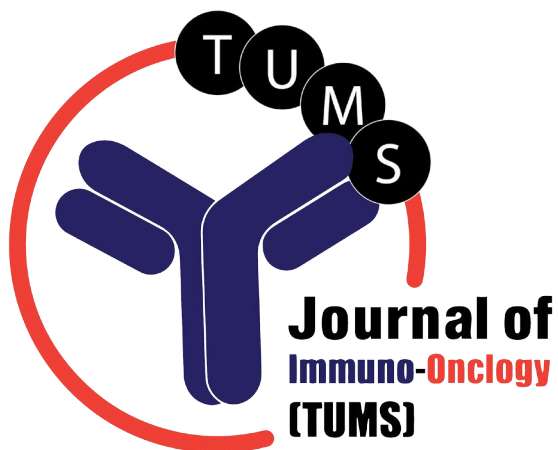




گاهنامه ایمونوآنکولوژی
(دانشگاه علوم پزشکی تهران)
سال دوم / شماره دوم / فروردین ۱۴۰۰

مقدمه ای بر زبان برنامه نویسی پایتون

مقدمه ای بر network analysis در بیولوژی سیستم ها

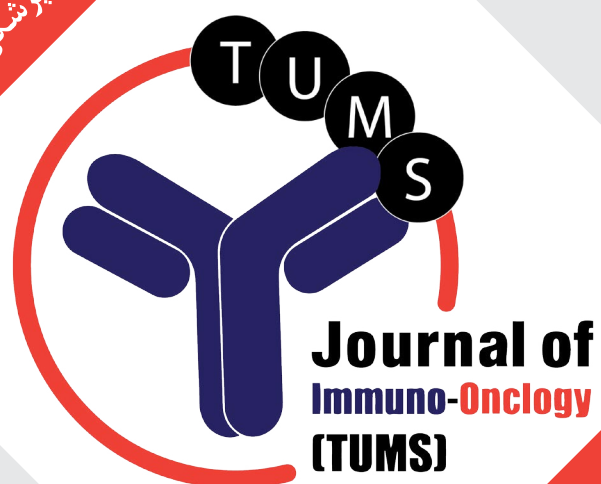
بررسی پتانسیل micro RNA ها در تشخیص و درمان سرطان

مدل های موشی مورد استفاده در مطالعات پیش بالینی سرطان

مصاحبه با استاد ایمونولوژی دانشکده پزشکی: **دکتر جمشید حاجتی**

صاحب امتیاز | انجمن علمی ایمونوآنکولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران

Instagram/ImmunoOncology



مدیر مسئول | رامین حسین زاده

شورای سردبیری:

- احسان احمدی
- محمدرضا ذبیحی
- فهیمه فیضی ثانی

هیئت تحریریه:

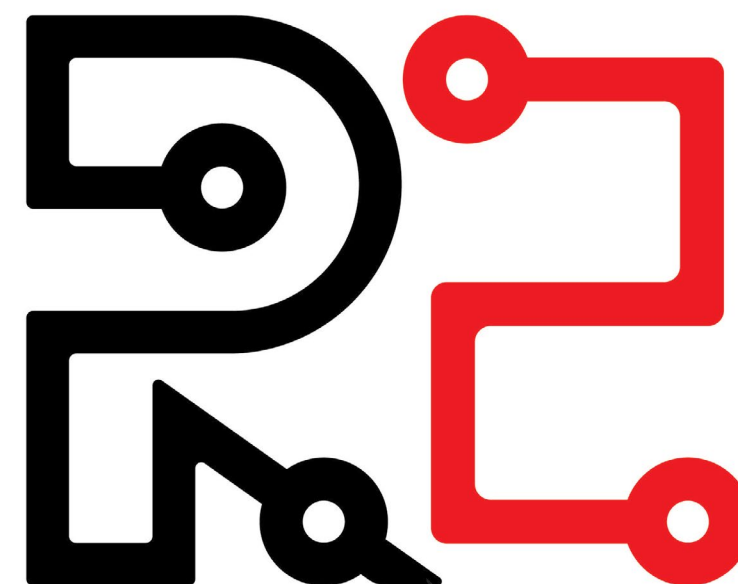
- کسری جهان خانی
- مینا صادقی
- سحر کریم پور
- مینا روشن ضمیر

immunooncologytums@gmail.com

گرافیک و صفحه آرایی:
رامین حسین زاده
Telegram.me/raminhz44

فهرست مطالب

سخن مدیر مسئول	۴
ICBT: Immune Checkpoint Blockade Therapy	۵
irAEs: immune related Adverse Effects	۷
مصاحبه با استاد ایمونولوژی دانشکده پزشکی: دکتر جمشید حاجتی	۱۰
Q&A: Systems biology, James E Ferrell Jr	۱۴
مقدمه ای بر network analysis در بیولوژی سیستم ها	۱۸
بررسی پتانسیل micro RNA ها در تشخیص و درمان سرطان	۲۰
مقدمه ای بر زبان برنامه نویسی پایتون	۲۲
مدل های موشی مورد استفاده در مطالعات پیش بالینی سرطان	۲۴



طراحی تخصصی گرافیکال ابسترکت برای مقالات علمی
research.simplifier@gmail.com
Instagram: researchsimplifier

ICBT: Immune Checkpoint Blockade Therapy



رامین حسین زاده / کارشناسی ارشد ایمونولوژی / دانشکده پزشکی



سرطان با افزایش دقت سیستم ایمنی برای شناسایی سلول های سرطانی، امکان پذیر است.

به علت نواقص موجود در دانش بیولوژیست ها در رابطه با سلول های سرطانی و سلول های سیستم ایمنی، این میحث برای دهه ها پیشرفت چندانی نداشت. تا اینکه در سال ۱۹۹۹، دانشمندان دو مولکول CTLA4 و PD1 را به عنوان مارکر های مهار سلول های سیستم ایمنی شناسایی کردند. این دو گیرنده به طور فیزیولوژیکی، روی سطح سلول های ایمنی مهاجم (CD8+ T) وجود دارند. وقتی که این گیرنده ها با لیگاند های مربوط به خود (مثل PDL1 برای PD1) روی سطح سلول های سالم در یک

میتوانند باعث کاهش جمعیت سلولی مهاری شوند. در سال ۱۹۵۷ دانشمندی به نام Burnet، ساز و کاری ایمونوترابی سرطان را بدین گونه مطرح کرد:

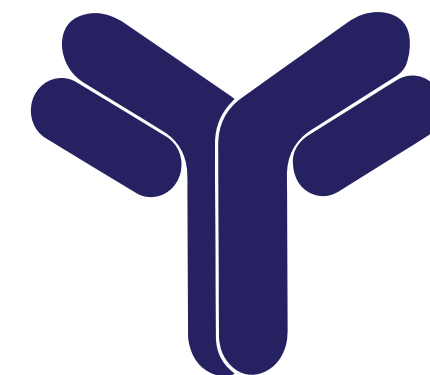
۱. موتاسیون های سوماتیک، اصلی ترین عامل ایجاد سرطان هستند.
۲. موتاسیون های سوماتیک، میتواند باعث تغییر در آنتی ژن های سلولی شود که قابل شناسایی توسط سیستم ایمنی می باشد.
۳. ممکن است در سیستم ایمنی، تحمل (tolerance)، ایجاد شده و سلول های سرطانی از دست سلول های سیستم ایمنی فرار کنند.
۴. پیشنهاد کرد که درمان

امروزه روش های درمانی در حال توسعه برای درمان سرطان، به جای هدف قرار دادن سلول سرطانی، بیشتر به سمت هدف قرار دادن سیستم ایمنی تمایل پیدا میکنند. مزیت مهمی که هدف قرار دادن سیستم ایمنی می تواند داشته باشد این است که از داروهای تولید شده میتوان در انواع مختلف بیماری های سرطانی استفاده کرد. یک سری از داروهایی که امروزه تحقیقات گسترده ای روی آنها انجام می شود، که نوبل پزشکی سال ۲۰۱۸ را نیز به خود اختصاص داده است، آنتی بادی های مونوکلونال ضد مارکر های مهاری می باشد. این آنتی بادی ها در مرحله اول از فرسوده شدن سلول های ایمنی مهاجم، جلوگیری میکنند. همچنین

Drug	Antibody	Indication
Nivolumab	PD-1 IgG4	Melanoma, NSCLC, RCC, HCC, Hodgkin's lymphoma, SCC of the head and neck, urothelial carcinoma, gastric cancer, solid tumors with high MSI, or MRD
Pembrolizumab	PD-1 IgG4	Melanoma, NSCLC, primary mediastinal large B cell lymphoma, Hodgkin's lymphoma, SCC of the head and neck, urothelial carcinoma, gastric ca., solid tumors with high MSI, or MRD
Cemiplimab	PD-1 IgG4	cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC)
Atezolizumab	PD-L1 IgG1	NSCLC, urothelial carcinoma, bladder cancer
Durvalumab	PD-L1 IgG1	NSCLC, Merkel cell carcinoma, urothelial carcinoma
Avelumab	PD-L1 IgG1	Urothelial carcinoma, metastatic Merkel cell carcinoma

ایمونوآنکولوژی با استفاده از سیستم ایمنی بدن به مبارزه با سرطان می پردازد؛ تحقیقاتی که در رابطه با ایمونوآنکولوژی در حال انجام است، در تلاش است تا با بررسی راهکار های نوین، بتواند سیستم ایمنی بدن را نسبت به سلول های سرطانی تحریک کرده و بدون آسیب به سلول های سالم بدن، آن ها را از بین ببرد. هدف ما از شروع به کار این نشریه، گردهم آمدن علاقه مندان به حیطه تحقیقاتی ایمونوآنکولوژی، و همچنین بررسی پروژه های تحقیقاتی انجام شده و در حال انجام در این حوزه می باشد. امید است با همکاری اساتید و دانشجویان علاقه مند به این مهم، گامی هر چند کوچک در پربار سازی دانش، و پیشبرد اهداف علاقه مندان به حیطه ایمونوآنکولوژی برداشته شود.

با تشکر
رامین حسین زاده
مدیرمسئول نشریه
ایمونوآنکولوژی



irAEs: immune related Adverse Effects



مینا صادقی/ کارشناسی ارشد ایمونولوژی / دانشکده پزشکی



لیگاند های آن ها را بلاک میکند، باعث بازیابی و افزایش فعالیت های T-Cell افکتور می شود.

استفاده گسترده از ICI، نتایج بالینی چشمگیری در سرطان هایی همچون ملانوما، سرطان ریه، لنفوم هوچکین و رنال سل کارسینوما داشته است. تا به امروز سازمان غذا و دارو آمریکا و بهداشت کانادا، حدود هفت نوع ICI و یک مورد داروی ترکیبی را تایید کرده است، که مسیر های CTLA-4 و PD-1/PDL-1 و یا هر دو را در سرطان های مختلف هدف قرار می دهد.

عوارض نامطلوب مرتبط با ایمنی در استفاده از ICI:

متاسفانه فعال کردن سیستم ایمنی بدن برای مبارزه با سرطان، می تواند به حوادث نامطلوب التهابی و مرتبط با ایمنی بدن منجر شود که به آن Im- (mune-related adverse events) irAE نیز می گویند. و این عوارض در حدود 80 درصد بیماران که مونوتراپی دریافت کرده اند و 95 درصد بیماران که درمان ترکیبی (CTLA-4وPD-1) دریافت کردند، گزارش شده است، همچنین میزان عوارض در بیماران که بلاک کننده های CTLA-4 را دریافت کرده اند بسیار بیشتر از

بافت های لنفاویه مرکزی اتفاق می افتد و یک سیگنال مهاری را به TCell فعال شده انتقال می دهد به صورتی که به طور ترجیحی به CD8/CD86 روی سطح سلول های عرضه کننده آنتی ژن (APC) متصل می شود و سیگنال ثانویه ی که برای فعالیت TCell لازم است را بلاک می کند. آنتی بادی ها با هدف قرار دادن-4 CTLA، این Checkpoint را خنثی می کنند و باعث افزایش فعالیت های TCell می شوند و به فعالیت های ضد توموری آن ها کمک می کند. در مقابل PD-1، نقش مهمی را در مهار TCells در بافت های محیطی و در مرحله ی دوم از پاسخ های ایمنی دارد. موقعی که TCells های افکتور به صورت مداوم با آنتی ژن ها مواجه می شوند (عفونت های مزمن یا کنسر)، آنها توانایی خود را در پاسخ به آنتی ژن از دست می دهند که به آن T-Cell exhaustion نیز می گویند و این به واسطه ی بیان افزایش یافته از Checkpoint های ایمنی همچون PD-1، بر روی سطح TCells ایجاد می شود. اتصال PD-1 با لیگندهاهاشون همچون PDL-1، PDL-2 که به میزان زیادی روی سطح سلول های توموری بیان می شوند، می تواند باعث ایجاد TCell exhaustion شود. آنتی بادی هایی که اتصال بین PD-1 و

ایمونوتراپی، به عنوان رویکرد جدیدی در درمان سرطان ظاهر شده است و نتایج امید بخشی را در سرطان هایی که در گذشته قابل درمان نبوده اند، ایجاد کرده است. علی رغم درمان هایی معمول سرطان همچون شیمی درمانی، که اثرات ثانویه ی آن باعث تضعیف شدن سیستم ایمنی بدن می شد، ایمونوتراپی های مدرن، به تنظیم سیستم ایمنی بدن در جهت افزایش پاسخ های ضدتوموری کمک می کند، که در این رابطه Im- (mune checkpoint inhibitors) ICI به عنوان یکی از امیدبخش ترین اشکال ایمونوتراپی سرطان ظاهر شده اند. ICI، فعالیت های ضد توموری بدن را به وسیله ی مهار کردن تنظیم کننده های منفی سیستم ایمنی همچون TCell Lymphocyte co-stimulation inhibitor (CTLA-4)، Programmed death protein (PD-1)، Programmed death ligand-1 (PDL-1)، افزایش می دهد. در حقیقت، این گیرنده های تنظیم کننده یا Checkpoints، تعادل بین فعالیت و مهار TCells را حفظ می کنند. هدف اولیه ی ICI، مهار شدن TCell های افکتور مخصوصا TCD8+ را کاهش می دهد و به این صورت باعث افزایش پاسخ های ایمنی ضدتوموری می شود. فعالیت CTLA4، خیلی زود پس از فعال شدن لنفوسیت های T در

صفحه قبل می باشد.

در حال حاضر از آنتی بادی های مونوکلونال ضد مارکر های مهاری، در بدخیمی های مختلف استفاده می شود. همچنین از درمان ترکیبی برای ایجاد اثر افزایشی یا هم افزایی دارویی برای دارو های ضد مارکر CTLA4 و PD1 استفاده شده است. البته این دارو ها، اثرات جانبی نیز دارند که از آن ها به عنوان irAEs) یاد میشود. مهمترین ارگان

شوند. آنتی بادی هایی که ضد این لیگاند های مهاری تولید می شوند، باعث مهار عملکرد مهاری آنها خواهند شد و در نتیجه، سلول های مهاجم سیستم ایمنی، سلول های سرطانی را از بین خواهند برد.

از جمله مونوکلونال آنتی بادی هایی که ضد گیرنده ها و لیگاند های مهاری تولید و به تایید سازمان غذا و دارو رسیده اند شامل موارد ذکر شده در جدول

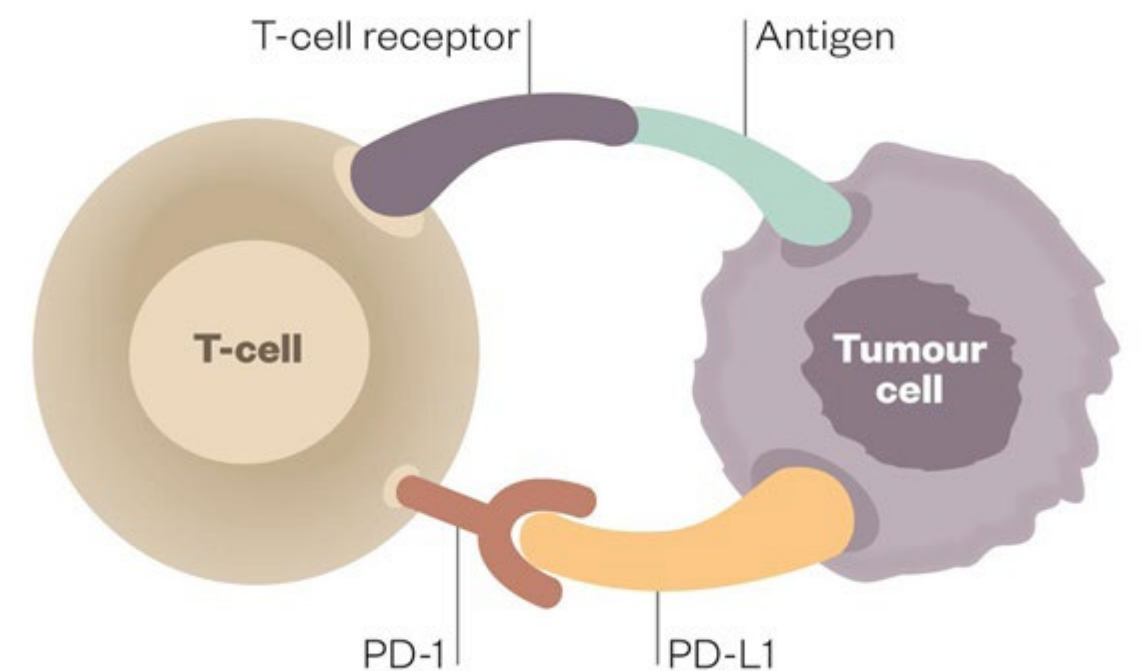
Drug	Antibody	Indication
Nivolumab + Ipilimumab	PD-1 IgG4 and CTLA-4 IgG1 in combination	Advanced renal cell carcinoma, Metastatic/ advanced solid tumors
Pembrolizumab + Ipilimumab	PD-1 IgG4 and CTLA-4 IgG1 in combination	NSCLC, Advanced melanoma, Advanced renal cell carcinoma
Atezolizumab + Ipilimumab	PD-L1 IgG1 and CTLA-4 IgG1 in combination	Locally advanced/metastatic solid tumors,

با ایمونولوژیکی برای تعیین گروه هدف نیز میتواند بسیار کاربردی باشد. تاکنون 6 آنتی بادی مونوکلونال به تایید FDA رسیده است اما انتظار میرود این تعداد در طی سال های پیش رو افزایش یابد.

جهت افزایش عملکرد و همچنین کاهش اثرات جانبی، میتواند پیشرفت های قابل ملاحظه ای را در زمینه درمان سرطان و سایر بیماری ها داشته باشد. همچنین بررسی هایی در زمینه بیومارکر های تشخیصی ژنتیکی

هایی که میتوانند درگیر شوند شامل پوست، ریه، گوارش، کبد و سیستم اندوکراین می باشد.

در حالت کلی ICBT یک روش درمانی اختصاصی مهم به حساب می آید که بررسی های بیشتر در



درمان هم اتفاق بیوفتد. هیچ مطالعه ای تا کنون، بهترین روش درمان را برای آن مشخص نکرده است و پیشنهادات در این زمینه براساس رویکرهای توافقی مطرح شده اند، به صورتی که Immu-nosuppression drugs، برای کاهش دادن التهاب شدید استفاده می شوند که در این مورد، Gluco-corticoids جز درمان های خط اول تضعیف کننده ای ایمنی مورد استفاده قرار می گیرند، اگر Glu-cocorticoids موثر واقع نشوند، از دیگر عوامل Immunosuppression نیز می توان استفاده کرد.

شده)، قرار گرفته اند، گزارش شده است. Digital ischaemia شدید، که در بیماران سیستمیک اسکروزیس اتفاق می افتد، در یک بیماری که تحت درمان با مهار کننده ی PD-1 همچون nivolumab (آنتی بادی بر علیه PD-1) و ipilimumab بوده است، گزارش شده است.

Vasculitis

مواردی از واسکولیت که هم عروق کوچک و متوسط و بزرگ را شامل می شود در بیماران تحت درمان با CPIs دیده شده است ولی فراواترین حالت مربوط به درگیری عروق بزرگ است که شامل Giant cell arthritis (GCA)، iso-lated aortitis و واسکولیت سیستم عصبی که خود شامل primary an-giitis از سیستم عصبی مرکزی و محیطی می شود. چندین مورد دیگر از واسکولیت گزار ش شده است که شامل دو مورد از acral vasculitis بوده است که باعث نکروز و قطع انگشتان علی رغم سرکوب ایمنی شدید می شود همچنین واسکولیت Single-or-gan که مربوط به رحم و چشم و پوست می شود در این بیماران نیز گزارش شده است.

Conclusion

پاتوفیزیولوژی دقیق روند ایجاد این عوارض نامطلوب مرتبط با ایمنی در ایمونوتراپی کنسر هنوز مشخص نشده است ولی مطالعات بیان پروتئین های مرتبط با این عوارض نشان می دهد که TCells، Abs و پاسخ های سایتوکینی ممکن است در این فرایند درگیر شوند و بیماری های مختلفی من جمله بیماریهای روماتوئیدی که مرتبط با ایمنی فرد هستند را ایجاد کنند. این عوارض معمولا در طی چند هفته تا ماه ها بعد از درمان با CPIs، شروع می شوند اما ممکن در هر زمان دیگر حتی بعد از قطع

به polymyalgia rheumatic نسبت به GCA (giant cell arteritis) است. علائم اولیه ی هر دو نوع بیماری شامل سفتی مفاصل، ران، شانه و سردرد گیجگاهی و اختلال در لایه اینتیمال شریان های گیجگاهی می باشد.

Inflammatory myopathy

مواردی از میوزیت که عمدتا پلی میوزیت و به طور نادرتر، درماتومیوزیت را در بر می گیرد در بیماران درمان شده با CPIs گزارش شده است. آنزیم کراتین کیناز معمولا در این بیماران افزایش می یابد و ماهیچه های proximal عمدتا تحت تاثیر قرار می گیرند اگرچه درگیری ماهیچه های Distal و تنفسی که می تواند تهدید کننده ی زندگی فرد باشد و همچنین ورم مفصلی التهابی مرتبط با تاندونیت نیز در این بیماران گزارش شده است.

Sicca syndrome

این عارضه دربرگیرنده ی خشکی دهان با یا بدون خشکی چشم می باشد که می تواند در بیماران درمان شده با CPIs بروز پیدا کند. این نشانه ها میتواند با شروع حادی همراه باشد که تاثیرات مخربی را در کیفیت زندگی فرد برجا می گذارد. برخلاف بیماری با فرم کلاسیک این عارضه، بیشتر بیماران آنتی بادی های Anti-Lag Anti-Ro و پاروتیت همزمان را ندارند.

Miscellaneous syndromes

دو مورد از بیماری سیستمیک اسکروزیس، یکی به صورت فرم Diffuse و یکی با فرم درگیری پوستی Limited در بیماران با ملانوما متاستاتیک که تحت درمان با pembrolizum-ab (آنتی بادی ضد PD-1 انسانی

هم مفاصل کوچک و بزرگ در این عارضه درگیر می شوند و همچنین مواردی از الیگوآرتريت و پلی آرتريت (شایع تر) در این بیماران گزارش شده است. علاوه بر آن زیر مجموعه ی کوچکی از این بیماران می توانند arthritis-like triad که با اورتریت، ورم ملتحمه و درگیری مفصل همراه است را از خود بروز بدهند. شدت آرتريت می تواند گستره باشد از حالت متوسط که فقط نیاز به مصرف NSAIDs و یا دوز کم prednisone دارد تا حالت شدید که نیاز به درمان با مهارکننده های TNF و یا مهارکننده های گیرنده ی IL-6 دارد. میانگین شروع علائم بیماری، صد روز بعد از اولین تزریق CPIs گزارش شده است که البته این زمان شروع علائم گستره است و می تواند خیلی سریع بدنال یک دوز تنها ایجاد شود و یا ممکن است دوسال بعد از درمان نیز زمان ببرد. اگرچه بیشتر بیماران با این عارضه، se-ronegative هستند و از نظر فاکتور روماتوئیدی (RF) و آنتی بادی بر علیه پروتئین های سیترولینه شده (ACPAs)، منفی هستند ولی زیرگروهی از این بیماران به صورت seropositive برای هر دو نوع آنتی بادی ها بودند. در کل در بیماری با inflammatory arthritis، عکس برداری با MRI و سونوگرافی اسکلتی عضلانی، یک بیماری فرسایشی، تنوسینوویت، سینوویت مثبت داپلر را نشان می دهد.

Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis

دو عارضه ی polymyalgia rheumatica و giant cell arteritis (GCA)، بعد از درمان با CPIs که مرتبط هم با Anti-CTLA4 و Anti-PD1، گزارش شده است اما علائم مربوط

این نوع از irAEs ها معمولا پوست، روده، غدد درون ریز، ریه ها و ماهیچه ها را درگیر می کند اما میتواند همچنین مشکلات کلیوی، عصبی، چشمی و قلبی را نیز ایجاد کند.

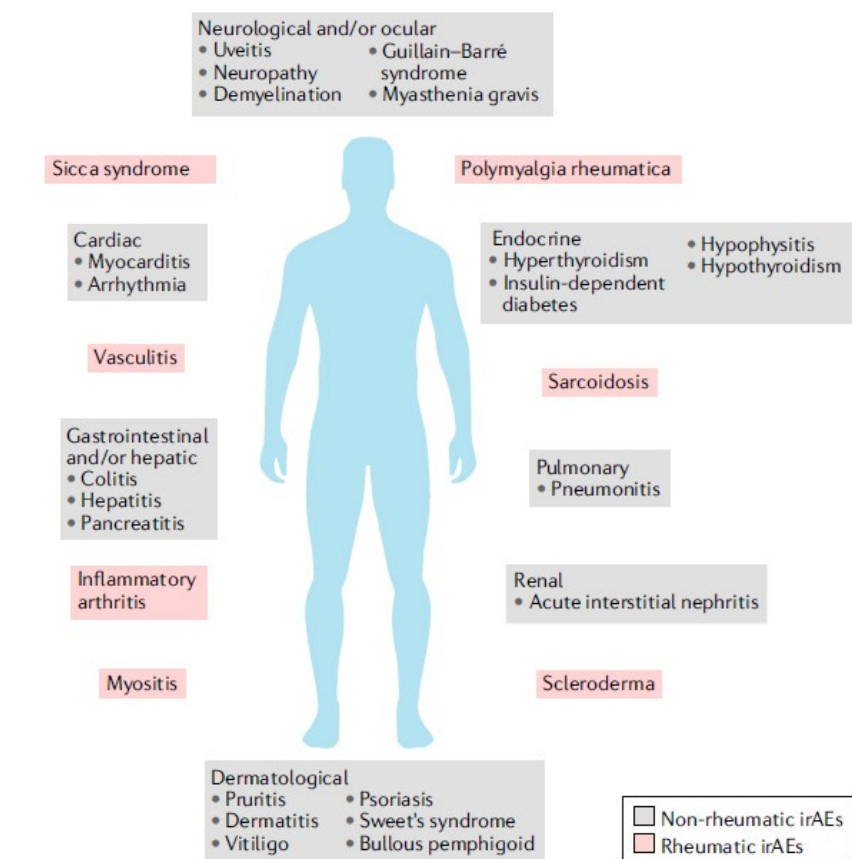
Rheumatic irAEs:

گروه بزرگی از بیماری های روماتوئیدی شامل آرتريت التهابی، میوزیت، واسکولیت، اسکروزدرما، Polymyalgia rheumatica، giant cell arteritis، Sica syn-drome توسط CPI ها ممکن ایجاد بشوند.

Inflammatory arthritis

این عارضه که توسط CPIs ایجاد می شود، از طریق مطالعات مختلف case series و retrospective cohort، شرح داده شده است.

Non-rheumatic irAEs



می کردم که ورود به این زمینه برای دانشجویان دشوار بوده و به سختی خود را با آن تطبیق می دادند و اگر وارد این حوزه می شدند نیاز بود که در دوران تحصیل به سختی کار کنند. در نتیجه به طور طبیعی دانشجویانی انتخاب می شدند که خود را برای پذیرش سختی های کار پژوهشی آماده کرده اند. معمولا اجازه می دادم تا دانشجو با مشکلات مواجه شود و در این زمینه مهارت کسب کنند و به یک پژوهشگر با کیفیت و با تراز بالا تبدیل شوند.

4- فعالیت های تحقیقاتی جنابعالی هم اکنون در چه بخشی از گستره علم ایمونولوژی تمرکز یافته است و کدام یک از دستاوردهای خود را به عنوان شیرین ترین دستاورد دوران پژوهشی خود می دانید؟

در حوزه های دندرتیک سل ها، سلول های T با گیرنده ی کایمیریک و تصحیح ریزمحیط تومور که ما به آن ها ورود کردیم، در ابتدای راه تجربیات مشابهی در سطح کشور وجود داشت که بتوانیم از آن ها کمک بگیریم و ما باید از نقطه ی صفر آغاز می کردیم و آن را به نتیجه می رساندیم. مثلا تهیه ی سلول دندرتیک از مغز استخوان مدل موشی و در مرحله ی بعد از این، استفاده از آن ها به عنوان واکسن و اثر بخشی آن را در مقایسه با گروه کنترل به عنوان یک دستاورد خوب محسوب شود. همچنین با همت دانشجویانی که در زمینه سلول های T با گیرنده ی کایمیریک کار کردند، که جناب آقای دکتر میرزایی جز دانشجویان پیشرو در این زمینه بودند و مطالعات خود را در یکی از موسسات معتبر بین المللی در آمریکا گذراندند، توانستیم جزء اولین گروه هایی باشیم که این سلول ها را به مرحله ی تولید رساندیم و عملکرد آن ها

کمتر از چیز هایی است که نمی دانیم. در واقع دانشگاه محلی است که به این منظور تنظیم و تعبیه شده که این نادانسته ها را به دانسته ها تبدیل کند و بتواند هرچه بیشتر به سوالات و نادانسته هایی که وجود دارد پاسخ دهد. با هر سوالی که پاسخ داده می شود چندین سوال در کنار آن زاییده می شود و به نظر می رسد که این راه سیر به بی نهایت دارد و به همین دلیل نفس کار دانشگاهی مستلزم کار پژوهشی است و بدون توانایی انجام پژوهش، یک فرد نمی تواند ادعا کند که یک فردی علمی و دانشگاهی است. اما در پاسخ به اینکه چگونه دانشجویان را به این امر تشویق می کنم، باید بگویم که از همان ابتدا که در این حوزه فعال بودم و عمدتا در زمینه تومور ایمونولوژی و ایمونوتراپی در دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران کار می کردم. مشاهده

بود و حتی در آرزوی داشتن یک اتاق کشت بودیم. با وجود این همه محدودیت، از مهارت های خودآموزی استفاده می کردیم و با جمع دوستان فصول مختلف کتاب های تخصصی را مرور می کردیم و به بحث در رابطه با آن ها می پرداختیم. در آن دوران دانشجو های کارشناسی ارشدی داشتیم که خیلی دانشجویان پر شور و علاقه مندی بودند و امروزه اساتید دانشگاه های علوم پزشکی در کشور هستند.

3- به عنوان یک استاد نمونه و موفق، اهمیت پژوهش را در چه می دانید و چگونه دانشجویان خود را به این امر تشویق می کنید؟

در یک محیط آکادمیک ما با مسائل علمی روبرو هستیم. نفس علم همیشه همراه با سوال و نادانسته ها همراه است. آنچه که ما از پدیده های پیرامون در می یابیم و به حوزه علمی و کاری ما محدود می شود، خیلی



مصاحبه با استاد ایمونولوژی دانشکده پزشکی: دکتر جمشید حاجتی



احسان احمدی / کارشناسی ارشد ایمونولوژی / دانشکده پزشکی



حوزه انتخابی ما انجام شده بود را مطالعه کنیم. در زمانی که مشغول انجام پایان نامه بودم، به تازگی جنگ تمام شده بود و چون دسترسی به منابع و مقالات محدود بود، با محققین در سایر کشور ها مکاتبه می کردم و از آن ها درخواست می کردم تا آخرین یافته ها و مطالعاتشان را برای من ارسال کنند و جالب است که برخی از آن ها به خوبی با من در این زمینه همکاری می کردند.

بلافاصله بعد از فارغ التحصیلی از دوره ی دکترای عمومی دامپزشکی، گروه ایمونولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه تهران در دوره هایی دستیار تخصصی از بین دانشجویان پزشک، دندان پزشک، داروساز و دامپزشک می پذیرفت که در آن سال، حدودا 10 نفر بودیم که در این دوره پذیرفته شدیم و به این طریق در سال 1369 وارد این دوره شدم و این دوره تا سال 73 در دانشگاه تهران به طول انجامید. دوران تخصص نیز با فراز و نشیب ها و کمبود هایی همراه بود و با مشکلات مختلفی که در آن سال ها بسیار بیشتر از امروز بود مواجه بودیم. در آن زمان برای انجام یک کار تحقیقاتی ساده مرارت بسیاری را متحمل می شدیم و مثلا نگهداری از یک سل لاین بسیار دشوار

به همین دلیل زندگی با قومیت های مختلف را تجربه کرده ام ولی اصالتا مادرم اهل کاشان و پدرم اهل سمنان بودند.

2- در رابطه با تحصیلات خود در دوره های مختلف دانشجویی بفرمایید و مختصری از خاطرات خود در این دوران را شرح دهید.

در سال 1363 در رشته ی دامپزشکی وارد دانشگاه ارومیه شدم و در اولین جلسه ای که از درس ایمونولوژی برگزار می شد، به طور جدی به این درس علاقه مند شدم و یکی از افرادی که آن زمان این درس را به ما آموزش می دادند، سرکار خانم دکتر مصفا بودند که اوایل خدمت ایشان بود و با شور و حرارت بسیار این مباحث را تدریس می کردند و من در همان زمان به درس ایمونولوژی علاقه مند شدم و تصمیم گرفتم که وارد این حوزه شوم. همچنین پایان نامه ی دوران دکترا را نیز با عنوان ((تاثیر گلوکوکورتیکوئید ها بر روی عملکرد سیستم ایمنی)) انتخاب کردم. در آن زمان دسترسی به اینترنت وجود نداشت و دسترسی به منابع نیز محدود بود. کتاب هایی با سبک خیلی بزرگ که به آن ها index medicus می گفتند وجود داشت و ما باید در این کتاب ها جستجو می کردیم تا مطالعاتی را که در

1- با سلام و عرض ادب خدمت شما جناب آقای دکتر حاجتی، باعث افتخار و خرسندی گاهنامه ی ایمونوآنکولوژی است که در خدمت شما هستیم. لطفا مختصری از سوابق خانوادگی و تحصیلات قبل از دانشگاه خود را ارائه فرمایید.

با سلام، من در خانواده ای نسبتا پرجمعیت متولد شدم و پدرم کارمند شرکت راه آهن بود. دو برادر و چهار خواهر هستیم که تقریبا همگی به نوعی تحصیلات دانشگاهی داریم و در حوزه های علوم پزشکی و سایر حوزه ها مشغول فعالیت هستیم. دوستان من همواره به شوخی می گویند: ((هرجا که ریل راه آهن رفته است، شما هم رفته اید.)) چرا که به دلیل شغلی که پدرم داشتند، در شهرهای مختلفی زندگی کردیم. دوران دبستان را در مدرسه ای که روحانیون به طور خصوصی آن را اداره می کردند طی کردم. تا اوایل دوران دبیرستان تحصیلاتم را در شمال کشور و در شهر سوادکوه گذراندم و پس از آن ادامه ی تحصیل را در ساری گذراندم. پس از پایان این دوره به زنجان منتقل شدیم و چند سالی را در زنجان گذراندم و پس از آن چند سالی را در شاهرود بودیم و به دنبال آن به تهران آمدم.

را بررسی کردیم. همچنین برای اولین بار ایده ای را مطرح کردیم که سلول های T کایمیریک را با استفاده از ShRNA بر ضد گیرنده A2A از گزند اثر سرکوب کننده ی آدنوزین در ریز محیط تومور مصون کنیم. در ابتدا نگران بودیم که آیا این ایده در محیط آزمایشگاه موثر است یا خیر و خوشبختانه این ایده نتیجه بخش بود. به طور خلاصه در جواب این سوال بگویم که در هر مقطعی که ایده ای را مطرح کردیم و موفقیت آمیز بود، این مطالب از نظر من به نوبه ی خود، دستاوردی شیرین محسوب می شود.

۵- چطور شد که به حیطه ی تومور و درمان آن علاقه مند شدید؟

همانطور که می دانید تومور به عنوان یکی از معضلات اساسی در حوزه ی سلامت مطرح است و در بسیاری از کشور ها اگر اولین عامل مرگ و میر نباشد حتما دومین عامل می باشد. در کشور های کمتر توسعه یافته حداکثر سومین عامل مرگ و میر می باشد. این بیماری بار بهداشتی، درمانی، اقتصادی و روحی و روانی زیادی به جوامع تحمیل می کند. زمانی که دوره ی تخصص را آغاز کردم در همان زمان علاقه مند بودم که در این حوزه کار کنم و پایان نامه ی دکترای تخصصی من ((بررسی عملکرد زیرگروه های مختلف لنفوسیت های T در بیماران مبتلا به سرطان پستان)) بود. یکی از اساتید به نام این حوزه در بخش بالینی در این زمینه به من کمک کردند تا در شرایط آن سال های دهه ی ۶۰- ۷۰ که امکانات کمی وجود داشت بتوانم این پروژه را پیش ببرم. این مطالعه در آن زمان بسیار ارزشمند بود و به این نتیجه رسیدیم که در افرادی که پیشرفت تومور پستان سریع است روند پاسخ های سلول های T helper ۱ ضعیف است که بعد ها

در مطالعات دیگر به خوبی نشان داده شد. بعد ها که در گروه ایمونولوژی دانشگاه تهران به عنوان عضو هیئت علمی پذیرفته شدم سعی کردم که همین مسیر را ادامه دهم و پیرو یک فرصت مطالعاتی که در سال ۱۳۸۱ در خارج از کشور داشتم به طور عملی با بحث استفاده از سلول های دندریتیک در درمان سرطان آشنا شدم و این بحث را در کشور دنبال کردم و دانشجویان کارشناسی ارشد و Phd زیادی در این زمینه در کشور تربیت شدند و مطالعات ارزشمندی را انجام دادند. به تدریج کار در این حوزه ما را به این جمع بندی رساند که برای مقابله با تومور همزمان باید در دو جبهه جنگید؛ اول تقویت پاسخ ایمنی علیه تومور و دوم تضعیف سرکوب ایمنی. به همین دلیل به تدریج مطالعات ما به سمت بررسی و تصحیح ریز محیط تومور سوق پیدا کرد. در همین زمینه مطالعاتی انجام شد که واکنش های دندریتیک سل را به همراه عواملی که به تضعیف قدرت سرکوب ایمنی ریز محیط تومور می انجامید (مثل حذف سلول های T تنظیمی و سلول های سرکوب کننده ی مشتق از رده میلوئیدی و ...) استفاده کردیم. همچنین یکسری مطالعات in-vitro بر روی سرطان های خونی و AML انجام دادیم. ظهور پیشرفت های چشمگیر در استفاده از سلول های T با گیرنده کایمیریک در درمان تومور در سال های ۲۰۰۸- ۲۰۰۹ میلادی باعث شد که در شش سال اخیر بخشی از مطالعات گروه خود را به این زمینه اختصاص دهیم.

۶- وضعیت فعلی مطالعات جهانی در حیطه ی سلول های T با گیرنده ی کایمیریک را چگونه توصیف می کنید؟ از نظر شما آینده ی این سلول ها چگونه خواهد بود؟

موضوعی را در طول این سال ها

یادگرفتم که نباید خیلی از یک نشانه ای که در راه پدیدار می شود ذوق زده شویم. خیلی وقت ها تا این نشانه ها به کمال و بلوغ برسند خیلی تغییرات ممکن است اتفاق بیافتند. مثال های متعددی در این باره وجود دارد، مثلا در مقطعی کشف شد که IL-2 برای درمان سرطان معجزه می کند و بلافاصله بعد از مدت کوتاهی مشخص شد که به راحتی نمی توان از این دارو برای درمان استفاده کرد. و یا در مثالی دیگر، در ابتدا زمانی که سلول های دندریتیک کشف شدند انتظارات زیادی از این سلول ها برای درمان وجود داشت، اما به مرور زمان پی برده شد که این سلول ها در محیط بدن تحت شرایطی قرار می گیرند که نمی توانند انتظارات درمانی را به طور کامل برآورده کنند. در رابطه با سلول های T با گیرنده ی کایمیریک نیز به همین شکل می باشد و این سلول ها در تعدادی از بدخیمی های هماتولوژیک اثر خوبی نشان دادند اما این اثر در همه ی بدخیمی های خونی قابل ملاحظه نبوده؛ همچنین در حوزه ی درمان تومور های توپر به دلیل وجود ریز محیط توموری و ماهیت داینامیک آن، هنوز برای قضاوت در رابطه با موثر بودن سلول های T با گیرنده ی کایمیریک زود است. من فکر می کنم که راه ناپیموده ی زیادی باقی مانده تا این سلول ها بتوانند جای مناسبی را در درمان سرطان پیدا کنند و گروه های زیادی در حال مطالعه بر روی این سلول ها هستند. از نظر من، گروه هایی که بتوانند ابزار های جدید برای مقابله با ریز محیط تومور پیدا کنند قطعا موفق تر خواهند بود. البته بحث دیگری که به طور کلی در رابطه با درمان های سرطان وجود دارد، بحث هزینه ای است که این درمان ها به بیمار متحمل می

کند که یک مانع بزرگ به شمار می آید و باید به این فاکتور نیز توجه شود.

۷- وضعیت فعلی مطالعات در حیطه ی سلول های T با گیرنده ی کایمیریک را در کشور چگونه توصیف می کنید؟ آیا این پتانسیل در کشور وجود دارد که در آینده بتوان این سلول ها را برای درمان بیماران در کشور تولید کرد؟

در کشور ما گروه های محدودی در زمینه سلول های T با گیرنده ی کایمیریک کار می کنند. یکی از مشکلاتی که وجود دارد در زمینه ی مدیریت کار های تحقیقاتی می باشد که باعث پراکنده کاری و از دست رفتن منابع می باشد. این گروه ها بعضا از یکدیگر اطلاع ندارند و تحت یک نظارت متمرکز قرار ندارند. تا جایی که مطلع هستم در دانشگاه تربیت مدرس، انستیتوپاستور ایران، علوم پزشکی تهران، مرکز رویان، علوم پزشکی شیراز، علوم پزشکی اصفهان در این زمینه کار می کنند و اکثرا این مطالعات به صورت in-vitro است و بعضی هم به مراحل مطالعات پیش بالینی وارد شده اند. زمینه آماده است تا این گروه ها بعد از گذراندن مطالعات پیش بالینی به فاز های مطالعات انسانی وارد شوند. امیدوارم به زودی این اتفاق رخ دهد چرا که در اروپا، آمریکا و کشور های آسیایی مثل کره، ژاپن و چین تعداد زیادی مطالعات انسانی در این حیطه ثبت شده است و ما حتی یک مطالعه ثبت شده در این زمینه نداریم و این وجهه ی خوبی برای جامعه ی پژوهشی کشور ندارد.

۸- جناب آقای دکتر حاجتی، چه عواملی را در توسعه ی پژوهش در کشور موثر می دانید؟

فکر می کنم که سرمایه گذاری و مدیریت مناسب می توانند کمک کننده باشند. اگر بودجه

پژوهشی کشور را با کشور هایی که پیشرفت های خوبی در حوزه پژوهش دارند مقایسه کنیم، متوجه می شویم که سرمایه گذاری خوبی در این حوزه وجود ندارد و دلایل آن تا حدودی روشن می باشند. در حوزه ی مدیریت پژوهش نیز نیاز به کار بیشتر وجود دارد. پژوهش حتما باید هدفمند باشد که این مهم نیز نیازمند مدیریت پژوهش می باشد. همچنین مدیریت مناسب باعث جهت دار شدن منابع و پرداختن به اولویت های پژوهشی کشور می شود که برای دستیابی به دستاورد های ارزشمند ضروری می باشد.

۹- شما به عنوان یک استاد و پژوهشگر موفق دانشگاه، چه توصیه ای برای دانشجویان جوانی که به تازگی قدم به این عرصه نهاده اند دارید؟

رمز موفقیت همه ی افرادی که می خواهند به توفیق برسند و به درجه ای برسند که برای جامعه مفید باشند، این است که اولاً پشتکار داشته باشند و در اهداف خود جدی باشند و در طول مسیر خسته نشوند و دوماً اینکه هدف مشخصی برای خود داشته باشند و با صداقت محض مسیر خود را طی کنند. امروزه در شرایطی قرار داریم که دشواری های زیادی به ما تحمیل می شود و فرد برای موفقیت و رسیدن به افق های روشن نیازمند این است که اهداف خود را به درستی ترسیم کند و در راه رسیدن به آن ممارست و جدیت زیادی به خرج دهد.

مهمترین نکته ای که میتوانم به آن اشاره کنم این است که ((باید قدر فرصت ها را دانست)). این جمله دو معنی دارد؛ معنی اول این که اجازه ندهید زمانتان صرف هدفی بشود که در راستای کار شما نیست و معنی دوم این که فرصت هایی که در

این مسیر بوجود می آید مثل فرصت داشتن یک استاد خوب، داشتن یک همکلاسی خوب، شرکت در یک کارگاه مفید و ... را از دست ندهید و آن ها را غنیمت بشمارید. امام علی (ع) در این باره می فرمایند: ((فرصت ها چون ابر می گذرند.)) بنابراین نباید به سادگی از کنار فرصت ها گذر کرد. حتی در این دوره که با کرونا مواجه هستیم و ارتباطات بیشتر از طریق فضای مجازی برقرار می باشند، فرصت هایی مثل بهبود شرایط خودآموزی بوجود آمده است و شما به راحتی می توانید بدون نیاز به یک فرد خبره، مطالب زیادی را یاد بگیرید.

۱۰- ضمن سپاس فراوان به جهت حضور جنابعالی در این مصاحبه، به نظر شما جای خالی چه سوالی در این مصاحبه دیده می شود و دانستن آن می تواند برای دانشجویان حائز اهمیت باشد؟

سوالات زیادی را در فضای این مصاحبه می توان مطرح کرد، اما سوالی که فعلا به ذهن من می رسد این است که دانشجوی چه مسیر تحقیقاتی را باید انتخاب کند و با چه اصول و مبنایی این زمینه ی کاری باید انتخاب شود. به نظر من دانشجوی باید فکر کند که کاری که می خواهد انجام دهد چقدر می تواند یک مشکل یا معضل را برطرف کند و باعث بهبود زندگی انسان شود. این می تواند یک معیار خوب برای انتخاب مسیر باشد. البته بدیهی است که حرکت در تمام شاخه های علوم می تواند به حل مشکلات انسان کمک کند ولی در برهه ی خاصی ممکن است در موثر بودن این شاخه ها تفاوت ایجاد شود و ورود به آن شاخه در آن برهه می تواند مفید تر باشد. با تشکر

جمشید حاجتی، استاد گروه ایمونولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران

عنوان مثال، اگر گره B توسط گره A تنظیم شود، ما یک پیکان - یک یال جهت دار - از A به B می نویسیم، در حالی که اگر گره A توسط B تنظیم شود، یک فلش را از B به A می میکشیم. یال می تواند بدون جهت باشد به عنوان مثال، این نشان دهنده یک فعل و انفعال فیزیکی بین A و B است. **در گرافها موتیف ها چه نقشی دارند؟**

همانطور که توسط Uri Alon تعریف شده است، یک موتیف یک الگوی زیرگرافی (subgraph) از نظر آماری است که در یک گراف در چندین محل از گراف تکرار شده است. موتیفها شامل مواردی مانند حلقه های بازخورد منفی، حلقه های بازخورد مثبت و سیستم های بازخورد است.

آیا positive feedback یا feed forward یکی هستند؟

خیر، کاملاً متفاوت هستند. در یک سیستم بازخورد مثبت، گره A گره B را فعال می کند و B سبب فعال کردن A میشود. یک محرک

پروتئینی (A - | A) نمی تواند این رفتار را داشته باشد. بنابراین تولید پالس در سطح یک سیستم دو پروتئین و نوسانات در سطح یک سیستم سه پروتئینی ظاهر می شوند.

در بیولوژی سیستم، بحث زیادی در مورد گره ها و یال ها وجود دارد. گره چیست؟ یال چیست؟

شبکه های بیولوژیکی اغلب به صورت گراف به تصویر کشیده می شوند: به عنوان مثال، اگر A تنظیم کننده B باشد یا برعکس می توانید برای پروتئین A یک دایره (گره) و برای پروتئین B یک دایره (گره) دیگر بکشید و یک خط (یال) بین آنها قرار دهید. دایره ها همان گره های موجود در نمودار سیستم A / B هستند. گره ها می توانند ژن ها، پروتئین ها، مجتمع های پروتئینی، حالات فردی پروتئین و غیره را نشان دهند.

خطی که دو گره را به هم متصل می کند یال نام دارد. یال را می توان جهت دار نشان داد: به

خصوصیات ظهور پذیر چیست؟ سیستم های شامل دو پروتئین یا ژن می توانند کارهایی را انجام دهند که پروتئین ها / ژن های جداگانه نمی توانند آن را انجام دهند. سیستم های ده پروتئین یا ژن می توانند کارهایی را انجام دهند که سیستم های دو پروتئین / ژن نمی توانند آن را انجام دهند. آن چیزهایی که با رسیدن سیستم به درجه ای از پیچیدگی امکان پذیر می شوند، خصوصیات ظهور نامیده می شوند.

آیا می توانید مثالی ملموس از خاصیت ظهور پذیر دهید؟

سه پروتئین متصل در یک حلقه بازخورد منفی (A - | B - | C - | A) می توانند به عنوان یک نوسان ساز (oscillator) عمل کنند. دو پروتئین (A - | B - | A) نمی توانند اینگونه باشند. دو پروتئین متصل در یک حلقه بازخورد منفی ساده می توانند ورودی های ثابت را به خروجی های ضربان دار (پالسی) تبدیل کنند. یک حلقه یک



Uri Alon



James Ferrell

Q&A: Systems biology

James E Ferrell Jr



محمدرضا ذبیحی / کارشناسی ارشد ایمونولوژی / دانشکده پزشکی



«کپلری» انجام شود - به دنبال همبستگی ها و روابط تجربی باشید که داده ها را به حساب می آورد - اما امید نهایی این است که به درک «نیوتنی» از اصول ساده ای برسید که باعث ایجاد رفتارهای پیچیده سیستم های زیستی می شود.

آیا زیست شناسی سامانه ای مخالف فروکاست گرایی (تقلیل طبیعت پیچیده اشیا به مولفه های ساده تر) (Reductionism) است؟

به معنای محدود، بله. برخی از «خصوصیات در حال ظهور» هنگامی که سیستم را به اجزای جداگانه آن تقلیل می دهید، از بین می روند. با این حال، زیست شناسی سامانه ای سود زیادی از تقلیل گرایی به دست می آورد و از این نظر، زیست شناسی سامانه ای چیزی غیر از ضد تقلیل گرایی است. همانطور که می توانید با مطالعه تک تک قطعات الکترونیکی، سپس گیت های منطقی مدولار، و سپس ترکیباتی با درجه بالاتر از دروازه ها، به درک درستی از مدارهای دیجیتال پیچیده برسید، می توان با مطالعه پروتئین ها و ژن ها، سپس موتیف ها، و سپس ترکیبات درجه بالاتر موتیف ها به ساختارهای سطح بالاتری برسید.

او وضعیت فعلی زیست شناسی را به نجوم سیاره ای در دوران پیش از کپلر تشبیه می کند. هزاران سال مردم مردم سیاره ها را در آسمان شب می دیدند. آنها بر روی سیارات نام نهادند، نمادهایی به آنها اختصاص دادند و گردش پیچیده آنها را ترسیم کردند. این دوره از نجوم سیاره ای توصیفی با مطالعات کمی دقیق Tycho Brahe در مورد حرکت سیاره ها در پایان قرن شانزدهم به اوج خود رسید. در این مرحله حرکت سیاره ای توصیف شده بود اما قابل درک نبود. سپس یوهانس کپلر آمد، که نظریه های ساده ای ارائه داد (مدارهای بیضوی ناهنجاری؛ مناطق مساوی در زمان های برابر) که بر اساس داده های Brahe بودند. پنجاه سال بعد، قانون جاذبه جهانی نیوتن انتزاع و ساده سازی بیشتری را ارائه داد، که قوانین کپلر به عنوان عواقب ساده دنبال می شود. در آن مرحله می توان ادعا کرد که حرکت سیارات قابل درک بود. زیست شناسی سامانه ای با پدیده های پیچیده بیولوژیکی آغاز می شود و هدف آن ارائه چارچوبی ساده تر و انتزاعی تر است که دلیل این وقایع را به همان روشی که اتفاق می افتد توضیح دهد. زیست شناسی سامانه ای می تواند به روش

زیست شناسی سامانه ای چیست؟ زیست شناسی سامانه ای مطالعه شبکه های ژنی پیچیده، شبکه های پروتئینی، شبکه های متابولیکی و بطور کلی شبکه های زیستی است. هدف آن درک اصول طراحی سیستم های زنده است.

سیستم هایی که زیست شناسان سامانه ای مطالعه می کنند چقدر پیچیده هستند؟

بستگی دارد. برخی از افراد در مقیاس «omics» روی شبکه ها تمرکز می کنند: کل ژنوم ها، کل پروتئوم ها یا کل متابولوم ها. این سیستم ها را می توان با گرافهایی دارای هزاران گره و یال (node & edge) نشان داد (شکل 1 را ببینید). برخی دیگر روی بخشهای کوچکتر شبکه (subcircuits) تمرکز می کنند. مداری متشکل از چند پروتئین را تعریف میکنند که به عنوان تقویت کننده، تعویض کننده و یا دروازه منطقی عمل می کند. به طور معمول، گرافهای این سیستم ها تقریباً کمتر از ده گره دارند. هر دو رویکرد مقیاس بزرگ و کوچک نیز متمرکز بوده است.

چرا زیست شناسی سامانه ای مهم است؟

استاس شوارتسمن در پرینستون داستانی را روایت می کند که پاسخ خوبی به این سوال می دهد.

برای اطلاعات بیشتر به کجا می توانم مراجعه کنم؟

مقالات مروری:

Hartwell LH, Hopfield JJ, Leibler S, Murray AW: From molecular to modular biology. Nature 2005, 402(Suppl):C47-C52.

Kirschner M: The meaning of systems biology. Cell 2005, 121:503-504.

Kitano H: Systems biology: a brief overview. Science 2002, 295:1662-1664.

کتابهای مرجع:

Alon U: An Introduction to Systems Biology: Design Principles of Biological Circuits. Boca Raton, FL: Chapman & Hall/CRC; 2006.

Heinrich R, Schuster S: The Regulation of Cellular Systems. Berlin: Springer; 1996.

Klipp E, Herwig R, Kowald A, Wierling C, Lehrach H: Systems Biology in Practice: Concepts, Implementation and Application. Weinheim, Germany: Wiley-VCH; 2005.

Palsson B: Systems Biology: Properties of Reconstructed Networks. Cambridge University Press; 2006.

Strogatz SH: Nonlinear Dynamics and Chaos: With Applications to Physics, Biology, Chemistry and Engineering. Boulder, CO: Westview Press; 2001.

در سیستم های بیولوژیکی صادق است. به عنوان مثال ، پروتئین های تنظیم کننده غالباً در غلظت های 10 تا 1000 نانومتر وجود دارند. برای یک سلول یوکاریوتی چهار پیکولیتري ، این مربوط به 24000 تا 2,400,000 مولکول در هر سلول است. این احتمالاً به اندازه کافی بزرگ است تا مدل سازی ODE را تضمین کند. با این حال ، ژن ها و برخی mRNA ها با غلظت یک یا دو مولکول در هر سلول وجود دارند. در چنین تعداد کم ، هر رویداد رونویسی جداگانه یا رویداد تخریب mRNA به یک معادله بزرگ تبدیل می شود و نوع مناسب مدل سازی ، مدل سازی تصادفی است.

گاهی اوقات سیستم ها بیش از حد پیچیده هستند و یا پارامترهای ناشناخته زیادی برای تضمین مدل سازی ODE دارند. در این موارد ، مدل های بولین و مدل های احتمالی بیزی می توانند مفید باشند.

گاهی اوقات مهم است که ببینیم چگونه رفتارهای دینامیکی از طریق فضا منتشر می شوند ، در این حالت مدل های معادله دیفرانسیل جزئی (PDE) یا مدل های تصادفی واکنش / انتشار ممکن است مفید باشند.

استحکام به دلیل جذابیت این ایده که یک سیستم بیولوژیکی باید در مقابل عدم اطمینان های بی شمار عمل کند ، برای زیست شناسان سامانه ای مهم است. شاید استحکام ، بیش از کارایی یا سرعت ، همان چیزی باشد که تکامل برای ایجاد سیستم های بیولوژیکی موفق باید بهینه کند. مدلسازی می تواند درکی از قدرت شبکه ها و مدارهای خاص ارائه دهد. همانطور که یک سیستم بیولوژیکی باید نسبت به تغییراتی که احتمالاً سیستم با آن روبرو است ، مقاوم باشد ، یک مدل موفق نیز باید با توجه به انتخاب پارامتر مقاوم باشد. اگر یک مدل «کار کند» ، اما فقط برای یک پارامتر دقیقاً انتخاب شده صحیح عمل کند ، ممکن است سیستمی که آن را به تصویر می کشد بسیار ریز باشد تا از نظر بیولوژیکی مفید باشد یا در تکامل «پیدا» شود.

چه نوع مدل های دیگری در زیست شناسی سامانه ای مفید است؟

مدل های ODE فرض می کنند که هر گونه دینامیک موجود در مدل ، هر پروتئین ، کمپلکس پروتئینی ، RNA یا هر چیز دیگری را که به تعداد زیاد وجود دارد ، تشکیل می دهد. این مسئله گاهی اوقات

نمایی وضعیت پایدار را توصیف می کند و این چیزی است که هر زیست شناس باید در دوره ای از آموزش خود روی آن کار کند. اغلب ، زیست شناسان سیستم ها ODE خود را به صورت عددی حل می کنند ، اغلب با بسته های نرم افزاری مانند Matlab یا Mathe-matica این معادلات را حل میکنند. در حالت ایده آل ، یک مدل نه تنها باید زیست شناسی شناخته شده را بازسازی کند و هم زیست شناسی ناشناخته را پیش بینی کند ، بلکه باید از جنبه های مهم نیز «robust» باشد.

robustness چیست و چرا برای زیست شناسان سامانه ای مهم است؟

استحکام ، نفوذ ناپذیری برخی از ویژگی های عملکردی یک سیستم در برابر تغییرات مانند نوسانات تصادفی ، تغییرات محیطی ، یا حذف گره ها از سیستم. به عنوان مثال ، دوره نوسانگر سیرکادین ها نسبت به تغییرات دمای محیط قوی است. استحکام را می توان از نظر کمی به عنوان معکوس حساسیت تعریف کرد ، که خود می تواند از چند طریق که اغلب حساسیت در نظر گرفته می شود تعریف شود:

کمک می کنند ، این یک نمونه از تنظیم coherent feed-forward است. تجزیه و تحلیل کلاسیک Uri Alon از موتیفها در تنظیم ژن اشتریشیا کلی ، مدارهای متعددی از coher-ent feed-forward را در آن سیستم شناسایی کرد.

در دبیرستان از فیزیک و ریاضی متنفر بودم ، اما زیست شناسی را دوست داشتم. آیا باید وارد زیست شناسی سامانه ای شوم؟ نه !!!

چه مباحثی از فیزیک و ریاضی برای درک سیستم های بیولوژیکی بیشتر مفید است؟ داشتن برخی از مهارتها در انجام جبر و حساب ساده ضروری است. فراتر از آن ، احتمالاً مفیدترین بحث ریاضی دینامیک غیرخطی است. کتاب درسی استروگاتز مقدمه ای عالی برای دینامیک غیرخطی است.

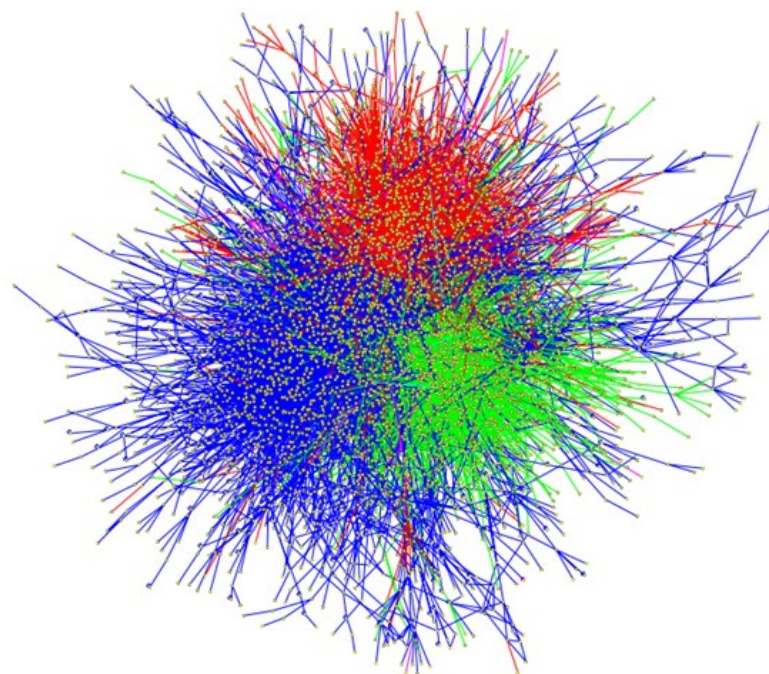
آیا لازم است معادلات دیفرانسیل را درک کنم؟

زیست شناسان سامانه ای غالباً فرآیندهای بیولوژیکی را با معادلات دیفرانسیل معمولی (ODE) مدلسازی می کنند ، اما واقعیت این است که تقریباً هیچ یک از آنها به طور دقیق قابل حل نیستند. (روشی که می تواند دقیقاً حل شود ، رویکرد

گذرا که A را فعال می کند ، می تواند سیستم را به حالت خودپایدار قفل کند ، جایی که A و B فعال هستند. به این ترتیب ، حلقه بازخورد مثبت می تواند مانند سوئیچ ضامن (toggle switch) یا فلیپ فلاپ (flip-flop) عمل کند. یک حلقه بازخورد مثبت مانند یک حلقه بازخورد دوگانه منفی رفتار می کند ، جایی که A و B متقابل یکدیگر را مهار می کنند. این سیستم می تواند مانند یک سوئیچ ضامن نیز عمل کند ، با این تفاوت که بین حالت های روشن/ خاموش و خاموش/ روشن B روشن/ خاموش A را روشن/ خاموش B / تا اینکه بین حالت های خاموش/ روشن B روشن/ خاموش A تغییر کند. نمونه های خوب این نوع سیستم ها شامل سوئیچ ضامن lambda phage lysis/lysogeny و ماشه میتوزیک CDK1 / Cdc25 / Wee1 است.

در یک سیستم feed forward ، A مستقیماً بر C اثر میگذارد، اما همچنین B را تنظیم می کند، که آن هم تنظیم کننده C است. این سیستم ها میتوانند به صورت coherent و یا incoherent باشند، که بستگی به آن دارد مسیری که از طریق B فعال میشود همان اثری را بر C بگذارد که مستقیم بر C اعمال میکند یا خیر. در مسیر مستقیم که به C می رسد هیچ بازخوردی وجود ندارد - A روی C تأثیر می گذارد ، اما C بر A تأثیر نمی گذارد - و سیستم نمی تواند به عنوان یک سوئیچ ضامن عمل کند. یک مثال خوب برای تنظیم feed forward ، فعال سازی پروتئین کیناز Akt توسط پیام رسان ثانویه لیپیدی PIP3 است (PIP3 با اتصال Akt ، باعث فعال شدن Akt می شود و PIP3 نیز کیناز PDK1 را تحریک می کند ، که Akt را فسفریله می کند و مسیر فعال سازی Akt بیشتر فعال می شود). از آنجا که هر دو مسیر به فعال سازی Akt

شکل ۱: شبکه برهمکنش پروتئین-پروتئین (PPI) انسان.



مقدمه ای بر network analysis در بیولوژی سیستم ها



مینا روشن ضمیر / کارشناسی ارشد ایمونولوژی / دانشکده پزشکی



وجود دارد مانند Pajek ، GraphViz ، yEd و Cytoscape ، VisANT ، SNAVI نمونه هایی از این موارد هستند. (2) **اتفاقات و مفاهیم کلیدی در آنالیز شبکه**

در سال ۱۹۹۹ این ایده مطرح شد که سیستم های پیچیده می توانند به عنوان شبکه نمایش داده شوند در حالی که اجزای درون یک سیستم پیچیده میتوانند با گره ها (nodes) نمایش داده شده و از طریق تعاملات مربوطه به هم ارتباط داده شوند که edge نامیده می شود. این شیوه در بسیاری از رشته های علمی از جمله بیولوژی سیستم ها و تحقیقات سیگنالینگ سلول به کار برده شده است. این مساله آنالیز توپولوژی شبکه را میسازد که به بینشی در رابطه با اساس سازمان دهی سلول در طول تکامل می انجامد. توپولوژی شبکه (network topology) اطلاعاتی در مورد ویژگی های عمومی و اختصاصی گره ها (nodes) ، ویژگی های edge ها و ویژگی های کل شبکه را شامل می شود. ویژگی های گره ها شامل درجه ی ارتباط (connectivity degree) که تعداد لینک های هر گره است، node betweenness centrality

EcoCyc دسترسی به شبکه های متابولیکی در بین بسیاری از ارگانیسم ها را فراهم می کند یا شبکه های سیگنالینگ سلول یا شبکه های gene regulatory برای مثال در دیتابیس RegulonDB برای اشریشیا کلای توصیف شده است. همچنین شبکه های تعامل پروتئین-پروتئین برای مثال human protein reference database (HPRD) و یا شبکه های تعامل ژن و بیماری که بیماری ها را به ژن هایی مرتبط می کند که در صورت جهش بیماری ایجاد می کنند یا با بیماری مرتبط هستند و یا شبکه های تعامل دارو که در آن داروها به تارگتشان ارتباط داده شده اند. انواع مختلفی از گراف ها نیز وجود دارد از جمله گراف های مستقیم یا غیرمستقیم، directed acyclic graphs، trees، minimum spanning trees، Boolean networks و Steiner trees. نمایش شبکه ادغام دیتا از بسیاری از مطالعات متفاوت به صورت یک چارچوب ویژه را امکان پذیر می سازد. یکی از چالش ها در آنالیز شبکه data visualization است. یک روش رایج برای نشان دادن شبکه ها ball-and-stick diagram است و چندین نرم افزار مفید برای اینکار

مقبولیت مباحث مربوط به آنالیز شبکه (network analysis) بیولوژی سیستم ها به عنوان ابزاری مفید برای آنالیز دیتا روز به روز در حال افزایش می باشد. از طرفی، سیستم های بیولوژیکی داخل سلولی دینامیک هستند و اغلب تعادل کمی بین اجزا نتیجه ی بیولوژیکی را تعیین می کند. مدل های شبکه (network) که جزئیات بیشتری در مورد کبیتیک، localization و کمیت های اجزای مولکولی را شامل می شود می بایست در فهم رفتار سلولی و تنظیم سلولی در سطح مولکولی از دیدگاه سیستمیک کمک کننده باشند.

(1) نمایش سیستم های بیولوژیکی به عنوان شبکه (network)

این نمایش شبکه های بیولوژیکی داخل سلولی عموماً اجزای مولکولی داخل یک سلول را به عنوان گره (node) و تعاملات مستقیم یا غیرمستقیم آن ها را به عنوان لینک در نظر می گیرد. انواع مختلف شبکه های بیولوژیکی مولکولی داخل سلولی می تواند توسط انواعی از ساختارهای ریاضیاتی به نام گراف نمایش داده شوند. برای مثال شبکه های متابولیک که دیتابیس

دیده می شوند. بعضی از موتیف ها اختصاصاً به این علت مهم هستند که مستقیماً بر دینامیک کلی یک سیستم تاثیر می گذارند برای مثال feedback loops ، bifans ، feedforward loops و انواعی از سیکل های دیگر. Network motif ها می توانند در گراف های مستقیم یا نظم دهی شده یا در شبکه های undirected شناسایی شوند که graphlet نامیده می شوند (نمونه بیولوژیکی آن موتیف های حاضر در شبکه های تعاملی پروتئین-پروتئین را شامل می شود).

فهم سازمان دهی ساختاری شبکه های بیولوژیکی با استفاده از این یا سایر معیارهای آنالیز توپولوژی نشانه هایی در مورد پروسه ی تکاملی که می تواند توپولوژی شبکه های تنظیمی بیولوژیکی مشاهده شده را ایجاد کرده باشد به ما می دهد.

الگوریتم های تکامل شبکه تلاش می کنند که توپولوژی های واقعی را بر اساس چندین قانون ساده بازسازی کنند. برای تعیین اینکه آیا ویژگی های توپولوژیکی مشاهده شده در شبکه های واقعی از اتصال رندوم مشتق شده و به طور شانس مشاهده شده است، مشاهدات توپولوژیکی می توانند با Erdos-Renyi random network مقایسه شوند که به عنوان کنترل های آماری به کار می روند.

با اعمال آنالیزهای توپولوژیکی متنوع ، ویژگی های کلی شبکه های تنظیمی بیولوژیکی پدیدار می شوند. بیشتر شبکه های تنظیمی مولکولی بیولوژیکی scale-free می باشند که شبکه ها را نسبت به آسیب های رندوم مقاوم می کند. به طور کلی سیستم

کوتاه ترین راه هایی است که درون یک گره می رود (از میان تمام راه های کوتاه بین تمام جفت گره های ممکن) و موارد دیگر می باشد.

ویژگی های edge ها شامل edge betweenness centrality ، نوع ارتباطات که برای مثال edge می توانند ارتباطات مهاری یا فعال کنندگی بین یک جفت را گره نشان دهند و edge directionality که گره های بالادست یا پایین دست که توسط یک لینک خاص متصل شده اند را نشان می دهد می باشد.

آنالیزها بر اساس نوع تعاملات برای مثال فسفریلاسیون، اتصال، تنظیم ژن یا انواع دیگر در دیتابیس Cell Signaling به صورت Science Signaling Connections Maps توصیف شده یا در Edge Ontology می تواند برای فهم بهتر توپولوژی شبکه استفاده شود. ویژگی های توپولوژیکی جهانی شبکه ها شامل توزیع اتصال (connectivity) شبکه ها است که توسط یک هیستوگرام که نشان می دهد چند گره مقادیر مشخصی از لینک ها را دارند نشان داده می شود، characteristic path length که می تواند توسط الگوریتم های Floyd-Warshall's یا Dijkstra's محاسبه شود و میانگین کوتاه ترین مسیر بین تمام جفت های گره ها را نشان می دهد. شبکه ها همچنین می توانند مدارهای تکراری (recurring circuits) از تعدادی گره و edge های مربوط به آن ها داشته باشند که network motif نامیده می شوند. این مدارها در توپولوژی در شبکه های تنظیمی بیولوژیکی بیشتر از شبکه های رندوم

های بیولوژیکی توپولوژی های متمایزی دارند که این بر رفتار دینامیکی سیستم تاثیرگذار است.

(3) پیش بینی با استفاده از آنالیز شبکه

شبکه های توصیف شده می توانند برای آنالیز دیتای تجربی جدید در زمینه ی بیولوژی استفاده شوند. الگوریتم های متفاوت می توانند اعمال شوند تا ارتباطات بین لیستی از گره ها را با استفاده از دانش قبلی از تعاملات مولکولی پیدا کرده یا پیش بینی کنند. برای مثال ژن ها یا پروتئین هایی که تحت کنترل در مقابل شرایط درمانی به طور متمایزی تنظیم می شوند می توانند به عنوان seed nodes برای ساخت شبکه های عملکردی با استفاده از اطلاعات منتشر شده ی قبلی استفاده شوند. الگوریتم هایی که می توانند برای پیدا کردن ارتباطات بین ژن ها ، پروتئین ها یا هر دو استفاده شوند شامل mean-first-pass-time (MFPT) ، nearest neighbor expansion shortest path search ، و Steiner trees algorithm می باشد.

میدهد که این ژن هدف در سلولهای سرطانی ژن بازدارنده تومور است. و بیان پایین یک micro RNA مثلاً به دلیل حذف شدن، بیان ژن هدف انرا افزایش میدهد. که این ژن هدف در سلولهای سرطانی یک انکوژن است.

استفاده از micro RNA در درمان سرطان:

اخیرا در درمان سرطان از micro RNA و Anti-microRNA ها AMO به antisense oligodeoxyribonucleotide تنهایی و یا به همراه دارو، شیمی درمانی و یا به همراه رادیوتراپی استفاده میشود. روش های درمانی با micro RNA ها شامل: 1- استفاده از ژن پیش ساز مربوط به micro RNA : قرار دادن ژن micro RNA در یک وکتور بیان 2- استفاده از micro RNA mimic : استفاده از micro RNA که نقش tsmicroRNA را دارد، به داخل سلول انتقال میدهد. 3- استفاده از AMO همچنین micro RNA ها پایدارتر از mRNA ها هستند. و در اکثر مایعات بدن وجود دارند، بنابراین دانشمندان در درمان سرطان از این روشها استفاده میکنند.

به عنوان مثال miR21 در اکثر سرطان ها دچار افزایش بیان میشوند که بازدارنده های توموری از جمله PDCD4، PTEN و TMM1 در بین اهداف miR21 هستند.

در مقابل micro RNA هایی هستند که هدفشان پروتوانکوژنهایی هستند که در سلولهای سرطانی دچار کاهش و یا حذف میشوند، به این ترتیب پروتوانکوژنها در سلولها بالا میروند مثل Let7 که در اکثر سلولهای سرطانی کاهش میابند که پروتوانکوژنهای RAS یکی از اهداف مهم این micro RNA است.

micro RNA هایی که هدفشان DNA متیل ترانسفراز هست دچار کاهش بیان میشوند که منجر به کاهش بازدارنده تومور میشود، همچنین micro RNA هایی که هدفشان خاموش کننده کروماتین هست هم دچار کاهش بیان شده و باعث پایین آمدن بازدارنده تومور میشوند. این دسته از micro RNA ها که در سلولهای سرطانی دچار کاهش بیان میشوند TsmiR مینامند. بنابراین بیان بالای یک micro RNA مثلاً به دلیل مضاعف شدن ژن، بیان ژن هدف انرا کاهش

هدایت میشوند. احتمال بر این است که قسمتی از m RNA ذخیره شده تجزیه شود یا اینکه از اجسام پردازشی بیرون آمده ترجمه را از سرگیرند.

سرطان و Micro RNA:

اهمیت micro RNA در سرطان اولین بار در لوکمیا CLL نشان داده شد. در بیماران مبتلا به CLL ناحیه کروموزومی 13q14 nvwn50 در بیماران دچار حذف شده است. این ناحیه حاوی ژن کد کننده پروتئین مهارکننده تومور نیست بلکه حاوی ژن کد کننده میکرو آر آن آ، (miR15a/ miR161) است که به صورت پلی سیترونیک رونویسی میشوند.

عملکردهای micro RNA در سرطان:

با توجه به اینکه هدف micro RNA ها در سلول میتواند یک بازدارنده برای تومور باشد، در سلولهای سرطانی مشاهده شده که این دسته از micro RNA ها دچار افزایش بیان شده در نتیجه بازدارنده های تومور در این سلولها کاهش میابند که میتواند یکی از دلایل توموری شدن این سلول ها باشد، این micro RNA ها را oncomiR مینامند.

بررسی پتانسیل micro RNA ها در تشخیص و درمان سرطان

فهمیه فیضی ثانی / کارشناسی علوم آزمایشگاهی / علوم پزشکی سراب

استفاده از دارو های گیاهی و ژن درمانی را تایید کرده اند. تنظیم شدن micro RNA ها توسط سنتز مولکولهای pre-micro RNA و یا اولیگونوکلوئوتیدهای انتی سنس، برای درمان سرطان بسیار امیدوارکننده است.

مکانیسم های عملکردی micro RNA ها :

محصول عمل انزیم(Dicer)، یک micro RNA دو رشته ای است که یکی از دو رشته به دلیل قانون عدم تقارن ترمودینامیکی به عنوان micro RNA بالغ میباشد. این تک رشته بالغ در یک کمپلکس به نام (miRNP/miRISC) قرار میگیرد. در اکثر مواقع micro RNA بالغ باعث توقف ترجمه میشوند. علاوه بر این، مطالعات اخیر نشان میدهد که micro RNA ها میتوانند نقش انکوژنی و بازدارنده توموری در سلولهای سرطانی داشته باشند که خود این micro RNA ها توسط انکوژنها و بازدارنده های توموری تنظیم میشوند.

امروزه مشخص شده که روش های درمانی رایج سرطان از جمله جراحی، شیمی درمانی، رادیوتراپی بازده و اثر بخشی کمی داشته و اخیرا مطالعات زیادی کم بودن اثرات جانبی

گروه از ncRNA ها شناخته شده اند. تقریباً تمام کروموزوم های انسانی حاوی ژن برای micro RNA ها هستند. بیشتر از نصف micro RNA های شناخته شده، در نواحی شکننده کروموزوم ها قرار دارند و در بیماری های مختلف از جمله سرطان مستعد حذف، اضافه و انتقال کروموزومی هستند. همچنین ژن های micro RNA ها تقریباً 1% ژنوم گونه های مختلف را شامل میشوند.

micro RNA ها بیان ژن در یوکاریوت ها را از دو طریق یعنی مهار ترجمه یا تخریب آن ها تنظیم میکنند، مهار ترجمه یا تخریب از طریق جفت شدن نسبی با انتهای 3 پریم مربوط به 3UTR mRNA مورد هدف انجام میشود. علاوه بر این، مطالعات اخیر نشان میدهد که micro RNA ها میتوانند نقش انکوژنی و بازدارنده توموری در سلولهای سرطانی داشته باشند که خود این micro RNA ها توسط انکوژنها و بازدارنده های توموری تنظیم میشوند.

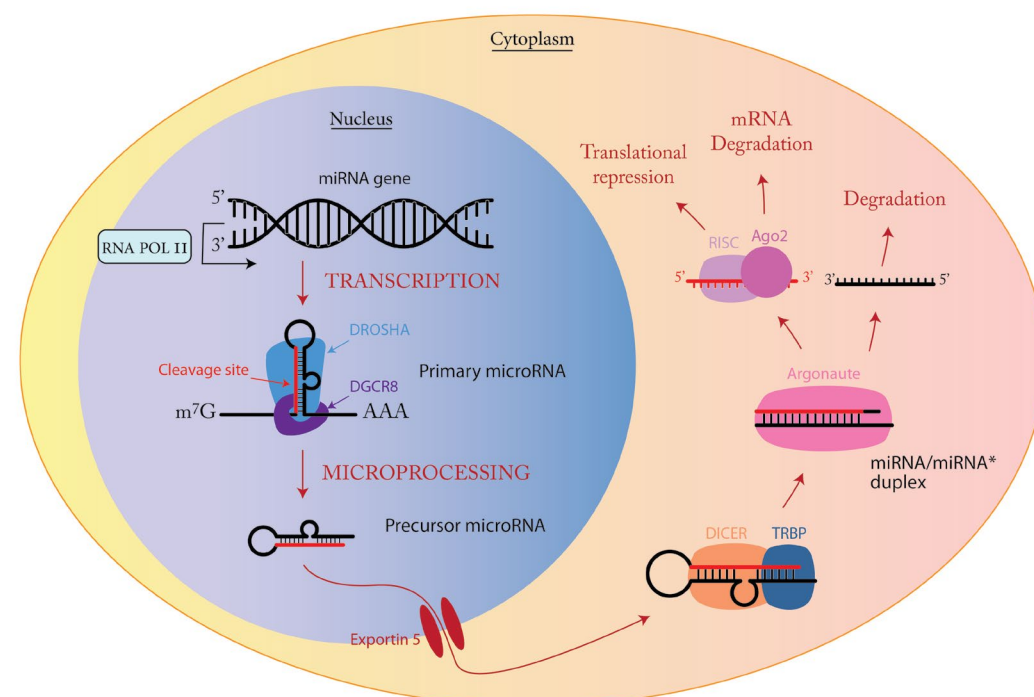
امروزه مشخص شده که روش های درمانی رایج سرطان از جمله جراحی، شیمی درمانی، رادیوتراپی بازده و اثر بخشی کمی داشته و اخیرا مطالعات زیادی کم بودن اثرات جانبی

با وجود پیشرفت در تشخیص و درمان، بیماری سرطان یکی از عوامل مهم مرگ و میر در دنیاست.

سرطان عارضه ای است که در آن سلول های غیر طبیعی بصورت کنترل نشده تکثیر یافته و میتوانند بافت های مجاور را درگیر کنند.

عوامل موثر و دخیل در سرطان شامل عوامل ژنتیکی، عوامل محیطی و عوامل اپی ژنتیکی هستند. اخیرا مطالعات ثابت کرده اند که micro RNA ها (یک گروه از RNA های کوچک غیر کد کننده) در ارتباط با بیماری های مختلف مخصوصاً سرطان هستند. Micro RNA ها مولکول هایی تنظیمی با طول 19-25 نوکلئوتید و محصول sh-RNA/pre-miR هستند. micro RNA ها در پدیده های زیستی نقش حیاتی دارند. در نامگذاری micro RNA ها از پسوند حروفی و عددی استفاده میکنند به عنوان مثال (miR34a,miR34b) پسوند های حرفی نشان دهنده تفاوت آنها در دو یا سه نوکلئوتید و اعداد نشان دهنده این است که کروموزوم های مختلف این micro RNA ها را کد میکنند.

micro RNA ها، مولکول های تنظیمی کوچک هستند که اولین بار در سال 1993 به عنوان یک



بهترین نرم افزار ادیت کد) Spyder(میتواند خط به خط کد را در یک پنجره امتحان کنیم و debug کنیم)

Cmd همان command prompt هست که با زدن کلیدهای ویندوز و R از روی کیبورد Run اجرا میشه (لوگوی ویندوز روی کیبورد) و در Run باید تایپ کنید cmd و بعد enter رو بزنید. و میتونیم کد های پایتون رو داخل آن وارد کنیم. اما یک محیطی است که یک مقدار کار کردن باهاش سخت است و برای همین پیشنهاد میکنیم که از یک IDE استفاده کنیم که حتی میتواند همان جا نتایج را ببینیم و حتی میتواند کد ما رو ادیت کند.

پایتون در علم بیولوژی میتواند استفاده های فراوانی داشته باشد من جمله تحلیل داده های high throughput بیولوژی مانند داده های microarray بوسیله کتابخانه candis یا AltAnalyze یا GeneLab- Microarray و کتابخانه های بسیار دیگر پایتون و یا تحلیل شبکه های زیستی من جمله شبکه برهمکنش پروتئین-پروتئین (PPI) بوسیله کتابخانه Networkx و یا snap-stanford همچنین برای هر عمل محاسباتی دیگر در بیولوژی میتوان کتابخانه های مختلفی در پایتون یافت که کار تحلیل داده ها و از همه مهمتر کد نویسی را برای محققان بیولوژی تسهیل میکند و از این طریق به استفاده کردن از قدرت محاسباتی فوق العاده کامپیوترها توسط محققان بیولوژی کمک میکند. و از طرفی حتی میتوان بوسیله کتابخانه Biopython تمام کارهای ارزیابی ژنومی من جمله انواع BLAST، طراحی پرایمر، و بررسی تکرارهای موجود در توالی و.. را انجام داد که در شماره های بعدی به تفصیل بیشتری به این پکیج های جذاب برای بیولوژیست ها میپردازیم

کاربردیترین محیطهای توسعه را برای آن طراحی کرده اند و در بسته نصبی پایتون گنجانده اند که این محیط توسعه یکپارچه استاندارد IDLE نام دارد(رو هم نصب میکند که یک رابط کاربری گرافیکی برای کار با پایتون میدهد.و بعد برای تولید قابل در IDLE به File و New window میروید کد خودتان را وارد میکنید و Run module را میزنید تا بازده کار شما را نشان دهد. بهتر است یک IDE خوب هم دانلود کنید.

IDE (Integrated development environment) یک جعبه ابزار است. هر فردی که شروع به کار در حوزه نرم افزاری و سخت افزاری کرده است نیاز به یک IDE دارد. در سطح ابتدایی تر، IDE رابطهایی برای نوشتن کد، سازماندهی کدها، جلوگیری از خرابی کدهای سیستم به طور خودکار را برای کاربر فراهم میکند. و یا IDE، نرم افزاریست برای ساختن برنامه هایی که ترکیبی از ابزارهای توسعه دهنده و رابط گرافیکی با هم است تا روند توسعه و ساخت اپلیکیشن ها آسان تر شود. نوشتن کد از مهمترین بخش های برنامه نویسی است. ما یک صفحه خالی باز میکنیم، چند خط کد می نویسیم. همانطور که در قسمت IDE چیست گفتیم، این نرم افزار با داشتن قابلیت هایی جذاب مثل syntax highlighting و autocomplete زمانی که IDE زبان برنامه نویسی شما را می داند می تواند حدس بزند که چه چیزی قرار است تایپ کنید باعث ایجاد تسهیل در روند توسعه برنامه ما می شود. تعداد زیادی IDE وجود دارد مانند: Pycharm(open source) است و همینطور یک راهنما برای تصحیح و کامل کردن کد ها است) Visual studio (به وسیله مایکروسافت حمایت میشود و

حجیم توسط آرایه های چند بعدی Pandas برای نگهداری و انجام محاسبات روی داده های سری زمانی SciPy برای محاسبات ریاضی و علمی Matplotlib برای رسم انواع نمودار Scikit-learn (کتابخانه ای برای الگوریتم هایی مثل Machine learning الگوریتم های مرتبط با cl Keras (یک کتابخانه برای پیاده سازی شبکه های عصبی عمیق یا deep neural networks) Networkx (کتابخانه ای برای ساخت گراف وتحلیل آن)

Anaconda (Python distribution): پکیجی برای محققان علم داده است (data science machine learning)، که مدیریت و آرایش پکیج ها را آسان تر میکند.

تفاوت اصلی توزیع Anaconda و pip در چیست؟

تفاوت اصلی این دو پکیج منیجر در این است که پکیج منیجر pip هنگام نصب پیش نیاز های یک کتابخانه به ورژن های قبلی نصب شده توجهی ندارد و ورژن پکیج های پیش نیاز را نصب میکند. اما Anaconda برای هر پکیج ورژن های مورد نیاز را نصب میکند و ورژن های قبلی را حفظ میکند و اگر نتوانست این کار را انجام دهد، هشدار میدهد.

پایتون برنامه ای است که توسط تمام سیستم عامل ها اجرا میشود(windows,linux,macOS). برای نصب این برنامه به سایت اصلی پایتون یعنی <https://www.python.org/downloads> مراجعه کنید و برنامه را دانلود کنید و بعد به نصب برنامه بپردازید. و برنامه برای شما IDLE(در کنار تمام IDE های قابل استفاده برای پایتون، سازندگان این زبان یکی از ساده ترین و در عین حال

مقدمه ای بر زبان برنامه نویسی پایتون



کسری جهان خانی / کارشناسی ارشد ایمونولوژی / شهید بهشتی



و اینکه بخاطر کتابخانه های متنوعی که دارد میتواند توی زمینه های هوش مصنوعی،تحلیل داده و بيو انفورماتیک کمک کند.

Python Package Index یا به اختصار PyPI، شامل ده ها هزار پکیج مختلف است که برای هر توسعه دهنده ای و هر نوع پروژه ای فارغ از ماهیت آن، در نهایت یک پکیج مناسب در آن میان یافت خواهد شد که مورد استفاده قرار گیرد. PyPI در یک کلام زندگی کاربرهای پایتون را خیلی ساده و لذت بخش کرده و سرعت توسعه پروژه های نرم افزاری با این زبان را به طور قابل توجهی بهبود بخشیده است. pypi به کاربران اجازه داده تا با جستجوی کلمات کلیدی package مورد نظر خود را بیابند.

PIP یک مدیریت پکیج استاندارد برای پایتون است. PIP به شما امکان نصب و مدیریت پکیج های خارجی را میدهد. منظور از پکیج های خارجی، پکیج هایی هستند که در خود پایتون پیاده سازی نشده و بخشی از کتابخانه های استاندارد پایتون نیستند. اگر حال پایتون را به صورت کامل نصب کنید، خواهید دید که pip بخشی از پکیج نصبی پایتون است.

چند کتابخانه کاربردی:

کتابخانه معروف بيو Biopython کتابخانه معروف هوش مصنوعی TensorFlow و PyTorch بقیه کتابخانه های معروف NumPy و Pandas و SciPy و Matplotlib numpy برای تسریع محاسبات

پایتون یک زبان برنامه نویسی شی گرا (object oriented)، سطح بالا (high level)، مفسری (interpreter) و همه منظوره (general purpose) است

حالا چرا پایتون انقدر پر طرفدار است؟ بخاطر اینکه منابع بسیار متنوعی در هر سطحی دارد. راحت میشه از جاهای مختلف اون رو یاد گرفت. میتوانیم باهاش کار های خیلی مختلفی انجام بدیم حتی کارهای بیولوژیکی. پایتون زبانی قدرتمند و منعطف است که ساختاری بسیار منظم و کدنویسی در آن بسیار راحت است. این زبان برنامه نویسی تمرکز زیادی روی خوانایی کدها دارد، به طوری که هر کسی میتونه به راحتی کدهای این زبان را بخواند و با آن ارتباط برقرار کند. یکی از ویژگی های مهم اون داشتن یک کتابخانه استاندارد است که ما میتوانیم فایل های مورد نیازمون رو راحت از انجا بگیریم. پایتون کتابخانه استاندارد بزرگی را ارائه می دهد که شامل موضوعات مختلف مانند پروتکل اینترنت، عملیات رشته، ابزارها و سرویس های وب و رابط های سیستم عامل است. بسیاری از کارهای برنامه نویسی پر کاربرد قبلاً در کتابخانه استاندارد نگاشته شده اند که باعث می شود طول کد به طور قابل توجهی کاهش داده شود. بعضی از کتابخانه ها قوی تر از کتابخانه استاندارد است (مثل NumPy برای محاسبه سریع) و Twisted networking library. بیشتر این کتابخانه ها از سایت pypi.python.org در دسترس است.

پایتون یکی از آسان ترین راه ها برای استفاده از زبان برنامه نویسی توی خیلی از کار ها است. که خیدو فان روسوم هلندی آن را طراحی کرده است، و اولین بار در سال ۱۹۹۱ منتشر شده است. هدف خیدو از توسعه پایتون ایجاد جانشینی برای زبان برنامه نویسی ای بی سی بود که قابلیت پردازش استثناها را داشته باشد. پیاده سازی پایتون در دسامبر ۱۹۸۹ آغاز شد. خودو طراح اصلی پایتون است و نقش مداوم او در تصمیم گیری پیرامون اهداف پایتون، باعث شد که انجمن پایتون به او لقب دیکتاتور خیرخواه جاویدان را بدهد. فان روسوم تا ۱۲ ژوئیه ۲۰۱۸ مسئولیت رهبری پروژه پایتون را به عهده داشت. پایتون یکی از قوی ترین زبان های برنامه ریزی است. پایتون توسط خیلی از کمپانی ها برای نوشتن برنامه هاشون استفاده میشود مثل گوگل، ناسا، دیزنی و ...

زبان برنامه نویسی پایتون (Python Programming Language)، زبانی با یادگیری آسان محسوب می شود و از همین رو بسیاری از برنامه نویس های تازه کار آن را به عنوان اولین زبان برنامه نویسی خود برمیگزینند، زیرا پایتون به عنوان یک زبان همه منظوره (General-Purpose Language) ساخته و توسعه داده شده است. همچنین، پایتون در میان جوامع علمی از محبوبیت فوق العاده ای برخوردار است، زیرا از آن برای محاسبه معادلات پیچیده و تحلیل های داده استفاده می شود.

مدل های موشی مورد استفاده در مطالعات پیش بالینی سرطان



سحر کریم پور / کارشناسی زیست شناسی جانوری / دانشگاه تبریز



چکیده:

سرطان، دومین علت اصلی مرگ و میر در سراسر جهان است. تحقیقات ۵۰ ساله اخیر برخی از انواع سرطان را قابل درمان کرده است اما همچنان عامل اصلی ترس مرتبط با این بیماری بدون تغییر است، مدل های حیوانی بر اساس روش القاء سرطان در حیوان طبقه بندی می شوند مدل های تومور خود به خودی، ابتدایی ترین مدل ها هستند. اگرچه این مدل ها شباهت زیادی به بیماری طبیعی در انسان دارند اما توانایی همگام سازی با برنامه های درمانی تجربی را ندارند بنابراین ضروری است که گام دیگری به سوی القای مصنوعی برداشته شود. با قرار گرفتن در معرض عوامل مختلف پیوند سلول های تومور یا بافت می توان سرطان را به صورت قابل تولید در حیوان ایجاد کرد و همچنین توسعه مدل های حیوانات مهندسی ژنتیک کمک زیادی به شناخت این بیماری کرده است. تحقیقات سرطان یکی از زمینه های جذاب تحول بوده است و جالب ترین جمله در مورد آن تنوع آن است، این مقاله مروری بر مدل های حیوانی موجود است که در کشف داروهای ضد سرطان استفاده می شود.

مقدمه:

تاریخچه بکارگیری موش به عنوان مدل حیوانی به سال ۱۹۰۰ باز می گردد، در این سال محققان دانشگاه هاروارد مطالعه بر روی عوامل ژنتیکی مسئول وراثت مشخصه های سوماتیکی خاصی را در موش ها آغاز کرده و ارتباط بالقوه بین شیوه تومور های خود به خودی و سویه های موشی خاص را بررسی نمودند و این ایده که موش ها می توانند مدل های سودمندی برای فهم نیروهای ژنتیکی عامل مستعد شدن یا مقاوم شدن انسان به سرطان شوند، توسط لیتل مطرح گردید. وی موش را به عنوان مدل مناسب از سرطان انسان، پیشنهاد کرد و لابراتور جکسون یکی از موسسات جهانی فعال در حوزه به کارگیری از مدل های ژنتیکی موشی در تحقیقات پاتولوژیک انسانی را پایه گذاری نمود.

از آن زمان به بعد موش به عنوان مدل حیوانی در تحقیقات بیولوژی تومور و سرطان وارد شد و در حال حاضر پلی بین مطالعات *in vitro* و کارآزمایی های بالینی محسوب می گردد.

از میان حیوانات به کار گرفته شده در مطالعات *in vivo* مدل های موشی، گسترده ترین و ساده ترین مدل های استفاده در حوزه تحقیقات سرطان هستند، به طوری که بیش

از ۹۵ درصد از مطالعات در این جانداران انجام شده است. علت پرکاربرد بودن این جانور، کوچک بودن، نگهداری آسان، دارای دوره بارداری کوتاه و شباهت ژنتیکی آن به انسان است. از نظر ژنتیکی موش دارای نواحی همولوگ با کروموزوم های انسان می باشد، واجد ۱۹ کروموزوم اتوزومی به همراه کروموزوم های جنسی است.

آنالیز مقایسه ای ژنوم نشان می دهد که موش مدل بسیار عالی برای تکوین و بیماری های انسانی می باشد. این جاندار، ۲۵۰۰۰ ژن دارد که یک به یک آنها با ۸۵ درصد از ژن های انسانی تطابق دارد چرخه زندگی موش طولانی است و به ترتیب دارای دوره بارداری، سن بلوغ و دوره موثر زندگی آن ۳/۵، ۹/۸ هفته می باشد.

علاوه بر این مزیت استفاده از موش در تحقیقات سرطان، این است که جاندار به تیمار نسبت به بیمار سریع تر پاسخ داده و به راحتی می تواند تیمارها را بر روی تعداد زیادی موش هموژن از نظر جنس، سن، ژنتیک، رژیم غذایی و فاکتورهای محیطی در معرض انجام داد. مدل های موشی با فراهم کردن امکان کنترل این متغیرها به ساده سازی آزمایشات کمک می کنند و ابهام حاصل از

تاثیر آنها بر بروز و ظهور سرطان در آنالیز تومورها را مرتفع می سازند. در مقایسه با دیگر جوندگان پرکاربرد در تحقیقات بیولوژیک از جمله موش صحرایی، تعداد سرطان های رایج خود به خودی در موش کمتر از موش صحرایی می باشد. همچنین تفاوت هایی در فعالیت مهار سیستوکروم p450 علیه برخی از مواد از جمله ترکیب اتوکسی رسوروفین در موش به انسان شباهت بیشتری دارد.

کاربردهای مدل های موشی در تحقیقات سرطان

مدل های موشی ابزارهای مناسب برای شناخت بیولوژی تومور هستند. از جمله کاربردهای مدل حیوانی در تحقیقات تومور و سرطان می توان به مقایسه های بین گونه ای، تعیین نقش فاکتورهای محیطی در تکوین تومور شناخت فرآیند تومورزایی و ژن های دخیل در سرطان و غربال های *in vivo*، ارزیابی و بررسی کارایی ترکیبات دارویی و سمیت آنها، قبل از پایه گذاری کارآزمایی های بالینی و شناسایی بیومارکرهای پیش بینی کننده پاسخ به دارو اشاره کرد. از سوی دیگر توسعه روش های درمانی جدید، مستلزم طراحی دقیق مطالعات پیش بالینی در مدل هایی است که بیشتر این روابط را با انسان داشته باشند. مدل های زوگرافت تومورها نقطه تکیه گاه اصلی در بررسی های پیش بالینی فعلی هستند. شواهد فزاینده نشان می دهد که مدل های موشی در ارزیابی داروهای ضد سرطانی جدید و پیش بینی پاسخ به شیمی درمانی می توانند مفید باشند. این مدل ها همچنین جهت بررسی اثر سینرژیک شیمی درمانی تلفیقی سودمند هستند، به طور مثال در مدل موشی لوسمی پرومیلوسیتیک حاد (ALP) که به طور مشابه با بیماران مبتلا به ALP به درمان با ریتونوئیک اسید پاسخ می دهد،

درمان تلفیقی جدیدی از ریتونوئیک اسید و آرسنیک تری اکسید در این مدل های موشی ارزیابی شده است. بیماران مبتلا به APL به کرات واجد ترانس لوکاسیون های کروموزومی هستند که در آنها ژن RARa با ژن های مختلفی از جمله PLZF و PLZF ادغام می شود، موش های ترانسژنیک بیان کننده این ادغام های ژنی به ALP مبتلا میشوند.

بررسی های صورت گرفته نشان داد که این درمان تلفیقی در موش های PML_RARa اثر سینرژیک دارد اما در موش های PLZF_RARa بی تاثیر می باشد. شایان توجه آن است که این اثر در بررسی های صورت گرفته در شرایط *in vitro* مشاهده نشده بود و همین مطلب بر اهمیت مدل های موشی در بررسی داروها تاکید دارد، علاوه بر استفاده از موش ها به عنوان مدل های پیش بالینی، مدل های موشی می تواند در کشف بیومارکرهای توموری جهت تشخیص پیش آگاهی و رصد پیشرفت و بهبود سرطان نیز راهگشا باشند. به رغم پیشرفت های شگرف در دهه های اخیر به علت هیتروژنیتی ژنتیکی و محیطی، موجود بین بیماران کشف بیومارکر در نمونه بیمار با چالش روبروست در مقابل مدل های موشی با دارا بودن ژنتیک مشخص و تومورهای هموژن می تواند ابزاری سودمند برای نیل به این هدف باشند.

انواع مدل های موشی سرطان

مدل های خود به خودی

یک تومور خودبخودی به توموری آندروژن یا *in situ* اطلاق می شود که از خود سلول های طبیعی جاندار منشأ می گیرد. یکسری از تومورها به صورت خود به خودی تشکیل شده و وابسته به سن هستند و برخی دیگر مدل های شیمیایی می باشند. مدل های خود به خودی بین انسان و موش متفاوت هستند

و زمینه ژنتیکی نقش مهمی در دیکته کردن طیف دقیق تومور در سویه های مختلف ایفا می کند. به طور مثال در مورد موش های پیر در سویه C57BL/6، لنفوما و لوسمی و در سویه FVB، آدنوکارسینوما ریه، فرکانس بیشتری دارند.

مدل های ژنتیکی

پیشرفت تکنولوژی های مولکولی امکان دست ورزی به ژنوم موش را فراهم کرده است. این رخداد فرصت های بسیاری را جهت ارزیابی عملکرد ژن های خاص در سرطان و ایجاد مدل های موشی مقلد سرطان های انسانی در اختیار قرار داده است.

مدل های ژنتیکی به طور کلی به دو گروه ترانس ژنیک و مدل هایی که در آنها تغییرات هدفمند ژنی صورت گرفته است تقسیم میشوند. با ریز تزریق دی ان ای نو ترکیب به داخل پیش هسته تخم بارور شده، می توان موشی ترانس ژن تولید کرد. جهت انتقال dna می توان از ویروس ها استفاده نمود و یا در روشی تلفیقی از لنتی ویروس ها، جهت تحویل ترانس ژن به سلول های بنیادی موشی استفاده کرد و یا DNA نو ترکیب را با الکتروپوریشن به سلول های بنیادی جنینی منتقل کرد و مدل های موشی سرطان را ایجاد نمود.

همچنین می توان با تغییرات هدفمند ژنی، مدل های موشی سرطان را ایجاد نمود. یکی از این روشها استفاده از نوترکیبی همولوگ در سلول های بنیادی جنینی برای جایگزین کردن کروماتین سلول آندوژن یا وکتوری است که ال هدف را مختل می کند.

این روش که مراحل چندگانه ای دارد، یا منجر به حذف توالی یک ژن یعنی ناکاوت و یا ورود توالی اگزوژن به داخل لوکوسی خاص یعنی ناک این میشود.

مدل های ناکاوت کمک شایانی به

شناخت عملکرد سرکوبگرهای ژن در طول تکمیل جنین و تومورزایی کرده است. در تولید مدل‌های ناک این، جهت ورود لوکوس خاص ژنی می‌توان از سیستم‌های القا پذیر همچون CRE_LOXP, FLP_ FRT, Cre و سیستم های کنترل شونده با تتراسایکلین به منظور القای موتاسیون های سوماتیکی در یک بافت اختصاصی استفاده نمود.

مدل های پیوندی

به طور کلی می‌توان با پیوند سلولهای توموری در موش سرطان را شبیه‌سازی کرد. پیوند می‌تواند به صورت سینوژنیک یا زنوگرافت باشد. در پیوند سینوژنیک سلولهای توموری به همان صورتی که سلول جانوری از آن منشأ گرفته است، پیوند می‌شود به همین دلیل ناسازگاری بین میزبان و سلول های پیوندی وجود ندارد، در این مدل ها جهت بررسی تومور، یک محیط واقعی فراهم می‌گردد. چون ریزمحیط حقیقی آن و همچنین میانکنش های ضروری بین گیرنده های سلولی و لیگاند ها و عملکرد سیستم ایمنی وجود داشته و شرایط تکمیل تومور واقعی تر میباشد اما مشکل آن است که سلولهای توموری موشی با تومورهای انسانی متناظر در برخی فرایندهای سلولی تفاوت دارند، به همین دلیل استفاده از مدل‌های زنوگرافت بسیار رایج می‌باشد. واژه زنوگرافت به پیوند سلولهای توموری کشت شده یا اکسپلنت های توموری انسانی به موش های دارای ایمنی جهت ممانعت از رد پیوند اطلاق می‌گردد.

اولین موش کاندید جهت انجام این نوع پیوند موش نود که در اواخر دهه ۱۹۶۰ تکوین یافت، پس از آن موش های دارای نقص ایمنی دیگری مورد استفاده قرار گرفتند. اولین پیوند زنوگرافت موفق، توسط گیوانلا و همکارانش در موشهای نود انجام گرفت آنها

سوسپانسیونی از سلولهای ملانومای انسانی را به صورت زیر جلدی به این موش ها پیوند زدند در تولید مدل‌های زنوگرافت سلولهای توموری را می‌توان به روش های مختلفی پیوند کرد که عبارتند از: پیوند زیر جلدی، زیر کپسول کلیوی، تزریق به داخل سیاهرگ دمی یا ورید اربیتال، تزریق داخل صفاقی و یا پیوند ارتوتوپیک. در پیوند ارتوتوپیک، سلولهای توموری در جایگاه آناتومیکی خاص خود قرار می‌گیرند و به نظر می‌آید این نوع پیوند بهترین حالت قرارگیری تومور در ریز محیطش را شبیه سازی می‌کند. به طور نمونه گزارش شده است که در برخی از سرطان ها در صورتی که پیوند به صورت زیر جلدی انجام شود، امکان متاستاز محدود شده و مدل موشی نمی‌تواند مدلی مناسب از مراحل پیشرفته بیماری باشد.

توجه به انتخاب روش پیوند بسته به نوع سرطان بسیار ضروری است، چون ممکن است پاسخ به درمان در مدل موشی با کارآزمایی بالینی متفاوت باشد. شایان توجه است که بسته به نوع سرطان، روش پیوند ارتوتوپیک متفاوت خواهد بود، به طور مثال تزریق داخل وریدی سلول های لوسمیک علت توانایی آنها در لانه گزینی به مغز استخوان یک پیوند سیستمیک محسوب می‌گردد، حال آنکه در پیوند ارتوتوپیک پیوند داخل استخوان های تیبیا یا فمور یا و یا طحال صورت می‌گیرد. در مورد تومورهای جامد جهت پیوند اتوپیک به جراحی است SOI نیاز است.

بهترین مدل موشی در تحقیقات سرطان

به طور مثال در مدل‌های موشی آزمایشگاهی، مشخص شد که اندواستاتین مشتق شده از کلاژن XVIII در کاهش رگ زایی و رشد اولیه تومور بسیار موثر است اما در کارآزمایی های بالینی انسانی

هیچ فعالیت ضد توموری برای این ماده مشاهده نشد. یک دلیل برای این تناقض آن است که سیستم‌های سیترنیک و پیوند زنوگرافت زیر جلدی مراحل پیشرفته بیماری را نشان می‌دهند، در حقیقت فقدان متاستاز از جایگاه رشد زیرجلدی سبب اختلاف در کارایی این ترکیب در موش‌ها و موارد بالینی شده است. شناخت نقاط قوت و ضعف به هر مدل حیوانی برای استفاده به جا از آنها به منظور تسهیل توسعه داروها و ترکیبات دارویی ضروری می‌باشد، بین مدل‌های موشی تفاوت در پایداری ژنوم می‌تواند با تفاوت در زیر نوع تومور ارتباط داشته باشد.

مثلاً HRAS انسانی در سویه FVB فرکانس ۱۰۰ درصدی داشته است. شناخت اثر زمینه ژنتیکی بر روی گوناگونی های فنوتیپی برای ایجاد مدل‌های موشی معتبر از سرطان انسانی و جهت کاربرد مناسب این مدل‌ها در تحقیقات سرطان ضروری می‌باشد و با توجه به زمینه ژنتیکی سبب سردرگمی و اختلال در تفسیر نتایج حاصل از بررسی در مدل‌های موشی خواهد شد.

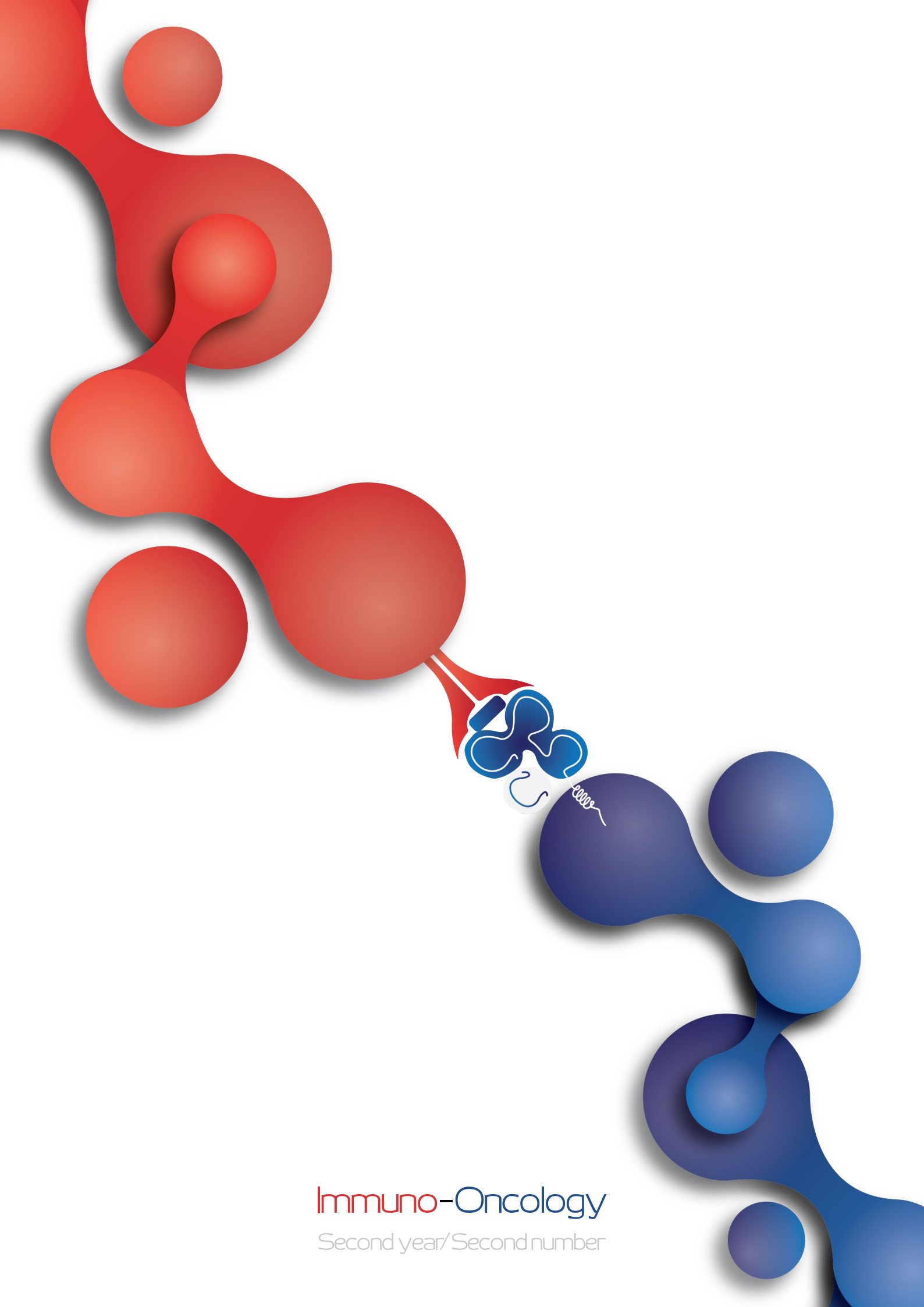
با توجه به آنچه در مورد سه مدل موشی سرطان مدل های خودی، ژنتیکی و قابل پیوند بیان گردید روشن است که انتخاب بهترین مدل باید مبتنی بر هدف تحقیق صورت گیرد، به عنوان نمونه در صورت بررسی بیولوژی تومور مدل های ژنتیکی و در مطالعه داروها به جز درمان های مبتنی بر سیستم ایمنی، مدل‌های زنوگرافت اولویت دارند. باید دقت شود که توسعه روش‌های درمانی برای سرطان به انتخاب مدل موش مناسب وابسته است و انتخاب مدلی نادرست ممکن است سبب شکست تعمیم نتایج موفقیت حاصل از بررسی های پیش بالینی موارد بالینی گردد.

فراخوان همکاری

گاهنامه ایمونوآنکولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران از تمامی علاقه مندان خواهشمند است در پر محتوی ساختن نشریه مذکور یاری گرمان باشند.

راه ارتباطی با نشریه:

immunooncologytums@gmail.com
Telegram: @raminhz44



Immuno-Oncology
Second year/ Second number