و تکامل یافته حیوانی بر ما نمایان می‌شود: تفاوت‌های اندک میان این سیستم‌ها می‌تواند اهمیت زیستی زیادی داشته باشد. تفاوت‌های بزرگ میان گونه‌ها تفاوت ژنتیک زیادی را بین آن‌ها ایجاد نمی‌کند. در عوض، حتی تفاوت‌های اندک در صورتی که طی تکوین گونه فرصت بروز داشته باشند، می‌توانند تأثیرات مهمی در مورفولوژی و فیزیولوژی گونه داشته باشند.

ژن‌های ساختاری مسئول ساخت پروتئین‌های تشکیل دهنده ساختار بدن هستند. ژن‌های تنظیم کننده، ژن‌های ساختاری را خاموش و روشن می‌کنند، بنابراین تکوین جنین و ارگانیزم را تحت تأثیر قرار می‌دهند. دانشمندان امروزه دریافته‌اند که نقش ژن‌های تنظیم کننده در بروز تفاوت‌های بین گونه‌ها بسیار پررنگ تر از ژن‌های ساختاری است. Gerald Weissman در اثر خود به نام "سال ژنوم"^۱ می‌نویسد:

مشکل (و از بعضی جنبه‌ها تناقض) این است که توالی پروتئین‌ها و ژن‌ها در شامپانزه‌ها و انسان بسیار مشابه است. در واقع پروتئین‌های انسان و شامپانزه حدود ۹۹ درصد در سطح آمینواسیدها تشابه دارند و به طور رایج فرض می‌شود که همین درصد تشابه در سطح DNA نیز موجود است. اما هیچ کس این دو گونه را با یکدیگر اشتباه نمی‌گیرد. آنچه که این مثال نشان می‌دهد این است که تنها تفاوت بسیار اندکی می‌تواند باعث افتراق بین دو گونه شود و دلیل احتمالی این امر ممکن است به علت وجود درصد بیشتری از تفاوت در الگوهای بیان ژن باشد. البته هر چه دو رده اشتقاق یافته مدت زمان بیشتری جدا از یکدیگر تکامل یابند، تفاوت‌های ژنتیکی بین آن‌ها افزایش می‌یابد. با این وجود، درک این نکته که تفاوت‌های ژنتیکی کلی میان دو رده که به تازگی از یکدیگر جدا شده اند بسیار اندک است، انسان را به حیرت وادار می‌دارد و این چنین است که تنوع زیستی روی سیاره ما تا این حد گسترده است. (۴۷)

در ۴ دسامبر ۲۰۰۲، کنسرسیوم بین المللی توالی یابی ژنوم موش^۲، ژنوم تقریباً کامل شده موش (۹۶ درصد) را منتشر ساخت. همچنین اعلام داشت که تحلیل مقایسه ای ژنوم‌های انسان و موش را تقریباً به اتمام رسانده است. این اولین باری بود که ژنوم انسان با ژنوم یک حیوان دیگر مقایسه شده است. مطالعه انجام شده تخمین زد که DNA عملکردی موش و انسان به میزان ۹۷.۵ درصد با یکدیگر شباهت دارند - حداکثر ۲ درصد کمتر از میزان شباهت ژنوم انسان و شامپانزه - و این نشان می‌دهد هیچ کدام از ژنوم‌های انسان و موش از زمان اشتقاقشان از جد مشترک خود که در ۱۰۰ میلیون سال پیش می‌زیسته تغییر زیادی نکرده است. (۴۸) این مطالعه باعث شد Tim Hubbard سرپرست تیم آنالیز ژنوم در Sanger Institute واقع در کمبریج انگلستان اهمیت این ۲.۵ درصد تفاوت را نادیده بگیرد و در عوض به این باور برسد که ژن‌ها ممکن است تماماً مشابه باشند و تفاوت میان گونه‌ها ممکن است در نتیجه تفاوت میان نواحی تنظیم کننده ژن‌ها باشد (۴۹).

¹ The Year of the Genome

² The International Mouse Sequencing Consortium

بسیاری از محققینی که از موش‌ها استفاده می‌کنند این یافته را یک اکتشاف بزرگ قلمداد می‌کنند و معتقدند آزمایش روی موش‌ها به آن‌ها این فرصت را میدهد که درباره نحوه عملکرد ژن‌های انسانی بیشتر بیاموزند و این منجر می‌شود که بیماری‌های انسان را بیشتر بشناسند و درمان‌های بهتری برای آن بیابند. این ایده این گونه عملی می‌شود که تمام ژن‌های موش را به طور یک به یک از کار بیاندازیم و بدین وسیله عملکرد آن ژن را یافته و عملکرد ژن‌های فرضا متناظر آن را در انسان بشناسیم. پیش فرض این است که ژن‌های مشابه در موش و انسان عملکرد مشابهی دارند. اما همان طور که دیدیم، تنها این که ژن‌های ما و موش مشابه است، بدین معنی نیست که نحوه تنظیم آن‌ها نیز یکسان بوده و عملکرد یکسانی دارند. یکی از مثال‌های جالب در این ارتباط، کشف اخیر است که نشان می‌دهد نقص در یک ژن خاص در انسان موجب بروز تومور چشمی در کودکان می‌شود اما نقص همین ژن در موش، موجب سرطان مغز می‌شود، نه تومور چشمی.

با در نظر گرفتن مثال بالا استفاده از موش برای یافتن درمان برای بیماری‌های انسان چه معنایی دارد؟ روشن است که بی معنی است. زیست‌شناسی به نام Joe Nadeau می‌گوید: با وجود تمام شباهت‌ها، موش موش است و انسان انسان.

این ادعا که موش و انسان در سطح بیوشیمیایی حیوانات مشابهی هستند ولی ظاهری متفاوت دارند، نیز صحیح نیست. به علاوه نادرست است که شباهت ژنتیکی میان گونه‌ها را مدنظر قرار دهیم، زیرا جزئیات تفاوت بین گونه‌ها در (تنظیم) برهم کنش‌های میان ژن‌های حفاظت شده است (تفاوت در تنظیم کننده‌های بالادست چنین ژن‌هایی همگام با اهداف پایین دست آن‌ها) و نه خود ژن‌ها. مشابهت ژنتیکی در مقابل تفاوت فنوتیپی بین انسان و موش را می‌توان به یک کیبورد تشبیه نمود که دو موسیقی متفاوت با آن نواخته می‌شود. در این مثال یکسان بودن کیبورد ملاک قضاوت نیست، بلکه باید دانست که تفاوت در ترتیب و زمان فشار دادن کلیدهای کیبورد نهفته است (کلیدها معادل ژن‌های ساختاری است و فشار دادن یا ندادن کلیدها توسط ژن‌های تنظیم کننده صورت می‌گیرد).

تفاوت‌های بسیار اندک در توالی و تنظیم ژن می‌تواند منجر به تفاوت‌های عمیق زیستی، فیزیولوژیک و شیمیایی میان گونه‌ها شود. این پایه ای ترین دلیل است که توضیح می‌دهد چرا مدل‌های حیوانی از مدافنده و حتی خطرناک هستند. از آنجا که ارگانسیم‌های زنده سیستم‌های پیچیده ای هستند و ارتباط آن‌ها با هم به صورت غیرخطی است، تسری دادن نتایج آزمایش بین گونه‌ها ذاتا غیرقابل پیش بینی است.

عامل دیگری که باعث تفاوت بین گونه‌ها می‌شود، اپی ژنتیک^۱ است. اپی ژنتیک شاخه‌ای است که به مطالعه فرآیندهای واپیچیدگی کروموزومی دخیل در تکوین ارگانیزم‌ها می‌پردازد. (پدیده‌هایی نظیر غیرفعال شدن کروموزوم X در پستانداران جنس ماده و خاموش شدن ژن در یک ارگانیزم را می‌توان به عنوان مثال نام برد). تعریف دیگر آن عبارت است از مطالعه تغییرات وراثتی عملکرد ژن بدون تغییر در توالی DNA. به طور مثال مطالعه این که چگونه عوامل محیطی که والدین را تحت تأثیر قرار می‌دهند منجر به تغییر در نحوه بیان ژن در فرزندان آن‌ها می‌شود، به حوزه اپی ژنتیک مربوط می‌شود. همان طور که پیشتر گفته شد بسیاری از صفات از طریق DNA موجود در هسته سلول منتقل می‌شوند، اما بخشی از DNA نیز در خارج از هسته قرار دارد. این DNA خارج کروموزومی ممکن است در آینده توضیح آن باشد که چرا دوقلوهای همسان از بابت ابتلا به بیماری و پاسخ به دارو با یکدیگر تفاوت دارند. به خوبی می‌دانیم که تنها به این علت که یکی از دوقلوها از یک بیماری (به طور مثال دیابت) رنج می‌برد، موجب نمی‌شود که دیگری حتماً به این بیماری گرفتار باشد. ژن‌های هسته یکسان هستند اما DNA خارج کروموزومی و RNA لزوماً با یکدیگر مشابه نیستند. برخی معتقدند اپی موتاسیون‌ها در بسیاری از بیماری‌ها نظیر دیابت، شیزوفرنی و سرطان دخیل هستند. این ژن‌ها ممکن است سایر ژن‌ها را تنظیم کنند و بنابراین خاموش کردن آن‌ها ممکن است جلو بروز بعضی بیماری‌ها را بگیرد. (۵۰)

سخنی در خصوص کاربردهای مدل‌های حیوانی

سال‌ها قبل، پیش از تئوری تکامل داروین، پیش از کشف DNA و پیش از آن که دانشمندان به تکنولوژی امروزی دسترسی داشته باشند، ما از حیوانات در خصوص طبیعت خودمان مطالب گوناگونی می‌آموختیم. اسب‌ها قلب دارند، درست همانند ما. میمون‌ها سیستم ایمنی دارند، درست همانند ما. اما به موازات آن که از دیدگاه علم زیست پزشکی ریزتر به ماجرا می‌نگریم، متوجه می‌شویم که تفاوت بین انسان و سایر گونه‌ها بر شباهت‌های آن‌ها می‌چربد. زیست‌شناسی تکاملی پیش‌بینی می‌کند و زیست‌شناسی ملکولی تأیید می‌نماید که استفاده از یک گونه برای مطالعه بیماری و یا پاسخ به دارو در گونه دیگر اگر خطرناک نباشد، بیهوده است. (به عبارت دیگر اصول زیستی در حیوانات مشترک است، اما طی فرآیند طولانی تکامل هر گونه به روش خود تمایز یافته است) انسان و موش از اصول زیستی مشترکی تبعیت می‌کنند، اما با روش‌های مختص به خود و این نشان دهنده تاریخ تکاملی منحصر بفرد این دو گونه است. کشتی‌ها در دریا شناورند و هواپیماها در هوا پرواز می‌کنند.

¹ Epigenetics

... فصل ۲: داروین و DNA: یافته‌های جدید علم ژنتیک بی ارزش بودن مدل‌های حیوانی را نمایان می‌کند. ۴۷

هر دو از قوانین فیزیک تابعیت دارند، اما علت شناور بودن کشتی در دریا با پرواز هواپیما در آسمان یکی نیست. (

امروزه به کمک تکنولوژی قادر هستیم بیماری‌های انسان را در سطح ژن‌ها (یعنی در سطحی که افتراق گونه‌ها به مهمترین میزان خود وجود دارد) مطالعه کنیم و این موضوع نشان می‌دهد که دیگر زمان پژوهش‌هایی که با مدل‌های حیوانی انجام می‌شود، گذشته است. حتی حیوانات مهندسی ژنتیکی شده - به طور مثال موش‌هایی که یک یا چند ژن آن‌ها به منظور شبیه سازی یک بیماری غیرفعال شده و یا حیوانات تراژنی شده^۱ که ژن‌هایی از گونه‌های دیگر را دارا هستند - در شناخت بهتر بیماری‌های انسان موفق نبوده اند. چرا؟ زیرا تغییر یک یا دو ژن از ۳۰۰۰۰ ژن باعث نمی‌شود که بتوان موش را به انسان تبدیل کرد. (ژن‌های تغییر یافته با ۳۰۰۰۰ ژن دیگر برهم کنش خواهند داشت و به طرز کاملاً متفاوت با شرایط طبیعی خود در بدن انسان رفتار خواهند نمود.)

جلدها کتاب می‌توان درباره این که چگونه تحقیقات روی موش پیشرفت تحقیقات در حوزه سرطان را به بیراهه کشانده است، نوشت، اما یک مثال از نابخردانه بودن تکیه بر مدل موش در مطالعات ضدسرطان در انسان را ارائه می‌دهیم. محققین در مرکز سرطان دوک (Duke) دریافته اند که یک ژن شناخته شده عامل سرطان به نام Ras، می‌تواند با مسیری متفاوت از موش در انسان ایجاد سرطان نماید. Ras در یک سوم تمام انواع سرطان و در ۹۰ درصد انواع خاصی از سرطان نظیر سرطان پانکراس در انسان فعال می‌شود، بنابراین از اهمیت آن نمی‌توان غافل شد. دانشمندان مدت‌ها بود که فکر می‌کردند ژن Ras به طرز مشابهی در انسان و موش عمل می‌کند. اما مطالعه اخیر نشان داد ژن Ras در انسان به طرز متفاوت و با مسیر پروتئینی RalGEFs، باعث تبدیل سلول‌های عادی به سلول‌های سرطانی می‌شود. متأسفانه دانسته‌هایمان از RalGEFs اندک است. چرا؟ زیرا RalGEFs در سلول‌های موش نقشی ایفا نمی‌کنند. به عقیده Christopher Counter زیست شناس هدایت کننده این تیم تحقیقاتی " انکوژن Ras در انسان از مسیری فعالیت خود را انجام می‌دهد که کاملاً نادیده گرفته شده بود. " (۵۱)

و داستان آزمایش بر روی حیوانات این چنین است.

¹ Transgenic animals

فصل ۳

ژنومیکس، پروتئومیکس و عصر جدید

تحقیقات حوزه زیست پزشکی

من هرگز به آینده فکر نمی‌کنم، زیرا آینده خود به سرعت از راه می‌رسد.
آلبرت انیشتین (۱۸۷۹-۱۹۵۵)

امروز ۲۶ آوریل ۲۰۱۰ است. در این روز Margaret Henderson، که یک زن ۳۹ ساله و دارای ۲ فرزند است، آزمایشات سالیانه خود را تحت نظر پزشک متخصص داخلی خود دکتر Hugh Crandell انجام داد. سابقه پزشکی مارگارت نگران کننده نیست و همانند سال گذشته، معاینات پزشک مشکل خاصی را که جای نگرانی داشته باشد، نشان نداد. مارگارت به پزشک گفت برادر بزرگترش دنیس که یک دلال سرمایه گذاری است، در اواسط دهه چهلیم زندگی خود مبتلا به سرطان کولون تشخیص داده شده است. این موضوع توجه دکتر Crandell را جلب کرد و از مارگارت پرسید آیا اعضای دیگر خانواده وی نیز به این سرطان مبتلا هستند؟ او به خاطر آورد که یکی از خاله‌های وی مدتی پیش از بیماری سرطان کولون جان خود را از دست داد و پسردهایی بزرگتر وی نیز ممکن است در اثر همین بیماری فوت کرده باشد. دکتر Crandell نگران شد که ممکن است که خانواده وی سابقه ابتلا به پولیپوز خانوادگی^۱ داشته باشند. در این بیماری ارثی نادر پولیپ‌های متعددی در رکتوم و کولون ایجاد می‌شود. (به رشد غیرعادی و یا تومور در غشای موکوزی پلیپ گفته می‌شود، پلیپ‌های روده بزرگ یا کولون ممکن است بدخیم گردند.) در موارد ابتلا به پولیپوز خانوادگی، بیمار به همراه اعضای خانواده‌اش تحت پایش منظم قرار می‌گیرند، زیرا در صورتی که این وضعیت درمان نشود تا سن ۴۰ سالگی به سرطان می‌انجامد.

پزشک گزارش پاتولوژی دنیس را مطالعه می‌کند اما اثری از پولیپوز خانوادگی نمی‌یابد. از آنجا که دکتر Crandell می‌دانست که انواع دیگری از سرطان کولون نیز ممکن است وراثتی باشند، به وب سایت وراثت مندلی آنلاین^۲ مراجعه نمود. آنجا مطمئن

¹ Familial polyposis

² Online Mendelian Inheritance in Man

شد که سرطان‌های غیرپولیپوزی کولون نیز می‌توانند وراثتی باشند. وی فوراً از مارگارت خواست که آزمایش ژنتیک انجام دهد.

در زمانی که از مارگارت برای این آزمایش خون گیری می‌شد، پزشک دنیس اطلاع داد که در آزمایش ژنتیکی دنیس، یک جهش حذفی در ژن موسوم به MLH1 دیده می‌شود. این ژن وظیفه ترمیم سایر ژن‌ها را بر عهده دارد. اندکی بعد، آزمایش ژنتیک مارگارت نیز همین جهش را نشان داد و بدین صورت مشخص شد وی با ریسک بالای ابتلا به سرطان کولون و همین‌طور سرطان آندومتر مواجه است. در نتیجه این یافته‌ها، دکتر Crandell به مارگارت توصیه نمود که علاوه بر معاینه سالیانه ناحیه لگن، تحت آزمون‌های سالیانه کولونوسکوپی و التراسوند ترانس واژینال قرار گیرد. هر دو این تست‌ها موجب می‌شود که هر گونه سرطان در این ناحیه، در مراحل اولیه خود تشخیص داده شود.

۴ سال بعد، آزمون کولونوسکوپی مارگارت یک زخم پیش سرطانی را نشان داد که فوراً برداشته شد.

اکنون به ۲۶ آوریل ۲۰۱۰ می‌رویم. Adam Harwood که ۳۶ ساعت پیش در بیمارستان Mercy Memorial متولد شد، در آغوش والدینش از بیمارستان مرخص شده است. یک تراشه که حاوی اطلاعات تمام ژنوم آدام است در بازوی وی کاشته شده است. دو ماه پیش ژنوم آدام از داخل رحم آنالیز شده بود و بیماری‌هایی که وی به آن‌ها مستعد است، مشخص شد. اکنون پزشکان آدام اطلاعات لازم برای اتخاذ تصمیمات مناسب جهت جلوگیری از بیماری‌هایی که آدام ممکن است به آن‌ها مبتلا شود را در دست دارند. در مواردی که آدام به دارو نیاز دارد، داروهایش برای ایجاد بهترین بر همکنش با ژن‌های آدام تهیه خواهند شد. این داروها در سطح خود ژن‌ها و یا پروتئین‌های تولید شده توسط آن‌ها اعمال اثر خواهند کرد. در نتیجه آدام درمانی مؤثرتر و با حداقل عوارض جانبی (در صورت وجود) دریافت خواهد نمود.

سرگذشت مارگارت و آدام هر دو نشان دهنده آینده ژنومیکس و توانایی بالقوه این رشته رو به رشد علمی، در ایجاد تأثیری شگرف و مثبت در سلامتی انسان می‌باشد. در واقع از زمان کارهای علمی شجاعانه و صف شکنانه Andreas Vesalius (۱۵۱۴-۱۵۶۴) پزشک و آناتومیست بلژیکی که به عنوان پایه گذار آناتومی انسانی شناخته می‌شود، چنین انقلاب بزرگی در زمینه تحقیقات زیست پزشکی رخ نداده بود. شهرت Vesalius بیشتر از آن جهت است که خطر مجازات زندان و اعدام به علت تشریح بر روی جسد انسان را پذیرفت، زیرا در آن زمان این عمل غیرقانونی بود. کارهای علمی Vesalius، دانش آناتومی را بیش هر زمانی پیش از خود به پیش برد و رنسانس در علم پزشکی از زمان وی آغاز می‌شود. در عصر ما،

نقشه برداری از ژنوم انسان - علاوه بر آن که مثالی از ثمره تحقیقات بر روی انسان است - ارزش کمتری از کارهای Vesalius نداشته و تغییراتی که در حرفه پزشکی ایجاد کرده بسیار با اهمیت است.

دریچه‌های جدید به علم: پروژه ژنوم انسان و پروژه پروتئوم انسان

این عصر رنسانس جدید رسماً از سال ۱۹۹۰ با آغاز پروژه ژنوم انسان پدید آمد. این پروژه با تیم‌هایی متشکل از دپارتمان انرژی ایالات متحده، انستیتوی ملی سلامت^۱ و سایر گروه‌ها انجام شد و ۱۳ سال به طول انجامید. اهداف پروژه ژنوم انسان شامل شناسایی تمامی حدود ۳۰۰۰۰ ژن موجود در DNA انسان و تعیین توالی ۳۰ میلیارد جفت بازسازنده DNA انسان است (۵۲). در ژوئن ۲۰۰۰ دولت آمریکا و شرکت خصوصی Celera Genomics مشترکاً اعلام نمودند که نسخه اولیه توالی ژنوم انسان تکمیل شده است و آنالیزهای اولیه توالی DNA را در فوریه ۲۰۰۱ منتشر کردند. نسخه کامل تر یا باکیفیت تر توالی DNA انسان نیز در سال ۲۰۰۳ منتشر شد. در این نسخه، شکاف‌های موجود برطرف شد، نقاط ابهام رفع گردید و میزان خطا به یک مورد در هر ۱۰۰۰۰ باز کاهش یافت. این میزان خطا با استاندارد پذیرفته شده در پروژه ژنوم انسان مطابقت دارد. متخصصین ژنتیک اتفاق نظر داشتند که این نسخه جدید برای تشخیص بخش‌های تنظیم کننده ژن‌ها نقش حیاتی دارد. تکمیل نسخه باکیفیت توالی DNA در سال ۲۰۰۳، هم زمان بود با پنجاهمین سالگرد ارائه مدل ساختار مولکولی DNA توسط Watson, D. و Crick, C. Francis H. که آغازگر عصر ژنتیک مولکولی بود. یکی از دستاوردهای شگرف در حوزه مطالعات ریشه ژنتیکی بیماری‌ها به سال ۱۹۵۹ باز می‌گردد. در این سال که مصادف بود با ۳ سال پس از تعیین تعداد کروموزوم‌های انسان، Jerome Lejeune دریافت که بیماری معروف به سندرم داون^۲، که با علائمی نظیر معلولیت ذهنی و خصوصیات فیزیکی نظیر چشم‌های مایل به بالا، بینی صاف، کوچکی سر و کوتاهی دست‌ها شناخته می‌شود، ناشی از نقص در تعداد کروموزوم‌ها است. افراد مبتلا به سندرم داون دارای ۴۷ کروموزوم به جای ۴۶ کروموزوم یا ۲۳ جفت می‌باشند. کروموزوم اضافی در واقع جفت سوم کروموزوم شماره ۲۱ است. (امروزه سندرم داون با نام تریزومی ۲۱ شناخته می‌شود.) اندکی بعد مشخص شد که سندرم ترنر^۳ و سندرم کلاین فلتلر^۴ نیز بر اثر نقص کروموزوم‌ها پدید می‌آیند. (سندرم ترنر نقص کروموزومی در جنس مؤنث

¹ National Institute of Health

² Down's syndrome

³ Turner's syndrome

⁴ Klinefelter's syndrome

است که یکی از دو کروموزوم جنسی وجود ندارد و در نتیجه فرد دارای ۴۵ کروموزوم است. این نقص موجب می‌شود فرد مبتلا ظاهری شبیه به یک زن نابالغ پیدا کند. سندرم کلاین فلتر یک بیماری ژنتیکی در مردان است و در نتیجه وجود یک یا چند کروموزوم جنسی مؤنث حادث می‌شود. (به دنبال آن، موارد دیگری نظیر تریزومی ۱۳ که یک نقص جنینی است که باعث ایجاد نقص آناتومیک مغز، شکاف کام، شکاف لب و سایر نقایص ذهنی و جسمی می‌شود و تریزومی ۱۸ که ناشی از یک کروموزوم ۱۸ اضافی است و منجر به بروز بعضی مشکلات جسمی و قلبی عروقی می‌شود و تعدادی دیگر از نقص‌های کروموزومی شناخته شد. توانایی استخراج و کشت مایع آمنیوتیک و مطالعه آن به منظور شناسایی ناهنجاری‌های کروموزومی در سال ۱۹۶۶ آغاز شد و موجب گردید که سندرم داون و بیماری‌های آنزیمی پیش از تولد تشخیص داده شود. نقشه برداری از ژن‌های اختصاصی در کروموزوم‌های مشخص در دهه ۱۹۸۰ با پیدایش ژنتیک مولکولی رشد چشمگیری یافت. ژنتیک مولکولی سه پیامد را در پی داشت:

۱. با تأثیری که در مطالعات هیبریدهای سلول‌های سوماتیک داشت، باعث شد محققین بدون نیاز به بیان ژن انسان در سلول‌های هیبریدی، به طور مستقیم به مطالعه ژن‌ها بپردازند.
۲. موجب ابداع مولکول‌های DNA نشاندار (در ابتدا رادیواکتیو و بعدها فلورسانت) برای هیبریداسیون *in situ* با کروموزوم‌ها گردید.
۳. و از همه مهمتر ژنتیک مولکولی موجب پیدایش شمار زیادی از نشانگرهای DNA گردید که به مطالعات تبارشناسی کمک شایانی نمودند.

بیماری هانتینگتون^۱ که یک بیماری وراثتی شدید سیستم عصبی است و به واسطه یک ژن غیرعادی روی یکی از کروموزوم‌های جفت شماره ۴ حادث می‌شود، به عنوان اولین بیماری ژنتیکی بود که در سال ۱۹۸۳ به کمک تکنیک نوین تبارشناسی و با استفاده از نشانگر DNA شناسایی شد. اخیراً محققین در انستیتو پزشکی John Hopkins یک جهش ژنتیکی را شناسایی نمودند که وضعیتی مشابه بیماری هانتینگتون ایجاد می‌کند و به بیماری شبه هانتینگتون ۲ (HDL2)^۲ معروف است. این اکتشاف نه تنها به دانشمندان در درک بهتر بیماری هانتینگتون یاری می‌دهد، بلکه مشخص می‌کند چرا برخی بیماری‌ها نظیر هانتینگتون، آلزایمر و پارکینسون تنها برخی از سلول‌های مغزی را آسیب می‌رسانند و روی بقیه سلول‌ها تأثیری ندارند (۵۴). نقش تحقیقات حوزه زیست پزشکی در کشفیاتی این چنین، فراموش نشدنی است. همچنان که Richard Weinsilboun، رئیس مرکز تحقیقاتی Mayo

^۱ Huntington's disease

^۲ Huntington's disease-like 2

..... فصل ۳ : ژنومیکس، پروتئومیکس و عصر جدید تحقیقات حوزه زیست پزشکی ۵۵

Clinic's Genomics می‌نویسد: "انقلاب ژنومیکس، قرن بیست و یکم را تغییر خواهد داد و درک عمیق تر علل، درمان و در نهایت پیشگیری از بیماری‌هایی نظیر سرطان، بیماری‌های قلبی و آلزایمر را نوید می‌دهد." (۵۵).

Eugene Chan بنیانگذار ژنومیکس ایالات متحده، روزی را در آینده ای نه چندان دور مجسم می‌کند که توالی یابی سریع ژنوم، تمامی جنبه‌های ممکن در پزشکی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. Chan دستگاهی را ثبت تجاری نموده است که امیدوار است در نهایت با کمک آن بتواند کل ژنوم فرد را ظرف نیم ساعت تفسیر نماید. وی معتقد است: در آینده وقتی فردی متولد می‌شود، ژنوم وی اسکن، آنالیز و ذخیره سازی می‌گردد. این اطلاعات بعدها بازبینی خواهد شد. هزینه‌های درمانی در سایه اقدامات پیشگیرانه ای که با توجه اطلاعات ژنتیکی شما انجام می‌شود، کاهش خواهد یافت. تکوین داروها کم هزینه تر خواهد بود و این داروها بسیار بهتر از داروهای کنونی اثر خواهند داشت. آنچه که پزشکی بر پایه ژنومیکس برای ما به تصویر می‌کشد، این قابلیت است که بتوانیم داروها را طوری طراحی نماییم که تنها بر روی سلول‌های عامل بیماری اثر کنند و کمترین عارضه جانبی را به همراه داشته باشند. مردم به ویزیت پزشکی کمتری نیازمند خواهند شد، سالمتر خواهند بود، بیشتر عمر می‌کنند و کیفیت زندگی بالاتری خواهند داشت (۵۶).

پروتئومیکس^۱

وقتی اولین پیش نویس از پروژه ژنوم انسان منتشر شد، مشخص گردید تعداد کل ژن‌های بدن انسان حدود ۳۰۰۰۰ عدد است، در حالی که مدت‌ها تصور می‌شد این مقدار به ۱۰۰۰۰ یا بیش از آن می‌رسد. این یافته بر تصور نادرست و قدیمی علم بیولوژی یعنی تئوری یک ژن یک پروتئین خط بطلان کشید. طبق این تئوری هر ژن فقط و فقط یک پروتئین را کد می‌کند. امروزه می‌دانیم که ژن‌ها پلی پپتیدهایی را کد می‌کنند که در نهایت به پروتئین‌های عملکردی مبدل می‌شوند. پلی پپتیدهای ژن‌های مختلف به طرق مختلف می‌توانند با هم تلفیق شده و پروتئین‌های متنوعی را ایجاد نمایند. این یافته جدید، رنسانس جدیدی را در نوع خود رقم می‌زند: پروتئومیکس. طبق تعریف سازمان پروتئوم انسان (HUPO)^۲، پروتئومیکس شاخه‌ای است که به مطالعه عملکرد، تنظیمات و بیان پروتئین‌های مرتبط با عملکرد طبیعی سلول و یا پروتئین‌های مسبب آغاز و یا پیشرفت بیماری‌ها می‌پردازد (۵۷). از آنجا که اکثر بیماری‌ها تظاهرات خود را در سطح عملکرد پروتئین‌ها نشان

¹ Proteomics

² Human Proteome Organisation

می‌دهند، مطالعات پروتئومیکس همانند ژنومیکس تأثیرات شگرفی در ارتقای سلامتی انسان به دنبال دارد.

به دلیل کشفیات بزرگی که تاکنون در سایه پروژه ژنوم انسان صورت گرفته است، ژن‌ها در کانون توجه هستند. اما آنچه که به واقع باعث تحول در تحقیقات حوزه زیست پزشکی خواهد شد، دستاوردهای حاصل از مطالعات پروتئومیکس خواهد بود؛ زیرا پروتئین‌ها اکثر فعالیت‌های حیاتی بدن را عهده دار بوده و تشکیل دهنده اکثریت ساختارهای سلولی هستند. طبق نظر منعکس شده در مجله Science، ظهور پروتئومیکس، نمایانگر تحول در مطالعاتی است که در ادامه مسیر انقلاب ژنومیکس است. این حرکت در جهت تجزیه و تحلیل نظام مندتر گروه‌های بزرگ پروتئین‌هاست (۵۸)."

به عقیده HUPO، پروتئومیکس کاربردهای مهمی دارد که عبارتند از:

- شناسایی پروتئین‌های خاص به عنوان نشانگرهای تشخیص بیماری‌ها در مراحل اولیه، با دقت و حساسیت بالا
- اهمیت بیان کم و یا بیش از حد نرمال پروتئین‌هایی که به عنوان نشانگرهای بیماری شناخته شده‌اند در پیش‌آگهی و پایش اقدامات درمانی
- برطرف نمودن عوارض جانبی و سمیت داروها طی فرآیند غربالگری داروها و بهینه‌سازی ترکیبات رهبر^۱ در سایه دانش به دست آمده از الگوی بیان پروتئین‌ها
- شناسایی پروتئین‌ها به عنوان هدف برای ترکیبات دارویی و بنابراین ایفای نقشی پراهمیت در تکوین درمان‌های دارویی جدید (۵۹).

به عقیده Ian Humphery-Smith عضو دانشگاه Utrecht و بخش پروتئومیکس گلوکز و یکی از بنیانگذاران HUPO:

پروتئین‌ها در فهم ما از عملکرد سلول‌ها و فرآیند ایجاد بیماری‌ها نقش حیاتی دارند و بدون تلاش متمرکز بر روی پروتئومیکس، ثمره ژنومیکس چیده نخواهد شد. لزوم پروتئومیکس غیرقابل انکار است (۶۰).

پروفسور Sam Haunch از دانشگاه میشیگان در خصوص توانایی‌های بالقوه پروتئومیکس در تحقیقات سرطان گفت:

در شاخه تحقیقات سرطان، پروتئومیکس نقشی بی‌بدیل در یافتن نشانگرهای معتبر برای تشخیص زودهنگام بیماری‌ها ایفا می‌نماید. به علاوه، به موازات فهم بیشتر ما از نقش تغییر پروتئین‌ها و برهم کنش‌های میان آن‌ها در روند بیماری‌ها، پروتئومیکس در شناخت

¹ Lead compounds

..... فصل ۳ : ژنومیکس، پروتئومیکس و عصر جدید تحقیقات حوزه زیست پزشکی ۵۷

شمار زیادی از هدف‌های جدید برای پیشگیری دارویی و درمان دارویی مؤثر خواهد بود (۶۱).

پروژه پروتئوم انسان که مراحل اولیه خود را سپری می‌کند، در مطالعه پروتئین‌ها کاری را خواهد که پروژه ژنوم انسان در خصوص ژن‌ها انجام داد. پروژه پروتئوم انسان در تلاش است که مشخصات تمام پروتئین‌های بدن انسان را جمع‌آوری نماید. این پروژه از دو بخش اصلی تشکیل شده است: پروتئومیکس نمایی^۱ و پروتئومیکس کارکردی^۲. پروتئین‌های نمایی دسته‌ای از پروتئین‌ها هستند که در شرایط بیماری کمتر و یا بیشتر از میزان عادی بیان می‌شوند، بنابراین نقش شناساگر بیماری را ایفا می‌کنند. در مقابل، پروتئومیکس کارکردی اطلاعات پروتئین‌ها را بر اساس عملکردشان جمع‌آوری می‌کند.

پروتئوم به مجموعه تمامی پروتئین‌های سلول گفته می‌شود. نقشه برداری پروتئوم انسان به مراتب مشکل‌تر از نقشه برداری ژنوم است. ژنوم نسبتاً بدون تغییر است اما پروتئوم بسیار پویاتر است و در پاسخ به سیگنال‌های دریافتی از داخل و خارج سلول، دقیقه به دقیقه در حال تغییر است. پروتئین‌ها این قابلیت را دارند که مولکول‌های کوچکی را به انتهای خود متصل نمایند، در داخل سلول جابجا می‌شوند، به سایر پروتئین‌ها متصل می‌شوند و میزانشان در هر زمان متغیر است (۶۲). اما اگر هزینه و منابع کافی به آن اختصاص داده شود، نتیجه بسیار سودمند خواهد بود. چنانکه پروفسور Joachim Klosec از دانشگاه Humboldt در آلمان که بیش از ۲۵ سال در رشته پروتئومیکس تحقیق می‌کند، می‌گوید:

در صورتی که یک تلاش جهانی در جهت شناسایی نظام مند تمام پروتئین‌های انسان با در نظر گرفتن ویژگی‌های زیستی پایه‌ای، شامل ویژگی اندامک‌های سلول‌های بافتی، ویژگی مراحل تکوینی، ویژگی سنی و تنوع ژنتیکی میان افراد انجام پذیرد، پروتئومیکس به افزایش درک ما از بیماری‌های پیچیده انسان نظیر سرطان‌ها و بیماری‌های قلبی عروقی کمک شایانی خواهد نمود (۶۳).

دستاوردهای اخیر محققین در انستیتو پزشکی John Hopkins زمینه ساز کشفیات مهمی است. این محققین در سال ۲۰۰۲ موفق شدند ساختار سه بعدی بخشی از یک پروتئین موسوم به HER3 را تعیین نمایند. به عقیده Dan Leahy، پروفسور بیوفیزیک در انستیتو Hopkins در بخش علوم زیست پزشکی پایه‌ای، این دستاورد اولین فرصتی خواهد بود که بتوان به طراحی منطقی داروهای جدید برای تداخل با خانواده پروتئینی HER و احتمالاً پیشگیری یا درمان انواع خاصی از سرطان اقدام نمود. " تا زمانی که ساختار پروتئین

¹ Profiling proteomics

² Functional proteomics

را نمی‌دانیم، توانایی مان در تعیین نحوه اتصال مولکول و یا یک داروی بالقوه به آن محدود است. . . اما اکنون یک نقطه آغاز برای تعیین این که چگونه مولکول‌ها با اتصال به HER3 باعث تغییر شکل و فعال شدن آن می‌شوند، یافته ایم" (۶۴).

مثال دیگری از این که چگونه کشفیات جدید ما در زمینه پروتئین‌ها باعث پیشرفت در تحقیقات زیست پزشکی می‌شود، اکتشافات دانشمندان در کالج سلطنتی لندن (و همکارانشان از مراکز دیگر) است. آنان ژنی را یافتند که از تکثیر HIV جلوگیری می‌کند، اما خود توسط یکی از پروتئین‌های HIV مهار می‌شود. از این کشف به عنوان گامی مهم در جهت حل یکی از معماهای بزرگ این ویروس یاد شده است. محققین دریافتند که ژنی موسوم به CEM15 یک مهارکننده طبیعی HIV است. آنها نشان دادند که پروتئینی به نام فاکتور عفونت زایی ویریون^۱، CEM15 را قادر می‌سازد که از تکثیر ویروس جلوگیری کند. به عقیده Roger J. Pomeranz متخصص ویروس شناسی، این کشف می‌تواند زمینه ساز پیدایش نسل جدید داروهای درمان AIDS گردد.

نقشه‌ها و میکروآرای‌ها^۲: به کارگیری قدرت تکنولوژی در تحقیقات

ژنومیکس و پروتئومیکس

از آنجا که هزاران ژن در سلول وجود دارد که کد کننده صدها هزار پروتئین هستند آنالیز، تمامی آن‌ها کاری پیچیده و زمانبر است. شمار زیادی از تکنولوژی‌های نوین در جهت تحقق این امر تکوین یافته اند. در واقع بدون تکنولوژی بسیار کارآمد امروز و توانایی بایگانی اطلاعات زیستی عظیمی که با این تکنولوژی‌ها تولید می‌شود، نمی‌توانستیم کاری از پیش ببریم. اما به برکت وجود تکنولوژی‌هایی نظیر تراشه‌های DNA^۳ و سایر پیشرفت‌های مهم صورت گرفته، دانشمندان اکنون می‌توانند هزاران ژن را همزمان آنالیز کنند. هم چنان که بیل کلینتون در سخنرانی خود در سال ۱۹۹۸ گفت: " تراشه‌های ژنی، نقشه راهی را برای پیشگیری از بیماری‌ها در طول عمر فرد فراهم می‌آورند. "

از آنجا که پروژه ژنوم انسان شباهت میان انسان‌ها را آشکار ساخت، دانشمندان تلاش نمودند که مشخص کنند کدام ژن‌ها عامل تفاوت بین انسان‌ها هستند.

میکروآرای‌های DNA^۴ – که به تراشه‌های DNA یا تراشه‌های ژن نیز معروف هستند – یکی از ابزارهای انقلابی جدید است که با سرعت بالای آنالیز ژنتیکی، امکان بررسی این

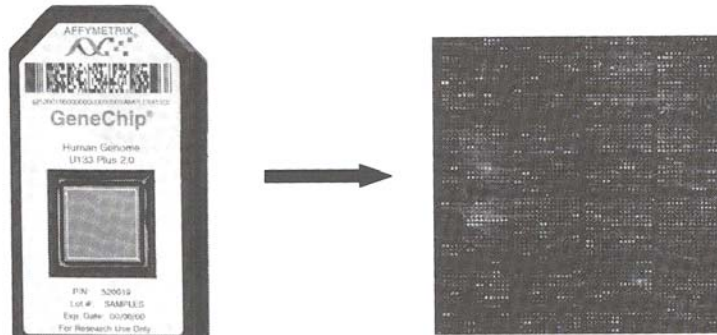
¹ Virion infectivity factor (Vif)

² Microarrays

³ DNA chips

⁴ DNA microarrays

تفاوت‌ها را به دانشمندان می‌دهد (شکل ۳.۱ را ببینید). میکروآرای‌های DNA با فرآیندی مشابه با فرآیند ساخت ریزتراشه‌های کامپیوترها تولید می‌شوند. هر میکروآرای متشکل از یک پلیت شیشه‌ای است که از قطعات DNA که در یک شبکه چیده شده‌اند، پوشیده شده است.

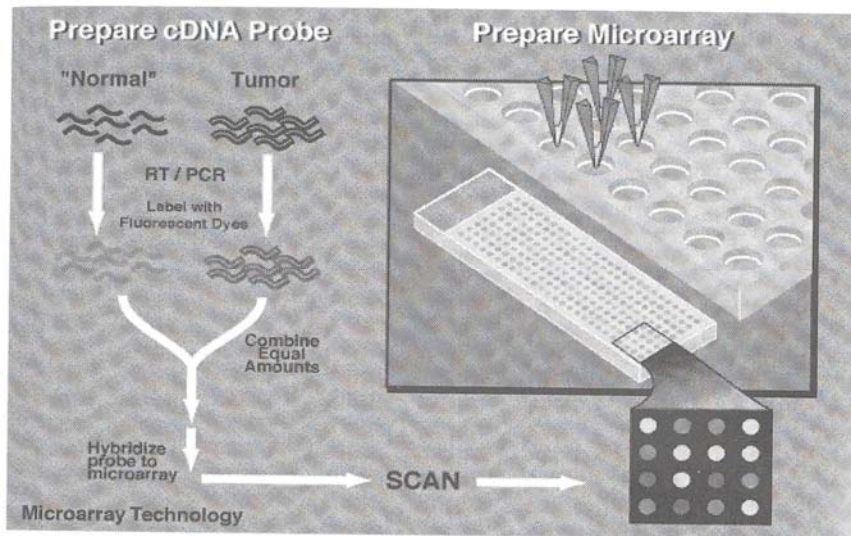


شکل ۳-۱

میکروآرای یک ورقه شیشه‌ای یا نایلونی است. درون این ورقه سوراخ‌های زیادی است که داخل آن‌ها نمونه‌های کوچکی از DNA قرار گرفته است. هر کدام از این نمونه‌ها ژن متفاوتی را شناسایی می‌کند. اساس طراحی میکروآرای‌ها توانایی اتصال یک رشته DNA به توالی مکمل خود می‌باشد.

این تراشه‌ها دانشمندان را قادر می‌سازد که با بررسی آنی برهم کنش میان هزاران ژن، بخش‌های بزرگی از ژنوم را مطالعه نمایند. برای شناسایی جهش‌های ژنتیکی، دانشمندان در ابتدا یک نمونه از DNA که می‌خواهند آزمایش کنند و نمونه دیگری که فاقد جهش مورد نظر است را تهیه می‌نمایند. سپس DNA را به حالت تک رشته‌ای درآورده و برای راحت‌تر شدن کار، آن‌ها را به قطعات کوچکتری تبدیل می‌کنند. سپس قطعات را با رنگ‌های فلورسانت، نشاندار می‌کنند - نمونه تست را با یک رنگ و نمونه عادی را با رنگی دیگر. هر دو این نمونه‌ها به یک تراشه منتقل می‌شوند که حاوی توالی DNA تک رشته ای ژن نرمال است. به نمونه‌ها فرصت داده می‌شود که با ژن‌های موجود در تراشه هیبرید (یا متصل) شوند. اگر در نمونه تست، جهشی وجود نداشته باشد، هر دو نمونه با توالی موجود در تراشه، اتصال برقرار می‌کنند. (توالی‌های DNA که کاملاً با یکدیگر تطابق دارند با قدرت بیشتری نسبت به توالی‌هایی که در نقاطی دارای عدم تطابق هستند، به هم متصل می‌شوند.) اگر نمونه تست حاوی ژن جهش یافته باشد، در نقطه ای که جهش رخ داده اتصال به خوبی انجام نخواهد

شد. الگو و شدت نور گسیل شده، نمایانگر فعالیت هر یک از ژن‌های موجود در تراشه است (شکل ۲.۳ را ببینید).



شکل ۲-۳

در مطلبی با عنوان " انقلاب سرطان " که در New Scientist در آگوست ۲۰۰۳ منتشر شد، Garry Hamilton درباره اهمیت میکروآری‌ها می‌گوید: (۶۶)
 Charles Perou زیست شناس سرطان در دانشگاه North Carolina در Chapel Hill کشف نمود که سرطان سینه می‌تواند توسط چندین نوع سلول سرطانی حادث شود، در حالی که تا پیش از آن یک نوع سلول را مسئول می‌دانستند. " چندین نوع سلول هستند که منجر به پیدایش تومورهایی می‌شوند که از لحاظ ظاهری مشابه هستند اما در واقع از لحاظ بیولوژیک بسیار متفاوتند. ما در حال یافتن بیماری‌هایی در دل چندین بیماری هستیم. "
 Garret Hampton زیست شناس سرطان موسسه تحقیقاتی Novartis در San Diego می‌گوید: " برای اولین بار در حال یافتن تفاوت‌ها میان تومورهایی هستیم که از لحاظ میکروسکوپی مشابه هم به نظر می‌رسند. به کمک این یافته کلیدی می‌توانیم در آینده مشخص کنیم که بیماری که به یک نوع تومور خاص مبتلاست، پیش آگهی خوبی دارد یا خیر و این که برای وی چه نوعی از دارودرمانی مناسب است. "

تا چندی پیش طبق شواهد برآمده از آزمایشات بر روی حیوانات، متاستاز به عنوان فرآیندی شناخته شده بود که شامل مراحل است که سلول تنها پس از طی نمودن مراحل پیچیده ای از تغییرات ژنتیکی می تواند آن را بپیماید. این سلولها بسیار نادرند و تعداد آنها یک مورد از هر ۱۰ میلیون سلول تومور اولیه برآورد می شود. زیست شناسان این سلولها را همانند شرکت کنندگان مسابقات ده گانه دومیدانی می دانند - چرا که اینها سلولهای نادری هستند که می توانند از تومور اولیه بگریزند، در جریان خون زنده بمانند، بر سیستم ایمنی فائق آیند، به نقاط جدید هجوم ببرند، رشد عروق خونی جدید را تحریک کنند و الی آخر. اینها توجیه گر این هستند که چرا تنها ۰/۰۱ درصد از سلولهایی که دائما از تومور جدا می شوند متاستاز می دهند. ضمن آن که نتیجه می شود که هر چه تومور بزرگ تر باشد، امکان متاستاز دادن آن نیز بالاتر می رود.

اما نتایج مطالعات میکرواری که در ماه ژانویه به چاپ رسید این استدلال را به چالش کشید. Sridhar Ramaswamy که از دانشگاه پزشکی هاروارد با Golub همکاری داشت، مطالعات خود را با هدف شناسایی تفاوت های ژنتیکی میان سلولهای توموری اولیه و سلولهای متاستاز دهنده، آغاز نمود. با کمال شگفتی، وی دریافت که شناسه های ژنتیکی سلولهای متاستاز دهنده، در برخی تومورهای اولیه نیز وجود دارد. این یافته امکان این را بالا می برد که سلولهایی که در آینده قرار است متاستاز بدهند، شناسه های متمایز کننده خود را در همان مراحل اولیه که به عنوان سلول تومور تشخیص داده می شوند، در خود دارند. Ramaswamy به منظور آزمون این یافته، شناسه های ژنتیکی سلولهای متاستاز دهنده را در نمونه هایی از سلولهای تومور اولیه ریه مورد مطالعه قرار داد. او دریافت که برخی از نمونه ها دارای شناسه ژنتیکی متاستاز هستند و برخی دیگر فاقد آن می باشند. وی با مطالعه داده های بدست آمده از بیمارانی که از آنها نمونه برداری شده بود، دریافت که سلولهای توموری اولیه که دارای شناسه متاستاز هستند با احتمال بالاتری گسترش یافته و باعث مرگ بیمار می شوند.

Ramaswamy ادعای خود را با پیش بینی موفقیت آمیز احتمال متاستاز در انواع مختلف سرطان در بافت های مختلف بدن نظیر سینه و پروستات به اثبات رساند. این نشان می دهد که مکانیسم های ژنتیکی که تحریک کننده متاستاز است، به رغم آنچه پیشتر تصور می شد، در تمامی سرطانها مشابه است. نتیجه این مطالعات این است که سرطانهایی که قرار است به نوع متاستاز دهنده تبدیل شوند، از همان ابتدا با انواع دیگر که گسترش نمی یابند تفاوت های اساسی دارند. به علاوه مشخص شده است که توانایی بالقوه سرطانها

برای گسترش و متاستاز به میزان کمتری از آنچه پیشتر تصور می‌شد، به سائز تومور بستگی دارد.

نتایج مطالعات Ramaswamy با نتایج مطالعات یک سال پیش از آن که توسط گروه‌های تحقیقاتی هلندی و آمریکایی صورت گرفت، در ارتباط تنگاتنگ است. آن‌ها با استفاده از میکروآری در جست و جوی ژن‌هایی بودند که فعال بودن آن‌ها در سلول‌های سرطان سینه اولیه به منزله چراغ خطر برای متاستاز است. امروزه تمامی بیماران مبتلا به سرطان سینه پس از عمل جراحی، تحت شیمی درمانی قرار می‌گیرند، زیرا پزشکان جمعیت ۲۰ تا ۳۰ درصدی بیمارانی را که پس از جراحی همچنان توده‌های میکروسکوپی سلول‌های سرطانی را در بافت خود دارند، نمی‌توانند شناسایی کنند.

این که قادر باشیم پیش بینی کنیم که کدام تومورها متاستاز دهنده هستند، موجب خواهد شد بسیاری از بیماران از عوارض جانبی داروهایی که به آن نیاز ندارند، در امان باشند. با این امید، تیم هلندی-آمریکایی یک کارآزمایی بالینی را با هدف استفاده از شناسه‌های متاستاتیک برای شناسایی بیمارانی که به درمان‌های تهاجمی‌تر نیاز ندارند، آغاز نموده است. (۶۷)

از میکروآری‌ها می‌توان در شناسایی انکوژن‌ها (ژن‌های عامل ایجاد سرطان)، مطالعه چگونگی ایجاد بیماری به واسطه ژن‌ها و یا رسیدن آسیب به آن‌ها، بررسی اثرات یک ماده شیمیایی روی گروه خاصی از ژن‌ها و یا شناسایی الگوی بیان ژن در یک سلول خاص یک بافت استفاده نمود. میکروآری‌ها به دانشمندان کمک می‌کنند ژن‌های درگیر در یک بیماری را بشناسند. به عنوان مثال محققین انستیتو پزشکی ژنتیک McKusick-Nathans در John Hopkins با به کارگیری موفقیت آمیز میکروآری‌های DNA، دو ژن را شناسایی نمودند که به کمک یکدیگر موجب ایجاد بیماری Hirschsprung - یک بیماری ارثی که روده را درگیر می‌کند - می‌شوند. این مورد اولین شاهد منتشر شده بود که نشان می‌داد اسکن کل ژن به کمک تراشه‌های DNA می‌تواند در شناخت منشأ بیماری‌هایی که به واسطه چندین ژن ایجاد می‌شوند مفید باشد. دانشمندان در این مطالعه ژنوم کودکان مبتلا و والدین آن‌ها را در ۴۳ خانواده منونیت^۱ ردیابی نمودند. مطالعه روی اقوام منونیت به این علت بود که بیماری Hirschsprung در منونیت‌ها به میزان ۱ مورد از هر ۵۰۰ تولد شیوع دارد و این میزان شیوع ۱۰ برابر بیش از شیوع بیماری در کل جوامع است. دانشمندان دریافتند که تغییرات در دو ژن مشخص باید به طور همزمان وجود داشته باشد تا فرد به این بیماری مبتلا گردد. (۶۸)

¹ Mennonite

میکروارای‌های DNA به دانشمندان در شناسایی الگوهای بیان ژن سلول‌های توموری بیماران نیز کمک می‌کند و این برای پزشکان در جهت انتخاب بهترین درمان برای هر بیمار مفید است (۶۹). به طور مثال مشخص شده است که یک ژن خاص در بیماران مبتلا به لنفوم منتشر سلول‌های B بزرگ (DLBCL)^۱، به یکی از دو حالت موجود بیان می‌شود و این با پاسخ این بیماران به درمان در ارتباط است (۷۰). DLBCL رایجترین نوع لنفوم غیر هوچکین در بزرگسالان است. هر سال حدود ۱۶۰۰۰ مورد جدید ابتلا به این بیماری در آمریکا شناسایی می‌شود و دارودرمانی استاندارد آن تنها در ۴۰ درصد بیماران نتیجه بخش است. به مثالی دیگر که نشان دهنده توانمندی میکروارای‌های DNA در مطالعات بافت انسان است توجه نمایید. دانشمندان با غربالگری ۴ رده سلولی سرطان ریه انسان توانستند ژنی را شناسایی کنند که سرطان ریه را سرکوب می‌کند. آن‌ها مشاهده نمودند هر چه بیان این ژن بیشتر باشد، سرطان حالت تهاجمی کمتری خواهد داشت. دانشمندان بافت نرمال ریه را با نمونه‌های بافت سرطانی ریه ۸۰ بیمار مقایسه نمودند. آنان دریافتند که احتمال پیشرفت و وخیم شدن بیماری در بیمارانی که RNA پیغامبر CRMP-I کمتر بیان می‌شود، بیشتر است.

امروزه به کرات بیمارانی دیده می‌شوند که مبتلا به نوع مشابهی از سرطان تشخیص داده می‌شوند و تحت درمان کاملاً مشابهی قرار می‌گیرند، اما تنها درصدی از آن‌ها درمان می‌شوند. واضح است که با وجود این که برای تمامی این بیماران نوع مشابهی از سرطان تشخیص داده شده است، تفاوت‌های ژنتیکی میان بیماری آن‌ها وجود دارد. در آینده نزدیک، بررسی ژن‌ها به کمک آنالیز میکروارای DNA منجر به پیش بینی بهتر وضعیت بالینی سرطان سینه و سایر انواع سرطان خواهد شد. دانشمندان مرکز پزشکی Duke در کارولینای شمالی روابطی میان ژن‌هایی خاص و انواع مشخصی از سرطان سینه یافته‌اند و به کمک آن می‌توان پیش بینی نمود که کدام یک از انواع سرطان تهاجمی‌ترند و یا کدام یک به درمان پاسخ بهتری می‌دهند. این قبیل مطالعات به پزشک این امکان را می‌دهد که برای هر بیمار بهترین درمان را برگزیند و نتایج درمان را پیش بینی نماید. (۷۲)

از شناسایی ژن درگیر در یک بیماری تا یافتن درمان بیماری راه درازی در پیش است اما به هر صورت برداشتن گام اول ضروری است. هدف نهایی این است که نقص موجود در پروتئین محصول ژن، شناسایی گردد و نسبت به ترمیم، جایگزینی و یا حذف آن اقدام شود. در عوض می‌توان خود ژن را هدف قرار داد و آن را ترمیم، جایگزین و یا خاموش نمود.

¹ Diffuse large B-cell lymphoma

پیشرفت‌های تکنولوژی نظیر میکروآرای‌های DNA و داده‌های زیستی در دسترس که به سرعت در حال افزایش هستند، بستر رشد کمپانی‌هایی که با ژنتیک انسانی سروکار دارند را فراهم می‌کند. VARIAGENICS به طور مثال یکی از کمپانی‌هایی است که برای تحلیل نحوه اثر داروها به مطالعه ژن‌ها می‌پردازد. ژن‌های درگیر در دارودرمانی را می‌توان با مقایسه الگوی بیان ژن سلول یا بافت درمان شده با دارو و سلول یا بافت درمان نشده شناسایی نمود. (۷۳)

کمپانی Genomics Collaborative Inc. به اختصار CGI بانک بزرگی از DNA، سرم و نمونه‌های بافتی تحت انجماد انسانی را جمع‌آوری نموده است. این نمونه‌ها بر اساس اطلاعات پزشکی مفصلی از بیماران سراسر جهان جمع‌آوری شده‌اند. چنانچه در وب‌سایت این کمپانی ذکر شده، از بیش از ۱۰۰۰۰۰ بیمار نمونه‌گیری شده است و جمع‌آوری نمونه‌ها کماکان برای بیماری‌های قلبی، عروق بزرگ، بیماری‌های التهابی، متابولیک، انواع سرطان‌ها و غیره ادامه دارد. GCI در بیان اهداف خود به چالش‌ها و امیدهای تحقیقات ژنومیکس اشاره نموده است:

امروزه صنعت تحقیقات ژنومیکس مقدار محدودی از DNA ژنوم، سرم و بافت باکیفیت را می‌تواند جمع‌آوری کند که در مورد آن‌ها داده‌های بالینی شناخته شده وجود داشته و با تأمین رضایت بیماران استخراج شده باشند. این محدودیت‌ها، توانایی محققین را در جهت انجام آنالیزهای وسیع و با ظرفیت بالا به رغم وجود تکنولوژی پر قدرت و ابزارهای آنالیز امروزی کاهش می‌دهد. GCI در طرح خود موسوم به Global Repository™ بر این محدودیت غلبه نموده است و نقش برجسته‌ای در شناخت مسیرهای ژنتیکی که می‌تواند منجر به درمان‌های هدف‌گیرنده بیماری‌های پیچیده و چندژنی در جمعیت‌های مختلف شود، ایفا می‌نماید.

GCI در حال حاضر از جمعیت‌هایی که به فشار خون، دیابت نوع II، استئوآرتریت، بیماری‌های لیپیدی، استئوپروز، آسم، سرطان کولون و بیماری عروق کرونر مبتلا هستند نمونه‌های DNA جمع‌آوری نموده است. GCI داده‌های مفصلی شامل سوابق بالینی، اطلاعات مفصل دموگرافیک، سابقه خانوادگی تا سه نسل، اطلاعات تشخیص بالینی استاندارد طلایی و سابقه دارویی شامل عوارض دیده شده در هر بیمار را جمع‌آوری نموده است. GCI نمونه‌های بافتی در دو گروه بافت‌های سالم و بافت‌های سرطانی از بیماران مبتلا به سرطان‌های زیر را جمع‌آوری نموده است:

..... فصل ۳ : ژنومیکس، پروتئومیکس و عصر جدید تحقیقات حوزه زیست پزشکی ۶۵

- سینه
- مری
- ریه و پلور
- معده
- کولون
- کیسه صفرا
- غدد لنفاوی
- تیروئید
- فوق کلیه
- روده
- تخمدان و رحم
- استخوان
- پروستات
- مثانه
- سیستم عصبی مرکزی
- کلیه
- غدد بزاقی
- سرویکس
- حنجره
- پوست

CGI علاوه بر نمونه‌هایی که یک بار از هر بیمار گرفته است، به صورت ادواری نیز به نمونه‌گیری پرداخته است و بدین ترتیب امکان پایش فرآیندهایی نظیر پیشرفت بیماری و پاسخ درمانی در خلال زمان را به محققین می‌دهد. GCI در تلاش است که روابطی میان اطلاعات فنوتیپی بالینی، اطلاعات بالینی ادواری، داده‌های ژنوتیپی، بیان ژن و خصوصیات پروتئین‌ها بیابد. (۷۴)

تکنولوژی‌هایی نظیر طیف سنجی جرمی به همراه الگوریتم‌های کامپیوتری به محققین حوزه پروتئومیکس در تدوین اطلاعات پروتئین‌ها یاری می‌رساند. اکنون Gavin McBeath و Stuart L. Schreiber در دانشگاه هاروارد یک میکروآرای پروتئینی جدید ساخته‌اند که به آن‌ها امکان می‌دهد که برهمکنش پروتئین - پروتئین و برهمکنش پروتئین با مولکول‌های کوچک را مطالعه نمایند. (۷۵). به علاوه دانشمندان برای شناخت بهتر ژن‌ها و عملکرد آن‌ها به مطالعه ارگانسیم‌های ساده‌تر نیز می‌پردازند. به طور مثال با شناختن ژنی که عملکردی خاص در کرم‌های گرد دارد، می‌توانیم دریابیم این ژن در فرم اصلی خود در چندین میلیون سال پیش، بسیار پیش‌تر از آنکه در پستانداران پیچیده‌تر نظیر انسان یافت شود، چه عملکردی داشته است. تکامل، عملکرد ژن را از یک گونه به گونه بعدی تغییر می‌دهد. اما برخی عملکردها کم و بیش محافظت شده‌اند و شناخت این عملکردها در ارگانسیم‌های ساده‌ای نظیر باکتری‌ها، مخمرها، کرم‌ها، حشرات و نظایر آن بسیار ساده‌تر است تا پستانداران.

در حالی که استفاده از مدل‌های حیوانی برای تست داروها و یا مطالعه بیماری‌های انسانی امری فاقد ارزش و یا کم‌ارزش است، مطالعه ارگانسیم‌های ساده‌تر به رغم روشن‌تر شدن روزافزون پیچیدگی‌های شگفت‌آور موجودات زنده روی کره زمین، کاری ارزشمند است. نمی‌توان انکار نمود که مطالعه جانوران ساده‌تر می‌تواند به برخی ابهامات فرآیندهای پایه‌ای مشترک در تمامی انواع حیات جانوری پاسخ دهد. درحالی‌که ارگانسیم‌های بسیار ساده، فرآیندهای پایه‌ای حیات را که در ارگانسیم‌های پیچیده‌تر نیز دیده می‌شود، راه انجام می‌دهند، ارگانسیم‌های پیچیده‌تر به خودی خود چنین فرآیندهایی را به شیوه‌ای کاملاً

واضح از خود نشان نمی‌دهند، زیرا عوامل مرتبط با هر یک از فرآیندهای زیستی در آن‌ها بطور تصاعدی افزایش یافته است. این گونه است که ما اعتبار استفاده از ارگانسیم‌های پیچیده به عنوان مدل برای تست دارو و مطالعه بیماری‌های انسان را به چالش می‌کشیم و نه استفاده از ارگانسیم‌های ساده را برای آموختن مفاهیم پایه ای حیات.

از نقشه برداری کامل ژنتیکی *Saccharomyces cerevisiae* (نوعی مخمر) به عنوان مدل برای مطالعه عملکردهای پایه ای سلول‌های انسانی، با موفقیت استفاده شده است. به عقیده تیم بین المللی محققین، این مطالعات در نهایت می‌تواند به کشف داروهای بهتری برای درمان بیماری‌های انسانی نظیر داروهای مورد استفاده در عفونت‌های قارچی و همچنین داروهای طراحی شده علیه محصولات ژن‌های مشترک در ژنوم مخمر و انسان، منجر شود. ساختار سلولی پایه ای سلول‌های انسانی مشابه با مخمر است، اما دستکاری ژنتیکی مخمر ساده تر می‌باشد. به عقیده محققین پروژه حاضر، با ایجاد سویه‌های جهش یافته از درصد بالایی از ۶۰۰۰ ژن مخمر، امکان مطالعات ژنتیکی را در مقیاسی بزرگ فراهم می‌آورد (۷۶).

تفاوت‌های فردی: ارتباط ژن‌ها با بیماری‌های انسانی

تعجب آور نیست که تمام انسان‌ها ۹۹.۹۹ درصد از لحاظ ژنتیکی مشابهت دارند. گونه انسان (*Homo sapiens*) حداقل از دیدگاه تکاملی مدت اندکی است که پا به عرصه وجود گذاشته است. اجداد انسانی ما اولین بار در آفریقا و تنها حدود ۲۵۰۰۰۰ سال پیش تکامل یافتند و حدود ۴۰۰۰۰ سال پیش از آفریقا خارج شده و به خاور میانه و اروپا مهاجرت نمودند (طبق نظریه مورد قبول عام). تعداد اعضای اولیه گونه ما تنها به ۱۰۰۰۰ نفر محدود بود. امروزه پس از گذشت تنها ۷۰۰۰ نسل، اجداد *Homo sapiens sapiens* (زیرگونه ای که تمام انسان‌های ساکن کره زمین در حال حاضر متعلق به آن است) به همان ۱۰۰۰۰ نفر بازمی‌گردد. (جنس *Homo* شامل تنها یک گونه زنده *Homo sapiens* و چندین گونه منقرض شده انسانی می‌باشد که تنها از بقایای فسیلی‌شان شناسایی شده اند. گونه شامپانزه ممکن است در آینده به جنس *Homo* وارد شود اما تا زمان نگارش این کتاب این موضوع مورد اختلاف بوده است.) در مقیاس تکامل، زمان زیادی طول نمی‌کشد که جهش‌های ژنتیکی اختلاف موجود بین انسان‌ها را به بیش از ۱۰ درصد افزایش دهد.

در نتیجه، ۹۹.۹۹٪ DNA هر یک از ما با سایر انسان‌ها مشترک است. اگر DNA دو فرد را از هر جای دنیا با هم مقایسه کنیم، اختلاف میان ژن‌های آن‌ها به اندازه یک نوکلئوتید از هر ۱۰۰۰ تا ۲۰۰۰ نوکلئوتید می‌باشد. در نگاه اول ممکن است این مقدار زیاد به نظر نرسد. اما با در نظر گرفتن این که DNA هر فرد از ۳.۲ میلیارد نوکلئوتید تشکیل شده است

..... فصل ۳ : ژنومیکس، پروتئومیکس و عصر جدید تحقیقات حوزه زیست پزشکی ۶۷

می‌توان محاسبه نمود که این دو فرد در ۱.۶ تا ۳.۲ میلیون نقطه از DNA با هم تفاوت دارند.

نکته مهم این است که میان افراد هزاران هزار تفاوت ژنتیکی معنادار وجود دارد. افزون بر این تفاوت‌ها، بیش از ۹۰ درصد ژن‌های انسان با بیش از یک فرم در جمعیت‌های انسانی یافت می‌شود. از برخی ژن‌ها به اندازه ۶۰ نوع پلی مرفیسم شناخته شده است. به همین سبب، پروژه تنوع ژنوم انسان (HDGP)^۱ فرصت گرانبهایی را برای درک بیشتر تنوع ژنتیکی فراهم می‌کند و منجر به کسب دانش بسیار صحیح تر و کارآمدتری از آنچه امیدوار بودیم با مدل‌های حیوانی دریابیم، خواهد شد. HDGP که سریعتر از HGP تکمیل خواهد شد، تنوع‌های ژنتیکی موجود در ژنوم انسان را شناسایی خواهد نمود. یکی از مزایای آن این است که می‌توان ژن‌ها و پلی مرفیسم‌های تک نوکلئوتیدی (SNPs)^۲ که یک فرد را به عوارض یک داروی خاص حساس تر می‌کند، تعیین نمود.

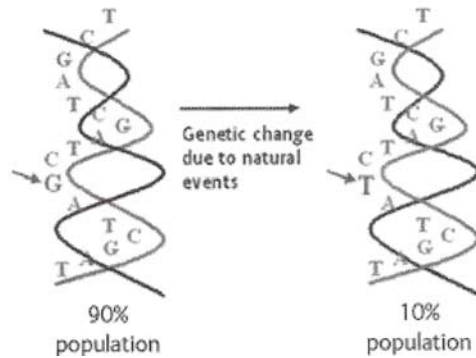
SNPs (snips تلفظ می‌شود) نقاطی از DNA هستند که یک نوکلئوتید با دیگری جایجا شده است - به طور مثال G به جای T قرار گرفته است (شکل ۳.۳ را ببینید). تمام انسان‌ها SNPs دارند. در بیماری‌های تک ژنی نظیر کم‌خونی داسی شکل^۳ و یا فیبروز سیستیک^۴ یک SNP مسئول بروز بیماری است. HGP نشان داد اگر DNA دو انسان را با یکدیگر مقایسه کنیم ۹۹۹ نوکلئوتید از هر ۱۰۰۰ نوکلئوتید مشابه یکدیگرند. همین ۱ مورد اختلاف در ۱۰۰۰ نوکلئوتید باعث ایجاد ۸۰-۹۰ درصد تفاوت‌ها میان انسان‌ها است. از SNPs می‌توان به عنوان مارکر مستعد بودن به بروز بیماری، پاسخ دهی به داروها و یا حساس بودن به عوارض داروها استفاده نمود.

^۱ Human Genome Diversity Project

^۲ Single nucleotide polymorphisms

^۳ Sickle cell anemia

^۴ Cystic fibrosis



شکل ۳-۳

یکی از دستاوردهای غیرمنتظره پروژه ژنوم انسان این بود که نشان داد تنوع در ساختار ژنتیکی افراد بسیار بیش از مقدار مورد انتظار است. دانشمندان در همکاری با شرکت دارویی Genaissance واقع در New Haven از ایالت Connecticut با مطالعه ۳۱۳ ژن ۸۲ فرد غیر وابسته که از ۴ نژاد سفید، سیاه، آسیایی و هیسپانیک بودند تفاوت‌ها ژنتیکی بسیاری را یافتند. آنان به طور متوسط ۱۴ نسخه از هر ژن را یافتند. Gerald Vovis، مدیر ارشد فناوری Genaissance در این خصوص گفت: "شگفت آور ترین یافته این مطالعه، آن بود که ما در مورد این ژن‌ها تفاوت‌های بسیار زیادی را یافتیم که تاکنون شناخته نشده بودند." تفاوت‌های ژنتیکی ممکن است توجیه گر آن باشد که چرا انسان‌ها پاسخ‌های متفاوتی به داروها می‌دهند و یا این که چرا یک فرد بر بیماری غلبه می‌کند و دیگری نمی‌تواند. Francis Collins (از دست اندکاران پروژه ژنوم انسان) در خصوص این یافته می‌گوید: ما در خصوص این که چقدر شباهت ژنوم میان انسان‌ها بالاست و این که ما ۹۹/۹ درصد با یکدیگر شباهت داریم بسیار سخن گفته ایم. این ممکن است در ما القا کند که شرایط همیشه ثابت است. اما همان ۰/۱ درصد مقدار زیادی نوکلئوتید را شامل می‌شود.

J. Claiborne Stephens محقق شرکت Genaissance می‌گوید: اگر این یافته‌ها درست باشد "پروژه ای با حجمی در حدود ۴۰۰۰۰۰ تا ۵۰۰۰۰۰ نسخه ژنی باید به عنوان مکمل پروژه ژنوم انسان انجام شود." (۷۷) به عقیده Dr. Gualberto Ruano مدیر اجرایی Genaissance "این نتایج باعث خواهد شد که انجمن‌های علمی و پزشکی در خصوص تعریف خود از ژنوم انسان بازنگری کنند. ما اکنون با شناخت نسخه‌های مختلف ژن‌ها می‌توانیم

نسخه‌هایی را که به پیش بینی پاسخ به دارو کمک می‌کنند، شناسایی کنیم و بدین ترتیب تفکر کنونی (یک دارو برای تمام افراد) تغییر خواهد کرد. "

به عقیده دکتر Stephens تنوع ژنتیکی بزرگ موجود، توجیه گر تفاوت در پاسخ بیماران به داروها است. وی در مصاحبه خود با بخش سلامت خبرگزاری رویترز می‌افزاید: " بی خطری و یا ایجاد عوارض داروها در هر بیمار بخصوص تا حد زیادی به نسخه ژن‌هایی که وی به ارث برده است بازمی‌گردد. اگر بخواهیم تمامی SNP های ژنوم انسان را در نظر بگیریم، تعداد آن‌ها خارج از تصور است. به عقیده ما پرسش مهم این است که این SNP ها چگونه آرایش یافته اند. این اکتشاف به کاهش پیچیدگی‌های کارآزمایی‌های بالینی - که با هدف بررسی اثربخشی دارو، عوارض دارویی و یا یافتن ژن‌های عامل بیماری انجام می‌شوند - کمک می‌کند و این گونه است که به واقع از تنوع ژن‌ها که به طور طبیعی وجود دارد به صورت بهینه بهره می‌بریم. " (۷۸)

بسیاری از بیماری‌ها چندعاملی هستند؛ بدین معنی که عوامل محیطی، سبک زندگی و ژن‌ها در تظاهرات بیماری نقش ایفا می‌کنند. یافتن چندین ژن که در یک بیماری چندعاملی دخالت دارند بسیار مشکل تر از یافتن جهش‌هایی است که مسبب بیماری‌های تک ژنی است. در سال ۲۰۰۱ مشخص شد ژن NOD2 در افزایش ۱۵ درصدی ریسک ابتلا به بیماری کرون^۱ نقش دارد. با توجه به پیشرفت‌های عرصه تکنولوژی، ما در آینده نزدیک باید به دانسته‌های بیشتری در خصوص شناسایی ژن‌های دخیل در بیماری‌های چندعاملی دست یابیم.

دکتر Rubin .Mark A در دانشکده پزشکی دانشگاه میشیگان با استفاده از میکروارای‌های DNA به مطالعه ژن‌های تنظیم کننده و شناسایی بیومارکرهای سرطان پروستات پرداخت و دریافت که آلفا-متیل‌اسیل کوآنزیم A راسماز (AMACR)^۲ در سرطان پروستات بیش از حد نرمال بیان می‌شود. اندازه گیری این آنزیم در تلفیق با آنزیم ویژه پروستات (PSA)^۳ می‌تواند به یک روش جدید تشخیص سرطان تبدیل شود. AMACR در سرطان کولون نیز بیش از حد نرمال بیان می‌شود، بنابراین ممکن است در تشخیص سرطان کولون نیز بتوان از آن استفاده نمود. (۷۹) تقریباً سالانه ۳۰۰۰۰ مرد به علت متاستاز سرطان پروستات به سایر اندام‌های بدن جان خود را از دست می‌دهند. AMACR تنها در سلول‌های بدخیم قابل شناسایی است، بنابراین غربالگری بر اساس آن می‌تواند شانس تشخیص سرطان پروستات را افزایش دهد. (۸۰)(۸۱)

¹ Crohn's disease

² Alpha-methylacyl coenzyme A racemase

³ Prostate-specific antigen

البته غربالگری درمان نیست، اما به پزشکان این فرصت را می‌دهد که قابل انتشار بودن بیماری فرد را پیش بینی نموده و بر اساس آن رژیم درمانی مناسبی برای بیمار تدارک ببیند. (۸۲)

محققین در تلاشند تا با استفاده از ساختار ژنتیکی بیماران، داروهایی را انتخاب کنند که نه تنها به بهترین نحو اثر می‌کند بلکه کمترین عوارض جانبی را نیز به دنبال داشته باشد. تیم پژوهشی Arul M. Chinnaiyan در دانشگاه پزشکی میسیگان در مطالعه‌ای به کمک میکروارای‌های DNA به ارزیابی عملکرد ژن‌ها در سرطان پروستات لوکالیزه و متاستاتیک پرداختند. آنان ۵۵ ژن را شناسایی نمودند که در نمونه‌های متاستازدهنده بیش از موارد لوکالیزه فعالیت داشتند. این یافته‌ها در نهایت به این منجر خواهد شد که پزشکان با آزمون‌های ژنتیکی، قابل انتشار بودن بیماری فرد را پیش بینی نموده و بر اساس آن رژیم درمانی برای بیمار تنظیم نمایند. (۸۳)

در مطالعه‌ای دیگر که در Journal of the American Medical Association به چاپ رسید، دانشمندان سیاتل گزارش نمودند در بیماران مبتلا به فشار خون که نوع خاصی از یک ژن را دارا هستند، در صورتی که از داروهای مدر برای کاهش فشار خون استفاده کنند، احتمال وقوع حمله قلبی یا سکته مغزی به میزان ۵۰٪ در مقایسه با مصرف سایر داروهای درمان فشار خون کاهش می‌یابد. باز هم در مقاله‌ای دیگر که در همین مجله به چاپ رسید، فارماکولوژیست‌های واشنگتن گزارش نمودند افرادی که نوع خاصی از ژن آنزیم متابولیزه کننده وارفارین را دارند، با احتمال بالاتری دچار خونریزی شدید و حتی تهدیدکننده حیات با مصرف این دارو می‌شوند. وارفارین برای جلوگیری از لخته شدن خون تجویز می‌شود. در مقاله آمده است: "آنچه در افرادی که دارای این نوع خاص از ژن هستند، رخ می‌دهد این است که دارو در بدن به سرعت متابولیزه می‌شود و باعث می‌شود مقدار بیشتری از دارو وارد جریان خون شود و منجر به خونریزی شدید گردد."

آزمون‌های ژنتیکی امروزه برای تشخیص رتینوبلاستوما^۱، تومور ویلم^۲، پولیپ آدنوماتوز خانوادگی، سرطان کولون غیرپولیپی ارثی (HNPCC)^۳ و جهش ژن BRCA1 که فرد را مستعد ابتلا به سرطان سینه ارثی و سرطان تخمدان می‌کند، قابل انجام است. در آینده نزدیک آزمون‌های بیشتری ممکن است برای تشخیص سرطان‌هایی نظیر ملانوم، لوکمی، سرطان تیروئید و سرطان سلول‌های کلیوی قابل انجام باشد. اگر فردی این آزمایشات را انجام دهد و نتایج آن منفی باشد، وی علاوه بر این که از احساس رهایی از ریسک ابتلا به برخی

¹ Retino blastoma

² Wilm's tumor

³ Hereditary Nonpolyposis Colon Cancer

..... فصل ۳ : ژنومیکس، پروتئومیکس و عصر جدید تحقیقات حوزه زیست پزشکی ۷۱

بیماری‌ها لذت خواهد برد، از انجام عملیات پزشکی دشوار و آزمایشاتی که مجبور بود سالانه انجام دهد نیز رهایی خواهد یافت. اما اگر نتایج آزمایش مثبت نیز باشد، فرد و پزشک وی در اتخاذ تصمیمات مناسب برای پیشگیری از بروز سرطان و یا درمان آن در مراحل اولیه فرصت بیشتری خواهند داشت و هر دوی این‌ها باعث درمان سرطان با بالاترین شانس موفقیت آن خواهد شد. شناسایی ژن‌های جهش یافته در ادرار، مدفوع یا بزاق نیز می‌تواند به تشخیص زودهنگام سرطان یاری برساند.

به عقیده پروفسور William Bigbee سرپرست گروه بیومارکرهای مولکولی، در برنامه اپیدمیولوژی سرطان انستیتو سرطان دانشگاه Pittsburg: "آنچه اکنون در حال مشاهده آن هستیم، پزشکی بر پایه مولکولی و ژنتیک است که در جنبه‌های تشخیص، درمان و شناسایی، با سطحی از کیفیت به پیش می‌رود که تا پیش از آن دیده نشده است." (۸۴) به طور مثال، می‌توان به Truegene اشاره نمود. نوعی آزمون توالی یابی ژنی است که می‌تواند مقاومت را، در بیماران مبتلا به ایدز را شناسایی کند. Dean Winslow سرپرست امور بالینی و قانونی کمپانی Visible Genetics که بانی این آزمون است می‌گوید: این آزمون اولین مورد از آزمون‌هایی است که رویه پزشکان در تشخیص و درمان بیماری‌ها را تغییر خواهد داد. " (۸۵) به کمک Trugene می‌توان مقاوم شدن HIV به دارودرمانی را شناسایی نمود. امروزه می‌توان به کمک کوکتل‌های دارویی که شامل مهارکننده‌های پروتئاز نیز هستند، طول عمر بیماران مبتلا به ایدز را افزایش داد. متأسفانه HIV به این داروها ممکن است مقاوم شود و احتمالاً در ۶۰ درصد بیماران، ویروس به حداقل یکی از داروها مقاوم است. اکنون به کمک Truegene، آنالیز کامپیوتری نمونه خونی می‌تواند پزشکان را قادر سازد که داروهای مناسب را تجویز نمایند.

بی شک مطالعات انسانی موفقیت‌های زیادی در یافتن ارتباط بین ژن‌ها و بیماری‌ها به دنبال داشته است. در این خصوص چند نمونه از این مطالعات را تشریح خواهیم نمود: دکتر Amos. Christopher I در مرکز سرطان Anderson. D. M و همکارانش با مطالعه نمونه‌های بافتی ۶۳۵ بیمار مبتلا به سرطان ریه دریافتند افراد دارای پلی مرفیسم ژن کدکننده p53 که یک پروتئین سرکوب کننده تومور است، با ریسک بالاتری برای ابتلا به سرطان ریه روبرو هستند و میزان این موتاسیون‌ها بسته به نژاد افراد متفاوت است. پلی مرفیسم‌ها بیشترین شیوع را در نژاد آفریقایی-مکزیکایی داشتند، به طوری که حدود ۳۰ درصد آن‌ها دارای یک الیل تغییر یافته بودند. در مقابل تنها ۲.۱۴ درصد از نژاد قفقازی و ۲.۱۲ درصد از نژاد مکزیکایی-آمریکایی این پلی مرفیسم‌ها را نشان دادند. (۸۶)

هرسپتین^۱، در برخی بیماران مبتلا به سرطان سینه بهترین گزینه است و در برخی دیگر از این بیماران مضراتش بیش از اثرات درمانی آن است. اخیراً آزمونی تکوین یافته که می‌توان به کمک آن پیش بینی نمود که این دارو برای کدام بیمارگزینه مناسبی است. (۸۷) دانشمندان با مطالعه ۱۰۰۰ بیمار مبتلا به سرطان سینه که سابقه خانوادگی این بیماری را داشتند اما ژن BRCA2 یا BRCA1 را به ارث نبرده بودند و با مقایسه ژن آن‌ها با ژن افراد سالم، موفق به شناسایی ژن معیوبی به نام CHK2 شدند. (۸۸) دانشمندان دانشگاه Shiga در ژاپن دریافته‌اند که در اغلب سرطان‌های سینه اولیه، جهش در ژن RBICC1 دیده می‌شود و این در تلفیق با نتایج یافته‌های قلبی نشان می‌دهد که RBICC1 ممکن است یک ژن سرکوبگر سرطان سینه باشد. (۸۹)

دانشمندان با مطالعه بر روی تومور سینه ۱۱۷ بیمار نحوه بیان ژن‌ها را تعیین نمودند. همان طور که پیش تر اشاره شد از میکروآرای‌های DNA می‌توان برای تعیین این که کدام مورد از بیماران مبتلا به سرطان سینه با ریسک متاستاز مواجه هستند، استفاده نمود. دانشمندان دریافته‌اند که آنالیز ۷۰ ژن برای پیش بینی کافی نیست. بر طبق الگوهای بیان ژن، تنها حدود ۲۰-۳۰ درصد خانم‌ها با ریسک متاستاز مواجه هستند، با این وجود اکثر بیماران علاوه بر عمل جراحی تحت شیمی درمانی و هورمون درمانی نیز قرار می‌گیرند. دکتر van Veer نویسنده این مطالعه می‌گوید: "بنابراین ما ۷۰-۸۰ درصد بیماران مبتلا به سرطان سینه را تحت درمان‌هایی قرار می‌دهیم که به آن نیاز ندارند." این مطالعه گامی بزرگ در جهت تنظیم درمان سرطان سینه مختص به هر بیمار است. (۹۰)

دانشمندان با مطالعه چندین هزار زن مبتلا به سرطان سینه دریافته‌اند که بیش از ۵۰ درصد موارد سرطان سینه به احتمال بالا، در ۱۲ درصد از زنان دارای ریسک ژنتیکی بالا، رخ می‌دهد.

این امر بدین معنا است که بهتر است زنان در اولین فرصت برای اطمینان از این که این ژن‌ها را دارند یا خیر، تحت آزمایش‌های غربالگری قرار گیرند. بدین صورت پیشگیری از سرطان دگرگون خواهد شد، زیرا پزشکان این امکان را می‌یابند که در عوض پیگیری استراتژی "یک سبب برای همه افراد" به واسطه نیاز هر بیمار درمان را طراحی کند. (۹۱)

محققین ژاپنی برای تعیین اختلافات ژنتیکی که موجب می‌شود برخی داروها در گروهی از بیماران ثمربخش باشند و در گروه دیگر ناکارآمد باشند، در حال مطالعه بر روی انسان‌های درگیر با سرطان هستند. آنان قصد آنالیز ۲۳۰۰۰ ژن از بیش از ۳۰۰۰۰ ژن بیماران سرطانی را دارند و تعداد این بیماران به ۱۰۰۰ مورد می‌رسد. با توجه به این که هر

¹ Herceptin

داروی ضدسرطان معمولاً تنها در ۲۰ تا ۴۰ درصد بیماران مؤثر است، می‌توان عوارض مهلک داروهای شیمی درمانی را کاهش داد. نه تنها می‌توان از عوارض ناخواسته این داروها جلوگیری نمود، بلکه با درمان بیمار با مناسبترین داروها می‌توان پیش‌آگهی بیماری را نیز بهبود بخشید. محققین در این مطالعه در نظر دارند تأثیر حدود ۱۰ دارو در درمان ۷ سرطان شایع در ژاپن شامل لوسمی و سرطان‌های معده، ریه، کولون و سینه را بررسی نمایند. Takashi Tsuruo که سرپرست انستیتو علوم زیستی سلولی و مولکولی در دانشگاه توکیو و یکی از اعضای کلیدی این گروه تحقیقاتی است، می‌گوید: "اگر بتوانیم داروهایی را که در مورد اثربخشی آنها در یک بیمار بخصوص مشکوک هستیم، از برنامه درمانی وی حذف نموده و دقیقاً داروهایی را که مناسب شرایط وی می‌باشد انتخاب کنیم، تحول چشمگیری در درمان سرطان ایجاد خواهد شد." (۹۲)

دانشمندان با مطالعه ۱۶ خانواده دریافتند که حتی کودکان خردسال نیز ممکن است در صورت داشتن جهش در پروانکوژن RET به کارسینومای مدولاری تیروئید^۱ مبتلا گردند. این جهش موجب بروز نئوپلازی چندگانه غدد درون ریز نوع ۲ (MEN 2)^۲ می‌شود. در صورت تشخیص این جهش می‌توان با برداشتن تیروئید با عمل جراحی جان فرد را نجات داد. (۹۳)

دانشمندان با مطالعه بیماران مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد (ALL)^۳ مشخص نمودند که پلی مرفیسم ژن کد کننده سه آنزیم NQOZ، MPO و CYP2E1 که در بیوترانسفورماسیون ترکیبات سرطان زا دخالت دارند، می‌تواند ریسک ALL دوران کودکی را افزایش دهد. این ژن‌ها بیوترانسفورماسیون بسیاری از زئوبیوتیک‌ها را تنظیم نموده و از سلول در مقابل آسیب ناشی از رادیکال‌های آزاد محافظت می‌کنند. در این مطالعه ذکر شده است که: "در سبب شناسی لوسمی کودکان، عامل ژنتیک نیز دخالت دارد. وقتی کودک یا جنین در مجاورت با ماده سرطانزا قرار می‌گیرد، استعداد ژنتیکی وی بروز می‌کند. طی سال‌های آینده چندین ژن مستعدکننده به همراه ژن‌های محافظت کننده شناخته خواهند شد. تنها در آن زمان است که از استعداد ژنتیکی برای بروز سرطان کودکان تصویر بهتری خواهیم داشت. برهم کنش‌های ژن-ژن و ژن-محیط جنبه‌های دیگری هستند که در آینده نزدیک باید تشریح گردند. کار ما در جهت پزشکی پیشگیرنده بوده و مفهوم آن پیشگیری در سطح جمعیت‌ها به کمک شناسایی ریسک فاکتورهای بی‌خطر است." (۹۴)

¹ Medullary Thyroid Carcinoma

² Multiple Endocrine Neoplasia type 2

³ Acute Lymphoblastic Leukemia

بین فرد با فرد و همین طور جمعیت با جمعیت تفاوت وجود دارد. دانشمندان با مطالعه افراد سالم و افراد مبتلا به HIV در هند دریافتند تعداد لنفوسیت‌های T از نوع CD4 کمتر از تعداد این لنفوسیت‌ها در نژاد قفقازی‌هاست. ممکن است این یافته باعث ایجاد تغییراتی در زمان شروع درمان بیماران هندی با داروهای ضد رتروویروس گردد. اکنون، مرکز کنترل و پیشگیری بیماری‌ها (CDC)^۱ تعداد سلول‌های CD4 را ملاک آغاز درمان و پایش پیشرفت عفونت HIV قرار می‌دهد. اما از آنجا که هندی‌ها به طور طبیعی سلول‌های CD4 کمتری دارند، ممکن است نیاز نباشد به سرعت هم‌تایان قفقازی خود وارد درمان با داروهای ضد رتروویروس شوند. (۹۵)

در میان زنان آمریکایی سرطان تخمدان پنجمین عامل مرگ و میر است. از آنجا که شناسایی این سرطان مشکل است، اکثر زنان در هنگام تشخیص این بیماری به سرطان پیشرفته مبتلا شده‌اند و پیش‌آگهی آن‌ها امیدوارکننده نیست. نرخ بقای ۵ ساله در این بیماران ۲۸ درصد است. اگر این سرطان زمانی که تنها تخمدان‌ها را درگیر کرده تشخیص داده شود، بقای ۵ ساله به حدود ۹۰ درصد خواهد رسید. بنابراین به تشخیص زودهنگام این سرطان نیاز مبرمی وجود دارد. دانشمندان به کمک تکنیک شاخصه یابی رونویسی که یک روش *in vitro* در ارتباط با توالی یابی ژنوم است، دریافتند که سلول‌های سرطانی تخمدان مقدار بالاتری پروستاتسین^۲، کراتین کیناز^۳ B و استئوپونتین^۴ نسبت به سلول‌های عادی بافت تخمدان دارند. این یافته می‌تواند به تشخیص سریعتر و افزایش شانس بقای بیماران کمک کند. (۹۶) نمونه‌های بافتی در این مطالعه از زنان مبتلا به سرطان تخمدان استخراج شد.

دکتر Michael Marmor به همراه همکارانش در دانشکده پزشکی دانشگاه نیویورک به مطالعه ژنوتیپ ۳۰۰۰ نفر از افرادی پرداختند که HIV سرمی آن‌ها منفی بود اما به علت دارا بودن رفتارهای جنسی پرخطر و استفاده داروهای تزریقی با ریسک بالای ابتلا به عفونت روبرو بودند. آنان دریافتند که جهش در ژن کد کننده رسپتور CCR5 - موسوم به جهش دلتا-۳۲ - باعث بروز محافظت معناداری در مقابل عفونت به HIV شده است. نتایج این مطالعه به منظور یافتن واکسن و درمان‌های جدید حائز اهمیت است. دانشمندان دریافتند افرادی که تنها یک ژن دارای این جهش را داشته‌اند، از عفونت به HIV مصون مانده‌اند. این نشان می‌دهد که نیازی نیست دارو یا واکسن برای مؤثر واقع شدن، تمام جایگاه‌های رسپتور CCR5 را مسدود نماید. (۹۷) به علاوه آنالیز ژن‌ها نشان داد که جهش دلتا-۳۲ در ژن

^۱ Centers for Disease Control and Prevention

^۲ Prostasin

^۳ Creatine kinase B

^۴ Osteopontin

..... فصل ۳: ژنومیکس، پروتئومیکس و عصر جدید تحقیقات حوزه زیست پزشکی ۷۵

رسپتور CCR5 حتی در فرم هتروزیگوت نیز با محافظت در مقابل عفونت HIV در ارتباط است. پیش از آن مشخص شده بود که جهش هموزیگوت CCR5-delta32/delta32 باعث ایجاد مقاومت بالا در مقابل عفونت با اکثر سوش‌های HIV-1 می‌شود. این یافته با مطالعه بر روی ژنوتیپ‌های CCR5 گرفته شده از ۱۸۹۲ مرد همجنس‌گرا (MSM)، ۴۷ مرد مصرف‌کننده داروهای تزریقی (IDUs)، ۳۴۷ زن دارای ریسک رفتارهای پرخطر با جنس مخالف و ۲۸۳ زن مصرف‌کننده داروهای تزریقی حاصل شد. از این کشف می‌توان برای تولید واکسن استفاده نمود، زیرا نشان می‌دهد می‌توان با کاهش در دسترس قرار داشتن جایگاه‌های رسپتوری CCR5، مانند وضعیتی که در افراد هموزیگوت و هتروزیگوت در مقایسه با افراد فاقد جهش این ژن وجود دارد، در مقابل عفونت به HIV ایجاد محافظت نمود. (۹۸)

دکتر Topol. Eric J و همکارانش در موسسه کلینیکی Cleveland با مطالعه بر روی ۵۰۰۰۰ ژن به کمک تکنیک ژنوتیپ‌یابی میکروآرای با ظرفیت بالا، دریافته‌اند که به نظر می‌رسد چندین تنوع جدید از خانواده ژن ترومبوسپوندين^۱، با بیماری عروق کرونر زودرس خانوادگی در ارتباط باشد. این گروه ۳۵۲ بیمار را مورد مطالعه قرار دادند. این بیماران پیش از ۴۵ سالگی (در مردان) یا ۵۰ سالگی (در زنان) سابقه یکی از موارد انفارکتوس میوکارد (حمله قلبی) یا بازکردن مجدد عروق را داشته‌اند و یا یک آسیب جدی عروق کرونر در آن‌ها تشخیص داده شده و ضمناً حداقل یک خواهر یا برادر با همین شرایط داشته‌اند. این مطالعه ۴۰۰ خانواده در ۱۵ مرکز پزشکی در سراسر آمریکا را شامل شده است. محققین، ژنوتیپ بیماران را با ژنوتیپ ۴۱۸ مورد کنترل مقایسه نمودند و دریافته‌اند که تنوع در سه عضو خانواده پروتئینی ترومبوسپوندين با بیماری عروق کرونر زودرس و در درجه اول انفارکتوس میوکارد در ارتباط است. (۹۹)

دانشمندان با مطالعه ۱۵۹ بیمار قلبی و ۱۸۹ مورد کنترل موفق به کشف دو جهش ژنتیکی شدند که به همراه یکدیگر موجب افزایش ریسک نارسایی قلبی در سیاهپوستان می‌شوند. طبق گزارش به چاپ رسیده در JAMA هر دو جهش به ژن‌هایی مربوط می‌شود که کدکننده رسپتورهای آدرنرژیک هستند. رسپتورهای آدرنرژیک از نوع alpha-2C در اعصاب آزادکننده نوراپی نفرین واقع در قلب حضور دارند. وقتی مقدار خاصی از نوراپی نفرین آزاد می‌شود، این رسپتور فعال شده و از آزاد شدن نوراپی نفرین بیشتر ممانعت بعمل می‌آورد. جهش خاصی در ژن alpha-2C موسوم به Del322-325 باعث می‌شود این رسپتور نتواند جلو آزادسازی نوراپی نفرین را بگیرد. رسپتورهای آدرنرژیک از نوع Beta-1 که در سلول‌های ماهیچه ای قلبی قرار دارند، به نوراپی نفرین آزاد شده پاسخ داده و موجب انقباض ماهیچه

¹ Thrombospondin

قلب می‌شوند. جهشی دیگر در ژن رسپتور beta-1 موسوم به Arg389 باعث تشکیل رسپتورهایی می‌شود که بیش از حد به نورایی نفرین حساس هستند. (۱۰۰)

دانشمندان از مطالعات ژنومیکس برای شناسایی بیماری‌های جدید نیز بهره می‌برند. به طور مثال، تیمی به سرپرستی محققین دانشگاه کالیفرنیا سانفرانسیسکو (UCSF)^۱ با جست و جو در بانک ژنتیکی متشکل از ژنوم ۱۲۰۰۰ بیمار و شناسایی افرادی که در یک ژن شناخته شده دارای جهش بودند، موفق به کشف نوعی بیماری شدند که باعث افزایش شدید سطح کلسترول خون می‌شود. آنها خانواده یک بیمار را نیز مورد بررسی قرار دادند و دریافتند که افرادی که این جهش را در ژن خود حمل می‌کنند نیز سطح کلسترول بالایی دارند. John Kane پروفیسور رشته پزشکی در دانشگاه UCFS و نویسنده اصلی مقاله این اکتشاف که در Journal of Clinical Investigation به چاپ رسید می‌گوید: "یافته ما به فهرست ژن‌هایی که موجب اختلالات کلسترول در خون شده و ریسک بیماری قلبی و مغزی را افزایش می‌دهند، مطالب جدیدی می‌افزاید. با فهم این که چگونه این ژن، تنظیم کلسترول را تحت تأثیر قرار می‌دهد، می‌توانیم افراد در معرض خطر را سریعتر شناسایی نموده و درمان مناسبتری برای آنها انتخاب نماییم." (۱۰۱)

ژنومیکس به فهم بهتر رفتار انسان نیز کمک می‌کند. دانشمندان دریافته اند که افرادی که تنوع خاصی را از ژن یکی از آنزیم‌های متابولیزه کننده دارند، برای ترک سیگار با مشکل بیشتری به نسبت دیگران روبرو هستند. این مطالعه بر روی ۴۲۶ سفیدپوست صورت گرفت که حداقل ۱۰ سیگار در روز استعمال نموده و قصد ترک سیگار را دارند. "این تنوع ژن پس از معتبرسازی می‌تواند برای شناسایی افرادی که احتمال عود بیشتری دارند به کار رود و بدین صورت می‌توان آنها را از درمان‌های بهتری بهره مند ساخت." این جملات را Caryn Lerman عضو دانشگاه پنسیلوانیا در فیلادلفیا گفت. تیم تحقیقاتی وی مشخص نمود افرادی که دارای ژن CYP2B6 بودند، پس از مبادرت به ترک سیگار تمایل شدیدتری به مصرف آن پیدا می‌کردند. (۱۰۲)

ژنومیکس به انسان محدود نمی‌شود. دانشمندان با مطالعه ژنوم ویروس‌ها می‌توانند به تکوین دارو و واکسن جهت درمان عفونت‌های ویروسی بپردازند. تاکنون در خصوص ویروس‌هایی نظیر HIV، هپاتیت و آنفلوآنزا این اتفاق رخ داده است. دانشمندان پس از رمزگشایی ژنوم ویروس، به کمک برنامه‌های کامپیوتری، توالی ژنوم آن را با سایر ویروس‌ها مقایسه می‌کنند. بدین وسیله، ژن‌ها و پروتئین‌هایی را که به دارو حساس هستند، را شناسایی می‌کنند. دانشمندان با یافتن پروتئین‌ها و ژن‌های ویروسی و به امید آن که این ژن‌ها یا

¹ University of California San Francisco

پروتئین‌ها در انسان نباشد، می‌توانند داروهایی را طراحی کنند که علیه بسیاری از ویروس‌ها مؤثر باشد. با الحاق این ژن‌ها در باکتری‌ها می‌توان میلیون‌ها کپی از پروتئین‌هایی را که این ژن‌ها کد می‌کنند، تولید نمود. پروتئین تولید شده را می‌توان خالص سازی نمود و اتصال ترکیبات دارویی جدید را به این پروتئین‌ها بررسی کرد.

به علاوه دانشمندان با مطالعه ساختار سه بعدی پروتئین‌ها می‌توانند داروهایی طراحی کنند که با آن‌ها ایجاد برهمکنش نماید. ویروس‌هایی مانند ویروس سینسیشیال تنفسی^۱، واریولا^۲ (ویروس عامل آبله)، ویروس ابولا^۳، ویروس‌های هپاتیت A، B، C و سایر ویروس‌ها توالی یابی شده اند.

سنجش DNA ارگانیسم، روش جدیدی برای شناسایی سریع عفونت است. طبق برآوردهای سازمان بهداشت جهانی سالانه حدود ۵۰ میلیون مورد عفونت به ویروس دنگ^۴ در سطح جهان وجود دارد. در حال حاضر برای تشخیص آزمایشگاهی عفونت، آنتی بادی تولید شده علیه ویروس اندازه گیری می‌شود و این ۷ تا ۱۰ روز طول می‌کشد. کیت تشخیصی دنگ حضور DNA دنگ در نمونه خونی را می‌سنجد و طی چند ساعت مشخص می‌کند که کدام یک از ۴ نوع این ویروس در نمونه وجود دارد. این کیت به شناسایی زودهنگام این بیماری که از حشرات منتقل می‌شود، کمک می‌کند. این در حالی است که امروزه برای تعیین نوع ویروس دنگ آزمون‌های جداگانه ای صورت می‌گیرد. (۱۰۳)

در دانشگاه کالیفرنیا سن دیگو (UCSD)^۵، زیست مهندسان موفق به تدوین یک مدل کامپیوتری شدند که با استفاده از اطلاعات ژنتیکی بیمارانی که دارای یک نقص آنزیمی منجر شونده به آنمی همولیتیک بودند، می‌تواند یک جهش ژنی خاص را به نوع دقیق این بیماری نسبت دهد. این دستاورد، اولین نمونه از سیستم طراحی شده براساس مدل سازی است که فنوتیپ را بر اساس ژنوتیپ پیش بینی می‌کند و مکانیسم دقیقی را که طی آن نقص ژنتیکی منجر به بیماری می‌شود، تعریف می‌نماید. این سیستم بر پایه محاسبات ریاضی مشخصی استوار است و در واقع یک مدل کامپیوتری از الگوی متابولیسمی شناخته شده گلبول‌های قرمز انسان است. این تیم تحقیقاتی با قرار دادن توالی DNA در مدل کامپیوتری قادر است پیش بینی کند کدام جهش منجر به کم خونی همولیتیک مزمن و کدام جهش منجر به بروز نوع خفیف تری از بیماری می‌شود. تا پیش از این دستاورد بزرگ، اکثر روش‌ها مبتنی بر

¹ Respiratory syncytial virus

² Variola virus

³ Ebola virus

⁴ Dengue

⁵ University of California San Diego

یافتن هم بستگی‌های آماری بین جهش‌های گزارش شده و نوع بیماری ایجاد شده بود. Bernhard Palsson، پروفیسور زیست مهندسی در دانشکده مهندسی Jacob در UCSD و سرپرست تیم پیش بینی می‌کند که در آینده به بانکی از داده‌ها دست خواهیم یافت که مشخص می‌کند هر جهش ژنتیکی خاص به کدام نوع از یک بیماری منجر می‌شود. این می‌تواند در تکوین دارو مفید باشد و به پزشکان در طراحی درمان‌های مؤثر مختص برای هر بیمار، یاری رساند. (۱۰۴)

در واقع تدوین بانک ژن در Wisconsin مرکزی، طی پروژه تحقیقاتی پزشکی فردی کلینیک Marshfield^۱ تحقق یافته است. پروژه Marshfield که توسط کمک مالی فدرال و ایالتی و همین طور توسط خود کلینیک حمایت مالی می‌شود، به منظور آوردن پروژه ژنوم انسان به کنار بستر بیمار طراحی شده است. در این پروژه DNA مربوط به ۸۰۰۰۰ بیمار جمع آوری خواهد شد و در یک پایگاه داده آماری تطابق خصوصیات ژنتیکی بیماران با سابقه پزشکی و سایر اطلاعات آن‌ها صورت خواهد گرفت. (۱۰۵) هدایت کنندگان این پروژه، بانک ژنی را به عنوان اولین گام به سمت روزی تصور می‌کنند که شاخصه‌های ژنتیکی فرد، گزارش پزشکی نهایی وی می‌باشد و راه را به سمت انتخاب دارو بر اساس ژن افراد هموار می‌کند. در ابتدا دانشمندان درگیر پروژه، یک پایگاه داده از ژن‌ها می‌سازند. این فرآیند به وسیله یک سیستم کامپیوتری توانمند صورت می‌گیرد که اطلاعات کلیدی بیماران نظیر داده‌های آزمایشگاهی، آزمایش‌های پرتو X و تشخیص‌ها را جمع آوری می‌کند. در گام بعد، دانشمندان تغییرات اندک میان خصوصیات ژنتیکی افراد شرکت کننده در این مطالعه را جست و جو می‌کنند. سپس مطالعاتی صورت خواهد گرفت که طی آن‌ها پلی مرفیسم‌های ژنتیکی با سوابق بیمار تطابق داده شده و سپس مطالعات ژنتیکی با بیماری افراد، مقایسه خواهد شد. امید بر این است که نقایص ژنتیکی که ممکن است با افزایش ریسک ابتلا به بیماری در ارتباط باشد، تعیین گردد. (۱۰۶)

این دسته تحقیقات هستند که زندگی ما را تغییر خواهند داد و به جای آزمایش‌های حیوانی، باید به حمایت مالی آن‌ها پرداخت. (برای مطالعه مثال‌های بیشتری از آنچه بواسطه مطالعات حوزه ژنومیکس حاصل شده است به آدرس www.curedisease.com مراجعه نمایید.)

ژن‌ها و نسل بعدی: ترسیمی از آینده

¹ The Marshfield Clinic's Personalized Medicine Research Project

اکتشافات فراوانی که در حوزه ارتباط ژن‌ها با بیماری‌ها صورت گرفته است، پرسشی را برمی‌انگیزد: اکنون با اطلاعات بدست آمده در جهت کاهش رنج بیماران و ارتقای سلامتی آن‌ها چه می‌توانیم بکنیم؟ آیا این یافته‌ها می‌تواند به ما در پیشگیری و درمان بیماری‌های کمک کند؟ پاسخ مثبت است و ما در حال کشف موارد ممکن هستیم. ژن درمانی فرآیندی است که شامل انتقال اطلاعات ژنتیکی جدید به سلول، با هدف درمانی است. از آنجا که بیماری‌های ژنتیکی به دنبال نقص و نبود یک ژن رخ می‌دهد، به کمک ژن درمانی می‌توان نقص عملکرد سلول را اصلاح نمود. امروزه ژن درمانی فقط در سطح سلول‌های سوماتیک بدنی^۱ (سلول‌های بدن) بیمار انجام شده و سلول‌های تولیدمثلی^۲ را شامل نمی‌شود. دانشمندان معتقدند بسیاری از بیماری‌های ژنتیکی را می‌توان با انتقال ژن‌های عملکردی به یک تعداد کافی از سلول‌ها درمان نمود.

ژن درمانی ex vivo شامل انتقال ژن به سلول‌ها در خارج از بدن می‌شود. در این روش، دانشمندان مقدار اندکی از بافت را (معمولاً بافت خونی یا مغز استخوان) از بدن جدا می‌سازند. سلول‌های بافت جدا شده در محیط کشت تکثیر می‌شود. سپس روی این سلول‌ها اصلاحات ژنتیکی صورت می‌گیرد و از طریق انتقال خون و یا پیوند مستقیم بافت به بیمار بازگردانده می‌شود. در ژن درمانی in vivo اطلاعات ژنتیکی مستقیماً به سلول‌های بیمار انتقال می‌باید. این فرآیند به چند طریق قابل انجام است. ژن‌ها را می‌توان به جریان خون وارد کرد. می‌توان ژن را مستقیماً به محل مورد نظر تزریق کرد و یا می‌توان آن‌ها روی پوست قرار داد و سپس تحت فرآیندی موسوم به electroporation به لایه سلول‌های اپیدرم انتقال داد. در فرآیند electroporation به کمک میدان الکتریکی چرخشی و ضربانی در غشای خارجی سلول منافذ موقتی ایجاد می‌شود. بدین صورت مسیری امن و کارآمد برای انتقال ژن‌ها به داخل سلول ایجاد می‌گردد. (۱۰۷)

در حال حاضر، بیماری‌های ژنتیکی تک-ژنی مغلوب عملی‌ترین گزینه برای ژن درمانی هستند. به طور مثال، تیمی از محققین اسرائیلی و ایتالیایی برای درمان کودکانی که با بیماری نقص ایمنی شدید ترکیبی (SCID)^۳ - معروف به بیماری کودکان حبابی - به دنیا می‌آیند، روشی جدید ابداع نموده اند. این کودکان بدون داشتن سیستم ایمنی به دنیا می‌آیند. (۱۰۸) این بیماری به دلیل نبود یک آنزیم حیاتی به نام آدنوزین دامیناز (ADA) ایجاد می‌شود. محققین با اصلاح ژنتیکی سلول‌های بنیادی، یک کودک مبتلا به ADA-SCID را به طور کامل درمان نمودند. پزشکان درمان ADA-SCID را از اوایل دهه ۹۰ آغاز

¹ Somatic cells

² Reproductive cells

³ Severe combined immunodeficiency

کردند. آن‌ها برای درمان این بیماری ژن ADA را از یک فرد سالم استخراج نموده و به سلول‌های ایمنی گرفته شده از مغز استخوان بیمار انتقال می‌دادند. سپس سلول‌های درمان شده را به جریان خون بیمار وارد می‌کردند. ژن تازه وارد به سلول دستور ساختن آنزیم مورد نیاز را می‌داد و سیستم ایمنی بیمار شروع به بهبود می‌نمود. (۱۰۹)

متأسفانه پزشکان متوجه این نکته شدند که بیمار مادام‌العمر به درمان سنتی جایگزینی ADA نیاز خواهد داشت (که بسیار پرهزینه است و هر بار تنها به اندازه ۱ تا ۲ روز مؤثر است) زیرا تنها بخش اندکی از سلول‌های محصول سلول‌های بنیادین که دارای نقص ژنتیکی بودند، ترمیم شدند. اما اخیراً، گام دیگری در درمان برداشته شد که ترمیم غیرمیلوبلاستی نام دارد و به درمان بلند مدت منجر می‌گردد. در این روش بیمار به منظور غلبه بر سلول‌های بنیادی معیوب تحت یک درمان ملایم قرار می‌گیرد و سلول‌های بنیادی چندقوه ای^۱ و محصولات آن‌ها از لحاظ ژنتیکی اصلاح می‌شوند.

دکتر Todd Rosengart سرپرست جراحی کاردیوتوراسیک در Evanston Northwestern Healthcare در نیمه راه آزمایش یک تکنیک ژن درمانی قلبی معروف به کنارگذر بیولوژیک^۲ است. این تکنیک ممکن است جراحی قلب بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر را متحول سازد. هدف او این است که با تزریق مستقیم ژن به قلب، رشد عروق خونی را تشدید نموده و قلب را تحریک به ترمیم خود کند. این تکنیک که هم اکنون در فاز I کارآزمایی‌های بالینی قرار دارد مثالی از دستاوردهای مهم در زمینه آنژیوژنز (به معنی ایجاد عروق خونی جدید) است. (۱۱۰)

متخصصین فیزیک پزشکی در Virginia Commonwealth University (VCU) نشان داده اند که از ژن درمانی می‌توان برای افزایش نرخ مداوای سرطان نیز بهره برد. آن‌ها با تلفیقی خلاقانه از دو عمل جراحی ژن درمانی و پرتودرمانی امیدوارند نرخ مداوای سرطان را تا ۷۰٪ نسبت به درمان‌های فعلی که تنها بر پرتودرمانی استوار است، ارتقا بخشند. در این تکنیک که به پرتودرمانی ژنتیکی مشهور است، سلول‌های سرطانی با ویروس‌هایی آلوده می‌شوند که تومورها را به پرتوهایی نظیر پرتو X حساس تر نموده و نسبت به آن آسیب پذیرتر می‌نمایند. (۱۱۱)

دانشمندان با مهندسی ژنتیک حتی ممکن است بتوانند ترکیبات ضدسرطانی را که به علت بالا بودن بیش از حد سطح سمیت نتایج امیدوارکننده‌ای در کارآزمایی‌های بالینی نداشتند، دوباره به درمان بازگردانند. تیمی از شیمی‌دانان از دانشگاه واشنگتن و تیم محققین آلمانی روش‌هایی برای تغییر ژن‌های تولیدکننده ترکیبات maytansinoid ابداع کرده اند. این

¹ Multipotent

² Biologic bypass

ترکیبات در دهه ۱۹۷۰ کشف شدند. با روش ابداعی جدید می‌توان به انواعی از ترکیبات maytansinoid دست یافت که سمیت کمتری برای انسان داشته باشند، اثربخشی بیشتری روی سرطان داشته و به ترکیباتی که برای دارو رسانی استفاده می‌شود، بهتر متصل شوند. با دانش جدید بدست آمده دانشمندان در تلاشند ترکیبات maytansinoid را با آنتی بادی‌های هدف گیرنده تومورها، ترکیب کنند. این آنتی بادی‌ها در بدن، آنتی ژن‌های ویژه سلول‌های سرطانی را جست و جو نموده و تنها به سلول‌های سرطانی اتصال می‌یابند. بدین ترتیب ترکیبات maytansinoid وارد سلول‌های سرطانی شده و این سلول‌ها را بدون آسیب رساندن به بافت سالم اطراف، نابود می‌سازند. (۱۱۲)

محققین در دانشکده پزشکی Jefferson نشان داده اند که ممکن است بتوان به کمک قطعات ژنی موسوم به RNA مداخله گر کوتاه (siRNAs)^۱ از تکثیر HIV جلوگیری نمود. این فرآیند که به تداخل RNA (RNAi)^۲ معروف است آنقدر جدید است که دانشمندان اکنون در حال مطالعه توانایی‌های بالقوه آن در درمان بیماری هستند. Roger J. Pomerantz، پروفیسور پزشکی، بیوشیمی و فارماکولوژی مولکولی و رئیس بخش بیماری‌های عفونی در دانشکده پزشکی Jefferson، دانشگاه Thomas Jefferson واقع در فیلادلفیا می‌گوید: "نکته بسیار مهیج در درمان HIV این است که این تکنیک ممکن است روشی بسیار قدرتمند در مهار اختصاصی ویروس باشد." (۱۱۳)

تخصیص منابع کافی برای این تکنیک‌های پیشرو، شانس این را افزایش خواهد داد که پزشکی در آینده طبق پیش بینی Francis Collins به این سمت حرکت کند: (۱۱۴)

تا سال ۲۰۱۰

- آزمایش ژنتیک برای ۲۵ بیماری شایع نظیر سرطان کولون در دسترس خواهد بود.
- مداخلات پزشکی برای کاهش ریسک ابتلا به اکثر بیماری‌های ژنتیک قابل انجام خواهد بود. به طور مثال افرادی که با ریسک بالای ابتلا به سرطان کولون مواجه هستند تشویق شوند که از سن ۲۵ سالگی به طور منظم تحت آزمون‌های کولونوسکوپی قرار گیرند.
- ژن درمانی با موفقیت برای درمان چندین بیماری انجام خواهد شد.
- تشخیص ژنتیکی پیش از بارداری به طور وسیع در دسترس خواهد بود.

¹ Short interfering RNAs

² RNA interference

تا سال ۲۰۲۰

- داروهای طراحی شده بر اساس ژن برای بیماری‌های شایع نظیر دیابت و فشار خون در دسترس خواهد بود.
- درمان سرطان با هدف گیری اثرانگشت مولکولی تومور صورت خواهد گرفت.
- روش‌هایی که بر پایه فارماکوژنتیک استوارند استاندارد تشخیص و درمان بسیاری از بیماری‌ها خواهند شد.
- تشخیص و درمان ژنتیکی بیماری‌های ذهنی در دسترس خواهد بود.
- متخصصین ژنتیک روش‌های ژن درمانی به کمک سلول‌های تولید مثلی را خواهند آموخت. این روش شامل الحاق ژن به سلول‌های تولید مثلی بیمار خواهد بود و سایر ژن‌ها را تحت تأثیر قرار نخواهد داد. بنابراین درمان سلول‌های تولید مثلی انسان به عنوان روشی بی خطر و اخلاقی اعلام خواهد شد.

تا سال ۲۰۳۰

- ژن‌های مسبب پیری به طور کامل شناسایی خواهند شد.
- کارآزمایی‌های بالینی با هدف افزایش طول عمر انسان صورت خواهد گرفت.
- استفاده از مدل‌های کامپیوتری سلول‌های انسانی جای مطالعات آزمایشگاهی را خواهد گرفت.
- توالی یابی کامل ژنتیکی افراد به حالت متداول درخواهد آمد و کمتر از ۱۰۰۰ دلار هزینه خواهد داشت.

تا سال ۲۰۴۰

- مراقبت‌های بهداشتی به طور کامل بر اساس ژنوم صورت خواهد گرفت.
- پزشکی پیشگیری فردی در دسترس و بسیار کارآمد خواهد بود.
- با آزمایش‌های مولکولی، بیماری‌ها به سرعت و پیش از بروز علائم شناسایی خواهند شد.
- ژن درمانی و دارودرمانی بر اساس ژن برای اکثر بیماری‌ها در دسترس خواهد بود و میانگین طول عمر انسان به ۹۰ سال خواهد رسید.

فصل ٤

بافت حیوانی، بافت انسانی و

فناوری آزمایشگاهی

"فرزانه ای از شرق همواره آرزوی این بود که امروز را با چشم فردا بنگرد"
آلفرد مرسیه^۱ (۱۸۹۴-۱۸۱۶)

در سال ۱۹۲۸ الکساندر فلمینگ^۲، باکتری شناس بریتانیایی، در بیمارستان سنت مری دانشگاه لندن، مشغول مطالعه بر روی استافیلوکوک‌ها، نوعی باکتری عفونی کننده زخم، بود. ده سال قبل از این بود که فلمینگ به عنوان دستیار پژوهشی در کنار "سر آلمروث رایت"^۳ که کاشف واکسن ضد تیفوید بود، در میدانهای جنگ فرانسه در جنگ جهانی اول وی را همراهی می کرد. یاد منظره سربازان مجروح در جنگ که بدلیل نبود راهی مؤثر برای درمان عفونت مردند، کماکان وی را عذاب می داد. یک روز که وی در حال کار در آزمایشگاه بود، کاملاً تصادفی متوجه شد که باکتری کمتری بر روی یکی از ظرفهای کشت در ناحیه ای که کپک وجود داشت، رشد کرده است. فلمینگ که شیفته این ماجرا شده بود کپک‌های بیشتری را این بار فقط در یک آبگوشت (broth) و در یک مایع رشد داد و مشاهده کرد که آبگوشت از رشد باکتری در لوله آزمایش پیشگیری کرد. در همان یک ظرف شیشه ای، فلمینگ آنچه که اولین آنتی بیوتیک بود و با موفقیت در درمان بیماریهای جدی انسان بکاررفت را کشف کرده بود: پنی سیلین. آشکارا یکی از مهمترین وقایع در تاریخ علم پزشکی، یعنی کشف پنی سیلین، نقش مهمی را که تحقیقات آزمایشگاهی یا داخل لوله آزمایش در پیشرفت اکتشافات علمی دارا بوده است، نشان داد.

پژوهش‌های آزمایشگاهی: چشم انداز تاریخی - جوایز نوبل

پژوهش‌های آزمایشگاهی که از واژه یونانی به معنای "داخل ظرف شیشه ای" گرفته شده است، تحقیقاتی هستند که در محیط‌های کنترل شده مانند لوله‌های آزمایش، فلاسک و

^۱ Alfred Mercier

^۲ Alexander Fleming

^۳ Sir Almroth Wright

یا ظرف کشت فلمینگ انجام می‌شوند. پژوهشهای آزمایشگاهی متفاوت از تحقیقات درون تن^۱ هستند که در بدن موجودات زنده یا محیطی طبیعی اتفاق می‌افتند. این نوع پژوهش‌ها در آزمایشگاه و با استفاده از وسایلی که معمولاً در آزمایشگاهها وجود دارند انجام می‌گردند؛ دانشمندان در آزمایشگاهها از بافتهای بدست آمده از انسان و غیر انسان استفاده می‌کنند.

دانشمندان با بهره گیری از روشهای آزمایشگاهی تلاش می‌کنند تا با مشاهده نمونه بدست آمده و تاثیر داروهای مختلف بر آن، بیماریها و درمانها را بهتر بشناسند. تحقیقات آزمایشگاهی علاوه بر کشف تاریخی فلمینگ، منجر به تعداد بیشماری از اکتشافات بسیار با اهمیت شده اند. بیشتر دانستنی‌های کنونی ما درباره بیماریها و کارکرد داروها در سطح مولکولی از یافته‌های آزمایشگاهی بدست آمده اند.

امروزه، تکنولوژی آزمایشگاهی مدرن با بهره گیری از ابزارهای دقیق و کوچک سازی، مسیر خود را بسوی پیشرفت و آسان کردن فرایند تحقیقات پزشکی ادامه می‌دهد. مروری بر جوایز نوبل می‌تواند تاثیر پژوهشهای آزمایشگاهی را نشان دهد. این نوع تحقیقات توانسته اند بخش بزرگی از جوایز نوبل پزشکی یا فیزیولوژی را برنده شوند. در زیر مثالهایی از جوایز نوبل از سال ۱۹۸۰ آورده شده است که بخشی و یا تمام آن با اجرای تحقیقات آزمایشگاهی انجام شده اند. (۱۱۵)

(بررسی دیگری از جوایز نوبل، فیزیک و شیمی، در بخش ۸ آورده خواهد شد.) طرفداران آزمایش بر روی حیوانات معمولاً چنین گزارش می‌کنند که بیشتر جایزه داران نوبل در برخی مراحل کار خود تحقیقات بر پایه حیوانات را انجام داده اند. بدون شک این امر حقیقت دارد. همچنین این امر که بیشتر آن افراد در دوره‌های ابتدائی زبان انگلیسی شرکت کرده اند نیز همان قدر حقیقت دارد. هیچکدام از این توضیحات بر روی کاری که توسط کمیته نوبل پذیرفته شده است تاثیری نداشته اند. همان مدافعان صنعت آزمایش بر روی حیوانات بسرعت اشاره می‌کنند که در برخی موارد بافت مورد استفاده بعنوان ماده اولیه با منشاء حیوانی بوده است. این امر تا اندازه ای شبیه است به نسبه کردن نام تجاری بشرهای آزمایشگاهی که دانشمندان بکاربردند و نهایتاً بی اهمیت است. متأسفانه، قوانین حکومتی معمولاً از بکارگیری بافتهای حیوانی طرفداری می‌کنند اگر چه احتمال بیشتری هست که از بافت انسانی اطلاعات بهتری بدست آید.

¹ In vivo

1980 Baruj Benaceraft Jean Dausset and George Snell^۱

این دانشمندان بدلیل مشارکت در مطالعه برروی آنتی ژن‌های سازگاری بافتی مورد تقدیر قرار گرفتند. توانایی بدن در دفع مهاجمان خارجی مانند باکتری‌ها و ویروس‌ها برای ادامه حیات ضروری است. اما در صورت پیوند عضو که باید برای درازمدت کارایی داشته باشد، همین قابلیت و توانایی میبایست سرکوب شود. آنتی ژن‌های سازگاری بافتی^۱ (HACs) هم در مقاومت در برابر بیماری مؤثرند و هم در پس زدن عضو پیوند شده. HACs به گروه بندی خونی ABO شایهت دارند. هر کدام به نوبه خود تعیین میکنند که اگر بافت خارجی وارد بدن شود چه عکس العملی بروز کند.

در این مثال، تحقیقات برروی موش و برروی انسان بطور همزمان اما مستقل اجرا شدند. این امر غیرمتداولی نیست که گروهی از محققین مجدانه برروی مدل موش کار کنند، در حالیکه دیگر محققین در حال تجزیه و تحلیل اطلاعات انسانی هستند. Snell سالها برروی موش‌ها مطالعه کرد تا چگونگی پذیرش و پس زدن بافت در آنها را بیاموزد. اما تا مدتها بعد که Dausset خون انسان را مطالعه میکرد تا تشخیص داد که کدام نوع HLA مرتبط با پس زدن بافت انسانی است، موضوع سازگاری نسجی روشن نشده بود. در اغلب موارد، اختلاف بین داده‌های حاصل از مطالعه برروی موش با داده‌های بدست آمده از بررسی‌های برروی انسان موضوع را مغشوش کرد. آنچنانکه قبلا آورده شد، حیوانات و انسانها شبیه هستند و در عین حال متفاوتند. به هنگام درمان بیماری‌ها، تفاوت‌های یاد شده، می‌توانند موجب مرگ یا زندگی شوند. (۱۱۶)

1982 Sune Bergstrom, Bengt Samuelsson and John Vane

این سه دانشمند با بهره گیری از تحقیقات آزمایشگاهی و تجهیزات تکنیکی مانند اسپکترومتری و کروماتوگرافی، موفق به پیشبرد مواد شیمیایی برای روشن سازی ساختار مولکولی و عملکرد پروستاگلاندین‌ها شدند. (۱۱۷) پروستاگلاندین‌ها در کنترل التهابات، دمای بدن، انقباضات عضلات و بسیاری دیگر از عملکردهای بدن دخالت دارند. آنها تاثیرات بیشماری دارند که در برخی موارد متضاد یکدیگر هستند. برای مثال برخی از آنها موجب گشاد شدن رگها میشوند و برخی دیگر رگها را تنگ میکنند.

بیشتر ما با پروستاگلاندین‌ها بعنوان عامل درد آشنا هستیم. زمانی که ما داروهای گروه ایبوپروفن و آسپرین را دریافت میکنیم، درواقع میزان آن پروستاگلاندین‌هایی را که موجب فعال شدن درد میشوند، کاهش میدهیم. هر پروستاگلاندین معین دارای ساختمان شیمیایی

¹ Histocompatibility antigens

متفاوت است که تعیین کننده نوع و چگونگی فعالیت آن میباشد. دانشمندان برای پیشبرد و تجویز داروهایی که تولیدات پروستاگلاندین‌ها را بهبود میبخشند و یا با آنها تداخل ایجاد میکنند، میبایست در ابتدا توالی واکنشهای شیمیایی که منجر به تولید نوع معینی از پروستاگلاندین‌ها میشود را مشخص کنند. اگرچه این سه دانشمند از بافت حیوانی در تحقیقات خود بر روی این مسیرهای شیمیایی استفاده کرده اند، اما بافت انسانی نیز منجر به همان نتایج میشد. متأسفانه در حال حاضر قوانین درمورد استفاده از بافت حیوانی توسط پژوهشگران چندان سختگیری نمیکند.

1983 Barbara McClintock

Barbara McClintock جایزه نوبل را بخاطر پیشبرد "تکنیک تجسم سازی، شناسایی و مشخص کردن ویژگی‌های کروموزوم‌های ذرت" دریافت کرد. به رسمیت شناختن وی برای مدت طولانی به تعویق افتاد. در دهه ۱۹۴۰، McClintock کشف کرده بود که در ذرت، ژن‌ها در اطراف ژنوم گردش میکنند. از آنجاییکه هیچ کس وی را باور نکرد، موقعیت کاری وی دچار مشکل شد. تا پیش از آنکه Watson و Crick برای ساختار مولکولی ژنتیک توضیحی ارائه کنند، McClintock را کسی جدی نگرفت. در نهایت، آزمایشات وی بر روی ذرت موجب بازنویسی کتابهای ژنتیک شد. (۱۱۸) این یک پژوهش کلاسیک آزمایشگاهی و ژنتیک بود.

1984 Cesar Milstein, George J F Kohler and Niels K Jerne

این دانشمندان برای نمایش چگونگی سنتز آنتی بادی مونو-کلونال^۱، پیشرفتی که در دامنه ایمونولوژی انقلابی ایجاد کرد، جئزه دریافت کردند. پیش از این تکنیک، این دانشمندان آنتی بادیهایی را در حیوانات یا درون تن (در شرایط زنده) تولید کردند. این روش مملو از موانع بود. آلودگی بسیار شایع بود. آنتی سرم‌ها (مایعات حاوی آنتی بادی) در یک حیوان ثابت نبودند، که این تفاوت در حیوانات مختلف بارزتر بود. علاوه بر آن، سلولهای آنتی بادی ترشح میکردند، قابل رشد از طریق کشت سلولی بودند اما عمر بسیار کوتاهی داشتند.

فرض آنکه یک آنتی بادی منفرد به تنها یک آنتی ژن معین فقط پس از تماس با آنتی ژن عکس العمل نشان میدهد، مبنای این علم شد. سپس، Jerne یک زمینه جدید در ایمونولوژی را معرفی کرد. وی پیشنهاد داد که یک میزبان این توانایی را دارد که پیش از برخورد با آنتی ژن، پاسخ نشان دهد. این امر و دیگر پیشنهادات او مبنایی شدند که Kohler و Milstein

¹ Monoclonal antibodies

موفق شدند بر پایه آنها آنتی بادی‌های مونوکلونال را سنتز کنند. آنها سلولهای سازنده آنتی بادی را با سلولهای "فنا ناپذیر" سرطانی درآمیختند (بعضی از سلولهای سرطانی، در صورت تغذیه مناسب بینهایت رشد میکنند و برای همین "فنا ناپذیر" در نظر گرفته میشوند.) این امر موجب تولید سلولهای تولید کننده آنتی بادی شد که غیر آلوده بودند و عمر بسیار طولانی داشتند. دانشمندان توانستند این آنتی بادی‌های مونوکلونال را بطور انبوه تولید نمایند که منجر به اوج پیشرفت در دانش و تحقیقات ایمونولوژی شد. احتمالاً هر سه پژوهشگر در برخی مقاطع از تحقیقاتشان بر روی حیوانات آزمایش کرده بودند. اما آن بخشی از پژوهش که برایشان جایزه نوبل به ارمغان آورد بر روی حیوانات نبوده است؛ بلکه براساس پژوهشهای آزمایشگاهی انجام شده در لوله‌های آزمایش، بشرها و محیط‌های کشت حاصل شده اند. سلولهای سرطانی اصلی که مورد استفاده قرار گرفتند از یک موش بدست آمده بودند. در صورت بکارگیری سلولهای سرطانی انسانی، کار بهمان خوبی و یا بهتر انجام میشد. در این اکتشاف، منشاء سرطان عامل مهم نبود؛ و این پژوهش آزمایشگاهی بود که منجر به ظهور آنتی بادی‌های مونوکلونال شد.

1985, Michael Brown and Joseph Goldstein

Goldstein و Brown نقص بنیادی را با مطالعه بر روی انسانها و بافت انسانی در آزمایشگاه پیدا کردند، یک گیرنده ناکارآمد برای LDL (Low Density Lipoprotein)، در هایپرکلستریمی فامیلی (بالا بودن میزان کلسترول خون بطور ارثی). ژن غالب از هر ۵۰۰ نفر در یک شخص عارض میشود. با این حال از هر یک میلیون نفر، یک مورد که هم پدر و هم مادر ناقل آن ژن باشند از این بیماری رنج میبرد.

در دهه ۱۹۷۰ در شهر سیاتل، Goldstein به مطالعه مدل‌های ارثی هایپرلیپیدمی در میان مردم پرداخت. در سال ۱۹۷۲ Goldstein در مطالعه بر روی مکانیسم هایپرکلسترولی با Brown همراه شد. بیوشیمی وارد (مرحله) کشت دادن فیبروبلاست‌ها (نوعی سلول در بافت پیوندی) از افراد مبتلا شد، سپس آنها را از نظر متغیرهای شیمیایی مورد بررسی قرار دادند. Goldstein و Brown دریافتند که در بیماران مبتلا میزان فعالیت HMG-CoA ردوکتاز^۱ ۴۰ تا ۶۰ برابر بیشتر از این عامل در افراد غیر مبتلا است (HMA-CoA میزان تولید کلسترول را کنترل میکند) و بنابراین کلسترول آنها نیز بالاتر است. آنها مشخص کردند که LDL قادر به اتصال به محلی نبود که موجب خاموش سازی HMA-CoA میگردد. این کشف در نتیجه موجب کشف گیرنده LDL شد. کشف گیرنده LDL انقلابی در فهم ما از بیوشیمی کلسترول

¹ HMG-CoA reductase

بوجود آورد. این فرایندی که امروز بعنوان اندوسیتوزیس با واسطه گیرنده^۱ شناخته میشود، در گیرنده LDL نمایش داده شد. این امر جستجو و بررسی ما در بیوشیمی کلسترول را سرعت بخشید. از آن زمان نشان داده شد که اندوسیتوزیس با واسطه گیرنده مسئول مسیری است که سلول‌ها از آن برای برداشت مولکولهایی مانند انسولین، کمپلکس‌های ایمنی، و بسیاری از دیگر کارکردهای بیوشیمی استفاده میکنند. یکی از دستاوردهای بالینی این پژوهش تولید داروهای ضد کلسترول است که امروزه برای میلیون‌ها نفر تجویز میشوند. (۱۱۹)

1986 Rita Levi-Montalcini and Stanley Cohen

این دو محقق فاکتورهای پروتئینی را که رشد سلول عصبی و سلول را کنترل میکنند را کشف کردند. Levi-Montalcini فاکتور رشد عصبی^۲ (NGF) را که مسئول رشد، گسترش و بقاء مداوم عصب است، را توضیح داد. Cohen در این پژوهش همکاری داشت و همچنین پروتئین دوم، یعنی فاکتور رشد اپیدرمال^۳ (EGF) را کشف کرد و فاکتوری که رشد سلول‌های دیگر را تنظیم مینماید. پژوهش آنها منجر به کشف پروتئین‌های بسیاری شد که بعنوان فاکتورهای رشد یا تنظیم برای سلول‌ها عمل میکنند.

شناسایی واقعی بیوشیمیایی پروتئینها ناشی از پژوهش‌های توان فرسا اما بسیار ارزشمند در لوله‌های آزمایش بوده است. این تحقیقات از سال ۱۹۵۴ آغاز شدند و تا ۱۹۷۰ ادامه داشتند. Cohen کاری را که بر روی NGF و EGF شروع شده بود تا سالها بعد ادامه داد. (۱۲۰) هردو دانشمند بافتهای حیوانی را بکار بردند اما بافتهای انسانی نیز همان نتایج را بدست میداد.

1987 Susumu Tonegawa

Tonegawa به دلیل تعیین چگونگی تولید آنتی بادیها علیه مهاجمان خاص توسط بدن مورد تقدیر قرار گرفت. در طول زندگی، بدن ما ممکنست در پاسخ به عوامل خارجی میلیون‌ها آنتی بادی تولید نماید. برای مدت چندین دهه، ابزار تولید عبارت بود از معمای برجسته ایمونولوژیک. روش شناسی که منجر به این جایزه نوبل شد در طی سالهای طولانی شکل گرفت و نیاز به پژوهش بسیار پیچیده آزمایشگاهی داشت. Tonegawa نیاز به DNA از یک تومور و از یک جنین داشت. وی میتوانست از تومورهای انسانی و بافت جنین انسان استفاده کند اما بافت موش را بدلیل سهولت دسترسی انتخاب کرد. Tonegawa، DNA هر

¹ Receptor-Mediated Endocytosis

² Nerve Growth Factor

³ Epidermal Growth Factor

دوبافت را بررسی کرد و دریافت که فرایند ایمنی سازی مستلزم پیوند دادن توالی‌های مختلف DNA بود تا سلول را قادر سازد که آنتی بادی مناسب هر مهاجم را طراحی کند. (۱۲۱)

Hitchings and James W Black .Elion, George H .1988 Gertrude B

در یک پژوهش بیوشیمیایی ظریف این دانشمندان موفق شدند تا برای بیماریهای مهم داروهایی را طراحی کنند. تحقیق آنها متمرکز بر سلول و چگونگی تاثیر بیماری بر آن بود. براساس این دانسته‌ها، ایشان داروهایی را بوجود آوردند که پیشرفت بیماری را در سطح سلولی مختل کند و در نتیجه آنها را "نابود" سازد. بطور جالبی، Elion میدان فعالیت خود را براساس تصمیم به پرهیز از کالبد شکافی حیوانات قرارداد. (۱۲۲) وی و Hitchings داروهایی را برای متوقف کردن سرطان و مالاریا و بسیاری بیماریهای دیگر ساختند، و نیز زمینه را برای دیگران فراهم کردند تا برعلیه AIDS و Herpes داروهایی بوجود آورند. Black همان کار را برای داروهای ضد اولسر و بتابلوکرها (برای کاهش فشارخون) انجام داد. (۱۲۳)

1989 J Michael Bishop and Harold Varmus

Bishop و Varmus جایزه خود را در سال ۱۹۸۹ بخاطر تحقیقاتی که نقش ژنهای ویروسی سرطان را توضیح دادند، دریافت کردند. همه ما دارای ژنهایی هستیم که در صورت فعال شدن میتوانند موجب تکثیر سلولی بدون کنترل شوند که بعنوان سرطان شناخته میشود. ژنهای ویروسی سرطان زا^۱ (ژنهایی که توسط یک ویروس فعال میشوند و سپس موجب بروز سرطان میگردند) در حیوانات ثابت شده بودند، اما محققین از وجود آنها در بدن انسان آگاهی نداشتند. این دانشمندان، با استفاده از کشت سلولهای انسانی نشان دادند که فرایند مشابه در انسان رخ میدهد. (۱۲۴)

1991 Erwin Neher and Bert Sakmann

Neher و Sakmann برای سازگار یک نوع بسیار کوچک از یک قطعه ابزار آزمایشگاهی بنام پیپت که برای اندازه گیری تغییرات شیمیایی در سلول بود، جایزه نوبل را در سال ۱۹۹۱ از آن خود کردند. این تکنیک که هم اکنون بعنوان PATCH CLAMP به آن اشاره میشود، انقلابی محسوب میشود. با اینحال مشکل اندازه گیری حجم‌های میکروسکوپی با مینی-پیپت‌ها حل نشد. "گیره" نشست میکرد. یک روز Neher زمانیکه مشغول آزمایش بود متوجه

¹ Viral oncogenes

شد که نشستی برطرف شده بود. وی علت آن را دریافت و نشستی را با استفاده از پیت Fire-polished درزگیری کرد.

PATCH CLAMP سبب شد تا ثابت شود که کانالهای یونی واقعا وجود دارند، و این یک موفقیت فنی و تکنولوژیکی بود. کانالهای یونی، جریانهای یونی و مولکولهایی که در آنها شرکت دارند اساس فعالیت سلول هستند. سلولهایی را که Neher و Sakmann مورد بررسی قرار دادند میتوانست از هر موجود دارای بافت عضلانی باشد. "PATCH CLAMP" میتواند یکی از مهمترین کشفیات در طول زمان باشد. (۱۲۵)

1992 Edwin Krebs and Edmond Fischer

Fischer و Krebs بخاطر روشن کردن و توضیح فسفوریلاسیون، یک جنبه از متابولیسم (بخشی از سیکل اسید سیتریک، که بیشتر در اوایل قرن توسط شخص دیگری بنام Hans Kerbs کشف شد، بدون هیچ نسبتی با Edwin Kerbs) جایزه را برد. بدن انرژی را بصورت گلیکوژن ذخیره میکند و در هنگام نیاز به انرژی، گلیکوژن به گلوکوز تجزیه میشود. این یک فرایند کارآمد در تبدیل غذای ذخیره شده به انرژی قابل استفاده است.

پژوهشگران نشان دادند که یک آنزیم میتواند با افزودن و یا برداشتن گروه فسفات به مولکول پروتئین، فعال یا غیر فعال شود. بنابراین واکنشهای فسفوریلاسیون برای کارکرد سلولی حیاتی محسوب میشوند و صدها آنزیم را کنترل کرده و برای متابولیسم گیاهان و حیوانات مهم میباشند. Kerbs در سال ۱۹۵۳ کار بر روی نسخه گیاهی واکنشها را آغاز کرد. (۱۲۶)

1993 Philip Sharp and Richard Roberts

باور اینکه ژنها شامل مولکولهای برنامه نویسی پروتئینی پیوسته و غیر منقطع بودند تا سال ۱۹۷۷ در مرکز اصول و عقاید علمی قرارداداشت، و آن زمانی بود که sharp و Roberts دریافتند که ژنها یک رشته معنادار پیوسته نیستند. آنها متوجه شدند که ژنها اغلب توسط بخشهایی که به نظر نمیرسید که برای پروتئینها رمزگذاری شده باشند، منقطع میگردند. این مناطق به نام intron نامیده میشوند؛ بخشهای برنامه ریزی کننده بنام exons خوانده میشوند. James Darnell از دانشگاه Rockfeller University بیان کرد که پژوهش ایشان "شگفت آورترین و روشن ترین پژوهش در عرصه بیولوژی" بوده است. پژوهش آزمایشگاهی، میکروسکوپ الکترونی و دیگر روشهای تکنولوژی پیشرفته سبب وقوع این تحقیق شدند. ایشان پژوهشهای خود را بر روی DNA و بررسی انجام دادند. (۱۲۷)

1994 Alfred Gilman and Martin Rodbell

یکی از دست نیافتنی ترین رازهای ارتباطات سلولی عبارت بود از روشی که مواد شیمیایی مانند هورمونها، بداخل سلول، پیام میفرستند. Rodbell جایزه نوبل را برای شناسایی نقش "پروتئین G" در این نوع از ارتباطات سلولی دریافت کردند. هورمونها یا دیگر مواد شیمیایی با پیامی که در داخل سلول تقویت می شود، به قسمت خارجی سلول می رسند.

هورمونها یا برای ورود به داخل سلول بسیار بزرگ هستند و یا به دلایل دیگر اجازه ورود ندارند. بنابراین، آنها فقط با سلول از طریق سطح آن تماس برقرار میکنند. هنگامیکه هورمونها با غشاءسلول پیوند برقرار میکنند، "پیام رسان ثانویه"، یعنی AMP حلقوی (آدنوزین مونوفسفات)، که پیام را به داخل سلول تقویت میکند، فعال میگردد. پروتئینهای G موجب فعال شدن AMP حلقوی میشوند. بدون پروتئینهای G، کل فرایند ناکارآمد است.

ما هم اکنون میدانیم که پروتئینهای G در بیش از ۳۳ درصد ارتباطات بین سلولها و مواد شیمیایی شرکت دارند. آنها در متابولیسم گلوکز، پاسخ استرس، حرکت عضلات، متابولیسم چربیها، دیدن نور، شنیدن بو، و پاسخ هورمون نقش دارند. بیشتر داروهایی که برای درمان بیماریها بیمار بکار میروند احتمالاً از طریق پروتئینهای G عمل میکنند. اگر پروتئینهای G درست کار نکنند، بیماری بوجود خواهد آمد. تحقیقات Rodbell و Gilman شامل پژوهشهای آزمایشگاهی پایه ای بودند که در آزمایشگاهها با تکنولوژی سطح بالا اجرا شدند. (۱۲۸) منبع سلولهایی که آنها بکار بردند نامعلوم است ولی ارتباطی با اکتشاف آنان نداشته است. بلکه تکنولوژی و پژوهش داخل لوله آزمایش عامل آن بوده است.

1995 Edward B Lewis , Christiane Nusslein-Volhard and Eric Wieschaus

این سه دانشمند نشان دادند که ژنهای بخصوصی مسئول ویژگیهای معین و توصیف شده هستند. پروژه ژنوم انسانی و محصولات جانبی آن نمایان خواهند ساخت که کدام ژنها با کدام ویژگیها باهم مطابقت دارند.

Lewis, Nusslein-Volhard و Wieschaus از مگس میوه استفاده کردند، یعنی از *Drosophila melanogaster* که براحتی در دسترس است. بعلاوه، این پژوهش نمایش داد که برنامه نویسی و کدگذاری در گیاهان و مهره داران بطور یکسان اتفاق میافتد. (۱۲۹)

1996 Peter Doherty and Rolf Zinkernagel

Doherty و Zinkernagel بخاطر کشف کمپلکس مجتمع اصلی سازگاری بافتی^۱ (MHC) موفق به دریافت جایزه شدند.

وجود آن بعنوان مانع پیوند اعضاء قبلاً شناخته شده بود، اما مفید بودن آن نامشخص باقی مانده بود. هنگامیکه تحقیقات مقدماتی بر روی موشها نتایج معنی داری به بار نداد، محققین به روش آزمایش در لوله‌های آزمایشگاهی روی آوردند که منجر به پیروزی در دریافت جایزه نوبل شد. بطور ساده، کارکرد MHC همان تعیین آنچه که "خود" و آنچه که "دیگری" است، می باشد. زمانی که ویروسها حمله می کنند، T-cell ها (نوعی گلبول سفید) مهاجمان را براساس معیارهای MHC مورد بررسی قرار می دهند. MHC در صورت عملکرد صحیح، عامل مهاجم را شناسایی کرده و سیستم ایمنی ما را به سوی نابودی آن عامل بسیج می کند. Doherty و Zinkernagel در واقع در سال ۱۹۷۴ موفق به این کشف شدند، اما در سال ۱۹۹۶ افتخار دریافت جایزه را بدست آوردند. (۱۳۰، ۱۳۱)

1997 Stanley Prusiner

Prusiner روند کار Gajdusek را که در سال ۱۹۷۶ بدلیل شناسایی cannibalism بعنوان منبع آنسفالوپاتی‌های اسفنجی شکل قابل سرایت^۲ (TSEs)، قابل سرایت برنده جایزه نوبل بود، گسترش داد. پیش از کشف Gajdusek، علم از اینکه ویروسها و باکتریها موجب بیماریهای عفونی میشوند آگاه بود. یافته‌های Gajdusek چنین مطرح کردند که ممکنست عوامل دیگری نیز وجود داشته باشند. Prusiner با شناسایی پریونها، یعنی ذرات پروتئینی عفونی که میتوانند بیماریهای کشنده مانند scrapie، بیماری Creutzfeldt-Jacob و دیگر آنسفالوپاتی‌های اسفنجی شکل قابل سرایت مانند کورو (Gajdusek's kuru) را سبب شوند، این مفهوم را توضیح داد. پریونها موجودات غیر ویروسی و غیر باکتریال میباشند. این امر که آیا این پروتئینها به تنهایی یا بطور ترکیب با عواملی که هنوز ناشناخته هستند عمل می کنند، میبایست ثابت شود. این نظر که پروتئینها میتوانند بدون استفاده از اسیدهای نوکلئیک ایجاد بیماری عفونی کنند در تناقض با اصول پایه در بیولوژی است. بنابراین، کشف Prusiner خارق العاده و از برخی جهات اعتبار آن مورد شک و تردید بود.

TSE هم انسان و هم حیوانات را درگیر میکند. اینکه TSE چگونه از موانع و سدهای بین انواع و گونه‌ها موجودات عبور کرده است برای سالهای متمادی دانشمندان را آشفته کرده

¹ Major Histocompatibility Complex

² Transmissible Spongiform Encephalopathies

بود و این راز در سال ۱۹۹۶ با شیوع بیماری جنون گاوی^۱ (آنسفالوپاتی اسفنج شکل گاوی^۲ یا BSE) در انگلستان شدت گرفت. به نظر می‌رسد مفهوم پریون حداقل در بخشی از آن، انتقال را توضیح می‌دهد، اما این ایده موجب خشم بسیاری از صنایع که از فرآورده‌های جانبی حیوانی استفاده می‌کنند و در نتیجه بطور بالقوه پریون‌ها را به انسان انتقال می‌دهند، شد. جایزه سال ۱۹۹۷ برای تحقیقات بر روی بیماریهایی که هم انسان و هم حیوانات را مورد حمله قرار می‌دهد، اهدا شد، اما آگاهی درباره چگونگی تاثیر آن بیماریها بر روی انسان، از طریق آزمایشات در لوله‌های آزمایشگاهی و بر روی انسان بدست آمد. (۱۳۲)

1998, Robert Furchgott, Louis Ignarro, Ferid Murad

این سه آمریکایی جایزه نوبل را برای کشف این امر که بدن با استفاده از گاز اکسید نیتریک عروق خونی را شل و گشاد میکند، جایزه نوبل را با هم تقسیم کردند. اکسید نیتریک (متفاوت با گاز اکسید نیترو یا گاز خنده) بعنوان یک ماده سیگنال دهنده در بدن ما یافت می‌شود. این ماده موجب میشود تا عروق خونی گشاد شوند که این خود منجر به کاهش فشارخون می‌گردد. این یافته موجب درمانهای فشارخون بالا و نیز ویانگرا، داروی بهبود کارکرد جنسی شده است. محققین از بافت خوکی استفاده کردند و آن هم تنها بدلیل سهولت دسترسی به آن. بافت انسانی می‌توانست ایده آل باشد. در هیچ یک از اتفاقات، منبع بافت مسبب اکتشاف نبود بلکه این درواقع پژوهش آزمایشگاهی بر روی بافت بود که این موفقیت را به بار آورد. کمیته نوبل اعلام کرد که این جایزه برای کشف اولین بار این امر که یک گاز میتواند بعنوان مولکول سیگنال عمل نماید، اعطا شده است. درواقع، در سال ۱۹۳۴ R. Gane کشف کرده بود که گاز اتیلن در گیاهان بعنوان مولکول سیگنال عمل می‌کند.

1999, Gunter Blobel

قسمت‌های مختلف یک سلول عملکردهای معینی را برعهده دارند. آنها این وظایف را در تعامل با پروتئین‌هایی که خارج از آن قسمت و در سیتوپلاسم سلول قرار دارند انجام می‌دهند. این قسمت‌ها توسط سد دو لایه لیپیدی (چربی) از سیتوپلاسم جدا می‌شوند که درحالت معمول اجازه عبور به پروتئینها نمی‌دهد. جایزه نوبل ۱۹۹۹ را دکتر Bobel از دانشگاه راکفلر شهر نیویورک برای کشف " کد پستی" های^۳ سلول برنده شد. Blobel چگونگی عبور پروتئین از سد لیپیدی و رسیدن به هدف صحیح را توصیف کرد. Blobel

¹ Mad Cow disease

² Bovine Spongiform Encephalopathy

³ Zip codes

کشف کرد که پروتئین‌ها حامل سیگنالهای مولکولی، یا "کد پستی"ها هستند، که آنها را از ریبوزومها، جائیکه ساخته می‌شوند به سیتوپلاسم و سپس بداخل ارگانل‌های سلولی ماندهسته هدایت می‌کنند.

کشف "فرضیه پیام"^۱ آنچنانکه نامیده میشود، به چندین دلیل، حیاتی بود. نخست

آنکه،

نشان داده شد که بروز جهش‌ها در مکانیسم‌های سیگنال موجب، تعداد بسیاری از بیماریهای مادرزادی مانند سیستیک فیبروزیس، و هایپراوگزالوریا^۲ می‌شود. دوم اینکه، ویژگی‌های "برچسب‌های آدرسی"^۳ معینی که انتقال پروتئین را بداخل قسمت‌های مختلف سلول تسهیل می‌کنند موجب شد تا هم اکنون ما در ساخت داروها با استفاده از سیستم کشت سلولی موفق باشیم. بیشتر آنچه که امروزه درباره انتقال داخل سلولی میدانیم از کار آزمایشگاهی کلاسیک Blobel بدست آمده است. چنین نشان داده شده است که این پدیده در تمام سلولهای انسانها، حیوانات و گیاهان یکسان انجام می‌شود.

2000, Arvid Carlsson, Kandel, and Paul Greengard

جایزه نوبل سال ۲۰۰۰ به سه دانشمند که بر روی مغز و چگونگی کارکرد آن در سطح مولکولی مطالعه کرده بودند، اعطا شد: دکتر Arvid Carlsson از دانشگاه گوتنبرگ در سوئد، دکتر Eric R. Kandel از دانشگاه کلمبیا و دکتر Paul Greengard از دانشگاه راکفلر. دکتر Carlsson بر روی دوپامین در انتقال سیگنال تحقیق کرد، دکتر Kandel درباره بیولوژی حافظه حلزون دریایی^۴ مطالعه کرد و دکتر Greengard آبشار اتفاقات داخل نورون (سلول عصبی) پس از دریافت سیگنال را بررسی کرد. تمام این مطالعات معطوف بر کارکرد مغز در سطح سلولی بویژه آنچه که داخل نورون پس از دریافت سیگنال از دیگر نورون اتفاق می‌افتد، بودند.

2002, Leland H. Nurse, Hartwell, R Timothy Hunt, and Paul M

این پیشگامان در تحقیقات سلولهای سرطانی بدلیل پژوهشی که "تنظیم کننده‌های کلیدی سیکل سلولی" را آشکار ساخت، موفق به دریافت جایزه نوبل شدند. بیشتر این تحقیق بر روی مخمر، یک ارگانیسم تک سلولی انجام شده بود. هر یک از ما با یک سلول آغاز میشویم.

¹ Signal hypothesis

² Hyperoxaluria

³ Address tags

⁴ Sea slug

سلول پی در پی تقسیم می‌شود، و حاصل آن یک کودک است. کودکان می‌بایست رشد کنند. برخی سلولها می‌میرند، درحالیکه برخی دیگر به تقسیم شدن ادامه می‌دهند. برای تقسیم شدن، یک سلول باید رشد کند، DNA خود را مشابه سازی کند و DNA خود را به دو بخش کاملاً مشابه برای هر یک از سلولهای دختر تقسیم نماید. سلول می‌بایست تمامی این فرایندها را کنترل نماید.

دکترها Hunt, Hartwell, و Nurse تحقیقاتی آزمایشگاهی انجام دادند که پیشرفت غیر منتظره ای را در درک چگونگی تقسیم سلولهای نرمال و سلولهای سرطانی تسهیل کرد، قدمی که در پاتوژنز سرطان گامی مؤثر بود. Hartwell از مرکز تحقیقات سرطان Fred Hutchinson از شهر Seattle، برای اکتشافاتش درباره یک نوع از ژنهایی که سیکل سلولی را کنترل می‌کنند، جایزه دریافت کرد. چنین کشف شد که یکی از این ژنها به نام "start" (به معنی شروع) دارای نقش مرکزی/کلیدی در کنترل اولین مرحله از هر سیکل سلول است. Hartwell سلولهای مخمر را مطالعه کرد و بیش از ۱۰۰ ژن کنترل کننده رشد آنها را شناسایی نمود. وی همچنین از تابش پرتو برای مطالعه چگونگی جلوگیری موفقیت آمیز سلولها از رشد سلولهای سرطانی استفاده کرد. Hunt بر روی مولکولهای خاصی که تقسیم سلولی را هدایت میکنند تحقیق و بررسی انجام داد.

Paul Nurse پژوهش خود را با نوع دیگری از مخمر آغاز کرد، و در سال ۱۹۸۷ ژن انسانی برای پروتئینی به نام CDK، که یک بلوک ساختمانی برای تقسیم سلولی میباشد را شناسایی نمود. Tim Hunt رشد سلولها را در اووسیت‌های (سلول تخم) خارپشت دریایی^۱ بررسی نمود. وی موفق شد تا نوع دیگری از پروتئین را کشف کند که سرعت کارکرد CDK را کنترل مینماید.

Robert Horvitz, Sulston, and h. 2002 Sydney Brenner, Sir John E

جایزه نوبل سال ۲۰۰۲ برای فیزیولوژی یا پزشکی به Sydney Brenner, Sir John E. Sulston, و H. Robert Horvitz برای کار بر روی *Caenorhabditis elegans* یعنی کرم نماتود اعطا شد. آنها این جایزه را به دلیل " اکتشافات درباره تنظیم ژنتیکی رشد ارگان و مرگ برنامه ریزی شده سلول " دریافت کردند. درک مراحل مرگ برنامه ریزی شده سلول، که به نام آپوپتوز نامیده می‌شود، موجب درمان‌های پیشرفته برای بیماریهایی که در آن تعداد زیادی از سلولها می‌میرند (مانند سکته قلبی و سکته مغزی) یا بیماریهایی که در آنها سلولها در زمانی که می‌بایست، نمی‌میرند (برای مثال در بیماری سرطان) شد.

¹ Sea urchin

Lauterbur and Briton Sir Peter Mansfield .2003, C

(به نوبل فیزیک سال ۱۹۵۷ در بخش ۸ مراجعه نمایید)

بافت انسانی در مقابل بافت حیوانی: یک سوال مربوط

آنچنانکه از مثالهای بالا روشن شد، بسیاری اکتشافات بزرگ با استفاده از بافت حیوانی حاصل شده اند، و بنابراین هیچکس نمیتواند انکار کند که بافت حیوانی برای ما اطلاعاتی از بیماری‌ها و فیزیولوژی انسانی را فراهم کرد. بافت انسانی میتواند مورد استفاده قرار گیرد اما استفاده نشد که دلیل آن بطور کلی مربوط به راحتی کار بود. بافت‌های مورد استفاده متعدد و متنوع بودند، شامل آئورت خرگوش، سیاهرگ سگ، کیسه صفراى خرگوش، رکتوم مرغ، ایلئوم گربه، معده موش، سیاهرگ ریوی اردک، رکتوم خرگوش، دوازدهه گربه، کولون موش و بسیاری دیگر. روش معمول پژوهشی در چندین دهه ی قبل شامل جدا کردن بافت از حیوان یا انسان بود که آن را بین دو نقطه معلق کرده و در محلول آب نمک اکسیژنه شده که غنی از مواد مغذی باشد قرار میدادند تا بافت را زنده بماند. سپس بافت را در معرض مواد شیمیایی قرارداده و محاسبات انجام میگردد. برای مثال، اگر یک ماده شیمیایی موجب انقباض رگ خونی میشد، میزان انقباض از آن اندازه گیری می‌شد و با دیگر مواد شیمیایی که همان اثر را داشتند مقایسه میگردد.

بسیاری از ویژگی‌های اساسی بدن با استفاده از این روش شناسایی شده بودند. برای مثال، کارکردهای اپی نفرین، نوراپی نفرین، هیستامین، سرتونین و موارد دیگر به این روش بررسی و مطالعه شدند. بسیاری، از این اکتشافات علمی، اما نه همه آن‌ها، بین گونه‌های مختلف قابل تعمیم هستند، مانند اینکه اگر اپی نفرین آئورت موش را منقبض می‌کند، پس همان اثر را بر انسان هم می‌گذارد. مثال دیگر اکسید نیتریک شیمیایی میباشد. آنچنانکه پیشتر اشاره شد، Louis Ignaro Robert Furchgott و Ferid Murad جایزه نوبل را در سال ۱۹۹۸ بطور مشترک برای کشف اینکه بدن از گاز اکسید نیتریک استفاده می‌کند تا رگهای خونی را ریلکس و گشاد کند، دریافت کردند. آنها در مطالعات خود از آئورت خوک استفاده کردند. چرا از آئورت خوک بجای آئورت انسان استفاده شد؟ شاید چون بدست آوردن بافت انسانی مسیر پیچیده دارد و نیاز به تشریفات اداری بیشتری دارد. در این مورد، آئورت خوک نتیجه مشابه آئورت انسان را بدست داد، اما در بسیاری از موارد چنین نیست.

کشف مواد شیمیایی ای که بدن مورد استفاده قرار می‌دهد، هم بر روی بافت انسانی و هم بر روی بافت حیوانی انجام شده است. قدم بعدی در مطالعه این مواد شیمیایی، تولید داروهایی بود که با کارکرد آنها تداخل داشته و یا به آن کمک کند. بتا بلاکرها مانند

پروپرانولول، با گیرنده‌ها تداخل می‌کنند و بنابراین تعداد ضربان قلب و فشارخون را کاهش می‌دهند و بنابراین برای درمان پرفشاری خون استفاده می‌شوند. بتا آگونیست‌ها مانند اپی نفرین و ایزوپروترنول، با گیرنده‌ها تداخل پیدا کرده و تعداد ضربان قلب و فشار خون را کاهش می‌دهند بطوریکه در برای درمان پرفشاری خون تجویز می‌گردد.

با این حال، درحالیکه معمولاً ویژگی‌های اساسی شیمیایی در بین گونه‌ها مشابه بودند، اما هنگامیکه حیوانات دست نخورده برای آزمایش داروهایی که براساس آن اکتشافات تولید شده بودند، استفاده شدند مشکلات بروز کردند. آگونیست سروتونین (یک آگونیست گیرنده را تحریک می‌کند درحالیکه یک آنتاگونیست آن را بلوک میکند) یعنی سوماتریپتان یک مثال بارز میباشد. سروتونین بعنوان منقبض کننده رگهای خونی عمل میکند. از آنجاییکه میگردن را ناشی از گشاد شدن عروق در سر میدانستند، چنین گمان میرفت که دارویی که حاصل از سروتونین باشد میتواند به درمان میگرن کمک کند. پس، این تئوری چنین مطرح شد که اگر رگ‌های گشاد شده منقبض شوند، میگرن درمان می‌شود. براساس بررسی‌ها و آزمایشات بر روی سیاهرگ‌های سافن^۱ سگ، دانشمندان رسپتوری را که باور داشتند که مسئول انقباض رگ خونی در سر و فقط در سر باشد را ایزوله کردند. دارویی که رگهای خونی کل بدن را تنگ میکند ممکنست موجب آسیب به قلب یا دیگر ارگان‌ها شوند. بنابراین داروی سوماتریپتان تولید شد و بطور گسترده بر روی حیوانات آزمایش شد. هیچ عارضه جانبی شدیدی گزارش نشد.

انسانها، با اینحال، دچار مشکل بودند. بسیاری از افراد بدون هیچ بیماری قلبی، دارو را دریافت کردند و دچار درد قفسه سینه شدند، چرا که سوماتریپتان نه تنها رگهای خونی سر آنها را تنگ می‌کرد بلکه رگهای تامین کننده اکسیژن قلب را نیز منقبض کرده بود. بسیاری از آن افراد دچار حمله قلبی شدند و برخی فوت کردند. تفاوت‌های ناچیز بین گونه‌ها مسبب این تاثیر بود. اگر بافت انسانی برای آزمایشات دارو مورد استفاده قرار گرفته بود، این مشکل احتمالاً پیش نمی‌آمد. این امکان وجود داشت که تمامی اکتشافات مربوط به سروتونین با بهره گیری از بافت انسانی اتفاق می‌افتادند. هنگامیکه دارو آماده تست نادیده گرفته نمی‌شد، اگر بافت انسانی استفاده شده بود و تفاوت‌های بین گونه‌ها نادیده گرفته نمی‌شد، و تغییرات لازم بر روی دارو انجام میشد تا موجب تنگ شدن رگهای قلبی نشود. هیچ دلیلی برای استفاده از حیوان دست نخورده یا بافت انسانی در هیچ زمانی در طول این فرایند وجود نداشت. در دراز مدت، تمام آنچه که این روش به بار آورد تنها گمراه کردن پژوهشگران و مرگ انسانها بود.

¹ Saphenous

مثال دیگری از استفاده از بافت‌های مشتق شده از حیوانات در حالی که می‌توان از بافت‌های انسانی یا مواد شیمیایی استفاده کرد، سرم جنین گاوی (FBS)^۱ است که در بسیاری از کشت‌های سلولی مورد استفاده قرار می‌گیرد. مشکلات زیادی در ارتباط با استفاده از FBS وجود دارد:

۱- از یک محموله تا محموله ای دیگر نوسان دارد، که این امر برای استفاده به عنوان محیط کشت مورد خوبی نیست. چرا که متغیرهای غیر قابل کنترلی را تحمیل می‌کند.
۲- مقدار و نوع فاکتورهای رشد و فاکتورهای بازدارنده رشد از یک محموله ای به محموله دیگر، متفاوت است.

۳- FBS ممکن است بر حسب جنسیت، گونه و مرحله تکامل جنین تغییر کند.

۴- FBS می‌تواند با پایداری ژنوتیپی و فنوتیپی سلول تداخل یافته و نتایج تجربی را تحت تاثیر قرار دهد.

۵- FBS می‌تواند گسترش سلول، اتصال سلول و تمایز بافت‌های جنینی را سرکوب کند.

۶- FBS می‌تواند با ویروس‌ها، باکتری‌ها، مایکوپلاسما، مخمرها، قارچ‌ها، ایمونوگلوبولین‌ها، اندوتوکسین‌ها و احتمالاً پرویون‌ها آلوده شود.

۷- بسیاری از ترکیبات موجود در FBS هنوز شناخته نشده اند و تاثیر این ترکیبات بر روی یاخته‌های کشت شده، مشخص نیست.

از آنجایی که FBS متغیرهای شناخته شده و شناخته نشده بسیاری را به محیط کشت وارد می‌کند، استفاده از آن می‌تواند دانشمندان را گمراه سازد. مشکل مهم دیگر استفاده از بافت‌های حیوانی، خطر انتقال بیماری‌های عفونی است.

چالش بزرگ بعدی تحقیقات زیست پزشکی، کشف اساس کامل مولکولی بیماری‌ها، واکنش‌های دارویی و درمان است. این امر فقط با استفاده از بافت انسانی امکان پذیر است. زیرا بیماری و پاسخ به داروها شامل متغیرهای بسیاری می‌باشد (از جمله ژن‌ها و محیط)، و از آنجا که این عوامل مستقل نیستند، بر هم کنش‌های مختلفی امکان پذیر است.

قدرت و توانایی: پژوهش‌های برون تن با استفاده از بافت انسانی

بافت، معمولاً نه تنها فقط برای پژوهش، بلکه برای بررسی آزمایش‌های سمیت (بطور مثال سمیت محصولات خانگی، مواد شیمیایی صنعتی و کشاورزی) نیز استفاده میشود. امروزه، در تعدادی از روش‌های آزمایشگاهی که بطور رایجی برای آزمایش سمیت بکار میروند از بافت سنتتیک یا انسانی استفاده میشود. این روش‌ها عبارتند از:

¹ Fetal bovine serum

..... فصل ۴ : بافت حیوانی، بافت انسانی و فناوری آزمایشگاهی ۱۰۱

- روش انتشار Agarose، که برای تعیین سمیت پلاستیک‌ها و دیگر موارد سنتتیک مورد استفاده در وسایل پزشکی بکار میرود. در این آزمایش، سلول‌های انسانی و مقدار کمی از ماده مورد آزمایش در یک ظرف قرارداده میشوند و با لایه نازکی از agarose که مشتق از گیاه دریایی آگار است جدا میشوند. اگر ماده مورد آزمایش محرک باشد، یک ناحیه ای از سلول‌های کشته شده در اطراف ماده ظاهر میشود.
- EpiDerm که از سلول‌های بدست آمده از پوست ختنه گاه نوزادان استفاده می‌کند، بصورت بافت سه بعدی رشد می‌کند تا برای آزمایش تحریک کنندگی پوستی بکار رود.
- EpiOcular، از بافت مصنوعی که مشابه EpiDerm استفاده می‌کند، اما بیشتر شبیه قرنیه یعنی آخرین لایه چشم میباشد
- آزمایش Epipack که از ورقه‌های سلول‌های شبیه سازی شده پوست انسان برای تخمین عکس العمل انسان نسبت به عامل محرک پوستی استفاده می‌کند.
- Human keratinocyte / Neutral Red Bioassay که از قرمز خنثی که رنگ محلول در آب میباشد و به کشت‌های کراتینوسیت اپیدرمال انسانی سالم و طبیعی (پوست سالم) در یک پلیت کشت بافت ۹۶ خانه ای اضافه می‌شود، استفاده می‌کند. اندازه‌گیری کامپیوتری میزان جذب رنگ توسط سلول‌ها به عنوان شاخص سمیت نسبی به کار می‌رود. سلول‌ها نماینده سلول‌های اپی تلیال که سطح چشم و پوست را می‌پوشانند هستند. (۱۳۴)
- Transepithelial Passage Assay از سد مصنوعی که از سلول‌های انسانی ساخته می‌شوند برای تخمین پتانسیل آسیب دیدن چشم توسط ماده شیمیایی استفاده می‌کند.

در انستیتوهای پیشرفته، پوست انسان که مهندسی زیستی شده باشد در حال جایگزینی بافت حیوانی است. برطبق انستیتوی علوم آزمایشگاهی^۱، که یک نهاد غیر انتفاعی برای گسترش روشهای جایگزین آزمایش بر روی حیوانات است، مدل‌های پوست انسان که مهندسی زیستی شده اند در مطالعات پتانسیل سمیت پوستی برتری‌های متعددی بر حیوانات دارند:

۱- ساختارهای بافتی دارای لایه‌های اپیدرمال مطابق شامل لایه شاخی کارکردی^۲ می‌باشد.

¹ Institute of In Vitro sciences

² Functional statum corneum

۲- مواد مورد آزمایش مستقیماً بر روی سطح کشت قرار داده می‌شوند که در معرض هوا می‌باشند و اجازه می‌دهد تا رقت‌های کاسته نشده و/یا پایانی بطور مستقیم تست شوند.

۳- نقطه پایانی شامل آزاد شدن میانجی‌های یاخته آزاری^۱ و پیش‌التهابی^۲ می‌باشد.
(۱۳۵)

برخلاف مدل‌های حیوانی، آزمایش مستقیم بر روی بافت انسانی اجازه می‌دهد تا گروه‌های تولید دارو به اطلاعات حیاتی درباره آنچه که ژن‌های مورد علاقه آنها در سیستم انسان انجام می‌دهند دست پیدا کنند. از آنجایی که مدل‌های حیوانی پیش‌بینی کننده رفتار دارو در انسان نمی‌باشد، بدست آوردن اطلاعات مستقیم از بافت انسانی یک قدم حیاتی و مهم در انتخاب یک هدف از میان تعداد زیاد نامزدها است. حتی پس از شروع فرایند تولید دارو، تعیین این که یک ژن مشخص در چه نواحی از بدن بیان می‌شود، حتی در نواحی غیر قابل پیش‌بینی، ممکنست به محققان در طراحی و تفسیر مطالعات بالینی و پیش‌بالینی کمک کند.

برطبق یافته‌های Julia Wulfkühle محقق در اداره غذا و دارو/ برنامه پروتئومیکس بالینی انستیتو ملی سرطان^۳، بهترین راه برای دریافت اطلاعات درست برای تولید داروهای جدید، همان استفاده از بافت انسانی است.

آنچنانکه وی دریافت، پروتئومیکس در پژوهشهای سرطان موجب گسترده شدن توانایی شناسایی تغییرات اختصاصی در تومور و در نتیجه هدف‌گیری آن تغییرات شده است: بنابراین استفاده از بافت انسانی برای پروفایل‌های پروتئینی "یک رویکرد واقعا *in vivo*" را فراهم می‌کند و آنالیز واریاسیون‌ها را در میان جمعیت‌ها میسر می‌سازد. (۱۳۶)

کار A Angus J. از دپارتمان فارماکولوژی دانشگاه ملبورن، مثالی را از چگونگی استفاده از بافت‌های انسانی در فرآیند کشف دارو، ارائه می‌دهد. Angus و همکاران از بیماران انسانی که تحت عمل جراحی پیوند قلب قرار گرفته بودند، بافت قلب را استخراج کردند. آن‌ها در بافتهای استخراج شده، شریان‌های اصلی چپ و راست اپی‌کارد را مورد مطالعه قرار دادند و پلاک‌های وسیعی را در آن‌ها پیدا کردند.

آنها همچنین بر روی بافت قلب سالم که برای اهداء مناسب نبودند و نیز بافت قلب بیمارانی که بر روی آنان عمل جراحی بای‌پس قلبی ریوی انجام شده بود، مطالعه کردند.

¹ Cytotoxicity

² Proinflammatory

³ National Cancer Institute's clinical proteomics program

..... فصل ۴ : بافت حیوانی، بافت انسانی و فناوری آزمایشگاهی ۱۰۳

(مقدار کمی از بافت قلب در طی این اعمال جراحی برای قراردادن کاتولاهای لازم برای بای پس قلب و ریه برداشته شدند.) در طی انجام این فرایند، گروه Angus توانستند تاثیرات داروهای مختلف مانند نیفدیپین، سوماتریپتان و پتاسیم را بر روی این شریان‌ها مقایسه نمایند و در نتیجه نوری بر بیماری قلبی به نام آنژین واریانت^۱ تابانده شد. آنها دریافتند که بافت بدست آمده از انسانها، خرگوش‌ها، و سگها همگی پاسخهای متفاوتی به استیل کولین داشتند. (۱۳۷) Angus چنین بیان کرد " این مثالی روشن از چگونگی فارماکولوژی رگهای مویینه کرونری در بین این سه گونه متفاوت است و تعمیم نتایج از حیوانات به انسان را کاملا خطرناک می‌سازد."

دیگر بافت‌های انسانی که Angus و همکارانش مورد مطالعه قرار دادند و نیز اطلاعات کاربردی ارزشمندی که بطور مستقیم درباره انسان بدست دادند شامل موارد زیر می‌باشند:

- شریانهای داخلی پستانی که دور انداختنی بودند، و در برخی موارد برای فراهم کردن خون به شریانهای کرونری بکار می‌روند. بخش کوچکی از این شریانها معمولا استفاده نمی‌شوند و بنابراین می‌توان آن را جدا کرده و برای تحقیقات بکار برد.
- سیاهرگهای سافن که دور انداختنی بودند، و همچنین برای بای پس شریانهای کرونری مسدود شده بکار می‌روند و مانند شریانهای داخلی پستانی مورد نیاز نیستند.

- نمونه‌های پوست باسن داوطلبان (انسان) بدست آمده از طریق بیوپسی گلوئتال، برای مطالعه فارماکولوژی شریان‌های کوچک سالم و بیمار مورد استفاده قرار گرفتند.

- نمونه‌های کوچک از سیاهرگ ساعد دست داوطلبانی که پرفشاری خون داشته و درمان نشده بودند به منظور مطالعه پاسخ عروقی در پرفشاری خون.

Angus ادامه می‌دهد، "همچنانکه درمیابیم که آزمون‌های تجربی با بافت‌های حیوانی همیشه منعکس کننده ساختار بافت و هم تایی^۲ گیرنده‌های انسانی نمی‌باشد، ارزش استفاده از بافت انسانی در مطالعات فارماکودینامیکی بیشتر مشخص می‌شود." (۱۳۸)

مثالهای زیادی درباره استفاده از بافت انسانی برای تکنیک‌های داخل آزمایشگاهی وجود دارد که موجب اکتشافاتی شده است که در غیر این صورت ناممکن می‌نمود. پژوهشهای آزمایشگاهی به دانشمندان این امکان را داده است که نوعی آزمایش خون را ابداع کنند که به پزشکان کمک میکند تا بیماران مبتلا به سرطان متاستاتیک سینه را در آن گروه

¹ Variant Angina

² Homology

که احتمالاً به درمانهای مرسوم پاسخ میدهند و آنهایی که به این درمانها پاسخ نخواهند داد و در نتیجه مایل به درمانهای آزمایشی خواهند بود، شناسایی کنند. (۱۳۹)

Diagnosics Oncogene

Bayer Diagnostic oncogene Science Group نوعی آزمایش ابداع کردند که

سطح پروتئین Her-2/neu در خون بیماران را تعیین مینماید. اگر در بافت تومور اولیه یافت شود نشانگر پیش آگهی ضعیف است. این بیماران معمولاً به داروهایی مانند تاموکسیفن بخوبی جواب نمیدهند. به جای تکیه بر سطح این پروتئین در بافت که یک بار بهنگام برش^۱ اندازه گیری می‌شود، این آزمایشهای جدید را می‌توان برای پایش سطوح آن در بیماران بکار برد. دکتر Allan Lipton از دانشگاه ایالتی پنسیلوانیا در Hershey به خبرگزاری بهداشت رویتز گفت " این آزمایش دروازه ای بسوی شخصی کردن درمان می‌گشاید". هم‌اکنون اونکولوژیست‌ها می‌توانند سطوح Her-2/neu را پایش کنند و درباره چگونگی تاثیر درمان، برپایه زمان واقعی تصمیم گیری نمایند.

آنتی بادیهای مونوکلونال^۲ (MAbs) کلاهیهای بیولوژیکی بدن هستند که برای بیرون راندن مولکولهای پروتئینی طراحی شده اند و توسط سیستم ایمنی برای حمله به اهداف ویژه بکار می‌روند. آنها توسط لنفوسیت‌های B (گلبول‌های سفید) ساخته می‌شوند و هر لنفوسیت B فقط یک نوع MAbs می‌سازد، بنابر این هر لنفوسیت B مختص یک مهاجم است. بطور مثال کانسر سلول کوچک، هیپاتیت C و غیره.

در دهه ۱۹۸۰، ادعا می‌شد که MAbs درمان تمام بیماریها مانند کانسر، ویروس‌ها و باکتریها باشند. اما آنها ناموفق بودند. یک دلیل شکست، روش ساخت آنان بود. اساساً، یک آنتی ژن بداخل بدن یک موش تزریق می‌شد و سیستم ایمنی بدن موش به تحریک لنفوسیت‌های B برای تولید آنتی بادی بر علیه آنتی ژن پاسخ می‌داد. دانشمندان فقط لنفوسیت‌های B را برداشت می‌کردند که آنتی بادی تولید می‌کردند. ایشان سلولهای B را با سلول‌های انسان مخلوط می‌کردند که متعاقباً برای ساخت MAbs کشت می‌شدند. اما مشکل این بود که MAbs همان MAbs موش بودند. بنابراین از آنجاییکه که از موش بدست آمده بودند، و هنگامیکه بداخل بدن انسان تزریق می‌شدند، انسان این MAbs را بعنوان خارجی دفع می‌کرد. همچنین انسانها به عوارض جانبی دچار شدند که به نام HAMA (آنتی بادیهای انسانی ضد موش^۳) شناخته شده است. HAMA موجب ورم مفاصل، راش، نارسایی کلیه می‌شود و

^۱ Excision

^۲ Monoclonal antibodies

^۳ Human anti-mouse antibodies

..... فصل ۴ : بافت حیوانی، بافت انسانی و فناوری آزمایشگاهی ۱۰۵

می‌تواند تهدید کننده زندگی بیمار باشد. هم اکنون MAbs که کاملاً انسانی هستند با استفاده از مهندسی ژنتیک ساخته میشوند و بنابراین از این مشکلات پیشگیری می‌شود. این MAbs جدید در حال حاضر مورد مطالعه هستند و برای درمان سرطان‌ها، اختلالات سیستم ایمنی، پسوریازیس و دیگر بیماریها با موفقیت بکار رفته اند.

پژوهش‌های آزمایشگاهی مسئول بیشترین سهم دانش ما درباره HIV و ایدز می‌باشند. دانشمندان ایده ای برای ساخت واکسن با استفاده از روش‌های آزمایشگاهی را مورد تحقیق و بررسی قرار دادند. تاکنون، واکسن‌های HIV ناموفق بوده اند که این امر تا حدی بدلیل آنست که سویه HIV تولید شده برای واکسن‌های زنده تخفیف شدت یافته (یک ویروس زنده که خیلی ضعیف شده است و در نتیجه قادر به ایجاد بیماری نبوده اما توانایی ایجاد پاسخ ایمنی را دارد) بسرعت به سویه دیگری که قویتر بوده و قادر به ایجاد عفونت تمام عیار باشد تغییر می‌کند، نه اینکه فقط پاسخ ایمنی مورد نظر را بوجود آورد .

Giuseppe Marzio و همکاران در دانشگاه آمستردام موفق شدند تا نژادی از HIV را بسازند که بتواند تنها در حضور داروی داکسی‌سایکلین زنده بماند.

اگر داکسی‌سایکلین موجود باشد ویروس میتواند زندگی کند و در غیر این صورت ویروس می‌میرد. ایده بر اینست که سویه تعدیل شده را می‌توان به بدن انسان تزریق کرد، و هم زمان داکسی‌سایکلین برای چند روزی داده شود و سپس دیگر تجویز نشود. بنابراین ویروس فعال می‌شود و پاسخ ایمنی ای که به اندازه کافی طولانی باشد که محافظت بوجود آورد، ایجاد می‌گردد. اما سپس HIV غیر فعال خواهد شد یا اینکه بیمار از HIV وابسته به داکسی‌سایکلین درمان می‌شود و نسبت به عفونت‌های HIV بعدی محافظت می‌گردد. اگر تزریق تقویت کننده مورد نیاز باشد، به آسانی تجویز چند روز داکسی‌سایکلین این کار را انجام می‌دهد. این ایده با آزمایش بر روی سلولهای انسان در لوله آزمایش عملی شد. (۱۴۰)

دانشمندان ساختار دو رسپتور سطح سلول را که توسط ویروس HIV برای عفونی کردن گلبول‌های سفید مورد استفاده قرار می‌گیرند را کشف کردند. (۱۴۱) دو رسپتور به نام‌های DC-SIGNR و DC-SIGN، با اجزای کربوهیدراتی HIV به نام gp120 فعل و انفعال انجام داده و بنابراین به HIV اجازه می‌دهد تا وارد سلول شود و احتمالاً از جفت عبور کند. دانشمندی که به این اکتشاف دست یافتند اظهار کردند که " فعل و انفعال بین این دو رسپتور و gp120 یک هدف بالقوه برای درمان ضد HIV با هدف ایجاد اختلال در فعل و انفعال بین سلول و ویروس در نواحی اولیه عفونت و آلودگی به منظور کاهش تولید عفونت T Cell ایجاد می‌کند. " پژوهش‌های برون‌تن نشان دادند که چگالی رسپتور ۵ chemokine CC (CCR5) بر روی سلولهای CD4 (گلبولهای سفیدی که مورد حمله HIV قرار گرفته اند) روند

HIV در کودکان را مدیریت می‌کند. تشخیص و تعیین چگالی رسپتورهای CCR5 می‌تواند در تعیین پیش‌آگهی و تصمیم‌گیری برای درمان کودک کمک کند. (۱۴۲)

داروی کلروکین بیش از ۵۰ سال است که برای مبارزه با مالاریا بکار می‌رود. اما به گفته دکتر Andrea Savarino از دانشگاه علوم پزشکی تورین ایتالیا، تحقیقات برون‌تن نشان دادند که این دارو ممکنست برای مبارزه با HIV بکار برود و نیز این انستیتو کشف کرد که کلروکین تولید آنتی ژن ویرال را سرکوب کرد و ساختار گلیکوپروتئینی gp120 را تغییر داد. کلروکین توانایی خود را در سرکوب نسخه برداری از HIV-1 را نمایش داده است. (۱۴۳)

طبق مطالعه ای HIV-1 و ویروس ابولا، انسانها را توسط مکانیسم‌های مولکولی مشابهی آلوده می‌کنند. (۱۴۴) این مطالعه‌ی مهمی بود چون نشان داد که دو ویروس غیر مرتبط، از یک فعل و انفعال ویروس- میزبان مشابه استفاده می‌کنند، از فاکتور سلولی Tsg 101. دانشی که از این پژوهش بدست آمد برای طراحی داروهایی که از این عفونتها و احتمالاً سایر عفونتها جلوگیری کنند مورد استفاده قرار خواهد گرفت.

یک ماده با منشاء گیاهی بنام prostratin که از گیاه استوایی *Homalanthus nutans* بدست می‌آید، به‌مراه HARRT (درمان ضد ویروسی بسیار فعال) ممکنست برای افرادی که از AIDS رنج می‌برند سودمند باشد. Prostatin بطور آشکاری موجب می‌شود تا HIV نهفته آشکار شود و بنابراین HARRT آن را از بین ببرد. این امر میتواند موجب ریشه کن سازی مخازن ویروسی مقاوم شود.

دکتر Bergeron و همکارانش از دانشگاه Laval در کبک فعالیت‌های میکروب کشی سدیم لوریل سولفات (SLS) ماده‌ی شیمیایی که پروتئین‌ها را دناتوره می‌کند و یک غیرفعال کننده بالقوه ویروس‌ها، را برعلیه HIV-1 در سلول‌های کشت داده شده مورد بررسی و آزمایش قرار دادند. (۱۴۵) آنها دریافتند که این ماده ممکنست از انتقال HIV و دیگر پاتوژن‌های بیماری‌های مقاربتی پیشگیری کنند. دکتر Michael Bergeron، که هم اکنون در مرکز بیمارستانی دانشگاه کبک فعالیت می‌کند به خبرگزاری بهداشت رویترز گفت:

استفاده مداوم و با دقت از کاندوم‌های لاتکس راهی مؤثر برای پیشگیری از انتقال جنسی HIV-1 می‌باشد، اما متأسفانه، کاربرد آنها عمومیت ندارد. نیاز فوری برای گسترش میکروب کش‌های واژینال تحت کنترل زنان وجود دارد تا خود را در برابر بیماریهای مقاربتی شامل ایدز محافظت کنند. در مجموع، این داده‌ها و مطالعات قبلی نشان می‌دهند که SLS داخل آزمایشگاهی توانایی غیر فعال کردن HIV-1، نژادهای HSV، و پاپیلوما ویروس انسانی را بطور بسیار جالبی به نمایش می‌گذارد. SLS می‌تواند بعنوان کاندید بالقوه برای استفاده در میکروب کش‌های واژینال برای پیشگیری از انتقال جنسی ویروس‌های پوشش دار و غیر

..... فصل ۴ : بافت حیوانی، بافت انسانی و فناوری آزمایشگاهی ۱۰۷

پوشش دار شده و نیز احتمالاً دیگر پاتوژن‌های عامل بیماریهای مقاربتی بکار رود. از آنجاییکه که فرمولاسیون ژل ما بعنوان یک سد مضاعف عمل می‌کند (۱- سد فیزیکی در برابر انتقال جنسی پاتوژن‌های بیماریهای مقاربتی، و ۲- سد شیمیایی نابود کننده پاتوژن‌های مولد این بیماریها) ما انتظار داریم که این ژل به محض استفاده تا مدت چند ساعت مؤثر باشد. با توجه به نبود واکسن در برابر HIV-1، فعلا اقدامات پیشگیرانه تنها روش برای کاهش انتقال این رتروویروس میباشد. (۱۴۶)

با بهره گیری از روشهای آزمایشگاهی برای آنالیز آن دسته از سلول‌های خونی انسان که قبلا با HIV آلوده شده باشند، دانشمندان در انستیتو بیماریهای ایمنی و مغز، بنیاد تحقیقات پزشکی مینیاپولیس^۱، مرکز پزشکی Hennepin County، و دانشگاه پزشکی مینه سوتا در مینیا پولیس دریافتند که Naltrexon (دارویی که در درمان بیماریهای اعتیاد بکار می‌رود) ممکنست تأثیر برخی داروهای ضد ایدز را افزایش دهد. این امر میتواندست به روشهای درمانی جدیدی برای HIV بیانجامد، چراکه به نظر میرسد Naltrexone فقط سلولهای آلوده به ویروس را هدف میگیرد و نه خود ویروس را درمانهای کنونی خود ویروس را مورد هدف قرار میدهند. (۱۴۷)

با بهره گیری از روش‌های برون تن، دانشمندان در مرکز تحقیقات علمی ملی فرانسه و نیز دانشگاه Johns Hopkins کشف کردند که سولفورافان^۲ موجود در بروکلی و کلم بروکسل، باکتری هلیکوباکتر پیلوری که عامل زخم معده و سرطان معده است را می‌کشد. Jed Fahey، فیزیولوژیست گیاهی در دپارتمان علوم مولکولی و داروشناسی در دانشکده پزشکی Johns Hopkins بیان کرد: " در برخی از بخش‌های آمریکای جنوبی و مرکزی، آفریقا و آسیا بالغ بر ۸۰ تا ۹۰ درصد جمعیت آلوده به هلیکوباکتر می‌باشند، که احتمالاً مرتبط با فقر و شرایط بد بهداشتی است. اگر مطالعات بالینی آینده نشان دهد که غذاها میتوانند بیماریهای ناشی از این باکتری را در انسان پیشگیری یا درمان کنند، آنگاه این امر میتواند کاربرد مهمی در بهداشت جامعه در آمریکا و نیز در دور و اطراف دنیا داشته باشد. " یافته‌های برون تن موجب آن شد تا دانشمندان ماده شیمیایی را بروی موش‌ها آزمایش کنند که نتیجه آن مشابه با نتایج داخل آزمایشگاهی بود. حتی اگر چنین نبود، کماکان ماده شیمیایی میبایست مورد پژوهش‌های بالینی قرار گیرد. (۱۴۸)

یکی از بزرگترین موفقیت‌های غیر منتظره در قرن بیستم، تحقیقات بر روی DNA نو ترکیب بود که منجر به مجموعه ای از محصولات شد. انسولین انسانی، واکسن

¹ Minneapolis Medical Research Foundation

² Sulforaphane

هیپاتیت B، interferon-a 2b، Etanercept، Anakinra و Infliximab برای آرتريت روماتويد، reteplase و tenecteplase برای حمله قلبی، هورمون رشد انسانی، فاکتورهای انعقادی، اريتروپوئتين، و داروهایی ديگر از اين تحقيقات آزمایشگاهی حاصل شده‌اند.

یکی از بیماری‌های انسان که با استفاده از مدل‌های انسانی مورد مطالعه قرار گرفته است، ناباروری مردان می‌باشد. محققین بیمارستان بیرمنگام انگلستان که از پیش‌گامان انجام این مطالعات به شمار می‌روند، دریافته‌اند که نتایج حاصل از مطالعه بر روی این مدل‌ها در مقایسه با نمونه‌های حیوانی برای کسانی که می‌خواهند یک فرآورده دارویی مؤثر در پیشگیری یا درمان اختلالات باروری مردان و هم‌چنین سرطان بیضه طراحی و فرموله کنند، به مراتب قابل اعتمادتر و دقیق‌تر است. آن‌ها هم‌اکنون بخشی از بیمارستان را به بانک بافت انسانی تبدیل کرده‌اند و نمونه‌های به دست آمده از بافت طبیعی انسان را با در نظر گرفتن شرایط خاصی در آن نگاه‌داری می‌کنند. جالب است بدانید یافته‌های به دست آمده از مطالعه این محققین بر روی سلول‌های اسپرم نابالغ انسان نشان می‌دهد این سلول‌ها بر خلاف سلول‌های مشابه خود در جوندگان دارای کانال‌های پتاسیم فعال و کانال‌های کلسیم غیرفعال هستند، یافته‌های محققین یاد شده، با یافته‌های سایر محققینی که بر روی جوندگان مطالعه می‌کردند، تضاد شدیدی داشت.

Dr. Jan Brewis، یکی از محققین تیم مطالعاتی اظهار داشت که "انتظار داشتیم که دوباره نتایج مطالعاتی که بر روی انسان انجام می‌شود، تکرار شود. تاکنون همکاران به مطالعه ما توجه نشان داده و راجع به محدودیت‌های کار بر روی حیوانات و امکان این که کارشان بیشتر معطوف به انسان باشد، بحث و گفتگو می‌کنند.

تا همین سال‌های اخیر و قبل از معرفی سیستم تشریح میکروسکوپیکی تسخیر لیزری^۱ از سوی شرکت مهندسی Arcturus در کالیفرنیا محققین این امکان را نداشتند که به بررسی دقیق خرده جمعیت‌های^۲ سلولی موجود در یک نمونه بافتی به تفکیک جزئیات ساختار میکروسکوپیکی و نحوه عملکرد هر خرده جمعیت بپردازند، اما اکنون این امکان به خوبی فراهم شده که در یک نمونه بافت انسان سلول طبیعی را از سلول سرطانی یا سلولی که وضعیت طبیعی ندارد و در مرحله پیش از تبدیل به یک سلول تومورال بدخیم است، بر اساس اختلافاتی که از نقطه نظر ساختار و شکل ظاهری، الگوی بیان ژن‌ها و ماهیت پروتئین‌های فعال بین آن‌ها وجود دارد، به راحتی تشخیص داد. تکنیک دیگری که از توانایی بالایی برای

¹ Laser Capture Microdissection System

² Subpopulation

آنالیز ساختار و محتویات سلول‌های موجودات زنده برخوردار است، طیف‌بینی Raman می‌باشد. در این روش اپراتور ابتدا یک دسته پرتو لیزر را با انرژی و مختصات معلوم به بخشی از یک نمونه سلول زنده، در غیبت مولکول دارو می‌تاباند و سپس با تجزیه و تحلیل داده‌های حاصل به درک نسبتاً خوبی از ترکیب بیوشیمیایی سلول تحت مطالعه دست پیدا می‌کند. در مرحله بعد همان سلول زنده در مجاورت غلظت مشخصی از دارو قرار داده شده و مجدداً با تابش یک دسته پرتو لیزر تحریک می‌شود و طیف Raman آن یک بار دیگر مورد تجزیه و تحلیل قرار می‌گیرد؛ نهایتاً این محقق است که از روی تفاوت‌هایی که بین پاسخ سلول در حضور و غیبت مولکول دارو مشاهده می‌شود، به اتفاقاتی که در نتیجه اعمال اثر دارو در سلول به وقوع می‌پیوندد، پی می‌برد. در بیان پتانسیل بسیار بالای آنالیتیکال روش طیف‌بینی Raman بیان همین یک نکته بس که محقق با تکیه بر آن می‌تواند حرکت و جا به جایی یک آمینواسید خاص از یک آنزیم را در حین انجام فعالیت کاتالیتیک یا فعل و انفعالات یک باز آلی DNA را در حین فرآیند رونویسی^۱ و نسخه‌برداری^۲ را تعقیب نماید!!!

چنان‌که احتمالاً می‌دانید، سرطان پروستات دومین عامل مرگ و میر ناشی از سرطان در مردان ساکن کشور ایالات متحده است. در سال ۲۰۰۰ میلادی نزدیک به دویست هزار مرد آمریکایی مبتلا به این بیماری تشخیص داده شدند و ۳۱۵۰۰ نفر بر اثر آن جان خود را از دست دادند. به گفته صاحب‌نظران یکی از بهترین راه‌های مقابله با خطر سرطان پروستات، تشخیص زودهنگام و پیشگیری از ورود آن به فاز بدخیمی و متاستاز می‌باشد که یکی از روش‌های متداول کنونی آن عبارت است از اندازه‌گیری و پایش تیترا پلاسمایی آنتی‌ژن اختصاصی پروستات^۳ (PSA)؛ با این وجود یک تیم تحقیقاتی زنده از دانشگاه جان هاپکینز^۴ موفق شده‌اند با استفاده از نوعی واکنش بیوشیمیایی موسوم به «واکنش زنجیره‌ای پلیمرز اختصاصی متیلاسیون»^۵ که در فضای آزمایشگاهی انجام می‌پذیرد و با مطالعه نمونه‌های بافتی تهیه شده از ۶۹ بیمار مبتلا به فرم خفیف تا متوسط سرطان پروستات و ۳۱ بیمار مبتلا به هیپرتروفی خوش‌خیم پروستات به خوبی بافت طبیعی را از بافت کارسینوما تشخیص دهند و از این دستاورد به منظور تسهیل و تسریع فرآیند تشخیص زودهنگام و پیشگیری از کارسینوم پروستات بهره گیرند. آن‌ها دریافتند علت بروز سرطان در این بافت، ایجاد جهش در ژن کدکننده توالی آمینواسیدی آنزیمی به نام گلوکوتایون - S - ترانسفراز است که در حالت

¹ Transcription

² Replication

³ Prostate Specific Antigen

⁴ John Hopkins

⁵ Methylation - Specific Polymerase Chain Reaction

طبیعی وظیفه دارد بافت پروستات را از اثرات نامطلوب ترکیبات سرطانزا - کارسینوژن‌ها^۱ - حفظ کند.

بروز جهش در این ژن منجر به وقوع فرآیندی بیوشیمیایی موسوم به هیپرمیتیلاسیون^۲ و در نهایت غیر فعال شدن آنزیم گلوکوتایون - S - ترنسفراز می‌شود. واضح است که با غیر فعال شدن این آنزیم، فعالیت آن بر ضد کارسینوژن‌ها نیز تعطیل و زمینه برای بروز سرطان فراهم می‌گردد. این رویدادها اغلب در سلول‌هایی از بافت تومورال پروستات اتفاق می‌افتند که از نقطه نظر بافت‌شناختی و سرطان‌شناختی در مراحل اولیه سرطان هستند و در سلول‌های نرمال یا سلول‌هایی که دچار هیپرتروفی خوش‌خیم‌اند، معمولاً دیده نمی‌شوند. به گفته پروفیسور دیوید سیدرانسکی^۳، استاد رشته اتولارینگولوژی^۴، سرطان‌شناسی^۵ و اورولوژی^۶ اورولوژی^۱ دانشگاه جان هاپکینز و سرپرست این پروژه تحقیقاتی:

«آزمون سنجش تیترا پلاسمایی PSA که در واقع نوعی آزمون غربالگری به شمار می‌آید، اگرچه در سالیان اخیر نقش بسیار مهمی در کمک به تشخیص نسبتاً زودهنگام هیپرپلازی و نئوپلازی غده پروستات در مردان سالمند بر عهده داشته است، لکن هنوز با یک روش تشخیص تقریباً ایده‌آل که با استفاده از آن بتوان در سنین پایین‌تری بتواند اشخاص را از جهت ابتلا یا عدم ابتلا به هیپرتروفی خوش‌خیم، سرطان درجه خفیف تا متوسط و نئوپلازی بدخیم متاستاز دهنده پروستات جداسازی و طبقه‌بندی کرد، فاصله قابل توجهی دارد. ما در پی دستیابی به نوعی تکنولوژی مولکولی هستیم که بتواند با بهره‌گیری از آزمون تعیین سطح یک مارکر بیولوژیک، مانند میزان فعالیت آنزیم گلوکوتایون - S - ترنسفراز در سلول ما را در غربالگری هر چه سریع‌تر و زودتر بیماران مبتلا به اشکال شدید سرطان پروستات و گروهی که از انواع خوش‌خیم‌تر آن رنج می‌برند، یاری نماید.»

بررسی وجود یا نبود جهش در توالی نوکلئوتیدی ژن موسوم به Adenomatous Polyposis Coli (APC) در نمونه‌های بیولوژیک به دست آمده از مدفوع بیمار یک معیار بسیار خوب جهت تشخیص زودهنگام سرطان کولورکتال^۷ می‌باشد. اخیراً یک تیم تحقیقاتی طی مطالعه‌ای بر روی نمونه‌های به دست آمده از مدفوع ۲۸ بیمار مبتلا به فرم غیر متاستاتیک سرطان کولورکتال، ۱۸ بیمار مبتلا به آدنوما و ۲۸ شخص فاقد هر گونه ضایعه

¹ Carcinogens

² Hypermethylation

³ David Sidransky

⁴ Otolaryngology

⁵ Oncology

⁶ Urology

⁷ Colorectal cancer

نئوپلاستیک در ناحیه کولون و رکتوم، به عنوان گروه شاهد، متوجه شدند توالی ژن APC در ۲۶ نفر از ۴۶ بیمار مبتلا به ضایعات نئوپلاستیک و ۱۷ نفر از ۲۸ بیمار مبتلا به سرطان کولون جهش یافته، اما ژن مزبور در نمونه‌های مربوط به گروه شاهد کاملاً سالم و بدون جهش بوده است.

استفاده از تکنیک‌های برون‌تن به منظور درمان نوعی بیماری متابولیک با منشأ وراثتی به نام بیماری فابری^۱ - که با درد شدید، اختلال عملکرد قلب و کلیه و مرگ زودرس همراه است و به دلیل نقص ژن کدکننده توالی آمینواسیدی آنزیم α - گالاکتوزیداز A به وجود می‌آید - یکی دیگر از عرصه‌های هنرنمایی تکنولوژی نوین در صحنه تحقیقات علوم بیولوژیک می‌باشد.

افراد مبتلا به این اختلال ژنتیکی - متابولیکی به دلیل فقدان آنزیم فوق نمی‌توانند نوع خاصی پروتئین را تجزیه کنند؛ این اختلال با تجمع پروتئین مزبور در داخل سلول‌های بافت مویرگی قلب، کلیه، مغز و پوست و تخریب تدریجی بافت میکروواسکولار این نواحی همراه می‌باشد و به صورت احساس درد شدید و مزمز در اوایل دوران کودکی بروز پیدا می‌کند. با افزایش سن کودک علائم بیماری به مرور وخامت بیش‌تری پیدا می‌کنند و بیمار در مناطق مختلف بدن خود دچار کاهش خون‌رسانی یا ایسکمی^۲، نکروز شدید سلولی، نارسایی پیش‌رونده کلیه، آنفارکتوس میوکارد و سکته مغزی می‌شود و جان خود را از دست می‌دهد. چند سال پیش پژوهشگران علوم سلولی - مولکولی با تکیه بر نوعی فن‌آوری پیشرفته زیستی، نسخه نوترکیب^۳ آنزیم α - گالاکتوزیداز A را در آزمایشگاه سنتز و کلون نموده و حاصل کلونیزاسیون را به بیماران مبتلا به نقص ژن کدکننده این آنزیم انتقال دادند. نتایج تحقیقات آن‌ها بر روی ۲۹ بیمار مبتلا به بیماری فابری که به صورت یک هفته در میان و به مدت ۲۰ هفته این درمان را دریافت کردند، نشان داد که درمان مورد نظر در ۶۹ درصد موارد با موفقیت کامل همراه بوده و سلول‌های درگیر بیمار پس از اتمام دوره درمان تقریباً به طور صد در صد از پروتئین سمی پاک شده‌اند. به نظر می‌رسد در آینده‌ای نه چندان دور این روش درمانی به یکی از روش‌های درمان معمول و پذیرفته شده بیماران مبتلا به فابری تبدیل شود.

منابع بافت انسانی

یکی از مهم‌ترین موانع موجود در برابر گسترش استفاده از نمونه بافت‌ها و سلول‌های

¹ Fabry's Disease

² Ischemia

³ Recombinant

انسانی به جای بافت جانوران آزمایشگاهی، عدم امکان دسترسی به انواع مرغوب و سالم نمونه نوع اول است.

یکی از مهم‌ترین موانع موجود در برابر گسترش استفاده از نمونه بافت‌ها و سلول‌های انسانی به جای بافت جانوران آزمایشگاهی، عدم امکان دسترسی به انواع مرغوب و سالم نمونه نوع اول است. در نگاه اول با قطعیت می‌توان صحت این سخن را تأیید نمود که استفاده از سلول انسان به جای بافت و سلول جانوری نیازمند صرف هزینه و زمان فراوان است و هیچ سرمایه‌گذاری حاضر نیست برای تولید یک فرآورده دارویی ساده این مقدار هزینه و زمان صرف کند. سلول‌های انسانی به راحتی قابل کشت و تکثیر نیستند؛ به خصوص اگر بخواهیم آن‌ها را در یک سامانه پیچیده خودکار مورد مطالعه قرار دهیم. یکی از رقبای جایگزین برای سلول انسان که زمانی در تحقیقات طراحی و ساخت مولکول دارویی به طور وسیع مورد استفاده قرار می‌گرفت و هنوز نیز در برخی حوزه‌های تخصصی از علوم سلولی - مولکولی و علوم زیرشاخه پزشکی کاربرد دارد، سلول مخمر آب‌جو^۱ یا ساکارومایسز سرویزیه^۲ است که نوعی قارچ تک-سلولی محسوب می‌شود. برخی صاحب‌نظران مانند گرابلی^۳ و تیریک^۴، راحت بودن کار با سلول مخمر آب‌جو، رشد و تکثیر سریع آن در محیط کشت، مقاومت آن نسبت به اثرات مخرب حلال‌های شیمیایی، برخورداری آن از آمادگی بالا جهت دست‌ورزی ژنی، توانایی آن در بیان پیوسته و ناهمگون ژن‌ها و هزینه کم مطالعه بر روی آن در مقایسه با سلول و بافت انسان را چند مورد از مهم‌ترین علل گرایش بالای محققین به استفاده از این سلول برای انجام مطالعات سلولی - مولکولی معرفی می‌کنند. به علاوه این نکته بسیار مهم را نیز نباید از خاطر برد که مخمر آب‌جو حتی پس از اتمام عمر مفیدش به عنوان ابزاری جهت انجام مطالعات ژنتیک می‌تواند به عنوان چارچوبی برای بازسازی فرآیند انتقال سیگنال ناشی از تحریک رسپتورهای موسوم به GPCR^۵ با واسطه پروتئین G، بررسی نحوه عملکرد رسپتور-های وابسته به کانال یونی، مطالعه برهم‌کنش‌های موجود میان پروتئین‌ها، فرآیند اتصال هورمون‌های پپتیدی به رسپتور خود و بسیاری دیگر از فرآیندها و واکنش‌های بنیادین بیوشیمیایی و فارماکولوژیک هم‌چنان مفید باشد. انستیتو ملی سرطان^۶ با همکاری سازمان ملی سلامت^۷ آمریکا در ماه آپریل سال ۱۹۹۰ میلادی پروژه‌ای به نام «پروژه طراحی و تولید

¹ Brewer's yeast

² Saccharomyces cerevisiae

³ Grabley

⁴ Thiericke

⁵ G - Protein Coupled Receptor

⁶ National Cancer Institute (NCI)

⁷ National Institute of Health (NIH)

سیستم غربالگری برون تن با استفاده از خطوط سلولی^۱ را که مدتی پیش با هدف جایگزین ساختن مدل‌های جانوری مورد استفاده جهت بررسی کارسینوژنیسیته و اثرات ضد سرطان ترکیبات شیمیایی با آن، آغاز کرده بود، به پایان برد. به گفته مجریان این طرح که از مقامات ارشد انستیتو ملی سرطان امریکا بودند، سیستم جدید که در طراحی آن از ۶۰ رده سلولی متعلق به اقسام گوناگون سرطان‌های کشنده در انسان مانند لوکمی^۲، ملانوما^۳، سرطان ریه، سرطان کولون، سرطان بافت مغزی، سرطان تخمدان، سرطان سینه، سرطان پروستات و سرطان کلیه استفاده شده بود، ظرفیت داشت سالانه ۲۰۰۰۰ مولکول شیمیایی را تحت آزمون غربالگری اثر ضد سرطان قرار دهد. از پیامدهای مهم ابداع و به کارگیری این نوع کیت یکی فراهم شدن امکان مطالعه اثرات اختصاصی یک ترکیب شیمیایی بر روی یک نوع معین از سرطان - از میان ۶۰ نوع سرطان مختلف - و همچنین شناخت مکانیزم اثر ضد سرطان برخی مولکول‌های شیمیایی است که ساز و کار عملکرد آن‌ها در یک سلول تومورال هنوز به درستی مشخص نشده است. به علاوه در این حیص و بیص بسیار محتمل است که اهداف سلولی تازه‌ای برای اثر نسل‌های آتی داروهای ضد سرطان کشف گردد که با شناسایی دقیق آن‌ها می‌توان به اطلاعات لازم برای طراحی و سنتز داروهای ضد سرطان اختصاصی‌تر، قوی‌تر و کم‌عارضه‌تر دست پیدا نمود.

در کنار سازمان‌ها، مراکز تحقیقاتی، آکادمی‌ها و کمپانی‌هایی که در زمینه طراحی و تولید کیت‌های سلول انسان فعالیت می‌کنند، گروهی دیگر از سازمان‌ها و شرکت‌های بزرگ نیز وجود دارند که به تأسیس بانک‌های بافت انسانی دست زده‌اند. به عنوان مثال بانک بافت کمپانی مشهور LifeSpan BiosciencesTM محتوی بیش از دو میلیون نمونه بافتی از کلیه نواحی بدن انسان است که بیش از ۱۵۰۰ نوع بیماری مختلف را در مراحل گوناگون سیر پیشرفت آن‌ها و ۱۷۵ نوع بافت سالم را پوشش می‌دهد (جدول ۱ - ۴). طرفه این‌که شما به عنوان یک محقق علوم دارویی که در مورد پاتوفیزیولوژی یک بیماری در سطح ژنومیک و سلولی پژوهش می‌کنید یا نحوه اثر یک دارو در مقیاس سلولی - مولکولی را در دست بررسی دارید، با استفاده از ذخیره گران‌بهای این کمپانی می‌توانید پاسخ بسیاری از پرسش‌های خود را با کمی کنکاش و پشتکار بیابید.

وقتی محققین کمپانی PharmageneTM داده‌های حاصل از مطالعه بر روی نمونه بافت‌های انسانی را در کنار نتایج کارآزمایی‌های بالینی که افراد ارائه دهنده همان نمونه‌های بافتی در

¹ In vitro Cell Line Screening Project (IVCLSP)

² Leukemia

³ Melanoma

آن شرکت کرده بودند، قرار دادند، متوجه شدند که بین دو دسته نتایج فوق هم بستگی قابل توجهی وجود دارد. آن‌ها دریافتند که مطالعه بر روی نمونه‌های انسانی در مقایسه با سلول و بافت جانوران آزمایشگاهی نتایجی به دست می‌دهد که تکیه بر آن‌ها به منظور قضاوت درباره مناسب بودن یک مولکول یا فرآورده دارویی برای ورود به فاز کارآزمایی‌های بالینی با معیار خرد علمی سازگارتر است. هنوز بسیاری از کمپانی‌های داروسازی بزرگ جهان هزینه قابل توجهی را صرف مطالعه اثربخشی درمانی و پروفایل سمیت ترکیبات دارویی می‌کنند که پیش از ورود به فاز کارآزمایی‌های بالینی، بر روی سلول و بافت حیوانی آزمایش شده‌اند و هر قدر هم که در آزمایش‌های حیوانی موفق عمل کرده باشند، هیچ اطمینانی از بابت موفق بودن آن‌ها در این فاز از مطالعات طراحی و ساخت مولکول دارو وجود ندارد (جدول ۴ - ۲).

جدول ۴-۱- چند نمونه از بافت‌ها و مدل‌های بیماری موجود در بانک بافت LifeSpan™

بافت یا ارگان درگیر	نوع بیماری یا اختلال تشخیص داده شده
استخوان و مفصل	آرتریت دژنراتیو ^۱ ، استئوپوروزیس ^۲ (پوکی استخوان)، آرتریت روماتوئید ^۳ و تومورهای استخوان
نسج نرم ناحیه سینه	بیماری فیبروسیستیک ^۴ ، فیبروآدنوما ^۵ ، کارسینوم ارتشاحی مجاری غدد سینه ^۶ ، کارسینوم لوبولار ^۷ ، کارسینوم مدولاری ^۸ ، مدولاری ^۹ ، کارسینوم کلونید ^۹ و کارسینوم In - Situ
قلب و عروق	تصلب عروق ناشی از ترسیب پلاک‌های آتروم ^{۱۰} ، نارسایی قلبی ^{۱۱} ، بیماری دریچه‌های قلب ^{۱۲} ، التهاب عروقی ^{۱۳} ، تنگی عروق یا استنوزیس ^{۱۴} ، تنگی آئورت در محل اتصال لیگامان آرتریوزوم ^{۱۵} ، آنوریزم ^{۱۶} و اسکلروز مونکبرگ ^{۱۷} (نوعی اختلال تصلب شرائین که به علت ترسیب کلسیم در بافت عضلانی دیواره شریان به وجود می‌آید)
سیستم تناسلی زنان	کیست‌های تخمدان، انواع سرطان تخمدان ^{۱۸} ، آتروفی ^{۱۹} ، کیست آدنوما ^{۲۰} ، تومور سلول گرانولوزا ^{۲۱} ، مول هیداتی‌فرم ^{۲۲} ، کوریوکارسینوما ^{۲۳} ، سروسیست ^{۲۴} ، پولیپ‌های اندوسرویکال ^{۲۵} ، کارسینوم و دهانه رحم ^{۲۶} ، دیس‌پلازی دهانه رحم ^{۲۷} ، سرطان اندومتر ^{۲۸} ، لیومیوما ^{۲۹} ، آدنومیوزیس ^{۳۰} .

- 1 Degenerative arthritis
- 2 Osteoporosis
- 3 Rheumatoid arthritis
- 4 Fibrocystic disease
- 5 Fibroadenoma
- 6 Infiltrating ductal carcinoma
- 7 Lobular carcinoma
- 8 Medullary carcinoma
- 9 Colloid carcinoma
- 10 Atherosclerosis
- 11 Heart failiure
- 12 Valvular disease
- 13 Vasculitis
- 14 Stenosis/Coarctation
- 15 Ligamentum arteriosus
- 16 Aneurysm
- 17 Monckeberg's Medical Sclerosis
- 18 Ovarian cancer
- 19 Atrophy
- 20 Cystadenoma
- 21 Granulosa cell tumor
- 22 Hydatiform mole
- 23 Choriocarcinoma
- 24 Cervicitis
- 25 Endocervical polyps
- 26 Cervical carcinoma
- 27 Cervical dysplasia
- 28 Endometrial carcinoma
- 29 Leiomyoma
- 30 Adenomyosis

آتروفی رحم ^۱ ، اندومتریوزیس ^۲ ، التهاب تخمدان و لوله‌های فالوپ ^۳ ، کارسینوم لوله فالوپ ^۴ ، التهاب اندومتر ^۵ و کارسینوم کارسینوم سلول اسکواموس واژن ^۶	
کارسینوم سلول اسکواموس مری ^۷ ، کارسینوم معده، لیومیوما، مری بارت ^۸ ، التهاب معده آتروفیک ^۹ ، زخم معده ^{۱۰} ، زخم پپتیک ^{۱۱} ، بیماری سلیاک ^{۱۲} (اسپرو ^{۱۳})، التهاب منطفه‌ای روده ^{۱۴} ، کولیت اولسراتیو ^{۱۵} و بیماری کرون ^{۱۶} ، پولیپ‌های آدنوماتوز ^{۱۷} ، پولیپوز کولون ^{۱۸} ، التهاب آپاندیس ^{۱۹} ، سرطان روده بزرگ و دایورتیکولوزیس ^{۲۰}	سیستم گوارش
التهاب مثانه مزمن ^{۲۱} ، التهاب غده پروستات ^{۲۲} ، هیپرتروفی خوش‌خیم پروستات ^{۲۳} ، سرطان اپیدرموئید مثانه ^{۲۴} ، کارسینوم سلول ترانزیسیونال مثانه ^{۲۵} ، آدنوکارسینوم مثانه ^{۲۶} ، سرطان پروستات (در کلیه درجات گلیسون ^{۲۷})، التهاب اپی‌دیدیم ^{۲۸} ، آتروفی و کارسینوم بیضه ^{۲۹}	سیستم ادراری - تناسلی
لکوپلاکیا ^{۳۰} ، کارسینوم اپیدرموئید ^{۳۱} ، گرانولومای سلول غول‌آسا ^{۳۲} ، التهاب غدد بزاقی ^{۳۳} ، کیست دنداندار ^{۳۴}	بیماری‌های سر و گردن

- 1 Uterine Atrophy
- 2 Endometriosis
- 3 Salpingo - Oophoritis
- 4 Fallopian tube carcinoma
- 5 Endometritis
- 6 Squamous cell carcinoma of vagina
- 7 Esophageal squamous cell carcinoma
- 8 Barrett's Esophagus
- 9 Atrophic gastritis
- 10 Gastric ulcer
- 11 Peptic ulcer
- 12 Celiac (sprue) disease
- 13 Sprue disease
- 14 Regional enteritis
- 15 Ulcerative colitis
- 16 Crohn's disease
- 17 Adenomatous polyps
- 18 Polyposis coli
- 19 Appendicitis
- 20 Diverticulosis
- 21 Chronic cystitis
- 22 Prostatitis
- 23 Benign prostatic hypertrophy
- 24 Epidermoid carcinoma of bladder
- 25 Transitional cell carcinoma of bladder
- 26 Adenocarcinoma of bladder
- 27 Gleason degrees
- 28 Epididymitis
- 29 Testicular atrophy and neoplasia
- 30 Leukoplakia
- 31 Epidermoid carcinoma
- 32 Giant cell granuloma
- 33 Sialadenitis
- 34 Dentigerous cyst

فصل ۴ : بافت حیوانی، بافت انسانی و فناوری آزمایشگاهی ۱۱۷

<p>(نوعی کیست که معمولاً در بافت تاج یک دندان کاملاً درنیامده به وجود می‌آید یا ممکن است بخشی از آن را یک دندان کاملاً بیرون نیامده تشکیل داده باشد)، التهاب سینوس^۱ و لوزه‌ها^۲، کارسینوم بینی و حلق^۳، التهاب غدد پاروتید^۴، پاروتید^۵، پاپیلوما^۶، کارسینوم موکوپیدرموئید^۷، تومور وارتنز^۸ (نوعی سرطان بافت غده پاروتید)، سارکوئیدوز، آدنومای آدنومای تیروئید، بیماری گریوز^۹ (پرکاری شدید غده تیروئید)، تیروئیدیت هاشیموتو^{۱۰} (کم‌کاری غده تیروئید)، گواتر^{۱۱}، انواع سرطان تیروئید، کارسینوم، آدنوما و هیپرپلازی پاراتیروئید^{۱۱}</p>	
<p>التهاب پانکراس، دیابت ملیتوس تیپ I و II، سرطان پانکراس، تومور سلول‌های اینسولار پانکراس، هپاتیت، سیروز کبدی^{۱۲}، کلاژیت^{۱۳} (التهاب مجاری صفراوی)، التهاب کیسه صفرا^{۱۴}، کلاژیوکارسینوما^{۱۵}، کارسینومای هپاتوسلولار^{۱۶}، هپاتوسلولار^{۱۶}، سیروز صفراوی اولیه^{۱۷} و کلاژیت اسکروزان^{۱۸}</p>	سیستم کبدی صفراوی
<p>کارسینوم سلول کلیه^{۱۹}، لوپوس اریتماتوز سیستمیک^{۲۰}، گلومرولونفریت^{۲۱}، آدنوم، کارسینوم سلول ترانزیسیونال، آتروفی، آتروفی، هیدرونفروزیس، هیپرتانسین، نفریت بینابینی^{۲۲}، بیماری کلیه پلی‌کیستیک، التهاب کلیه و لگنچه^{۲۳}، دیابت شیرین، سنگ کلیه^{۲۴} و گلومرولوسکلروزیس^{۲۵}</p>	سیستم ادراری کلیوی
<p>آسم، آمفیزم^{۲۶}، آدنوکارسینوما^{۲۷}، کارسینوم سلول کوچک^{۲۸}، کارسینوم اپیدرموئید، کارسینوم برونکوالوئولار^{۲۹}،</p>	ریه و سیستم تنفسی

- 1 Sinusitis
- 2 Tonsillitis
- 3 Nasopharyngeal carcinoma
- 4 Parotitis
- 5 Papilloma
- 6 Mucoepidermoid carcinoma
- 7 Warthin's tumor
- 8 Grave's disease
- 9 Hashimoto's thyroiditis
- 10 Goiter
- 11 Parathyroid adenoma, carcinoma and hyperplasia
- 12 Cirrhosis
- 13 Cholangitis
- 14 Cholecystitis
- 15 Cholangiocarcinoma
- 16 Hepatocellular carcinoma
- 17 Primary Biliary cirrhosis
- 18 Sclerosing cholangitis
- 19 Renal cell carcinoma
- 20 Systemic lupus erythematosus
- 21 Glomerulonephritis
- 22 Interstitial nephritis
- 23 Pyelonephritis
- 24 Nephrolithiasis
- 25 Glomerulosclerosis
- 26 Emphysema
- 27 Adenocarcinoma
- 28 Small cell carcinoma
- 29 Bronchoalveolar carcinoma

کارسینوئید برونشی ^۱ ، سندرم حاد زجر تنفسی ^۲ ، بیماری‌های مزمن انسدادی ریه و مجاری تنفسی ^۳ و ذات‌الریه ^۴	
الزایمر، پارکینسون، مالتیپل اسکلروزیس یا MS، آستروسیتوما ^۵ ، گلیوبلاستوما ^۶ ، مننژیوما ^۷ ، اولیگودندروگلیوما ^۸ ، نوروما ^۹ و کراتیوفارینژیوما ^{۱۰}	سیستم اعصاب
آتروفی و التهاب عضله ^{۱۱} ، رابدومیوسارکوما ^{۱۲} ، میوبلاستوما ^{۱۳} و لیومیوسارکوما ^{۱۴}	عضلات صاف و اسکلتی
ملانوما ^{۱۵} ، کارسینوم سلول قاعده‌ای ^{۱۶} ، کارسینوم سلول اسکواموس ^{۱۷} ، ماه‌گرفتگی ^{۱۸} ، لیپوما ^{۱۹} ، درماتوفیبروما ^{۲۰} ، الاستوز سالمندی ^{۲۱} ، گرانولوم چرک‌زا ^{۲۲} ، تومور سلول غول‌آسا ^{۲۳} ، همانژیوما ^{۲۴} ، کراتوآکتانوما ^{۲۵} ، مزانکایموما ^{۲۶} ، نوروفیبروما ^{۲۷} ، واسکولیت، کراتوز سبورئیک ^{۲۸} ، سوریازیس ^{۲۹} ، لوپوس اریتماتوز، نیوریلنوما ^{۳۰} ، لیپوسارکوما ^{۳۱} ، همانژیوسارکوما ^{۳۲} ، سارکوما ^{۳۳} ، هیستئوسیتوما ^{۳۴} فیبروتیک بدخیم و التهاب فاشیای ندولار ^{۳۴}	پوست و بافت نرم

- 1 Bronchial carcinoid
- 2 Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)
- 3 Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)
- 4 Pneumonia
- 5 Astrocytoma
- 6 Glioblastoma
- 7 Meningioma
- 8 OligodendroGlioma
- 9 Acoustic neuroma
- 10 Craniopharyngioma
- 11 Myositis
- 12 Rhabdomyosarcoma
- 13 Myoblastoma
- 14 Leiomyosarcoma
- 15 Melanoma
- 16 Basal cell carcinoma
- 17 Squamous cell carcinoma
- 18 Birthmark (Nevus)
- 19 Lipoma
- 20 Dermatofibroma
- 21 Senile elastosis
- 22 Granuloma pyogenicum
- 23 Giant cell carcinoma
- 24 Hemangioma
- 25 Keratoacanthoma
- 26 Mesenchymoma
- 27 Neurofibroma
- 28 Seborrheic keratosis
- 29 Psoriasis
- 30 Neurilemmoma
- 31 Liposarcoma
- 32 Hemangiosarcoma
- 33 Malignant fibrous histiocytoma
- 34 Nodular fasciitis

امروزه برخی شرکت‌های فعال در عرصه تکنولوژی زیستی هم‌چون کمپانی تولید سیستم‌های سلولی Clonetics™ با استفاده از سلول‌ها و بافت‌های طبیعی انسان به طراحی و تولید انبوه سلول‌های کلون شده انسانی همت یازیده‌اند. به عنوان چند نمونه از سامانه‌های سلولی تولیدی این کمپانی می‌توان به مواردی هم‌چون سلول‌های مجاری تنفسی، کراتینوسیت‌ها^۱، ملانوسیت‌ها، سلول‌های عصبی، سلول‌های بافت اسکلتی، سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های دندریتیک^۲، سلول‌های عضله صاف، سلول‌های غده پروستات، سلول‌های استرومال^۳، فیبروبلاست‌ها^۴، سلول‌های اپی‌تلیال غدد پستانی، سلول‌های عضله مخطط، سلول‌های کلیه و و لکه‌های سلولی^۵ اشاره کرد. فهرستی از بافت‌ها و ارگان‌های انسانی تولید شده توسط کمپانی‌های مطرح فعال در عرصه بیوتکنولوژی را در جدول زیر مشاهده می‌کنید.

شماره ردیف	نام بافت یا ارگان کلون شده	سیستم مرتبط
۱	دهلیز چپ عضله قلب	قلبی - عروقی
۲	بطن چپ عضله قلب	قلبی - عروقی
۳	شریان کرونر	قلبی - عروقی
۴	مری	گوارش
۵	فوندوس ^۶ معده	گوارش
۶	تنه معده	گوارش
۷	آنتروم ^۷ معده	گوارش
۸	کانال پیلور ^۸ معده	گوارش
۹	دوازده ^۹ (اثنی عشر)	گوارش
۱۰	ژژونوم ^{۱۰}	گوارش
۱۱	ایلئوم ^{۱۱}	گوارش
۱۲	چربی روده‌بند و اومنوم ^۱	گوارش

- ¹ Keratinocytes
- ² Dendritic cells
- ³ Stromal cells
- ⁴ Fibroblasts
- ⁵ Cell blots
- ⁶ Fundus
- ⁷ Antrum
- ⁸ Pyloric canal
- ⁹ Duodenum
- ¹⁰ jejunum
- ¹¹ Ileum

۱۳	عروق مزانتر ^۲ کولون	قلبی - عروقی
۱۴	روده کور (سکوم) ^۳	گوارش
۱۵	کولون	گوارش
۱۶	راست روده (رکتوم) ^۴	گوارش
۱۷	کیسه صفرا	گوارش
۱۸	پانکراس	گوارش
۱۹	بافت پارانشیم ^۵ کبد	گوارش
۲۰	مخچه ^۶	اعصاب
۲۱	هیپوکمپ ^۷	اعصاب
۲۲	لوکوس سرولئوس ^۸	اعصاب
۲۳	بصل النخاع ^۹	اعصاب
۲۴	آمیگدالا ^{۱۰}	اعصاب
۲۵	هسته دم دار ^{۱۱}	اعصاب
۲۶	هیپوتالاموس قدامی ^{۱۲}	اعصاب
۲۷	هیپوتالاموس خلفی ^{۱۳}	اعصاب
۲۸	قشر مخ - سینگولیت ^{۱۴} قدامی	اعصاب
۲۹	قشر مخ - سینگولیت ^{۱۵} خلفی	اعصاب
۳۰	قشر مخ - بخش قدامی و خارجی	اعصاب
۳۱	قشر مخ - بخش قدامی و داخلی	اعصاب
۳۲	قشر مخ - بخش پس سری ^{۱۶}	اعصاب
۳۳	قشر مخ - بخش آهیانه ای ^{۱۷}	اعصاب

- 1 Omental adipose tissue
- 2 Mesenteric (colon) blood vessels
- 3 Cecum
- 4 Rectum
- 5 Parenchyma
- 6 Cerebellum
- 7 Hippocampus
- 8 Locus coeruleus
- 9 Medulla oblongata
- 10 Amygdala
- 11 Caudate
- 12 Anterior hypothalamus
- 13 Posterior hypothalamus
- 14 Cingulate cortex
- 15 Cingulate cortex
- 16 Occipital
- 17 Parietal

..... فصل ۴ : بافت حیوانی، بافت انسانی و فناوری آزمایشگاهی ۱۲۱

اعصاب	قشر مخ - بخش گیجگاهی ^۱	۳۴
اعصاب	هسته آکومینس ^۲	۳۵
اعصاب	جسم سیاه ^۳	۳۶
اعصاب	هسته رافه خلفی ^۴	۳۷
اعصاب	طناب نخاعی ^۵	۳۸
اعصاب	گانگلیون ریشه خلفی نخاع ^۶	۳۹
درون ریز	غده اپی فیز ^۷	۴۰
درون ریز	غده هیپوفیز ^۸	۴۱
قلبی - عروقی	شبکه عروقی کورونید ^۹	۴۲
قلبی - عروقی	شریان میانی جمجمه ^{۱۰}	۴۳
تنفسی	نای	۴۴
تنفسی	بافت پارانشیم ریه	۴۵
تنفسی	نایژه ^{۱۱}	۴۶
تنفسی	نایژه سگمنتال ^{۱۲}	۴۷
قلبی - عروقی	عروق ربوی	۴۸
کلیوی - ادراری	قشر کلیه	۴۹
کلیوی - ادراری	مدولای کلیه	۵۰
کلیوی - ادراری	لگنچه یا گیلای کلیه ^{۱۳}	۵۱
کلیوی - ادراری	عروق کلیوی	۵۲
کلیوی - ادراری	میزنای یا حالب ^{۱۴}	۵۳
کلیوی - ادراری	مثانه	۵۴
کلیوی - ادراری	مثلث مثانه ^{۱۵}	۵۵
تناسلی	تخمدان	۵۶

¹ Temporal

² Nucleus accumbens

³ Substantia nigra

⁴ Dorsal raphe nucleus

⁵ Spinal cord

⁶ Dorsal root ganglion

⁷ Pineal gland

⁸ Pituitary gland

⁹ Choroid plexus

¹⁰ Middle cerebral artery

¹¹ Primary bronchus

¹² Tertiary (segmental) bronchus

¹³ Renal pelvis

¹⁴ Ureter

¹⁵ Urine bladder trigone

تناسلی	لوله فالوپ ^۱	۵۷
تناسلی	میومتر ^۱ رحم	۵۸
تناسلی	دهانه (گردن) رحم	۵۹
تناسلی	غده پروستات	۶۰
تناسلی	مجرای واز دفران ^۲	۶۱
تناسلی	بیضه	۶۲
خونی - لنفوئیدی	پارانشیم طحال	۶۳
خونی - لنفوئیدی	سلول‌های منونوکلنار	۶۴
خونی - لنفوئیدی	لوزه‌ها و غدد لنفاوی	۶۵
عضلانی - اسکلتی	عضلات اسکلتی	۶۶
پوست - بافت پوششی	پوست پوشاننده تاج آلت تناسلی ^۳	۶۷
درون‌ریز	غده آدرنال	۶۸
درون‌ریز	غده تیروئید	۶۹
تناسلی	بند ناف ^۴	۷۰
هموکوریال ^۶	جفت ^۵	۷۱
پوست - بافت پوششی	نسج نرم ناحیه سینه	۷۲

افق‌های جدید در فناوری آزمایشگاهی

تحقیقات سلول‌های بنیادی حوزه جدیدی از تحقیقات می‌باشند. اگر چه سلول‌های بنیادی^۷ موش در سال ۱۹۷۱ کشف شد اما ۳۰ سال طول کشید تا دانشمندان بتوانند سلول‌های بنیادین انسان را در محیط کشت، رشد دهند. تحقیقات سلول‌های بنیادی مدلی از تلقیح درون آزمایشگاهی است که نوید وعده‌های بزرگ در زمینه‌های کلیدی متعددی را می‌دهد مانند: درمان بیماری‌های انسان، مواد دارویی و آزمایش‌های شیمیایی، ژن درمانی و سم شناسی. سلول‌های بنیادی کارایی فراوانی دارند و برای درمان بیماران مبتلا به طیف گسترده‌ای از بیماری‌ها همانند آلزایمر تا سرطان، پارکینسون، دیابت، سکته، حملات قلبی، MS، خون، استخوان و بیماری‌های مغز استخوان، ستون فقرات و صدمات مربوط به طناب

¹ Myometrium

² Vas deferens

³ Foreskin (prepuce)

⁴ Umbilical cord

⁵ Placenta

⁶ Haemochorial

⁷ Embryonic stem

نخاعی. سلول‌های بنیادی حتی می‌توانند برای کمک به قربانیان سوختگی‌های شدید مورد استفاده قرار گیرد و زمینه پیوند پوست را فراهم سازد.

سلول‌های بنیادی دقیقا چه هستند؟ حدود ۲۲۰ نوع سلول‌های تمایز یافته در بدن وجود دارد که بدن انسان را تشکیل می‌دهند. سلول‌های بنیادی جنینی (ES) سلول‌های انعطاف پذیر پایه و اصلی هستند که قابلیت تبدیل شدن به هریک از سلول‌های اختصاصی را دارا می‌باشند. ممکن است شما به آنها نامی تحت عنوان صفحه خالی دهید که در انتظار مجموعه ای از دستورالعمل‌هایی اند که به آنها بگوید چه وظیفه خاصی در نهایت انجام دهند و در خدمت چه بخشی از بدن باشند.

در طی رشد و نمو سلول‌های بنیادی و تبدیل آن‌ها به قلب، ماهیچه، مغز، پوست یا سایر بافت‌ها تبدیل می‌شوند و تمایز می‌یابند.

این گونه است که یک ارگانسیم تک سلولی، مثلا " جنین انسان تبدیل به یک نوزاد کامل می‌شود. زمانی که اسپرم تخم را بارور می‌کند DNA ی پدری و مادری ترکیب شده و یک تک سلولی را تشکیل می‌دهند. پنج روز پس از لقاح این سلول و سلول‌های دختر تکثیر یافته و تشکیل حفره ای کروی متشکل از ۱۰۰ سلول را می‌دهد که به آن بلاستوسیست^۱ می‌گویند. سلول‌های لایه خارجی بعدا" تشکیل جفت را می‌دهند درحالی که سلول‌های لایه درونی تشکیل بافت‌های بدن را خواهند داد. این سلول‌ها که می‌توانند به هر یک از بافت‌های بدن تمایز یابند را سلول‌های بنیادی جنینی می‌نامند.

سلول‌های بنیادی جنینی دارای توانایی تقسیم برای مدت نامحدود در محیط کشت سلولی و تولید سلول‌های تخصصی هستند. سلول‌های بنیادی چند قوه زا^۲ قادرند به اغلب بافت‌های موجود زنده تکامل یابند، حال آنکه سلول‌های بنیادی totipotent یعنی سلول‌هایی که دارای قدرت تولید یک ارگانسیم از یک جزئی آن می‌باشند؛ می‌توانند به تمام انواع سلول‌های بدن تبدیل شود و دارای قابلیت نامحدود اند.

سلول‌های بنیادی بالغ فرم متفاوتی از ES یا سلول‌های بنیادی جنینی می‌باشند. سلول‌های بنیادی بالغ در مغز استخوان، مغز، کبد و سایر بافت‌ها یافت می‌شوند. برخلاف سلول‌های ES (سلول‌های بنیادی جنینی) آنها توانایی تکامل به هر نوع سلولی را ندارند. اما آنها می‌توانند تولید سلول‌های بیشتری از نوع خودشان را نمایند. سلول‌های بنیادی در مغز استخوان بالغ می‌توانند گلبول‌های قرمز خون، سلول‌های سفید خون و پلاکت‌ها را تولید کنند.

¹ Blastocyst

² Pluripotent stem cells

دانشمندان عموماً "توافق دارند که سلول‌های ES دارای پتانسیل بیش تری در مقایسه با سلول‌های بنیادی بالغ برای درمان بیماری‌ها هستند. با این حال تحقیقات سلول‌های ES به دلیل چگونگی برداشت سلول‌ها بسیار بحث برانگیز است. سلول‌های بنیادی جنینی از جنین‌های سقط شده، نمونه خون بند ناف و جفت برداشت می‌شوند. اگرچه معمولاً^۱ سلول‌های بنیادی جنینی را می‌توان از تخم‌های لقاح یافته مازاد در درمان زوج‌های نابارور استخراج نمود و در درمانگاه‌های نازایی با تلقیح در شرایط درون آزمایشگاهی (IVF)^۱ برداشت کرد.

زمانی که یک زوج تصمیم به درمان به وسیله IVF می‌گیرند، آنها تعداد زیادی تخم‌های بارور شده ایجاد کرده و در هر بار یک یا دو عدد از آن را به امید باردارشدن در رحم جایگزین می‌کنند. معمولاً^۱ ممکن است تعدادی تخم‌های بارور شده اضافه بمانند. این‌ها معمولاً^۱ نابود می‌شوند زیرا زوج مذکور دیگر به آنها نیازی ندارند.

چگونه شبیه سازی (کلونینگ) با تحقیق در زمینه سلول بنیادی مرتبط می‌باشد؟ شبیه سازی فرآیند ساخت یک کپی مشابه از نهادهای بیولوژیکی است که این نهاد می‌تواند یک سلول، ژن یا ارگانیسم کامل مانند قورباغه باشد. شبیه سازی درمانی فرآیند ساختن سلول‌های بنیادی از DNAهای انسانی که آن سلول‌های بنیادی در نهایت جایگزینشان می‌شوند، است. شبیه سازی تولید مثلی فرآیندی است که در آن یک سلول انسان کلون شده است. سپس در یک زن برای بارداری و تولد کاشته می‌شود. کلونینگ، خواه تولیدمثلی و یا درمانی، به وسیله انتقال نا مشخص سلول‌های سوماتیک انجام می‌شود. این زمانی است که هسته یک سلول به اووسیت (تخم) که هسته آن برداشته شده منتقل می‌شود. سپس اووسیت تقسیم شده و سلول‌های بنیادی را می‌سازد و نهایتاً^۱ از لحاظ نظری یک فرد کامل ایجاد می‌کند.

حیوانات سال‌هاست که کلون شده اند. دانشمندان شبیه سازی قورباغه‌های ماده را از چند دهه قبل شروع نموده اند. در سال ۱۹۹۷، گوسفندی به نام دالی اولین پستانداری بود که با موفقیت از یک سلول سوماتیک ساخته شد. امروزه مردم شروع به کلون کردن حیوانات خانگی کردند. جالب است بدانید با وجود آنکه گونه‌های مختلفی از جمله موش، خوک و گاو کلون شده اند دانشمندان همچنان برای کلون کردن گونه‌های دیگر هر روز با مشکل تازه ای مواجه می‌شوند. این امر ثابت می‌کند که تفاوت بین گونه‌های مختلف باعث می‌شود تا نتایج حاصل از یک گونه را به گونه ی دیگر تعمیم داد. این امر در مورد سلول‌های بنیادی نیز صادق است. دانشمندان مدت‌ها قبل از آن که بتوانند سلول‌های بنیادی انسان را در محیط کشت پرورش دهند موفق به انجام این کار با سلول‌های حیوانات شده بودند. چون

^۱ In vitro fertilization procedures

دانشمندان موفق به انجام کاری بر روی حیوانات می‌شوند دلیل بر آن نیست که بتوان همان روند نیز در انسان با موفقیت انجام شود. هم چنین جالب است بدانید که دانشمندان پس از ۹۰ بار تلاش، موفق به کلون کردن گربه شده اند . کلون کردن سلول‌های بنیادین که از آن به عنوان کلون درمانی نیز یاد می‌شود بسیار متفاوت از کلون کردن یک انسان است . کلون کردن حیوانات احتمالاً ادامه خواهد یافت اما این روند تاثیر اندکی بر بهبود سلامت انسان‌ها خواهد داشت. این طور که به نظر می‌رسد کلون کردن حیوانات به منظور ایجاد یک کپی از حیوان مورد علاقه نیز فایده ی چندانی ندارد، زیرا حیوانات کلون شده از مشکلات متعددی رنج می‌برند. در حالی که حیوانات عادی چنین مشکلاتی ندارند . در حقیقت یان ویلموت، یکی از دانشمندان مرکز تحقیقاتی رزلین اسکاتلند که در زمینه ایجاد دالی نیز همکاری داشته، معتقد است که هر حیوان کلون شده هم از لحاظ ژنتیکی هم از لحاظ فیزیکی معیوب است . دالی بسیار زودتر از یک گوسفند معمولی دچار آرتریت شد و به همین دلیل نیز دانشمندان مجبور شدند او را به روش مرگ با شفقت، معدوم نمایند . مطالعات دیگری که در رابطه با کلون کردن خوک، گوسفند و گاو انجام شده، ناهنجاری‌های متعددی هم چون آرتریت در سنین پایین، پیر شدن سریع، بزرگ شدن بیش از حد جنین، عقیم شدن، اختلال در کارکرد کبد و کلیه و تغییرات ساختاری در قلب، طحال و غدد بزاقی را نشان می‌دهند . مایکل گزانیگا^۱ متخصص علوم اعصاب دارتموت در نشستی در واشنگتن اعلام کرد : ((این حقیقت دارد که هر بلاستوسیست پتانسیل تبدیل شدن به یک انسان کامل را دارد اما در مرحله رشد، تنها توده ای سلول است . برای مثال وقتی فردی وارد مغازه ابزار فروشی می‌شود هم قطعات متفاوت و هم پتانسیل ساخته شدن ۳۰ خانه وجود دارد، اما اگر در این مغازه آتش سوزی شود تیر روزنامه‌ها، سوختن ۳۰خانه نخواهد بود، بلکه این مغازه وسایل ساختمانی هست که سوخته .))

با وجود اختلاف نظر پیرامون تحقیقات سلول‌های ES و با آنکه این رشته هنوز در مراحل ابتدایی است اما در پیشبرد و کمک به دانشمندان نقش به سزایی داشته و گام بزرگی در کمک به بیماران برداشته است . در سال ۲۰۰۲ دانشمندان دانشگاه ملی سنگاپور (NUS)^۲ در رشد سلول‌های ES تنها به کمک سلول‌های انسانی موفق بوده اند و مطلقاً از هیچ سلول حیوانی استفاده نشد، که این احتمال خطر انتقال بیماری را از حیوان به انسان از بین می‌برد. (۱۶۲) تمام ۷۸ سلول جنینی (cell line) مورد تایید ایالات متحده برای تحقیقات بر روی لایه‌های تغذیه دهنده موش (لایه اولیه ای که سلول‌ها بر روی آن رشد می‌کنند) به همراه

¹ Michael Gazzaniga

² National University of Singapore

مواد مغذی گرفته شده از گاو و خوک رشد داده شدند. (یک cell line ۳۰ الی ۴۰ سلول اصلی را که از بلاستوسیست گرفته شده اند تکثیر می‌کند تا مقادیر زیادی برای استفاده در تحقیقات و سایر مصارف کلینیکی تولید کند). تیم دانشگاه NUS از آن زمان موفق به تولید لایه‌های تغذیه کننده ای با استفاده از عضله، پوست و لوله‌های فالوپ انسان شده اند. (۱۶۳)

سلول‌های بنیادی برای بازگرداندن بینایی مورد استفاده قرار گرفته شده است. مایک می‌زمانی که در سانحه ای بیناییش را از دست داد ۳ سال داشت. چشم راست او جراحی شد و سلول‌های بنیادین قرنیه، اطراف قرنیه جایگزین شدند. این باعث جایگزینی بافت جوشگاهی و بازسازی سطح چشم شد. این امر پیوند قرنیه را ممکن می‌سازد. هم اکنون، می‌تواند ببیند البته نه چندان خوب. او هنوز قادر به تفسیر کافی آنچه می‌بیند تا او را قادر به راه رفتن بدون کمک دیگران کند، نیست. این امر به دلیل آنست که مغز او برای این کار آماده نیست. (برای این که شخص قادر به تفسیر آنچه می‌بیند باشد، مغز او باید هم گام با بینایی او رشد و توسعه یابد. (۱۶۴) با این وجود این تکنیک امیدی است برای میلیون‌ها نفر که با مشکل نابینایی مواجه اند. با استفاده از اسکن fMRI دانشمندان می‌خواهند بدانند چرا مغز این گونه عمل می‌کنند. سلول‌های بنیادین برای ترمیم قرنیه‌های آسیب دیده استفاده شده و باعث امید بخشی به بسیاری از بیماران است. افرادی که به دلیل عفونت‌های شدید یا مواد شیمیایی بینای خود را از دست داده اند نیز می‌توانند به این تکنیک امیدوار باشند. در این تکنیک سلول‌های بنیادین از چشم سالم بیمار استخراج شده و در بستری مناسب قرار گرفته تا رشد کنند. صفحات متشکل از سلول‌های قرنیه که به این شکل به دست می‌آیند بر روی چشم آسیب دیده قرار داده می‌شوند. (۱۶۵)

پیوند سلول‌های بنیادین به بیمارانی که از MS^۱ شدید و پیشرونده رنج می‌برند و به درمان‌های عادی جواب نمی‌دهند، کمک می‌کند. بیماری MS باعث ایجاد ضایعاتی در بافت عصبی می‌شود. سلول‌های بنیادین باعث کاهش تعداد این ضایعات می‌شوند. در طول ۳ ماه قبل از عمل پیوند به ازای هر ماه در هر بیمار بین ۱ تا ۳۸ ضایعه شناسایی شد. تعداد ضایعات پس از پیوند در ۸ بیمار ۱ ماه پس از عمل به صفر رسید. (۱۶۶) این نوع تحقیقات بیشترین امید را تا به حال برای بیماران MS داشته است. مطالعه ۲۶ بیمار مبتلا به MS شدید که پس از تزریق دز بالای داروهای سرکوب کننده ایمنی تحت پیوند سلول‌های بنیادین قرار گرفته بودند، نشان داد که بیماری در این افراد تثبیت شده است. (۱۶۷) بیماری در تقریباً ۸۰ درصد افراد این تحقیق بهبود یافت یا تثبیت شد. در حالی که بیماری همه این افراد قبل از شروع درمان به سرعت در حال وخیم تر شدن بود. تا ۸ سال پس از پیوند

¹ Multiple sclerosis

سلول‌های جنینی، سلول‌های دوپامینی جنینی به بلوغ خود در مغز بیماران پارکینسونی ادامه داده و اثرات درمانی خود را حفظ می‌کند. (۱۶۸) پس زدن پیوند مانند آنچه در سایر عمل‌ها به چشم می‌خورد در این روش وجود ندارد زیرا سلول‌ها جنینی بوده و مغز فاقد قدرت پس زدن قوی می‌باشد. داستان‌های بسیاری پس از واقعه ۱۱ سپتامبر در مرکز تجارت جهانی به گوش می‌رسید، اما تنها یکی از آنها مربوط به سلول‌های بنیادی می‌شد. یکی از بازماندگان حادثه مردی بود که به عنوان برقکار در طبقه ۳۴ ام کار می‌کرد. او از پله‌های ۳۳ طبقه پایین آمد، به اندازه ۵ ساختمان دوید و سپس مسافت ۳ مایل را پیاده تا ایستگاه پن پیمود و با قطار به خانه رفت. آنچه باعث جذاب شدن این داستان می‌شود این است که او مبتلا به بیماری پارکینسون بود و چند سال پیش در مطالعه ای شرکت کرده بود که طی آن نوروون‌های جنینی در مغز او کار گذاشته شده بودند. (۱۶۹)

از سلول‌های جنینی مغز استخوان برای تولید استخوان جدید در هیدروکسی آپاتیت منفذ دار استفاده شده است. این استخوان‌ها سپس در بیمارانی که به گرافت‌های استخوانی نیاز دارند به کار می‌رود. گرافت‌های استخوانی را می‌توان از استخوان‌های لگن نیز تهیه کرد اما این امر منجر به درد دائمی برای بیمار می‌شود. (۱۷۰) این سلول‌های بنیادین گرفته شده از مغز استخوان که سلول‌های بنیادین هماتوپویتیک نیز نامیده می‌شوند امروزه در درمان لنفوما و لوکمی‌ها نیز استفاده می‌شود. این سلول‌ها از خون یا مغز استخوان گرفته شده و می‌توانند سلول‌های موجود در مغز استخوان یا خون را تولید کنند.

برخی از بانک‌های خون امروزه به والدین این فرصت را می‌دهند تا خون بند ناف نوزادان خود را برای استفاده‌های عادی ذخیره کنند. این خون می‌بایست در طول زایمان یا بلافاصله پس از آن جمع آوری شود. در حال حاضر بانک‌های خون خصوصی یا عمومی‌ای وجود دارند که این گونه خون‌ها را نگاه می‌دارند. در صورت رضایت خانواده‌ها هر کس که نیازمند سلول‌های بنیادی باشد می‌تواند از این خون‌ها استفاده کند. (۱۷۱) امروزه به نظر می‌رسد شانس آنکه کودکی متولد شده به این نوع خون احتیاج داشته باشد یک در ۲۷۰۰ است. (۱۷۲) اما چنانچه این خون مورد احتیاج باشد می‌تواند باعث نجات جان فرد شود و موافقان این طرح معتقدند که هم چنان که دانشمندان چیزهای بیش تری در این مورد فرا می‌گیرند، موارد استفاده ی سلول‌های بند ناف نیز بیش تر خواهد شد. سلول‌های بنیادین خون ساز که در خون بند ناف نیز وجود دارند را می‌توان در درمان سرطان‌ها، سندرم‌های نقص ایمنی مادرزادی، بیماری‌های مربوط به هموگلوبین و برخی بیماری‌های خود ایمنی مورد استفاده قرار داد. سلول‌های بنیادین گرفته شده از خون بند ناف گزینه مناسب تری نسبت به پیوند مغز استخوان در درمان برخی از بیماری‌ها می‌باشند. علاوه بر این برخی از

سلول‌های بنیادین موجود در خون بند ناف می‌توانند به سلول‌های غیرخونی تمایز یابند؛ در نتیجه موارد استفاده آنها وسیع تر نیز می‌شوند. (۱۷۳)

سلول‌های بنیادین جنینی انسان برای تولید سلول‌های خونی مورد استفاده قرار گرفته اند. این تکنیک می‌تواند منجر به تولید منابع نامحدود سلول‌های خونی برای انتقال خون گردد. این امر با استفاده از تحقیقات آزمایشگاهی و قرار دادن سلول‌های بنیادینی که در مراحل اولیه بودند در معرض مغز استخوان و سایر سلول‌ها و موادی که رشد سلولی را ترغیب می‌کنند، انجام شد.

بیمارانی که سابقه حمله قلبی داشته اند نیز از مزایای درمانی سلول‌های بنیادین بهره مند می‌شوند. سلول‌های بنیادین لگن یک مرد آلمانی به مناطقی از قلب او که در اثر سکته آسیب دیده بود، تزریق شد. این سلول‌ها به سلول‌های عضله قلبی تبدیل شدند و شروع به کار کردند. پروفیسور بدو اگ هارد اشتراور^۱ که این عمل را انجام داد گفته است: "۱۰ هفته پس از عمل پیوند، اندازه قسمت آسیب دیده قلب یک سوم کم تر شده و ظرفیت خود قلب نیز به شکل واضحی بهبود یافته. درمان با استفاده از سلول‌های بنیادین می‌تواند از مجموع تمام درمان‌های قلبی کارآمدتر باشد حتی بیمارانی که مبتلا به شدیدترین آسیب‌های قلبی هستند می‌توانند به جای آنکه منتظر مانده و در امید پیدا شدن عضوی برای پیوند باشند، با استفاده از سلول‌های بنیادی خودشان درمان شوند." (۱۷۴)

در حال حاضر حدود ۴۰۰۰ تا ۶۰۰۰ آمریکایی هر ساله در حالی که منتظر مورد مناسبی برای پیوند مغز استخوان هستند جان خود را از دست می‌دهند. تنها حدود ۶۰ درصد از آمریکایی‌های سفید پوست موفق به یافتن اهدا کننده مناسب می‌شوند و این رقم برای سایر اقلیت‌های قومی تنها ۲۰ الی ۵۰ درصد است. پزشکان مشکلات بیش تری برای یافتن کلیه یا مغز استخوان مناسب برای سیاه پوستان در مقایسه با سفید پوستان دارند. زیرا سیاه پوستان ترکیبات آنتی ژنی بیشتری در سطح سلول‌های خود داشته و برخی از این آنتی ژن‌ها در جمعیت‌های غیر سیاه پوست بسیار نادر هستند. سلول‌های بنیادین می‌توانند این وضعیت را تغییر دهند. سلول‌های بنیادین گرفته شده از خون بند ناف را می‌توان به جای مغز استخوان هم برای کودکان هم برای بزرگسالان استفاده نمود. دکتر اندرو پکورا^۲ رئیس مرکز خون و سلول‌های بنیادین مغز استخوان در دانشکده ی پزشکی هکن فک^۳ معتقد است: "این رشته به سرعت در حال رشد است و ممکن است حتی جایگزین مغز استخوان و سایر منابع سلول‌های

¹ Professor Bodo Eckehard Strauer,

² Dr. Andrew L. Pecora

³ Hackensack University Medical Center in New Jersey

بنیادین گردد. پیوند خون بند ناف این امکان را می‌دهد تا همه بتوانند یک اهدا کننده داشته باشند."

سلول‌های بنیادین مشتق شده از بند ناف می‌توانند به هر نوع سلول خونی از جمله گلبول‌های قرمز، پلاکت‌ها یا گلبول‌های سفید تبدیل شوند. پس از نابود مغز استخوان پاک شده از سلول‌های سرطانی به وسیله رادیو تراپی، پزشکان می‌توانند سلول‌های بنیادین را جایگزین آنها کرده تا یک مغز استخوان جدید ساخته شود. برای این کار نیازی به استفاده از داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی نیست زیرا سلول‌های بنیادین برخلاف سلول‌های بزرگسالان از لحاظ ایمنولوژیک ساده هستند. هم چنین احتمال وجود ویروس‌هایی که برای بیماران پیوندی خطرناک هستند؛ در سلول‌های گرفته شده از نوزادان کم تر است. علاوه بر این سلول‌های بنیادین موجود در خون بند ناف را می‌توان در عرض چند هفته جدا و استفاده نمود. این امر در مورد پیوند مغز استخوان چند ماه طول می‌کشد. (۱۷۵)

تحقیقات مربوط به سلول‌های بنیادین می‌توانند تهیه و تست داروهارا نیز متحول کنند. با استفاده از سلول‌های بنیادین دانشمندان معتقدند می‌توانند به روش موثرتری داروهای مضر را قبل از مرحله تست بر روی انسان شناسایی کنند. کودکان مبتلا به کم خونی داسی شکل، سندرم‌های نقص ایمنی و نقص‌های آنزیمی مادرزادی نیز می‌توانند از مزایای پیوند سلول‌های بنیادین بهره مند شوند. بیماران مبتلا به طیف وسیعی از بیماری‌های سلولی مانند دیابت شیرین دوران جوانی و پارکینسون از جمله سایر افرادی هستند که می‌توانند از مزایای درمان به وسیله سلول‌های بنیادی بهره مند شوند. جایگزین کردن سلول‌های معیوب با سلول‌های سالم نوید درمان و معالجه قطعی را به بیماران می‌دهد. هم چنین تزریق سلول‌های سالم برای جایگزینی سلول‌های آسیب دیده یا بیمار در تئوری می‌تواند باعث درمان اندام‌هایی که در حال از کار افتادن می‌باشند، شوند. افراد مبتلا به بیماری‌های خود ایمنی، MS، اسکلرودرما، ارتريت دوره ی جوانی، لوپوس اریتماتوز سیستمیک و وسکولیت با استفاده از سلول‌های بنیادین با موفقیت درمان شده اند. بیماری حدود دو سوم این افراد تثبیت شده یا بهبود می‌یابد. پیوند سلول‌های بنیادین به خصوص وقتی با شیمی درمانی ترکیب شود در درمان لوپوس اریتماتوز سیستمی موثر واقع می‌شود.

دانشمندان هم چنین از سلول‌های بنیادین موش برای مطالعه‌ی آسیب‌های ژنتیکی استفاده کرده اند. آنها ژنی از یک موش را بر سطح سلول بنیادین جنینی جدا کرده و اثرات آن را بر موش بالغ مشاهده کردند. این امر به منظور شبیه سازی بیماری به نام سندرم لش-نیهان^۱ بود. این بیماری نوعی عقب ماندگی ذهنی نادر در پسرهاست که به وسیله ی

^۱ Lesch-Nyhan syndrome

آسیب به تنها یک ژن ایجاد می‌شود. این بیماری باعث می‌شود که فرد به خود آسیب برساند و رفتارهایی مانند گاز گرفتن لب و انگشتان و کوبیدن سر به دیوار در مبتلایان دیده می‌شود. با استفاده از مهندسی ژنتیک موش‌هایی تولید شدند که فاقد ژنی بودند که بیماری را در انسان ایجاد می‌کند. این موش‌ها هیچ گونه علائم بیماری را نشان ندادند. حال که دانشمندان می‌توانند ژن‌ها را در سلول‌های بنیادین انسان تغییر دهند، آنها می‌توانند بیماری‌هایی مانند لش‌نیهان را در سطح مولکولی و در گونه‌ی مورد نظرشان یعنی انسان‌ها مطالعه کنند.

امکان دستکاری ژن‌ها در سلول‌های بنیادین جنینی انسان به تازگی میسر شده است. از آنجا که دانشمندان سال‌ها همین کار را بر روی سلول‌های بنیادین موش انجام می‌دادند، این سوال مطرح می‌شود که چرا در انجام آن بر روی سلول‌های ES انسان نا موفق بودند؟ بنابر گزارشی در مجله‌ی نیچر بیوتکنولوژی؛ تفاوت‌های اساسی بین سلول‌های ES انسان و موش باعث تاخیر در تولید نوترکیبی هم‌سان در سلول‌های ES انسانی شده است. توماس زواکا و جیمز تامسون^۱، مسئولان این مطالعه گفته‌اند: "به طور قطع نوترکیبی همسان^۲ یکی از تکنیک‌های حیاتی و لازم برای سلول‌های ES به عنوان یک ابزار تحقیقاتی بوده و نقشی مهم برای پیوندهای مبتنی بر ES و ژن درمانی می‌باشد. به دلیل این کشف، سلول‌های بنیادین می‌توانند آسان‌تر و با موفقیت بیش‌تری به سلول‌های خاص مانند نورون‌ها، سلول‌های قلبی، سلول‌های خونی و غیره تبدیل گردند. این پیشرفت بزرگی در زمینه سلول‌های ES انسانی می‌باشد. و بدین معنا است که می‌توانیم تمام بیماری‌هایی را که پایه‌ی ژنتیکی دارند در آزمایشگاه شبیه‌سازی کنیم. البته تقریباً تمام آنها را." ((

دانشمندان دریافته‌اند چگونه نوترکیبی همسان را در موش ایجاد کنند اما نتوانستند این موفقیت را در انسان تکرار کنند. آنها مجبور شدند تا راه‌های جدیدی بیابند. این امر، آنچه را که ما بارها گفته‌ایم تصدیق می‌کند: انسان‌ها موش‌هایی با قیافه‌های خنده‌دار نیستند. آنها حتی از نظر عملکرد سلول‌های بنیادین در محیط کشت نیز با هم تفاوت دارند. درمان به وسیله سلول‌های بنیادین ممکن است روزی روش‌های درمانی برای بیماری‌هایی ارائه کند که امروز حتی به آن فکر نمی‌کنیم. مطالعه بر روی سلول‌های بنیادین به نفع انسان‌ها است اگر و فقط اگر از سلول‌های بنیادین انسان استفاده شود.

تکنولوژی آزمایشگاهی هر روز در مسیر تازه‌تری پیشرفت کرده و حداکثر استفاده را از سیستم‌های کامپیوتری و اتوماتیک به منظور تسریع و بهبود جمع‌آوری و تجزیه و تحلیل داده‌ها می‌برد. برای مثال دانشمندان دانشگاه رایس واقع در هوستون اولین سیستم تمام

¹ Thomas P. Zwaka and James A

² Homologous recombination

اتوماتیک و کامپیوتری ای را طراحی کردند که می‌تواند حرکت تک تک سلول‌های سرطانی را در یک محیط کشت سه بعدی بافت زنده دنبال کند. این سیستم می‌تواند الگوهای متاستاتیک سرطان‌های مختلف را دسته بندی کند و هم چنین تأثیرپذیر بودن درمان‌های پیش گیرانه یا کندکننده سرطان را بررسی نماید. دو نوع سلول سرطانی در این تحقیقات استفاده شده‌اند، یک گونه سرطان سینه و گونه ای از سرطان پوست . لاری مک اینتایر، رئیس انیستیتوی علوم زیستی و مهندسی زیست شناسی رایس و یکی از مسئولین این پروژه معتقد است: "مطالعه ی حملات سلول‌های توموری در محیط کشت زنده پیشرفتی مهم محسوب می‌شود." این سیستم نه تنها دانش ما را در رابطه با چگونگی حمله سرطان به بافت‌ها افزایش می‌دهد، بلکه روش شناسی دانشمندان در بررسی حرکت سلول‌های سرطانی درون بافت زنده را تغییر می‌دهد. تنها با استفاده از این مطالعات سه بعدی و آزمایشگاهی سلول‌ها است که دانشمندان می‌توانند در رابطه با عواملی که متاستاز را تحت تأثیر قرار می‌دهند به جمع آوری اطلاعات بپردازند. (۱۷۶) این کشف و کشف‌های مهم دیگر که در ابتدا به آنها اشاره شد نشان می‌دهند که تکنولوژی درون آزمایشگاهی، سنگ بنای مطالعات پزشکی است . تقریباً هیچ قسمتی از مطالعات پزشکی و زیستی نیست که تحت تأثیر تکنولوژی درون آزمایشگاهی قرار نگرفته باشد. هر چه قدر که بافت‌های انسانی بیش تر در دسترس محققین قرار می‌گیرند، تکنولوژی درون آزمایشگاهی با استفاده از بافت انسان پیشرفت‌های بیشتری دست پیدا می‌کند. (۱۷۷) همان طور که مارتین فرگوسن یکی از اعضای شرکت آردایس^۱ (یکی از شرکت‌هایی که از بافت‌های انسانی استفاده می‌کند) معتقد است: "اگر دانشمندان در تحقیقات خود شروع به استفاده از بافت‌های انسانی کنند، میوه ای سهل الوصول برای اهداف مولکولی و فارماکولوژیکی خواهند یافت." (۱۷۸)

به بیان دیگر، در مسابقه تسکین آلام انسانی، دانشمندی که از تکنولوژی درون آزمایشگاهی همراه با بافت‌های انسانی استفاده می‌کند، در واقع فرصت این را دارند که با سرعت تمام وارد ابریزرگراه‌هایی شوند که منجر به یافتن علاج و درمان‌هایی می‌شوند که سلامت انسان‌ها را ارتقا می‌بخشد. این در حالی است که هنوز بسیاری از دانشمندان اشتباهاً در حال پیمودن جاده مدل حیوانی هستند که پر است از دست انداز و پیچ‌های مرگبار، و کسانی که در این میان متضرر می‌شوند، بیماران و مالیات دهندگان هستند.

مطالعه ای که در سال ۲۰۰۱ منتشر شد نشان داد که پروتوکل مشابه ای که در رابطه با یافتن مواد سرطان زا به طور مکرر بر روی موش‌ها انجام شده بود، در هر دفعه نتایج متفاوتی در بر داشت. این مطالعات برای مشخص کردن عوامل پر خطر در رابطه با سرطان

¹ Martin Ferguson of Ardaïs

انسان انجام گرفته بود. اما نشان داده شد هنگامی که این مطالعه تکرار شد تنها در ۵۷ درصد موارد، نتایج یکسان بود. این امر مشخص می‌کند که قرار دادن حیوانات به عنوان الگو در مطالعات مواد سرطان زا، امری اشتباه است. هم چنین در مطالعه دیگری که در همین سال انتشار یافت، محققین دریافتند حتی اعضای کمیته‌های مراقبت و استفاده قانونی از حیوانات (IACUCs)^۱ در میان خودشان نیز در رابطه با ارزشمند بودن استفاده از حیوانات در تحقیقات، اتفاق نظر ندارند. اسکات پلوس و هارولد هرزوک^۲ نشان دادند که احتمال آنکه یک موسسه نتایج تحقیقات و آزمایشات حیوانی انجام شده در موسسه دیگر را تایید کنند، برابر با احتمال شیر یا خط در پرتاب سکه است. (۱۸۰) در حالی که مطالعات درون آزمایشگاهی با استفاده از بافت‌های انسان چنین نتایج نامشابهی در پی ندارند. (برای مثال‌های بیش تر از پیشرفت‌های ناشی از مطالعات درون آزمایشگاهی بر پایه ی بافت‌های انسان به سایت www.curedisease.com مراجعه کنید.)

¹ Institutional animal care and use committees

² Scott PIOUS and Harold Herzog

فصل ۵

گذشته، اکنون و آینده پژوهش‌های

انسان محور

ما از آن چه هستیم با خبریم، باری از آنچه می‌توانیم باشیم چیزی نمی‌دانیم.
ویلیام شکسپیر، هملت، پرده چهارم، صحنه پنجم

منظره ای بدیع از خیابان‌های ماریپچی شکل شهرک فرامینگهام واقع در ماساچوست، با نقش و نگاری از خانه‌های دلفریب و شیروانی دار، شکل رایجی از حومه شهر بوستون می‌باشد. با این وجود، آنچه غیر عادی می‌نماید، نقش خیره کننده ای است که فرامینگهام و شهروندانش در تاریخ پزشکی آمریکا داشته اند، به گونه ای که ادعای پیشبرد تاثیر گذارترین پیشرفت‌های انجام شده در حوزه پژوهش امراض قلبی برای هیچ شهر دیگری متصور نمی‌باشد. با سپاس از ۵۲۰۹ شهروند فرامینگهامی که به سال ۱۹۴۸ جهت مشارکت در یک مطالعه اپیدمیولوژیکی بلند مدت بر روی امراض قلبی و عروقی پیشقدم شدند، پژوهشگران به این توانائی دست یافتند تا عمده عوامل خطر ساز در ارتباط با بیماری‌های قلبی، سکنه و سایر امراض را تشخیص دهند. این داوطلبان، به صورت دو سالانه، خود را تحت آزمون‌های وسیع پزشکی قرار می‌دادند؛ از گرفتن تاریخچه پزشکی و تست‌های خونی گرفته تا عکس برداری از استخوان‌ها، معاینات چشمی و گرفتن اکوکاردیوگرام.

امروزه تاثیر کلسترول و سبک زندگی شاخص آمریکائی بر روی سلامت قلب و عروق به خوبی شناخته و پذیرفته شده است. اگرچه تا پیش از مطالعه قلبی فرامینگهام، پزشکان متقاعد بودند که گرفتگی عروق بخش اجتناب ناپذیری از فرایند پیری می‌باشد. آنها حتی بر این تصور بودند که به واسطه سخت شدن کار قلب برای پمپاژ خون از مجرای نازک شریان‌ها در طی پیری، افزایش فشار خون با کهولت سنی مرتبط خواهد بود. تنها محدود پزشکانی بر این باور بودند که بیماران می‌توانند با اصلاح بعضی رفتارها از بیماری‌های قلبی و عروقی پیشگیری کرده یا به بهبودی دست یابند. مبالغه آمیز نخواهد بود اگر بگوئیم مطالعه قلبی فرامینگهام که بلندمدت‌ترین مطالعه اپیدمیولوژیک انجام شده در تاریخ پزشکی می‌باشد، منجر به ایجاد انقلاب در نحوه نگرش، درمان و پیشگیری بیماری‌های قلبی و عروقی توسط

دانشمندان گردید. به واسطه این مطالعه بود که دانشمندان آموختند رژیم غذایی پر چرب می‌تواند خطر بیماری‌های قلبی را افزایش دهد، چرا که میان سطح خونی کلسترول و خطر پیشرفت بیماری‌های قلبی ارتباط وجود دارد؛ علاوه بر آن به نقش سودمند کلسترول لیپوپروتئینی پرچگال^۱ (HDL) و نقش منفی کلسترول لیپوپروتئینی کم‌چگال^۲ (LDL) نیز پی برده شد.

برای اولین بار از طریق مطالعه قلبی فرامینگهام بود که عناصر کلیدی مرتبط با نرخ بالای امراض و معلولیت‌ها در سبک زندگی آمریکائی مشخص می‌شد. تا پیش از مطالعه فرامینگهام استعمال سیگار، به عنوان یک عامل خطر ساز در گسترش بیماری‌های قلبی پنداشته نمی‌شد. این گونه بود که مطالعه مزبور بلافاصله نشان داد سیگاری‌ها در معرض خطر بالاتری برای ابتلا به انفارکتوس میوکاردی یا تجربه کردن مرگ ناگهانی قرار دارند. این مطالعه حتی توانست نشان دهد میزان خطر، با شمار سیگارهای مصرفی روزانه در ارتباط می‌باشد؛ همچنین آن دسته از افرادی که بلافاصله اقدام به ترک سیگار کردند، در مقایسه با افرادی که به استعمال سیگار خود ادامه ورزیدند احتمال خطر را به نصف کاهش دادند. مشخص شد که دیگر عوامل سبک زندگی، از قبیل یک رژیم غذایی پر چرب، زندگی کم تحرک و اضافه وزن داشتن نیز احتمال خطر را افزایش می‌دهد. به واسطه مطالعه فرامینگهام بود که ما اکنون از نقش محافظت کننده ورزش، حتی در مقدار کم اش، بر روی بیماری‌های قلبی آگاهی یافته ایم.

آنچه کمتر از آن به نیکی یاد می‌شود، داده‌های مهم ارزشمند و گسترده ای است که از طریق مطالعه فرامینگهام برای اقسام بیماری‌ها حاصل آمد. علاوه بر بینش درخشانی که به سوی اپیدمیولوژی نارسائی قلبی، بیماری شریان‌های محیطی، سکنه و آریتمی داده شد، فرامینگهام به پژوهشگران دانش بیشتری پیرامون شیوع و پیدایش زوال عقلی، سرطان، التهاب مفاصل، پوکی استخوان و اختلالات شنوایی و بینائی آموخت.

مطالعه قلبی فرامینگهام تا به امروز ادامه یافته است. از سال ۱۹۷۱، تعداد ۵۱۲۴ کودک (و هم‌گروهی‌هایشان) از گروه آغازین شرکت جستند. علاوه بر این، ۵۰۰ عضو از جامعه اقلیت فرامینگهام وارد مطالعه هم‌گروهی دیگری^۳ شدند که در آن مشخص می‌کرد عوامل خطر زای بیماری‌ها برای چنین افرادی چه ارتباط تنگاتنگی با سایر مشاهدات پژوهشگران در مطالعات دیگر دارد. پژوهشگران همچنین اقدام به گردآوری یک مجموعه DNA^۴ از میان

^۱ High-density lipoprotein

^۲ Low-density lipoprotein

^۳ Omni study

^۴ DNA library

نمونه‌های خونی بیش از ۵۰۰۰ (و دو نسل از) داوطلبین مورد مطالعه نمودند. این مجموعه پژوهشگران را قادر می‌ساخت به بررسی عوامل وراثتی بیماری‌ها پرداخته و ژن‌های دخیل در طیف گسترده‌ای از امراض را تعیین نمایند. داده‌های حاصل از این مطالعه، که بیش از ۱۰۰۰ مقاله علمی را به خود اختصاص داد، مبدل به یک دستاورد بزرگ در زمینه اپیدمیولوژی گردید.

همه گیر شناسی، حیطة ای از تحقیقات می‌باشد که بررسی توزیع جمعیتی بیماری‌ها و عوامل موثر بر بروز بیماری‌ها را در بر می‌گیرد و خود بخشی از حوزه بسیار بزرگ تری از تحقیقات بالینی می‌باشد که شامل کالبدشکافی، آزمایشات بالینی، پژوهش‌های اخلاق انسانی و انسان نگری نیز می‌گردد. (تقسیم بندی مطالعاتی در زمینه‌هایی از جمله اپیدمیولوژی، تحقیقات برون‌تن^۱، تحقیقات بالینی، ژنومیکس و مانند این‌ها در واقع نوعی تقسیم بندی ساختگی می‌باشد و ممبین تداخل میان این رشته‌هاست. در هر صورت، مقصود ما از این تقسیم بندی‌ها، سهولت توضیح و تمیز دادن تحقیقات بیمار محور از تحقیقات آزمایشگاهی محور که مشمول مواد شیمیائی و تجهیزات دستگاهی می‌باشد، خواهد بود).

تحقیقات بالینی زمینه گسترده ای می‌باشد که به اتفاق کلیه زیرمجموعه‌های خود، به تبیین بیماری‌ها و داروها می‌پردازد. در حقیقت، تمامی دانش پزشکی، در نهایت بر مشاهده انسان استوار است. تحقیقات بالینی مانند آزمایشات انسانی در زمینه داروهای جدید، مشاهدات تصادفی اثرات پیش‌بینی نشده داروها، مطالعه گروه زیادی از انسان‌ها به منظور ارزیابی اثرات سبک زندگی بر روی بیماری‌ها و انجام اتوپسی، این‌ها همه به لحاظ تاریخی روش‌های قابل دوام در جهت یافتن درمان‌های نوین امراض انسانی هستند و تنها راه قابل اتکا برای اظهار نظر در خصوص اثرپذیری یا صحت قطعی درمان‌ها یا نظریه‌های پزشکی نوین می‌باشند. مطالعه قلبی فرامینگهام نمونه برجسته ای از قدرت و توانائی مطالعات انسانی در جهت فهم بهتر امراض انسانی می‌باشد. شماری دیگری از این نمونه‌های بیشمار در صفحات زیرین شرح داده شده است.

تحقیقات انسان – محور از منظر تاریخی

تحقیقات بالینی دارای سابقه طولانی و درخشانی می‌باشد که آغاز آن با بقراط در قرن چهارم پیش از میلاد رقم خورد. بقراط که در حال حاضر به عنوان پدر طبابت شناخته می‌شود، نخستین کسی بود که دریافت با مشاهده موارد کافی بیماران، طبیبان قادر به پیش بینی دوره یک بیماری خواهند بود، هم از منظر اثرات احتمالی آن بیماری و هم از بابت

¹ In vitro

جمعیت‌های آسیب پذیر آن. از دوران قدیم، تحقیقات انسان‌محور سنگ‌بنای پیشرفت‌های پزشکی بوده‌اند. این تحقیقات از آزمون زمان بیرون آمده‌اند و با فراهم آوردن اطلاعات مورد نیاز پژوهشگران در جهت پیشبرد درک بهتر ما از بیماری‌ها، در آینده، نیروی محرکه تحولات عظیم پزشکی خواهند بود.

بسیاری بر این نظر هستند که نظریه میکروبی لوئی پاستور^۱ - که بر اساس آن بیماری‌ها به واسطه‌ی ارگانیسم‌های کوچک از شخصی به شخص دیگر سرایت می‌یابند - به تنهایی بزرگترین دستاورد تاریخ پزشکی می‌باشد. پاستور نظریه اش را بر اساس مشاهده و اندیشه، توسعه بخشید. در دهه ۱۸۷۰، دانشمند آلمانی رابرت کخ^۲ نمونه‌هایی از بافت انسانی را به منظور جداسازی عامل سل به کار برد. در سال ۱۹۸۵ دکتر رابرت تی. موریس^۳ عملکرد تخمدان را در طی یک جراحی زنان مشاهده نمود. در این اثناء بود که تحقیقات انسان‌محور، رونق یافت و کمک شایانی به دانش ما از بیماری‌ها نمود.

تحقیقات بالینی نقطه اتکاء پژوهش‌های به عمل آمده توسط پزشکان می‌باشد و هموست که مشخص می‌کند شما چگونه و با چه روش درمانی؛ دارو، جراحی، خدمات رسانی دقیق و موارد دیگری از این قبیل، درمان شوید. مجلاتی که به طور گسترده توسط پزشکان مورد استفاده قرار می‌گیرند مملو از تحقیقات بالینی می‌باشند. با انتخاب یک مجله پزشکی، به عنوان مثال مجله پزشکی انگلستان و یا مجله انجمن پزشکی آمریکا، شما متوجه می‌شوید که تقریباً همه مقالات درباره موضوعاتی از این قبیل است: مقایسه درمان یک بیماری با درمانی دیگر، یا مشاهده بافت‌های انسانی در زیر میکروسکوپ، اینکه بیماری جدید سیستم تنفسی موسوم به سارس^۴ در عکس اشعه ایکس از قفسه سینه چگونه به نظر می‌رسد و علائم ظاهری آن چه می‌باشد، و یا شرح ماوقع از آزمودن یک جراحی نوین بر روی یک بیمار در شرف مرگ.

نمونه‌های بیشماری از مشاهدات و تحقیقات بالینی وجود دارد که به پیشرفت در دانش پزشکی کمک کرده‌اند. اگرچه آزمایش‌های حیوانی عموماً توسط صنایع مربوطه، عاملی برای اعتبار بخشی به هر کشف دارویی قلمداد می‌گردند، با این حال مطالعات حیوانی تکرار مکررات و صرفاً تقلیدی بوده‌اند از آنچه در اصل بر روی انسان‌ها مشاهده است. در چالش با این اندیشه که حیوانات برای پیشرفت در پزشکی غیر ضروری می‌باشند، مدافعین پژوهش‌های حیوانی غالباً اصرار می‌ورزند که ما ناچار به استفاده از حیوانات در تحقیقات

¹ Louis Pasteur

² Robert Koch

³ Robert T. Morris

⁴SARS

هستیم چرا که از لحاظ اخلاقی قادر به استفاده از انسان‌ها نمی‌باشیم . این طرز تفکر بر خلاف واقعیت امر می‌باشد، چه آنکه تحقیقات به صورت اخلاقی انجام شده بر روی انسان‌ها، از مطالعات اپیدمیولوژیکی گرفته تا کارآزمایی‌های بالینی در جهت کشف داروهای جدید و مطالعات تجربی تصویربرداری^۱، یک راهبرد گسترده و قابل اطمینان می‌باشد. با این حال این ادعای صریح و روشن که اگر ما حیوانات را از دانشمندان به دور

بگیریم

آنها متوسل به استفاده از انسان‌ها می‌شوند، غالباً دستخوش درک منفی از آنچه معنای واقعی "تحقیقات انسانی" می‌باشد، گشته است. اغلب اوقات، این گفته‌ها تصاویر کابوس واری از آزمایش‌های نازی‌ها بر روی زندانیان اردوگاه‌های کار اجباری را که از بدترین هراس‌های مردمی می‌باشد، به ذهن متبادر می‌سازد. همانگونه که نویسنده پزشکی نیویورک تایمز، دکتر لارنس کی. آلتمن^۲، در کتاب خود با عنوان "چه کسی پیشقدم می‌شود؟" می‌آورد: "در قرن بیستم پیشرفت‌های قابل توجهی بیش از تمام طول تاریخ حاصل آمد و این پیشرفت‌ها متضمن یک واقعیت اصلی می‌باشد: آنها تنها از طریق آزمایش بر روی انسان‌ها به دست آمدند. این واقعیت ناخوشایند، بسیاری از مردم را دل آزرده می‌سازد. "راست است که در تاریخ، بوده اند تحقیقات مضر و خطرناکی که بر خلاف رضایت مردم بر روی آنها انجام شده باشد. این آزمایش‌ها غالباً بر روی مردم به اسارت گرفته شده صورت می‌پذیرفته اند، به ویژه زمانی که این افراد از دید جامعه نامطلوب و کم ارزش محسوب می‌شده اند. آزمایش‌های هولوکاست توسط پزشکان نازی شاید بدنام ترین این آزمایش‌ها باشد، اگرچه نمونه‌های متعدد دیگری نیز از این دست وجود دارند. با این حال، اکثریت قریب به اتفاق پژوهش‌های انسان-محور واجد بالاترین استانداردهای اخلاقی بوده اند.

مطالعه سفلیس در تاسکگی^۳ یک نمونه شناخته شده از مطالعات انسانی غیر اخلاقی در ایالات متحده می‌باشد. در این مطالعه که از سال ۱۹۳۲ تا ۱۹۷۵ توسط خدمات بهداشتی عمومی آمریکا در ماکن کانتی^۴ آلباما به اجرا در آمد، پژوهشگران از درمان کافی یک گروه از سیاهپوستان مستمند خودداری کردند، حتی در زمانی که پنی سیلین به سال ۱۹۴۷ داروی انتخابی سفلیس شد. در خلال سال‌های ۱۹۴۴ تا ۱۹۷۵، ۶۰۰۰۰ آمریکائی مورد یک سری تحقیقات سلاح‌های شیمیائی قرار گرفتند، حداقل ۴۰۰۰ نفر از آنها در آزمایش‌های محفظه گاز و در معرض مواجهه با سلاح‌های شیمیائی بودند. در فاصله سالهای ۱۹۶۰ تا ۱۹۷۲،

¹ Experimental imaging studies

² Lawrence K. Altman

³ Tuskegee

⁴ Macon County

پژوهشگران در دانشگاه سینسیناتی^۱ ۸۸ بیمار سرطانی را که عمدتاً از سیاهپوستان کم درآمد بودند، بدون اخذ رضایت نامه در معرض سطوح بالائی از پرتوافکنی کل بدن قرار دادند. به مدت چند دهه در صده بیستم، کمیسیون انرژی اتمی (دپارتمان انرژی مسبق) و وزارت دفاع، پژوهشی را مورد حمایت مالی قرار دادند که در آن بیماران بیمارستانی، زندانیان، کودکان معلول ذهنی و پرسنل خدمات نظامی، بدون آگاهی در معرض تابش یا تزریق مواد رادیواکتیو واقع شدند.

حوادثی از این دست، سیاست گذاری موسسه ملی بهداشت برای حفاظت از توده بشری را در پی داشت که بعدها در سال ۱۹۷۸ تبدیل به مقررات رسمی فدرال گشت. در سال، ۱۹۹۱ سیاستگذاری دولت فدرال برای حمایت از توده بشری که به منظور یکپارچه سازی سیستم حامی توده بشری طراحی شد، به تصویب رسید. اجرای اخلاقی تحقیقات انسانی مستلزم این موارد می باشد: تکریم مردم، به حداقل رساندن مضرات در حین به حداکثر رساندن فواید و تضمین اینکه افراد به طرز منصفانه ای انتخاب شده باشند. آزمایش بر روی انسانها بدون آگاهی و رضایت آنها غیر اخلاقی و در نتیجه غیر قابل پذیرش خواهد بود. با این حال حوادث غم انگیزی که در اوایل و میانه صده بیستم رخ داد، شیوه ای را که امروزه در اکثریت قریب به اتفاق تحقیقات بالینی در ایالات متحده صورت می پذیرد، بیان نمی دارد. لارنس آلتمن می گوید:

"فقدان تحقیقات انسانی اخلاقی به پرورش تصورات غلط و افسانه‌هایی درباره شیوه انجام تحقیقات منجر شد و در عموم این اعتقاد اشتباه را پروراند که کلیه تحقیقات بایستی بر روی حیوانات انجام شوند. با این حال، نهایتاً این انسانها خواهند بود که باید تحت مطالعه واقع شوند، و خیزش از مطالعات حیوانی به سوی مطالعات انسانی همواره یک اقدام سترگ خواهد بود."

به عنوان نمونه، کارآزمایی‌های بالینی^۲ - مطالعات پژوهشی که به منظور پاسخگویی به پرسش‌های مرتبط با اثر بخشی و ایمنی داروها و یا سایر درمان‌ها طراحی می‌شوند - در جهت حمایت از حقوق داوطلبین انسانی، تحت دستور العمل‌های دقیق اخلاقی اجرا می‌گردند. این داوطلبین می‌توانند افراد سالم یا بیمارانی باشند که دارو یا درمان مورد مطالعه، در راستای بیماری آنها گسترش پیدا کرده باشد. با این حال هر کدام از ما که دارویی را برای دفعه نخست مصرف کند، در اولویت تحقیقاتی قرار خواهد داشت.

¹ Cincinnati

² Clinical trials

امروزه، کلیه نهادهائی که کارآزمائی‌های بالینی را پیاده کرده و مورد حمایت مالی قرار می‌دهند - نمایندگی‌های دولتی (از قبیل مؤسسه ملی بهداشت، وزارت دفاع و اداره سابق امور سربازان)، شرکت‌های داروسازی و موسسات مراقبت‌های بهداشتی، بایستی از این دستورالعمل‌ها پیروی نمایند. تمامی کارآزمائی‌های بالینی بایستی مورد تصویب واقع شده و توسط یک هیئت بازبینی موسوم به کمیته بازبینی رسمی^۱ (IRB) در جهت حصول اطمینان از به حداقل ممکن رسیدن خطرات و ارزشمند بودن مزایای بالقوه، مورد پایش قرار گیرند. کمیته‌های IRB، تحت قیومیت سازمان خوراک و داروی آمریکا می‌باشند که خود ناظر بر کارآزمائی‌های بالینی مورد حمایت صنعت و کارآزمائی‌های بالینی مورد حمایت دولت و انجام پذیرفته توسط وزارت بهداشت و خدمات انسانی آمریکا، می‌باشد. آنها متشکل از پزشکان، دانشمندان و وکلای مردمی بوده و مسئولیت تدوین ضوابط و مراحل کارآزمائی و نظارت بر پیاده سازی و بازبینی کارآزمائی را بر عهده دارند. کمیته‌های IRB نسبت به متوقف کردن یک کارآزمائی بالینی در حال انجام که از پروتکل‌های به تصویب رسیده تبعیت نکرده و یا عوارض جانبی قابل توجهی را نشان می‌دهد، صاحب اختیار هستند.

تمامی داوطلبین در نظر گرفته شده برای یک کارآزمائی بالینی نسبت به رد یا پذیرش مشارکت خود مختار می‌باشند. این تصمیم‌گیری تحت عنوان رضایت آگاهانه^۲ نامیده می‌شود. افرادی که در صدد ورود به کارآزمائی بالینی هستند اسناد رضایت آگاهانه پیرامون چرایی انجام پژوهش، آنچه که محققان امید به انجام آن دارند، آنچه که در ضمن کارآزمائی انجام خواهد شد و تعیین سایر درمان‌های دسترس، را دریافت می‌دارند. کلیه داوطلبین حق کنار کشیدن از کارآزمائی بالینی در هر زمان را دارا می‌باشند.

در سال ۲۰۰۲، بیش از ۸ میلیون آمریکائی در افزون بر ۸۰۰۰ کارآزمائی بالینی مشارکت داشتند. برخی از این مطالعات، اندکی بیش از دوره‌های خونگیری هفتگی به مدت یک سال را در بر می‌گرفتند در حالیکه بعضی از آنها ممکن است به مدت ۱۰ سال و یا بیشتر به طول بیانجامد. انواع مختلفی از کارآزمائی‌های بالینی وجود دارد :

- آزمون‌های درمانی که درمان‌های نوین، ترکیبات دارویی جدید یا رویکردهای تازه جراحی یا پرتو درمانی را مورد آزمایش قرار می‌دهند.
- کارآزمائی‌های پیشگیرانه به منظور جستجوی روش‌های بهتر پیشگیری از بیماری در افرادی که تاکنون بیماری مورد نظر را نداشته اند و یا در صدد جلوگیری از عود آن

^۱ Institutional Review Board

^۲ Informed consent

می‌باشند. این دست از کارآزمایی‌ها می‌توانند داروها، ویتامین‌ها، واکسن‌ها، مواد معدنی یا اعمال تغییر سبک زندگی را در بر بگیرند.

• کارآزمایی‌های غربالگری که بهترین شیوه تشخیص امراض یا عوارض خاص را مورد آزمون قرار می‌دهند.

• کارآزمایی‌های مرتبط با کیفیت زندگی (یا کارآزمایی‌های مراقبت‌های حمایتی^۱) که به تبیین روش‌های بهبود آسایش و کیفیت زندگی افراد دچار بیماری‌های مزمن و یا عوارض وابسته به کهولت سنی، می‌پردازند.

علی‌رغم استفاده گسترده و پذیرفته شده کارآزمایی‌های بالینی در راستای بررسی داروهای مؤثر، مدافعین تحقیقات مدل حیوانی اغلب ادعا می‌کنند که آزمایشات دارویی با باید بر روی سگ شما انجام پذیرد و یا بر روی فرزندتان. با این حال ظاهراً آنها در لفاظی‌های خود از یاد برده اند که داروها بر روی کودکان آزمایش می‌شوند. به عنوان مثال، پس از آنکه در یک مطالعه بالینی بر روی پسران و دختران نوجوان مبتلا به هیپوکلسترومی خانوادگی^۲ (FHC) مشخص گردید بیماران درمان شده با داروی کاهنده‌ی چربی خون لیپیتور، عوارض جانبی بیشتری را در مقایسه با آنهایی که با دارونما درمان شده بودند نشان نمی‌دهند، این دارو جهت درمان FHC در کودکان ۱۰ تا ۱۷ سال مورد تأیید قرار گرفت. در طی مطالعات بالینی، به نوزادان ۶ تا ۲۳ ماهه داروی آلرژوی ستریزین داده شد، همچنین این دارو در کودکان ۲ تا ۱۱ ساله نیز مورد بررسی قرار گرفت. کارآزمایی‌های بالینی از آنجائی که بیشترین تاثیر و کارائی را نشان می‌دهند و در واقع تنها راه سالم برای آزمون داروها، درمان‌ها و روش‌های تجربی می‌باشند، نقش بسیار مهمی را زمینه گسترده‌ای از تحقیقات انسان محور ایفاء می‌نمایند.

مضاف بر کارآزمایی‌های بالینی، حیطة‌ی وسیعی از تحقیقات بالینی به رشته‌های متعددی اختصاص می‌یابد که برخی از آنها به مطالعه افراد زنده و برخی دیگر به مطالعه درگذشتگان در جهت حصول درک جدید روند امراض، می‌پردازند.

مطالعه افراد زنده : اپیدمیولوژی و تحقیقات بالینی

همانگونه که ذکر آن رفت، اپیدمیولوژی (همه‌گیرشناسی) به حیطة‌ی ای از تحقیقات گفته می‌شود که به مطالعه بر روی توزیع بیماری در جوامع و عوامل دخیل در بروز بیماری‌ها می‌پردازد. اپیدمیولوژی بر این فرض استوار است که اکثر بیماری‌ها به صورت تصادفی رخ

¹ Supportive Care trials

² Familial hypercholesterolemia

نمی‌دهند، بلکه وابسته به ویژگیهای زیست محیطی و فردی می‌باشند که با مکان، زمان و زیر گروه‌های جمعیتی تغییر می‌یابند.

اپیدمیولوژیست‌ها بیماری‌های همه‌گیری را که در آن واحد، شمار زیادی از مردم را درگیر می‌کنند مورد مطالعه قرار می‌دهند. آنها همچنین به مطالعه بیماری‌های بومی^۱ که در یک منطقه یا جمعیت ویژه، به طور دائمی وجود دارند می‌پردازند. علاوه بر انجام مطالعات مشاهداتی^۲، اپیدمیولوژیست‌ها با تغییر دادن رفتار، مخاطرات یا درمان بیماری‌های مردم، به انجام مطالعات تجربی نیز می‌پردازند که در آن، به تبیین تاثیر این تغییرات بر روی وقوع بیماری‌ها پرداخته می‌شود.

مطالعات همه‌گیرشناسانه، به هر دو صورت مشاهده ای یا تجربی، می‌توانند به طرق زیر منجر به افزایش درک پژوهشگران از درک امراض شوند:

- تعیین اینکه چه کسی از بیشترین احتمال ابتلا به یک بیماری خاص برخوردار می‌باشد.

- چه زمانی بیشترین احتمال بروز بیماری وجود دارد.

- الگوی بروز بیماری در گذر زمان .

- مواجهات مشترک قربانیان یک بیماری (از قبیل در معرض مواد شیمیائی صنعتی قرار گرفتن).

- این مواجهات تا به چه اندازه منجر به افزایش نرخ بروز بیماری‌ها می‌شوند.

- چند مورد از موارد منع مواجهه با بیماری، به پیشگیری انجامیده است .

همانطور که پیش‌تر نیز اشاره گردید، مطالعه فرامینگهام، کلسترول را به بیماری‌های قلبی مرتبط ساخت، اما مطالعات اپیدمیولوژیک همچنین کمک‌های شایان دیگری نیز به دانش پزشکی نموده است. اپیدمیولوژی در جزء یا کلیه موارد زیر سهیم بوده است:

- کشف آثار منفی استفاده از دی اتیلن گلیکول در فراوده‌های اولیه آنتی بیوتیک.

- ارتباط دادن داروها با عوارض جانبی و در نتیجه بازفراوری یا جمع آوری این داروها.

- کشف علت بیماری اسکوروی^۳.

- توقف عمل حجامت.

¹ Endemic diseases

² Observational studies

³ Scurvy

- کشف ارتباط میان فقر اسید فولیک و اسپینا بیفیدا^۱.
- آشکار سازی رابطه علت و معلولی میان استعمال سیگار و سرطان.
- ارتباط دادن بیماری‌های قلبی با کلسترول.
- ارتباط دادن فشار خون بالا با سکته مغزی.
- ارتباط دادن حرکات تکراری با سندرم تونل مچ دست^۲.
- ارتباط دادن استعمال سیگار با بیماری‌های قلبی.
- ارتباط دادن پشم شیشه با سرطان.
- ارتباط دادن رژیم غذایی پر چرب با سرطان روده بزرگ و پروستات.
- ارتباط دادن صنایع خشک شوئی و لباس شوئی با بیماری‌هایی از قبیل سرطان.
- ارتباط دادن سموم زیست محیطی ناشی از مواد شیمیائی صنعتی با بیماری‌های شغلی از قبیل گرد و غبار زغال سنگ با بیماری ریوی سیاه رنگ^۳، گرد و غبار پنبه با تب دوشنبه^۴، سمیت با فسفر در کارگران بخش مهمات جنگی، سیلیکوزیس^۵ در سند بلاستر^۶ها، سمیت با جیوه در کارگران نمد پوش و مسمومیت با مونوکسید کربن در کارگران فولاد سازی.
- پیدا کردن علت بیماری‌های ساختمانی از قبیل بیماری لژیونرها و تب پونتیاک.
- پیدا کردن ارتباط میان رژیم غذایی و سرطان.
- ارتباط دادن چاقی با سرطان معده و مری.
- آشکار سازی اینکه رژیم غذایی سرشار از فیبر و سبزی در برابر سرطان روده بزرگ محافظت به عمل می‌آورد.
- نشان دادن اینکه زنان غیر سیگاری که با مردان سیگاری زندگی می‌کنند، در مقایسه با زنانی که با غیر سیگاری‌ها زندگی می‌کنند، از ۵۰ درصد احتمال بیشتر ابتلا به سرطان ریه برخوردار می‌باشند.
- شناسائی علت و نحوه انتقال ایدز.

¹ Spina bifida

² Carpal tunnel syndrome

³ Black lung disease

⁴ Byssinosis

⁵ Silicosis

⁶ Sandblaster

- آشکارسازی اینکه یک ویروس مقاربتی، عامل احتمالی برخی از سرطان‌های مقعدی بوده و با استفاده از کاندوم، از آنها پیشگیری به عمل خواهد آمد.
- آشکارسازی اینکه مواجهه طولانی مدت با نور خورشید و فقر ویتامین C، می‌تواند منجر به آب مروارید گردد.
- نشان دادن اینکه زنان چاق، دو تا چهار برابر بیشتر در برابر خطر زایمان بچه مرده^۱ قرار دارند .
- آشکار ساختن خطر افزایش یافته مرگ و عیوب مادرزادی در جنین مادرانی که در خود یا نزدیکی مزارعی که در آنها آفت کش‌هایی چون فسفات‌ها، پیرتروئیدها، هیدروکربن‌های هالوژنه، کاربامات‌ها و اختلال ایجاد کنندگان غدد درون ریز پاشیده می‌شود .
- تأیید این مسئله که مواجهه با دود سیگار منجر به افزایش شیوع بیماری گوش میانی، آسم، برونشیت و بیماری خس‌خس^۲ سینه کودکان و همین طور جهش‌های مرتبط با خون بند ناف می‌گردد.
- آشکارسازی اینکه نوزادان مادران سیگاری یا نوزادان مادرانی که در معرض دود غیر فعال سیگار قرار دارند، می‌توانند ژن‌های سرطانی را از بدو تولد در بدن خود داشته باشند و به لوسمی و لنفوم دچار گردند.
- اثبات اینکه استعمال سیگار جذب ویتامین C را کاهش می‌دهد.
- نشان دادن اینکه زنان دچار اضافه وزن پس از سنین بزرگسالی، در معرض خطر افزایش یافته سرطان سینه می‌باشند .
- دریافتن شیوع بالای سرطان خون حاد وابسته به مغز استخوان^۳ در خلبانان جت، احتمالاً به واسطه‌ی مواجهه با پرتوهای کیهانی .
- آشکار سازی اینکه مردان در مواجهه با سطوح بالای سرب، در معرض خطر افزایش یافته‌ی ابتلا به نوزادان زودرس وابسته به پدر، خواهند بود.
- آشکارسازی اینکه جیوه منجر به ایجاد عیوب مادرزای شامل تاخیر در رشد و نمو، و عقب ماندگی ذهنی می‌گردد.

¹ Stillborn baby

² Wheezing illnesses

³ Acute myelogenous leukemia

- ارتباط دادن تولد نوزادان با کم وزن با اختلالات دماغی از قبیل رتینوپاتی نوزادان نارس، دیسترس تنفسی، اوتیسم، صرع و عوارض دیگری از این دست.
 - ارتباط دادن سرخجه مادران با عیوب مادرزادی.
 - ارتباط دادن شناخته شده ترین عوامل ایجاد نواقص مادرزادی به شرایط و موقعیت.
 - ارتباط دادن خیلی از ژن‌ها به بیماری‌های مربوطه.
 - آشکار سازی نحوه انتقال غالب امراض عفونی.
 - پژوهشگران استکلهم در طی یک مطالعه جمعیت‌محور و مورد شاهدی تطبیق یافته، دریافتند خطر سقط خود به خودی زود هنگام، در زنان با سطوح پائین فولات پلاسما به طرز قابل توجهی افزایش می‌یابد.
 - با مطالعه DNA ۶۱ جفت خواهر و برادر که حملات قلبی داشته اند، دانشمندان به سه خوشه ژنی مرتبط با حملات قلبی پی بردند.
 - دانشمندان با مطالعه تصادفی ۷۱۸ خانواده با موارد فراتر از حد تصادفی سرطان سینه، توانستند محل یک موتاسیون ژنی را در ژن CHEK2 که مرتبط با افزایش خطر سرطان پستان در هر دو جنس مرد و زن می‌باشد، تعیین نمایند .
 - پس از انجام یک متا آنالیز بر روی تحقیقات صورت پذیرفته در بریتانیا، دانمارک، فرانسه و دیگر کشورها بود که از تأثیر پلی‌مورفیسم در یک نوکلئوتید واحد بر روی ابتلا به دیابت نوع II پرده برداشته شد.
- اپیدمیولوژی در خدمت تشخیص افزایش و کاهش بروز بیماری‌ها بر می‌آید. به عنوان مثال، نتایج یک تحقیق بر روی داده‌های حاصله از ۳۰۵۰ مورد ابتلا به سرطان سر و گردن در میان کودکان که به دفتر ملی آمار سرطان ایالات متحده در خلال سال‌های ۱۹۷۳ تا ۱۹۹۶ گزارش گردیده بودند، حاکی از آن بود که نرخ بروز این سرطان‌ها در میان کودکان زیر ۱۵ سال، در طی سال‌های ۱۹۷۳ تا ۱۹۷۵ و ۱۹۹۴ تا ۱۹۹۶، با افزایش ۳۵ درصدی توأم بوده است.
- اپیدمیولوژی همچنین به تعیین عوامل افزایش‌دهی خطر بیماری‌ها می‌پردازد. نتایج یک تحقیق، نشان از خطر بالای بروز سرطان در دو سوم از آمریکایی‌ها بر اثر مواد شیمیایی سمی داشت. دانشمندان با مطالعه بر روی ۳۲ ماده شیمیایی سمی ساطع شونده از خودروها، نیروگاه‌ها و دیگر صنایع، از ایجاد ۱۰ سرطان دیگر به ازای هر یک میلیون نفر پرده برداشتند.

محققان با به کارگیری داده‌های مرتبط با ۸۹۸۸۳۵ زن که در یک آزمون تصادفی کنترل شده به منظور تشخیص موارد سرطان سینه، وارد مطالعه شده بودند، به بررسی ارتباط میان استعمال سیگار و خطر بروز سرطان سینه پرداختند. مشخص شد استعمال طولانی مدت و بسیار شدید سیگار، یک عامل خطر ساز در ابتلا به سرطان سینه می‌باشد و آن دسته از زنانی که دست کم به مدت چهل سال به استعمال سیگار پرداخته اند و بیش از ۲۰ نخ سیگار در روز مصرف می‌نموده اند، از بیشترین احتمال سرطان سینه برخوردارند.

سم DDT (دی کلرو دی فنیل تری کلرو اتان)، که توسط محیط زیست شناس ریچل کارسن^۱ اذهان عمومی را به خود جلب کرد، زمانی تصور می‌شد بر اساس مطالعات صورت پذیرفته بر روی حیوانات، ایجاد سرطان پستان بنماید. اما مطالعات اپیدمیولوژیک، موفق به تأیید آن نشدند. این در حالی است که یافته‌های تحقیق انجام شده توسط جغرافی دانان و همه‌گیرشناسان دانشگاه بوفالو، حاکی از آن بود که زنان دچار سرطان پستان در مقایسه با دیگر زنان، از احتمال زندگی بیشتری در قرابت با یکدیگر در بدو تولد و دوران قاعدگی برخوردار می‌باشند؛ پدیده ای که از آن تحت عنوان خوشه ای شدن^۲ یاد می‌شود. بر طبق اظهار نظر دکتر جوی فرودنهایم^۳، عضو هیئت علمی گروه پزشکی اجتماعی و پیشگیرانه^۴ دانشکده‌ی علوم پزشکی دانشگاه بوفالو و مؤلف ارشد تحقیق مزبور، محیط پیرامون خوشه‌ها بر احتمال بروز سرطان سینه، تأثیر گذار می‌باشد.

مطالعات مزبور به همراه بسیاری دیگر از مطالعات ذکر شده در فصل چهارم و پس از آن، نشان می‌دهند که چگونه روش‌های تحقیق، اغلب با یکدیگر همپوشانی دارند. این دست از مطالعات، در حوزه‌های همه‌گیرشناسی و فناوری برون تن^۵ گنجانده می‌شوند.

همه‌گیرشناسی، همچنین در جهت تعیین عوامل کاهنده‌ی بروز بیماری‌ها نیز برآمده است. به عنوان مثال، در گسترده ترین مطالعه صورت پذیرفته در آمریکای شمالی در خصوص سرطان سیستم عصبی دوران کودکی که تحت عنوان نوروبلاستوم^۶ شناخته می‌شود، مشخص گردید که زنان با مصرف مولتی ویتامین‌ها در دوران بارداری، می‌توانند خطر بروز سرطان در کودکان را ۳۰ تا ۴۰ درصد کاهش دهند.

¹ Rachel Carson

² Clustering

³ Joe Freudenheim

⁴ Social and Preventive Medicine

⁵ In vitro

⁶ Neuroblastoma

در یک مطالعه همه‌گیرشناسانه کلاسیک دیگر، پژوهشگران با تحلیل اطلاعات حاصله از والدین ۷۲ نوزاد دچار اومفالوسل تظاهر نیافته^۱ (یک نقص زایمانی که در آن، نوزاد با فتق ناف متولد می‌شود) و مقایسه‌ی آنها با اطلاعات مربوط به والدین ۳۰۲۹ نوزاد فاقد نقص زایمانی که در خلال سال‌های ۱۹۶۸ تا ۱۹۸۰ در آتلانتا متولد شده بودند، از ارتباط میان مصرف مولتی ویتامین در مادران با کاهش خطر اومفالوسل پرده برداشتند. این بدان معنی است که زنان مصرف کننده مولتی ویتامین در محدوده‌ی زمان لقاح در مقایسه با آنهایی که مولتی ویتامین مصرف نمی‌کنند، از نوزادانی با خطر ابتلای پائین تر به اومفالوسل برخوردار خواهند بود.

یک مطالعه همه‌گیرشناسانه بر روی ۲۰۹ مرد دچار سرطان پروستات و ۲۲۸ نفر گروه شاهد، نشان داد مردان با سطوح خونی بالای لیکوپین (ماده غذایی موجود در گوجه فرنگی) از خطر پائین تر ابتلا به سرطان پروستات در مقایسه با مردان با سطوح خونی پائین از این ماده، برخوردارند.

همه‌گیرشناسی همچنین محققان را به سوی درمان‌های مؤثر برای بیماری‌ها هدایت می‌کند. پژوهشگران هندی با مطالعه بر روی پرونده‌های ۲۱۲ کودک مبتلا به بیماری هوچکین و تحت درمان در خلال سال‌های ۱۹۷۰ تا ۱۹۹۴، دریافتند استفاده از سیکلوفسفامید به جای نیتروژن موستارد در رژیم شیمی درمانی، بروز بدخیمی‌های ثانویه کمتری را در پی دارد. در واقع پس از ۲۵ سال پایش این کودکان، هیچ گونه بدخیمی هماتولوژیک ثانویه در آنها مشاهده نشد.

محققان با مطالعه ۵۳۸ بیمار مبتلا به عفونت HIV زیرگروه A و ۵۰۷ بیمار مبتلا به عفونت HIV زیرگروه D در اوگاندا دریافتند که HIV زیرگروه D، با پیشرفت سریع تر زیرگروه A در ارتباط می‌باشد. محققان در گفتگو به خبرگزاری رویترز اعلام داشتند "چنانچه ناحیه‌ی پوششی ویروس از نقش مهمی در بیماری زایی برخوردار باشد، اطلاعات مربوط به آن می‌تواند در جهت تحقیقات مرتبط با واکسن و مداخلات درمانی، واجد اهمیت باشد."

محققان با مطالعه ترکیب ژنتیک یک خانواده که ۸ نفر از ۲۰ عضو آن از تراکم استخوانی بالا و ضخیم بودن فک پائین و دیگر استخوانها برخوردار بودند، قادر به تعیین اهمیت ژن مربوط به پروتئین شماره‌ی ۵ وابسته به گیرنده‌ی LDL (LRP5) در تراکم استخوانی بالا شدند. این مسئله می‌تواند در درمان پوکی استخوان، پیامدهای سودمندی را به همراه داشته باشد. مطالعات درون تن صورت پذیرفته، به طور متعاقب نشان داد جهش در LRP5 منجر به فعال‌سازی مقابله نشده در یک مسیر کلیدی استخوان سازی می‌گردد.

¹ Nonsyndromic omphalocele

همه‌گیرشناسی هم چنین سهم قابل توجهی در درک ما از زوال توانایی‌ها ذهنی داشته است. محققان دانشگاه ادینبورگ در یک مطالعه‌ی جمعیت محور، داده‌های مرتبط با ۴۶۶ فرد در قید حیات و عاری از علائم زوال عقل را از نظر سنجی روانی انجام شده در سال ۱۹۳۲ در اسکاتلند، گردآوری نمودند. آنها دریافتند افراد واجد ژن اپسیلون شماره‌ی ۴ آپولیپوپروتئین (APOE) در سن ۸۰ سالگی، نتایج آزمون‌های شناختی بد تری در مقایسه با هم سالان فاقد این ژن خود نشان می‌دهند.

همه‌گیرشناسی همواره یک معیار بسیار دقیق در جهت تعیین علل بیماری‌ها بوده است. جای تعجب نخواهد بود اگر بسیاری از این علل، وابسته به مشاغل باشند. یک خطر نسبتاً متأخر، مربوط به غبار ناشی از الیاف نایلونی کوتاه می‌باشد. کارگران، این الیاف را به پارچه می‌چسبانند تا به آن نمای مخملی ببخشند؛ این امر متعاقباً یک بیماری ریوی با مشخصه آسیب بافت ریوی و واکنش‌های التهابی را در این کارگران در پی خواهد داشت.

موارد اشاره شده، نمونه‌هایی از همه‌گیرشناسی می‌باشد. با این حال، برخی افراد این موارد را تحت عنوان تحقیقات بالینی دسته‌بندی می‌نمایند و این مسئله، بیانگر انشعاب تحقیقات انسان محور به بسیاری از حوزه‌ها می‌باشد. همه‌گیرشناسی در ارتباط تنگاتنگ با تحقیقات بالینی می‌باشد. لارنس کی. آلتمن^۱ دکترای پزشکی، خبرنگار پزشکی نیویورک تایمز؛ از اساتید دانشکده پزشکی دانشگاه نیویورک، کالج پزشکان آمریکا، کالج همه‌گیرشناسی آمریکا و آکادمی پزشکی آمریکا و همچنین از اعضای مؤسسه پزشکی آکادمی ملی علوم، چنین توضیح می‌دهد: "در صورت تبیین اهداف مرتبط با درمان ایدز، سرطان و دیگر بیماری‌ها، مطالعات انسانی الزامی خواهند ماند، چرا که پیشرفت‌های پزشکی منوط به فهم پاسخ‌های انسان در قبال روش‌های درمانی نوین می‌باشد." وی همچنین می‌افزاید: "غالب مردم در نهایت به این حقیقت خواهند رسید که حیوان مناسب در مطالعات مورد طراحی به منظور پیشبرد دانش ما از امراض بشری، بایستی انسان باشد. آنها به کشف این واقعیت مبرهن نائل خواهند شد که یکی از آنها باید نخستین داوطلب بشود."

ام سی رید^۲ و جی دی یانگ^۳ در ژورنال بیهوشی بریتانیا چنین نوشته اند:
نتیجتاً بخش عمده‌ی مقالاتی که به بررسی بیماری‌های زایی شوک سپتیک^۴ می‌پردازند، از مدل جوندگان و یا سلول‌های ایزوله شده یا کشت داده شده، بهره می‌برند. پیشرفت‌های درمانی مبتنی بر این تحقیقات می‌تواند متضمن امیدهایی جدید برای

¹ Lawrence K. Altman

² MC Reade

³ JD Young

⁴ Septic shock

صاحبان موش‌های نیازمند به مراقبت‌های ویژه باشد؛ با این حال شواهد روزافزون حاکی از آن است که عفونت‌های انسانی می‌تواند از اساس، امراض متفاوتی باشند. پذیرش این مسئله که محدودیت‌های اخلاقی و عملی حوزه‌ی مطالعات انسانی، مانع از انجام این دست از مطالعات می‌شود، ما را در مواجهه با این خطر قرار می‌دهد که به درمان‌های بسیار پیشرفته‌ای برای عفونت‌های موش دسترسی پیدا کنیم که فاقد هیچ گونه کاربردی برای آدمی باشند.

در خصوص اعتبار سنجی کاربرد تحقیقات حیوانی در مقایسه با تحقیقات انسانی، دکتر ایروین دی. براس^۱ مدیر اسبق گروه آمار حیاتی مؤسسه تحقیقات سرطان راسول پارک^۲، چنین ابراز داشته است:

در ایامی که به تحقیق در خصوص سرطان می‌پرداختم، هیچگاه شاهد ادعای معتبری گواه بر سودمندی مطالعات حیوانی برای بیماران سرطانی نبوده‌ام. تنها پیشرفت‌های عمده‌ای که در زمینه پیشگیری و درمان سرطان به وضوح در تحقیقات علمی قابل ردگیری است، کاملاً برآمده از مطالعات بالینی پیش‌تاخته بر مطالعات حیوانی می‌باشد.

در خصوص پیشرفت‌های اندک، ابهاماتی وجود دارد. مطالعات حیوانی، برای مثال، ارائه دهنده‌ی نتایج مثبت در یک مدل تحقیقاتی و نتایج منفی در سایر مدل‌ها بوده‌اند؛ مسئله‌ای که در مطالعات حیوانی رایج می‌باشد. از این رو تا هنگامی که نتایج بالینی، مستدل نبوده‌اند، دلیل مناسبی برای پیشبرد دارو دیده نشده است.

با وجود سیستم‌های پیش‌بالینی فراوان و در دسترسی که بسیار قابل اعتماد تر از تحقیقات حیوانی می‌باشند، تنها دلیلی که می‌توانم از برای آزمایش‌های حیوانی بازگو کنم این است: نیازی به فکر ورزیدن در حین انجام چنین آزمایش‌هایی وجود ندارد. کشتار حیوانات برای پاره‌ای از دانشمندان علاقه‌مند به تحقیقات حیوانی، از تجانس روحی بسیار بیشتری نسبت به تفکر کردن، برخوردار است.

تحقیقات انسان محور، همچنان به ارائه سرنخ در خصوص سرطان ادامه می‌دهد. به عنوان مثال در سال ۲۰۰۲، یک تیم پژوهشی با بهره‌گیری از عملکرد سربازان اصلی سیستم ایمنی بدن یعنی سلول‌های T، به موفقیت شگفت‌آوری در زمینه‌ی تحقیقات ایمونوتراپی سرطان دست یافتند. آنها با استخراج سلول‌های T از بیماران دچار ملانوم متاستاتیک و سپس ایزوله‌سازی، رشد دادن این سلول‌ها که به طور ویژه در نابوسازی سلول‌های سرطانی در

^۱ Irwin D. Bross

^۲ Roswell Park Memorial Institute for Cancer Research

محیط برون‌تن توانمند بودند و ملحق سازی آنها به بیماران واجد سلول‌های ایمنی آسیب دیده در طی شیمی درمانی، این سلول‌های جدید و قوی T را در راستای بازپروری سیستم ایمنی به خدمت گرفتند. از مجموع ۱۳ بیمار داوطلب، دست کم ۶ بیمار کاهش ۵۰ درصدی تومور و ۴ بیمار، تحلیل خفیف تر تومور را نشان دادند.

حجم کثیری از مطالعات بالینی و اپیدمیولوژیک، عوامل دخیل در صعود و نزول احتمال ابتلا به سرطان را تبیین نموده اند. پژوهشگران دانشکده بهداشت و طب گرمسیری^۱ با انجام یک مطالعه جمعیت محور و مورد شاهی^۲ در میان زنان آسیای جنوبی، به بررسی نقش گیاهخواری مادام‌العمر بر روی احتمال ابتلا به سرطان پستان پرداختند. (یک مطالعه مورد شاهی، نوعی از تحقیق می‌باشد که در عوض انتخاب تصادفی جمعیت، گروهی از مردم واجد شرایط خاصی را به کار می‌گیرد. این افراد با یک گروه شاهد از جمعیت که فاقد آن شرایط خاص می‌باشند، مورد مقایسه واقع می‌شوند). پژوهشگران ۲۴۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان و همچنین ۴۷۷ مورد شاهد تصادفی تطبیق داده شده از لحاظ سنی را در خلال سال‌های ۱۹۹۵ تا ۱۹۹۹ از ۲ مرکز ثبت اسناد سرطان در آسیای جنوبی، مورد ارزیابی قرار دادند. آنها دریافتند که گیاهخواری مادام‌العمر، شانس ابتلا به سرطان پستان را در مقایسه با گوشتخواران مادام‌العمر، به طرز خفیف کاهش می‌دهد. این مسئله می‌تواند در ارتباط با مصرف بیشتر سبزیجات در عوض فقدان حضور گوشت در رژیم غذایی باشد.

در یک مطالعه بیمارستان محور بر روی زنان چینی ساکن سنگاپور، محققان اطلاعات دموگرافیک و تغذیه ای مرتبط با ۳۰۳ مورد مبتلا به سرطان ریه و ۷۶۵ شاهد تطبیق داده شده از لحاظ سنی را گردآوری نمودند. از این تعداد، ۱۷۶ مورد و ۶۳۳ شاهد، غیر سیگاری مادام‌العمر بودند. آنها دریافتند که مصرف غذاهای حاوی سویا و دوره‌های طولانی تر وقفه قاعدگی، منجر به محافظت در برابر ابتلا به سرطان ریه در میان زنان غیر سیگاری می‌گردد. این یافته، دخالت مسیرهای مرتبط با استروژن را در ابتلا به سرطان ریه در میان زنان غیر سیگاری پیشنهاد می‌دهد. در پژوهش صورت پذیرفته توسط دکتر ویلیام بی. گرانت^۳ که متخصص در زمینه تغذیه و ارتباط عوامل زیست محیطی با امراض می‌باشد، ارتباط رژیم غذایی و مواجهه آفتاب با سرطان پستان در میان ۳۵ کشور مورد مطالعه قرار گرفت. پژوهش وی بیانگر این مسئله بود که چربی رژیم غذایی، یک عامل پیش بینی کننده‌ی مهم در مرگ ناشی از سرطان پستان می‌باشد و مقادیر کالری مصرفی از محصولات حیوانی، عملاً یک عامل کلیدی در این زمینه می‌باشد. او دریافت که هر چه کالری حاصله از محصولات گیاهی بیشتر

¹ School of Hygiene and Tropical Medicine

² Case-control study

³ William B. Grant

باشد، خطر ابتلا به سرطان نیز کاهش می‌یابد. مطالعات او نشان داد که مواجهه در معرض نور UV-B، خطر مرگ ناشی از سرطان پستان را کاهش می‌دهد.

از طریق یک مطالعه‌ی مورد شاهدهی بر روی سرطان پستان زنان چینی، ژاپنی و فیلیپینی واقع در شهر لس آنجلس، محققان دانشکده پزشکی کک از دانشگاه کالیفرنیا جنوبی^۱ دریافتند که مصرف منظم غذاهای حاوی سویا، علی‌الخصوص در طی بلوغ، می‌تواند کاهش ابتلا به سرطان را در پی داشته باشد.

مطالعات فراوان، بیانگر ارتباط میان رژیم غذایی و سبک زندگی نامناسب با بیماری‌های قلبی و سکنه مغزی می‌باشد. حتی دود سیگار نیز منجر به افزایش این خطرات می‌شود. اخیراً مطالعه‌ی ای در دانشگاه بوستون نشان داد که یک سبک زندگی سالم، احتمال ابتلا به انفارکتوس میوکارد، نارسایی احتقانی قلب و سکنه‌ی مغزی را تا ۸۲ درصد کاهش می‌دهد. مشارکت کنندگان دارای کمترین احتمال ابتلا، آنهایی بودند که به استعمال سیگار نمی‌پرداختند، اضافه وزن نداشتند، روزانه به طور متوسط حدود نیمی از یک نوشیدنی الکلی را مصرف می‌کردند، روزانه نیم ساعت و یا بیشتر ورزش متوسط یا سنگین می‌کردند و از لحاظ شش متغیر تغذیه‌ی ای که شامل مصرف فیبر غلات، اسیدهای چرب امگا ۳، فولاد، شکر، کربوهیدرات و بر خورداری از نسبت مطلوب اسیدهای چرب چند زنجیره‌ی ای غیر اشباع به اشباع می‌باشد، در جمع ۴۰ درصد برترین‌های گروه مورد مطالعه بودند. بر طبق گفته‌های مجری این پژوهش، در صورت مصرف پائین تر چربی و مصرف بالاتر محصولات تازه، احتمال ابتلا به امراض کاهش بیشتری می‌یابد. در همان روز، کاشف روش معالجه ۸۲ درصد از بیماری‌های قلبی، در شرف دریافت جایزه نوبل شد. با این حال حتی کسانی که نامزد دریافت جایز نوبل نیستند نیز قادر به پیشگیری از بیماری‌های قلبی می‌باشند.

مطالعات دیگری به تبیین مؤلفه‌های مرتبط با تأثیر رژیم غذایی پرداخته‌اند. به عنوان مثال نشان داده شده است که مصرف بالای میوه‌ها و سبزیجات (علی‌الخصوص انواع کلم‌ها، سبزیجات دارای برگ سبز و میوه‌های خانواده مرکبات) باعث محافظت در برابر سکنه مغزی می‌گردد. یافته‌ها، از توصیه مبنی بر مصرف این محصولات در حداقل ۵ وعده از روز حمایت می‌کنند. تحقیق دیگری نشان داد مصرف فیبر، از اثرات مثبتی برای روی سطوح خونی انسولین و خطر بیماری‌های قلبی و عروقی برخوردار است و تأثیر به مراتب بیشتری در مقایسه با مصرف چربی‌های اشباع یا مجموع چربی‌ها دارد. بر طبق توصیه تغذیه‌ی ای انجمن قلب آمریکا، افراد بایستی به طور روزانه بیست و پنج تا سی گرم فیبر غذایی (و نه از طریق مکمل‌ها) دریافت کنند.

¹ Keck School of Medicine of USC

مطالعات بیانگر آن است که آهن بسیار زیاد، افزایش خطر بیماری‌های قلبی را در پی دارد. آهن بیش از حد در بدن می‌تواند به پوشش داخلی عروق خونی (اندوتلیوم) آسیب وارد سازد. آهن منجر به تولید مواد شیمیایی (رادیکال‌های آزاد) می‌گردد که می‌تواند با فرایند آزادسازی جریان خون، مداخله نماید. این اختلال عملکرد آندوتلیال، می‌تواند منجر به آترواسکلروز شود و گسترش آن را در پی داشته باشد.

بسیاری بر این باورند که مشکلات شریانی، ناشی از دوران میانسالی می‌باشد، با این حال یک دلیل می‌تواند این باشد که در واقع پزشکان در چنین سنینی شروع به رهگیری مشکلات مزبور می‌نمایند. مشخص شده است که سن شروع بیماری‌های قلبی و عروقی در آمریکایی‌ها به طرز خاصی کاهش یافته است. اولتراسوند داخل عروقی بر روی نوجوانان اهداء کننده‌ی قلب، شواهد صریحی از آترواسکلروز در یک ششم این افراد را نشان می‌دهد. با در نظر گرفتن سطوح کلسترول بالا و سبک زندگی بی‌تحرک در میان جوانان امروزی، چنین مسئله‌ای چندان هم دور از تعجب نخواهد بود. بنابر توصیه‌ی پزشک مسئول این مطالعه دکتر ای. مراد تازکو^۱، کودکان نیاز به تغییر عادات غذایی دارند و بایستی نسبت به انجام ورزش، کنترل وزن و عدم استعمال سیگار مبادرت بورزند.

همه‌گیرشناسی و مشاهدات بالینی، منجر به تعمیق درک ما از بروز زودرس بیماری عروق کرونر (CAD) در بین خانواده‌ها می‌شود. چنین آگاهی که توأم با آنالیز ژنی برون‌تن^۲ باشد، گسترش فهم ما از استعداد ابتلا به CAD را در پی خواهد داشت. افراد حامل ژن هموکروماتوز که ده تا سی درصد افراد جامعه را به خود اختصاص می‌دهند، از استعداد دو برابری ابتلا به CAD برخوردار می‌باشند. جهش در ژن لامین A/C؛ کاردیومیوپاتی اتساع یافته و بیماری هدایت سیستم هدایت قلبی را در پی خواهد داشت. محققان با بررسی ژن‌های یازده خانواده دچار این عارضه، دلایل استعداد ابتلا بدان را تأیید نموده‌اند. در این خصوص، این تنها قلب نخواهد بود که رنج می‌برد، بلکه بر طبق آزمایشات انسانی، چنین عوامل خطرسازی می‌توانند آترواسکلروز در شریان‌های پاها و گردن را نیز در پی داشته باشد. امراض قلبی و عروقی، یک مشکل روز افزون بوده‌ات و مطالعاتی نظیر مطالعه دکتر تازکو، نیاز مبرم به یک آموزش عمومی را بازگو می‌کند. یک پژوهش بالینی نشان داد که سطوح بالای تری‌گلیسیرید، نه تنها برای قلب خطرناک بوده، بلکه استعداد ابتلا به سکته مغزی را نیز در پی دارد. پزشکان مجری این تحقیق، با رهگیری ۱۱۰۰۰ بیمار در محدوده‌ی سنی ۴۰ تا ۴۷ سال که دچار بیماری عروق کرونر قلب بوده‌اند اما به مدت ۶ تا ۸ سال هیچ‌گونه سابقه‌ی سکته مغزی نداشتند

¹ E. Murat Tuzcu

² In vitro gene analysis

و همچنین مطالعه گروه وسیعی از مردان و زنان در محدوده‌ی سنی ۳۰ تا ۸۸ سال، دریافتند که جهش در خلال کدگذاری ژن مرتبط با مولکول چسبنده اندوتلیال لکوسیتی^۱ موسوم به ۱ (ای - سلکتین)^۲، منجر به گسترش بیماری عروق کرونر قلب می‌گردد. جهشی با نام S128R، گرفتار آمدن بیشتر سلول‌های سفید در دیواره عروق کرونر و در نتیجه، تجمع پلاکتی را در پی دارد. کشف مزبور، مردم را قادر می‌سازد تا پس از غربالگری این ژن، تحت مراقبت‌های درمانی اولیه قرار بگیرند.

مشخص شده است که سطوح بالای آپولیپوپروتئین B (آپو B) و سطوح پائین آپولیپوپروتئین A-1 (آپو A-1)، صرف نظر از سطوح کلسترول بیماران، عوامل تعیین کننده‌ی مهمی در ابتلا به انفارکتوس میوکارد (MI) کشنده می‌باشند. دانشمندان با مطالعه‌ی ۱۷۵۵۵۳ مرد و زن و اندازه گیری سطوح کلی کلسترول، آپو B، آپو A-1 و تری گلیسیریدها، دریافتند که غلظت آپو B و نسبت آپو A-1/آپو B، با خطر افزایش یافته MI کشنده در ارتباط می‌باشد. مجریان این طرح، دکتر والیدوس^۳ و همکارانش، چنین نوشته اند که "اگرچه کلسترول LDL و HDL به عنوان عوامل خطر ساز شناخته می‌شوند، ما پیشنهاد می‌دهیم که آپو B، نسبت آپو A-1/آپو B و آپو A-1 نیز بایستی به عنوان عوامل تعیین کننده‌ی قدرتمندی در نظر گرفته شوند. مقادیر کلسترول LDL، آپو B و آپو A-1، نه تنها بایستی در تشخیص و درمان مردان و زنان دچار اختلالات رایج مرتبط با چربی خون به صورت مضاعف مورد مذاقه قرار گیرد، بلکه این مسئله افراد دارای غلظت‌های نرمال و پائین کلسترول LDL را نیز در بر می‌گیرد. این امر می‌تواند چگونگی غربالگری افراد از نظر خطر امراض قلبی را دگرگون سازد.

سکته‌ی مغزی، سومین علت عمده‌ی مرگ و شایع ترین علت ناتوانی در ایالات متحده بوده و تا ده درصد از هزینه‌های مربوط به مراقبت‌های بهداشتی در این کشور را صرف خود می‌کند. دانشمندان با مطالعه‌ی داده‌های حاصل از ۵۳۰ بیمار دچار سکته‌ی مغزی، مدل ساده ای را با استفاده از شش متغیر مؤثر در تعیین پیامدهای متعاقب ۱ و ۶ ماه پس از سکته‌ی مغزی، طراحی نمودند. این شش متغیر سن، تنها زیستن، استقلال در فعالیت‌های روزمره پیش از سکته‌ی مغزی، مؤلفه‌ی شفاهی مرتبط با مقیاس کمای گلاسکو^۴، توان عضلانی و قدرت پیاده روی را شامل می‌شوند. دانشمندان به منظور درمان این عارضه، در حال تکمیل تکنیکی هستند که با استفاده از تحریک مغناطیسی، آسیب مغزی ناشی از سکته مغزی را

¹ Endothelial-leucocyte adhesion molecule

² 1 (E-selectin)

³ Walldius

⁴ Glasgow Coma Scale

برطرف می‌سازد. بدیهی است این فناوری که مناسب حال بیماران دچار سکتة مغزی می‌باشد، یک گام بلند در توانبخشی محسوب می‌گردد.

تحقیقات بالینی بر روی بیش از ۱۵۰۰ بیمار دچار سرطان روده‌ی بزرگ در محدوده‌ی سنی ۳۰ تا ۷۹ سال و بیش از ۲۴۰۰ فرد فاقد این سرطان، مشخص ساخت احتمال ابتلا به تومور روده‌ی بزرگ ناشی از یک نقص ژنی موسوم به ناپایداری میکروماهوارای^۱ (MSI) در افرادی که به طور متوسط در هفته برای بیش از ۲۰ سال، ۷/۵ اونس شراب، ۳۵ اونس آجوه و ۳/۷۵ اونس مشروب تقطیر یافته مصرف می‌کنند، تا ۶۰ درصد افزایش می‌یابد. این مطالعه نشان می‌دهد که عوامل مرتبط با سبک زندگی از قبیل مصرف الکل، می‌توانند باعث آسیب ژنی در DNA شده و منجر به سرطان گردند.

یک آنالیز مجزا بر روی بیش از ۵۰ مطالعه‌ی پزشکی که توسط ۲۹ کارشناس از ۱۲ کشور صورت پذیرفت، نشان داد میلیاردها نفر در سرتاسر جهان که در مواجهه با دود ناشی از سیگار هستند، در معرض خطر بیشتری جهت ابتلا به سرطان می‌باشند. دانشمندان بر طبق شواهد موجود دریافتند استعمال سیگار، علاوه بر ایجاد ۹۰ درصد موارد سرطان ریه، در سرطان‌های معده، کبد، کلیه، رحم، گردنه‌ی رحم و لوسمی میلوئید نیز مشارکت دارد. دانشمندان با کمک چنین مطالعاتی، در حال بررسی چگونگی آسیب‌زایی استعمال سیگار در سنین پائین از یک نسل و تداوم آن تا سنین بزرگسالی می‌باشند.

در باب تحقیقات انسان محور و در راستای تعیین علل و درمان سرطان، مضاف بر پاره‌ای از مطالعات بالینی و اپیدمیولوژیک انجام گردیده و یا در دست انجام، تحقیقات به مراتب بیشتری لازم می‌نماید. رامپتون^۲ و استوبر^۳ در کتابی با عنوان به ما اعتماد کنید، ما خبره هستیم^۴ می‌نویسند:

در عوض به خرج دادن تلاش در جهت شناسایی عوامل زیست محیطی مؤثر بر نرخ سرطان، بسیاری از پژوهش‌های علمی و منازعات عمومی، معطوف به درمان و مصطلحاً "مسابقه‌ی درمان" شده است. به طور تقریبی یک سوم بودجه‌ی سالانه‌ی ۲ میلیارد دلاری مؤسسه ملی سرطان ایالات متحده، اختصاص به تحقیقات مرتبط با پیشگیری می‌یابد، با این حال بر طبق اظهار نظر جان سی. بیلر^۵ III محقق مجرب در حوزه‌ی سرطان از دانشگاه مک گیل^۶، این ارقام، غلوآمیز می‌باشند. بیشتر آنچه

¹ Microsatellite instability

² Rampton

³ Stauber

⁴ Trust Us, We're Experts!

⁵ John. C. Bailar III

⁶ McGill University

توسط مؤسسه مزبور تحت عنوان پیشگیری نام نهاده می‌شود، در حقیقت تحقیقات پایه در راستای تعیین مکانیسم‌های سلولی گسترش سرطان می‌باشد و نه مطالعات همه‌گیرشناسانه و کارآزمایی‌های مرتبط با پیشگیری. تحقیقات مرتبط با مکانیسم‌های سلولی و زیست‌شناسی مولکولی، بایستی تاکنون بسیار زندگی‌بخش می‌بوده‌اند، با این حال این تحقیقات تغییرات اساسی در زندگی افراد ایجاد نکرده و سالم جلوه داده شده‌اند. یک پژوهشگر درگیر مطالعات زیست‌شناسی سلولی، تحت فشار صنایع مرتبط با توتون و تنباکو و محصولات کشاورزی و شیمیایی نمی‌باشد. بنابر گفته‌های بیلر "پیشگیری از سرطان در مقیاس وسیع خود، مستلزم آن است که ما نسبت به تغییر عادات، تغییر سبک زندگی، نظافت محل کار، نظافت محیط زیست و تغییر محصولات مصرفی حاوی مواد خطرناک، اهتمام بورزیم؛ معنی این گفته‌ها، دستیابی به یک رویکرد کلی جدید در زندگی روزمره می‌باشد."

قضیه‌ی تحقیقات سرطان پستان، شباهت بسیاری به دیگر انواع تحقیقات سرطان دارد. در عوض پیشگیری، پژوهشگران به تحقیقات سلولی پایه و درمان‌های مختلف برای زنانی که در حال حاضر دچار این بیماری هستند، معطوف شده‌اند. عمده‌ی درمان‌ها شامل جراحی، شیمی‌درمانی و پرتوافشانی و یا به اصطلاح دکتر سوزان لائو، جراح پستان در دانشگاه کالیفرنیا واقع در لس‌آنجلس و مؤلف کتاب پستان نوشته‌ی ای از دکتر سوزان لائو^۱، این درمان‌ها شامل "دریدن، مسموم‌سازی و سوزاندن" می‌شود. تا پیش از دهه‌ی ۱۹۸۰، هیچ‌گونه مطالعه‌ی عمده‌ای در زمینه‌ی پیشگیری از سرطان پستان توسط مؤسسه ملی بهداشت که اعطاء‌کننده‌ی بخش مهمی از کمک‌های مالی تحقیقات پزشکی دولت ایالات متحده می‌باشد، تأیید نشده بود. مقامات این مؤسسه خاطر نشان می‌سازند که علی‌رغم افزایش مداوم بودجه‌ی مربوط به تحقیقات پیشگیری از سرطان از دهه‌ی ۱۹۸۰، با این حال چندین مطالعه‌ی امیدبخش، رده شده، به تعویق افتاده یا رها شده‌اند.

دیابت، ششمین بیماری منجر به مرگ و تأثیرگذار بر زندگی بیش از ۱۶ میلیون نفر در ایالات متحده می‌باشد. این بیماری، متعاقب عدم کارایی بدن در تولید و یا استفاده از انسولین و در نتیجه‌ی سطوح بالای قند خون پدید می‌آید. دیابت می‌تواند منجر به ایجاد عوارض به شدت ناتوان‌کننده و یا کشنده‌ای از قبیل نابینایی، بیماری کلیوی، بیماری قلبی و قطع عضو ناشی از عفونت یا ایسکمی درمان‌ناپذیر و حاد اندام‌ها شود. مدل‌های تجربی دیابت، سی نوع دیابت غیر وابسته به انسولین (NIDDM) را در حیوانات فهرست نموده‌اند. در تصدیق معیارهای انسانی گفته شده است که:

¹ Dr. Susan Love's Breast Book

به مدد مطالعات متعدد همه‌گیرشناسانه و صورت پذیرفته بر روی افراد تحت تکفل و دوقلوها، تصدیق شده است که محرک‌های تغذیه ای و زیست محیطی و عوامل تعیین کننده‌ی استعداد ژنتیک، دلایل مهم ابتلا به NIDDM می‌باشند. . . مطالعات انسانی نشان داده است که جهش در شماری از ژن‌های مشکوک مرتبط با NIDDM که هم انسولین و هم گیرنده‌ی آن را در بر می‌گیرد، و همچنین اختلال دفعی گلوکز مرتبط با تحریک انسولین^۱، مؤلفه‌های عمده‌ی ابتلا به NIDDM می‌باشند. مشخص شده است فرزندان والدین مبتلا به NIDDM در جمعیت سرخپوستان پیما^۲، اسپانیایی‌های سن آنتونیو^۳ و قفقازی‌های یوتا^۴ (موسوم به سیک)، تا چندین سال پیش از ابتلا به NIDDM، مقاوم به انسولین بوده اند. مشاهدات مزبور، این نتیجه گیری را در پی داشت که مقاومت به انسولین، به صورت اتوزومال به ارث رسیده و یک ژن منفرد می‌تواند در آن دخیل باشد.

به بیان دیگر، مطالعات انسانی نشان می‌دهد برخی از مردم به صورت مقاوم به انسولین زاده می‌شوند و در نتیجه مستعد ابتلا به دیابت می‌باشند. نخستین ژنی که در ارتباط با خطر بالای دیابت نوع II دخیل دانسته شد، در پی مطالعه بر روی برخی گروه‌های در معرض خطر بالا از قبیل آمریکایی‌های مکزیکی‌الاصل، شناسایی گردید. ژن مزبور به خودی خود باعث دیابت نمی‌شود، بلکه به نظر می‌رسد در کنار سایر عوامل خطرناک از قبیل چاقی و عدم ورزش، خطر ابتلا به دیابت را افزایش می‌دهد. اغلب این افراد، الزاماً تظاهرات بیماری را نشان نمی‌دهند، مگر آنکه وضعیت نامناسب رژیم غذایی و محیط زیست، سلامت وی را به خطر بیندازند. به عنوان مثال، مصرف فیبر می‌تواند تأثیرات مثبتی بر روی سطوح انسولین بر جای گذاشته و با تأثیر بر روی پاسخ قند خون به کربوهیدرات‌ها، پاسخ انسولین را نیز تحت-الشعاع قرار دهد. همچنین حجم عضلانی بالا در بدن، در مقابله با دیابت تأثیرگذار می‌باشد. دگرباره تأکید می‌شود که رژیم غذایی و ورزش، کلید پیشگیری از بیماری‌ها هستند.

در اواخر سال ۱۹۹۹، شرکت علوم ژنتیک میرارد^۵ از کشف یک ژن انسانی دخیل در استعداد ابتلا به دیابت وابسته به انسولین خبر داد. یافته‌های آن‌ها بر پایه تحلیل خانواده‌های دچار این بیماری استوار بود. میرارد بیان داشت که پتانسیل درمانی این ژن، در دست بررسی می‌باشد. همچنین دیگر پژوهشگران در همکاری مداوم با اپیدمیولوژیست‌ها، ۲ منطقه از کروموزوم

¹ Impaired insulin-stimulated glucose disposal

² Pima

³ San Antonio

⁴ Utah

⁵ Myriad Genetics Inc.

شماره‌ی ۲۰ را که به نظر می‌رسد در مستعدسازی افراد به دیابت غیر وابسته به انسولین نقش دارند، ردیابی نموده اند. این ژن به صورت دقیق، ظرف چند سال آینده شناسایی خواهند شد. با مطالعه‌ی نمونه‌های خون حاصل از ۲ خانواده دارای ۲ پسر مبتلا به XLAAD (یک اختلال نادر شناخته شده تحت عنوان سندرم نقص تنظیم خود ایمنی آلرژیک مرتبط با X^۱) و IDDM (دیابت نوع I) بود که دانشمندان قادر به شناسایی ژن موسوم به JM2 شدند. این نقص ژنی اگرچه تنها یکی از انواع نقص ژنی دخیل در دیابت نوع I می‌باشد، با این حال باعث پیشبرد دانش ما از چگونگی وقوع امراض قندی شده است.

سلول‌های جزایر لانگرهانس در پانکرانس یافت می‌شوند. در مارس ۱۹۹۹، یک تیم از دانشگاه آلبرتا واقع در ادمونتون، سلول‌های جزایر لانگرهانس افراد به تازگی متوفی را به بیماران مبتلا به دیابت، پیوند دادند. اگرچه انجام این عمل جراحی برای دهه‌ها در حیوانات مورد تلاش واقع شده بود، با این حال تیم مزبور به موفقیت دست یافتند؛ چرا که این بار استروئیدهای رایج را از رژیم دارویی بیماران پس از پیوند، کنار گذاشتند. دانشمندان با استفاده از فناوری برون‌تن، نخستین سلول‌های بتای انسانی را به منظور کنترل تحریکات قندی متعاقب ترشح انسولین، پرورش دادند. آنها امید به اصلاح این روش دارند. به مدد این روش می‌توان بر سد جدی کمبود اهداء کنندگان عضو، فائق آمد. دانشمندان اگرچه اثر مشابهی را در طی پیوند سلولی به حیوانات آزمایشگاهی مشاهده نمودند، با این حال این امر، غیر ضروری و بدون ارتباط بود.

تحقیقات بالینی، محققان را قادر ساخته است تا کشفیات پیشرو نموده و قدم‌های بلندی به سوی درک دیگر انواع بیماری‌های انسانی بردارند. در صورت تأکید و اختصاص بودجه‌ی بیشتر به محل تحقیقات بالینی نوین، ما شاهد پیشرفت‌های بیشتر در خصوص بیماری‌هایی از قبیل ایدز، مشکلات قلبی و سرطان خواهیم بود. (مثال‌های بیشتر در زمینه پیشرفت‌های حاصله از تحقیقات انسان محور را در پایگاه www.curedisease.com مشاهده نمائید).

مطالعه‌ی اجساد: معاینات پس از مرگ

حیات آموزنده است، حتی از کسانی که دیگر در قید حیات نیستند. معاینات پس از مرگ موسوم به اتوپسی، همواره برای دانشمندان یک منبع ارزشمند کسب دانش بوده است. در حقیقت تمامی بیماری‌ها یا بواسطه‌ی اتوپسی کشف شده و یا با بهره‌گیری از آن، آموخته‌های بیشتری حاصل شده است. اتوپسی توسط متخصصین پاتولوژیست و در اتاق‌هایی

¹ X-linked autoimmunity-allergic dysregulation syndrome

مشابه با اتاق عمل، انجام می‌پذیرد. داده‌های برآمده از اتوپسی، کمک شایانی به فهم ما از انواع مختلف بیماری‌ها نموده است؛ از دیابت گرفته تا هیپاتیت، آپاندیسیت، تب روماتیسمی، تب حصبه، کولیت اولسراتیو، بیماری ماردزادی قلب و هیپرپاراتیروئیدی. اتوپسی همچنین مکانیسم سندرم تکان کودک^۱، سندرم مرگ ناگهانی نوزاد و ضربه به سر در حین حوادث ترافیکی را روشن ساخته است. اتوپسی همچنین در تشخیص اختلالاتی از قبیل ناهنجاری‌های کلیوی و ریوی و بیماری مادرزادی قلب، که بدون استفاده از آن غیرقابل تمایز می‌باشند، کمک می‌نماید.

کشف واقعی علل برخی از بیماری‌ها تماماً به مدد معاینات پس از مرگ بوده است و در سایر بیماری‌ها، تکمیل درک ما را در پی داشته است. اتوپسی با شناسایی آن دست از مشکلات بالینی که فاقد روش تحلیلی دیگری هستند، همچنان به عنوان یک ابزار مطالعاتی ارزشمند برای پزشکان معالج بیماران بدحال باقی مانده است. با وجود آنکه اتوپسی فرصت‌های حیاتی و مهمی را برای یادگیری فراهم می‌آورد، با این حال مایه‌ی تأسف است که در سال‌های اخیر، نرخ اتوپسی به طرز چشمگیری کاهش داشته است. در سالیان گذشته، تقریباً تمامی بیماران مورد اتوپسی واقع می‌شدند و به همین دلیل نیز کشفیات بسیار مهمی صورت می‌پذیرفت. با این وجود، نرخ اتوپسی، به کمتر از یک چهارم آنچه در دهه‌ی ۱۹۵۰ انجام می‌شد، کاهش یافته است. اگر خطاهای موجود در تشخیص و کنترل بیماری‌ها به صورت جدی مورد پایش واقع نشوند، بهبود دانش و مراقبت‌های آتی بیماران محقق نخواهد شد.

و خطاهای تشخیصی رخ خواهند داد - نه به دلیل عدم کفایت درمانی، بلکه به واسطه‌ی آنکه جستجوی بالینی علل مرگ، یک روند ذاتاً معیوب می‌باشد. پژوهشگران دانشکده پزشکی دانشگاه میامی واقع در فلوریدا که یک مرکز ترومای سطح اول می‌باشد، گزارشات اتوپسی و سوابق پزشکی مربوط به ۱۵۳ بیمار دچار تروما و سوختگی را که علی‌رغم جان سالم به در بردن در احیای اولیه، در بخش جراحی ICU فوت شده بودند، مورد بررسی قرار دادند. آنها دریافته بودند که در تشخیص علت اصلی چهار بیمار، خطار رخ داده بوده است؛ این تعداد با توجه به مهارت و تخصص متخصصان مراقبت‌های ویژه در یک مرکز ترومای سطح نخست، رقم بالایی می‌باشد. خطا در تعیین علت بیماری، تغییر در روند درمان را در پی دارد و چنانچه زودتر مورد تشخیص واقع شود، پیامدهای بهتری برای آن متصور خواهد بود. در تشخیص علت بیماری بیست و چهار بیمار نیز خطا رخ داده بود، با این حال تشخیص زودهنگام، احتمالاً تغییری در دوره‌ی بازیابی آنها نمی‌داشت. بیماران مزبور شامل ۱۱ مورد پنومونی، سه مورد آمبولی و یا انفارکتوس ریوی و همچنین مواردی از شکستگی

¹ Shaken baby syndrome

ستون فقرات همراه با خونریزی اپیدورال، خونریزی پریتون^۱، گاستریت هموراژیک، در رفتگی مهره‌های گردنی و خونریزی آدرنال، می‌شدند. در تشخیص وضعیت بیماری بسیاری از این بیماران دچار صدمات درمان‌ناپذیر به سر، نیز خطا صورت گرفته بود. لازم است که مقوله‌ی اتوپسی، در روند آموزشی مداوم پزشکان در سرتاسر زندگی شغلی آنها گنجانده شود.

دلایل متعددی برای افول اتوپسی، علی‌رغم ارزش غیر قابل انکار آن در پیشرفت پزشکی، وجود دارد. یکی از این دلایل که چندان هم جای تعجب ندارد، مسئله پول می‌باشد. کاملاً ساده است، کسی هزینه‌ی انجام آن را پرداخت نمی‌کند. پاتولوژیست‌ها به طور معمول دست به اتوپسی نمی‌زنند، مگر اینکه هزینه‌های مربوط به آن توسط شرکت‌های بیمه پرداخت گردد؛ که چنین امری نیز معمولاً اتفاق نمی‌افتد. دانشگاه‌های اندکی به انجام اتوپسی مبادرت می‌ورزند، چرا که NIH هزینه‌های مربوط به تعداد کمی از پروژه‌های تحقیقاتی مرتبط با این زمینه را پرداخت می‌نماید. دلیل دیگر، مسائل فرهنگی می‌باشد. در حالت کلی، جامعه‌ی غرب رابطه‌ی احساسی خوبی با مرگ برقرار نمی‌سازد. تصمیم اولیای دم به منظور صدور اجازه‌ی کالبدشکافی یک عزیز از دست رفته، بسیار دشوار می‌نماید. چنین تصمیمی، هنگامی دشوارتر خواهد بود که با مرگ یک کودک مواجه باشیم؛ اگرچه اطلاعات حاصله از چنین معایناتی برای دیگر والدین و کودکان، ارزشمند خواهد بود. به عنوان مثال، دکتر مالکوم برادلی^۲ و همکارانش در ادینبورگ، نرخ معاینات پس از مرگ انجام شده در یک بخش نوزادان واقع در اسکاتلند را برای یک دوره‌ی ده ساله در خلال سال‌های ۱۹۹۰ تا ۱۹۹۹ محاسبه نمودند. آنها دریافتند که اتوپسی، در دو سوم نوزادان متوفی صورت پذیرفته بود و اطلاعات جدیدی در ۲۶ درصد موارد حاصل شده بود. در ۳ درصد این موارد، اطلاعاتی سودمند برای والدینی که در فکر فرزند دیگری بودند، به دست آمد.

معاینه مستقیم مغز پس از مرگ، از ارزش ویژه‌ی برخوردار بوده و پرده از بسیاری از راز و رمزهای مغز بر می‌دارد. غالباً چنین معایناتی تنها راه تشخیص قطعی بیماری‌هایی از قبیل آلزایمر می‌باشد. به طور مثال، زوال عقل سالمندان، علاوه بر آلزایمر، می‌تواند به دلیل پاره‌ای دیگر از بیماری‌ها از قبیل سکته‌ی مغزی، پارکینسون و اعتیاد به الکل باشد. این واقعیت که چنین بیماری‌هایی می‌توانند به صورت مجزا و یا در ترکیب با یکدیگر رخ دهند، تشخیص‌های بالینی را با دشواری رو به رو می‌سازد. همچنین این مسئله از اهمیت فراوانی برخوردار است که به معاینه‌ی مغز افراد سالم، در جهت ملاحظه‌ی تغییرات مغزی در طی

¹ Hemoperitoneum

² Malcolm Brodlie

سالمندی پرداخته شود. معاینه‌ی مستقیم مغز افراد سالم، به دانشمندان کمک می‌کند تغییرات مغزی ناشی از بیماری را از تغییرات ناشی از سالمندی، تمیز دهند. اضافه بر اتوپسی، شماری دیگر از روش‌های کاربردی دانشمندان به منظور پیشبرد دانش پزشکی با استفاده از افراد متوفی وجود دارد. اجساد، در دوره‌های مرتبط با حمایت‌های حیاتی پیشرفته‌ی تروما^۱ (ATLS) و سایر دوره‌های آموزش پزشکی، مورد کاربرد واقع می‌شوند. اجساد افرادی که بدن خود را به علم اهداء کرده اند، به کمک محققانی می‌آید که در جهت کاهش شمار مرگ و میر ناشی از تصادفات در ایالات متحده، تلاش به خرج می‌دهند. به عنوان مثال در آزمایشگاه ایمنی خودرو وابسته به دانشگاه ویرجینیا، به طور ماهانه برای انجام آزمون تصادف، یک جسد در صندلی راننده‌ی خودرو قرار داده می‌شود. بدینوسیله دانشمندان قادر خواهند بود با استفاده از داده‌های حاصله از سی تی اسکن و MRI، به مطالعه‌ی پیامدهای ناشی از سوانح رانندگی بپردازند. ارتش ایالات متحده، از اجساد به منظور ارزیابی تجهیزات حفاظتی، استفاده می‌برد. به عنوان مثال، یک تحقیق در ارتش نشان داد که چگونه برخی از پوتین‌های ضد مین‌های زمینی در برابر انفجار آنها، اثر حفاظتی نشان می‌دهند. همچنین مرکز پزشکی قانونی مردم شناسی دانشگاه تنسی واقع در نوکسویل موسوم به مزرعه‌ی بدن^۲، برای بسیاری از مردم آشنا می‌باشد. در این مکان، اجساد اهداء شده به علم، در معرض هوای آزاد قرار داده می‌شوند تا مورد فساد قرار گیرند، بدینوسیله دانشمندان قادر خواهند بود به مطالعه‌ی نرخ‌های متفاوت تجزیه اجساد در شرایط زیست محیطی مختلف بپردازند. این دست از اطلاعات برای مقامات اجرایی قانون و کارشناسان قانونی بسیار مفید خواهد بود، چرا که در تعیین زمان دقیق مرگ قربانیان جرم و جنایت سودمند واقع می‌گردد.

علاوه بر آنکه اهدای جسد به علم توسط بسیاری از مردم، برخی نیز بدن خود در حالتی که مغز از کار افتاده ولی قلب همچنان زنده است، اهداء می‌نمایند؛ بدینوسیله انجام تحقیقاتی که در غیر این صورت از لحاظ اخلاقی غیر ممکن می‌باشد، برای پزشکان مقدور می‌گردد. هم اکنون چنین مطالعاتی توسط تیمی متشکل از رناتا پاسکوالینی^۳ و همسر وی ویع عرب^۴، در مرکز تحقیقات سرطان دکتر آندرسون واقع در هوستون در دست انجام است. این دو پزشک در این مرکز، داروهای طراحی شده جهت درمان سرطان را در اجساد مزبور مورد بررسی قرار داده و بدینوسیله امکان تشخیص نحوه انتقال و عملکرد داروها در بدن

^۱ Advanced Trauma Life Support

^۲ The Body Farm

^۳ Renata Pasqualini

^۴ Wadih Arap

مقدور می‌گردد. برخی از نتایج این پروژه تحقیقاتی، در شماره‌ی مربوط به ماه فوریه‌ی سال ۲۰۰۲ ژورنال نیچر مدیسین^۱ انتشار یافت. دیگر مؤسسات از الگوی مرکز دکتر آندرسون پیروی نموده و پروتکل‌های مرتبط با آن را مورد تصویب قرار داده اند. تنها با گذشت زمان می‌توان دریافت که آیا جامعه، پذیرای این شکل از تحقیقات خواهد بود یا خیر. ما بر پذیرش جامعه امید داریم. با این حال روشن است میان آنچه دکتر پاسکوئالینی و دکتر عرب انجام می‌دهند و آنچه در آلمان نازی و شهر تاسکگی^۲ واقع در آلباما اتفاق افتاد، تفاوت‌های فاحش وجود دارد.

مطالعه افراد زنده، متوفی و آنهایی که دارای قلب زنده ولی مغز از کار افتاده هستند، به شیوه‌ای اخلاقی که متضمن عزت، احترام و حقوق جملگی افراد باشد، بهترین راهیست که بشر می‌تواند جسم آدمی را مورد مطالعه قرار داده و راز و رمزهای بهبود سلامت بشر را بگشاید. بقراط این مسئله را قرن‌ها پیش می‌دانست و همچنان نیز به قوت دوران باستان، صحیح بر جای مانده است.

تحقیقات انسان محور امروزی : پزشکی مبتنی بر شواهد

نوعی از پیشرفت‌های اخیر در زمینه پزشکی، اصطلاحاً پزشکی مبتنی بر شواهد یا EBM خوانده می‌شود. بر طبق یک تعریف:

پزشکی مبتنی بر شواهد عبارتست از کاربرد اخلاقی، روشن و آگاهانه‌ی بهترین شواهد موجود به منظور تصمیم‌گیری در خصوص مراقبت از اشخاص بیمار. عملکرد پزشکی مبتنی بر شواهد، یکپارچه سازی تخصص‌های فردی بالینی با بهترین شواهد بالینی خارجی در دسترس و به دست آمده از تحقیقات سیستماتیک می‌باشد. به دلیل آنکه در طی کارآزمایی‌های تصادفی و علی‌الخصوص بررسی‌های سیستماتیک انجام شده بر روی چندین کارآزمایی تصادفی، احتمال دسترسی به اطلاعات بیشتر و مشتبهات کمتر، بالاتر می‌باشد، چنین تحقیقاتی تبدیل به یک استاندارد طلایی برای قضاوت در مورد موفق فواید یک روش درمانی بر مضرات آن، شده اند.

برخی ادعا می‌کنند EBM از سالیان دور توسط پزشکان مورد استفاده قرار می‌گرفته است. با این حال، به عنوان یک روش مطالعاتی، جدید می‌باشد. شواهد پزشکی به ترتیب قابل اطمینان بودن، به صورت سنتی به صورت زیر طبقه بندی می‌شده اند:

¹ Nature Medicine

² Tuskegee

۱. شواهد حاصله از یک کارآزمایی به درستی کنترل شده‌ی تصادفی.
۲. شواهد حاصله از کارآزمایی‌های کنترل شده‌ی غیرتصادفی و مدون.
۳. شواهد حاصله از مطالعات تحلیل مدون هم گروهی یا مورد شاهده‌ی که ترجیحاً از بیش از یک مرکز یا گروه تحقیقاتی به دست آمده باشد.
۴. شواهد حاصله از سری‌های زمانی متعدد که فاقد یا واجد مداخله باشند. نتایج چشمگیر آزمایش‌های کنترل نشده (از قبیل نتایج معرفی درمان پنی سیلین در دهه‌ی ۱۹۴۰) نیز می‌تواند در این قسم از شواهد در نظر گرفته شود.
۵. دیدگاه‌های مؤلفان صاحب نظر، بر اساس تجربیات بالینی، مطالعات توصیفی یا گزارش‌های کمیته‌ی کارشناسی.

آنچه در زیر می‌آید، برگرفته از مرکز پزشکی میتنی بر شواهد دانشگاه آکسفورد می‌باشد: در انتخاب درمان برای بیماران، تا همین اواخر، فهم روند پاتولوژیک یک اختلال و تجویز دارو و یا دیگر درمان‌هایی که مشخصاً منجر به ایجاد وقفه یا اصلاح در روند مزبور می‌شوند، کافی به نظر می‌رسیده است.

یک نمونه از این مشاهدات، این می‌باشد که بیماران دچار ضربات بطنی نابجا^۱ متعاقب انفارکتوس میوکارد، در معرض خطر بالای مرگ ناگهانی می‌باشند. متعاقباً در طی کارآزمایی‌های کنترل شده‌ی تصادفی، نتایج بالینی بارز، و نه روندهای فیزیولوژیک، مورد بررسی قرار گرفت و نشان داده شد که شماری از این داروها، در عوض کاهش، منجر به افزایش خطر مرگ در چنین بیمارانی می‌شود. از این رو، کاربرد معمول این داروها اکنون با کاهش شدید مواجه شده است.

اثربخشی بسیاری از درمان‌ها و فواید و مضرات بسیاری دیگر، توسط سایر کارآزمایی‌های تصادفی (که در حال حاضر مجموعاً از ۲۵۰۰۰۰ تا ۱۰۰۰۰۰۰۰ مورد می‌باشند) مورد تأیید واقع شده است. روش‌های بررسی اجمالی یا مفصل سیستماتیک بیشتر (که در صورت بهره‌گیری از انواع خاصی از آمار، اصطلاحاً متا آنالیز^۲ خوانده می‌شوند) نیز همچنان به ما اجازه می‌دهد با ترکیب تمامی کارآزمایی‌های تصادفی مناسب بر روی یک موضوع خاص در زمینه‌ی مراقبت‌های بهداشتی، به نتایجی منطقی تر دست یازیم.

^۱ Ventricular ectopic beats

^۲ Meta-analysis

به منظور تعیین اعتبار و سودمندی معاینات فیزیکی و شرح حال بالینی، تست‌های تشخیصی و مارکرهای پیش آگهی، روش‌های قدرتمند و مؤثری توسعه یافته و مورد کاربرد واقع شده‌اند. به عنوان مثال هم اکنون بیش از ۳۰ مورد شرح حال و معاینه‌ی فیزیکی وجود دارند که ما می‌توانیم آنها را دنبال نموده (غالباً مورد تدریس نیز واقع می‌شود) و در خصوص محدودیت مزمن جریان هوای یک بیمار، تصمیم‌گیری لازم را اتخاذ نماییم. با این وجود، هنگامی که این موارد تحت ارزیابی‌های دقیق واقع می‌شوند، مشخص می‌گردد که اکثر آنها فاقد هیچ گونه ارتباط با سنجه‌های فیزیولوژیک متقارن (از قبیل جریان اوج^۱ یا FEV1) بوده و یا با تکرار آزمایش‌ها حتی توسط یک پزشک، مورد تأیید واقع نمی‌شوند. مخلص کلام آنکه برخی از موارد بسیار صحیح و دقیق معاینات فیزیکی و شرح حال‌گیری در خصوص تشخیص بالینی محدودیت مزمن جریان هوا وجود دارد که پزشکان با بهره‌گیری و علم بدانها، می‌توانند در کنار دیگر آموخته‌های خود، به قضاوت‌های بهتری رسیده و به پزشکان حاذق تری در مقایسه با هم صنفان خود تبدیل شوند.

پرسش‌های بسیاری در حوزه علم پزشکی وجود دارد که ما پاسخی برای آنها نداریم. چرا که تحقیقات لازم در جهت پاسخگویی به این پرسش‌ها انجام نپذیرفته است و یا اینکه مطالعات در این خصوص ضد و نقیض می‌باشند. EBM توجه ما را به سوی ندانسته‌ها، دانسته‌ها و میزان اطمینان ما در این زمینه‌ها جلب می‌نماید. هنگامی که مطالعات در یک زمینه خاص، ضد و نقیض بوده و یا اجماع نظر واحدی وجود ندارد، بررسی‌های سیستماتیک می‌توانند اطلاعاتی را برای ما فراهم آورند. ارائه‌ی بهترین مراقبت‌های بهداشتی به بیماران، مستلزم آن است که EBM در روال شغلی تمامی بیماران جای گرفته و توسعه یابد. لازم است مطالعاتی در جهت تعیین بهترین گزینه‌ها انجام شوند و این مسئله، یک تعهد کلان را می‌طلبد. در هر روی، این قسم از مطالعات است که بایستی به منظور پیشبرد پزشکی، مورد اهتمام واقع شود.

همانگونه که در این فصل نشان داده شد، دانش مرتبط با سلامت و ناخوشی بشر، همواره از مطالعه‌ی انسان‌ها بدست می‌آید. حیطه‌ی نوین EBM، پیشنهاد می‌دهد که ما نیاز به اتخاذ تصمیمات قاطع پزشکی مبتنی بر تحلیل دقیق پزشکی انسانی و تحقیقات انسان محور می‌باشیم (توضیحات بیشتر در مورد EBM را در پایگاه‌های www.curedisease.com و www.cbem.net ملاحظه نمائید).

¹ Peak flows

فصل ۶

جستجو در جهت داروهای

مؤثرتر و بهتر

در فقدان بصیرت، مردم به سوی تباهی می‌روند.
گفتار ۱۸. ۲۹

در یک صبح غم فزا در سال ۱۷۷۵، پزشک انگلیسی ویلیام ویتزینگ^۱ به خود شجاعت داد تا ناگوارترین خبر ممکن را به یکی از بیماران دچار بیماری حاد قلبی خود برساند. او با تأسف به بیمار خود ابراز داشت که دیگر کاری از وی ساخته نیست. با این وجود، بیمار از پذیرش این خبر ویرانگر و اینکه به سادگی به خانه بازگردد تا مرگ او فرا رسد، سر باز زد. او به سوی یه کولی محلی شناخته شده برای درمان‌های گیاهی، رهسپار شد. پس از نوشیدن چای گیاهی تهیه شده توسط کولی، بیماری آن مرد به طرز چشمگیری بهبود یافت. (۲۳۸) دکتر ویتزینگ پس از شنیدن بهبود قابل توجه بیمار، به دنبال کولی به راه افتاد. پس از چانه زنی‌های فراوان میان آن دو تن، زن کولی موافقت حاصل نمود تا دستور چای گیاهی خود را که شامل برگ‌های گیاه گل انگستانه ارغوانی^۲ بود، به اشتراک بگذارد.

در همین اثناء، دکتر ویتزینگ مشاهده نمود یک گیاه شناس واقع در روستای شراپشایر^۳ با یک چای ویژه به درمان بیماران دچار خیز^۴ که بیماری ناشی از تجمع مایعات در اندام‌های تحتانی به سبب نارسایی قلبی می‌باشد، می‌پردازد. دکتر ویتزینگ که علاقه‌ی خاصی به گیاه شناسی داشت، باری دیگر به دنبال گیاه شناس مزبور به راه افتاد و دریافت که ماده‌ی مؤثره‌ی موجود در آن چای، چیزی جز برگ‌های گیاه گل انگستانه ارغوانی نمی‌باشد. دکتر ویتزینگ با شیفتگی شروع به خشکاندن برگ‌های گیاه گل انگستانه نمود تا تغییرات قدرت اثر آنها را در طول دوره‌های فصل رشد، مورد بررسی قرار دهد. پس از طی تحقیقات

^۱ William Withering

^۲ Digitalis purpurea

^۳ Shropshire

^۴ Dropsy

مزبور، او آزمایشی را بر روی ۱۶۳ بیمار دچار خیز ترتیب داد و در دو سوم بیماران، بهبود را مشاهده نمود. (۲۳۹) امروزه از دکتر ویشرینگ به عنوان نخستین کسی که ارزش دارویی گیاه گل انگشتانه ارغوانی را مستند سازی نمود، یاد می‌شود. داستان کشف خصوصیات دارویی گیاه گل انگشتانه، بارها و بارها در یابوهای سالانه‌ی پزشکی تکرار می‌گردد. آسپرین نمونه‌ی یک شانس محض بود که نقش بارزی در نخستین روزهای اکتشاف دارو، ایفاء نمود. یک کشیش انگلیسی با نام ادوارد استون^۱ معتقد بود پروردگار، درمان‌های طبیعی را در نزدیکی مردم نیازمند بدانها قرار داده تا درمان‌هایشان را بجویند. او با مشاهده‌ی استعداد بیشتر افراد ساکن مناطق باتلاقی در ابتلا به انواع تب‌ها، نتیجه‌گیری نمود پروردگار بایستی یک گیاه ضد تب را برای درمان مردمانش در آن نزدیکی‌ها قرار داده باشد. او به جستجوی چنین گیاهی در مناطق باتلاقی پرداخت و پس از یافتن درخت بید، پودر سابیده شده‌ی آن را به افراد دچار تب تجویز نمود. این امر نتیجه بخش بود. در سال ۱۸۵۹، یک شیمی‌دان آلمانی، ماده‌ی مؤثره‌ی پوسته‌ی بید یعنی اسید سالیسیلیک را سنتز نمود. در سال ۱۸۹۷، پژوهشگران آلمانی، مشتقات استیل‌ه‌ی اسید سالیسیلیک را با عوارض گوارشی کمتر، کشف نمودند و در کمتر از دو سال بعد، این دارو تحت عنوان تجاری آسپرین به بازار عرضه شد. امروزه آسپرین، پر استفاده‌ترین داروی موجود را به خود اختصاص داده است.

ما فاصله‌ی زمانی بسیار با آن دورانی داریم که در آن پزشکان در جستجوی معجون‌های زنان کولی به راه می‌افتادند و به معنای واقعی کلمه، شاخ و برگ درختان را می‌کوفتند تا به راه‌حلهایی برای نجات زندگی بیماران خود برسند. امروزه دنیای اکتشاف و توسعه‌ی دارو، به وسیله‌ی تجارت‌های کلان، تکنولوژی‌های پیشرفته و انفجار اطلاعات زیست شناختی اداره می‌شود. مخاطرات، به صورت حیرت‌برانگیزی بالا هستند و بدون احتساب زندگی در معرض خطر مردم، سود و زیان‌های چندین میلیارد دلاری را در بر می‌گیرند. از این رو، هیچ جای تعجب نخواهد بود که این حیطه از تحقیقات زیست پزشکی از برخی از پیچیده‌ترین فناوری‌ها و خلاق‌ترین ذهن‌ها از میان تمامی علوم زیستی برخوردار باشد.

همانگونه که خواهیم دید، توسعه‌ی دارویی، بنا به دلایل مختلف همچنان یک روند طولانی و دشوار باقی مانده است. مضاف بر این، به مراتب هزینه‌برتر از آن چیزی شده است که برای دکتر ویشرینگ قابل تصور می‌بود؛ به طور متوسط، مخارج رساندن یک دارو به پایان فاز III کارآزمایی‌های بالینی، برابر با ۸۰۲ میلیون دلار (به دلار سال ۲۰۰۰) تمام می‌شود. محاسبه به روش دیگر نشان می‌دهد این روند، ۴۰۳ میلیون دلار هزینه‌ی اضافی برای هر داروی موفقیت آمیز بر جای می‌گذارد و از این میان، ۲۸۲ میلیون دلار (برابر با ۷۰٪ مزبور)

¹ Edward Stone

..... فصل ۶: جستجو در جهت داروهای مؤثرتر و بهتر ۱۶۹

صرف کارآزمایی‌های بالینی می‌گردد. (۲۴۰) مثال متأخر از این دست مربوط به داروی جدید ایدز یعنی فوزنون^۱ می‌شود. بر طبق اظهار نظر ژورنال زیست فناوری طبیعت^۲، "از میان ۵۶۵ میلیون دلار هزینه توسعهی داروی فوزنون، ۵۰٪ به کارآزمایی‌های بالینی و ۱٪ به تحقیقات اختصاص می‌یابد". (۲۴۱)

کشف و توسعهی دارو از منظر تاریخی

طبیعت، نخستین داروها را برای آدمی فراهم آورده است. تا پیش از دهه‌ی ۱۹۰۰، تقریباً تمامی داروها از گیاهان، مشتق شده و در نتیجهی مشاهدات دقیق و کشفیات غیرمنتظره حاصل می‌شدند. به عنوان مثال، در حوالی قرن هشتم میلادی، راهبان با استفاده از دستور تهیهی نوعی کنیاک مقوی^۳، به ارزش استفاده از عصاره‌ی گیاهان برای مقاصد پزشکی پی برده بودند. آنها با استفاده از گیاه خشخاش^۴ و ماده‌ی مؤثره‌ی آن یعنی مورفین، به یک داروی بیهوشی و مسکن دست یافته بودند.

مثال‌های دیگری از این دست وجود دارد. در دهه ۱۶۰۰، کشورگشایان و مبلغان اسپانیایی، پوسته‌ی درخت گنه‌گنه^۵ مربوط به کشور پرو را پس از مشاهده‌ی اینکه بومیان این کشور از آن به منظور کاهش تب مالاریا استفاده می‌کردند، با خود به اروپا آوردند. در سال ۱۸۲۰، ماده‌ی مؤثره‌ی درخت گنه‌گنه یعنی کینین^۶، جداسازی شد. مشاهده گردید که کینین کاهش تب را در پی دارد، بنابراین به بیماران دچار مالاریا تجویز شد. (۲۴۲) پیش از کشف علت مالاریا، کینین به منظور تسکین علائم آن تجویز می‌شد. بر حسب تصادف، این دارو به جای پوشاندن صرف علائم، افراد را درمان می‌نمود؛ چرا که کینین عملاً باعث کشتن تک یاختگان مسئول تب مالاریا می‌شود.

داروهای مرتبط با بیماری روانی نیز از این قاعده مستثناء نبودند. دکتر جی. ام. دیویس^۷ در درسنامه‌ی جامع روانپزشکی اظهار داشت:

کشف بسیاری از داروهای روانگردان به طور اتفاقی و هنگامی رخ می‌داد که تجویز در یک کاربرد، اثرات مفیدی از آنها در یک بیماری کاملاً متفاوت دیده می‌شد. تاریخچه توسعهی هر دسته از داروهای عمده‌ی ضد افسردگی و ضد جنون، بیانگر

¹ Fuzeon

² Nature Biotechnology

³ Benedictine

⁴ Papaver somniferum

⁵ Cinchona

⁶ Quinine

⁷ J. M. Davis

این واقعیت می‌باشد که عمده‌ی کشفیات علمی می‌تواند در عوض استنباط از تحقیقات حیوانی پایه، منتج از پژوهش بالینی باشد. (۲۴۳)

روند اکتشاف دارو در روزهای نخستین پزشکی، به گونه‌ای می‌بود که در آن دانشمندان با تلاش در جهت یافتن ماده‌ی مؤثره‌ی یک گیاه یا ارگانسم دیگر، به آزمایش عملکرد آن در انسان‌ها و یا حیوانات می‌پرداختند. به عنوان مثال، فرانسوا مگندی^۱ از سگ‌ها به منظور اثبات این مسئله که تشنج ناشی از جوزالقی^۲ (یک داروی حاوی استریکنین) ناشی از طناب نخاعی می‌باشد، استفاده نمود. کلود برنارد^۳ با استفاده از حیوانات به اثبات این مسئله مسئله پرداخت که سم موجود در نیزه‌ها یعنی کورار، بر روی اتصالات عصبی عضلانی اثر کرده و باعث قطع تحریک عضلانی منتج از پیام‌های عصبی می‌گردد. در اوایل دهه ۱۹۰۰، پل ارلیک^۴ که به عنوان پدر شیمی درمانی درمانی در نظر گرفته می‌شود، موش‌های صحرایی و خانگی را به منظور جستجو برای مواد مؤثر در برابر انگل‌های انتخابی مورد استفاده قرار داد (۲۴۴) و جان جاکوب آبل^۵، یکی از نخستین دانشمندان ایالات متحده که داروشناسی را به صورت حرفه‌ای مورد مطالعه قرار داد، احتمالاً از بافت‌های حیوانی به منظور جداسازی اپی-نفرین از عصاره‌ی غده‌ی آدرنال و هیستامین از عصاره‌ی غده‌ی هیپوفیز، استفاده برد.

البته بودند تعداد کمی از نخستین پژوهشگران دارویی که از حیوانات استفاده نمی‌کردند. یکی از آنها فردریش سرتورنر بود که با جداسازی نخستین مواد شیمیایی از تریاک در سال ۱۸۰۵، اقدام به تجویز دوزهای بالا (۱۰۰mg) به خود و دوستانش نمود. تمامی آنها تجربه‌گر ایامی با خواب بیش از اندازه بودند. از این رو، این ماده‌ی شیمیایی تحت عنوان مورفین و برگرفته از الهه‌ی خواب یونان یعنی مورفئوس، نامگذاری گردید.

شناسایی و سنتز ترکیبات فعال حاصله از محصولات طبیعی و سپس مطالعه اثرات این مواد بر روی حیوانات، یک روند طولانی و پر زحمت بود و به دلیل ناتوانی مدل‌های حیوانی به منظور پیش‌بینی مناسب پاسخ‌های انسانی، همواره مملو از دوره‌های باطل و کوجه‌های بن بست بوده است. با توجه به این معایب، محققان در اواسط قرن بیستم، همچنان قادر بودند تا با چشم‌پوشی از داده‌های گمراه‌کننده، به تولید داروهای فراوانی بپردازند که با موفقیت به خدمت بشریت آمده است. (۲۴۵) علاوه بر مورفین، دی‌ژیتال و آسپرین، نمونه‌های قابل توجه دیگر از داروهای مشتق شده از گیاهان عبارتند از آتروپین (مورد استفاده به منظور

¹ Francois Magendie

² Nux vomica

³ Claude Bernard

⁴ Paul Ehrlich

⁵ John Jacob Abel

..... فصل ۶: جستجو در جهت داروهای مؤثرتر و بهتر ۱۷۱

شل کردن عضلات چشم در طول معاینات چشمی و افزایش سرعت قلب)، رزروپین (مورد استفاده در گذشته به منظور درمان پرفشاری خفیف خون) و دروهای ضدسرطان وین-کرینستین و پاکلی تاکسل (که معمولاً تحت عنوان تاکسول شناخته می‌شود). یکی از نمونه‌های دارویی متأخر به دست آمده از طبیعت، رمینیل (گالانتامین هیدروبرماید) می‌باشد که دارویی برای درمان بیماری آلزایمر بوده و از پیازچه‌های گل نرگس زرد مشتق شده است. اتکای ما بر طبیعت به منظور فراهم آوردن داروهای حیاتی، پابرجا باقی مانده است و به احتمال زیاد به عنوان یک نیروی محرک در فرایند اکتشاف دارو، پابرجا نیز باقی خواهد ماند. ۴۰ درصد از مجموع تمامی داروهای تأیید شده توسط FDA در فاصله‌ی زمانی ۱۹۸۳ تا ۱۹۹۴، ترکیبات طبیعی و یا مشتقاتی از آنها بوده‌اند. (۲۴۶) ۶۰ درصد از داروهای تأیید شده و درخواست‌های دارویی مطرح شده‌ی جدید برای درمان سرطان و عفونت‌ها (به استثنای داروهای بیولوژیک) در فاصله‌ی سال‌های ۱۹۸۹ تا ۱۹۹۵، با منشأ طبیعی بودند. حتی در حال حاضر نیز پژوهشگران به طور منظم با حمایت مالی نهادهای تجاری و مؤسسات تحقیقاتی، به نقاط دوردست از قبیل جنگلهای انبوه آمازون فرستاده می‌شوند تا داروهای گیاهی مورد استفاده توسط افراد بومی را مورد رهگیری قرار داده و آنها را جهت انجام تحقیق در آزمایشگاه، با خود به ارمغان آورند.

مخاطرات بزرگ: خطرها و مزایای معرفی یک داروی جدید به بازار

امروزه ما تنها به جستجوی دارو در طبیعت و آزمایش اثر آن بر روی حیوانات و انسان متکی نیستیم. پیشرفت‌های چشمگیری که در حوزه بیولوژی مولکولی، شیمی دارویی، فناوری اطلاعات، ژنتیک و فارماکولوژی رخ داده است، ما را با شیوه جدیدی برای کشف دارو آشنا نموده که در راستای آن کمپانی‌های دارویی با استفاده روزافزون از روش‌های یکپارچه و چند رشته‌ای سعی در افزایش سرعت، کارآمدی و صدالبته سودآوری این فرآیند دارند. اما پیش از آنکه به دنیای پیشرفته کشف دارو بپردازیم، لازم است که دقیقاً مشخص کنیم که منظور ما از "دارو" چیست. برای بحث خودمان واژه‌های "drug" و "medication" را به یک معنی به کار می‌بریم و تعریف آن عبارت از هر گونه ترکیب شیمیایی است که برای انسان یا حیوان به منظور تشخیص، درمان و یا پیشگیری از یک بیماری و یا یک وضعیت غیرعادی، برای تسکین درد یا رنج و یا برای کنترل یا بهبود یک وضعیت فیزیولوژیک یا پاتولوژیک تجویز می‌شود.

در گذشته داروها در طبابت تنها یک نقش حاشیه‌ای داشتند، اما طی ۱۰۰ سال گذشته داروها به سنگ بنای طبابت تبدیل شده‌اند و امروزه تصور این که بدون آنها چه بر

سر حرفه پزشکی می‌آید، مشکل است. نه تنها داروها برای درمان بیماری تجویز می‌شوند، بلکه سایر تکنیک‌های درمانی را نیز می‌سازند. بدون داروهای بیهوشی جراحی مدرن غیرممکن خواهد بود و بدون داروهای سرکوبگر سیستم ایمنی هیچ پیوند اعضای موفقیت آمیزی انجام نخواهد شد (۲۴۷). نیاز به داروهای جدید به شدت احساس می‌شود. کمتر از ۱۰۰۰۰ مورد از ۳۰۰۰۰ بیماری که تاکنون شناخته شده را می‌توان به صورت علامتی درمان کرد - به این معنی که علائم بیماری و نه علت به وجود آورنده آن را درمان کرد - و تنها اندکی از بیماری‌ها را می‌توان به طور کامل معالجه نمود (۲۴۸).

با توجه به اهمیت داروها در نجات جان بیماران، افزایش طول عمر، تسکین رنج و کمک به انجام سایر تکنیک‌های درمانی، تعجب آور نیست که صنایع داروسازی که اغلب به اختصار فارما^۱ نامیده می‌شوند، به رشد امروز خود رسیده اند. فارما در سطح دنیا یک صنعت تریلیون دلاری است و میلیون‌ها نفر را در استخدام خود دارد و با در نظر گرفتن سود میلیون دلاری که با معرفی یک داروی جدید و محبوبیت آن در بازار نصیب کمپانی‌های داروسازی می‌شود، نمی‌توان سوددهی را به عنوان انگیزه ای برای جست و جو در جهت یافتن داروهای جدید و مؤثرتر دست کم گرفت. پای لقمه‌های بزرگ در میان است و رقابت بسیار شدید است. کارخانه‌های بزرگ داروسازی، معروف به فارماهای بزرگ و همچنین صدها کارخانه بیوتکنولوژی که در دهه اخیر افزایش چشمگیری داشته اند، به دنبال معرفی موفقیت آمیز داروهای blockbuster به بازار سود زیادی می‌برند (یک داروی blockbuster دارویی است که بازار خوبی در میان عامه مردم می‌یابد مانند Prozac).

سوددهی در این کمپانی‌ها انگیزش ایجاد می‌کند تا آخرین دست آوردهای علم و تکنولوژی را به خدمت بگیرند. به همین خاطر است که این کمپانی‌ها پیش‌تاز تحقیقات زیست پزشکی هستند و به همین خاطر است که مهمترین دست آوردها در معالجه و درمان بیماری‌ها در آزمایشگاه آن‌ها صورت می‌پذیرد.

شمار زیادی از متخصصین کارآموده، شامل فارماکولوژیست‌ها، میکروبیولوژیست‌ها، بیوشیمیست‌ها و متخصصین ژنتیک با آخرین دست آوردها در زمینه مولکول‌ها، چگونگی رشد، تکثیر و مرگ سلول‌ها و چگونگی دخالت ژن‌ها در روند بیماری، در تلاش برای یافتن داروهای جدید هستند. پیشرفت‌های جدید در عرصه تکنولوژی و اتوماسیون به این متخصصین در جهت افزایش سرعت و کارآمدی حداکثری این روند یاری می‌بخشد. کشف دارو به تنهایی، فقط اولین حلقه از زنجیره طولانی و پیچیده وقایع بعدی است. آزمایش کردن دارو، تولید، پخش و بازاریابی آن تا نهایتاً تبدیل به آنچه به عنوان یک داروی مسکن در قفسه

¹ Pharma

..... فصل ۶: جستجو در جهت داروهای مؤثرتر و بهتر ۱۷۳

داروهای یک خانه قرار گیرد، حلقه‌های بعدی این زنجیر هستند. در این میان، آیین نامه‌های قانونی، قضایی و تجاری نقش مؤثری ایفا می‌کنند. بنابراین جای تعجب نیست که به طور میانگین ۱۲ تا ۱۵ سال و ۸۰۲ میلیون دلار صرف می‌شود تا یک داروی آزمایشی که در آزمایشگاه ساخته شده به قفسه دارویی بیماران راه یابد. طبق نظر Pharmaceutical Manufacturers Association در میان ۵۰۰۰ ترکیب شیمیایی که وارد آزمایشات پیش بالینی می‌شود، تنها ۵ ترکیب وارد فاز آزمایشات انسانی می‌شود و از میان این ۵ ترکیب تنها یک عدد موفق به اخذ تأییدیه می‌شود.

وقتی درباره جمعی از بزرگترین مغزهای علم امروز با تکنولوژی کارآمد و قدرتمند برای رویارویی با چالش بیماری‌های انسان سخن می‌گوییم، ممکن است به نظر برسد یک آزمایشگاه مربوط به آغاز قرن بیست و دوم و نه قرن بیست و یکم را توصیف می‌کنیم. تمامی دانسته‌های ما درباره اتفاقاتی که در بدن در سطح میکروسکوپی رخ می‌دهد و تمامی تکنولوژی‌ای که برای پردازش این دانسته‌ها و همچنین دستیابی به کشفیات بیشتر در اختیار داریم گواهی بر نابخردانه بودن هزینه کردن برای مدل‌های حیوانی است. علم امروز با پیشرفت شگرفی که داشته است برای پیمودن راه خود نیازی به تکرار روش‌های قدیمی نابخردانه ندارد.

یافته‌های جدید پیرامون پراکندگی مولکول‌ها، فهم بهتر بیماری‌ها در سطح مولکولی و توالی یابی ژنوم انسان همگی باعث تغییر شگرفی در روند کشف دارو شده اند، تغییری که نویدبخش مسیری کوتاهتر و کارآمدتر برای دستیابی به داروهای جدید است. تا اوایل دهه ۱۹۰۰ اکثر داروها به این صورت کشف می‌شدند که یک محقق شیمی آلی در آزمایشگاه یک ترکیب شیمیایی جدید می‌ساخت و یا یک جزء فعال را از گیاهان، کپک‌ها، باکتری‌ها، حیوانات و یا مواد معدنی استخراج می‌کرد. با این شیوه، یک دانشمند به طور دستی می‌توانست در سال بین ۵۰ تا ۱۰۰ ترکیب تولید یا سنتز کند. اما شیمیدان‌ها درک زیادی از ترکیب ایده آل مورد نظر خود و این که ترکیبشان به هدف زده است یا نه، نداشتند. شیمیدان‌ها با ترکیبی که در دست داشتند به تلاشی پرزحمت و زمانبر برای بررسی اثر آن روی ارگانیسم زنده می‌پرداختند. به طور مثال اگر دارو در حیوان خواب آلودگی ایجاد می‌کرد، فرض می‌شد که در انسان هم چنین اثری داشته باشد.

Livingston. Douglas A مدیر قسمت شیمی انستیتوی ژنومیکس مؤسسه

تحقیقاتی Novartis روند موجود در آن سال‌ها را این چنین توصیف می‌کند:

وقتی در آغاز این حرفه بودم، روند به این صورت بود که شما می‌رفتید و یک ترکیب می‌ساختید. سپس آن را به یک زیست‌شناس می‌دادید و او ترکیب شما را به یک

حیوان می‌خوراند. یکی از این سه اتفاق برای حیوان رخ می‌داد: بهتر می‌شد، تغییری نمی‌کرد و یا می‌مرد. شما نتیجه را می‌گرفتید و باز می‌گشتید و ترکیب دیگری می‌ساختید. این روند کاملا تغییر کرده است. امروزه ما می‌دانیم که تقریبا تمامی داروها اثر خود را از طریق تغییر فعالیت سلول اعمال می‌کنند. داروها وارد جریان خون شده و در تمامی بدن پخش می‌شوند، سپس از خون وارد سلول‌های بافت محل اثر خود می‌شوند. تئوری گیرنده‌ها چگونگی تغییر فعالیت سلول توسط داروها را توضیح می‌دهد. طبق این تئوری یک دارو با تغییر یک یا چند واکنش شیمیایی کنترل کننده فعالیت‌های سلول، اثر خود را اعمال می‌کند. هر واکنش کنترلی باعث آغاز، تسریع و یا کند شدن یک فعالیت خاص در سلول می‌شود. شیمیدان‌ها و زیست‌شناسان به کمک یکدیگر مسیرهای فیزیولوژیک بیماری را در سطح مولکولی مطالعه نموده و بافت‌های درگیر در بیماری را شناسایی می‌کنند. سپس گیرنده‌هایی که احتمال می‌رود در روند بیماری دخالت داشته باشند را مشخص می‌کنند. در نهایت دارویی طراحی می‌شود که ساختاری مشابه ساختار گیرنده را داشته باشد. این فرآیند که طی آن دانشمندان داروهایی را طراحی می‌کنند که با برهمکنش با اجزای سلولی اثر مورد نظر را اعمال کند، به طراحی منطقی دارو معروف است. در گذشته سؤال شیمیدانان این بود که: این ترکیبی که من ساختم چه اثری روی حیوان دارد؟، اما سؤال آنان اکنون این است که چگونه می‌توانم به دارویی برسیم که با این گیرنده وارد برهم‌کنش شود؟

یک مثال معروف از طراحی منطقی دارو کاپتوپریل^۱ است. این دارو مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE)^۲ است و در درمان فشار خون کاربرد دارد. مثالی دیگر، مهارکننده‌های پروتئاز هستند که در درمان AIDS استفاده می‌شوند.

به فرآیند تبدیل یک مولکول تازه کشف شده به مؤثرترین داروی ممکن، تکوین دارو گفته می‌شود. اولین مرحله تکوین دارو، کشف دارو است. در مرحله کشف دارو ترکیبات شیمیایی مورد شناسایی واقع شده و اثر بیولوژیک آن‌ها علیه یک بیماری مورد مطالعه، بررسی می‌شود. در مرحله کشف دارو تحقیقات *in vitro* یا داخل لوله آزمایش انجام می‌شود، بدین صورت که سلول‌های انسانی یا حیوانی کشت داده شده، در لوله آزمایش (یا یک محیط کنترل شده دیگر) قرار داده شده و سپس ترکیب مورد مطالعه به آن اضافه شده و فعالیت بیولوژیک آن آزموده می‌شود. هدف اول یافتن ترکیبی است که علیه یک نوع گیرنده یا مولکول خاص از خود فعالیت نشان دهد. بدین ترتیب ترکیبات رهبر^۳ به دست می‌آیند که وارد مرحله دوم می‌شوند. در مرحله دوم فعالیت زیستی، متابولیسم، سمیت، کارآمدی،

^۱ Captopril

^۲ Angiotensin converting enzyme

^۳ Lead compounds

..... فصل ۶: جستجو در جهت داروهای مؤثرتر و بهتر ۱۷۵

پایداری زیستی، فراهمی زیستی، نفوذپذیری به سلول، اثر انتخابی روی بافت خاص، اختصاصیت فعالیت زیستی و توزیع ترکیب رهبر بررسی می‌شود. در این مرحله که بی‌خطری و اثربخشی دارو بررسی می‌شود، آزمایشات حیوانی را نیز شامل می‌شود. این مراحل که گام‌های آغازین فرآیند هستند، آزمایشات پیش‌بالینی^۱ نامیده شده و به طور متوسط برای هر ترکیب رهبر سه سال و نیم زمان می‌برند.

وقتی یک ترکیب رهبر آزمایشات پیش‌بالینی را با نتایج مطلوب طی می‌کند، کمپانی سازنده یک تقاضانامه داروی جدید تحقیقاتی (IND)^۲ را در سازمان غذا و داروی ایالات متحده به ثبت می‌رساند و به این ترتیب اجازه پیدا می‌کند که داروی جدید را در فرآیندی که به کارآزمایی بالینی معروف است بر روی انسان آزمایش کند. هر IND که توسط Institutional Review Board مستقر در محل انجام مطالعات بازنگری و تأیید می‌شود، مجموعه‌ای از اطلاعات کامل داروی پیشنهادی شامل نتایج آزمایشات قبلی، روش، محل و شخص مجری مطالعات جدید، ساختار شیمیایی ترکیب و نحوه اثر دارو در بدن، هر گونه اثر سمی یافت شده در مطالعات حیوانی و نحوه تولید ترکیب دارویی را شامل می‌شود. اگر FDA تا ۳۰ روز تأییدیه خود را لغو نکند، آنگاه IND عملیاتی خواهد بود و داروی پیشنهادی را می‌توان وارد کارآزمایی‌های بالینی نمود.

کارآزمایی‌های بالینی - آزمایشات اخلاقی روی انسان - همیشه برای پیشرفت در زمینه پزشکی مرحله‌ای حیاتی بوده است. در این مرحله است که ناکارآمدی اکثر داروها مشخص می‌شود. کارآزمایی‌های بالینی برای داروهای جدید در ۴ فاز انجام می‌شود:

در فاز I داروی جدید برای اولین بار روی گروه اندکی (۲۰ تا ۱۰۰ نفر) از داوطلبین سالم آزمایش می‌شود. هدف، بررسی بی‌خطر بودن دارو، تعیین دوز بی‌خطر و شناسایی عوارض جانبی احتمالی است که با بررسی اتفاقاتی که برای دارو در بدن می‌افتد (جذب، متابولیسم و دفع دارو) میسر می‌شود. هدف اصلی مطالعات فاز I تعیین حداکثر دوز بی‌خطر دارو است. داوطلبین سالم که عمدتاً دانشجویان مذكر هستند، دوز اندکی از دارو را مصرف می‌کنند، سپس دوز به آهستگی افزایش می‌یابد تا آنجا که عوارض جانبی دارو مشاهده شود. در مقابل این، به داوطلبین مبلغ مالی پرداخت می‌شود. (داروهایی که احتمال می‌رود خطرناک باشند، به داوطلبین سالم داده نمی‌شود، بلکه به افرادی داده می‌شود که در شرایط وخیم بیماری هستند و بیماری‌ای دارند که انتظار می‌رود داروی جدید آن را بهبود بخشد، و بنابراین با مصرف این دارو به نسبت چیز زیادی از دست نمی‌دهند.) سپس به داوطلبین چندین دوز از

¹ Preclinical testing

² Investigational New Drug

دارو داده می‌شود و با آنالیز خون داوطلبین، اثری که دارو روی انسان می‌گذارد، مورد مطالعه قرار می‌گیرد. فاز I کارآزمایی بالینی یک تا دو سال زمان و به طور متوسط حدود ۱۰ میلیون دلار هزینه می‌برد.

فاز II ۱۰۰ تا ۵۰۰ نفر را شامل می‌شود و حدود دو تا سه سال زمان می‌برد. در فاز II هدف بررسی اثربخشی دارو است. اکثر کارآزمایی‌های فاز II به صورت تصادفی انجام می‌شود، به این شیوه که یک گروه از بیماران داروی مورد آزمایش و گروه دیگر یک داروی استاندارد و یا پلاسبو^۱ دریافت می‌کند. این مطالعات اغلب کور هستند، یعنی نه بیمار و نه محقق نمی‌داند چه کسی داروی آزمایشی را دریافت می‌کند.

در فاز III کارآزمایی‌های بالینی داروی مورد مطالعه به گروه بزرگی از مردم (هزاران نفر) داده می‌شود و اطلاعات زیادی نظیر تأیید اثربخشی دارو، پایش هر گونه عارضه جانبی و مقایسه عملکرد آن با داروهای رایج به دست می‌آید. اکثر کارآزمایی‌های فاز III تصادفی و کور هستند و چندین سال زمان می‌برند. در کارآزمایی‌های بالینی فاز III محققین سعی دارند دریابند دارو در چه جمعیتی از بیماران مفید بوده و برای اثربخشی به چه مدت باید تجویز شود. ده‌ها میلیون دلار در کارآزمایی‌های بالینی فاز III هزینه می‌شود. در واقع نیمی از هزینه و زمان برای ورود یک ترکیب رهبر در بازار، در کارآزمایی‌های بالینی فاز II و III صرف می‌شود.

در کارآزمایی‌های بالینی فاز IV، پایش دارو پس از ورود آن به بازار و در دسترس قرار گرفتن برای عموم مردم ادامه می‌یابد (اگر چه در حقیقت این اتفاق ندرتا می‌افتد). کمپانی‌های دارویی مطالعات پس از ورود به بازار را برای مقایسه دارو با سایر داروهای موجود در بازار، پایش اثربخشی طولانی مدت دارو و تأثیر آن در کیفیت زندگی بیمار و تعیین صرفه مالی داروی مورد نظر نسبت به سایر داروهای جدید و مرسوم انجام می‌دهند.

وقتی سه فاز کارآزمایی‌های بالینی به اتمام رسید، کمپانی داروسازی تمامی داده‌هایی را که در این سه فاز به دست آمد، تحلیل می‌کند. اگر دارو بی‌خطری و اثربخشی مناسبی از خود نشان داد، کمپانی یک کاربرد دارویی جدید یا NDA^۲ در FDA ثبت می‌کند. NDA که باید تمامی داده‌های علمی که کمپانی گردآوری کرده است را شامل شود (اگر چه تمام داده‌های حیوانی ممکن است ذکر نشود) می‌تواند حجمی در حد ۱۰۰۰۰۰ صفحه و یا بیشتر داشته باشد. وقتی FDA، NDA را تأیید می‌کند (که به طور میانگین حدود دو سال و نیم طول می‌کشد)، داروی جدید برای تجویز در دسترس پزشکان قرار می‌گیرد. کمپانی

¹ Placebo

² New Drug Application

داروسازی موظف است تا گزارشات دوره ای خود را که شامل موارد وقوع عارضه جانبی و نتایج آزمایشات کنترل کیفی می‌شود، به FDA تحویل دهد.

دنیای پیشرفته تکوین داروی امروز: روشی یکپارچه و چندرشته ای

برخی از شگفت آور ترین دست آوردها در پژوهش‌های زیست پزشکی را امروزه می‌توان در آزمایشگاه‌هایی جست که روی مراحل اولیه کشف دارو متمرکز شده اند. در این آزمایشگاه‌ها محققین با شیوه طراحی منطقی دارو و بهره مندی از تکنولوژی‌های جدید با توانمندی بیشتری سرگرم تکوین ترکیبات رهبر جدیدی هستند که در پیشرفت بیماری‌های مختلف اختلال ایجاد می‌کند. کشفیات اخیر در حوزه فیزیولوژی سلولی و توالی یابی ژنوم انسان اطلاعات زیادی را درباره ریشه‌های مولکولی و ژنتیکی بیماری‌ها در اختیار محققین قرار داده است. August M. Watanabe و Bumol. Thomas F. در این باره می‌گویند:

افزایش انفجاری اطلاعات بیولوژیک درباره پروتئین‌ها و مسیرهای مرتبط با فیزیولوژی سلولی و بیماری‌ها باعث شده است محققین بیوتکنولوژی و علوم دارویی شناسایی و معتبرسازی هدف‌های کلیدی (اعم از اهداف نوین یا از پیش شناخته شده) در روند بیماری را در رأس تحقیقات خود جهت تکوین داروهای جدید قرار دهند. تحقیقات بیولوژیک بر اساس فرضیه امروزه جای خود را به روش‌های چندرشته ای بیولوژیک بر اساس سیستم‌ها و مسیرها داده اند که نتیجه یکپارچگی بیوانفورماتیک، پایگاه داده‌های ژنومی^۱ و بیولوژی و مولکولی با شاخه‌های سنتی کشف دارو نظیر بیوشیمی فیزیولوژیک، فارماکولوژی و شیمی دارویی هستند (۲۴۹).

تقریباً تمام داروهای موجود در بازار امروز، به جز داروهایی که بر علیه عفونتها استفاده می‌شوند، کمتر از ۵۰۰ هدف مختلف در بدن انسان را تحت تأثیر قرار می‌دهند. (هدف بیولوژیک به یک گیرنده و یا پروتئین دخیل در یک مسیر فیزیولوژیک گفته می‌شود. یک هدف زمانی از لحاظ دارویی قابل دسترس و یا druggable است که یک مولکول آلی نظیر پپتید، پروتئین و یا آنتی بادی مونوکلونال بتواند عملکرد آن را تحت تأثیر قرار دهد.) هدف اصلی در تحقیقات امروز خانواده مولکول‌های گیرنده‌های جفت شونده با پروتئین^۲ G است (۲۵۰). ضمناً گیرنده‌هایی که با آنزیم‌ها، کانال‌های یونی و هورمون‌ها در ارتباط هستند هدف‌هایی هستند که توجه روزافزونی به آنها می‌شود.

¹ Genomic databases

² G-protein coupled receptors

می‌دانیم که ژنوم انسان حدود ۳۰۰۰۰ ژن دارد. همچنین می‌دانیم که حدود ۱۰۰ بیماری که از جنبه پزشکی و تجاری منافع زیادی برای تحقیقات دارویی دارند، توسط مجموعه‌ای از عوامل ژنتیکی و محیطی ایجاد می‌شوند. طبق برآورد محققین ژنتیک احتمالاً تعداد ژن‌هایی که در یک بیماری نظیر پرفشار خونی درگیر هستند از ده ژن تجاوز نمی‌کند، یعنی حدود ۱۰۰۰ ژن در ژنوم انسان در تمام حدود ۱۰۰ بیماری چند عاملی شایع، دخیل هستند. هر کدام از این ژن‌های بیماری ممکن است به سه تا پنج پروتئین ترجمه شوند و هر یک از پروتئین‌های حاصل می‌تواند یک مولکول هدف باشد. بنابراین در کل بین ۳۰۰۰ تا ۵۰۰۰ مولکول هدف برای طراحی داروهای جدید وجود خواهد داشت و این مقدار حدود ده برابر هدف‌هایی است که داروهای موجود کنونی روی آن‌ها اثر می‌گذارند (۲۵۱). برآورد می‌شود که حداقل نیمی از اهداف داروهای جدید که تاکنون مورد مطالعه قرار گرفته‌اند حاصل از مطالعات ژنومیکس هستند (۲۵۲).

سنجش^۱ به تکنیک اندازه‌گیری پاسخ بیولوژیک گفته می‌شود. طبق تعریف، سنجش عبارت است از تعیین مقدار جزئی از یک مخلوط و یا قدرت بیولوژیک و دارویی یک دارو. در این تکنیک که به صورت برون تن انجام می‌شود، سلول هدف و یا اجزای آن در چاهک‌های کوچک آزمایش قرار داده شده و ترکیب شیمیایی به آن اضافه می‌شود. سلول هدف می‌تواند سلول انسانی باشد که با جداسازی بافت حین جراحی، بیوپسی و یا از فرد مرده به دست می‌آید. این سلول‌ها را می‌توان خارج از بدن و در لوله‌های آزمایش رشد داد. این سلول‌ها با دقت در فلاسک‌ها و دیش‌های مخصوصی کشت داده شده و درون یک مایع مغذی گرمخانه‌گذاری می‌شوند. مایع مغذی، مخلوط پیچیده‌ای از تمام موادی است که برای بقای سلول حیاتی است و حاوی مواد مغذی، آنزیم‌ها، هورمون‌ها و فاکتورهای رشد است. تکنولوژی محافظت از سلول و بافت امروزه به قدری پیشرفت کرده است که انواع بسیاری از سلول‌ها را می‌توان تقریباً به صورت همیشگی زنده نگاه داشت. با کشت کمپلکسی از مخلوط‌ها و لایه‌های سلولی، دانشمندان می‌توانند مدل‌های واقعی تری از بخش‌های مختلف بدن نظیر پوست و مویرگ‌ها را بسازند و این امر باعث افزایش درک ما از عملکرد آن‌ها می‌شود. شرکت Advanced Tissue Sciences به طور مثال تکنولوژی جدیدی را در دست دارد که می‌تواند سلول‌های انسانی ویژه یک بافت خاص را روی یک پایه مشبک سه بعدی قرار دهد که در داخل یک سیستم مخصوص و بسته بیورآکتور تقلید کننده محیط بدن قرار دارد. این سلول‌ها روی این اسکلت مشبک شکل می‌گیرند و با اتصال به آن، تقسیم شدن و ترشح پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی و فاکتورهای رشد، کاملاً به یک بافت سالم انسانی تبدیل می‌شوند.

¹ Assay

تکنیک‌های برون تن تاریخچه ای قدیمی و پرافتخار دارند و حتی با کشف پنی سیلین در سال ۱۹۲۸ توسط سر الکساندر فلمینگ مسیر کشف دارو را تغییر دادند. کشف پنی سیلین توسط فلمینگ باب کشف تقریباً تمامی دسته‌های آنتی بیوتیک‌های موجود امروز (تتراسیکلین‌ها، پلی اترها، مایسین‌ها، ماکرولیدها و آمینوگلیکوزیدها) را توسط روش‌های کلاسیک برون تن گشود. همان پلیت آگاری که فلمینگ در آن رشد کپک پنی سیلین را دید امروزه برای تکوین روش‌های سنجش انتشار در آگار^۱ استفاده می‌شود و به وسیله این روش بود که دسته‌های جدید آنتی بیوتیک‌ها شناخته شدند (آگار یک پلی مر سولفات پیچیده و موسیلاژی متشکل از واحدهای گالاکتوز است و از *Gracilria*, *Gelidium cartilagineum* و *confervoides* و جلبک‌های قرمز بدست می‌آید).

پیشرفت‌های صورت گرفته در این تکنیک راه را برای کشف سایر ترکیبات شیمیایی هموار کرد و منجر به پیدایش داروهایی نظیر سیکلوسپورین^۲ (برای جلوگیری از رد پیوند استفاده می‌شود)، آورمکتین‌ها^۳ (داروهای ضدانگل) و استاتین‌ها^۴ (داروهای پایین آورنده کلسترول) گردید. در دهه ۱۹۶۰، تاکسول^۵ توسط انستیتو ملی سرطان^۶ (NCI) در ایالات متحده از راه مطالعات سنجش برون تن روی سلول‌های انسانی کشف شد (۲۵۳). مطالعات متعاقب آزمایشگاهی مکانیسم عمل دارو را مشخص کرد و نشان داد که این دارو علیه بعضی سرطان‌ها مؤثر است. آزمایش داروها روی سیستم‌های ایزوله، فرصت‌هایی را برای اصلاح ترکیبات شیمیایی در اختیار دانشمندان قرار می‌دهد که با کار بر روی خود حیوانات امکان پذیر نیست. در این فرآیند هم بافت‌های انسانی و هم حیوانی مورد استفاده قرار می‌گیرد، اما بافت انسانی ارجحیت دارد زیرا به دانشمندان اجازه می‌دهد نسبت به آنچه دارو در بدن انسان انجام خواهد داد برآوردهای بهتری داشته باشند.

توالی یابی ژنوم انسان از یک سو شمار زیادی از اهداف مولکولی جدید را در اختیار ما قرار داده است و شیمی combinatorial از سوی دیگر تعداد بسیار زیادی ترکیب شیمیایی برای غربالگری در اختیارمان قرار می‌دهد. شیمی combinatorial که اغلب combichem نامیده می‌شود فرآیندی است که به وسیله آن با ایجاد تغییرات جزئی در مولکول‌های شیمیایی بایگانی بزرگی از ترکیبات ساخته می‌شود. از آنجا که ساختار یک ترکیب عملکرد

¹ Agar diffusion assay

² Cyclosporin

³ Avermectins

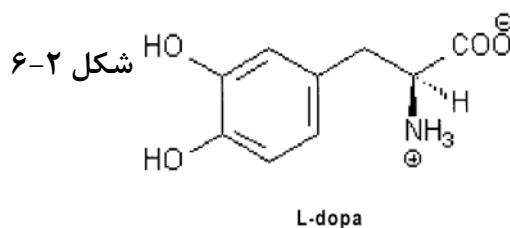
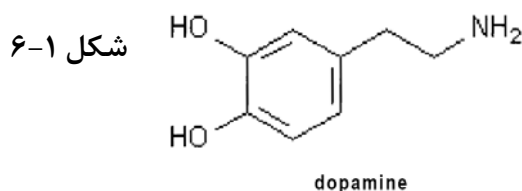
⁴ Statins

⁵ Taxol

⁶ National Cancer Institute

آن را تعیین می‌کند، حتی تغییرات کوچک در ساختار مولکول می‌تواند عملکرد آن را تغییر دهد. با ایجاد تغییرات اندکی در نحوه قرارگیری کربن، هیدروژن، نیتروژن، اکسیژن و سایر اتم‌ها در کنار هم در یک مولکول ممکن است یک داروی ضد سرطان به داروی درمان مننژیت تبدیل شود. دانشمندان با اضافه کردن یک کربن در جایی از مولکول و یا نیتروژن در جایی دیگر از آن می‌توانند با ایجاد تغییر کوچکی در ساختار دارو تغییر زیادی در برهم کنش شیمیایی آن با سایر مولکول‌ها ایجاد کنند.

برای نمونه، ساختار ترکیب دوپامین (DA)^۱ در شکل ۱ نشان داده شده است. از آنجا که DA در مغز بیماران پارکینسونی کاهش می‌یابد تجویز DA برای این بیماران منطقی به نظر می‌رسد. اما DA نمی‌تواند از سد خونی-مغزی عبور کند. (سد خونی-مغزی بافت مغز را از آسیب‌هایی که ممکن است با تماس آن با مولکول‌های بزرگ خاصی در جریان خون حادث شود، محافظت می‌کند.) با تغییر اندکی در ساختار DA (شکل ۲ را ببینید) به دارویی می‌رسیم که از سد خونی-مغزی عبور می‌کند و سپس به DA تبدیل می‌شود.



در مقام تشبیه، combichem نسخه بزرگسالانه بازی با قطعات اسباب بازی است، به طوری که مواد شیمیایی مختلف به طرق مختلف به یکدیگر اضافه شده و نتیجه مورد آنالیز واقع می‌شود. در این فرآیند، ترکیب A با ترکیبات a, b, c, d, e و الی آخر وارد واکنش شده و ترکیبات Ab, Ac, Ad, Ae و الی آخر حاصل می‌شوند. ترکیب B نیز به همین شیوه به

^۱ Dopamine

ترکیبات Ba, Bb, Bc, Bd, Be و الی آخر تبدیل می‌شود. این فرآیند می‌تواند تا تولید هزاران ترکیب مختلف ادامه یابد. در مرحله بعد، این ترکیبات از جهت خصوصیات فیزیکوشیمیایی مورد آنالیز واقع شده و در یک کتابخانه ذخیره می‌شوند تا محققین در صورت نیاز بتوانند به آن‌ها دسترسی داشته باشند. این بایگانی‌ها که می‌توانند هزاران ترکیب داشته باشند، بر اساس تغییرات کنترل شده و متوالی قطعات اولیه ساخته شده اند.

یکی از مثال‌های کاربرد موفق آمیز این بایگانی و پایگاه داده‌های شیمیایی به زمانی برمی‌گردد که دانشمندان دانشگاه Sweden's Gothenburg درمانی برای تیروزینمی ارثی نوع ۱ (HT-1)^۱ یافتند. HT-1 یک بیماری متابولیک ژنتیکی نادر است که باعث ایجاد نارسایی پیشرونده کبدی و سرطان کبد در کودکان می‌شود. دانشمندان در پایگاه داده‌های شیمیایی به دنبال ترکیباتی می‌گشتند که این روند مخرب را متوقف کند. آن‌ها سرانجام یک ترکیب علف کش تولیدی کمپانی Zeneca را یافتند که نتوانسته بود بازار مصرف بیابد و کمپانی مربوطه استفاده از این ترکیب را در تحقیقات پزشکی بلا مانع اعلام کرد. بدین ترتیب داروی ارفادین^۲ ساخته شد که از تشکیل توکسین‌های تخریب‌گر کبد جلوگیری می‌کند (۲۵۴).

آنالیز خصوصیات فیزیکوشیمیایی ترکیبات بر اساس ساختار سه بعدی مولکول و جایگاه‌های فعال و یا گیرنده موجود در آن صورت می‌گیرد. Combichem به شیمی‌دان‌ها این امکان را می‌دهد مولکول‌هایی بسازند که کاملاً در داخل گیرنده پروتئینی قرار گرفته و به طور مثال بتوانند با تغییر وضعیت پروتئین، آنزیم را فعال یا غیرفعال کنند. پس از تولید هزاران مولکول به روش combichem، تکنیک‌های غربالگری با ظرفیت بالا^۳ یا HTS وارد عمل می‌شود تا به کمک آن بتوان مولکول‌هایی را که می‌توانند اثر مطلوب را روی هدف بیولوژیک اعمال کنند، جدا کرده و ترکیب رهبر را شناسایی نمود. در HTS سیستم‌های خودکار روباتیک استفاده می‌شوند. وقتی combichem با HTS تلفیق شود سرعت شناسایی ترکیبات رهبری که به هدف می‌زنند، به میزان چشمگیری افزایش می‌یابد. دستاوردهای اخیر در مینیاتوری کردن تجهیزات، روباتیکس، و سیستم‌های کامپیوتری توانایی دانشمندان را به گونه‌ای افزایش داده است که در فضا و زمانی که در گذشته حجم اندکی از تولید و آزمایش ترکیبات میسر بود امروزه کار با هزاران نمونه و واکنش شیمیایی قابل انجام باشد. در این باره Peter Wipf شیمی‌دان دانشگاه Pittsburg می‌گوید:

به دلیل آنکه داروهای خط مقدم ما علیه بیماری‌های عفونی و سرطان قربانی بروز مقاومت‌های بیولوژیک می‌شوند، نیاز به داروهای جدید و با مکانیسم‌های عمل کاملاً جدید به

¹ Hereditary tyrosinemia

² Orfadin

³ High throughput screening

سرعت رو به افزایش است. Combinatorial chemistry در تلفیق با غربالگری بیولوژیکی با ظرفیت بالا، یک نیروی محرکه ایده آل برای نوآوری در روند کشف دارو است ۲۵۵. غربالگری با ظرفیت بالا نسل نوین تکنولوژی‌های غربالگری است که با کروماتوگرافی لایه نازک^۱ (TLC) آغاز شد. در حوزه کشف دارو از کروماتوگرافی برای جداسازی و شناسایی محصولات واکنش‌های شیمیایی استفاده می‌شود. شیمی‌دان‌ها در تکنیک TLC یک قطره از مخلوط را روی یک انتهای پلیت (یک ورقه نازک از جنس شیشه یا سایر مواد که با یک لایه جاذب نظیر سیلیکاژل پوشیده شده است) قرار می‌دهند و پلیت را از همان انتها در حلال قرار می‌دهند. با بالا رفتن حلال از لایه جاذب به کمک خاصیت موینگی، اجزای مخلوط با سرعت‌های متفاوتی به بالا حرکت می‌کنند. نتیجه این فرآیند را پس از خشک کردن پلیت و استفاده از معرف رنگی یا نور UV می‌توان به صورت یک ردیف از لکه‌های مختلف نمایان ساخت.

تراشه‌های DNA یا microarrays به محققین این امکان را می‌دهند که فعالیت بیولوژیک تعداد ترکیبات زیادی را علیه یک هدف مشخص، در یک بار آزمایش غربالگری کنند. در این تکنولوژی، دانشمندان مقدار بسیار اندکی از نمونه را روی یک قطعه میکروسکوپی و یا سطح جامد دیگری (که تراشه نیز خوانده می‌شود) لکه گذاری می‌کنند و سپس در معرض مولکول هدف قرار می‌دهند و بررسی می‌کنند که کدام لکه‌ها فعالیت بیولوژیک دارند. تکنولوژی میکروآرای DNA دانشمندان را قادر می‌سازد که کل ژنوم انسان (و یا بخش بزرگی از آن را) روی یک تراشه بررسی نموده و تصویری از برهم کنش‌های میان هزاران ژن را یکجا داشته باشند. از این تکنولوژی در درجه اول برای اندازه گیری افتراقی بیان ژن‌ها (که عبارت است از مقایسه سطح بیان ژن بین دو جمعیت از سلول‌ها) استفاده می‌شود. به طور مثال کمپانی Biologic Inc. واقع در Hayward, California تولید کننده

محصولی به نام Phenotype MicroArrays™ (PMs) است که می‌تواند اکثر عملکردهای سلولی نظیر اتصالات سطحی سلول، ترانسپورت‌ها، مسیرهای کاتابولیک و بیوسنتتیک، تولید انرژی، ساختمان سلولی، تنفس سلولی، عملکردهای ترمیمی و شرایط استرس و سایر ویژگی‌های سلولی را در یک پلیت ریزعیار^۲ ۹۶ چاهکی پیش کند. پلیت ریزعیار، اسب ارابه غربالگری است. در هر یک از این ۹۶ چاهک ترکیبی وجود دارد که به کمک آن می‌توان یک مسیر یا ویژگی خاصی از سلول را آزمایش کرد. محققین سوسپانسیون سلولی را به چاهک‌ها اضافه می‌کنند و سیستم به طور خودکار پاسخ سلول‌های چاهک‌ها را

¹ Thin Layer Chromatography

² Microtiter plate

..... فصل ۶: جستجو در جهت داروهای مؤثرتر و بهتر ۱۸۳

پایش، ثبت و تفسیر می‌کند. این سیستم دانشمندان را قادر می‌سازد هزاران ویژگی سلولی را به طور همزمان آنالیز کنند. یک سیستم خودکار با ظرفیت بالا به نام OmniLogTM به طور اتوماتیک، نمونه‌ها را تحت انکوباسیون قرار داده و نتایج را ثبت و تفسیر می‌کند.

مینیاتوری کردن انواع ساده تر سنجش‌ها اکنون با تولید پلیت‌های ۳۸۴ چاهکی که استاندارد سنجش‌های ساده تر نیز هست، مهیا شده است. برای سنجش‌های پیچیده تر از پلیت‌های ۹۶ چاهکی استفاده می‌شود. Amersham Biosciences در حال حاضر مشغول به تولید نسل جدید پلت فرم‌های غربالگری پر قدرت است که محصول LEADseeker نمونه اولیه آن است. LEADseeker برای غربالگری اولیه بدون مرکز، طراحی شده است. در این محصول از تکنولوژی تصویربرداری مبتنی بر دستگاه charge-coupled استفاده شده است و قادر به شناسایی فلورسانس و لومینسانس است. به کمک این دستگاه می‌توان نتایج پلیت‌های ۹۶، ۳۸۴ و حتی ۱۵۳۶ چاهکی را به طور همزمان خواند ۲۵۶.

در اکثر غربالگری‌ها از سنجش‌هایی استفاده می‌شود که برای ارزیابی اثر ترکیبات بر روی یک هدف پروتئینی خاص طراحی شده اند. CombinatoRx یک کمپانی بنا شده در Cambridge, Massachusetts است که در عوض، ترکیبات دوتایی داروهای موجود را غربالگری می‌کند و در جست و جوی آن است که داروهایی که اثر شناخته شده ای هنگام تجویز انفرادی دارند، وقتی با داروی دیگری تجویز می‌شوند آیا اثر متفاوت یا غیرقابل انتظاری دارند یا خیر. بر اساس این پیش فرض که اکثر داروها به جای هدف گیری یک پروتئین منفرد، با شماری از هدف‌های بیولوژیک با قدرتهای متفاوت برهم کنش نشان می‌دهند، داده‌هایی که توسط غربالگری‌های CombinatoRx's^۱ حاصل می‌شود در فضاهای برهم کنشی^۱ گردآوری می‌شود و رابطه دوز-پاسخ ترکیب دو دارو مشخص می‌شود. این کمپانی با غربالگری ۱۲.۵ میلیون ترکیب دوتایی از مولکول‌هایی که توسط FDA تأیید شده است، باور دارد که می‌تواند به سرعت به مولکول‌های هدف برای آزمایش‌های تکمیلی تر دست بیابد.

شیمی محاسباتی^۲ و مدل سازی مولکولی^۳ (که به طراحی مولکولی به کمک کامپیوتر^۴ نیز معروف است) امروزه به کمک شیمی ترکیبی^۵ آمده اند که البته این امر مدیون سرعت بالای کامپیوترهای امروزی است. در مدل سازی مولکولی از نرم افزارهای پیشرفته کامپیوتری برای تعیین ویژگی‌های مولکول‌های مورد نظر و آنالیز هوشمندانه داده‌های حاصل

¹ Interaction spaces

² Computational chemistry

³ Molecular modeling

⁴ Computer-aided molecular design

⁵ Combinational chemistry

برای پیش بینی ساختار کاندید دارویی ایده آل استفاده می‌شود. این فرآیند گامی در جهت فاصله گرفتن از تحقیقات آزمایشگاهی سنتی و نزدیک شدن به تحقیقات مجازی *in silico* است. برنامه‌های مدل سازی مولکولی که مولکول‌ها را طراحی و پیش بینی می‌کنند می‌توانند با حذف نیاز به غربالگری بایگانی عظیمی از ترکیبات بر علیه یک هدف مشخص، باعث صرفه جویی در زمان و هزینه شوند.

در نگاه اول ممکن است عجیب به نظر برسد که یک سیستم غیر زنده مانند کامپیوتر قادر به تولید داده‌های بیولوژیک باشد، اما در حقیقت یک کامپیوتر را می‌توان برنامه ریزی کرد تا مولکول‌های مجازی را تغییر دهد و یا با هم ترکیب کند. برنامه‌های مدل سازی مولکولی نه تنها قادر به ایجاد مولکول‌های جدید با ترکیب مولکول‌های موجود هستند، بلکه با به کارگیری تکنیک‌های تکاملی می‌توانند مولکول‌ها را تست کنند و مولکول‌هایی که اثر ضعیفی دارند را کنار بگذارند، درست همانند آنچه در طبیعت در قالب اصل بقای اصلح می‌بینیم. بدین شیوه تکنیک‌های تکاملی مجازی می‌توانند به دانشمندان در طراحی دقیق تر داروهای قوی تر کمک کنند. دانشمندان برای ساخت مولکول‌های واجد خصوصیات مطلوب تر به دانستن رابطه ساختمان با اثر نیاز دارند و برای رسیدن به این آگاهی دو مرحله باید طی شود. مرحله اول به مرحله ساختمان به ویژگی معروف است و طی آن خصوصیات مولکول بر اساس ساختار آن تعیین می‌شود. در مرحله دوم که به مرحله ویژگی به ساختار معروف است بر اساس خصوصیات دلخواه، ساختار مولکول‌ها طراحی می‌شود. دانشمندان از الگوریتم‌های ژنتیکی برای ایجاد موتاسیون و تولید داده‌های جدید و از تابع *fitness* برای تست داده‌ها و حذف گزینه‌های ضعیف استفاده می‌کنند. بدین شیوه بهترین داده‌ها انتخاب شده و به صورت تصادفی مورد جابجایی و موتاسیون قرار می‌گیرند و در نتیجه آن، نسل جدید از داده‌ها تولید می‌شود. در مدل سازی کامپیوتری مواد ژنتیکی رشته‌های واقعی مولکول‌های DNA نیستند بلکه رشته‌های خطی داده‌های دیگری هستند. Michael J. Fulton عضو هیئت تحریریه Modern Drug Discovery در این باره می‌گوید:

مزیت کلیدی الگوریتم‌های ژنتیکی این است که از کامپیوتر فقط به عنوان ابزاری برای مدل سازی و درک ویژگی‌های داده‌ها استفاده نمی‌شود بلکه کامپیوتر را قادر می‌سازد که ساختارهای جدید ایجاد کند و تعیین کند که کدام یک از ساختارهای تولید شده هدف خاصی را برآورده می‌کند. این روش فرصت را برای کشفیات تصادفی ایجاد می‌کند. اقدامات تصادفی که از انسان‌ها سر زده است منجر به برخی از بزرگترین کشفیات علمی کل تاریخ شده است (۲۵۸).

اهمیت تعیین ساختمان سه بعدی مولکول‌ها با موفقیت تیمی از محققین در سال ۲۰۰۱ روشن تر می‌شود. این تیم که متشکل از دانشمندان کارخانه داروسازی Glaxo Smithkline بود موفق به تعیین ساختمان سه بعدی گیرنده پرگنان X (PXR)^۱ شد. این مولکول یک آنزیم است که در تخریب بیش از نیمی از داروها نقش کلیدی ایفا می‌کند. به نقل از دکتر Matthew R. Redinbo از دانشگاه North Carolina در Chapel Hill و همکارانش: روشن شدن پایه ساختاری این که PXR چگونه طیف متنوعی از ترکیبات مختلف را شناسایی می‌کند، گامی مهم در درک چگونگی نحوه پاکسازی ترکیبات مضر از بدن و همچنین افزایش توان ما در پیش بینی و جلوگیری از تداخلات خطرناک دارو با دارو است (۲۵۹).

امروزه ساختار پروتئین‌ها با کریستالوگرافی پرتو X و یا طیف سنجی رزونانس مغناطیسی هسته ای (NMR)^۲ تعیین می‌شود. در کریستالوگرافی پرتو X نحوه پراش پرتو X توسط کریستال‌ها مورد مطالعه قرار می‌گیرد. دانشمندان با استفاده از پرتو X به مطالعه ساختار و اجزای بسیاری از ترکیبات شیمیایی پیچیده نظیر آنزیم‌ها و پروتئین‌ها می‌پردازند. NMR یک تکنیک طیف سنجی پیشرفته است. در آنالیزهای طیف سنجی از تابش و جذب انرژی نواحی مختلف طیف الکترومغناطیسی استفاده می‌شود. در طیف سنجی، الکترون‌ها و هسته‌های اتم‌های مختلف به طور انتخابی برانگیخته می‌شوند. از آنجا که مولکول‌ها و اتم‌های مربوط به هر ترکیب شیمیایی الگوی مشابهی برای جذب تابش الکترومغناطیس نشان می‌دهند، از طیف‌های حاصل می‌توان به عنوان اثر انگشت برای شناسایی ترکیبات مجهول استفاده کرد. NMR طیفی از پیک‌های جذبی را ایجاد می‌کند که مربوط به تغییرات انرژی هسته‌های یک عنصر در ترکیب شیمیایی است. از آنجا که عناصر مختلف در گروه‌های شیمیایی مختلف در میدان‌های مغناطیسی متفاوتی از خود جذب نشان می‌دهند، دانشمندان می‌توانند ترکیبات را از روی الگویی که در طیف ایجاد می‌کنند، شناسایی کنند. کریستالوگرافی پرتو X و طیف سنجی NMR با تمام توان بالایی که دارند، ممکن است با برنامه‌های کامپیوتری که توسط دانشمندان برای آنالیز توالی‌ها و به کارگیری الگوها و قوانین شناخته شده برای پیش بینی ساختار ترکیبات طراحی شده اند، به حاشیه رانده شوند. به طور مثال Andrej Sali و همکاران در دانشگاه Rockefeller در نیویورک برنامه MODELLER را طراحی کردند. این برنامه با به کارگیری ممانعت‌های فضایی، ساختارهای سه بعدی را ایجاد می‌کند. (۲۶۰)

¹ Pregnane X receptor

² Nuclear Magnetic Resonance

طراحی داروهای آنتی سنس^۱ (شکل ۳.۶ را ببینید) بر این واقعیت استوار است که مسبب اکثر بیماری‌ها پروتئین‌ها هستند؛ یا به مقدار اضافی تولید می‌شوند و یا پروتئین تولید شده معیوب است. DNA آنتی سنس یک قطعه DNA است که مکمل توالی بامعنی^۲ است. توالی بامعنی با توالی رونوشت mRNA مشابه است. توالی آنتی سنس الگویی برای سنتز mRNA است. DNAهای آنتی سنس سنتتیک با توالی‌های مکمل خود در DNAها و RNAهای هدف تشکیل هیبرید داده و عملکرد ژن‌های خاصی را تحت تأثیر قرار می‌دهند. بدین وسیله دانشمندان می‌توانند تأثیر تغییر فعالیت این ژن را در درمان یک بیماری خاص مورد بررسی قرار دهند. از آنجایی که پروتئین‌ها توسط ژن‌ها کدگذاری و ساخته می‌شوند و از آنجا که بدین منظور ابتدا از ژن‌ها باید RNA ساخته شود، طراحی داروهای آنتی سنس با هدف تداخل در مسیر تبدیل ژن به mRNA و یا mRNA به پروتئین صورت می‌گیرد. داروهای آنتی سنس زنجیره‌های الیگونوکلوئیدی هستند که مکمل mRNA مورد نظر هستند و بنابراین می‌توانند به آن بچسبند. بدین وسیله دارو به mRNA متصل می‌شود و mRNA نمی‌تواند به سلول پیغام برساند که پروتئین خاصی را تولید کند. Vitravene که توسط کمپانی Isis برای درمان رتینیت القا شده توسط CMD در بیماران مبتلا به ایدز تولید شده است، مثالی از این دسته داروها است. داروهای آنتی سنس نوید بخش درمان با اختصاصیت بالا هستند، زیرا تنها در تولید پروتئین مورد نظر دانشمندان اختلال ایجاد می‌کنند. بنابراین داروهای حاصل مؤثرتر بوده و عوارض جانبی کمتری دارند. دانشمندان با استفاده از تکنولوژی آنتی سنس آنالیز ژنومیک وسیعی روی *Staphylococcus aureus* انجام دادند و موفق به شناسایی اهداف جدید برای آنتی بیوتیک درمانی شدند. آن‌ها ۱۵۰ ژن در این باکتری یافتند که مهار آن‌ها با کمک آنتی سنس منجر به مرگ باکتری می‌شد (۲۶۱).

کمپانی Structural Bioinformatics (SBI) دست اندر کار یک پروژه کشف دارو با روش‌های پروتئومیکس است. پروتئومیکس تولید و به کارگیری اطلاعات ساختاری پروتئین‌ها برای تسریع روند کشف و بهینه سازی داروها است. در این پروژه اهداف زیر مد نظر است:

۱. تسریع روند کشف و بهینه سازی دارو

۲. افزایش صرفه در هزینه و زمان در هر دو روش غربالگری با ظرفیت بالا و غربالگری

مجازی

۳. بهبود عملکردهای دارو (نظیر انتخابگری، سمیت، کارآمدی) با تولید داروهای نسل

جدید و بهترین داروهای هر دسته دارویی

¹ Antisense

² Sense strand

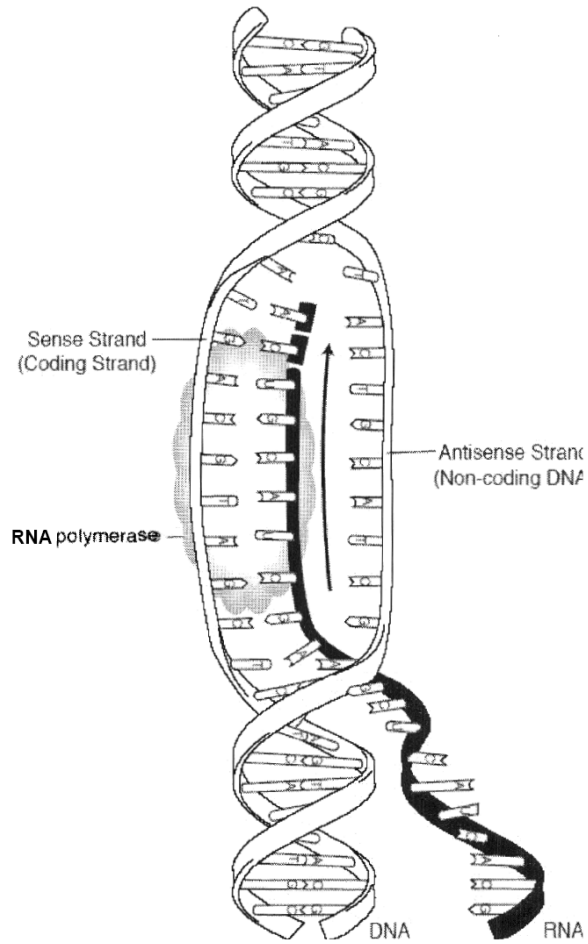
..... فصل ۶: جستجو در جهت داروهای مؤثرتر و بهتر ۱۸۷

۴. ایجاد حداکثر امنیت برای دستاوردهای دارویی (مثلا اخذ حق مالکیت برای ترکیبات شبه داروی تولید شده) و بالا بردن شانس موفق از نظر تکنیکی و بازاریابی

SBI دارای یک بانک اطلاعاتی به نام Variome TM است. این بانک اطلاعاتی شامل ساختارهای پروتئینی تولید شده از پلی مرفیسیم‌های ژنتیکی است که از ده‌ها هزار فرد به دست آمده‌اند. مزیت این پایگاه اطلاعاتی این است که به محققینی که در کشف دارو فعالیت دارند این امکان را می‌دهد که درک خوبی از تنوع ساختاری اهداف دارویی بیماران در جمعیت مورد مطالعه به دست آورند. SBI از تکنولوژی غربالگری *in silico* نیز برای تولید ترکیبات رهبر برای کمپانی‌های دارویی و بیوتکنولوژی شریک خود استفاده می‌کند.

به وسیله برنامه Lead Discovery کمپانی SBI می‌توان چندین ترکیب از گروه‌های شیمیایی متنوع را به صورت محاسباتی تست کرد و لیست ترکیبات مناسب و مؤثر را خلاصه تر کرد. بدین وسیله تعداد ترکیبات آغازین را برای بهینه سازی ترکیبات رهبر خلاصه تر کرده و هزینه لازم برای ثبت حقوقی ترکیبات را به حد معقولی رساند. طی این روند معمولاً در ۶۰ تا ۱۲۰ روز ترکیبات رهبر اولیه تولید می‌شود و آماده ارزیابی با آزمایشات واقعی است. الگوهای DynaPharma ساختارهای مجازی جایگاه فعال پروتئین‌ها است. این الگوها با شبیه سازی دینامیک تغییرات ساختار انعطاف پذیر پروتئین‌ها (حاصل آن مانند یک فیلم مولکولی است)، خصوصیات سه بعدی مولکول‌های ترکیبات رهبر را پیش بینی می‌کند. از الگوهای DynaPharma® برای غربالگری محاسباتی و انتخاب مولکول‌های فعال از Combilib® database کمپانی SBI (این database یک library مجازی دارای ساختار سه بعدی میلیون‌ها مولکول کوچک شبه دارو است) و یا هر مجموعه دیگر استفاده می‌شود. شانس رسیدن به مولکول هدف در این روش ۱۰ درصد است.

Antisense



National
Institutes
of Health

National Human Genome Research Institute
Division of Intramural Research

شکل ۳-۶

محققین در مرکز پزشکی دانشگاه Duke، روشی را برای خاموش و روشن کردن اثر داروها ابداع کرده اند. با این روش می‌توان پاد زهری^۱ را طراحی کرد که در مواقع نیاز، اثر داروی تجویز شده قبلی خود را خنثی کنند. از این آنتی دوت‌ها می‌توان زمانی که بیماران از مشکلات ناشی از یک دارو رنج می‌برند و یا نیاز است که در برنامه درمانی بیمار تغییری ایجاد شود و پزشک تا زمانی که دارو به صورت طبیعی از بدن حذف شود نمی‌تواند صبر کند، استفاده کرد. محققین برای تکوین داروها و آنتی دوت‌ها، روی دسته خاصی از داروها به نام آپتامرها متمرکز شده اند. آپتامرها از نوکلئیک اسیدها ساخته شده اند و با اتصال مستقیم به پروتئین هدف، فعالیت آن را مهار می‌کنند. Chris P. Rusconi مدیر برنامه پژوهشی داروهای combinatorial دانشگاه Duke و نویسنده اصلی مطالعه مذکور می‌گوید: طبق نظریه ما، می‌توان آپتامر را با استفاده از نوکلئیک اسیدهای کوچک که می‌توانند با آن جفت شوند، خنثی نمود. درست همانند تشکیل جفت بازهای توالی‌های DNA در داخل سلول‌های ما. ما یک آپتامری طراحی کرده ایم که با مهار پروتئینی که برای تشکیل لخته خون لازم است، می‌تواند به عنوان یک داروی ضدانعقاد به کار رود (۲۶۲).

شیمی ترکیبی، شیمی محاسباتی و مدل سازی مولکولی به کمک کامپیوتر دست به دست هم داده اند تا با قادر ساختن محققین به ایجاد ترکیبات سنتتیک در آزمایشگاه، نیاز روزافزون به ترکیبات جدید با ساختاری بدیع را پاسخگو باشند. با این وجود طبیعت هنوز نیز عنصری مهم در کشف دارو است. ترکیبات جدید حاصل از میکروارگانیسم‌ها، قارچ‌ها، گیاهان و سایر منابع حاوی ساختارهای منحصر بفردی هستند و در انتظار کشف شدن توسط دانشمندان هستند. به علاوه، مادر طبیعت به عنوان اولین شیمیدان ترکیبی می‌تواند ما را با ترکیباتی کاملاً جدید آشنا سازد. طبیعت با استفاده از چند ترکیب اندک (آمینواسیدها، نوکلئیک اسیدها، مونوساکاریدها و غیره) هزاران ترکیب ساخته است. طبیعت همچنین مسیرهای بیوشیمیایی جدیدی را برای ما نمایان ساخته و داروهایی را به ما ارزانی داشته که به کمک آن می‌توان این مسیرها را تقویت و یا تضعیف نمود. در حالی که جداسازی اجزای فعال ترکیبات طبیعی و تعیین ساختار شیمیایی آن‌ها مشکل و زمانبر است، طبیعت بینش و همین طور داروهایی را برای ما فراهم آورده است که رسیدن به آن‌ها از راهی دیگر غیر ممکن بود. S. Grabley و Thierike R. در این باره می‌گویند:

امروزه، علاقه به ترکیبات طبیعی در عرصه کشف دارو به دلیل زحمت زیادی که برای جداسازی و تعیین ساختار اجزای فعال آن نیاز است، رو به کاهش گذاشته است. با این حال، اگر بدانیم که در مقابل تنوع ساختارهای شیمیایی یافت شده در طبیعت، تنوع

¹ Antidote

بزرگترین کتابخانه ترکیبی نیز اندک است، باید اعتراف کرد که ترکیبات طبیعی اهمیت بیشتری نیز دارند. در درجه اول در مورد اکتینومایست‌ها، قارچ‌ها و گیاهان عالی تر ثابت شده است که با بیوسنتز متابولیت‌های ثانویه، تنوع ساختاری بی انتهایی در اختیار ما می‌گذارند و می‌توان با تغییرات ساختاری برگرفته از روش‌های شیمی ترکیبی باز هم بر تنوع آن افزود (۲۶۳).

مثال‌های زیادی از نقش طبیعت در کشف دارو وجود دارد. ما پیشتر راجع به کشف پنی سیلین صحبت کردیم و اکثر مردم می‌دانند داروی ضدسرطان پاکلی تاکسل^۱ از سوزن‌های درخت یو^۲ به دست آمد. سیکلوسپورین A از محیط کشت قارچ *Tolypocladium inflatum* جدا شد و داروی ضدکلسترول لوواستاتین^۳ که سال‌ها موفق‌ترین داروی برگرفته از طبیعت بود، از متابولیت‌های *Aspergillus terreus* طی غربالگری هدفمند برای یافتن مهارکننده‌های HMG-CoA ردوکتاز (آنزیمی کلیدی در مسیر بیوسنتز کلسترول) جدا شد (۲۶۴).

تکنولوژی جدید به برطرف شدن مشکلات سنتز داروهای طبیعی کمک کرده است. غربالگری شیمیایی و فیزیکوشیمیایی می‌تواند برای بررسی ترکیبات شیمیایی بر اساس ساختار آن‌ها به کار آید. مرحله اول در غربالگری شیمیایی یا فیزیکوشیمیایی جداسازی ترکیب از مخلوط پیچیده گرفته شده از طبیعت است که معمولاً با روش کروماتوگرافی انجام می‌شود. در روش کروماتوگرافی ترکیبات شیمیایی مختلف بر اساس اختلاف در قدرت جذب آن‌ها بر روی یک ماده بی اثر از یکدیگر جدا می‌شوند. سپس خواص ترکیب مورد آزمایش واقع می‌شود. تمامی این تحقیقات شیمی پایه ای و یا در آزمایشگاه انجام می‌شود.

سایر تکنولوژی‌های مورد استفاده در این فرآیند شامل رزونانس مغناطیسی هسته ای، شناسایی دیود اری^۴، library طیف‌های جذب UV/VIS، طیف سنجی فرسرخ و طیف سنجی جرمی است. تکنیک طیف سنجی جرمی که وجود خود را مدیون پیشرفت‌های حوزه الکترونیک است، یک روش آنالیز است و بر این واقعیت استوار است که ترکیبات شیمیایی وقتی در خلأ توسط جریانی از الکترون‌ها و یا پرتوهای متمرکز شده لیزر بمباران شوند یون‌هایی با بار مثبت تشکیل می‌دهند. (یون یک اتم یا گروهی از اتم‌ها است که دارای بار الکتریکی است.) این یون‌های مثبت، اختصاصی ترکیب اولیه خود هستند و از آن‌ها

¹ Paclitaxel

² Yew

³ Lovastatin

⁴ Diode array detection

..... فصل ۶: جستجو در جهت داروهای مؤثرتر و بهتر ۱۹۱

می‌توان برای شناسایی آنها بهره برد. در طیف سنجی فروسرخ^۱، دستگاهی وجود دارد که به وسیله عبور نور فروسرخ از نمونه و ارزیابی طیف جذبی آن و یا اندازه گیری میزان نور فروسرخ که از اتم‌ها و یا مولکول‌های برانگیخته شده نمونه منتشر شده است، ساختمان شیمیایی مواد را آنالیز می‌کند. نور فروسرخ در یک نوار مشخص از نور جذب و یا نشر می‌شود و با غلظت مولکولی که در آن نوار تحت بررسی است، متناسب است (۲۶۵).

با داشتن تفکر هوشمندانه دانشمندان امروز و تکنولوژی پیشرفته و تکنیک‌های اتوماتیک که درباره آن صحبت کردیم ممکن است این فکر به ذهن بیاید که فرآیند کشف و تکوین دارو باید شتاب گرفته و داروهای مؤثرتر و حیاتی‌تر با سرعت بیشتری در دسترس قرار گیرند. اما داروهای جدید ندرتا برتری‌های مهمی نسبت به داروهای کنونی دارند. به گزارش Associated Press، NIH پس از مرور ۱۰۳۵ داروی تأیید شده توسط FDA بین سال‌های ۱۹۸۹ تا ۲۰۰۰ به این نتیجه رسید که فقط ۱۵۳ عدد یا ۱۵٪ از داروها تفاوت فاحشی با داروهای موجود داشتند. اکثر داروها تغییر یافته داروهای کنونی بودند. جالب این است که در همین مدت هزینه ای که مشتریان بابت داروهای نسخه ای می‌پردازند دو برابر شده است. این روند ادعای فارماهای بزرگ مبنی بر عدم ترجیح منافع مالی بر سلامت بیماران را با تردید روبرو می‌سازد (۲۶۶). این روند طی این دهه رو به افزایش گذاشت:

بین سال‌های ۱۹۹۵ تا ۲۰۰۰، FDA ۳۰۴ قلم از این داروها را تأیید کرد، در حالی که در دوره ۶ ساله قبل از آن ۱۶۸ دارو را تأیید کرده بود. تحقیقات در مورد داروی Vanlev که توسط Bristol-Myers وارد بازار شد نشان داد این دارو در درمان نارسایی قلبی در مقایسه با داروی ژنریک متداول انالاپریل^۲ اثربخشی بهتری ندارد و معادل انالاپریل است. مطالعات نشان داد Vanlev در درمان فشار خون اثربخشی بیشتری از انالاپریل دارد اما در چندین بیمار واکنش‌های آلرژیک خطرناک آنژیوادم مشاهده شد و این در حالی بود که انالاپریل چنین عارضه ای نداشت، بنابراین استفاده از آن محدود شد (۲۶۷). این یک مثال از چندین دارویی است که مزیت خاصی نسبت به داروهای موجود در بازار ندارد.

تا سال ۲۰۰۱ تعداد سالیانه تأییدیه داروهای جدید به ۶۶ عدد کاهش یافت. نگران کننده تر آن که موارد NDA دارای اولویت که داروهایی به شمار می‌روند که می‌توانند تحولی در درمان و نجات جان بیماران ایجاد کنند، کاهش وحشتناکی یافت. این داروها در ۱۹۹۷، ۳۲ مورد بودند که به تنها ۶ مورد در سال ۲۰۰۱ کاهش یافت (۲۶۸). درباره دلایل کاهش چشمگیر تعداد کاربردهای صنعتی برای تولید داروهای ابتکاری و جدید مطالب زیادی نوشته

¹ Infrared spectrometry

² Enalapril

شده است. اما این روند به این معناست تعداد داروهای جدید که روانه بازار می‌شوند به میزان معناداری کاهش یافته است و این باعث ناامیدی بیماران و خانواده آنان می‌شود. چندین نظریه مطرح شده است، نظیر آن که میزان احتیاط FDA به دلیل بالا بودن میزان جمع شدن دارو از بازار به واسطه وقوع یک عارضه دارویی غیرمنتظره، افزایش یافته است. جالب این است که کمپانی‌های دارویی از کندی روند تغییر مسیر از شیمی سنتی به سوی شاخه نوین بیوتکنولوژی در تکوین داروهای جدید، ناراضی هستند. اگر چنین باشد در آینده باید شاهد افزایش انفجار داروهای جدید باشیم.

واضح است که بسیاری از تکنولوژی‌هایی که از آن صحبت کردیم هنوز در نوباوگی خود به سر می‌برند و زمان می‌برد تا نویدبخش داروهای جدیدتر و مؤثرتر باشند. در مقابل، کشف توانایی ترکیب گیاهی سیکلپامین^۱ در از بین بردن سلول‌های تومور مغزی، حاکی از مشکل دیگری است که کمتر از آن صحبت شده است و آن این حقیقت است که استفاده از مدل‌های حیوانی در کشف و تکوین دارو یک کار بی ثمر بوده و اغلب به سردرگمی و تأخیر در این فرآیند منجر می‌شود. سیکلپامین ترکیبی است که از یک گیاه علفی در دشت‌های کوهستانی غرب ایالات متحده استخراج شد. محققین انستیتوی پزشکی Howard Hughes دریافته‌اند که سیکلپامین سلول‌های کشت داده شده مدولوبلاستوما^۲، تومورهای کاشته شده در حیوانات و سلول‌های مدولوبلاستوما^۲ انسانی را به طور مؤثری از بین می‌برد. مدولوبلاستوما یک نوع سرطان تهاجمی مغز است که بعضی از کودکان را درگیر می‌کند و تاکنون درمان مؤثری برای آن یافت نشده است. محققین دریافته‌اند که این ترکیب مسیر پیام رسانی خاصی را که به نظر می‌رسد در گسترش این نوع سرطان مؤثر است، مهار می‌کند. از آنجایی که کارایی سیکلپامین به کمک تکنولوژی برون تن بر روی سلول‌های انسانی اثبات شد، احتیاجی به استفاده از کشت سلول‌های موش نبود. به علاوه، اگر سیکلپامین در آزمایش بر روی سلول‌های موش اثری از خود نشان نمی‌داد، محققین یا باید این دارو را کنار می‌گذاشتند و یا بدون توجه به نتیجه آزمایش ترکیب روی سلول‌های حیوانی، آن را روی سلول‌های انسانی آزمایش می‌کردند. به هر حال، استفاده از موش به معنی ائتلاف زمان و هزینه بود. اگر محققین در صورت عدم موفقیت ترکیب در مدل موش، کار روی این ترکیب را متوقف می‌کردند ممکن بود به درمانی برای این بیماری در انسان دست نیابند؛ و اگر در هر حال محققین به آزمایش‌های برون تن روی سلول‌های انسانی نیز می‌پرداختند، دیگر چرا در آغاز خود را می‌بایست با مدل موش به زحمت بیاندازند؟ تصور کنید چند داروی مؤثر به خاطر

^۱ Cyclopamine

^۲ Medulloblastoma

..... فصل ۶: جستجو در جهت داروهای مؤثرتر و بهتر ۱۹۳

عدم اثربخشی در مدل‌های حیوانی کنار گذاشته شده است، در حالی که می‌شد اهمیت حیاتی آن‌ها را در نجات جان انسان ثابت کرد. همین‌طور استفاده از مدل‌های حیوانی به منظور تأیید نتایج حاصل از مطالعات بر روی بافت‌های انسانی نیز به معنی اتلاف زمان و منابع است و این نشان دهنده نیاز به کنار گذاشتن مدل‌های حیوانی و حرکت به سوی تکنولوژی‌های غیر حیوانی است که داروهای بی‌خطرتر و مؤثرتری را برای بیماران نیازمند ضمانت می‌کند.

یکی از سردبیرهای جدید Nature Reviews Drug Discovery اظهار داشت:

داروی تاموکسیفن^۱ مثالی است که در ابتدا و پیش از آن که مزایای کنونی آن شناخته شود، تنها به عنوان یک داروی بالقوه ضدبارداری مطرح بود. به علاوه احتمال ایجاد تومورهای کبدی در موش، که خوشبختانه در مورد انسان خطرآفرین نیست، تنها پس از مدت‌ها حضور آن در بازار شناخته شد. اگر این عارضه در تست‌های پیش‌بالینی شناخته شده بود، دارو قطعاً به بازار راه نمی‌یافت. در مورد مهارکننده‌های COX2، Rod Flower خاطر نشان می‌کند که برای آزمودن این فرضیه که COX2 ممکن است یک هدف برای اثرات ضدالتهاب باشد، اگر تنها به مدل‌های تراژنی حیوانی اکتفا شده بود، این فرضیه به فراموشی سپرده می‌شد. هر دوی این داستان‌ها نقش محققین لجبازی را نشان می‌دهد که با این که به بن بست خواهند رسید باز به دنبال منافع خود هستند و در این راه از هر فرصتی استفاده می‌کنند. ممکن است این جمله تکراری شده باشد اما باید گفت که یکی از بهترین راه‌ها برای کشف دارو این است که کار را با گروهی آغاز کرد که واقعا در فکر کشف دارو باشند (۲۶۹).

^۱ Tamoxifen

فصل ۷

جایگزینی مدل‌های حیوانی در

آزمایش داروها

برای خواهرزاده دوست داشتنی من در کودکی تشخیص بیماری صرع گذاشته شد. پس از آن من نشریه ای خریدم با عنوان The National Epilepsy Spokesman تا به خاطر کمک به خواهرم و دختر بیمارش در جریان آخرین تحقیقات در زمینه صرع قرار بگیرم. در شماره ژانویه ۱۹۹۰ در این نشریه گزارشی از داروی ویگابترین^۱ به چشم می‌خورد که در ایالات متحده روی حیوان آزمایش شده بود و نشان داده شد که در حیوان ایجاد آسیب مغزی می‌کند؛ اما سپس به عنوان دارو در اروپا استفاده شد و در درمان صرع مؤثر بود. این دارو برای خواهرزاده من استفاده نشد، زیرا اول روی حیوان آزمایش شد. (یادداشت نویسنده: در زمان نگارش این کتاب ویگابترین هنوز در بازار ایالات متحده وارد نشده بود.)

Jeff Smith، یک مدیر موفق بازرگانی است. او با همسر و سه فرزندش زندگی می‌کرد. در سن چهل و دو سالگی روزی از خواب برخاست و افکار منفی درباره مرگ به سراغش آمد. Jeff به رغم داشتن وضعیت عمومی مناسب، در خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی قرار داشت. پدر وی در سن پنجاه و دو سالگی با حمله قلبی جان خود را از دست داد و برادر بزرگترش Paul، پیش از ۵۰ سالگی از سه حمله قلبی جان سالم به در برد. بنابراین Jeff چیزی که مدت‌ها به آن فکر می‌کرد را عملی ساخت. به محض این که به دفترش رسید از متخصص قلب Paul وقت ملاقات گرفت.

دکتر Peter Haney که یکی از بهترین متخصصین قلب در شهر خود بود، دوست داشت به Jeff نیز مهارت خود را نشان دهد. او از Jeff خواست یک پرسشنامه ۱۲ صفحه‌ای پر کند. در این پرسشنامه از سابقه پزشکی، رژیم غذایی و سبک زندگی وی حتی پیش از

¹ Vigabatrin

آنکه از او معاینه شود، سؤال شده بود. دکتر Haney در روز ملاقات با Jeff، معاینه بدنی کاملی از وی به عمل آورد، از او نمونه خون گرفت و دستور آزمون استرس نوشت. وقتی نتایج آزمایش‌ها نشان داد میزان کلسترول Jeff بالاست، دکتر Haney برای وی نسخه ای نوشت که در آن داروی Baycol تجویز شده بود. این دارو از دسته داروهای پایین آورنده کلسترول معروف به استاتین‌ها^۱ است.

شکی نیست که Jeff کاری را انجام داد که از او انتظار می‌رفت. به دلیل سابقه خانوادگی بیماری قلبی، او خودش را تحت نظر یک متخصص قلب کم رقیب قرار داد. دکتر وی نیز کاری را انجام داد که از او انتظار می‌رفت. او پس از معاینات و آزمایش‌های فراوان دارویی تجویز کرد که نه تنها مورد تأیید FDA ایالات متحده بود بلکه به طور موفقیت آمیز توسط صدها هزار بیمار برای کاهش کلسترول استفاده شده و به این ترتیب باعث جلوگیری از وقوع حملات قلبی و افزایش طول عمر آنان شده است. با این حال، Jeff که یک مرد سالم و موفق در زندگی خود بود، شش ماه بعد به دلیل وقوع وضعیتی به نام رابدومیولیز^۲ (تخریب ماهیچه‌ها و آسیب برگشت ناپذیر کلیه‌ها) جان خود را از دست داد.

اشکال در کجا بود؟

داستان غم انگیز Jeff حقیقت تلخی را درباره داروهای نسخه ای در ایالات متحده برملا می‌کند که کمتر انتشار یافته است و آن این است که: این داروها سالانه حدود ۱۰۰۰۰۰ نفر را به خاطر وقوع عوارض شدید دارویی می‌کشند. (عوارض دارویی مسئول ۱۵ درصد پذیرش‌های بیمارستان‌ها نیز هست.) در سال ۱۹۹۴ عوارض دارویی چهارمین علت مرگ و میر در ایالات متحده شناخته شد و میزان مرگ و میر به واسطه آن از مرگ و میر ناشی از مجموعه داروهای غیرقانونی بیشتر بود. هزینه ای که این میزان مرگ و میر بر جامعه تحمیل کرد بیش از ۱۳۶ میلیارد دلار برآورد شد (۲۷۰). در سال ۲۰۰۱، ثابت شد Baycol یکی از همین داروهای کشنده است.

Germany's Bayer AG در ژانویه سال ۲۰۰۲ اعلام کرد که تعداد موارد مرگ مربوط به استفاده از داروی Baycol (سریواستاتین) که سال گذشته از بازار جمع آوری شد، نسبت به برآورد قبلی (۵۲ مورد) دو برابر شده است (۲۷۱). سپس یک سخنگوی کمپانی بایر^۳ به خبرگزاری رویترز گفت که گروه آن‌ها از ۱۰۰ مورد مرگ به دلیل مصرف دارو، مطلع

¹ Statins

² Rhabdomyolysis

³ Bayer

بوده اما برآوردها حاکی از موارد بسیار بسیار بیشتری است. به افرادی که در آن زمان داروی Baycol را برای کاهش کلسترول مصرف می‌کردند و مشکلی نداشتند، شد برای تجویز یک استاتین دیگر به پزشک خود مراجعه کنند و در صورت احساس هر گونه ضعف عضلانی یا درد دارو را قطع کنند.

ماجرای داروی Baycol یک اتفاق نادر نیست. مواردی بسیاری نظیر آن وجود دارد و این‌ها همه نشان دهنده نیاز مبرم به ارتقای تست داروها است. یکی از مهمترین راه‌ها برای بهبود تست داروها حذف مدل‌های حیوانی است.

جایگزینی مدل‌های حیوانی در آزمایش داروها

مجله Forbes در مقاله ای در شماره ۲۷ دسامبر ۱۹۹۹ در این باره نوشت که چرا ابداعات و اکتشافات جدید نتیجه بخش نیست. در این مقاله دلیل عمده ناتوانی کمپانی‌های دارویی در یافتن دارویی برای درمان عفونت خون و سرطان، تکیه آن‌ها بر مطالعات حیوانی عنوان شد:

هر کدام از کمپانی‌های دارویی، دارویی داشت که یکی از حلقه‌های زنجیره فرضی دخیل در بیماری را هدف گرفته بود: اندوتوکسین، ماده تحریک کننده ای که توسط باکتری‌ها به بیرون ریخته می‌شود؛ فاکتور نکروز تومور، ماده ای که بدن بر علیه باکتری‌ها استفاده می‌کند؛ اینترلوکین ۱، یک پیام شیمیایی که بدن را علیه عامل خارجی به حالت آماده باش درمی‌آورد. همگی این داروها در مدل‌های حیوانی عفونت، مؤثر به نظر می‌رسیدند و امید به سودهای کلان می‌دادند. در واقع سرمایه گذاران در پی این نبودند که آیا داروهای آن‌ها واقعا مفید است یا نه بلکه مسأله اصلی آنان این بود که داروی کدام یک اول وارد بازار می‌شود. اما هیچ کدام داروی مؤثری از آب در نیامدند. در چندین مورد داروها به مراتب از قرص قندی که برای کنترل در مطالعات استفاده می‌شد بی اثرتر بودند و به همین خاطر مجبور شدند کارآزمایی‌های بالینی را زودتر از موعد خاتمه دهند. R. Philip Dellinger، یک متخصص بخش مراقبت‌های ویژه مرکز پزشکی Rush-Presbyterian-Saint Luke در شیکاگو که سرپرست گروهی بود که روی این مشکل تحقیق می‌کرد می‌گوید: "ما نمی‌دانیم اشکال از کجا بود. ممکن است مدل‌های حیوانی نامناسب انتخاب شده باشند، ممکن است بیماران به درستی انتخاب نشده باشند. . . ." (در صحبتی پیرامون هیاهوها و شایعات همراه با کشفیات علم گفت: گاهی تنها لازم است که افکار ت را بلند تکرار کنی، مثلا در جایی مثل صفحه اول نیویورک تایمز). سال گذشته مقاله ای که در همین محل حساس (صفحه اول نیویورک تایمز) چاپ شد، به خوانندگان اطلاع داد که Judah Folkman و کمپانی وی (Entremed)

سرطان را در مدت دو سال درمان خواهند کرد. گذشته از جاذبه مقاله برای مقامات، این مقاله چیزی افزونتر از آنچه ماهها پیشتر در مجله Times به عنوان خلاصه ای از مجله بریتانیایی Nature به چاپ رسیده بود، ارائه نکرد. در این میان برای آن‌ها اهمیت نداشت که هنوز هیچ کارآزمایی کنترل شده ای روی انسان انجام نشده بود؛ و اهمیت نداشت که نتایج امیدوارکننده بسیاری در جوندگان وجود داشت که در انواع سرطان‌های حیوانی موفقیت آمیز بوده ولی در انسان با شکست مواجه شده است. (۲۷۲)

پروفسور Sir Michael Rawlins، رییس British National Institute for Clinical Excellence به نمایندگان صنایع داروسازی، قانونگذاران، دانشگاهیان و گروه‌های بیماران گفت مطالعات حیوانی که ممکن است به مدت شش سال طول بکشد، کاملاً بی فایده است و صنعت داروسازی باید برای چگونگی انجام کارآزمایی‌های بالینی مؤثرتر، تحقیقات بیشتری کند (۲۷۳).

برای درک بهتر این که مدل حیوانی چگونه در تست داروها استفاده می‌شود و چرا سابقه ای طولانی در شکست دارد، باید ابتدا روشن شود که یک دارو پیش از ورود به بازار چگونه تست می‌شود.

به ترکیبی که کمپانی دارویی از لحاظ تجاری می‌تواند روی آن حساب کند، ترکیب رهبر گفته می‌شود. وقتی ترکیب رهبر کشف شد (بدین صورت که نشان داده شد که خصوصیات دارویی سودمندی دارد و بر علیه یک هدف خاص، فعالیت بیولوژیک از خود نشان می‌دهد) دانشمندان سعی به بهینه سازی آن می‌کنند. ضمناً دانشمندان باید بفهمند دارو از سطح مولکولی تا سلول و بافت و اندام، چگونه روی بدن اثر می‌گذارد. اثر دارو روی کبد، کلیه، پوست، قلب، سلول‌های عصبی، سیستم ایمنی، سلول‌های زایا (سلول‌هایی که در تولید مثل دخالت دارند) و جنین باید بررسی شود. دانشمندان به علاوه باید بفهمند دارو چه برهم کنشی با سلول‌های اپیتلیال و روده کوچک دارد.

در روند بهینه سازی دارو، با ایجاد تغییرات اندک در خصوصیات شیمیایی ترکیب، سعی می‌شود تا نفوذ دارو به محل و بهبود یافته و احتمال ایجاد عوارض دارو کاهش یابد. در مرحله بعد و یا حتی به موازات بهینه سازی دارو، ویژگی‌های فارماکوکینتیک دارو (آنچه بدن روی دارو انجام می‌دهد) مورد بررسی قرار می‌گیرد. ویژگی‌های فارماکوکینتیک دارو تحت یک سری آزمایشات معروف به ADME - مخفف Absorption (جذب)، Distribution (توزیع)، Metabolism (متابولیسم) و Elimination (حذف) - بررسی می‌شود. طی این مراحل (که جزء مراحل پیش بالینی محسوب می‌شوند) دانشمندان به دنبال این هستند که دارو چگونه جذب می‌شود، چگونه در بدن توزیع می‌یابد و به محل اثر خود می‌رسد، چگونه متابولیزه

فصل ۷: جایگزینی مدل‌های حیوانی در آزمایش داروها ۲۰۱

می‌شود (چگونه توسط آنزیم‌های بدن تخریب می‌شود) و چگونه از بدن حذف می‌شود. در مطالعات سم شناسی دانشمندان به دنبال شناسایی عوارض زیانبار دارو (در صورت وجود) هستند. مطالعات ADME و سم شناسی روی هم به مطالعات ADMET معروفند.

حتی اگر دارو خصوصیات دارویی سودمندی داشته باشد، اگر به شیوه بی‌خطری توسط بدن جذب، متابولیزه و دفع نشود، این دارو فایده خواهد بود. در حالت ایده آل، دارو وارد بدن می‌شود، روی هدف مولکولی خود قرار می‌گیرد و اختلالی در سلول‌های دیگر ایجاد نمی‌کند؛ تغییراتی روی هدف خود ایجاد می‌کند و بدن را بدون آسیب رساندن به آن ترک می‌کند. در دنیای واقعی، این وقایع به ندرت آنچنان که مطلوب نظر محققین است، رخ می‌دهد.

فرآیند جدا کردن ترکیبات خوب از ترکیبات بد، بسیار پیچیده است و دست اندکاران صنایع دارویی به آن معضل ADMET می‌گویند. بخش بسیار بزرگی از مشکلات مربوط به ADMET، ریشه در تکیه طولانی صنایع به داده‌های استخراج شده از مطالعات حیوانی است. حقیقت این است که مشکلاتی که از بابت تعمیم نتایج از گونه به گونه دیگر پیش می‌آید، جای تعجب ندارد. Jeremy Nicholson، پروفیسور بیوشیمی در کالج سلطنتی لندن می‌گوید بسیاری از مدل‌های حیوانی تقریباً بی‌فایده است زیرا همان طور که تحقیقات وی نیز نشان می‌دهد، حتی بین موش‌هایی که از لحاظ ژنتیکی کاملاً یکسان هستند تفاوت‌های متابولیک معنی داری وجود دارد (۲۷۴).

به عقیده William Bains، از رؤسای اصلی Amedis Pharmaceuticals (واقع در Royston, UK)، خصوصیات نامناسب ADMET باعث می‌شود تقریباً نیمی از داروهای مرحله تکوین دارو، نتوانند به بازار راه یابند و به علاوه، نیمی از داروها که به بازار می‌رسند باز هم مشکلات ADMET دارند (۲۷۵). Barry Selick، مقام ارشد اجرایی کمپانی Camitro (Menlo Park, CA) که مدل سازی ADMET را انجام می‌دهد، برآورد می‌کند که به ازای هر دارو که به خاطر مشکلات ADMET در بازار خارج می‌شود، ده دارو هنوز در بازار وجود دارد که به خاطر احتمال تداخلات بین دارویی مصرف آن محدود شده است (۲۷۶).

تنها با نگاه کردن به حرف A (که نشان دهنده فرآیند جذب است) می‌توان دریافت که چه چالشی بزرگی در ADMET وجود دارد. راه‌هایی که دارو توسط آن‌ها وارد بدن و بافت‌های آن می‌شود، می‌تواند بسیار پیچیده و متغیر باشد. دارو برای این که به هدف برسد باید از چندین غشا عبور کند. دارو ابتدا باید از محیط به مایع میان بافتی برسد. این فرآیند می‌تواند با خوردن دارو و ورود آن به مایع میان بافتی دیواره معده و یا روده میسر شود. (راه‌های دیگری نیز از جمله پوست، مخاط بینی، رکتوم، سیاهرگ‌ها، سرخرگ‌ها، واژن و ریه‌ها وجود دارند.) دارو برای عبور از مایع میان بافتی و ورود به جریان خون باید از یک غشا

عبور کند و به همین ترتیب برای خروج از جریان خون و رسیدن به بافت هدف باید از غشای دیگری بگذرد. سپس اگر دارو نیاز داشته باشد که از مایع میان بافتی بافتها وارد سلول شود، باید از غشای سلول عبور کند. دانشمندان باید بررسی کنند که هنگام عبور از هر یک از این غشاها چه اتفاقی می افتد.

حرف T¹ (نشان دهنده سم شناسی) نشان دهنده میزان پیچیدگی، زمانبر بودن، و پر پیچ و خم بودن مطالعات ADMET است. سم شناسی علم مطالعه اثرات زیانبار ترکیبات شیمیایی روی موجود زنده است. سم شناسی مدرن یک رشته چندتخصصی است که متشکل از فارماکولوژیست‌ها، شیمی‌دان‌ها، زیست شناسان، فیزیولوژیست‌ها، پاتولوژیست‌ها، ایمونولوژیست‌ها، مقامات بهداشت عمومی و سایرین است. طبق نظر انجمن شیمی آمریکا هدف نهایی مطالعات سم شناسی موارد زیر است:

- ارزیابی سمیت در مدل‌های حیوانی با هدف شناسایی مشکلات داروها در مطالعات بالینی کوتاه مدت و بلند مدت
- شناسایی شرایطی که منجر به ایجاد سمیت می شود
- ارزیابی قابلیت تعمیم داده‌های سم شناسی به انسان
- تعیین میزان بی خطر تماس با عوامل مختلف و
- مشارکت با نهادهای تصمیم گیرنده برای آزمایش روی انسان. (۲۷۷)

یک نظریه مورد قبول سم شناسی می گوید: میزان دوز است که سم می سازد. به عبارت دیگر تمام مواد شیمیایی سمی هستند و هر چه دوز مورد نیاز برای ایجاد سمیت کمتر باشد، ترکیب سمی تر است. مواد شیمیایی وارد جریان خون شده و در بافت‌های گوناگون توزیع می یابد. سمیت اکثر مواد عمدتاً توسط چگونگی متابولیسم آنها در بدن تعیین می شود و متابولیسم مواد مختلف توسط ژن‌های مختلف کنترل می شود. در نتیجه، تغییرات کوچک در ساختار و تنظیم عمل ژن می تواند تغییراتی اساسی در متابولیسم ترکیبات شیمیایی ایجاد کند. وقتی مشخص می شود یک ترکیب شیمیایی می تواند کاربردی در مبارزه با بیماری‌های انسان داشته باشد، سم شناسان به کمک مدل‌های حیوانی، روی ترکیب، آزمایشات غربالگری انجام می دهند. اگر ترکیب نشان داد که می تواند گزینه مناسبی برای تکوین دارو باشد، پیش از این که در انسان استفاده شود دوباره روی مدل‌های حیوانی تحت مطالعات کارسینوژنیسیته^۲ (قابلیت ایجاد سرطان) و تراژوژنیسیته^۳ (قابلیت ایجاد نقایص مادرزادی) قرار

¹ Toxicology

² Carcinogenicity

³ Teratogenicity

فصل ۷: جایگزینی مدل‌های حیوانی در آزمایش داروها ۲۰۳

می‌گیرد. وقتی ماده شیمیایی در مرحله کارآزمایی‌های بالینی روی انسان قرار دارد، اثرات تجمعی آن باز هم روی حیوان مورد آزمایش قرار می‌گیرد و این آزمایش تا زمان تأیید دارو ادامه می‌یابد. (آزمایشاتی که در این مدت انجام می‌شود عبارت است از: تعیین سمیت حاد، سمیت تجمعی، جذب از راه‌های مختلف، چگونگی و مدت زمان حذف دارو از بدن حیوان، چگونگی نفوذ دارو به سدهایی نظیر غشای سلول و سد خونی-مغزی، ترشح در شیر، ایجاد نواقص مادرزادی، ایجاد موتاسیون در DNA و سرطان و ایجاد تحریک موضعی - به طور مثال تحریک پوستی - .)

فاز اول این مطالعات عموماً سمیت حاد است و دانشمندان سعی دارند دوزی از دارو را که در تجویز تک دوز و یا تجویز در یک دوره بیست و چهار ساعته ایجاد سمیت می‌کند، بفهمند. چندی است که برای تعیین سطح سمی تک دوز دارو آزمایشات LD50، شامل LD50 خوراکی، LD50 پوستی و سمیت تنفسی (LC50) انجام می‌شود. LD مخفف lethal dosage (دوز کشنده) است و آزمایش LD50 به منظور تعیین دوزی از دارو انجام می‌شود که تا حداکثر دو هفته پس از تجویز تک دوز دارو برای ۵۰ درصد جمعیت حیوانات مورد آزمایش کشنده باشد. در آزمایش LD50 خوراکی، حیوان (معمولاً موش و خرگوش و گاهی نیز سگ) یک شب بدون غذا می‌ماند و سپس به حیوان دارو به صورت خوراکی داده می‌شود. در آزمایش LD50 پوستی، از خرگوش‌های آلبینو استفاده می‌شود و دارو روی قسمتی از بدن قرار داده می‌شود که موی آن زدوده شده و یا پوست مورد سایش واقع شده است. (برای سایش پوست به کمک یک نوار چسبیده چند لایه از پوست را برمی‌دارند.) ترکیب مورد آزمایش به مدت ۲۴ ساعت در تماس با پوست می‌ماند. در آزمایش سمیت تنفسی (LC50) با انتشار ترکیب در هوای تنفسی حیوان به مدت چهار ساعت، غلظت کشنده دوز حاد دارو را اندازه‌گیری می‌کنند.

تست LD50 به عنوان راهی برای تعیین سمیت حاد مدت‌هاست که مورد انتقاد است. حتی سم شناسان نیز قبول کرده‌اند که این تست از بسیاری جهات دارای نقص است، بخصوص زمانی که داده‌های به دست آمده را باید به انسان تعمیم داد. به علاوه، بسیاری عوامل نظیر سن، جنس، وضعیت تغذیه‌ای، وضعیت زندگی، حامل و سرعت تجویز دارو و رژیم غذایی می‌توانند LD50 را تحت تأثیر قرار دهند (۲۷۸). امروزه بسیاری از سم شناسان معتقدند که هیچ دلیل موجهی برای انجام تست‌های LD50 وجود ندارد. دکتر Drew در این باره می‌گوید:

مهمتر از LD50، مواردی نظیر رابطه بین دوز و اثرات سمی، روند زمانی اثرات سمی، تعیین اندام‌ها و سیستم‌هایی که زودتر تحت تأثیر قرار می‌گیرند و برگشت پذیری اثرات سمی

است. در کل این مطالعات سمیت حاد که روی دو گونه از جانوران انجام می‌شود تنها باعث یافتن سرنخ می‌شود (۲۷۹).
برای این که متوجه تفاوت LD50 در گونه‌های مختلف بشوید جدول زیر را ببینید:

مقایسه LD50 در رت و موش:

(NIOSH/دفتر اثرات سمی ترکیبات شیمیایی)

Chemical	Rat mg/kg	Mouse mg/kg	Ratio
Carbon tetrachloride	2350	8260	0.28
Dextropropoxyphene HCl	84	225	0.37
Dichloromethane	1600	873	1.80
Diphenylhydantoin	1640	150	10.90
Ethanol	7060	3450	2.00
Mercury (II) chloride	1	6	17
Nicotine	50	3	16.70
Paracetamol	2400	340	7.00
Sodium oxalate	11,200	5100	2.20
Thioridazine HCl	995	385	2.60

آزمایشات سمیت حاد شامل آزمایش‌های اولیه تحریک پوست و چشم نیز می‌شوند. در پروتکل‌های متداول برای آزمایش تحریک چشم از خرگوش استفاده می‌شود. به این صورت که ماده مورد آزمایش در یکی از چشم‌ها ریخته شده و چشم دیگر به عنوان کنترل محسوب می‌شود. تحریک چشم به مدت یک، دو، سه، چهار و هفت روز و سپس هر سه روز بررسی می‌شود و این بررسی تا زمانی ادامه می‌یابد که اثر سمیت فروکش کند. در آزمایش اولیه تحریک پوستی، پوست خرگوش را در دو ناحیه عریان می‌کنند و در پوست یکی از این دو ناحیه کمی سایش ایجاد می‌کنند. ماده روی پوست قرار داده می‌شود و روی آن با گاز و یک لایه پلاستیک پوشانده می‌شود. ماده شیمیایی به مدت ۴ ساعت در تماس با پوست می‌ماند. قرمزی و تورم، ۲۴ ساعت و ۷۲ ساعت پس از مجاورت با ماده شیمیایی بررسی می‌شود.

فصل ۷: جایگزینی مدل‌های حیوانی در آزمایش داروها ۲۰۵

آزمایش‌های سمیت تحت حاد و تحت مزمن برای مطالعه ظهور و محو شدن سمیت ناشی استفاده مداوم ماده شیمیایی طی مدت زمانی طولانی طراحی شده اند. معمولاً آزمایش‌های تحت حاد روی جوندگان و طی یک دوره ۱۴ روزه انجام می‌شود. در آزمایش تحت مزمن از دو گونه - عموماً سگ و رت - استفاده می‌شود. دارو برای این حیوانات به طور روزانه (و یا پنج بار در هفته) به مدت ۱۰ درصد طول عمر حیوان دوز می‌شود. این مدت در رت ۹۰ روز و در سگ یک تا دو سال است.

در آزمایش‌های سمیت مزمن اهداف زیر مطرح هستند:

- بررسی ریسک مرتبط با مصرف طولانی مدت یک ترکیب
- شناسایی اثرات سمی قابل مشاهده
- تعیین محدوده ای از دوزاژ که فقط اثرات فارماکولوژیک مشاهده می‌شود و همین طور محدوده ای از دوزاژ که اثرات سمی ظاهر نمی‌شود
- تعیین ماکزیمم دوز قابل تحمل (دوزاژی که عوارض جانی ندارد) و
- تعیین بیشترین دوزی که بدون کاهش معنی دار امید به زندگی تحمل شود.

مانند آزمایش تحت حاد، آزمایش مزمن نیز مطابق با شرایط مصوب، بر روی یک گونه از جوندگان (موش یا رت) و یک گونه دوم (که سگ و یا یکی از پرمات‌های غیر از انسان است) انجام می‌شود. مدت زمان آزمایش‌های مزمن کل طول عمر و یا بخش اعظمی از طول عمر حیوان است (دو سال در جوندگان). متأسفانه تمامی آزمایش‌های بالا برای پیش بینی سمیت در انسان شکست خورده اند. ما در جایی روش‌های جایگزین قابل اطمینان تر را معرفی خواهیم کرد.

در آزمایش‌هایی جداگانه بر روی ترکیبات، آزمایش‌های سرطانزایی نیز انجام می‌شود. عموماً این آزمایش‌ها روی جوندگان و به مدت کل طول عمر دو ساله آن‌ها انجام می‌شود. مطالعات تولید مثل و تکوین در سه قسمت و به منظور بررسی تأثیر ماده مورد آزمایش بر روی تولید مثل، باروری، زایمان، رشد نوزاد و شیردهی طراحی شده اند. در قسمت اول مطالعات تأثیر ترکیب بر روی باروری و عملکرد عمومی تولید مثل بررسی می‌شود. در بخش دوم سطحی از دارو که برای جنین سمی است و ایجاد نقایص پس از تولد می‌کند، تعیین می‌شود. در بخش سوم، تأثیر ترکیب بر مراحل بعدی رشد نوزاد، حاملگی و زایمان، سلامت نوزاد، رشد و شیردهی مطالعه می‌شود (۲۸۰).

یکی از مسائل مورد اهمیت در سم شناسی این است که آیا دارو خاصیت جهش زایی (تغییر DNA) دارد یا خیر. جهش ممکن است منجر به ایجاد سرطان و یا اختلالات مادرزادی

شود. اگر جهش DNA در یک سلول زایا (اسپرم یا تخمک) روی دهد، ممکن است به اختلالات مادرزادی و یا بیماری‌های ژنتیکی منجر شود. اگر جهش در یک سلول سوماتیک (غیرزایا) رخ دهد، ممکن است به سرطان و یا پیری زودرس منجر شود. محققینی که در حوزه جهش زایی فعالیت دارند، پاسخ DNA به ترکیبات شیمیایی را مطالعه می‌کنند. همان طور که پیشتر شرح داده شد، ژن‌ها از DNA ساخته شده اند و RNA را کد می‌کنند. همانندسازی، فرآیندی است که طی آن DNA یک کپی از خود را می‌سازد. رونویسی، ساخته شدن RNA از روی DNA است. ترجمه، ساخته شدن آمینو اسیدها یا پروتئین‌ها از روی RNA است. DNA آسیب دیده یا ترمیم می‌شود و یا به همراه جهشی که پیدا کرده است، همانندسازی می‌شود. اکثر جهش‌ها ترمیم می‌شوند، اما اگر از DNA جهش یافته، همانندسازی شود و سلول حاوی آن نمیرد، سرطان و یا سایر بیماری‌ها ممکن است پدید آیند. همانند آزمایش‌های سمیت که در بالا شرح داده شد، مطالعات جهش زایی در حیوانات نتوانسته اند به خوبی جهش زایی در انسان را پیش بینی کنند.

در مطالعات سم شناسی از حیوانات برای تعیین دوز مناسب در انسان نیز استفاده می‌شود. طبق قوانین ایالتی، از دو گونه باید استفاده شود. این دو گونه معمولاً از یکی از جوندگان به علاوه سگ و یا پریمات‌ها تشکیل شده است، اما ممکن است از خوک، گربه، راسو و یا سایر حیوانات نیز استفاده شود. (۲۸۱)

این سیستم نواقص بسیاری دارد. در واقع، مشکلات بی شماری در مطالعات ADMET به وسیله حیوانات وجود دارد (جدول ۱.۷ را ببینید). اکثراً حیوانات در تماس با دوزهای خیلی بالا از ترکیب شیمیایی در دوره کوتاهی از زمان قرار می‌گیرند، اما انسان اغلب در دوره زمانی طولانی در تماس با دوزهای کم ترکیب قرار می‌گیرد. انسان داروها را با دوز پایین و به طور متناوب (مثلاً هر ۸ ساعت) و یا به طور مداوم (مثلاً آلاینده‌های هوا) دریافت می‌کند، اما حیوانات در تماس با دوزهای بالای ترکیبات به صورت متناوب و یا مداوم قرار داده می‌شوند. راه تماس نیز در انسان و حیوان می‌تواند متفاوت باشد. تماس با ترکیبات مختلف در حیوان ممکن است از جریان خون انجام شود. اما در انسان ممکن است از راه تنفسی صورت گیرد. انسان ممکن است ماده مورد آزمایش را به یک ترکیب و حیوان همان ماده را به ترکیب دیگری متابولیزه کند و یا ممکن است هر دو، همان متابولیت را با دو مسیر متفاوت تولید کنند. پاسخ دهی اندام‌ها و ژن‌های انسان و حیوان به ترکیبات شیمیایی نیز ممکن است متفاوت باشد. حتی هر انسان نیز ممکن است به دلیل تفاوت‌های ژنتیکی پاسخ دهی متفاوتی داشته باشد. آزمایش‌های سمیت حاد را می‌توان به مقایسه میان افتادن در یک استخر و نوشیدن هشت لیوان آب در روز تشبیه کرد.

..... فصل ۷: جایگزینی مدل‌های حیوانی در آزمایش داروها ۲۰۷

انسان	حیوان	نمونه
اشخاص منفرد	گروه‌های بزرگ	تعداد
تمامی سنین	جوان	سن
معمولا بیمار	سالم	وضعیت سلامتی
ناهمگن	همگن	زمینه ژنتیکی
درمانی	درمانی تا سمی	میزان دوز
بهینه	معمولا یکبار در روز	برنامه دوز
متغیر	یکسان/بهینه	سکونت
متغیر	یکسان/بهینه	تغذیه
متداول	هرگز	درمان همزمان
زیاد	وجود ندارد	ارتباط زبانی
فراوان	محدود	آزمون بدنی
انفرادی	محدود/استاندارد شده	آزمایش‌های بالینی
انفرادی	از پیش تعیین شده	زمان بندی
استثنایی	همیشه	اتوپسی
استثنایی	فراوان	هیستوپاتولوژی

Lois Gold ، مجری Carcinogenic Potency Database Project در آزمایشگاه Lawrence Berkeley می‌گوید: آزمایش سرطانزایی روی حیوانات با دوزهایی نزدیک به دوز سمی، اطلاعات کافی را برای پیش بینی سرطان‌هایی که در انسان با دریافت دوزهای پایین ممکن است ایجاد شود، فراهم نمی‌کند. (۲۸۲)

گروه مطالعات سم شناسی در یکی از کنفرانس‌ها موسوم به Select Committee on Animals in Scientific Procedures عنوان داشت: " مؤثر بودن و قابل اعتماد بودن آزمون‌های حیوانی امری اثبات نشده است و پیشنهاد می‌شود ارزش و اعتبار تمامی آزمون‌های حیوانی موجود در اسرع وقت، بازبینی گردد. ضمناً افزودند: " پایه علمی استفاده از دو گونه حیوانی زیر سؤال است. آزمون‌ها روی هر تعداد گونه حیوانی که انجام شود، اعتبار یافته‌های آن برای تسری به انسان، فارق از گونه ای که روی آن آزمایش شده، به یک اندازه غیرقطعی است. استفاده فرموله شده از دو گونه در آزمون‌های بی خطر بودن دارو از لحاظ علمی توجیه پذیر نیست، بلکه گواهی دهنده مشکلی است که تفاوت بین گونه‌ها در تعمیم نتایج آزمون‌های حیوانی به انسان و پیش بینی اثر در انسان ایجاد می‌کند. برخی آزمون‌های حیوانی در عوض آن که با دلایل علمی حمایت شوند، صرفاً بر اساس مصوبات صورت گرفته اند. "

اعضای گروه به اتفاق بر این عقیده بودند که آزمایش استاندارد سرطانزایی در جوندگان نیز در این دسته از آزمایش‌ها قرار می‌گیرد، اگر چه این موضوع در گزارش آن‌ها ذکر نشده بود. (۲۸۳)

دکتر Miles Weatheral، مدیر سابق Wellcome Research Laboratories در

مجله Nature می‌نویسد:

هر گونه ای، الگوی متابولیسمی مختص به خود را دارد و هیچ دو گونه ای یک دارو را به شیوه ای کاملاً مشابه متابولیزه نمی‌کنند. تفاوت‌های کوچک در میزان تبدیل یک دارو به متابولیت غیرفعال و یا سمی خود، می‌تواند تأثیر زیادی در غلظت ترکیب فعال در محل اثر خود داشته باشد. در اکثر آزمایش‌هایی که برای مطالعه اثرات سمی دارو در حیوان انجام می‌شود، دارو به صورت خوراکی به حیوان داده می‌شود. تفاوت‌ها در تغذیه، فیزیولوژی دستگاه گوارش، سرعت عبور و آنزیم‌های کبدی، اشکالاتی جدی به ارتباط دادن یافته‌های آزمایش روی موش و رت به انسان وارد می‌کند. ترکیباتی که در حیوان آزمایشگاهی جذب خوبی ندارند، مگر موارد استثنا، دیگر روی انسان آزمایش نمی‌شوند. هیچ کس نمی‌داند چند دارو که ممکن بود در انسان سودمند باشد به این شیوه از دست رفته است. به شیوه ای مشابه، ترکیباتی که در حیوانات آزمایشگاهی در دوزهای نزدیک به سطح درمانی پیش بینی شده، اثرات سمی از خود نشان داده اند، در انسان مورد آزمایش واقع نمی‌شوند، بنابراین هرگز مشخص نمی‌شود که آیا در انسان واقعا اثرات زاینبار داشته اند یا خیر. بنابراین ما در مطالعات حیوانی سم شناسی، شواهدی نداریم که بر مبنای آن عوامل ایجاد نتایج مثبت کاذب به درستی سنجیده شوند، در نتیجه راه ساده تر آن است که به این مطالعات بیش از حد انصاف بها بدهیم.

چگونگی متابولیزه شدن یک ماده شیمیایی در بدن، تعیین کننده سمیت آن است.

چگونگی متابولیسم نیز خود توسط ژن‌ها تعیین می‌شود. James P. Kehrer عضو بخش فارماکولوژی و سم شناسی دانشگاه تگزاس در Austin در این باره می‌گوید: تفاوت‌های کوچک در ساختار ژن می‌تواند به تفاوت‌های بزرگ در عملکرد منجر شود (۲۸۴) از آنجایی که مطالعات ADMET روی حیوانات بسیار غیرقابل اعتماد است، وقتی یک دارو وارد کارآزمایی‌های بالینی می‌شود، کمپانی سرمایه گذار هیچ ایده ای ندارد که آیا دارو در انسان بی ضرر است یا خیر. Tom Patterson، مقام ارشد علمی در Entelos روش کنونی آزمایش دارو در انسان طی کارآزمایی‌های بالینی را به ساختن هواپیما تشبیه می‌کند، به طوری که هواپیماهای ساخته شده را به پرواز درآوریم و هر کدام را که سقوط نکرد، وارد بازار کنیم.

(۲۸۵)

به علاوه، شایعترین عوارض جانبی داروها را نیز نمی‌توان با آزمایش‌های حیوانی پیش بینی کرد. تهوع، گیجی، سردرد، سوزش سر دل، خستگی، وزوز گوش، سرگیجه و سایر عوارض جانبی در حیوانات قابل ارزیابی نیستند. از سوی دیگر، در آزمایش‌های حیوانی نتایج در مورد بعضی داروها به دلیل عوارضی که ممکن در حیوان دیده شود ولی در انسان ایجاد نشود و یا به علت نازکارآمدی عمومی مدل حیوانی گمراه کننده است. آنزیم‌های متابولیزه کننده دارو در روده کوچک سگ، میمون، انسان و رده سلولی انسانی آدنوکارسینوما (Caco-2) مورد مطالعه قرار گرفته است. در مجموع، نتایج نشان داد نمونه‌های روده کوچک این گونه‌ها و سلول‌های Caco-2 فعالیت آنزیمی بالایی داشتند، اما با این حال تفاوت‌هایی نیز میان آنزیم‌های روده ای حیوانات و یا سلول‌های Caco-2، با آنزیم‌های موجود در انسان یافت شد. (۲۸۶)

مثالی از اهمیت متابولیسم، داروی بلوکه کننده کانال کلیسمی شرکت Roche با نام Posicor (میبفراذیل)^۱ است. این دارو که برای کاهش فشار خون و کنترل آنزین طراحی شده بود، برای میلیون‌ها نفر نسخه می‌شد. اما مشخص شد این دارو، متابولیسم بسیاری از داروهایی را که بیماران فشار خونی و آنزینی مصرف می‌کنند (مانند داروهای کاهنده کلسترول) کاهش می‌دهد و بنابراین سطح خونی این داروها را تا حد خطرناک بالا می‌برد. Posicor یک سال پس از ورود به بازار، از بازار جمع آوری شد.

یکی از عوارض جانبی که بسیاری از داروها را از رده خارج می‌کند و یا باعث بازنگری در مصرف آن‌ها می‌شود، هپاتوتوکسیسیته (سمیت کبدی) است. طبق نظر FDA در ایالات متحده، سمیت کبدی ناشی از دارو، عامل منتهی شونده به نارسایی کبدی و شایع ترین عامل خارج شدن دارو از بازار است و بیش از ۷۵٪ واکنش‌های دارویی ایدیوسنکراتیک^۲ منجر به پیوند کبد و یا مرگ می‌شود. (۲۸۷) (واکنش دارویی ایدیوسنکراتیک واکنشی مختص به فرد بوده و بسیار نادر است.) یکی از دلایل وقوع این عوارض، آزمایش‌های حیوانی است. ما به Mark Levin و مطالعاتی که روی رت انجام داد، در فصل اول اشاره کردیم، اما به دلیل ارتباطی که این مثال با مطلب حاضر دارد، آن را دوباره یادآوری می‌کنیم. Levin داده‌های خود را در آگوست ۲۰۰۱، در کنفرانس تکنولوژی کشف دارو، در بوستون ارائه کرد. در مطالعه ای که در کمپانی وی انجام شد، بیست و هشت داروی بالقوه در رت آزمایش شد. یازده مورد در رت سمیت کبدی نشان داد و هفده مورد دیگر چنین عارضه ای نداشت. طبق روال عادی تمامی یازده مورد باید کنار گذاشته می‌شدند، زیرا باید انتظار می‌رفت که در انسان

¹ Mibefradil

² Idiosyncratic drug reactions

نیز اثر مشابهی داشته باشند. اما از آنجایی که این باور اعتبار خود را از دست داده است، تمامی ترکیبات در انسان نیز آزمایش شد. از یازده دارویی که انتظار می‌رفت هیپاتوتوکسیک باشند، دو مورد در انسان نیز سمیت ایجاد کردند، اما شش مورد از آن‌ها در انسان بی‌عارضه بودند. از هفده دارویی که در موش بی‌عارضه بودند، هشت مورد در انسان نیز بی‌عارضه بودند، اما شش مورد سمیت کبدی در انسان ایجاد کردند. Levin نتیجه‌گیری کرد که صحت داده‌های حاصل از رت به اندازه بالا انداختن سکه است. به همین علت است که بسیاری از گونه‌های شیمیایی جدید یا NCEs¹ نتیجه خوبی در مطالعات انسانی ندارند و به آزمایش‌های پیش‌بینی کننده جدیدی نیاز است. واضح است که مدل‌های حیوانی در آزمایش‌های ADMET بی‌کفایتی خود را نشان داده است.

حقیقت دیگری که دال بر وجود مشکل سمیت کبدی است، این است که اکثر کارآزمایی‌های بالینی فاز III فقط روی حدود ۳۰۰۰ بیمار انجام می‌شود. برای شناسایی وجود عارضه سمیت کبدی با مصرف دارو، حدود ۳۰۰۰۰ بیمار باید مورد مطالعه قرار گیرند. از آنجایی که کمپانی‌ها به آزمایش‌های حیوانی تکیه می‌کنند، این گونه استنتاج می‌کنند که کارآزمایی‌های بالینی بزرگتر و پرهزینه تری انجام ندهند. FDA باید کارآزمایی‌های بالینی بیشتری را لازم بداند اما به دلیل لابی‌گری فارماهای بزرگ این اتفاق رخ نداده است.

به هر حال، روش‌هایی که بعد از فاجعه تالیدوماید² تصویب شدند و طی آن باید مقدار زیادی از دارو به مدت طولانی به تعداد زیادی از حیوانات خورنده شود، تبدیل به یک اصل شدند: "تست‌های متداول و کم‌ارزشی که به جای تفکر منطقی از پشتوانه قانونی برخوردار هستند". گزارش‌های نتایج این آزمایش‌ها به نهادهای قانونی تسلیم می‌شود و به ندرت انتشار می‌یابد. دانشمندان مستقل به ندرت این آزمایش‌ها را تکرار می‌کنند و کسی پیدا نمی‌شود که دنبال منابع و هزینه‌های گزاف مورد نیاز برای انجام چنین آزمایش‌هایی باشد. (۲۸۸) در حالی که داده‌های اپیدمیولوژیک و آنالیز ساختار شیمیایی در مطالعات ADMET راه یافته‌اند، هنوز مطالعات ADMET روی حیوانات و بافت‌های حیوانی انجام شده و این در حالی است که محققین اعتراف می‌کنند که مطالعات حیوانی ADMET اغلب در پیش‌بینی نتایج شکست می‌خورند؛ و این شکست رویه مدل‌های حیوانی است که چنین آمارهای ناامید کننده‌ای را در پی دارند.

طبق یک گزارش جدید در بریتانیا شمار بیمارانی که در بیمارستان به علت خطاهای دارویی و عوارض جانبی داروها جان خود را از دست دادند از ۲۰۰ نفر در سال

¹ New Chemical Entities

² Talidomide

۱۹۹۰ به ۱۱۰۰ نفر در سال ۲۰۰۰ رسید. (۲۸۹) کمیسیون تحقیق اظهار داشت این شرایط باعث رسیدن خسارت ۵۰۰ میلیون یورو به خدمات بهداشت ملی (NHS)^۱ گردید. طبق این گزارش عوارض ناشی از داروها شایعترین علت بروز عوارض زاینبار در بیماران بیمارستانی است و باعث بدنام شدن NHS می‌شود.

دکتر Lasser Karen E عضو Harvard Medical School و Cambridge Hospital و همکاران وی تمام داروهای جدید را که بین سال‌های ۱۹۷۵ تا ۱۹۹۹ وارد بازار شدند، بررسی نمودند. ۵۶ دارو که در این سال‌ها تأیید شده بود متعاقباً با یک هشدار جعبه سیاه^۲ همراه شد و یا از بازار جمع‌آوری شد. (هشدار جعبه سیاه به این معنی است که دارو خطرناک است و باید با احتیاط تجویز شود. این نام از آنجا گرفته شده است که در PDR یا Physicians Desk Reference و منابع اطلاعات دارویی زیر نام دارو یک کادر سیاه حاوی هشدار آورده شده است.) این تعداد ۱۰ درصد ۵۴۸ داروی جدیدی است که در این دوره تأیید شده‌اند. طبق این مطالعه ریسک ۲۰ درصدی برای گرفتن هشدار کادر سیاه و یا جمع‌آوری از بازار (یک مورد از هر پنج مورد) برای داروهای جدید برآورد شده است. (۲۹۰) از بی‌خطر بودن یک داروی جدید تا وقتی که سال‌ها در بازار حضور داشته باشد، نمی‌توان اطمینان حاصل نمود. Lasser همچنین اشاره کرده است که تعداد بیمارانی که در یک کارآزمایی بالینی معمول شرکت می‌کنند نمی‌تواند نماینده جمعیتی باشد که در نهایت دارو را مصرف خواهند کرد. سالمندان، کودکان و افرادی که یک بیماری دیگر نیز دارند، نمونه‌ای از این جمعیت‌ها هستند.

کمپانی Elan یک کمپانی دارویی ایرلندی است. این کمپانی وقتی مشغول پیشبرد مطالعات روی دارویی به نام AN-1792 برای درمان آلزایمر بود، مجبور شد کارآزمایی‌های بالینی خود را به دلیل دریافت گزارشات مواردی از ایجاد التهاب سیستم عصبی مرکزی بیماران، رها کند. این دارو در موش، پلاک‌های آمیلوئیدی را برطرف کرده بود و در سایر حیوانات نظیر میمون داروی بی‌خطری بود. (۲۹۱)(۲۹۲) این واکنش به نظر می‌آمد که با تداخل در ساخت پلاک‌های آمیلوئید در مغز، از پیشرفت بیماری جلوگیری کند. مطالعات این دارو روی جوندگان نتایج بسیار امیدوارکننده‌ای داشت. این واکنش در موش بیماری را متوقف نمود و در بعضی موارد باعث بهبود ضایعات شد.

طبق نظر The Scientist، "وقتی محققین Elan موش‌های تراژنی^۳ شده که پاتولوژی شبه آلزایمر داشتند را واکنش را واکنش کردند، پلاک‌ها از بین رفتند. مطالعات دو سال و

¹ National Health Service

² Black box warning

³ Transgenic mice

نیمه حیوانی نتایج امیدوارکننده ای دربر داشت. واکسن از آسیب‌های مغز جلوگیری کرد و آسیب‌های بوجود آمده را بهبود بخشید. " (۲۹۳) این دارو در پریمات‌های غیر از انسان و سایر حیوانات تست شد و به نظر می‌رسید برای انسان نیز بی خطر باشد. پانزده بیمار از ۳۷۵ بیمار در فاز II کارآزمایی‌های بالینی (۷۵ نفر کنترل بودند و ۳۰۰ نفر واکسن دریافت کردند) دچار التهاب سیستم عصبی مرکزی شدند و دو بیمار نیز دچار سکنه شدند. ۱۵ مورد نیز علائم دال بر بدتر شدن بیماری را نشان دادند. داده‌های مطالعات انسانی این عارضه را پیش بینی کرده بود، چرا که واکسن یک پپتید را که در بدن در حالت عادی یافت می‌شود، هدف گرفته بود. بسیاری از دانشمندان گفته بودند که این واکسن مفید نخواهد بود زیرا یک واکنش ایمنی عمومی را در مغز ایجاد می‌کند. (۲۹۴) هیچ یک از این علائم در مطالعات حیوانی دیده نشدند. دکتر Ivan Lieberburg یکی از مقامات علمی و پزشکی Elan می‌گوید "ما هرگز سرنخی از این علائم نیافتیم. این واقعه شوک بزرگی برای Elan بود. " (۲۹۴)

مثال‌های زیادی وجود دارد. در ادامه به ذکر چند نمونه می‌پردازیم:

- در سال ۱۹۹۳ نیمی از افرادی که در یک کارآزمایی ۱۰ نفری روی یک داروی ضد‌هپاتیت به نام فیالوریدین (FIAU) شرکت کردند مردند و دو نفر به شدت بیمار شدند. (۲۹۶)

- در سال ۲۰۰۲ یک داروی ضد درد به نام Bextra (والدکوکسیب)^۱ باعث ایجاد حداقل ۲۰ مورد راش پوستی شد که با برخی بیماری‌های پوستی تهدید کننده حیات شامل سندرم استیونز جانسون^۲، نکرولیز اپیدرمی توکسیک^۳، درماتیت پوسته ریز^۴ و همین طور واکنش‌های آلرژیک در ارتباط بودند. (۲۹۷)

- در سال ۲۰۰۲ کمپانی دارویی Millennium گزارش داد که کار روی یک داروی تحقیقاتی خوراکی را برای درمان آسم به نام MLN977 یا LCP977 که یک مهارکننده ۵-لیپوکسیژناز^۵ است، متوقف کرد، زیرا در سه شرکت کننده در یک کارآزمایی ۱۹۳ نفره سطح آنزیم‌های کبدی افزایش یافت و این افزایش به دارو نسبت داده شد. این یافته در مورد داروهای پیشین مهار کننده ۵-لیپوکسیژناز نیز دیده شده بود. (۲۹۸)

¹ Valdecocixib

² Stevens-Johnson syndrome

³ Toxic epidermal necrolysis

⁴ Exfoliative dermatitis

⁵ 5-Lipoxygenase

فصل ۷: جایگزینی مدل‌های حیوانی در آزمایش داروها ۲۱۳

• بین سال‌های ۱۹۷۶ تا ۱۹۸۵، ۱۰۲ مورد از ۱۹۸ داروی جدید (۵۲ درصد) به دلیل عوارض جانبی شدید پیش بینی نشده از بازار خارج شدند و یا استفاده آن‌ها مورد بازنگری قرار گرفت. (۲۹۹)

با توجه به این حقیقت که آزمایش دارو روی حیوانات چنین سابقه ای در نتایج ناامید کننده دارد، واضح است که فرآیند آزمایش داروهای جدید باید به میزان گسترده ای بهبود یابد. در مقاله The Scientist ای به چاپ رسید که در آن موش‌های تراژدی را به عنوان یک راه حل پیشنهاد کرده بود. در نهایت مقاله این چنین پایان یافت: "به گفته Kathleen Murray عضو آزمایشگاه Charles River، تا کنون از یک موش مهندسی ژنتیکی شده هم برای تولید دارویی که بیماری ای را درمان کند، استفاده نشده است." (۳۰۰)

خوشبختانه راه بهتری وجود دارد. Christopher Pottier، مدیر Environmental Toxicology Program در انستیتوی ملی علوم بهداشت محیط و یکی از باسابقه ترین متخصصین در حیطه سم شناسی محیطی در ایالات متحده در BioMedNet News در این باره که تعداد خیلی زیادی از سم شناسان به روشی نخ نما شده برای ارزیابی مواد سرطانزا متکی هستند، می‌گوید:

مفاهیم جدید که بر پایه زیست شناسی هستند نه تنها دقیق تر هستند، بلکه روش‌های سریع تر و ارزانه‌تری را برای غربالگری پیشنهاد می‌کنند. اگر با خودمان به عنوان یک دانشمند صادق باشیم، ما با داده‌های پیچیده تری نسبت به گذشته روبرو هستیم. سم شناسی تغییر کرده است و ما باید کار بهتری انجام دهیم. (۳۰۱)

راه بهتر: جایگزینی روبه شکست خورده مدل‌های حیوانی

Graham Lappin، رییس قسمت تحقیقات و توسعه شرکت Xceleron در York Biocentre و Colin Garner R از مقامات رسمی Xceleron در Nature Reviews Drug Discovery می‌گویند:

به رغم میزان ۴۰ درصدی شکست مربوط به متابولیسم و فارماکوکینتیک نامناسب داروهای طراحی شده طی ۲۰ سال اخیر، فرآیند توسعه بالینی داروها تغییر اندکی کرده است. روش جدیدی برای به دست آوردن داده‌های متابولیسم در انسان به نام میکرودوزینگ در حال تکوین است که به کمک آن می‌توان داروهای تحقیقاتی را زودتر وارد مطالعات انسانی کرد و کاندیداهای دارویی را هوشمندانه تر انتخاب کرد. میکرودوزینگ بر پایه دو تکنیک فیزیکی فوق حساس استوار است: مقطع نگاری گسیل پوزیترون (PET)^۱ که می‌تواند اطلاعات

^۱ Positron Emission Tomography

فارماکودینامیکی (آنچه دارو در بدن انجام می‌دهد) فراهم کند، و طیف سنجی جرمی شتاب دهنده (AMS)^۱ که اطلاعات فارماکوکینتیک را فراهم می‌کند. میکرودوزینگ این امکان را می‌دهد که مطالعات بی خطر تر انسانی انجام داد و از سوی دیگر استفاده از حیوانات را در مطالعات سم شناسی پیش بالینی کاهش می‌دهد.

- در سال ۲۰۰۲ میلادی واحد تحقیقات و پیشرفت (R&D) شرکت داروسازی Millennium اعلام کرد سیر تحقیقات مرتبط با پروژه طراحی و ساخت دو داروی جدید از خانواده مهارکننده‌های آنزیم دخیل در فرآیند سنتز مشتقات لکوترین^۲ (آنزیم ۵-لیپوکسیژناز) با کدهای MLN977 و LDP 977 به دلیل ابتلای سه نفر از ۱۹۳ بیمار تحت مطالعه به یکی از عوارض ناخواسته این خانواده از داروها، یعنی بالا رفتن سطح پلاسمایی آنزیم‌های کبدی متوقف شده است (۲۹۸).
- از مجموع ۱۹۸ فرآورده دارویی که در فاصله سال‌های ۱۹۷۶ تا ۱۹۸۵ میلادی، از سوی سازمان غذا و داروی آمریکا جواز حضور در بازار داروی این کشور را دریافت کردند، ۱۰۲ مورد، یعنی بیش از نیمی از آن‌ها به دلیل بروز واکنش‌های ناخواسته دارویی که از قضا در سیر مطالعات و کارآزمایی‌های بالینی پیش از عرضه دارو به بازار خود را نشان نداده بودند، یا از بازار جمع شدند یا آن‌که در مندرجات برچسب ظرف و بروشور موجود در بسته‌بندی آن‌ها تغییراتی اعمال گردید (۲۹۹).

با توجه به موارد فوق و نمونه‌های مشابه دیگری که این روزها زیاد با آن‌ها برخورد می‌کنیم، به نظر می‌رسد فرآیند طراحی و ساخت داروهای جدید نیاز به اصلاحات جدی دارد. جالب است که مدتی پیش یکی از محققین حوزه علوم بیولوژیک به نام کاتلین مورای^۳ مقاله‌ای را در نشریه "Scientist" به چاپ رساند که در آن به نقد ایده استفاده از موش‌های تراژنی^۴ به عنوان راه‌حل مشکل ناکارآمدی روش کنونی مطالعه فرآورده‌های دارویی بر روی حیوانات آزمایشگاهی پرداخته بود و در انتهای مقاله خود نوشته بود: «تاکنون حتی یک محصول دارویی واقعاً مؤثر نیز از مطالعه بر روی یک موش تراژنی منفرد به دست نیامده است!» (۳۰۰)؛

امروزه خوش‌بختانه روش‌های جایگزین نسبتاً قابل قبولی از سوی برخی محققین و صاحب‌نظران حوزه علوم بیولوژیک و دانشمندان علوم دارویی و بیوتکنولوژی به دنیای علم معرفی

¹ Accelerator Mass Spectrometry

² Leukotriene

³ Kathleen Murray

^۴ موش تراژنی (Transgenic Mouse/Rat) موشی است که پروفایل ژنتیکی آن اغلب با هدف اصلاح صفات خارجی یا فنوتیپ به طریقی دستکاری و تغییر داده شده است.

شده است که آمدن آینده‌ای بدون آزمایش بر روی حیوانات را به دانشگاه‌ها، مؤسسات پژوهشی و صنایع داروسازی نوید می‌دهد. بنا به اظهار نظر کریستوفر پاتی^۱ مدیر برنامه تحقیقات سم‌شناسی محیطی انستیتو ملی علوم بهداشت و سلامت محیط زیست ایالات متحده و یکی از نخستین متخصصین این کشور در حوزه سم‌شناسی محیط زیست^۲ که از سوی وب‌گاه BIONET News نیز منتشر شده است، بسیاری از سم‌شناسان جدید و قدیم این کشور دیگر نمی‌توانند برای مطالعه اثرات ترکیبات سرطان‌زا^۳ به مدل‌های کهنه و بوی نا گرفته حیوانی کنونی تکیه کنند:

«مفاهیم بنیادین و تکنیک‌های موجود در علم بیولوژی، در عین حال که به مرور زمان و از آغاز پیدایش تا امروز تکامل قابل توجهی یافته‌اند و بسیار دقیق‌تر شده‌اند، امکاناتی ذی‌قیمت در اختیار ما می‌گذارند تا با استفاده از آن‌ها بتوانیم سریع‌تر و با صرف هزینه‌ای به مراتب کم‌تر به اهداف خود در مطالعات طراحی و ساخت داروهای جدید دست یابیم. ما از انتخاب این راه ناگزیریم، زیرا اعتیاد به استفاده از شیوه‌های قدیمی دیگر نمی‌تواند به نیازهای علم امروز پاسخ شایسته‌ای دهد.» (۳۰۱)

مدتی قبل مقاله‌ای در نشریه Nature Reviews Drug Discovery چاپ شد که در آن از قول گراهام لاپین^۴، رئیس واحد تحقیقات و پیشرفت و کالین گارنر^۵ عضو ارشد هیئت مدیره اجرایی کمپانی داروسازی XceleronTM مطالب زیر نوشته شده بود:

«متأسفانه سیر انجام تحقیقات و مطالعات مرتبط با فرآیند طراحی و ساخت داروهای جدید طی بیست سال اخیر تغییر چشمگیری نداشته، در حالی که در همین مدت نزدیک به ۴۰ درصد از پروژه‌های طراحی و ساخت دارو به دلیل پروفایل فارماکوکینتیک و خصوصیات متابولیک نامناسب ترکیب کاندیدای مربوطه با شکست مواجه شده است. با این وجود خوش‌بختانه طی این سال‌ها پژوهشگران ما در سراسر جهان موفق به یافتن روش‌های جایگزین بسیار خوبی برای متد تحقیقاتی متداول کنونی در علوم و صنایع دارویی شده‌اند که از جمله آن‌ها می‌توان به تکنیک

¹ Christopher Pottier

² Environmental toxicology

³ Carcinogen

⁴ Graham Lappin

⁵ Colin Garner

Microdosing اشاره کرد.^۱ اساس این روش استفاده از داوطلب انسانی به جای جانوران آزمایشگاهی برای مطالعه پروفایل کینتیکی و خصوصیات فارماکودینامیک داروست. به طور خلاصه می‌توان گفت ما در Microdosing از روش مقطع‌نگاری به کمک گسیل پوزیترون^۲ به منظور انجام مطالعات فارماکودینامیک و از روش طیف سنجی جرمی با شتاب‌دهنده^۳ برای بررسی پروفایل فارماکوکینتیک داروها بهره می‌گیریم. همان‌طور که می‌دانید فرآیند کنونی طراحی و ساخت دارو بسیار طولانی و هزینه‌بر است. شمار قابل توجهی از ترکیبات شیمیایی که کاندیدای تبدیل به یک فرمولاسیون دارویی تجاری هستند و برای اخذ جواز ورود به بازار به ناچار وارد این مسیر طولانی می‌شوند، علی‌رغم گذشت مدت زمانی بین ده تا دوازده سال و هم-چنین صرف هزینه‌های سرسام‌آور که در برخی موارد به بیش از هشتصد میلیون دلار بالغ می‌شود و روز به روز نیز میزان آن در حال افزایش است، به دلایل گوناگونی نمی‌توانند مسیر مزبور را تا انتها طی کنند و در میان راه از گردونه رقابت حذف می‌شوند. ما بر این باوریم که تا وقتی این هزینه‌ها به مقدار قابل توجهی کاهش نیابد، شمار داروهای جدیدی که هر ساله به بازار دارویی جهان معرفی می‌شوند، بسیار ناچیز خواهد بود و هر سال هم از تعداد آن‌ها بیش‌تر کاسته می‌شود. در سال ۲۰۰۱

^۱ میکرودوزینگ روشی است برای مطالعه خواص فارماکودینامیک و پروفایل فارماکوکینتیک داروها در بدن انسان که با تجویز مقادیر بسیار کمی از داروی مورد مطالعه - دوزهایی که کمتر از حد لازم برای بروز پاسخ درمانی یا سمی سیستمیک هستند - همراه است.

^۲ مقطع‌نگاری به کمک گسیل پوزیترون (Positron Emission Tomography - PET) نوعی روش تصویربرداری عملکردی (Functional) از بافت‌های زنده است که در آن از رادیودارو، که در این‌جا یک هسته رادیواکتیو گسیل‌کننده ذره پوزیترون (ذره‌ای با جرم و قطر الکترون که به جای یک واحد بار منفی، یک واحد بار مثبت دارد) است، به عنوان منبع پرتو الکترومغناطیسی و از نوعی دوربین به نام دوربین گاما (γ Camera) به منظور دریافت سیگنال‌های ارسالی از منبع پرتو الکترومغناطیسی (بافت زنده شخصی که رادیودارو به وی تزریق شده است) استفاده می‌شود. برای کسب اطلاعات بیش‌تر در این زمینه می‌توانید به منبع زیر رجوع کنید:

Saha, G. B. Fundamentals of Nuclear Pharmacy, 6th Edn., Springer, 2010;

^۳ Accelerator Mass Spectrophotometry (AMS)

طیف‌سنجی جرمی همراه با شتاب‌دهنده نوعی تکنیک طیف‌سنجی جرمی است که مهم‌ترین وجه تمایز آن از سایر روش‌های طیف‌سنجی جرمی در وجود یک شتاب‌دهنده بسیار قوی در ساختمان آن می‌باشد که قبل از آنالیز اتمی می‌تواند مقدار بسیار قابل توجهی انرژی جنبشی یا کینتیک را به ذرات باردار یا یون‌های بمباران کننده نمونه ماده هدف انتقال دهد. یکی از مهم‌ترین موارد کاربرد این روش طیف‌سنجی عبارت است از تجزیه و تفکیک دو ایزوتوپ یک عنصر شیمیایی با دو مقدار فراوانی نسبی متفاوت از یکدیگر؛ به عنوان مثالی از این دست فرآیندهای تفکیک و آنالیز می‌توان به تفکیک و خالص‌سازی رادیوایزوتوپ کربن ۱۴ از ایزوتوپ پایدار و طبیعی کربن ۱۲ در یک نمونه از عنصر کربن اشاره کرد.

تنها ۲۴ مولکول دارویی کاملاً جدید موفق به اخذ جواز عرضه به بازار از سازمان غذا و داروی آمریکا شدند و در سال ۲۰۰۲ این رقم به ۱۷ رسید! امروز به وضوح می‌توان مشاهده کرد که میان هزینه مورد نیاز برای طراحی و تولید دارو و احتمال ورود آن به بازار دارویی رابطه‌ای معکوس برقرار است. داروهای پرخرج نه برای صاحبان صنایع دارویی سود قابل توجهی به همراه دارند و نه مورد استقبال دولت‌ها، بخش خصوصی و بیماران قرار می‌گیرند. تحقیقات نشان می‌دهد که استفاده از روش کنونی طراحی و تولید دارو در آینده‌ای نه چندان دور باعث کاهش شدید میزان گرایش صاحبان صنایع مزبور به سرمایه‌گذاری در زمینه ساخت داروهای جدیدتر برای مقابله با بیماری‌های نوپدید و بازپدید و همچنین اختلالات مقاوم به درمان با داروهای قدیمی‌تر، مانند برخی انواع بدخیمی‌ها خواهد شد و این موضوع سلامت نسل‌های آینده را در معرض خطر جدی قرار می‌دهد. نامناسب بودن پروفایل جذب و متابولیسم دارو در بدن موجود زنده یا به طور کلی‌تر، پروفایل فارماکوکینتیک و فارمادینامیک آن که در بسیاری موارد در فاز مطالعات پیش‌بالینی به خوبی مشخص نمی‌شود، می‌تواند یکی از علل اصلی شکست بالغ بر ۴۰ درصد ترکیبات دارویی جدید تأیید شده در فاز مزبور، در فاز اول مطالعات بالینی محسوب گردد. پروفایل فارماکوکینتیک دارو را می‌توان به اختصار با نماد ADME نشان داد؛ در این نماد، حرف A حرف ابتدای واژه Absorption، به معنی جذب دارو از محل تجویز و ورود آن به گردش خون سیستمیک یا کمپارتمان (Compartment) مرکزی بدن، حرف D حرف ابتدای واژه Distribution، به معنی توزیع دارو در بافت‌ها و بخش‌ها یا کمپارتمان‌های مختلف بدن، حرف M ابتدای واژه Metabolism، به معنی تغییرات شیمیایی و آنزیماتیک دارو توسط ارگان‌های گوناگون بدن و به خصوص سیستم‌های دخیل در متابولیسم مانند کبد، دستگاه گوارش، کلیه و ریه‌ها و بالأخره حرف E حرف نخستین واژه Excretion، به معنی دفع دارو از بدن است. در حال حاضر روش‌های معمول مورد استفاده برای ارزیابی ADME داروها عبارتند از مطالعات کریستالوگرافی^۱ پرتو X بر روی فرم نو ترکیب^۲ آنزیم سیتوکروم P450 که یکی از کمپلکس‌های آنزیمی کلیدی دخیل در پروسه متابولیسم بسیاری از داروها و ترکیبات شیمیایی بیگانه یا آگزوزن^۳

¹ Crystallography

² Recombinant Form of CYP450 Enzymatic Complex

³ Toxins

مانند انواع سموم است، مطالعات برون تن بر روی فرآیند متابولیسم نمونه میکروزوم^۱ استخراج شده از سلول‌های هیپاتوسیت کبد حیوانات آزمایشگاهی یا انسان، هیپاتوسیت‌های ایزوله شده یا کمپلکس CYP450 نوترکیب و مطالعات درون تن بر روی مدل‌های حیوان آزمایشگاهی دست نخورده^۲؛ محققین و متخصصان علوم دارویی داده‌های حاصل از این مطالعات را با کمک یک مجموعه از معادلات ریاضی که در قالب مدل ریاضی مقیاس‌بندی آلومتری^۳ تعریف می‌شود برای پیش‌بینی نتایج حاصل از مطالعات بالینی مورد استفاده قرار می‌دهند؛ اما نکته بسیار مهمی که اغلب مغفول می‌ماند آن است که این‌گونه مدل‌ها معمولاً تنها در ۶۰ درصد موارد می‌توانند با تکیه بر نتایج مطالعات سلولی و حیوانی پیش‌بینی نسبتاً قابل قبولی از وضعیت پروفایل فارماکوکینتیکی و به خصوص ADME ترکیب دارویی در بدن انسان به دست دهند و پاسخ آن‌ها در سایر موارد غیر قابل اعتماد است. موضوع مهم دیگری که حتماً باید به آن توجه داشته باشیم آن است که پروفایل فارماکوکینتیک بسیاری از داروها در بدن موجودات مختلف می‌تواند بسیار متنوع و متفاوت باشد و به همین خاطر برای تعمیم نتایج مطالعات سلولی - حیوانی به مطالعات بالینی یا حتی پیش‌بینی نتایج حاصل از مطالعات مزبور با کمک داده‌های مطالعات پیش‌بالینی و انتخاب چند ترکیب شیمیایی کاندیدا از میان ترکیباتی که تحت فرآیند غربالگری^۴ قرار گرفته‌اند، برای بررسی بیش‌تر در کارآزمایی‌های بالینی باید از معادلات و مدل‌های ریاضی نسبتاً پیچیده‌ای بهره گرفت که استفاده از آن‌ها نیز علاوه بر صرف زمان زیاد نیاز به تخصص و مهارت بالایی دارد و هر کسی را یاری چنین کاری نیست. از طرفی گاهی ممکن است تکیه صرف بر نتایج این مطالعات بیش از یک گزینه پیش پای ما قرار دهد؛ به بیان ساده‌تر ممکن است داده‌های حاصل از مطالعات پیش‌بالینی نشان دهند از بین یکصد ترکیب شیمیایی که از کتابخانه مولکولی یک آکادمی یا کارخانه داروسازی برای غربالگری انتخاب شده‌اند، ۲۰ ترکیب دارای پروفایل فارماکودینامیک و فارماکوکینتیک قابل قبول و در نتیجه از شرایط لازم برای ورود به فاز مطالعات بالینی برخوردار هستند؛ حال اگر شما

¹ Microsome

² Intact animal

³ Mathematical allometric scaling model

⁴ Screening process

بخواهید از بین این بیست ترکیب که همگی از نظر ADME به هم شبیه‌اند، یکی را برای فاز کارآزمایی‌های بالینی برگزینید، با چه معیاری این کار را انجام می‌دهید؟ کدام گزینه بهترین کاندیدا برای ورود به فاز بعدی است؟»
این دو محقق سپس به شرح تکنیک میکرودوزینگ با استفاده از دو روش PET و AMS پرداخته و می‌نویسند:

«حساسیت بسیار بالای میکرودوزینگ و دو تکنولوژی PET و AMS به ما امکان می‌دهند آن‌چه را برای گزینش یک ترکیب کاندیدای بهینه جهت آغاز مطالعات فاز بالینی لازم است با هزینه‌ای به مراتب کم‌تر و سرعتی بیش‌تر از روش غربالگری متداول کنونی به دست آوریم. ما در میکرودوزینگ سرنوشت دوزهای بسیار کم دارو را در بدن موجود زنده مورد بررسی قرار می‌دهیم و برای ردیابی این مقدار بسیار کم دارو در نمونه مایعات بیولوژیک گرفته شده از شخص تحت مطالعه چاره‌ای جز استفاده از یک تکنیک آنالیز بسیار قوی و حساس مانند PET و AMS نخواهیم داشت. به عبارت دقیق‌تر روش AMS به ما کمک می‌کند تا مقادیر بسیار کم دارو در نمونه مایعات بیولوژیک بیمار را بررسی کنیم و روش PET نیز زمینه مساعد را جهت بررسی پروفایل توزیع بافتی و متابولیزم دارو در بدن در طول مدتی که از زمان ورود دارو تا لحظه دفع تمام آن از بدن فراهم می‌سازد؛ این دستاوردی است که به هیچ وجه با روش کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا - طیف‌سنجی جرمی^۱ که از جمله روش‌های متداول در مطالعه خصوصیات فارماکوکینتیک و به خصوص محاسبه پارامتر فراهمی زیستی^۲ یا زیست‌دستیابی است، قابل حصول نیست!! در این میان یکی از سازمان‌هایی که پیش‌گام تغییر رویکرد پژوهشی کلان واحدهای تحقیقات و پیشرفت شرکت‌ها و آکادمی‌های داروسازی از مطالعات حیوانی به انجام آزمایش‌های کم‌هزینه و ایمن بر روی افراد داوطلب انسانی بوده است، آژانس ارزیابی محصولات دارویی اروپا^۳ است که تشکیلات مشابه FDA آمریکا در مجموعه کشورهای عضو اتحادیه اروپایی به شمار می‌آید.» (۳۰۲)

¹ High - Performance Liquid Chromatography (HPLC) - Mass Spectrophotometry (MS)

² Bioavailability

³ European Agency for the Evaluation of Pharmaceutical Products/ European Medicines Evaluation Agency (EMA)

شمار زیادی از محققین بر این باورند که اگرچه مطالعات انجام شده با استفاده از نرم افزارهای کامپیوتری، مدل‌های حیوانی، بررسی‌های اپیدمیولوژیک و داده‌های حاصل از مطالعه ساختار و خواص فیزیوشیمیایی مولکول‌ها و فرمولاسیون‌های دارویی می‌تواند به ما کمک کند تا به یک دید کلی در رابطه با سرنوشت و سیر رویدادهایی که احتمالاً برای آن مولکول یا فرمولاسیون دارویی در بدنمان پیش خواهد آمد، دست پیدا کنیم و با چشم بازتری مسیر طولانی طراحی و تولید دارو را ادامه دهیم، اما همه این تلاش‌ها تنها هنگامی به ثمر می‌نشیند و به تولید یک فرآورده دارویی قابل ارائه به بازار منجر می‌شود که دارو بتواند فاز مطالعات بالینی را با موفقیت پشت سر بگذارد؛ بهترین و قوی‌ترین مولکول دارویی اگر نتواند پس از ورود به بدن بیمار، راه خود را پیدا کند، از مایعات بیولوژیک و کمپارتمان‌های مختلف عبور نماید و در مدت زمانی مطلوب خود را به ارگان یا بافت هدفش برساند، به رسپتور مورد نظر متصل شود و سپس پاسخ بیولوژیک مورد انتظار را در مقیاس سلولی - مولکولی به وجود آورد و در نهایت نیز بدون ایجاد کوچک‌ترین عارضه جانبی دائمی و برگشت‌ناپذیر، از بدن حذف گردد، به درد تبدیل شدن به یک داروی مؤثر در درمان بیماری‌ها و اختلالات بدن انسان نخواهد خورد. پس چرا ما از هم‌آغاز به سراغ مطالعه دارو بر روی انسان نرویم و مسیر را بی‌جهت طولانی سازیم؟! به گفته یورگن دروز^۱، رئیس سابق واحد تحقیقات بین‌المللی شرکت داروسازی هافمن و رُش^۲:

«بشر تا مدت‌ها تصور می‌کرد تا زمانی که اثرات یک دارو را روی مدل‌های حیوانی مانند جوندگان^۳، سگ و نخستیان^۴ بررسی نکرده و به درک نسبتاً جامعی از خواص ADME و سم‌شناختی آن دست نیافته، نباید آن را روی انسان مطالعه کند، اما به تدریج بر همگان مسلم شد که تعمیم نتایج حاصل از این دست مطالعات به بررسی‌هایی که در بالین بیمار صورت می‌پذیرد، درصد خطای بسیار بالایی دارد و نمی‌تواند ملاک مناسبی برای پیش‌بینی سرنوشت دارو در بدن انسان به حساب آید. تنها در این سالیان اخیر بود که برخی مدل‌های اصلاح شده حیوانی مبتنی بر آنالیز مقایسه‌ای^۵ نتایج مطالعات فارماکودینامیک - فارماکوکینتیک انجام شده بر روی مجموعه نسبتاً متنوعی از گونه‌های جانوران آزمایشگاهی با یکدیگر به پژوهشگران

¹ Jurgen Drews

² Hoffmann La Roche

³ Rodents

⁴ Primates

⁵ Comparative analysis

امکان داد با ضریب خطای کم‌تری از داده‌های این مطالعات برای پیش‌بینی سرنوشت دارو در بدن انسان استفاده نمایند. «

وی بر این نکته تأکید می‌کند که:

«علی‌رغم همه بحث و جدلهایی که بر سر موضوع ترویج مطالعه اثرات و خصوصیات مولکول‌های دارویی بر روی داوطلب انسانی و جایگزین ساختن متد قدیمی مطالعه با آن وجود دارد، حتی در همین حال حاضر هم وقتی می‌خواهند یک رژیم دوزاژ را برای انسان طراحی و تنظیم کنند، چاره‌ای جز استفاده از داوطلبان انسانی برای انجام مطالعه فارماکوکینتیک ندارند!!» (۳۰۳)

طبق دیدگاه سه تن دیگر از صاحب‌نظران حوزه پژوهش‌های علوم دارویی، یعنی دکتر پالفریمن^۱، دکتر چارلز^۲ و دکتر بلندر^۳:

«هر چند حدود ۹۵ درصد شباهت میان محتوای ژنوم موش‌ها و انسان‌ها وجود دارد و مطالعه اثرات و کارایی داروها بر روی مدل‌های حیوانی و سلولی هنوز یگانه سنگ بنای پروژه‌های طراحی و تولید مولکول دارویی جدید به شمار می‌آید، از دیرباز تاکنون تدریجاً این واقعیت بر آفتاب افکنده شده است که نتایج حاصل از این‌گونه مطالعات توانایی کمی برای پیش‌بینی میزان کارایی و پروفایل سم‌شناختی و فارماکوکینتیکی داروهای تست شده بر روی حیوان و سلول، در بدن انسان دارند؛ به ویژه هنگامی که اختلال یا بیماری هدف یک اختلال بسیار پیچیده باشد و نسبت به مکانیزم پاتوفیزیولوژیک آن شناخت درستی نداشته باشیم. حتی شمایانه‌ها نیز که از نظر محتوای ژنوم تشابهی در حد ۹۸/۹ درصد با ما انسان‌ها دارند، از نظر میزان بیان ژن‌های مرتبط با رشد و فعالیت سلول‌های قشر خاکستری مخ^۴ و به ویژه قشر خاکستری لوب فرونتال^۵ یا پیشانی با ما متفاوتند؛ جالب است بدانید که بدن این نخستیان پنج مرتبه کم‌تر از ما ژن‌های مزبور را بیان می‌کند و از این روست که سلول‌های بافت مغز انسان برای مطالعه پروفایل فارماکودینامیک و فارماکوکینتیک

¹ M. G. Palfreyman

² V. Charles

³ J. Blander

⁴ Cerebral cortex

⁵ Frontal lobe

داروهای مؤثر بر اختلالات سیستم اعصاب مرکزی، مانند داروهای آنتی‌سایکوتیک^۱ و داروهای تثبیت‌کننده خلق^۲ بیش از هر داروی دیگری مفید فایده است؛ زیرا تفاوتی که میان بافت سیستم اعصاب مرکزی انسان و موش یا شپانزه وجود دارد، در مقایسه با اختلاف موجود میان سایر بافت‌های این گونه‌ها بیش‌تر است. در طول یک دهه گذشته پروژه‌های طراحی و تولید مولکول دارویی بسیاری حتی تا انتهای فاز تحقیقات حیوانی به خوبی پیش رفتند، اما به محض آن‌که وارد فاز بعدی، یعنی مرحله انجام کارآزمایی‌های بالینی شدند، به دلایل مختلفی به بن‌بست خوردند. به همین دلیل یکی از دغدغه‌های عمده متخصصان علوم دارویی و به ویژه هسته R&D صنایع داروسازی در سالیان اخیر، کشف راهی جایگزین برای مدل‌های کنونی مورد استفاده در مطالعات طراحی و ساخت دارو بوده و هست. « (۳۰۴ و ۳۰۵)

پیشرفت‌های حاصل شده در حوزه تکنولوژی مطالعات ADMET^۳

دستاوردهای ارزنده علوم پایه پزشکی و داروسازی در زمینه تکنیک‌های مطالعه خواص و اثربخشی دارو بر روی مدل‌های برون‌تن^۴ مانند انواع مدل‌های سلولی و مولکولی و هم‌چنین پیدایش روش‌های بسیار کارآمدی چون تکنولوژی DNA Microarray^۵ یا DNA Biochip به پژوهشگران امکان داده است ADMET یک داروی کاملاً جدید را حتی پیش از آغاز مطالعات پیش‌بالینی با درصد اطمینان بالایی برآورد نمایند؛ یا به عنوان مثال روشی چون تست AMES به ما کمک می‌کند تا با استفاده از تنها یک سلول پروکاریوت^۶ مانند یک باکتری جنس سالمونلا (Salmonella) یا اشریشیا کولای^۷ و مطالعه تغییرات ماهیت و ساختار

^۱ Antipsychotic agents

^۲ Mood stabilizers

^۳ Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion and Toxicological Profile

^۴ In - Vitro Studies

^۵ یک DNA Biochip عبارت است از مجموعه‌ای از نقاط بسیار ریز که هر یک در واقع یک لکه میکروسکوپی از جنس DNA است که آن‌ها را بر روی یک سطح جامد رسوب داده‌اند. یکی از موارد استفاده دانشمندان از این ابزارها عبارت است از مطالعه هم‌زمان میزان بیان چند ژن یا بررسی الگوی بیان چند نوع ژن متفاوت از یک ژنوم بسیار مفصل مانند ژنوم انسان به شکل یکجا و هم‌زمان. هر لکه DNA که در واقع نقش یک پروب (Probe) را ایفا می‌کند، مقداری در حد چند پیکومول از یک توالی مشخص پلی‌دنوکسی‌ریبونوکلئوتیدی است که آن را با یک RNA یا DNA حلقوی (Cyclic RNA/DNA هیبریدایز (Hybridized) کرده و کل سیستم را با استفاده از یک برچسب لومینسانت (- Luminescent) یا اتم‌های فلورسور رادیواکتیو نشان‌دار می‌سازند و سپس با آشکارساز مناسبی میزان تجمع قطعات DNA پروب را در نمونه یا بافت هدف که قرار است میزان بیان ژن مورد مطالعه در آن بررسی شود، می‌سنجند.

^۶ Prokaryote

^۷ E. coli

ساختار ماده ژنتیکی آن در طول مدت مجاورت با یک ماده شیمیایی معین، قدرت جهش‌زایی یا به اصطلاح موتاژنسیتته^۱ آن ماده شیمیایی را بدون نیاز به استفاده از هیچ‌گونه حیوان زنده- ای مورد ارزیابی قرار دهیم. دانشمندان با استفاده از همین آزمون دریافته‌اند که تابش پرتو فرابنفش نور خورشید می‌تواند باعث آسیب ژن کدکننده پروتئین^۲ P53 که یک عامل ممانعت‌کننده از پیشرفت پروسه سرطانی‌شدن^۳ سلول‌ها در بدن ماست، در سلول‌های پوست شود و بدین‌وسیله زمینه را برای بروز سرطان پوست یا ملانوم^۴ به خوبی فراهم سازد. بر همین نسق می‌توان گفت آسیب ژن کدکننده توالی آمینواسیدی پروتئین P53 در سلول‌های بافت ریه که یکی از پیامدهای منفی تماس مکرر و مداوم این سلول‌ها با ترکیبات شیمیایی سرطانزای موجود در دود سیگار است، می‌تواند منجر به بروز سرطان ریه شود و تماس بافت کبد با ترکیب سرطانزای موسوم به آفلاتوکسین B که یک سم قارچی^۵ بسیار خطرناک است، با آسیب دیدگی ژن کدکننده پروتئین P53 در سلول‌های هیپاتوسیت و بروز سرطان کبد همراه خواهد بود. جهش‌های کروموزومی را نیز می‌توان با روشی مشابه در سلول‌های انسانی کشت داده شده مورد مطالعه قرار داد. برخی روش‌های دیگر مانند VITOTOX به ما امکان می‌دهد تا با استفاده از پروکاریوت به طور هم‌زمان به انجام مطالعات سمیت ژنی یا ژنوتوکسیسیتته^۶ و سمیت سلولی یا سیتوتوکسیسیتته^۷ بپردازیم. به طور کلی ترکیبات دارویی از دو مسیر اصلی در بدن ما متابولیزه می‌شوند؛ در مسیر اول که آن را با عنوان فاز یک متابولیزم نیز می‌شناسیم، واکنش‌های شیمیایی و بیوشیمیایی عمده درگیر در فرآیند متابولیزم سه واکنش مادر اکسایش^۸، کاهش^۹ و هیدرولیز^{۱۰} هستند و در فاز دوم عموماً واکنش‌های مزدوج شدن^{۱۱} مولکول دارو با برخی

¹ Mutagenicity

^۲ پروتئین P53 نوعی پروتئین سرکوبگر فرآیند سرطانی‌شدن سلول‌های بدن انسان است که به دلیل نقش برجسته آن در تنظیم چرخه فعالیت و تقسیم سلول‌های جانداران پرسلولی و همچنین القای پدیده مرگ برنامه‌ریزی شده سلول یا آپوپتوز (Apoptosis) با عنوان عامل پیش‌برنده آپوپتوز یا Proapoptotic Protein نیز از آن یاد می‌شود. توالی آمینواسیدی این پروتئین توسط ژن TP53 بیان می‌گردد.

³ Carcinogenicity

⁴ Melanoma

⁵ Mycotoxin

⁶ Genotoxicity

⁷ Cytotoxicity

⁸ Oxidation

⁹ Reduction

¹⁰ Hydrolysis

¹¹ Conjugation

گروه‌های شیمیایی نسبتاً قطبی^۱ و آب‌دوست^۲ مانند گروه عاملی کربوکسیلیک اسید^۳ یا گروه گروه هیدروکسیل فنلی با واسطه فعالیت کاتالیتیک^۴ آنزیم‌های معینی روی می‌دهد؛ مقصود نهایی بدن از شرکت دادن مولکول دارویی در این‌گونه واکنش‌ها افزایش محلولیت آن در مایعات بیولوژیک و در نتیجه دفع راحت‌تر و سریع‌تر آن از بدن است. یکی از مهم‌ترین آنزیم‌های دخیل در فرآیند متابولیسم مولکول‌های دارویی و ترکیبات سمی بیگانه کمپلکس آنزیمی سیتوکروم P450 که دارای زیرگونه‌های بسیار متنوعی است و آن را به اختصار با نماد CYP نشان می‌دهند. دو زیرگونه CYP3A4 و CYP2D6 این آنزیم مسؤؤل کاتالیز فرآیند متابولیسم نزدیک به هشتاد درصد داروهای موجود در بازار دارویی جهان در بدن انسان هستند و ۱۵ درصد از داروهای باقیمانده را نیز دو آنزیم CYP2A1 و CYP2D6 متابولیزه می‌کنند (۳۰۶). در حال حاضر امکانات لازم برای مطالعه پروسه متابولیسم داروها به واسطه عمل کاتالیتیک این آنزیم‌ها در محیط برون‌تن به خوبی فراهم شده است. در سال‌های اخیر شمار قابل توجهی از مراکز تحقیقاتی علوم دارویی و همچنین صنایع داروسازی به استفاده از مدل‌های برون‌تن مبتنی بر استفاده از سلول‌های انسانی و نرم‌افزارهای کامپیوتری برای انجام تحقیقات ADMET خود روی آورده‌اند. از آن جمله می‌توان به شرکت داروسازی Camitro™، در منلوپارک^۵ کالیفرنیا، امریکا که دیری است موفق به طراحی و اجرای نرم‌افزارهای بسیار خوبی برای شبیه‌سازی^۶ پروسه متابولیسم داروها در خارج از بدن انسان و حیوان شده است، شرکت LION Bioscience™، در سان‌دیوگو^۷ و هایدلبرگ^۸ که در حال طراحی یک مدل کامپیوتری بر اساس داده‌های حاصل از مطالعات ADMET در محیط برون‌تن است و انستیتوها و شرکت‌های دیگری هم‌چون Genmatics™ در سان‌فرانسیسکو^۹، Amedis™، Pharmagene™ و Cyprotex™ در انگلستان، D - Pharm/Pharma Logic™ در اسرائیل، Cell Technologies™ در هیوستون^{۱۰}، Gene Trace Systems™ در آلامدای^{۱۱} کالیفرنیا، Amphioxus Quintiles™ در دیورام^{۱۲} کارولینای شمالی^۱، MDS Services™ کانادا و واحد

¹ Polar

² Hydrophilic

³ Carboxylic acid

⁴ Catalytic activity

⁵ Menlo park

⁶ Simulation

⁷ San Diego

⁸ Heidelberg

⁹ San Francisco

¹⁰ Houston

¹¹ Alameda

¹² Durham

واحد تحقیقاتی موسوم به Quest Diagnostics Clinical Trials در نیوجرسی^۱ تنها به عنوان مشتی نمونه خروار اشاره کرد. شاید جالب باشد بدانید حتی بخش خدمات اکتشاف دارو و توسعه بازار دارویی یکی از غول‌های بزرگ تأمین‌کننده امکانات و وسایل آزمایشگاهی در جهان به اسم Charles River Laboratories که از دیرباز در زمینه تهیه حیوانات آزمایشگاهی برای آزمایشگاه‌های سراسر دنیا فعالیت می‌کرده است، به تازگی به صرافت افتاده و با هدف کمک به سیر تحقیقات متخصصین علوم دارویی، ابزاری اتوماتیزه برای انجام مطالعات ADMET در محیط برون‌تن طراحی و به بازار عرضه کرده است. به گفته جیم فاستر^۳ فرزند بنیانگذار این شرکت که مدیریت اجرایی ارشد آن را بر عهده دارد، هیئت مدیره و سهام‌داران شرکت مزبور بعد از مدتی بحث و گفتگو به این نتیجه رسیدند که باید شرکت را از حصار تنگ تأمین حیوانات آزمایشگاهی برای انستیتوها و واحدهای تحقیقات و پیشرفت صنایع دارویی رها سازد و زمینه اصلی فعالیت آن را با رویکرد نوین تحقیقاتی در جهان هماهنگ سازد؛

«روند کنونی تحقیقات در حوزه دارو به خوبی نشان می‌دهد که رویکرد صاحبان صنایع دارویی نسبت به الگوی انجام این تحقیقات دچار تغییری جدی شده است؛ امروزه تولیدکنندگان محصولات دارویی به دنبال آن هستند که تولیدات خود را با هزینه‌ای کم‌تر و هم‌چنین با سرعتی بیش‌تر به بازار دارویی عرضه کنند و نیاز روزافزون بازار را به طرز کارآمدتری پاسخ گویند؛ واضح است که این مهم با تکیه بر مدل‌های حیوانی به عنوان سنگ بنای فرآیند طراحی و ساخت دارو که مطالعه بر روی آن‌ها برای حصول نتایجی قابل اتکاء بعضاً ماه‌ها و سال‌ها طول می‌کشد و گاهی حتی بعد از صرف مدت زمانی طولانی نیز نمی‌تواند سرنخ قابل قبولی برای آغاز فاز کارآزمایی‌های بالینی در اختیار پژوهشگر قرار دهد، به دست نمی‌آید. خوش‌وقتم که به اطلاعات برسانم در طول پنج سال اخیر سهم حیوانات آزمایشگاهی از دارایی انبار شرکت ما از هشتاد درصد به چهل درصد کاهش یافته است؛ هم‌چنین بسیار خوش‌وقتم که اعلام کنم شرکت ما به تازگی یک کیت بسیار خوب برای تست کارایی فرآورده‌های ضدآفتاب در محیط برون‌تن با نام تجاری DakDak™ خریداری کرده است که به ما امکان می‌دهد بدون نیاز به استفاده از حیوانات آزمایشگاهی

¹ North Carolina

² New Jersey

³ Jim Foster

بتوانیم تنها در خلال مدت چند روز، دید مناسبی نسبت به پارامتر اثربخشی فرآورده ضد آفتاب مزبور به دست آوریم. این در حالی است که استفاده از مدل‌های حیوانی برای انجام همین ارزیابی بعضاً بین چند هفته تا چند ماه زمان لازم دارد. از سویی باید در نظر داشته باشید که هزینه انجام مطالعات پیش‌بالینی با روش کنونی برای یک فرآورده ضد آفتاب منفرد می‌تواند به صدها تا بعضاً هزاران دلار بالغ شود، اما ما با استفاده از کیت DakDak به جای مدل‌های حیوانی می‌توانیم با صرف نصف یا حتی کم‌تر از نصف این هزینه شش تا هفت فرآورده ضد آفتاب را به طور کامل از نظر کارایی و سمیت مورد بررسی قرار دهیم و به نتایج قابل اتکائی نیز دست یابیم. «
و مطابق نظر ملوین بالک^۱ دامپزشک و رئیس یکی از بنیادهای غیرانتفاعی که به شرکت لابراتوارهای Charles River همکاری نزدیک دارد:

«ما چاره‌ای جز جایگزین ساختن مدل‌های قدیمی با کیت‌های نوین آزمایشگاهی نداریم؛ این حاصل جبر اقتصاد و نظام تجارت داروست؛ صنایع داروسازی در صورتی که از این رویکرد پیروی نکنند، یا پس از مدتی ورشکست و از صحنه رقابت تجاری حذف می‌شوند یا باید با حمایت بخش دولتی و در سطحی بسیار نازل‌تر به حیات خود ادامه دهند.» (۳۰۷)

تیم تحقیقاتی شرکت داروسازی PION اخیراً موفق به طراحی و ارائه روشی نوین موسوم به PSR4p برای بررسی پروفایل محلولیت^۲ یا انحلال‌پذیری دارو، میزان نفوذپذیری^۳ آن به داخل غشاهای بیولوژیک^۴ و درصد جذب آن از محل تجویز به داخل کمپارتمان مرکزی در محیط برون‌تن شده‌اند که در آن از نوعی غشای مصنوعی^۵ برای مطالعه بهره گرفته می‌شود. این شرکت همچنین ابزارهای بسیار کارآمدی برای محاسبه محلولیت ذاتی^۶ و ترسیم منحنی تغییرات میزان انحلال‌پذیری ترکیب دارویی در مقابل تغییرات pH محیط یا مدیوم انحلال^۷، محاسبه مقدار دو پارامتر pK_a و pK_b برای آن - که در واقع اطلاعات بسیار مفیدی در مورد قدرت اسیدی ترکیب به دست می‌دهد - و همچنین تعیین ضریب تفکیک^۸ اکتانول /

¹ Melvin Balk

² Solubility profile

³ Permeability

⁴ Biological membranes

⁵ Artificial membrane

⁶ Intrinsic solubility

⁷ Dissolution medium

⁸ Partition coefficient

/ آب یا LogP - که معیار اصلی و استاندارد سنجش میزان لیپوفیلیسیته ترکیب شیمیایی است - ابداع کرده است. به عنوان یک نمونه دیگر از این‌گونه مدل‌های مطالعاتی نوین می‌توان به مدل IDEATTM اشاره کرد که نوعی مدل محاسباتی است و قابلیت آن را دارد که میزان پارامترهای ADME یک داروی کاملاً جدید را با استفاده از داده‌های حاصل از مطالعات پیش-فرمولاسیون به دست دهد؛ یکی از شرکت‌های داروسازی مطرح که در حال حاضر امکان استفاده از قسمت محاسبه میزان جذب (Absorption) موجود در این مدل محاسباتی را یافته و با کمک داده‌های حاصل از مطالعات ارزیابی محلولیت و نفوذپذیری غشایی دارو توانسته برآورد نسبتاً خوبی از پروفایل جذب آن در بدن انسان داشته باشد، شرکت LION Bioscience است. لارا رابینسون^۱، عضو تیم تحقیقات این شرکت طی مصاحبه‌ای دلایل اعضای تیم مزبور را برای استفاده از این مدل کامپیوتری به جای مدل‌های حیوانی کلاسیک این‌گونه توضیح می‌دهد (۳۰۸):

«به جرئت می‌توان گفت در حال حاضر، از هر ۲۵۰ مولکول شیمیایی که برای تبدیل شدن به یک فرآورده دارویی جدید، وارد فاز مطالعات حیوانی می‌شوند، تنها پنج مورد آن‌ها می‌توانند این مرحله را با موفقیت پشت سر بگذارند و خود را به فاز کارآزمایی‌های بالینی برسانند و در نهایت نیز فقط یکی از این پنج دارو شانس اخذ مجوز عرضه به بازار از سازمان غذا و دارو را پیدا می‌کند. به نظر می‌رسد نتایج غیر قابل قبول به دست آمده از مطالعات ADME در مدل‌های حیوانی نقش برجسته‌ای در بروز نزدیک به هفتاد درصد شکست پروژه‌های طراحی و ساخت داروهای جدید داشته باشد؛ این در حالی است که در بسیاری موارد تکیه بر داده‌های حاصل از مطالعات حیوانی و تعمیم آن‌ها به انسان با درصد بالایی از خطا همراه می‌باشد و لذا بسیار محتمل است که ما به واسطه قضاوتی نادرست داروی کارآمدی را از دایره رقابت خارج سازیم و فرصت حضور در فاز مطالعات بالینی را از آن سلب کنیم.»

بخش ارزیابی جذب مولکول دارویی ابزار IDEA دارای سه قابلیت مهم است؛ یکی آن‌که با تکیه بر مدل‌های آماری می‌تواند از روی ساختار یک ترکیب شیمیایی نفوذپذیری آن را به داخل غشای CACO-2^۲ که یکی از متداول‌ترین ابزارهای بررسی جذب داروها از خلال

^۱ Laura Robinson

^۲ رده سلولی Caco-2 ناهمگون از سلول‌های بافت آندوکارسینوماپی‌تلیوم کولون است که پس از کشت در محیط و شرایط معینی از نظر خصوصیات مرفولوژیک و عملکردی شباهت زیادی با انتروسیت‌های پوشاننده سطح داخلی دیواره لومن روده انسان دارد. این رده سلولی نخستین بار توسط شخصی به نام دکتر یورگن فوگ (Jorgen Fogh)، از محققین انستیتو تحقیقات سرطان Sloan

خلال غشای اپیتلیوم روده باریک انسان به شمار می‌آید، پیش‌بینی کند؛ دوم آن که می‌تواند با تکیه بر همین مدل‌های آماری ترکیبات شیمیایی را از نقطه نظر میزان جذب از غشاهای بیولوژیک طبقه‌بندی نماید و سوم آن که با استفاده از مدل‌های فیزیولوژیک اطلاعات ارزشمندی در رابطه با جذب خوراکی داروها در اختیار ما بگذارد. این مدل‌های فیزیولوژیک با تکیه بر داده‌های حاصل از ارزیابی بالینی اثرات و سمیت ۶۶ ترکیب شیمیایی، بین مقادیر نسبت داده شده به محلولیت و نفوذپذیری دارو از خلال غشاهای بیولوژیک مانند Caco-2، نتایج کارآزمایی‌های بالینی و میزان جذب دارو از دستگاه گوارش یک رابطه برقرار می‌کنند و بر این اساس و با توجه به دوز داروی تجویز شده از راه خوراکی و یک سلسله محاسبات ریاضی نسبتاً پیچیده، غلظت دارو در مایع لومینال روده، مقدار توده ماده حل شده و حل نشده در آب، درصد داروی عبور یافته از جدار لوله گوارش و وارد شده به جریان خون ورید پورت یا باب^۱ و سرعت جذب^۲ خوراکی را به دست می‌دهد. یافته‌های پژوهشگران نشان داده است که مدل فیزیولوژیک فوق تاکنون توانسته با تکیه بر داده‌هایی که نام بردیم، به خوبی مختصات جذب داروها را از نواحی مختلف روده انسان پیش‌بینی کند. در بخش متابولیسم این نرم‌افزار که با تکیه بر داده‌های حاصل از ارزیابی ۶۴ ترکیب دارویی در بالین بیماران طراحی شده است، سیستم بین میزان جذب پیش‌بینی شده برای ترکیب دارویی، کسر فرم متصل شده به پروتئین پلاسمایی آن و شدت متابولیسم آن توسط هپاتوسیت‌ها و یافته‌های حاصل از مطالعات بالینی یک رابطه می‌نویسد و سپس با توجه به آن رابطه، شدت اثر عبور اول کبدی دارو و در نتیجه مقدار فراهمی زیستی آن را در تجویز از راه خوراکی پیش‌بینی می‌نماید.

احتمالاً برایتان جالب است که بدانید نرم‌افزاری به نام Tripos' VolSurfTM طراحی شده است که می‌تواند تقریباً همه این کارها را از آغاز تا انجام و در مدت زمانی بسیار کوتاه به انجام برساند. این نرم‌افزار قادر است با استفاده از مدل‌های از پیش تهیه شده، تعدادی از پارامترهای مرتبط با خواص ADME را پیش‌بینی نموده، تعدادی توصیف‌گر منحصر به فرد برای پروفایل فارماکوکینتیک دارو تعریف کند و در نهایت با انجام یک مجموعه آنالیزهای آماری، مدل‌های به مراتب کارآمدتری را برای پیش‌بینی فعالیت یک مولکول دارویی در محیط بیولوژیک یا خواص فارماکوکینتیک آن طراحی نموده و به اجرا بگذارد. نرم‌افزار

Kettering به دنیای علم معرفی شد. این رده سلولی در حال حاضر یکی از پرمصرفترین غشاهای مورد استفاده برای انجام مطالعات جذب خوراکی داروهاست.

¹ Portal vein

² Absorption rate

VolSurf با تجزیه و تحلیل دقیق نحوه برهم‌کنش مولکول با محیط اطراف خود در مقیاس سه بعدی، یک مجموعه داده به دست می‌آورد و سپس با کمک برنامه‌های پردازش تصویر^۱ این داده‌ها و یافته‌های نسبتاً غامض را ساده‌سازی می‌کند تا به یک توصیف‌گر مولکولی قابل فهم و تفسیر برسد. این توصیف‌گرهای مولکولی که از نظر شیمیایی مفهومی بسیار ساده دارند و برای طراحی و ساخت مدل‌های پیش‌بینی‌کننده پروفایل ADME به کار برده می‌شوند، می‌توانند ابزاری برای محاسبه یا تعیین مقادیر کمی قابل انتساب به پارامترهایی مانند سایز، شکل و قطبیت مولکول‌های دارویی یا بیوشیمیایی ریز، متوسط و درشت - مانند پپتیدها و پروتئین‌ها و قطعات پلی‌نوکلئوتیدی - و یا عوامل برقرارکننده یا برهم زننده توازن میان آن‌ها باشند. روش‌های آنالیز آماری چند متغیره‌ای^۲ که برنامه‌هایی چون VolSurfTM از آن‌ها استفاده می‌کنند، به محقق این امکان را می‌دهند تا بتواند مدل‌های آماری بسیار قدرتمندی برای برقراری ارتباط میان توصیف‌گرهای مولکولی و فعالیت بیولوژیک دارو طراحی نماید. از جمله پارامترهای ADME که VolSurf قابلیت اندازه‌گیری و پیش‌بینی آن‌ها را با تکیه بر توصیف‌گرهای مولکولی دارد، می‌توان به محلولیت دارو در مایعات بیولوژیک، مختصات جذب دارو از خلال غشای 2 - Caco، نفوذپذیری نسبت به سد خونی - مغزی^۳ و توزیع دارو در کمپارتمان‌های بدن اشاره کرد (۳۰۹ و ۳۱۰). رده سلولی ACTIVTOXTM نمونه دیگری از رده‌های سلولی مورد استفاده در مطالعات دارویی برون‌تن است که منشأ اصلی آن سلول‌های بافت کبد انسان می‌باشد و از آن معمولاً به منظور بررسی میزان احتمال بروز سمیت کبدی در اثر مصرف دارو و هم‌چنین الگو و شدت متابولیسم آن در این ارگان بسیار مهم بهره می‌گیرند. پیش از این محققین از این رده سلولی بسیار تمایز یافته برای مطالعه پروفایل سمیت کبدی دو ترکیب دارویی بسیار مطرح با خاصیت آنتی‌هیستامینی به نام‌های ترفنادین^۴ - (SeldaneTM) و استمیزول^۵ استفاده کرده بودند؛ نتایج مطالعات انجام شده بر روی این رده سلولی نشان داد که این دو دارو اگرچه قبلاً تنها با تکیه بر داده‌های مطالعات حیوانی برای ورود به بازار دارویی مناسب تشخیص داده شده بودند، اما به شدت برای کبد انسان سمی هستند. می‌نویسد و سپس با توجه به آن رابطه، شدت اثر عبور اول کبدی دارو و در نتیجه مقدار فراهمی زیستی آن را در تجویز از راه خوراکی پیش‌بینی می‌نماید (۳۱۱). یک نمونه دیگر از این رده‌های سلولی نیز MDCK است که منشأ کلیوی دارد و از آن به منظور ارزیابی

¹ Image processing software

² Multivariate analytical methods

³ Blood brain barrier

⁴ Terfenadine

⁵ Astemizole

میزان نفوذپذیری یک دارو به سد خونی - مغزی استفاده می‌شود. حساسیت بیش از ۹۵ درصد از داروهایی را که در حال حاضر در بازار دارویی هستند و به شکلی گسترده نیز برای درمان بیماری‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند، نسبت به اثرات متابولیک کمپلکس آنزیمی سیتوکروم P450 می‌توان در محیط برون تن و روی محیط‌های کشت سلولی که فعالیت یک یا چند زیر نوع یا ساب‌تایپ^۱ خاص از کمپلکس آنزیمی مزبور در آن‌ها به طور اختصاصی تقویت شده است، مورد مطالعه قرار داد؛ در حال حاضر بیشتر انستیتوها و مراکز علمی - تحقیقاتی مرتبط با صنایع داروسازی در سراسر جهان برای این منظور از سلول‌هایی استفاده می‌کنند که از کبد حیواناتی چون سگ و موش صحرایی به دست می‌آیند یا بعضاً به سراغ سلول‌های کبد انسان‌هایی می‌روند که دست به خودکشی زده یا دچار حادثه شده‌اند و مجهول‌الهویه نیز هستند؛ از این میان می‌توان به رده سلولی HepG₂ به عنوان یک نمونه برجسته از رده سلول - های کبدی انسان اشاره کرد. روبرت کولمن^۲، کارشناس ارشد واحد تحقیقات و توسعه شرکت داروسازی PharmageneTM معتقد است نتایج حاصل از مطالعات انجام شده بر روی نمونه سلول‌های انسانی، در پروژه‌هایی که هدف آن‌ها طراحی و ساخت دارو برای انسان است، بسیار قابل اعتمادتر از مطالعات حیوانی می‌باشد (۳۱۲). ظاهراً واحد تحقیقات و پیشرفت این شرکت برای بررسی تداخلات دارو - دارو، مطالعات جذب دارو از دستگاه گوارش و غربالگری سم‌شناختی^۳ نیز از رده‌های سلولی انسانی بهره می‌گیرد.

اکنون چند سالی است که تیم برجسته‌ای از محققین علوم دارویی کشورهای مختلف جهان می‌کوشند تا با ادغام علم شیمی ترکیبی^۴ و متدهای کامپیوتری، مقیاس مطالعات ADMET خود را از این نیز کوچک‌تر، ساده‌تر و کم‌هزینه‌تر کنند و تنها با توجه به ساختار شیمیایی و خصوصیات فیزیکوشیمیایی مولکول دارویی در مورد کارایی و سرنوشت آن در بدن نظر دهند. معرفی و ترویج تدریجی روش‌های مطالعاتی موسوم به In - Silico که لزوماً بر روی سلول و محیط کشت انجام نمی‌پذیرد، با تکیه بر دستاوردهای برجسته دانش شیمی دارویی میسر گشته است. شناخت جزئیات رابطه موجود میان ساختار شیمیایی و فعالیت بیولوژیک یک مولکول دارویی که در شیمی دارویی از آن با عنوان اختصاری^۵ SAR یاد می‌کنند و کمی ساختن و تبدیل رابطه مزبور به یک معادله ریاضی - که موضوع مطالعات موسوم به QSAR^۶ است - به محقق این توانایی را می‌بخشد تا با استفاده از تعدادی معادله ریاضی و

¹ Subtype

² Robert Coleman

³ Toxicology screening

⁴ Combinatorial chemistry

⁵ Structure - activity relationship

⁶ Quantitative structure - activity relationship

دانستن ارتباط آن‌ها با یکدیگر و همچنین با در نظر گرفتن چند پارامتر مهم مانند ساختار شیمیایی، شکل و سایز، لیپوفیلیسیته و قطبیت مولکول دارویی در مورد کارایی و سرنوشت آن در محیط بیولوژیک پیش‌بینی و قضاوت نماید (۳۱۳). البته ناگفته نماند که این ارزیابی‌ها هنوز هم به پختگی کامل نرسیده‌اند و ما هنوز تا رسیدن به مرحله جایگزینی کامل روش‌های In-Vitro با روش‌های In-Silico راهی طولانی در پیش روی داریم^۱. شگفت‌آور است که امروز یک متخصص شیمی دارویی به مدد ابداع و فراگیر شدن استفاده از نرم‌افزارهای مدل-سازی مولکولی^۲ و داکینگ^۳، آنالیز هانش^۴ و روش‌های مشابه می‌تواند در اتاق یا آزمایشگاه خود بنشیند و از روی صفحه نمایش‌گر کامپیوتر خود ساختار شیمیایی سه‌بعدی^۵ یک مولکول دارویی را مشاهده کند و با فشار دادن چند دکمه و بدون آن‌که حتی یک حیوان یا سلول زنده را به دام مطالعه خود بیفکند، به تمام آن‌چه برای قضاوت درباره خواص فارماکوکینتیک ترکیب مزبور نیاز دارد، دست یابد. بد نیست بدانید اخیراً یک شرکت آمریکایی - مجارستانی به نام ComGenexTM به ریاست فرنک دارواس^۶ با استفاده از نتایج

^۱ جالب است بدانید سابقه انجام مطالعات QSAR به قرن نوزدهم میلادی، یعنی زمانی‌که کارایی هوش-بری الکل را به عنوان یک هوش‌بر عمومی به لیپوفیلیسیته آن نسبت دادند و حقیقت این موضوع را با انجام یک سلسله آزمایش ثابت نمودند، باز می‌گردد.

^۲ Molecular modeling software

^۳ Docking studies:

نوعی مطالعه با هدف تعیین میزان انرژی آزاد شونده در نتیجه اتصال یک مجموعه از لیگاند‌های دارویی به رسپتور خود در بدن است که بر اساس شناخت جزئیات آرایش فضایی اتم‌های سازنده مولکول و نحوه جهت‌گیری آن‌ها نسبت به زنجیره جانبی آمینواسیدهای سازنده توالی پپتیدی رسپتور انجام می‌شود و یکی از کاربردهای مهم آن پیش‌بینی میزان میل ترکیبی مولکول‌های طراحی شده به وسیله متخصص شیمی دارویی برای اتصال به رسپتور خود در بدن، پیش از انجام هر گونه تست ارزیابی بیولوژیک (- Biological Evaluation) می‌باشد.

^۴ Hansch analysis:

آنالیز هانش روشی است که نخستین بار توسط شخصی به نام «کوروین هرمان هانش» (Corwin Herman Hansch)، استاد شیمی کالج پومونا (Pomona) در کالیفرنیا برای مطالعه و تبدیل روابط موجود میان ساختار و خواص فیزیکی-شیمیایی یک مولکول دارویی و فعالیت آن در محیط بیولوژیک به معادلات ریاضی قابل استفاده برای پیش‌بینی خواص فارماکودینامیک و فارماکوکینتیک مولکول‌های دارویی جدیدی که سنتز می‌شوند و اطلاعات زیادی درباره مختصات ADME آن‌ها موجود نیست ابداع شد. سه پارامتر عمده‌ای که در مطالعات QSAR مورد مطالعه قرار می‌گیرند و رابطه آن‌ها با ADME بررسی می‌شود، عبارتند از پارامتر الکترونیک یا قطبیت مولکول (Polarity) که با گشتاور دوقطبی (- Dipole Moment) اندازه‌گیری می‌شود، پارامتر محلولیت یا لیپوفیلیسیته (Lipophilicity) که با ابزاری به نام ضریب تفکیک (Partition Coefficient) یا به اختصار LogP مورد سنجش قرار می‌گیرد و پارامتر فضایی (Steric) یا Verloop Sterimol؛

^۵ Tridimensional structure

^۶ Ferenc Darvas

مطالعات برون تن انجام شده بر روی رده‌های سلولی انسانی موفق به طراحی نوعی مدل کامپیوتری شده‌اند که با استفاده از آن می‌توانند به راحتی در مورد خواصی چون لیپوفیلیسیته، قدرت اسیدی و ضریب انتشار^۱ مولکول در محیط‌های مختلف با ضریب صحت بالایی پیش‌بینی کنند (۳۱۴). در همین راستا شرکت Amedis انگلستان نیز به تازگی از نوعی مدل مطالعاتی SAR و QSAR کامپیوتری برای پیش‌بینی میزان قدرت سرطان‌زایی یک ترکیب شیمیایی مجهول استفاده کرده است که مطابق اظهارات ویلیام باینز^۲، کارشناس ارشد واحد تحقیقات و پیشرفت این شرکت، این آزمون حتی می‌تواند با ضریب دقت و صحتی بسیار بالاتر از تست AMES کارسینوژنیسیته یک ترکیب شیمیایی را تعیین نماید (۳۱۵). یکی از بزرگ‌ترین مزایای استفاده از مدل‌های کامپیوتری In - Silico، تسریع فرآیند غربالگری مولکول‌های دارویی است؛ فرآیندی که اگر قرار بود با مدل‌های سلولی انجام پذیرد، در بهترین حالت چندین هفته به طول می‌انجامد، اما با نرم‌افزار و مدل‌سازی در کم‌تر از یک دقیقه تمام می‌شود. از جمله برنامه‌های کامپیوتری که امکان انجام این نحوه از غربالگری را برای ما فراهم می‌سازد، می‌توان به GastroPlusTM - با قابلیت پیش‌بینی میزان جذب یک دارو از دستگاه گوارش - ComGenex Pallas SuiteTM - با توانایی برآورد مقادیر پارامترهایی چون LogD و LogP، متابولیزم و پروفایل سم‌شناختی - و PharsightTM - با توانایی شبیه‌سازی کارآزمایی‌های بالینی - اشاره کرد. مبنای طراحی این مدل‌ها حجم عظیمی از داده‌هایی است که از انجام مطالعات In vitro و In vivo و در طول مدت زمانی نسبتاً طولانی به دست آمده است. بیوانفورماتیکس^۳ شاخه‌ای از علم انفورماتیکس است که زمینه اصلی فعالیت متخصصین آن جمع‌آوری و سازمان‌دهی این اطلاعات در قالب پایگاه‌های اطلاعاتی^۴ می‌باشد. محقق علوم دارویی می‌تواند با استفاده از مندرجات و محتویات این پایگاه‌ها که اغلب به صورت آنلاین قابل دست‌یابی هستند، در مدت کوتاهی تمام مواد خامی را که برای غربال-گری خود نیاز دارد، به سادگی بیابد.

توکسیکوژنومیکس^۵ شاخه‌ای از علم ژنومیکس است که موضوع اصلی مطالعات محققین متخصص در آن عبارت است از بررسی و مطالعه عملکرد ژن‌های مختلف سازنده ژنوم انسان و نحوه بروز سمیت ژنتیکی ناشی از برخی ترکیبات شیمیایی که از آن‌ها با عنوان جهش‌زا یا موتاژن یاد می‌شود. متخصصین این شاخه از علوم پزشکی با مطالعه الگوی بیان

¹ Diffusion coefficient

² William bains

³ Bioinformatics

⁴ Database

⁵ Toxicogenomics

ژن‌های DNA در حضور و نبود یک موتاژن و با استفاده از تکنولوژی DNA Microarray می‌توانند اطلاعات بسیار ارزشمندی در رابطه با مکانیزم سمیت موتاژن‌ها به دست آورند. در حال حاضر شرکت‌هایی چون ComGenex™ که یکی از تولیدکنندگان برنامه‌های مورد استفاده برای مدل‌سازی جذب دارو از دستگاه گوارش است، اطلاعات مربوط به تحقیقات توکسیکولوژیکی انجام شده بر روی نزدیک به ۵۰۰۰۰ ترکیب شیمیایی مختلف را که از آزمایش بر روی فیبروبلاست انسان در محیط برون‌تن حاصل آمده، در قالب پایگاه اطلاعاتی به بازار عرضه کرده است. به این ترتیب ما هم‌اکنون، لاقل در حوزه‌های مشخصی از علوم بیولوژیک به قدری ثروت اطلاعاتی با منشأ مطالعات انسانی داریم که اگر بخواهیم با وجود آن هم‌چنان بر داده‌های مطالعات حیوانی تکیه کنیم، جز اتلاف سرمایه ارزشمند زمان، دستاورد دیگری نخواهیم داشت. یکی از بزرگ‌ترین مشکلات ما در داروسازی، توزیع غیراختصاصی دارو در تمام بافت‌ها و ارگان‌های بدن و در نتیجه بروز عوارض جانبی گسترده است. محققین علوم دارویی، هر یک بسته به تخصص خود از دیرباز تاکنون کوشیده‌اند تا با ترفندهای گوناگون بر این مسئله غلبه کنند؛ از اعمال تغییر در ساختار مولکول دارو گرفته تا اصلاح فرمولاسیون و استفاده از تکنیک‌های دارورسانی هدفمند؛ یکی از روش‌هایی که از گذشته تاکنون برای دارورسانی هدفمند مورد استفاده قرار می‌گیرد، انتقال دارو به داخل گلبول‌های قرمز خون بیمار و سپس متمرکز ساختن گلبول‌های قرمز در محل ضایعه و آزادسازی داروی موجود در آن با الگوی دلخواه است. جالب است بدانید که تا مدت‌ها محققین علوم دارویی به دنبال یافتن راهی برای تحریک آزادسازی دارو از حامل آن، یعنی گلبول قرمز پس از تجویز کمپلکس حامل و مولکول دارویی بودند؛ تا آن‌که چند سال پیش، تونی مک‌هیل^۱، پژوهشگر دانشگاه آلستر^۲ ایرلند با کمک تکنولوژی فراصوت موفق به حل این مشکل شد. او ابتدا ۲۰ میلی‌لیتر خون تام از بیمار گرفت و پس از جداسازی و تفکیک کامل گلبول‌های قرمز آن با روش مناسبی مانند سانتریفوژ^۳ و شستشو با بافر ایزوتونیک^۴، با به کارگیری یک میدان الکتریکی^۵، مولکول دارو را وارد گلبول قرمز بیمار کرد و در نهایت این گلبول قرمز بارگیری شده با دارو را مجدداً به بیمار تزریق نمود. مک‌هیل گلبول قرمز حاوی دارو را پس از ورود به بدن بیمار با استفاده از تکنیک ویژه‌ای ردیابی و مسیر آن را تعقیب کرد؛ وی به محض رسیدن گلبول قرمز مزبور به محل ضایعه مورد نظر با استفاده از انرژی امواج فراصوت گلبول

¹ Tony McHale

² Ulster University

³ Centrifugation

⁴ Isotonic buffer solution

⁵ Electrical field

قرمز را ترکاند و بدین ترتیب داروی محبوس شده در گلبول را از داخل آن آزاد ساخت (۳۱۶).

شاید امروز که این مطالب را می‌خوانیم، موضوع برایمان بسیار ساده و پیش پا افتاده باشد، اما در زمان مک‌هیل به این سادگی نمی‌شد یک روش برای دارودرمانی و دارورسانی هدفمند ابداع کرد و آن را به اجرا گذاشت؛ به همین دلیل هم دستاورد علمی وی از ارزش و اهمیت بالایی برخوردار است. تخریب دارو در طول مسیری که از زمان ورود به بدن تا هنگام اعمال اثر در بافت هدف طی می‌کند، یکی از عوامل مهم کاهنده فراهمی زیستی و اثربخشی بسیاری از فرمولاسیون‌های دارویی است. سیستم‌های دارورسانی کنترل‌رهش^۱ که برخلاف سیستم‌های دارورسانی متداول داروی خود را به صورت انفجاری آزاد نمی‌کنند و رهش دارو از آن‌ها به طریقی کنترل می‌گردد، این مزیت را دارند که می‌توانند بیماری را برای مدت طولانی‌تر و به نحو مؤثرتری کنترل نمایند و در عین حال نوسانات غلظت پلاسمایی ماده مؤثره فارماکولوژیک در مورد آن‌ها به مقدار قابل توجهی کمتر است. یکی از راه‌های مقابله با اثر مخرب عبور اول روده‌ای - کبدی^۲ در مورد داروهایی که از طریق خوراکی مصرف می‌شوند، جایگزینی آن‌ها با همین سیستم‌های دارورسانی کنترل‌رهش است؛ هر چند در چنین مواردی می‌توان از فرمولاسیون‌های تزریقی نیز بهره گرفت، به شرط این‌که به سادگی بتوان دوز آن‌ها را با توجه به دوز تجویز شده از دارو برای مصرف از راه خوراکی تنظیم کرد. پیش‌تر نیز اشاره داشتیم که محققین برای کنترل آن‌چه در بدن بر سر یک فرمولاسیون دارویی می‌آید، از مدل‌های *In vitro*، *In vivo* و *In Silico* استفاده می‌کنند. یکی از مدل‌هایی که برای ارزیابی سرنوشت یک فرمولاسیون دارویی در اثر مجاورت با pH اسیدی معده طراحی شده است، مدلی است موسوم به معده مجازی^۳ که اولین بار توسط تیم محققان و مهندسان مکانیک دانشگاه ایالتی پنسیلوانیا^۴ طراحی شد و مورد استفاده قرار گرفت. این مدل به محقق امکان می‌دهد تا بتواند تغییرات مقدار فشار وارد بر محتویات معده، الگوی حرکات شیره معدی و مسیر عبور و شکسته شدن قرص‌ها را مشاهده نماید و از این رهگذر به رصد فرآیندهای ویژه-ای بپردازد که منجر به آزادسازی مولکول دارویی از سیستم دارورسانی و اختلاط آن با محتویات معده در طول مدت عبور سیستم مزبور از معده می‌شوند (۳۱۷). می‌دانیم که هدف از طراحی یک فرمولاسیون پیچیده از مولکول‌های دارویی آن است که دارو به شکل دست نخورده به محل اختصاصی اثر خود برسد و سپس تحت تأثیر یک عامل محرک شیمیایی یا

¹ Controlled release drug delivery systems

² Enterohepatic first pass effect

³ Virtual stomach

⁴ Pennsylvania State University

فیزیولوژیک مانند تغییر pH یا فعالیت کاتالیتیک یک آنزیم که اختصاصاً در آن محل وجود دارد، خود را با الگوی مشخصی آزاد سازد. متخصصین علوم دارویی برای این منظور از تکنولوژی طراحی سیستم‌های دارورسانی در مقیاس میکرو و نانو نیز استفاده کرده‌اند. نتایج پژوهش‌های انجام شده طی یک دهه اخیر نشان می‌دهد که فرمولاسیون‌های دارویی تهیه شده از میسل‌ها^۱ و میکروسفرهای پلیمری^۲ و هیدروژل‌ها^۳ به خوبی می‌توانند منجر به بهبود سطح اختصاصیت اثر و افزایش سرعت جذب دارو، مهار اثرات مخرب عوامل متابولیک بر فراهمی زیستی آن و همچنین کاهش شدت و میزان بروز سمیت سیستمیک ناشی از دارو شوند. پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر^۴، دندریمرها^۵ یا پلیمرهای ستاره‌ای^۶، پلیمرهای الکترواکتیو^۷ و مشتقات C₆₀ - فولرن^۸ که یک آلوتروپ^۹ یا دگرشکل جدید از کربن است، چند نمونه دیگر از پلیمرهایی هستند که امروزه به عنوان گزینه‌های مناسبی برای طراحی فرمولاسیون‌های دارویی کنترل رهش مورد استفاده قرار می‌گیرند.

به عنوان یک نمونه برجسته از شرکت‌هایی که به طراحی و تأمین کیت‌های سلول انسانی برای انجام آزمون‌های سمیت ژنتیکی یا ژنوتوکسیسیته می‌پردازند، می‌توان به کمپانی GENTESTTM اشاره کرد. این شرکت در سال ۱۹۸۳ میلادی بنیان نهاده شد و تیم تحقیقاتی خبره آن دو سال بعد از این تاریخ، مطالعات خود را در زمینه شناخت جزئیات متابولیسم زنبیوتیک‌ها^{۱۰} آغاز کردند. زنبیوتیک‌ها در اصل، گروهی از ترکیبات شیمیایی هستند که در بدن یک ارگانیزم زنده مشاهده می‌شوند، اما نه جزء رژیم غذایی معمول آن هستند و نه طی واکنش‌های بیوشیمیایی و فرآیندهای متابولیک طبیعی بدن آن سنتز و ذخیره می‌شوند؛ بنابراین شاید با کمی مسامحه بتوان گفت ما انتظار وجود زنبیوتیک‌ها را در بدن ارگانیزم مورد نظر خود نداریم. لازم به یادآوری است که دو نمونه مطرح دیگر از زمینه‌های فعالیت شرکت GENTEST تولید اجزای کمپلکس آنزیمی سیتوکروم P450 با استفاده از تکنولوژی کاشت و بیان DNA حلقوی (cdNA) و طراحی و ساخت کیت‌های تست برون-تن فارماکولوژی و توکسیکولوژی است.

¹ Micelles
² Polymeric microspheres
³ Hydrogels
⁴ Biodegradable polymers
⁵ Dendrimers
⁶ Star polymers
⁷ Electroactive polymer
⁸ C₆₀ - Fullerenes (Bucky Balls)
⁹ Allotrope
¹⁰ Xenobiotic

به خاطر دارید که در فصل سوم این کتاب، به تفصیل در مورد شرکت داروسازی Pharmagene™ با هم گفتگو کردیم. این شرکت جزء نادر کمپانی‌های داروسازی است که اعضای تیم واحد تحقیقات و پیشرفت آن از وقتی فهمیدند نتایج آزمون‌های انجام شده بر روی رده‌های سلولی انسانی در مقایسه با سلول‌های حیوانی به مراتب قابل اعتمادتر و برای طراحی و ساخت داروی مورد مصرف در انسان مناسب‌تر هستند، به کلی پروسه مطالعات پیش‌بالینی بر روی حیوانات آزمایشگاهی را با روش مطالعه بر روی سلول‌های انسان جایگزین ساختند. سرویس Phase Zero™ این کمپانی نوعی سرویس تحقیقات پیش‌بالینی است که با هدف تعیین بافت یا ارگان هدف اثر مولکول دارویی در سلول انسانی و معتبرسازی نتایج این مطالعه و همچنین بررسی سرنوشت دارو در بدن انسان فعالیت می‌کند و برای انجام کلیه این فعالیت‌ها از رده‌های سلولی انسانی استفاده می‌نماید. از جمله پارامترهایی که تیم تحقیقاتی این کمپانی با تکیه بر روش مطالعه سلول‌های انسانی آن‌ها را مورد اندازه‌گیری قرار می‌دهد، می‌توان به جذب و متابولیسم دارو، ایمنی و سمیت یا به عبارت بهتر پروفایل عوارض جانبی ناشی از آن، تداخلات آن با سایر داروها، تأثیر آن بر مکانیزم تنظیم بیان ژن‌های مختلف در سلول‌های اولیه و بافت ایزوله انسان، تأثیر آن بر شدت فعالیت کمپلکس آنزیمی سیتوکروم P450 و عملکرد آن در بافت ایزوله انسان اشاره کرد.

استفاده از سلول‌های هیپاتوسیت انسانی ایزوله تازه تهیه شده برای مطالعه جزئیات فرآیند متابولیسم دارو در کبد و ارگان‌های مشابه، می‌تواند عیوب بسیاری از ابزارها و روش‌های آلترناتیو این‌گونه مطالعات، مانند مطالعه سلول‌های هیپاتوسیت نگه‌داری شده در حالت منجمد و در دمای بسیار پایین^۱، بررسی فرم نوترکیب کمپلکس آنزیمی سیتوکروم P450، ارزیابی میکروزوم‌ها و قطعه S9 - اگر نمونه‌ای از بافت کبد را با استفاده از دستگاه هوموژنایزر^۲ خرد و اجزای آن را به صورت یکنواخت با یکدیگر مخلوط کنیم و سپس حاصل هموژنیزاسیون را در پایه سیال مناسبی به فرم سوسپانسیون در آورده، مجموعه را به مدت ۲۰ دقیقه تحت سانتریفوژ با شتاب ۹۰۰۰g RPS قرار دهیم، سیستمی با حداقل دو فاز حاصل می‌شود که بخش عمده فاز مایع فوقانی یا Supernatant آن مخلوطی از میکروزوم‌ها و سیتوزول است.

یکی از نرم‌افزارهای مفید جهت انجام مطالعات ADME، ADME.C₂ است. این نرم‌افزار به ما امکان می‌دهد با استفاده از ابزارهای محاسباتی به بررسی ADME، انجام مطالعات سم‌شناختی و ارزیابی‌های QSAR بپردازیم (۳۱۸ و ۳۱۹). سامانه آزمون سمیت مزمن موسوم به MICROTOX™ از باکتری‌های نشان‌دار شده دارای خاصیت لومینسانس^۳ که همه مسیر-

¹ Cryopreserved

² Homogenizer

³ Luminescent bacteria

مسیرها و ساز و کارهای متابولیک، جزئیات سیستم تنظیم رشد و چرخه تقسیم سلولی در آن‌ها با باکتری‌های معمولی غیر نشان‌دار یکسان است، برای مطالعات بررسی سمیت دارویی استفاده می‌کند. شرکت تولیدکننده نرم‌افزارهای کامپیوتری Multicase™ Inc. (-) BIOSOFT™ (سابق) یکی دیگر از کمپانی‌هایی است که با هدف طراحی و تأمین مدل‌های کامپیوتری جهت انجام مطالعات مربوط به فرآیند طراحی و ساخت دارو - و از جمله طراحی مولکولی، مطالعات سم‌شناسی و بررسی اثرات دارو بر محیط زیست و سلامت سایر موجودات زنده - فعالیت می‌کند. چند نمونه برجسته و مطرح از تولیدات این شرکت، نرم‌افزارهای CASE™ یا Computerized Automated Structure Evaluation - نوعی برنامه طراحی و ارزیابی ساختار مولکول دارویی - MULTICASE™ یا M-CASE™ - دو نمونه از برنامه‌هایی که به کاربر امکان می‌دهند مولکول طراحی شده را تجزیه و اجزاء فعال بیولوژیک^۱ آن را که می‌توانند موجب بروز اثرات فارماکولوژیک و توکسیکولوژیک دارو شوند و حذف آن‌ها از مولکول مزبور می‌تواند باعث از بین رفتن یا کاهش شدید این اثرات شود یا پروفایل ADME را تحت تأثیر قرار دهد، با تکیه بر بانک اطلاعاتی همراه خود مشخص نماید و در انتها نیز یک بانک اطلاعاتی جدید از نتایج و داده‌های حاصل از این آنالیز می‌سازد؛ - META™، CASETOX™ و TOXALERT™ - که بر اساس الگوریتم‌های مشتق شده از برنامه‌های قدرتمند هوش مصنوعی^۲ عمل می‌کند - هستند. این نرم‌افزارها در حوزه‌های تخصصی‌تر علوم دارویی نیز جایگاه ویژه‌ای دارند. از میان این حوزه‌های تخصصی می‌توان به مواردی هم‌چون مطالعات کارسینوژنیسیته یا سرطان‌زایی، موتاژنیسیته یا جهش‌زایی، تراژوژنیسیته^۳ ترکیبات شیمیایی و بررسی قابلیت دارو برای ایجاد درماتیت آلرژیک و تحریک مخاط چشم اشاره کرد. در سال ۱۹۸۳ میلادی نرم‌افزار COMPUDRUG™ با امکانات و قابلیت‌هایی چون انجام مطالعات شیمی ترکیبی و طراحی منطقی دارو^۴، اعمال تغییر در مختصات ساختار شیمیایی طراحی شده و پیش‌بینی اثرات و سرنوشت مولکول دارو در سیستم‌های بیولوژیک، بررسی رابطه موجود میان ساختار پروتئین‌ها و عملکرد بیولوژیک آن‌ها و پیش‌بینی خواص فیزیکوشیمیایی به بازار عرضه شد.

پیش‌بینی مسیرهای متابولیزم در انسان‌ها، جانوران و سلول‌های گیاهان - در حضور تابش نور خورشید - پیش‌بینی پروفایل سمیت ترکیبات آلی در بدن انسان و جانوران و ابداع و بهینه‌سازی روش آنالیز مواد گوناگون با استفاده از کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا (HPLC)

¹ Biophore

² Artificial intelligence

³ Teratogenicity

⁴ Rational drug design

(از دیگر امکاناتی هستند که این نرم‌افزار در اختیار کاربر قرار می‌دهد. برنامه Hazard Expert مثال دیگری از برنامه‌هایی است که می‌توان با به کارگیری آن‌ها و با توجه به ساختار ترکیبات شیمیایی به مطالعه یا پیش‌بینی پروفایل سمیت آن‌ها در ارگانیزم زنده پرداخت. کاربرد توأم این برنامه و نرم‌افزار MetabolExpert™ نیز شرایط لازم را برای مطالعه و پیش-بینی اثرات سمی دارو و متابولیت‌های فعال آن فراهم می‌سازد. پروفیسور کلود رایس^۱ بهترین راه برای مطالعه پروفایل سمیت یک زنبیوتیک مانند یک مولکول دارویی را به این ترتیب خلاصه می‌کند:

«ارزیابی پاسخ مولکولی رده‌های سلولی معین نسبت به مولکول بیگانه، مطالعه اثرات سمی مولکول مزبور بر روی کشت‌های اولیه تهیه شده از سلول بافت-هایی که بیش‌تر از سایر بافت‌های بدن در معرض تماس با آن هستند - مانند بافت سیستم اعصاب مرکزی، کبد، کلیه، پوست - با استفاده از تکنولوژی پروتئومیکس و ژنومیکس، بررسی اثرات مولکول دارو یا سم بر ژن‌های منفرد معینی که در بروز یک فنوتیپ خاص نقش ایفا می‌کنند - مانند ژن‌هایی که در بروز و تنظیم کیفیت پاسخ سلولی نسبت به تخریب ژنوم، یعنی بروز پاسخ ترمیم DNA دخالت دارند یا ژن‌هایی که پاسخ‌ها و ساز و کارهای متابولیک سلول تحت کنترل آن‌هاست - مطالعه پاسخ ارگانل‌های سلول (میتوکندری، دستگاه کلژی و . . .) به دارو و سم و ارزیابی تغییراتی که در فرآیند تنظیم چرخه سلولی، ماهیت و محل قرارگیری نقاط کنترل تقسیم سلول و مطالعاتی که با هدف تشخیص این موضوع که مولکول بیگانه می-تواند باعث القاء آپوپتوز در سلول هدف شود یا از آن جلوگیری کند، انجام می-پذیرند، مراحل اصلی و کلیدی فرآیند شناخت پروفایل سمیت یک دارو یا سم هستند. لازم به ذکر است که برای حصول نتایج بهتر و معتبرتر باید مطالعات سم-شناختی را مانند تمام انواع مطالعات دیگری که در سیر طراحی و ساخت یک مولکول دارویی انجام می‌پذیرند، بر روی طیف‌های مختلف جمعیت انسانی انجام داد. این ارزیابی مولکولی - سلولی دقیق به ما کمک می‌کند مکانیزم اثر فارماکولوژیک و توکسیکولوژیک دارو را بهتر بشناسیم و فعالیت آن را در مقیاس سلولی برای بازه زمانی طولانی‌تری پیش‌بینی نماییم. محققین در فاز بعد، با تکیه بر نتایج به دست آمده از این مرحله، اثرات سمی مولکول بیگانه را بر روی ارگان‌هایی از بدن انسان

¹ Claude Reiss

که پیش‌بینی می‌شود نسبت به اثرات آن حساسیت بیش‌تری داشته باشند، مطالعه می‌کنند و در نهایت با تکیه بر یافته‌های خود و یک آنالیز مقایسه‌ای در این باره قضاوت می‌نمایند که مولکول مورد نظر با استانداردهای لازم برای ورود به مرحله کارآزمایی بالینی انطباق دارد یا خیر؛ علم امروز با توسعه چشمگیر خود، فرصت‌های بسیار ارزشمندی برای محققین علوم دارویی فراهم ساخته است تا با استفاده از آن-ها بتوانند روند تحقیقات خود را منطقی‌تر و خردمندانه‌تر نمایند. به نظر شما بهتر نیست به جای آن‌که ذهن و اندیشه خود را سرگرم واکاوی موضوعاتی مانند بررسی اثرات بیولوژیک یک دارو بر روی یک حیوان دست‌نخورده یا بافت و سلول جانوری ایزوله که مطمئناً ساختار پیچیده هستی آن، چیزی فراتر از یک مجموعه ارگان یا بافت در کنار هم چیده شده و به نوبه خود یک ذات مستقل است و ساز و کار بیوشیمیایی و فیزیولوژیک آن نیز با انسان اختلاف بنیادین دارد، نمونه‌های مورد مطالعه خود را از ساده به پیچیده مرتب و با سلول انسانی شروع کنیم تا هم تکلیف خودمان را با کاری که انجام می‌دهیم به خوبی بدانیم و هم قادر باشیم از نتایج به دست آمده به نحو صحیح برای قضاوت درباره انطباق خصوصیات دارو با استاندارد-های سازمان غذا و دارو یا آژانس‌های مشابه دیگر بهره ببریم.» (۳۲۰)

فارماکوژنومیکس و توانایی بی‌بدیل آن برای تولید داروی منحصر به فرد^۱

فارماکوژنومیکس شاخه‌ای از علوم دارویی است که به مطالعه اختلاف موجود بین افراد انسانی از نقطه نظر پاسخ به یک دارو می‌پردازد و علت زیربنایی وجود این اختلافات را که جزئی از فنوتیپ شخص به شمار می‌آید، در سطح ژنومیک مورد بررسی قرار می‌دهد. هر چه اختلاف ژنوم افراد انسانی مورد مطالعه با هم بیش‌تر شود، بین شدت و کیفیت پاسخ آن‌ها نسبت به اثرات یک داروی معین اختلاف بیش‌تری مشاهده خواهد شد (۳۲۱). به گفته دکتر ریچارد واینشیلبوم^۲، عضو هیئت بازمینی و نظارت بر کیفیت مقالات منتشر شده در نشریه "New England Journal Of Medicine":

«اصطلاح مطالعات فارماکوژنتیک از هنگامی به فرهنگ لغات و اصطلاحات علم پزشکی قدم نهاد که محققین این رشته از علوم دریافتند اختلاف موجود بین غلظت یک داروی معین که با دوز کاملاً مشخص و ثابتی برای مجموعه‌ای از افراد

¹ Individualized/personal drug

² Richard Weinshilboum

یک یا چند جمعیت انسانی تجویز می‌شود، در ادرار یا پلاسمای افراد مزبور منشأ ژنتیکی دارد و بر وجود پاره‌ای اختلافات بیوشیمیایی دلالت می‌کند. با پیشرفت علم و کشف آنزیم‌های دخیل در متابولیسم داروها و سموم، پژوهشگران متوجه شدند نمونه کاملاً مشابهی از این اختلافات بین فردی در مقوله شدت و کیفیت متابولیسم یک داروی معین نیز دیده می‌شود. در آغاز اغلب این اختلافات ماهیتی منوزنیک^۱ یا تک‌ژنی داشتند؛ به عبارت ساده‌تر آل‌های مسؤول بروز اختلافات مزبور نسبتاً مشترک بودند. اگرچه پاسخ بدن یا سیستم بیولوژیک به دارو فنوتیپی پیچیده است، به عوامل گوناگونی بستگی دارد و به سادگی قابل پیش‌بینی یا ریشه‌یابی ژنتیکی نیست؛ به عنوان دو مثال بسیار معروف از داروهایی که اثربخشی و سمیت آن‌ها در اشخاص مختلف ممکن است الگویی بسیار ناهمگون داشته باشد، می‌توان به سوکسینیل‌کولین^۲ و ایزونیاژید^۳ اشاره کرد^۴. شناخت تأثیر ژنتیک در تعیین سرنوشت دو مولکول دارویی فوق در بدن انسان، سنگ بنای تحقیقات بعدی فارماکوژنومیکس و فارماکوژنتیکس شد و به خلق دایره وسیع اطلاعاتی محققین امروزی در این رشته نوپا منجر گردید. « (۳۲۲)

یک بار دیگر مثال Baycol™ را به خاطر آورید؛ این داروی کاهنده کلسترول خون^۵ در شخصی به نام جف اسمیت^۱، موجب بروز رابدومیولیز^۲ شد و به مرگ وی انجامید. به

¹ Monogenic differences

² Succinylcholine

³ Isoniazid

^۴ سوکسینیل‌کولین نوعی ترکیب شل‌کننده عضلانی از خانواده دیپلاریزان (Depolarizing Muscle Relaxant) است که در برخی افراد - یک نفر از هر ۳۵۰۰ نفر - هر دو آل ژن کدکننده توالی آمینواسیدی آنزیم متابولیزم‌کننده آن، سودو کولین‌استراز (Pseudo-Choline Esterase) - که آن را بوتیریل کولین استراز (Butyryl Choline Esterase) نیز می‌نامند و واکنش هیدرولیز این ترکیب را کاتالیز می‌کند - معیوب هستند و نوعی آنزیم آنتیبیک را بیان می‌نمایند که در مقایسه با فرم طبیعی فعالیت نسبتاً ضعیفی دارد و به همین خاطر نیز در این دسته افراد اثرات شل‌کننده عضلانی دارو برای مدت طولانی‌تری باقی می‌ماند و فلج عضلانی حاصل می‌تواند منجر به بروز مشکلات جدی و تهدیدکننده حیات مانند اختلال تنفس و خفگی شود. لازم به ذکر است که واکنش مرتبط با مسیر اصلی متابولیسم سوکسینیل-کولین از واکنش‌های متابولیک فاز I به شمار می‌آید. ایزونیاژید - یک آنتی‌بیوتیک از خانواده داروهای ضد سل یا آنتی‌توبرکولار - هیدرالازین - یکی از داروهای قدیمی ضد فشار خون - و پروکائین‌آمید - یک داروی آنتی‌آریتمیک از رده IA - سه نمونه از مولکول‌های دارویی هستند که واکنش مرتبط با مسیر عمده متابولیسم آن‌ها یک واکنش N - استیلاسیون با واسطه فعالیت کاتالبتیک آنزیم N - استیل ترانسفراز می‌باشد. در گروهی از اشخاص که اصطلاحاً دارای فنوتیپ استیل‌اتور کند هستند (Slow Acetylators) این واکنش به کندی روی می‌دهد و به همین خاطر غلظت پلاسمایی بالا و اثرات دارو برای مدت طولانی‌تری در بدن شخص باقی می‌ماند و حتی ممکن است در صورت مصرف دوزهای معمول در فنوتیپ استیل‌اتور تند (Fast Acetylators) به بروز سمیت دارویی نیز منجر گردد.

⁵ Blood cholesterol lowering agent

جرئت می‌توان گفت شاید چیزی نزدیک به دو سوم بیماری‌هایی که از داروهای تصویب شده توسط FDA - که با متد کلاسیک طراحی و ساخت مولکول‌های دارویی، سنتز و فرموله شده‌اند - استفاده می‌کنند، یا به دلیل بی‌تأثیر بودن آن‌ها یا به خاطر بروز عوارض جانبی غیر قابل تحمل، نتیجه درمانی مطلوب را نشان نمی‌دهند. این درست است که بسیاری از بیماران مصرف‌کننده این‌گونه داروها درمان می‌شوند و به زندگی طبیعی خود باز می‌گردند، اما بسیاری هم به دلیل همین عارضه جان خود را از دست می‌دهند. با این توضیحات بعید است اهمیت و لزوم جایگزین ساختن مدل‌های حیوانی با مدل‌های کامپیوتری و انسانی بر کسی پوشیده مانده باشد. به جرئت می‌توان ادعا کرد این باور بسیاری از صاحب‌نظران و پژوهشگران حوزه علوم دارویی و از جمله گانتر هاینریش^۳، بنیانگذار کمپانی آلمانی Epidauros Biotechnologies AG و از پیشگامان رویکرد استفاده از اصول علم فارماکوژنومیکس در تحقیقات و مطالعات طراحی و تولید دارو است (۳۲۳).

همان‌طور که می‌دانیم محتوای ژنوم افراد انسانی به میزان ۹۹/۹ درصد با هم شباهت دارد، اما وجود همین ۰/۱ درصد اختلاف موجب بروز نزدیک به سه میلیون تفاوت در میان کدهای DNA و کدون‌های RNA افراد مختلف یا همان پلی‌مورفیسم ژنتیکی^۴ می‌شود. یکی از شایع‌ترین انواع پلی‌مورفیسم ژنتیکی، پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی^۵ است که موجب بروز اختلاف در توالی آمینواسیدی پروتئین‌ها و آنزیم‌های افراد مختلف و در نتیجه بروز اختلاف در میزان استعداد آن‌ها برای ابتلا به بیماری‌ها و اختلالات گوناگونی هم‌چون برخی اشکال دیابت تیپ II و هم‌چنین میزان توانایی‌شان برای متابولیسم داروها و سموم می‌گردد (۳۲۴). پژوهشگران فعال در حوزه بیوتکنولوژی به مدد تکنولوژی طیف‌سنجی جرمی و DNA Microarray تاکنون موفق شده‌اند پرده از حدود یک میلیون و چهارصد و بیست هزار SNP که در طول سالیان و قرون متمادی خود را وارد محتوای ژنوم بشر کرده‌اند، بردارند و ماهیت و محل قرارگیری شمار زیادی از آن‌ها را به ما نشان دهند. پیش‌تر نیز اشاره داشتیم که برخی از این SNPها در تعیین میزان پاسخ‌گویی سیستم بیولوژیک به اثرات داروها نقش ایفا می‌کنند و می‌توانند این کمیت را دستخوش تغییراتی قابل توجه نمایند. به عنوان مثال پلی‌مورفیسم ژن کدکننده توالی آمینواسیدی پروتئین CETP^۶ یکی از عوامل مهم تعیین‌کننده

¹ Jeff Smith

² Rhabdomyolysis

³ Gunther Heinrich

⁴ Genetic polymorphism

⁵ Single nucleotide polymorphism (SNP)

⁶ Cholesteryl ester transfer protein

میزان اثربخشی داروی کاهنده کلسترول خون پراواستاتین^۱ - از خانواده مهارکننده‌های آنزیم HMG-CoA Reductase - است (۳۲۵)؛ یا پلی‌مورفیسیم ژن کدکننده توالی آمینواسیدی رسپتور HT2A - 5 که اثربخشی داروی آنتی‌سایکوتیک کلوزاپین^۲ را به شدت تحت تأثیر قرار می‌دهد (۳۲۶). وجود پلی‌مورفیسیم تک نوکلئوتیدی معینی در پروموتور^۳ ژن کدکننده توالی آمینواسیدی پروتئین دخیل در فرآیند بازبرداشت سیناپسی نوروترنسمیتر سروتونین (5-HTT^۴) می‌تواند باعث افزایش اثربخشی مولکول فلووکسامین^۵ - که یک داروی ضد افسردگی افسردگی از خانواده مهارکننده‌های انتخابی پمپ بازبرداشت سروتونین (SSRI^۶) است - می‌شود.

به نظر می‌رسد شناخت بهتر توالی آمینواسیدی و پلی‌مورفیسیم ژن کدکننده این پمپ پروتئینی می‌تواند به درک بهتر پاتوفیزیولوژی میگرن و در نتیجه درمان یا کنترل مؤثرتر آن نیز منجر گردد. پلی‌مورفیسیم ژن کدکننده توالی آمینواسیدی رسپتور HER-2 - 2 در سلول‌های تومورال نسج نرم ناحیه سینه می‌تواند در اثربخشی داروی ضد سرطان تراستوزوماب^۷ - با نام تجاری HerceptinTM - که یک آنتی‌بادی منوکلونال^۸ است و می‌تواند رسپتور مزبور را آنتاگونیزه و پاسخ بافت را به هورمون‌های محرک رشد و تکثیر سلول - های تومورال مهار نماید - نقش تعیین‌کننده داشته باشد. لازم به ذکر است که اثربخشی درمانی این ترکیب در صورت مصرف هم‌زمان با داروهای مورد استفاده در پروتکل‌های متداول شیمی‌درمانی سرطان به شدت تقویت می‌شود و شانس درمان سرطان را بالا می‌برد؛ بیان بیش از حد ژن HER-2/Neu که در حقیقت یک انکوژن^۹ است، چنان‌که انتظار می‌رود باعث تحریک شدید رشد و تکثیر سلول‌های تومور سینه، افزایش احتمال بروز متاستاز و مقاومت نسبت به شیمی‌درمانی و نهایتاً تضعیف پیش‌آگهی یا پروگنوز^{۱۰} بیماری می‌شود. متأسفانه این واقعیت، یعنی وجود پلی‌مورفیسیم HER-2/Neu در ژن کدکننده توالی آمینواسیدی رسپتور HER-2 در ۲۵ درصد از مبتلایان به سرطان سینه مشاهده می‌شود (۳۲۷). در حال حاضر تقریباً تمام داروهای موجود در بازار دارویی، به جز داروهای مؤثر بر بیماری‌های عفونی -

¹ Pravastatin

² Clozapine

³ Promoter

⁴ HT transporter (5-HT Reuptake Pump)

⁵ Fluvoxamine

⁶ Selective 5-HT reuptake inhibitor

⁷ Trastuzumab

⁸ Monoclonal antibody

⁹ Oncogene

¹⁰ Prognosis

مانند آنتی‌بیوتیک‌ها - در بدن ما نزدیک به ۵۰۰ ساختار و مولکول بیولوژیک را هدف اثرات خود قرار می‌دهند که از این میان، بیش از ۲۰۰ مورد، آنزیم هستند. می‌دانیم که مهار آنزیمی یکی از مهم‌ترین و اساسی‌ترین استراتژی‌های طراحی و سنتز مولکول‌های دارویی است. تعداد نسبتاً محدودی از آنزیم‌های موجود در بدن انسان در متابولیسم داروها نقش فعال دارند و از قضا ژن کدکننده توالی آمینواسیدی این آنزیم‌ها نیز پلی‌مورفیسم گسترده‌ای ندارند. وجود پلی‌مورفیسم در ژن مرتبط با این آنزیم‌ها بدان معناست که برخی افراد با سرعت بسیار بالا (-) فنوتیپ^۱ (UM)، بعضی با سرعت و میزان اندک (فنوتیپ^۲ PM) و شماری هم با سرعت و میزان متوسط و قابل قبول (فنوتیپ^۳ EM) می‌توانند داروی متابولیزه شونده توسط آن آنزیم را متابولیزه نمایند. همان‌طور که پیش‌بینی می‌شود، فنوتیپ EM وضعیت طبیعی را داراست و می‌تواند غلظت پلاسمایی دارو را در یک فاصله زمانی مناسب در محدوده درمانی حفظ کند. فنوتیپ UM مولکول دارویی را با سرعت فوق‌العاده زیادی متابولیزه می‌کند، به گونه‌ای که غلظت پلاسمایی دارو به محدوده بروز اثر درمانی^۴ نمی‌رسد و این موضوع نیز به نوبه خود با عدم اثربخشی و بی‌پاسخ ماندن درمان همراه خواهد بود؛ بر عکس، فنوتیپ PM از توانایی متابولیسم ضعیفی برخوردار است و دارو را به کندی متابولیزه می‌کند و به همین دلیل غلظت پلاسمایی داروی تجویز شده با دوز معمول در شخص دارای آن، ممکن است به راحتی از محدوده پاسخ درمانی فراتر رود و وارد منطقه بروز اثرات سمی شود. حال اگر شما امکان آن را داشته باشید که پیش از شروع فرآیند درمان با یک داروی معین، فنوتیپ خود را از نظر سرعت عمل کاتالیتیک آنزیم متابولیزه‌کننده آن دارو تعیین کنید، می‌توانید دوز متناسب با پروفایل ADME خود را بر این اساس و از آغاز تنظیم نمایید و در نتیجه از مضرات پروسه آزمون و خطای پزشکی برای یافتن دوز بهینه خود رهایی یابید. از این گروه داروها که متابولیسم آن‌ها تحت تأثیر پلی‌مورفیسم ژنتیکی قرار می‌گیرد، مثال‌های فراوان دیگر نیز می‌توان ذکر کرد که بخش بزرگی از آن‌ها در خانواده داروهای مؤثر در درمان یا کنترل اختلالات و بیماری‌های قلبی، اختلالات سیستم اعصاب مرکزی، انواع سرطان و درد قرار می‌گیرند.

۶ - مرکاپتوپورین^۵ یک داروی سرکوب‌گر فعالیت سیستم ایمنی، ضد التهاب و ضد سرطان است که علی‌رغم اثربخشی بسیار عالی در درمان برخی از بیماری‌های مهلک مانند لوکمی

¹ Ultra - rapid metabolizers

² Poor metabolizers

³ Efficient metabolizers

⁴ Therapeutic threshold

⁵ Mercapto - Purine (6 - MP)

لنفوبلاستیک حاد^۱ و توانایی شگرف نجات جان هزاران انسان از افتادن در کام مرگ از دیرباز تا کنون، متأسفانه به دلیل وجود پلی‌مرفیسم در ژن کدکننده توالی آمینواسیدی دو مورد از آنزیم‌های متابولیزه کننده اصلی خود، یعنی تیوپورین متیل ترانسفراز^۲ و CYP2D6 که در درصد بالایی از جمعیت انسان‌های کره زمین نیز مشاهده می‌شود، در همه افراد قابل استفاده نیست (۳۲۸). آنزیم تیوپورین متیل ترانسفراز علاوه بر ۶ - مرکاپتوپورین در متابولیزم داروی سرکوب‌گر ایمنی آزاتیوپرین^۳ و ترکیب آنتی‌لوکمیک^۴ تیوگوانین^۵ نیز نقش دارد و ضعف فعالیت کاتالیتیک آن می‌تواند منجر به بروز واکنش‌های سمی بسیار خطرناک و از جمله سرکوب شدید مغز استخوان و در ادامه افزایش احتمال بروز انواع عفونت‌های سیستمیک تهدیدکننده حیات شود (۳۲۹، ۳۳۰ و ۳۳۱). لازم به ذکر است که ماهیت و محل قرارگیری ژن کدکننده توالی آمینواسیدی این آنزیم در ژنوم انسان، یعنی کروموزوم شماره شش، در سال ۱۹۹۵ میلادی کشف گردید؛ هم‌اکنون روش‌هایی در دسترس است که به ما کمک می‌کند سرکوب مغز استخوان را بلافاصله پس از وقوع و پیش از آن‌که به یک فاجعه غیر قابل کنترل تبدیل شود، تشخیص دهیم.

یکی دیگر از آنزیم‌های متابولیزه‌کننده دارو که ژن کدکننده آن دستخوش پلی-مورفیسم ژنتیکی می‌شود، آنزیم CYP2C19 است. شکل خاصی از این ژن که در ۲۵ درصد مردم ساکن آسیا و ۵ درصد از ساکنان شمال و غرب اروپا و امریکای شمالی دیده می‌شود، می‌تواند توانایی فرد را برای متابولیزم داروهای بسیار متداولی هم‌چون سیتالوپرام^۶، کلومیپرامین^۷، دیازپام^۸، پروپرانولول^۹، امپرازول^{۱۰} و ضدافسردگی‌های سه-سه حلقه‌ای^{۱۱} کاهش دهد (۳۳۲). طبق یافته‌های مطالعات Dempsey و همکارانش، آنزیم CYP2A6 نقش مهمی در متابولیزم نیکوتین، یکی از معروف‌ترین آلکالوئیدهای موجود در دود سیگار دارد و به نظر می‌رسد، یک عامل ژنتیکی در بروز اعتیاد نسبت به استعمال این ماده دخانی و هم‌چنین مساعدسازی زمینه برای بروز سرطان ریه در افراد

¹ Acute lymphoblastic leukemia (ALL)

² Thiopurine methyl transferase (TPMT)

³ Azathioprine

⁴ Anti - leukemic agent

⁵ Thioguanine

⁶ Citalopram

⁷ Clomipramine

⁸ Diazepam

⁹ Propranolol

¹⁰ Omeprazole

¹¹ Tricyclic antidepressants

..... فصل ۷: جایگزینی مدل‌های حیوانی در آزمایش داروها ۲۴۵

سیگاری دخیل باشد که محققان امیدوارند با انجام مطالعات فارماکوژنومیکس بتوانند این عامل ژنتیکی را کشف کنند و از آن برای پیش‌بینی ریسک اعتیاد به استعمال سیگار در افراد گوناگون و نیز با انگیزه حصول ایده یا ایده‌های مناسبی جهت طراحی روش‌های جدید درمان این بیماری استفاده نمایند.

جدول ۲ - ۷ - فهرست داروهایی که با واسطه فعالیت کاتالیتیک آنزیم CYP2D6 متابولیزه می‌شوند؛

داروهای ضد فشار خون	بتا بلوکرها	داروهای آنتی‌آریتمیک	داروهای قلبی
ایندورامین (Indoramin) دبریزوکین (Debrisoquine) گوانوکسان (Guanoxan)	تیمولول (Timolol) متوپرولول (Metoprolol) پروپرانولول (Propranolol)	پروپافنون (Propafenone) انکائینید (Encainide) فلکائینید (Flecainide) اسپارتین (Sparteine) N - پروپیل‌آمالین - N Propylamaline) مگزیتین (Mexiletine)	
مهارکننده‌های منوآمین اکسیداز ^۱	ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای	داروهای آنتی‌سایکوتیک	داروهای اعصاب و روان
آمی‌فلامین (Amiflamine) متوکسی‌فن‌آمین (Methoxyphenamine)	نورتریپتیلین (Nortriptyline) آمی‌تریپتیلین (Amitriptyline) کلومیپرامین (Clomipramine) دزیپرامین (Desipramine)	پرفنازین (Perphenazine) تری‌فلوپریدول (- Trifluoperidol) فلوفنازین (Fluphenazine) تیوریدازین (Thioridazine) کلوزاپین (Clozapine)	
مهارکننده‌های انتخابی باز برداشت سروتونین	ایمی‌پرامین (Imipramine) توموکستین (Tomoxetine)-		
فلوکستین (Fluoxetine) پاروکستین (Paroxetine) سرتالین (Sertraline)			
داروهای ضد سرفه شبه مورفینی		ضد دردهای اپیوئیدی	مشتملات مورفین
دکسترومتورفان (Dextromethorphan)		کدئین (Codeine)	
پرهگزیلین (Perhexiline)	متوکسی‌آمفتامین (Methoxyamphetamine)	فن‌فرمین (Phenformin)-	متفرقه

¹ Mono Amine Oxidase Inhibitor (MAOI)

آنزیم دیگر CYP2D6 است که شاید بتوان ادعا کرد بیش از چند زیرگونه سیتوکروم نام برده شده اخیر مشمول قاعده پلی مرفیسم ژنتیکی است و موضوع بسیار خوبی برای مطالعات فارماکوژنومیکس می باشد. تقریباً ۲۵ درصد تمام داروهای موجود در بازار دارویی جهان به وسیله این آنزیم متابولیزه می شوند. یافته های محققین ثابت کرده است نزدیک به ۲۰ داروی شناخته شده و متداول کنونی که طیف اثرات آن ها از تنظیم عملکرد سیستم قلبی - عروقی و مقابله با افسردگی تا درمان سایکوز و بروز خواص شبه مرفینی^۱ گسترده است، سوبسترای این آنزیم هستند (بنگرید به جدول ۲ - ۷). بین ۷ تا ۱۰ درصد از ساکنان منطقه شمال و غرب قاره اروپا و ۱ تا ۲ درصد از آسیایی ها شکل ناقصی از این آنزیم بسیار مهم را دارند که نمی تواند سوبسترای مربوط به خود را با سرعت نسخه طبیعی آنزیم متابولیزه کند و در نتیجه در صورت دریافت دوزهای معمول درمانی ممکن است علائم سمیت دارویی را بروز دهد. همان طور که پیش تر نیز اشاره شد، برخی از سوبسترهای آنزیم CYP2D6 داروهای مؤثر بر بیماری های سیستم اعصاب هستند. اعضای این خانواده دارویی غالباً پنجره درمانی^۲ باریکی دارند و کاملاً واضح است که اگر متابولیزم آن ها در بدن مهار شود، غلظت پلاسمایی - شان با دوزهای نرمال درمانی در افراد دارای فنوتیپ متابولیزان طبیعی، می تواند منجر به بروز واکنش های شدیداً سمی گردد. در مقابل، افرادی که ژن کدکننده توالی آمینواسیدی این آنزیم را بیش از حد بیان می کنند، در مقایسه با افراد نرمال باید با دوزهای بیش تری تحت درمان قرار گیرند. به عنوان مثال، نورتریپتیلین یک ضدافسردگی سه حلقه ای و یکی از سوبسترهای مطرح آنزیم CYP2D6 به شمار می آید که معمولاً با دوز ۷۵ تا ۱۵۰ میلی گرم برای درمان بیماران مبتلا به افسردگی تجویز می شود؛ اما اگر بخواهید برای فردی که دارای فنوتیپ متابولیزان کند و ضعیف است، نورتریپتیلین را با همین دوز تجویز نمایید، وی را در یک موقعیت اورژانس پزشکی که مسمومیت با یک ضدافسردگی سه حلقه ای است قرار می - دهید؛ برعکس اگر بخواهید برای کسی که ژن کدکننده آنزیم را ۱۳ برابر بیش تر از یک فرد نرمال بیان می کند، دارو را با دوز درمانی معمول به کار ببرید، اثر درمانی چندانی در بدن او مشاهده نخواهید کرد (۳۳۳).

نتایج مطالعات پژوهشگران علوم دارویی نشان داده است که آنزیم CYP2D6 علاوه بر آن که نقش بسیار مهمی در حذف داروها و سموم از بدن دارد، از پتانسیل بسیار بالایی برای تبدیل شدن به یک ابزار فعال سازی پیش دارو^۳ - مولکولی شیمیایی که خود فاقد اثر فارماکولوژیک است، اما پس از آن که در بدن بیمار توسط یک آنزیم یا یک مکانیزم شیمیایی تجزیه یا

¹ Morphine - like (opioid) effects

² Therapeutic window

³ Prodrug

متابولیزه می‌شود، به ترکیبی با خواص فارماکولوژیک تبدیل می‌گردد - برخوردار است. با توجه به داده‌های حاصل از مطالعات اینگلمن - ساندربرگ^۱ و همکاران، اگر کدئین را با دوز معمول، برای فردی با فنوتیپ CYP2D6 بسیار فعال تجویز کنیم، مقدار زیادی از این ترکیب شیمیایی - که در حقیقت یک پیش‌داروست و اثرات فارماکولوژیک آن بیش‌تر ناشی از متابولیت آن، یعنی مرفین می‌باشد - در مدت زمانی بسیار کوتاه به این متابولیت فعال تبدیل می‌شود و در نتیجه علائم سمیت اپیوئیدها بروز می‌یابد؛ در مقابل، تجویز ترامادول در فردی که از نظر فعالیت کاتالیتیک CYP2D6 ضعیف است، می‌تواند باعث کاهش اثربخشی آن شود، زیرا ترامادول برای بروز اثرات خود نیازمند فعال شدن توسط آنزیم مزبور است (۳۳۴). امروزه به کمک کیت‌های مخصوصی می‌توان فعالیت کاتالیتیک این آنزیم را نیز مانند بسیاری از آنزیم‌های مهم دیگر دخیل در تعیین سرنوشت داروها در بدن انسان در بیمار بررسی کرد و سپس بر اساس نتایج حاصل دوز بهینه متناسب با شرایط وی را تنظیم نمود. به نظر می‌رسد این کیت اولین بار به همت و با همکاری تیم‌های تحقیقاتی دو شرکت بزرگ Hoffman-La RocheTM و AffymetrixTM طراحی و به بازار دارویی شده است. یکی دیگر از فواید مهم نتایج حاصل از مطالعات فارماکوژنومیکس کمک به کشف و شناسایی ژن‌های دخیل در بروز واکنش‌های ناخواسته دارویی است. به نظر می‌رسد با استفاده از این یافته‌ها بتوان در آینده‌ای نزدیک ابزاری طراحی کرد که به ما در تشخیص وجود یا عدم وجود این‌گونه ژن‌ها در ژنوتیپ یک فرد پیش از تجویز دارو کمک نماید.

پیش‌تر نیز به صورت جسته‌گریخته اشاره کردیم که تکیه بر یکی از دستاوردهای مهم پروژه ژنوم انسان، یعنی علم فارماکوژنومیکس، به ما کمک می‌کند تا منشأ ژنتیکی اختلاف شدت پاسخ‌دهی افراد نسبت به یک رژیم دارودرمانی خاص را دریابیم. به عنوان مثال، گاهی اوقات اختلاف مشاهده شده بین بیماران مختلف از نظر میزان اثربخشی یک دارو ناشی از تفاوت شدت متابولیزم آن دارو بین افراد مزبور است. به بیان دیگر ژن کدکننده توالی آمینواسیدی آنزیم یا آنزیم‌هایی که در متابولیزم و حذف آن دارو نقش عمده دارند، در همه اشخاص به یک اندازه بیان نمی‌شود و به همین دلیل برخی بیماران دارو را با سرعت و شدت بیش‌تر و بعضی با سرعت و شدت کم‌تر از بدن خود حذف می‌کنند. حال اگر پیش از تجویز دارویی که سوبسترای عمل متابولیک آنزیم‌های دارای پلی‌مورفیسم ژنتیکی است، توالی DNA بیمار تعیین شود، می‌توان میزان اثربخشی درمان با داروی مورد نظر را در وی تا حد زیادی پیش‌بینی کرد و در صورت لزوم برای بالا بردن احتمال موفقیت درمان، در رژیم دارودرمانی تجویز شده اصلاحاتی به عمل آورد. این عمل باعث می‌شود طول دوره درمان تا حد زیادی

¹ Ingleman - Sunderberg

کاهش یابد، نیاز به انجام آزمون و خطا به حداقل برسد و همکاری بیمار با کادر ارائه دهنده خدمات بهداشتی درمانی نیز به مقدار قابل توجهی افزایش یابد. چندی پیش مقاله‌ای از جووین میر^۱ و جفری گینزبرگ^۲، محققین شاغل در واحد تحقیق و پیشرفت کارخانه داروسازی Millenium Pharmaceuticals Inc. در نشریه *Current Opinion in Chemical Biology* با موضوع روش‌های تعیین اختلافات موجود میان بیماران مختلف از نقطه نظر پاسخ به رژیم‌های دارودرمانی و نقش فارماکوژنومیکس در این میان، به چاپ رسید؛ این دو پژوهشگر در قسمتی از مقاله خود می‌نویسند:

«اگرچه موضوع وجود اختلافات بین‌فردی^۳ و درون‌فردی^۴ از نظر میزان پاسخ‌دهی به یک رژیم دارودرمانی یا میزان استعداد ابتلا به یک بیماری یا پیش‌آگهی یک اختلال بالقوه کشنده بحث جدیدی نیست و نقش ژنتیک در بروز آن‌ها نیز بر همگان آشکار است، اما این‌که ما با استفاده از تکنیک‌های نوین به تعیین پروفایل ژنتیکی افراد بپردازیم و از طریق بررسی میزان بیان یک یا چند ژن خاص در سلول‌های بدن بیمار میزان اثربخشی رژیم دارودرمانی تجویز شده را پیش‌بینی نماییم، رویکرد کاملاً جدیدی است. خوش‌بختانه امروزه با برخورداری از تکنولوژی مدرن *Microarray* شیشه‌ای^۵ و نایلونی^۶ که به ما کمک می‌کنند شدت بیان چیزی نزدیک به سی هزار نوع ژن را در نمونه‌های بیولوژیک تهیه شده از ده‌ها و یا شاید بتوان ادعا کرد صدها نفر بیمار، طی مدت زمانی کوتاه و با ضریب دقتی بالا اندازه‌گیری کنیم، می‌توانیم این اختلافات را در سطوح مختلف *DNA*، *mRNA* و پروتئین ردیابی نماییم.» (۳۳۵)

مطالعات فارماکوژنومیکس به محقق این امکان را می‌دهد که ژن مسؤوّل بروز یک عارضه جانبی خاص مانند رابدومیولیز^۷ ناشی از داروی *Baycol™* را در پروفایل ژنوم بیماری که کاندیدای دریافت این داروست، جستجو کند و در صورت اثبات وجود و فعالیت ژن مزبور از تجویز دارو برای وی خودداری نماید. این رویکرد تفاوت بسیار زیادی با جزئیات کنونی فرآیند طراحی و کشف مولکول دارویی، یعنی آزمایش داروی طراحی شده برای درمان یا کنترل بیماری‌های انسان بر روی گونه‌های جانوری دارد. در بخش دیگری از مقاله میر و گینزبرگ آمده است:

¹ Joanne M. Meyer

² Geoffrey S. Ginsberg

³ Interindividual differences/variation

⁴ Intraindividual differences/variation

⁵ Glass microarray technology

⁶ Nylon microarray technology

⁷ Rhabdomyolysis

«هم‌زمان با معرفی تکنولوژی نوین و کارآمد Microarray روش‌های جدیدی نیز جهت نمونه‌برداری از بافت‌ها و مایعات بیولوژیک بدن بیماران و آنالیز و تعیین ساختار نوکلئیک-اسیدها و پروتئین‌های موجود در آن طراحی شده و در سطح گسترده‌ای مورد استفاده قرار گرفته است. البته پیش از این نیز نیای این روش‌ها در مطالعات طراحی و کشف مولکول‌های دارویی جدید و کارآزمایی‌های بالینی که با هدف شناسایی و تعیین غلظت نشان‌گرهای زیستی مرتبط با اختلالات و بیماری‌های گوناگون در مایعات بدن و از جمله پلاسما انجام می‌شدند، به عنوان یک شیوه‌نامه رسمی و متبع مطرح بودند؛ لازم به ذکر است که بسیاری از این‌گونه کارآزمایی‌های بالینی در آغاز با یک جمعیت محدود از افراد سالم آغاز می‌شدند و به تدریج به سمت و سوی مطالعه بر روی جمعیت‌های بزرگ‌تر سوق می‌یافتند.» (۳۳۶)

اکنون از شما مخاطبین محترم سطور این کتاب می‌خواهیم، خود بر مسند قضاوت بنشینید و به این پرسش اساسی پاسخ دهید:

چگونه می‌توان با وجود این همه اختلافات ژنتیکی میان انسان‌های مختلف و حتی تفاوت میزان اثربخشی یا احتمال بروز عوارض جانبی یک دارو در یک فرد انسانی در مقاطع زمانی و شرایط گوناگون، انتظار داشت نتایج آزمایش یک دارو بر روی جانورانی چون موش، شپانزه، سگ، گربه و پرندگان که بی‌تردید هیچ یک به اندازه یک انسان نسبت به سایر هم-نوعان او قرابت ژنتیکی ندارند، بتواند محک خوبی برای قضاوت درباره درصد موفقیت یک پروژه طراحی و ساخت دارو با مصرف انسانی باشد؟ بی دلیل نیست که امروزه از هر ۱۰۰ داروی تأیید شده در مطالعات فاز پیش‌بالینی، ۹۰ مورد در کارآزمایی‌های بالینی رد می‌شوند- !!! (۳۳۷) به نظر شما زمان آن نرسیده است که با تکیه بر دستاوردهای علم ژنتیک و به ویژه فارماکوژنومیکس تحولی بنیادین در فرآیند سنتز و تولید مولکول‌های دارویی، کنترل کیفیت و تأیید فرآورده‌های تهیه شده از آن‌ها و نهایتاً بازاریابی و عرضه محصولات مزبور در مقیاس گسترده ایجاد شود؟

بسیاری از صاحب‌نظران بر این باورند که اعمال قوانین و اصول فارماکوژنومیکس می-تواند به زودی از نرخ شیوع بسیاری از عوارض ناخواسته داروها به میزان قابل توجهی بکاهد و رژیم‌های دوزبندی دارو را تا حد زیادی بر اساس شرایط بیمار تنظیم نماید. این تغییرات در صورت وقوع، ضمن کاستن از هزینه‌های مربوط به استفاده از خدمات بهداشتی - درمانی و تسریع روند درمان، موجب کاهش تعداد دفعات مراجعه بیماران به مطب پزشک و بستری شدن آن‌ها در بیمارستان می‌شود و به مقدار قابل توجهی بر نرخ بهره‌وری می‌افزاید. از سوی دیگر اتخاذ این رویکرد فرآیند طراحی و کشف مولکول‌های دارویی جدید را سرعت می‌بخشد، از هزینه مادی و معنوی انجام کارآزمایی‌های بالینی که طولانی‌ترین و هزینه‌برترین فاز این

فرآیند است و به تبع آن از قیمت تمام شده دارو می‌کاهد و تعداد فرآورده‌های دارویی ارائه شده به بازار را در بازه زمانی مشخص افزایش می‌دهد. نزدیک به یک دهه پیش، محققین و سیاست‌گذاران پیش‌بینی می‌کردند که تا سال ۲۰۰۷ میلادی نزدیک به نیمی از تمام کارآزمایی‌های بالینی در حال انجام شامل مطالعات تعیین ژنوتیپ باشند و فرآورده دارویی مورد مطالعه تنها بر روی اشخاصی آزمایش گردد که از نظر پروفایل ژنتیکی برای این کار مناسبند. یکی از شگفت‌انگیزترین جنبه‌های کاربرد فارماکوژنومیکس توانایی آن برای بازگرداندن شماری از داروهای جمع‌آوری شده از بازار دارویی به عرصه فروش و مصرف است. در مواردی که یک فرآورده دارویی به علت بروز یک عارضه جانبی جدی و خطرناک نادرالوقوع مانند نارسایی حاد و شدید کلیه در درصد کمی از بیماران از بازار دارویی جمع می‌شود، عملاً سایر بیماران نیازمند به درمان نیز که احتمال بروز عارضه مزبور در آن‌ها اندک است، از دریافت دارو محروم می‌شوند؛ حال فرض کنید ما با استفاده از روش تکرارپذیر، غیر تهاجمی، سریع، کم‌هزینه و دقیقی که ضریب خطای آن بسیار ناچیز است، پیش از شروع درمان بیمار، ژن مسؤوول بروز این عارضه ناخواسته را در پروفایل ژنوم وی جستجو کنیم و متوجه شویم که ژن مزبور در این شخص غیرفعال بوده و بیان نمی‌شود؛ آیا هم‌چنان باید از تجویز داروی جمع‌آوری شده از بازار برای چنین بیماری خودداری کنیم؟ در نگاه اول به نظر نمی‌رسد با وجود اطلاع از احتمال ضعیف بروز عارضه، خودداری از تجویز دارو اقدامی منطقی باشد؛ هر چند بسیاری از کارشناسان و صاحب‌نظران با این عقیده به شدت مخالفند و آن را یک فتنه آشکار می‌خوانند!!!

در هر حال دیری نمی‌پاید که دستاوردهای گران‌بهای فارماکوژنومیکس رویکرد کهنه و از مد افتاده طراحی دارو بر اساس یک الگوی تک سایز قابل استفاده برای همگان!! را با رویکرد نوین طراحی و تجویز دارو بر اساس وضعیت هر بیمار جایگزین خواهد کرد. برخی مانند آلن روزز^۱، سرپرست تیم تحقیقات ژنتیک کمپانی معظم داروسازی GlaxoSmithKline معتقدند اتخاذ رویکرد جایگزین می‌تواند کمک شایان توجهی به سودآوری بیش‌تر فعالیت بازرگانی و اقتصادی شرکت‌های داروسازی کند. او در دفاع از نظر خود می‌گوید:

«یکی از بزرگ‌ترین مشکلاتی که امروزه صنایع داروسازی با آن مواجه هستند، اثربخشی ضعیف و نسبت نامناسب هزینه - کارایی محصولات آن‌هاست؛ این نقطه ضعف موجب شکل‌گیری اعتراضات دسته‌جمعی مردم و انتقاد دولتمردان و سیاست‌گذاران ارشد نظام بهداشت و درمان کشورها نسبت به عملکرد واحدهای تحقیق و پیشرفت کمپانی‌های داروسازی و علی‌الخصوص شرکت‌های مادر شده است. کاهش استقبال مردم و اعضای کادر

¹ Alan Roses

ارائه‌دهنده خدمات درمانی از بسیاری از محصولات ما فعالان صنعت داروسازی منجر به افت شدید نرخ برگشت سرمایه و سقوط ارزش افزوده شده است که اگر به همین شکل ادامه پیدا کند، بی‌تردید به ورشکستگی کامل این صنایع منجر می‌شود؛ رویدادی که بعید می‌دانم کسی از وقوع آن سود ببرد!!!» (۳۳۸)

هم‌اکنون متخصصین فارماکوژنتیک در سراسر جهان در حال مطالعه بر روی روش‌ها و تکنیک‌های نوینی هستند که با استفاده از آن‌ها می‌توان با ضریب دقت بالایی و پیش از شروع اقدامات درمانی تعیین نمود یک بیمار از مصرف داروی معینی سود می‌برد یا زیان می‌کند. ناگفته پیداست که پزشک پیش از تجویز یک فرآورده دارویی برای درمان یا کنترل بیماری یک شخص معین، ابتدا باید بداند میزان اثربخشی و احتمال بروز واکنش‌های ناخواسته مرتبط با داروی مزبور منشأ ژنتیکی دارد یا خیر و سپس در صورتی که پاسخ پرسش فوق مثبت باشد، نسبت سود به زیان انتخاب دارو برای بیمار مورد نظر را ارزیابی کند. امروزه بسیاری از شرکت‌های بزرگ داروسازی جهان همراه با هر محصول خود یک کیت مخصوص تعیین پروفایل ژنتیکی بیمار قبل از آغاز درمان نیز معرفی می‌کنند و از این طریق هر روز بیش از دیروز زمینه را برای فراگیر شدن رویکرد انتخاب دارو بر مبنای شرایط بیمار مساعد می‌سازند. آن روز که اجتناب از انجام تست‌های تعیین پروفایل ژنتیکی پیش از نوشتن نسخه توسط پزشک عملی ضد اخلاقی و غیر قانونی محسوب شود، چندان دور نیست! (۳۳۹)

به نظر می‌رسد بررسی ژنوتیپ یک بیمار پیش از تجویز دارو برای وی، یکی از اخلاقی‌ترین و بهترین روش‌ها جهت انجام مطالعات طراحی و سنتز داروست. به کارگیری این روش به ما کمک می‌کند تا بتوانیم از بروز عوارض جانبی غیر قابل تحمل و غالباً پیش‌بینی ناپذیر در فرد تحت مطالعه پیش‌گیری نماییم. یکی از مهم‌ترین موانع موجود در برابر توسعه استفاده از این‌گونه روش‌ها برای بررسی ژنوتیپ بیماران پیش از تجویز دارو، هزینه بسیار بالایی است که تولیدکننده یا تجویزکننده دارو برای پیاده‌سازی آن‌ها متحمل می‌شوند. طبق آمار موجود، توالی‌یابی کامل ژنوم یک انسان در حال حاضر چیزی نزدیک به یک و نیم میلیون دلار هزینه لازم دارد که رقم قابل توجهی به شمار می‌آید، اما دانشمندان بر این باورند که با پیشرفت تکنیک‌های علم فارماکوژنومیکس می‌توان همین حجم مطالعه را در مدت زمانی بسیار کوتاه‌تر و با هزینه‌ای به مراتب کم‌تر از رقم کنونی انجام داد. به گفته اوژن چان^۱، مدیر اجرایی ارشد شرکت US GenomicsTM، تیم تحقیقاتی این شرکت موفق به طراحی روشی شده‌اند که با تکیه بر آن می‌توان ۲۰۰۰۰۰ باز یک درشت مولکول DNA را در خلال مدت چند میلی‌ثانیه توالی‌یابی نمود. وی اظهار امیدواری کرده است شرکت وی ظرف مدتی نزدیک به سه تا چهار سال بتواند روشی را به جامعه علمی جهان معرفی کند که با استفاده از آن بتوان ظرف مدت نیم ساعت کل DNA یک سلول انسان را توالی-

¹ Eugene Chan

یابی نمود (۳۴۰). اعضای تیم پژوهشی شرکت دیگری به نام EpigenomicsTM اخیراً موفق به طراحی روشی برای بررسی و تشخیص وقوع واکنش متیلاسیون^۱ بر روی باز آلی سیتوزین^۲ در هزاران نقطه از یک درشت مولکول DNA و در قالب یک مطالعه منفرد شده‌اند. فایده مهم تعیین بازهای سیتوزین متیله شده موجود در توالی پلی‌نوکلئوتیدی ماده ژنتیکی یک سلول انسانی - که از آن با عنوان اثر انگشت متیلاسیون^۳ نام می‌برند - این است که می‌توان به کمک آن بافت‌های مختلف را دسته‌بندی کرد و از این دسته‌بندی برای تشخیص مرحله‌ای از سرطان که شخص بدان مبتلاست و همچنین تشخیص ماهیت بیماری‌ها و اختلالات بسیار پیچیده ژنتیکی بهره برد.

مانع بزرگ دیگری که در برابر فراگیر شدن روش‌های انجام مطالعات فارماکوژنومیکس در میان کلیه تولیدکنندگان محصولات دارویی در سراسر جهان قد علم کرده است، تکیه این مطالعات بر اهمیت مقوله به حداقل رساندن سایز جمعیت افراد انسانی دریافت‌کننده دارو و تضاد آن با هدف اصلی از انجام یک فعالیت تجاری پایدار در نظام اقتصادی آزاد و کنترل شده، یعنی کسب سود بیش‌تر و تأمین هزینه‌های لازم برای انجام مطالعات سنگین مرتبط با فرآیند طراحی و سنتز دارو و همچنین عملیات بازاریابی^۴ می‌باشد. برخی از صاحب‌نظران و کارشناسان علوم بیولوژیک و از جمله رابرت توت^۵، مدیر با سابقه بنیاد تکنولوژی پزشکی EGM Capital می‌گویند وجود این واقعیت آشکار باعث کند شدن روند رو به گسترش گرایش کمپانی‌های داروسازی به مطالعات فارماکوژنومیکس شده است (۳۴۱). مانع بسیار مهم دیگر، خود FDA و سایر سازمان‌ها و نهادهای نظارت بر کیفیت فرآورده‌های دارویی تولید و عرضه شده به بازار دارویی است؛ صرف نظر از برخی پزشکان و محققین علوم دارویی که هنوز درباره میزان اعتبار نتایج حاصل از مطالعات حیوانی و درستی یا نادرستی عمل تعمیم نتایج مطالعات مزبور به انسان به یک دیدگاه قطعی نرسیده‌اند، نهاد-های دولتی فعال در عرصه نظارت بر کیفیت فرآورده‌های دارویی نیز هم‌چنان بر اهمیت انجام مطالعات حیوانی و به خصوص آن دسته از مطالعات مزبور که سمیت مولکول دارویی جدید را مورد بررسی قرار می‌دهند، انگشت تأکید می‌نهند. تنظیم‌کنندگان و تصویب‌کنندگان این قوانین در دفاع از مصوبات خود، ادعا می‌کنند ضریب ایمنی مولکول‌های دارویی تست شده بر روی حیوانات برای انسان بالاتر است و معتقدند این‌گونه مولکول‌ها سلامت وی را کم‌تر در معرض خطر قرار می‌دهند؛ اما همان‌طور که پیش از این نیز به دفعات اشاره کردیم، یافته‌های

¹ Methylation reaction

² Cytosine

³ Methylation fingerprints

⁴ Marketing operations

⁵ Robert Toth

فصل ۷: جایگزینی مدل‌های حیوانی در آزمایش داروها ۲۵۳

حاصل از مطالعات حیوانی به هیچ وجه نمی‌توانند ایمنی دارو را برای استفاده در انسان تضمین کنند و هم‌اکنون گزارش‌های بسیار متعددی از بروز واکنش‌های سمی تهدیدکننده حیات، در نتیجه تجویز داروهایی که از آزمون‌های پیش‌بالینی سرفراز بیرون آمده‌اند، در مرحله کارآزمایی بالینی و برای داوطلب انسانی موجود است که همگی صحت و قطعیت نظریه محققین FDA را مبنی بر نقش مثبت مطالعات حیوانی در ارتقاء سطح ایمنی دارو برای انسان زیر سؤال می‌برند.

جالب است بدانید که طبق گزارش نشریه Obstetrics & Gynecology بیش از نود درصد داروهایی که از سال ۱۹۸۰ میلادی به بعد، توسط سازمان غذا و داروی امریکا برای عرضه به بازار دارویی مجوز دریافت کرده‌اند، پیش از ورود به بازار از نظر خواص تراتوژنیک به درستی مورد مطالعه قرار نگرفته بوده‌اند. از سوی دیگر، اثربخشی و سمیت بسیاری از دارو-های مزبور پس از ورود به بازار نیز چنان‌که باید، پیگیری نشده و به بیان ساده‌تر فاز مطالعات موسوم به Post - Marketing Surveillance یا «نظارت بر اثربخشی و سمیت فرآورده دارویی پس از ورود آن به بازار» اصلاً در مورد آن‌ها انجام نپذیرفته است و از این رو می‌توان با قطعیت ادعا کرد امکان آن‌که مصرف این فرآورده‌های دارویی در زنان باردار منجر به بروز نقایص مادرزادی یا وراثتی در نوزادان آن‌ها شود، به هیچ وجه منتفی نیست؛ در این میان البته FDA نیز مقصر است، زیرا این عالی‌ترین نهاد نظارت بر نحوه طراحی، ساخت، عرضه و مصرف فرآورده‌های دارویی در جامعه هنوز قوانین مدونی برای بازخواست مدیران و محققین شرکت‌های داروسازی در هنگام مشاهده سرپیچی آن‌ها از انجام مطالعات Post - Marketing Surveillance وضع نکرده است. قابل ذکر است که پژوهشگران با تکیه بر نتایج مطالعات فارماکوژنومیکس ثابت کرده‌اند وجود اختلاف ژنتیکی در پاسخ افراد مختلف به یک دارو و میزان استعداد آن‌ها برای بروز عوارض جانبی ناشی از آن، اختلاف موجود بین افراد گوناگون از نظر پتانسیل ابتلا به برخی انواع سرطان و تفاوت سرطان‌ها از نقطه نظر شدت پیشروی و ورود یا عدم ورود بافت تومورال به فاز متاستاز حتی در بین دو شخص که از یک پدر و مادر متولد شده‌اند نیز دیده می‌شود. پس وقتی شاهد این همه تفاوت، حتی میان فنوتیپ دو شخص با ژنومی بسیار مشابه یکدیگر هستیم، چگونه می‌توانیم این قدر با خونسردی و قطعیت آهنین ادعا کنیم که مطالعه بر روی نمونه حیوانی ملاک خوبی برای قضاوت درباره مناسب بودن یا نبودن یک مولکول دارویی برای ورود به فاز کارآزمایی‌های بالینی است؟ آیا هنگام آن فرا نرسیده است که کمی در باورهایمان تجدید نظر نماییم؟

فصل ۸

چگونه فن آوری نوین می تواند جایگزین

حیوانات آزمایشگاهی مورد استفاده در

تحقیقات علوم پزشکی و زیستی شود؟

گرایش بشر به استفاده از ابزارهای نوین بیش از هر عامل دیگری در پیشرفت و تکامل دانش امروز نقش داشته است.

سر همفری دیوری (۱۸۲۷ - ۱۷۷۸ میلادی)

پیشرفت چشمگیر دانش پزشکی طی دو قرن اخیر نقش بسیار مهم و غیر قابل انکاری در افزایش سن امید به زندگی^۱ و میزان احتمال بقای افراد پس از ابتلا به بیماری‌هایی که زمانی جزء بیماری‌های بسیار کشنده طبقه‌بندی می‌شدند، داشته است. باب سینکلر^۲، یکی از اشخاصی است که به مدد این پیشرفت قابل توجه، بعد از دو بار تجربه حمله قلبی در طول مدت پنج سال گذشته و در شرایطی که انتظار می‌رفت نتواند از مهلکه نارسایی قلبی جان سالم به در ببرد، به زندگی طبیعی یک فرد مولد و فعال در عرصه اجتماع بازگشت و اکنون که سال‌های پایانی دهه ششم زندگی خود را می‌گذرانند، مردی است شادمان، فعال و پرانرژی؛ تو گویی این همان کسی نیست که چندی پیش دو حمله قلبی را تجربه نموده است!! داستان وقوع این حملات قلبی از آنجا آغاز می‌شود که باب یک روز به هنگام برگشت از تمرین گلف که عادت همیشگی و روزانه او بود، احساس کرد صدای ناآشنایی شبیه به آوای "Hum" از قفسه سینه‌اش به گوش می‌رسد. وی با شنیدن این صدا بلافاصله پشت میز کارش نشست، یکی از کتوهای میز را بیرون کشید و دستگاهی به اندازه یک دوربین عکاسی دیجیتال را از آن خارج کرد. باب دستگاه را روی پوست ناحیه قفسه سینه خود قرار داد و آن را با الگوی موجی در جلو و عقب قفسه سینه به حرکت درآورد؛ اطلاعات جمع‌آوری شده توسط این دستگاه که معیار بسیار خوبی برای پایش سلامت عملکرد عضله قلب، تشخیص اختلالات احتمالی آن و کنترل و مدیریت این اختلالات است، از طریق خط تلفن به سمع و نظر پزشک

¹ Life expectancy

² Bob Sinclair

متخصص قلب و عروق معالج باب رسید و وی پس از مشاهده اطلاعات مزبور به بیمارش اطمینان داد دفیبریلاتور خودکار داخلی درست کار می‌کند و او می‌تواند بدون نگرانی از خانه بیرون برود و از بقیه روزش لذت ببرد.

یکی از ابزارهایی که دستاورد مسلم علم پزشکی امروز است، دستگاهی است به نام Automatic Internal Defibrillator یا AID که رویکرد استفاده از آن به عنوان یک جسم کاشتنی در قفسه سینه بیمار مبتلا به نارسایی قلبی یا شخصی که در معرض بروز حمله قلبی می‌باشد، از سال ۱۹۸۰ میلادی به بعد در میان پزشکان رایج شد. این دستگاه یک ابزار مکانیکی است که با نوعی باتری لیتیومی کار می‌کند و علاوه بر اندازه‌گیری ضربان قلب شخص در مواقع ضروری با اعمال شوک الکتریکی^۱ می‌تواند بافت قلب فیبریله شده و منقبض را به حالت طبیعی و دفیبریله خود برگرداند. دستگاه AID حافظه‌ای دارد که در آن تعداد دفعات اعمال شوک الکتریکی به قلب بیمار ثبت می‌شود و به پزشک معالج کمک می‌کند تا با توجه به آن از وضعیت سلامت قلب بیمار خود آگاهی یابد. نوع خاصی از این ابزار دارای قابلیت انتقال اطلاعات حافظه خود به پزشک معالج، از طریق به کارگیری خطوط ارتباط تلفنی یا اینترنتی نیز هستند و این قابلیت شگرف به بیمار امکان می‌دهد تا بدون نیاز به مراجعه مکرر به پزشک، وی را از وضعیت سلامت خود مطلع سازد و در صورت لزوم از دستورات و توصیه‌های او بهره‌مند شود. اهمیت این موضوع به ویژه هنگامی بهتر و بیش‌تر مشخص می‌شود که بدانیم گاهی اوقات اعمال شوک الکتریکی نا به جا و تنها ناشی از وجود یک نقص فنی در ساختار و عملکرد دستگاه دفیبریلاتور است؛ در این‌گونه موارد، تشخیص این‌که علت اعمال شوک یک نقص فنی در دستگاه بوده یا شوک مزبور حقیقتاً برای نجات جان بیمار به وی داده شده است، بسیار اهمیت دارد. لازم به ذکر است که در سال ۲۰۰۱ میلادی، نزدیک به ۸۰۰۰۰ نفر بیمار در سراسر جهان تحت عمل جراحی کاشت AID قرار گرفتند.

یکی از مهم‌ترین وجوه تمایز پزشکان امروز و یک صد سال پیش، بهره‌مندی از دانش گسترده‌تر و هم‌چنین دسترسی به تکنولوژی بسیار تکامل‌یافته و پیشرفته پزشکی نوین است؛ اما نباید از یاد برد که این حجم عظیم اطلاعات و این تکنولوژی پیشرفته تنها زمانی می‌تواند برای ارتقاء سطح سلامت یک جامعه سودمند باشد که پیش از آن، روش‌های کارآمدی جهت تشخیص بیماری‌ها با قطعیت و ضریب اطمینان بالا ابداع و رژیم مناسب برای مدیریت و درمان آن‌ها طراحی شده باشد. هر یک از ما به احتمال زیاد تاکنون لااقل یک بار صحنه معالجه یک بیمار قلبی به وسیله کاردیولوژیست را دیده‌ایم. بسیار پیش می‌آید که پزشک متخصص قلب و عروق با استفاده از استتوسکوپ یا گوشی پزشکی به صدای قلب یک بیمار

^۱Heart beat

گوش فرا داده و وجود صدای Murmur را تأیید می کند، اما نظر وی پس از انجام اکوکاردیوگرافی با استفاده از امواج فراصوت تغییر می نماید. امروزه یک متخصص بیهوشی^۱ به کمک استفاده از تکنولوژی پیشرفته CO2 می تواند دقیقاً مطمئن شود که لوله تراشه^۲ یا همان لوله کمک تنفسی را در جای مناسب و صحیح خود قرار داده است یا خیر و همچنین با استفاده از روشی موسوم به Pulse Oximetry می تواند فشار جزئی^۳ اکسیژن خون بیمار را لحظه به لحظه اندازه گیری نماید و از این طریق پیش از وقوع هیپوکسی (کاهش فشار جزئی گاز اکسیژن خون) که می تواند بسیار کشنده نیز باشد، تمهیدات لازم را بیندیشد و به مرحله اجرا بگذارد.

لاکیشا مایکلز^۴، بانوی ۴۸ ساله شاغلی است که مانند بسیاری از زنان فعال در عرصه های اجتماعی درگیری فکری و شغلی فراوان دارد. او مدیر یک شرکت مالی و سرمایه گذاری واسطه است و هر لحظه با انبوهی از تنش های روحی دست و پنجه نرم می کند. چندی پیش این خانم مدیر در اثر بروز حملات شدید استفراغ، سردرد و بروز برخی مشکلات بینایی به مطب پزشک داخلی معالج خود مراجعه کرد. بررسی های بیش تر نشان داد وی در پرده مننژ سیستم اعصاب مرکزی خود یک تومور دارد. تقریباً همه ساله چیزی حدود ۱۰۰۰۰۰ نفر از مردم ایالات متحده مبتلا به تومور مغزی تشخیص داده می شوند. بیماری خطرناکی که در چند دهه اخیر تنها از طریق روش های تهاجمی مانند جراحی قابل درمان بوده است.

یکی از مهم ترین دغدغه های جراحان مغز و اعصاب، برداشتن و درمان تومور مغزی با استفاده از روش جراحی است. همه به خوبی می دانیم که جراحی و برداشتن تومور مغزی کار چندان ساده ای نیست. این که یک جراح مغز و اعصاب با تکیه بر روش های کلاسیک جراحی توموری را از مغز شخصی خارج سازد، بدون آن که کوچک ترین بخشی از بافت طبیعی مغز وی دچار صدمه شود، به هیچ وجه با سایر انواع جراحی هایی که با هدف خارج سازی تومور از نواحی دیگر بدن و از جمله بافت پوست، روده یا کبد انجام می پذیرند، قابل مقایسه نیست. بافت سیستم اعصاب مرکزی بر خلاف بافت کبد یا روده قابلیت ترمیم یا هیپرتروفی ندارد و به همین خاطر اگر دچار آسیب شود، ممکن است هیچ گاه نتواند به وضعیت اولیه خود بازگردد. خوش بختانه پزشکی امروز این مشکل را نیز به خوبی حل کرده است. استفاده از نوعی چاقوی جراحی موسوم به چاقوی گاما (γ Knife) به جراحان امکان می دهد بدون آن که خود را

¹ Anesthesiologist

² Endotracheal tube

³ Partial pressure

⁴ Lakeisha Michaels

گرفتار محدودیت‌های دست و پا گیر جراحی با تیغ جراحی معمولی یا اسکالپل^۱ نمایند، در مدت زمانی نسبتاً کوتاه تومور مغزی را تقریباً به صورت کامل و بدون وارد نمودن کم‌ترین آسیبی به بافت عصبی سالم بردارند. این کار از طریق تعیین محل دقیق تومور، با استفاده از تکنیک‌های مکان‌یابی تصویری دو بعدی رایانه‌ای و متمرکز ساختن کل انرژی تشعشع بر روی بافت مزبور و پیگیری تغییراتی که در بافت تومورال در نتیجه پرتودهی روی می‌دهد، انجام می‌شود. از این روش برای درمان مننژیوما^۲، نورومای آکوستیک^۳، آدنومای هیپوفیز^۴ و بدشکلی‌های شریانی - وریدی^۵ استفاده می‌گردد. در تکنیک جراحی با چاقوی گاما خروجی ۲۰۱ منبع تشعشع الکترومغناطیسی را با هم ادغام کرده و در هیئت یک کانون کروی شکل روی بافت تومورال متمرکز می‌سازند. واضح است که اگر اختیار کنترل چاقوی گاما را به دست یک کامپیوتر بدهیم، خطاهایی که ممکن است به صورت بالقوه از ناحیه شخص جراح در زمینه تعداد دفعات به کارگیری چاقو و به حرکت درآوردن آن در مسیر مشخص بر روی بافت صادر شود و بیمار را دچار مشکلات جدی نماید، دیگر محلی از اعراب نخواهند داشت. تکنیک جراحی با چاقوی گاما برای از بین بردن بافت تومورال مغزی که در نتیجه متاستاز بافت سرطانی نواحی دیگر بدن به سیستم اعصاب مرکزی به وجود می‌آید نیز بسیار کارآمد است.

ابداع چاقوی گاما مرهون پیشرفت‌هایی است که در حوزه‌های مختلف علم، از ریاضی، کامپیوتر و روش‌های نوین آنالیز دستگاهی گرفته تا فیزیک، مهندسی مواد و انکولوژی روی داده است. جالب است بدانیم این دستاورد شگفت‌انگیز پروفیسور لارس لکسل^۶ و پروفیسور بورگ لارسون^۷، که دو تن از محققین برجسته سوئدی به شمار می‌آیند، بدون کمک گرفتن از تکنولوژی نوین تصویربرداری به کمک پدیده تشدید مغناطیسی هسته‌ای^۸ و گسیل پوزیترون^۹ به احتمال زیاد به این زودی‌ها پا به عرصه حیات نمی‌نهد. پیش از خلق روش‌های تصویربرداری نام برده شده اخیر، تکنیک‌های تصویربرداری و آنالیز کلاسیکی هم‌چون مقطع-نگاری کامپیوتری^{۱۰} یا روش سنتی آنالیز MRI به جراحان کمک می‌کرد محل قرارگیری تومور را به خوبی پیدا و از این یافته خود جهت درمان بیمار استفاده نمایند، اما متأسفانه

¹ Scalpel

² Meningioma

³ Acoustic neuroma

⁴ Pituitary adenoma

⁵ Arteriovenous malformations

⁶ Lars Leksell

⁷ Borge Larsson

⁸ Magnetic Resonance Imaging (MRI)

⁹ Positron Emission Tomography (PET)

¹⁰ Computerized Tomography (CT)

هیچ یک از آن ها قابلیت آن را نداشتند که در اتاق عمل و حین انجام جراحی یک بیمار بیهوش با هدف خارج سازی تومور از مغز وی مورد استفاده قرار گیرند؛ در واقع یکی از مهم ترین موانع استفاده از فرم کلاسیک دستگاه MRI در اتاق عمل، جذب وسایل جراحی به وسیله میدان مغناطیسی قدرتمند آن بود!!

مزیت تکنیک MRI مورد استفاده جراحان مغز و اعصاب امروزی که یکی از نخستین آن ها Polestar N10 نام دارد و به وسیله شرکت فن آوری و مهندسی پزشکی Odin™ طراحی و ساخته شده است، بر نیاکانش در قدرت بسیار بالای میدان مغناطیسی به کار گرفته شده در طراحی آن و همچنین توانایی خارق العاده اش در تعیین دقیق نقطه شروع و پایان بافت سرطانی در مغز است. این مزیت مهم به جراحان امکان می بخشد بافت تومورال را بدون آن که کوچک ترین آسیبی به بافت طبیعی و سالم مغز بزنند بردارند. به علاوه از آن جا که مغز معمولاً در حین جراحی دچار جابه جایی های مختصری می شود، بسیاری از جراحان ترجیح می دهند ابزاری در اختیار داشته باشند که با استفاده از آن بتوانند لحظه به لحظه جراحی را با تصاویر به دست آمده از بافت CNS پیگیری کنند و مجبور نباشند محل بافت تومورال را با توجه به تصاویر MRI قبلی حدس بزنند. پیداست که احتمال خطا در تشخیص محل دقیق تومور و در نتیجه شانس تخریب بافت سالم در رویکرد مبتنی بر استفاده از تصاویر MRI تهیه شده در فاز پیش از جراحی و تعیین محل مزبور بر اساس حدس و گمان خیلی بیش تر است و این واقعیت می تواند دلیلی کافی برای اثبات اهمیت وجود روشی جهت تهیه تصاویر دقیق از بافت مغز در حین عمل جراحی تلقی گردد.

پیشرفت تکنولوژی چگونه به پیشرفت علم پزشکی منجر شده است؟

اگر بخواهیم واقع بین باشیم، باید بگوییم ریشه اصلی هر گونه تحول چشمگیری که در علم پزشکی روی داده است، تکنولوژی است. به بیان دیگر کمک تکنولوژی به پیشرفت این علم تنها به یکی دو قرن اخیر محدود و منحصر نمی شود. حدود سال ۱۵۹۰ میلادی بود که زاکاریاس یانسن^۱ عینک ساز هلندی، مبانی کلی پدیده میکروسکوپی و مکانیزم عمل میکروسکوپ را تئوریزه و تشریح کرد و امروز نیز می بینیم که این ابزار قدرتمند تصویربرداری هنوز یکی از مهم ترین و استراتژیک ترین ابزارهای مطالعه و تحقیق در علوم بیولوژیک به شمار می رود. طرفه این که برخی از جدیدترین میکروسکوپ های رباتیک امروزی قادرند از کوچک ترین رویدادهای درون سلولی پرده برداشته و حتی جزئیات فرآیند بیان ژن و ساخت

^۱ Zacharias Janssen

پروتئین را نیز به خوبی ردیابی کنند و به نمایش بگذارند (۳۴۲). اختراع افتالموسکوپ^۱ در سال ۱۸۵۱ میلادی، پزشکان را قادر ساخت با دقت بیش‌تری فضای درون کره چشم را به نظاره بنشینند؛ ابداع لارینگوسکوپ^۲ در سال ۱۸۵۶ امکان مطالعه بهتر حنجره^۳ و ساخت و معرفی اتوسکوپ^۴ به جامعه جهانی در سال ۱۸۶۰ زمینه را برای معاینه و تشخیص سریع‌تر و صحیح‌تر بیماری‌های گوش مساعد نمود. قرن بیستم میلادی قرن پزشکی هسته‌ای^۵، جراحی میکروسکوپی^۶، آندوسکوپی^۷، لاپاروسکوپی^۸، ایمپلنت‌های بافتی^۹، تونومتر^{۱۰}، میکروسکوپی آکوستیک^{۱۱} و سیگموئیدوسکوپی^{۱۲} است. امروزه از روش‌های پزشکی هسته‌ای به منظور تشخیص و ارزیابی شدت سرطان، بررسی سطوح هورمونی، مطالعه عملکرد ریه‌ها، غدد درون-ریز و کلیه پیش و پس از انجام جراحی و درمان بسیاری از بیماری‌های صعب‌العلاج گذشته مانند هیپرتیروئیدی یا پرکاری غده تیروئید، از تونومتر برای تشخیص زودهنگام گلوکوم یا بیماری آب سیاه چشم، از طریق بررسی و اندازه‌گیری فشار داخل کره چشم با کمک دمیدن هوا در خلاف جهت قرارگیری آن، از تکنیک جراحی میکروسکوپی برای ترمیم بافت‌ها و اعضای آسیب‌دیده بدن افراد مصدوم و پیشگیری از معلولیت جسمی دائمی آن‌ها، قرار دادن لوله در گوش نوزادان و کودکان جهت کاهش احتمال بروز و شدت عفونت گوش و پیشگیری از ناشنوایی، برداشتن دیسک غضروفی^{۱۳} موجود بین تنه مهره‌های ناحیه لومبار^{۱۴} در افراد مبتلا به هرنی دیسک کمر^{۱۵} و انجام جراحی‌های بسیار ظریف در ناحیه چشم و اعصاب - با هدف برداشتن تومورهای سیستم عصبی بدون صدمه زدن به بافت سالم و طبیعی - یا جراحی‌های میکروواسکولار^{۱۶} (۳۴۳، ۳۴۴، ۳۴۵، ۳۴۶) - که به جراح کمک می‌کند بافت تومورال عروق را بدون وارد آمدن کوچک‌ترین صدمه‌ای به ساختار عروق سالم بردارد - و

¹ Ophthalmoscope

² Laryngoscope

³ Larynx

⁴ Otoscope

⁵ Nuclear medicine

⁶ Microscopic surgery

⁷ Endoscopy

⁸ Laparoscopy

⁹ Tissue implants

¹⁰ Tonometer

¹¹ Acoustic microscopy

¹² Sigmoidoscopy

¹³ Microscopic discectomy

¹⁴ Lumbar vertebrae

¹⁵ Lumbar disk hernia

¹⁶ Microvascular surgery

همچنین حذف درصد قابل توجهی از بافت سرطانی در افراد مبتلا به اشکال پیشرفته سرطان سر و گردن از طریق جراحی، در عین بر جای خود باقی نهادن بخشی از بافت حنجره فرد که سالم بوده و دچار سرطان نشده است، به منظور حفظ توانایی تکلم بیمار، از آندوسکوپی معمولاً به منظور مطالعه فضای داخل قسمت فوقانی لوله گوارش و تشخیص تومورهای اولیه یا زخم‌های مخاطی معده و روده^۱ - بدون آن که کوچک‌ترین جراحی در بدن فرد ایجاد شود - از لاپاروسکوپی که مانند آندوسکوپی به ما کمک می‌کند به شیوه‌ای کاملاً غیرتهاجمی اعمال جراحی مورد نظر خود را انجام دهیم، برای برداشتن آپاندیس ملتهب و عفونی^۲، برداشتن کیسه صفرا^۳، برداشتن رحم^۴، ترمیم هرنی^۵ و حتی برداشتن کلیه‌ها و سایر انواع جراحی‌هایی که زمانی تنها با ایجاد یک برش بزرگ و بعضاً عمقی در بافت بدن بیمار امکان پذیر بود و در عین حال تحمل دوره بهبودی نسبتاً طولانی را نیز به وی تحمیل می‌کرد یا جراحی با هدف کاشتن یک سیستم دارورسانی یا ایمپلنت ارتوپدی و . . . در قسمتی از بدن، با اعمال یک برش کوچک که هم سریع‌تر بهبود یابد و هم احتمال عفونی شدن آن در قبل از شروع، حین جراحی و بعد از اتمام آن به حداقل ممکن برسد و بالأخره از میکروسکوپی آکوستیک و امواج فراصوت^۶ به منظور تشخیص برخی حالات طبیعی و غیرطبیعی در ساختارها و بافت‌های مختلف بدن استفاده می‌شود. علاوه بر این، علم پزشکی امروز به ما توانایی بخشیده تا به طراحی و ساخت انواع ایمپلنت‌های بافتی مانند چشم، ضربان‌ساز و دریچه قلب^۷، پوست و عروق خونی مصنوعی، پروتز آلت تناسلی^۸ و . . . بپردازیم، با کمک دستگاهی موسوم به Vacuum - assisted Closure Device از نکرور پوستی ناشی از ورود زهر مار به بدن مصدومین جلوگیری کنیم (۳۴۸)، با به کارگیری ایمپلنت‌های الکترونیکی به تحریک عصب شنوایی در افراد کم‌شنوا پرداخته، امکان شنیدن اصوات را برای آن‌ها فراهم نماییم، با ساخت عصای کامپیوتری مجهز به سونار^۹ (ردیاب صوتی) نابینایان را یاری دهیم تا

^۱ لازم به ذکر است که در برخی انواع آندوسکوپی، یک لیزر در انتهای پروب دستگاه قرار داده می‌شود که پس از ورود به داخل لوله گوارش، به سطح مخاط گوارشی پرتو لیزر می‌تاباند و آشکار ساز همراه آن با توجه به زاویه بازتابش پرتوهای منعکس شده از سطح بافت می‌تواند بافت تومورال یا زخمی (Ulcerative) را از بافت سالم تشخیص دهد (۳۴۷).

^۲ Appendectomy

^۳ Cholecystectomy

^۴ Hysterectomy

^۵ Hernia repair

^۶ Ultra-Sound Waves

^۷ Heart valve and pacemaker

^۸ Penile prosthesis

^۹ Sonar

بدون نیاز به کمک کسی بتوانند در خیابان‌ها و معابر عمومی راه بروند و یک زندگی طبیعی را تجربه کنند (۳۴۹)، با ساخت نوارهای محافظ نفوذناپذیر و قرار دادن آن‌ها در حاشیه زخم- های جراحی مانع از بروز عفونت ثانویه شویم (۳۵۰)، با استفاده از نرم‌افزارهای ویژه‌ای، نحوه معاینه بیمار با سیگموئیدوسکوپ را به دستیاران و پزشکان جوان بیاموزیم (۳۵۱)، به مدد تکنیکی موسوم به Cryoablation فیبرهای عصبی مسؤول انتقال پیام درد و بافت‌های سرطانی را با اعمال سرمای شدید به صورت لوکالیزه^۱ و با حداقل عوارض جانبی از بین ببریم و با کمک امواج فراصوت معکوس شده از نقطه نظر زمانی به تخریب سنگ‌های صفراوی و کلیه بپردازیم (۳۵۲).

یکی از متداول‌ترین اعمال جراحی که بیش‌تر به وسیله جراحان عمومی انجام می‌شود و تکنولوژی امروز سهم به سزایی در تحول شیوه‌های انجام آن داشته، جراحی فتق اینگوئینال^۲ است. امروزه استفاده از پروتزهای اینگوئینال در درمان این اختلال جایگاه ویژه‌ای ای دارد. خوب است بدانید پیش‌تر برای درمان این اختلال تنها کاری که انجام می‌شد دوختن بافت‌های بیرون زده به جای اصلی و طبیعی‌شان بود. متأسفانه به کارگیری این روش درمانی برای مدت بسیار کوتاهی می‌توانست بافت‌های بیمار را در وضع طبیعی خود نگاه دارد و در اکثر موارد مشکل مجدداً عود می‌کرد. ارمغان ارزشمند پزشکی امروز برای درمان فتق اینگوئینال، مجموعه‌ای منحصر به فرد از انواع پلیمرهاست که انعطاف‌پذیری و در عین حال استحکام فوق‌العاده‌ای دارند و از میان آن‌ها می‌توان به مواردی هم‌چون پلی‌پروپیلن^۳، پلی-استر^۴، پلی‌تترافلورواتیلن^۵ و فیلم هیدروفیل قابل جذب کلاژن^۶ اشاره کرد. این پلیمرها را می‌توان برای تهیه نخ‌های بخیه یا توری‌های قدرتمند نگه‌دارنده بافت، مورد استفاده قرار داد. مزیت بزرگ این توری‌های پلیمری آن است که به عضلات فرد فشار وارد نمی‌کنند و به همین خاطر وی می‌تواند در مدت کوتاه‌تری به زندگی طبیعی خود بازگردد.

امروزه بر خلاف گذشته دیگر برای تشخیص بدخیمی‌های بافت پوششی رحم^۷ از ابزارهای متداول مورد کاربرد جهت نمونه‌برداری از بافت زنده^۸ مانند قاشقک^۹ استفاده نمی‌-

^۱ Localized

^۲ Inguinal hernia

^۳ Polypropylene mesh

^۴ Polyester

^۵ Polytetrafluoroethylene

^۶ Absorbable hydrophilic collagen film

^۷ Uterine endometrium

^۸ Biopsy

^۹ Curette

کنند؛ زیرا هم اکنون روش هایی به مراتب دقیق تر و قابل اعتمادتر مانند فراصوت نگاری^۱ وجود وجود دارند که با ضریب خطایی کم تر از چهار درصد می توانند وجود یا عدم وجود بافت تومورال را در اندومتر رحم مشخص سازند (۳۵۳).

پیشرفت تکنولوژی مدرن به زمینه مطالعاتی متخصصین بیماری های مغز و اعصاب (- نورولوژیست ها^۲) و اختلالات شناختی - رفتاری^۳ (روان پزشکان^۴) نیز خدمات شایان توجهی توجهی کرده است. برای این دسته از شاغلین حرف پزشکی، آشنایی با پاتوفیزیولوژی بسیاری از بیماری های سیستم اعصاب مانند شیذوفرنی^۵، صرع^۶، اوتیسم^۷، سکته مغزی^۸ و صدمات صدمات مغزی ناشی از شیمی درمانی در کودکان به یمن وجود تکنولوژی MRI و fMRI^۹ - تصویربرداری عملکردی به کمک پدیده تشدید مغناطیسی هسته ای - و نقشه برداری از نواحی مختلف مغز و سایر قسمت های سیستم اعصاب مرکزی امکان پذیر شده است؛ همان چیزی که در نظرشان برای مدتی نسبتاً طولانی شکل و شمایل یک آرزوی دست نیافتنی را داشت. مگنتوانسفالوگرافی^{۱۰} روشی است که با تکیه بر آن می توان منبع فعالیت عصبی^{۱۱} را از رهگذر رهگذر تهیه تصاویری با حد تفکیک میلی ثانیه از بافت مغز تشخیص داد و fMRI با ارائه تصاویری منحصر به فرد به ما توان می بخشد عملکرد نواحی مختلف این بافت مهم را به صورت لحظه به لحظه پیگیری کنیم.

چند سال پیش مطالعه ای توسط تیم تحقیقاتی دانشگاه استنفورد به سرپرستی و نظارت پروفیسور ویکتور فیوش^{۱۲} استاد بازنشسته این دانشگاه انجام پذیرفت که طی آن از پزشکان یک منطقه خواسته شد ۳۰ دستاورد نوین و تأثیرگذار علم پزشکی را که از دیدگاه خودشان پیشرفت علمی به شمار می آید، به ترتیب شدت اثر مثبت آن ها بر ارتقاء سطح سلامت بیمار در قالب فهرستی مرتب نمایند و نقش پیشرفت تکنولوژی و متدهای سایر علوم را نیز در حصول پیشرفت های علمی مزبور مشخص سازند. به گفته فیوش، نتایج این مطالعه که در جدول ۱ - ۸ خلاصه شده است، نشان داد که از نظر پزشکان مزبور، تکنولوژی و روش -

¹ UltraSonography

² Neurologists

³ Mood - behavioral disorders

⁴ Psychologists

⁵ Schizophrenia

⁶ Epilepsy

⁷ Autism

⁸ Stroke

⁹ Functional MRI

¹⁰ Magnetoencephalography

¹¹ Neural activity source

¹² Victor R. Fuchs

های نوینی که در سایر شاخه‌های علوم و به ویژه دانش کامپیوتر، فیزیک و مهندسی مطرح است، به مراتب بیش‌تر از نظامات کلاسیک علوم زیستی و پزشکی در شکل‌گیری دستاورد-های طب مدرن نقش داشته‌اند (۳۵۴).

جدول ۱ - ۸ - رتبه‌بندی پیشرفت‌های حاصل شده در زمینه علوم پزشکی از دید پزشکان (بر اساس اهمیت آن‌ها در تحول علوم مزبور)^۱

رتبه	دستاورد پزشکی
۱	تصویربرداری به کمک پدیده تشدید مغناطیسی هسته‌ای (MRI) و مقطع‌نگاری کامپیوتری (CT Scanning) (*)
۲	سنتز و فرمولاسیون ترکیبات مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE)
۳	آنژیوپلاستی با بالون ^۲ (*)
۴	سنتز و فرمولاسیون ترکیبات خانواده استاتین ^۳
۵	تصویربرداری اشعه X از نسج نرم ناحیه سینه یا ماموگرافی ^۴ (*)
۶	پیوند با‌ی‌پس عروق کرونر ^۵ (*)
۷	سنتز و فرمولاسیون مسددهای انتخابی گیرنده هیستامین تیپ II و مهارکننده‌های پمپ پروتون ^۶
۸	مهارکننده‌های انتخابی بازبرداشت سروتونین ^۷ و نسل جدید داروهای ضد افسردگی از خانواده‌هایی غیر از SSRIs
۹	کاشت لنز مصنوعی به جای عدسی کدر شده در اثر ابتلا به آب مروارید (*)
۱۰	پروتزها و ایمپلنت‌های مفصل لگن و زانو (*)
۱۱	اولتراسونوگرافی ^۸ و اکوکاردیوگرافی ^۹ (*)
۱۲	آندوسکوپی دستگاه گوارش ^{۱۰} (*)
۱۳	سنتز و فرمولاسیون کورتیکوستروئیدهای قابل استفاده از راه استنشاق برای درمان آسم
۱۴	جراحی لاپاروسکوپی ^{۱۱}
۱۵	ضدالتهاب‌های غیراستروئیدی (NSAIDs) و مهارکننده‌های انتخابی سیکلواکسیژناز تیپ II

^۱ توجه داشته باشید که در جدول ۱ - ۸، آن دسته از دستاوردهای نوین علوم پزشکی که بیش و پیش از محققین علوم زیستی، مرهون نتایج پژوهش‌ها و تلاش‌های بی‌وقفه متخصصین علم فیزیک و شاخه‌های وابسته بدان است، با نماد ستاره مشخص شده‌اند.

^۲ Balloon angioplasty

^۳ Statins

^۴ Mammography

^۵ Coronary Artery Bypass Graft (CABG)

^۶ Proton Pump Inhibitors (PPIs)

^۷ Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs)

^۸ UltraSonography

^۹ Echocardiography

^{۱۰} Gastrointestinal endoscopy

^{۱۱} Laparoscopic surgery

۱۶	آنزیم های قلبی
۱۷	سننتر و فرمولاسیون مشتقات فلوئوروکینولون
۱۸	نسل جدید ترکیبات دارویی کاهنده قند خون
۱۹	طراحی و ابداع تستی مناسب جهت تشخیص ابتلا به HIV و ارائه روش هایی برای درمان یا کنترل بیماری
۲۰	سننتر و فرمولاسیون تاموکسیفن ^۱
۲۱	ابداع روشی جهت ردیابی آنتی ژن اختصاصی پروستات ^۲ در نمونه های بیولوژیک جهت تشخیص به هنگام هیپرپلازی یا اختلالات هیپر تروفیک پروستات
۲۲	سننتر و فرمولاسیون ضد دردهای اپیویدی موضعی و طولانی اثر
۲۳	ابداع روش هایی جهت تشخیص و درمان عفونت ناشی از هلیکوباکتر پیلوری ^۳
۲۴	ابداع روش تراکم سنجی یا دانسیتومتری استخوان ^۴
۲۵	سننتر و فرمولاسیون سفالوسپورین های نسل سوم ^۵
۲۶	سننتر و فرمولاسیون مسددهای کانال کلسیم ^۶
۲۷	سننتر و فرمولاسیون آرام بخش های داخل وریدی
۲۸	سننتر و فرمولاسیون سیلدنافیل ^۷ (Viagra™)
۲۹	سننتر و فرمولاسیون نسل جدید آنتی هیستامین های دارای حداقل اثر خواب آوری
۳۰	ابداع روشی جهت پیوند مغز استخوان

آرون فنستر^۸، مهندس هوا - فضا از مؤسسه تحقیقاتی رابرتس^۹ در مورد دستاورد های نوین علم بیوتکنولوژی برای بشریت می نویسد: «در طول یک دهه گذشته، ما شاهد پیشرفت های بی سابقه ای در زمینه های علمی گوناگون مانند زیست شناسی مولکولی، تکنیک های تصویربرداری متداول در پزشکی، فنون کامپیوتر و روش های محاسبه شاهد بوده ایم. اگرچه هر یک از این دستاوردها به نوبه خود، یک خط فکری یا بینش نوین و هیجان آور و در عین حال، ظرفیت هایی ارزشمند جهت فعالیت تحقیقاتی فراهم نموده، هنوز راه زیادی تا حصول دستاوردهای علمی انقلابی و دگرگون ساز باقی مانده است. به خاطر داشته باشیم که هم اکنون و در عصر پس از تکوین و تکامل علم ژنومیکس شرایط بسیار مناسبی جهت ادغام این حوزه های تخصصی در یکدیگر به منظور تغییر سرنوشت تاریخ علم در جهان فراهم آمده که به هیچ وجه نباید آن را از دست بدهیم. در پیش گرفتن این مسیر بی تردید، دیر یا زود ما را به آینده ای روشن در زمینه تکنولوژی های تصویربرداری در پزشکی و ابداع روش هایی مفید

¹ Tamoxifen

² Prostate Specific Antigen (PSA)

³ Helicobacter pylori

⁴ Bone densitometry methods

⁵ 3rd Generation of Cephalosporins

⁶ Calcium Channel Blockers (CCBs)

⁷ Sildenafil

⁸ Aaron Fenster

⁹ Robarts Research Institute

در فرآیند طراحی و سنتز مولکول‌های دارویی، ژنومیکس کاربردی و ارزیابی پروفایل فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک داروها در بافت‌ها و ارگانیزم‌های هدف رهنمون خواهد شد. « (۳۵۵)

جوایز نوبل

با توجه به این که پزشکی اساساً مبتنی بر علوم پایه و به خصوص شیمی و فیزیک کاربردی است، تعجب آور نیست اگر مدعی شویم بسیاری از پیشرفت‌های به دست آمده در حوزه فن‌آوری پزشکی نتیجه تحقیقات ارزشمند متخصصین شیمی و فیزیک هستند. با وجود آن که پرداختن مستقیم به موضوع دستاوردهای علوم پایه و تحقیقاتی که شایسته دریافت جایزه نوبل شده‌اند، خارج از مقوله اصلی مورد بحث در این کتاب است، اما آن را مطرح می‌سازیم تا تنها به عنوان مثنی نمونه خروار نشان دهیم تحقیقات علوم پایه تا چه حد در اکتشافات پزشکی و درمان اهمیت دارند.

فیزیک

✓ کشف اشعه X به وسیله ویلهلم کنراد رونتگن^۱ (برنده جایزه نوبل فیزیک ۱۹۰۱ میلادی): در هشتم نوامبر ۱۹۹۵ میلادی، ویلهلم رونتگن، فیزیکدان شهیر آلمانی وجود اشعه X را ثابت کرد. البته او هیچ‌گاه دقیقاً توضیح نداد که آزمایش‌های منتهی به کشف اشعه مزبور را چگونه انجام داده است، اما جالب است که خود وی اذعان داشت که این یک کشف کاملاً تصادفی بوده است. شواهد علمی نشان می‌دهد که اشعه X احتمالاً قبل از رونتگن نیز توسط عده‌ای از فیزیکدانان کشف شده، اما ظاهراً وی اولین کسی بوده که توصیفی از خصوصیات و ماهیت این اشعه ارائه نموده است. از جمله موارد کاربرد اشعه X، می‌توان به پرتودرمانی، تکنولوژی CAT Scanning و رادیوگرافی تشخیصی اشاره کرد. به علاوه کشف پرتو X گام مهمی در جهت کشف الکترون توسط دانشمندانی چون پروفیسور تامسون^۲ و هم‌چنین تکوین تئوری مدل اتمی^۳ در دهه‌های بعد توسط فیزیکدانان متأخر تلقی می‌شود. در یک کلام می‌توان گفت کشف اشعه X انقلابی عظیم در تاریخ حیات علم به شمار می‌آید. (۲۵۶)

^۱ Wilhelm Conrad Roentgen

^۲ Thompson

^۳ Atomic model

✓ کشف دو عنصر پولونیوم^۱ و رادیوم^۲ به وسیله ماری کوری^۳، پیر کوری^۴ و آنتوانین بکرل^۵ (برندگان جایزه نوبل فیزیک ۱۹۰۳ میلادی): این سه نفر با کشف دو عنصر پلونیوم و رادیوم - که مانند کشف پرتو X به شکل کاملاً تصادفی رخ داد - و همچنین اثبات فرضیه ماری کوری مبنی بر این که هسته اتم عناصر منبع پرتو دهی است، موفق به دریافت جایزه نوبل فیزیک ۱۹۰۳ میلادی شدند. بخش مهمی از فرآیند کشف و توصیف پدیده رادیواکتیویته به وسیله اعضای این تیم تحقیقاتی طراز اول با قرار دادن چند صفحه فیلم عکاسی در کشوی حاوی یک نمونه ماده رادیواکتیو - که تا آن هنگام به عنوان جسم تابش کننده پرتو الکترومغناطیس مورد استفاده قرار نگرفته بود - و مشاهده تغییرات ایجاد شده در صفحات مزبور، طی مدتی معین صورت پذیرفت. آن ها تنها در خلال مدت سه هفته موفق شد ثابت کند اورانیم^۶ دارای خاصیت رادیواکتیویته است؛ به علاوه در این میان، آنتوانین بکرل به انجام یک سلسله آزمون های ارزیابی اثرات بیولوژیک مواد پرتوزا بر روی بافت زنده و از جمله پوست بدن خود و سپس پوست دانه های گیاهی دست زد. (۳۵۷) ناگفته نماند این نکته که تشعشع باعث بروز تغییراتی بنیادین در ساختار پوست می شود، پیش از بکرل نیز شناخته شده بود، اما جزئیات دقیق آن توسط محققین سلف رسماً ثبت نگردیده بوده است. امروزه دیگر اهمیت کشف رادیوم به وسیله کوری و همکارانش بر کسی پوشیده نیست؛ این دستاورد علمی بسیار ارزشمند به پی ریزی شالوده ای مستحکم برای توسعه موارد کاربرد تشخیصی و درمانی اشعه X منجر گردید. (۳۵۸) پیش تر نیز اشاره شد که در برخی موارد، آزمایش های انجام پذیرفته بر روی حیوانات، انسان ها یا نمونه های بافتی تهیه شده از آن ها نتایج قابل انتظار و بسیار مهمی در اختیار ما قرار می دهند. متأسفانه پروفیسور ماری کوری در اثر ابتلا به لوسمی ثانویه ناشی از قرار گرفتن طولانی مدت در معرض مقادیر بسیار بالایی تشعشعات رادیواکتیو جان سپرد و این، یکی از مهم ترین شواهد بیولوژیک موجود مبنی بر اثرات نامطلوب تشعشع بر سلامت ارگانیزم های زنده است. جالب است بدانید تشعشعات رادیواکتیو هسته عناصر سنگینی چون رادیوم و اورانیوم تا زمانی که در مقیاس گسترده باعث بروز مشکل در خرده جمعیت های جوامع اروپایی نشده بود، به

¹ Polonium

² Radium

³ Marie Curie

⁴ Pierre Curie

⁵ Wilhelm Conrad Roentgen

⁶ Uranium

دغدغه اصلی ذهن سیاستمداران و مسؤولین حوزه سلامت این کشورها تبدیل نگردید. یکی از نخستین شواهد رسمی دال بر شیوع ابتلا به انواع سرطان و از جمله لوسمی در میان خرده‌جمعیت‌هایی از مردم، شیوع بروز لوسمی در میان کارمندان زن یک کارخانه ساعت‌سازی است. کار اصلی این کارگران زن، نقاشی سطح صفحه ساعت‌ها با استفاده از رادیوم و قلم‌مو بود. آن‌ها برای آن‌که بتوانند نوک قلم‌مو را به شکل یک نقطه بسیار کوچک و میکروسکوپی درآورند و رنگ‌آمیزی دقیق‌تر و ظریف‌تری داشته باشند، نوک قلم‌مو را با زبان خود تماس می‌دادند و آن را اندکی مرطوب می‌ساختند تا تارهایش به هم بچسبند. بسیاری از این کارگران در نهایت به سرطان زبان، دهان و فک مبتلا شدند و از آن هنگام به بعد بود که میزان حساسیت و آگاهی سیاست‌گذاران و شهروندان جوامع نسبت به اهمیت حفاظت از محیط زیست در برابر اثرات نامطلوب تشعشعات هسته‌ای به طور قابل توجهی افزایش یافت. انتشار نتایج به دست آمده از مطالعات کارسینوژنیسیته و ژنوتوکسیسیته انجام شده بر روی حیوانات، برخی از صاحب‌نظران را بر آن داشت که ادعا نمایند، مدل‌های حیوانی به خوبی می‌توانند برای تدوین پروفایل سمیت داروهای انسانی مورد استفاده قرار گیرند و در نتیجه در چنین مواردی نیازی به مطالعه بر روی انسان نیست یا آن‌که مطالعات انسانی باید در اولویت دوم قرار داده شوند؛ هر چند این سخن درستی است، اما این افراد نباید از یاد ببرند که بسیاری از ترکیبات شیمیایی صناعی یا طبیعی زیان‌آور برای سلامت انسان - مانند الیاف آزبست^۱ - اثرات نامطلوب خود را در مدل‌های حیوانی مرسوم نشان نمی‌دهند و در برخی موارد، لاقل در ظاهر برای گونه‌های حیوانی مشکل‌ساز نیستند. از این رو نمی‌توان تنها با تکیه بر نتایج مطالعات حیوانی درباره پروفایل سمیت فرآورده‌های دارویی قضاوت درست و قابل قبولی داشت.

- ✓ کشف و توصیف اشعه کاتدی^۲ به وسیله فیلیپ فون لنارد^۳، فیزیکدان مجارستانی و برنده جایزه نوبل ۱۹۰۵ میلادی: دستاورد لنارد و همکارانش اساس بسیاری از آزمایش‌ها و مطالعات فیزیولوژی را تشکیل می‌دهد. (۳۵۹)
- ✓ طراحی و ساخت لامپ ترمیونیک^۴ یا دریچه (سوپاپ) خلأ به وسیله مارکیز مارکونی^۵ که جایزه نوبل فیزیک سال ۱۹۰۹ میلادی را به طور مشترک با کارل

¹ Asbestos fibers

² Cathode ray

³ Phillip E. A. von Lenard

⁴ Thermionic valve

⁵ Marchese G. Marconi

- فردیناند براون^۱ از آن خود ساخت: این دستاورد نیز نقش بسیار مهمی در تکامل علوم پزشکی ایفا نمود و در بهینه سازی روند انجام برخی از مطالعات و آزمون های فیزیولوژیک سهم به سزایی داشت. (۳۶۰)
- ✓ کشف و توصیف اشعه کاتدی^۲ به وسیله فیلیپ فون لنارد^۳، فیزیکدان مجارستانی و برنده جایزه نوبل ۱۹۰۵ میلادی: دستاورد لنارد و همکارانش اساس بسیاری از آزمایش ها و مطالعات فیزیولوژی را تشکیل می دهد. (۳۵۹)
- ✓ طراحی و ساخت لامپ ترمیونیک^۴ یا دریچه (سوپاپ) خلأ به وسیله مارکیز مارکونی^۵ که جایزه نوبل فیزیک سال ۱۹۰۹ میلادی را به طور مشترک با کارل فردیناند براون^۶ از آن خود ساخت: این دستاورد نیز نقش بسیار مهمی در تکامل علوم پزشکی ایفا نمود و در بهینه سازی روند انجام برخی از مطالعات و آزمون های فیزیولوژیک سهم به سزایی داشت. (۳۶۰)
- ✓ معرفی تکنیک کریستالوگرافی به وسیله اشعه X توسط ویلیام هنری براگ^۷ و ویلیام ال. براگ^۸، برندگان جایزه نوبل فیزیک سال ۱۹۱۵ میلادی: چند سال بعد، فرانکلین^۹، ویلکینز^{۱۰}، واتسن^{۱۱} و کریک^{۱۲} با استفاده از همین تکنیک موفق به کشف جزئیات ساختار مولکول DNA شدند (۳۶۱).
- ✓ طراحی و ساخت دستگاه تصویربرداری به کمک رزونانس مغناطیسی (MRI) با تکیه بر نتایج مطالعات ادوارد پرسل و فلیکس بلاچ، برندگان جایزه نوبل فیزیک ۱۹۵۲ میلادی: تحقیقات این دانشمندان در مورد پدیده تشدید مغناطیسی هسته ای^{۱۳} منجر به طراحی و ساخت نخستین دستگاه MRI در تاریخ شد. آن ها موفق به کشف و

¹ Karl Ferdinand Braun

² Cathode ray

³ Phillip E. A. von Lenard

⁴ Thermionic valve

⁵ Marchese G. Marconi

⁶ Karl Ferdinand Braun

⁷ William Henry Bragg

⁸ William L. Bragg

⁹ Franklin

¹⁰ Wilkins

¹¹ Watson

¹² Crick

¹³ Nuclear Magnetic Resonance (NMR)

تبیین منطقی این پدیده فیزیکی شدند که برخی هسته‌های عناصر در نتیجه قرار گرفتن در معرض یک میدان مغناطیسی قوی و سپس برخورد با یک دسته امواج الکترومغناطیسی با فرکانس معین از حالت منظم خود خارج شده و برای منظم شدن مجدد سیگنال‌های الکترومغناطیسی خاصی را با فرکانس رزونانس مشخص از خود ساطع می‌کنند که می‌تواند به منزله یک اثر انگشت یا شناسنامه برای آن هسته اتم عمل نماید. (۳۶۲) چنان‌که می‌دانیم تقریباً تمامی ریزمولکول‌های آلی و درشت مولکول‌های بیولوژیک موجود در بدن ما حاوی اتم هیدروژن هستند. هنگامی که فرد وارد تونل دستگاه MRI می‌شود، تمامی یون‌های هیدروژن که پیش از آن در جهات مختلفی پراکنده بوده و از نظم و آرایش خاصی پیروی نمی‌کرده‌اند، در اثر مغناطیسی قوی سیستم با آرایش مشخصی ردیف می‌شوند. در ادامه یک دسته امواج رادیویی با فرکانس معین داخل بدن فرستاده می‌شوند و برخی از یون‌های هیدروژن را با الگوی خاصی به چرخش در می‌آورند. هنگامی که تابش امواج رادیویی قطع می‌شود، یون‌ها مجدداً طی مدت زمانی مشخص که طول آن به جنس و ماهیت بافت مورد مطالعه بستگی دارد، به شکل تراز شده و منظم قبلی خود باز می‌گردند. یک نرم‌افزار کامپیوتری این مدت زمان را در هر بافت بررسی می‌کند و نهایتاً بر اساس داده‌های حاصل، تصویر مورد نظر ایجاد می‌شود. زمانی که پل لاتربر^۱، استاد و محقق برجسته دانشگاه ایالتی ایلینویز^۲ و سر پیتر منسفیلد^۳ بریتانیایی مشترکاً جایزه نوبل پزشکی سال ۲۰۰۳ میلادی را به پاس تلاش‌هایشان در جهت معرفی جنبه‌های کاربردی MRI و تکوین و تکمیل چند روش تصویربرداری با آن دریافت کردند، ارتباط تنگاتنگ فیزیک پایه با علوم پزشکی بیش از پیش بر همگان عیان گردید. لاتربر با توجه به داده‌های به دست آمده از مطالعه خود دریافت که احتمالاً می‌توان با ایجاد تغییر در مختصات میدان مغناطیسی مورد استفاده در تصویربرداری MRI، به تصویری دو بعدی از بافت هدف دست یافت. در حقیقت این کشف بنیادین، کلید استفاده از تکنیک MRI برای تصویربرداری در پزشکی است. منسفیلد نشان داد که چگونه سیگنال‌های بافتی تولید و ساطع شده در پاسخ به تغییر شدت و جهت میدان مغناطیسی را می‌توان از لحاظ ریاضی مورد بررسی قرار داد و از این رهگذر تکنیک تصویربرداری سودمندی را پایه‌گذاری کرد. وی هم‌چنین نشان داد که می‌توان تکنیک تصویربرداری مزبور را به گونه‌ای دستکاری کرد که سرعت کار با آن بسیار زیاد شود. هر چند امکان تصویربرداری MRI با

¹ Paul C. Lauterbur

² State University of Illinois

³ Sir Peter Mansfield

این سرعت بالا از لحاظ تکنیکی، تقریباً ۱۰ سال بعد میسر گردید. لاتربر برای آن که به همه نشان دهد چه اشکالاتی در سیستم رسمی و سنتی تحقیقات پزشکی وجود دارد، در سال ۱۹۷۳ میلادی تصمیم گرفت بخت خود را برای چاپ نسخه اصلی مقاله اش پیرامون تکنیک MRI در نشریه بسیار معتبر و مطرح Nature بیازماید؛ با کمال شگفتی دبیرخانه نشریه مقاله او را فاقد استانداردهای لازم برای انتشار اعلام کرد!!! وی در گفتگویی که پس از دریافت جایزه نوبل پزشکی سال ۲۰۰۳ با رسانه ها و ارباب جراید داشت، نحوه برخورد مسؤولین دبیرخانه نشریه Nature را با مقاله خود مورد انتقاد قرار داده و به شکلی کنایه آمیز گفت: «شما می توانید تاریخچه علم در طول پنج دهه گذشته را با خواندن مقالاتی که توسط دبیرخانه نشریاتی چون Nature و Science رد شده اند، بیابید.» دبیرخانه این نشریه پیش از آن مقاله پروفیسور هانس آدولف کربس^۱ در مورد چرخه کربس را در سال ۱۹۳۷ میلادی، مقاله شرنکو^۲ در مورد پدیده تشعشع، مقاله هیدکی یوکاوا^۳ درباره مزون ها^۴ و مقالات یوهان دایزن هوفر^۵، رابرت هیوبر^۶ و هارتموت میشل^۷ در مورد فتوسنتز را رد کرده بود. این نشریه هم چنین در آغاز مقاله استن هاو کینگ^۸ در مورد تشعشعات سیاه چاله ها را برای انتشار واجد صلاحیت ندانست، اما مدتی بعد با یک چرخش ناگهانی، آن را چاپ نمود. البته مقاله لاتربر نیز نهایتاً و در اثر پیگیری ها و اعتراضات خود وی در نشریه Nature به چاپ رسید.

شیمی

✓ تدوین و معرفی مبانی استفاده از پرتو X برای تصویربرداری از بافت های یک ارگانیزم زنده توسط ماری کوری که منجر به اعطای جایزه نوبل شیمی ۱۹۱۱ میلادی به وی شد؛ این دومین جایزه نوبل مادام کوری بود؛ او پس از دریافت این جایزه به همراه دخترش آیرین^۹، به نقاط مختلف فرانسه و حتی برخی سرزمین های همسایه و ایالات متحده سفر کرده و نحوه استفاده از دستگاه پرتونگاری و پرتودرمانی با اشعه X را به پزشکان این سرزمین ها و به خصوص کادر پزشکی فعال در کمیته های

¹ Hans Adolf Krebs

² Cerenkov

³ Hideki Yukawa

⁴ Meson

⁵ Johann Deisenhofer

⁶ Robert Huber

⁷ Hartmut Michel

⁸ Stephen Hawking

⁹ Irene

مراقبت از مجروحین جنگی سازمان صلیب سرخ جهانی، در خلال جنگ جهانی دوم آموزش داد. امروزه اهمیت تکنیک رادیوگرافی و رادیوتراپی با اشعه X بر کسی پوشیده نیست. بسیاری از انواع سرطان‌ها مانند سرطان سینه^۱، سرطان اندومتر^۲، سرطان دهانه رحم^۳ و سرطان لب و دهان^۴ بدون کمک این تکنیک و روش‌های مناسب دیگر قابل درمان نیستند (۳۶۴).

✓ ابداع تکنیک اولتراسانتریفوژ^۵ به وسیله تئودور اسودبرگ^۶: تکنیک ابداعی اسودبرگ به محققین امکان می‌بخشید که بسیاری از ذرات مادی را که با روش‌های متداول آن زمان از هم قابل تفکیک نبودند، از یکدیگر جدا نمایند. وی در همان سالی که مقاله مربوط به این شاهکار خود را به صورت عمومی منتشر ساخت، از سوی دانشگاه محل تحصیل و تحقیق‌اش به عنوان محقق برتر معرفی شد. آکادمی نوبل استکهلم در سال ۱۹۲۶ میلادی، جایزه نوبل شیمی را به این دانشمند برجسته اهدا کرد (۳۶۵).

✓ تبیین برخی از جنبه‌های ساختاری و عملکردی آنزیم‌ها و نوکلئیک‌اسیدها توسط سر آرتور هاردن^۷ و هانس فون یولر - شلپین^۸: دستاوردهای پژوهشی این تیم دو نفره نقش بسیار مهمی در تدوین و توسعه سطح آگاهی و دانش ما نسبت به عملکرد بیولوژیک بسیاری از آنزیم‌ها و نوکلئیک‌اسیدها داشت و اساس پزشکی امروز را پایه‌ریزی نمود. هاردن و یولر - شلپین به خاطر این خدمات خود به جامعه علمی جهان مفتخر به دریافت جایزه نوبل شیمی ۱۹۲۹ میلادی شدند (۳۶۶).

✓ ارائه نظریه آیرین کوری و همسرش، فردریک در مقام تبیین پدیده تابش پرتو از یک نمونه عنصر غیر پرتوزا در نتیجه برخورد ذرات زیر هسته‌ای با آن: این زوج محقق و دانشگاهی به دلیل کشف بزرگ خود جایزه نوبل شیمی ۱۹۳۵ را دریافت کردند (۳۶۷).

¹ Breast cancer

² Endometrial cancer

³ Cervical cancer

⁴ Oral tissue & lip cancer

⁵ Ultracentrifugation

⁶ Theodor Svedberg

⁷ Sir Arthur Harden

⁸ Hans von Euler - Chelpin

- ✓ انتشار نتایج تحقیقات والتر هاورث^۱ در مورد ویتامین‌ها و کربوهیدرات‌ها که به اعطای جایزه نوبل شیمی ۱۹۳۷ میلادی به وی انجامید (۳۶۷).
- ✓ انتشار نتایج تحقیقات ریچارد کان^۲ و پل کارر^۳ در مورد ویتامین‌ها و به ویژه کاروتنوئیدها^۴ که به اعطای جایزه نوبل شیمی ۱۹۳۸ میلادی به آن دو انجامید (۳۶۸).
- ✓ تحقیقات دامنه‌دار آدولف بیوتنانت^۵ و لئوپالد روزیکا^۶ در زمینه هورمون‌های جنسی که سال‌ها بعد به سنتز و تولید انبوه فرآورده‌های دارویی تهیه شده از ترکیبات خانواده کورتیکوستروئید و از جمله کورتیزون و فرآورده‌های ضد بارداری خوراکی^۷ منجر گردید؛ جامعه علمی جهان با اعطای جایزه نوبل شیمی ۱۹۳۹ میلادی به این دو پژوهشگر از زحمات آن‌ها در جهت ارتقاء سطح حیات و سلامت بشریت قدردانی کرد (۳۶۹).
- ✓ طراحی و ابداع روش‌های جدیدی برای خالص‌سازی ویروس‌ها و آنزیم‌ها توسط دو محقق امریکایی به نام‌های ویلیام استنلی^۸ و جیمز نورثروپ^۹ که مقدمه‌ای برای گسترش علم ویروس‌شناسی پزشکی شد؛ این دو نیمی از مبلغ جایزه نوبل شیمی ۱۹۴۶ میلادی را دریافت کردند (۳۷۰).
- ✓ اعلام نتایج تحقیقات سر رابرت رابینسون^{۱۰}، برنده جایزه نوبل شیمی ۱۹۴۷ میلادی در مورد برخی از مهم‌ترین ترکیبات شیمیایی با پتانسیل تبدیل به فرآورده دارویی مانند آتروپین^{۱۱}، کوکائین^{۱۲}، کینین^{۱۳} و مورفین و همچنین مطالعات بسیار وسیع و ارزشمند وی درباره استروئیدها (۳۷۱).

¹ Walter Haworth

² Richard Kuhn

³ Paul Karrer

⁴ Carotenoids

⁵ Adolf Butenandt

⁶ Leopold Ruzicka

⁷ Oral contraceptives

⁸ William Stanley

⁹ James Northrop

¹⁰ Sir Robert Robinson

¹¹ Atropine

¹² Cocaine

¹³ Quinine

✓ طراحی و ابداع تکنیک الکتروفورز پروتئین^۱ به وسیله آرنه تیزلیوس^۲ - دستیار دستیار اسودبرگ در پروژه اولتراسانتریفوژ و برنده نوبل شیمی ۱۹۴۸ میلادی - که انقلابی در دنیای پزشکی ایجاد کرد؛ امروزه از تکنیک الکتروفورز در بسیاری از زمینه‌های تحقیقاتی مرتبط با علوم پزشکی، مانند بیوشیمی، زیست‌شناسی مولکولی و کارآزمایی‌های بالینی به طور گسترده استفاده می‌شود. به جرئت می‌توان ادعا کرد که خون همه ما حداقل یک مرتبه در طول عمرمان برای انجام مطالعات تشخیصی تحت عملیاتی‌هایی هم‌چون سانتریفوژ و الکتروفورز قرار می‌گیرد. جالب است بدانید که کلینیک مایو^۳ در سال ۱۹۹۵ میلادی حدود ۵۰ هزار بار الکتروفورز انجام داد (۳۷۲).

✓ ابداع کروماتوگرافی تفکیکی^۴ به وسیله مارتین^۵ و سینگ^۶، برندگان انگلیسی انگلیسی نوبل شیمی ۱۹۵۲ میلادی؛ جالب است که واتسون و کریک نیز از فرم تغییر یافته و اصلاح‌شده همین فرآیند برای تعیین ساختار DNA استفاده کردند (۳۷۳).

✓ کشف و تبیین ماهیت و عملکرد مولکول هموگلوبین - مولکولی که به نقل و انتقال اکسیژن و گازهای تنفسی در خون می‌پردازد - به وسیله لینوس کارل پاولینگ^۷، شیمیدان پرآوازه امریکایی و برنده جایزه نوبل شیمی ۱۹۵۴ میلادی؛ میلادی؛ پاولینگ تفاوت‌های موجود بین هموگلوبین طبیعی و هموگلوبین بیماران مبتلا به کم‌خونی داسی شکل را به طور نظام‌مند بررسی و توصیف و زمینه را برای مطالعه بیش‌تر در زمینه پاتوفیزیولوژی این اختلال خونی فراهم ساخت (۳۷۴). او یکی از قهرمانان افسانه‌ای عرصه شیمی و بیوشیمی به شمار می‌آید.

✓ کشف و تبیین ماهیت و عملکرد مولکول هموگلوبین - مولکولی که به نقل و انتقال اکسیژن و گازهای تنفسی در خون می‌پردازد - به وسیله لینوس کارل پاولینگ^۸، شیمیدان پرآوازه امریکایی و برنده جایزه نوبل شیمی ۱۹۵۴ میلادی؛

¹ Protein electrophoresis

² Arne Tiselius

³ Mayo Clinic

⁴ Partition chromatography

⁵ A. J. P. Martin

⁶ R. L. M. Synge

⁷ Linus Carl Pauling

⁸ Linus Carl Pauling

میلادی؛ پاولینگ تفاوت‌های موجود بین هموگلوبین طبیعی و هموگلوبین بیماران مبتلا به کم‌خونی داسی شکل را به طور نظام‌مند بررسی و توصیف و زمینه را برای مطالعه بیش‌تر در زمینه پاتوفیزیولوژی این اختلال خونی فراهم ساخت (۳۷۴). او یکی از قهرمانان افسانه‌ای عرصه شیمی و بیوشیمی به شمار می‌آید.

✓ تبیین نکاتی جدید در باب ساختار و عملکرد نوکلئوتیدها و سایر ترکیبات موجود در ساختار هسته سلول به وسیله الکساندر تاد^۱؛ این دانشمند بزرگ به خاطر همین دستاورد خود که حصول آن گام بزرگی در مسیر دستیابی به تکنیک‌های متداول امروزی در حوزه تحقیقات ژنتیک، بیوتکنولوژی و فارماکوژنومیکس به شمار می‌آید، موفق به دریافت جایزه نوبل شیمی سال ۱۹۵۷ میلادی شد. (۳۷۵)

✓ مطالعات فردریک سانگر^۲ در رابطه با متابولیسم آمینواسید لیزین که منجر به حصول نتایج مهمی در رابطه با علت بروز واکنش عدم تحمل نسبت به انسولین با منشأ غیر انسانی^۳ در برخی از بیماران دیابتی گردید؛ این مطالعات نشان داد که علت اصلی بروز این دسته از واکنش‌ها وجود برخی اختلافات بسیار ناچیز میان توالی آمینواسیدی و ساختار و شکل سه بعدی مولکول انسولین در میان انسان و گونه‌های مختلف جاندارانی است که فرآورده انسولین متداول در درمان دیابت انسانی در آن زمان از آن‌ها به دست می‌آمد. نباید از نظر دور داشت که توجه به همین تفاوت‌های کوچک بین گونه‌ای و درون‌گونه‌ای و نقش آن‌ها در بروز چنین واکنش‌های ناخواسته‌ای می‌تواند رویکرد استفاده از داده‌های مطالعه بر روی حیوانات آزمایشگاهی برای قضاوت درباره اثربخشی و ایمنی مصرف یک فرآورده دارویی در بدن انسان را به چالش بکشد. سانگر در تکامل بخشیدن به دانش نوکلئیک‌اسیدها نیز سهمیم بوده و به خاطر آن یک جایزه نوبل دیگر در سال ۱۹۸۰ میلادی دریافت کرد. لازم به ذکر است که پشتکار، جدیت و دستاوردهای علمی - تحقیقاتی او در نهایت منجر به سنتز و فرمولاسیون انسولین انسانی گردید. (۳۷۶)

✓ کشف و توصیف دقیق ساختار دو مولکول هموگلوبین و میوگلوبین با استفاده از تکنیک کریستالوگرافی به کمک تفرق

¹ Alexander Todd

² Fredrick Sanger

³ Non - human insulin

پرتو^۱ X، توسط مکس پروتز^۲ و جان کندرو^۳، برندگان نوبل شیمی
۱۹۶۲ میلادی؛ (۳۷۷)

✓ توصیف ساختار مولکول ویتامین B₁₂ توسط محققى به نام
دوروتى مری کراوفوت - هاچکین^۴، برنده نوبل شیمی ۱۹۶۴
میلادی، با تکیه بر داده‌های حاصل از کریستالوگرافی با کمک
تفرق پرتو X؛ (۳۷۸)

✓ تکوین و تکامل اصول پرتودرمانی تومورها به دست ویلیام
لیپسکامب^۵، برنده جایزه نوبل شیمی ۱۹۷۶ میلادی؛ (۳۷۹)

✓ طراحی و تئوریزاسیون مبانی تکنیک میکروسکوپی الکترونی
کریستالوگرافیک^۶ به دست آرون کلاگ^۷، برنده نوبل شیمی ۱۹۸۲
میلادی؛ وی از این تکنیک برای مطالعه ساختار بیوشیمیایی
پروتئین‌های هیستون^۸، کروماتین^۹، کمپلکس نوکلئیک‌اسید - پروتئین و
و مولکول DNA استفاده کرد.

✓ توسعه و افزایش قابلیت‌های تکنیک طیف‌سنجی به کمک تشدید
مغناطیسی هسته‌ای و روش تصویربرداری MRI به دست ریچارد
ارنست^{۱۰}، برنده نوبل شیمی ۱۹۹۱ میلادی؛ ارنست مسیر تحقیقات
پورسل و بلاچ را در پیش گرفت و آن را تا دستیابی به یک تکنیک
تصویربرداری پزشکی روتین ادامه داد. وی با اصلاح ساز و کار سیستم
آشکارساز سیگنال MR از طریق استفاده از معادلات انتقال پالس -
فوریر^{۱۱}، مفهوم بُعد را به متد طیف‌سنجی NMR اضافه کرد و از این

¹ X - ray diffraction crystallography

² Max Perutz

³ John Kendrew

⁴ Dorothy Mary Crowfoot Hodgkin

⁵ William N. Lipscomb Jr.

⁶ Crystallographic Electron Microscopy

⁷ Aaron Klug

⁸ Histone

⁹ Chromatin

¹⁰ Richard Ernst

¹¹ Pulse - Fourier Transition

رهگذر، صحت و دقت فرآیند جمع آوری داده های لازم برای بازسازی بعد دوم را در این روش آنالیز به میزان قابل توجهی ترفیع بخشید. (۳۸۰)

✓ طراحی متد طیفسنجی جرمی و NMR برای آنالیز درشت مولکول

های زیستی - مانند پروتئین ها - به دست جان فن^۱، کوئیچی تاناکا^۲ و کورت ووتریچ^۳، برندگان نوبل شیمی ۲۰۰۲ میلادی؛ به لطف تلاش های های این سه دانشمند برجسته بین المللی امروز محققین حوزه آنالیز مولکول- های بیوشیمیایی می توانند مولکول های بزرگ زیستی را روی ستون کروماتوگرافی از یکدیگر تفکیک نموده و سپس بدون آن که ساختارشان کم- ترین تغییری پیدا کند، آن ها را به صورت گاز در آورند و طیف جرمی شان را به راحتی تهیه کنند. در این میان شاهکار بزرگ و منحصر به فرد پروفیسور ووتریچ عبارت بود از طراحی و معرفی تکنیکی به منظور تهیه طیف NMR سه بعدی از مولکول ها در فاز محلول؛

✓ طراحی متد طیفسنجی جرمی و NMR برای آنالیز درشت-

مولکول های زیستی - مانند پروتئین ها - به دست جان فن^۴، کوئیچی تاناکا^۵ و کورت ووتریچ^۶، برندگان نوبل شیمی ۲۰۰۲ میلادی؛ به لطف تلاش های این سه دانشمند برجسته بین المللی امروز محققین حوزه آنالیز مولکول های بیوشیمیایی می توانند مولکول های بزرگ زیستی را روی ستون کروماتوگرافی از یکدیگر تفکیک نموده و سپس بدون آن که ساختارشان کم ترین تغییری پیدا کند، آن ها را به صورت گاز در آورند و طیف جرمی شان را به راحتی تهیه کنند. در این میان شاهکار بزرگ و منحصر به فرد پروفیسور ووتریچ عبارت بود از طراحی و معرفی تکنیکی به منظور تهیه طیف NMR سه بعدی از مولکول ها در فاز محلول؛

¹ John B. Fenn

² Koichi Tanaka

³ Kurt Wüthrich

⁴ John B. Fenn

⁵ Koichi Tanaka

⁶ Kurt Wüthrich

✓ کشف و تبیین نحوه نقل و انتقال آب و یون‌ها از خلال غشای پلاسمایی سلول‌های بدن انسان به دست پیتر آگری^۱، استاد و محقق برجسته دانشگاه جان هاپکینز^۲ و راد مک‌کینون^۳، پژوهشگر مطرح دانشگاه راکفلر^۴ نیویورک، برندگان جایزه نوبل شیمی سال ۲۰۰۳ میلادی؛ نتایج تحقیقات این دو دانشمند به فهم بهتر مکانیزم وقوع بسیاری از فرآیندهای فیزیولوژیک مانند نحوه تولید و انتشار سیگنال الکتریکی در طول فیبرهای عصبی بدن ما و نحوه بازجذب آب از ادرار اولیه در کلیه و تشکیل ادرار نهایی و همچنین درک بهتر پاتوفیزیولوژی بسیاری از بیماری‌ها و اختلالات شایع کلیه و سیستم دفع ادرار، قلب و عروق، سلسله اعصاب و عضلات کمک قابل توجهی کرد. یافته‌های جدید نشان می‌دهد که نقص ژن‌های کدکننده توالی آمینواسیدی پروتئین‌های خانواده آکواپورین^۵ - نام عمومی اعضای خانواده‌ای از کانال‌های پروتئینی غشایی که نقل و انتقالات مولکول‌های آب را از خلال برخی از غشاهای بیولوژیک کنترل می‌کنند - اساس بروز برخی از مهم‌ترین اختلالات و بیماری‌های انسانی است؛ به عنوان مثال وقوع جهش در ژن مربوط به گروهی از کانال‌های آبی موجود در چشم انسان منجر به ایجاد آب مروارید یا کاتاراکت^۶ مادرزادی می‌گردد. در این میان، مک‌کینون نقش مهمی در تبیین ساختار و مکانیسم عمل کانال‌های یونی و از جمله کانال پتاسیم داشت. امروزه به خوبی می‌دانیم که وقوع جهش‌های ارثی یا اکتسابی در ژن کدکننده توالی آمینواسیدی کانال‌های یونی عامل بروز بسیاری از بیماری‌های انسان هم‌چون سیستیک فیبروزیس^۷ و آریتمی قلبی است.

نقش علوم کامپیوتر

¹ Peter Agre

² John Hopkins University

³ Rod McKinnon

⁴ Rockefeller University

⁵ Aquaporin

⁶ Cataract

⁷ Cystic fibrosis

پیشرفت در حوزه تکنولوژی علاوه بر فیزیک و مهندسی، به پیشرفت در شاخه های علمی دیگری هم چون علوم کامپیوتر و شیمی نیز وابسته است. دانش نوین بیوانفورماتیک^۱ رویکردی چند جانبه نسبت به تحقیقات علمی اتخاذ می کند؛ در واقع متخصصین این رشته علمی، با ادغام و ترکیب مفاهیم بنیادین علوم گوناگون و از جمله کامپیوتر، فیزیک، ریاضیات، علوم فنی - مهندسی و علوم زیستی دستورات عملی جدید برای طراحی و انجام پژوهش های علمی در اختیار ما نهاده اند. ماروین کاسمن^۲ مدیر انستیتو ملی علوم پزشکی عمومی (NIGMS^۳) معتقد است: (۳۸۱)

«آینده علوم بیولوژیک با پیشرفت هایی که در زمینه بیوانفورماتیک و

زیست شناسی محاسباتی به دست آمده و می آید، رقم خواهد خورد.»

امروزه محصولات کمپانی های عظیم صنایع کامپیوتر مانند Sun، IBM^۴، Hewlett Packard Compact، Microsystems، و Silicon Graphics به دانشمندان کمک می کنند تا به خوبی از عهده مشکلات توأم با فرآیند پردازش، مدیریت و دستکاری حجم انبوه داده های مربوط به مطالعات و تحقیقات زیست شناسی برآیند. این مهم به لطف وجود ابر رایانه ها که قادرند بیش از یک ترابایت (یعنی چیزی حدود ۱۰۰۰ گیگابایت) اطلاعات را ذخیره کنند؛ برای مثال شرکت Celera GenomicsTM در یک مقطع زمانی از دوران طولانی عمر خود نزدیک به ۱۱۰ ترابایت داده در کامپیوترهایش ذخیره کرده بود؛ حجمی تقریباً ۱۱ برابر کل اطلاعات موجود در واحد نسخ چاپی و خطی کتابخانه کنگره ملی امریکا در فاصله زمانی مشابه! (۳۸۲) جالب است بدانید به تازگی مؤسسه ملی سلامت ایالات متحده (NIH) برای تشویق نمودن محققین به استفاده از مدل ها، ابزارها و رویکردهای محاسباتی جهت انجام مطالعات زیست شناختی، واحدی به نام «مرکز بیوانفورماتیک و مطالعات زیست شناسی محاسباتی»^۵ را راه اندازی کرده است که پیش بینی می شود نقش بسیار مهمی در تکوین دانش هزاره سوم داشته باشد. یکی دیگر از دست پرورده های سیاست گذاران NIH انستیتو ملی تصویربرداری زیست پزشکی و مهندسی زیستی^۶ است که از سال ۲۰۰۰ رسماً آغاز به کار کرد و حوزه اصلی فعالیت آن طراحی و اجرای طرح های پژوهشی بنیادین در زمینه هایی چون ریاضیات، فیزیک و مهندسی، با هدف ابداع تکنیک های نوین و برتر عکس برداری و روش های

¹ Bioinformatics

² Marvin Cassman

³ National Institute of General Medical Sciences

⁴ International Business Machines

⁵ Center for Bioinformatics and Computational Biology (CBCB)

⁶ National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering (NIBIB)

به مراتب کارآمدتر برای تشخیص عوارض ناخواسته داروها، مطالعه پاتوفیزیولوژی بیماری‌ها و بررسی جزئیات فرآیندهای بیولوژیک بدن می‌باشد. روت کیرشتاین^۱، رئیس مؤسسه ملی سلامت ایالات متحده آمریکا در مورد اهمیت تأسیس NIBIB می‌گوید:

«اگرچه تأسیس یک مرکز علمی با ردیف بودجه مستقل از سوی NIH برای فعالیت در زمینه‌ای بسیار تخصصی، مانند تصویربرداری پزشکی و تحقیقات مرتبط با علوم تشخیصی تقریباً بی‌سابقه است و ممکن است عده‌ای آن را اقدامی خام و جسورانه و یا حرکتی در جهت حیف و میل کردن بودجه کشور در بخش بهداشت و درمان تلقی نمایند، اما من ضمن دفاع از این تصمیم NIH به جرئت اعلام می‌کنم انجام این اقدام و اقدامات مشابه، کاملاً ضروری و برای تضمین آینده‌ای روشن و توسعه‌ای پایدار شدیداً ضروری است.»

تولید شبکه اعصاب مصنوعی^۲ به دست گروهی از پژوهشگران علوم زیستی مصداق بارز بهره‌گیری از مفاهیم و آموزه‌های علوم پایه، دانش کامپیوتر، تئوری احتمال^۳ و علم آمار^۴ در دستیابی به یافته‌های نوین در حوزه علوم پزشکی است. دستاوردهای متخصصین رشته‌های علمی فوق به محققین علوم زیستی این امکان را داده است که با سهولت بیشتری بتوانند داده‌های پیچیده را آنالیز و مدل‌سازی نمایند. یکی از بهترین و مفیدترین این دستاوردها نرم‌افزارهای آماری بسیار پیشرفته و تخصصی هستند که بر مبنای رویکرد تشخیص الگو طراحی شده‌اند.

شبکه اعصاب مصنوعی در تمامی حوزه‌ها و رشته‌های تخصصی پزشکی از بیهوشی و نورولوژی گرفته تا رادیولوژی، علوم آزمایشگاهی و کاردیولوژی می‌تواند مفید واقع شود. از جمله موارد کاربرد مهم ANN می‌توان به پیش‌بینی روند سرطان در یک بیمار معین و تنظیم شیوه‌نامه درمانی اختصاصی وی بر اساس حاصل این پیش‌بینی و هم‌چنین بهبود روش‌های تشخیص سرطان اشاره کرد. چنان‌که می‌دانیم تکنیک ماموگرافی^۵ که یکی از روش‌های تصویربرداری متداول برای تشخیص ابتلای افراد به سرطان سینه به شمار می‌آید، دارای محدودیت‌هایی است؛ مطابق نتایج مطالعه‌ای که در شماره ۱۸ سپتامبر سال ۲۰۰۲ میلادی نشریه رسمی انستیتو ملی سرطان آمریکا منتشر شد، همه رادیولوژیست‌ها ماموگرام را با یک الگو و به یک شیوه تفسیر نمی‌کنند. این مطالعه نشان داد رادیولوژیست‌های نسبتاً

¹ Ruth Kirschstein

² Artificial Neural Networks (ANNs)

³ Probability theory

⁴ Statistics science

⁵ Mammography

جوان و تازه کار در مقایسه با رادیولوژیست‌های به مراتب با تجربه‌تر، در حدود دو تا چهار مرتبه بیش‌تر نتایج ماموگرام را مثبت کاذب تفسیر می‌نمایند. به نظر می‌رسد شبکه‌های عصبی مصنوعی به تفسیر بهتر و صحیح‌تر ماموگرام کمک می‌کنند. این شبکه‌ها هم‌چنین می‌توانند روند معمول تشخیص نوع باکتری مولد یک عفونت را سرعت بخشند و در نتیجه زمان آغاز مصرف آنتی‌بیوتیک را کمی جلو بیندازند. یکی از روش‌های اصلی، دقیق و متداول تشخیص ماهیت عوامل عفونت‌زا تهیه نمونه بیولوژیک از بیمار و کشت آن در محیط‌های افتراقی است که اگرچه نتایج دقیق و نسبتاً قابل قبولی به دست می‌دهد، یک اشکال اساسی دارد و آن کندی نسبی روند تشخیص - که ممکن است روزها و یا بعضاً هفته‌ها طول بکشد - است؛ این مسئله به نوبه خود موجب می‌شود پزشک ناچار گردد برای کاهش سرعت و دامنه پیشروی عفونت به تجویز آنتی‌بیوتیک با الگوی تجربی بپردازد که خطاپذیر بودن چنین رویکردی نیز نیاز به اقامه دلیل و بینه ندارد و چونان روز روشن است. این در حالی است که استفاده از شبکه‌های مصنوعی اعصاب تنها ظرف مدت چند دقیقه به حصول نتیجه‌ای مطلوب منجر می‌گردد. ترکیب یک گوشی پزشکی^۱ الکترونیک و یک ANN به دانشمندان امکان می‌بخشد صدای طبیعی قلب کودکان را از صداهایی که دلیلی آشکار بر وقوع آسیب قلبی جدی هستند، تفکیک نمایند. (۳۸۴) پژوهشگران امیدوارند که در آینده‌ای نه چندان دور، بتوانند از ANNها در ژنومیکس معکوس^۲ یا بررسی هم‌زمان نقش هر دو عامل ژنتیک و محیط در بروز بیماری‌های گوناگون استفاده کنند. به علاوه کاربرد ANNها در اپیدمیولوژی می‌تواند محققان را در جلوگیری بهتر و کارآمدتر از بروز بیماری‌ها هدایت نماید. (۳۸۵)

نانوتکنولوژی

نانو دانشی است نوین و نوپا که بر پایه آموزه‌های علوم گوناگون عصر ما و از جمله بیولوژی مولکولی، فیزیک، شیمی، مهندسی، علوم کامپیوتر و الکترونیک بنا شده است؛ به بیان ساده نانوتکنولوژی را می‌توان دانش یا فن آوری طراحی، ساخت و مطالعه ساختار اجسام مادی در مقیاس اتمی دانست. متخصصین علم نانو با استفاده از تکنولوژی نوین و دستاوردهای آن توانسته‌اند قله‌هایی از کوهستان دانش را فتح نمایند که بشریت قرن‌ها در آرزوی فتح آن‌ها بود. به عنوان نمونه این محققین با کمک تکنیکی مرکب از میکروسکوپی نگاره تونلینگ^۳ و میکروسکوپی نیروی اتمی^۴ موفق شده‌اند اتم‌های سازنده موادی را که در حال مطالعه آن‌ها

^۱ Stethoscope

^۲ Reverse genomics

^۳ Tunneling scanning microscopy

^۴ Atomic force microscopy

هستند، به خوبی و با قدرت تفکیک بالا ببینند و اتم‌های مزبور را با الگوهای معینی در فضا آرایش دهند. نانوتکنولوژی که زمانی تنها در داخل مرزهای سرزمین اذهان نویسندگان رمان-های علمی - تخیلی ساکن بود، با کشف دگرشکل سوم کربن خالص، یعنی فولرن^۱ در سال ۱۹۹۱ رسماً متولد شد. پیش از کشف این دگرشکل، تنها دو دگرشکل از کربن خالص، یعنی الماس و گرافیت شناخته شده بودند. امروزه مهندسان نانو با دستکاری مشتقات فولرن که به دلیل شباهت شکل کروی نیایشان - فولرن C60 - به توپ چهل تکه فوتبال، با عنوان Bucky Balls نیز شناخته شده‌اند، از آن‌ها در کسوت پیاده‌نظام یک ارتش اتمی در نزاع با بیماری‌ها استفاده می‌کنند. دانشمندان بر این باورند که در آینده‌ای نزدیک، با تکیه بر اصول علم نانو بتوانند سامانه‌هایی طراحی کنند که با نفوذ به درون سلول‌های بدن بیمار و جای گرفتن در فضای سیتوزول آن‌ها جهش‌های DNA یا هر گونه آسیب سلولی دیگر را تعمیر و اصلاح نمایند؛ به عنوان مثال می‌توان فولرن‌های پوشیده شده با برخی داروهای ضد ویروس را به روشی معین به درون ویروس مولد بیماری ایدز یا HIV وارد کرد تا از تکثیر آن در سیتوپلاسم سلول انسانی میزبان جلوگیری نماید. (۳۸۶) شیومینگ نای^۲، زیست‌پزشک و عضو هم‌زمان تیم تحقیقاتی دانشگاه ام‌ری^۳ و مؤسسه فن‌آوری جورجیا^۴ از جمله دانشمندانی است که در زمینه طراحی و ساخت ابزارسازهای تشخیصی در مقیاس نانو با هدف تشخیص زود هنگام سرطان فعالیت می‌کنند. برخی از این سازهای نانوساز که نقطه کوانتوم یا Quantum Dot نامیده می‌شوند و از درخشندگی ویژه‌ای در زیر تابش امواج الکترومغناطیسی برخوردارند، مانند یک نشان‌گر بر روی ساختارهای موجود در سلول‌ها و ژن‌ها قرار می‌گیرند و دانشمندان را قادر می‌سازند تا به سرعت نمونه بیوپسی را مورد تجزیه و تحلیل قرار دهند. (۳۸۷) دانشمندان هم‌چنین در حال بررسی امکان طراحی و ساخت نانوبات‌هایی کارآمد برای کشتن باکتری‌ها به روش مکانیکی - مثلاً از طریق قطعه قطعه کردن پیکر میکروب با یک تیغه مخصوص - می‌باشند. اگر این پژوهشگران موفق شوند نانوبات مورد نظر را بسازند، امید می‌رود در آینده-ای نزدیک بتوان بر معضل بروز مقاومت میکروبی نسبت به ترکیبات آنتی‌بیوتیک غلبه کرد. علاوه بر این، گروهی از متخصصین علوم دارویی با همکاری پژوهشگران حوزه نانوتکنولوژی مشغول کار بر روی سامانه‌های دارورسانی هستند که از افزودن مولکول‌های دارویی یا اتم‌های رادیواکتیو به مشتقات فولرن حاصل می‌شوند و می‌توان آن‌ها را مانند یک بمب هوشمند به صورت کاملاً اختصاصی به درون سلول‌های تومورال انتقال داد. امروزه دانشمندان از

¹ Fullerene

² Shuming Nie

³ Emory University

⁴ Georgia Institute of Technology

نانوتکنولوژی و پزشکی هسته‌ای به منظور طراحی و ساخت مولکول‌های رادیواکتیوی مانند آنتی‌بادی‌های مونوکلونال متصل به اکتینیم ۲۲۵ که ذرات آلفا از خود ساطع می‌کنند، استفاده نموده و این مولکول‌ها را با یک تاکتیک مناسب به صورت اختصاصی وارد سلول‌های سرطانی می‌کنند. وقتی مولکول رادیواکتیو وارد سلول شد، در اثر واپاشی پرتو ذره‌ای آلفا از خود ساطع کرده و از این طریق سلول تومورال را از میان بر می‌دارد. دکتر دیوید شینبرگ^۱، محقق فعال مرکز تحقیقات سرطان اسلوان - کترینگ^۲ در نیویورک در مورد کارایی ضد سرطان این بمب‌های هوشمند می‌گوید:

«ما کوشیده‌ایم راهی برای مهار و انتقال اختصاصی و مستقیم این عنصر نابودگر به داخل سلول‌های سرطانی بیابیم و در این زمینه به موفقیت‌هایی نیز دست یافته‌ایم. کارایی ضد سرطان این تکنیک به شکل برون‌تن بر روی سلول‌های تومورال انسان و به صورت درون‌تن بر روی موش سوری تست شده و نتایج حاصل امیدبخش بوده است.» (۳۸۸)

پیش‌تر نیز گفتیم که تکنولوژی نوین سنگ بنای عمارت تحقیقات زیست‌پزشکی در قرن بیست و یکم و به احتمال قریب به یقین، سال‌های پس از آن است. نباید از یاد ببریم که بسیاری از مصادیق و محصولات تکنولوژی مانند تکنیک پرتونگاری اشعه X و MRI پیش از مدل‌های حیوانی بر روی انسان تست شده بودند. بد نیست بدانید رویکرد استفاده از مدل‌های حیوانی در بسیاری از موارد مانند دریچه مصنوعی قلب تکنولوژیست‌ها را از مسیر صحیح تحقیقات منحرف ساخته‌اند. به نظر می‌رسد فرآیند مراقبت از بیمار در صورت استفاده هم-زمان از تکنولوژی نوین و مدل‌های پژوهشی انسانی آتیه بسیار درخشانی داشته باشد.

چگونه تکنولوژی باعث پیشرفت دانش پزشکی و کمک به تشخیص و درمان بهتر بیماری‌ها می‌شود؟

چندی پیش جمعی از مهندسين کامپیوتر آزمایشگاه ملی تحقیقات آکریج^۳ در تنسی^۴ شروع به طراحی مدلی مجازی برای بدن انسان کردند که بی تردید یکی از شگفت‌آورترین و

¹ David Scheinberg

² Memorial Sloan - Kettering Cancer Center

³ Oak Ridge National Laboratory

⁴ Tennessee

پیچیده‌ترین ابداعات بشری به شمار می‌آید. با استفاده از این نرم‌افزار کامپیوتری که «واقعیت مجازی» نام دارد و با کمک حجم عظیمی از معادلات ریاضی طراحی خواهد شد، می‌توان کارکرد اعضا و بافت‌های مختلف بدن انسان، ارتباط اندام‌ها با یکدیگر، واکنش بدن نسبت به مواد شیمیایی گوناگون و حتی پاتوفیزیولوژی بسیاری از بیماری‌ها را به خوبی و با جزئیات تقریباً کامل مورد مطالعه قرار داد. در این مدل ریاضی آن‌چه مورد مطالعه قرار می‌گیرد، مانند هر انسان دیگری قلب، مغز، ریه، کلیه، چشم، گوش و دهان دارد، در رگ‌هایش خون جاری است، سیر حیات سلول‌هایش از یک الگوی تکرار شونده و گردشی پیوسته تکثیر، مرگ و نوزایش پیروی می‌کنند و پوستش در برابر تابش فرابنفش خورشید ممکن است تاول بزند، اما مهم‌ترین وجه تمایز او از بقیه انسان‌ها مجازی بودنش است. لازم به ذکر است که اگرچه ساخت انسان مجازی^۱ کامل ممکن است سال‌ها طول بکشد، دستاوردهای کنونی دانشمندان در این زمینه چشم‌گیر و بسیار امیدبخش است؛ به عنوان مثال، دکتر دنیس نوبل^۲ از دانشگاه آکسفورد نوعی قلب مجازی طراحی کرده که نه تنها به خوبی بر روی صفحه کامپیوتر می‌تپد، بلکه قابلیت آن را دارد که دچار بیماری یا اختلال خاصی شود و سپس به وسیله فرآورده‌های دارویی مجازی تحت درمان قرار گیرد!! در حال حاضر کمپانی‌های داروسازی از این قلب مجازی برای بررسی واکنش‌های ناخواسته قلبی داروها استفاده می‌کنند. (۳۸۹) جمعی از پژوهشگران دانشگاه دیویس کالیفرنیا مدلی کامپیوتری خلق کرده‌اند که با استفاده از آن می‌توان نشان داد که چگونه انشعابات و پیچ و خم‌های عروق خونی جریان طبیعی خون را مختل می‌کند و به ایجاد بیماری‌های قلبی می‌انجامد. آن‌ها امیدوارند بتوانند از این مدل شبیه‌سازی شده برای پیش‌بینی ریسک بروز بعضی از بیماری‌های قلبی بر اساس تصاویر CT Scan تهیه شده از آئورت بیمار و مشاهده عملکرد آن در شرایط مختلف استفاده کنند. (۳۹۰)

برخی از پژوهشگران مانند جان تاینسن^۳، استاد و محقق مؤسسه تکنولوژی ویرجینیا^۴ و بلا نوواک^۵، از دانشگاه تکنولوژی و اقتصاد بوداپست در سال‌های اخیر به طراحی مدل‌های ریاضی برای تبیین مکانیسم‌های مولکولی کنترل‌کننده روند تکثیر سلول‌های مخمر پرداخته‌اند؛ آن‌ها با مطالعه چگونگی رشد و تقسیم سلول‌ها تحت شرایط عادی، می‌توانند دریابند که فرآیند تقسیم سلولی چگونه دچار نقص و نهایتاً منجر به بروز سرطان می‌گردد. (۳۹۱)

¹ Virtual human being

² Denis Noble

³ John Tyson

⁴ Virginia Tech Institute

⁵ Bela Novak

در یک مطالعه، بافت مغز ۵۶ بیمار با کمک تکنیک MRI مورد بررسی قرار گرفت و مشخص شد تصاویر MRI می توانند برای اندازه گیری حجم هیپوکمپ^۱ و تشخیص زود هنگام مراحل یک و دو بیماری آلزایمر مفید واقع شوند. (۳۹۲) در یک پژوهش دیگر، مطالعه تصاویر MRI ۸۹ بیمار که دچار سکته مغزی در ناحیه لاکونار^۲ شده یا از لحاظ نورولوژیک عادی بوده، اما علائمی هم چون سرگیجه یا سردرد را گزارش کرده بودند، نشان داد که وجود ضایعات وسیع در ماده سفید مغز می تواند عامل مستقلی در پیش بینی سکته ناشی از تصلب شریان چه های مغز - آرتریوسکلروزیس^۳ - باشد. بدین ترتیب اگر ماده سفید مغز شخصی دچار ضایعات بافتی ناشی از ایسکمی باشد، باید عملکرد مغز وی را به طور مداوم با استفاده از متد MRI کنترل کرد تا مشخص شود در معرض سکته قرار دارد یا خیر؛ (۳۹۳) به علاوه این رویکرد به بیماران فرصت می دهد تا با ایجاد تغییر در شیوه زندگی و کاهش عوامل خطر از بروز سکته پیش گیری نمایند.

یکی دیگر از اختلالاتی که روند بروز و جزئیات پاتوفیزیولوژیک آن در طول دوره ابتلا به سادگی قابل درک نیست، مالتیپل اسکلروزیس یا MS است. بیماران مبتلا به MS علاوه بر آن که از پیامدهای ناتوانی جسمی رنج می برند، به علت آن که نمی توانند زمان عود علائم بیماری را پیش بینی کنند، اغلب دچار ناراحتی روحی می شوند. خوش بختانه یافته های جدید دانشمندان نشان می دهد که با تکیه بر تصاویر MRI به دست آمده از مغز که به صورت دوره ای و متناوب تهیه می شوند، می توان پیش آگهی بیماری MS را در یک بیمار معین نموده و احتمال بروز ابتلای وی به ناتوانی های جسمی شدید را در آینده برآورد نمود. (۳۹۴) نتایج مطالعات نشان داده است که اگر بیماری بیش از ۱۰ یا بیش از ۱۰ علامت غیرعادی بر روی تصاویر MRI سیستم اعصاب مرکزی خود داشته باشد، احتمال معلولیت قابل توجه وی در آینده بیش تر خواهد بود. همچنین بیمارانی که در پنج سال اول پس از تشخیص بیماری، تصاویر MRI غیرطبیعی بیش تری دارند، با احتمال بالاتری به ناتوانی جسمی شدید مبتلا می شوند. به این ترتیب می توان بیمارانی را که به مداخله پزشکی جدی تری نیاز دارند از سایر بیماران تفکیک کرد.

هم اکنون پژوهشگران و دانشمندان با تکیه بر تکنیک MRI عملکردی^۴ که بر پایه اصول بنیادین نوع کلاسیک MRI بنا شده، بخش های فعال تر مغز را شناسایی و از آن به منظور مطالعه فیزیولوژی طبیعی مغز و یا تشخیص اختلالات عصبی بهره می گیرند. این دستگاه مقادیر اکسیژن موجود در سراسر بافت مغز را اندازه گیری می کند و بر اساس میزان

^۱ Hippocampus

^۲ Lacunar

^۳ Arteriolosclerosis

^۴ Functional MRI

اکسیژن‌رسانی نواحی مختلف آن، میان بافت پرکار و کم‌کار و همچنین بین بافت طبیعی و بیمار تمایز می‌افکند. در تصاویری که با استفاده از تکنیک MRI عملکردی از بافت مغز انسان به دست آمده است، نورهایی که فعال‌تر هستند و مصرف اکسیژن بالاتری دارند، سیگنال قوی‌تری نیز تولید می‌کنند؛ زیرا اولاً از یک سو مصرف اکسیژن بالاتر، خون‌رسانی یا پرفیوژن بافتی بیش‌تر را ایجاد می‌کند و از سوی دیگر سیگنال مشاهده شده در تصویر MRI در اصل حاصل وجود یک اختلاف ناچیز مغناطیسی بین هموگلوبین اکسیژن‌دار و بدون اکسیژن است. بد نیست بدانید دانشمندان با استفاده از fMRI دریافته‌اند که مغز کودکان واژه‌ها را به شیوه‌ای متفاوت با بالغین پردازش می‌کند. دکتر برادلی شلاگر^۱، پژوهشگر و کارشناس ارشد تحقیقات پزشکی در حوزه اختلالات نورولوژیک اطفال معتقد است:

«هدف اصلی ما از انجام این‌گونه مطالعات در زمینه علوم اعصاب درک کیفیت تشکیل و تکامل بافت عصبی در یک جنین طبیعی و بررسی بهتر و دقیق‌تر پاتوفیزیولوژی اختلالات شایع سیستم اعصاب در گروه سنی اطفال است. با کسب این اطلاعات ارزشمند است که ما قادر خواهیم بود یک رژیم درمانی مناسب، کارآمد و با ضریب موفقیت بالا را برای این بیماران در نظر بگیریم.» (۳۹۵)

چندی پیش دکتر دین شیباتا^۲، استاد و محقق دانشگاه واشنگتن، در یک پژوهش، پوست دست ده دانش آموز ناشنوا را با شدت مشخصی مرتعش ساخت و سپس اسکن مغزی fMRI آن‌ها را مورد بررسی قرار داد تا ببیند افراد ناشنوا چگونه محرک ارتعاش را حس می‌کنند. داده‌های حاصل از آنالیز fMRI نشان داد که سیگنال ناشی از تحریک پوست با شدتی معین، علاوه بر آن‌که توسط بخشی از قشر مخ که به طور طبیعی مسؤول دریافت و پردازش این‌گونه پیام‌هاست، درک می‌شود و مورد تجزیه و تحلیل قرار می‌گیرد، فعالیت نورهایی نواحی دیگری از قشر مزبور را نیز که در یک شخص طبیعی سالم مسؤول درک و پردازش سیگنال‌های شنوایی است، بر می‌انگیزد. در واقع در یک فرد ناشنوا، به مرور زمان، شرح وظایف ناحیه شنوایی قشر مخ - در صورت سالم بودن آن - تغییر می‌کند و قدرت درک و پردازش سیگنال‌های مدالیتی حس لامسه به علت افزوده شدن ناحیه شنوایی به ناحیه درک و پردازش حس لامسه قشر مخ به میزان قابل توجهی بالا می‌رود؛ به این خاصیت بافت مغز اصطلاحاً پلاستیسیته^۳ یا نو سازمان‌دهی^۴ می‌گویند. (۳۹۶) در مطالعه‌ای مشابه تیم

¹ Bradley L. Schlaggar

² Dean Shibata

³ Plasticity

⁴ Reorganization

پژوهشگران دانشگاه مک‌گیل^۱ به سرپرستی و نظارت لارا ان پتیو^۲ و رابرت زاتور^۳ از تکنیک مقطع‌نگاری به کمک گسیل پوزیترون^۴ برای مطالعه عملکرد مغزی افراد ناشنوا استفاده کردند. نتایج این مطالعه به خوبی نشان داد که افراد ناشنوا از نیم‌کره چپ مغز خود برای یادگیری زبان نشانه‌ها و پردازش داده‌های مرتبط با آن استفاده می‌کنند. در حالی که بخش یاد شده در افراد عادی و سالم مسؤول یادگیری زبان گفتار و درک و پردازش داده‌های مرتبط با آن است. اعضای تیم پتیو و زاتور این بخش از نیم‌کره چپ مغز افراد مورد مطالعه را، که شامل ناحیه تحتانی قشر پیشانی (فرونال)^۵ و صفحه گیجگاهی (تمپورال)^۶ است، به صورت مجزا از سایر بخش‌ها بررسی کردند و دریافتند که این قسمت در هر دو گروه افراد شنوا و ناشنوا کاملاً یکسان می‌باشد. کشف این مهم که صفحه گیجگاهی نیم‌کره چپ مغز در افراد ناشنوا نیز مانند اشخاص عادی فعالیت دارد، بسیاری از محققین را دچار شگفتی کرد؛ زیرا تا آن هنگام اغلب دانشمندان و صاحب‌نظران بر این باور بودند که نورون‌های این منطقه ورودی خود را تنها از گوش دریافت می‌کنند و منحصراً برای پردازش زبان گفتار مورد استفاده قرار می‌گیرند. نقشه‌های مغزی که با استفاده از تکنیک مغناطیس‌سنجی روزنه صناعی^۷ تهیه شده‌اند، می‌توانند مناطقی از مغز و سیستم عصبی را که در نتیجه اعمال محرک درد فعال می‌شود، نشان دهد. این تکنولوژی به دانشمندان کمک می‌کند تا عوامل بروز درد را شناسایی کنند و راه‌کارهای مقابله با آن‌ها و تخفیف شدت سیگنال درد را بیابند. در گذشته برای انجام بیش‌تر این تحقیقات در برخی حیوانات آزمایشگاهی مانند گربه، میمون، صاریغ^۸ و موش

¹ McGill University

² Laura Ann Petitto

³ Robert Zatorre

⁴ Positron Emission Tomography (PET)

⁵ Inferior frontal cortex

⁶ Planum temporale

⁷ Synthetic Aperture Magnetometry (SAM):

تکنیکی است برای مطالعه و آنالیز داده‌های حاصل از الکتروانسفالوگرافی و مگنتوانسفالوگرافی که مانند یک فیلتر سیگنال عمل می‌کند؛ جهت کسب اطلاعات بیش‌تر در این مورد می‌توانید به منابع زیر رجوع کنید:

1. Robinson S. E. , Vrba, J. Functional neuroimaging by synthetic aperture Magnetometry (SAM). In: Yoshimoto T, Kotani M, Kuriki S, Karibe H, Nakasato N, editors. Recent Advances in Biomagnetism; Sendai: Tohoku University Press; 1998. pp 302 - 5;
2. Van Veen, B. D. , Buckley, K. M. ; Beamforming: A Versatile Approach to Spatial Filtering, IEEE ASSP, 1998;

^۸ صاریغ (Possum) نوعی پستاندار کیسه‌دار و درختی بومی استرالیا و گینه‌نوست که زمانی از آن در تحقیقات علمی به عنوان حیوان آزمایشگاهی استفاده می‌شد.

صحرايي شوک الکتریکی قوی ایجاد می‌کردند یا رویکرد گره‌زدن تارهای عصبی را در پیش می‌گرفتند؛ اما امروزه به لطف وجود تکنیک SAM دانشمندان می‌توانند بدون آن که کوچک‌ترین آسیبی به یک حیوان یا موجود زنده دیگر وارد نمایند و به شکل مستقیم و عملاً پاسخ درد را در انسان‌ها ارزیابی کنند. اگر بخواهیم اجمالاً نحوه کار با SAM را توصیف کنیم، می‌توانیم بگوییم این دستگاه یک محفظه حاوی الکتروود دارد که از خود تابش الکترومغناطیسی ساطع می‌کند. اپراتور ابتدا بخش دردناک بدن شخص بیمار را داخل این محفظه قرار می‌دهد و سپس تابش سیگنال را آغاز می‌کند. این سیگنال‌ها به وسیله سیستم اعصاب بیمار دریافت می‌گردد و به شکل نقاط رنگی بر روی صفحه نمایش گر دستگاه نقش می‌بندد. ظاهراً بخشی از سیستم اعصاب که در زمان وجود احساس درد بیش‌تر فعال است - یعنی مسیر انتقال حس درد و ناحیه درک و تفسیر آن در مغز - تابش الکترومغناطیسی را بیش‌تر جذب می‌کند و در تصویر رنگی نهایی نیز از سایر مسیرها و نواحی قشری و مرکزی سیستم اعصاب متمایز دیده می‌شود. به این ترتیب محقق می‌تواند بفهمد که کدام نواحی از سلسله اعصاب در تجربه درد نقش دارند. دکتر قاسیم عزیز^۱، طراح و مجری این پژوهش و تیم همکارانش در بیمارستان هوپ^۲ شهر سالفورد^۳ - از شهرهای انگلستان - می‌گوید:

«این دستاورد علمی بسیار مهم که حصول آن، گامی است در جهت ترویج رویکرد استفاده از مدل‌های تحقیقاتی انسانی به جای حیوانات آزمایشگاهی می‌تواند در ارزیابی دردهای ناحیه شکم - مانند آن‌چه در سندرم روده تحریک‌پذیر مشاهده می‌شود - بسیار مفید واقع شود.» (۳۹۷)

روش‌های تشخیصی ترکیبی مانند CT Angiography یا اندازه‌گیری پرفیوژن خونی مغز به کمک متد اصلاح شده با زنون^۴ و به شکل همراه با CT Scan استاندارد را می‌توان برای تعیین بهترین روش درمانی جهت مدیریت وضعیت بالینی افرادی که دچار سکتة مغزی شده‌اند و در بخش اورژانس بستری هستند، مورد استفاده قرار داد. مطابق یافته‌های حاصل از مطالعات دکتر هوارد یوناس^۵ و همکارانش بر روی ۵۱ بیمار که ۲۴ ساعت پس از بروز علائم سکتة به بیمارستان مراجعه کرده بودند، بیمارانی که دارای جریان خون مغزی برگشت‌پذیر هستند و سابقه آنفارکتوس قبلی ندارند به لحاظ تئوریک، در مقایسه با بیمارانی که از نظر پرفیوژن خونی مغز طبیعی هستند، از دریافت داروی ضدانعقاد سود بیش‌تری می‌برند و بر

¹ Qasim Aziz

² Hope Hospital

³ Salford

⁴ Xenon - enhanced CT cerebral blood flow Measurements

⁵ Howard Yonas

عکس، گروه دوم حتی ممکن است در صورت دریافت این داروها دچار خونریزی شوند!! دکتر یوناس در گفتگو با سرویس سلامت شبکه خبری رویترز نظر خود را در مورد استفاده از سه روش تشخیصی فوق این گونه به زبان می آورد:

«دلیلی نمی بینم هنگامی که بیماران به ما مراجعه می کنند انجام هر ۳ تست تشخیصی را توصیه نکنم. یکی از بزرگ ترین مشکلات ما در مورد مدیریت وضعیت فردی که دچار سکتة مغزی شده است، محدودیت شدید زمانی است؛ در واقع ما می بایستی راهکارهای درمانی و اقدامات پیشگیرانه را در خلال مدت سه ساعت و بعضاً حتی کم تر انجام دهیم.» (۳۹۸)

تصاویر به دست آمده از مغز با استفاده از تکنیک PET، فعالیت نورون ها و نواحی مختلف سیستم اعصاب مرکزی را بر اساس اختلاف شدت متابولیزم گلوکوز بین آن ها به تصویر می کشد. این روش به خصوص در مطالعات آلزایمر بسیار مفید است، زیرا در این بیماری شدت متابولیزم گلوکز در برخی از نقاط مغز کاهش می یابد. یکی از مطالعات انجام شده با موضوع تشخیص بیماری آلزایمر به کمک تکنیک PET که طی مدت ۱۶ سال و بر روی ۲۸۴ بیمار امریکایی و اروپایی انجام پذیرفته و به یک بیان، بزرگ ترین مطالعه در این حوزه به شمار می آید، نشان داده است که این تکنیک در ۹۰ درصد موارد می تواند با ضریب دقت بالا افرادی را که در آینده به احتمال زیاد به آلزایمر مبتلا خواهند شد، پیش از ظاهر شدن نخستین علائم جدی بیماری شناسایی و غربال کنند. دکتر دن سیلورمن^۱ استادیار دپارتمان فارماکولوژی پزشکی و مولکولی دانشگاه کالیفرنیا در لس آنجلس و طراح و مجری ارشد این طرح ۱۶ ساله در مورد اهداف مطالعه خود می نویسد:

«هدف ما از انجام این پژوهش نه چندان کوتاه مدت ارزیابی میزان حساسیت و کارایی متد PET برای تشخیص بیماری آلزایمر و سایر اختلالات حافظه در مراحل اولیه و پیش از ظهور علائم شاخص آن ها - یعنی فازی که تشخیص بر اساس شیوه-نامه های کلاسیک دقت کافی ندارد - بود.» (۳۹۹)

در یک آزمایش که با حضور ۱۳ داوطلب مرد و ۷ داوطلب زن سالم و توسط اعضای تیم تحقیقاتی دانشگاه میشیگان انجام پذیرفت، کلیه داوطلبان به مدت بیست دقیقه درد ثابت ناشی از تزریق محلول آب نمک غلیظ به عضله فکشان را تحمل کردند. محققین این دانشگاه با استفاده از تکنیک PET مکانیزم عمل سامانه سرکوب سیگنال درد در مغز را مورد بررسی قرار دادند و متوجه شدند که مغز همه افراد در برخورد با سیگنال درد به یک شیوه

¹ Dan Silverman

عمل نمی‌کند. روش کار بدین ترتیب بود که پس از انجام تزریق، یک اپراتور شدت درد داوطلبان را هر ۱۵ ثانیه مونیتر می‌کرد و در نهایت نیز از داوطلبان می‌خواستند تا پرسش-نامه‌ای را در رابطه با تجربه خود از درد پُر کنند. محققین دانشگاه میشیگان متوجه شدند که افراد در پاسخ به این محرک درد، الگوهای مختلفی از فعالیت μ - اپیوئیدی^۱ را نشان می‌دهند. آن‌ها مشاهده کردند داوطلبانی که میزان ترشح اپیوئید درون‌زاد آن‌ها پس از تزریق محلول آب نمک غلیظ و دارونما^۲ اختلاف زیادی با یکدیگر دارند، کم‌ترین درد را احساس می‌کنند، اما پاسخ سیستم اپیوئیدی همه افراد مورد مطالعه نسبت به چنین محرک‌هایی یکسان نیست و درست به همین دلیل است که آستانه درک احساس درد افراد گوناگون نسبت به محرک‌های دردزا با هم تفاوت دارد. تحقیقات اخیر نشان داده است افراد یک جمعیت انسانی هم از نقطه نظر تعداد گیرنده‌های اپیوئیدی و هم از لحاظ توانایی سنتز و آزادسازی این مواد با هم تفاوت دارند. (۴۰۰) یکی دیگر از توانایی‌های بسیار خوب تکنیک PET، قابلیت بالای آن برای استفاده به عنوان ابزار مؤثری جهت انجام مطالعات فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک داروهاست؛ در مطالعات فارماکوکینتیک به دنبال اندازه-گیری پارامترهایی هم‌چون حجم و الگوی توزیع دارو، بررسی پروفایل جذب و حذف آن و در یک کلام رصد اتفاقاتی هستیم که در بدن دارو روی می‌دهد و در مطالعات فارماکودینامیک نحوه اثر دارو را بر بدن بررسی می‌نماییم. شاید یکی از جالب‌ترین جوانب استفاده از دوربین‌های PET کاربرد آن‌ها در ارزیابی اثرات مغزی داروها باشد. تکنیک PET می‌تواند ظرفیت و میزان اشغال شدن گیرنده‌های مغزی یک دارو و حجم و الگوی سنتز و ترشح مولکول‌های انتقال‌دهنده عصبی را با ضریب دقت بالا ارزیابی و اعلام کند. متخصصین پزشکی و داروسازی هسته‌ای با تکیه بر اصول دو علم فیزیک و شیمی، یک مولکول دارویی را با برچسب رادیوایزوتوپ‌هایی هم‌چون کربن ۱۱ (^{12}C)، نیتروژن ۱۳ (^{13}N)، اکسیژن ۱۵ (- ^{15}O) و فلوئور ۱۸ (^{18}F) نشان‌دار می‌سازند. این رادیوایزوتوپ‌ها به هنگام واپاشیده شدن ذراتی موسوم به پوزیترون - ذره‌ای با جرم الکترون و بار الکتریکی مثبت - ساطع می‌کنند. وقتی رادیودارو - مولکول دارویی نشان‌دار شده با برچسب رادیواکتیو - وارد بدن فرد مورد مطالعه می‌شود، بر حسب ساختار و ماهیت بیوشیمیایی خود در برخی از بافت‌ها و ارگان‌های بدن بیش از سایرین تجمع حاصل کرده و سپس شروع به واپاشی می‌نمایند. ذرات پوزیترون حاصل از واپاشی پس از مدتی حرکت در داخل بافت، تمام انرژی جنبشی خود را از دست

^۱ μ - Opioid activity

^۲ سیستم اپیوئید مغز ترکیباتی به نام اپیوئید آندورژن (درون‌زاد) سنتز و ترشح می‌کند که به گیرنده‌های متناظر خود متصل شده و انتقال پیام درد را از محیط به مرکز کند یا متوقف می‌سازند.

^۳ Placebo solution

می دهند و از حرکت باز می ایستند؛ درست در همین لحظه پوزیترون ساکن با یک الکترون منفی ادغام شده و جرم کل آن به صورت دو فوتون الکترومغناطیسی گاما با انرژی معلوم در می آید. این فوتون های گاما از بافت خارج شده و توسط دوربین های گاما دریافت و به وسیله نرم افزار رایانه ای خاصی به صورت یک تصویر تمام بازسازی می شود. مزیت بزرگ تکنیک PET غیر تهاجمی و ایمن بودن آن در مقایسه با بسیاری از روش های تشخیصی پیش از خود است. دانشمندان با استفاده از تصاویر PET توانسته اند مکانیسم میگردن را بهتر بشناسند.

معاینات به عمل آمده از یک دسته بیماران مبتلا به میگردن که پیش از شروع اپیزود سردرد شدید احساس می کردند جرقه های نورانی یا چیزی شبیه به یک هاله روشن می بینند، به وسیله دکتر مایکل مسکوویتز^۱ نشان داد که بروز این علائم بینایی ناشی از وقوع تغییراتی در مغز است که از آن تحت عنوان پدیده سرکوب انتشار قشری^۲ نام می برند. آن چه باعث بروز این پدیده می شود، آزادسازی مقادیر زیادی مواد شیمیایی است که به واکنش التهابی و افزایش جریان خون یک طرف از غشای خارجی مغز منجر می شود. در این حالت عروق خونی که به غشای خارجی بافت مغز خون رسانی می کنند، متسع شده و این پرخونی ناگهانی تار-های عصبی موضع را تحریک می نماید. (۴۰۱)

یکی از متداول ترین موارد کاربرد اسکن PET تشخیص پلاک های آمیلوئید و در هم رفتگی ها و پیچ خوردگی های بافتی نورون های مغز افراد مبتلا به بیماری آلزایمر با استفاده از یک ردیاب مولکولی آب گریز^۳ نشان دار شده با رادیوایزوتوپ فلور ۱۸ به نام FDDNP است. در حال حاضر عموم دانشمندان و صاحب نظران بر این نکته اتفاق نظر دارند که تشکیل این ضایعات بافتی موجب تضعیف و مهار عملکرد نورون و در نهایت از میان بردن آن می شود. جالب است بدانیم که تا پیش از تولد این تکنیک نوین تصویربرداری، محققین علوم پزشکی وجود این ضایعات را تنها پس از کالبدشکافی و خارج ساختن مغز بیمار مبتلا به آلزایمر می-توانستند تأیید کنند. در یک مطالعه، دانشمندان بافت مغز و بیمار زنده مشکوک به ابتلا به آلزایمر را با تکنیک PET و با استفاده از رادیوداروی FDDNP و مغز یک بیمار مشکوک به آلزایمر فوت شده را نیز پس از کالبدشکافی مورد بررسی قرار دادند. نتایج اسکن PET دال بر تجمع مقادیر زیادی FDDNP در مرکز حافظه قشر مخ هر و بیمار بود. به نظر می رسد که اگر این روش با ضریب دقت قابل قبولی بتواند ما را از وجود ضایعات شاخص آلزایمر در یک فرد زنده مشکوک به ابتلا به این بیماری آگاه سازد، در آینده ای نزدیک، شاهد معرفی رژیم های درمانی و شیوه نامه های پیشگیرانه بهتر و کارآمدتری برای آن باشیم. (۴۰۲)

¹ Michael A. Moskowitz

² Cortical spreading depression

³ Hydrophobic molecular probe

با وجود آن که یافته‌های مطالعات بالینی نشان داده است که افسردگی شدید^۱ و اختلال وسواس فکری - عملی^۲ دو بیماری روحی کاملاً متفاوت هستند، ظاهراً هر دوی آن‌ها به درمان با داروهای مهارکننده انتخابی فرآیند بازبرداشت سروتونین^۳ (SSRIs) به خوبی پاسخ می‌دهند. دانشمندان برای یافتن علت بروز این پدیده از دو گروه مبتلایان به افسردگی شدید و اختلال وسواس فکری - عملی به طور جداگانه و پیش از شروع درمان با خانواده SSRIs، اسکن MRI و PET تهیه و پس از چند هفته درمان، اسکن را مجدداً تکرار کردند. نتایج تصویربرداری نشان داد که مناطق درگیر در مغز شخص مبتلا به افسردگی شدید با شخص مبتلا به اختلال وسواس فکری - عملی فرق دارد، اما با این حال هر دو بیماری با رژیم درمانی یکسانی تحت درمان قرار گرفته و از قضا در هر دو گروه پاسخ نسبتاً مطلوبی را شاهد بوده‌ایم.

مدتی پیش، گروهی از محققین موفق به طراحی یک دوربین اندوسکوپی بی‌سیم با قابلیت کنترل از راه دور شدند که از آن می‌توان برای تشخیص سرطان، پولیپ‌های بافتی و هم‌چنین کمک به تشخیص علل وقوع خونریزی و کم‌خونی استفاده کرد. آن‌ها این دوربین مینیاتوری را به شکل یک کپسول خوراکی فرموله کرده و آن را به درون لوله گوارش شخص مورد مطالعه فرستادند. این دوربین به هنگام عبور از مجرای داخلی روده در هر ثانیه دو بار از محیط اطراف خود عکس می‌گیرد. با توجه به این که این عکاسان مینیاتوری و هوشمند می‌توانند از زوایای پنهان محیط داخل لوله گوارش نیز که با آندوسکوپی به سادگی قابل مشاهده نیست، تصویر تهیه کنند، به نظر می‌رسد در آینده‌ای بسیار نزدیک، نیای خود، یعنی تکنیک آندوسکوپی و سایر تکنیک‌های مشابه آن را به طور کامل منسوخ نمایند. لازم به ذکر است که این دوربین‌ها بر اساس تکنیک تابش امواج الکترومغناطیسی به سطح بافت، دریافت سیگنال الکترومغناطیسی بازتاب شده از آن به وسیله حس‌گرهای قوی و انتقال پیام‌های الکتریکی از طریق مدارهایی ویژه عمل می‌کنند. آن‌ها تصاویر گرفته شده را به یک ثبات که معمولاً دور کمر بیمار بسته می‌شود، ارسال می‌نمایند. (۴۰۳)

در حال حاضر تکنیک مقطع‌نگاری به کمک گسیل پرتو الکترون^۴ برای غربالگری مبتلایان به بیماری‌های شریان کرونر^۵ و تشخیص به هنگام سایر علل وقوع مرگ زودرس به کار می‌رود. در این تکنیک سیگنال مرتبط با تصاویر دیجیتال و سه بعدی نواحی مختلفی

¹ Major depressive disorder

² Obsessive-Compulsive Disorder (OCD)

³ Selective 5-HT (Serotonin) reuptake inhibitors

⁴ Electron Beam Tomography (EBT)

⁵ Coronary Artery Disease (CAD)

مانند کولون، ریه‌ها، قلب، عروق و بافت‌ها و اندام‌های حیاتی دیگر با واسطه عمل یک آمپلی-فایر تقویت گردیده و سپس به وسیله یک نمایشگر نشان داده می‌شود. مزیت بسیار بزرگ EBT آن است که می‌تواند بیماری‌ها و اختلالات بدون علامت را که به وسیله تست‌های غربالی استاندارد قابل شناسایی نیستند، به خوبی تشخیص دهد. داده‌های EBT بیش‌ترین ارزش را در تعیین مقدار کلسیم تجمع یافته در سرخرگ‌های اصلی قلب - که یکی از دلایل اصلی بروز اختلالات شریان کرونر (CAD) است - دارد.

یکی دیگر از تکنیک‌های تصویربرداری پیشرفته که از آن به منظور تشخیص انسداد عروق کرونر استفاده می‌شود، تکنیک مقطع‌نگاری کامپیوتری مارپیچ چند قطعه‌ای^۱ است که جایگزینی غیر تهاجمی با ضریب دقت و صحت بالا برای آنژیوگرافی معمولی به حساب می‌آید. در تکنیک آنژیوگرافی متداول، برای تشخیص گرفتگی عروق کرونر یک سوند^۲ یا شنت^۳ از نقطه‌ای در نزدیکی قلب وارد بدن بیمار و سپس وارد شراین تغذیه‌کننده میوکارد، یعنی همان سرخرگ‌های کرونر شده و در مرحله بعد یک ماده رنگی غیر سمی و سازگار با محیط بدن به داخل شنت یا سوند مزبور و به تبع آن به داخل سرخرگ‌های کرونر تزریق می‌گردد. (۴۰۴) دستاوردهای تکنولوژی جدید علاوه بر اصلاح و بهبود روش‌های تشخیصی به دانشمندان کمک می‌کند سیر پیشرفت بیماری و سرانجام آن را با دقت بیش‌تری پیش‌بینی کنند و از رهگذر اطلاعات حاصل از این مطالعات سطح کیفی زندگی بیمار را تا حد زیادی بهبود بخشند؛ برای مثال تصاویر به دست آمده از به کارگیری تکنیک PET به پزشکان کمک می‌کنند تا کارایی انجام شیمی‌درمانی را قبل از انجام عمل جراحی بر روی مبتلایان به سرطان معده تا حدی پیش‌بینی کنند. (۴۰۵)

مشتمل نشان‌دار شده ۲ - دئوکسی گلوکز با اتم رادیواکتیو فلور ۱۸ که در موقعیت شماره ۲ حلقه قندی خود فاقد گروه هیدروکسیل و اتم فلور ۱۸ آن نیز دقیقاً در همان جا قرار گرفته است، یکی از رادیوداروهای متداول بسیار قدرتمند در تکنیک تصویربرداری PET است که از آن به عنوان ابزار قدرتمندی برای تعیین پیش‌آگهی استئوسارکوما^۴ (نوعی سرطان بافت همبند که در آن استخوان یکی از بافت‌های اصلی درگیر به شمار می‌آید) استفاده می‌گردد.

می‌دانیم هر چه یک سلول تومورال مقدار FDG بیش‌تری برداشت کند، پیش‌آگهی بیماری ضعیف‌تر است. (۴۰۶) آگاهی پزشک از این واقعیت به وی کمک می‌کند بیمارانی را که از پیش‌آگهی بیماری خوبی برخوردار نیستند، زودتر شناسایی نماید و با گزینش بهترین

¹ Multislice Spiral Computed Tomography (MSCT)

² Catheter

³ Shunt

⁴ Osteosarcoma

روش درمانی ممکن، از احتمال پیشروی بیماری کاسته و زمان وقوع مرگ بر اثر آن را به ویژه در خردسالان به تأخیر اندازد. تکنولوژی نوین علاوه بر بهبود روش‌های تشخیصی، رویکردهای درمانی پزشکان را نیز متحول می‌سازد و در نهایت موجب بهبود نتایج درمان و ارتقاء سطح کیفیت زندگی بیماران مبتلا به انواع اختلالات و بیماری‌های حاد و مزمن و ناتوانی‌های جسمی و ذهنی اکتسابی و مادرزادی می‌شود. خوش‌بختانه انفوزیون مستقیم میکروسفرهای^۱ حاوی مواد رادیواکتیو - مانند میکروسفرهای شیشه‌ای حاوی ایتريوم^۲ ^{90}Yt موسوم به Therasphere[®]، محصول شرکت تولیدکننده رادیوداروی MDS NordionTM کانادا - در سرخرگ کبدی بیمارانی که علائم مرتبط با درجات مختلف سرطان کبد را نشان می‌دهند، تا حد زیادی از نظر درمانی مؤثر واقع شده است. به نظر می‌رسد اعمال این روش درمانی که با مداخله یک رادیولوژیست خبره روی می‌دهد، کم‌ترین آسیب را به بافت سالم کبدی وارد می‌سازد. ظاهراً این رادیولوژیست برای تجویز دارو ابتدا سوندی را وارد شریان کبدی بیمار می‌کند و سپس میکروسفرها را با واسطه این سوند به داخل سرخرگ کبدی می‌فرستد؛ میکروسفرهای مزبور بلافاصله به سطح و حاشیه تومورها می‌چسبند. رادیودارو طی مدت یک هفته تقریباً به طور کامل واپاشیده می‌شود و اثرات سایتوتوکسیک خود را بر روی سلول تومورال نشان می‌دهد، بی آن‌که به بافت سالم آسیب قابل توجهی برساند. این تکنیک درمانی که یکی از مهم‌ترین مزایای آن قابلیت انجام به صورت سرپایی و در نتیجه کمک به افزایش سطح کیفیت زندگی بیمار می‌باشد، بیش‌تر برای بیمارانی که به شیمی‌درمانی با داروهای خط اول و دوم پاسخ مناسبی نداده‌اند، کاربرد دارد.

فرآیند برش و برداشت مکانیکی بافت تومورال کبد، اعم از آن‌که منشأ داخل کبدی داشته باشد یا آن‌که حاصل متاستاز تومور عضو یا بافت دیگری از بدن - مانند کولون - به کبد باشد، با کمک امواج رادیویی نیاز برخی از بیماران به انجام عمل جراحی را مرتفع ساخته است. به طور کلی در این روش، یک پروب سوزنی درون بافت تومورال قرار داده شده و سپس یک جریان الکتریکی متناوب در آن برقرار می‌گردد. این جریان - که خود را به شکل نوساناتی در طیف امواج رادیویی نشان می‌دهد - باعث گرم شدن بافت تومورال و نهایتاً مرگ سلول‌های تشکیل‌دهنده آن می‌شود. محققین برای آن‌که بتوانند محل تومور را پیش از قرار دادن سوزن با ضریب دقت نسبتاً بالا تعیین کنند و سوزن را در جای مناسب بگذارند، معمولاً از تکنیک‌هایی هم‌چون سونوگرافی^۳، MRI یا CT Scan استفاده می‌نمایند. در مواردی که تومور بزرگ باشد یا در مکانی قرار گرفته باشد که دسترسی به آن آسان نیست، فرآیند فوق در اتاق

¹ Microspheres

² Yttrium

³ Sonography

عمل و به کمک لاپاروسکوپی^۱ اجرا می شود، اما نباید فراموش کنیم که حتی در صورتی که برای درمان یک تومور نیاز به اتاق عمل و جراحی لاپاروسکوپیک باشد، بیمار عوارض کمتری خواهد داشت و سطح کیفی زندگی وی در مقایسه با اشخاصی که تومور آن ها با تکنیک های جراحی کلاسیک برداشته می شود، بالاتر خواهد بود. گاهی اوقات برای دارورسانی انتخابی به سلول های سرطانی کبد، یک پمپ مخصوص را با داروی ضد سرطان پر می سازند و محتویات آن را از طریق انفوزیون وریدی به بافت تومورال انتقال می دهند. رویکردهای نوین درمان سرطان حتی می تواند برای بیمارانی نیز که درگیر فرم فعال و نسبتاً پیشرفته سرطان هستند، مفید واقع شود. به عنوان مثال در یکی از تکنیک های مورد استفاده برای توان بخشیدن مجدد به دستان شخصی که اخیراً دچار سکتة مغزی شده است، از دستگاهی استفاده می شود که یک جفت دستکش ویژه بر روی پنل اصلی آن نصب شده است؛ شخص دستان خود را درون این یک جفت دستکش که روی سطح داخلی و در قسمت انگشتان آن، حس گرایی برای برقراری ارتباط میان حرکات مکانیکی دست بیمار و صفحه نمایش گر کامپیوتر دستگاه تعبیه شده است، قرار می دهد و با حرکات نیم بند دست خود می تواند در فضای مجازی به انجام کارهایی مانند نواختن پیانو، گرفتن پروانه یا دست دادن با اشخاص خیالی بپردازد. نتایج یک مطالعه بر روی چهار بیمار که بین یک تا چهار سال پیش از شروع آن مطالعه دچار سکتة مغزی شده بودند و از این تکنیک جدید برای بهبود حرکات دست هایشان استفاده شد، نشان داد که سرعت و قدرت عمل انگشتان آن ها تنها پس از گذشت سه هفته از آغاز درمان به میزان قابل توجهی بهبود یافته است. محققین فعال در این پروژه نزدیک به ۱۴۰ درصد بهبود در محدوده حرکت انگشت شست و ۱۱۸ درصد بهبود در توانایی اشخاص برای حرکت دادن دیگر انگشتانشان را گزارش دادند. (۴۰۷)

چندی پیش محققین دانشگاه هاروارد با همکاری یک تیم پژوهشی ورزیده از دانشگاه جان هاپکینز^۲ و مؤسسه فن آوری ماساچوست^۳ تحقیق مفصلی را پیرامون جایگزین ساختن تمام یا قسمتی از چشم انسان با سیستم های بینایی مصنوعی آغاز کردند. آن ها به دنبال یافتن پاسخ این سؤال اند که آیا می توان قدرت بینایی طبیعی از دست رفته یک شخص را با میکروالکترودهای کامپیوتری ساخته شده از تراشه های الکترونیک جبران نمود یا خیر؛ نحوه کار بدین ترتیب است که ابتدا یک عینک مخصوص که روی سطح یا داخل ضخامت صفحات شیشه ای آن یک دوربین دیجیتال تعبیه گردیده، روی صورت بیماری که تراشه الکترونیک مورد نظر در ضخامت دیواره خلفی چشم وی کاشته شده قرار می گیرد. این تراشه

^۱ Laparoscopy

^۲ John Hopkins

^۳ Massachusetts Institute of Technology (MIT)

الکترونیک تقریباً ۱۰۰ میکروالکتروود پلاتینی با سایزی در حدود یک مژه چشم انسان و یک پردازشگر سیگنال^۱ دارد و وظیفه آن دریافت امواج رادیویی ارسال شده از دوربین دیجیتال و تبدیل آن‌ها به سیگنال الکتریکی قابل انتقال از طریق نورون‌های شبکه‌ای و مسیر بینایی است. با توجه به این توضیحات، بعید به نظر می‌رسد اشخاصی که از آغاز تولد به دلیل اختلال یا نقصان مسیرهای عصبی بینایی نابینا بوده‌اند، بتوانند از این روش درمانی برای حل مشکل خود طرفی بندند - برای این گروه باید یک تراشه الکترونیک ویژه در جایگاه ماژول بینایی قشر پس‌سری مخ یا نقطه مناسب دیگری از مسیر انتقال پیام بینایی بکارند - اما برای افرادی که مشکل آن‌ها از ناحیه سلول‌های گیرنده بینایی موجود در شبکه‌ای است، فراگیر شدن این رویکرد درمانی چیزی شبیه به یک معجزه بزرگ است.

همان‌طور که احتمالاً به خوبی می‌دانید، برای آن‌که ما بتوانیم محیط اطراف خود را ببینیم، ابتدا باید پرتوهای نور مرئی بازتابش شده از اشیاء و موجودات زنده پیرامون با عبور از سطح قرنیه، مردمک و سایر ساختارهای حد واسط اتاقتق قدامی کره چشم ما، به عدسی برسند و به وسیله آن هم‌گرا شوند و در نهایت روی نقطه‌ای از شبکه‌ای چشم که پرده‌ای بسیار نازک با بیش از ۱۵۰ میلیون سلول گیرنده بینایی - اعم از سلول‌های استوانه‌ای^۲ و مخروطی شکل^۳ - و نزدیک به یک میلیون نورون متمرکز گردند. در این جاست که سلول‌های گیرنده بینایی در اثر تماس با پرتوهای نور مرئی تحریک شده و در آن‌ها سیگنال الکتریکی به وجود می‌آید؛ این سیگنال طی یک سلسله مراحل پیچیده تقویت شده و از طریق عصب بینایی - یا عصب شماره ۲ مغز - خود را به ماژول بینایی واقع در قشر پس‌سری مخ می‌رساند. نورون‌های موجود در این ناحیه از مغز پیام ارسال شده از گیرنده‌های بینایی چشم را درک و تفسیر می‌کنند و در نهایت آن را در هیئت یک منظره به ما می‌نمایانند. در یک مطالعه دیگر محققین کوشیدند با کاشتن یک تراشه سیلیکونی در چشم سه مرد نابینا قدرت بینایی آن‌ها را تا حدودی برگردانند. ۳۵۰۰ سلول خورشیدی در این تراشه در کنار یکدیگر جمع شده و همگی از قابلیت‌هایی مشابه سلول‌های گیرنده نور طبیعی شبکه‌ای چشم برخوردار بودند^۴. پیش از این نیز تراشه‌هایی مشابه در کره چشم سه بیمار نابینا کاشته شده بود که هر سه قدرت بینایی خود را بر اثر ابتلا به نوعی اختلال همراه با تخریب پیش‌رونده بافت شبکه‌ای

^۱ Signal processor

^۲ Rod - shaped photoreceptors

^۳ Cone - shaped photoreceptors

^۴ نویسندگان کتاب در این قسمت می‌نویسند: «طبق اطلاعات موجود، تا این لحظه که ما مشغول نوشتن این متن هستیم، هر سه بیمار پیوند را به خوبی پذیرفته و شواهد رد پیوند در هیچ‌یک از آن‌ها دیده نشده است.

چشم به نام رتینیت پیگمنتوزا^۱ از دست داده بودند. آن‌ها پس از انجام پیوند به خوبی می توانستند اشیاء موجود در اتاق خود را ببینند و چهره اشخاص را تا حدی از هم تشخیص دهند.

از برکت وجود تکنولوژی طراحی و کاشت تراشه‌های شبه حلزونی گوش، بیش از ۲۵ هزار ناشنوا باز هم می‌توانند اصوات دنیای پیرامون خود را بشنوند. چنان‌که باز هم احتمالاً بهتر از راقم این سطور می‌دانید، در یک فرد با شنوایی عادی امواج صوتی با عبور از درون مجرای گوش خارجی خود را به گوش میانی و سپس به سلول‌های مویی^۲ موجود در ساختار اندام کورتی^۳ غشای پایه^۴ گوش خارجی می‌رسانند. با برخورد امواج صوتی به پرده بیضی گوش داخلی، مژک‌های سطح سلول‌های مویی در اثر تغییرات فشار همودینامیک مایع اطراف خود نوسان پیدا می‌کنند و به یک سو خم می‌شوند؛ این حرکت نوسانی سرانجام به سیگنالی ترجمه می‌گردد که از طریق عصب حلزونی^۵ به ماژول درک و تفسیر پیام شنوایی در قشر ناحیه گیجگاهی مخ انتقال می‌یابد و ما آن را به شکل یک صوت خاص می‌شنویم. در یک مطالعه بر روی افراد ناشنوا، محققین پس از کاشت یک تراشه حلزونی در کاسه سر بیمار از طریق جراحی، یک میکروفون مینیاتوری را داخل گوش وی قرار داده و آن را به یک پردازشگر صدا وصل کردند. صوت از طریق این میکروفون و پردازشگر به میکروالکترودی در حلزونی گوش انتقال می‌یافت و در انتها باعث تحریک عصب شنوایی و تولید سیگنال الکتریکی در نورون‌های سازنده عصب مزبور می‌شد. استفاده از تراشه‌های حلزونی به بازگشت شنوایی طبیعی کودکانی که به دلیل جهش ژن کدکننده کانکسین^۶ ۲۶ (GJB2^۷)، ناشنوایی ناشنوایی شدید دارند، کمک می‌کند. (۴۰۸) لازم به ذکر است که جهش ژن GJB2 عامل زمینه‌ای بروز نیمی از موارد ناشنوایی کامل در میان نوزادان به دنیا آمده از پدر و مادر متعلق به نژاد سفیدپوست امریکای شمالی و اروپای شمال غربی^۸ است. نتایج مطالعات دانشمندان نشان می‌دهد کاشت تراشه‌های حلزونی در کودکان ناشنوای زیر ۲ سال با خطر جدی همراه نیست و در بیش تر موارد برون‌دهی مشابه کودکان بزرگسال تر دارد. (۴۰۹)

^۱ Retinitis pigmentosa

^۲ Hair cell

^۳ Organ of corti

^۴ Basilar membrane

^۵ Cochlear nerve

^۶ Connexin 26 (CX26)

^۷ Gap junction beta 2

^۸ Caucasian race

استفاده از برخی پروتزهای خاص می‌تواند قدرت تکلم مبتلایان به سندرم آمیوتروفیک جانبی^۱ را به مقدار قابل توجهی بهبود بخشد. این بیماران به خوبی می‌دانند که می‌خواهند چه بگویند و چگونه حروف و لغات را ادا کنند، اما نمی‌توانند عضلات مخطط خود را برای انجام این کار به استخدام بگیرند؛ در واقع این اشخاص از یک نوع فلج عضلانی رنج می‌برند. در دندانپزشکی ابزاری وجود دارد که دندان‌پزشک با استفاده از آن کام نرم^۲ بیمار را کمی بالا می‌برد تا هوا به خوبی بتواند از طریق حفره و حلق دهانی به سمت نای و ریه‌ها جریان پیدا کند. به نظر می‌رسد بتوان با الهام گرفتن از ساختار و نحوه عملکرد این ابزار، طرحی برای ساخت یک پروتز بالا برنده کام نرم جهت تسهیل فرآیند تکلم برای بیماران مبتلا به ALS و از بین بردن یا کاهش حالت صحبت کردن غنه‌ای^۳ آن‌ها و سایر افراد مبتلا به اختلالات گفتاری دیگر ترسیم نمود. (۴۱۰)

شاید بتوان ادعا کرد فتح جایگاه انسان شش میلیون دلاری تلویزیون دیگر برای دانشمندان و محققین دانشگاه‌ها یک رؤیا نیست؛ مدتی قبل جمعی از پژوهشگران با استفاده از تکنیک‌های نوین علوم بیولوژیک موفق به طراحی و ساخت دستگاهی موسوم به Bion شدند که اندازه‌ای مشابه یک دانه برنج کشیده دارد و با قرار گرفتن در داخل بافت عضلات مخطط بیمار - از طریق تزریق مستقیم - می‌تواند به وی کمک کند، حرکات و انقباضات عضلات سینرژیست^۴ و آنتاگونیست^۵ خود را برای حفظ یک فرم مناسب در هنگام ایستادن، نشستن و راه رفتن با یکدیگر هماهنگ سازد. این ابزار مینیاتوری در اصل نوعی محرک تک-کاناله است و با امواج رادیویی ارسال شده از یک منبع خارجی کنترل می‌شود. صاحب‌نظران بر این باورند که حصول این دستاورد دیباچه‌ای خواهد بود بر دفتر ابداعاتی که با هدف بازگرداندن تمام یا حداقل قسمتی از عملکرد طبیعی اندام‌های از کار افتاده بدن انسان به جامعه علمی جهان معرفی می‌شوند. (۴۱۱)

در راستای پیروی از سنت دیرین عالمان علوم تجربی، یعنی آزمایش هر تکنیک یا ابزار جدید بر روی خود، پروفیسور کوین وارویک^۶، استاد دانشگاه آکسفورد از همکاران جراح خود تکنولوژی Cyborg را بر روی وی امتحان کنند. همکاران وارویک ابتدا یک برش کوچک در مچ دست او ایجاد کردند و سپس یک تراشه چهارگوش سیلیکونی حاوی صد الکتروود را در آن برش کاشتند. این تراشه از طریق رشته‌سیم‌هایی به یک دستگاه انتقال‌دهنده/گیرنده

¹ Amyotrophic lateral sclerosis (ALS)

² Soft palate

^۳ حرف زدن تو دماغی

⁴ Synergist muscles

⁵ Antagonist muscles

⁶ Kevin Warwick

متصل می‌شد که وظیفه آن تبدیل سیگنال‌های الکتریکی تولید شده در نورون‌ها به سیگنال‌های رادیویی و سپس انتقال آن‌ها به کامپیوتر بود. پروفیسور وارویک امیدوار است ابتکار وی و همکارانش در آکسفورد بتواند زمینه را برای وقوع انقلابی در دنیای پزشکی به سود افرادی که به دلیل آسیب نخاعی فلج شده‌اند، به وجود آورد. این دستاوردهای علمی و اختراعات فوق‌العاده دانشمندان آیینهای است تمام‌نما که به خوبی نشان می‌دهد که ما در مسیر ارتقاء سطح کیفی حیاطمان بر روی کره زمین تا کجا پیش آمده‌ایم و چنان معلمی دلسوز به ما می‌آموزد که با تخصیص بخش مهمی از منابع مادی و معنوی به مقوله توسعه تکنولوژیک می‌توانیم تا کجا پیش برویم. مثال‌های ذکر شده در این فصل تنها بخش کوچکی از ارمغانی است که تکنولوژی نوین برای ارتقاء سطح کیفی خدمات بهداشتی - درمانی و بالا بردن کیفیت زندگی بیماران مبتلا به بیماری‌های ناتوان‌کننده با هدف افزایش نرخ بهره‌وری و تولید ناخالص ملی به همراه خود آورده است. چنان‌که از نظرتان گذشت، رویکرد استفاده از مدل‌های حیوانی برای انجام تحقیقات علمی و به خصوص مطالعات پزشکی و دارویی سهم بسیار ناچیزی در توسعه پایدار و معرفی روش‌های درمانی به مراتب کارآمدتر و ایمن‌تر داشته است و درست با تکیه بر همین حقایق، می‌توان به جرئت گفت این رویکرد طراوت و کارایی خود را از دست داده است و دیر یا زود باید به موزه تاریخ علم سپرده شود.^۱

تقابل تکنولوژی و روش‌های جایگزین مدل‌های پژوهشی حیوانی با رویکرد

استفاده از حیوانات برای پیشبرد اهداف علم و نقد تئوری دانش برای دانش

رویکرد استفاده از مدل‌های حیوانی با هدف توسعه دانش بشری سالیان درازی است که بر ذهن و ضمیر دانشمندان جهان حکومت می‌کند و شاید به دلیل نتایج مثبتی که به هر حال و با وجود همه معایبش تا امروز به دنبال داشته است، در نگاه اول نتوان با آن مخالفت ورزید، اما پرسش مهمی که جامعه معتقد است این طیف محققین باید برای آن پاسخ قانع‌کننده‌ای داشته باشند این است که آیا ارتقاء سطح دانش بشر به قیمت از بین رفتن سایر موجودات زنده امر اخلاقی و پسندیده‌ای است؟ آیا سود حاصل از اتخاذ رویکرد مزبور بر زیان آن برتری دارد؟ مسلماً تأیید می‌کنید که دانش و اطلاعات با یکدیگر تفاوت دارند؛ آنچه مطالعات حیوانی در اختیار ما قرار می‌دهد، بیش‌تر اطلاعات جسته و گریخته و نسبتاً کم-ارزش است تا دانش مدون بشری یا اطلاعات مفید برای بهبود سطح کیفیت حیات انسان؛ اگر محقق با یک مطالعه حیوانی به نکته جدیدی در رابطه با ساختار یا عملکرد کبد، کلیه یا ریه

^۱ برای کسب اطلاعات بیشتر پیرامون خدمات تکنولوژی نوین به علم پزشکی می‌توانید به پایگاه اینترنتی <http://www.curedisease.com> مراجعه نمایید.

موش دست پیدا کند، برای جامعه انسانی چه سودی دارد؟ از طرفی با توجه به این که ما همواره کمابیش با کسر بودجه تحقیقات پزشکی مواجه بوده و هستیم، حتماً تصدیق می‌کنید که واحدهای سرمایه‌گذاری در حوزه پژوهش‌های علمی، معمولاً مایل به حمایت مالی از طرح‌های کوچک کم بازده نیستند. در روزگار حاضر سودمندی استفاده از مدل‌های حیوانی برای خلق ایده نوین در رابطه با مطالعات انسانی مورد تردید است. پیداست که بسیاری از محققین از دیرباز تاکنون برای دستیابی به اطلاعات مفید جهت طراحی و انجام مطالعات انسانی، ده‌ها و صدها آزمایش بر روی حیوانات انجام داده‌اند، اما بیایید یک بار از خودمان بپرسیم آیا این بهترین راه خلق یا کشف ایده‌های جدید پژوهشی است؟ به نظر می‌رسد که مطالعات انسانی با تکیه بر تکنیک‌های نوینی هم‌چون FMRI و PET در مقایسه با مطالعات حیوانی در کمک به کشف و ابداع ایده‌های نو مؤثرترند و احتمال خطای کم‌تری دارند. همه به خوبی می‌دانیم که انجام هیچ پروژه تحقیقاتی بدون خطر نیست. داده‌های به دست آمده از تحقیق را می‌توان با شیوه مناسب یا نامناسب مورد استفاده قرار داد، اما به هر حال تا زمانی که محققین بر این باورند که موش‌ها و انسان‌ها ذاتاً یک موجود هستند و تنها طرز لباس پوشیدنشان با هم فرق می‌کند! همواره زمینه ایجاد وسوسه تعمیم داده‌های حاصل از مطالعات حیوانی به انسان بر اساس الگوی استقرا در ضمیر آن‌ها فراهم خواهد بود. تجربه نشان می‌دهد که اغلب ایده‌های پژوهشی نو در نتیجه کار سخت، پشتکار فراوان و مطالعه دقیق خود را به ما می‌نمایند. استفاده از حیوانات برای یافتن یک ایده جدید در حوزه تحقیقات علوم پزشکی، به تلاش یک شخص ناتوان برای دویدن در یک مسیر سنگلاخ با کمک یک چوبدستی کهنه و شکسته می‌ماند. متأسفانه تکنولوژی نوین هنوز بخش قابل توجهی از ساحات علمی حیات ما را تسخیر نکرده است و به همین دلیل ما در این بخش دچار فقر ایده‌پردازی هستیم؛ بنابراین به نظر می‌رسد اگر دانشمندی در پی دستیابی به ایده‌های جدید در حوزه تحقیقات علوم پزشکی است، بهتر باشد بیش‌تر توجه خود را مصروف این بخش نماید. چندی قبل نتایج مطالعه‌ای با موضوع بررسی اهمیت تحقیقات علوم پایه پزشکی در پیشرفت دانش بشری و ارتقاء سطح زندگی در قالب یک مقاله در ضمیمه آموزش عالی نشریه تایمز به چاپ رسید؛ در بخشی از این مقاله آمده است:

«بنا بر نتایج یک مطالعه که اخیراً انجام پذیرفته، شواهد کلیدی که طی چند دهه قبل مشوق اصلی سیاست‌گذاران جهان برای سرمایه‌گذاری در حوزه تحقیقات زیست‌پزشکی پایه بوده‌اند، چندان دقیق و قابل اعتماد نیستند. بررسی مجدد آثار دو تن از پژوهشگران مطرح امریکایی به نام‌های ژولیوس کومرو^۱ و رابرت درپیس^۱ که

¹ Julius Comroe

که اغلب صاحبان سرمایه و سیاست‌گذاران ارشد کشورها به هنگام گفتگو درباره تصمیمات و اقدامات خود، در زمینه پشتیبانی مالی از این‌گونه تحقیقات به نظرات آن‌ها استناد می‌کنند، نشان می‌دهد که اساس روش‌شناختی مطالعات کومرو و درپس حاوی ابهاماتی است. یافته‌های مطالعات دهه ۱۹۷۰ میلادی نشان می‌داد که موضوع ۶۲ درصد مقالات تحقیقاتی مؤثر در پیشرفت‌های پزشکی قرن اخیر با علوم پایه و نه کاربردی در ارتباط بوده است. بسیاری از محققین یافته‌های این مطالعه را توجیه مناسبی برای اعتقادورزی‌شان به لزوم سرمایه‌گذاری در پروژه‌های آزمایشگاهی می‌دانستند؛ آن‌ها بر این باور بودند که یافته‌های مطالعات آزمایشگاهی برای طراحی و اجرای شیوه‌نامه‌های تشخیصی و درمانی در بالین بیماران بسیار مفید است و این حقیقت مدت‌هاست که بر آفتاب افتاده است، اما تحقیقات جانانان گرن^۱، مدیر برنامه Rand Europe و همکارانش در گروه پژوهش‌های اقتصاد سلامت دانشگاه برونل و راند^۲ نشان داد مطالعات مزبور دچار یک سلسله ابهامات و ابهامات هستند. از جمله اشکالاتی که گران^۳ به مقاله کومرو و درپس وارد ساخت، یکی عدم شفافیت هویت شرکت‌کنندگان در نظرسنجی، عدم توصیف ساز و کار فرآیند ارزیابی پیشرفت‌ها و دستاوردهای علمی معرفی شده و همچنین وجود ابهام در تعریف مفهوم «مقاله کلیدی» بود. دکتر گران^۳ عقیده داشت که این تحقیق دلایل قانع‌کننده‌ای برای تصویب طرح افزایش بودجه تحقیقات علوم پایه پزشکی اقامه نکرده است. نتایج پژوهش نسبتاً سنگین کومرو و درپس در سال ۱۹۷۸ میلادی به صورت مقاله‌ای در نشریه Science منتشر شد، اما در سال‌های اخیر بر سر صحت مندرجات آن در میان سرمایه‌گذاران طرح‌های تحقیقاتی سلسله مباحثاتی به وجود آمده است. با همه این احوال، سهم اختصاص یافته از کل بودجه شورای تحقیقات پادشاهی متحد بریتانیا به تحقیقات علوم پایه از ۴۲ درصد در سال ۱۹۹۱ به ۶۱ درصد در سال ۱۹۹۹ - یعنی حدود بیست درصد در مدت نزدیک به یک دهه - افزایش یافته است. البته ایالات متحده و سایر کشورهای عضو گروه هفت نیز الگوهای مشابهی از افزایش بودجه این بخش از تحقیقات را نشان می‌دهند. « (۴۱۲)

¹ Robert Dripps

² Jonathan Grant

³ Rand & Brunel University

فراموش نکنیم که مقصود نویسنده مقاله مروری منتشر شده در نشریه تایمز از عبارت تحقیقات علوم پایه پزشکی آن دسته از پژوهش‌های پزشکی است که با استفاده از مدل‌های حیوانی انجام می‌پذیرد. جالب است بدانید که کومرو و درپیس در گزارش مفصل خود به شدت کوشیده‌اند از رویکرد کلاسیک فوق دفاع نموده و آن را با استدلال‌ات و آمارهای خود توجیه کنند، اما صحت مدعیات آن‌ها بارها از سوی صاحب‌نظران به چالش کشیده شده است. منتقدین می‌گویند مدل‌های حیوانی آن‌چنان که برخی تبلیغ می‌کنند، برای مطالعات پزشکی سودمند نیستند و بلکه حتی از آن جهت که ناگزیر به بخش مهمی از محیط زیست - یعنی جانوران - آسیب وارد می‌کنند، در نهایت سلامت و حیات انسان را در معرض خطر نیز قرار می‌دهند و بدین ترتیب نقض غرض روی می‌دهد!

اکنون بیایید بحثی اجمالی درباره استفاده از حیوانات به عنوان قطعات یدکی یا انکوباتور داشته باشیم. هر چند در فصول قبل این کتاب و هم‌چنین در کتاب «گاوهای مقدس و غازهای طلایی» نیز تا حدی در این مورد صحبت کردیم. زمانی حیوانات به طور مداوم به عنوان انکوباتورهای زنده جهت تولید برخی ترکیبات دارویی و مواد شیمیایی مانند انسولین و آنتی‌بادی‌های مونوکلونال^۱ و نیز به عنوان منبعی برای تهیه بافت قابل پیوند زدن به انسان استفاده می‌شدند؛ به عنوان مثال در گذشته‌ای نه چندان دور عمل جراحی تعویض دریچه‌های آئورت انسان با دریچه‌های قلب خوک انجام می‌شد. از آن‌جا که این رویکرد در بیش‌تر موارد با بروز خطرات جدی مانند واکنش‌های آلرژیک، رد پیوند^۲ و انتقال عوامل پاتوژن خطرناک و به شدت کشنده از حیوان به انسان همراه بود، به تدریج و با معرفی روش‌های جدیدتر کنار گذاشته شد. انسولین انسانی که امروزه به طور گسترده توسط باکتری‌ها تولید می‌شود، در مقایسه با انسولین تولید شده در بدن جانورانی چون خوک و گاو ایمنی بسیار بالاتری دارد؛ عملکرد و طول عمر مفید دریچه‌های آئورت مکانیکی در مقایسه با دریچه‌های قلب خوک بهتر و طولانی‌تر است؛ نسل قدیم آنتی‌بادی‌های مونوکلونال که منشأ حیوانی داشتند، نسبت به نسل جدید آن‌ها که با تکیه بر متدهای پیشرفته بیوتکنولوژی تولید می‌شوند، به دلیل عوارض شدید و بازده تولید کم کاربرد بسیار محدودتری داشتند. این حکم در مورد سلول‌های حیوانی که به عنوان محیط کشت برای تولید بعضی محصولات دارویی مورد استفاده قرار می‌گیرند، نیز صدق می‌کند.

به گزارش خبرگزاری آسوشیتدپرس^۳، چند سال پیش یک کمیته اخلاق پزشکی ادعا کرده بود درمان انسان با سلول‌های ES که بودجه تحقیقات مرتبط با آن مستقیماً توسط

^۱ Monoclonal antibodies

^۲ Graft rejection

^۳ Associated press

جورج دبلیو بوش^۱، رئیس جمهوری وقت ایالات متحده مورد تأیید قرار گرفته بود، ضداخلاقی و خطرآفرین است. آن ها معتقد بودند رده های سلولی که امروزه با استفاده از سلول های موش تهیه می شوند و بسیار محتمل است که در سالیان آتی برای درمان برخی بیماری های انسان مورد استفاده قرار گیرند، بالقوه می توانند آلوده به برخی ویروس های بیماری زای مشترک میان حیوان و انسان^۲ باشند که سیستم ایمنی بدن ما انسان ها با آن بیگانه است و لذا ممکن است از پس مقابله با آن بر نیاید، اما تحقیقات مرتبط با تولید و فرمولاسیون سلول های بنیادین با منشأ انسانی که چنین مشکلات و محدودیت هایی ندارند، از سوی دولت و نهادهای دخیل در تعیین سیاست های کلان سلامت حمایت نمی شود. (۴۱۳)

مقایسه نقش تکنولوژی نوین و حیوانات آزمایشگاهی در آموزش پزشکی

دن پاولی^۳ دانشجوی پزشکی و جراح بلندپروازی است. کامپیوترهای مدرن امروزی در نظر او و هم نسلانش همان جایگاهی را دارد که ماشین تحریر برای والدین و پدربزرگ و مادربزرگانش داشت، ابزاری برای انجام بخش مهمی از فعالیت های روزمره زندگی؛ او در عصر درخشش اینترنت، کاربرد گسترده تلفن همراه، تولد دستیار شخصی دیجیتال^۴ و سایر وسایل الکترونیکی پیشرفته زاده شده و زندگی کرده است. هنگامی که دن پشت کنسول کامپیوتر خود می نشیند، عینک سه بعدی اش را به چشم می زند و دستی کنترل از راه دور را در دست می گیرد، اطرافیانش تصور می کنند او پس از یک فاز مطالعه طولانی مدت به خودش زنگ تفریحی داده و می خواهد یک یا دو دست Laura Croft Tomb RaiderTM بازی کند؛ اما واقعیت آن است که او نمی خواهد با کامپیوتر بازی کند، بلکه در حال آماده شدن برای شرکت در یک جلسه درس مجازی است که بخشی از دوره آموزش پزشکی او می باشد: کار با یک مدل کامپیوتری از گوش درونی و سایر ساختارهای پیچیده آناتومیک که توسط تیمی از پزشکان، مهندسان و دانشمندان دانشگاه ایالتی ایلینویز^۵ طراحی شده است. (۴۱۴) ترکیب امکانات این مدل کامپیوتری و عینک سه بعدی، به دن و هم دوره ای هایش اجازه می دهد تصاویر دو بعدی روی نمایش گر کامپیوتر را سه بعدی ببینند و از این طریق آناتومی پیچیده بدن انسان را بهتر درک کنند. آزمایشگاه مجازی دانشکده پزشکی دانشگاه ایلینویز یکی از ارکان اصلی تحولی است که تکنولوژی نوین در حوزه تحقیقات و فن پزشکی امروز جهان و

¹ George W. Bush

² Zoonosis

³ Dan Pauly

⁴ Personal Digital Assistant (PDA)

⁵ Illinois State University

هم‌چنین نظام آموزش این دانش فاخر ایجاد کرده است. علی‌رغم این حقیقت امیدبخش، تا همین چند سال پیش روش منسوخ شده و پُر اشکال آموزش پزشکی با استفاده از سگ آزمایشگاهی در بسیاری از دانشگاه‌های علوم پزشکی ایالات متحده هم‌چنان مورد استفاده مدرسین قرار می‌گرفت. خوش‌بختانه روز به روز از تعداد دانشجویانی که در این‌گونه کلاس‌ها شرکت می‌کنند کاسته می‌شود. مواردی هم‌چون بی‌هوش کردن سگ توسط دانشجویان و وارد کردن سوند در سیاهرگ‌ها، سرخرگ‌ها و قلب آن برای اندازه‌گیری فشار و حجم خون، تجویز دارو و مشاهده اثر آن و آموزش آناتومی تنها چند نمونه از فرآیندهایی هستند که از دیرباز تا کنون هر ساله موجب قربانی شدن ده‌ها میلیون جانور پستاندار و غیرپستاندار می‌شوند. از قرن نوزدهم میلادی و هنگامی که توماس هنری هاکسلی^۱، جانورشناس انگلیسی تشریح حیوانات را بهترین روش تدریس مفاهیم زیست‌شناسی خواند تا زمان حاضر، تشریح حیوانات آزمایشگاهی یکی از اجزای ثابت طرح درس آناتومی دانشجویان رشته پزشکی بوده است؛ اما حتی اگر بپذیریم در عصر هاکسلی تشریح حیوانات به دلیل اطلاعاتی که در زمینه آناتومی و بافت‌شناسی ماکروسکوپی در اختیار می‌گذاشته، واقعاً ارزشمند بوده است، امروز دیگر نمی‌توانیم برای دفاع از رویکرد به کارگیری روش وی در آموزش پزشکی قرن بیست و یکم، آن را با این استدلال توجیه کنیم، زیرا چنان‌که پیش‌تر نیز توضیح داده شد، آموزش و تحقیقات زیست‌شناسی و پزشکی امروز بیش‌تر در سطح مولکولی متمرکز شده و کم‌تر دغدغه بررسی عملی محل قرارگیری و شکل ظاهری ماکروسکوپی ارگان‌ها و بافت‌های مختلف بدن را دارد. دانشمندان علوم زیستی و به خصوص فارماکولوژیست‌ها و متخصصین بیولوژی سلولی - مولکولی این روزها بیش از آن‌که به دنبال نشان دادن شکل ظاهری پانکراس و محل آن در حفره شکم باشند، در پی آشنایی هر چه بیش‌تر با ساختار و عمل گیرنده‌ها و پروتئین‌های G هستند. با این وجود حتی اگر بخواهیم آناتومی ماکروسکوپی را مورد مطالعه قرار دهیم، این روزها آن‌قدر نرم‌افزار و فیلم آموزشی با کیفیت بالا و هم‌چنین به اندازه‌ای تصاویر تهیه شده از ساختارهای مختلف بدن انسان با استفاده از تکنیک‌های تصویربرداری نوین مانند اسکن CT و MRI در دسترس است که تقریباً می‌توان ادعا کرد هیچ عقل سلیمی برای یادگیری این مباحث به سراغ مطالعه جسد یک حیوان نمی‌رود. یادگیری آناتومی از طریق تشریح جاندارانی چون کرم، ستاره دریایی و قورباغه لقمه را از پشت سر به دهان گذاشتن است!! زمانی بین دانش‌آموزان مدارس لطیفه‌ای معروف دهان به دهان می‌گشت که محتوای آن به طور ضمنی یکی از محدودیت‌های مهم روش یادگیری آناتومی انسان با تشریح بدن قورباغه را مورد تأکید قرار می‌داد؛ این محدودیت مهم عبارت بود از اختلاف پاسخ‌های اول و دوم تک

¹ Thomas Henry Huxley

تک دانش آموزان و حتی خود معلم به پرسشی در رابطه با ماهیت یک تکه معین از بافت بدن قورباغه که دو بار پرسیده شده بود!! یعنی اگر از یک معلم دو بار ماهیت یک بافت خاص را می پرسیدی، مطمئناً پاسخ اول او با پاسخ دومش تفاوت داشت! دو عیب مهم دیگر این روش آموزشی عبارتند از عدم امکان مشاهده ساختارهای میکروسکوپی و اختلافات فاحش زیست-شناسی قورباغه و انسان؛ چنان که به خوبی می دانید قلب قورباغه بر خلاف قلب انسان که چهار حفره دارد، تنها دارای سه حفره است. به علاوه اگر عصب بینایی قورباغه آسیب ببیند، بدن آن می تواند طی مدت چند هفته عصب مزبور را بازسازی نماید و بینایی حیوان را به حالت عادی باز گرداند، اما در صورت وقوع رویداد مشابه در بدن انسان، به دلیل عدم وجود مکانیزم های ترمیمی سریع العمل - لااقل در دوران کنونی - وی به طور دائمی نابینا خواهد شد. جالب است بدانید این جاندار دوزیست می تواند افزون بر ریه ها از طریق پوست خود هم تنفس کند، پرش هایی به اندازه بیست برابر طول بدن خود انجام دهد و به واسطه ساختار ویژه چشم خود محیط اطرافش را در تمام جهات و در کوتاه ترین زمان ممکن به طور کامل رصد نماید و از این رهگذر وجود عامل خطر آفرین را به موقع حس نماید یا با مهارت تمام به شکار بپردازد؛ برخی از گونه های قورباغه نیز در پاسخ به تغییرات دما، نور و رطوبت رنگ بدن خود را عوض می کنند. متأسفانه نیمی از موارد تشریح آموزشی حیوانات بر روی قورباغه انجام می پذیرد که به هیچ وجه برای طبیعت سودمند نیست. از آن جا که تا کنون تقریباً همه تلاش های محققین برای پرورش قورباغه در محیط آزمایشگاه و خارج از چرخه حیات طبیعی به شکست انجامیده است، قورباغه های مورد استفاده در تشریح تماماً باید از طبیعت گرفته شوند و این، به وضوح باعث بر هم خوردن تعادل زیست بومها و طبیعتاً به وجود آمدن مشکلات زیادی برای انسانها می شود. اذهان مخاطبان آگاه کتاب به این دقیقه مهم متفطن است که این جانداران بخش مهمی از چرخه پیچیده بوم شناختی هستند و در صحنه نمایش این چرخه هم نقش شکارچی را بازی می کنند و هم نقش شکار را؛ آنها از پشه ها و سایر حشرات که بعضاً ناقل عوامل میکروسکوپی بیماری زا مانند انگل پلاسمودیوم^۱ (انگل مولد مالاریا) نیز هستند، تغذیه می کنند و خود یک منبع مهم غذایی برای خفاش ها، مارها، لاک-پشت ها، ماهیان و مرغ ماهی خوار به شمار می آیند. به این ترتیب با کاهش جمعیت قورباغه ها در اثر استفاده بی رویه انسان از آنها برای مقاصد تحقیقاتی و علمی، سایر جمعیت پشه ها و سایر حشراتی که ناقل بیماری بوده و محصولات کشاورزی را نابود می کنند، به مقدار قابل توجهی افزایش می یابد و از جمعیت حیواناتی که برای ادامه حیات به خوردن قورباغه نیاز دارند، کاسته می شود و این رویداد نیز به نوبه خود موجب کم شدن تعداد گونه هایی می شود

^۱ Plasmodium

که حیاتشان به حیات این حیوانات وابسته است؛ با ادامه این چرخه فیدبکی معیوب زیست بوم دچار یک بحران جدی می‌شود. چند سال قبل در بنگلادش کاهش شدید و ناگهانی جمعیت قورباغه‌ها در نتیجه سوء استفاده تحقیقاتی انسان!! باعث افزایش بیش از حد جمعیت حشرات و به دنبال آن آسیب دیدن محصولات کشاورزی و همچنین بالا رفتن ناگهانی نرخ انتقال و شیوع بیماری‌های گوناگون شد. استفاده بی رویه محققین علوم زیستی امریکا و مکزیک از دو گونه قورباغه بزرگ امریکایی و قورباغه پلنگی - همان گونه‌هایی که معمولاً برای تشریح مورد استفاده قرار می‌گیرند - حیات نسل‌های آینده جانوران متعلق به این گونه‌ها را به شدت در معرض تهدید قرار داده و تعادل طبیعی را در مناطق مرطوب بر هم زده است. نکته مهم دیگری که متأسفانه بسیاری اوقات از نظر منتقدین و ناظران دور می‌ماند تثبیت اجساد جانوران آزمایشگاهی مورد استفاده در تشریح با استفاده از فرمالدئید است. همان‌گونه که می‌دانید فرمالدئید یک ماده شیمیایی سمی با خاصیت ضد میکروب است که رابطه علی - معلولی آن با سرطان حلق، ریه و مجاری بینی ثابت شده است. فرمالدئید هم‌چنین می‌تواند باعث آسیب دیدن چشم، بروز حمله‌های آسمی، التهاب ریه، بروز نقایص مادرزادی در جنین و اختلالات تولید مثل نیز بشود. سرمایه‌گذاری در زمینه طراحی و معرفی روش‌های جایگزین مدل‌های حیوانی که امکان استفاده بیش از یک مرتبه از برخی امکانات و تسهیلات موجود را فراهم می‌سازد، صرفه اقتصادی بیشتری برای پرداخت‌کنندگان مالیات و صاحبان سرمایه مورد نیاز برای احداث و بهره‌برداری از مدارس دارد و تأمین‌کنندگان بودجه اداره این بنگاه‌های آموزشی - فرهنگی را نیز راضی‌تر نگاه می‌دارد. بد نیست بدانید جمعیت ملی مبارزه با استفاده از حیوانات آزمایشگاهی به منظور انجام پژوهش‌های علمی^۱ برنامه‌ای مدون برای جایگزینی تدریجی مدل‌های حیوانی با روش‌های نوین طراحی کرده است که یکی از اجزای مهم آن تشویق مراکز تحقیقاتی، مدارس و مؤسسات آموزش عالی به اتخاذ رویکرد نوین پژوهشی، از طریق پرداخت کمک‌های مالی بلاعوض به آن‌ها جهت تسهیل فرآیند تأمین امکانات جدید مورد نیازشان - مانند کامپیوتر - است. اتخاذ این رویکرد می‌تواند به رشد مهارت‌های فردی دانش‌آموزان، دانش‌جویان، پژوهشگران و مدرسین نیز کمک شایان توجهی نماید^۲.

^۱ National Anti-Vivisection Society

^۲ برای کسب اطلاعات بیشتر زمینه مدل‌های جایگزین می‌توانید به پایگاه اینترنتی <http://www.navs.org> و منبع زیر مراجعه کنید:

The Use of Animals in Higher Education: Problems, Alternatives & Recommendations by Jonathan Balcombe;

امروزه در هیچ یک از ده دانشکده پزشکی برتر ایالات متحده - از جمله هاروارد^۱، استنفورد^۲، ییل^۳، دوک^۴ و کلمبیا^۵ - از مدل سنتی سگ آزمایشگاهی برای آموزش این رشته استفاده نمی شود. طبق آمار موجود، کم تر از یک دهه پیش، آموزش با مدل های حیوانی از طرح درس واحدهای آموزشی ۹۱ دانشکده از مجموع ۱۲۶ دانشکده پزشکی بریتانیا به طور کامل حذف گردید. هم چنین در یک نظرسنجی که از دانشجویان رشته های زیرگروه پزشکی و پزشکان به عمل آمد، اکثریت آنها معتقد بودند یادگیری اصول علم طب و فیزیولوژی پایه با تکیه بر مدل های انسانی ساده تر و سودمندتر از یادگیری آن از طریق مطالعه حیوانات آزمایشگاهی است. دانشجویان و دستیاران رشته پزشکی از طریق تماشای یک عمل جراحی واقعی بر روی انسان فن جراحی را یاد می گیرند و با تجربه فرآیند جای گذاری لوله سینه^۶ در یک بیمار واقعی به منظور خارج ساختن چرک و ترشحات از قفسه سینه و حفره جنب^۷ وی، از نزدیک و تحت نظارت یک یا چند استاد مجرب است که می آموزند این کار را چگونه انجام دهند. بنابراین ملاحظه می کنید که آموزش این اصول و تکنیک های پایه لزوماً محتاج استفاده از حیوان آزمایشگاهی نیست؛ از طرفی نباید از یاد برد که گاهی توسل به مدل های حیوانی برای انجام تحقیقات پزشکی نه تنها سودبخش نیست، بلکه ممکن است زیان آور و گمراه کننده نیز باشد؛ برای مثال جزئیات مراحل جای گذاری لوله سینه در یک سگ بی هوش با یک انسان تفاوت دارد؛ در نتیجه اگر پزشک لوله سینه انسان را با شیوه ای مشابه جای گذاری لوله در سگ بی هوش جای گذاری کند، مشکلات جدی به وجود خواهد آمد.

تا چندی پیش تنظیم کنندگان شیوه نامه ATLS^۸ که آموزش اصول طب اورژانس به دانشجویان رشته پزشکی بر اساس آن انجام می شود، در نوشتن شیوه نامه مزبور مطابق با رویکرد مدل های حیوانی عمل می کردند، اما خوش بختانه مدتی است شواهدی مبنی بر افزایش گرایش اعضای این هیئت به تغییر رویکرد خود و جایگزین ساختن مدل های قدیمی با روش های تحقیقاتی جدیدتر دیده می شود. شمار آن دسته از مراکز پزشکی که منحصراً از مدل های غیر حیوانی برای آموزش اصول ATLS استفاده می کنند، طی یک دهه اخیر افزایش

¹ Harvard Medical Sciences University

² Stanford Medical Sciences University

³ Yale Medical Sciences University

⁴ Duke Medical Sciences University

⁵ Columbia Medical Sciences University

⁶ Chest Tube

⁷ Pleural cavity

⁸ Advanced Trauma Life Support (ATLS)

چشم‌گیری داشته است. این مراکز پیشروی استفاده از جسد انسان برای آموزش تکنیک‌هایی مانند لوله‌گذاری در قفسه سینه با هدف استخراج مایعات چرکی انباشته شده در فضای داخل حفره جنب، جای‌گذاری لوله نای و موارد مشابه دیگر هستند. کالج جراحان آمریکا یکی از برجسته‌ترین نهادهای علمی - تحقیقاتی ایالات متحده است که مراکز آموزش پزشکی سراسر این کشور را به استفاده از جسد انسان برای آموزش مهارت‌های پزشکی مندرج در طرح درس ATLS تشویق می‌کند. اخیراً برخی از کمپانی‌های طراحی و اجرای نرم‌افزارهای مدل‌سازی اقدام به معرفی چند مدل جایگزین برای مدل‌های تحقیقاتی سنتی کرده‌اند که از قضا موفق نیز از آب درآمده‌اند. به عنوان مثال، مدتی قبل کمپانی معروف SIMULAB™ مدل جدیدی به نام SIMULAB® TRAUMA MANT™ را به منظور آموزش جراحی به بازار نرم‌افزارهای آموزش تخصصی پزشکی عرضه کرد؛ این مدل یک مانکن انسانی از جنس ترکیبات الاستومتریکی است که دقیقاً بر اساس جزئیات آناتومی انسان طراحی و ساخته شده است. از این مدل می‌توان برای تمرین لاواژ صفاقی^۱، جای‌گذاری لوله سینه‌ای^۲، پریکاردیوسنتزیس^۳ و کریکوتیروئیدوتومی^۴ استفاده کنند. مدل‌های آموزش پزشکی مانند مدل‌های مورد استفاده در آموزش پرواز به دانشجویان رشته خلبانی، دانشجوی پزشکی را در محیط و شرایطی مجازی با واقعیت‌های حرفه پزشکی آشنا می‌سازد و مهارت‌های لازم را با هزینه‌ای بسیار کمتر و بازدهی به مراتب بالاتر در مقایسه با رویکردهای آموزشی سنتی به دانشجو می‌آموزد. یکی دیگر از محصولات کمپانی SIMULAB® نرم‌افزاری به نام SIMUVIEW™ Suture Trainer است که از آن برای آموزش نحوه دوخت بریدگی‌ها و زخم‌های باز - پس از درمان یا جراحی - با استفاده از نخ بخیه یا تکنیک‌های جدیدتر و همچنین آموزش نحوه انجام لاپاروسکوپی بدون نیاز به تجهیزات ویدئوآندوسکوپی استفاده می‌شود. این مدل مجازی را می‌توان برای تمرین و آموزش نحوه انجام کوله‌سیستکتومی^۵ لاپاروسکوپیک و فوندوپلیکاسیون لاپاروسکوپیک نایزن^۶ مورد استفاده قرار داد.

نرم‌افزار Immersion Medical CathSim® یکی دیگر از نرم‌افزارهای آموزش پزشکی است که شش ماژول مختلف یادگیری دارد، از سه رهگذر صوتی، بصری و لمسی اطلاعات را در اختیار دانشجو قرار می‌دهد و به وی امکان می‌بخشد که دانش و مهارت خود را پس از اتمام هر دوره آموزشی مورد ارزیابی قرار دهد و سیر پیشرفت خود را پیگیری نماید.

¹ Peritoneal lavage
² Chest tube insertion
³ Pericardiocentesis
⁴ Cricothyroidotomy
⁵ Cholecystectomy
⁶ Nissen fundoplication

شرکت Immersion Medical® نرم افزارهایی نیز برای آموزش اندوسکوپ، معاینه فضای داخل عروقی و حفرات قلب و نحوه کاشت ایمپلنت‌هایی مانند الکترودهای ضربان‌ساز در آن طراحی و به جامعه پزشکی جهان معرفی کرده است. طی چندین مطالعه مشخص شد استفاده از این مدل‌ها به دلیل فراهم بودن زمینه انجام تمرینات بیش تر با کمک آن‌ها باعث بهبود چشمگیر مهارت دانشجویان و کارورزان می‌شود. به عنوان نمونه نتایج یکی از این مطالعات نشان داد کارورزان تازه‌کار برونکوسکوپ^۱ پس از تمرین با مدل Immersion Medical® در مقایسه با پزشکان ماهری که سابقه دو سال تمرین برونکوسکوپ بدون استفاده از مدل مزبور یا مدل‌های مشابه را داشته‌اند معاینات بهتری بر روی مانکن انجام می‌دهند. (۴۱۵) مدل‌های فوق به بسیاری از دانش‌آموزان و دانشجویان که به دلایل اخلاقی مخالف تشریح حیوانات هستند و به همین دلیل بعضاً مجبور می‌شوند رشته تحصیلی یا زمینه کاری خود را تغییر دهند، امکان می‌دهد بدون نیاز به استفاده از مدل‌های حیوانی دوران تحصیل خود در رشته‌های زیرگروه علوم زیستی و زیست پزشکی را به پایان برسانند. راستی بیاید برای یک بار هم که شده از خود بپرسیم چند دانشمند جوان و باهوش را به چنین دلایلی از دست داده‌ایم؟ شوربختانه ما هنوز پاسخ این سؤال را نمی‌دانیم و ظاهراً به دنبال یافتن آن نیز نیستیم!!!

آیا آزمایش بر روی حیوانات برای سلامت و حیات خود آن‌ها نیز مفید است؟^۲

به عنوان یک دامپزشک مخالف آزمایش بر روی حیوانات، این پرسش را مکرراً از من پرسیده‌اند که آیا آزمایش بر روی حیوانات آزمایشگاهی به سود آن‌هاست یا خیر؟ به نظر من حتی اگر پاسخ این پرسش مثبت هم باشد، توضیح این‌که شکنجه یک سگ آزمایشگاهی به سگ خانگی من سود می‌رساند به سادگی امکان‌پذیر نیست! منطق آزار رساندن به یک حیوان با هدف خدمت به سایر حیوانات درست مانند منطق مطالعه ضد اخلاقی تاسکیگی^۳ است که لکه تیره‌ای بر لوح سفید تاریخ پزشکی از خود به جای نهاد^۴. به علاوه این که آزمایش بر روی روی یک حیوان آزمایشگاهی در نهایت به سود همه حیوانات است و سلامت و سطح کیفی

^۱ Bronchoscopy trainees

^۲ این قطعه از متن کتاب مقتبس از مقاله‌ای است به قلم دکتر جین گریک (Jean Greek)، دامپزشک و از فعالان حقوق حیوانات؛

^۳ Tuskegee

^۴ در دهه ۱۹۵۰ میلادی گروهی از پزشکان ساکن نواحی روستایی ایالت آلاباما امریکا، تصمیم گرفتند گروهی از مردان فقیر سیاه‌پوست مبتلا به سیفلیس را از درمان محروم نگاه دارند و با قربانی ساختن آن‌ها به زعم خود، به بشریت خدمتی بزرگ نمایند. آن‌ها از یک سو معتقد بودند فواید این کار در مجموع بر مضراتش غلبه دارد و از سوی دیگر ادعا می‌کردند آن‌ها که در اثر ابتلا به این بیماری هولناک و پلید جان خود را از دست می‌دهند، احتمالاً افرادی نابه‌کار و فاسدند و وجودشان برای مردم جامعه مفید نیست.

حیات آن‌ها را ارتقاء می‌بخشد، دروغی بیش نیست. مؤسسات ملی سلامت و نهادهای دخیل در سیاست‌گذاری کلان حوزه بهداشت و درمان کشورها میلیاردها دلار سرمایه خود را صرف سود رساندن به حیوانات نمی‌کنند. پولی که صرف انجام تحقیقات مفید برای حیوانات می‌شود، در مقایسه با سرمایه مادی و معنوی تخصیص یافته به تحقیقاتی که با هدف ارتقاء سطح سلامت و کیفیت زندگی انسان انجام می‌پذیرند، بسیار ناچیز است. از سوی دیگر بخش عظیمی از کوششی که به منظور بهبود سطح سلامت حیوانات صورت می‌پذیرد، برای آن است که انسان بتواند با خیال راحت از آن‌ها تغذیه نماید!!!! بسیاری از مردم به خطا تصور می‌کنند علت آن‌که شرکت‌ها و مؤسسات طراحی و تولید فرمولاسیون‌های دارویی طبق قانون موظفند کلیه محصولات خود را پیش از آزمایش بر روی انسان، حتماً بر روی حیوانات تست نمایند، این است که دام‌پزشکان از داده‌های حاصل از این‌گونه مطالعات برای ارتقاء سطح سلامت حیوانات استفاده می‌کنند؛ چند نکته را برای قضاوت درباره میزان بهره این طرز فکر از حقیقت در نظر داشته باشیم؛ نخست این‌که گونه‌های حیوانی مورد استفاده در مطالعات طراحی و فرمولاسیون دارو یا سایر تحقیقات زیست‌پزشکی با گونه‌هایی که به طور معمول در کلینیک‌های دام‌پزشکی ویزیت می‌شوند تفاوت دارند؛ برخی از گونه‌های این حیوانات آزمایشگاهی موش‌هایی هستند که ژنوم آن‌ها با تکنیک‌های دست‌ورزی ژنتیکی تغییر یافته و در نتیجه نمونه مشابه آن‌ها در طبیعت پیدا نمی‌شود؛ دوم این‌که حیواناتی که برای بررسی واکنش‌های سمی داروها مورد استفاده محققین قرار می‌گیرند، معمولاً دوز نسبتاً زیادی از دارو را در خلال مدت بسیار کوتاهی دریافت می‌کنند و این پروتکل تجویز دارو با شیوه‌های دارودرمانی معمول در دام‌پزشکی که عموماً مشتمل بر تجویز دوز اندکی از دارو طی مدت زمان نسبتاً طولانی‌تری است، یکسان نیست و به همین دلیل اطلاعات حاصل از این مطالعات به ندرت در مجلات پژوهشی رشته دام‌پزشکی به چاپ می‌رسد؛ سوم این‌که شرایط حیوان مورد استفاده در این تحقیقات هیچ‌گاه مشابه یک حیوان بیمار پذیرش شده در دام‌پزشکی نیست و از این رو بهره‌گیری از نتایج مطالعات پیش‌بالینی برای طراحی و تنظیم یک شیوه‌نامه دارودرمانی جهت مداوای بیماری‌های حیوانات در دام‌پزشکی ممکن است حتی موجب وخیم‌تر شدن وضعیت آن‌ها شود و چهارم آن‌که نتایج بیش‌تر مطالعات حیوانی انحصاراً تحت نام واحد تحقیقات و پیشرفت کمپانی یا مؤسسه تحقیقاتی مجری طرح به صورت Patent ثبت می‌شوند و دسترسی دیگران به آن‌ها به منظور استخراج اطلاعات مفید جهت درمان حیوانات توسط دام‌پزشک غالباً غیرممکن است. اگر بخواهیم با شما مخاطبان این کتاب صادق باشیم، باید بگوییم واقعیت درست بر عکس این تفکر عامیانه است؛ در حقیقت ما دام‌پزشکان در برخی موارد از داروهایی برای درمان بیمارانمان استفاده می‌کنیم که مطالعه آن‌ها بر روی انسان

نتایج رضایت بخشی داشته است؛ هر چند پیداست که کاربرد داروی مزبور همیشه منجر به حصول نتیجه مطلوب درمانی در حیوان نمی شود؛ گاهی - مثلاً در مورد آنتی هیستامین ها - لازم است دوز بیش تری از دارو را برای حیوان مورد استفاده قرار دهیم تا اثر درمانی مورد نظر خود را نشان دهد؛ برعکس گاهی اوقات - مثلاً در مورد استامینوفن - حیوان دارو را حتی در دوزهای بسیار پایین هم تحمل نمی کند. بعضی مواقع پیش می آید که دارویی در انسان موجب بروز عارضه خاصی می شود، ولی استفاده از همان دوز در یک گونه جانوری خاص عارضه ای به وجود نمی آورد؛ به عنوان نمونه داروی معروف AccutaneTM می تواند برای کبد انسان بسیار سمی باشد، اما روی کبد سگها چنین اثری ندارد؛ در مقابل سگها در اثر استفاده از این دارو بعضاً دچار اختلالات چشمی می شوند و به همین دلیل از نظر بینایی باید مورد پایش قرار گیرند، اما چشم و سیستم بینایی انسان معمولاً با مصرف دوزهای درمانی آن مشکل پیدا نمی کند. دکتر استیون گلدمن^۱، استاد و محقق برجسته کالج پزشکی وایل^۲، وابسته به دانشگاه کورنل نیویورک در گفتگو با رسانه ها پیرامون معایب مدل های پژوهشی حیوانی می گوید:

«حتی زمانی که نتایج مطالعات حیوانی بسیار مطلوب و رضایت بخش است،

باز هم احتمال شکست فرمولاسیون دارویی در کارآزمایی های بالینی وجود دارد.»

اخیراً محققین دانشگاه پوردوی امریکا به سرپرستی اندرو لوشر^۳ با طراحی و انجام یک سلسله مطالعات نشان دادند چگونه می توان پژوهشی با هدف سود رساندن به حیوانات انجام داد. همان طور که می دانید یکی از بیماری های آزاردهنده انسان که از قضا شیوع نسبتاً بالایی نیز داد، اختلال وسواس فکری - عملی است که مدتی پیش علائم آن در قالب فیلمی با بازی جک نیکلسون^۴، هنرپیشه نام بردار سینمای جهان،

به طرز هنرمندانه ای نمایش داده شد. افرادی که از فرم عملی این بیماری رنج می - برند، برخی رفتارها و اعمال مانند شستشوی لباس و لوازم منزل، مرتب کردن اشیاء روی میز تحریر، شمارش پول پیش از پرداخت آن به فروشنده و قفل کردن درب آپارتمان قبل از رفتن به رختخواب را مکرراً انجام می دهند یا در مکان های عمومی مانند رستوران همواره مکان خاصی را برای نشستن انتخاب می کنند؛ مبتلایان به فرم فکری این اختلال نیز ممکن است ساعت ها به یک موضوع خاص و آزاردهنده فکر کنند و به میل خود نتوانند از فکر مزبور رهایی یابند. مشابه چنین حالاتی در سگها نیز به دفعات مشاهده شده است؛ به عنوان مثال

¹ Dr. Steven A. Goldman

² Weill Medical College of Cornell University

³ Andrew Luescher

⁴ Jack Nicholson

برخی سگ‌ها مشتاقانه و برای مدتی نسبتاً طولانی سعی می‌کنند دم خود را با دهانشان بگیرند و یک حلقه تشکیل دهند؛ برخی از آن‌ها این عمل را بدون آن‌که خسته شوند، بارها و بارها تکرار می‌کنند. چندی قبل دکتر لوشر و اعضای تیم همکارانش به جمع‌آوری سگ‌های مشکوک به ابتلا به OCD پرداختند و اثربخشی داروهای مؤثر بر اختلال وسواس فکری - عملی انسان را بر روی آن‌ها بررسی کردند؛ این تیم هم‌چنین قصد دارد با استفاده از تکنیک‌های عکس‌برداری از مغز، پاتوفیزیولوژی این بیماری را بیش‌تر مورد کند و کاو قرار دهد و به ابداع تکنیکی به منظور تشخیص این عارضه بپردازد. لوشر درباره هدف خود از انجام این پژوهش خود می‌گوید:

«ما برای انجام این مطالعه تعدادی سگ خانگی را از صاحبانشان امانت گرفتیم تا با بررسی آن‌ها دایره دانستن‌هایمان پیرامون اختلال OCD در حیوانات و بهترین روش درمان آن را اندکی وسعت بخشیم. برای انجام این کار نیازی نیست که یک حیوان آزمایشگاهی را تحت دست‌ورزی ژنتیکی قرار داده و آن را به شکل مصنوعی به OCD مبتلا کنیم یا مدت‌ها در قفس و محیط بسته حیوان‌خانه نگه داریم تا اثر درمانی داروی مورد نظر خود را بر روی آن بسنجیم.»

یکی از منابع مهم اطلاعات در کارآزمایی‌های بالینی فرآورده‌های دارویی، پرونده بیمارانی است که به وسیله پزشک و در مطب وی یا در بیمارستان معاینه می‌شوند. هیچ عقل سلیم و وجدان پاکی نمی‌تواند به صاحب خود اجازه دهد که برای بررسی کارایی یک روش درمانی یا تشخیصی برای نوزادان مبتلا به اختلال قلبی - عروقی، یک گروه از نوزادان سالم را به شکل مصنوعی به بیماری قلبی مبتلا سازد!!! در چنین مواردی محقق برای انجام مطالعه خود از نوزادانی استفاده می‌کند که به هنگام تولد دچار اختلال قلبی بوده‌اند. این شیوه را می‌توان در تحقیقات دام‌پزشکی نیز به کار برد. نکته بسیار مهم دیگری که بعضاً از سوی مدافعین نظریه استفاده از مدل‌های تحقیقاتی حیوانی مغفول واقع می‌شود، کاهش بهای داروهای سودآور و نسبتاً گران‌قیمت مورد استفاده برای درمان بیماری‌های انسانی در بازار فرآورده‌های دارویی دامی است که مسلماً به ارتقاء سلامت حیوانات کمک شایان توجهی می‌کند. این که بعضاً یک داروی انسانی بسیار موفق، در درمان اختلالات مشابه در برخی گونه‌های جانوری مؤثر واقع نمی‌شود، معمولاً ناشی از اختلافات گونه‌های مختلف موجودات زنده از نقطه نظر پاسخ به دارودرمانی و پاتوفیزیولوژی اختلال مورد نظر است. مسلماً هیچ کس نمی‌تواند بدون انجام مطالعه تجربی دقیق و کنترل شده با درجه اطمینان ۱۰۰ درصد مدعی شود یک داروی انسانی مانند گلی‌بنکلامید لزوماً در گاو وحشی امریکایی یا لاما همان اتفاقاتی را موجب می‌شود که در میمون و گربه و انسان!!! ممکن است کاربرد دارویی باعث مرگ انسان و یک گونه

سگ اهلی شود، اما موش سوری، گربه و شمپانزه را درمان کند. هم چنین ممکن است دارویی با یک دوز معین بیماری انسان را درمان کند، اما میمون و موش سوری مبتلا به همان بیماری را در همان دوز بکشد. همان گونه که یک مدرس آناتومی بدن انسان در دانشکده پزشکی هیچ-گاه برای آموزش دانشجویان خود یک انسان را نمی کشد، برای آموزش دانشجویان رشته دام-پزشکی نیز لازم نیست حق حیات یک حیوان را از وی سلب کنیم. در بسیاری از دانشکده های پزشکی برای آموزش آناتومی یا اصول جراحی از جسد انسان های مجهول الهویه ای استفاده می-شود که بر اثر وقوع یک حادثه یا به طور طبیعی فوت کرده اند و در سردخانه پزشکی قانونی نگهداری می شوند. بر همین قیاس برای آموزش دانشجویان رشته دام پزشکی نیز می توان به جای کشتن یک حیوان زنده و سالم از جسد حیواناتی که به دلایل طبیعی جان خود را از دست داده اند، بهره گرفت.

پیام من به شما مخاطبان محترم این مقاله آن است که اگر جای شما باشم و در آینده یکی از طرفداران استفاده از مدل های تحقیقاتی حیوانی کلاسیک به من اطمینان خاطر دهد که تمسک به این روش به سود حیوانات است، با خونسردی و قاطعیت از او خواهم خواست سایه-بان لطف خود را بیش از این بر سر این مخلوقات خداوند نگسترده!!!

فصل ۹

ضرورت فوری تمرکز منابع و سرمایه-

های موجود بر استفاده از مدل‌های

جایگزین به جای حیوانات آزمایشگاهی

در مطالعات پزشکی

عینکی که به چشم می‌زنیم، ذهن ما را از درک صحیح مسائل باز می‌دارد.

Steve Samuels مردی پنجاه‌ساله مبتلا به سرطان پانکراس تشخیص داده شده است. او در حال حاضر نسبت به زمانی که بازیکن تیم فوتبال بوده و ۲۱۰ پوند وزن داشته، ۳۰ پوند وزن کم کرده است. این مرد پس از ملاقات با پزشک متخصص داخلی خود، به سه نفر از پزشکان متخصص سرطان شهر بزرگ متروپولیتن که محل اقامت اوست، مراجعه می‌نماید تا در مورد بیماری خود و اقداماتی که باید برای مقابله با آن انجام دهد، با آن‌ها مشورت کند. هر سه نفر در پاسخ او گفتند که حداکثر تا یک سال دیگر زنده می‌ماند. او سپس در اینترنت به جستجو پرداخت و کوشید تا راهی برای درمان یا کنترل بیماری خود پیدا کند، اما تنها چند مورد از روش‌های درمانی عجیب و غریب و معجزه‌آسا را یافت که از سوی هیچ مرکز علمی معتبر یا پزشک متخصص و مجربی تأیید نشده بود.

بیمار تصمیم گرفت به شهر دیگری برود و در آن‌جا، در یک بیمارستان آموزشی با یک پزشک متخصص سرطان دیگر Dr Ell که طبق گفته سه متخصص سرطان قبلی، بهترین و مجرب‌ترین پزشک متخصص در زمینه سرطان پانکراس در سراسر کشور است، در مورد بیماری‌اش صحبت کند و چاره‌ای بجوید. این پزشک نگاهی به نتایج آزمایش‌های تشخیص سرطان بیمار می‌اندازد و می‌گوید:

«بعضی داروهای شیمی‌درمانی جدید که در حال حاضر در فاز مطالعات بالینی هستند، در موردی مشابه با بیماری شما، در مطالعات حیوانی مؤثر بوده‌اند.»

سپس نام بیمار را در فهرست اسامی کسانی که تحت کارآزمایی بالینی با این داروهای جدید قرار می‌گیرند، می‌نویسد. با این حال وی به بیمار خاطر نشان می‌کند که باید واقع‌بین باشد و نباید انتظار زیادی داشته باشد. در این زمان بیمار ما ۱۶۶ پوند وزن دارد.

دو روز بعد بیمار تحت نخستین مرحله از شیمی‌درمانی با داروهای مزبور قرار می‌گیرد. در این مرحله که یک ماه به طول می‌انجامد، بیمار هر سه روز یک‌بار شیمی‌درمانی می‌شود. در پایان یک ماه، بیمار به طرز غیرمنتظره‌ای احساس بهبودی می‌کند، پس از هر بار تزریق دارو درد و ناراحتی کمی دارد و در مجموع درمان را به خوبی تحمل کرده است. پس از دو ماه شیمی‌درمانی وضعیت بیماری مجدداً مورد ارزیابی قرار می‌گیرد و با کمال تعجب مشاهده می‌شود که بافت سرطانی هیچ تغییری در جهت بهبودی نکرده است! وزن بیمار در این زمان ۱۳۸ پوند است. پزشک تصمیم می‌گیرد به طور هم‌زمان از دو داروی دیگر نیز استفاده کند.

این بار تحمل شیمی‌درمانی با سه دارو برای بیمار دشوارتر از مرحله قبل بود. وی به طور مداوم استفراغ می‌کرد و نمی‌توانست غذایی بخورد. شیمی‌درمانی باعث درد عضلانی، تب بالارونده، کاهش تعداد گلبول‌های قرمز خون و غیرطبیعی شدن نتایج تست خون او شده بود. شرایط او پزشک را بر آن می‌دارد که دستور بستری شدنش را در بیمارستان صادر کند. بیمار در یک اتاق مخصوص و تحت مراقبت شدید قرار می‌گیرد و به صورت وریدی تغذیه می‌شود. هنگامی که وزن او به ۹۸ پوند می‌رسد، درمان منتهی می‌شود و پس از یک ماه و نیم بیمار فوت می‌کند. در مراسم تشییع جنازه و تدفین او هیچ‌یک از اعضای خانواده و دوستانش نمی‌توانستند باور کنند این همان بازیکن چالاک و پرتراوت فوتبال است!

همه ما در طول مدت عمر خود خویشاوندان و دوستان زیادی را بر اثر ابتلا به سرطان، بیماری‌های قلبی، پارکینسون، آلزایمر، نارسایی کبد و کلیه، افسردگی، مالتیپل اسکلروزیس (MS)، ایدز، سکته مغزی و ... از دست می‌دهیم. رنج بردن یک بیمار برای ما موضوعی انتزاعی نیست.

مطابق آمارهای موجود، در سال ۲۰۰۱ میلادی، نزدیک به ۶۹۹۶۹۷ نفر از شهروندان ایالات متحده بر اثر ابتلا به بیماری‌های قلبی، بیش از پانصد هزار نفر بر اثر ابتلا به سرطان، بیش از صد و پنجاه هزار نفر بر اثر بیماری‌های مغزی - عروقی^۱ - مانند سکته مغزی - ۱۲۳۹۷۴ نفر بر اثر اختلالات تنفسی، نود و هفت هزار نفر به علت ابتلا به دیابت شیرین، نزدیک به پنجاه و پنج هزار نفر بر اثر ابتلا به آلزایمر، حدود سی هزار نفر بر اثر ابتلا به بیماری‌های مزمن کبدی و سیروز کبد و حدود بیست هزار نفر بر اثر افزایش فشار خون اولیه و بیماری کلیوی ناشی از آن و همچنین بیست و پنج هزار نوزاد بر اثر ابتلا به بیماری‌های گوناگون جان خود را از دست دادند (۴۱۶) و بخش بزرگ‌تر دیگری از شهروندان نیز از علائم

¹ Cerebrovascular Diseases (CVD)

و عوارض این بیماری‌ها رنج می‌برند. برآورد شده است که عوارض جانبی داروها، چهارمین علت مرگ و میر می‌باشد.

متأسفانه علیرغم میلیاردها دلار بودجه‌ای که طی سی سال اخیر به بخش تحقیقات علوم پزشکی تخصیص داده شده است، به نظر می‌رسد توفیق چندانی در درمان بیماران مبتلا به بیماری‌هایی هم‌چون MS، صرع، دیابت، سرطان، بیماری قلبی، سکتة مغزی، ایدز و . . . حاصل نشده است و این سوال که چرا باید چنین باشد، سوالی عاقلانه و دوراندیشانه است. در آخرین هفته ماه آوریل و اولین هفته می ۲۰۰۳ مقاله‌ای از شارون بیگلی^۱، هفته‌نامه نیوزویک، دو مقاله با موضوع نقش حیوانات آزمایشگاهی در مطالعات پزشکی، در وال استریت ژورنال^۲ منتشر ساخت و در آن این‌گونه نوشت:

«محققین می‌گویند توانسته‌اند پس از مطالعات و بررسی‌های طولانی‌مدت، بالأخره واکسنی بسازند که تا حدودی مانع از تشکیل پلاک‌های آمیلوئیدی در مغز موش‌های آزمایشگاهی مبتلا به آلزایمر می‌شود و از این رو امیدوارند در آینده‌ای نزدیک، واکسن آلزایمر را ابداع نمایند. آن‌ها هم‌چنین اعلام کرده‌اند که با ابداع یک روش درمانی موش‌های صحرايي آزمایشگاهی با نخاع آسیب‌دیده را قادر به راه‌رفتن ساخته‌اند، هرچند این الگوی راه‌رفتن هنوز از روانی لازم برخوردار نیست. به این ترتیب احتمالاً ما باید از این بابت بسیار خوش‌حال باشیم که زین پس سیستم فاضلاب شهری ما تعداد بیش‌تری موش خواهد داشت! این در حالیست که پس از این همه سال مطالعه بر روی حیوانات و هزینه‌های هنگفتی که صرف اجرای پروژه‌های طراحی و سنتز دارو می‌شود، هنوز هم بسیاری از مردم از اختلالات و بیماری‌های مختلفی مانند انواع سرطان، پارکینسون، آلزایمر، پوکی استخوان، سیستیک فیبروزیس^۳ (CF)، MS و صدمات نخاعی رنج می‌برند و متأسفانه تاکنون هیچ روش درمانی قطعی برای آن‌ها معرفی نشده است.»

بیگلی پیشنهاد می‌کند صنعت پژوهش پزشکی از بدنه جامعه مالیات دریافت نکند؛ زیرا مردم به این خاطر این مالیات را می‌پردازند که تصور می‌کنند، تحقیقات پزشکی در جهت بهبود وضع سلامت جامعه پیش می‌رود، غافل از این‌که ظاهراً طراحان و مجریان این پژوهش‌ها سودای دیگری در سر دارند! وی به نقل قول از رالف اشتاینمن^۴، استاد ایمنولوژی دانشگاه راکفلر^۵ نیویورک، می‌گوید: «بیماران از این همه تحقیقات پایه بی‌نتیجه، بیمار شده‌اند!»

¹ Sharon Begley

² Wall Street Journal

³ Cystic fibrosis

⁴ Ralph Steinman

⁵ Rockefeller University

تحقیقات پایه در واقع تحقیقاتی هستند که بر روی مدل‌های حیوانی انجام می‌پذیرند. به اعتقاد بیگلی یکی از دلایل متوقف نشدن آزمایش‌های پزشکی بر روی حیوانات، آن است که مدیران و صاحب‌نظران بسیاری از نشریات معتبر علمی، بیش‌تر ترجیح می‌دهند، مقالاتی را منتشر کنند که حاصل مطالعه بر روی این‌گونه مدل‌هاست.

جیمز کروگر^۱، استاد دیگر دانشگاه راکفلر، در این مورد می‌گوید: «مطالعات انسانی در مقایسه با نوع حیوانی دشوارتر و مستلزم صرف هزینه و زمان بیش‌تری است و جلب سرمایه برای انجام آن با موانع بیش‌تری روبه‌رو می‌باشد. مطالعات حیوانی از یکنواختی بیش‌تری برخوردارند و تمیزتر و سریع‌تر به نتیجه می‌رسند.»

خبرنگار هفته‌نامه نیوزویک با این جمله مقاله اول خود را به پایان می‌برد که: «از سال ۱۹۸۸ میلادی تاکنون بودجه مؤسسات ملی سلامت^۲ دو برابر شده است. چنان‌که حجم بودجه درخواست‌شده برای سال ۲۰۰۴ معادل ۲۷/۹ میلیارد دلار می‌باشد. به‌علاوه هر ساله چندین میلیون دلار از طریق بخش خصوصی در حوزه تحقیقات پزشکی سرمایه‌گذاری می‌شود، اما ثمره همه این‌ها آن است که یک موش صحرایی فلج از این به بعد می‌تواند به صورتی ناقص و نارسا روی پاهایش راه برود! چه کسی مسؤول این وضعیت است؟»

این خبرنگار در دومین مقاله خود می‌گوید: «تنها سی درصد از بودجه تحقیقات پزشکی مؤسسه ملی سلامت امریکا صرف مطالعه بر روی انسان می‌شود و بقیه صرفاً در اختیار محققینی قرار می‌گیرد که مسؤول طراحی و اجرای پروژه‌های علوم پایه پزشکی، از مطالعات سلولی - مولکولی گرفته تا آزمایش بر روی بافت‌های تومورال ایجاد شده در حیوانات آزمایشگاهی هستند.»

همان‌طور که می‌بینید، شارون بیگلی به‌عنوان یک خبرنگار درجه اول شناخته‌شده و نگارنده صفحه علمی چندین نشریه معتبر بین‌المللی، در دو مقاله فوق، به تفصیل و با اتکا به منابع رسمی موثق، در مورد آن‌چه انجمن‌های حمایت از حقوق حیوانات سال‌هاست از آن سخن می‌گویند و دغدغه‌اش را دارند، صحبت کرده است. امید می‌رود که مسؤولان ذی‌ربط نیز به این سخنان گوش فرا دهند و در این مورد تصمیم مناسبی بگیرند. هر چند نمی‌توان نسبت به تأمین این خواسته مطمئن بود. حال به نمونه دیگری از این‌گونه مقالات که به‌وسیله نیل مونرو^۳ خبرنگار و عضو هیئت تحریریه نشریه National Journal نوشته شده است. (۴۱۷) توجه کنید: «از سال ۱۹۹۷ تا سال ۲۰۰۳، یعنی تنها طی مدت چهار سال کنگره امریکا میزان بودجه تحقیقات علوم پزشکی مؤسسه ملی سلامت را دوبرابر کرده است. به‌طوری‌که

¹ James Krueger

² National Institute Of Health (NIH)

³ Neil Munro

امسال ارزش این بودجه به ۲۸ میلیارد دلار بالغ می‌شود. اکنون کنگره منتظر نتیجه است! هر یک از نمایندگان کنگره بر اساس نیازها و ظرفیت‌های موجود در ایالت یا منطقه متبوع خود، بخشی از این بودجه را در اختیار گرفته است. طبیعتاً چنین بودجه‌ای می‌باید وضعیت اقتصاد بومی هر یک از ایالات یا مناطق مزبور را تقویت نماید، اما با کمال تعجب شاهد این هستیم که افزایش بودجه تحقیقات پزشکی، مزایای چندان زیادی را برای توده مردم امریکا به همراه نداشته است.

به اعتقاد ما یکی از علل مهم و قابل توجه وقوع این امر، سرازیر شدن حجم وسیعی از این بودجه به سمت بخش مطالعات علوم پایه پزشکی است. اگرچه مؤسسه ملی سلامت امریکا وعده می‌دهد که بالأخره روزی از همین روزها، به شرایط بسیار مطلوبی از نظر سلامت دست پیدا می‌کنیم، اما به نظر می‌رسد، با توجه به پیچیدگی بیولوژی انسان، ده تا بیست سال طول بکشد تا امیدهای امروز دنیای پزشکی، به روش‌های درمانی قابل اعتماد و فراگیر تبدیل شود. به‌هنگام طرح موضوع افزایش بودجه بخش سلامت در کنگره، نمایندگان با رویکردی دوگانه و غامض نسبت به حوزه علوم و تحقیقات علمی، در مورد آن به بحث و تبادل نظر پرداختند.

اعضای حزب لیبرال دموکرات معتقد بودند، نباید دانشمندان، اساتید دانشگاه و صاحبان مشاغل وابسته را کنترل نمود و باید به آن‌ها آزادی عمل بیش‌تر و بودجه افزون‌تر داد؛ دلیل آن‌ها نیز از یک سو، همدردی و هم‌دلی فکری با قشر تحصیلکرده و پژوهشگر و از سوی دیگر، ظرفیت بالای محیط‌های علمی - دانشگاهی برای تربیت نیروی انسانی قوی و آگاه و پتانسیل اشتغال‌زایی بسیار زیاد آن‌هاست. در مقابل، نمایندگان وابسته به جناح طرف-دار بازار آزاد حزب جمهوری‌خواه، به همان اندازه که از کنترل دولتی شرکت‌های تجاری بزرگ و کمپانی‌های دارای پتانسیل بالای اشتغال‌زایی نفرت دارند، نسبت به تحت کنترل درآوردن مؤسسات علمی - پژوهشی ابراز انزجار کردند. بدین ترتیب مقامات رسمی و قانون-گذاران مجلس امریکا به این نتیجه رسیدند که نباید سیاست‌های مالی مؤسسه ملی سلامت و حوزه‌های مصرف بودجه بخش بهداشت و درمان را تحت کنترل دولت درآورد و در عین حال باید به اصلاح و تقویت مدیریت این مؤسسه پرداخت. در واقع آن‌ها NIH را ملزم ساختند که تحقیقات را با سرعت بیش‌تری به پیش برد، اما در عین حال ترکیب بودجه را تغییر ندادند و حاضر نشدند سهم بخش تحقیقات علوم پایه پزشکی را کاهش دهند و بر سهم بخش مطالعات بالینی بیفزایند.

به بیان دیگر، اکنون طبق مصوبه مقامات دولتی ایالات متحده، NIH موظف به افزایش شفافیت فعالیت‌های خود است، اما در همین حال، کنترل و نظارت دولت بر بخش

علوم و تکنولوژی به حداقل رسیده است. در جلسه مشترک نمایندگان مجلس شورا و سنای امریکا به منظور رسیدگی به موضوع بازسازی تشکیلاتی NIH، سناتور جود گریگ^۱، فرماندار سابق ایالت نیوهمپشایر^۲ و سناتور سابق همین ایالت، که در آن زمان مسئولیت ریاست کمیته سلامت، آموزش، کار و بازنشستگی سنا را بر عهده داشت، ضمن قدردانی و تمجید از تلاش محققین حوزه سلامت، این پرسش را نیز مطرح کرد که: «آیا دستاوردهای ما در حوزه سلامت عمومی به اندازه تحقیقات علمی و پژوهش‌های حوزه علوم پایه پزشکی یا دست‌کم به موازات آن رشد متناسبی داشته است؟ آیا در ازای تخصیص و مصرف این بودجه کلان، تغییر مثبت قابل‌قبولی در وضعیت بهداشتی و سلامت جامعه ایجاد شده است؟»

... در این جلسه پروفیسور هارولد وارموس^۳، مدیر مؤسسه ملی سرطان امریکا و برنده نوبل پزشکی ۱۹۸۹، اظهار داشت: «مدیران ۲۷ مرکز علمی - تحقیقاتی وابسته به NIH از طرف هیئت مؤسسان مراکز متبوع خود، بیش از اهدای پول به حساب مشترک، برای جذب بودجه تحت فشار هستند.»

وی یک‌بار دیگر نیز در طول دوران ریاست خود بر NIH اعلام کرد که ما حمایت کمی برای فعالیت‌های نمی‌توان به انجام فعالیت‌های فرا NIH^۴ پرداخت.

... هر یک از این ۲۷ مرکز علمی - تحقیقاتی، برای خود مجموعه‌ای از متقاضیان و مبلغین پارلمانی دارد و برای پیش‌برد پروژه‌های خود سرمایه‌گذاری می‌کند. این مراکز بودجه خود را بر اساس نتایج به دست آمده از بازبینی مفصل ساختار تشکیلاتی و مالی NIH که به-وسیله گروهی از مجرب‌ترین و آگاه‌ترین اساتید و محققین دانشگاه انجام شده است، تقسیم می‌نماید. این به مقامات NIH امکان می‌دهد تا بتوانند به سادگی و به رایگان، از دانش و مهارت این متخصصان بهره‌گیرند و مسیر دست‌یابی به پیشرفت‌های علم پزشکی را که در نهایت به حفظ جان میلیون‌ها شهروند امریکایی منجر می‌شود، هموار سازند. با این حال باید به این نکته مهم نیز توجه داشت که علایق شغلی، مالی و شخصی این متخصصین بی‌تردید بر محتوای توصیه‌های آن‌ها به مقامات NIH تأثیر می‌گذارد و این مسئله کم‌اهمیتی نیست. درست است که مدیران ارشد NIH می‌کوشند تا از طریق سیاست‌های نظارتی با اثرات نامطلوب تضاد علایق اعضای کمیته تحقیق و تفحص این سازمان بر نحوه تصمیم‌گیری کلان برای سلامت کشور، مقابله نمایند و از آن‌ها پیشگیری کنند، اما جالب این است که خود این

¹ Sen. Judd Greg

² New Hampshire

³ Harold E. Varmus

⁴ Trans_NIH

مدیران ارشد نیز از میان محققین و دانشمندان انتخاب شده‌اند و علایق شغلی و وابستگی‌های تجاری ویژه خود را دارند.

... در سال ۱۹۹۲ ویل امبلر^۱ بیست و چهار ساله در یک تصادف رانندگی، در حالی - که سوار موتورسیکلت بود، از ناحیه نخاع صدمه دید و فلج شد. او مدت‌ها به دنبال راه چاره‌ای برای حل مشکل خود گشت، اما هیچ پزشکی حاضر نبود، آزمایشگاه تحقیقاتی خود را ترک کند و به مطالعه اثر روش‌های درمانی و داروهای مختلف بر روی او بپردازد. این بیمار علت عدم تمایل پزشکان به تلاش برای یافتن راه‌حل مشکلش را انگیزه قوی آن‌ها برای کسب موفقیت در تحقیقات آزمایشگاهی خود و سیاست کلان NIH می‌داند و بر این باور است که چون NIH تنها در صورتی بودجه مورد نیاز این پژوهشگران را تأمین می‌نماید که آن‌ها هر روز بیش از پیش در زمینه مطالعات خود پیشرفت حاصل کنند و اهمیت چندانی برای مطالعات انسانی قائل نیست، آن‌ها نیز اوقات گران‌بهای خود را برای انجام چنین مطالعاتی صرف نمی‌کنند.

دکتر الیاس زرهونی^۲، مدیر سابق مؤسسه ملی سلامت ایالات متحده، نیز به‌خوبی از این مسئله آگاه بود که سرعت تبدیل نتایج و دستاوردهای علمی محققین در آزمایشگاه‌ها به فرآورده‌های دارویی و روش‌های درمانی نوین و مؤثر کم است. البته پاسخ وی به پرسش مردم در مورد چرایی وجود چنین شرایطی این بود که: «بهتر است به جای آن که به دنبال یافتن انگیزه‌ها و مقصر یا مقصرها بگردیم، بکوشیم تا موانع موجود بر سر راه دستیابی به سرعت هر چه بالاتر را در پیشبرد تحقیقات علمی و حرکت رو به جلوی محققین و اساتید دانشگاه‌ها از میان برداریم.»

او تأکید کرد: «ما توازن بودجه دو بخش تحقیقات و درمان را برهم نمی‌زنیم؛ تنها سرمایه NIH را به میزان قابل توجهی تقویت می‌کنیم.»

افزایش دامنه و حجم دانسته‌ها و یافته‌های علمی الزاماً به معنی ابداع روش‌های درمانی جدید نیست. این مایه تأسف و ناامیدی است که مدیر یک مؤسسه دولتی با مأموریت معرفی روش‌های درمانی مؤثرتر، کم‌عارضه‌تر و کم‌هزینه‌تر، بیش از آن که به فکر تقویت بودجه بخش درمان و افزایش حجم تحقیقات بالینی جهت‌دار و هدفمند باشد، ذهن و زمان خود و سایر همکارانش را صرف تلاش برای افزایش سرعت پیشرفت پژوهش‌های علمی محض و غیرکاربردی نماید!

¹ Will Ambler

² Elias Zerhouni

یک کودک خردسال به خوبی درک می‌کند که بچه سگی که با او بازی می‌کند، کاملاً به او شبیه نیست! به تدریج که بزرگتر می‌شود و به مدرسه می‌رود و با تئوری تکامل انواع داروین آشنا می‌شود، می‌تواند این دریافت خود را بیش‌تر بسط دهد و بگوید انتخاب طبیعی باعث پدیدآمدن گونه‌های مختلف جانداران شده است و هر یک از این گونه‌ها کنام و مختصات آناتومیک و فیزیولوژیک خاص خود را دارند. هم‌چنین اگر خوب درس خوانده باشد و مبانی ژنتیکی تئوری داروین را به خوبی دریافته باشد، می‌تواند توضیح دهد که چگونه از میان دو DNA با ۹۹ درصد تشابه ساختار، یکی به شامپانزه و دیگری به انسان و یا حتی موش تبدیل می‌شود. درک این موضوع چندان دشوار به نظر نمی‌رسد که گونه‌های مختلف پستانداران مثال‌هایی از سیستم‌های بیولوژیک پیچیده هستند و به همین دلیل نمی‌توان انتظار داشت که یک موش یا شامپانزه گزینه مناسبی برای مدل‌سازی یک انسان مبتلا به سرطان یا ایدز باشد!! زیرا یک اختلاف ژنتیکی ناچیز، ممکن است به اختلافات بسیار بزرگی در شکل ظاهری، ویژگی‌های رفتاری و سایر مختصات دو ارگانیسم پیچیده منجر شود. چنان‌که می‌بینیم حتی بین کیفیت و شدت پاسخ‌گویی دو انسان که مانند فرزندان یک پدر و مادر از نظر محتوای ژنتیکی بسیار به هم شبیه‌اند، نسبت به یک روش درمانی ثابت اختلاف وجود دارد و گاهی این اختلاف آن‌قدر شدید است که می‌تواند باعث وقوع فاجعه شود. ما در دوران بسیار هیجان‌انگیزی از تاریخ حیات بر روی زمین، زندگی می‌کنیم. پیشرفت‌های روزافزون علمی ما را در جایگاهی قرار داده است که پدران و مادرانمان حتی در رؤیا هم ندیده بودند. حوزه طب انفرادی^۱ به سرعت در حال گسترش است و بر کاربردهای آن روز به روز افزوده می‌شود و این رشد غیر قابل اجتناب الزاماً بنیادهای حمایت‌کننده مالی را به سمت گرایش به سرمایه‌گذاری در زمینه تحقیقات مرتبط با این رویکرد پزشکی تشویق می‌نماید. شاید شما که الآن مشغول خواندن این کتاب هستید روزی شاهد این باشید که بشر با تکیه بر تکنیک‌های نوین علم ژنتیک و اصلاح ژن‌های معیوب و بیماری‌زا در دوران جنینی یا نوزادی انسان، از شکل‌گیری بسیاری از بیماری‌های شایع و خطرناک جهان امروز پیش‌گیری نماید و هم‌چنین بسیاری از روش‌های درمانی از حالت تهاجمی درآیند و عوارض بسیار کمتری داشته باشند. شاید روزی برسد که پزشک شما تنها با جنباندن یک چوب گمانه در بالای بدن شما به امراضی که به آن مبتلا هستید، پی ببرد! اما با ادامه روندی که تاکنون در NIH برقرار بوده و تجدید سرمایه‌گذاری در بخش تحقیقات علوم پایه ممکن است خیلی دیر به این شرایط طلایی دست پیدا کنیم.

¹ Personalized medicine

دو محقق به نام‌های ویلیام راسل^۱ و رکس برچ^۲ که در مورد نقش حیوانات در تحقیقات پزشکی تأملات ارزشمندی داشته‌اند، در کتاب معروف خود به نام اصول تکنیک‌های مطالعه و آزمایش بر روی انسان که در سال ۱۹۵۹ میلادی برای نخستین بار منتشر شد، فرآیند جایگزینی مطالعات و کارآزمایی‌های بالینی را با مطالعات حیوانی دارای سه مرحله دانسته‌اند که با عنوان «3 Rs» شناخته می‌شود و به ترتیب عبارتند از کاهش (Reduction)، پالایش (Refinement) و جایگزینی (Replacement). هدف نهایی این دو محقق این بود که اولاً تعداد حیوانات مورد استفاده در مطالعات پزشکی را تا حد ممکن کاهش دهند؛ ثانیاً میزان درد و رنج حیوان را در هنگام مطالعه به حداقل برسانند و ثالثاً هر از چند گاهی به جای حیوانات، از انسان در این مطالعات استفاده کنند. این دیدگاه البته از نظر تأمین رفاه حال حیوان آزمایشگاهی جالب است، اما نمی‌تواند انتظار ما را آن‌گونه که باید و شاید برآورده سازد. انجمن ملی حمایت از حقوق حیوانات امریکا به‌تازگی استاندارد بهتری را تنظیم و ارائه کرده است که با عنوان استاندارد «3 As» شناخته می‌شود و عبارت است از: صحت (Accuracy)، پاسخگویی (Accountability) و پیشرفت (Advancement). ما از این معیار پشتیبانی می‌کنیم. ما باید خواستار این باشیم که تحقیقات و آزمون‌های پزشکی از صحت کافی برخوردار باشند؛ به این معنا که بتوانند واکنش انسان را نسبت به یک روش درمانی مورد مطالعه به‌خوبی پیش‌بینی نمایند. هم‌چنین باید بکوشیم نظرات کسانی را که برای دفاع از منافع شخصی یا گروهی خود، هنوز معتقدند، روش کنونی مورد استفاده در تحقیقات علوم پایه پزشکی قابل اعتماد و مفید است و سعی دارند، با تبلیغات وسیع و پرطمطراق عموم مردم جامعه را نیز با خود همراه کنند، به چالش بکشیم و از آن‌ها بخواهیم که در زمینه مشکلات و نواقص عدیده این روش تحقیق پاسخگو باشند؛ در نهایت نیز باید از مسؤولین ذی‌ربط بخواهیم که به جای استفاده از مدل‌ها و روش‌های سنتی از مد افتاده، غیر قابل اعتماد و پرخطر، زمینه را برای استفاده از روش‌های نوینی آماده سازند که با توجه به توضیحات ما، می‌توانند نویدبخش آینده‌ای روشن در عرصه خدمات بهداشتی - درمانی باشند. بشریت در حال غرق شدن در دریایی از بیماری‌هاست. بنابراین بهتر است به جای آن‌که سگ‌ها را به دریا پرتاب کنیم! بر تن مسافران این کشتی، جلیقه نجات بپوشانیم. آینده حیات انسان بر روی زمین به این حرکت ما بستگی دارد.

¹ William Russel

² Rex Burch

ضمیمه

مطالب زیر از رونوشت برنامه FRONTLINE شبکه PBS تلویزیون امریکا اقتباس شده است. اصل رونوشت و فیلمی که با موضوع «تجویز خطرناک» (Dangerous Prescription) ساخته و پرداخته شده است، در پایگاه اینترنتی زیر قابل دسترسی است:
<http://www.prescription.pbs/shows/fronline/pages/wgbh.org>
 دکتر ریموند ووزلی^۱ نایب رئیس بخش علوم سلامت دانشگاه آریزونا می‌گوید: «فکر می‌کنم مردم امریکا حق داشته باشند این را بدانند که هرگاه یک قرص را در دهان می‌گذارند - به‌خصوص اگر قرصی باشد که تا به‌حال مصرف نکرده‌اند - عملاً دارند آن را آزمایش می‌کنند و نمی‌توانند پاسخ خود را بدان پیش‌بینی نمایند.»

دکتر ووزلی که سرپرستی یک مرکز علمی مطالعه در زمینه عوارض جانبی داروها را بر عهده دارد، معتقد است: «داروی جدیدی که وارد بازار دارویی امریکا می‌شود، تنها بر روی ۳۰۰۰ نفر بیمار آزمایش شده است و به همین دلیل ما نمی‌توانیم قسم بخوریم که تمام عوارض جانبی یک فرآورده دارویی را می‌دانیم. به‌خصوص هنگامی که احتمال بروز عارضه مورد نظر - که در اغلب موارد بسیار هم خطرناک و کشنده است - یک نفر در هر ده‌هزار نفر یا یک نفر در هر بیست هزار نفر باشد. متأسفانه با روش کنونی تحقیقات پزشکی به‌ندرت می‌توان این نوع عوارض را تشخیص داد و معمولاً این عوارض نامطلوب بعد از وارد شدن دارو به بازار و قرارگرفتن آن در دسترس هزاران بیمار خود را نشان می‌دهند.»

دکتر لئو لوتواک^۲، بازبین‌گر بازنشسته سازمان غذا و داروی امریکا می‌گوید: «اساس عملکرد سازمان غذا و داروی امریکا بر اصل براءت و اعتماد است. مسؤولین FDA همیشه وقتی پرونده یک دارو را بررسی می‌کنند، اصل را بر این می‌گذارند که شرکت دارویی مربوطه تمام اطلاعات موجود درباره آن دارو را در اختیار FDA گذاشته و هیچ موردی را حذف نکرده است.»

وقتی در تابستان سال ۲۰۰۰ میلادی، FDA تصویب کرد که داروی بایکول (Baycol) (®8) وارد بازار دارویی امریکا شود، نمی‌دانست که شرکت تولیدکننده این فرآورده دارویی، یعنی کمپانی بایر، اطلاعات مربوط به عارضه وخیم و خطرناک رابدومیولیز^۳ ناشی از آن را که

¹ Dr Raymond Woosley

² Dr Leo Lutwak

³ Rhabdomyolysis

در مصرف سایر استاتین‌ها با احتمال کمتری ممکن است بروز پیدا کند، مخفی ساخته است. در این مورد با وجود این‌که FRONTLINE از شرکت بایر دعوت به مصاحبه کرده است، مدیران این شرکت دارویی آن را رد کرده‌اند. FRONTLINE هم‌چنین به واکاوی مجدد علل وقوع فاجعه بزرگی که چند سال پیش روی داد و از نظر پیامدهای نامطلوب بر سلامت جامعه امریکا در تاریخ حیات FDA بی‌سابقه است، یعنی فرآیند تصویب پرونده اطلاعات مربوط به داروی رژیمی Fen Phen® می‌پردازد. این فرآورده دارویی رژیمی ترکیبی از فن‌فلورامین^۱ - که تحت عنوان تجاری Pondimin® نیز به فروش می‌رسد - و فن‌ترمین^۲ است. دکس فن-فلورامین نسخه دیگری از فن‌فلورامین است که خواص آن اندکی اصلاح شده و با نام تجاری Redux® به بازار دارویی عرضه شده است. FRONTLINE در بخش «تجویز خطرناک» برنامه به گفتگو با برخی از دانشمندان و مقامات سابق FDA پرداخته است. آن‌ها در این گفتگو اظهار داشتند که FDA پیش از تصویب ورود Redux به بازار دارویی و عرضه گسترده آن در سطح جامعه، از عوارض نامطلوب و خطرات مصرف این دارو اطلاع داشت، اما با این حال تصمیم گرفت با عرضه دارو موافقت کند. دکتر استوارت ریچ^۳، متخصص بیماری‌های داخلی قلب شاغل در انستیتو قلب راش^۴ شیکاگو، می‌گوید FDA درست هنگامی در مورد این‌که به Redux اجازه ورود به بازار دارویی بدهد یا ندهد، مردد بود که وی و همکارانش در فرانسه، یک طرح مطالعاتی سه‌ساله در مورد این دارو را به اتمام رسانده بودند. بنا به اظهارات دکتر ریچ، نتایج این مطالعات نشان داده بود که ارتباط بسیار نزدیکی میان مصرف داروهای رژیمی و به‌خصوص Redux و عارضه خطرناک و کشنده هیپرتانسیون ریوی^۵ وجود دارد. این پزشک متخصص اظهار می‌دارد: «برای من بسیار شوک‌آور بود که درست زمانی که ما در اروپا به صد زبان اعلام کردیم که مصرف این دارو بسیار خطرناک است و می‌تواند موجب ایجاد بیماری لاعلاج و مرگ بیماران شود، کمپانی تولیدکننده با مجوز FDA دارو را به بازار دارویی امریکا عرضه کرد. وقتی خبر ورود این دارو را به بازار دارویی امریکا شنیدم، به خود گفتم تو می‌توانی هر قدر دوست داری تلاش کنی و فریاد بزنی که این کار درستی نبوده است، اما هرگز در این کشور گوش شنوایی برای شنیدن حرف‌های تو پیدا نمی‌شود! تا پیش از این FDA هرگز اجازه نمی‌داد دارویی با مزایای اندک و پیامدهای نامطلوب بسیار به بازار دارویی امریکا راه پیدار کند.»

¹ Fenfluramine

² Phentermin

³ Dangerous prescription

⁴ Dr Stuart Rich

⁵ Rush Heart Institute

⁶ Pulmonary hypertension

دکتر لوتواک، که در آن زمان مسؤول بازبینی پرونده‌های دارویی در FDA بود، با این نظر موافق است و می‌گوید: «فکر کنم این مورد، یک مورد کاملاً ساده بود. این گروه از داروها مجموعه‌ای بسیار خطرناک هستند و مصرف آن‌ها منافع اندکی به همراه دارد. FRONTLINE جزئیات فرآیند بازبینی داخلی پرونده Redux را که علی‌رغم همه نگرانی‌ها و مخالفت‌های کارشناسان خود FDA، از سوی این سازمان مجوز پخش دریافت کرد، و دغدغه ذهنی و در آن هنگام نگرانی عمده دکتر لوتواک را تشکیل می‌داد، واکاوی می‌کند. بنا بر منابع موجود، اگرچه وی گهگاه به صورت مشروط و با در نظر گرفتن پاره‌ای محدودیت‌ها، با عرضه این دارو به بازار آمریکا موافقت کرده بود، اما با این حال نگرانی‌هایی نیز در این مورد داشت. او در بخش دیگری از سخنان خود می‌گوید: «من واقعاً نگران بودم و از این بابت اطمینان داشتم که صدور مجوز عرضه گسترده این فرآورده دارویی به بازار داروی آمریکا، هزاران و بلکه میلیون‌ها بیمار را درگیر عوارض دارویی نامطلوب و بسیار زیان‌آور خواهد ساخت. شواهد موجود حاکی از آن است که اجرای قانون دستمزد کاربر داروی نسخه‌ای^۱ مصوب کنگره ملی آمریکا که به شرکت‌های دارویی اجازه می‌دهد به ازای صدور مجوز پخش هر فرآورده دارویی از سوی FDA، دستمزدی معادل بیش از پانصد هزار دلار به FDA بپردازند، شرایط مساعدی را برای این آژانس دولتی فراهم می‌کند تا با دریافت چنین مبالغ هنگفتی قادر به استخدام کارشناسان و دانشمندان بیش‌تری باشد و از این طریق سرعت فرآیند صدور مجوز پخش فرآورده‌های دارویی را افزایش دهد. منتقدین بر این باورند که تصویب و اجرای این آئین‌نامه موجب نزدیکی بیش از حد FDA - به عنوان مرجعی که باید در قضاوت‌های خود بی‌طرف باشد - به برخی شرکت‌های دارویی تأمین‌کننده منابع مالی مورد نیاز آن شده است و این اصلاً جالب نیست. طبق اسناد موجود از گفتگوی FRONTLINE با یک مأمور سابق امنیت فرآورده‌های دارویی FDA، وی اعتراف کرده است که از سوی برخی شرکت‌های دارویی تحت فشار قرار گرفته است و او را به‌زور مجبور ساخته‌اند که مدارک و شواهد دال بر جنبه‌های نامطلوب و منفی برخی فرآورده‌های دارویی را از بین ببرد و یا به هر نحو ممکن افشا نکند تا از این طریق فرآیند صدور مجوز پخش را جلو اندازد. به گفته سیدنی وولف^۲، عضو گروه تحقیقات سلامت عمومی جامعه، متأسفانه در چند سال اخیر FDA رابطه بسیار ناسالمی با صنایع دارویی کشور برقرار کرده است. در واقع به بیان ساده‌تر فرهنگ حاکم بر سازمان غذا و دارو به ملقمه‌ای از تلاش برای خشنودی هر چه بیش‌تر سرمایه‌گذاران حوزه دارو، پرهیز از هر گونه تضاد و درگیری میان FDA و صاحبان صنایع دارویی و حرکت در جهت دستیابی به

¹ Prescription drug user fee act-legislation

² Sidney Wolfe

شرایط صدور هرچه بیش‌تر مجوز برای عرضه فرآورده‌های رنگارنگ به بازار دارو تبدیل شده است.

FRONTLINE: می‌دانیم که FDA تنها یک تا ده درصد کل گزارش‌های مربوط به واکنش‌ها و رویدادهای دارویی ناخواسته را دریافت می‌کند و این یعنی محتویات گزارش‌های مزبور تمام آن‌چه را که در عرصه جامعه می‌گذرد، منعکس نمی‌کند. به نظر شما این، نشان از یک موقعیت فوق‌العاده خطرناک ندارد؟

استیون گالسون^۱ - MD - مدیر عامل مرکز ارزیابی و تحقیقات داروی FDA - : بله، درست است. البته فکر می‌کنم درصد گزارش‌های تهیه شده و موارد دریافتی بیش از مقداری باشد که شما به آن اشاره کردید. با این حال اصل کلام شما صحیح است. ما می‌خواهیم این رقم را افزایش دهیم، اما متأسفانه نظام فعلی حاکم بر تشکیلات سازمان غذا و داروی امریکا مانع از آن می‌شود که در کوتاه‌مدت به خواسته خود دست پیدا کنیم. ما در حال حاضر این-قدر قدرت نداریم که مردم را مجبور سازیم بیش از مقدار کنونی برای ما گزارش بفرستند. این تا حدودی به خود مردم مربوط می‌شود که تا چه اندازه برای سلامت خود ارزش قائل هستند. شاید اگر تعداد بیش‌تری گزارش موردی داشته باشیم، بتوانیم دید صحیح‌تر و جامع‌تری نسبت به وضعیت سلامت شهروندان جامعه خود کسب کنیم. با همه این احوال تمام تلاش ما مصروف این بوده است که با همین نظام موجود بتوانیم حداکثر اطلاعات ممکن را به‌دست آوریم.

FRONTLINE: در حال حاضر و با توجه به ویژگی‌ها و مختصات نظام کنونی نظارت بر تولید، عرضه و پایش فرآورده‌های دارویی، تا چه اندازه می‌توان از بابت امنیت جان و سلامت افراد جامعه مطمئن بود؟

استیون ولف^۲ - پزشک و مدیر گروه تحقیقات سلامت عمومی شهروندان FDA از زمان تأسیس آن در سال ۱۹۷۱ میلادی تاکنون - : آن‌چه در این پنج شش سال اخیر شاهد پدیدآمدنش بوده‌ایم، در تمام مدت مسؤولیت من در FDA بی‌سابقه بوده است! متأسفانه در این مدت کوتاه شاهد بیرون‌کشیده‌شدن تعداد زیادی از فرآورده‌های دارویی دارای مجوز پخش از بازار بوده‌ایم و در اغلب موارد نیز علت این اقدامات، ظهور گسترده واکنش‌های

¹ Steven Galson

² Steven Wolfe

ناخواسته و عوارضی بوده است که بسیاری از آن‌ها پیش از صدور مجوز پخش شناخته شده بودند. میزان جایگزینی پزشکان و دانشمندان شاغل در این نهاد دولتی نیز در طول چند سال اخیر، نسبت به سه دهه گذشته بی‌سابقه بوده است. هم‌اکنون ما تنها سه نفر از دانشمندان سابق FDA را در اختیار داریم که مایه تأسف است! فقدان یک دید جامع نسبت به شیوه پاسخ‌گو نگاه‌داشتن مسؤولین این نهاد نیز وضعیت را دشوارتر ساخته است. به این ترتیب مجموعه این عوامل باعث شده‌اند مشکلات مرتبط با امنیت مصرف دارو طی پنج تا شش سال اخیر بیش‌تر از هر زمان دیگر باشد. مسئله ناخوشایند این است که وضعیت فعلی قابل پیش‌گیری بوده است. اگر نگوییم در همه موارد، لاقط در بیشتر آن‌ها علائم و شواهد بسیاری مبنی بر خطرات بالقوه مصرف داروهای مربوطه، حتی پیش از صدور مجوز پخش و ورود دارو به بازار در دست بوده است. هنگامی که این داروها در دسترس عموم مردم قرار گرفت و نشانه‌هایی دال بر خطرناک بودن مصرف آن مشاهده شد، سیستم‌های نظارتی رویکرد بی‌اعتنایی را در پیش گرفتند و واکنش چندانی از خود نشان ندادند و مطالعه و بررسی نشانه‌های مزبور به‌کندی انجام می‌شد. به این ترتیب یکی دیگر از عواملی که زمینه را برای ظهور گسترده عوارض دارو مساعد نمود، نقائص فراوان نظام نظارت بر تولید و توزیع دارو در کشور بود. ده سال پیش من هشدار دادم که FDA زمانی یک استاندارد طلایی بود و نهادهای نظارت بر تولید و توزیع داروی هیچ کشوری به اندازه آن قوی و صحیح عمل نمی‌کرد. همه به FDA به چشم یک مرجع قابل اعتماد نگاه می‌کردند، اما امروز متأسفانه شاهد این هستیم که روز به روز از تعداد کشورهایی که به تصمیمات و اقدامات ما اعتماد می‌کنند، کاسته می‌شود. آن‌ها بیش از آن‌چه ما برای حفظ سلامت ملت امریکا انجام می‌دهیم، برای حفظ سلامت ملت‌های خود سرمایه‌گذاری و تلاش می‌کنند. اگر FDA به تسریع فرآیند صدور مجوز برای فرآورده‌های دارویی بسیار حیاتی و فاقد جایگزین پرداخته، و دارویی را وارد بازار کرده بود که تأخیر در صدور مجوز پخش آن، ممکن بود منجر به مرگ عده زیادی از بیماران مصرف‌کننده دارو شود، گناهی مرتکب نشده بود، زیرا در این حالت مسؤولین آن می‌توانستند چنین استدلال کنند که اگرچه فرآورده دارویی مورد نظر عوارض نسبتاً خطرناکی دارد و مصرف آن ممکن است پیامدهای نامطلوبی داشته باشد، اما سودی که به بیماران می‌رساند بسیار بیش‌تر از مضرات آن است و در مجموع مزایای آن بر معایبش غلبه دارد و آن را تحت‌الشعاع قرار می‌دهد، اما با کمال تأسف اشتباهات ما در مورد داروهای مانند مسکن‌ها و داروهای ضد دیابت بوده است که بسیار متنوع‌اند و به اندازه کافی هم جایگزین مناسب برای آن‌ها وجود دارد. این‌گونه اشتباهات اصلاً توجیه‌پذیر نیست! بیست سال پیش اگر دارویی مانند Rezulin، Posicor، Duract و برخی داروهای مشابه دیگر به بازار می‌آمدند یا پرسش-

هایی از قبیل موارد ذکرشده در بالا پیرامون آن‌ها مطرح می‌شد، مسؤولین ذی‌ربط این‌طور پاسخ می‌دادند: «ما نمی‌خواهیم مجوز پخش این فرآورده دارویی را برای همیشه صادر کنیم. ما تنها سعی می‌کنیم به این فرآورده بهتر نگاه کنیم. بیست سال پیش وقتی در مورد ایمنی مصرف یک فرآورده دارویی پرسشی مطرح می‌شد، بیش‌تر احتمال داشت که FDA در پاسخ بگوید: «نه. یک دقیقه صبر کنید. اجازه دهید کمی اطلاعات جمع‌آوری کنیم.»

اخیراً شدت سخت‌گیری نهادهای نظارتی در زمینه مسئله امنیت دارو تا حد زیادی ضعیف شده است. طی نظرخواهی که در سال ۱۹۹۸ از پزشکان عضو هیئت نظارت FDA به- عمل آمده است، اکثریت قریب به اتفاق آن‌ها اظهار داشته‌اند که سطح استانداردهای کارایی و ایمنی دارو در مقایسه با سال‌های گذشته تنزل یافته است. به بیان دیگر در سال‌های پایانی دهه نود میلادی، فرآیند صدور مجوز پخش برای فرآورده‌های جدید تا حدودی با اهمال‌کاری همراه بوده است. وقتی سطح استانداردهای کارایی و ایمنی دارو را تنزل دادیم و به هشدار- های اولیه گوش نسپردیم، وقتی فرآورده‌ای را با وجود آن‌که حضور آن در بازار دارو از نقطه- نظر ارزش بالینی چندان اهمیتی ندارد و وقتی تنها یک اختلاف نتایج آماری معنادار را، معیار قضاوت خود در مورد اثربخشی یک دارو و دلیل و حجت کافی برای تصویب پرونده NDA آن بدانیم، به معنی واقعی کلمه به دنبال دردسر هستیم!

FRONTLINE: باور من و بسیاری از مردم این است که وقتی دارویی وارد بازار می‌شود، از نظر اثربخشی و کمتر بودن عوارض جانبی بر سایر فرآورده‌های دارویی هم‌خانواده خود که پیش‌تر وارد بازار شده‌اند، برتری کاملاً مشخصی دارد.

استیون وولف: طی سی‌ساله اول دوران مسؤولیت من در FDA، بسیار کوشیدیم تا این نهاد قانوناً ملزم شود که مجوز پخش یک داروی جدید را تنها زمانی صادر کند که نسبت به داروی مشابه دیگری که از پیش در بازار وجود داشته است، کارآمدتر و/یا ایمن‌تر باشد. این پیشنهاد ما به‌شدت از طرف بخش صنعت مورد حمله قرار گرفت و هیچ‌وقت تبدیل به قانون نشد. این است که اگر شما بخواهی درست همین حالا یک داروی جدید را وارد بازار کنی، حتی مجبور نمی‌کنند که یک مطالعه خشک و خالی برای مقایسه پروفایل خواص آن با فرآورده‌های دارویی مشابه موجود در بازار انجام دهی. با همه این احوال اگرچه FDA در حال حاضر اختیار این را ندارد که از کمپانی تولیدکننده درخواست کند مطالعات مقایسه‌ای اثربخشی و سمیت دارویی انجام دهد، در صورتی‌که با بررسی شواهد و مدارک موجود به این نتیجه برسد که مصرف داروی مورد نظر نسبت به داروهای موجود در بازار عوارض خطرناک-

۳۳۴ به جای آزمایش روی حیوان

تری دارد، می‌تواند جلوی ورود آن را به بازار بگیرد. مشکل ما این است که طی چند سال اخیر، در اغلب موارد آن چنان که باید و شاید نظارت نمی‌کنیم و مانند گذشته شدت عمل به خرج نمی‌دهیم.

FRONTLINE: می‌شود توضیح دهید که ما چه چیزهایی را در مورد داروهای جدید وارد شده به بازار نمی‌دانیم؟

پاول سلیژمن^۱ - MPH/MD - مدیر اداره ایمنی داروی مرکز ارزیابی و تحقیقات داروی FDA: نکات بسیاری وجود دارد که ما نسبت به یک فرآورده دارویی جدید، به‌هنگام وارد شدن آن به بازار نمی‌دانیم. اول این که به علت محدودیت تعداد افرادی که در کارآزمایی‌های بالینی تحت مطالعه قرار می‌گیرند، احتمال شناسایی واکنش‌های ناخواسته دارویی نادر در فازهای سه‌گانه مطالعات بالینی بسیار کم است؛ به‌عنوان مثال وقتی یک عارضه دارویی با احتمال یک مورد در هر ده‌هزار نسخه بروز می‌یابد، تشخیص آن در مطالعه‌ای که تنها بر روی ۳۵۰ نفر انجام می‌شود، بسیار دشوار خواهد بود؛ چنین عوارضی معمولاً تنها زمانی بروز پیدا می‌کنند که دارو به‌وسیله ده‌ها هزار یا صدها هزار یا حتی میلیون‌ها نفر مصرف شود. نکات بسیار دیگری نیز وجود دارد که ما به‌هنگام ورود یک دارو به بازار، در مورد آن نمی‌دانیم. مثلاً ما نمی‌توانیم دقیقاً مشخص کنیم که وسعت و دامنه مصرف دارو در جامعه چه قدر است. مختصات جمعیت مصرف‌کننده پیچیده است و بسیاری از افراد یک یا چند بیماری زمینه‌ای دارند. آن‌ها داروهای بسیار متنوعی را مصرف می‌نمایند، از رژیم‌های غذایی گوناگونی پیروی می‌کنند و هم‌چنین مکمل‌های رژیمی یا داروهای گیاهی متعددی را مورد استفاده قرار می‌دهند. کلیه این عوامل می‌توانند موجب بروز تداخلات دارویی زیان‌آور و افزایش ریسک مشاهده عوارض جانبی داروی جدید شوند.

FRONTLINE: آیا سیستم نظارت بر ایمنی مصرف دارو، آن‌گونه که باید و شاید از سلامتی مردم حفاظت می‌کند؟

ریموند ووزلی - MD - نایب رئیس بخش علوم سلامت دانشگاه آریزونا و کاندیدای ارشد عضویت در هیئت عالی‌رتبه FDA در سال ۲۰۰۲ می‌گوید: «فکر می‌کنم مردم امریکا حق دارند بدانند که وقتی یک قرص را - به‌خصوص اگر یک قرص کاملاً جدید باشد - برای اولین بار در دهان می‌گذارند، در واقع دارند در یک آزمایش شرکت می‌کنند. اهمیت این

¹ Paul Seligman

آزمایش نیز به نوع و ماهیت این قرص و کیفیت مطالعات انجام شده بر روی آن بستگی دارد؛ متأسفانه بسیاری از قرص‌هایی که ما مصرف می‌کنیم، حتی آن‌ها که سال‌هاست می‌شناسیم و تصور می‌کنیم بسیار در مورد آن‌ها می‌دانیم، هنوز همه خصایص خود را بر ما مکشوف نساخته‌اند. هر روز می‌بینیم که بخشی از آن‌چه پیش‌تر تصور می‌کردیم درباره یک دارو درست است، نادرست بوده و یا متوجه می‌شویم که نکات زیادی را درباره آن‌ها فراموش کرده- ایم؛ البته این را نیز نباید نادیده گرفت که آن‌چه ما امروزه به‌هنگام ورود یک فرآورده دارویی به بازار در مورد خصوصیات آن می‌دانیم، نسبت به چند دهه قبل بسیار بیشتر است و رشد قابل توجهی نشان می‌دهد، اما در عین حال باید نسبت به این مسئله نیز وقوف داشت که این میزان دانسته، با تمام آن‌چه می‌توان و باید در مورد یک فرآورده دارویی جدید آموخت و به خاطر داشت، فاصله بسیار دارد. فرض اشتباه بسیاری از ما این است که یک دارو در فرد A همان اثری را از خود نشان می‌دهد که در فرد B، در حالی که امروزه بر همگان واضح است که افراد مختلف نه‌تنها نسبت به یک فرآورده دارویی واکنش کاملاً یکسان نشان نمی‌دهند، بلکه از این لحاظ اختلاف بسیار زیادی نیز با یکدیگر دارند. به‌طور متوسط یک دارو تنها در نزدیک به ۶۰ درصد مردم به‌درستی عمل می‌کنند و اثر مطلوب را به‌وجود می‌آورند؛ در مقابل بسیاری از مردم پس از مصرف یک فرآورده دارویی نسبت به آن واکنش نشان می‌دهند و اثرات جانبی آن را ظاهر می‌کنند، اما با این وجود متأسفانه ما هنوز نمی‌خواهیم با دقت و از سر تدبیر و چاره‌اندیشی به این موضوع بنگریم و بکوشیم تا آمار درستی از تعداد این‌گونه بیماران تهیه نماییم.

FRONTLINE: چرا ما نمی‌توانیم همه اطلاعات مرتبط با یک دارو را در هنگام ورود آن به بازار دارویی بدانیم؟

ریموند ووزلی: برای آن‌که چشم تولیدکننده ما به دهان بازار است. بازار همیشه به دنبال این است که بداند یک دارو چه مزایا و ویژگی‌های مثبتی دارد که روی آن تبلیغ کند و ذهن مشتریان را از مُشتی مدعیات و سخنانی ابطال‌پذیر پر کند تا بتواند به سود مورد نظرش دست یابد. البته و صدالبته خود سرمایه‌گذار نیز چنین نگرشی دارد و در این میان اقلیتی محدود و معدود از دانشمندان آگاه و متعهدی که جان مردم بیش از هر چیز دیگر برایشان ارزشمند است، نمی‌توانند به‌تنهایی کاری از پیش ببرند. بازار هرگز مایل نیست واقعیات به- معنای درست کلمه در جامعه منتشر شود، زیرا می‌داند در این صورت با کسادى مواجه خواهد شد و هم خود دچار ضرر اقتصادی قابل توجه خواهد شد و هم تولیدکننده را به سمت ورشکستگی کامل سوق خواهد داد. به این ترتیب تا زمانی که سیاست راهبردی ما بر پایه

چشم‌دوختن به دهان عده‌ای از بازاریان سودجو باشد، به‌خود زحمت نخواهیم داد که هر آن-چه یک بیمار باید در مورد دارویی که مصرف می‌کند، بداند در اختیار او بگذاریم و یا شاید حتی کوچک‌ترین تلاشی هم در جهت فهم پتانسیل‌های نامطلوب یک فرآورده دارویی جدید نکنیم. این مسؤولیت مراجعی مانند FDA، NIH، بخش سلامت و خدمات انسانی و... است که چنین حقایقی را برای مردم روشن سازند. نباید آن‌چه ما برای یافتنش خون دل خورده-ایم، به‌خاطر هوس‌های نظام بورژوازی در سیاهچال تاریخ مدفون شود. در این میان یکی از مهم‌ترین مسائلی که باید بدان توجه بسیار داشت، این است که ما چه زمانی به خود اجازه می‌دهیم برای یک دارو مجوز ورود به بازار دارویی صادر نماییم. آیا ما باید حتماً منتظر این بمانیم که پاسخ تمام ابهاماتمان در ارتباط با یک دارو معلوم شود؟ خب شاید از یک نظر چنین شرایطی مطلوب باشد، اما از یک منظر دیگر این نکته را نیز باید در نظر داشته باشیم که در این فاصله ممکن است افراد زیادی به داروی مورد مطالعه نیاز مبرم و حیاتی داشته باشند و یا در معرض خطر وقوع فاجعه‌ای جبران‌ناپذیر باشند. بنابراین این مسؤولیت سنگینی است که بر عهده FDA گذاشته شده‌است. در این‌گونه موارد ما از معیاری تحت عنوان نسبت خطر به فایده^۱ استفاده می‌کنیم. به بیان دیگر بررسی می‌نماییم که اگر مجوز ورود دارو به بازار دارویی را صادر کنیم، چه میزان سود و چه مقدار ضرر خواهیم کرد. با این حال سؤال مهم دیگری که در این‌جا مطرح می‌شود این است که ما به چه حجمی از اطلاعات و شواهد علمی نیاز داریم تا تعیین کنیم که مزیت حاصل از اتخاذ تصمیمی از این نوع بیش‌تر از زیان-های آن ارزش دارد و در مجموع به نفع ماست. این پرسشی است که باید به‌دقت و موشکافانه بدان پاسخ داد. در حال حاضر هر دارویی که وارد بازار داروی امریکا می‌شود، تنها بر روی نزدیک به ۳۰۰۰ بیمار آزمایش شده است. ما هرگز نمی‌توانیم ادعا کنیم تمام عوارض سمی ناشی از مصرف یک دارو را می‌دانیم. به‌خصوص اگر این عوارض ۱ نفر از هر ۱۰۰۰۰ نفر یا ۲۰۰۰۰ نفر را درگیر نماید که در بسیاری از موارد نیز می‌تواند بسیار مهلک باشد. چنین عوارضی تنها وقتی رخ می‌نمایند که دارو به صورت گسترده در بازار توزیع شود و میلیون‌ها نفر از آن استفاده کنند.

FRONTLINE: من از کلام شما این‌طور فهمیدم که یکی از اشکالات نظام نظارت بر تولید و توزیع دارو، عدم رعایت اصل صداقت است که در همه بخش‌های آن نیز دیده می‌شود.

¹ Risk - benefit ratio

ریموند ووزلی: بله دقیقاً همین‌طور است. این یک مشکل بزرگ صنعت دارویی ماست. متأسفانه ما حتی از نظر نظارت بر مقررات نیز از یک اندیشه مستقل برخوردار نیستیم. ببینید! ناظران قانونی ما به داروی X اجازه پخش می‌دهند و بعد خودشان همان دارو را به علتی منطقی از بازار دارویی بیرون می‌کشند. این یعنی چه؟ یعنی این‌که آقا من اشتباه کردم! من نتوانسته‌ام بفهمم که این دارو فلان اشکال را دارد. حالا هم که فهمیدم برای این‌که حداقل از بروز فجایع بیش‌تر جلوگیری کنم، آن را از بازار بیرون می‌کشم. خب این باعث می‌شود، ناظران قانونی دچار دردسر بزرگی شوند. به اعتقاد من اگر می‌خواهیم جلوی این اشتباهات را بگیریم یا لاقط از تعداد آن‌ها بکاهیم، باید عاملی شبیه هیئت ملی نظارت بر ایمنی حمل و نقل را در سلسله مراتب نظام سلامت کشور بگنجانیم. همان‌طور که اطلاع دارید، اگر همین الان یک هواپیما از آسمان به زمین سقوط کند، گروهی از کارشناسان و متخصصان امور حمل و نقل از طرف این هیئت مأموریت می‌یابند که در این مورد تحقیق کنند و مشخص سازند که آیا مشکل ناشی از خرابی هواپیما و سهل‌انگاری تولیدکننده بوده است یا نقص قوانین و مقررات حمل و نقل هوایی موجبات وقوع چنین حادثه‌ای را فراهم آورده است. بزرگترین مزیت این هیئت نظارت، استقلال فکری آن‌هاست، اما ما در FDA چنین نگرشی را فاقد هستیم. وقتی دارویی از بازار دارویی بیرون کشیده می‌شود، ما نمی‌توانیم با سند و مدرک قطعی بگوییم که آیا اشکال از جانب صنایع تولیدکننده بوده، FDA مقصر اصلی بوده یا اصلاً ممکن نبوده که بتوانیم عارضه دارو را پیش‌بینی کنیم. به این ترتیب علت بروز چنین وقایع فاجعه‌باری در هاله‌ای از ابهام باقی خواهد ماند. من فکر می‌کنم مردم حق دارند که بدانند همه داروها به هر حال ممکن است روزی از بازار دارویی جمع‌آوری شوند و این مسئله در واقع ناشی از آن است که ما سیستم کاملی برای ارزیابی اشکالات فرآورده‌های دارویی و درک همه عوارض بالقوه آن‌ها در اختیار نداریم؛ اما با این حال، این دلیل نمی‌شود که ما بی‌کار بنشینیم و دست روی دست بگذاریم و به فکر اصلاح این نظام نظارتی نباشیم. ما باید یک نهاد مستقل به‌وجود بیاوریم که وظیفه آن بررسی علل شناسایی‌نشده آن دسته از عوارض دارویی که پس از ورود یک دارو به بازار خود را نشان می‌دهند، در فازهای مختلف مطالعات طراحی و تولید دارو باشد و بدین‌وسیله تعیین کند که مقصر اصلی بروز این اشکال چه بخشی از نظام خدمات بهداشتی - درمانی کشور است.

FRONTLINE: به نظر جناب عالی اختلال توازن عملکرد و خصوصیات FDA نقشی در بروز این مشکلات ندارد؟

ریموند ووزلی: به اعتقاد من بودجه‌ای که در اختیار FDA قرار داده شده است، برای انجام مأموریت خطیر این نهاد کافی نیست، مضافاً بر این‌که موضوع دستمزد یا پاداش مصرف‌کننده^۱ نیز به آن تحمیل می‌شود. دستمزد مصرف‌کننده هزینه‌ای است که FDA را قادر می‌سازد نیروهای متخصص را برای فعالیت در بخش صنعتی استخدام نماید و در نتیجه عملاً گروهی از متخصصین علوم دارویی را که در استخدام خود FDA هستند و مسؤولیت حفاظت از امنیت دارو و نظارت بر روند تولید و عرضه آن در بازار دارویی را برعهده دارند، نادیده می‌گیرد. تعداد افراد متخصصی که برای مطالعه بر روی نزدیک به ۳۰۰۰ داروی موجود در بازار دارویی لازم است، بسیار بیش‌تر از ۱۷ یا ۲۰ نفر است - هرچند در حال حاضر ما تعداد بسیار زیادی از این متخصصین را در کشور خود سراغ داریم، اما متأسفانه از آن‌ها به‌درستی استفاده نمی‌کنیم. هم‌چنین تعداد تیم‌هایی که هم‌اکنون برای مطالعه در زمینه امنیت مصرف دارو در استخدام FDA هستند، مسلماً بسیار کم‌تر از آن چیزی است که انتظار می‌رود باید باشد. ما در این کشور یک نظام ایمنی مصرف دارو نداریم. آن‌چه در حال حاضر با آن رو-به‌رو هستیم، یک نظام گزارش داوطلبانه است، اما این، یک نظام کاملاً مطلوب نیست. ما درست مثل کشورهای دیگر نیاز به مجموعه‌ای از ابزارها داریم. در فرانسه که یک کشور بسیار کوچک است، نزدیک به ۳۰ مرکز آموزش همگانی وجود دارد که به مردم می‌آموزد چگونه به بیمارستان‌ها و کلینیک‌ها مراجعه کنند و سوابق پزشکی بیماران را مورد مطالعه قرار دهند یا از بیماران حاضر در آن‌جا پیرامون پیامدهای مصرف داروهای مختلف پرسش نمایند تا اگر مشکلی پیش آمد، در کوتاه‌ترین زمان ممکن آن را حل کنند. در کشور انگلستان شبکه‌ای از پزشکان عمومی وجود دارد که هر یک تمام پیامدهای حاصل از تجویز یک داروی جدید را که مشاهده نموده‌اند، به اداره غذا و دارو گزارش می‌کنند. به این ترتیب شرایطی فراهم می‌شود، که شما بتوانید علاوه بر نوع و ماهیت پیامد یا عارضه مربوطه، شدت و شیوع آن را نیز تا-حدودی تخمین بزنید. شما می‌توانید بفهمید که مثلاً از هر صد هزار نفر بیمار مصرف‌کننده داروی مورد نظر، یک یا دو نفر جان خود را از دست داده‌اند، ده نفر دچار عوارض شدید قلبی - عروقی شده‌اند و قس علی‌هذا. متأسفانه ما در امریکا چنین امکانی نداریم و نمی‌توانیم عوارض مترتب بر مصرف یک فرآورده دارویی را مورد اندازه‌گیری کمی قرار دهیم. همه ما می‌دانیم که FDA با نظام نظارتی فعلی تنها یک درصد از عوارض جانبی و پیامدهای

¹ User fees

ناخواسته مصرف یک دارو را می‌تواند شناسایی کند. تازه از این یک درصد، بخش بزرگی را گزارش‌هایی تشکیل می‌دهند که خیلی کلی نوشته شده‌اند و جزئیات مورد نیاز ما را برای یک قضاوت منطقی قابل قبول فاقد هستند. به همین دلیل است که معمولاً مدتی طولانی زمان لازم است تا از طریق یک فرآیند بسیار سنگین و طاقت‌فرسا درصد قابل قبولی از عوارض یک دارو مشخص شود. به جز این‌ها کار مهم دیگری که ما باید انجام دهیم، عبارت است از تشخیص این مسئله که یک عارضه واقعاً با یک دارو ارتباط دارد یا خیر و به بیان دیگر این است که بفهمیم یک گزارش تا چه اندازه از صحت برخوردار است. ما سیستم نظارتی خوبی داریم، اما متأسفانه این سیستم بسیار کند عمل می‌کند و ماهیتی حلزونی دارد.

FRONTLINE: به نظر شما یک نظام نظارت بر ایمنی مصرف داروی ایده‌آل باید چه خصوصیتی داشته باشد؟

ریموند ووزلی: یک سیستم نظارتی کارآمد باید مطالعاتی را طراحی و اجرا کند که با استفاده از آن‌ها بتوان کلیه اتفاقاتی را که برای یک فرآورده دارویی در طول چرخه حیات آن، از زمان وارد شدن به بازار دارویی تا هنگام خرید توسط مشتری و مصرف توسط بیمار روی می‌دهد، شناسایی و ارزیابی نمود. این نظام می‌تواند شبیه نظام نظارتی کشور فرانسه یا مبتنی بر گزارش‌های فردی خودانگیخته^۱ باشد. به علاوه یکی دیگر از پارامترهای مهم برای ارزیابی میزان کارایی یک نظام نظارت بر ایمنی مصرف دارو، عبارت است از توانایی آن برای شناسایی عوارضی که در اثر مصرف طولانی‌مدت داروها بروز پیدا می‌کنند. ما در عصری زندگی می‌کنیم که بسیاری از فرآورده‌های دارویی به مدت ۲۰ تا ۳۰ سال مصرف می‌شوند و پاره‌ای از عوارض آن‌ها پس از گذشت مدتی نزدیک به همین مقدار بروز پیدا می‌کنند. هم‌اکنون مصرف داروهایی مانند کاهنده‌های کلسترول در دهه سوم و چهارم زندگی ما آغاز شده و تا پایان عمر ادامه می‌یابد. چنین شرایطی هیچ‌وقت در گذشته وجود نداشته است. بنابراین امروزه ما نیاز بدان داریم که به طراحی و اجرای کارآزمایی‌های بالینی درازمدت مقایسه‌ای تصادفی به‌منظور ارزیابی ایمنی مصرف یک دارو بپردازیم که غالباً ارزان نیز تمام نمی‌شوند. ما نیازمند مطالعات جامعه‌محور و ارزیابی پروفایل پزشکی زیرگروه‌های مختلف جامعه هستیم. ما باید بررسی کنیم که قومیت‌های خاص امریکا هر یک به چه میزان یک عارضه دارویی را بروز می‌دهند و این‌که آیا از این لحاظ تفاوتی میان آن‌ها وجود دارد یا خیر. ما در بسیاری از مطالعات توکسیکولوژیکمان اختلافات موجود میان زن و مرد را در نظر نمی‌گیریم. نکات بسیار دیگری

¹ Spontaneous reports

نیز وجود دارد که ما باید بدانیم و اکنون نمی‌دانیم! اما در درجه اول و قبل از هر چیز باید مطمئن شویم که گروه‌هایی از مردم با اندیشه و انگیزه مستقل ما را برای انجام این کارها مورد حمایت مالی قرار می‌دهند.

FRONTLINE: اگر اقدامات اصلاحی که به آن اشاره کردید انجام نشود، چه هزینه‌هایی بر ما تحمیل خواهد شد؟

ریموند ووزلی: وقتی ما چنین نظام نظارت بر ایمنی مصرف داروی کارآمدی نداشته باشیم، مجبور هستیم دارویی را که اجازه داده‌ایم وارد بازار شود، از بازار بیرون بکشیم. هر سال ۱۰۰۰۰۰ مورد مرگ بر اثر عوارض ناخواسته داروها روی می‌دهد و ۱۳۷ میلیارد دلار نیز به دلیل فقدان یک نظام نظارتی قوی بر ایمنی مصرف دارو از دست می‌رود.

FRONTLINE: مدارکی وجود دارد که نشان می‌دهد که تاثیر صنعت دارویی است که این طرز برخوردها را در سطوح بالای مدیریتی FDA تغییر می‌دهد. این به نوعی نادیده گرفتن دانشمندان و در اولویت قرار دادن منافع تجاری است.

سیدنی وولف: بخش صنعت از طرق گوناگونی تمایلات خود را به FDA تحمیل می‌کند. نزدیک به دو دهه پیش، قانون دستمزد کاربر داروی نسخه‌ای^۱ از تصویب کنگره ملی آمریکا گذشت. از آن زمان تاکنون صنایع دارویی بخش بزرگی از هزینه مورد نیاز FDA را برای انجام مطالعات مروری پرداخت می‌کنند و بدین‌خاطر FDA خود را در برابر بخش صنعت، بیش‌تر از مردم مسؤول می‌داند و به خواست او بیش از سلامت مردم اهمیت می‌دهد. دلیل دوم بی‌شهامت بودن و جبونی کسانی است که در FDA، به عنوان بازرس یا ناظر، فعالیت دارند. برخی از این افراد تمایل ندارند که با بخش صنعت و مافیای اقتصادی مخوف حوزه صنایع دارویی، درگیر شوند. آن‌ها تاب فشارهای طاقت‌فرسای سرمایه‌داران بزرگ را ندارند و برای پیش‌گیری از ایجاد تنش ترجیح می‌دهند گوش به فرمان بخش صنعتی باشند و آن‌چه را سرمایه‌دار می‌خواهد، به انجام برساند.

مسئله سومی که باعث شده است دخالت صنعت در فرآیند صدور مجوز برای ریلیز فرآورده‌های دارویی جدید به میزان قابل توجهی افزایش یابد، فقدان نظارت کنگره است. نزدیک به بیش از دوازده سال قبل، کنگره از FDA خواست که به دلیل یکی از اشتباهات خود که مانند آن را طی سال‌های دهه ۱۹۹۰ میلادی به‌کرات مرتکب شده بود، به ملت و

¹ Prescription Drug User Fee Act (PDUFA)

دولت امریکا پاسخ دهد؛ این در حالیست که متأسفانه در شرایط فعلی، انگار هیچ مقام نظارتی در کنگره وجود ندارد و طی سال‌های اخیر نظارت بر ایمنی مصرف دارو به شدت رو به ضعف نهاده است. بنای فرهنگ حاکم بر تشکیلات غذا و داروی امریکا، بر سه رکن اساسی استوار است: تلاش برای خشنودساختن هر چه بیش‌تر بخش صنعت، پرهیز از تنش‌زایی و برخورد با آن و در نهایت تلاش برای به‌حداکثر رساندن تعداد فرآورده‌های دارویی تأیید شده موجود در بازار.

FRONTLINE: چه شواهدی مبنی بر تأثیرات صاحبان صنایع دارویی بر طرز برخورد مقامات دولتی و مدیران ارشد نظام سلامت با مسئله نظارت بر ایمنی مصرف دارو و به حاشیه راندن نظرات و پیشنهادهای دانشمندان و محققان و بر صدر نشاندن منافع و علایق سرمایه‌گذاران حوزه صنعت وجود دارد؟

سیدنی وولف: FDA یک آژانس خدمات سلامت عمومی است و مأموریت اصلی و اولیه آن بهبودبخشیدن به سلامت مردم جامعه می‌باشد. وقتی شما به عنوان یک ناظر ایمنی مصرف دارو به جای خزانه دولت، مستقیماً از طرف بخش صنعت مورد حمایت مالی قرار می‌گیرید و هم‌چنین می‌بینید که دولت نیز به نفع سرمایه‌گذاران بخش صنعت موضع‌گیری می‌کند و سلامت مردم را مورد توجه قرار نمی‌دهد، باید بسیار محتاطانه عمل کنید. میزان کنونی نظرات مثبت سرمایه‌گذاران بخش صنعت دارو پیرامون عملکرد FDA هرگز بیش‌تر از میزان آن طی سال‌های ۱۹۹۷ تا ۲۰۰۱ میلادی نبوده است. تنها در آخرین سال این دوره، صاحبان صنایع دارویی اندکی شکایت داشتند، آن هم به این خاطر که تعداد کمتری دارو، ریلیز شدند. یکی از راه‌های پی‌بردن به میزان تمایل FDA به پیروی از خواسته‌های بخش صنعت، طرح این سوال از صنایع دارویی است که نظرشان را در مورد FDA جدید یعنی FDA در فاصله سال‌های ۱۹۹۵ تا ۱۹۹۶ و ۲۰۰۰ تا ۲۰۰۱ بیان کنند. خواهید دید که آن‌ها عملکرد این نهاد نظارتی وابسته به دولت را در این بازه زمانی بسیار دوست دارند و نسبت به آن اظهار رضایت کامل می‌کنند. چنین نگاهی ده یا پانزده سال پیش وجود نداشت. آن زمان FDA خود را موظف می‌دانست که نقش منتقد حتی‌المقدور منصف بخش صنعت را ایفا کند. واضح است که FDA هیچ‌گاه خود را بی‌نیاز از همکاری سازنده با صنایع دارویی نمی‌دانسته، اما این که انگیزه‌ها و امیال صاحبان صنایع مزبور کنترل‌کننده و تعیین‌کننده نحوه نگرش مدیران این نهاد نظارتی و طرز برخورد آن‌ها با یک فرآورده دارویی جدید باشد، نیز چندان مطلوب نیست. برخی از پزشکان عضو هیئت عالی نظارت بر تولید و عرضه داروی FDA معتقدند که در بسیاری از موارد، فشارهایی که از جانب صنایع دارویی بر مدیران رده‌بالای اداره غذا و دارو

وارد می‌شود، باعث می‌گردد که آن‌ها از تصمیم خود مبنی بر عدم صدور مجوز برای یک فرآورده دارویی جدید کاملاً منصرف شوند. به این ترتیب به نظر می‌رسد، بخش صنعت در چند سال اخیر بیش از هر زمان دیگری نهادهای نظارتی دولت را تحت فشار قرار داده است.

FRONTLINE: مفهوم دستمزد یا حقوق مصرف‌کننده و نقش آن چیست؟

سیدنی وولف: طی ۸۶ سال اول حیات FDA، یعنی از سال ۱۹۰۶ تا ۱۹۹۲ میلادی، تمام منابع مالی مورد نیاز آن از خزانه دولت پرداخت می‌شد. مردم و صاحبان صنایع هر یک مالیات مربوط به خود را می‌پرداختند و FDA بودجه مستقلی داشت؛ اما متأسفانه در سال ۱۹۹۲ قانونی به تصویب کنگره ملی آمریکا رسید که بنا بر آن، هزینه انجام بخش بزرگی از مطالعات مربوط به تولید و عرضه فرآورده‌های دارویی مستقیماً از سوی بخش صنعت پرداخت می‌شد. به این ترتیب اگر بخش صنعتی از FDA می‌خواست مطالعه‌ای مروری با موضوع خاص انجام دهد، باید هزینه‌اش را خودش می‌پرداخت. این روند منجر به ایجاد روابطی ناسالم و حتی ناسالم‌تر نسبت به روابط پیشین موجود بین FDA و بخش صنعتی شد. متأسفانه از آن سال به بعد مسئولین اداره غذا و دارو همیشه می‌گویند ما باید با صاحبان صنایع مهربان و خوش‌رفتار باشیم، چون به ما پول می‌دهند و بدرفتاری با آن‌ها به معنی آجرشدن نان ماست! این باعث شد، بعضی فرآورده‌های دارویی سریع‌تر از حد معمول مجوز پخش بگیرند و برخی نیز بدون آن‌که شایستگی حضور در بازار را داشته باشند، این شانس را پیدا کنند که در معرض فروش قرار گیرند. صرف نظر از این‌که ادامه چنین روندی در طول سالیان اخیر موجب پیدایش برخی فجایع بی‌سابقه از نظر ایمنی مصرف دارو شده است، نفس این مسئله که ما هزینه مورد نیاز برای انجام مطالعات خود را مستقیماً از سرمایه‌داران و صاحبان صنایع دارویی دریافت کنیم، زشت و غیرقابل قبول است.

FRONTLINE: به‌عنوان یک کاندیدا برای عضویت در هیئت عالی‌رتبه FDA، نظرات جناب- عالی پیرامون اصلاح ساختار نظام نظارت بر تولید و توزیع دارو بسیار جالب و شنیدنی بود. به نظر شما چگونه می‌توان این اصلاحات را به ثمر نشان داد؟

ریموند ووزلی: اولاً باید عرض کنم که بنده مایه افتخار خود می‌دانم که به عنوان کاندیدای عضویت در هیئت مزبور معرفی شده‌ام. متأسفانه فرآیند اعمال این اصلاحات کمی پیچیده است. کارشناسان، چهره‌های برجسته کشور و مردمی که به کلیت این اصلاحات باورمندند، نظرات مختلف و بعضاً متضادی در این مورد دارند و بحث و بگو مگو در این رابطه زیاد است. کسانی هم‌چون سناتور کندی نمی‌خواهند به اشخاصی که مستقیماً از حوزه صنایع

دارویی بیرون آمده‌اند، برای تصدی پست کمیساریای عالی FDA رأی دهند، اما در مقابل بخش صنعت نیز به اشخاصی چون من که بیش‌تر از برخی کاندیداهای دیگر به مسئله سمیت و عوارض جانبی داروها اهمیت می‌دهند، بی‌میل و رغبت است. به این ترتیب به نظر نمی‌رسد من برای کاندیداتوری رأی کافی بیاورم.

FRONTLINE: دبیر تامسون چگونه به شما گفت که نمی‌توانید این پست را بپذیرید؟ او چه گفت؟

ریموند ووزلی: گفت که من هنوز هم از نظر او یکی از مناسب‌ترین کاندیداها هستم، اما با این حال، به دلیل برخی مصالح، مجموعه - و نه خود او به تنهایی - تصمیم گرفته است من کاندیدای نهایی نباشم. وی اشاره‌ای به این موضوع نکرد که کسی با شرکت من در انتخابات مخالفت کرده است یا خیر.

FRONTLINE: آیا سخنان ایشان به این معنا نبوده است که شما از طرف برخی از هیئت‌های مؤسس قوی دیگر مورد پذیرش واقع نشده‌اید؟ آیا مشکل اصلی این نبوده است؟

ریموند ووزلی: واضح است که در اغلب موارد کسانی که مستقیماً متعلق به بخش صنعت هستند و نیز افرادی که تکیه اصلی خود را، رسیدگی دقیق و بررسی موشکافانه پروفایل داروها به منظور تضمین نسبی ایمنی مصرف آن‌ها قرار می‌دهد، از طرف دولت برای تصدی پست کمیساریای FDA معرفی نمی‌شوند.

برای من بسیار مایه تأسف است که می‌بینم اشخاصی که به موضوع ایمنی مصرف غذا و دارو اهمیت زیادی می‌دهند و سلامتی مردم برای آن‌ها از هر چیز دیگری مهم‌تر است و در نتیجه اگر در جایگاه قانون‌گذار یا ضابط تشکیلاتی اداره غذا و دارو قرار گیرند، می‌توانند منشأ تغییرات مثبت قابل توجهی باشند، مجاز نیستند کاندیدا شوند. این‌که بگوییم ما باید تا حد ممکن از خطر گریزان و بیزار باشیم، اصلاً رویکرد مناسبی نیست. زیرا به هر حال مردم نیاز به مصرف دارو و غذا دارند و بدین‌لحاظ یک کارشناس ناظر موظف است میزان خطر بالقوه مصرف یک دارو یا فرآورده غذایی را با وزن مزایای آن بسنجد و بر این اساس، در مورد آن تصمیم بگیرد. اگر ما در فرآیند طراحی و تولید یک دارو صرفاً بر روی مسئله ایمنی مصرف و عوارض ناخواسته ناشی از آن تمرکز کنیم، بیش‌تر جانب خطر را گرفته‌ایم و کاری به مزایای مصرف آن نداریم.

FRONTLINE: به نظر جناب عالی اختلال توازن عملکرد و خصوصیات FDA نقشی در بروز این مشکلات ندارد؟

ریموند ووزلی: به اعتقاد من بودجه‌ای که در اختیار FDA قرار داده شده است، برای انجام مأموریت خطیر این نهاد کافی نیست، مضافاً بر این که موضوع دستمزد یا پاداش مصرف‌کننده^۱ نیز به آن تحمیل می‌شود. دستمزد مصرف‌کننده هزینه‌ای است که FDA را قادر می‌سازد نیروهای متخصص را برای فعالیت در بخش صنعتی استخدام نماید و در نتیجه عملاً گروهی از متخصصین علوم دارویی را که در استخدام خود FDA هستند و مسؤولیت حفاظت از امنیت دارو و نظارت بر روند تولید و عرضه آن در بازار دارویی را برعهده دارند، نادیده می‌گیرد. تعداد افراد متخصصی که برای مطالعه بر روی نزدیک به ۳۰۰۰ داروی موجود در بازار دارویی لازم است، بسیار بیش‌تر از ۱۷ یا ۲۰ نفر است - هرچند در حال حاضر ما تعداد بسیار زیادی از این متخصصین را در کشور خود سراغ داریم، اما متأسفانه از آن‌ها به درستی استفاده نمی‌کنیم. هم‌چنین تعداد تیم‌هایی که هم‌اکنون برای مطالعه در زمینه امنیت مصرف دارو در استخدام FDA هستند، مسلماً بسیار کم‌تر از آن چیزی است که انتظار می‌رود باید باشد. ما در این کشور یک نظام ایمنی مصرف دارو نداریم.

FRONTLINE: چرا بخش ایمنی دارو تا این اندازه تزلزل‌ناپذیر از خود مقاومت نشان داده است؟ چگونه این پدیده را توضیح می‌دهید؟

ریموند ووزلی: بودجه مورد نیاز FDA به وسیله گروهی از نمایندگان تبلیغاتی پارلمان که برای مصارف خاصی درخواست بودجه می‌کنند، تعیین می‌شود. طبق مذاکراتی که تاکنون انجام شده است، هزینه مربوط به دستمزد یا حقوق مصرف‌کننده باید صرف مطالعات مروری کارشناسان FDA شود. تا همین اواخر، از کل آن چه صنایع دارویی به عنوان دستمزد مصرف‌کننده می‌پرداختند، هیچ سهمی به بخش نظارت بر ایمنی مصرف دارو تعلق نمی‌گرفت. اکنون هم که ظاهراً مقدار کمی از این پول را - که به هیچ وجه کافی نیست - در اختیار بخش مزبور قرار داده‌اند، نتیجه آن همه فریادهایی بود که ما و همفکرانمان برای تشویق مسؤولین به نظارت بیش‌تر بر این حوزه کشیدیم؛ اما با این حال هنوز هم تا حصول وضعیت کاملاً مطلوب فاصله زیادی داریم.

¹ User fees

FRONTLINE: مفهوم نماینده تبلیغاتی پارلمان در زمینه ایمنی مصرف دارو چیست؟

ریموند ووزلی: این عبارت هیچ مفهومی ندارد! زیرا لابیست‌ها^۱ یا نمایندگان تبلیغاتی پارلمان هیچ خدمتی به بخش نظارت بر ایمنی مصرف فرآورده‌های دارویی و گیاهی نمی‌کنند. آن‌ها در خدمت صنعت هستند. صنایع دارویی هیچ‌گاه به تبلیغات برای توجه‌دادن هر چه بیشتر مسؤولین به موضوع ایمنی مصرف محصولات تولیدی‌شان نمی‌پردازند؛ آن‌ها تنها به دنبال این هستند که با توسل به تبلیغات گسترده و هنرمندانه، اعضای بخش نظارت بر تولید، توزیع و مصرف دارو را به صدور هرچه سریع‌تر مجوز پخش متمایل سازند. آن‌ها تبلیغات می‌کنند تا در کم‌ترین زمان ممکن به بازار دارویی راه یابند. این در حالیست که آگاهان جامعه و توده مردم مصرف‌کننده متأسفانه به طور یکپارچه و علنی نسبت به این وضعیت اعتراض نمی‌کنند و از مسؤولین نمی‌خواهند که روند موجود را متوقف سازند. اگر نگاهی به مقالات منتشر شده توسط انجمن پزشکی در چند سال اخیر بیندازید، به خوبی درمی‌یابید که نظام سلامت جامعه ما خطاهای حرفه‌ای بسیار زیادی داشته است. این نشان می‌دهد که ما باید برای حل این معضل بزرگ به دنبال یافتن راه‌کاری اساسی باشیم. باید شبکه نظارت بر ایمنی مصرف فرآورده‌های دارویی را در این کشور تقویت نمود و برای این کار نیز FDA باید بودجه مناسبی در اختیار داشته باشد؛ در این میان نمایندگان تبلیغاتی پارلمان نقش بسیار مهمی در تهیه بودجه دارند که متأسفانه قسمت اعظم آن را در اختیار بخش مطالعات مربوط به شناخت عوارض ناخواسته دارویی اداره غذا و دارو قرار نمی‌دهند.

FRONTLINE: شما به مدت پنج سال در FDA مشغول فعالیت بوده‌اید. اگر ممکن است برای ما و بینندگان برنامه توضیح دهید که در این مدت با چه فشارهایی برای تأیید پرونده یک دارو و صدور مجوز پخش برای آن مواجه بوده‌اید و این فشارها تا چه اندازه مانع از آن شد که بتوانید با یک دید مستقل و کاملاً بی‌طرف در مورد آن دارو قضاوت کنید؟

مایکل الاشوف^۲ - D. Ph. متخصص آمار حیاتی و کارشناس ناظر FDA به مدت پنج سال (از ۱۹۹۵ تا ۲۰۰۰ میلادی) او می‌گوید هنگامی متوجه شد که نمی‌تواند شخصیت و طرز فکر و شیوه عمل مستقل داشته باشد، که بر اثر ایراد برخی سخنرانی‌ها و ابراز نگرانی‌اش از صدور مجوز پخش برای یک داروی ضد آنفلوآنزا به نام Relenza®، به حاشیه رانده شد. در این مصاحبه که به تاریخ نوزدهم فوریه ۲۰۰۳ انجام پذیرفته است، الاشوف درباره فرهنگ

^۱ Lobbyists

^۲ Michael Elashoff

حاکم بر فرآیند صدور مجوز پخش فرآورده‌های دارویی در FDA و علت این که با ورود این دارو به بازار مخالف بوده است با FRONTLINE گفتگو کرده است: در بیش‌تر موارد وقتی پرونده یک فرآورده دارویی جدید به FDA می‌آید، پیش‌فرض همگان این است که ایمن و کارآمد شناخته می‌شود و به احتمال زیاد مجوز پخش دریافت می‌کند. در نتیجه اگر شما به هنگام مطالعه پرونده اطلاعات مربوط به محصول دارویی به اشکالی برخورد کنید، سایر اعضای هیئت نظارت و مدیریت FDA چندان علاقه‌مند نیستند که آن را مورد بررسی و ریشه‌یابی قرار دهند، زیرا انجام این کار نیازمند صرف زمان و هزینه مادی فراوان است و باعث تأخیر افتادن زمان صدور مجوز پخش دارو خواهد شد. از سوی دیگر وقتی زمان نوشتن گزارش رسمی فرا می‌رسد، مدیریت سازمان از ما می‌خواهد لحن نوشتار خود را در مواردی که احساس می‌کنیم مانعی در برابر صدور مجوز و اشکالاتی در پرونده دارو وجود دارد، تا حد ممکن ملایم‌تر کنیم و اگر کسی در جایی از گزارش خود به برخی از اشکالات موجود اشاره نموده باشد، قبل از قرار دادن گزارش در بخش بایگانی، آن صفحات را از گزارش حذف می‌سازند. این اقدامات به مدیریت کمک می‌کند تا هرگاه لازم شد، به سادگی بتواند عملکرد خود را در زمینه صدور مجوز توجیه نماید.

FRONTLINE: دامنه چنین پدیده‌ای تا چه اندازه گسترده است؟

مایکل الاشوف: متأسفانه باید بگویم این پدیده نسبتاً فراگیر است. ببینید! داروهای زیادی وجود دارند که از پروفایل ایمنی و کارایی خوبی برخوردار هستند، اما داروهایی نیز وجود دارند که فشارهایی از این قبیل، به ناظران و مسؤولین بررسی پرونده آن‌ها وارد می‌شود تا مدیریت عالی اداره غذا و دارو به هنگام بازخواست دولت بتواند به سادگی عملکرد نادرست خود را در زمینه صدور مجوز پخش برای چنین فرآورده‌هایی توجیه نماید. به همین دلیل است که می‌گویم این پدیده ناسالم متأسفانه بسیار شایع است.

FRONTLINE: آیا فشاری که در این مورد به شما وارد می‌شد، آراسته به لطایف‌الحیل و زیرکانه بود یا صریح و روشن؟

مایکل الاشوف: فکر می‌کنم در پاسخ به سؤال قبل به قدر کافی صراحت به خرج دادم. مقامات مسؤول ارشد سازمان به ما می‌گفتند: «در گزارش نویسی که با تأیید ورود این دارو به بازار مخالف هستی یا با این مسئله مشکل داری؛ فقط بنویس فلان بخش از داده‌های پرونده

برایت مبهم بوده و نمی‌توانسته‌ای در مورد آن قاطعانه قضاوت کنی. « ببینید! کلام کاملاً صریح است . . . روند معمول این است که در آغاز فرآیند بررسی پرونده یک فرآورده دارویی جدید مدیر بخش به سراغ ناظرین می‌آید، و با صدای بلند می‌گوید: «از نظر من هیچ مانعی وجود ندارد که ما مجوز پخش این فرآورده را صادر کنیم. البته ممکن است شما در حین مطالعه دقیق پرونده به برخی اشکالات و نقایص کوچک و کم اهمیت برخورد کنید، اما مطمئناً این اشکالات به اندازه‌ای نگران‌کننده نخواهند بود که ما را از صدور مجوز بازدارند. »

خب ملاحظه کنید، با این طرز فکر که از بالا به ما دیکته می‌شود، هر یک از اعضای هیئت بازبینی پرونده یک دارو، به این نتیجه می‌رسد که در هر حال این فرآورده دارویی به بازار وارد خواهد شد و در نتیجه تمایل چندانی به طرح آن اشکالات به اصطلاح کوچک و کم-ارزش در جلسات بحث و مذاکره کارشناسان با مدیران سازمان نخواهد داشت و تلاش برای ممانعت از تصویب پیشنهاد توزیع گسترده آن در سطح جامعه را عبث و بیهوده خواهد یافت. در حالی که اگر شما به عنوان یک ناظر یا بازرس پرونده ادعا کنید یک فرآورده دارویی از ایمنی و کارآیی مناسبی برخوردار است، کسی با شما بر سر نظرتان بحث نمی‌کند و دست به انتقاد یا بازخواست نمی‌زند.

FRONTLINE: چه عاملی باعث شد FDA مجوز پخش Relenza® را علی‌رغم همه شواهدی که دال بر نادرستی این کار بود، صادر نماید؟

مایکل الاشوف: این دارو به‌عنوان یک فرآورده مؤثر در درمان آنفلوآنزا، به‌وسیله شرکت Glaxo Wellcome طراحی و فرموله شد. ظاهراً شرکت مزبور با انجام مطالعات و کارآزمایی-های گسترده ثابت کرده بود که محصول جدیدش می‌تواند بسیاری از علائم آنفلوآنزا را مانند تب به خوبی کنترل نماید و به بیمار این توانایی را ببخشد که سریع‌تر به زندگی معمول روزمره خود بازگردد و فعالیت‌های روزانه‌اش را زودتر از سر گیرد. این وعده شرکت Glaxo Wellcome در مورد Relenza® بود.

FRONTLINE: مسؤولیت شما در بررسی پرونده Relenza® چه بود؟

مایکل الاشوف: مسؤولیت من در این پرونده بسیار گسترده بود. من مسؤول بازبینی داده‌های مربوط به کارآزمایی‌های بالینی بودم. باید بررسی می‌کردیم که اولاً این داده‌ها می‌تواند دال بر برخورداری دارو از کارایی و ایمنی مناسب باشد یا خیر؛ ثانیاً باید برآورد مناسبی از میزان اثربخشی درمانی دارو به دست می‌آوردیم و در نهایت باید مزایا و خطرات ناشی از مصرف دارو را ارزیابی می‌کردیم.

FRONTLINE: ایراد شما به Relenza® چه بود؟

مایکل الاشوف: خیلی ساده بود. داده‌های حاصل از کارآزمایی‌های بالینی نشان می‌داد، این دارو در جمعیت ساکن ایالات متحده مؤثر نبوده و حتی اثراتی نزدیک به مطلوب نداشته است. اگر در نظر بگیرید که طول دوره بیماری آنفلوآنزا بین هفت تا ده روز طول می‌کشد، این انتظار زیادی نخواهد بود که Relenza® به‌عنوان یک داروی ضد آنفلوآنزا لاقط شدت علائم بیماری را برای یک نیمیروز یا حتی مدتی کوتاه‌تر از آن کاهش دهد، اما داده‌ها و مطالعات آماری نشان می‌داد همین مقدار اثربخشی نیز از این دارو مشاهده نشده است. طبق مندرجات پرونده، میزان کارایی دارو تقریباً با دارونما برابر بوده و نگرانی‌هایی نیز از بابت واکنش‌های ناخواسته دارویی، به ویژه در افراد مبتلا به بیماری‌های زمینه‌ای ریه مطرح بود. پذیرش این میزان خطر بالقوه در برابر تنها مزیت استفاده از دارو که کاهش علائم یک بیماری خود محدودشونده به نام آنفلوآنزا برای مدت کم‌تر از یک روز بود، برای بسیاری از افراد ممکن نیست.

FRONTLINE: دارو چگونه از بازار دارویی جمع‌آوری شد؟ شما بر چه اساس به جمع‌بندی فوق در مورد Relenza® رسیدید؟

مایکل الاشوف: در بزرگترین و تنها کارآزمایی بالینی انجام شده در سراسر ایالات متحده، با محوریت این فرآورده، مشخص شد که دارو هیچ‌گونه اثر مثبتی در جهت کنترل یا درمان علائم و پیامدهای بیماری نداشته است. در نتیجه عملاً میان آن و دارونما تفاوتی از نظر اثربخشی مشاهده نشده است.

FRONTLINE: آن‌چه عامل اصلی نگرانی شما در مورد این دارو به شمار می‌رفت و تا روزی که دارو وارد بازار شد و پس از آن نیز دل‌مشغولی عمده شما به‌عنوان یکی از بازرسان پرونده دارو را تشکیل می‌داد، چه بود؟

مایکل الاشوف: متأسفانه مصرف Relenza® با ریسک بالای برونکوسپازم یا تنگی مجاری تنفسی همراه بود. این عارضه در چند نفر از کسانی که در کارآزمایی‌های بالینی شرکت داشته‌اند و دارو را دریافت نموده‌اند، مشاهده شده است. لازم به ذکر است که با توجه به حجم بسیار اندک جمعیت آماری مورد مطالعه، بروز عارضه ذکرشده در بالا در میان چند نفر نیز از اهمیت تشخیصی بالایی برخوردار است. به‌علاوه شرایط انجام این کارآزمایی‌ها کاملاً کنترل شده بوده و اشخاص مورد مطالعه، در تمام طول مدت کارآزمایی‌ها تحت مراقبت شدید و نظارت

پزشک بوده‌اند. این بدین معناست که احتمالاً شدت بروز عارضه فوق پس از ورود دارو به بازار و فرارگرفتن آن در معرض استفاده توسط یک جمعیت بسیار بزرگ‌تر، بیش‌تر خواهد شد.

FRONTLINE: چرا عارضه‌ای مانند برونکوسپازم تا این اندازه باید برای شما ایجاد نگرانی کند؟

مایکل الاشوف: برونکوسپازم یک عارضه بالقوه کشنده بوده و شیوع آن در افرادی که مبتلا به بیماری‌های زمینه‌ای دستگاه تنفس - مانند آسم - هستند، بیش‌تر مشاهده می‌شود. درست پس از پخش دارو در بازار، چند مورد گزارش از مرگ افراد مبتلا به آسم و سایر بیماری‌ها و اختلالات زمینه‌ای ریه بر اثر مصرف آن، به دست آمد.

FRONTLINE: به نظر می‌رسد این دارو چندان شما را تحت تأثیر خود قرار نداده است؛ درست است؟ فرآیند مطالعه و بازبینی پرونده Relenza® در مجموع چه تأثیری بر جنابعالی داشته است؟

مایکل الاشوف: برای من این بسیار نکته جالبی بود که Relenza® در واقع دارونمایی با عوارض جانبی محسوب می‌شد. این است خلاصه تأثیرپذیری من از پروژه بررسی پرونده اطلاعات این دارو. . . .

FRONTLINE: به‌عنوان یکی از اعضای هیئت بررسی پرونده Relenza® آن‌چه به کمیته مشورتی ارائه کردید، چه بود؟

مایکل الاشوف: به کمیته گفتم که از نظر من، دارو نه تنها بی‌اثر است و نمی‌تواند علائم یا پیامدهای بیماری آنفلوآنزا را کنترل کند، بلکه حتی در جمعیت آماری پرخطر مورد مطالعه قرار گرفته، از نظر اثربخشی ضعیف‌تر از دارونما نیز عمل کرده است. پس از اعلام نظر من، اعضای کمیته شور کردند و با اکثریت قریب به اتفاق ۱۳ در برابر ۴، پیشنهاد صدور مجوز پخش برای این دارو را رد نمودند.

FRONTLINE: آیا شما تنها کسی بودید که نتایج بررسی‌های خود را با اعضای کمیته مشورتی در میان گذاشتید، یا افراد دیگری نیز در آن جلسه نطق کردند؟

مایکل الاشوف: هیئتی به نمایندگی از طرف شرکت تولیدکننده در جلسه با کمیته مشورتی شرکت کرده و از محصول خود دفاع نمودند. یکی از اساتید برجسته رشته پزشکی

عضو هیئت عالی نظارت بر تولید، توزیع و مصرف داروی FDA در جلسه حضور داشت و Relenza® را یک داروی مرزی^۱ نامید که هم می‌توان آن را برای عرضه در بازار دارویی مجاز دانست و هم می‌توان مجوز عرضه آن را صادر نکرد.

FRONTLINE: آیا این مذاکرات طرف‌های درگیر دیگری نیز داشت؟

مایکل الاشوف: در مجموعه کمیته مشورتی، چند نفر از متخصصین بیماری آنفلوآنزا حضور داشتند. آن‌ها مدتی به بحث در مورد این‌که چرا دارویی که در مطالعات اولیه مؤثر بر ضد این بیماری تشخیص داده شده است، هم‌اکنون دیگر تأثیری از خود نشان نمی‌دهد، پرداختند و نهایتاً اعلام کردند که مصرف دارو و نتایج کارآزمایی‌های بالینی نتوانسته است بر ما روشن سازد که ایمنی مصرف و کارایی آن تا چه اندازه است.

FRONTLINE: دلایلی که حضرت‌عالی در جلسه مشترک با اعضای کمیته مشورتی مطرح نمودید، تا چه اندازه از سوی اعضای کمیته به عنوان عاملی مطلوب، قانونی و قابل قبول برای قضاوت و تصمیم‌گیری دانسته شد؟

مایکل الاشوف: این سؤال را باید از خود اعضای کمیته بپرسید که به اظهارات من چه نمره‌ای تعلق گرفته و این پیشنهاد تا چه اندازه مورد قبول آن‌ها واقع شده است. با این حال تصور می‌کنم استدلالات من یکی از معدود مواردی بود که نقاب از چهره پرنقش و فریب‌کار این فرآورده دارویی برداشت و چهره حقیقی آن را به مردم و مسؤولین نشان داد. من سخت امیدوار هستم که بالأخره روزی فرا رسد تا چنین باورهایی اندیشه و جان نسل یا نسل‌های پی‌درپی از انسان‌ها را تسخیر کرده باشد. اگر چنین شرایطی بر جو جامعه حاکم شود، جریان به‌کلی تغییر خواهد کرد و نظام فکری نوینی بر جای نظام پوسیده کهنه خواهد نشست و آن-گاه حتی اگر من و امثال من هم نباشیم که بخواهیم چنان گزارش‌های رسمی بنویسیم، مردم و مسؤولین به باری یکدیگر، مسیر صحیح را به درستی درخواهند یافت.

FRONTLINE: شما در خلال سخنانتان به کارآزمایی‌های بالینی که در مطالعات طراحی و تولید داروی ایالات متحده مورد استفاده قرار می‌گیرند، اشاره کردید. آیا می‌توان در سایر مناطق و کشورهای جهان نیز به طراحی و انجام مطالعاتی قوی‌تر و کارآمدتر پرداخت؟

¹ Borderline drug

مایکل الاشوف: دو نمونه دیگر نیز از این مطالعات، یکی در استرالیا و دیگری در اروپا طراحی شده و به اجرا درآمده است که در هر دو مورد، دارو تا حدودی کارآیی داشته است. یکی از موضوعات مهم این است که چرا Relenza® در میان مردم امریکا کاملاً بی‌اثر بوده است؛ به نظر می‌رسد یکی از دلایل احتمالی مشاهده چنین نتایجی، پوشانده شدن اثرات دارو به‌وسیله برخی فرآورده‌های دارویی - مانند تایلنول، آسپیرین و شربت ضدسرفه - باشد که افراد برای تسکین علائم آنفلوانزا مصرف می‌کنند. به بیان دیگر Relenza® نمی‌تواند آن دسته از علائم را که به‌وسیله این داروهای پرمصرف OTC قابل کنترل نیست، تسکین بخشد و حداکثر محدوده عمل آن مشابه داروهای مذکور است. این در حالیست که در اروپا به این دلیل که مردم معمولاً از این داروهای کنترل‌کننده علائم کم‌تر استفاده می‌کنند، وقتی شروع به مصرف Relenza® می‌نمایند، بهتر متوجه اثر دارو می‌شوند.

FRONTLINE: بعد از اتمام جلسه با اعضای کمیته مشورتی چه اتفاقی برایتان افتاد؟

مایکل الاشوف: روز بعد از جلسه، چند نفر از طرف مدیریت FDA به سراغ من آمدند و ضمن سرزنش کردن من به دلیل آن‌که باعث شده بودم، اعضای کمیته با صدور مجوز برای ورود Relenza® به بازار دارویی مخالفت کنند، اظهار داشتند که از این به بعد اجازه شرکت در هیچ‌یک از جلسات کمیته مشورتی برای تصمیم‌گیری در مورد صدور مجوز پخش یک دارو را نخواهم داشت. در همان زمان من مسؤولیت بازبینی پرونده داروی دیگری به نام Tamaflu® را هم به عهده داشتم و باید برای انجام آن خود را مهیا می‌ساختم، اما مدیریت سازمان تصمیم گرفت، آن را به کس دیگری بسپارد؛ شاید چون از این می‌ترسید که من درست مثل Relenza® با Tamaflu® برخورد کنم و باز هم برای ورود آن به بازار درددسری تولید نمایم.

FRONTLINE: فکر می‌کنید چه شخص یا اشخاصی پشت سر این دستور مدیریت FDA بودند؟ چه کسانی می‌خواستند شما در این موقعیت شغلی باقی نمانید؟

مایکل الاشوف: مدیریت ارشد FDA از طریق رئیس من، این خبر را به من اطلاع داد. اگرچه رئیس بخش با ادامه حضور من در آن پست موافق بود و باطناً نمی‌خواست دستور آن‌ها را اجرا کند، اما نمی‌توانست؛ چون در این صورت باید با بخش بزرگی از مدیران رده بالای سازمان درگیر می‌شد و او در شرایطی نبود که بتواند آن‌ها را به پس گرفتن دستور خودشان متقاعد کند.

۳۵۲ به جای آزمایش روی حیوان

FRONTLINE : وقتی این خبر را شنیدید و علت عزل خود را از مقامتان دانستید، چه احساسی در مورد تشکیلاتی که عضو آن بودید، پیدا کردید؟

مایکل الاشوف: می‌توانم بگویم من واقعاً نسبت به اصلاح گرایش‌ها و رفتارهای نادرستی که در میان اعضای سازمان دیده می‌شد، ناامید شدم. قبلاً با مواردی برخورد کرده بودم که یک دارو علی‌رغم پاره‌ای از عوارض نامطلوب و نگران‌کننده، مجوز پخش دریافت کرده باشد، اما این یکی دیگر اصلاً سابقه قبلی نداشت. تا آن‌جا که به یاد دارم، اداره غذا و دارو هیچ‌گاه فرآورده‌ای را که مانند Relenza® تقریباً بی‌اثر بوده، عوارض نامطلوب متعدد داشته و در جلسه اعضای کمیته مشورتی نیز با صدور مجوز پخش برای آن مخالفت شده، هیچ‌گاه وارد بازار نمی‌کرده است. این، از نظر شخصی برای من بسیار ناامیدکننده بود! با این همه فهمیدن این مسئله که این اقدامات با چه انگیزه‌هایی صورت می‌گیرد، کار چندان ساده‌ای نیست. من اصلاً نمی‌توانم این مسئله را هضم کنم که کارشناسان FDA به دارویی مجوز پخش می‌دهند که نه تنها هیچ اثری ندارد، بلکه از نظر پروفایل سمیت و عوارض جانبی وضعیت کاملاً نامطلوبی داشته است. در بهترین حالت می‌توان گفت Relenza® می‌تواند تنها به مدت یک روز علائم بیمار را تخفیف می‌دهد و این در حالی است که دوره بیماری آنفلوانزا ۱۴ روزه است و یک روز تخفیف علائم فرق چندانی به وجود نخواهد آورد.

FRONTLINE : حالا چه اصراری است که حتماً فرآورده‌ای با این شرایط مجوز پخش دریافت کند؟ آن هم درست در وضعیتی که اکثریت اعضای کمیته مشورتی با ورود آن به بازار دارویی مخالفت کرده‌اند؟!

مایکل الاشوف: این درست همان چیزی است که من از آن سر در نمی‌آورم. یک معمای بامزه!

FRONTLINE : فکر می‌کنید چرا این مشکلات گریبان‌گیر شما شد؟ معنای این طرز برخورد مدیران FDA چیست؟

مایکل الاشوف: من احساس می‌کنم با توجه به این‌که شرکت دارویی Glaxo هزینه زیادی برای طراحی و ساخت این فرآورده دارویی پرداخت کرده است، طبیعتاً با هر کس یا هر نهادی که بخواهد در برابر دست‌یابی آن به سود حاصل از تلاش و فعالیت خود، مانع‌تراشی کند و زمینه را برای متضرر شدن آن فراهم نماید، به شدت برخورد می‌کند و می‌کوشد تا مسبب این وضعیت را به سختی مجازات کند و زندگی دشواری را برای آن‌ها به وجود آورد. اگر این، دلیل مشکلاتی که برای من به وجود آوردند، نیست، پس چه چیزی موجب آن شده

است؟ در گذشته وقتی بازرسان FDA در پرونده حاوی اطلاعات یک فرآورده دارویی جدید تولیدشده به وسیله یک کمپانی دارویی بزرگ مانند فایزر و ... مشکلاتی پیدا می‌کردند و با صدور مجوز پخش برای آن فرآورده مخالفت می‌نمودند، شرکت تولیدکننده، مجاز بود، ظرف مدت زمانی معین به رأی هیئت بازرسی FDA اعتراض نموده و متن شکایت‌نامه خود را به صورت رسمی تحویل ریاست کل سازمان غذا و دارو یا رئیس بخش بازرسی پرونده دارویی مورد نظر بدهد. این اعتراض مورد بررسی قرار می‌گرفت و نتایج رسماً از سوی FDA به شرکت مربوطه ابلاغ می‌گردید. خیلی از اوقات به هنگام بررسی متن شکایت‌نامه‌ها رؤسای بخش‌های بازرسی به سراغ تک‌تک افرادی که مسؤولیت بازرسی پرونده را به‌عهده داشتند، رفته و از همان ابتدا این پرسش را مطرح می‌ساختند که چرا مانع از صدور مجوز پخش داروی مزبور شدید!

FRONTLINE: آیا در چنین مواردی ممکن بود خطری متوجه بازرسان FDA شود؟

مایکل الاشوف: واضح است که وقتی شما مانع از سودآوری محصولات یک شرکت دارویی عظیم و عامل متضرر شدن آن شوید، هم برای پرسنلی که در استخدام شما هستند مشکل به وجود می‌آید و هم از نظر تبلیغاتی چنین رویدادی به نفع شما نخواهد بود. وقتی پرسنل متخصص شما از نظر علمی به قدری قدرتمند باشد که بتواند در مورد پرونده تمام فرآورده‌های دارویی جدیدی که برای کسب مجوز پخش، به FDA تسلیم می‌شود، مستقل از هرگونه تحمیل و القای فکری یا تطمیع و تهدید به‌خوبی بیندیشد و تصمیم بگیرد، قطعاً به‌وسیله کسانی که منافع کوتاه‌مدت و بلندمدتشان به‌واسطه عملکرد وی در معرض خطر قرار گرفته است، بایکوت می‌شود. سرمایه‌داران بزرگ هرگز در برابر چنین شیوه عملکردی ساکت نمی‌نشینند.

FRONTLINE: آیا احساس می‌کنید، وقتی می‌خواهید عقیده خود را درباره موضوعی بیان کنید و به ابراز حقیقتی بپردازید، شما را به خاطر نوع بینش یا نظریاتتان مورد تنبیه قرار می‌دهند؟

مایکل الاشوف: بله درست است. من به خاطر طرز نگرش خود نسبت به دارویی که تقریباً هیچ اثربخشی ندارد، تنبیه شدم و این، از یک جهت کمی احمقانه به نظر می‌رسد! با این حال به نظر من این اتفاقات بیش از آن‌که به منزله تنبیهی سخت برای من باشد، تشویقی بود برای آن‌که سازمان را ترک کنم، زیرا که من در همه انواع آزمون‌های ارزیابی عملکرد و مطالعات مروری انجام شده در FDA، بالاترین نمرات و درجات را کسب کرده بودم. بنابراین

مسئولین سازمان از نظر حرفه‌ای یا علمی مستمسکی در اختیار نداشتند تا علیه من از آن استفاده کنند و به همین دلیل هم کوشیدند تا روزه‌روز شرایط حیات شغلی مرا برایم دشوارتر و دشوارتر سازند و محدودیت‌های کاری بیش‌تری را بر من تحمیل نمایند؛ به عنوان مثال اجازه ندادند از آن به بعد پرونده‌های دارویی بحث‌انگیز را من بازرسی کنم؛ مرا از شرکت و اظهارنظر در جلسه کمیته مشورتی بازداشتند؛ از طرح نظریاتم در پرونده‌های دارویی تحت بررسی و بایگانی‌شده جلوگیری کرده و آن‌ها را حذف نمودند یا به بخش نظرات اضافی انتقال دادند.

FRONTLINE: از آن‌چه بر سر جنابعالی آمد، در مورد FDA، فرهنگ حاکم بر آن و میزان گرایش مدیریت و سیاست‌های کلان این سازمان نسبت به حقیقت‌طلبی، راستی و درستی، تلاش برای تضمین ایمنی مصرف فرآورده‌های دارویی و غذایی و حفظ امانت و ادای صحیح وظایف تعیین شده چه پیامی دارد؟

مایکل الاشوف: به اعتقاد من این‌گونه رویدادها به مردم هشدار می‌دهد که نباید انتظار داشته باشند که داروهای نسخه‌ای عرضه‌شده در بازار دارویی، همگی از نظر اثربخشی، کارایی و پروفایل عوارض جانبی مطابق استانداردهای رسمی تعیین‌شده برای یک فرآورده قابل ارائه به بازار بر اساس قانون مصوب کنگره باشند؛ من مطمئن نیستم که کسی بتواند در چارچوب ساختارهای موجود، برای افزایش اعتماد مردم نسبت به مصرف این‌گونه فرآورده‌ها، قدم مثبتی بردارد. منظورم این است که اگر فردا برای شما دارویی تجویز شد، به سادگی نمی‌توانید به عقب بازگردید و داده‌های مربوط به کارآزمایی‌های بالینی پایه‌ای انجام شده در مورد آن را ببابید و احیاناً به نتایج متفاوتی دست یابید. وقتی شما دارویی را مصرف می‌کنید، فرض را بر این مبنا می‌گذارید که همه مزایا و مضرات مترتب بر مصرف آن مشخص و در برچسب موجود بر روی ظرف دارو قید شده و پزشک معالجتان از آن آگاهی دارد. پس در واقع بیش‌تر بر اساس حسن‌ظنی که نسبت به آژانس‌های نظارتی جامعه دارید، عمل می‌کنید. جالب است بدانید که اطلاعات مربوط به آزمون ارزیابی مزایا و معایب مصرف Relenza® هیچ‌گاه در برچسب‌های روی ظرف دارو نوشته نشد و در اختیار مردم قرار نگرفت و این تنها مورد نبوده و نیست. چنین حوادث ناخوشایندی متأسفانه در مورد کلیه فرآورده‌های دارویی که با موانعی برای عرضه گسترده در بازار دارویی مواجه هستند و در پرونده آن‌ها اشکالاتی اساسی به چشم می‌خورد، روی داده و هم‌چنان نیز روی می‌دهد و تا زمانی که چنین جوی بر سازمان غذا و دارو حاکم باشد، بعید می‌دانم اشخاصی چون من که از وجود چنین شرایطی ناخشنود

هستند، بتوانند باقی ماندن در محیط سازمان را تاب بیاورند و سرانجام نیز مجبور خواهند شد، آن‌جا را ترک نمایند.

FRONTLINE : همکاران شما در FDA، چه واکنشی نسبت به اظهارنظران پیرامون Relenza® در جلسه کمیته مشورتی نشان دادند؟

مایکل الاشوف: آن‌ها از پایداری و ایستادگی من در برابر فشارهای موجود خوش‌حال بودند، اما در عین حال روی این مسئله نیز تأکید داشتند که اگر به جای من بودند، چنین کاری نمی‌کردند و دوستانه مرا مورد نصیحت و خیرخواهی خود قرار می‌دادند و ادامه چنین روندی را برای آینده حرفه‌ای من مشکل‌ساز می‌دانستند. بنابراین از یک طرف این مایه سربلندی و خشنودی من بود که افراد دیگری هم هستند که اقدامات مرا پسندیده و از آن پشتیبانی کنند و از سوی دیگر باعث دلسردی و نومیدی بود که هیچ‌یک از آن افراد، حاضر نبودند گامی به جلو بردارند و درست همان‌طور که به زبان، از مبارزه ما حمایت می‌کنند، در عمل نیز نشان دهند که دل در گرو دست‌یابی به اهداف این مبارزه دارند.

FRONTLINE : پس با توجه این توضیحات، از نظر شما عدم مقاومت در برابر فشار ناشی از شرایط نامطلوب حاکم بر طرز نگرش و برخورد مسؤولین ارشد سازمان غذا و دارو، به منزله شانه‌خالی کردن از زیر بار مسؤولیت نظارت بر کیفیت محصولات دارویی عرضه شده به بازار است؛ درست است؟

مایکل الاشوف: در حقیقت این مسؤولیت هر بازرسی است که به بررسی و بازبینی پرونده‌های اطلاعاتی مربوط به فرآورده‌های دارویی جدید می‌پردازد. چنین کسی موظف است داده‌های موجود در پرونده را مورد بازبینی دقیق و موشکافانه قرار دهد، مزایا و خطرات مترتب بر مصرف فرآورده‌های مزبور را ارزیابی نماید و براساس نتایج این بازبینی به تصمیم‌گیری در مورد امکان صدور یا عدم صدور مجوز پخش برای فرآورده مزبور بپردازد. درست به این دلیل که من احساس می‌کردم، این قانون نانوشته که پرونده اطلاعات یک دارو را باید با حداکثر سرعت و در کوتاه‌ترین زمان مورد بازبینی قرار داد و بلافاصله مجوز پخش آن را در بازار صادر کرد، قاعده‌ای نادرست و غیرقابل قبول است، تصمیم گرفتم یک بازبینی پرونده واقعی انجام دهم. بنابراین وقتی متوجه شدم مصرف Relenza® بی‌فایده است و می‌تواند برای سلامتی مردم زیان‌آور باشد، خود را موظف دیدم که نظر خود را با مردم در میان بگذارم.

FRONTLINE: می‌توان باور داشت که این اقدامات جنابعالی بیش‌تر ناشی از احساس وظیفه اخلاقی بوده است؟ به نظر می‌رسد شما با انجام این کار به ندای وجدان اخلاقی خود پاسخ مثبت داده‌اید.

مایکل الاشوف: من هیچ‌وقت عملی را که به آن اعتقادی ندارم انجام نمی‌دهم. تعجب می‌کنم از کسانی که ادعا می‌کنند، به کرات مشاهده کرده‌اند که در یک تشکیلات اداری، از ضوابط قانونی تخطی می‌شود، اما با این حال ساکت می‌نشینند و نسبت به آن واکنشی نشان نمی‌دهند یا عملی را انجام می‌دهند که آن را قلباً نادرست می‌دانند. به نظر من از این افراد باید پرسید دلیل انجام کارهایی که انجام می‌دهند، چیست! آیا اشکال از FDA است؟ همه می‌دانیم که FDA مشکل بزرگ و فراگیری دارد. مشکلی که سایه خود را بر سراسر فرهنگ حاکم بر ذهن و وجدان اشخاصی که مسؤولیت بازبینی پرونده‌های دارویی را بر عهده دارند، گسترده است. من احساس می‌کردم مسؤولین امر مایل نیستند این مسئله را به این زودی‌ها حل کنند و به همین خاطر نیز تصمیم گرفتم سازمان را ترک کنم.

FRONTLINE: آیا در ساختار ذهنی و روحی مدیران ارشد FDA جایی برای طرح اخبار ناخوشایند در مورد یک فراورده دارویی وجود دارد، یا این‌که مسؤولین دوست دارند تنها اخبار خوش را بشنوند؟!

مایکل الاشوف: در مورد محصولات کمپانی‌های دارویی کوچک مانند برخی شرکت‌های تولیدکننده فراورده‌های بیوتکنولوژیک، تا حدودی سختگیری می‌شود و زمینه برای بررسی دقیق و صحیح پرونده و ارزیابی بیطرفانه مزایا و معایب مصرف آن بیش‌تر فراهم است، اما وقتی پای کمپانی‌های غول‌آسا در میان باشد، دیگر باید عملاً عقل، وجدان و تعهد کاری را تعطیل نمود و مثل یک ماشین یا ربات برنامه‌ریزی شده تنها به تأمین خواسته‌های سرمایه‌گذاران شرکت مزبور و مدیران رده‌بالای سازمان پرداخت. به این ترتیب فرآیند بازبینی پرونده به فرآیند دیگری به‌نام تصویب پیشنهاد عرضه دارو به بازار تغییر ماهیت می‌دهد!

FRONTLINE: به نظر شما چرا FDA چنین رویکردی را دنبال می‌کند؟

مایکل الاشوف: خب، در گذشته کمپانی‌های تولیدکننده دارو نقشی در تأمین منابع مالی مورد نیاز برای تحقیقات و مطالعات FDA نداشتند؛ بودجه سازمان را دولت تأمین می‌نمود و به‌همین دلیل سازمان خود را از نظر اقتصادی وابسته به کمک شرکت‌ها احساس نمی‌کرد؛ اما الآن وقتی پرونده یک فراورده دارویی برای بررسی به FDA آورده می‌شود، حجم بالایی دستمزد مصرف‌کننده با آن همراه است. من حدس می‌زنم مدیریت سازمان روزبه‌روز به

کمک مالی شرکت‌ها وابستگی بیشتری پیدا می‌کند و به همین دلیل از این بیم دارد که مبادا در اثر افزایش شدت سختگیری‌ها این پشتوانه مالی را از دست بدهد و امکانات لازم را برای ادامه حیاتش نداشته باشد. وقتی من در سال ۱۹۹۵ به استخدام FDA درآمد، فشار به اندازه آن‌چه در سال خروج من از سازمان، یعنی سال ۲۰۰۰ برقرار بود، احساس نمی‌شد. پس قطعاً می‌توان گفت طی این پنج سال برخی مناسبات قدیمی از میان رفته و شرایط و مناسبات تازه‌ای برقرار شده است که با همراهی موضوع مصوبه حقوق یا دستمزد مصرف‌کننده، زمینه را برای ایجاد وضعیت کنونی فراهم نموده است.

FRONTLINE: آیا می‌توانید این ادعای خود را ثابت کنید یا این‌که این، تنها یک احساس است؟ می‌دانید چرا این سؤال را می‌پرسم؟ چون وقتی با یکی از صاحب‌نظران FDA صحبت می‌کردیم، ضمن سخنانش روی این نکته، به شدت تأکید کرد که چنین ادعایی صادق نیست و برای FDA هیچ تفاوتی نمی‌کند که از کجا بودجه خود را تأمین کند و هیچ‌گونه وابستگی مالی اجتناب‌ناپذیر به شخصی یا نهادی اعم از دولتی یا غیردولتی ندارد.

مایکل الاشوف: فکر می‌کنم بیش‌تر کارشناسان و صاحب‌نظران عضو FDA که شما با آن‌ها مصاحبه می‌کنید، به‌خوبی به این مطلب تظن داشته باشند که شرکت‌های داروسازی بزرگ، تأثیر غیرقابل انکاری بر روند بررسی پرونده اطلاعات داروها و صدور مجوز پخش برای آن‌ها دارند. این چیزی است که تقریباً همه از آن آگاهی دارند. اگر کسی صحت این سخن مرا رد کند، احتمالاً تجربه چندانی در زمینه مطالعه و تصویب پروفایل‌های دارویی ندارد. تقریباً در تمام مواردی که پرونده یک فرآورده دارویی جدید تولیدشده به وسیله یک کمپانی بزرگ مشکلاتی دارد و تصویب آن با موانعی روبه‌روست، سیل عظیمی از شکایت و اعتراض مدیران شرکت مزبور، به سوی هیئت اجرائیه FDA سرازیر می‌شود و فشار شدیدی به بازرسان وارد می‌آید تا به هر نحو که شده - مانند حذف برخی پیشنهادها و نظرات بازرسان در مورد خصوصیات فرآورده مورد مطالعه یا اعمال تغییرات وسیع در متن گزارش حاصل از بازرسی - با تصویب پیشنهادنامه عرضه گسترده دارو به بازار موافقت نمایند. مسئله دستمزد مصرف‌کننده ممکن است مستقیماً یا به شکل غیرمستقیم این تأثیرات را تقویت نماید.

FRONTLINE: با توجه به بررسی‌هایی که ما تاکنون انجام داده‌ایم، مشخص شده است که برخی از بازرسان FDA روحیه بالایی ندارند و احساس نومیدی و دلسردی می‌کنند، زیرا بارها شاهد این بوده‌اند که نظرات آن‌ها از طرف مرجعی قدرتمند، حذف یا جرح و تعدیل می‌شود؛ اما با این حال فردی که امروز صبح با او مصاحبه کردیم، معتقد بود همه کسانی که در FDA

مشغول به فعالیت هستند، از روحیه بالایی برخوردارند و خوش حال و شادمانند و این تنها پرنده‌های عجیب و غریب^۱ هستند که غمگین و افسرده‌اند!!

مایکل الاشوف: بله، حرف ایشان کاملاً درست است!! زیرا در FDA یک نظام خود-گزینشی^۲ حاکم شده است. آن‌ها که در ساختار باقی می‌مانند، بی‌جهت از این بابت نگران نیستند که آن‌چه انجام می‌دهند، خلاف قوانین است! آن‌ها به این خاطر که بسیاری از فرآورده‌های دارویی مجاز شناخته شده از سوی FDA، در اصل نباید مجوز پخش دریافت می‌کردند و یا به این دلیل که تمایلات صاحبان سرمایه شرکت‌های بزرگ دارویی و اعضای رده بالای هیئت رئیسه سازمان، مسیر فرآیند صدور مجوز پخش برای داروها را تعیین می‌کند، ناراحت نیستند. افرادی که بخواهند بیش از حد در برابر دست‌یابی شرکت‌ها به بازار دارویی مانع‌تراشی نمایند، نمی‌توانند ارتقاء مرتبه پیدا کنند. بله، این افراد اصلاً دلسرد و غمگین نیستند، چون تصور می‌کنند، آن‌چه انجام می‌دهند، با آن‌چه در اصل باید انجام دهند، یکسان است. کسانی که از مشاهده این وضعیت احساس ناراحتی می‌کنند و نمی‌توانند یا برایشان بسیار دشوار است که بتوانند تغییری در شرایط موجود ایجاد کنند، لازم نیست سال‌ها در چنین محیطی بمانند و نفس بکشند. آن‌ها باید بروند و کسانی که گمان می‌کنند، این شرایط دقیقاً همان مطلوب و هدف نهایی است، بر سر جای خود باقی می‌مانند و به تدریج و بر اساس میزان خوش‌خدمتی که از خود نشان داده‌اند، ترفیع رتبه پیدا می‌کنند.

FRONTLINE: شخصی که از او در دو پرسش قبل یاد کردیم، در پاسخ به سؤال ما مبنی بر این‌که چرا با شما چنین برخوردی شده است، ابتدا اظهار کرد که شنیدن این خبر او را شوکه کرده است و سپس تأکید نمود که نباید چنین رفتاری با شخصی چون شما صورت می‌گرفته است. وی مورد شما را مشکل کوچکی دانست و تأکید کرد که FDA موظف است، این‌گونه مشکلات را برطرف کند، اما در مجموع چنین مواردی به ندرت در این سازمان روی می‌دهد. آیا به نظر شما این اظهارنظر وی منصفانه است؟

مایکل الاشوف: این یک شوخی است! چنین اتفاقاتی همیشه در سازمان روی می‌دهند. شاید یکی از دلایلی که خیلی از اوقات چنین حوادثی ظاهراً مشاهده نمی‌شوند، این باشد که بسیاری از افراد کارشناس و زبده مبتلا به خودسانسوری هستند و نظرات اصلی خود را بر زبان نمی‌آورند. آن‌ها می‌گویند: «بار اول که در مورد یک مشکل تذکر دادیم، کسی به

¹ Weird Bird

² Self selection system

حرفمان توجهی نکرد. حالا چرا باید دوباره خودمان را به زحمت بیندازیم؟» می‌بینید؟! بسیاری از کارشناسان FDA به دلیل این‌که در گذشته اتفاقی برایشان افتاده یا به خاطر آن‌که نمی‌خواهند، بلایی که بر سر دیگران آمده است، دامن‌گیر آن‌ها نیز بشود، دست از اعتراض و اعلام نظر مستقل و بیطرفانه خود برمی‌دارند. آن‌ها در بسیاری از موارد استدلال می‌کنند که اگر روی حرف حق خود بایستند و از آن به طور مستدل و منطقی دفاع کنند، به احتمال زیاد مثل بسیاری از همکارانشان که پیش از آن‌ها چنین رویکردی را انتخاب کرده بودند، باید با شغلشان خداحافظی نمایند. به این خاطر ترجیح می‌دهند، نظرات، قضاوت‌ها و خواسته‌های خود را پیگیری نکنند. در نتیجه تعداد موارد وقوع چنین حوادثی به تدریج کاهش پیدا می‌کند و تنها با بیرون‌راندن یک شخص خاطی! و ناراضی از مجموعه، سایر اعضا متوجه می‌شوند که اگر دست از پا خطا کنند، سرنوشت خوبی در انتظارشان نخواهد بود.

FRONTLINE: آیا به نظر شما شهروندان جامعه آمریکا باید از این نظر نگران باشند که FDA وظیفه خود را در حوزه مراقبت از سلامت مردم و تضمین ایمنی و کیفیت فرآورده‌های دارویی به درستی انجام نمی‌دهد؟ آیا ایمنی مصرف داروها یک مسئله توافقی است؟

مایکل الاشوف: ایمنی مصرف داروها، کارایی و اثربخشی آن‌ها و در بسیاری از موارد، تمام اجزای فرآیند بررسی و بازبینی پرونده اطلاعات فرآورده‌های دارویی، ماهیتی مصالحه‌آمیز و توافقی دارند.

FRONTLINE: آیا در حال حاضر فرآورده‌ای در بازار دارویی یافت می‌شود که ارزش استفاده را نداشته و مثلاً بی‌اثر باشد یا عوارض غیرقابل‌تحمل و جدی داشته باشد؟

مایکل الاشوف: بله، البته که وجود دارد. بسیاری از داروهایی که از بازار دارویی بیرون کشیده می‌شوند، عوارض یا عدم اثربخشی خود را در فازهای اولیه بازبینی پرونده دارو به وضوح نشان داده‌اند و درست به همین علت از ادامه فروش آن‌ها جلوگیری می‌شود. نمی‌دانم چرا حتماً باید تعداد زیادی از افراد جامعه بر اثر مصرف داروهای تأیید شده به وسیله ما و امثال ما بمیرند و این‌که چرا حتماً باید خیل وسیعی از جمعیت، عوارض جانبی یک دارو را نشان بدهند، تا ما متقاعد شویم که داروی مزبور چندان مناسب نیست و نباید در معرض فروش مستقیم قرار گیرد. این در حالیست که در چنین شرایطی هنوز از این موضوع به‌خوبی آگاهی نداریم که از میان سایر داروهای عرضه شده به بازار دارویی، چه ترکیبات دیگری می‌توانند چنین عوارضی را به وجود آورند و ما از آن بی‌خبریم.

FRONTLINE: فکر نمی‌کنید، بیش از حد از وضعیت موجود ناله و شکایت می‌نمایید؟ احساس نمی‌کنید، اظهارات شما نوعی سیاه‌نمایی و به منزله نادیده‌گرفتن نقاط قوت FDA است؟

مایکل الاشوف: این نوعی روش است که یک رئیس با استفاده از آن می‌تواند به خطاها و افتضاحاتی که کارکنانش مرتکب می‌شوند، پی ببرد و بفهمد که چه کسانی وظایف و مسؤولیت‌هایشان را به درستی انجام نداده‌اند. ببینید! من در تمام طول مدت اشتغال در FDA، پرونده بیست فرآورده دارویی را مورد مطالعه و بازبینی قرار دادم و تنها در مورد سه مورد از آن‌ها نظر منفی دادم و اعلام کردم که با عرضه آن‌ها به بازار دارویی مخالفم. از آن میان تنها یک مورد از این سه دارو، موفق به دریافت مجوز پخش گسترده در بازار نشد و دو مورد دیگر هر دو اجازه پخش یافتند و به بازار راه یافتند. بنابراین نظر من در مورد اثربخشی و ایمنی مصرف ۱۷ فرآورده باقیمانده کاملاً مثبت بود و وقتی دیدم این داروها به اندازه‌ای مناسب هستند که شانس حضور در بازار دارویی را داشته باشند، با صدور مجوز برای آن‌ها موافقت کردم. بعضی‌ها تصور می‌کنند، همین که کسی پیشنهاد بدهد یک فرآورده دارویی مجوز پخش دریافت نکند، به معنی این است که مسائل کوچک و کم‌ارزش را بیش از اندازه بزرگ کرده است. این می‌شود همان قول استیون گالسون که می‌گوید چنین بحران‌هایی در سازمان اصلاً وجود ندارد؛ ما فقط چند مشکل کوچک داریم! این به اعتقاد من اصلاً تصویر درستی نیست. به ازای هر فرآورده دارویی که پروفایل ایمنی مناسبی ندارد و به زور و اجبار برایش مجوز پخش صادر می‌کنند یا در مقابل هر یک از فرآورده‌هایی که در نهایت از بازار بیرون کشیده می‌شوند، تعداد زیادی از افراد جامعه متحمل عوارض جانبی شدید و طاقت‌فرسا می‌شوند و برخی نیز جان خود را از دست می‌دهند.

FRONTLINE: آیا می‌توان نتیجه‌گیری کرد که مردم در حال حاضر از نحوه عملکرد FDA متضرر می‌شوند؟

مایکل الاشوف: مطمئناً. به‌عنوان نمونه می‌توان همین Relenza® را در نظر گرفت که درست یک سال بعد از اخذ جواز برای ورود به بازار دارویی، یک جمله به محتویات برچسب ظرف آن اضافه شد. آن جمله این بود: «هشدار: این دارو می‌تواند باعث بروز واکنش‌های برونکواسپازمیک کشنده شود.» من می‌خواهم بدانم چگونه باید از دارویی که از ابتدا نباید به بازار راه پیدا می‌کرد، و اکنون نیز اثر چندانی در بهبود علائم بیماران مصرف‌کننده آن نداشته است، در برابر اعتراضات مردمی دفاع کنم. این تنها یک مثال است. اگر این یک مشکل به

اصطلاح کوچک را در تعداد فرآورده‌های دارویی که پرونده آن‌ها به FDA آورده می‌شود، تعداد شرکت‌های دارویی و تعداد بازرسان ضرب کنیم، آن وقت خواهید دید که مشکل خیلی بزرگ می‌شود. . . .

FRONTLINE: به‌عنوان یکی از اعضای سابق تیم بازرسی پرونده‌های دارویی در FDA چه راهکار کلیدی را به مردم توصیه می‌کنید، تا با استفاده از آن بتوانند با این‌گونه مشکلات بهتر روبه‌رو شوند؟

مایکل الاشوف: نمی‌دانم. نمی‌توان در یک یا چند جمله پاسخ سؤال شما را بیان کرد؛ اما اگر بخواهم توصیه‌ای داشته باشم، به نظر من مردم باید به هر فرآورده دارویی که از سوی FDA مجوز پخش دریافت می‌کند، و به مندرجات برچسب روی ظرف آن به دیده مشکوک بنگرند و باید خود بررسی کنند که داروی مورد نظر تا چه اندازه از اثربخشی و ایمنی مصرف برخوردار است. هرچند این واقعاً مضحک و غیرمعقول است که شما از مردم بخواهید هر وقت پزشک نسخه یا داروی جدیدی برایشان تجویز می‌کند، جزئیات نتایج مطالعات محققین بر روی آن دارو را بیابند و از تمام جوانب مصرف آن با مطالعه دقیق، منظم و کامل منابع موجود آگاه شوند! بنابراین من واقعاً نمی‌دانم باید چه توصیه‌ای در این مورد به مردم داشته باشم.

آندرو لایبمن^۱

. . . اما مسئولیت تضمین ایمنی مصرف دارو صرفاً به‌عهده FDA نیست. شرکت‌های دارویی نیز موظفند اطلاعات پرونده دارو را تمام و کمال ارائه کنند. در زیر به دو نمونه از مواردی که در آن، یک شرکت تولیدکننده مانع از انتشار برخی اخبار مهم در رابطه با محصولات خود شده است، اشاره کرده‌ایم.

اخبار بد چیست؟

داستان اول در مورد بیماری‌رانی است که با وجود یک فرآورده دارویی با کیفیت و اثربخشی بیش‌تر، محصولات مشابه ضعیف‌تر و بی‌کیفیت‌تر را مصرف می‌کنند. وقتی پزشک با علم به این‌که داروهای باکیفیت و بسیار مؤثری، با پروفایل عوارض جانبی کم‌تر در بازار وجود دارند که می‌توانند بیماری شما را زودتر بهبود بخشند، برای شما دارویی ضعیف و نامناسب را تجویز می‌کند، در واقع به شما آسیب رسانده است؛ زیرا آن‌چنان که می‌توانسته و موظف

¹ Andrew Liebman

بوده، به شما کمک نکرده است. نزدیک به پنجاه میلیون شهروند آمریکایی از پرفشاری خون رنج می‌برند و از این میان نیز تقریباً سی میلیون نفر برای کنترل بیماری خود نیاز به مداخله درمانی دارند. بیمارانی که علائم پرفشاری خون آن‌ها تحت کنترل درنیامده است، در معرض حملات قلبی، سکته مغزی و ابتلا به دیابت هستند و به همین دلیل داروهای ضدفشار خون سهم بزرگی از بازار فروش فرآورده‌های دارویی آمریکا و سایر کشورهای توسعه‌یافته و پیشرفته جهان را به خود اختصاص می‌دهد. بنا بر نتایج برخی مطالعات آماری، در آمریکا ۱۸۰ عنوان فرآورده دارویی نسخه‌ای وجود دارد که برای کنترل فشار خون مورد استفاده قرار می‌گیرند. تقریباً هر شرکت دارویی بزرگی در این کشور، حداقل یک فرآورده دارویی ضدفشار خون تولید می‌کند و این البته مایه خرسندی پزشکان است که می‌توانند انتخاب‌های گوناگونی داشته باشند؛ اما این نکته را نیز نباید از خاطر برد که گاهی اوقات تنوع بیش از حد داروهای قابل استفاده برای درمان یا کنترل علائم یک بیماری، می‌تواند دردسرساز شود. پزشکان به دنبال این هستند که در کمترین زمان ممکن بهترین داروی ضدفشار خون را شناسایی نمایند. این در حالی است که کمپانی‌های دارویی به ندرت به طراحی و اجرای آن دسته از کارآزمایی‌های بالینی می‌پردازند که فرآورده تولیدی آن‌ها را با فرآورده‌های مشابه سایر شرکت‌ها مقایسه می‌کند. خود FDA نیز به علت آن که در تجارت طراحی و اجرای تحقیقات پزشکی دخیل نیست، مسؤلیت انجام چنین مطالعاتی را بر عهده ندارد و زمینه فعالیت اصلی آن بررسی و بازبینی مندرجات پرونده‌های دارویی است که تسلیم سازمان می‌شود. به این ترتیب شهروندان آمریکایی سالانه بالغ بر شانزده میلیارد دلار برای خرید داروهای کنترل‌کننده فشارخون هزینه می‌کنند، اما معلوم نیست که کدام‌یک از این فرآورده‌ها واقعاً مؤثرتر از بقیه است. نزدیک به هفده سال پیش، مؤسسه ملی قلب، ریه و خون - وابسته به مؤسسه ملی سلامت آمریکا - یک کارآزمایی بالینی طولانی‌مدت را آغاز کرد که هدف اصلی آن مقایسه دقیق و صحیح و بیطرفانه برخی داروهای سرگروه کاهنده فشارخون رایج و رسمی آمریکا بود. این مطالعه که با نام اختصاری ¹ ALLHAT شناخته می‌شد، با شرکت ۴۲۰۰۰ نفر آمریکایی، طی مدت هشت سال و با هزینه‌ای بالغ بر ۱۴۰ میلیون دلار انجام پذیرفت. در این مطالعه مقایسه‌ای که طراحی و اجرای آن تنها از عهده یک آژانس دولتی برمی‌آمد، چهار گروه اصلی داروهای کاهنده فشار خون را که هر یک با مکانیزم منحصر به فرد و ویژه‌ای فشار خون را کاهش می‌دادند، مورد بررسی قرار داد و اثربخشی و پروفایل ایمنی آن‌ها را با هم مقایسه نمود. این چهار گروه اصلی عبارت بودند از داروهای دیورتیک - یکی از قدیمی‌ترین و ارزان‌قیمت‌ترین روش‌های درمان و کنترل فشار خون که به صورت مجموعه‌ای از فرآورده‌های

¹ Anti-Hypertensive and Lipid Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial

ژنریک نیز در بازار دارویی قابل دسترسی هستند - داروی لیزینوپریل^۱ - که یک مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین یا "ACE Inhibitor" شناخته شده و بسیار پرمصرف است؛ از این گروه داروها می توان به مواردی همچون Capoten®، Vasotec®، Lotensin®، Monopril®، Univasc®، Aceon®، Accupril®، Altace®، Mavic® اشاره نمود - Norvasc® - یک مسدودکننده کانال کلسیم که بر اساس گزارش سالانه شرکت تولیدکننده آن، Pfizer®، پر فروش ترین داروی ضد فشارخون امریکا بوده است - و Cardura® - یک مسدودکننده رسپتور آلفا.

به گفته دکتر کورت فوربرگ^۲، سرپرست این مطالعه، از اوایل دهه ۱۹۹۰ میلادی به بعد، به تدریج دو گروه مسدودکننده های کانال کلسیم و مهارکننده های آنزیم ACE از یک سو به علت آن که ارزان قیمت بودند و تهیه آن ها برای اغلب مردم ساده تر بود و از سوی دیگر به دلیل آن که مدت طولانی بود که پزشکان آن ها را تجویز می کردند و امتحان خود را به خوبی پس داده بودند، تقریباً یک سوم تا چهل درصد بازار فرآورده های دارویی مؤثر در درمان فشارخون را اشغال کردند. در حال حاضر ما نمی دانیم داروهای جدید کاهنده فشارخون تا چه اندازه کارایی دارند و آیا بهتر از داروهای قدیمی تر هستند یا خیر. به همین دلیل تصمیم گرفتیم مطالعه ای را طراحی و اجرا کنیم تا بتوانیم به این نکته به خوبی پی ببریم. پس از گذشت مدت شش سال از زمان آغاز مطالعه، کار بر روی Cardura® متوقف شد، زیرا نتایج یک آنالیز داده زودرس نشان داد که بیماران مصرف کننده این دارو، ۲۵ درصد بیشتر از بیمارانی که از دیورتیک ها برای کنترل علائم پرفشاری خون خود استفاده می کنند، به عوارض قلبی - عروقی مبتلا می شوند و احتمال بروز نارسایی قلبی در آن ها دوبرابر است. این بدین معنا بود که از میان دیورتیک ها و داروی Cardura®، مورد اول، انتخاب بهتری برای کنترل فشار خون در بیماران مبتلا به هیپرتانسیون است. مطالعه با سه فرآورده دارویی باقیمانده تا تابستان ۲۰۰۲ ادامه یافت و در دسامبر همان سال، نتایج مطالعه در یک کنفرانس خبری فشرده در واشنگتن به اطلاع مردم رسید. نتایج واقعاً هیجان انگیز بودند. در حالی که هر سه گروه از داروهای مورد مطالعه توانستند، فشارخون را تقریباً به یک میزان کنترل کنند، نتایج مطالعه ALLHAT نشان داد که در مورد Norvasc® - یک داروی گران قیمت که عرضه آن به بازار دارویی با تبلیغات فراوان و پر سر و صدا همراه بود - شانس بروز نارسایی قلبی در مقایسه با افرادی که از دیورتیک های شناخته شده و ارزان قیمت تر استفاده کرده بودند، ۳۸ درصد افزایش یافته بود. در مورد لیزینوپریل نیز مشخص شد که در مقایسه با دیورتیک ها -

¹ Lisinopril

² Curt Furberg

که از آن ارزان قیمت تر هستند - احتمال بروز سکتة مغزی را به میزان پانزده درصد، احتمال نارسایی قلبی را به میزان نوزده درصد و احتمال بروز حملات آنژین را به میزان یازده درصد افزایش می‌دهد. به این ترتیب معلوم شد، قدیمی‌ترین و ارزان‌قیمت‌ترین داروی کاهنده فشار خون بهتر از سایر گروه‌ها می‌تواند از عهده کنترل علائم افزایش شدید فشار خون برآید و می‌تواند به‌عنوان درمان خط اول پرفشاری خون مورد استفاده قرار گیرد. بنا به گفته دکتر فوربرگ این مطالعه نشان داد که ما در گذشته پولمان را درست خرج نمی‌کردیم. ما پول زیادی را خرج خرید داروهایی می‌کردیم که امروز ثابت شده است، در مقایسه با داروهای قدیمی‌تر اثربخشی کمتری داشته‌اند. ما باید از این مسئله درس بزرگی بیاموزیم. از این به بعد مردم نه تنها نباید اختیار تبلیغات مربوط به محصولات شرکت‌های دارویی و توسعه و پیشرفت آن‌ها را به خودشان بسپارند؛ بلکه در این امر باید فعالانه و دلسوزانه شرکت داشته باشند. از نظر دکتر فوربرگ، همین که هنوز هم بسیاری از مردم آمریکا از داروهایی استفاده می‌کنند که اثربخشی و فواید کم‌تری نسبت به داروهای قدیمی‌تر دارند و از آن‌ها بهتر را، فراوان می‌توان در بازار دارویی یافت، دلالت بر این نکته دارد که ده‌ها هزار شهروند آمریکایی مبتلا به عوارض سمی و مشکلاتی خواهند شد که می‌شد از بروز آن‌ها و تحمیل بخش بزرگی از هزینه‌های اضافی مربوطه جلوگیری کرد. اگر پزشکان از تجویز کلیه داروهای مسدودکننده کانال کلسیم و مهارکننده‌های آنزیم ACE به‌عنوان درمان خط اول هیپرتانسیون خودداری کنند، می‌توان سالانه از بروز چیزی نزدیک به ۶۰۰۰۰ رویداد ناخواسته دارویی خطرناک - اعم از سکتة مغزی و حمله قلبی - پیش‌گیری نمود. فوربرگ خاطر نشان می‌کند که در بعضی موارد بیماران ناچارند از رژیم‌های ترکیبی ضدفشار خون برای کنترل بیماری‌شان استفاده کنند یا ممکن است برخی افراد نتوانند عوارض دیورتیک‌ها را تحمل کنند. به این ترتیب گاهی ناگزیر هستیم از داروهای کم‌اثرتر نیز استفاده کنیم، اما بنا بر نتایج مطالعه ALLHAT، درمان با استفاده از داروهای دیورتیک هنوز هم به‌عنوان یک درمان خط اول برای بیماری پرفشاری خون، که با کم‌ترین هزینه و بیش‌ترین اثربخشی همراه خواهد بود، مطرح است.

برای آن‌که بتوانیم عادات پزشکان را نسبت به تجویز برخی فرآورده‌های دارویی ضد فشارخون کم‌اثر و پر عارضه تغییر دهیم، ابتدا باید اطلاعات حاصل از این مطالعه را در اختیار آن‌ها قرار دهیم؛ اما ظاهراً شرکت‌های دارویی تولیدکننده به‌هیچ وجه حاضر نیستند از منافع خود چشم‌پوشند و از خیر عواید مادی حاصل از فروش محصولات ضعیف خود در بازار دارویی درگذرند. درست در همان روزی که محققین مؤسسه ملی سلامت آمریکا نتایج مطالعه ALLHAT را با مردم در میان گذاشتند، شرکت Pfizer اقدام به راه‌اندازی پوششی به‌منظور بی‌اثرکردن اقدامات آن‌ها نمود. مدیران این شرکت، ابتدا شروع به پخش گزارش‌هایی از

جزئیات مطالعات خود بر روی Norvasc® کردند و در این گزارش‌ها بیش‌تر به معرفی جوانب مثبت فرآورده تولیدی خود پرداختند و از طرح جوانب منفی خودداری ورزیدند. آن‌ها در این گزارش به پزشکان پیشنهاد کردند که درمان پرفشاری خون را با دیورتیک‌ها شروع کنند، اما به این موضوع اشاره‌ای ننمودند که شروع درمان با محصول تولیدی آن‌ها با ریسک بروز نارسایی قلبی بالاتری همراه خواهد بود. سپس نوار ویدئویی مصاحبه با دکتر مایکل برلوویتز^۱، نایب‌رئیس بخش مطالعات قلبی - عروقی و متابولیک شرکت مزبور به چند ایستگاه تلویزیونی ارسال شد. در این مصاحبه دکتر برلوویتز، اظهار کرده بود که نتایج مطالعه ALLHAT در واقع به‌منزله مهر تأییدی بر عملکرد مناسب و قابل‌قبول داروی تولیدی شرکت آن‌ها بوده است. وی در این مصاحبه می‌گوید: «نتایج مطالعه محققین مؤسسه ملی سلامت، نشان داد، دیدگاه‌های من در مورد Norvasc® صحیح بوده است. من خیلی وقت است بر این باورم که این فرآورده، محصولی مؤثر، کم‌عارضه و با تحمل‌پذیری بالا برای کاهش فشار خون است. نتایج مطالعه ALLHAT نشان می‌دهد که مهارکننده‌های آنزیم ACE و مسدودکننده‌های کانال کلسیم هر دو به اندازه داروهای دیورتیک می‌توانند در کنترل فشار خون مؤثر باشند.»

این سخنان را مقایسه کنید با اظهارات محققین NIH: «هر یک از دو فرآورده دارویی جدید کاهنده فشار خون - مهارکننده‌های آنزیم ACE و مسدودکننده‌های کانال کلسیم - می‌توانند بالقوه باعث بروز یک یا چند اختلال قلبی - عروقی شوند. دیورتیک‌ها به این علت که قیمت ارزانی دارند و مصرف آن‌ها به اندازه این داروها با عوارض قلبی - عروقی همراه نیست، باید به‌عنوان درمان خط اول پرفشاری خون در اکثر بیمارانی که نیاز به دارودرمانی پیدا می‌کنند، مورد استفاده قرار گیرند.»

از دید دکتر فوربرگ که نزدیک به ده سال مسؤولیت سرپرستی و نظارت بر مطالعه ALLHAT را بر عهده داشته است، مسؤولین Pfizer همه حقیقت را بر زبان نمی‌آورند. او می‌گوید: «من با شرکت‌هایی که برای باقیماندن محصولات بی‌کیفیت و ضعیفشان در بازار دست به هر کاری می‌زنند، اساساً مشکل دارم. من نمی‌دانم چگونه باید با این مسئله مواجه شد؛ وقتی شما می‌دانید که دو فرآورده دارویی با هم تفاوت‌هایی از نظر کارایی و عوارض دارند، آیا باید اجازه دهید، هم‌چنان بدون محدودیت، به رقابت با سایر محصولات مشابه، اما با کیفیت بالاتر بپردازد، یا آن‌که باید محدودیت‌هایی را بر آن تحمیل کنید تا نتواند زمینه را برای تأمین منافع گروهی اندک، به بهای هدررفتن منابع جامعه و باعث بروز گسترده عوارض دارویی در میان بیماران شود.»

¹ Michael Berelowitz

درک این موضوع که چرا Pfizer تا این اندازه می‌کوشد، محصولاتش در بازار باقی بمانند، وقتی بدانیم که بنا بر گزارش سه‌ماهه اول سال ۲۰۰۲ این شرکت که در ابتدای تابستان همان سال تهیه گردیده است، عواید حاصل از فروش Norvasc® - پرفروش‌ترین داروی کاهنده فشار خون در سراسر جهان و چهارمین داروی پرفروش در میان کلیه دسته‌های دارویی - در مقایسه با سه‌ماهه اول سال ۲۰۰۱، هشت درصد رشد داشته است و مقدار این رشد، معادل ۹۳۱ میلیون دلار بوده است.

فوربرگ تصمیم گرفت برای مقابله با تبلیغات شرکت Pfizer پویشی تأسیس کند و خود به معرفی دقیق نتایج و جزئیات واقعی مطالعه ALLHAT بپردازد. او در کنفرانس‌های پزشکی مختلف کشور به سخنرانی در این مورد می‌پرداخت و در برنامه‌های رادیویی و تلویزیونی نیز پیرامون این موضوع به کرات مصاحبه می‌کرد. او ناگزیر بود که برای برهم‌زدن بازی Pfizer، خود دست به کار شود و به نزد اشخاص تأثیرگذار بر نظام سلامت کشور برود و داده‌های مربوط به مطالعه ALLHAT را در اختیار آن‌ها بگذارد. او تأکید می‌کرد که داروهای دیورتیک به این دلیل کم‌تر مورد توجه بیماران و پزشکان قرار می‌گیرند که همگی در قالب نظام ژنریک وارد بازار دارویی می‌شوند. به همین دلیل هم شرکت‌های داروسازی روی آن‌ها سرمایه‌گذاری نمی‌کنند و بیش‌تر مایلند از طراحی، تولید و فروش فرآورده‌های دارویی جدید برای افزایش هر چه بیش‌تر منافع مادی خود بهره‌گیرند و این یعنی آسیب وارد کردن به سلامت بدنه یک جامعه.

خبر داغ دکتر ریچ

در بخش مستندات فاجعه Fen Phen با مطالعه‌ای مواجه شدیم که به‌وسیله دکتر استوارت ریچ^۱، متخصص برجسته بیماری‌های داخلی قلب و ریه، از مؤسسه قلب راش شیکاگو^۲ انجام شده بود. دکتر ریچ، مسؤولیت سرپرستی و نظارت بر تیم تحقیقاتی را به‌عهده داشت که در اواسط دهه ۱۹۹۰ میلادی، دست‌اندرکار یک مطالعه بین‌المللی بر روی ارتباط عارضه هیپرتانسیون اولیه ریوی^۳ - یک عارضه مخرب که توانایی ریه را برای جذب اکسیژن کاهش می‌دهد و در نهایت می‌تواند منجر به مرگ شود - با مصرف برخی فرآورده‌های مکمل مانند Pondimin® و Redux® بود. این مطالعه با شرکت جمع‌کثیری از مردان و زنان اروپایی صورت پذیرفت. این در حالی بود که شرکت سازنده ادعا می‌کرد Pondimin® به ندرت باعث بروز عارضه هیپرتانسیون اولیه ریوی می‌شود و اثر مطلوب لاغرکننده فرآورده،

¹ Stuart Rich

² Rush Heart Institute In Chicago

³ Primary pulmonary hypertension

بسیار برجسته‌تر و بارزتر از عارضه مزبور است. دکتر ریچ و همکارانش طی یک بررسی سه‌ساله نشان دادند که مصرف دو فرآورده ذکرشده در فوق، خطر مرگ ناشی از هیپرتانسیون ریوی را افزایش می‌دهد و هرچه مدت مصرف طولانی‌تر باشد، احتمال مرگ بر اثر این عارضه نیز بیش‌تر خواهد بود. این یافته‌ها و اثرات ضعیف لاغرکننده فرآورده مکمل باعث شد، دکتر ریچ به یکی از مخالفین سرسخت صدور مجوز پخش برای آن از سوی FDA، به‌خصوص در مصرف طولانی‌مدت، تبدیل شود؛ اما صاحبان شرکت سازنده وی را تهدید کردند و مدیران ارشد FDA را تحت فشار قرار دادند تا به هر شکل ممکن مجوز پخش محصول را صادر نمایند. FDA نیز بدون آن‌که کوچکترین مقاومتی از خود نشان دهد، پس از مدتی تسلیم شد و مجوز را در تابستان ۱۹۹۶ صادر کرد. بنا به جملات خود دکتر ریچ در توصیف واکنش خود نسبت به این عمل، وی صدور مجوز برای **Pondimin®** را مایه ناامیدی خویش دانسته و گفته بود: «این واقعه مرا واقعاً ناامید و دلسرد کرد. می‌پرسید چرا؟ خب معلوم است. تخصص من درمان بیماران مبتلا به هیپرتانسیون ریوی است. من بارها وضعیت رقت‌انگیز این بیماران را از نزدیک دیده‌ام. آن‌ها در میان تمام بیماران قلبی - عروقی بدترین شرایط را دارا هستند. بیماری‌های جوان با داستان زندگی تراژیک! اگرچه ما برای کنترل بیماری این افراد روش‌های درمانی مختلفی داریم، اما در این‌جا صحبت از مرگ یک انسان است. مرگی تدریجی که شاید ماه‌ها یا سال‌ها طول بکشد تا فرآیند آن کامل شود.

تنها مایه تسلی خاطر دکتر ریچ، این بود که نتایج این مطالعه به‌زودی در یکی از معتبرترین نشریات پزشکی جهان به نام *New England Journal Of Medicine* منتشر می‌شود. اگرچه شرکت سازنده به هر حال محصول خود را وارد بازار دارویی می‌کرد، اما ریچ به این می‌اندیشید و امیدوار بود که پزشکان با مطالعه نتایج تحقیقات او در نشریه یادشده، مصرف **Pondimin®** را توصیه نکنند و از تجویز آن برای بیمارانشان خودداری نمایند؛ اما این تازه آغاز کار دشوار دکتر ریچ بود؛ او به تدریج دریافت که اطلاع‌رسانی صحیح و شفاف به مردم و جامعه پزشکی در مورد خطرات ناشی از مصرف این فرآورده مکمل، دشوارتر از آن چیزی است که تصورش را می‌کرده است. روز قبل از انتشار رسمی مقاله، یک خبرنگار و گزارش‌گر روزنامه با ریچ تماس تلفنی گرفت و ضمن اعلام این‌که یک نسخه پیش از انتشار از شماره جدید نشریه *The New England Journal Of Medicine* را در اختیار دارد، از او خواست دیدگاه خود را در مورد نتایج اعمال نظر نویسندگان سرمقاله نشریه، پیرامون مقاله - اش بیان کند. ظاهراً این اشخاص در سرمقاله قید کرده بودند، مزایای استفاده از دو فرآورده **Redux®** و **Pondimin®** آن‌قدر زیاد است که پذیرش مضرات و خطرات آن را کاملاً توجیه - پذیر می‌کند و پزشکان معالج در این مورد نباید به نتایج مطالعه ریچ زیاد توجه کنند و بر

اساس مدعیات وی، از تجویز مکمل خودداری نمایند. بلافاصله پس از این که دکتر ریچ، از نام و هویت این نویسندگان آگاهی یافت، متوجه شد که به احتمال زیاد منافع اقتصادی این اشخاص با عواید حاصل از ساخت و فروش Redux® گره خورده است؛ این دو نفر، دکتر جوان منسون^۱ و دکتر جerald فیچ^۲ بودند که هر دو در پروژه طراحی و ساخت Redux® به نحوی نقش داشتند. دکتر ریچ معتقد است، این حادثه یکی از بزرگترین رسوایی‌ها و افتضاحاتی است که در طول تاریخ انتشار نشریه The New England Journal Of Medicine، گریبانگیر صاحبان، مسؤولان و کارشناسان آن شده است. به این ترتیب مسؤولین و دست‌اندرکاران این نشریه و سایر نشریات مشابه باید حتماً به خاطر داشته باشند که برای پیشگیری از وقوع این‌گونه موارد تضاد منافع، همیشه پیش از شروع کار ویراستاری، بررسی کنند که منافع مادی پایدار سرمقاله‌نویسان و ویراستاران به منافع شرکت‌های سازنده و فروشنده وابسته نباشد. جالب است که در این مورد، دو دانشمند نویسنده سرمقاله مزبور، کتباً تأکید کرده بودند که هیچ‌گونه اشتراک منافی با صاحبان و سرمایه‌گذاران شرکت‌های دارویی تولیدکننده فرآورده‌های مکمل ضدچاقی ندارند. وقتی متن سرمقاله این دو دانشمند منتشر شد، ویراستاران نشریه از آن‌ها خواستند که در مورد اظهارات مکتوب خود پیرامون عدم وابستگی منافعشان به منافع شرکت تولیدکننده Redux® توضیح دهند. آن‌ها نیز در مقام دفاع از خود، وابستگی منافع را موضوعی کم‌اهمیت جلوه دادند و اظهار داشتند که منافع مادی آن‌ها به صورت دائمی با عواید حاصل از فروش محصولات شرکت مزبور پیوند نخورده است و اگر هم به فرض اشتراک منافی وجود داشته باشد، موضوعی فرعی است و ارتباطی با محتوای سرمقاله آن‌ها ندارد. علیرغم توضیحات این دو سرمقاله‌نویس در دفاع از عملکرد خود، چند هفته بعد، سردبیران مجله، دکتر مارسیا انگل^۳ و دکتر جروم کاسیرر^۴ سرمقاله‌ای دیگر نوشتند و در آن تصدیق نمودند که دکتر منسون و دکتر فیچ، ظاهراً تعریف مفهوم وابستگی منافع را از نظر مسؤولین نشریه به درستی نفهمیده بودند و هم‌چنین تأکید کردند که اعتبار سرمقاله نوشته شده به‌وسیله آن‌ها مخدوش است؛ زیرا شواهدی مبنی بر وابستگی و اشتراک منافع آن‌ها با شرکت تولیدکننده Redux® یافته‌اند.^۵

¹ Dr Joann Manson

² Dr Gerald Faich

³ Marcia Angell

⁴ Dr Jerome Kassirer

⁵ The New England Journal Of Medicine متن کامل مقاله دکتر ریچ و دو سرمقاله‌ای که در مورد آن نوشته شده است، در سایت نشریه قابل دسترسی است.

با کمال تأسف این سرمقاله کمی با تأخیر در نشریه چاپ شد و تا آن زمان به احتمال زیاد بسیاری از پزشکان، با استناد به متن سرمقاله اول، فرآورده مکمل را با آرامش خاطر برای بیمارانشان تجویز کرده بودند و در نتیجه امکان بروز عوارض نامطلوب آن در سطح وسیعی از جامعه وجود داشت. با این حال این، تنها مورد سنگ‌اندازی در برابر روند آگاهی‌رسانی صحیح و دقیق به مردم در مورد نتایج مطالعه ریچ نبود. زیرا شرکت تولیدکننده نیز به روش‌های گوناگون می‌کوشید تا مانع از انتشار آزاد اخبار مرتبط با این مسئله در سطح جامعه شود. به عنوان مثال شبکه تلویزیونی NBC آمریکا پس از اطلاع از عوارض ناشی از مصرف Redux®، از دکتر ریچ دعوت نمود تا برای ارائه اطلاعات خود پیرامون این موضوع، در برنامه صبحگاهی آن حضور پیدا کند.

بنا به اظهارات خود دکتر ریچ، وی در پاسخ به سؤال میزبان برنامه، برایان گامبل^۱، مبنی بر این که آن چه در مورد عوارض Redux® می‌داند، به اطلاع عموم مردم آمریکا برساند، تنها همان نکاتی را بر زبان آورده که به‌طور مستدل و با تکیه بر شواهد مستند و مکفی در مقاله خود آورده بوده است.

دکتر ریچ می‌گوید: «دو ساعتی از زمان پایان برنامه زنده صبحگاهی NBC نگذشته بود که من به دفتر کارم رسیدم. کمی بعد یکی از مدیران ارشد شرکت دارویی WyethTM به من تلفن زد و گفت مصاحبه‌ام را در تلویزیون دیده است و تهدید کرد که این مصاحبه تلویزیونی می‌تواند برایم گران تمام شود. او از من خواست که اگر نکاتی گفتنی یا بحث و نظری در مورد فرآورده تولیدی آن‌ها دارم، می‌توانم آن‌ها را در نشریات علمی معتبر چاپ کنم، اما اگر در این مورد، با برنامه‌های رسانه‌های ارتباط جمعی مانند تلویزیون همکاری نمایم، ممکن است اتفاقات بدی در انتظارم باشد. این شد که تصمیم گرفتم دیگر هیچ‌گاه با خبرگزاری‌ها در زمینه چنین مسائلی همکاری نکنم؛ چون نمی‌دانستم که صاحبان شرکت‌های دخیل در فرآیند طراحی، ساخت و فروش دارو چه سودایی در سر دارند و چه خوابی برایم دیده‌اند! همان‌طور که می‌دانیم، آن‌ها شرکت‌هایی بزرگ و بسیار قدرتمند هستند.»

دکتر ریچ این اظهارات را بارها در مراجع قانونی مختلف و در جلسات طرح شکایت رسمی از شرکت دارویی تولیدکننده Redux®، در حالی که سوگند یاد کرده بود سخنی برخلاف حقیقت بر زبان نیاورد، مطرح کرده است. با این حال، آن مدیر ارشد شرکت WyethTM که ریچ از او یاد می‌کند، نیز حداقل در یکی از این جلسات طرح و رسیدگی به دعاوی، انکار کرده

¹ Bryant Gumbel

..... ۳۷۰ به جای آزمایش روی حیوان

که از طریق تماس تلفنی وی را تهدید نموده است. ظاهراً ما هرگز نمی‌توانیم بفهمیم که کدامیک از طرفین این دعوی، حقیقت را می‌گویند، زیرا هیچ‌یک نتوانسته‌اند حقیقت مدعیات خود را ثابت کنند. هرچند یک مسئله کاملاً روشن است و آن، این‌که دکتر ریچ از زمان پخش آن برنامه صبحگاهی شبکه NBC، تاکنون با هیچ مرجع رسمی یا غیررسمی در مورد دو فرآورده Pondimin® و Redux® مصاحبه نکرده و جزئیات گفتگوی تلفنی خود با آن مدیر ارشد شرکت WyethTM را برملا نساخته است.

References

- 1 Science vol 278, Nov 7, 1997 p1041
- 2 GAO/PEMD-90-15 FDA Drug Review: Postapproval Risks 1976-1985
- 3 Lumley and Walker (Eds). *Animal Toxicity Studies: Their Relevance for Man* Quay 1990 P73
- 4 JAMA 2002;287:2215-2220
- 5 *Mutagenesis* 1987; 2: 73-78
- 6 *fund Appl Toxicolo* 1983;3:63-67
- 7 *J Am Parapl SOC* 11;23-25, 1988
- 8 *Circulation* 1996 pp2326-2336
- 9 JAMA 2001;286:2673 and *Nature Medicine* 2002;8:5
- 10 New Stroke Drug Fails in Humans December 5, 2001 CHICAGO (AP)
- 12 <http://www.usnews.com/usnews/issue/021118/health/18hr.htm>
- 13 JENNIFER COUZIN The Great Estrogen Conundrum. *Science* 2003;302:1136-8
- 14 *Public Affairs Quarterly* 1995;9:27-137
- 15 Dogs Key to Understanding Advanced Prostate Cancer June 15, 2002
- 16 Re: A rationale for animal studies *BMJ* 18 February 2002
- 17 From Sally Satel, MD: *Medicine's Race Problem* published in *Policy review* and republished in Ridely, Matt (Ed) *The Best American Science Writing* 2002. HarperCollins 2002.
- 18 *J Clin Oncol* 2002;20:1439-1441, 1491-1498 Toxicity of 5-FU-based chemotherapy more severe in women than men. 2002-04-04 14:51:51 EST (Reuters Health) By Steven Reinberg
- 19 See report at www.gao.gov/new.items/d01286r.pdf
- 20 From Groopman, 1: *The Thirty Year's War* published in *The New Yorker* and republished in Ridely, Matt (Ed) *The Best American Science Writing* 2002. HarperCollins 2002
- 21 <http://www.washingtonpost.com/wp-dyn/articles/A37557-2003Jun26.html?nav=hptoc-p> NIH Officials Investigated For Possible Ethics Breach By Rick Weiss *Washington Post* Friday, June 27, 2003; Page A27 22 Public Citizen. 23 June 2003. Drug Industry Employs 675 Washington Lobbyists, Many with Revolving-Door Connections, New Report Finds.

<http://www.citizen.org/hot~issues/issue.cfm?ID=579> 23 New York Times, May 30,2003 <http://www.nytimes.com/2003/05/30/business/30DRUG.html?ex=1055727962&ei=I&en=efblbfd6blb233e6>

24 Bodenheirner, T. N Engl j Med 2000;342:1539-44

25 Nestle, M. Food Politics. Berkeley, CA: Univ. Ca Press; 2002

26 USA Today September 25, 2000, p 1 , 6 (For more see JAMA 2003;290:113-114)

27 N Engl J Med 2000;342:1516-1518)

28 see N Engl J Med 2000 vol346 p 1901-02 and *BMJ* 2002;324:1474

11JAMA 2002;288: 321-33

29 VOI 338 ~101-106

30 see Scope and Impact of Financial Conflicts of Interest in Biomedical Research: A Systematic Review by Justin E. Bekelman, AB; Yan Li, MPhil; Cary P. Gross, MD JAMA.

31 see Science 1986;231:242-246 and N Engl J Med 1996;334:368-373

32 Science for Sale? 11-15-02

http://www.pbs.org/now/transcript/transcript_scienceforsale.html

33 Drug Discovery & Development Nov 2002 p34 2003;289:454-465

34 JAMA 1989;262:2716-20

35 JAMA 1990;264:2564-6

36 NEJM 1991;324:1640-3

37 JAMA 1998; 179;1200-1205.

38 New Scientist vol 177 issue 2386 - 15 March 2003, page 44

39 taken from <http://www.tal.korigins.ors/!faas/modern-synthesis.html> 6-23-2003

40 Science 2001;294:2285

41 JAMA 2001; 286;2213

42 JAMA 2001;286;2323

43 Mark, Jonathan. What it means to be 98% chimpanzee: Apes, People and Their Genes.

University of California Press 2002 p27

44 LaFollette, Hugh and Shanks, Niall. Brute Science: Dilemmas of Animal Experimentation. Routledge: 1996.

45 LaFollette, Hugh and Shanks, Niall. Brute Science: Dilemmas of Animal

References

Experimentation. Routledge: 1996.

46 LaFollette, Hugh and Shanks, Niall. Brute Science: Dilemmas of Animal Experimentation. Routledge: 1996.

47 Weissman, Gerald. The Year of the Genome. Times Books 2002 p30 and references therein.

48 Science (vol 296, p 1661)

49 www.newscientist.com/news/nes.jsp?id=ns99992352

50 http://www.sciencemag.org/feature/plus/sfg/resources/res_epigenetics.shtml

51 Press Release: "Ras Gene Causes Cancer Via Different Pathways in Humans vs. Mice: Finding May Present a New Target for Anti-Cancer Drugs 8/14/2002

52 www.ornl.gov/hgmis/

53 JAMA 2001;286:2290

54 Public release dated 10-18-2002 "Novel Gene Mutation Causes Huntington's-Lik Systems, Providing Window to How Brain Cells Die" Contact: Trent Stockton tstocktl@jhmi.edu

55 Public Release dated 8-22-2001 "Mayo Clinic Proceedings feature primers on medical genomics" Contact: John Murphy

56 "Unraveling the Genome," Newsweek June 24,2002 pg76

57 www.xensei.com/users/chi/2001/hpr/hpr_pressrelease.htm

58 Ham, Becky. "The genome is cracked, now what? Proteomics: the next frontier. Science 2/20/01 www.msnbc.com/news/528872.asp

59 www.xensei.com/users/chi/2001/hpr/hpr_pressrelease.htm

60 www.xensei.com/users/chi/2001/hpr/hpr~pressrelease.htm

61 www.xensei.com/users/chi/2001/hpr/hpr_pressrelease.htm

62 Ham, Becky. "The genome is cracked, now what? Proteomics: the next frontier. Science 2-20-2001. www.msnbc.com/news/528872.asp

63 www.xensei.com/users/chi/2001/hpr/hpr_pressrelease.htm

64 Public release date: 8-6-2002 "Structure of key receptor unlocked; Related proteins will fall like dominoes" Contact: Joanne Dowter Johns Hopkins Medical Institutions

65 Public release date: 8-7-2002 "Discovery may lead to new HIV drugs, says Jefferson virologist" Contact Steve Benowitz teven.benowitz@mail.tiu.edu Thomas Jefferson University

- 66 New Scientist vol 179 issue 2409 - 23 August 2003, page 36
- 67 The cancer revolution in New Scientist vol 179 issue 2409 - 23 August 2003, page 36
- 68 Press Release Date 9-25-2002 "Study: genome-wide scanning unravels complex birth defect" Johns Hopkins Medical Institutions
- 69 Public Release Date 6-19-2002 "Gene expression profiles predict survival of lymphoma patients after chemotherapy" NCI Press Office
- 70 Nature 2000;403:503-511
- 71 J Natl Cancer Inst 2001;93:1364-1365,1392-1400
- 72 Roc Natl Acad Sci USA 2001;98:11462-11467
- 73 VARIAGEN ICs we bsite
- 74 GCI website
- 75 Ham, Becky. "The genome is cracked, now what? Proteomics: the next frontier. Science 2-20-2001. www. msn bc. com/news/528872. asp
- 76 Public release date: 7-24-2002 "Breakthrough in profiling yeast genome" Contact: Howard Bussey hbussey@po-box. mcgill. ca
- 77 Reuters July 12, 2001. Will Dunham. Huge Genetic Variation found in Human Beings
- 78 Science July 12, 2001
- 79 JAMA 2002;287:1662-1670 and Reuters Health 2002-04-02 16:00:57 EST
- 80 Charlene Laino MSNBC April 2, 2002
- 81 JAMA 2002;287:1662-1670 and Reuters Health 2002-04-02 16:00:57 EST
- 82 Scientific American. com October 10, 2002
- 83 Scientific American. com October 10, 2002
- 84 Source: In Brave New Medical World, Gene-Based Medicine Becomes Reality by John Casey, Medical Writer CBSHealthWatch. Copyright: 0 2001 Medscape, Inc. Posted On Site: Oct. 2001. Publication Date: Oct. 2001
- 85 Source: In Brave New Medical World, Gene-Based Medicine Becomes Reality by John Casey, Medical Writer CBSHealthWatch. Copyright: 0 2001 Medscape, Inc. Posted On Site: Oct. 2001. Publication Date: Oct. 2001
- 86 J Natl Cancer Inst 2002;94:681-690 and Reuters Health 2002-04-30 16:36:11 EDT
- 87 Reuters Health 2002-04-30 17:12:54 EDT
- 88 Ananova 08:25 Monday 22nd April 2002

३४५ References

- 89 Nat Genet 2002;June 17. <http://gnetics.nature.com>
- 90 Reuters Health Jan 30, 2002 and Nature 2002;415:484-485,530-536
- 91 Ananova Story filed: 23:54 Sunday 3rd March 2002
- 92 Ananova Story filed: 21:01 Thursday 14th February 2002
- 93 Cancer 2002;94:323-330 and Reuters Health 2002-02-01 13:49:46 EST
- 94 Reuters Health Jan 30, 2002 and Int J Cancer 2002;97:230-236
- 95 Reuters Health Jan 14, 2001 and Natl MedJ India 2001;14:335-339
- 96 Journal of the National Cancer Institute 2001;93:1458-64 and 1437-39
- 97 JAIDS 2001;27:472-481
- 98 J Acquir Immun Defic Synd 2001;27:472-481
- 99 WESTPORT, CT (Reuters Health) Nov 26, 2001 and Circulation 01;104(22):2641 [Abstract]
- 100 N Engl J Med 2002;347-1135-1142,1196-1199
- 101 Public release date 6-26-2002 "New cholesterol disorder discovered-As predicted from gene's role" Contact: Wallace Ravven wrvavven@wbaff.ucsf.edu University of California-San Francisco
- 102 Pharmacogenetics 2002;12:627-634
- 103 Reuters Health Jan 22, 2002
- 104 UCSD News Release 11-11-02 "UCSD Bioengineers develop first computer model that predicts disease variant based on genetic defect" Media contact: Denine Hagen dhagen@ucsd.edu
- 105 Gorner, Peter. "Wisconsin clinic to form huge gene bank." Chicago Tribune September 20, 2002, Section 1, pg8
- 106 Gorner, Peter, "Wisconsin clinic to form huge gene bank." Chicago Tribune September 20, 2002, Section 1, pg8
- 107 www.genetronics.com/tech~98/gene-therapy/htm
- 108 Public release date: 6-27-2002 "New gene therapy protocol: First successful treatment for 'bubbl babies' Contact: Roberta Elliott relliott@hadassah.org Hadassah, the Women's Zionist Organization of America
- 109 Public release date: 6-27-2002 "Gene therapy may offer release from sterile isolation for patients lacking immune systems" Contact Lisa Onago lonaaa@aaas.org American Association for the Advancement of Science
- 110 Leroux, Charles. "Affairs of the heart." Chicago Tribune, September 17, 2002.

111 Public release date: 8-12-2002 "Gene therapy may increase cancer cure rates, medical physicists show" Contact: Ben Stein bstein@aiD. org American Institute of Physics

112 Public release date: 6-10-2002 "Genetic engineering could salvage once-promising anti-cancer agents" Contact: Vince Stricherz vincenes@u. washinaton. edu University of Washington

113 Public release date: 7-2-2002 "New method of turning off viruses may help control HIV infection, says Jefferson scientist Contact: Steve Benowitz steven. benowitz@mail. tju. edu

114 Taken from MSNBC website

115 For more information, go to

[htt~://www.nobel.se/medicine/laureates/2001/~ress.html](http://www.nobel.se/medicine/laureates/2001/~ress.html)

116 Science vol. 210 Nov. 7, 1980 p 621-3

117 Science vol. 218, Nov. 19, 1982 p765-8

118 Science vol. 222, Oct 28, 1983

119 Science, ~01. 231J, an. 10, 1986 p126-129

120 Science, ~01. 234,O ct 31, 1986 p5434

121 IZSci1nce , vol. 238, Oct 23, 1987, p484-5

122 Holloway, Marguerite The Satisfaction of Delayed Gratification. Scientific American Oct 1991

123 Science vol. 242, Oct. 28, 1988

124 Science vol. 246. Oct. 20, 1989 p326-7

125 Science, vol. 254, 1991, p 380

126 Science vol. 258, Oct 23, 1992 p542-3

127 IZSci7ence ~01. 262O. ct. 22, 1993 p 506

128 Science vol. 266 Oct. 21, 1994 p 368-9

129 Science vol. 270, Oct 20, 1995. P 380-1

130 MJA vol. 165 2/16 Dec. 1996

131 Nature vol. 383 Oct. 10, 1996

132 Science ~01. 278,O ct. 10, 1997 p214, 245-51

134 www.ivals.org/svclist.htm I

135 www.ivals.org/svclist.htm I

136 Mandavilli, Appoorva. "Taking tissues out of the trash" BioMedNet News [www. news. bmn. com](http://www.news.bmn.com) 9-19-2002

References

- 137 Angus, JA. Human Vascular Response in Disease: Pharmacodynamic Analyses in Isolated Tissue in The Pharmacology of Functional, Biochemical, and Recombinant Receptor Systems. (Kenakin, Terry and Angus, JA, Eds.) Springer 2000 pp. 15-49
- 138 Angus, p. 15
- 139 SAN ANTONIO, Texas (Reuters Health) Dec 13, 2001
- 140 New Scientist May 26, 2001, p17 and Proc Nat Acad Sci vol. 98, p 6342
- 141 NEW YORK (Reuters Health) Dec 10, 2001 and Science 2001;294:2163-2166
- 142 J Infect Dis 2002;185:1055-1061 Reuters Health 2002-04-19 16:32:56 EDT
- 143 AIDS 2001;15:2221-2229 and NEW YORK (Reuters Health) Dec 13, 2001
- 144 Nature Medicine 2001;7:1313-19
- 145 Antimicrob Agents Chemoth 2001;45:2229-2237 and WESTPORT, CT (Reuters Health) Aug 24, 2001 146 I bid
- 147 The NIDA-funded study, led by Dr. Phillip Peterson, appears in the November 2001 issue of Drug and Alcohol Dependence.
- 148 May 28 issue of the Proceedings of the National Academy of Sciences and press release from Johns Hopkins
- 149 Independent London Local Newspapers Ltd. www. londonlocals. uk Animal World Section 8-5-02
- 150 JAMA 2001;286:2212
- 151 NEW YORK (MedscapeWire) Nov 21, 2001 and WESTPORT, CT (Reuters Health) Nov,21, 20001 and J Natl Cancer Inst 01;93:1747-1752
- 152 Reuters Health Jan 30, 2002 and N Engl J Med 2002;346:302-304, 311-320
- 153 The New England Journal of Medicine 2001;345:9-16,25-31,55-57 and NEW YORK, Jul 05, 2001 (Reuters Health)
- 154 Grabley S and Thiericke R. Drug Discovery from Nature 2000 Springer-Verlag Berlin Heidelberg, p. 44
- 155 Grabley and Thiericke, p. 44
- 156 <http://dtp.nci.nih.gov/branches/btb/ivclsp.html>
- 157 Drug Discovery Technology Conference syllabus Boston August 12-17, 2001

- 158 Drug Discovery Technology Conference syllabus Boston August 12-17, 2001
- 159 Mandavilli, Apoorva. "Taking tissues out of the trash" BioMedNet News www. news. bmn. com 9-19-2002
- 160 <http://www. Dharmagene. com/home. htm>
- 161 Science 2002;295:1637
- 162 Khalik, Salma. "Breakthrough by NUS scientists: safe stem cells" The Straits Times Interactive 8-7-2002
- 163 Khalik, Salma. "Breakthroughs by NUS scientists: safe stem cells" The Straits Times Interactive 8-7-2002
- 164 Discover June 2002, p55-59
- 165 FLORENCE, Italy (Reuters Health) Nov 02, 2001 133 ATLA 2002;30:219-227
- 166 Neurology 2001;57:62-68 AND WESTPORT, CT (Reuters Health) Jul 17, 2001
- 167 Reuters Health 2002-04-16 18:00:29 EDT
- 168 2002-04-17 18:00:38 EDT (Reuters Health)
- 169 JAMA 2002;287:175
- 170 New Scientist Feb. 2, 2002 p12
- 171 The Medical Letter 2001;43:84
- 172 Hematol Onco/1997;19:183
- 173 N Engl J Med 1998;338:1119
- 174 <http://www. ananova. com/news/story/sm~382867. html>
- 175 Nat Biotechnol. 2002 Dec;20(12):1261-4. Epub 2002 NOV 11.
- 176 Public release date: 9-16-2002 "Rice researchers develop first fully automatic method to track 3-D movement of cancer cells" Contact: Jade Boyd jadebovd@rice.edu Rice University
- 177 Congress's Office of Technological Assessment 1986
- 178 Mandaville, Apoorva "Taking tissues out of the trash" BioMedNet News www. newsbmn. com 9-19-2002
- 179 Environ Health Perspec 2001;109:509-14
- 180 Science 2001;293:608-9
- 181 Altman, Lawrence, MD. Who Goes First? The Story of Self-Experimentation in Medicine. University of California Press 1998. p. 9.

३७९ **References**

- 182 Altman, Lawrence, MD. Who Goes First? The Story of self-Experimentation in Medicine. University of California Press 1998. p. 10.
- 183 Doctor's Guide. November 2002. Pfizer Medicines Receive FDA Approvals for Pediatric Use.
- 184 Reuters Health 2002-10-15. "Low plasma folate increases risk of early spontaneous abortion. "
- 185 Sonali Paul Reuters MELBOURNE May 23, 2002
- 186 Reuters Health 2002-04-22 9:31:06 EDT
- 187 Reuters Health 2002-11-27 14:00:59-0400. "Single nucleotide polymorphism predisposes to type 2 diabetes. "
- 188 Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002;128:655-659.
- 189 EPA: Toxic Chemicals Raise Cancer Risk, By H. JOSEF HEBERT. The Associated Press. June 1,2002
- 190 Reuters Health 2002-09-10. "Long-duration, high-intensity smoking is associated with breast cancer risk.
- 191 M S Wolff Envir Health Perspect 1997;105, suppl 4:891-96; BMJ 2000;321:1403-4.
- 192 Release date June 24, 2002 "Importance of Early Environmental Exposure Pinpointed in Study of Breast Cancer Development. " Contact Lois Baker, ljbaker@buffalo.edu.
- 193 Public release date 29-Aug-2002. "New UNC study suggests multivitamin use during pregnancy cuts childhood tumor risk. " Contact: David Williamson 919-962-8596 University of North Carolina at Chapel Hill.
- 194 Pediatrics 2002;109:904-908 and 2002-05-17 13:07:51-0400 (Reuters Health)
- 195 Am J Epidemiol 2002;155:1023-1032.
- 196 Pediatric Hematology and Oncology 2002;19:197- 203 and Reuters Health 2002-
- 197 2002-05-27 5:00:08 -0400 (Reuters Health) and J Infect Dis 2002;185:1244-1250.
- 198 Genetic mutation linked to high bone density 2002-05-15 17:14:14 - 0400 (Reuters Health) and N Engl J Med 2002;346:1513-1521,1572-1573 04-22 16:29:09 EDT
- 199 Reuters Health 2002-08-28 14:00:16-0400 "APOE epsilon4 allele linked to cognitive change in old age. "
- 200 Altman, Lawrence K. , Who Goes First? The Story of Self-Experimentation in Medicine, University of California Press, 1998, p. xi.

- 201 Altman, Lawrence K. Who Does First? The Story of Self-Experimentation in Medicine, p. 316.
- 202 Reade MC, Young JD species and stimulus differences for the interpretation of studies of nitric oxide in sepsis. British Journal of Anaesthesia 90(2) Feb 2003: 115-118
- 203 <http://www.sciencemag.org/content/short/10765141>; 9 Sep 2002.
- 204 Int J Cancer 2002;99:238-244.
- 205 Int J Cancer 2002;97:365-371.
- 206 Cancer 2002;94:272-281.
- 207 EurekaAlert! Public release date: 28-Aug-2002. "Eating soy during adolescence may reduce breast cancer."
- 208 Tobacco Control 1999;8:156-160
- 209 Reuters Health, November 9, 1999
- 210 Reuters Health, October 6, 1999
- 211 JAMA 1999;282:1539-1546
- 212 Reuters Health, November 25, 1999
- 213 Circulation 1999; 100:1502-1508
- 214 Circulation 1999;100:1260-1263, 1268-1273
- 215 N Engl J Med 1999;341:1715-1724, 1759-1762
- 216 Reuters Health, November 16, 1999
- 217 John Casey, Medical Writer Dec. 10, 2001 (Medscape Health)
<http://health.medscape.com/cx/viewarticle/410938>
- 218 J Mol Med 2001;79:390-98
- 219 Lancet 2001;358:2012-2013,2026-2027 NEW YORK (Reuters Health) Dec 13, 2001
- 220 Stroke 2002;33:1041-1047 Reuters Health 2002-04-29 15:41:40 EDT
- 221 WESTPORT, CT (Reuters Health) Aug 24, 2001 and Int J Cancer 2001;93:601-607
- 222 Reuters Health 2002-06-19 11:28:12-0400. "Second hand smoke causes lung cancer: international experts."
- 223 Rampton, Sheldon and John Stauber. Trust Us, We're Experts! Penguin Putnam 2001.
- 224 McNeill, John H. (Ed.) Experimental Models of Diabetes CRC Press LLC 1999 p 337- 398

References

- 226 Reuters Health, September 1999
- 227 San Diego Union, June 22, 1999
- 228 Journal of Clinical Investigation December 15, 2000
- 229 Medscape, June 12, 2000
- 229 Dove, Alan, NATURE BIOTECHNOLOGY January 2001;19:25-28
- 230 Arch Pathol Lab Med, Vol. 120, August 1996.
- 231 Pediatrics 1993;92:872-875; Pediatr Clin North Am 1994;41:967-989;
Scand J rehab Med. 1988;17(supp1);25-31.
- 232 Reuters Health 2002-03-28 19:01;43 EST.
- 2331 Am Coll Surg 2002;194:401-406 and Reuters Health 2002-0
- 235 Science 2002;295:1210.
- 236 From Phil B. Fontanarosa, MD and George D. Lundberg, MD.
Alternative Medicine Meets Science. JAMA November 11, 1998-Vol 280,
No. 18 1618-19
- 237 <http://www.cebm.net/>
- 238 Meissner, Judith E. 1993. Reducing the risks of digitalis toxicity.
Nursing 23:46
- 239 Meissner.
- 240 DiMasi, J. A. , Hansen, R. W. & Grabowski, H. G. The price of
innovation: new estimates of drug development costs. J. Health Econ. 835,
1-35 (2003) and Nature Reviews Drug Discovery 2003;2:247
- 241 Nature Biotechnology 2002;21:470-71
- 242 S. Grabley and R. Thiericke, eds. Drug Discovery from Nature.
Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2000, p. 5
- 243 Davis JM. Antipsychotic Drugs, in Kaplan HI, Sadock BJ, 9eds.
Comprehensive Textbook of Psychiatry, Fourth Edition. Baltimore, Williams
and Wilkins, 1985)
- 244 Drews, Jurgen. In Quest of Tomorrow's Medicines. Springer 1998 p.
66
- 245 Grabley and Thiericke, p. 3
- 246 J Nat Prod 1997;60:52
- 247 Drews, p 6,7
- 248 Nach Chem Tech Lab 1997;45:159

- 249 Bumol, TF, Ph. D. and August M. Watanabe, MD. Genetic Information, GenomicTechnologies, and the Future of Drug Discovery. JA MA 2001;285:551-555
- 250 Luttrell LM, Daaka Y, Lefkowitz RL. Regulation of tyrosine kinase cascades by Gprotein-coupled receptors. Curr Opin Cell Biol. 1999;11:77-183
- 251 Drews, In Quest of Tomorrow's Medicines, p. 82
- 252 Brimblecombe, Roger. Drug Discovery World Summer 2001 p. 7
- 253 Am Chem SOC 1971;93:2325
- 254 Associated Press, Jan. 22, 2002. "FDA Oks landmark liver drug; failed weed killer Orfadin fights rare baby disease.
- 255 Mort, Mona. Biocombinatorial techniques aid the development of small molecules to control the disease. (Don't know where this came from?)
- 256 Smith, Adam. "Screening for drug discovery: the leading question. " Nature Technology Feature 25/07/02.
- 257 Smith, Adam. "Screening for drug discovery: the leading question. " Nature Technology Feature 25/07/02.
- 258 Fulton, Michael J. "Survival of the Fittest in Drug Design. Modern Drug Discovery
- 259 ScienceExpress 2001; 10. 1126
- 260 Sali, A; Blundell, T. L. J. Mol. Biol. 1993, 234, 779-815.
- 261 Science 2001;293:2266-2269
- 262 Public release date: 4-Sep-2002. Duke University Medical Center. "Duke researchers develop method to make safer drugs. "
- 263 Grabley and Thierecke, p. 31
- 264 Grabley and Thierecke, p. 13
- 265 Dorland's Electronic Medical Dictionary
- 266 ASSOCIATED PRESS WASHINGTON, May 28, 2002
- 267 Reuters 17:03 03-20-02
- 268 Kaufman, Mark. "Decline in New Drugs Raises Concerns. " The Washington Post 18 November 2002. www. washingtonpost. com/wp-dyn/articles/A3265-2002Nov17. html.
- 269 Nature Reviews Drug Discovery 2003;2:167
- 270 Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. A meta-analysis of prospective studies. JAMA. 1998;279:1200-1205.

References

- 271 FRANKFURT (Reuters Health) Jan 18, 2002
- 272 Forbes December 27, 1999 p190
- 273 Telegraph. Cost timebomb 'may kill supply of new drugs' By Roger Highfield, Science Editor (Filed: 17/09/2003)
- 274 Secret Paths by Mark Peplow www. newscientist. com 3 May 20031
New Scientist
- 275 Hodgson, John. "ADMET-Turning Chemicals into Drugs" Nature Biotechnology Vol. 19, August 2001, p. 772
- 276 Ibid.
- 277 American Chemical Society. The Role of Toxicology in Drug Discovery. ACS Short Course.
- 278 American Chemical Society. The Role of Toxicology in Drug Discovery. ACS Short Course.
- 279 Drews, In Quest of Tomorrow's Medicines. p. 129
- 280 American Chemical Society, Short Courses
- 281 Smith et al, The selection of marmoset monkeys in pharmaceutical toxicology; Laboratory Animals (2001) 35, 117-130
- 282 Focus: Toxicity Tests in Animals: Extrapolating to Human Risks;
<http://ehpnetl.niehs.nih.gov/docs/1993/101-5/focus.htm>
- 283 House of Lords Select Committee on Animals in Scientific Procedures Report, Volume 1 The Stationery Office Ltd. HL Paper 150-1 p70-72
- 284 American Chemical Society Short Course. The Role of Toxicology in Drug Discovery. August 16, 2001 Boston, MA.
- 285 Nature Biotechnology 2001;19:722-26
- 286 Drug Metab Dispos 1996 Jun;24(6):634-42. Comparative studies of drugmetabolizing enzymes in dog, monkey, and human small intestines, and in Caco-2 cells. Prueksaritanont T, Gorham LM, Hochman JH, Tran LO, Vyas KP. Department of Drug Metabolism, Merck Research Laboratories, West Point, PA 19486, USA.
- 287 Modern Drug Discovery October 2003 p 14 and N Engl J Med 2003;349:474-485
- 288 Nature 1982;296:387-90
- 289 LONDON (Reuters Health) Dec 18, 20001
- 290 JAMA 2002;287:2215-2220. Lasser KE, Allen PD, Woolhandler SJ, Himmelstein DU, Wolfe SM, Bor DH. Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medications.

- 291 Reuters Health Jan 18, 2002
- 292 Rhonda Rowland CNN Medical Unit
- 293 The Scientist April 1, 2002 p22
- 294 Ibid
- 295 Alzheimer's Vaccine Permanently Shelved By Rick Weiss Washington Post Staff Writer Saturday, March 2, 2002; Page A03
- 296 Levine, S. "The Story of Patient 10," The Washington Post July 31, 2001:F1
- 297 Oklahoma Newschannel 8. 16 November 2002. "FDA Issues Warning About Pain killer." www.ktul.com/new/stories/1102/63140.html.
- 298 Reuters Health 2002-07-15 16:10:26-0400.
- 299 GAO/PEMD-90-15 FDA Drug Review: Postapproval Risks 1976-1985.
- 300 The Scientist February 4, 2002 p22
- 301 Toxicology flawed by "decades-old" paradigm 30 April 2002 2200 EST by Apoorva Mandavilli, BioMedNet News
- 302 Nature Reviews Drug Discovery 2003;2:233-40
- 303 Drews, In Quest of Tomorrow's Medicines, p. 128
- 304 Dr M. G. Palfreyman, Dr V. Charles and J. Blander, The importance of using humanbased models in gene and drug discovery. DDW (Drug Discovery World), Fall 2002,
- 305 Dr M. G. Palfreyman, Dr V. Charles and J. Blander, The importance of using humanbased models in gene and drug discovery. DDW (Drug Discovery World), Fall 2002,
- 306 Hodgson, ADMET-Turning Chemicals into Drugs, p. 724
- 307 Evolving away from animal tests: Charles River Laboratories shifts to new technologies. By Naomi Aoki, Boston Globe, 2/27/2002 D1
- 308 Lab Automation Article. Nov. 27, 2001 In Silico ADME Screening - An Introduction. Laura Robinson M. B. A. LION bioscience, Inc. San Diego, CA 92121 - Laura.robinson@lionbioscience.com, www.lionbioscience.com
- 309 Tripos web site
- 310 Hodgson, ADMET-Turning Chemicals into Drugs, p. 724
- 311 Drug Discovery & Development January 2002 p 7 1
- 312 Hodgson, ADMET-Turning Chemicals into Drugs, p. 72
- 313 Borman, S. Chem Eng News 1990;68:20-23
- 314 as quoted in Nature Biotechnology 2001;19:725

४८८ References

- 315 as quoted in Nature Biotechnology 2001;19:725
- 316 New Scientist June 30, 2001 p. 22
- 317 Public release date: 4-Oct-2002. "'Virtual stomach' reveals pill's path. "
- 318 Prentis, R. A. , Lis, Y. , and Walker, S. R. Pharmaceutical Innovation by the Seven UKowned Pharmaceutical Companies (1964-1985). Br. J. Clin. Pharmac. 1988, 25,387-396. And Egan, W. J. , Merz, K. M. , Jr. , and Baldwin, J. J. Prediction of Drug Absorption Using Multivariate Statistics J. Med. Chem. ,2000,43,3867-3877. and Ghose, A. K. ; Viswanadhan, V. N. ; Wendoloski, J. J. Prediction of hydrophobic (lipophilic) properties of small organic molecules using fragmental methods: An analysis of ALOGP and CLOGP methods. J. Phys. Chem. ,1998, 102, 3762-3772, 1998.
- 319 Rogers D. and A. J. Hopfinger, "Application of Genetic Function Approximation to Quantitative Structure Activity Relationships and Quantitative Structure Property Relationships". J. Chem. Inf. Comp. Sci. , 34, 854-866, 1994. and Rogers, D. , "Genetic Function Approximation: A Genetic Approach to Building Quantitative Structure-Activity Relationship Models". In: QSAR and Molecular Modelling: Concepts, Computational Tools and Biological Applications. F. Sanz, J. Giraldo and F. Manaut, eds. Prous Science Publishers, Barcelona, Spain. 420-426, 1996. and Rogers, D. , "Some Theory and Examples of Genetic Function Approximation with Comparison to Evolutionary Techniques". In: Genetic Algorithms in Molecular Modeling. J. Devillers, ed. Academic Press, London, England. 87-107, 1996. and Hahn, M. , and D. Rogers, "Receptor Surface Models. 2. Application to Quantitative Structure-Activity Relationships Studies". J. Med. Chem. , 38, 2091-2102, 1995. and Dunn, W. J. and D. Rogers, "Genetic Partial Least Squares in QSAR". In: Genetic Algorithms in Molecular Modeling. J. Devillers, ed. Academic Press, London, England. 109-30, 1996. and Selwood, D. J. , Livingstone, D. J. ,p. 33-40 p. 33-42
- Comley, J. C. , O'Dowd, A. B. , Hudson, A. T. , Jackson, P. , Jandu, K. S. , Rose, V. S. and Stables, J. N. , J. Med. Chem. 33, 136, 1990.
- 320 Dr Claude Reiss <http://perso.wanadoo.fr/proanima/anglais.htm>
- THE ASSESSMENT OF HUMAN HEALTH SAFETY BY MEANS OF THE ANIMAL MODEL VIOLATES THE PRECAUTIONARY PRINCIPLE. Open letter to the members of the French Academy of Sciences, by the Scientific Council of Pro Anima
- 321 Constans, Aileen. "Making Medicine Personal. " The Scientist September 30, 2002,
- 322 Genomic Medicine. Alan E. Guttmacher, M. D. , and Francis S. Collins, M. D. , Ph. D. ,Editors Inheritance and Drug Response by Richard Weinshilboum, M. D. The New England Journal of Medicine 2003;348;:29-37

- 323 Aldridge, Susan, Ph. D. "Customizing Drugs to Individual Genetic Profiles. Genetic Engineering News, Volume 21, Number 14, August 2001, p. 29
- 324 Holtzman NA, Marteau TM. Will genetics revolutionize medicine? N Engl J Med
- 325 Kuivenhoven JA. The role of a common variant of the cholesteryl ester transfer proteingene in the progression of coronary atherosclerosis. N Engl Med. 1998;338:36-93.
- 326 De Morais SM, Wilkinson GR, Blaisdell J, Nakamura K, Meyer UA, Goldstein JA. The major genetic defect responsible for the polymorphism of S-mephenytoin metabolism in humans. J Biol Chem. 1994;269:15419-15422.
- 327 Nelson R. Genome pharmacy. Hospital Pharmacist Report. 2000;14:22-24.
- 328 Relling MV, Hancock ML, Rivera GK, et al. Mercaptopurine therapy intolerance and heterozygosity at the thiopurine S-methyltransferase gene locus. J Natl Cancer Inst.
- 329 Wolf CR, Smith G, Smith RL. Pharmacogenetics. BMJ 2000;320:987-990.
- 330 Science 2003;302:588-90
- 331 DRUG METABOLISM AND DISPOSITION Copyright 0 1997 by The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics Vol. 25, No. 10 In vitro Comparison of Cytochrome P450-Mediated Metabolic Activities in Human, Dog, Cat, and Horse Nathalie Chauret, Annick Gauthier, Jean Martin, and Deborah A. Nicoll- Griff it h
- 332 Chang M, Tybring G, Dah1 ML, et al. Interphenotype differences in disposition and effect on gastrin levels of omeprazole-suitability of omeprazole as a probe for CYP2C19. Br J Clin Pharmacol. 1995;39:511-518.
- 333 Bertilsson L, Aberg-Wistedt A, Gustafsson LL, et al. Extremely rapid hydroxylation of debrisoquine: a case report with implication for treatment with nortriptyline and other tricyclic antidepressants. Ther Drug Monk 1985;7:478-480.
- 334 Ingelman-Sunderberg M, Oscarson M, McLellan R. Polymorphic human cytochrome P450 enzymes: an opportunity for individualized drug treatment. TIPS. 1999;20:342-349.
- 335 Joanne M. Meyer and Geoffrey S. Ginsburg, "The path to personalized medicine." Current Opinion in Chemical Biology 2002, 6:434-438.
- 336 Joanne M. Meyer and Geoffrey S. Binsburg, "The path to personalized medicine." Current Opinion in Chemical Biology 2002: 6:434-438.

References

- 337 Aldridge, Susan, Ph. D. "Customizing Drugs to Individual Genetic Profiles. Genetic Engineering News, Volume 21, Number 14, August 2001, p. 29
- 338 Roses AD. Pharmacogenetics and the practice of medicine. Nature. 2000;405:857-865.
- 339 Wolf CR, Smith G, Smith RL. Pharmacogenetics. BMJ 2000;320:987-990. 2000;343:141-144. 1999;91:2001-2008.
- 340 Public release date: 12-Oct-1001 New Scientist. "Special report: Personal Genomics.
- 341 Warner, Susan, "Out of Reach. " The Scientist. September 30, 2002, p. 35.
- 342 Public release date 7-June-2002 "New robotic microscope helps scientists track cells over time. " University of California, San Francisco
- 343 Companion Encyclopedia Of The History Of Medicine, Bynum and Porter eds. , Routledge 1993
- 344 Asimov, I. Asimov's Biographical Encyclopedia Of Science & Technology 2nd edition. Doubleday & Company 1982
- 345 New Scientist Feb. 7, 1998 p6
- 346 Scientific American Science's Vision: The Mechanics of Sight 1998, p. 31-55.
- 347 American Family Physician vol. 55, no. 6. May 1, 1997 p2219-28
- 348 New Scientist, June 6, 1998, p20.
- 349 Discover, July 1998, p. 86.
- 350 The lancet, 1999; 353:1585
- 351 Tuggy, Michael L. MD, presented at the 1998 AAFP Scientific Assembly Research competition, San Francisco, September 1998.
- 352 Scientific American, November 1999, p 91-97
- 354 September/October issue of the journal Health Affairs in a special section titled, "The Value of Innovation
- 355 Trends in Biotechnology 2002, 20:SI-S2
- 356 Med. Phys. 22 (11) , Pt 2, Nov. 1995
- 357 Med. Phys. 22 (IPlt.) 2, ,No v. 1995
- 358 Nobel Foundation and Odelberg, W. , op. cit.
- 359 Ibid.
- 360 Ibid.

- 361 Ibid.
- 362 Science vol. 254, Oct. 25, 1991 p518-19
- 363 The New York Times October 7, 2003 and quoted in New Scientist October 11, 2003
- P8.
- 364 Perspectives in Biology and Medicine 36(1) Autumn 1992 p39-45
- 365 Perspectives in Biology and Medicine 36(3), Spring 1993, p323-337
- 366 James, L. K. (ed.) Nobel Laureates in Chemistry 1901-1992 American Chemical Society 1993
- 367 Ibid.
- 368 Ibid.
- 369 Ibid.
- 370 Nobel Foundation and Odelberg, W. , op. cit.
- 371 James, L. K. , op. cit.
- 372 Perspectives in Biology and Medicine 36(3), Spring 1993, p323-337
- 373 Nobel Foundation and Odelberg, W. , op. cit.
- 374 James, L. K. , op. cit.
- 375 Nobel Foundation and Odelberg, W. , op. cit.
- 376 James. , L. K. , op. cit.
- 377 Ibid.
- 378 Ibid.
- 379 Ibid.
- 380 Journal of Computer Assisted Tomography 1992, 16(1):1-2
- 353 JAMA 1998~280:1510-1516.
- 256 What Will We Do If We Don't Experiment On Animals?
- 381 The Scientist July 23, 2001 p 11
- 382 Adams, Amy. "Supercomputing in the Life Sciences. " The Scientist Vol. 16 Sept. 2, 2002.
- 383 The Scientist July 23, 2001 p 11
- 384 Circulation 2001:103:2711-2716 and WESTPORT, CT (Reuters Health) Jun 01, 2001
- 385 Clinical applications of artificial neural networks (Eds. Dybowski, Richard and Vanya Gant) Cambridge University Press 2001 p14

References

- 386 Breslau, Karen. "Tiny Weapons with Giant Potential." Newsweek June 24, 2002, p72
- 387 "Biomedical Scientist Testing Nanoparticles as Early Cancer Detection Agent." Public release date October 23, 2002 Georgia Institute of Technology
- 388 Ananova Story filed: 19:01 Thursday 15th November 2001 and WESTPORT, CT (Reuters Health) Nov 15,2001 and Science 2001;294:1537-1540
- 389 Soares, Christine. "Virtually human." New Scientist. 16 June 2001.
- 390 Public release date: 17-Sep-2002. "Engineers model blood flow. University of California, Davis.
- 391 Public release date 26-Jun-2002 "Virginia Tech researchers receive \$450,000 award to model cell division." Virginia Tech
- 392 2002-06-03 16:53:52 -0400 (Reuters Health) and Neurology 2002;58:1476-1482
- 393 2002-05-24 13:30:41-0400 (Reuters Health) and J Neurol Neurosurg Psychiatry
- 394 <http://health.medscape.com/cx/viewarticle/416405> Brain Scan Helps Tell the Future of MS Michael W. Smith MD, Reviewed by Gary D. Vogin, MD
- 395 PRESS RELEASE DATE: 23-MAY-2002 Contact: Joni Westerhouse westerhousej@msnotes.wustl.edu 314-286-0120 Washington University School of Medicine. Schlaggar BL, Brown TT, Lugar HM, Visscher KM, Miezin FM, Petersen SE. Functional neuroanatomical differences between adults and school-age children in the processing of single words. Science, 296, pg. 1476-9, May 24, 2002
- 396 Sarah Graham <http://www.scientificamerican.com/news/112801/3.html>
- 397 Story filed: 0546 Friday 14th December 2001, Copyright: 2001 Ananova Ltd
- 398 Stroke 2001;32:2543-2549 and WESTPORT, CT (Reuters Health) Nov 09, 2001
- 399 Gina Shaw, Nov. 6, 2001 (CBS Healthwatch) and WESTPORT, CT (Reuters Health) Nov 08, 2001 and IAMA 2001;286:2120-2127
- 400 Sarah Graham [scientificamerican.com/news](http://www.scientificamerican.com/news)
- 401 Nature Medicine Feb 2002 and BusinessWeek Feb 25,2002 p 129
- 402 <http://health.medscape.com/cx/viewarticle/412797> Alzheimer's Diagnosis Breakthrough-New Imaging Technique Salynn Boyles, Reviewed by Gary D. Vogin, MD

- 403 WASHINGTON (Reuters Health) Aug 02, 2001
- 404 Public release date: 30-Sep-2002 "'Slice' scanner latest advance in early detection of heart disease." American Heart Association
- 405 Reuters Health 2002-06-18 14:45:49-0400 "PET scans may help predict chemotherapy response."
- 406 Public Release Date 17-Jun-2002. Contact: Karen Lubieniecki. Karenlub@aol.com 703-683-0357. Society of Nuclear Medicine. Abstract No. 128 "Prognostic Significance of 18F-FDG Uptake in Primary steosarcomas. C. Franzius,* S. Bielack, S. Flege, J. Sciuk, H. Juergens, O. Schober, University Hospital Munster, Munster, Germany; Department of Nuclear Medicine, University of Munster, Munster, Germany. (200926)
- 407 Virtual reality therapy reduces hand impairment years after stroke 2002-02-0114:48:46 EST (Reuters Health) By Faith Reidenbach
2002; 7 2: 564-565,5 76-582. 257
- 408 Am J Med Genet 2002;109:167-170 2002-05-24 14:47:28 -0400 (Reuters Health)
- 409 Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002;128:11-14
- 410 Caryn Goldstein, Medical Writer, Article URL:
<http://www.cbshealthwatch.com/cx/viewarticle/217850>
- 411 Craelius, William. "The Bionic Man: Restoring Mobility. Science Vol 295 8 February
- 412 Times Higher Ed Supp. Key basic research study proves fatally ambiguous. By Steve Farrar. Published: 21 November 2003
- 413 ASSOCIATED PRESS. BALTIMORE, Nov. 11 14 Van Jon "Surgeons on the Cutting Edge." Chicago Tribune, 6usiness. Technology Section NW. May 1, 2000. P-T.
414. Van Jon "Surgeons on the Cutting Edge." Chicago Tribune, 6usiness.Technology Section NW. May 1, 2000. P-T.
- 415 Colt HG, Crawford SW, Galbraith O. Virtual reality bronchoscopy simulation: a revolution in procedural training. CHEST 2001 120; 1333-1339
- 416 http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr51/nvsr51_05.pdf 6-23-03
- 417 Government Executive. GovExec.com. Daily Briefing. November 3, 2003. Congress wants payoff from increased NIH funding. By Neil Munro, National Journal.