

پزشکی فرد محور در سرطان

● شهرام نعمتی

دکترای علوم آزمایشگاهی، دکتری تخصصی

(Ph.D) ژنتیک پزشکی

shahnemati@yahoo.com



چکیده

سرطان یکی از علل اصلی مرگ و میر در جهان به شمار می‌رود و موارد جدید ابتلا به آن پیوسته در حال افزایش می‌باشد. این بیماری در نتیجه تکثیر مهارنشده سلول‌ها ایجاد می‌شود؛ فرآیندی که ریشه در تغییرات پایدار ژنومی دارد. چنین جهش‌هایی می‌توانند زمینه ساز تغییرات گسترده و اثر گذار در سطوح مختلف از جمله پروتئین‌ها، متابولیت‌ها، ترانسکریپت‌ها و مسیرهای سیگنالینگ شوند. از آنجا که عوامل متعددی در بروز سرطان نقش دارند، این بیماری به اشکال گوناگون تظاهر می‌کند. به بیان دیگر، سرطان یک بیماری واحد نیست و لذا نمی‌توان برای همه انواع آن یک روش درمانی مشابه به کار گرفت. در همین راستا، پزشکی فرد محور به عنوان رویکردی نوین مطرح شده است. در این رویکرد، هر توده توموری به عنوان یک موجودیت منحصر به فرد در نظر گرفته می‌شود و با بررسی پروفایل مولکولی سلول‌های توموری، درمان اختصاصی برای همان تومور طراحی می‌گردد. بر اساس نظریه تکامل، سلول‌های توموری همواره در حال رقابت و حتی همکاری با سایر گروه‌های سلولی در یک توده توموری می‌باشند. بنابراین می‌توان انتظار داشت که مارکرهای مولکولی آن‌ها به طور مداوم در حال تغییر می‌باشند. از این رو، درمان

هدم‌ند نیازمند دسترسی به اطلاعات دقیق از مکانیسم‌های مولکولی دخیل در ایجاد و پیشرفت بیماری است. به لطف توسعه فناوری‌های نوین همچون تعیین توالی نسل جدید، طیف سنجی جرمی، بهره‌گیری از هوش مصنوعی و استفاده از مدل‌های ریاضی در پیش بینی اثرات دارویی، دستیابی به درمان کامل سرطان دور از دسترس نخواهد بود؛ هر چند چالش‌های جدی همچون محدودیت در بررسی تغییرات مولکولی طی فرآیند تکاملی توده توموری، همچنان وجود دارد.

در این مقاله ابتدا سرطان را در چارچوب سیستم زیست‌شناسی مورد بررسی قرار می‌دهیم و سپس با اشاره به نظریه تکاملی داروین و نقش آن در تعیین وضعیت توده توموری، بر ضرورت به کارگیری رویکردی مبتنی بر پایش پویای شاخص‌های مولکولی در درمان فرد محور تاکید خواهیم نمود.

کلید واژه‌ها: پزشکی فرد محور، سیستم بیولوژی، پروفایل مولکولی سلول توموری

مقدمه

علیرغم پیشرفت‌های امروزی در حوزه پزشکی، بیماری سرطان همچنان یکی از علل مهم مرگ و میر در جوامع



امروزی به خصوص در کشورهای در حال توسعه و کمتر توسعه یافته می‌باشد. بر اساس آمار تعداد مبتلایان به این بیماری تا سال ۲۰۴۰ به حدود ۲۸ میلیون و ۴۰۰ هزار نفر خواهد رسید.^(۱) سرطان بیماری ناهمگون^۱ بوده که به اشکال مختلفی بروز کرده و عوامل گوناگونی در ایجاد آن نقش دارند. این بیماری به دلیل تکثیر مهار نشده سلولی ایجاد می‌شود که نیروی محرکه آن به واسطه جهش در ژن‌هایی از جمله پروتئوکوزن‌ها^۲، مهار کننده‌های تومورزائی^۳ و تنظیم کننده‌های سیکل سلولی^۴ تأمین می‌گردد.

مکانیسم‌های تومورزایی، که در آن شبکه‌های جدیدی از ارتباطات در داخل سلول تشکیل می‌شود، بسیار پیچیده می‌باشد. در ابتدا سلول‌ها بر اساس انتخاب طبیعی^۵ و در نتیجه جهش‌ها، قابلیت تکثیر را کسب نموده و در ادامه میزان هماهنگی مجموعه سلول‌های ایجاد شده^۶ با ریز محیط^۷ اطرافشان تعیین کننده بقا توده توموری خواهد بود.^(۲) در چنین شرایطی استفاده از روش‌های درمانی یکسان برای همه^۸ کارایی لازم را نخواهد داشت، بنابراین برای درمان مؤثر نیازمند رویکردهایی هستیم که بر اساس پروفایل‌های مولکولی در سطوح مختلف از جمله ژنومیکس^۹، پروتئومیکس^{۱۰}، متابولومیکس^{۱۱}، ترانسکریپتومیکس^{۱۲} طراحی شوند و امکان درمان هدفمند را فراهم آورند. این شیوه مدیریت بیماری، اساس پزشکی فرد محور^{۱۳} را تشکیل می‌دهد به گونه‌ای که بیماران

می‌توانند بر اساس اطلاعات مولکولی سلول‌های توموری که در مراحل مختلف بیماری نیز متفاوت می‌باشد، طبقه بندی و تحت درمان قرار گیرند. البته مسیر درمان به سادگی که بیان شد نمی‌باشد چرا که تبدیل شدن سلول‌های طبیعی به سلول‌های سرطانی با قابلیت دست اندازی به ریز محیط اطراف خود و در مرحله بعد ایجاد متاستاز، مرهون ایجاد شبکه‌های سیگنالینگ پیچیده داخل و بیرون سلولی است. درک دقیق این نوع ارتباطات نقش مهمی در میزان موفقیت درمان‌های هدفمند را به دنبال خواهد داشت.

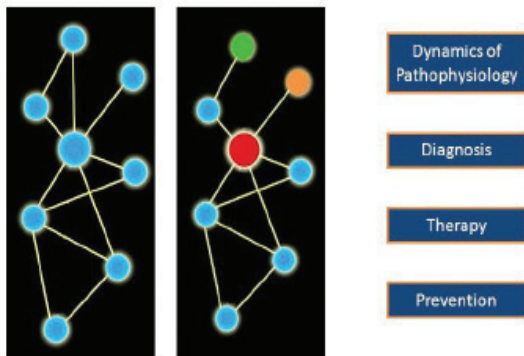
□ بیولوژی از منظر علم اطلاعات^{۱۴}

زمانی که علم زیست شناسی از حوزه صرف علوم طبیعی خارج شده و به عرصه علوم اطلاعات وارد می‌شود می‌تواند به جهت شناخت دقیق مکانیسم‌های پیچیده زیستی، مورد استفاده قرار گیرد.

سیستم بیولوژی ظهور کامل این رویکرد در علم بیولوژی می‌باشد که در آن به جستجوی فهم تعاملات بین اجزای زیستی همچون ژن‌ها، پروتئین‌ها و سلول‌ها می‌پردازد، اجزایی که در قالب یک سیستم واحد فعالیت دارند. سیستم بیولوژی با ادغام حوزه‌های مختلف امیکس^{۱۵} (ژنومیکس، پروتئومیکس و سایر موارد) تلاش دارد تا بتواند فعالیت‌ها و رفتارهای سیستم‌های بیولوژی از جمله سلول‌ها را در شرایط مختلف (طبیعی و بیماری) پیش بینی نماید. از همین رو، این رویکرد نقش بسیار مهمی را در حوزه شناخت مولکولار

- 1- heterogeneous
- 2- proto-oncogenes
- 3- tumor suppressor
- 4- cell cycle regulators
- 5- Natural selection
- 6- Group phenotypic composition (GPC)
- 7- Microenvironment
- 8- One-size-fits-all
- 9- genomics
- 10 proteomics
- 11- Metabolomics
- 12- Transcriptomes
- 13- Personalized medicine
- 14 Information Science
- 15- Omics



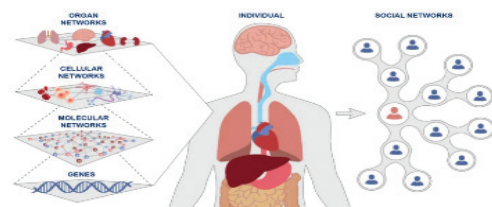


شکل ۲. تغییر در کیفیت ارتباطات در بین اجزا یک سیستم می تواند منجر به بیماری شده و مطالعه دقیق نوع این ارتباطات نقش مهمی در تعیین پاتوفیزیولوژی، تشخیص، پیشگیری و درمان بیماری خواهد داشت. (بر گرفته از مرجع شماره ۳)

تعریف و تاریخچه پزشکی فرد محور

در دو دهه اخیر رشد چشمگیری در تعداد مقالاتی که از واژه "پزشکی فرد محور" استفاده نموده‌اند دیده شده است، به طوری که تا مارس ۲۰۲۴ تعداد ۱۱۵۴۶۴ مقاله به چاپ رسیده که بیش از ۱۰۳۱۹۸ آن‌ها بعد از سال ۲۰۱۰ به چاپ رسیده است. بر اساس نظر گروه مشاوره‌ای برنامه افق اتحادیه اروپا^{۱۸} در سال ۲۰۲۰ پزشکی فرد محور چنین تعریف شده است: تعیین ژنوتیپ و فنوتیپ افراد (مشمول بر تعیین پروفایل مولکولی، یافته‌های تصویر برداری و شیوه زندگی فردی) به منظور طراحی هدفمند دارو برای بیمار مناسب و در زمان مناسب و یا به منظور تعیین استعداد افراد به بیماری خاص و انجام اقدامات پیشگیرانه به موقع و هدفمند^(۴). همگام با پیشرفت‌های فناوری و دسترسی به داده‌های بزرگ، علوم پزشکی دچار تغییرات بنیادین شده است به گونه‌ای که رسیدگی به امور بیماران از یک ارتباط خصوصی و محدود بین بیمار و پزشک به تعاملات گسترده

پاتولوژی بیماری سرطان و درمان‌های هدفمند ایفا می‌نماید. موجودات زنده با یک مجموعه‌ای از تعاملات شبکه‌ای داخلی و خارجی که با عنوان شبکه در شبکه^{۱۶} نامیده می‌شود سر و کار دارند. به این معنی که موجودات در یک چارچوبی از تعاملات که از سطح داخل سلولی آغاز شده و بعد از طریق ارتباط سلول با سلول‌های دیگر و ریز محیط خارجی و سپس با سایر بخش‌های همان اندام و در ادامه سایر اندام‌های دیگر همان موجود و تا در نهایت با محیط پیرامون خود و موجودات دیگر مرتبط می‌باشد که مجموعه‌ای از ارتباطات را تشکیل می‌دهد. شناخت عملکرد و رفتار موجود در گرو شناخت این شبکه‌های ارتباطی پیچیده خواهد بود^(۳). شکل ۱



شکل ۱. موجودات زنده در شبکه‌ای

از شبکه‌های مرتبط زندگی می‌کنند

(بر گرفته از انستیتو سیستم بیولوژی)

در بیش از پنجاه سال اخیر زیست شناسان عمدتاً بر روی ژن‌ها و پروتئین‌ها به صورت مجزا مطالعه نمودند با این حال رویکرد پزشکی سیستمی یا کلی نگر، که بر شناخت نحوه تعاملات این اجزا با یکدیگر در شرایط طبیعی و بیماری تمرکز دارد جایگاه مهمی را در پزشکی فرد محور^{۱۷} به خود اختصاص می‌دهد. به بیان دیگر نوع ارتباطات شبکه‌های داخلی و نحوه تعامل آن با محیط خارج، تعیین کننده وضعیت سلامت موجود زنده خواهد بود. بررسی و مطالعه تغییرات کیفی و کمی این شبکه‌ها نقش اساسی در فهم پاتوفیزیولوژی بیماری‌ها داشته و به تبع آن می‌تواند در پیشگیری، تشخیص و درمان هدفمند بیماری مؤثر واقع شود. شکل ۲.

16- the network of networks

17- Personalized medicine

18- The European Union's Horizon Advisory Group

فی مابین گروه‌های مختلف^{۱۹} پزشکی و بیمار تغییر ماهیت داده است. در چنین شرایطی برقراری و تلفیق اطلاعات در حوزه‌های مختلف همچون بیولوژی و بالین در کنار پردازش اطلاعات توسط رایانه و هوش مصنوعی، زمینه ساز شکل‌گیری پزشکی سیستمی^{۲۰} شده است. در این رویکرد به جای تمرکز صرف بر مجموعه‌ای از نشانه‌های خاص، بیماری‌ها در قالب اختلال در شبکه‌هایی که به طور طبیعی برای عملکرد صحیح با یکدیگر در ارتباط هستند، مورد ارزیابی قرار می‌گیرند چنین نگرشی امکان شناخت دقیق‌تر علل ایجاد کننده بیماری را فراهم می‌آورد و در نتیجه آن می‌توان درمانی صحیح‌تر و هدفمندتر ارائه نمود.

مفهوم پزشکی فردی به نیمه قرن بیست میلادی بر می‌گردد زمانی که دانشمندان در پی یافتن ارتباط میان عوامل ژنتیکی و بروز سرطان بودند. با این حال، تا دهه ۱۹۹۰ میلادی - که آغاز توسعه تجهیزات مربوط به تعیین توالی ژنوم در مقیاس بزرگ محسوب می‌شود - پزشکی فرد محور به معنای واقعی کلمه شکل نگرفته بود. تکمیل پروژه ژنوم انسانی در اوایل قرن بیست و یکم و تعیین توالی نوکلئوتیدها، امکان بررسی و تعیین ارتباط میان جهش‌های ژنتیکی و بروز بیماری‌ها، از جمله سرطان، را فراهم ساخت. از نمونه‌های شاخص در این زمینه می‌توان به استفاده از داروی گفی تینب^{۲۱} در اوایل قرن حاضر برای درمان برخی از انواع سرطان ریه که حامل جهش‌های در ژن EGFR^{۲۲} بوده و یا هرسپتین^{۲۳} در سرطان پستان که حامل جهش‌هایی در ژن Her-2/Neu می‌باشند، اشاره نمود (۵،۶) در همین راستا معرفی داروی امیتینب^{۲۴} در دهه ۲۰۰۰ توسط سازمان غذای و داروی آمریکا و به جهت درمان مبتلایان به سرطان میلوئیدی مزمن خون^{۲۵} نقطه عطفی بر

آغاز پزشکی فردی تلقی می‌شود. دو دهه بعد یعنی در سال ۲۰۱۷ پمبورولیزومب^{۲۶} (که با مهار گیرنده‌های PD-1 بر سطح سلول‌های T، مانع شناسایی سلول‌های سرطانی به عنوان سلول خودی توسط سلول‌های T شده که این خود باعث می‌شود تا سلول‌های سرطانی توسط این سلول‌ها از بین بروند) نیز توسط این سازمان به جهت درمان مبتلایان به انواع سرطان مورد تأیید قرار گرفت. جدول ۱ در دهه اخیر همگام با پیشرفت در حوزه‌های مختلف "اومیکس" و همچنین به کارگیری هوش مصنوعی فهم بیشتری نسبت به علل زمینه‌ای بیماری سرطان در سطح مولکولی حاصل شده که این امر منجر به معرفی و تأیید داروهای جدید شده است. (۷). جدول ۱

Targeted Therapies	Pioneering Articles	Main Indicators
HER2-Target Therapies	(Slamon et al., 2000)	Breast cancer
EGFR Inhibitors	(Lynch et al., 2004)	Non-small cell lung cancer and colorectal cancer
MEK Inhibitors	(Adjei et al., 2008)	Melanoma with BRAF mutations and non-small cell lung cancer
PARP Inhibitors	(Fong et al., 2010)	Ovarian cancer, breast cancer, and pancreatic cancer with BRCA mutations
BRD4 Inhibitors	(Delmore et al., 2011)	No specific cancer
ROS1 Inhibitors	(Shaw et al., 2014)	Non-small cell lung cancer
CDK4/6 Inhibitors	(Finn et al., 2016)	HER2-negative breast cancer
RET Inhibitors	(Drilon et al., 2020)	Medullary thyroid cancer with RET mutations; lung cancer with RET rearrangements
KRAS Inhibitors	(Hong et al., 2020)	Colorectal cancer and lung cancer

جدول ۱. تقویم زمانی تولید داروهای هدفمند (اقتباس شده از مرجع ۷)

- 19- interdisciplinary
- 20- System medicine
- 21- Gefitinib
- 22- Epidermal growth factor receptor
- 23- Herceptin
- 24- Imatinib
- 25- Chronic myelogenous leukemia
- 26- Pembrolizumab



نمی‌تواند تمامی آنچه در توده‌های سرطانی از مراحل اولیه تا متاستاز رخ می‌دهد را به طور کامل توضیح دهد؛ زیرا مشاهده می‌شود که همه تومورها رفتار مشابهی ندارند: تنها برخی توانایی پیشرفت و توسعه دارند، در حالی که برخی دیگر پسرفت کرده و از بین می‌روند. (۸) پرسش اساسی این است که چه عواملی در این تفاوت دخیل‌اند و با چه مکانیسم‌هایی می‌توان آن را توضیح داد؟

□ **ناهمگونی توموری^{۲۹} و انتخاب بر اساس عملکرد**
اخیراً اصطلاحی تحت عنوان "گروه‌های با خصوصیات ویژه" یا GPC^{۳۰} به واژگان مربوط به توده‌های توموری افزوده شده است این اصطلاح برای توصیف ناهمگونی‌های موجود در توده‌های توموری به کار می‌رود، ناهمگونی‌های که در سطوح مولکولی و میکروسکوپی مشاهده می‌شوند و به شکل پویا (دینامیک) در طول تکامل سلول‌های توموری، همگام با تغییرات ریز محیط اطراف، دستخوش تغییر می‌شوند. (۹)

این گروه، مجموعه‌ای از سلول‌های توموری را تشکیل می‌دهد که در قالب یک واحد، در اکوسیستم پیرامون خود برای بقا و تکامل همکاری می‌کنند. نکته قابل توجه آن است که توانایی این مجموعه در مسیر تکامل، فراتر از مجموع قابلیت‌های هر یک از اجزای آن‌ها به تنهایی می‌باشد. در یک توده توموری ممکن است چندین گروه سلولی وجود داشته باشد که یا با یکدیگر همکاری کرده و یا در رقابت قرار می‌گیرند. تنها گروه‌هایی که بتوانند با سایر گروه‌ها، در جهت تأمین نیازهای خود - که تحت تأثیر ریز محیط^{۳۱} پیرامون نیز قرار دارد (مانند فراهم سازی مواد غذایی، رگ زایی، پنهان شدن از پایش سیستم ایمنی و موارد دیگر) - همکاری مؤثر داشته باشند، قادر خواهند بود تحت مکانیسم "انتخاب بر اساس عملکرد" قرار گیرند و

امروزه پزشکی فرد محور به عنوان رویکرد اصلی در درمان بیماری سرطان مطرح است. بسیاری از مراکز درمانی برای دستیابی به درمان موثرتر و در نتیجه ارتقای کیفیت زندگی بیماران، این رویکرد را در بالین به کار می‌گیرند. با این حال، به دلایلی که در ادامه به آن‌ها خواهیم پرداخت، هنوز فاصله قابل توجهی تا تحقق کامل این هدف وجود دارد. چالش‌های موجود در پزشکی فرد محور بیماری سرطان درمان مؤثر و قطعی بیماران مبتلا به سرطان همچنان یکی از اصلی‌ترین چالش‌هایی است که پزشکان با آن روبرو هستند. مهم‌ترین علت این چالش، ساختار ویژه و عملکرد پیچیده توده‌های توموری است. افزایش آگاهی از جزئیات مرتبط با حفظ و گسترش این توده‌ها می‌تواند زمینه ساز ابداع روش‌های درمانی نوین و کارآمدتر باشد. سرطان یک بیماری کمپلکسی است که بقای آن توسط ارتباطات پیچیده داخل و خارج سلولی در قالب سیستم سایبرنتیک^{۲۷} تنظیم می‌شود. در این نگاه، تومور به عنوان یک سیستم تطبیقی تعریف می‌گردد که با بهره‌گیری از مکانیسم‌های بازخورد، فعالیت‌های خود را براساس نیاز کنترل کرده و با شرایط محیطی موجود سازگار می‌شود.

□ طرح فرضیه

به طور معمول فرآیند تومورزایی در چهارچوب انتخاب طبیعی داروینیسیم کلاسیک توضیح داده می‌شود. در این دیدگاه، سلول‌های توموری با کسب قابلیت‌های جدید - مانند نامیرا شدن، توانایی در رگ زایی، غیر فعال سازی فرآیند آپاپتوز و موارد دیگر - از طریق جهش‌های پیش برنده^{۲۸} از سد موانع طبیعی که سلول‌های سالم را کنترل می‌نماید، عبور نموده و منجر به شروع بیماری می‌شوند با این حال، در فرضیه‌های جدید مطرح شده است که نظریه کلاسیک داروینیسیم و انتخاب طبیعی

- 27- Cybernetic
- 28- Driver mutations
- 29- Tumor heterogeneity
- 30- Group phenotypic composition
- 31- Microenvironment

میزان انطباق عملکرد آن‌ها با شرایط ریز محیط

سرنوشت نهایی را تعیین خواهد نمود.

بر گرفته شده از مرجع شماره ۸

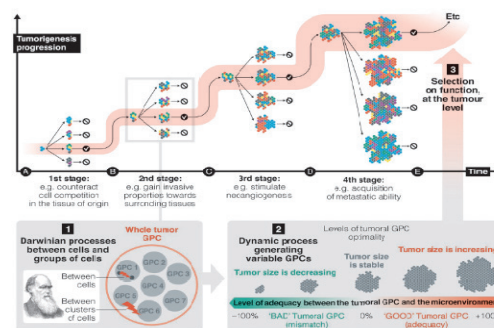
همان طور که پیش‌تر نیز اشاره شد، فرآیند تکاملی در هر تومور کاملاً اختصاصی همان تومور است و مسیر از پیش تعیین شده‌ای برای پیشرفت آن وجود ندارد. به عبارت دیگر، هیچ نقشه راه یکسانی برای همه تومورها وجود ندارد (۱۰) و از آنجایی که تغییرات ژنتیکی کسب شده قابل انتقال به نسل‌های بعدی نیست (به جز در مواردی معدود که در آن‌ها سلول‌های سرطانی قابل انتقال می‌باشد) بنابراین هر تومور را باید یک موجودیت منحصر به فرد تلقی کرد که پروفایل مولکولی آن در تعامل با ریز محیط^{۳۳} مرتبط (مشمول بر سلول‌های ایمنی، ماتریکس خارج سلولی، عروق خونی، فیبروبلاست‌ها و سایر موارد) و طی فرآیند پیشرفت بیماری شکل می‌گیرد. ضمناً نظریه دیگری که به همین اندازه جالب می‌باشد این است که چنین در نظر بگیریم ترکیب گروه‌های سلولی داخل توموری به شکلی باشد که بتوانند ریز محیط پیرامون خود را طوری تغییر دهد که شرایط برای توسعه تومور فراهم شود.

چنین پویایی در عملکرد توده توموری علت اصلی مقاومت به درمان و نیاز به استفاده از درمان فرد محور به معنی واقعی خواهد داشت که آن هم وابسته به آگاهی از مکانیسم‌ها و فرآیندهای مولکولی است که شرایط را به جهت رشد توده توموری هموار می‌سازد.

ملاحظات درمانی

درمان بیماری سرطان با هدف از بین بردن کامل توده سرطانی انجام می‌شود. استراتژی‌های مرتبط با این موضوع عموماً با حذف کلیه انواع سلول‌های توموری موجود در توده همراه می‌باشد. در حالی که به خوبی مشخص شده است که این نوع رویکرد در درمان می‌تواند در ادامه موجب ظهور سلول‌های مقاوم به درمان گردد. بر اساس مدل GPCs که در بالا به آن اشاره شد درمان این چنینی با از بین

مراحل بعدی تکاملی خود را طی کنند. با این حال موفقیت و یا توقف مسیر تکاملی وابسته به میزان استعداد^{۳۴} سلول‌ها در مواجهه با شرایط موجود، نوع ارتباطات بین سلولی و گروهی و همچنین توانایی در انطباق با ریز محیط پیرامون خود خواهد داشت که البته در مراحل مختلف بیماری و تحت شرایط مختلف از جمله درمان تغییر می‌نماید. بنابر این فرضیه دو مرحله تکاملی را می‌توان در نظر داشت مرحله نخست بر اساس انتخاب طبیعی داروینی و در سطح سلول‌ها شکل می‌گیرد و آغاز تومورزایی را رقم می‌زند و در مرحله دوم نوع دیگر از انتخاب مطرح است که بر اساس کیفیت فعالیت صورت می‌گیرد و در آن میزان تعامل بین سلولی در یک گروه و هماهنگی میان گروه‌ها با یکدیگر به جهت فائق آمدن بر شرایط محیطی منجر به غالب شدن آن گروه در توده توموری خواهد شد. به عبارتی هر چند به ظاهر با یک تومور واحد روبرو هستیم، اما در حقیقت درون آن گروه‌های متفاوتی از سلول‌ها وجود دارند که پیوسته (دینامیک) با یکدیگر ارتباط برقرار می‌کنند تا به پیشرفت و تکامل تومور کمک کنند. اگر این فرآیند موفق باشد، بیماری پیشرفت می‌کند و اگر ناکام بماند، بیماری پسرفت خواهد نمود. شکل ۳



شکل ۳. تومورزایی در ابتدا بر اساس فرآیند داروینیسم کلاسیک در سلول‌ها آغاز می‌شود و ارتباط بین این سلول‌ها با هم تشکیل گروه‌های متفاوتی را می‌دهد. در انتها تعامل بین گروه‌ها و

32- Fitness

33-Tumor microenvironment



جمعیت‌هایی که می‌توانند در ادامه به جمعیت غالب تبدیل شوند.

به همین منظور روشی پیشنهاد می‌شود که در آن کیفیت و کمیت درمان به گونه‌ای تنظیم می‌شود تا جمعیت ثابتی از سلول‌های (حساس و مقاوم) در بافت توموری وجود داشته باشد. این نوع رویکرد اساس درمان انطباقی می‌باشد. (۱۲) در حقیقت حفظ این تعادل در توده باعث ایجاد یک رقابت به جهت بقا، بین سلول‌های حساس به درمان و سلول‌های مقاوم به درمان خواهد شد. برای دستیابی به این هدف، ضروری است دانش ما درباره فرآیند تکاملی سلول‌های توموری تکمیل گردد همگام با این امر و شناسایی مارکرها مولکولی مرتبط با تهاجمی‌تر شدن توده توموری، می‌توان با استفاده از داروی های هدفمند و مدل‌های ریاضی (که در این فرآیند به عنوان ابزاری برای پیش بینی تأثیر نوع و میزان داروهای به کار گرفته شده در روند بیماری و همچنین تعیین الگوهای درمانی عمل می‌کنند) رشد توده توموری تا مرحله محو کامل آن را پیگیری نمود. در این راستا لازم است تا فرآیند پیشرفت بیماری از طریق ارزیابی‌های پیوسته (و نه گسسته همان گونه که در حال حاضر انجام می‌گردد) و انجام بیوپسی‌های بافتی و مایعی^{۳۷} متوالی، پروفایل مولکولی توده توموری تعیین شود.

در انتها بایستی اضافه شود هر چند که انجام این رویکرد به جهت درمان هدفمند امری ضروری است ولی راه اندازی پزشکی فرد محور با چالش‌های متعددی همراه است؛ از جمله هزینه‌های اقتصادی سنگین برای توسعه و دسترسی به درمان‌های شخصی‌سازی شده، نیاز به سیستم‌های کامپیوتری پیشرفته جهت مدل‌سازی داده‌های پیچیده بیماران و محدودیت‌های مکانی و زیر ساختی در مراکز درمانی. علاوه بر این، هماهنگی میان داده‌های بالینی، بیولوژیکی و محاسباتی نیز از موانع مهم در تحقق کامل این رویکرد محسوب می‌شود.

بردن گروه‌های حساس شرایط داخلی توده توموری را به نحوی تغییر خواهد داد تا ادامه روند تکاملی توده به واسطه گروه‌های مقاوم‌تر که خود را با شرایط جدید بهتر وفق داده‌اند، صورت پذیرد. مطالعات نشان داده‌اند که سلول‌های که بعد از درمان نئو آدجوانت^{۳۴} (اقدامات درمانی که قبل از انجام درمان اصلی مانند جراحی و به جهت کوچک‌تر نمودن تومور^{۳۵} انجام می‌شود که می‌تواند شامل شیمی درمانی، رادیوتراپی و یا سایر موارد باشد) در توده توموری زنده باقی می‌مانند در ادامه در قالب دستجات جدید ظهور می‌کنند. (۱۱) با توجه به ساختار شدیداً ناهمگن و پویا (دینامیک) توده سرطانی که طی آن شاخص‌های مولکولی و حتی میکروسکوپی آن در بخش‌های مختلف متفاوت و در حال تغییر می‌باشد استفاده از یک روند درمانی خاص برای تمامی اشکال یک سرطان معین با نتایج رضایت بخشی همراه نخواهد شد. رویکرد درمان انطباقی یا سازگارانه^{۳۶} به جهت برطرف نمودن این مشکل توصیه شده است. همان گونه که پیش‌تر نیز اشاره شد در درون توده‌های توموری، جمعیت‌های متنوعی از سلول‌ها حضور دارند که برای بقا یا در حال رقابت‌اند و یا همکاری می‌کنند. شواهد پژوهشی نشان می‌دهد که جمعیت غالب سلولی معمولاً شامل آن دسته از سلول‌هایی است که توانسته‌اند با شرایط ریز محیط اطراف خود سازگاری بیشتری برقرار کنند و در نتیجه تکثیر یابند. این سازگاری موجب می‌شود سایر جمعیت‌های سلولی توانایی تکثیر مطلوب نداشته باشند؛ پدیده‌ای که می‌توان آن را به عنوان «هزینه مقاومت» تفسیر کرد. با آغاز درمان، سلول‌هایی که نرخ تقسیم بالاتری دارند بیش از سایرین تحت تأثیر قرار گرفته و حذف می‌شوند. در صورتی که پیش از شروع درمان، سلول‌های مقاوم در میان جمعیت‌های کمتر تکثیر یافته وجود داشته باشند، حذف کامل سلول‌های حساس با نرخ تقسیم بالاتر زمینه را برای ظهور و گسترش جمعیت‌های مقاوم فراهم می‌سازد؛

34- Neo-adjuvant therapy

35- Shrink

36- Adaptive therapy

37- Tissue & liquid biopsy



نتیجه گیری

افزارها و الگوریتم‌های هوش مصنوعی در قالب مدل‌های ریاضی جهت شبیه‌سازی بیماری و پیش‌بینی اثرات دارویی خواهد داشت. دستیابی به این هدف تنها در قالب فعالیت‌های گروهی و با مشارکت حوزه‌های تخصصی مختلف^{۴۲} امکان‌پذیر خواهد بود.

افزون بر این، بر اساس نظریات جدید در زمینه تئوری تکامل، شکل‌گیری و پیشرفت توده سرطانی در بستری ناهمگن از سلول‌ها رخ می‌دهد؛ سلول‌هایی که همواره در رقابت برای بقا هستند و سرنوشت نهایی توده (حذف شدن، پایداری و یا متاستاز یافتن) به غلبه گروه سلولی با ویژگی خاص از جمله حساس و یا مقاوم بودن به درمان، وابسته خواهد بود. بنابراین هر تومور باید به عنوان یک موجودیت منحصر به فرد تلقی شود که شبکه‌های ارتباطی ویژه خود را دارد. برای درمان مؤثر، لازم است از روش‌های تشخیصی متنوع مانند بیوپسی‌های بافتی و مایعی در زمان‌های مشخص استفاده شود تا پروفایل مولکولی تومور تعیین گردد. نکته مهم آن است که با توجه به تکامل مداوم توده توموری، پایش پویا و پیوسته ضروری است تا بتوان درمان را در چارچوب پزشکی فردمحور به‌طور واقعی محقق ساخت.

سرطان یک بیماری پیچیده‌ای است که به دلیل اختلال در مکانیسم‌های کنترل تقسیم سلولی ایجاد می‌شود و توسط شبکه‌های گسترده ارتباطی بین اجزای مختلف داخل سلولی در سطوح مختلف (ژن‌ها، محصولات پروتئینی، متابولیت‌ها و غیره) و همچنین محیط پیرامون آن (ریز محیط و یا نواحی دور دست) کنترل می‌گردد. این فرآیند تحت تأثیر سیستم‌های بازخورد غیر خطی^{۳۸} قرار دارد به گونه‌ای که یک محرک می‌تواند تغییرات چشمگیر در مسیر فعالیت سلول ایجاد نماید. از این رو سرطان را می‌توان یک بیماری سیستمی تلقی نمود که باید در چهارچوب پزشکی سیستمی^{۳۹} مورد درمان قرار گیرد. در پزشکی سیستمی بیماری نه به عنوان یک واحد مستقل بلکه به عنوان بخشی از یک مجموعه در نظر گرفته می‌شود. لذا برای درمان دقیق، هدفمند و به ویژه فرد محور، لازم است شناخت کافی از شبکه‌های ارتباطی حاصل شود. تحقق این رویکرد نیازمند بهره‌گیری از ابزارهای پیشرفته همچون دستگاه‌های تعیین توالی نسل جدید^{۴۰}، طیف سنج جرمی^{۴۱} برای استخراج داده‌های آمیکس و همچنین نرم

References:

- 1- Sung H, F. J., Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics. GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* (2021).
- 2- Frédéric Thomas¹, James DeGregori², Andriy Marusyk³, Antoine M. Dujon^{1,4}, Beata Ujvari⁴, Jean-Pascal Capp⁵, Robert Gatenby³ and Aurora M. Nedelcu. A new perspective on tumor progression Evolution via selection for function. *Evolution, Medicine, and Public Health*, 172-177 (2024).
- 3- Leroy Hood, M. D., Ph.D.*. Systems Biology and P4 Medicine: Past, Present, and Future. *Rambam Maimonides Medical Journal* 4 (2013).
- 4- Nimmesgen, E. B., I.; Norstedt, I. Personalized Medicine in Europe. *Clin. Transl. Sci* 10, 61-63 (2017).
- 5- Paez, J. G. J., P.A.; Jeffrey, C.; Tracy, S.; Greulich, H.; Gabriel, S.; Paula, H.; Kaye, F.J.; Lindeman, N.; Boggon, T.J. EGFR Mutations in Lung Cancer: Correlation with Clinical Response to Gefitinib Therapy. *Science* 304, 1497-1500 (2004).
- 6- Slamon, D. Use of the anti HER-2/neu antibody Herceptin in the treatment of human breast cancer: biological rationale and clinical results. *Breast Cancer Res* 2 (2000).
- 7- Michele Masucci, C. K., Lennart Blomqvist and Ingemar Emberg. Bridging the Divide: A Review on the Implementation of Personalized Cancer Medicine. *J. Pers. Med.* 14 (2024).
- 8- Frédéric Thomas¹, J. D., Andriy Marusyk, Antoine M. Dujon, Beata Ujvari, Jean-Pascal Capp, & Nedelcu, R. G. A. M. A new perspective on tumor progression. *Evolution, Medicine, and Public Health*, 1 19) 177-72 Sep, (2024).
- 9- Farine DR, M. P., Spiegel O. From individuals to groups and back: the evolutionary implications of group phenotypic composition. *Trends Ecol Evol* 30, 609-621, doi:10.1016/j.tree.2015.07.005. (2015).
- 10- Amal A, U. B., Crespi B et al. Evolutionary perspective of cancer: myth, metaphors, and reality. *Evol Appl* 8, 541-544, doi:10.1111/eva.12265 (2015).
- 11- S, M. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancers. *Women's Heal*, 491-480, 12 doi:10.1177/1745505716677139. (2016).
- 12- Gatenby RA, S. A., Gillies RJ et al. Adaptive therapy. *Cancer Res* 69, 4894-4903, doi:10.1158/0008-5472.CAN-08-3658 (2009).

38- Nonlinear feedback systems

39- System medicine

40- Next generation sequencing

41- Mass spectrometer

42- Multidisciplinary approach

