





به نام خدا

# استانداردسازی و روشهای جایگزین کار با حیوانات آزمایشگاهی

ارائه دهنده: دکتر شهرام دارابی

<https://meeting.gums.ac.ir/research>

# عناوین آموزشی وینار

- الزامات اخلاقی، علمی و قوانین بین المللی ناظر بر استفاده از حیوانات آزمایشگاهی
- روشهای جایگزین استفاده از حیوانات آزمایشگاهی

– مقدمه و معرفی انواع کلی روشهای جایگزین

– نرم افزارهای کامپیوتری در پژوهش

– نرم افزارهای کامپیوتری در آموزش

استفاده از داوطلبان انسانی

– استفاده از بافتهای انسانی

– استفاده از سلول ها

– استفاده از موجودات فاقد قدرت ادراک درد و رنج

– مرور نظاممند و متاآنالیز

– روش های ریاضی

– نحوه یافتن روش های جایگزین معتبر

## دوران باستان

- در طول تاریخ، **استفاده از حیوانات آزمایشگاهی** در پژوهش های علوم زیستی و پزشکی از ارزش و اهمیت خاصی برخوردار بوده است
- در طب یونان باستان به **دلیل ممنوعیت تشریح جسد انسان، از حیوانات** برای مطالعه کالبدشناسی و فیزیولوژی انسان استفاده میشد
- **جالینوس** حیواناتی مانند خوک و میمون را به صورت زنده یا مرده تشریح میکرد
- **زکریا رازی** با آزمایش روی حیوانات، آثار بسیاری از داروها را شناخت و با تشریح آنها به ساختمان دستگاه عصبی دست یافت
- بعد از دوره رنسانس، **آندریاس وزالیوس (Andreas Vesalius)** پدر علم تشریح، مطالعات آناتومیک گسترده ای با استفاده از حیوانات انجام داد

## دوره مدرن کار بر روی حیوانات آزمایشگاهی

- در قرن هفدهم در انگلستان و فرانسه آغاز شد
- افزایش درک دانشمندان از فیزیولوژی بدن انسان و حیوان
- تولید داروها و واکسن ها و یافتن روش های درمانی بر علیه بیماری ها
- پیشرفت تحقیقات بنیادین علوم زیستی و روانشناختی

## تاریخچه اخلاق در کار با حیوانات آزمایشگاهی مشتمل بر سه تئوری:

- کنتراکتاریانیسم (انسان محور)
- فایده گرایی
- حقوقی

# دیدگاه کنتراکتاریانیسم ( انسان محور )

## دیدگاه کنتراکتاریانیسم (انسان محور )

- من فقط تا حدی با حیوانات خوب رفتار می کنم که به نفع خودم باشد. آزار حیوانات و حتی کشتن آنها مشکل اخلاقی محسوب نمی شود.
- احترام گذاشتن به قوانین اخلاقی زمانی معنی دارد که تامین کننده رفاه خود فرد باشد (انسان محورانه)
- اعتقاد به دوگانگی روان- جسمی (Mind-Body Dualism): انسان ها دارای جسمی مادی و روحی غیرمادی هستند. این دیدگاه معتقد بود که **حیوانات دارای روح نیستند پس هیچ احساسی ندارند.**
- **دکارت** نسبت به حیوانات دیدگاهی **ماده گراییانه (Materialism)** داشت. **دکارت**، فیلسوف فرانسوی، حیوانات را به **ماشینی** تشبیه کرد که **فریاد** آنها چیزی بیش از **صدای تیک تیک ساعت** معنا نداشت.
- روشهای آزمایشهای تجربی بر روی حیوانات در **قرن ۱۷** توسط **گالیله و بیکن** کشف شدند. تا قبل از قرن ۱۷ کالبد شکافی حیوان زنده بطور محدود انجام می گرفت. **قرن ۱۷** شروع **پیشرفتهای علمی** در زمینه طب و فیزیک و شیمی بود.
- **بیکن** اصرار زیادی روی استفاده از **حیوان زنده در تحقیقات** داشت. آنها اعتقاد داشتند که **حیوان درد را درک نمی کند.**

## دیدگاه حقوقی

- قاطعانه طرفدار برانداختن استفاده از حیوانات در علم است.
- هیچ منفعتی نمی تواند اهانت به حقوق یک موجود زنده انسان یا حیوان را توجیه نماید
- رفتار ابزاری با یک موجود زنده دارای احساس، جهت رسیدن به هدفی خاص همواره غیر قابل قبول می باشد

## دیدگاه فایده گرایی (Utilitarianist)

- تمام موجودات دارای حس، اعم از انسان و غیر انسان منافع خاص خود را دارند و منافع آنها از نظر اخلاقی دارای اهمیت است.
- چنانچه فدا شدن رفاه یک موجود موجب کسب رفاه بیشتر برای دیگر موجودات شود، انجام این عمل از نظر اخلاقی موجه است **با این شرط که رنج و ناراحتی حیوانات به حداقل برسد.**
- جنبش حمایت از حیوانات توسط فیلسوف استرالیایی **Peter Singer** رهبری شد.
- او در کتاب خود تحت عنوان آزادی حیوان (Animal Liberation, 1975) بر اساس یافته های علمی توانایی حیوانات در **درک درد و رنج حیوانات دارای شباهت هایی با انسان ها** هستند. احساس درد قادر به تجربه و درک درد حاد و نیز درد با افزایش تدریجی همچون درد ناشی از التهاب، درد احشایی و دردهای نوروپاتیک هستند.

- ✓ یک دارو برای آن که بتواند توانایی عرضه شدن در بازار را به دست آورد لازم است که سه مرحله زیر را پشت سر بگذارد:
- ✓ **مرحله اول:** ماده یا گروه عاملی که دارای خاصیت دارویی است در میان هزاران ماده شیمیایی و گروه عاملی شناسایی شود.
- ✓ **مرحله دوم:** مطالعات **پیش کلینیکی** (مجموعه آزمایشاتی که روی حیوانات آزمایشگاهی **(In-Vivo)**، کشت‌های سلولی **(In-Vitro)** جدیداً توسط سیستم‌های کامپیوتری **(In-Silico)** انجام می‌پذیرد)
- ✓ **مرحله سوم:** مطالعات **کلینیکی** که روی **انسان** انجام می‌پذیرد.
- ✓ مبحث ما در اینجا **تست‌های جایگزین** برای مطالعات حیوانی بوده که در **مرحله پیش کلینیکی** قرار می‌گیرند.
- ✓ **پیش از سال ۱۹۵۷م** تمام آزمایشات بر روی حیوانات انجام می‌شد که بسیار ظالمانه بود و جان بسیاری از حیوانات به خطر می‌افتاد و زجر بسیاری را تحمل می‌کردند. در سال **۱۹۵۴** سازمانی تحت نام **UFAW** توسط **Charles Hume** بنیان‌گذاری شد که وظیفه آن بررسی شرایط حیوانات در محیط‌های آزمایشگاهی بود و ۵ قلمرو آزادی را برای انجام آزمایشات حیوانی مشخص کردند که بر **رفاه حیوانات** استوار بود و شامل:
  - ✓ ۱. **عدم تحمل تشنگی و گرسنگی**
  - ✓ ۲. **فراهم بودن شرایط آسایش زندگی**
  - ✓ ۳. **عدم تحمل درد، جراحی و مریضی**
  - ✓ ۴. **آزادی جهت اظهار رفتارهای طبیعی**
  - ✓ ۵. **عدم القای ترس و استرس بودند.**

# دیدگاه فایده گرایی

اما از آنجا که هر آزمایشی روی حیوان بدون زیر پا گذاشتن این قوانین ممکن نبود Cahrles Hume به همراه William Russel در سال 1959 مفهومی به نام تست‌های جایگزین را مطرح کردند که به صورت مجموعه تست‌هایی که موجب حذف رفتار ظالمانه با حیوان می‌شود تعریف شد. در کتاب **"اصول روش تجربی انسانی"** اصول **R**های **سه گانه** را مطرح کردند:

**Replacement:** متدهایی آزمایشگاهی جدید که در آن‌ها از حیوانات استفاده نمی‌گردد.

جایگزینی تحقیقات *in Vivo* با روش‌های *in Vitro*، استفاده از نرم افزارها و روش‌های جایگزین، استفاده از کشت سلولها، مهندسی بافت و استفاده از میکروچیپ‌ها. جایگزینی حیوانات عالی‌تر به وسیله گونه‌های پست‌تر از نظر فیلوژنی مانند گیاهان، میکروارگانیسمها، قارچ‌ها یاخته‌ها، تک‌سلولی‌ها، شیوه‌های رایانه‌ای مانند میکروآری، روشهای مبتنی بر محاسبات ریاضی، روشهای آماری، اپیدمیولوژی، مطالعات مروری و متآنالیز، استفاده از ابزارهای شبیه‌ساز بدن، سیستمهای میکروفلوئیدیک (نظیر روش‌های عضو روی تراشه organ-on-chip)، انجام پژوهش بر روی انسان با رعایت ضوابط اخلاقی مربوطه (نظیر مطالعات میکرودوزینگ)

**Reduction:** شامل متدهایی می‌شود که به وسیله‌ی آن بتوان با کمترین تعداد آزمایش به نتیجه مطلوب رسید و یا حداکثر نتایج ممکن از انجام یک تست بر روی حیوان گرفت.

- به حداقل رساندن تعداد حیوانات

- خودداری از تکرار غیر ضروری نتایج منتشر شده قبلی

**Refinement:** شامل تکنیک‌هایی می‌شود که موجب کاهش میزان درد و رنج متحمل‌ه توسط حیوان می‌گردد.

- استفاده از روش‌های آزمایشگاهی بهینه شده

- شرایط درست پرورش، غنی‌سازی محیط، مقید کردن

- تجویز مناسب داروهای مانند بیهوش کننده‌ها، ضددردها و آرامبخش‌ها



## اولین قانون حمایت از حیوانات

- در سال ۱۹۷۶ تحت عنوان **“Animal Act”** در انگلستان به تصویب رسید.
- در بسیاری کشورهای اروپایی دستورالعمل های مفصلی بر رعایت اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی تدوین شد.
- ترکیبی از دو دیدگاه **فایده گرایی و حقوقی میانه رو**
- انجام تحقیقات حیوانی را با رعایت قانون **R های سه گانه**

## بر اساس این قوانین:

- آسایش حیوان اولین چیزی است که باید مورد توجه قرار گیرد.
- مناسب ترین گونه با حداقل تعدادی که نتایج معتبر به دست می آید.
- چرا روش تحقیق دردناک مورد نیاز است و چه کاری برای حفظ آسایش حیوان تا حد امکان انجام می دهد.
- این قوانین **بر آموزش پژوهشگران** تاکید دارد.
- برنامه ها و دوره های منظم جهت آموزش پژوهشگران و کارکنان نگهداری حیوانات و تمام کسانی که در کار با حیوانات آزمایشگاهی دخیل هستند.
- در حال حاضر کمیته های خاصی تحت عناوین مختلف در دانشگاه ها، سازمان ها و مراکز تحقیقاتی جهان برای نظارت در کار با حیوانات آزمایشگاهی تشکیل شده است

## خلاصه وظایف کمیته های تخصصی اخلاق در کار با حیوانات آزمایشگاهی (اخلاق پژوهشی دو وجه فردی و سازمانی دارد)

- بررسی پروپوزالهای تحقیقاتی و انطباق با مبانی اخلاقی
- بررسی رعایت R های سه گانه (حداق حیوان، بهینه سازی روش ها و اصل جایگزینی) در پروپوزال
- در نهایت صدور مصوبه اخلاقی
- نظارت بر حسن انجام پژوهش
- متوقف نمودن تحقیقات بدون مجوز

## تاریخچه اخلاق در پژوهش در ایران

- در ایران دهه ۱۳۷۰ مباحث "اخلاق در پژوهش های علوم پزشکی" مورد توجه قرار گرفت.
- سال ۱۳۷۷ برای نخستین بار "کمیته ملی اخلاق در تحقیقات پزشکی" زیر نظر "وزارت بهداشت" تشکیل شد. یکسال بعد کمیته های منطقه ای اخلاق در تحقیقات پزشکی فعالیت خود را در دانشگاه های علوم پزشکی و مراکز تحقیقاتی آغاز کردند.
- سال ۱۳۸۴ "مرکز تحقیقات اخلاق و تاریخ پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران" راهنماهای اخلاق در شش حوزه نوپای علوم پزشکی نگارش کرد، که شامل:
  - پژوهشهای ژنتیک
  - پژوهش بر گروه های خاص
  - پژوهش بر گامت و جنین
  - پژوهشهای پیوند عضو و بافت
  - کارآزمایی های بالینی
  - پژوهش بر حیوانات
- تلاش این کمیته ها بر آن بوده است که مشکلاتی نظیر کمبود کارشناسان و مدرسان اخلاق پزشکی، کمبود منابع علمی و آموزشی مناسب را برطرف کنند و مراجعی مسئول را برای نظارت بر امور پژوهشی مشخص کنند

الزامات اخلاقی، علمی و قوانین بین المللی ناظر بر استفاده از حیوانات آزمایشگاهی

# سامانه ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست پزشکی

<https://ethics.research.ac.ir>



# الزامات اخلاقی، علمی و قوانین بین المللی ناظر بر استفاده از حیوانات آزمایشگاهی

English

سامانه ملر اخلاق در پژوهش های زیست پزشکی

ورود

منابع

حیوانات آزمایشگاهی

تخلقات پژوهشی

آیین نامه ها

کمیته های اخلاق تابعه

کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش

جستجوی مصوبه

حیوانات آزمایشگاهی



حیوانات آزمایشگاهی



راهنماها

عنوان

راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی در امور علمی



راهنمای اخلاقی استفاده از حیوانات در فعالیتهای آموزشی



راهنمای استاندارد تراکم نگهداری حیوانات آزمایشگاهی



راهنمای ایمنی زیستی مراکز حیوانات آزمایشگاهی



راهنمای طراحی و اجرای مطالعات حیوانات آزمایشگاهی (PREPARE)



راهنمای ملاحظات اخلاقی در کار با موش های مدل سرطان



امکانات / Options

About Us

درباره ما

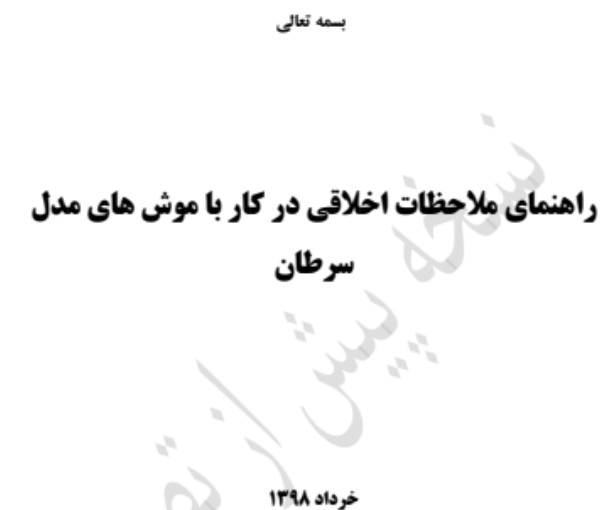
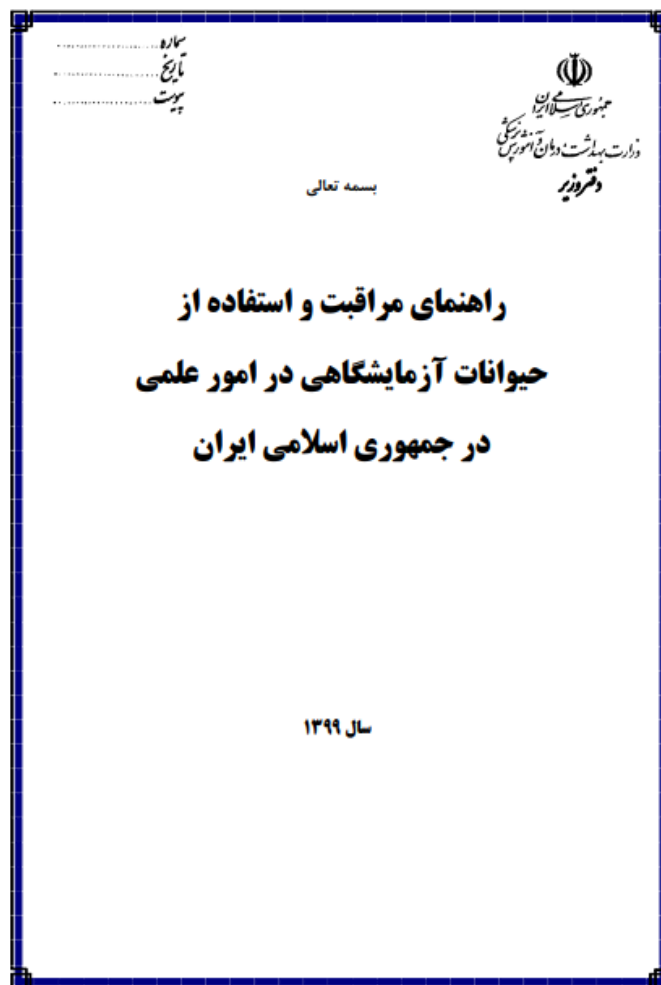
FAQ

سوالات متداول

Print this Page

چاپ این صفحه

## راهنماهای اخلاقی کار با حیوانات



## بسمه تعالی

**معاونین محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه / دانشکده های علوم پزشکی سراسر کشور**

**معاون محترم تحقیقات و فناوری انستیتو پاستور ایران**

**معاون محترم پژوهشی مرکز آموزشی، تحقیقاتی، درمانی قلب شهید رجایی**

**معاونت محترم پژوهشی جهاد دانشگاهی گل کشور**

**معاون محترم پژوهش و فناوری وزارت علوم، تحقیقات و فناوری**

**معاون محترم آموزشی وزارت علوم، تحقیقات و فناوری**

**معاون محترم علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی کشور**

سلام علیکم

بدینوسیله به استحضار می‌رساند پیرو فرآیند استانداردسازی کار با حیوانات آزمایشگاهی در کشور و با عنایت به لزوم ارتقاء بیش از پیش اخلاق در پژوهش‌های حیوانی، از این پس تمامی افراد دخیل در نگهداری یا استفاده از حیوانات آزمایشگاهی، قبل از هرگونه کار با حیوانات موظف به گذراندن دوره آموزش اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی (با محوریت اخلاق در پژوهش) می‌باشند. در این رابطه و با عنایت به شرایط موجود ناشی از بیماری کرونا، دوره آموزشی آنلاین اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی توسط موسسه ملی توسعه تحقیقات علوم پزشکی جمهوری اسلامی ایران (تیماد) و کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش های زیست پزشکی تهیه شده است. در پایان هر بخش از دوره مذکور، آزمون آنلاین برگزار شده و در صورت موفقیت، گواهی مورد تأیید کارگروه وزارتی اخلاق صادر می‌گردد.

لذا از این پس، کارگروه (کمیته) های اخلاق ذیربط می‌بایست گواهی پایان دوره فوق‌الذکر یا سایر دوره‌های مشابه (که با کسب مجوز از کارگروه وزارتی اخلاق برگزار شده باشند) را به عنوان یکی از شروط بررسی و قبول پروپوزال‌های تحقیقات حیوانی مورد توجه قرار دهند.

## بسمه تعالی

معاونین محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه / دانشکده های علوم پزشکی سراسر کشور  
معاون محترم تحقیقات و فناوری استیتو پاستور ایران  
معاون محترم پژوهشی مرکز آموزشی، تحقیقاتی، درمانی قلب شهید رجایی  
معاونت محترم پژوهشی جهاد دانشگاهی کل کشور  
معاون محترم علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی کشور

سلام علیکم

احتراماً پیرو ابلاغ «راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی در امور علمی در جمهوری اسلامی ایران» (۱۳۹۹/۵/۲۲؛ د/۷۰۰/۱۹۷۰)، یکی از الزامات مهم این راهنما اخذ کد اخلاق برای انجام هرگونه اقدام در رابطه با حیوانات آزمایشگاهی می باشد. لذا بدین وسیله خاطر نشان می گردد که کلیه اقدامات مربوط به استفاده از حیوانات آزمایشگاهی در امور پژوهشی صرفاً پس از بررسی علمی و اخلاقی پروژه توسط ارگانهای ذیربط مقدور بوده و تا پیش از پایان بررسی ها و تخصیص کد اخلاق، هیچگونه اقدامی در رابطه با تکثیر، پرورش، خرید، حمل و نقل، نگهداری، آزمون، و نظایر آنها بر روی حیوانات نباید صورت گیرد. به طور ویژه لازم است مراکز تکثیر، پرورش، نگهداری، و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی توجه نمایند که تحویل حیوانات به افراد می باید با رؤیت کد اخلاق مربوط به پروژه مصوب صورت گیرد. ضمناً هرگونه پذیرش حیوانات برای پرورش، نگهداری، یا استفاده در مراکز حیوانات آزمایشگاهی صرفاً برای طرح های دارای کد اخلاق و بر اساس مندرجات پروپوزال مصوب قابل انجام می باشد. مطالعات پایلوت نیز از این موضوع مستثنی نبوده، صرفاً تفاوت آنها این است که بررسی اخلاقی پروپوزال مطالعات پایلوت می باید پس از دریافت از متقاضی

✓ احتراماً پیرو ابلاغ «راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی در امور علمی در جمهوری اسلامی ایران» (۱۳۹۹/۵/۲۲؛ ۷۰۰/۱۹۷۰)، یکی از الزامات مهم این راهنما **اخذ کد اخلاق** برای انجام هرگونه اقدام در رابطه با حیوانات آزمایشگاهی می باشد. لذا بدین وسیله خاطر نشان میگردد که کلیه اقدامات مربوط به استفاده از حیوانات آزمایشگاهی در امور پژوهشی صرفاً پس از بررسی علمی و اخلاقی پروژه توسط ارگانهای ذیربط مقدور بوده و تا پیش از پایان بررسیها و تخصیص کد اخلاق، **هیچگونه اقدامی در رابطه با تکثیر، پرورش، خرید، حمل و نقل، نگهداری، آزمون، و نظایر آنها بر روی حیوانات نباید صورت گیرد.**

✓ به طور ویژه لازم است **مراکز تکثیر، پرورش، نگهداری، و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی** توجه نمایند که **تحويل حیوانات به افراد می باید با رؤیت کد اخلاق مربوط به پروژه مصوب صورت گیرد.**

✓ ضمناً هرگونه پذیرش حیوانات برای پرورش، نگهداری، یا استفاده در مراکز حیوانات آزمایشگاهی صرفاً برای طرحهای دارای کد اخلاق و بر اساس مندرجات پروپوزال مصوب قابل انجام میباشد. **مطالعات پایلوت** نیز از این موضوع مستثنی نبوده، صرفاً تفاوت آنها این است که بررسی اخلاقی پروپوزال مطالعات پایلوت میباید پس از دریافت از متقاضی در اولین جلسه کارگروه اخلاق صورت گیرد.

- ✓ احتراماً، با توجه به رویکردهای نوین بین المللی در تحقیقات حیوانات آزمایشگاهی، که به دلایل علمی و اخلاقی استفاده از حیوانات در امور علمی را به موارد ضروری و فاقد جایگزین مشروط نموده است، و نیز به منظور پیشگیری از آزار بی مورد حیوانات، لازم است اصل جایگزینی حیوانات آزمایشگاهی با روشهای معتبر، که در آنها از حیوانات استفاده نمی شود، مورد توجه و اهتمام بیشتر قرار گیرد.
- ✓ با عنایت به هزینه های بالا، پیچیدگی ها، وجود راهکارهای جایگزین متعدد و پیش نیازهای بسیار برای انجام صحیح تحقیقات بر روی حیوانات آزمایشگاهی، چنانچه برای نیل به اهداف علمی (نظیر طرحهای تحقیقاتی، پایان نامه ها، تولید مواد بیولوژیک، تست مواد، کلاسهای آموزشی و نظایر آن)، روشهای جایگزین به جز استفاده از حیوانات آزمایشگاهی وجود داشته و قابل انجام باشد، استفاده از حیوانات در مداخله مذکور از نظر اخلاقی مجاز نیست.
- ✓ در امور تحقیقاتی عدم رعایت این امر میتواند موجب کاهش احتمال موفقیت در انتشار نتایج در مراجع علمی برتر بین المللی نیز شود. در این زمینه لازم است کمیته های اخلاق در هنگام بررسی طرح نامه های واصله اطمینان حاصل نمایند که تا حد امکان از روشهای علمی نوین با رویکرد جایگزینی حیوانات آزمایشگاهی استفاده شود. این امر به طور ویژه در مورد تستهای تعیین سمیت مواد با عنایت به حجم بسیار زیاد نمونه مورد نیاز در اغلب این تستها و در عین حال پیشرفت های وسیع روشهای جایگزین در این عرصه واجد اهمیت است.
- ✓ توصیه می شود در موارد ممکن، استفاده از روشهای جایگزین معتبر، نظیر روشهای کشت سلولی و مهندسی بافت، استفاده از موجودات زنده غیر از حیوانات که تکامل عصبی کمتری داشته باشند (نظیر میکروارگانیسرها، قارچها، تک یاخته ها، انگلها، گیاهان)، شیوه های رایانه ای، روشهای مبتنی بر محاسبات ریاضی، روشهای آماری، استفاده از ابزارهای شبیه ساز بدن، آزمایشهای برون تنی (in vitro)، سیستمهای میکروفلوئیدیک نظیر روشهای عضو روی تراشه (organ-on-chip)، انجام پژوهش بر روی انسان با رعایت ضوابط اخلاقی مربوطه (نظیر مطالعات میکرودوزینگ) و سایر روشهای جایگزین استفاده گردد.

# آموزش انسانی و روش های جایگزین آزمایش روی حیوانات

دکتر شهرام دارابی

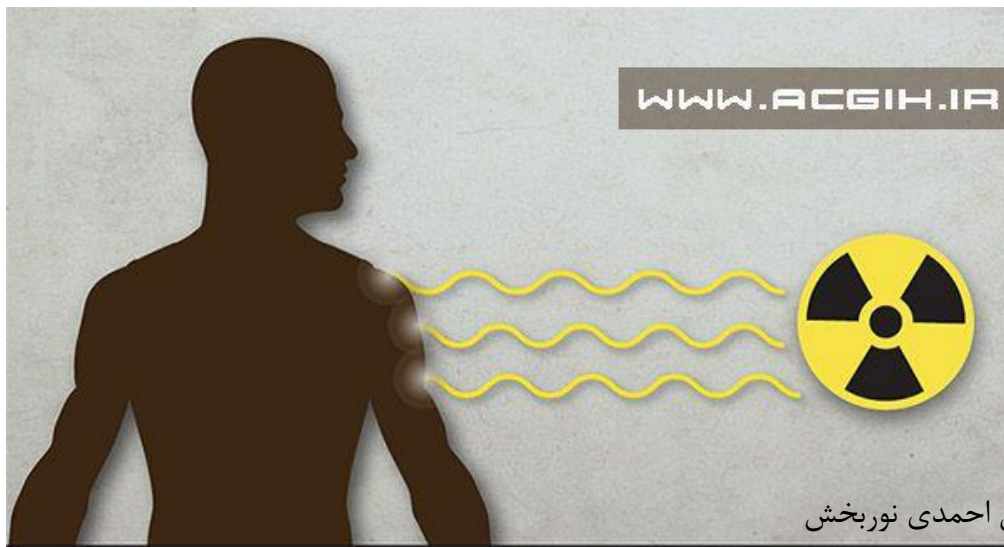
## چرا باید متدهای تحقیقاتی/بالینی و تکنیک های جایگزین حیوانات بازنگری شود:

- ۱-توسعه ابزارهای تکنولوژیک مبتنی بر رباتیک
- ۲-پیچیدگی بیماری ها و سیستم بیولوژی در پاتوفیزیولوژی بیماری ها
- ۳-ساخت دستگاه های تشخیصی نوین Sono (پرتابل و هوشمند)، CT-SCAN (۱۲۸ اسلایس و بالاتر) و دستگاه MRI (با قدرت ۳ تسلا و بالاتر) و ظهور نرم افزارهای کاربردی پردازش تصویر InVesalius، 3D Slicer و BrainSuite برای بازسازی سه بعدی بافت ها و ارگانها.

# آموزش انسانی و روش های جایگزین آزمایش روی حیوانات

- روشهای جایگزین روشهایی هستند که جانشین مدل‌های حیوانی می شوند در حالی که همان اطلاعات را فراهم میکنند. با استفاده از روشهای جایگزین به هیچ حیوانی صدمه نرسیده و کشته نخواهد شد. در ضمن هیچ دانشجویی هم بدون کسب اطلاعات و مهارت‌های لازم فارغ التحصیل نخواهد شد.
- **تا ۲۰ سال پیش** در تمام دانشکده های پزشکی و رشته های وابسته از **حیوانات زنده** در کلاسهای فیزیولوژی، فارماکولوژی و جراحی استفاده می کردند.
- امروزه حدود **۹۵ درصد** دانشکده های امریکا استفاده از حیوان را کاملاً حذف کرده اند.
- پیشرفتهایی که در تکنولوژی **شبیه سازی پزشکی** بوجود آمده باعث شده که حتی مهارت‌های جراحی مانند **بخیه زدن و جراحی لاپاراسکوپي** را نیز توسط شبیه ساز میتوان آموخت.
- **شبیه ساز هایی وجود دارند که واکنش انسان را نسبت به داروها خیلی بهتر از واکنش حیوان نشان می دهند.**
- در حال حاضر حدود **۵۰۰ محصول جایگزین** ساخته شده است و تمرکز روز افزونی روی بیولوژی مولکولی و سلولی و ژنتیک ایجاد شده است.
- ارزشهای اخلاقی مانند **حساسیت، احترام، همدردی، رحم و شفقت و عشق که نقش مهمی در حفظ یکپارچگی جامعه دارند، حفظ می شوند و خشونت و بهره کشی در جامعه ترویج نمیشود.**
- **از نظر محیط زیست** دستگیری حیوان، پرورش، نگهداری، حمل و نقل و کشتار سالیانه میلیون‌ها حیوان تأثیرات منفی زیادی داشته و تهدیدی برای گونه های در معرض نابودی می باشد. برای **مثال قورباغه ها چون هم شکار و هم شکارچی هستند نقش مهمی در ثبات اکوسیستم دارند و کاهش تعداد آنها باعث افزایش جمعیت حشرات و بالا رفتن احتمال ایجاد مالاریا در انسان میشود. سالیانه تعداد ۳ میلیون قورباغه برای تشریح کشته میشوند.**
- **از نظر اقتصادی؛** خرید نرم افزار، ویدئو و مدلها بسیار ارزانتر از خرید حیوان برای یک سال تحصیلی می باشد. در ضمن این وسایل **یکبار مصرف** هم نیستند.

- ✓ سالانه حدود ۱۵۰ میلیون حیوان آزمایشگاهی در تحقیقات بدون نتیجه موثر کشته می شوند
- ✓ حدود ۹۵٪ از حیوانات استفاده شده، شامل جوندگان مانند موش بزرگ و کوچک آزمایشگاهی است. این حیوانات مدل ایده آلی برای روش های تجویز غیر تهاجمی نظیر تجویز پوستی، خوراکی، و استنشاقی در انسان نیستند.
- ✓ این حیوانات، سیستم عصبی تکامل یافته ای دارند و قادر به احساس درد، اضطراب، ترس، ناامیدی می باشند
- ✓ شدت آسیبی که به این تعداد زیاد از حیوانات توسط بشر وارد می شود، از نظر اخلاقی موضوعی بسیار بحث برانگیز است
- ✓ آیا حجم زیاد مطالعات بر روی حیوانات آزمایشگاهی در درمان بیماری ها نقش موثری داشته است؟ در موارد متعدد مطالعات حیوانی اطلاعات ضد و نقیض با نتایج پژوهش انسانی داشته است.
- ✓ اشعه یونیزان برای انسان خطرناک می باشد، اما مطالعات بر روی حیوانات این امر را به خوبی نشان نداد و نتایج متضاد داشت و موجب تأخیر در قانونگذاری برای پیشگیری از حوادث مخرب اشعه های یونیزان شد

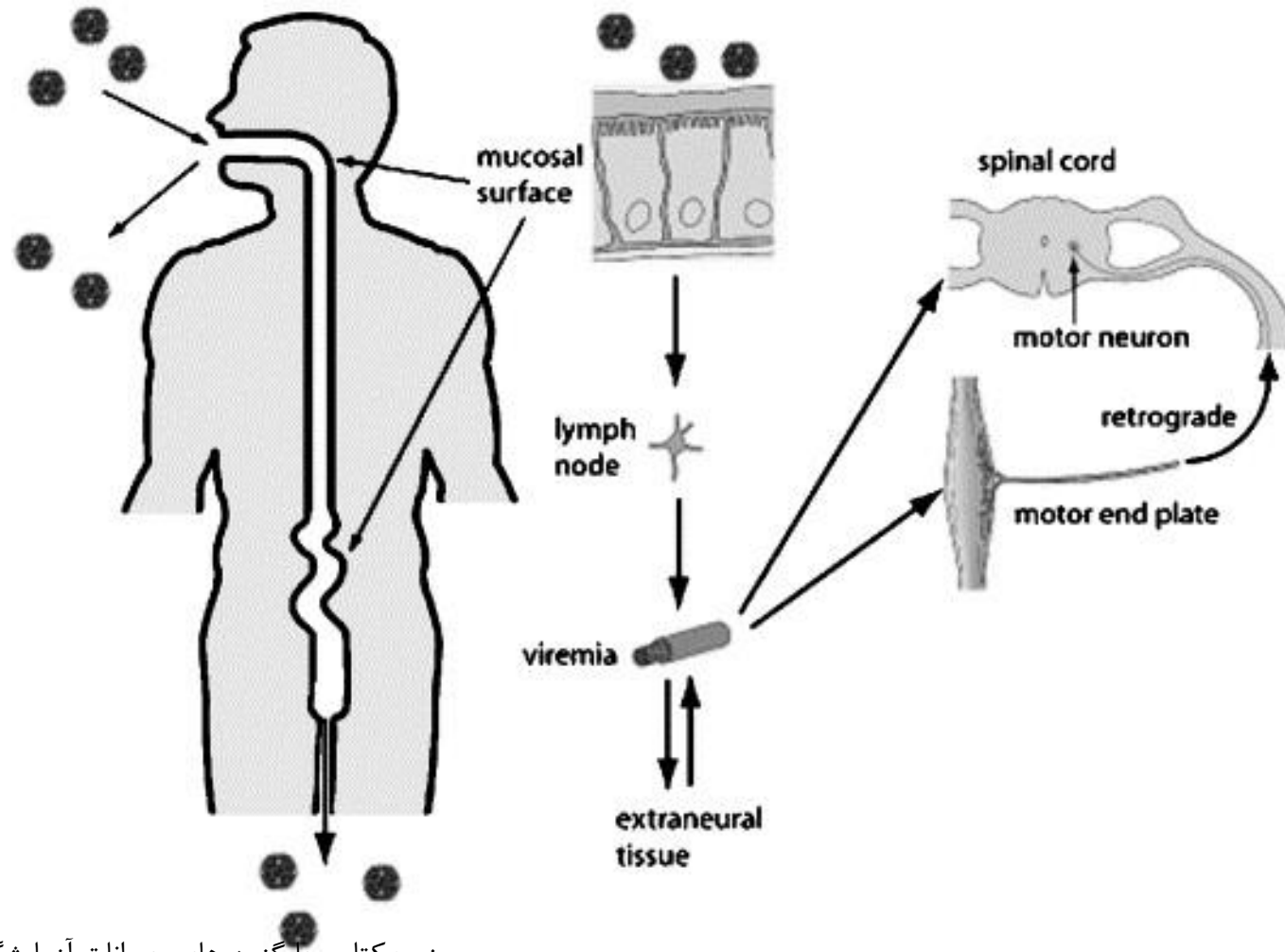


✓ مطالعات انسانی ارتباط بین مصرف مشروبات الکلی و بروز سیروز کبدی را نشان داده است در حالیکه در حیوانات (بجز بابونها)، این ارتباط مشاهده نشد

✓ داروهایی نظیر تالیدوماید برای درمان تعدادی از سرطان‌ها (از جمله مولتیپل میلوما) و برخی از بیماری‌های پوستی مانند جذام استفاده می‌شود)، زومپیراک Zomepirac (داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی)، روفکاسب Rofecoxib (مسکن)، ریمونبن Rimonabant (ضد چاقی) همگی در حیوانات آزمایشگاهی تست شده و ایمن به نظر رسیدند، در حالی که پس از استفاده در انسان موجب عواقب وخیم فجایعی برای انسان شدند

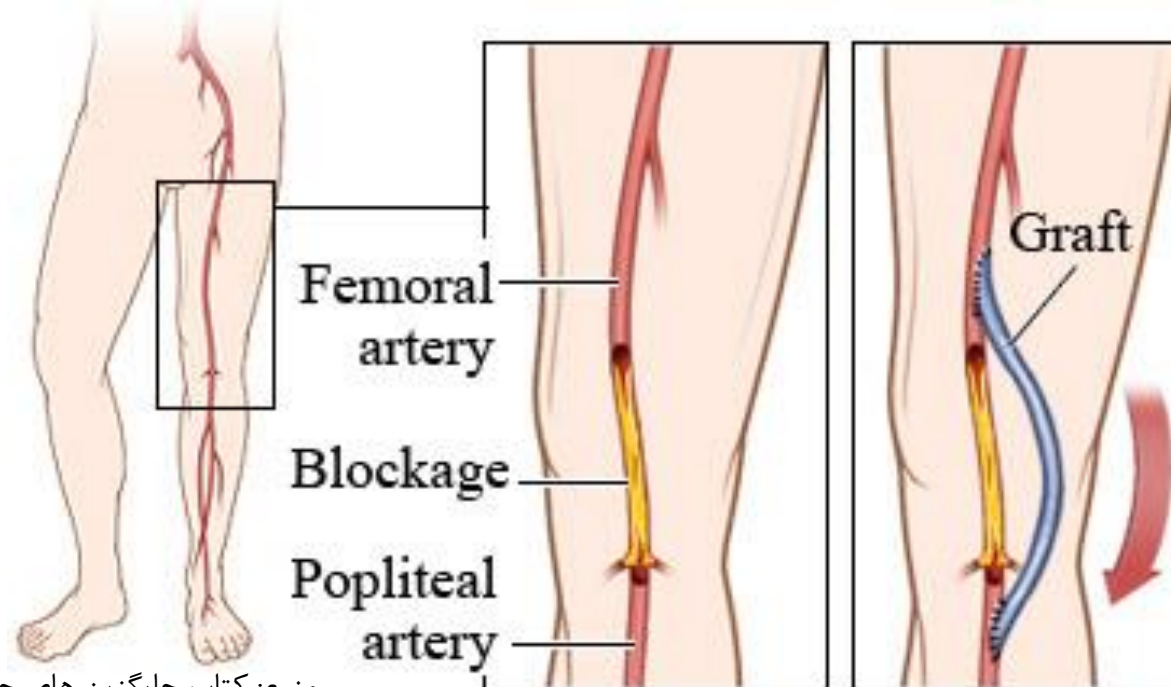


✓ در انسان راه اصلی انتقال ویروس فلج اطفال به صورت گوارشی است. مدلسازی این بیماری در حیوانات آزمایشگاهی در میمون‌ها به اشتباه نشان داد که ویروس فلج اطفال از راه تنفسی قابل انتقال بوده که موجب تأخیر در کشف واکسن این بیماری گردید.



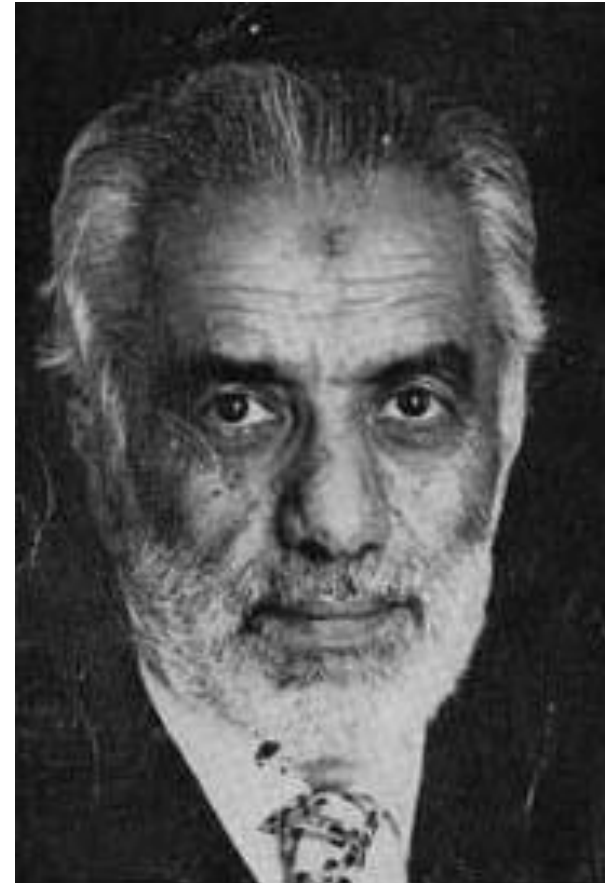
✓ در مثالی دیگر، پژوهش برای یافتن روش جراحی مناسب جهت **جایگزین کردن شریان های بسته شده انسان با وریدهای همان فرد**، به دلیل نتایج ناامید کننده آزمایش روی **سگ ها** که به اشتباه نشان می داد که از ورید نمی توان به این منظور استفاده کرد به تاخیر افتاد.

✓ برخی داروهایی که در **حیوان آزمایشگاهی موجب آسیب عروقی** می شود، ممکن است در انسان چنین اثری نداشته باشد، کار بر روی ساخت **داروی مذکور خاتمه یافته و این ماده از فرایند پژوهش خارج می گردد**. بنابراین **صنعت داروسازی نیازمند به یافتن مدل های مناسب و جایگزین حیوانات است**.



✓ دکتر **بری مارشال** با سرکشیدن محلول محتوی باکتری **هلیکوباکتریوم پیلوری** به جهان پزشکی اثبات نمود که این باکتری عامل بروز زخم معده در انسان می باشد و بدینوسیله به **سالها بحث و جدل** در این موضوع پایان داده و البته جایزه نوبل پزشکی سال **۲۰۰۵** را نصیب خود ساخت.

✓ در مواردی دیگر، بشر به انجام آزمایش بر روی هموعان خود پرداخته است. در این زمینه طیف وسیعی از پژوهشگران به چشم می خورد که از پزشکان انسان دوستی چون **دکتر محمد قریب و دکتر آلبرت شوایتزر** قابل مشاهده هستند.



- ✓ در درمان **سرطان پستان** انسان، حیوانات هرگز نمی تواند پیشگویی بسیار دقیق وقوع همین نتایج در انسان باشد.
- ✓ **ریچارد کالسندر**: « اکنون دهه های متمادی است که ما **سرطان در موش را درمان می کنیم**؛ در حالی که روش های درمانی مؤثر در موش آزمایشگاهی، برای انسان کاربردی ندارند».
- ✓ مکانیسم های **پاسخ ژنومی به التهاب** در انسان و موش کوچک آزمایشگاهی تشابه چندانی با یکدیگر ندارند.
- ✓ نتایج کار بر موش کوچک آزمایشگاهی ممکن است در مورد سه مورد **سوختگی ، سپسیس و تروما** گمراه کننده بوده است.
- ✓ **تستهای سمیت** که به صورت سنتی بر روی حیوانات آزمایشگاهی انجام شده اند، نتایج متفاوت از آنچه در بدن انسان رخ می دهد را به دست آورده اند. نتیجه اینکه، **بسیاری از داروها و محصوات آرایشی که این تستها بر روی آنها با موفقیت انجام شده بودند، در مراحل آخر، شکست خورده اند.**
- ✓ در مطالعه ای که با هدف شناسایی تفاوت های اصلی بین **دستگاه گوارش انسان و حیوانات** آزمایشگاهی که می توانند جذب مواد پس از تجویز خوراکی را تحت تأثیر قرار دهند انجام شد، مشخص گردید که تفاوت های دستگاه گوارش حیوانات آزمایشگاهی و **انسان نه تنها مربوط به تفاوتهای آناتومیک** آنها می باشد، بلکه **تفاوتهای فیزیولوژیک و بیوشیمی** بالینی آنها را نیز در بر می گیرد و در نتیجه باعث تغییر در جذب داروها و متابولیسم آنها می شود.
- ✓ یا در مثالی دیگر مشخص شده که **آنزیم P۴۵۰** که نقش بسیار مهمی در **متابولیسم و فارماکوکینتیک زنوبیوتیکها** دارد، در انسان بسیار متفاوت از موش بزرگ آزمایشگاهی است

✓ ۹۰٪ از مقالات با حدود ۹۰۰ ارجاع، نهایتاً در انتقال دانش به دست آمده از حیوانات آزمایشگاهی به انسان ناموفق بوده اند، می توان انتظار داشت که سایر تحقیقات حیوانات آزمایشگاهی که به طور معمول ارجاعات بسیار کمتری دریافت می کنند، با احتمال بسیار کمتری نیز قابل انتقال به بالین بیماران انسانی باشند

✓ ممکن است یک دارو برای انسان مفید بوده، اما در موش اثرات منفی داشته باشد و نتایجی که به دست می آورد غیر مرتبط خواهد بود. در همان مثال فوق، فرض کنید که فرد برای حرکت به نقطه مورد نظر در سمت شمال جغرافیایی، به سمت جنوب حرکت کند!

✓ در برخی موارد نیز اساساً امکان ایجاد مدل مناسب وجود ندارد. به عنوان مثال، تحقیقات در زمینه بیماری های کلیوی انسان به دلیل نبود مدل های حیوانات آزمایشگاهی که مرتبط با بیماری های انسانی باشند، بسیار محدود می باشد

✓ پژوهش بر روی حیوانات آزمایشگاهی، صرفاً نمودی از عملکرد تیمار در بدن حیوان آزمایشگاهی است و دلیلی ندارد که همین نتایج در انسان نیز حاصل گردد. حتی با وجودی که نتایج بدست آمده از حیوانات دقیقاً با نتایج تیمار در انسان تطابق داشته باشد و پژوهش در تمام مراحل آتی خود موفق عمل کند، تا رسیدن نتایج به بالینی حدود ۱۰-۱۵ سال فاصله وجود دارد

✓ در پژوهش های متاآنالیز مختلف نشان داده شده که حیوانات مدل خوبی برای بررسی فیزیولوژی انسان نیستند

✓ به عنوان مثال اگر پژوهشگری به دنبال کشف اثر یک **داروی جدید** در **کاهش فشار خون** مدل های حیوانی است، باید توجه داشته باشد که در حقیقت، طیف وسیعی از عوامل تعیین کننده فشار خون این حیوان هستند.

**عوامل موثر بر ایجاد مدل های حیوانی (مانند فشار خون):**

✓ **سویه و گونه و سابقه ژنتیکی تولید حیوان (جفت اندازی تصادفی حیوانات)**

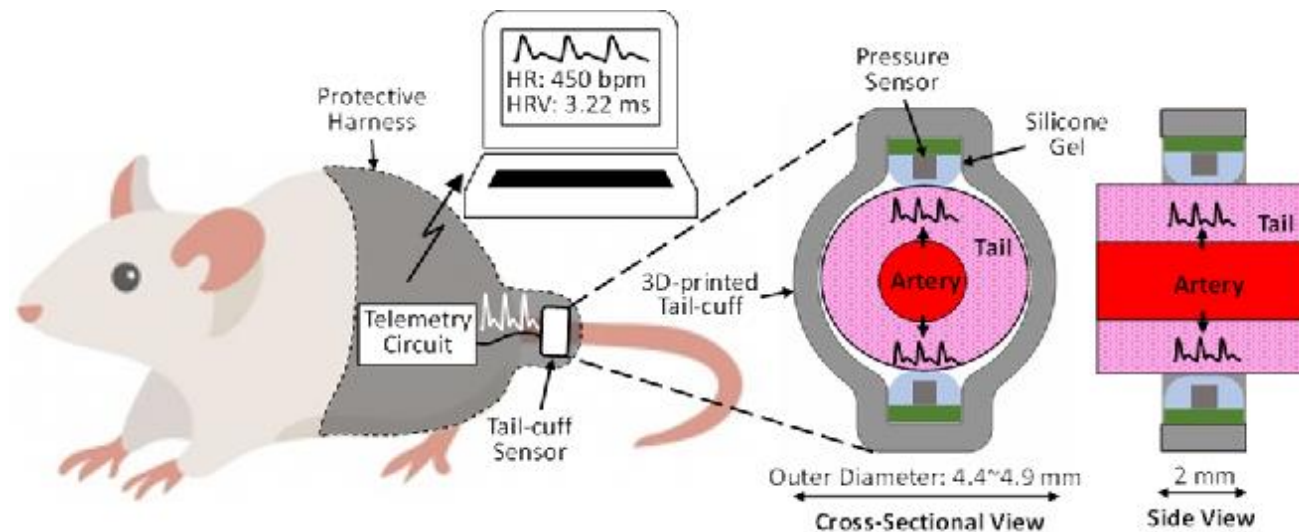
✓ **مدلسازی صحیح ایجاد بیماری مثال فشار خون (تجربه ناکافی پژوهشگر یا تفاوت های ناشناخته بین حیوانات مختلف و بروز پاسخ های مختلف آن ها به فرآیند «مدل سازی» می شود)**

✓ **مواد غذایی**



✓ **نگهداری صحیح حیوانات** (صدا و نویز مانند هواکش ، صدای کوبیده شدن درب ورودی محل، صدای کشیده شدن قفسها بر روی زمین، صدای شیر آب و تمیزکاری قفسها، بلند صحبت کردن در راهروی محل شدت نور لامپ، جابجا کردن نادرست حیوانات، مقید کردن غیراصولی آنها به نحوی که موجب درد و ترس حیوان شود، خونگیری دردناک از حیوان، تراکم زیاد حیوانات در یک قفس، تهویه ناکافی محیط و بوی شدید آمونیاک و بسیاری موارد مشابه، اتفاقات است که میتواند با ایجاد **دیسترس**، درد، یا **ترس** در حیوانات موجب تغییر در داده های علمی بدست آمده از آنها شود. **درد یا رنج حیوان با ایجاد دیسترس** (استرس بد یا عامل استرس زایی که باعث به هم خوردن تعادل درونی بدن موجود زنده می شود به نحوی که نتیجه این امر به ضرر حیوان باشد) **حیوانات موجب افزایش فشار خون** شده و چون این موضوع ربطی به موضوع مورد پژوهش ندارد، منتج به **حصول داده های غیرحقیقی** می گردد.

✓ شدت این اثرات تا حدی است که حتی ممکن است اثر داروی مورد استفاده پژوهشگر را به طور کلی خنثی کرده و در حقیقت با وجودی که **داروی مذکور می تواندست داروی کاهنده فشار خون مناسبی باشد**، اثر آن در طول پژوهش محو شده و هرگز کشف نشود. این در حالی است که موارد فوق به صورت رایج در بسیاری از مراکز نگهداری و استفاده از حیوانات رخ داده و **جلوگیری از تمامی آنها اگر ناممکن نباشد، امری بسیار دشوار** بوده و به ندرت امکانپذیر است



## آثار دیسترس بر روی حیوانات:

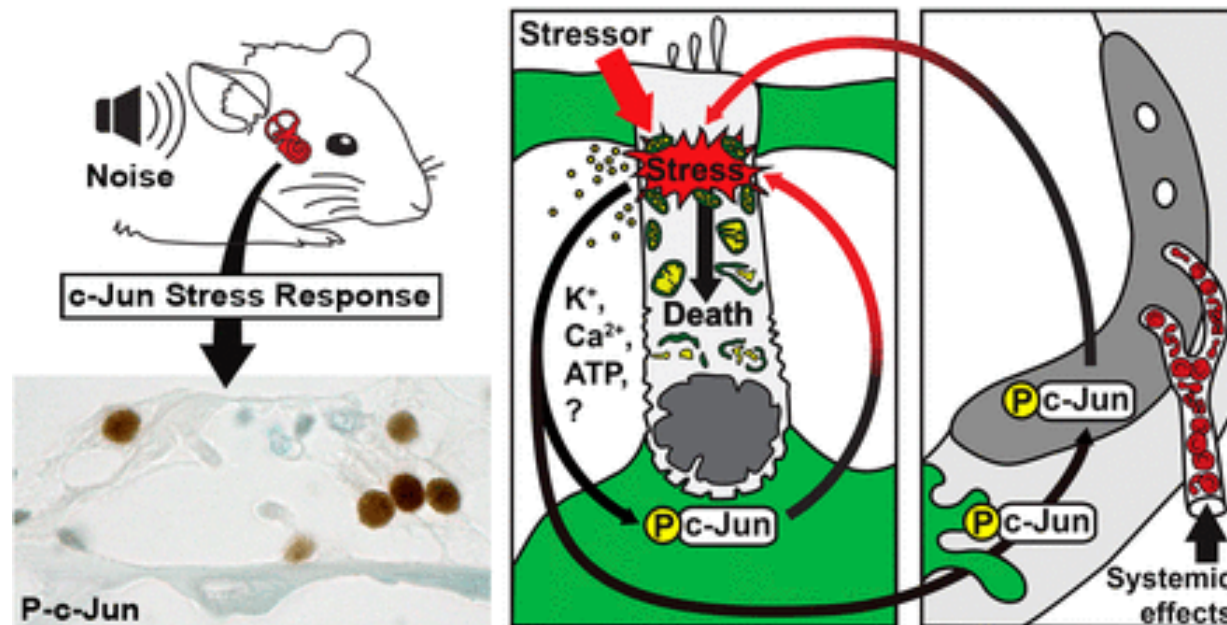
✓ تأثیر بر سیستم نورواندوکرینولوژیک، کورتیزول، کورتیکواسترون؛

✓ تأثیر بر تعداد گلبولهای قرمز، میزان هموگلوبین، و حجم طحال

✓ سرکوبی سیستم ایمنی

✓ بروز طیف وسیعی از بیماری ها و حتی ناتوانی در تولید مثل

✓ کاهش تراکم نورورسپتورهای سیستم اعصاب مرکزی



## آثار ترس در حیوانات :

- ✓ افزایش نورآدرنالین، آدرنالین، و دوپامین
- ✓ افزایش ضربان قلب، فشار خون، و قند خون
- ✓ تغییرات بیولوژیک و رفتاری وسیع

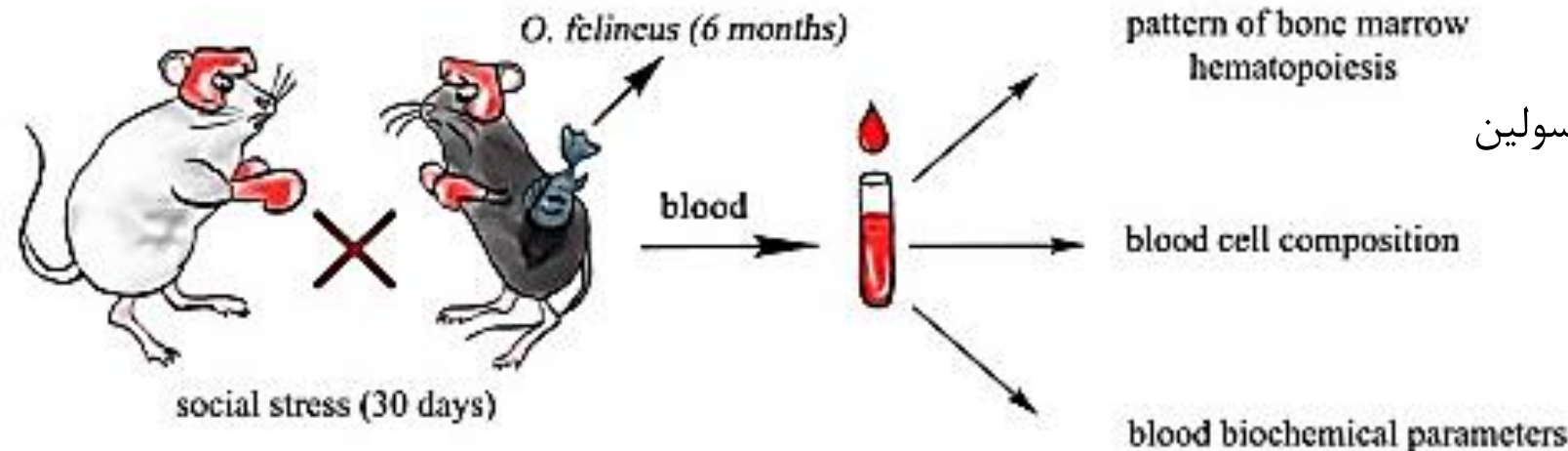
## آثار درد کشیدن حیوانات:

✓ افزایش غلظت پلاسمایی اپینفرین، نوراپینفرین، کورتیزول، کورتیکواسترون، گلوکز، گلوکاگون، سدیم، اندورفین ها، انکفالین ها، رنین، آنژیوتانسین، آلدسترون، وازوپرسین، هورمون ضدادراری ADH، لیپوتروپین، ماده P، آمینواسیدها، لیپیدها، و کتونها،

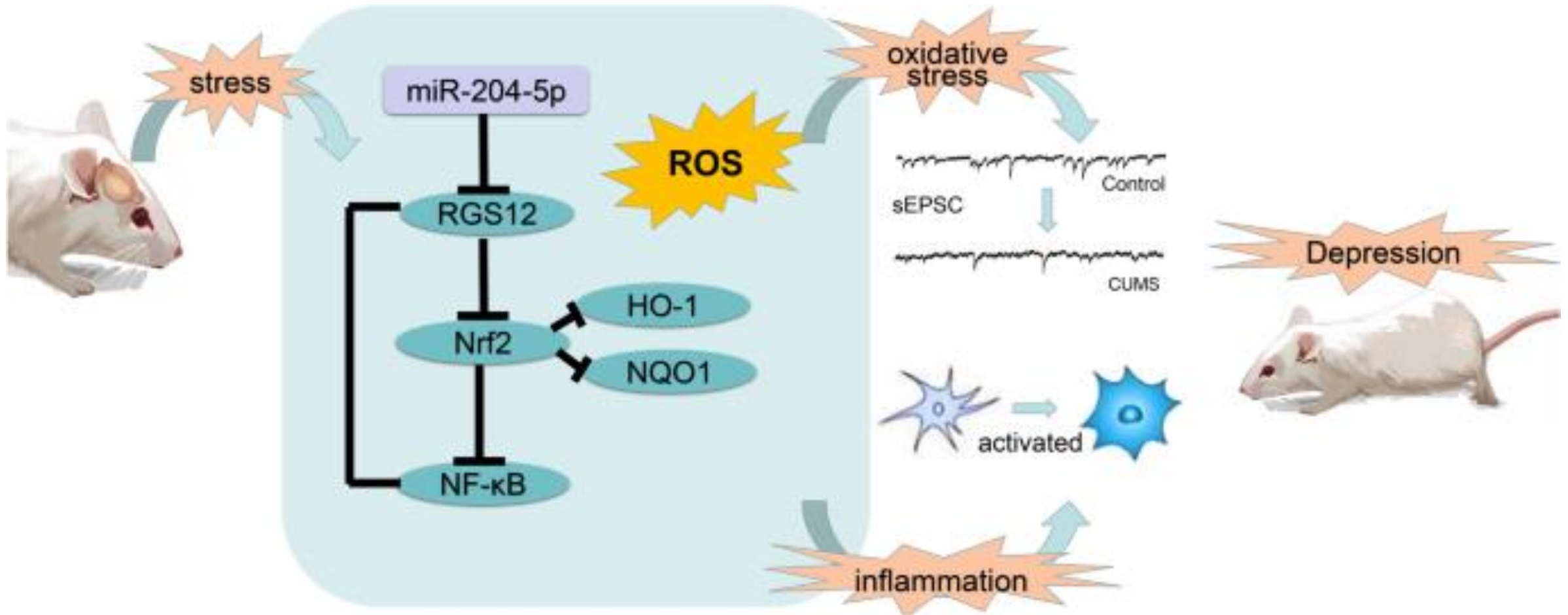
- ✓ افزایش فشار خون و ضربان قلب، افزایش حجم ضربه ای، افزایش برونده قلبی،
- ✓ تنفس سریع و کم عمق، کاهش حجم جاری تنفسی، کمبود اکسیژن خون، افزایش دی اکسید کربن خون
- ✓ کاهش تعداد سلولهای لنفوسیت خون (لنفوپنی) و ائوزینوفیل خون (ائوزینوپنی)،

✓ افزایش تعداد سلولهای نوتروفیل خون (نوتروفیلی)،

✓ کاهش غلظت پالسمایی فسفر، منیزیم، تستسترون، انسولین



✓ همچنین باید توجه داشت که شرایط آزمایشگاه محل انجام تحقیق یا نحوه کار با حیوانات، می تواند باعث تفاوت های وسیع در نتایج به دست آمده از آزمایشگاه های مختلف شود. به عنوان مثال مشخص شده که **شرایط محیطی**، پارامترهای فیزیولوژیک مرتبط با **استرس**، **سن** حیوانات و بسیاری موارد دیگر می تواند باعث **روشن و خاموش شدن ژن های** خاصی شده که متعاقبا اثر نامطلوب خود را در نتایج پژوهش نشان خواهند داد.



✓ مطابق الزامات قانونی، **نگهداری و کار با حیوانات** می باید تحت نظارت ارگان های ویژه و صرفاً توسط **افراد آموزش دیده** صورت گیرد.

✓ به طور خلاصه، اقدام مورد نظر پژوهشگر برای انجام بر روی حیوانات، می باید ابتدا توسط یک کمیته متشکل از اعضای **متخصص و غیرمتخصص** مورد بحث و بررسی قرار گرفته تا ابعاد مختلف آن به صورت شفاف دیده شود.

✓ سپس **لزوم انجام این کار** بررسی شده و آنگاه روش انجام کار مورد تجزیه و تحلیل قرار می گیرد. در صورت پذیرش انجام پروژه، در طول انجام آن نیز با درخواست گزارش از پژوهشگران یا **بازرسی سرزده**، نسبت به **تطابق وقایعی** که در عمل رخ می دهد با آنچه در **پروژه مصوب** ذکر شده بود، اطمینان حاصل می گردد.

✓ کمیته تصویب کننده طرح دارای **اختیار تام** برای **تعلیق یا توقف** انجام پروژه در هر مرحله از اجرای آن می باشد. فرآیند مذکور به نحوی است که هیچ فرد حقیقی یا حقوقی از آن مستثنی نبوده و حتی اگر فردی در این مرحله بتواند به نحوی از قانون فرار کند، در حین ارائه نتایج در منابع علمی معتبر، یا حتی سال ها پس از ارائه نتایج با مشکلات عمده مواجه خواهد شد.

## روش های جایگزین نسبی

✓ استفاده از حیوانات **پایین تر** در رده بندی تکاملی که **قدرت ادراک درد و رنج پایین تری** دارند

## روش های جایگزین مطلق

✓ روش های جایگزین مطلق روش هایی هستند که در آنها از **هیچگونه جاندار واجد ادراک** یا مواد بیولوژیک مشتق از حیوانات استفاده نمی شود و شامل:

✓ مطالعه بر روی بافتها و سلولهای انسانی

✓ مطالعه با استفاده از مدل های کامپیوتری و ریاضی

✓ مطالعه بر روی داوطلبان انسانی

✓ مطالعه با استفاده از موجودات زنده فاقد قدرت ادراک درد و رنج

✓ مطالعه با استفاده از روش های آماری

✓ در رابطه با روش های جایگزین مطلق باید توجه داشت که روش هایی که تاکنون یافته شده اند قادر به پاسخگویی به تمام سؤالات بشر نبوده یا در مواردی به تنهایی برای پاسخ به یک سؤال پژوهشی کفایت نمی نمایند.

## تست های In-Vitro:

کشت سلول دارای مزایا و معایبی می باشد :

✓ **مزایا:** می توان اثر تک تک اجزای دارو را روی تک تک اجزای سلول بررسی کرد، برای بررسی اثرات موتاژنتیک و جهش زایی بسیار مناسب است، باعث کاهش تعداد آزمایشات روی حیوانات می شود.

✓ **معایب:** نتایج به دست آمده از آزمایش روی کشت سلوی همواره با آزمایشات روی حیوانات و انسان هم نتیجه نیستند، نیاز به سلول حیوانی یا انسانی اولیه دارد که خود می تواند باعث درد و رنج شود، نیاز به سرم حیوانی و عصاره جنینی در محیط کشت بوده که برای انجام آزمایشات در سطح جهانی حدود یک میلیون جنین گاو را در سال تلف می کند.

## تست های رایج روی کشت سلولی:

✓ **Tissue Culture Methods:** در این تکنیک ها یا یک بافت را کشت داده یا مدلی از یک بافت شبیه سازی می شود که خود انواعی از تست ها را شامل می شد. مثل Organotypical Skin Model با سلول های بنیادی بالغ اپی درم مدلی از پوست برای مطالعات التهابی شبیه سازی می شود

✓ **Embryonic Stem Cell**

✓ **Human Cell Culture**

✓ **Cell Lines**



## روش های جایگزین آزمایش روی حیوانات (کشت سلول)

| ویژگی ها                          | کشت سلولی دوبعدی                                                                                                                                               | کشت سلولی سه بعدی                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| مورفولوژی سلولی                   | پهن / کشیده                                                                                                                                                    | سلولها شکل طبیعی خود را حفظ می کنند                                                                                                                                                                              |
| قرار گرفتن در معرض محیط کشت سلولی | سلول ها بصورت یکسان در معرض محیط کشت قرار می گیرند.<br>سلول ها از نظر رشد همزمان و در یک فاز هستند<br>گازها به طور یکنواخت به داخل و خارج سلول ها پخش می شوند. | سلول های مرکز کمتر در معرض محیط کشت قرار می گیرند<br>به دلیل قرار گرفتن در معرض متفاوت محیط ها، سلول ها در مراحل مختلف رشد قرار دارند.<br>انتشار گازها در لایه های داخلی نسبت به لایه بیرونی سلول ها ناهمگون است |
| تمایز سلولی                       | سلول ها در دو بعدی به خوبی متمایز نمی شوند                                                                                                                     | سلول ها در سه بعدی به خوبی متمایز می شوند                                                                                                                                                                        |
| اتصالات سلولی                     | اتصالات واقعی سلول به سلول در کشت های سلولی دوبعدی ایجاد نمی شود                                                                                               | اتصالات واقعی سلول به سلول در کشت های سلولی دوبعدی ایجاد می شود                                                                                                                                                  |
| حساسیت دارویی                     | سلول ها اغلب به طور غیرواقعی نسبت به داروها حساس هستند                                                                                                         | سلول ها در مقایسه با دو بعدی اغلب به داروها مقاوم هستند و نتایج با مدل های in vivo قابل مقایسه است.                                                                                                              |
| تکثیر سلولی                       | بسیار سریع، غیر طبیعی                                                                                                                                          | واقع بینانه، شرایط طبیعی را تقلید می کند                                                                                                                                                                         |
| تصویربرداری و تجزیه و تحلیل       | روش های موجود برای سلول های دوبعدی استاندارد شده است.<br>تجزیه و تحلیل تصویربرداری برای سلول های دو بعدی استاندارد و آسان تر است.                              | تصویربرداری و تجزیه و تحلیل برای سلول های سه بعدی دشوار است                                                                                                                                                      |
| بیان ژن                           | بیان ژن شبیه مدل های in-vivo نیست                                                                                                                              | بیان ژن با دقت بیشتر شبیه مدل های in-vivo است                                                                                                                                                                    |
| هزینه                             | ارزان                                                                                                                                                          | گران                                                                                                                                                                                                             |

✓ یک مثال از تست های سمیت که در حیوانات انجام می شود دوز **مرگ آور ۵۰٪ (LD ۵۰)** است. در این تست غلظت های مختلف مواد شیمیایی به جمعیتی از **حیوانات آزمایشگاهی** تجویز می شود تا مشخص شود چه غلظتی از ماده مذکور موجب مرگ ۵۰ درصد از حیوانات خواهد شد.

✓ روش جایگزینی که امروزه به جای LD50 استفاده می شود، تست **IC ۵۰** (Inhibitory concentration) یا **ED50** (Effective dose) است که برای تعیین میزان سمیت سلولی یک ماده شیمیایی انجام شده و عبارت است از **غلظتی از یک ماده شیمیایی که می تواند موجب مهار رشد نیمی از جمعیت سلول ها شود**

✓ مدل های حیوانی مورد استفاده در تحقیقات زیست پزشکی دچار اشکال می باشند؛ چرا که **حیوانات و انسان ها** در زمینه های مختلف نظیر **متابولیسم و حذف ترکیبات دارویی** به طور چشمگیر با یکدیگر متفاوت هستند

### Drug variability and toxicity assessment

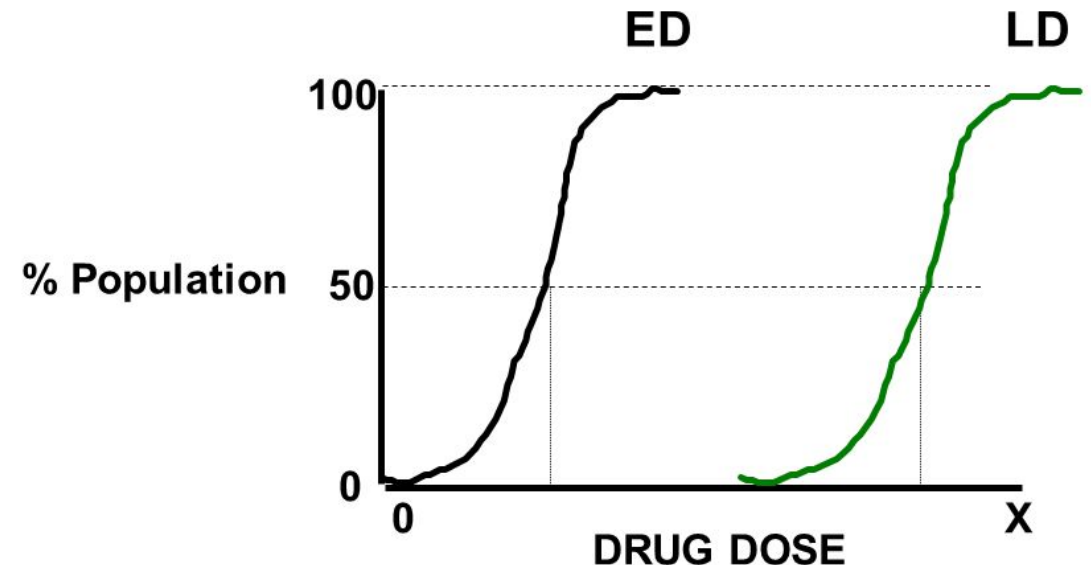


- ED<sub>50</sub>: Effective dose for 50% of subjects
- LD<sub>50</sub>: Lethal dose for 50% of subjects
- The therapeutic index

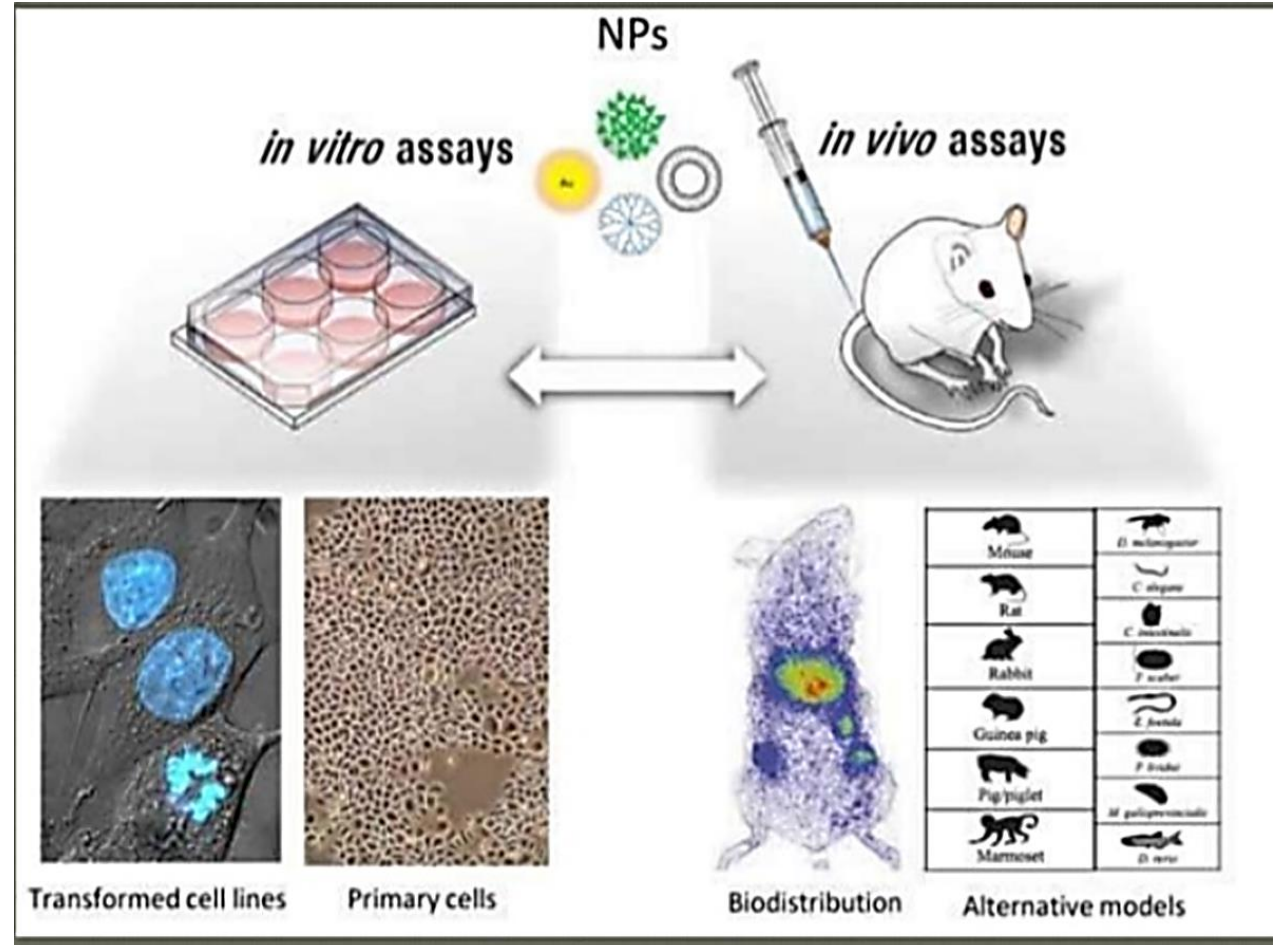
$$TI = LD_{50} / ED_{50}$$

No drug is 100% safe

$$TI = LD_{50} / ED_{50}$$



- کشتهای سلولی و بافتی، قابل اطمینان و کم هزینه هستند و صدمات DNA را خیلی راحت تر مشخص می کنند. نتایج امتحان داروهای جدید روی بافتهای انسانی بسیار قابل اطمینان تر هستند.
- واکسنهایی که از کشتهای بافتهای انسانی به دست می آیند نه تنها موثر تر و ارزانتر از واکسنهایی هستند که از بافت میمون بدست می آیند بلکه خطرات عفونت با ویروسهای حیوانی را هم ندارند.



## اپیدمیولوژی

✓ مطالعه جمعیت‌های انسانی می باشد. علم پزشکی در پی یافتن علت بیماریها و پیشگیری از آنهاست. علت ایجاد بیماری و مکانیسم آن در مدل‌های حیوانی با شرایط انسانی فرق دارد. مطالعه جمعیت‌های انسانی بسیار پر ثمرتر است. برای مثال تشخیص علل اصلی بیماریهای قلبی عروقی مانند سیگار کشیدن، کلسترول و فشار خون بالا از مطالعات اپیدمیولوژی حاصل شده است.

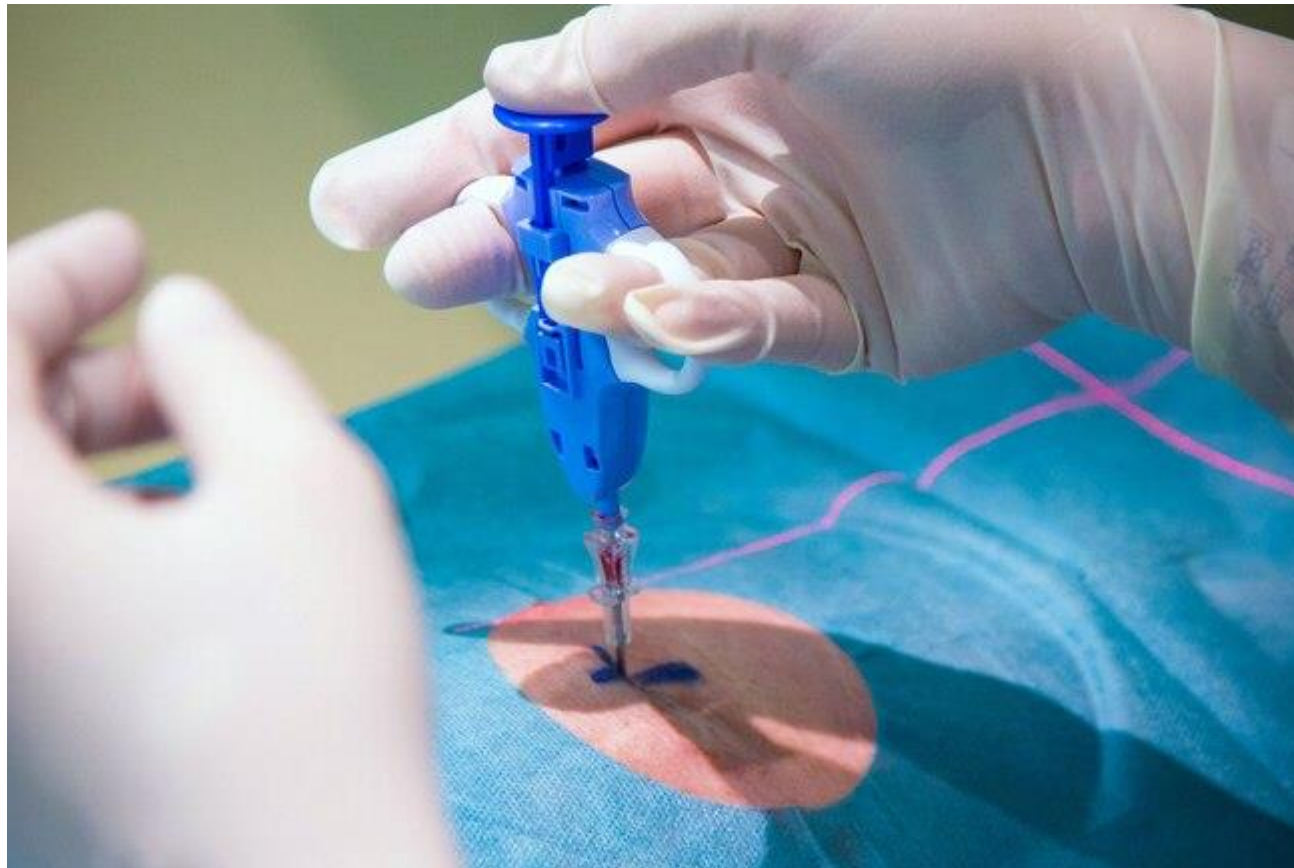
✓ در اپیدمیولوژی مولکولی، محققان خصوصیات مولکولی و سلولی را در کسانی که از سرطان یا نقص مادرزادی رنج می برند بررسی کرده و مکانیسم و علت صدمه DNA را مشخص میکنند.

✓ با مشاهده مستقیم بیماران، محققان قلب دریافتند که رژیم گیاهی کم چربی و ورزش منظم و قطع مصرف سیگار و کنترل استرس میتواند بیماری قلب را از بین برد.

## بیوپسی

✓ بیوپسی اندوسکوپیک نشان داده است که سرطان روده از توده های خوش خیم آدنوما سرچشمه می گیرد. در صورتی که در مدل های حیوانی این ارتباط دیده نمی شود.

✓ بیوپسی های کوچک پوستی که به همراه عروق باشند میتوانند وسیله ای جهت امتحان داروهای جدید باشند.



## روش های جایگزین آزمایش روی حیوانات (در آموزش)

مطالعه روی دانشجویانی که آناتومی را از طرق بسیار ساده‌ای مانند ساختن مجسمه گلی سیستم‌های مختلف بدن یاد گرفتند، نشان داده که نمرات آنها بطور واضح بالاتر از همکلاسی‌هایشان بوده که حیوان را تشریح کرده بودند

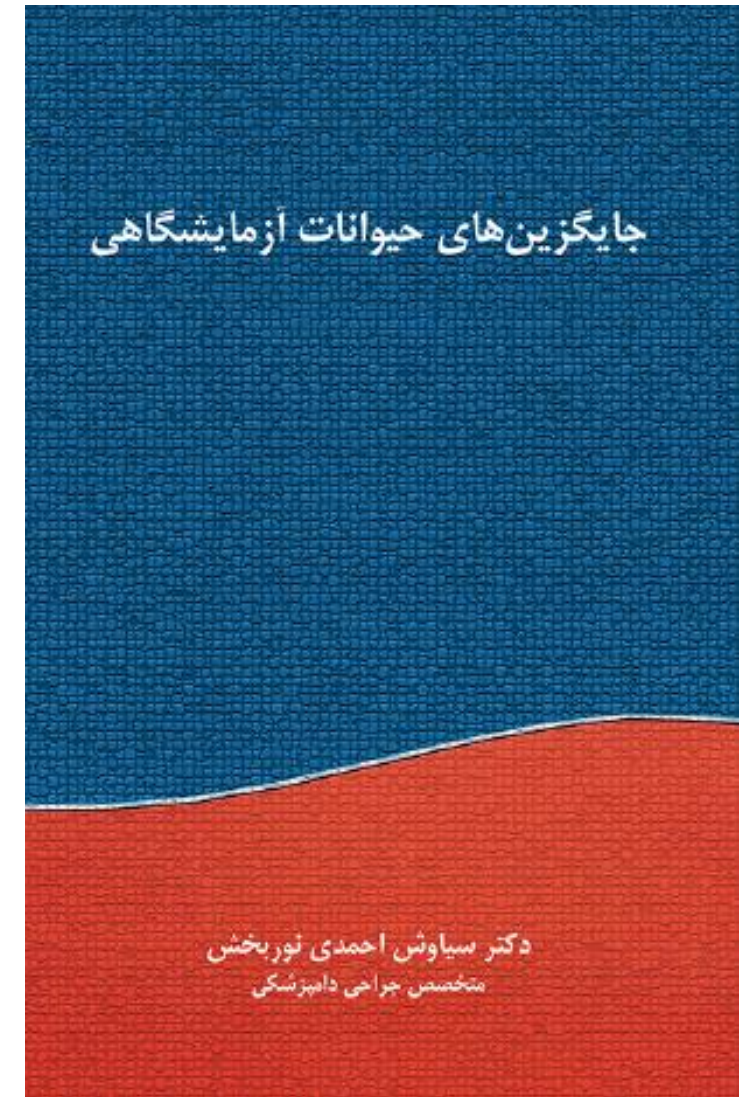


## روش های جایگزین آزمایش روی حیوانات (در آموزش)

در بسیاری از دانشکده های دامپزشکی برای آموزش کالبدشناسی، جانورشناسی، فارماکولوژی، فیزیولوژی و بعضی از جراحی ها نظیر لاپاراسکوپی و سزارین استفاده از حیوان به طور کلی کنار گذاشته شده و به جای آن از نرم افزارها، شبیه سازها و مانکن ها استفاده می شود



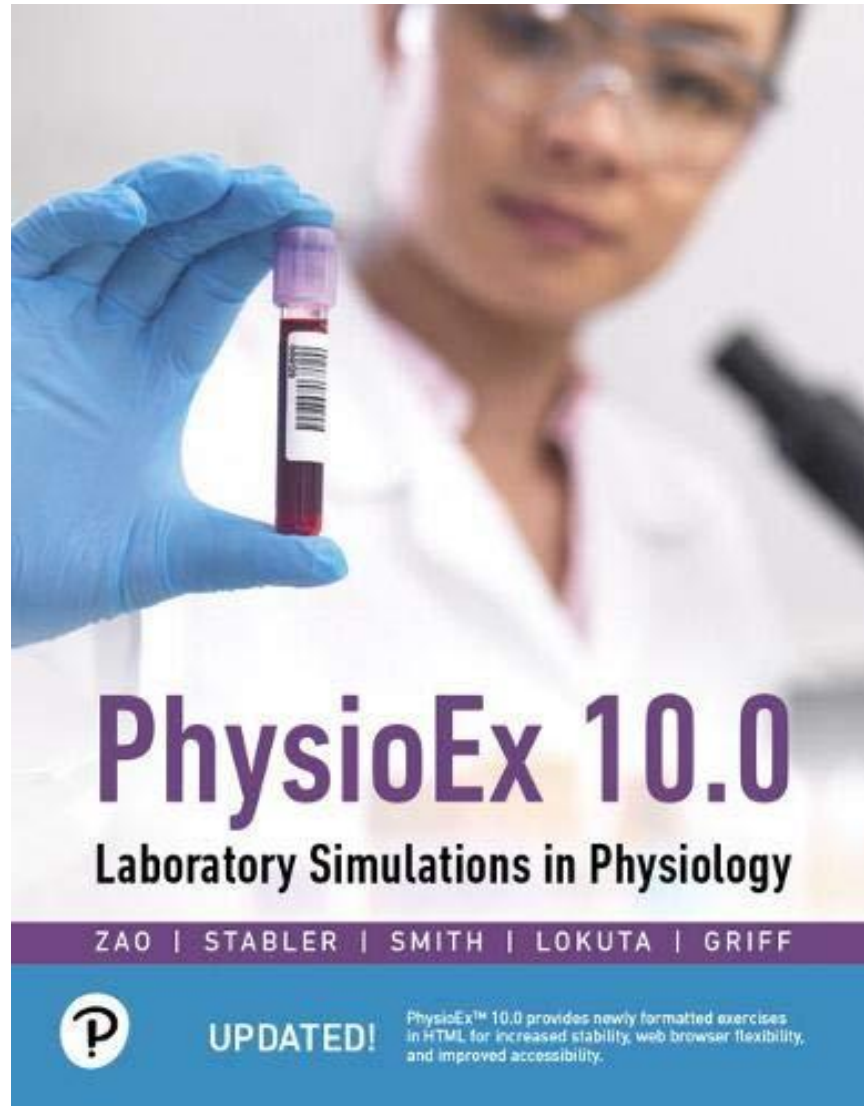
- <https://ec.europa.eu/jrc/en/eurl/ecvam>
- <https://simtk.org/>
- <http://alttox.org/>
- <http://altweb.jhsph.edu/resources/>
- <https://norecopa.no/norina>



[https://ethics.research.ac.ir/docs/pages/Alternatives\\_to\\_Lab\\_Animals.pdf](https://ethics.research.ac.ir/docs/pages/Alternatives_to_Lab_Animals.pdf)

روش های جایگزین آزمایش روی حیوانات (مدلهای کامپیوتری و محاسبات ریاضی insilico)

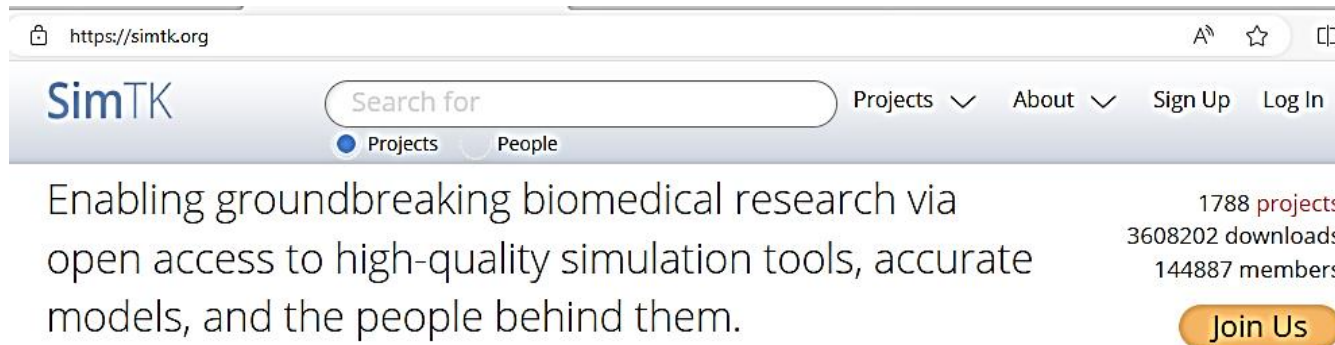
- نرم افزار شبیه سازی حیوانات آزمایشگاهی PhysioEx 10  
Laboratory Simulations In Physiology



# روش های جایگزین آزمایش روی حیوانات (مدلهای کامپیوتری و محاسبات ریاضی insilico)

سایت <http://simtk.org>

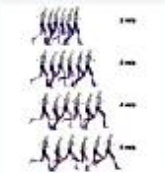
✓ در این وبسایت پژوهشگر می تواند نرم افزار، داده ها و مدل های ساخته شده خود را با دیگران به اشتراک گذارد. همچنین پژوهشگران میتوانند در اینجا گروهی را تشکیل داده و بر روی پروژه ویژه ای کار کنند در وبسایت مذکور این قابلیت وجود دارد که یک پژوهشگر با هزاران پژوهشگر دیگر ارتباط پیدا کرده و از آنها برای انجام پروژه های خود کمک بگیرد یا در پروژه آنها مشارکت نماید. نرم افزارهای ارائه شده در این وب سایت رایگان است.



✓ پروژه هایی که در این سایت تا کنون تعریف شده است در زمینه هایی نظیر سیستم های سلولی قلب و عروق ، میوزین سیستم های عصبی عضلانی، پروتئین ها، بافت ها بوده و از لحاظ سیستم های زیستی محاسباتی به دستجات تحلیل تصاویر ، تجزیه و تحلیل و مدلسازی شبکه ها (Network modelling and analyses) ، شبیه سازی فیزیکی ، تجزیه و تحلیل های آماری، و تصویر سازی (visualization) اطلاعات علمی دسته بندی میشوند.

# روش های جایگزین آزمایش روی حیوانات (مدلهای کامپیوتری و محاسبات ریاضی insilico)

https://simtk.org/projects/opensim <http://simtk.org> A ☆ □

|                                                                                     |                                                      |                                                                                       |                                                         |                                                                                       |                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
|    | Muscle contributions to mass center...               |    | Analysis of arm swing during human walking              |    | Sam's Simulations                                      |
|    | Spasticity model in OpenSim                          |    | Examining Muscle Forces during Sit to Stand Transfer... |    | Chand's Simulations                                    |
|    | OpenSim plugin to extract the muscle lines of action |    | EMG-informed Computed Muscle Control for Dynamic...     |    | OpenArm: Volumetric & Time Series Models of Muscle...  |
|   | How much muscle strength is required to walk in...   |   | Hamstring Function During Running                       |   | Dynamic Simulation of Movement Based on OpenSim and... |
|  | Hip Musculoskeletal Model                            |  | Evtor and invertor muscle co-activation...              |  | Platform for Dynamic Simulation and Control of...      |

# روش های جایگزین آزمایش روی حیوانات (مدلهای کامپیوتری و محاسبات ریاضی insilico)

## بسته نرم افزاری CHASTE (Cancer, Heart and Soft Tissue Environment)

✓ در نرم افزار CHASTE امکان شبیه سازی عملکرد برخی اعضای بدن و انجام مطالعات پژوهشی بر روی آنها فراهم شده است. این بسته نرم افزاری توسط دانشگاه آکسفورد تهیه شده و به رایگان از طریق آدرس اینترنتی <https://www.cs.ox.ac.uk/chaste/> قابل دسترسی می باشد.

✓ با استفاده از این نرم افزار میتوان مطالعاتی در زمینه الکتروفیزیولوژی در سطح سلولی و بافتی و مدل سازی بافت نرم را به انجام رساند این بسته نرم افزاری دارای یک کتابخانه قابل گسترش میباشد بدین معنی که میتوان قابلیتهای جدیدی را روز به روز به آن افزود.

✓ فهرستی از مقالاتی که با استفاده از نرم افزار مذکور به چاپ رسیده اند در آدرس <https://www.cs.ox.ac.uk/chaste/publications.html> آورده شده است.

این نرم افزار در سه حیطه اصلی متمرکز شده است:

✓ مدل سازی فعالیت الکتروفیزیولوژی قلبی

✓ دسترسی به این نرم افزار از طریق آدرس [https://www.cs.ox.ac.uk/chaste/cardiac\\_index.html](https://www.cs.ox.ac.uk/chaste/cardiac_index.html) امکان پذیر می باشد

✓ مدلسازی سلولی مختص هر فرد

✓ در این رابطه بیشترین کاربرد این نرم افزار در زمینه هومئوستاز بافتی و مسائل مربوط به کارسینومها میباشد. دسترسی به نرم افزار مذکور از طریق آدرس [https://www.cs.ox.ac.uk/chaste/cell\\_based\\_index.html](https://www.cs.ox.ac.uk/chaste/cell_based_index.html) امکان پذیر است.

✓ مدلسازی تهویه ریوی

✓ دسترسی به این نرم افزار از طریق آدرس [https://www.cs.ox.ac.uk/chaste/lung\\_index.html](https://www.cs.ox.ac.uk/chaste/lung_index.html) ممکن است



## DEPARTMENT OF COMPUTER SCIENCE

[People](#) [Site map](#) [About us](#) [Contact us](#)

You are here: [Home](#) > [Research](#) > [Projects](#) > [Chaste](#)

## Chaste

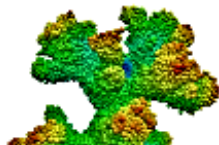
Chaste (**C**ancer, **H**eart and **S**oft **T**issue **E**nvironment) is a general purpose simulation package aimed at multi-scale, computationally demanding problems arising in biology and physiology. Current functionality includes tissue and cell level electrophysiology, discrete tissue modelling, and soft tissue modelling. The package is being developed by a team mainly based in the [Computational Biology Group](#) at the Department of Computer Science, University of Oxford, and development draws on expertise from software engineering, high performance computing, mathematical modelling and scientific computing.

While Chaste is a generic extensible library, software development to date has focused primarily on two distinct application areas: continuum modelling of cardiac electrophysiology ([Cardiac Chaste](#)); and individual-based modelling of cell populations, with specific application to tissue homeostasis and carcinogenesis ([Cell-based Chaste](#)). A more recent focus has been on reduced dimensional modelling of ventilation in lungs ([Lung Chaste](#)). This website contains information on all aspects of Chaste, with details of the applications given on their own pages, accessible via the links above or on the right.

Cardiac  
Simulations



Cell-based  
Simulations



Getting  
Started

[Home](#)[Cardiac Chaste](#)[Cell-based Chaste](#)[Getting started](#)[Developer wiki](#)[Latest news](#)[Download](#)[Methodology and aims](#)[The team](#)[Publications](#)[Google+](#)

# Chaste

# روش های جایگزین آزمایش روی حیوانات (مدلهای کامپیوتری و محاسبات ریاضی insilico)



CompBioMed

Home ▾

Coronavirus ▾

Events ▾

Media and Social ▾

Users ▾

Services ▾

Intranet ▾

## CompBioMed Software – Insigneo Bone Tissue Suit

### Software Project

This is a collection of modelling tools developed by the teams of Prof Marco Viceconti, Dr Shannon Li, and Dr Enrico Dall'Ara, at the Insigneo Institute at the university of Sheffield (UK), with the collaboration of Dr Francesc Levrero Florencio (Oxford), Prof Pankaj Pankaj (Edinburgh) and Prof Lee Margetts (Manchester). Starting from microCT or NanoCT datasets of bone tissue, the suit provides tools for: – MicroMesh: Automatic generation of Cartesian 8-node hexahedral finite element meshes from microCT data, using both homogenous, or density-based heterogeneous material mapping; – MicroFE: large-scale micro finite element solver, based on the ParaFEM library for large displacement, large strain, simulations of bone tissue micromechanics; – BoneDVC: Digital Volume Correlation code that computes the displacement field induced in bone tissue specimens subjected to staged compression. The Insigneo Bone Tissue Suit will enable a complete modelling and validation cycle on very largescale datasets generated with Sn-microCT with resolutions of up to  $4000^3$  voxels. The code is installed, optimised, and is accessible to any user with a valid account and CPU-time on the ShARC and Archer HPC systems.

### Offered By



### نرم افزار Insigneo Bone Tissue Suit

مجموعه ای از ابزارهای مدل سازی بافت استخوانی میباشد که توسط یک تیم پژوهشی در دانشگاه شفیلد انگلستان و اکسفورد، دانشگاه ادینبرو و دانشگاه منچستر ساخته شده است. <https://github.com/INSIGNEO/microFE> ✓

✓ با استفاده از این مجموعه نرم افزار میتوان مطالعاتی را بر روی تصاویر میکرو سی تی اسکن (microCT) یا نانو سی تی اسکن (nanoCT) بافت استخوان به انجام رساند.

✓ موارد کاربرد این نرم افزار در طراحی و بهینه سازی ابزارهای پزشکی، کارآزمایی های پیش بالینی با استفاده از کامپیوتر (In silico preclinical trial) و کارآزمایی های بالینی کامپیوتری (In silico clinical trial) میباشد.

# روش های جایگزین آزمایش روی حیوانات (مدلهای کامپیوتری و محاسبات ریاضی insilico)

## نرم افزار Virtual Assay

✓ دانشگاه آکسفورد در زمینه تولید مجموعه ای از نرم افزارهای مدل سازی پتانسیل عمل اعصاب در انسان فعالیت داشته که از جمله آنها نرم افزار Virtual Assay است

✓ برای انجام شبیه سازی اثرات دارو بر سلول های بطنی قلب انسان و پیش بینی عوارض جانبی احتمالی داروها بر قلب انسان استفاده می شود.

✓ به گونه ای طراحی شده است که برای همه، از جمله افرادی که تخصص کمی در مدل سازی و شبیه سازی کامپیوتری دارند، قابل دسترسی باشد.

✓ در این نرم افزار می توان مدل های کامپیوتری از سلول های قلبی انسانی را طراحی کرده و از آنها برای پیشگویی ایمنی و میزان مؤثر بودن مواد کاندید دارویی استفاده کرد.

✓ طول زمان فرآیند مذکور بسیار کوتاه است، به نحوی که می توان مثلا در مورد مدل سلول های قلب ۱۰۰ نفر انسان با استفاده از یک لپ تاپ به روز شبیه سازی کارآزمایی یک دارو را در کمتر از ۵ دقیقه به انجام رساند.

✓ مدلهای پتانسیل عمل سلول های بطن قلب

✓ مدلهای پتانسیل عمل دهلیز قلب

✓ مدلهای شبکه پورکنز قلب انسان

✓ مدلهای گره سینوسی دهلیزی

✓ شبیه سازی القاء پالسهای الکتروفیزیولوژی و مکانیکی در آکسونها

https://www.cs.ox.ac.uk/ccs/virtual-assay/



Case Studies

## Virtual Assay: Drug safety and efficacy prediction software.

### Case studies

#### The software

The Virtual Assay software provides a framework to run *in silico* drug trials in populations of human cardiac cell models for predictions of drug safety and efficacy.

#### Everyone is different

No two individuals respond to a drug in exactly the same way. Due to sometimes subtle variability at a physiological level, what works for one person may not work for another, even before taking into account any additional complicating factors. This is one of the most significant challenges faced by the pharmaceutical industry; clearly it is neither practical nor desirable to test a new drug on the entire population to ensure it is both safe and effective.

#### Drug Safety

Ensuring a drug does not have potentially harmful or unexpected side-

#### Awards

- Virtual assay was the winner of the 2017, [Safety Pharmacology Society Technological Innovation Award](#). [Elisa Passini](#) presented "Virtual Assay: a User-Friendly Framework for In Silico Drug Trials in Populations of Human Cardiomyocyte Models" and received the prize at Safety Pharmacology Society meeting 2017.
- [Blanca Rodriguez](#) received the MPLS Impact award for the commercial impact on the research of the Computational Cardiovascular Science group on Pharmaceutical companies.
- [Oliver Britton](#) was awarded the 2014 3Rs winner prize by The National Centre for the Replacement Refinement & Reduction of Animals in Research.
- Oliver Britton was one of the four finalist in the [2014 UK ICT Pioneers awards](#) for his research in Population of Models. Find below the video of the competition.

# روش های جایگزین آزمایش روی حیوانات (مدلهای کامپیوتری و محاسبات ریاضی insilico)



## *In Silico* Human Drug Safety and Efficacy



Cardiotoxicity (adverse outcomes of the heart) is a common side effect of many drugs, and the main reason for which a drug is withdrawn from the market. In addition to the high cost of releasing a new drug, the preclinical stage involves a large number of animals (more than 500,000 per year), raising

✓ مدلهای سلولهای قلبی مشتق از سلولهای بنیادی

<https://www.cs.ox.ac.uk/insilicocardiotox/home/>

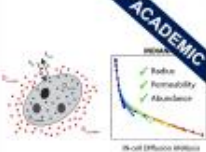
# روش های جایگزین آزمایش روی حیوانات (مدلهای کامپیوتری و محاسبات ریاضی)

- <https://process.innovation.ox.ac.uk/>

The screenshot shows the homepage of the Oxford University Innovation Click-to-Licence Portal. The browser's address bar displays the URL <https://process.innovation.ox.ac.uk/>. The page features a dark blue header with the Oxford University Innovation logo on the left and the text "OXFORD UNIVERSITY INNOVATION CLICK-TO-LICENCE PORTAL" in the center. Below the header, a large banner with a network-like background contains the text: "Welcome to Oxford University Innovation's online portal for access to 'click-to-licence' intellectual property". To the right of this text is a search bar with the placeholder text "SEARCH TR/01/03". Below the banner, a message reads: "Please select the category of product or service you wish to request, licence or purchase from the options below". At the bottom of the page, there are three main sections: a left section with an image of a person in a lab coat holding a tablet and the URL <https://process.innovation.ox.ac.uk/software/>; a central section titled "SOFTWARE STORE" with the text "Request licences to and (where available) download the code of"; and a right section with an image of hands typing on a laptop.

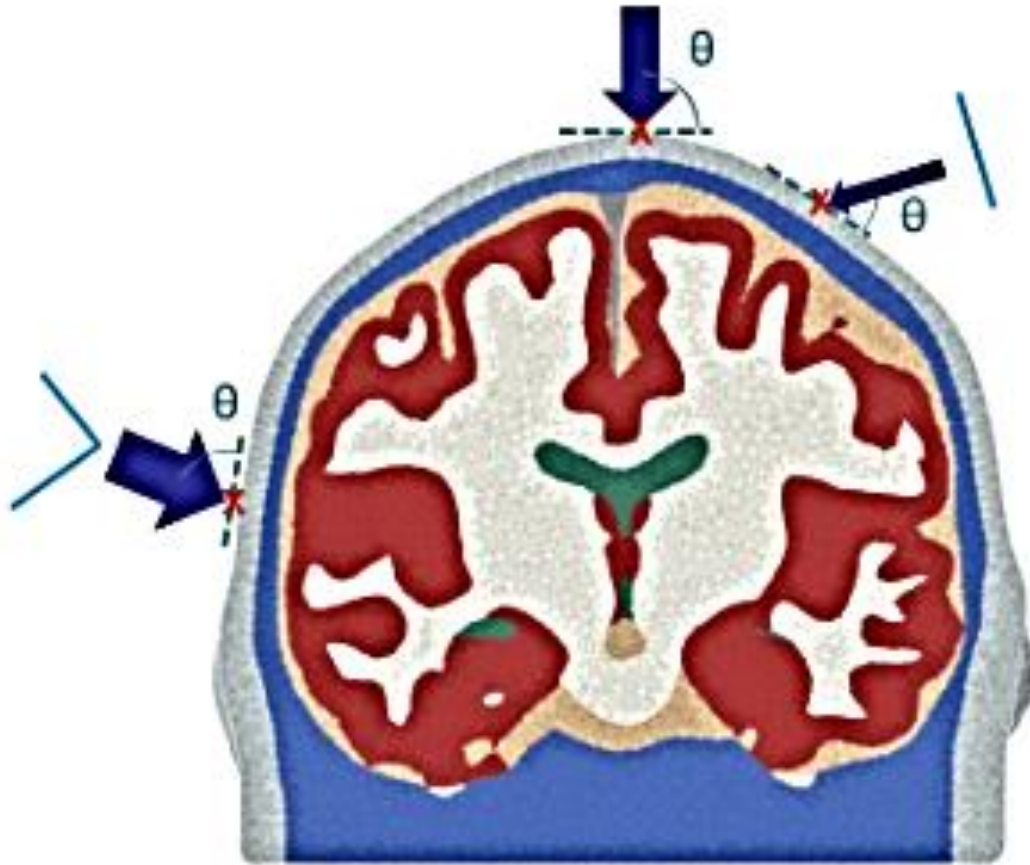
# روش های جایگزین آزمایش روی حیوانات (مدلهای کامپیوتری و محاسبات ریاضی insilico)

https://process.innovation.ox.ac.uk/software/

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p><b>ABLE</b> - Advanced Battery Lifetime Estimation</p> <p>ABLE is Python software for estimating the state of health of batteries from measured current, voltage, and temperature data, using machine learning techniques.</p> |  <p>Analysing Neurobiology of Learning and Memory</p> <p>CAD files for self building an instrument for Drosophila learning and memory experiments</p> <p><a href="#">Additional information</a></p>                              |  <p>Automated Scoring Program</p> <p>This software, called the Automated Scoring Program enables the efficient and fast analysis of figures generated from the Oxford Cognitive Screen "Plus Figure Copy task".</p>                                                |  <p><b>BRAHMS</b></p> <p>The intuitive, scalable and powerful management system for any natural history collection.</p> <p><a href="#">Additional information</a></p>                                                      |  <p><b>BRAHMS</b> Trial</p> <p>60-day trial version of BRAHMS.</p> <p><a href="#">Additional information</a></p>                                                                                                             |
|  <p><b>DXL</b> - Academic use only</p> <p>Improved cross linking models between amino acids with DynamXL software</p>                                                                                                             |  <p><b>DXL</b> - Commercial use only</p> <p>Improved cross linking models between amino acids with DynamXL software</p>                                                                                                          |  <p><b>EMnIM</b> - Academic</p> <p>Oxford researchers have developed EMnIM, a piece of software capable of accurately calculating CCSs from Electron Microscopy (EM) density maps correlated with IM data.</p>                                                     |  <p><b>EMnIM</b> - Commercial use only</p> <p>Oxford researchers have developed EMnIM, a piece of software capable of accurately calculating CCSs from Electron Microscopy (EM) density maps correlated with IM data.</p>  |  <p><b>Finite Element Human Head Model</b> - Academic</p> <p>Human head mesh connectivity with DTI for finite element calculations</p> <p><a href="#">Additional information</a></p>                                         |
|  <p><b>Finite Element Rat Head Model</b> - Academic</p> <p>Rat head mesh connectivity with DTI for finite element calculations</p>                                                                                               |  <p><b>FSL v5</b></p> <p>FSL is a comprehensive library of analysis tools for fMRI, MRI and DTI brain imaging data. It runs on Mac and PCs (both Linux, and Windows via a Virtual Machine)</p>                                  |  <p><b>HOMA2 Calculator</b></p> <p>(HOMA) estimates steady state beta cell function (%B) and insulin sensitivity (%S), as percentages of a normal reference population.</p>                                                                                       |  <p><b>IMPACT</b> - Academic use only</p> <p>Oxford academics have developed an algorithm and software implementation to rapidly calculate the size of proteins with applications in structural biology and proteomic</p> |  <p><b>IMPACT</b> - Commercial use only</p> <p>Oxford academics have developed an algorithm and software implementation to rapidly calculate the size of proteins with applications in structural biology and proteomic</p> |
|  <p><b>INDIANA</b> - Academic</p> <p>INDIANA (IN-cell Diffusion Analysis) quick, accurate and general method for measuring cell density, permeability and diffusion coefficients.</p>                                            |  <p>Machine learning based finite element constitutive model calibration tool for composite materials - Academic</p> <p>Machine learning based finite element constitutive model calibration tool for composite materials.</p> |  <p><b>Machine Learning Pipeline for Brain Tissue Damage Prediction in TBI</b></p> <p>Tool for predicting brain tissue damage from impact. To predict brain tissue damage according to a set of mechanistic criteria for a wide variety of impact conditions</p> |  <p><b>MAGMA Academic</b></p> <p>MAGMA enables automated assignment of Nuclear Magnetic Resonance (NMR) spectra for proteins, small molecules and inter-molecular complexes of proteins and small molecule</p>           |  <p><b>MAGMA Commercial</b></p> <p>MAGMA enables automated assignment of Nuclear Magnetic Resonance (NMR) spectra for proteins, small molecules and intermolecular complexes of proteins and small molecule</p>            |

# روش های جایگزین آزمایش روی حیوانات (مدلهای کامپیوتری و محاسبات ریاضی insilico)

این بسته فرآیندی برای کالبراسیون و ارزیابی مدلی برای پیش‌بینی آسیب شبیه‌سازی شده به شبکه‌های مغز برای مجموعه‌ای از شرایط ضربه ارائه می‌کند.



Location

Indenter geometry

Velocity

Angle of impact,  $\theta$

پژوهش بر روی انسان

روش میکرو دوزینگ (ریز تجویز)

✓ فرآیند سنتی کشف داروهای جدید

✓ علل ناکارآمدی روش سنتی کشف داروهای جدید

✓ روش نوین ارزیابی تعامل داروها با بدن انسان

✓ اصول کلی روش تجویز ریزدارو

✓ کاربردهای تجویز ریزدارو

✓ مزایا و معایب روش تجویز ریزدارو

✓ روش اجرای پژوهش مبتنی بر ریزدارو

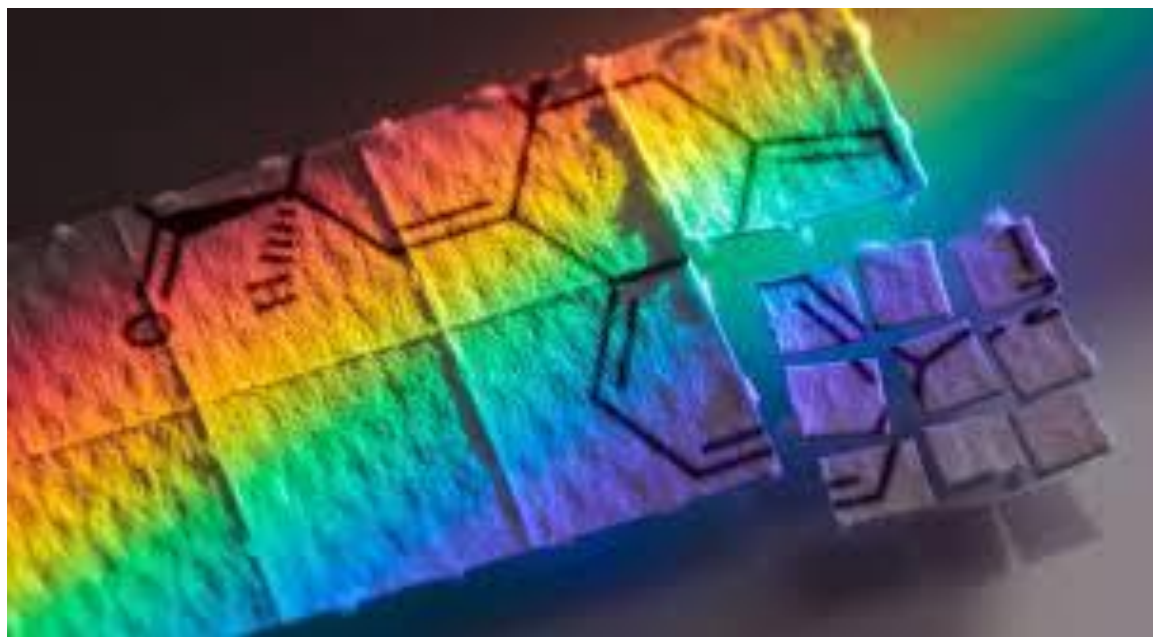
✓ یک نمونه پژوهش تجویز ریزدارو

✓ استفاده از ریزدارو به منظور انجام جداگانه و همزمان مطالعات

✓ مطالعات تعادل جرمی

✓ تلفیق دو روش توسط تجویز ریزدارو

✓ الگوهای قابل استفاده در سایر انواع مطالعات تجویز ریزدارو



# Microdosing



✓ میکرودوزینگ، روش استفاده از مقادیر بسیار پائین داروها به منظور بررسی اثرات فارماکوکینتیک آنها در انسان می باشد.

✓ مدل‌های کامپیوتری انقدر پیشرفته شده اند که دانشمندان می توانند آزمایشی را که ماهها یا سالها زمان میبرد تا روی حیوان انجام شود، در **عرض چند دقیقه یا چند ساعت** انجام دهند.

✓ این روش انقلاب بزرگی در داروسازی ایجاد کرده است. **اساس آن بر این عقیده است که بهترین مدل برای انسان خود انسان است.**

✓ در این روش مقادیر زیر **یک درصد دوز نرمال داروی جدید** را مصرف کرده و اثراتش را در بدن **انسان بررسی می کنند**. ثابت شده که این روش بسیار دقیق است و جانشین تستهای گمراه کننده و غیر قابل اطمینان روی حیوان خواهد شد.

✓ **میکرودوز کردن روانگردان ها** موضوع جدیدی است و تحقیقات فعلی در تلاش است تا از آن به عنوان یک درمان جایگزین برای افسردگی و اضطراب استفاده کن

✓ مزایا (بسیار دقیق، سرعت بالای نتیجه دهی، هزینه های تحمیلی پائین تر و رعایت ملاحظات اخلاقی پیرامون آزمایش روی حیوانات)



## کارآزمایی بالینی

✓ **فاز یک کارآزمایی بالینی**، تمرکز مطالعه بر ویژگیهای فارماکولوژیک داروی مورد نظر بوده و نسبت به اثرات بالینی مفید آن کمتر توجه صورت می شود.

✓ **فاز دو کارآزمایی بالینی** چندین سال پس از شناسایی اولیه مولکولهای هدف در مورد **تعامل دارو با موضع هدف** انجام می شود (بیشترین میزان شکست ترکیبات دارویی در **فاز دو** کارآزمایی بالینی به میزان ۶۲٪ می باشد)

✓ **فاز سه کارآزمایی بالینی**، کارایی و ایمنی ترکیب مورد بررسی تأیید می شود

✓ **فاز چهار کارآزمایی بالینی**، مطالعات ایمنی بر روی داروی نهایی که در حال عرضه به عموم بیماران می باشد، صورت می گیرد.

مطالعات بر روی ترکیبات کاندیدای دارویی، در طی دو فرایند بررسی می گردد:

✓ **فرایند فارماکوکینتیک** که شامل جذب، پخش، متابولیسم، و دفع ترکیب می باشد. این فرایند همچنین پروفایل غلظت-زمان دارو در دستگاه گردش خون و بافت هدف را بررسی می نماید.

✓ **فرایند فارماکودینامیک** که عبارت از تعامل دارو با موضع هدف آن می باشد.

✓ در این رابطه، با توجه به تفاوت فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک داروها در بدن انسان و حیوانات، برخی ترکیبات ممکن است در مطالعات پیش بالینی بر روی حیوانات آزمایشگاهی اثرات مثبت از خود نشان داده، لیکن در کارآزمایی بالینی شکست بخورند.

✓ فرآیند ساخت داروهای جدید با روش کلاسیک، اقدامی بسیار طولانی، پیچیده و پرهزینه است. در حقیقت ارائه یک داروی جدید به بازار حدوداً ۱۰ تا ۱۵ سال زمان نیاز داشته و بین ۵۰۰ میلیون تا یک میلیارد پوند هزینه به همراه دارد.

✓ مطابق یک ارزیابی که در سال ۲۰۱۷ صورت گرفت، میزان موفقیت تأییدیه نهایی یک داروی جدید در حدود فقط ۵٪ می باشد و به عبارت دیگر ۹۵٪ از تحقیقات بعمل آمده برای کشف داروهای جدید با شکست مواجه می شوند!

### علل ناکارآمدی روش سنتی کشف داروهای جدید

✓ مجموعه عوامل فوق دانشمندان را بر آن داشت که به بررسی عللی پردازند که سبب می شود ویژگیهای مهم یک ماده شیمیایی در مراحل اولیه مشخص نشده و حجم وسیعی از پژوهش های بی حاصل بر روی ترکیباتی صورت گیرد که اساساً ترکیبات مناسبی نیستند.

### برخی علل شناسایی شده در این رابطه عبارتند از:

✓ قابلیت پیشگویی ضعیف مدل های حیوانات آزمایشگاهی در رابطه با نحوه عملکرد دارو در انسان.

✓ قدیمی بودن روش کشف داروها، که برای بیش از سه دهه نوآوری چشمگیری در آن صورت نگرفته است.

✓ لحاظ نکردن فارماکودینامیک ماده مورد بررسی در فازهای اولیه کارآزمایی بالینی بر روی انسان.

✓ سازمان غذا و داروی ایالات متحده در سال ۲۰۰۴ در گزارش با عنوان «نوآوری در مسیر بحرانی» باهدف کاهش شکست های مربوط به توسعه داروهای جدید ارائه نمود.

✓ «مسیر بحرانی» به بازه زمانی بین آغاز مطالعات پیش بالینی تا رسیدن دارو به بازار گفته می شود. این برهه زمانی از این لحاظ اهمیت دارد که تخمین زده می شود بیشترین میزان افزایش هزینه های تولید دارو در سال های اخیر مربوط به افزایش هزینه ها در مسیر بحرانی بوده است. لذا روش های نوآورانه ای که بتواند موجب کاهش هزینه ها در این مرحله شود، اهمیت بسیار بالایی دارد

✓ یکی از مواردی که در سند «نوآوری در مسیر بحرانی» به آن اشاره شده است، لزوم استفاده از مقادیر میکرودوز ریزدارو با روش «میکرودوزینگ» در تحقیقات و توسعه داروها است.

✓ طبق تعریف، «ریزدارو» ماده مورد بررسی عبارت است از دوز کمتر از یک درصد یک ماده شیمیایی که می تواند در انسان اثرات فارماکولوژیک ایجاد کند، به نحوی که حداکثر دوز مورد استفاده مساوی یا کمتر از ۱۰۰ میکروگرم باشد.

✓ تجویز ریزدارو نخستین بار در سال ۲۰۰۳ مطرح شد. بین سالهای ۲۰۰۳ تا ۲۰۰۹ این مفهوم به سرعت در گایدلاین های شورای بین المللی سازمان غذا و داروی آمریکا و اروپا مطرح شد

✓ روش تجویز ریزدارو امروزه به نام «نخست-در-انسان» نیز شناخته شده و به عنوان یکی از روشها «فاز صفر کارآزمایی بالینی» مطرح است تا اگر دارویی با بافت هدف که انسان است ناسازگار باشد همان مرحل اولیه پرهزینه کارآزمایی حذف شود

- ✓ در میکرودوزینگ دوز مذکور در حدی است که **اثرات سیستمیک درمانی** یا مضر نداشته، بلکه صرفاً آثار خود را در **سطح موضعی** نشان می دهد
- ✓ روش مذکور قادر است آن **داروهایی که مناسب انسان نبوده** و با احتمال زیاد با شکست مواجه می شوند را **سریعتر، زودتر و ارزان تر** غربال کرده و از انجام بسیاری موارد کارآزمایی های بالینی بی ثمر بر روی این مواد، پیشگیری نماید.
- ✓ این روش فقط **۴ تا ۶ ماه زمان برده** و هزینه متوسط آن به ازای هر دارو حدود **۲۵۰ هزار پوند** می باشد.
- ✓ در صورتی که روش تجویز ریزدارو حتی فقط بتواند **موجب ۱۰٪ بهبود در شناسایی کاندیداهای دارویی نامناسب** پیش از ورود آن ها به کارآزمایی بالینی شود، می تواند به ازای هر ماده دارویی موجب جلوگیری از هدر رفتن حدود **۱۰۰ میلیون دلار** سرمایه شود.
- ✓ با استفاده از روش تجویز ریزدارو، **الزام مبنی بر اجرای یک سری کامل از تست های حیوانات آزمایشگاهی پیش از ورود به فاز یک** کارآزمایی بالینی در حال برچیده شدن است

برای اندازه گیری میزان دارو در روش تجویز **ریزدارو** از روشهای اندازه گیری زیر استفاده می شود:

✓ طیف سنجی جرمی شتاب دهنده (AMS) Accelerator mass spectroscopy

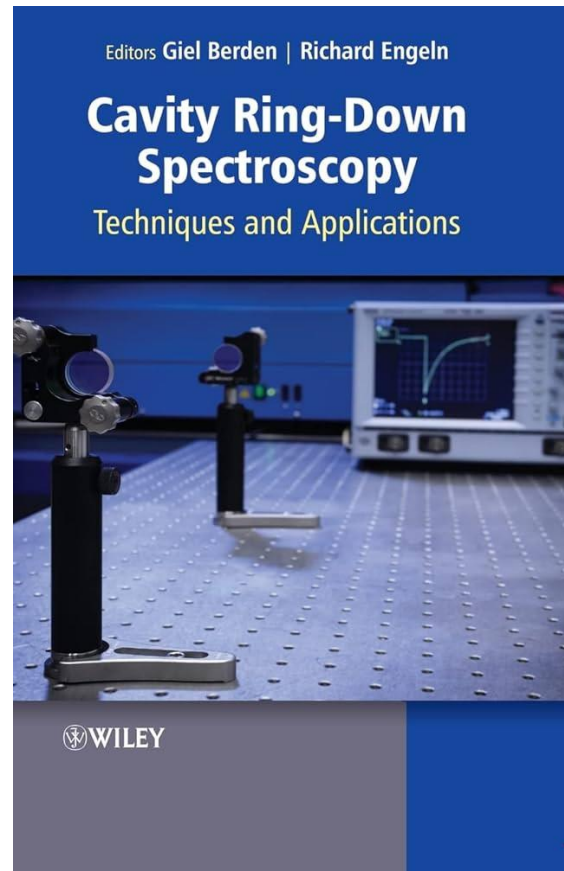
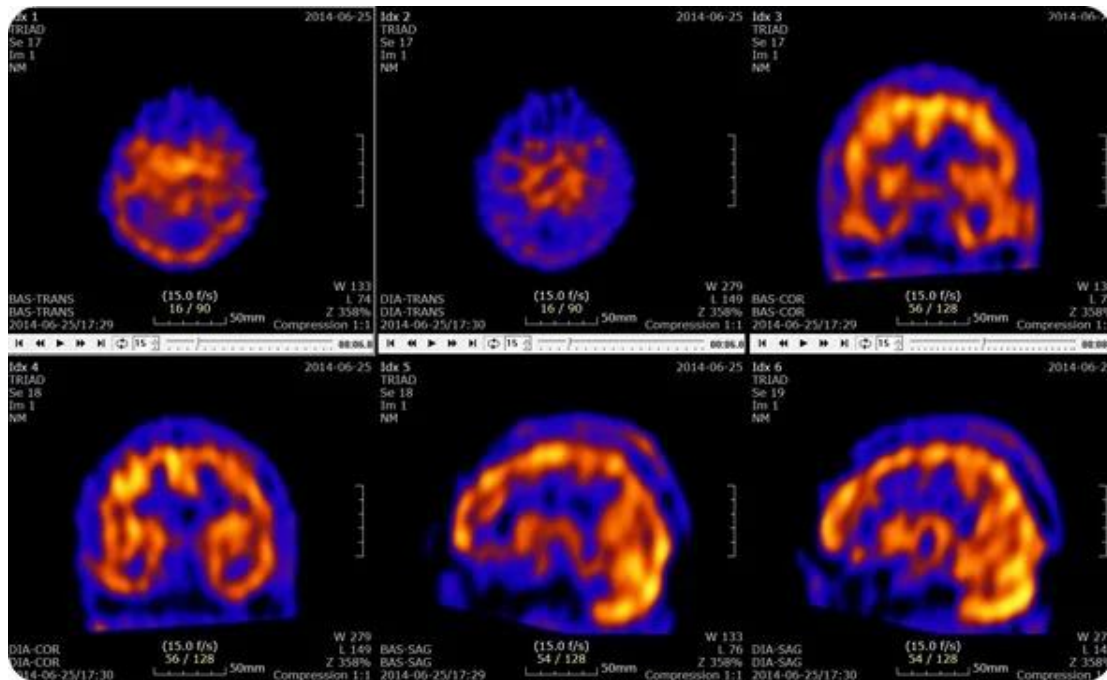
✓ روش کمی پرتونگاری مقطعی گسیل پوزیترون (qPET) Quantitative Positron Emission Tomography

✓ مقطع نگاری رایانه ای تک فوتونی (SPECT) Single-Photon Emission Computed Tomography

✓ کروماتوگرافی مایع طیف سنجی جرمی (LC-MS/MS) Liquid Chromatography Triple Quadrupole Mass Spectrometry

✓ طیف سنجی اوپتوگالوانیک

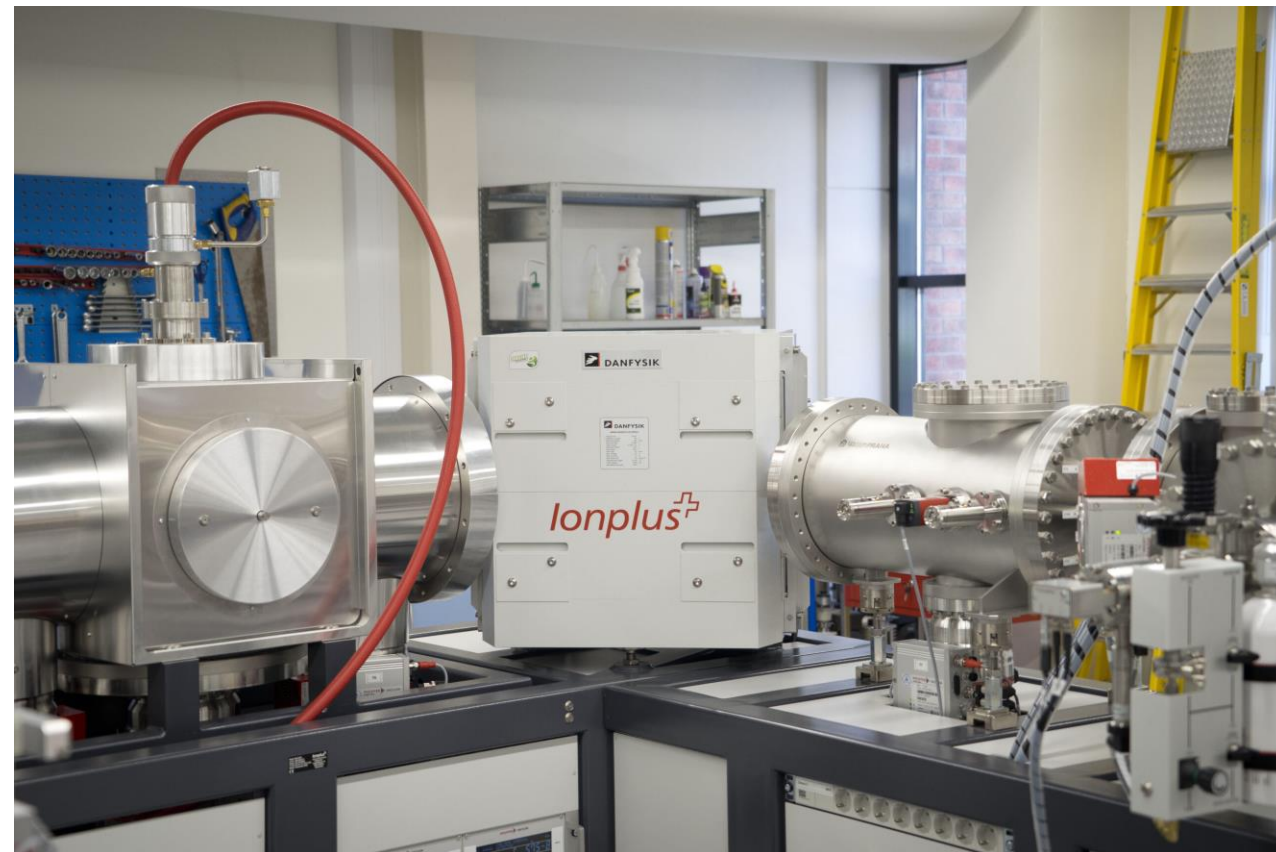
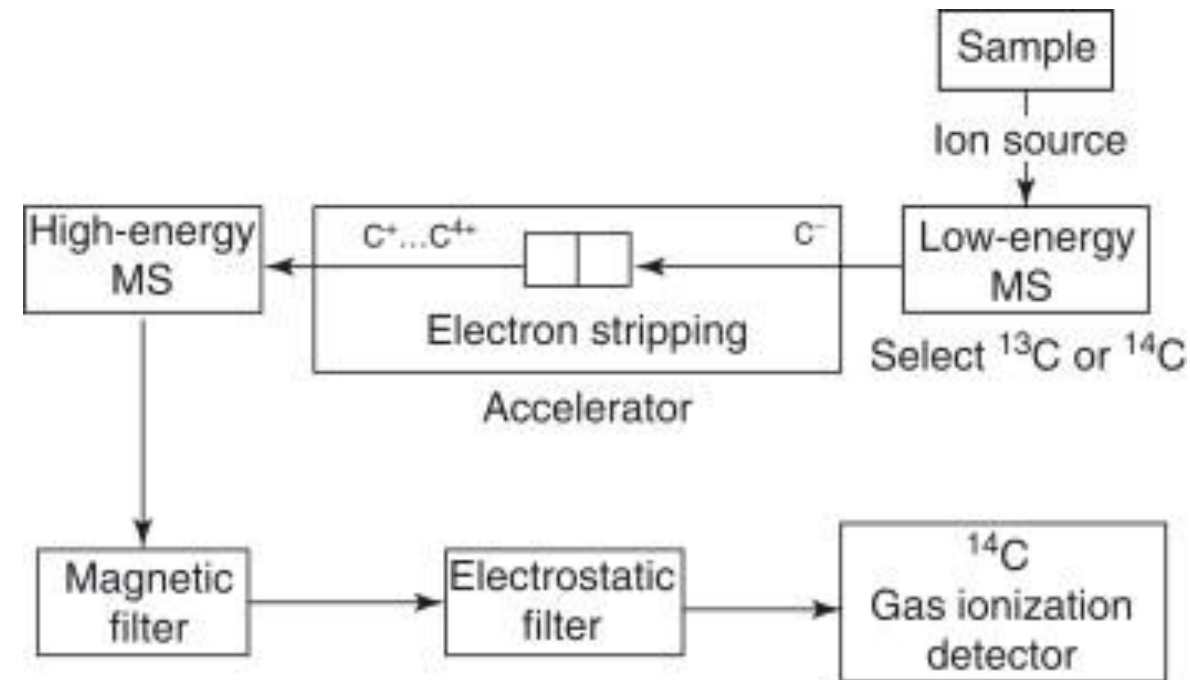
✓ طیف سنجی Cavity Ring-Down



## روش های جایگزین آزمایش روی حیوانات (پژوهش بر روی انسان)

✓ در بین این روشها **AMS** و **qPET** بیشترین استفاده را دارند در هر دو روش **AMS** و **qPET**، اساس کار بر پایه **ایزوتوپهای رادیواکتیوی** است که در **ساختار داروی تحت مطالعه قرار داده میشوند** و سپس از روشهای دقیق برای ردیابی این مواد در بدن استفاده می گردد

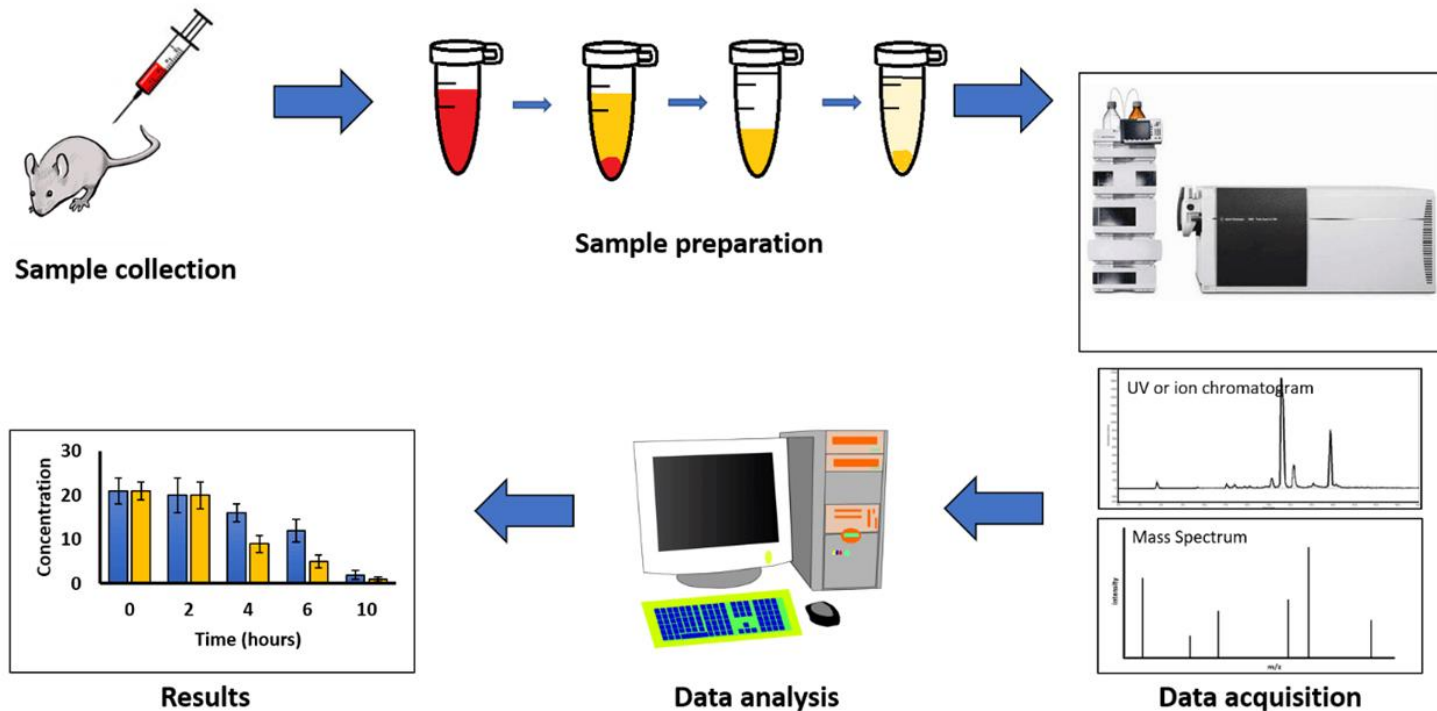
✓ به عنوان مثال کربن **۱۴ فقط یک دهم درصد** از کل کربن موجود در کره زمین را تشکیل میدهد و به ندرت در مولکولهای محیط اطراف موجودات زنده وجود دارد. لذا در صورت نشان دار کردن یک مولکول یا دارو با وارد کردن **کربن ۱۴** در ساختار آن، می توان با استفاده از **روشهای حساس اشعه سنجی نسبت به ردیابی ملکول مذکور در زمانهای مختلف قسمتهای مختلف بدن**، یا نمونه های مختلف حاصل از موجود زنده اقدام کرد.



- ✓ روش AMS یکی از پیشرفته ترین روشهای اندازه گیری است که در زمینه پژوهشهای ریزدارو تاکنون ابداع شده است. این روش می تواند تک تک مولکولهای نشاندار شده با **کربن ۱۴** را تشخیص دهد.
- ✓ میزان قدرت روش AMS به حدی است که اگر **یک لیتر از یک ترکیب مایع نشاندار شده** در وسعت کل اقیانوس های کره زمین حل شود تکنولوژی AMS قادر است وجود آن مایع را در یک نمونه **آب اقیانوس در سوی دیگر کره زمین** تشخیص دهد
- ✓ از روش AMS می توان برای **اندازه گیری کل محتوای کربن ۱۴** به عبارتی مجموع میزان داروی اولیه و متابولیت های نشاندار با کربن ۱۴ که از داروی اولیه مشتق شده اند استفاده کرد.
- ✓ همچنین در صورت جداسازی مواد با استفاده از **تکنیک HPLC** می توان **میزان داروی اولیه و متابولیت های آن را جداگانه** نیز محاسبه کرد. **ضمناً مقایسه غلظت کل کربن ۱۴ موجود در گردش خون با غلظت کل داروی اولیه** میتواند اطلاعات مهمی در رابطه با میزان متابولیسم دارو و اثر **گذر اول دارو از کبد** را نیز به دست دهد. این در حالی است که روش **LC-MS/MS** به تنهایی قادر به کسب این نتایج نمی باشد
- ✓ لذا بر پایه موارد فوق هرچند تولید داروی نشاندار شده یا کربن ۱۴ موجب پیچیده تر شدن فرایند و افزایش هزینه ها می شود ارزش مزایای حاصل از این روش در پژوهشهای مشخص می تواند بیش از میزان هزینه های آن باشد.
- ✓ در روش **PET** از ایزوتوپ **کربن ۱۱** استفاده می گردد. همانگونه که گفته شد در روش AMS معمولاً از ایزوتوپ کربن ۱۴ برای مطالعه متابولیسم دارویی استفاده میشود در این رابطه باید توجه داشت که تفاوت قابل توجهی بین نیمه عمر رادیو اکتیو دو ایزوتوپ کربن ۱۴ و ۱۱ وجود دارد.

## آنالیز کروماتوگرافی مایع با طیف سنج جرمی (LC-MS)

- ✓ کروماتوگرافی روشی برای جداسازی ترکیبات شیمیایی و شناسایی اجزای سازنده یک محلول است.
- ✓ دو روش **کروماتوگرافی مایع (LC)** و **کروماتوگرافی گازی (GC)** از متداول ترین روش های کروماتوگرافی می باشند.
- ✓ دستگاه کروماتوگرافی مایع با طیف سنج جرمی (LC-MS) یک دستگاه کروماتوگرافی مایع به همراه دو طیف سنج جرمی است که می تواند با دقت بالا ترکیبات موجود در یک نمونه مایع را از هم تفکیک کند و با استفاده از طیف سنج جرمی به بررسی ترکیب شیمیایی هر یک از اجزای شیمیایی موجود در نمونه پردازش می شود.
- ✓ به طور معمول نمونه هایی که قابلیت بررسی با استفاده از روش GC-MS را ندارند با استفاده از روش LC-MS مورد بررسی قرار می گیرند. نمونه هایی که دمای تبخیر بالایی دارند و یا در اثر گرمادهی در دمای بالا دچار تجزیه و یا تغییر می شوند را نمی توان با روش کروماتوگرافی گازی (GC-MS) مورد بررسی قرار دارد. در رابطه با این نمونه ها استفاده از روش کروماتوگرافی مایع بهترین گزینه است.



## کاربردهای دستگاه کروماتوگرافی مایع با طیف سنج جرمی (LC-MS)

✓ تفکیک و شناسایی ترکیبات مواد تشکیل دهنده محلول

✓ شناسایی عدد جرمی مولکول های تشکیل دهنده محلول

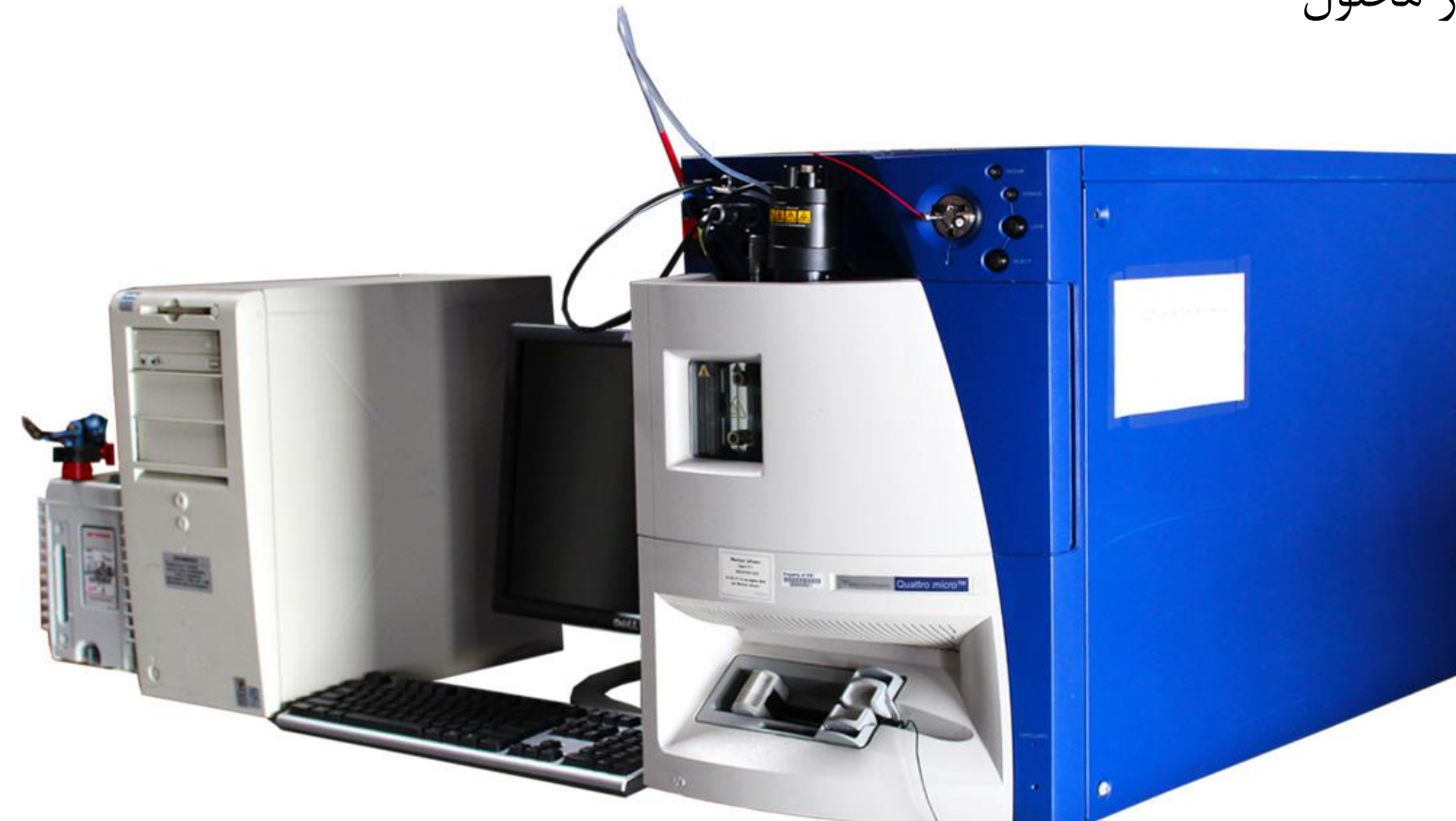
✓ شناسایی انواع آفت کش ها و سموم در نمونه در حد ppm

✓ شناسایی و اندازه گیری یک ترکیب مشخص در محلول

✓ شناسایی داروها

✓ تعیین عدد جرمی یک ماده مشخص

✓ شناسایی و اندازه گیری ترکیبات دارویی



# تکنیک های پیشرفته MRI

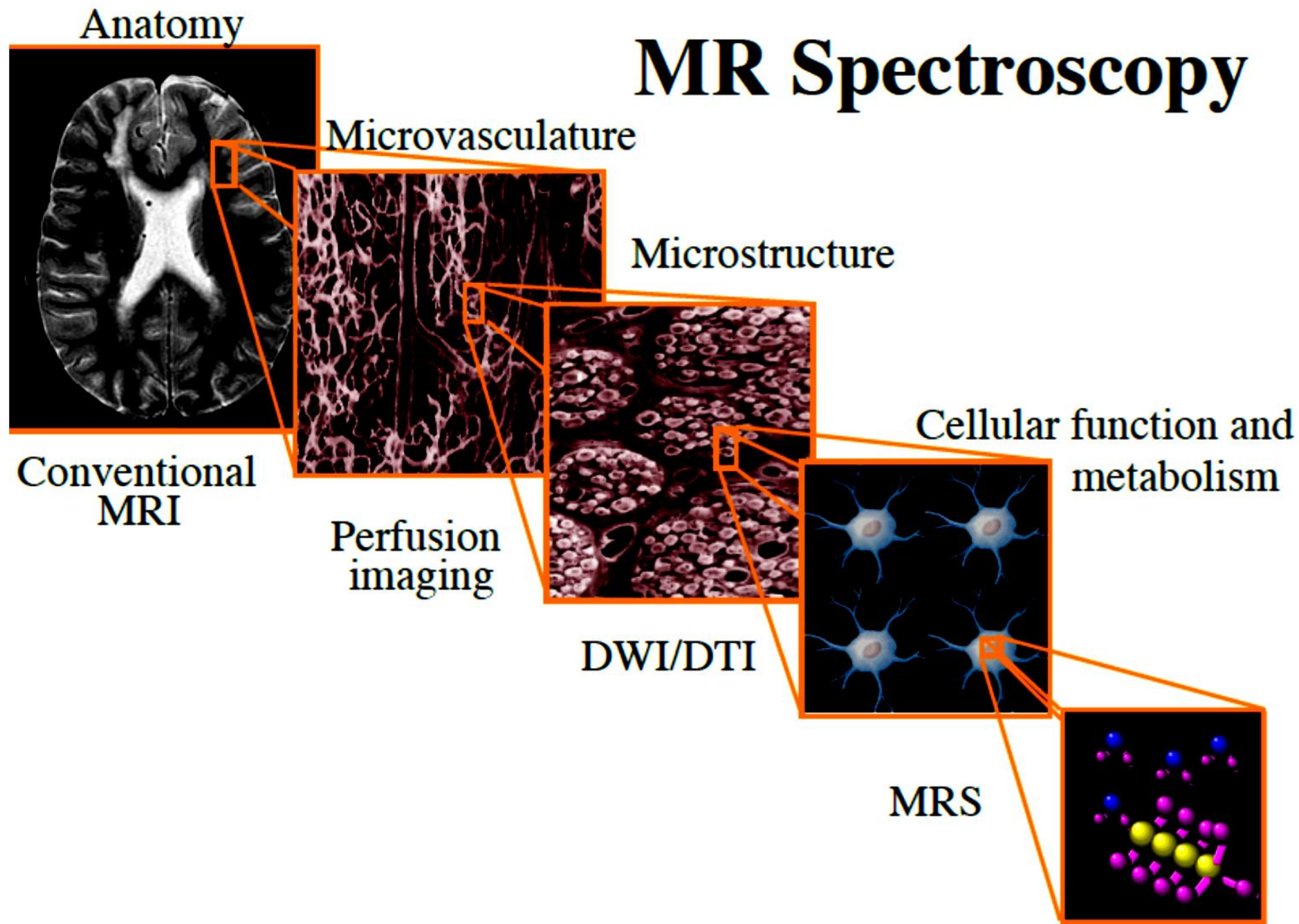
تبادل اکسیژن و سایر مولکولها را در دیواره های بستر مویرگی مشاهده میشود. **PWI:**

ماده سفید، فیبرها و توبول ها (قلب، کلیه و پروستات) را نشان می دهد: **DTI:**

فعالیت عملکردی را در مغز، قلب و کلیه مشاهده می شود **fMRI:**

مشخصات متابولیک را در مغز، سینه، پروستات و کبد و غیره مشاهده می شود **MRS:**

# MR Spectroscopy



**PWI**

Perfusion weighted imaging

**پرفیوژن (Perfusion)** فرایندی است که در آن خون از طریق شبکه‌ای از رگ‌های میکروسکوپی جریان می‌یابد و تبادل اکسیژن و سایر مولکول‌ها از میان دیواره‌های نیمه‌تراوای میکروواسکولار (بستر مویرگی) صورت می‌گیرد.

اندازه‌گیری شرایط همودینامیک منطقه‌ای در **رگ‌های خونی بسیار کوچک** = PWI

اندازه‌گیری شرایط همودینامیک منطقه‌ای در **رگ‌های بزرگتر** = MRA or DSA

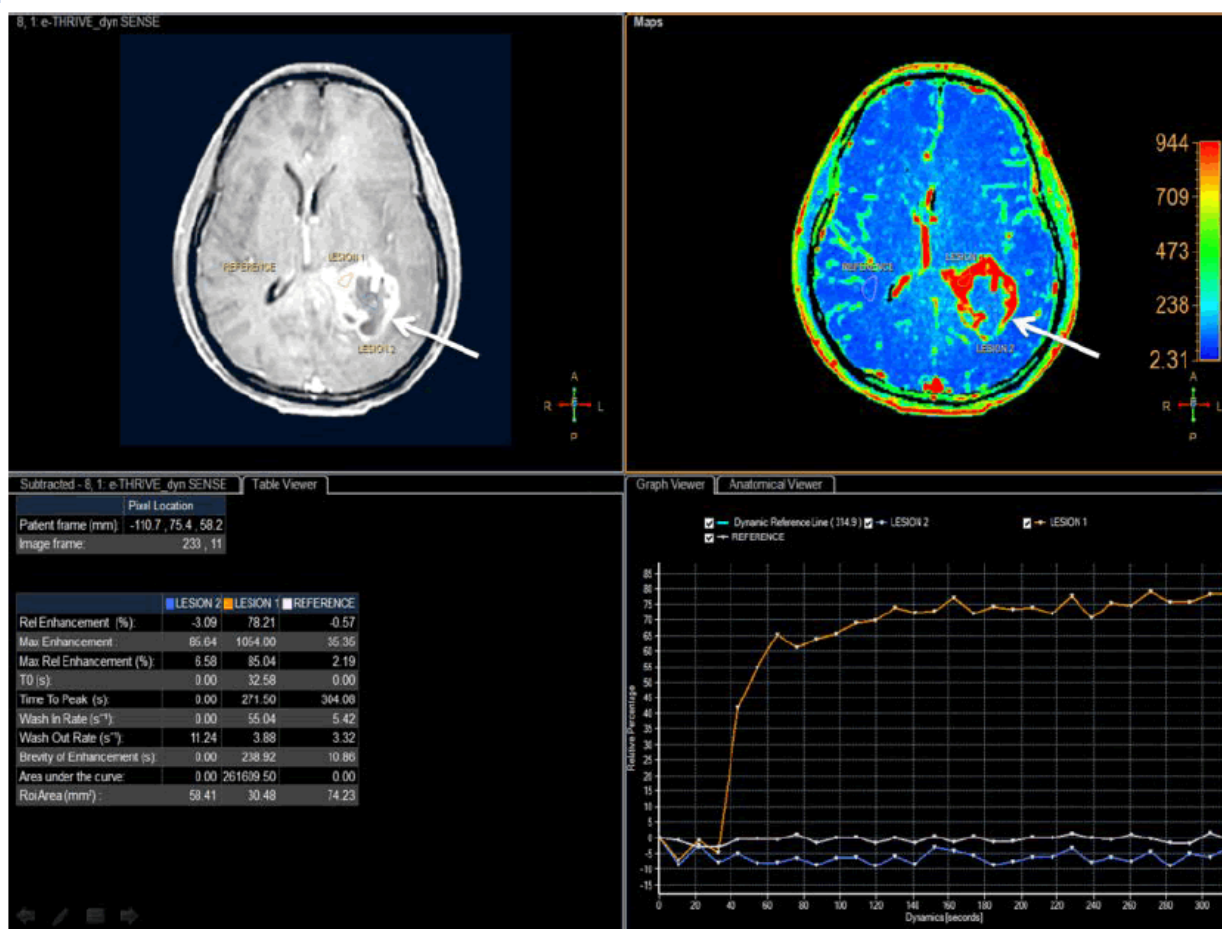
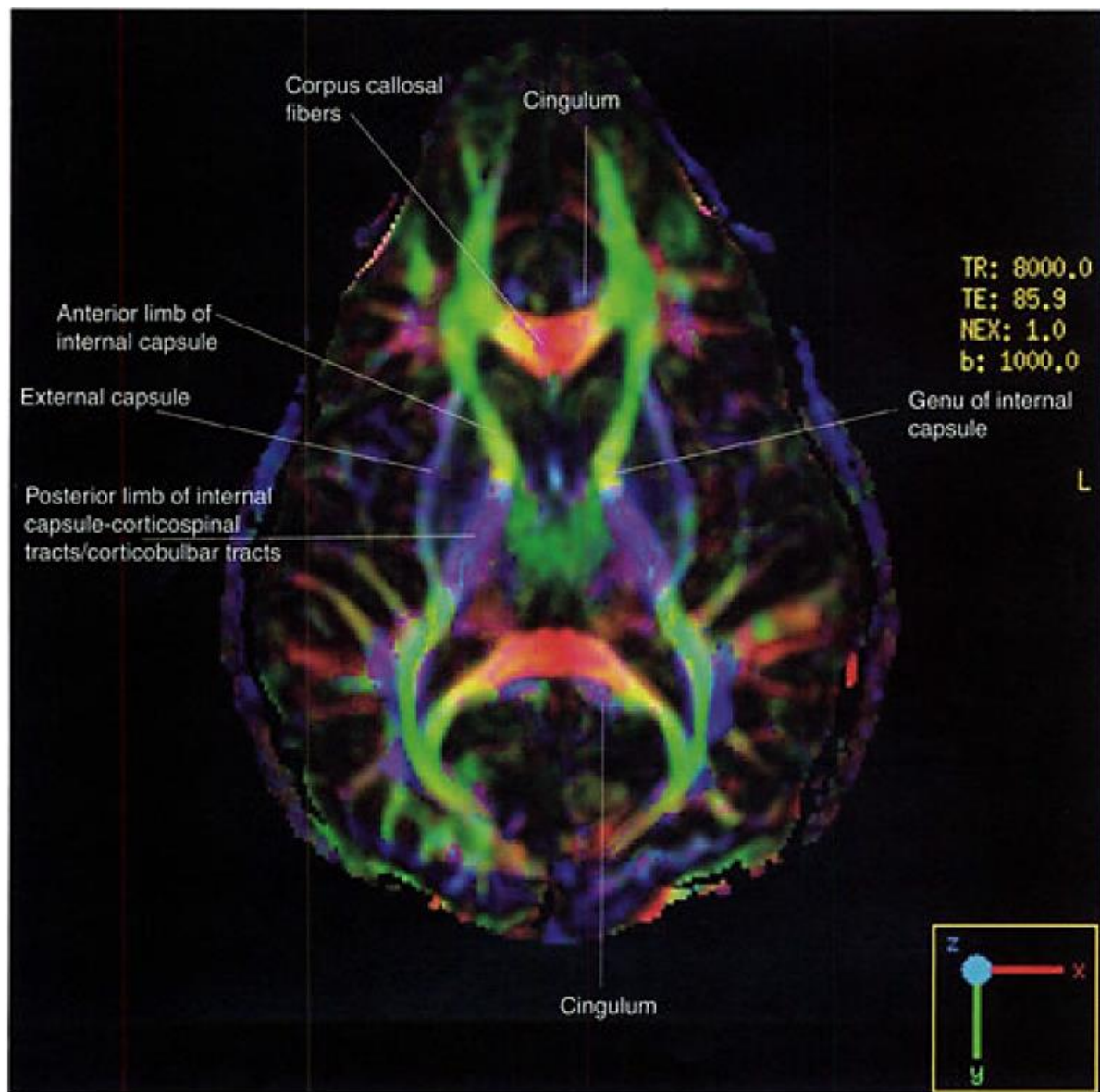


Figure 2. Axial semi quantitative PWI image shows glioblastoma multiform in the left parietal lobe (white arrow) with the significantly stronger perfusion parameters in comparison with the reference.

**DTI**

**DTI** درون زوائد عصبی، حرکت آزادانه آب بیش از آنکه به سمت حاشیه های اطراف باشد به سمت جلو است که انجام تراکتوگرافی را

ممکن می سازد (جریان های antegrade در آکسون ها)  
در بررسی راه های ماده سفید مغز کاربرد دارد.



بررسی ماده سفید مغز در بیمار  
دچار تومور مغزی و نوروناویگیشن  
برای جراح

# DTI processing and analysis toolkit

**FSL (Oxford)**

**TrackVis (MGH)**

**Freesurfer (Harvard)**

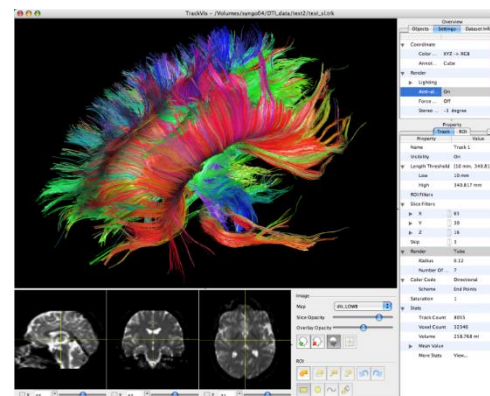
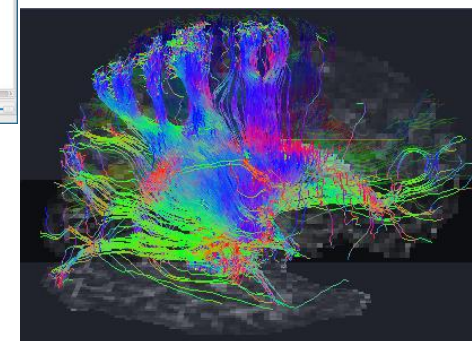
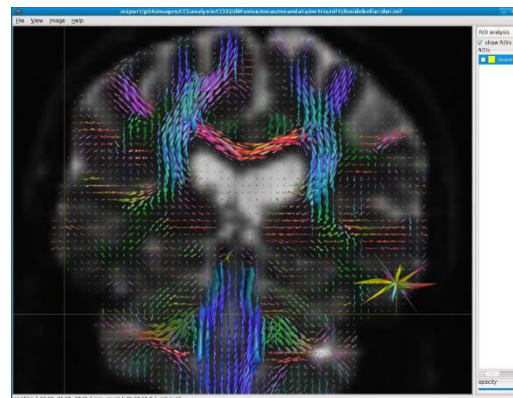
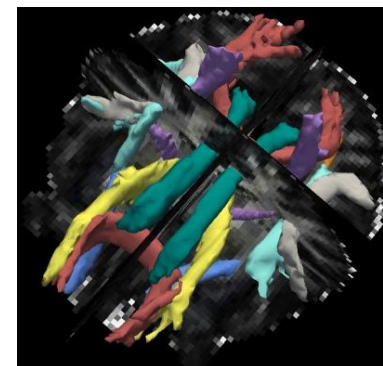
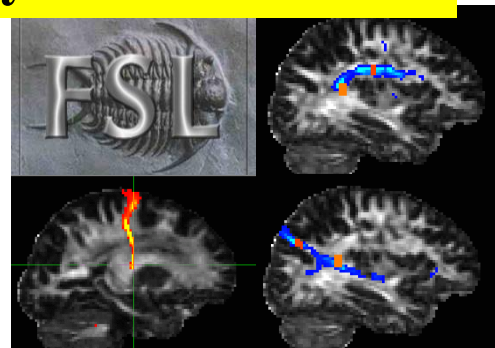
**MedInria (France)**

**Mrtrix (BRI, Australia)**

**Camino (UCL)**

**Python (Cambridge)**

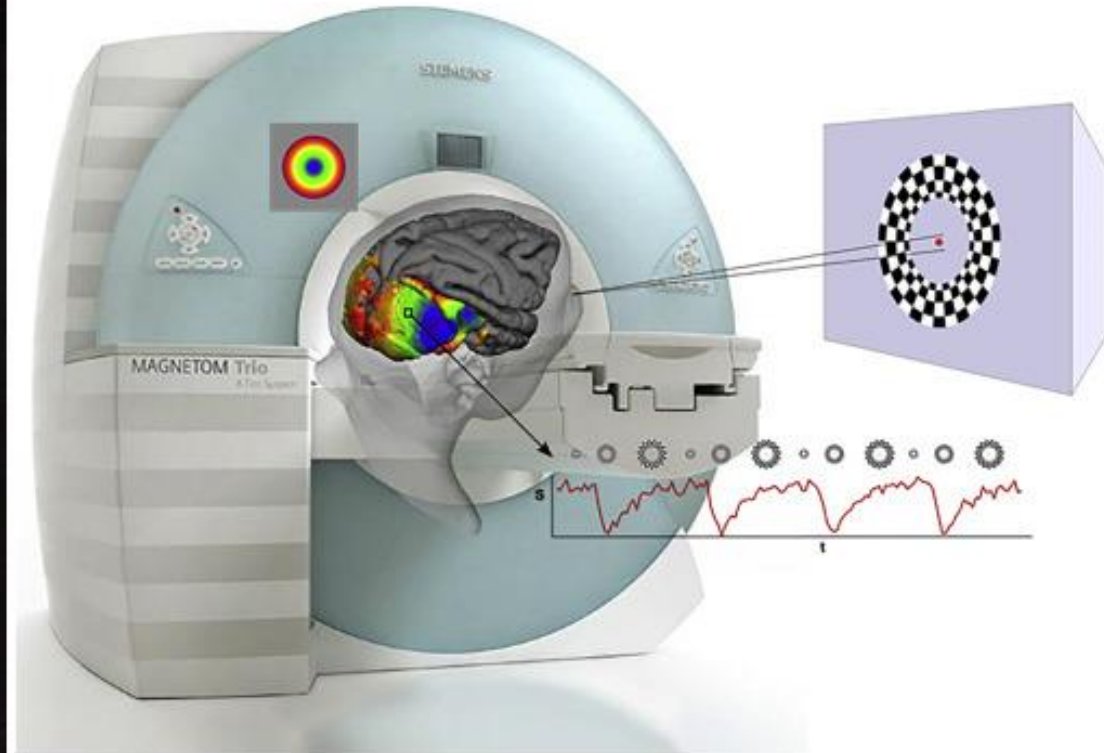
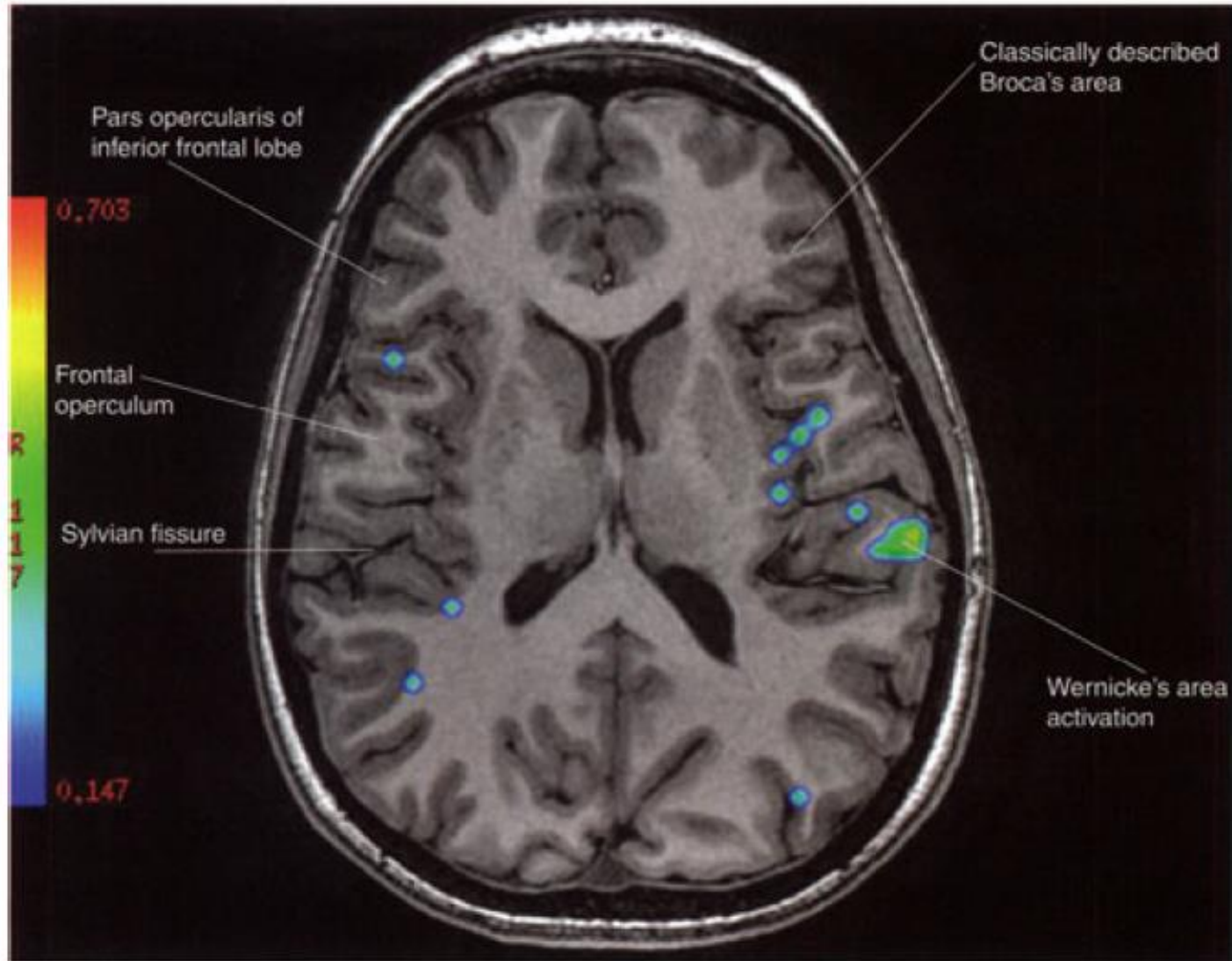
**DTIStudio (Johns Hopkins)**



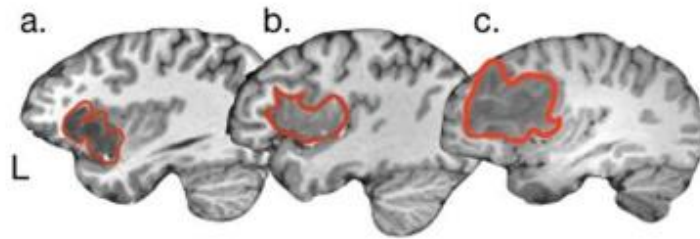
**fMRI**

# fMRI

فعال سازی نورونی، افزایش جریان خون موضعی و مقدار اکسی هموگلوبین تغییر در magnetic susceptibility



## Neurosurgical decision points



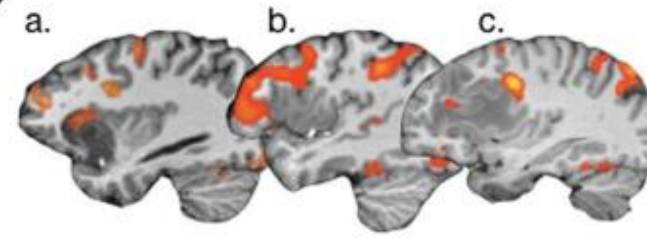
**Decision process:** Is this lesion operable?

**Risk weighting:** Is it *completely* operable?

**Approach:** What is the safest access route?

**Planning:** Do I operate awake / w other tools?

## Contribution of fMRI



**Identifying risks:** Assessing *probability* and *nature* of functional risks for informed consent

**Stratifying patients:** Informing *candidacy* for surgery vs least harmful treatment based on risk / benefit ratio and potential to achieve surgical goals; Minimising need for pre- and intra-operative invasive testing.

**Informing treatment approach:** Identifying changes to surgical approach to reduce risk; focussing areas of additional monitoring.

وجود تومور در ناحیه Broca's area سه بیمار متفاوت:

دشواری در پیش‌بینی خطرات جراحی صرفاً بر اساس آناتومی structural و محدودیت تکیه بر علائم بالینی

علائم بیمار اطلاعات مفیدی می‌دهند اما نمی‌توانند به‌تنهایی تعیین کنند آیا جراحی اولیه مکان‌پذیر است یا خیر.

نقش fMRI در تصمیم‌گیری جراحی: fMRI هنگام انجام Task «تولید کلمه بی‌صدا (silent word generation task)» در هر سه بیمار، فعال‌سازی نیمکره چپ را نشان داد، اما تفاوت‌هایی را بین بیماران آشکار کرد:

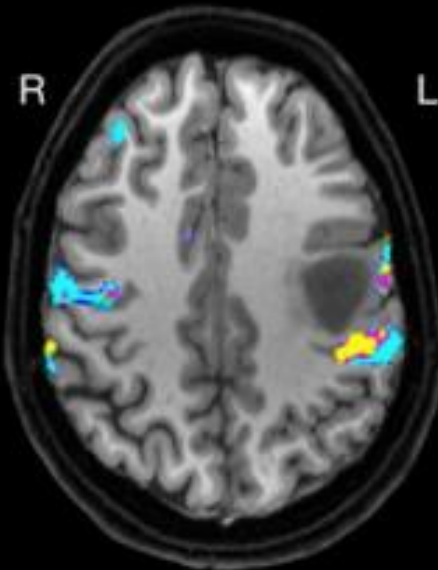
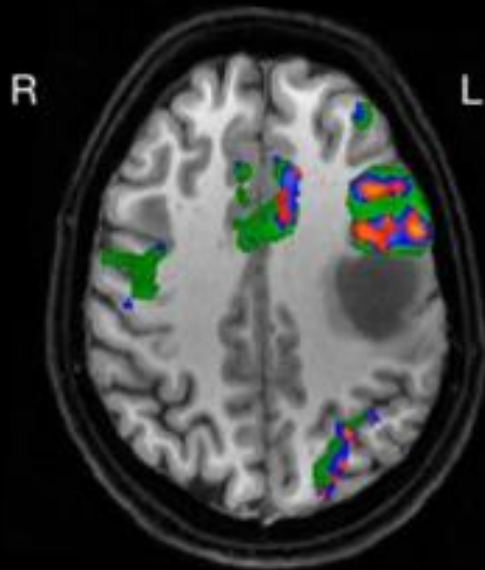
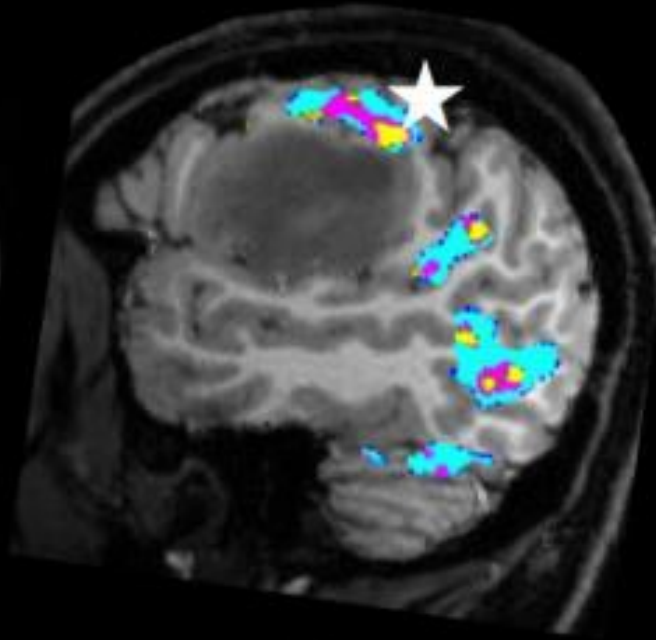
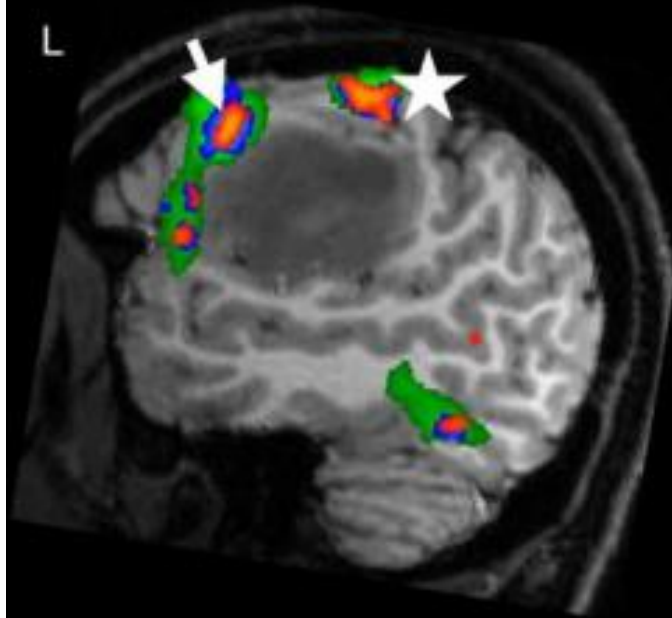
بیمار a: دارای ضایعه ناحیه striatum بود. با توجه به ریسک نامشخص بودن نوع ضایعه بیمار تصمیم به عدم انجام جراحی گرفت. بیماران b و c هر دو دارای تومور glioma بودند. fMRI هیچ فعال‌سازی در مسیرهای جانبی تومور نشان نداد اما خطر آسیب به عملکرد گفتار در منطقه فوقانی بیمار b و منطقه خلفی c را نشان داد.

نتیجه جراحی: هر دو بیمار تحت جراحی بیدار (awake surgery) قرار گرفتند و عملکردهای شناختی و گفتاری حفظ شد. fMRI می‌تواند در تصمیم‌گیری جراحی تومورهای به‌ظاهر غیرقابل عمل نقشی حیاتی ایفا کند.

1. Speech task  
[silent word generation v rest]

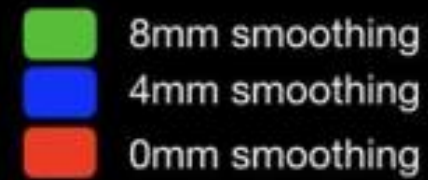
2. Motor task  
[ lip pursing v rest]

Awake intra-operative  
stimulation



Legend

Task 1

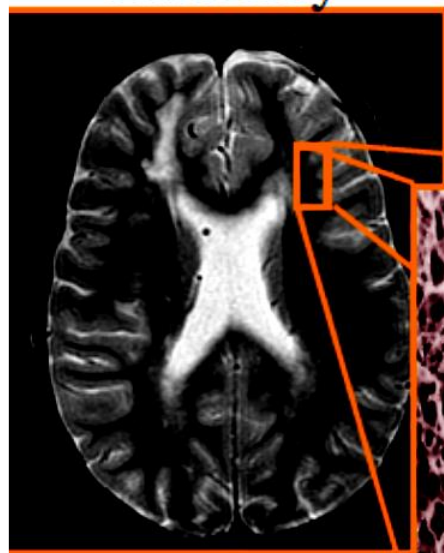


Task 2



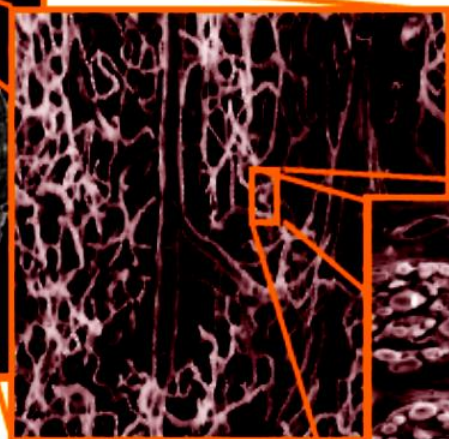
**MRS**

Anatomy



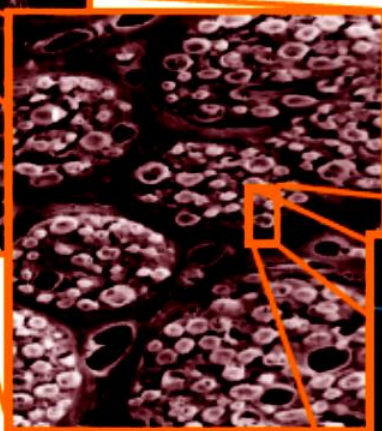
Conventional  
MRI

Microvasculature



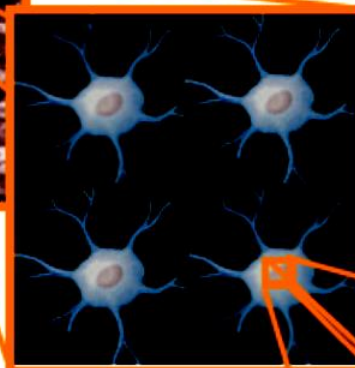
Perfusion  
imaging

Microstructure

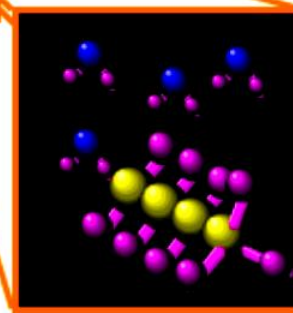


DWI/DTI

Cellular function and  
metabolism



MRS

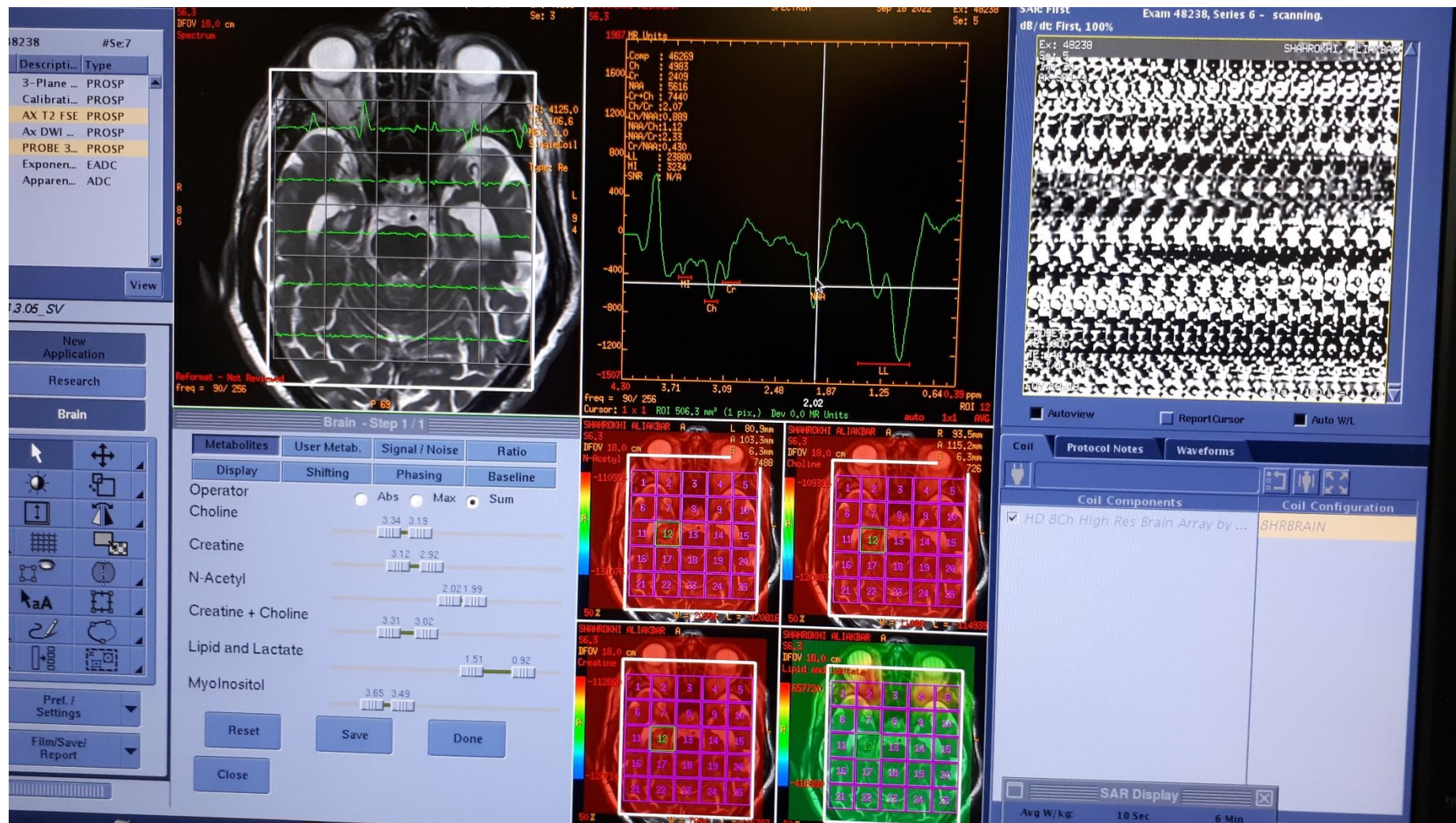


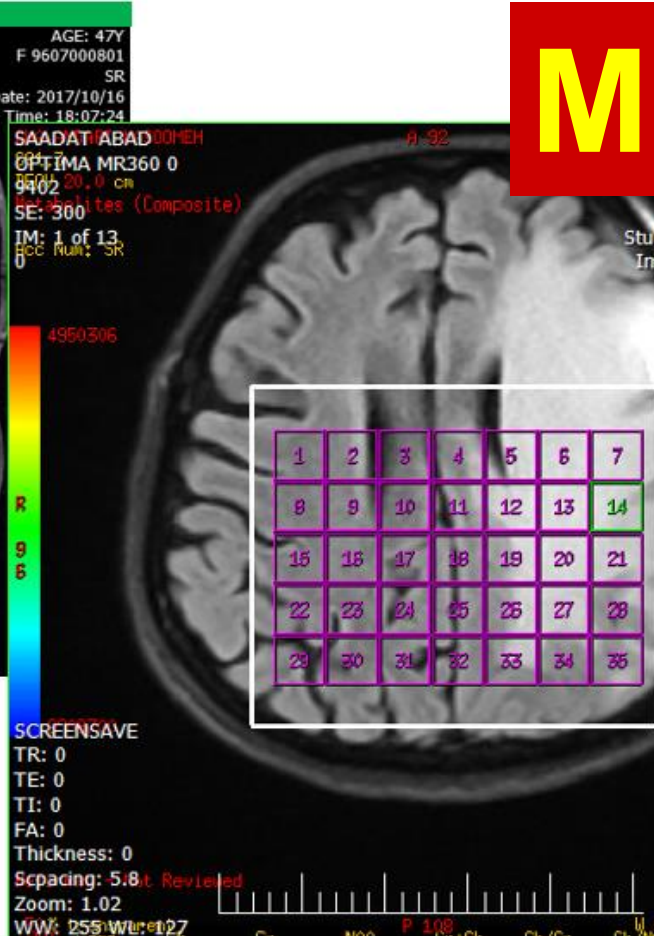
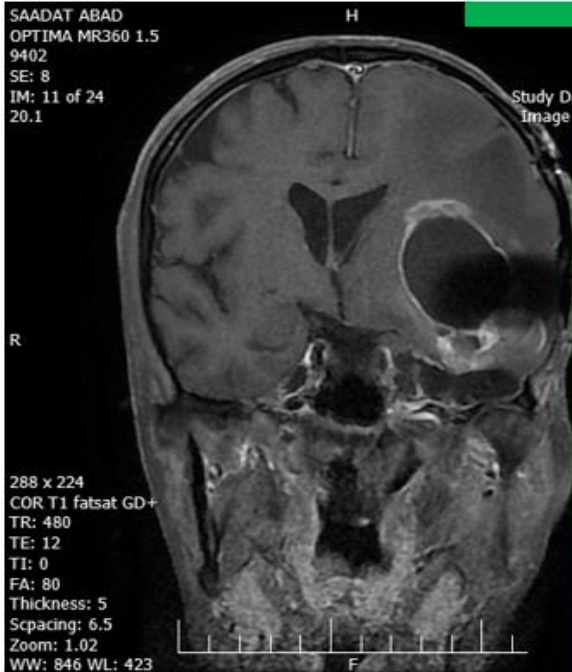
# MR Spectroscopy

## STEPS IN MRS ACQUISITION **overview**

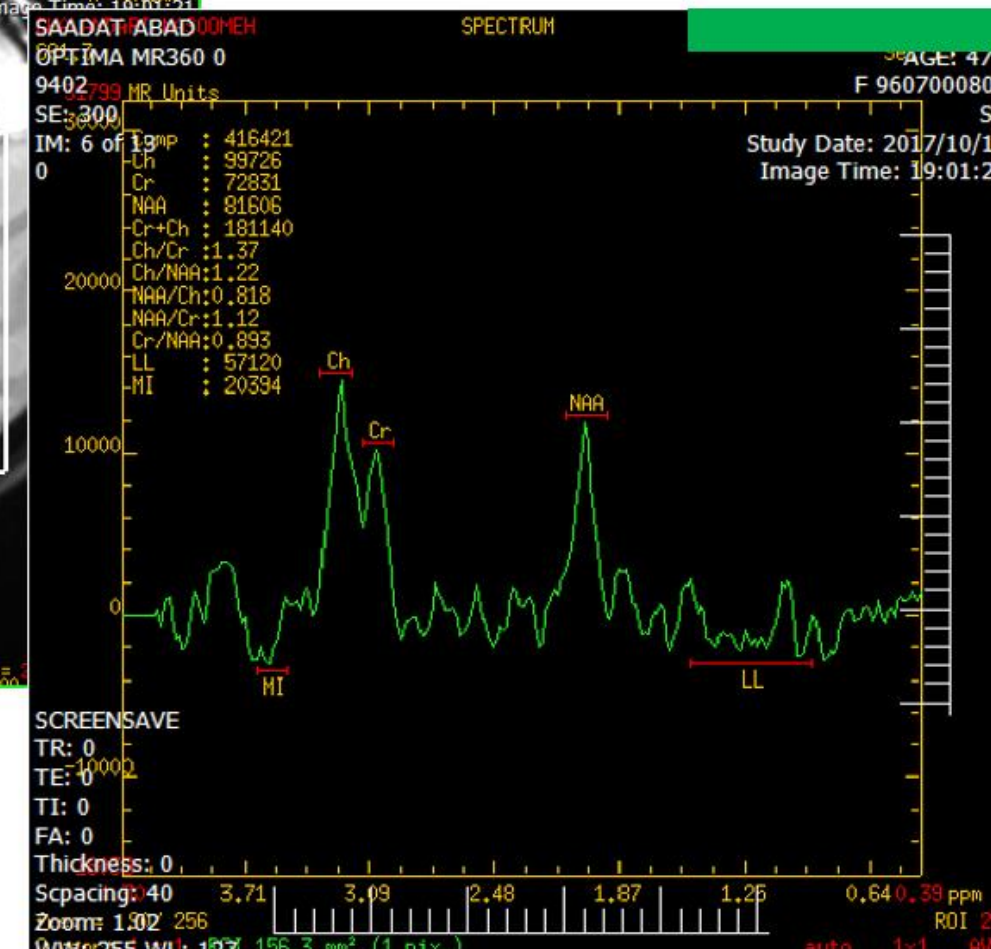
- Patient positioning
- Global shimming
- Acquisition of MR images for localization
- Selection of MRS measurements and parameters
- Selection of VOI
- Local shimming
- Water suppression
- MRS data collection
- Data processing and display
- Interpretation



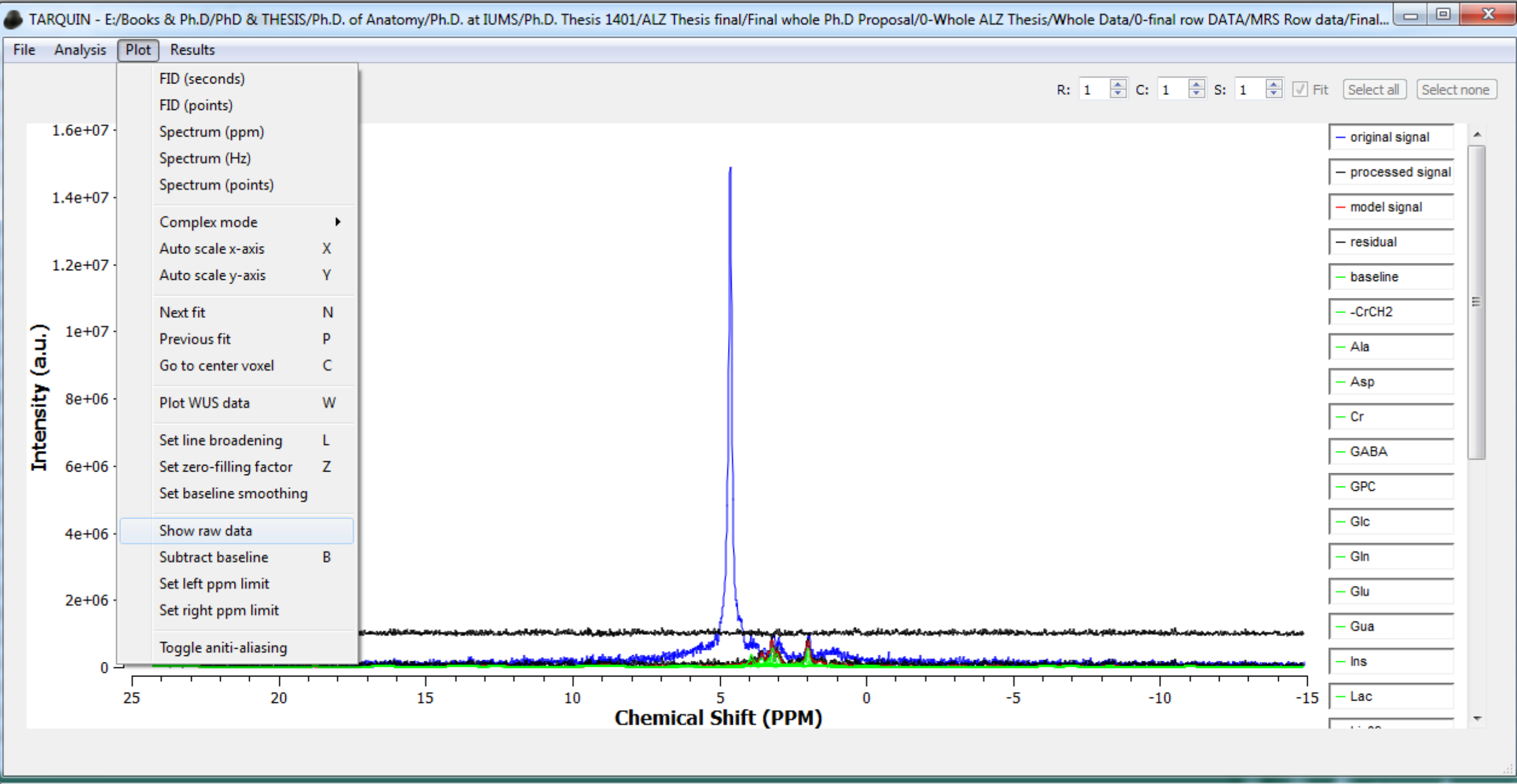




# MRS

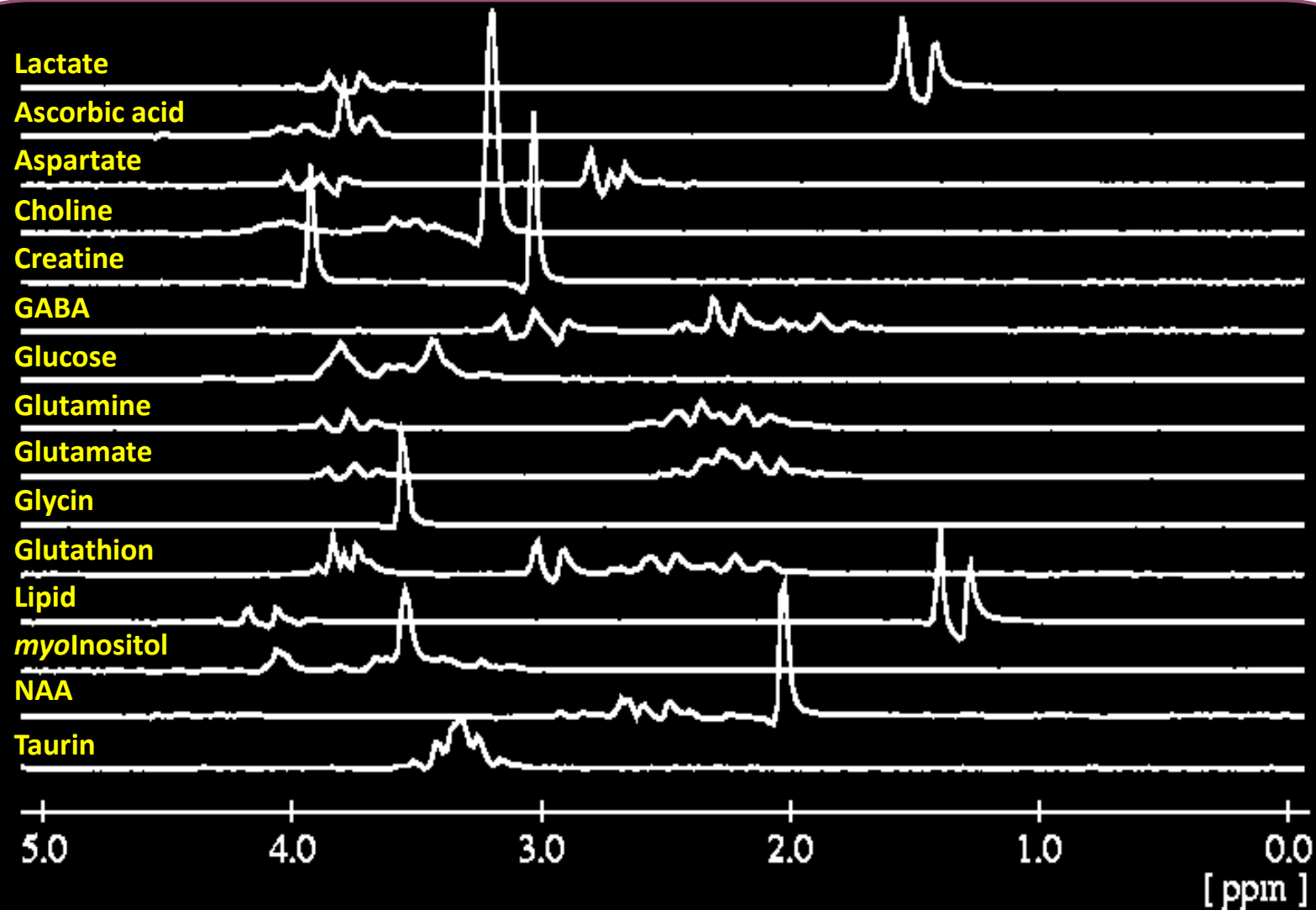


MRS spectrum in a 47-year-old female with a **lymphomas tumor** in the left hemisphere. **elevated levels of Cho** and **decreased levels of NAA** are important criteria for **tumor invasion**.



# Signal intensity of metabolites based on Basis Set

TARQUIN



# Virtual Biopsy

- Magnetic resonance spectroscopy (MRS) allows the non-invasive measurement of selected biological compounds in vivo.

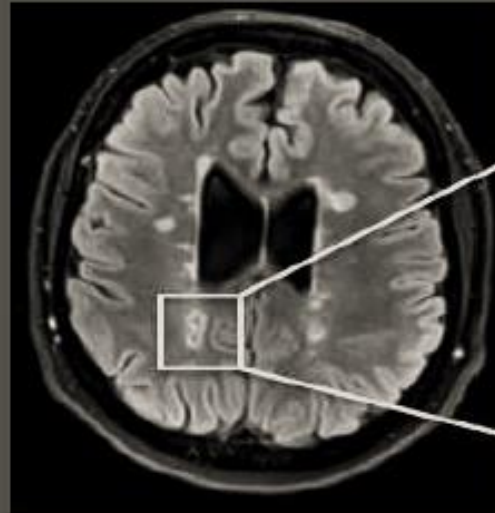
# MRI vs. MRS

**MRI: Signal versus**  
(anatomic changes)

---

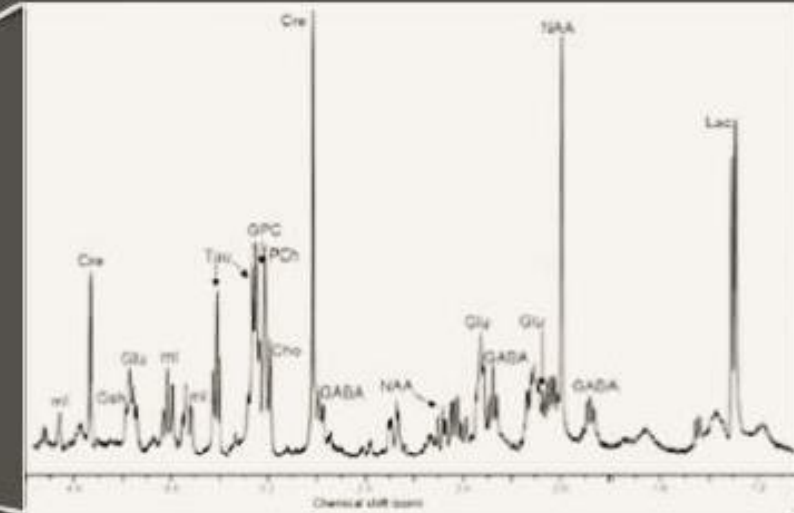
**MRS: signal versus**  
(biochemical and metabolic changes)

T2w FLAIR MRI in  
Multiple Sclerosis Patient

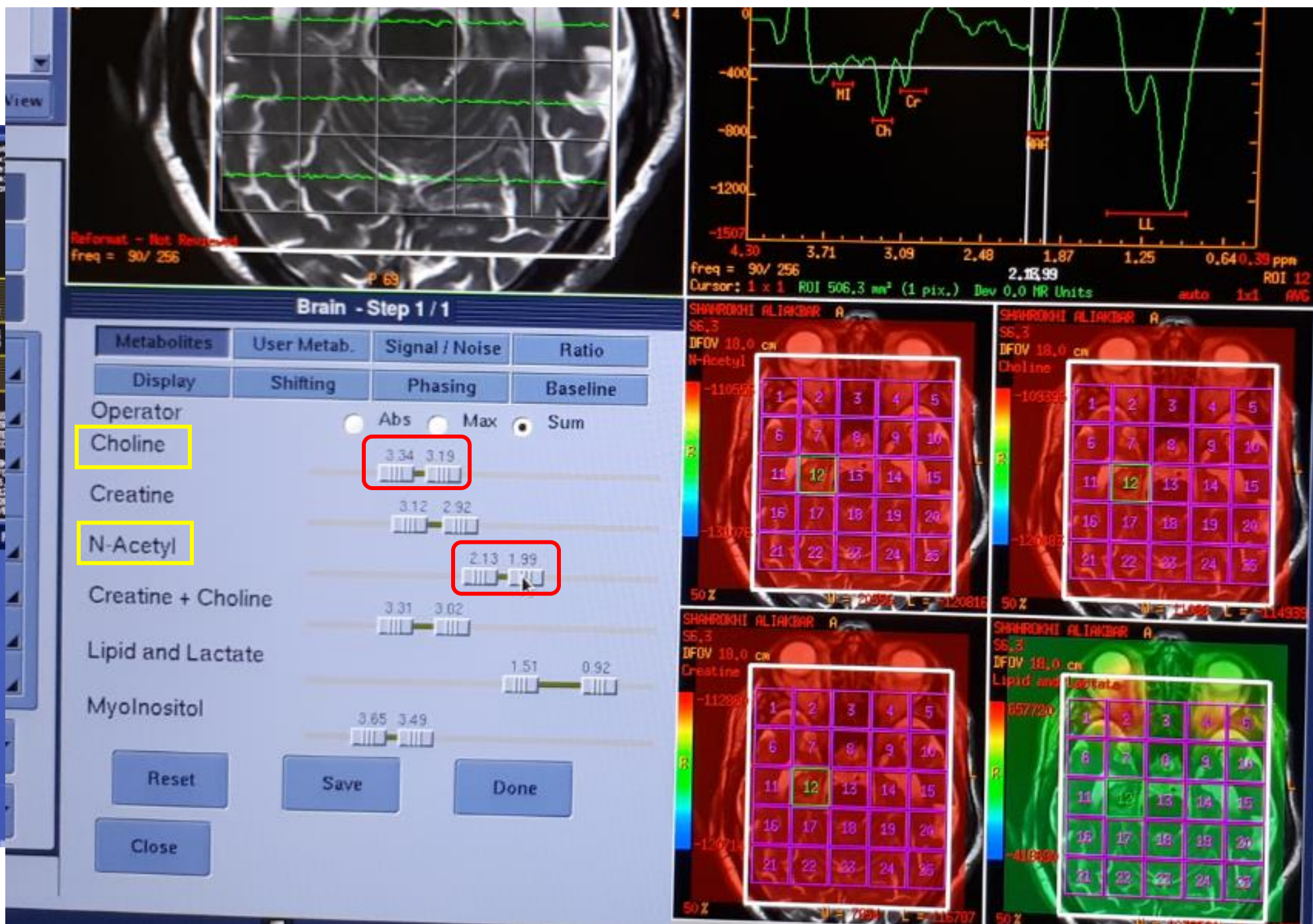


Imaging signal comes from  
water protons

Spectroscopy



Spectroscopy signal comes from  
protons in other environments



❑ عملکرد MRS بر پا

است که رابطه‌ی خ

تشدید (frequency)

❑ هرگونه ناهمگنی د

باع (VOI/Voxel)

یک فرکانس واحد می

پیامدهای ناهمگنی مید

(1) منجر به پهن‌شدگی

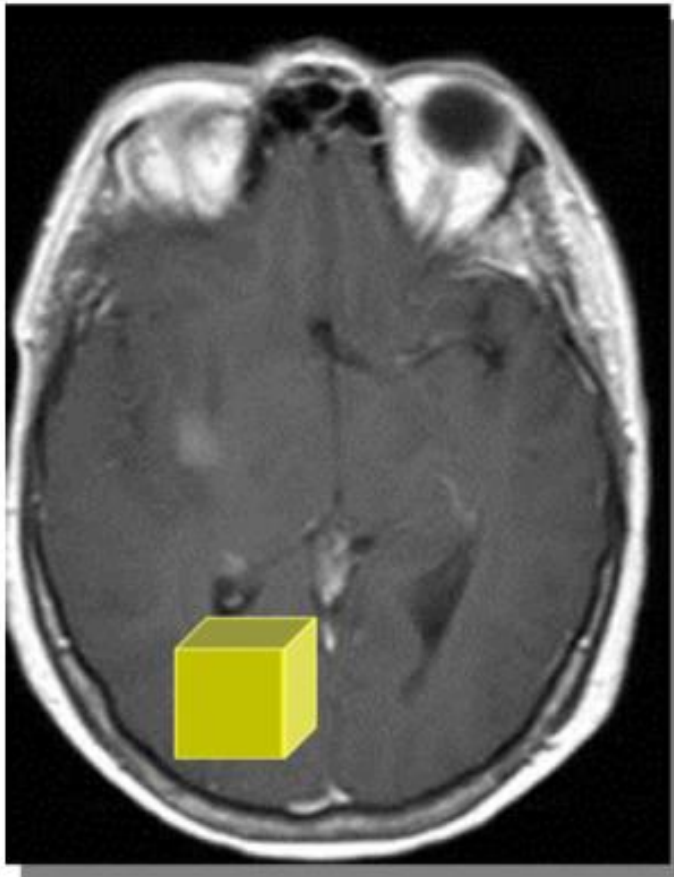
می‌شود.

(2) این پدیده باعث کاه

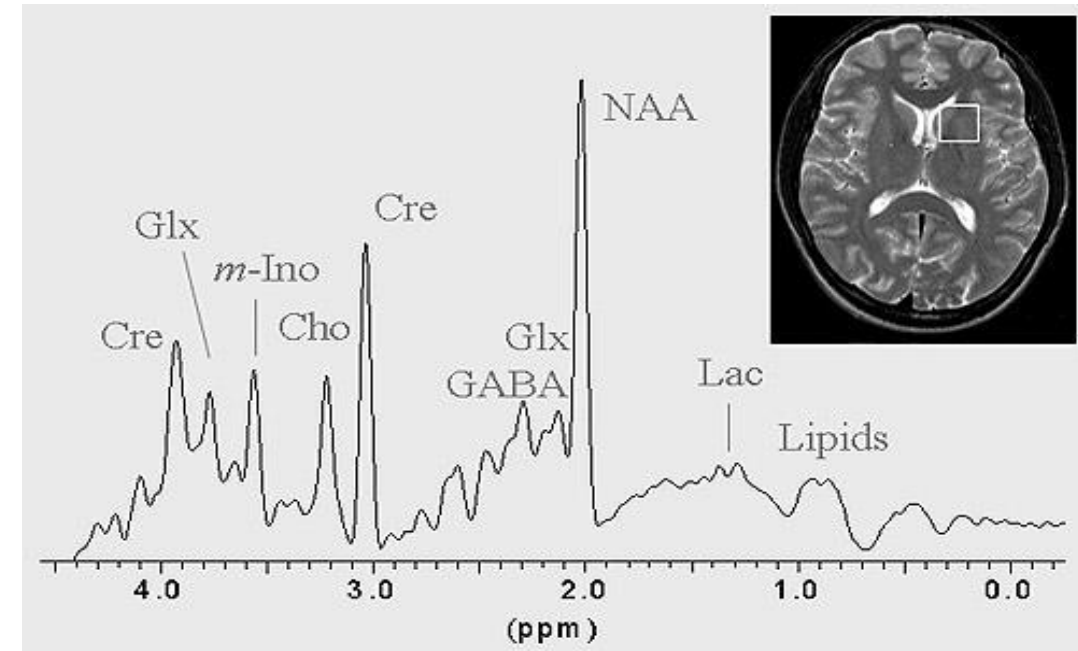
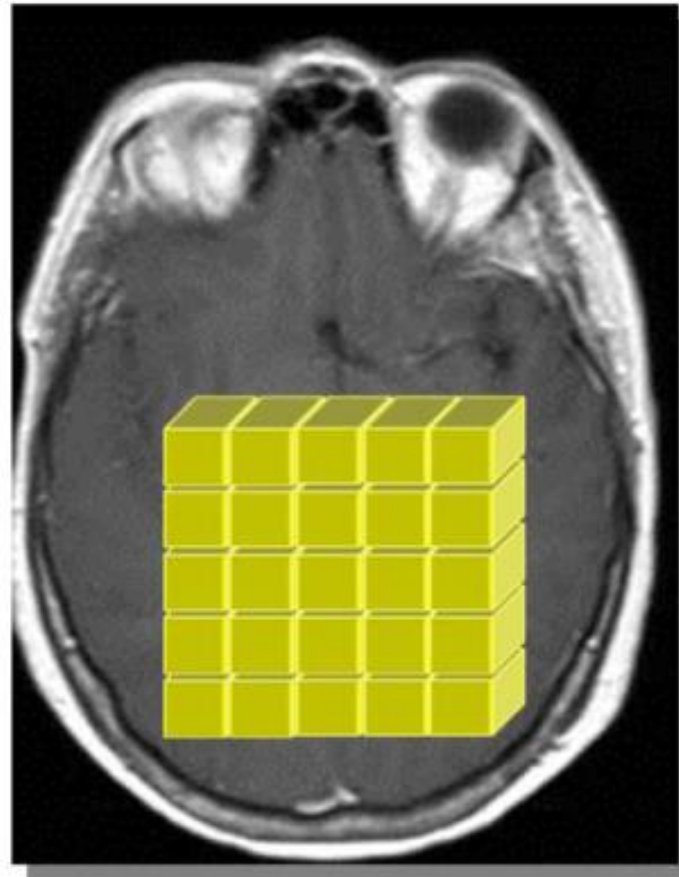
طیفی (solution)

# SINGLE VOXEL SPECTROSCOPY (SVS)

Single voxel



Multivoxel

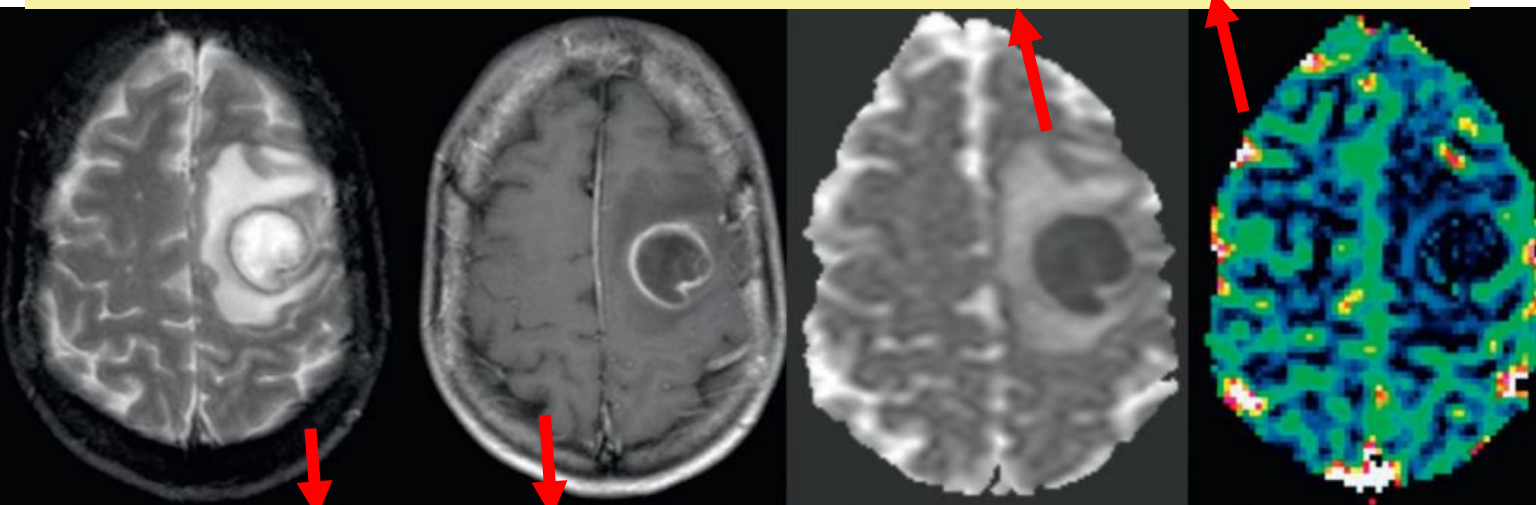


کاربردهای بالینی MRS

## مطالعه MRI و MRS یک ضایعه نکروتیک نیمکره چپ مغز (Abscess)

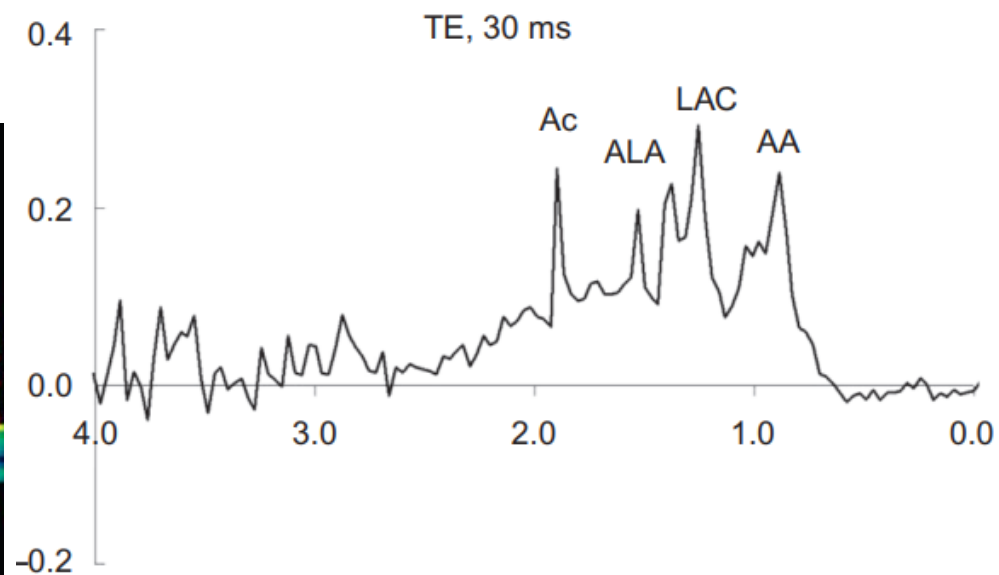
### ۲-ویژگی‌های عملکردی

- **DWI / ADC map** نشان دهنده Restricted diffusion در ضایعه = نشانه‌ی آبسه
- **Perfusion-weighted MRI** افزایش حجم خون مغزی (CBV) قابل توجه در ضایعه مشاهده نشد = تمایز از تومورهای نکروتیک



### ۱-مشخصات ساختاری در MRI

**T2W** ضایعه نکروتیک با دیواره نازک و Low intensity  
و **T1W** پس از تزریق کنتراست بیانگر Smooth enhancement در دیواره بدون nodularity.



### ۳-ویژگی‌های بیوشیمیایی در MRS

الگوی متابولیت‌های طبیعی مغز (NAA، Cr و Cho) مشاهده نشد اما پیک متابولیت‌های **Acetate (Ac)**، **Alanine (Ala)**، **Lactate (Lac)** بالا بودند.  
**نتیجه‌گیری**

حضور متابولیت‌های **Acetate (Ac)**، **Alanine (Ala)**، **Lactate (Lac)** در MRS خاص ضایعه آبسه است.

# Epilepsy

Temporal lobe epilepsy: Mesial temporal sclerosis

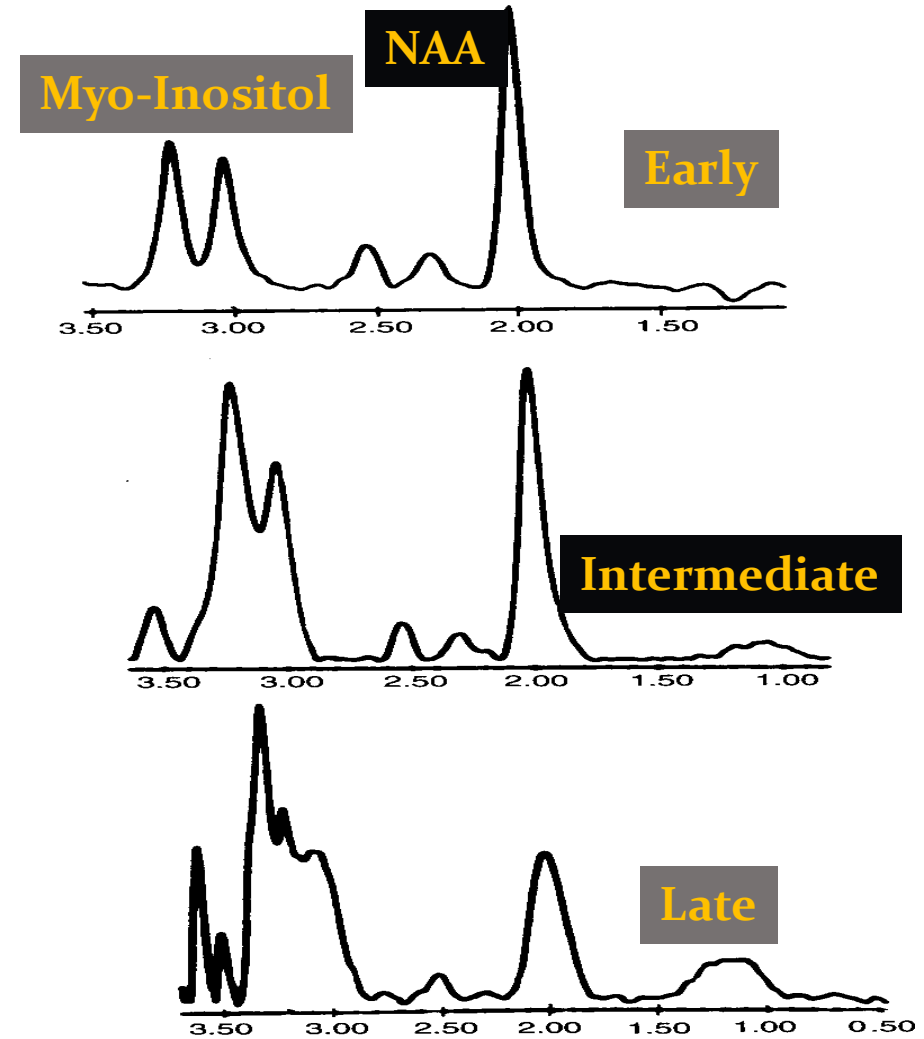
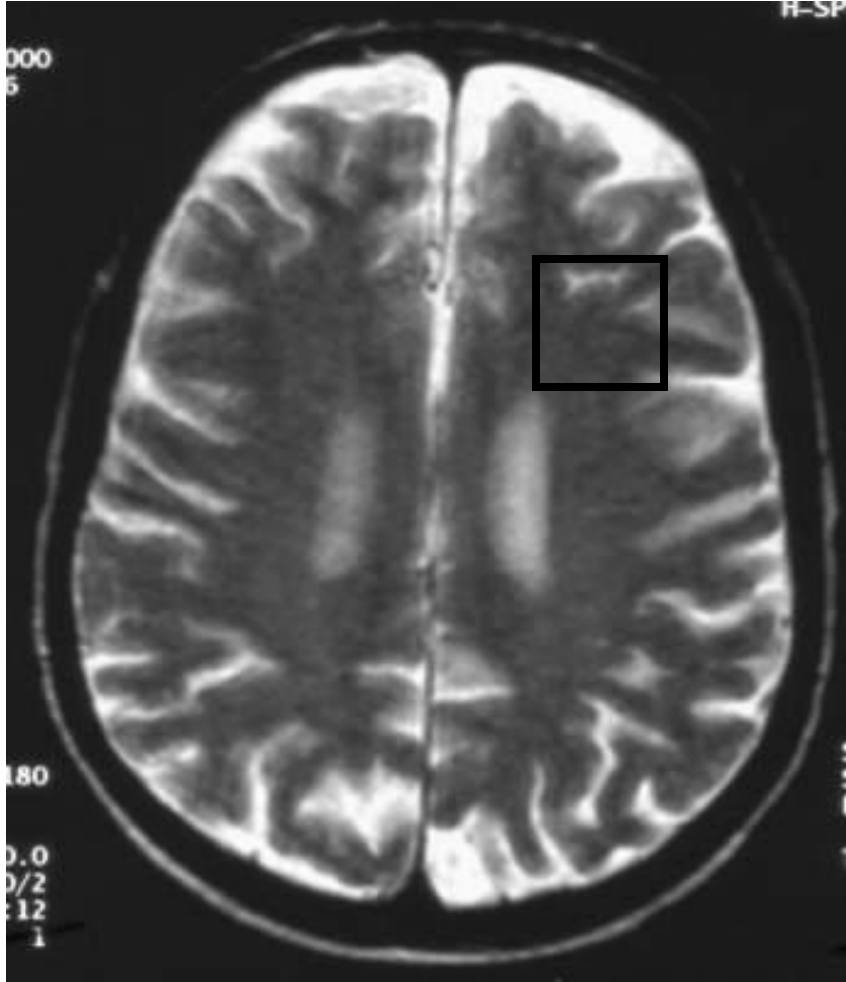
If MRI negative

To evaluate the other apparent normal hippocampal head

To predict outcome of surgery

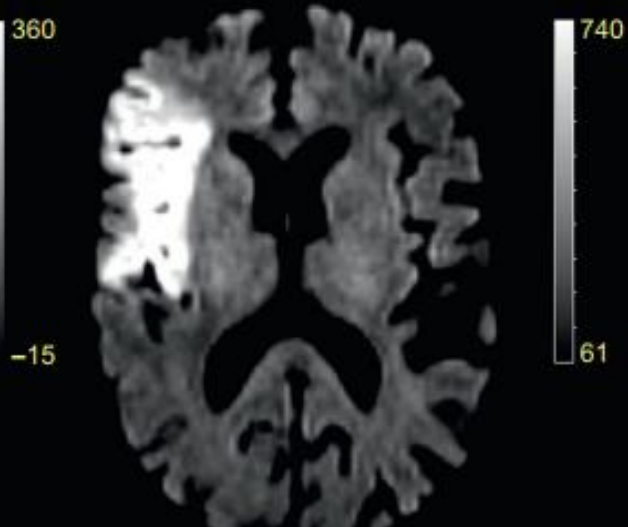
- Low NAA/Cr and NAA/Cho
- High Lac in post-ictal phase for 6 hours

# Alzheimer's Dementia

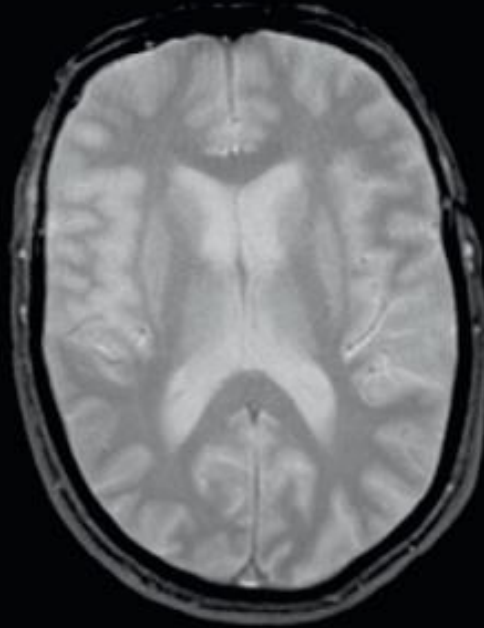


## Acute stroke MRI protocol

DWI



T2 GRE



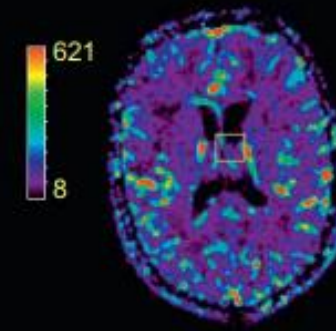
MRA



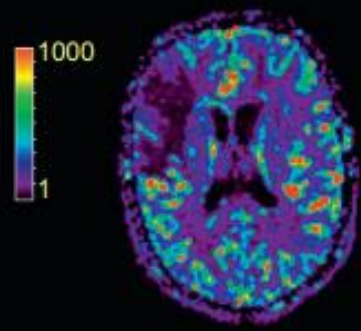
MRA شناسایی محل  
انسداد عروق

PWI

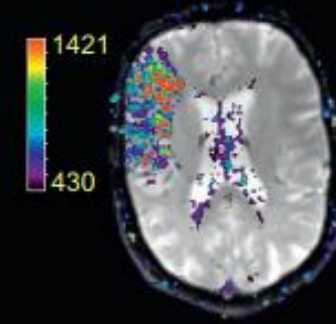
CBV



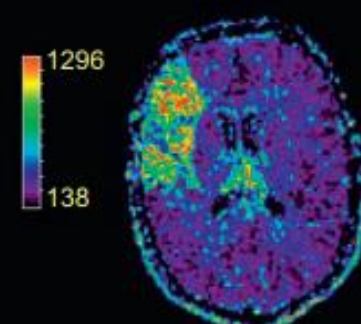
CBF



Tmax

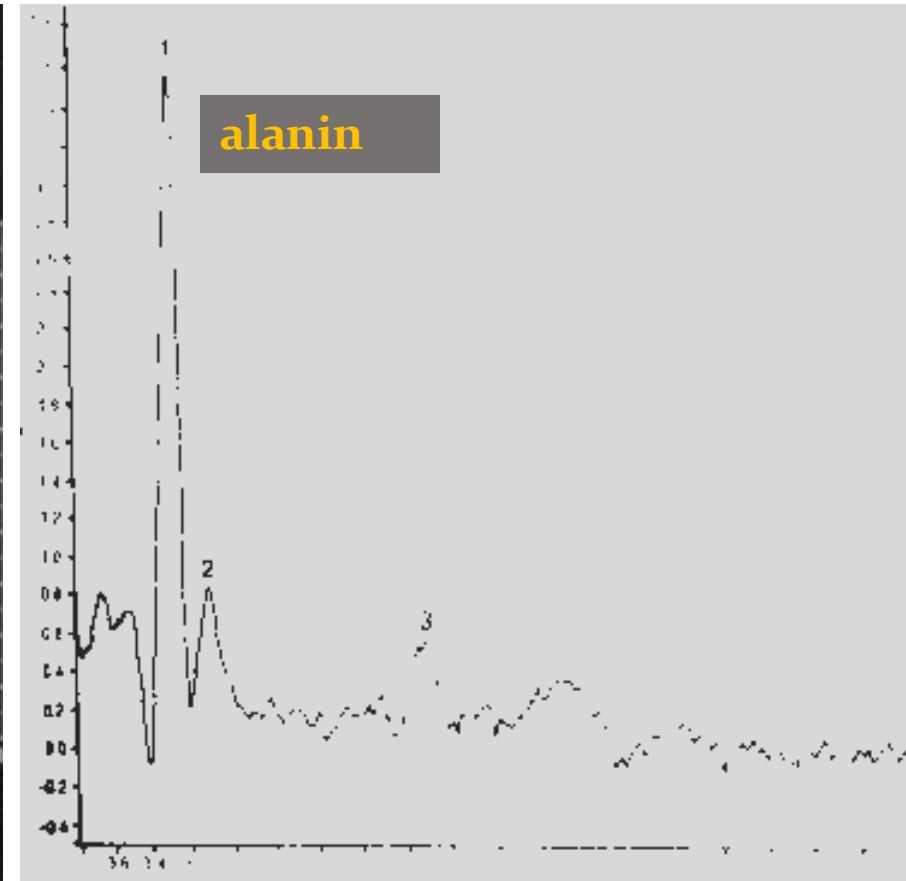
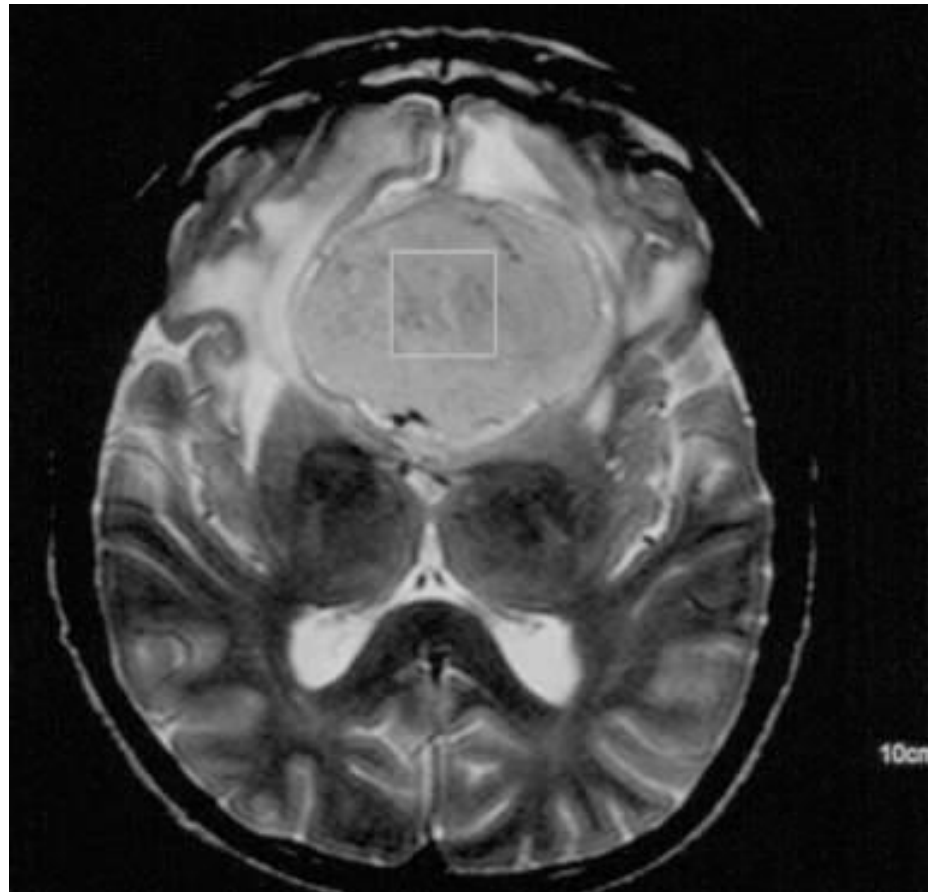


MTT



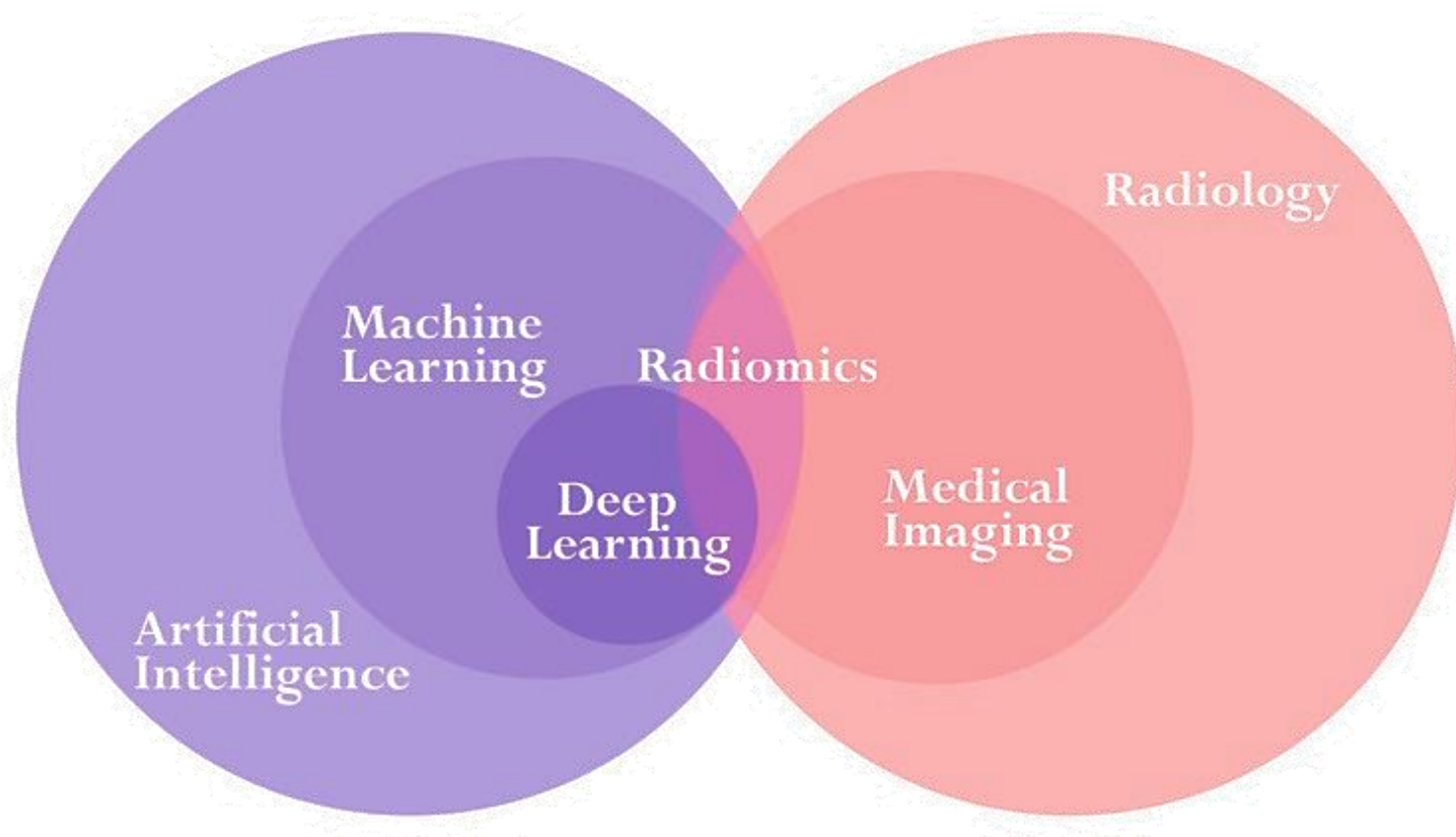
DWI استاندارد طلایی تشخیص  
هسته انفارکتوس (Infarct Core)

PWI تزریق ماده حاجب برای بررسی فاکتورهای عروق مغزی در ناحیه ایسکمیک شامل چهار نقشه:  
CBV: حجم خون مغزی.  
CBF: جریان خون مغزی.  
Tmax: زمان رسیدن به اوج تابع باقیمانده.  
MTT: میانگین زمان عبور خون (CBV/CBF)



**Meningioma have elevated Alanin**

## جایگاه هوش مصنوعی و فناوری های یادگیری ماشین در ارتقای نمایش تصاویر آناتومیک و تصویربرداری عصبی



### آزمایش بر اساس سلول های انسانی و بافت

✓ مدل های مینیاتوری سلولی و بافتی، مانند اندام ها روی تراشه و چاپ زیستی سه بعدی، از سلول های انسانی برای تقلید از عملکردها و ساختارهای اندام برای غربالگری درمان ها و آزمایش داروها استفاده می کنند.

### Organs-on-a-Chip

✓ اندام های میکروفلوئیدی (ریزسیال) روی یک تراشه دستگاه های پلیمری کوچک، شفاف و انعطاف پذیری هستند که سلول های انسانی را تشکیل می دهند و مایع را از طریق کانال های کوچک برای تقلید از جریان خون عبور می دهند. در سال ۲۰۱۰، تیمی در موسسه Wyss دانشگاه هاروارد اولین تراشه موفق سلول انسانی را توسعه دادند.

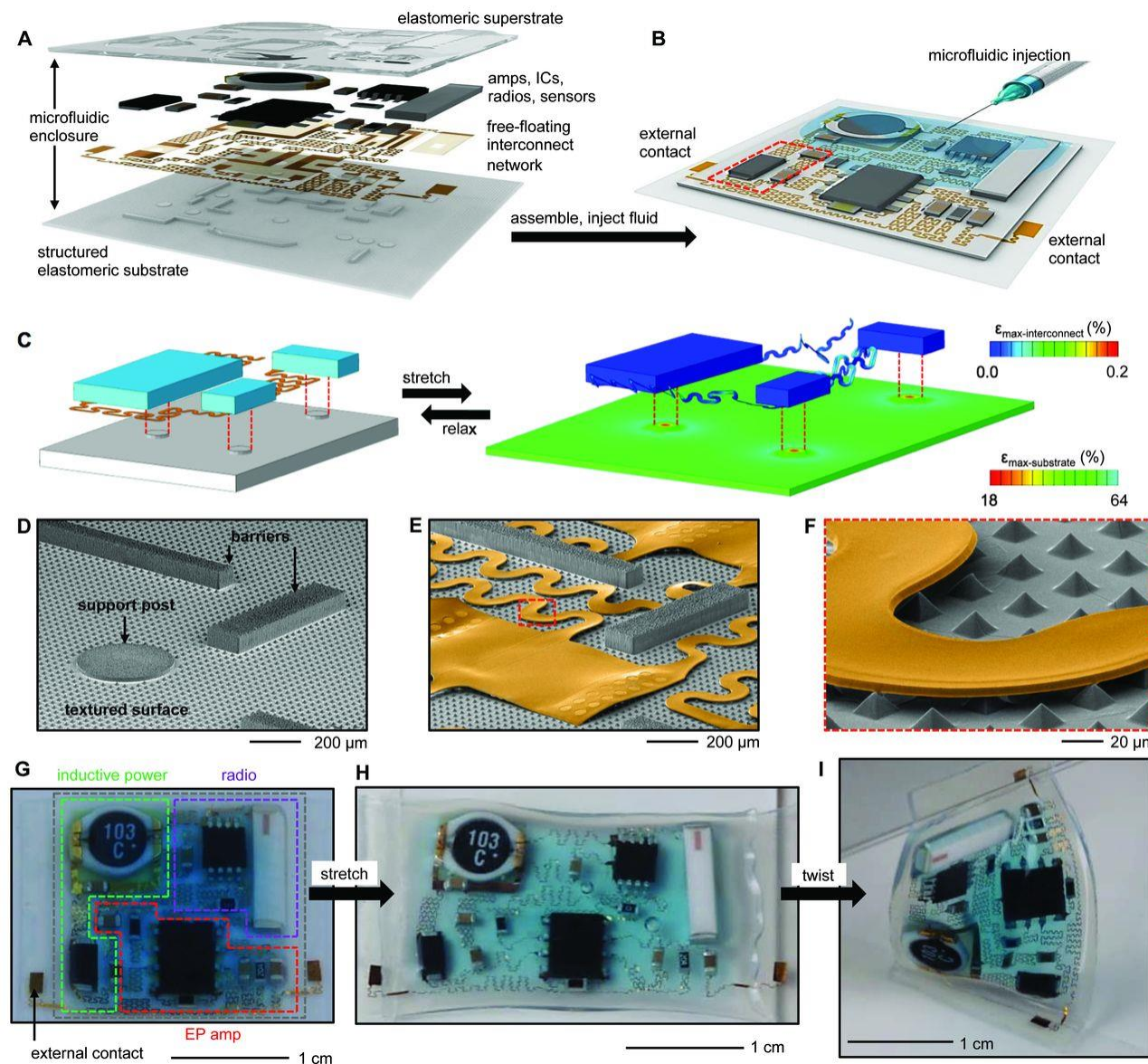
✓ اولین تراشه، **Lungs-on-a-Chip**، عملکردهای اساسی ریه مانند تنفس را انجام می داد. اکنون، محققان با ایجاد موفقیت آمیز تراشه هایی که عملکرد مشابه **کبد، معده، روده، مغز و پوست** و غیره را انجام میدهد تولید کرده اند.

✓ از آنجایی که تقریباً **۳۰ درصد** از داروها در آزمایشات بالینی انسانی به دلیل **سمیت شکست می خورند** - علیرغم داده های پیش بالینی با استفاده از مدل های حیوانی و سلولی - تراشه های بافتی به عنوان رویکردهای جدید مبتنی بر سلول های انسانی عمل می کنند که به محققان کمک می کند تا به طور دقیق تعیین کنند که یک کاندیدای درمانی چقدر در بالینی موثر است.

## Biomedical (biological) micro-electro-medical

✓ میکروفلوئیدیک به سیستمی گفته می شود که امکان دست ورزی در اندازه های میکرومتری را برای ما فراهم می کند

✓ کاربردهای ژنتیکی، پروتئینی، تشخیص مولکولی، تشخیص بیماری، مهندسی بافت، آنالیز تک سلولی و دستگاه های میکرونی با قابلیت ایمپلنت، چیپ و مدارهای میکروفلوئیدی، microarrays، microfabrication، immunoassay، تست بارداری که بسیار پر کاربرد یک نوع میکروفلوئیدی است



## مزایای سیستم میکروفلوئیدیک

- ✓ جریان مایع در این دستگاه امکان تنوع درمان برای سلول ها را می دهد
- ✓ امکان مدل سازی ریاضی برای الگوهای جریان و تجمع مواد، پیش بینی و تخمین های کمی از رفتار سلول ها و واکنش های بیوشیمیایی را فراهم می کند.
- ✓ میکروفلوئیدیک در ابعاد سلولی و حتی کوچکتر ساخته می شود به همین دلیل امکان تحقیق در مورد سلول ها و حتی دنیای کوچکتر از دنیای سلول ها و شبیه سازی پارامترهای فیزیولوژیکی را فراهم می کند.
- ✓ یکپارچگی میکروالکترونیک، میکرومکانیک و میکرواپتیک، همگی در یک دستگاه، سبب می شود تا خطای انسانی و هزینه های مورد نیاز کاهش یابد.
- ✓ میکروفلوئیدیک مقدار بسیار کمتری از مواد مورد نیاز را مصرف می کند که سبب می شود به آنالیزهای کمتری نسبت به حالت مرسوم نیاز داشته باشیم، زمان کمتری برای انجام شدن واکنش ها نیاز خواهیم داشت و مواد زائد کمتری نسبت به حالت های مرسوم تولید می شود.
- ✓ سیستم کشت سلولی میکروفلوئیدیک به علت کاهش مصرف محیط، سرم و فاکتورهای رشد، عدم استفاده از انکوباتور جایگزین کشت سلولی شده است.
- ✓ استفاده از ECM microarray برای بهینه سازی اثرات ترکیبی کلاژن، لامینین و فیبرونکتین روی سلول های بنیادی، به جای پلیت های متداول، به دلیل عملکرد بهتر و بازده بالاتر و مصرف کمتر واکنش دهنده های گران قیمت، مناسب تر است.

## کاربرد سیستم میکروفلوئیدیک

- ✓ میکروفلوئیدیک ها برای مطالعه اتصالات سلولی مانند **Gap junction** استفاده میشود
- ✓ تمایز سلول های بنیادی با استفاده از گرادیان میکروفلوئیدیک فاکتورهای رشد محرک اندودرم، مزودرم و اکتودرم
- ✓ سنجش حرکت اسپرم، انتخاب اسپرم و نیز جلوگیری از پلی اسپرمی در IVF
- ✓ کاشت حلزون گوش داخلی برای انتقال بهتر اصوات.
- ✓ از تتوهای الکترونیک برای اندازه گیری دما و بیوالکتریسیته پوستی استفاده می شود.
- ✓ میکروالکترودهای قابل ایمپلنت (ارتباط با سیستم عصبی بدن برای ثبت و ارسال سیگنال های زیستی-الکتریکی به منظور مطالعه بیماری)

## چاپ زیستی بافت Tissue Bioprinting

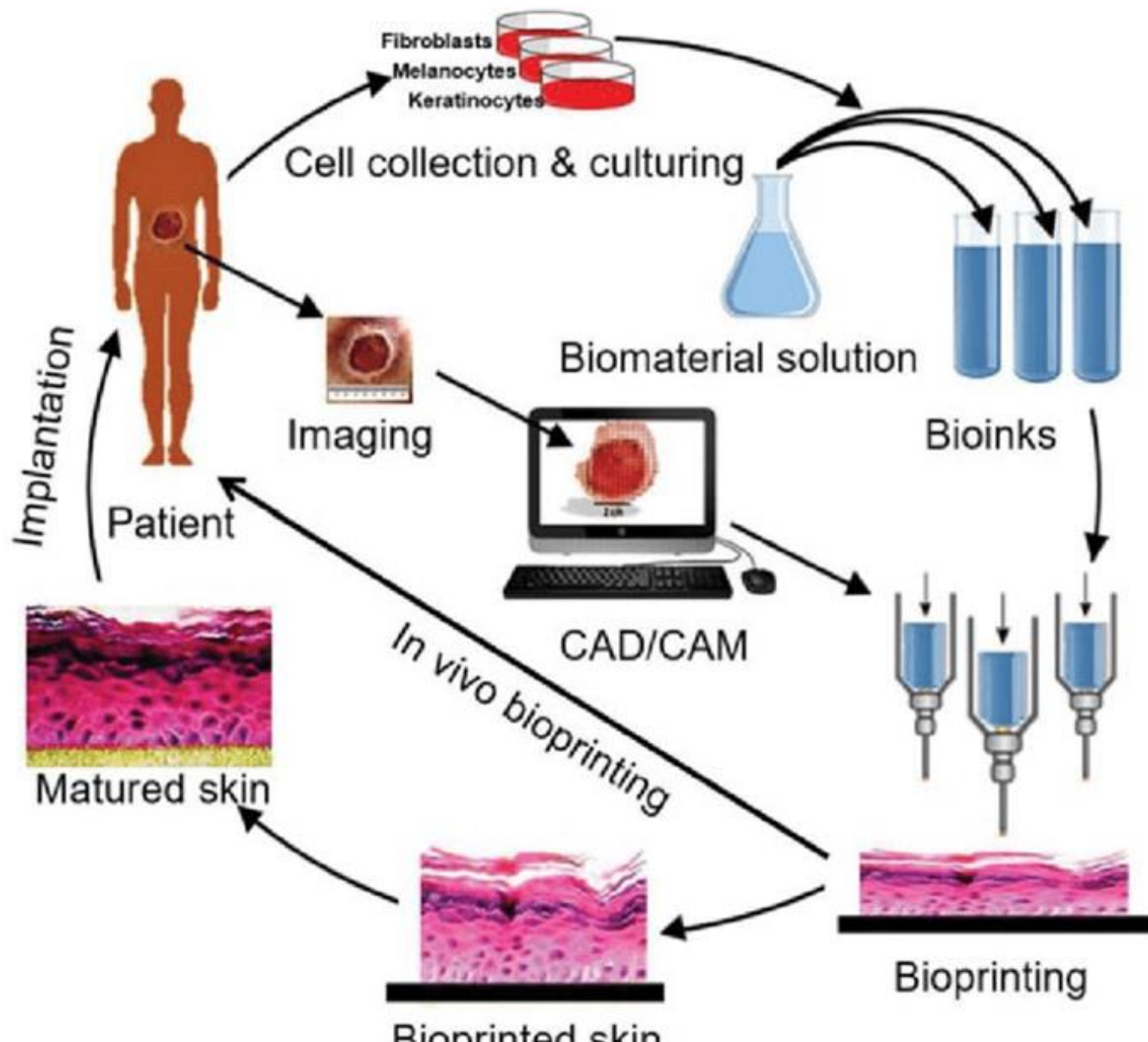
✓ چاپ زیستی بافت سه بعدی (Three-dimensional (3D) tissue bioprinting) یک پیشرفت علمی انقلابی در کشف داروهای جدید است.

✓ مدل های بافتی تولید شده با این روش، ویژگی های بافت های زنده انسان را تقلید می کنند و بر روی میکروپلیت ها برای آزمایش سمیت و اثربخشی داروها یا سایر روش های درمانی ساخته می شوند.

✓ Tissue Bioprinting با بهره گیری از مهندسی بافت، مدل های بافتی مرتبط با بیماری را تولید می کند که می تواند شکاف قابل پیش بینی بین نتایج حاصل از سنجش های مبتنی بر سلول های دوبعدی را کاهش دهد

✓ در پیوند و تولید بافت ها با اندازه بزرگ و در کشت سلول و بافت، زنده ماندن سلولها، عروقی شدن و مهاجرت سلولی عوامل عدم موفقیت پیوند هستند. مخصوصاً عدم تشکیل سریع عروق که بافت از تغذیه محروم میشود، بنابراین برای تحقق کاربردهای in vivo چاپ زیستی سه بعدی باید توسعه یابد.

## The 3D bioprinting process of skin tissue



### نحوه عملکرد چاپگر سه بعدی

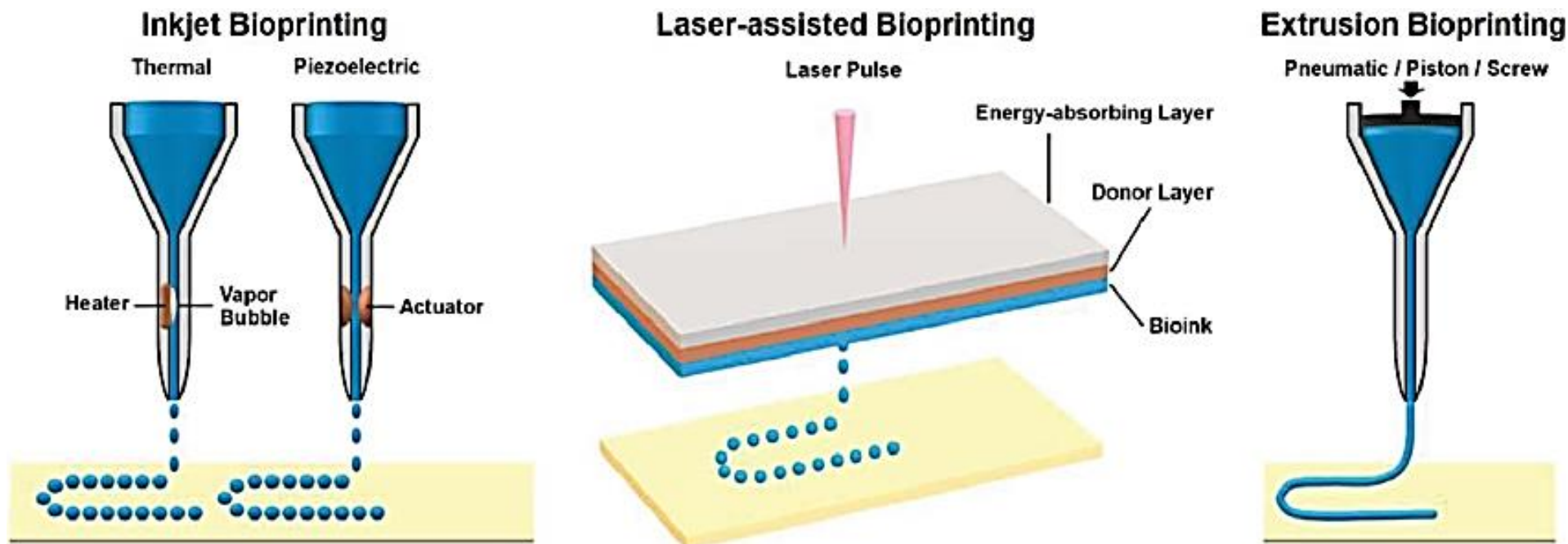
- ✓ برای چاپ زیستی یک بافت، سلول های مختلف از بیمار جمع آوری شده و کشت می شوند.
- ✓ سپس با یک بیومتریال مناسب مخلوط شده و جوهر زیستی bioink تشکیل شده به سیستم چاپ زیستی وارد می شود.
- ✓ فرآیند چاپ زیستی سه بعدی با الگوی سه بعدی کامپیوتری CAD/CAM از بافت های انسانی مورد نظر صورت میگیرد
- ✓ در نهایت بافت تولید شده به بیمار پیوند می شود.

## Most common bioinks and their applications

| Bioinks                   | Cell/Tissue Type                |
|---------------------------|---------------------------------|
| Alginate                  | Chondrocyte, cartilage          |
| Collagen                  | Hepatocytes                     |
| Fibrin                    | Skeletal Muscle, Neural Tissues |
| Hyaluronic acid           | Fibroblasts, bone cells         |
| Poly(ethylene glycol)-PEG | Fibroblasts, cartilage          |
| Gelatin                   | Bone, cartilage                 |

## روش های جایگزین آزمایش روی حیوانات Tissue Bioprinting

- ✓ چاپ زیستی مبتنی بر جوهر افشان: از فرآیند مرسوم جوهر افشان پرینترهای رومیزی جوهرافشان استفاده می کند و قطرات محلول های رقیق با یک چاپگر غیر تماسی پخش می شوند. فن آوری جوهرافشان Drop Demand معمولاً برای کاربردهای چاپ زیستی با فناوری های چاپ حرارتی، پیزوالکتریک، الکترواستاتیک و الکتروهایدرودینامیک استفاده می شود.
- ✓ چاپ زیستی به کمک لیزر: از لیزر به عنوان منبع انرژی برای قرار دادن بیومتریال بر روی یک بستر استفاده می کند. این تکنیک به طور عمده دارای سه بخش است. یک منبع لیزر پالسی، یک لایه فیلم فلزی و یک بستر دریافت کننده.
- ✓ چاپ زیستی مبتنی بر اکستروژن یا پیستون: ترکیبی از یک پیستون پخش کننده سیال و یک سیستم رباتیک خودکار است. یک سیستم رسوب گذاری مواد زیستی را آزاد می کند و تمام فرآیند تحت کنترل یک کامپیوتر است. چاپ زیستی مبتنی بر اکستروژن دارای مزایایی مانند ساخت سریع، یکپارچگی ساختاری بهتر و سازگاری نرم افزار CAD است



Common used bioprinting type: (a) Inkjet bioprinting, (b) Laser-assisted bioprinting, (c) Extrusion bioprinting

- ✓ بافت ها و اندام های پرینت شده زیستی سه بعدی جایگزین های عالی برای کشت های سلولی و مدل های حیوانی به عنوان پلتفرم های مصنوعی هستند. این فناوری قبلاً برای ساخت و پیوند بافت های مهم مانند استخوان، پوست، بافت قلب استفاده شده است.
- ✓ تشکیل مدل چاپ زیستی سه بعدی جایگزین مناسب کشت در هیدروژل ها، کروی ها (spheroids)، غشاها (membranes)، داربست های متخلخل سه بعدی (3D porous scaffolds)، داربست های الیافی سه بعدی (3D fibrous scaffolds) است.
- ✓ کاربرد پرینت زیستی سه بعدی در دندانپزشکی، ساخت مدل های بافت و اندام، ساخت دستگاه های پزشکی، ساخت مدل های تشریحی و فرمول های دارویی، درمان اختصاصی بیماران سرطانی از طریق تقلید از مدل های آزمایشگاهی با شرایط واقعی سرطان، ارتوپدی، گوش و حلق و بینی، قلب و عروق است.
- ✓ یکی از مهم ترین چالش های پرینت زیستی سه بعدی، چاپ زیستی درجا **in situ bioprintability** که به عنوان چاپ سلول ها و بیومواد به طور مستقیم بر روی بیمار است
- ✓ جوهرهای زیستی جدید به منظور استفاده به عنوان داربست های جدید یا کاربردهای سلولی و بافتی منحصر به فرد در حال پیشرفت هستند.
- ✓ با این پیشرفت ها، فناوری چاپ زیستی سه بعدی یک رویکرد انقلابی در پزشکی خواهد بود

✓ برای تحقیقات در زمینه اختلالات عصبی ناهمگن و پیچیده خاص انسان (مانند **بیماریهای عصبی و روان پزشکی**) به مدل های بافت عصبی انسان در شرایط آزمایشگاهی ، **قابل تکرار و استاندارد شده** وجود دارد.

✓ ساخت بافت های عصبی سه بعدی با استفاده از **سلول های بنیادی مشتق شده از انسان و بقای بالا** در 3Dbioprinting مورد توجه است (جدول

زیر)

| Year | Ref.                                   | Cell type                        | Printing technique                                   | Materials                                                       | Cell viability % |
|------|----------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------|
| 2020 | Sharma <i>et al.</i> <sup>82</sup>     | NPC                              | Microfluidics-based                                  | Fibrin, alginate, chitosan, calcium chloride, thrombin, genipin | ~90-95           |
| 2019 | Fantini <i>et al.</i> <sup>83</sup>    | NSC iPSC<br>Neuroblastoma        | Extrusion printing                                   | Alginate, gelatin                                               | ~100             |
| 2019 | Abelseth <i>et al.</i> <sup>85</sup>   | NA                               | Microfluidics-based                                  | Fibrin, alginate, chitosan, calcium chloride, thrombin, genipin | ~85-95           |
| 2019 | Salaris <i>et al.</i> <sup>79</sup>    | Cortical neurons,<br>glial cells | Extrusion printing<br>with microfluidic<br>printhead | Matrigel, alginate                                              | ~70-80           |
| 2018 | De la Vega <i>et al.</i> <sup>86</sup> | NPC                              | Microfluidics-based                                  | Fibrin, alginate, chitosan, calcium chloride, thrombin, genipin | ~80-95           |
| 2018 | Joung <i>et al.</i> <sup>87</sup>      | NPC, OPC                         | Extrusion printing                                   | GelMA, GEL/FIB, Matrigel                                        | ~75              |
| 2018 | Ho <i>et al.</i> <sup>84</sup>         | Neural crest cells               | Extrusion printing                                   | Polyurethane (PU)                                               | ~65              |
| 2017 | Gu <i>et al.</i> <sup>80</sup>         | iPSC                             | Extrusion printing                                   | Alginate, carboxymethyl-chitosan,<br>agarose                    | high             |
| 2016 | Gu <i>et al.</i> <sup>20</sup>         | NSC                              | Extrusion printing                                   | Alginate, carboxymethyl-chitosan,<br>agarose                    | ~75-90           |

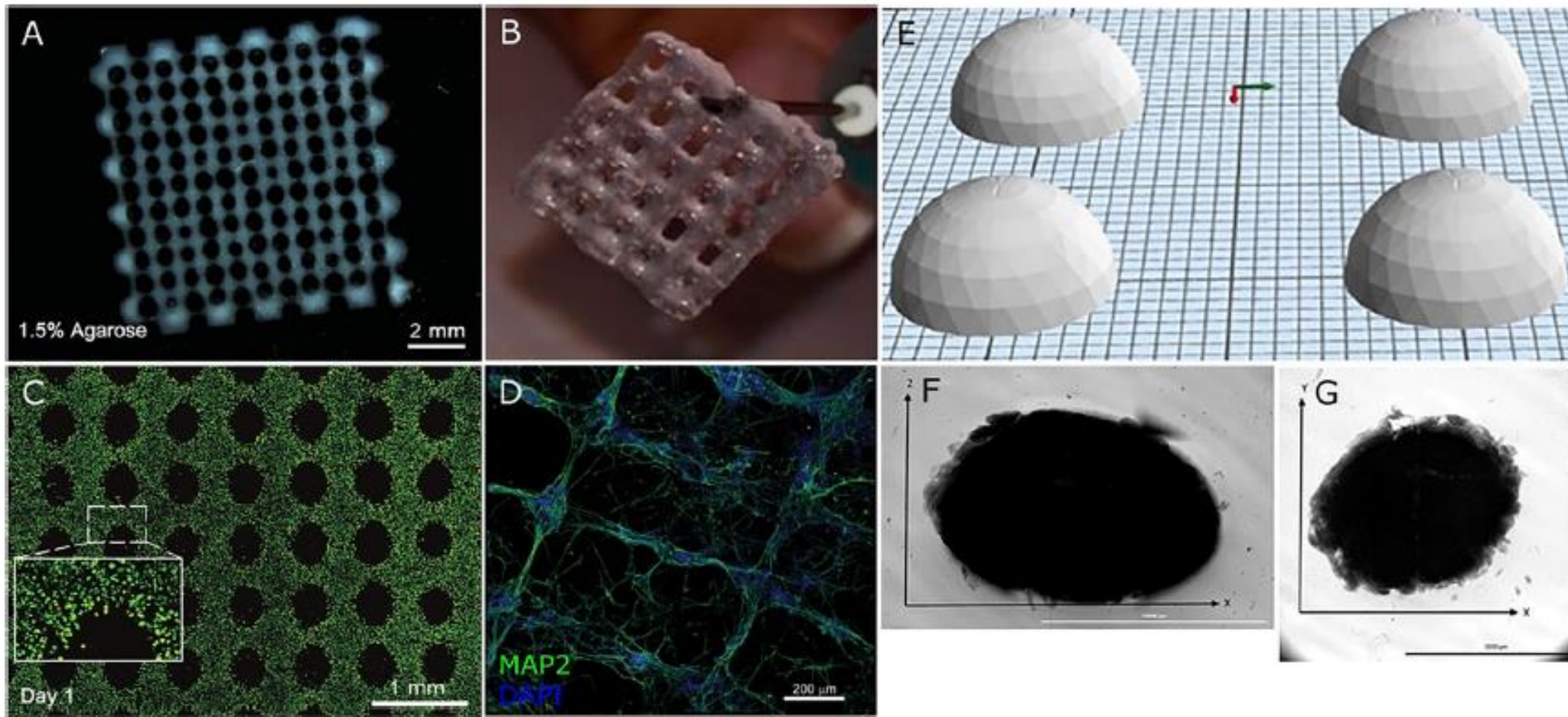


**FIG. 3.** Selected examples of 3D bioprinted neural scaffolds. (a and b) Cross-hatch, macroporous structures containing (a) NSCs in an Al/Ag/CMC-based hydrogel.<sup>20</sup> (b) Neuroblastoma cells in an Al/Gel hydrogel.<sup>20,83</sup> (c) Live-dead (green/red) cell staining within a cross-hatch structure of an Al/Ag/CMC-based hydrogel containing iPSCs.<sup>80</sup> (d) Neuronal alignment within a cross-hatch scaffold of a Matrigel/Al hydrogel.<sup>79</sup> (e and f) A printed dome-like structure of an Al/chitosan-based hydrogel,<sup>82</sup> with (e) showing CAD images and (f and g) showing a printed, NPC-laden dome structure. Reproduced with requisite permissions from Gu *et al. Adv Healthcare Mater.* **5**, 12 (2016) and *Ibid.* **6**, 17 (2017). Copyright 2016 and 2017 Wiley-VCH, respectively, and Sharma *et al. Front. Bioeng. Biotechnol.* **8** (2020), Fantini *et al. Cells* **8**, 8 (2019), and Salaris *et al. J. Clin. Med.*, **8**, 10 (2019). Copyright 2020, licensed under a Creative Commons Attribution (CCBY) License. Al = alginate, Ag = agarose, CMC = carboxymethyl-chitosan, and Gel = gelatin.

# روش های جایگزین آزمایش روی حیوانات Tissue Bioprinting

## A 3D printed human ear with nanofibrillated cellulose/alginate

نمایش شماتیک منابع طبیعی اصلی برای به دست آوردن جوهرهای زیستی مناسب برای طراحی داربست های چاپ زیستی سه بعدی برای مهندسی بافت غضروف (A). یک گوش انسان با چاپ سه بعدی با سلولز/آلژینات نانوفیبریل شده. (B) داربست چاپ سه بعدی آلژینات-دی-آلدهید/ژلاتین. (C) داربست اسید هیالورونیک متاکریله شده با چاپ سه بعدی (D) داربست چاپ سه بعدی ساخته شده از چیتوزان

### NATURAL POLYMERS

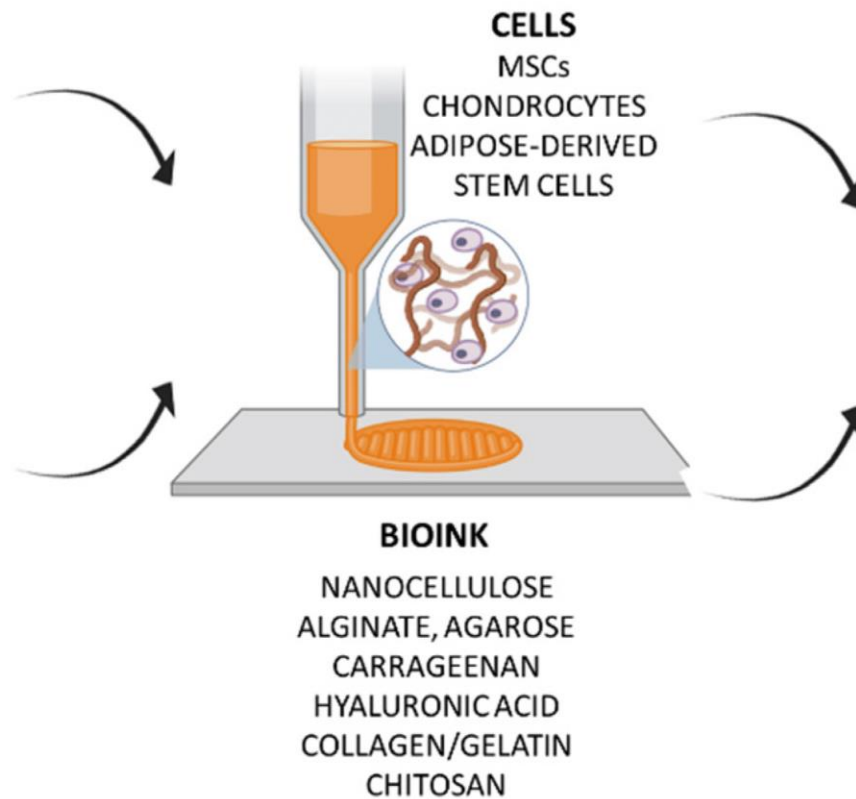
#### LAND ORIGIN



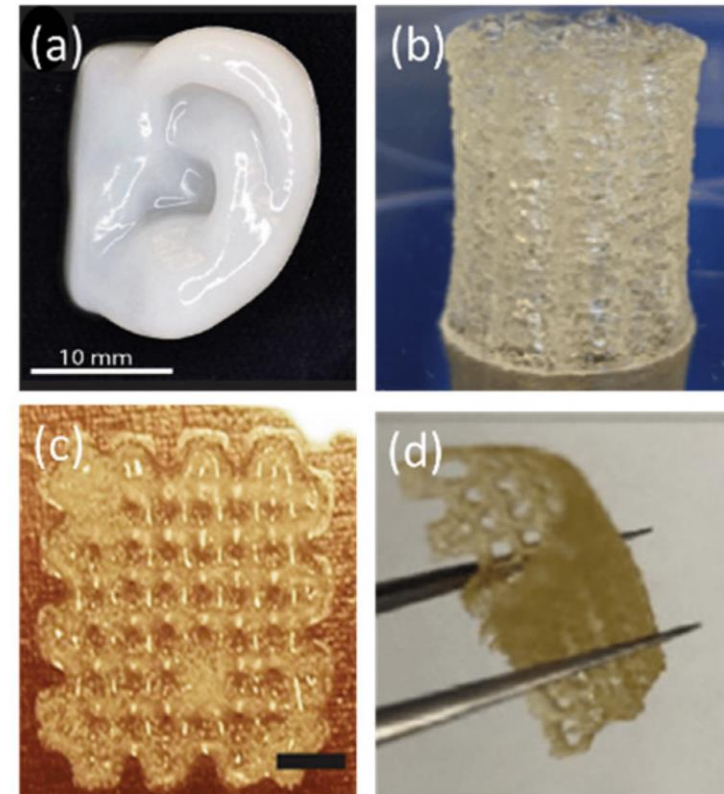
#### MARINE ORIGIN



### 3D BIOPRINTING FOR CTE

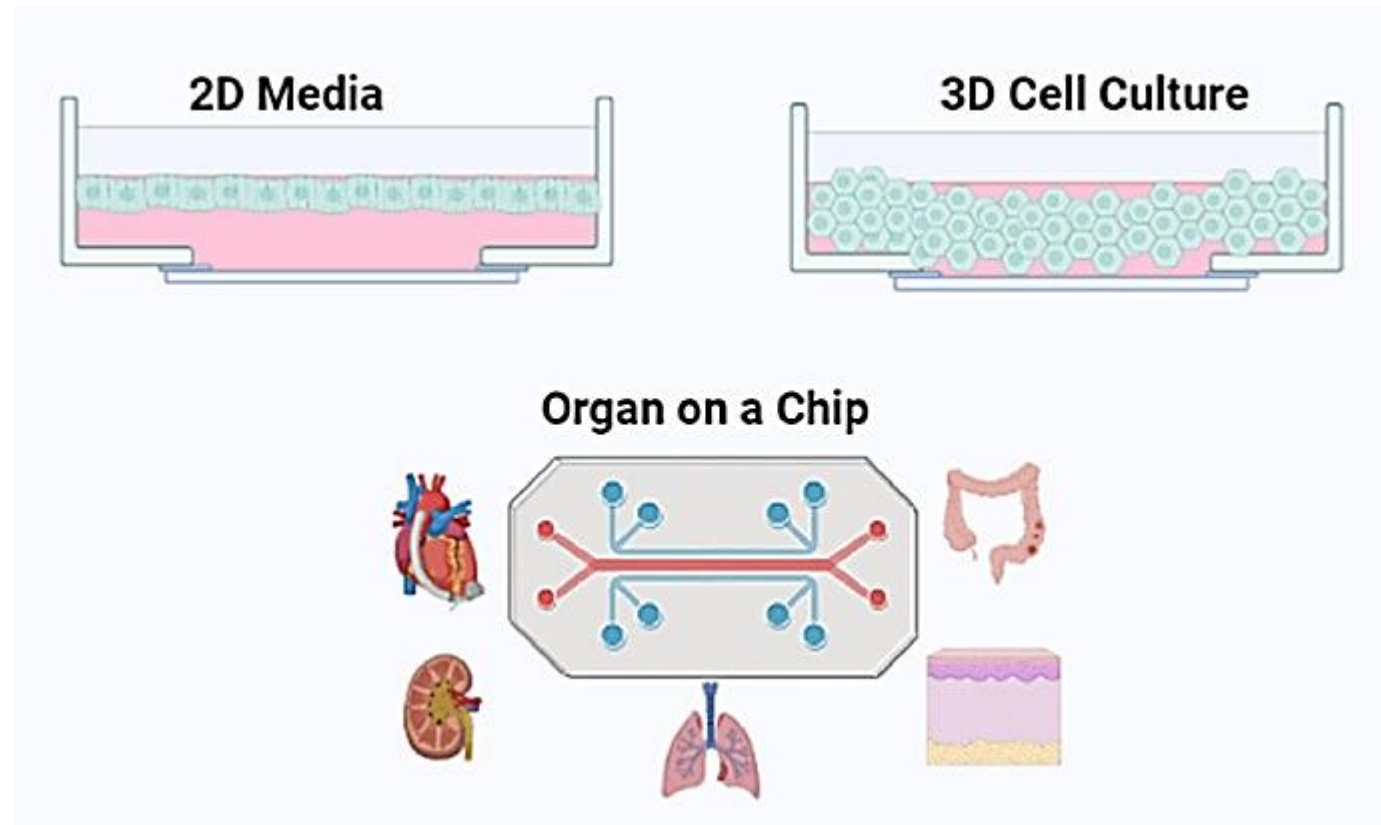


### 3D PRINTED SCAFFOLDS



# Organ-on-a-chip and biological chip

✓ اندام روی تراشه (OOAC) یک پلت فرم بیومیمتیک جدید در مقیاس میکرو است که به بازتولید محیط فیزیولوژیکی اندام های انسان کمک می کند. این فناوری شامل زیست شناسی سلولی، مهندسی و علوم مواد برای شبیه سازی بافت های بدن *in vivo* می شود.



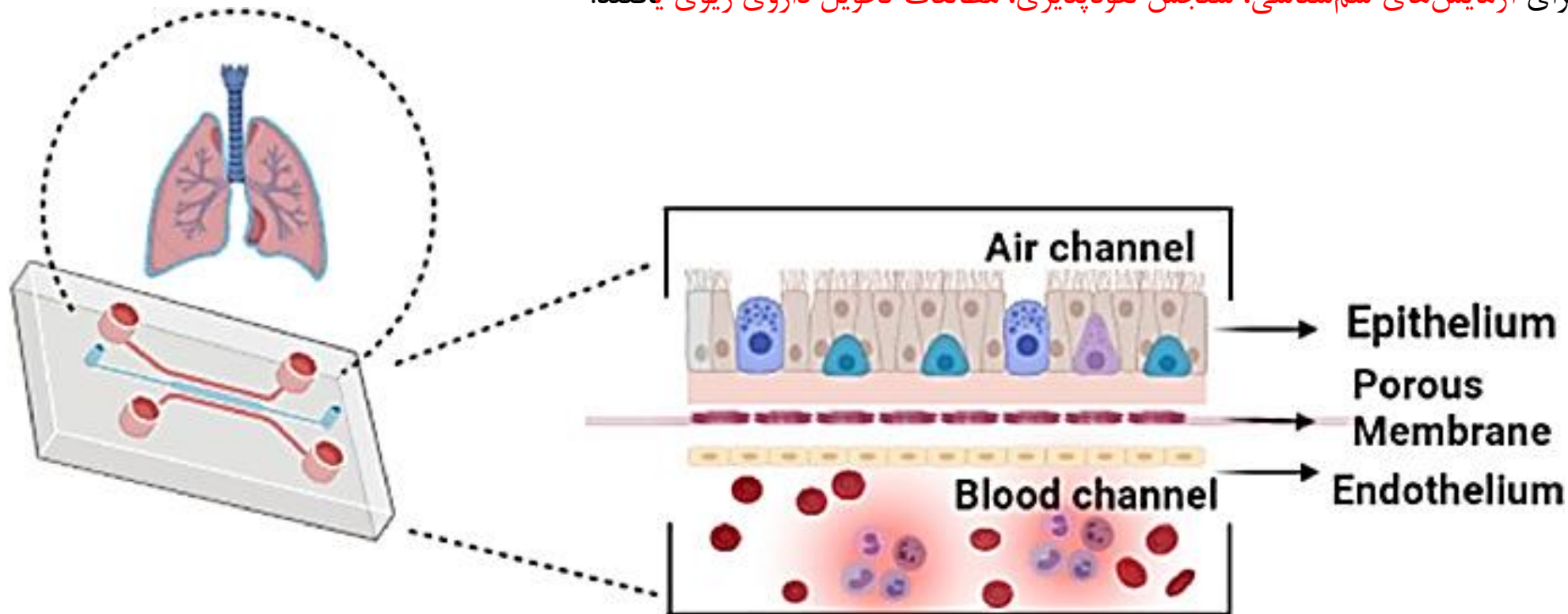
| برنامه های کاربردی / مدل                                                                        | اندام روی یک تراشه |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| مدل ادم ریوی، محیط in-vivo برای راه های هوایی انسان، مدل برای عفونت ویروسی                      | ریه روی تراشه      |
| عملکرد سد خونی مغز، شبکه عصبی                                                                   | مغز روی یک تراشه   |
| تحریک الکتریکی، الکتروفیزیولوژی قلب و بیماری های مختلف قلبی                                     | قلب روی یک تراشه   |
| سنتز پروتئینهای کبدی                                                                            | کبد روی یک تراشه   |
| سمیت کلیوی ناشی از دارو، فیلتراسیون گلومرولی                                                    | کلیه روی تراشه     |
| تست انتشار پوستی، مطالعات سم شناسی، تست اثربخشی، بهبود زخم، التهاب، ترمیم، پیری و مطالعات استرس | پوست روی یک تراشه  |
| فارماکوکینتیک دارو، اثر متقابل میکروبی میزبان و روده و متابولیسم تغذیه                          | روده روی یک تراشه  |

## روش های جایگزین آزمایش روی حیوانات Organ-on-a-chip

✓ سیگار کشیدن علت اصلی تشدید بالینی در بیماران مبتلا به آسم و بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) است.

✓ Benam و همکاران تراشه ای ابداع کردند که دود را به داخل و خارج تراشه عبور می دهد تا تأثیر سیگار کشیدن بر ریه ها را بررسی کند. آنها تأیید کردند که نتایج تجربی به دست آمده با استفاده از مدل ریه روی یک تراشه (lung on chip) به نتایج آزمایشات حیوانی نزدیک است.

✓ شرستا و همکاران مدل ریه ساده را روی یک مدل تراشه ساخته اند که می تواند محیط in-vivo راه هوایی را شبیه سازی کند. آنها زنده ماندن سلولی، ترشح مخاط، نفوذپذیری سلولی و بیان P-GP (گلیکوپروتئین P نقش مهمی در جذب و دفع دارو ایفا می کند) را روی سطح سلول آزمایش کردند و نتایج امیدوارکننده ای را برای آزمایش های سم شناسی، سنجش نفوذپذیری، مطالعات تحویل داروی ریوی یافتند.



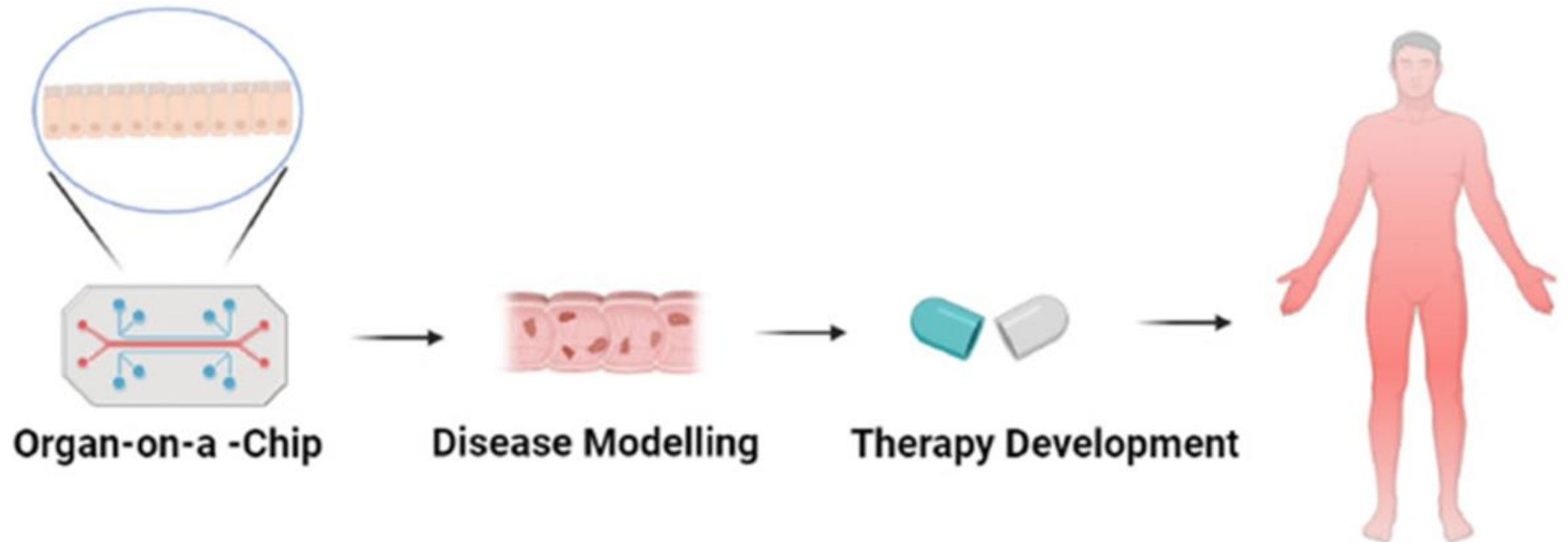
شماتیک ریه روی تراشه که دو بخش را نشان می دهد - کانال هوا و کانال خون که شبیه ریه انسان است.

## روش های جایگزین آزمایش روی حیوانات Organ-on-a-chip

✓ راه هوایی انسان روی یک تراشه برای ارزیابی استفاده از داروها برای COVID-19 استفاده شد.

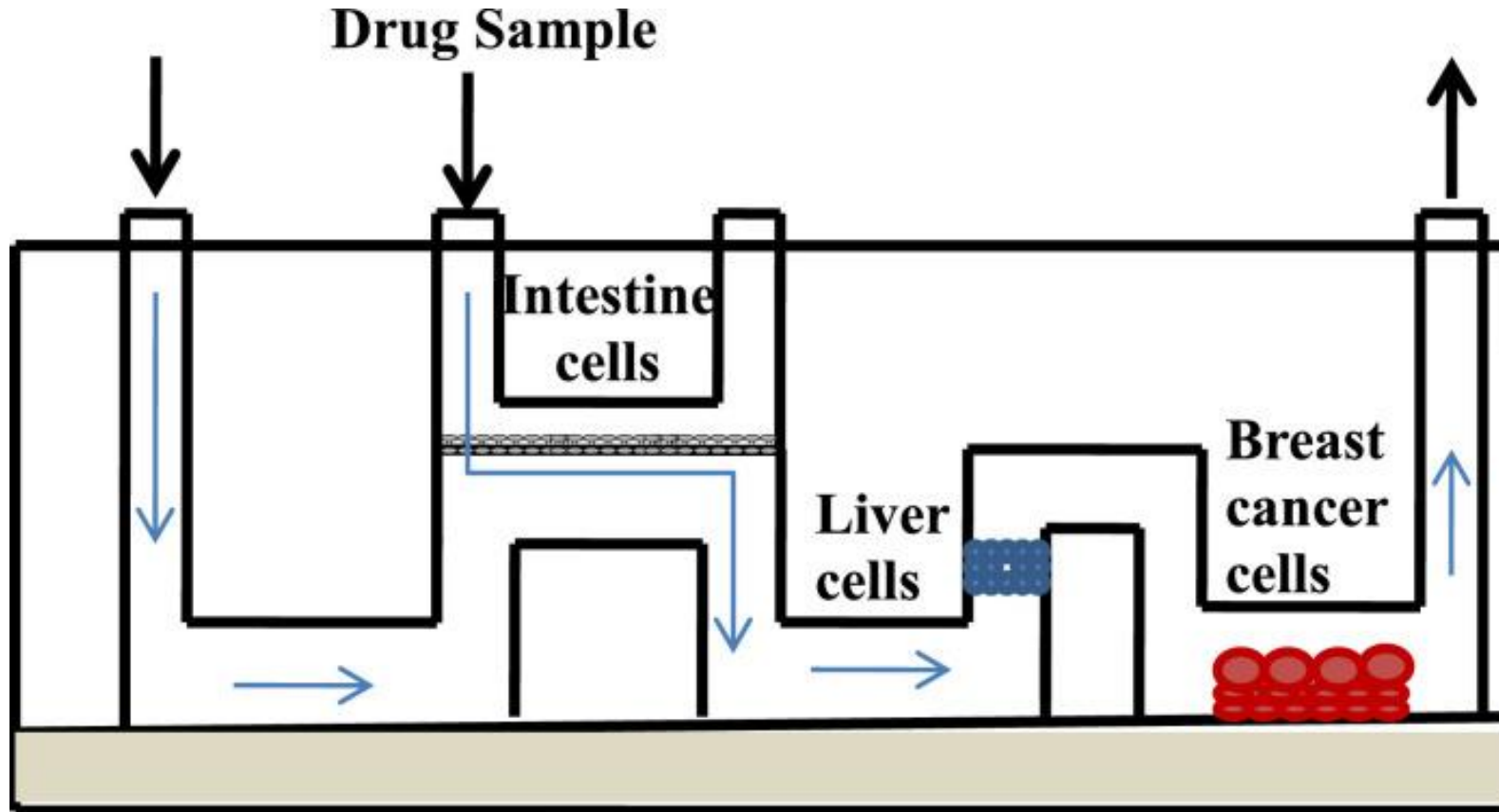
✓ این مدل برای عفونت ویروسی، تولید سیتوکین و سلول های ایمنی در گردش با استفاده از اپیتلیوم برونش انسان و اندوتلیوم ریوی تشکیل شد.

✓ داروهایی مانند نافاموستات، اولستامیویر، آمودیاکین و هیدروکسی کلروکین علیه سندرم حاد تنفسی کاذب کروناویروس ۲ (SARS-CoV-2) و آنفلانزای A مورد مطالعه قرار گرفتند

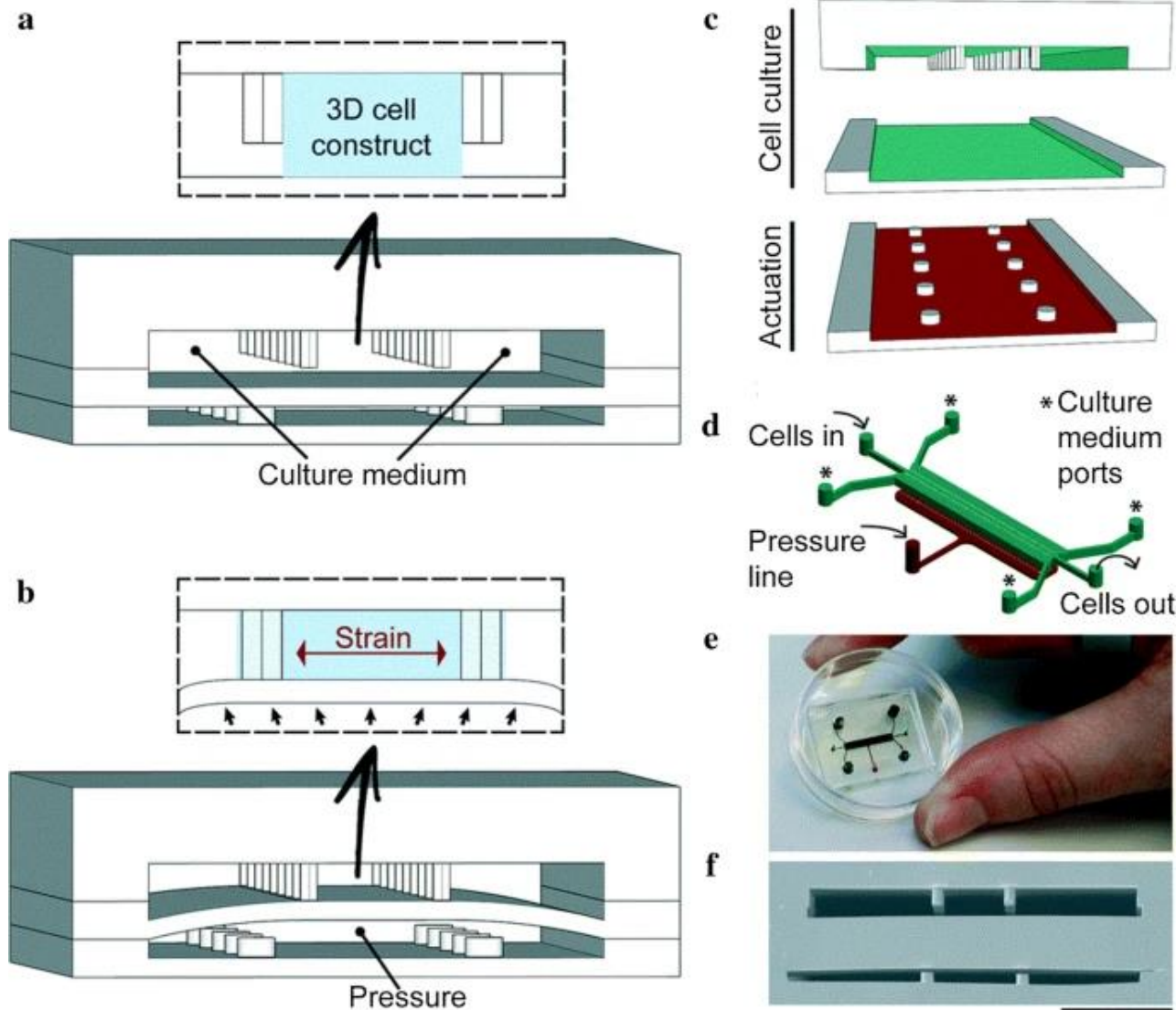


## Multiple organs on a chip

- ✓ یک ریزتراشه **روده-کبد-ریه** با سه بخش شامل سلول های روده، سلول های کبد و سلول های سرطان سینه ساخته شد.
- ✓ این مدل برای مطالعه دارماکوکینتیک داروهای ضد سرطان (**اپی روبیسین و سیکلوفسفامید**) مورد استفاده قرار گرفت و نتایج نشان داد که دستگاه می تواند زیست فعالی داروهای ضد سرطان را بر روی سلول های هدف تکرار کند
- ✓ سلول های **Caco2 (Colon cancer)** برای روده و سلول های **HepG2** (برای مطالعه جذب و متابولیسم کبدی) و سلول های **MCF-7 (سرطان پستان انسان)** استفاده شدند. داروها پس از عبور از سلول ها برای بررسی فعالیت **ضد سرطانی** مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.



## Heart-on-a-chip



قلب سه بعدی روی یک تراشه

✓ دو ریز محفظه جداگانه پلی دی متیل سیلوکسان PDMS استفاده شد. کاردیومیوسیت ها در کانال مرکزی قرار می گیرند تا یک ساختار سه بعدی ایجاد کنند، در حالی که محیط کشت از طریق کانال های جانبی جایگزین می شود.

✓ b انتهای پایینی محفظه برای تغییر شکل غشاء PDMS و فشرده سازی ساختار سه بعدی تحت فشار قرار می گیرد. فشرده سازی به سویه های تک محوری اعمال شده در ساختار سلول سه بعدی تبدیل می شود.

✓ c لایه های PDMS تراز و غیر قابل برگشت هستند. لایه های بالایی در محفظه کشت وجود دارند و محفظه های محرک نشان دهنده لایه های پایینی هستند. d تصویر سه بعدی؛ e تراشه واقعی. SEM F مقطع تراشه

## Cell line used in organ on chip

| Organs | Cells                                                                                                                                |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lungs  | human induced pluripotent stem cells                                                                                                 |
| Liver  | HepG2 cells                                                                                                                          |
| Kidney | mature human podocytes derived from human induced pluripotent stem                                                                   |
| Brain  | human induced pluripotent stem cells derived neural cells                                                                            |
| Heart  | human induced pluripotent stem cells (iPSCs) – derived 3D cardiac cells                                                              |
| Gut    | Caco 2 cells                                                                                                                         |
| Skin   | Induced pluripotent stem cells (iPSC) or commercially available reconstructed skin tissues (EpidermFT, Epiderm, EpiSkin, StratiCELL) |

✓ بخش ها و یا عملکردهای خاص مانند ساختار طناب نخاعی، شبکه عصبی، میلین سازی و BBB (Blood Brain Barrier) با موفقیت طراحی شده اند.

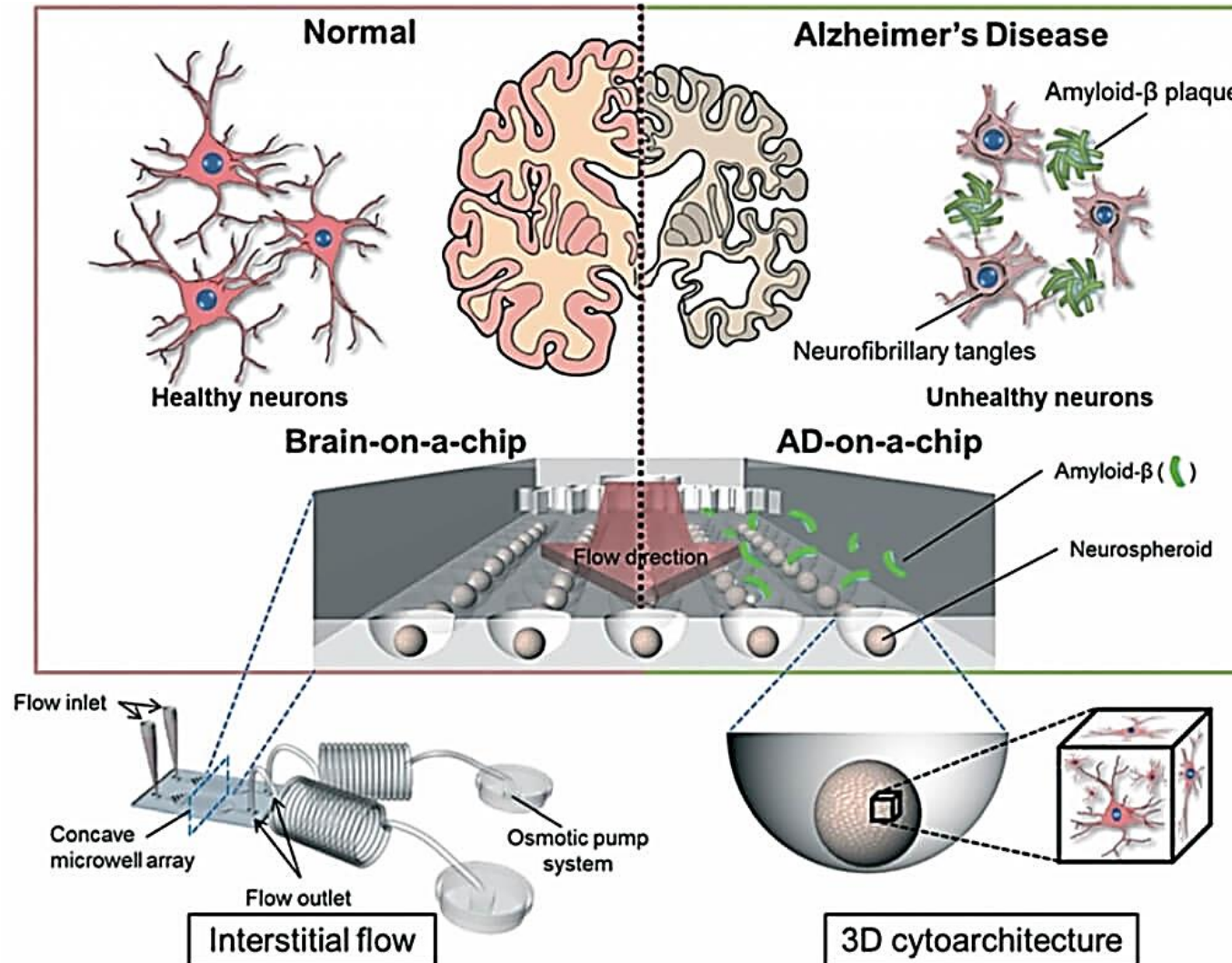
طرح های Brain on a Chip به طور کلی به ۴ گروه طبقه بندی می شوند

| مدل های مغز روی تراشه<br>Brain on chip            | برنامه های کاربردی                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| مدل های میکروسیال<br>Microfluidic models          | مطالعه اتصالات محکم و عملکردهای BBB                                                                                                                                                                   |
| تقسیم شده<br>Compartmentalized                    | مطالعه توسعه بیماری ها و رفتار مرتبط با شبکه های عصبی                                                                                                                                                 |
| مدل های مبتنی بر هیدروژل<br>Hydrogel based models | این مدل ها ریزمحیط in-vivo را بیومیمیک می کنند. آنها به سلول ها اجازه تعامل، مهاجرت و انتشار به صورت سه بعدی را می دهند. آنها همچنین خواص حمل و نقل را نشان می دهند که در شرایط in vivo تقلید می کنند |
| مدل های کروی<br>Spheroid models                   | مدل سازی بیماری و کشف دارو                                                                                                                                                                            |

## روش های جایگزین آزمایش روی حیوانات Organ-on-a-chip

✓ ریزتراشه سه بعدی مبتنی بر نوروسفرئیدها با جریان ثابت مایع برای بررسی اثرات سمی آمیلوئید بیماری آلزایمر ساخته شد (پارک و همکاران).

✓ آمیلوئید  $\beta$  پپتید است که در بیماری آلزایمر به عنوان جزء اصلی موجود در پلاک های آمیلوئید در مغز بیماران نقش دارد



ویژگی های فنی یک مدل آلزایمر مبتنی بر فناوری اندام روی تراشه

✓ تراشه را بر اساس نوروسفریوئیدهای سه بعدی در معرض جریان ثابتی از مایع، همانطور که در فضای بینابینی مغز است، قرار دادند.

✓ به منظور تشکیل نوروسفریوئیدهای همگن با اندازه یکنواخت، از یک تراشه با ریز چاه های مقعر استفاده کردند. جریان پیوسته محیط با کمک یک سیستم میکروپمپ اسمزی توسعه یافته توسط پارک و همکاران ارائه شد.

✓ تراشه، متشکل از یک محفظه بالا و یک لایه پایین با ۵۰ چاه استوانه ای، با استفاده از پلی دی متیل سیلوکسان (PDMS) ساخته شد.

نورون ها، نورون های قشری اولیه بودند که از نواحی قشر مغز جنین های موش صحرایی جدا شده بودند. پارک و همکاران پس از ساخت یک تراشه میکروسیال که یک مغز عادی را مدل سازی می کند. مغز روی تراشه خود را برای شبیه سازی مغز AD تطبیق دادند.

