

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

دکتر مریم اسلامی

پزشک و دکتری تخصصی ژنتیک

فلوشیپ پزشکی بازساختی از دانشگاه هاروارد

رییس دانشکده بین الملل علوم پزشکی آزاد
تهران

پزشکی فرد محور، آینده پزشکی مدرن



1. Customized drug therapy	دارو درمانی سفارشی
2. Genomic medicine	پزشکی ژنومیک
3. Genotype-based therapy	درمان بر اساس ژنوتیپ
4. Individualized medicine or individual based therapy	پزشکی فردسازی شده یا پزشکی فرد محور یا درمان وابسته به فرد
5. Information-based medicine	پزشکی وابسته به اطلاعات
6. Integrated healthcare	مراقبت های بهداشتی یکپارچه
7. Omics-based medicine: pharmacogenomics/pharmacogenetics/pharmacoproteomics/ Pharmacometabolomics	پزشکی بر اساس امیکس :فارماکوژنومیکس، فارماکوژنتیک، فارماکوپروتئومیک، فارماکومتابولومیک)
8. Precision medicine	پزشکی فرا دقیق
9. Rational drug selection	انتخاب منطقی دارو
10. Stratified medicine	طب طبقه بندی شده
11. Systems medicine	پزشکی سیستم ها
12. Tailored therapy	درمان دنباله دار
13. Translational medicine	پزشکی ترجمه ای

جدول 1.1 تعریف های انتخاب شده مربوط به
مفهوم پزشکی شخصی.



اصول مصرف دارو بر اساس تعریفی از پزشکی
فرد محور

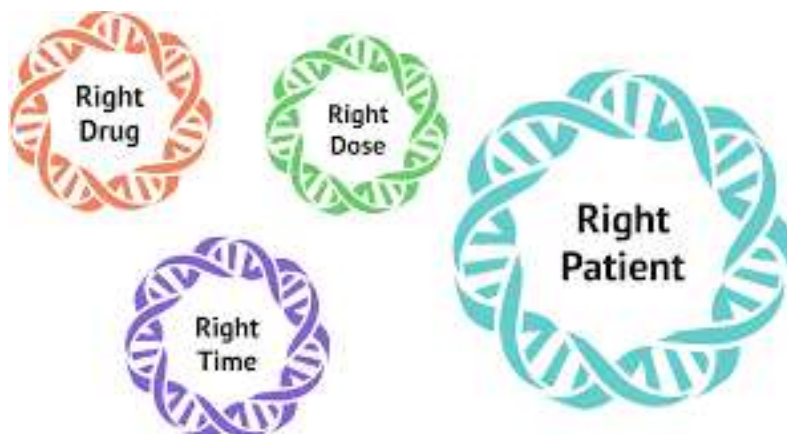
فرآیند انتقال اساس یک دارو برای یک نفر

New Paradigm Shift in Treatment

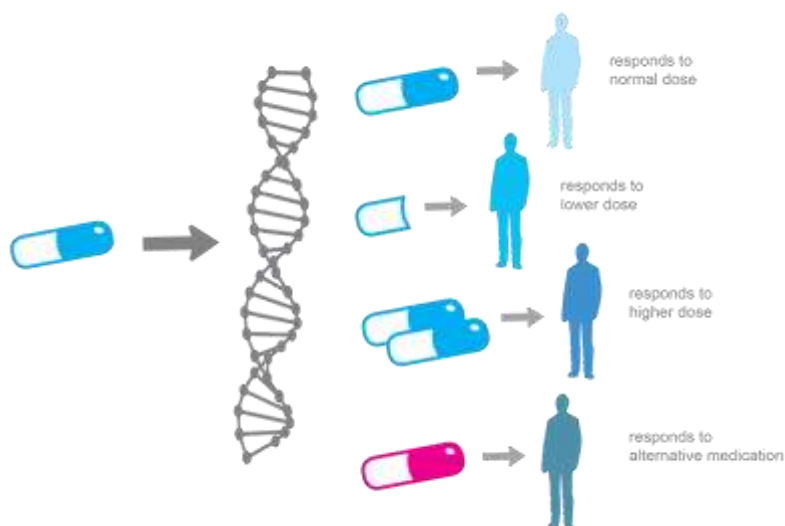
Transitioning From the 'one-size-fits-all' to 'precision medicine' model with multi-level patient stratification.



به پزشکی فرد محور



استفاده از داروی صحیح برای بیمار صحیح در دوز صحیح



افراد با ژنتیک متفاوت به دوزهای متفاوتی از دارو پاسخ می‌دهند

پزشکی فرد محور در ایالات متحده آمریکا

یک لایحه درکنگره آمریکا با عنوان قانون پزشکی فرد محور در سال ۲۰۰۶ توسط سناتور اوباما - که بعد ها به عنوان رئیس جمهور آمریکا انتخاب شدند- که هدف، پیشرفت فارماکوژنومیک در پزشکی فردمحور بود و بعد ها با لایحه دیگری نیز مصوب شد مطرح شد. این لایحه موجب ایجاد انگیزه مالیاتی جدید برای تحقیقات پزشکی شخصی شد. ایشان در دوران ریاست جمهوری خود در مورد پزشکی فردمحور سخنرانی

های زیادی انجام داده اند که از این میان می توان به جمله زیر اشاره کرد : امروز من یک روش جدید پزشکی برای این که ما را به درمان بیماری هایی مانند سرطان و دیابت نزدیک کند معرفی می کنم. که امکان دسترسی به اطلاعات شخصی را فراهم می کند تا ما و خانواده مان را سالم تر نگه دارد . رئیس جمهور ایالات متحده آمریکا - ژون سال ۲۰۱۵

عملکرد ژنومیک و پزشکی فرد محور در سال ۲۰۰۸ مالیات و انگیزه های اعتباری را جذب می کند تا محققان را به این زمینه ترغیب نماید. این لایحه معرفی شد و به کمیته امکانات مالی و کمیته انرژی و بازرگانی مجلس نمایندگان ایالات متحده آمریکا ارجاع داده شد . تمرکز اصلی این عملکرد بر روی نکات زیر است :

- همکاری میان چندین گروه مختلف ژنومیک و پزشکی فرد محور را ایجاد خواهد کرد که NIH ، FDA ، مراکز کنترل و پیشگیری از بیماری ها و گروه های دیگر خارج از وزارت بهداشت و خدمات انسانی را شامل می شود.

- همچنین ایجاد یک¹ بیوبانک ملی که یک پایگاه داده برای جمع آوری و ادغام داده های ژنومیک با عوامل محیطی و بالینی ایجاد کرد. علاوه بر این از بودجه در بهبود آموزش برای تشخیص

¹National bio banking

بیماری ها و اختلالات ژنتیکی و برای درمان ومشاوره استفاده می کند.

- بخش پایانی این لایحه، یک ماتریس نظارت برای تنظیم آزمایشات ژنتیکی وآزمایش های دارویی را اجرا کرد. توسعه همراهی وهمکاری های تشخیصی توسط اسپانسرهای دارویی وشرکت های تجهیزاتی تشویق گردید.

اصلاحیه ای شامل اعتبار مالیاتی برای هزینه های تحقیقاتی که در توسعه آزمایش تشخیصی با آن مواجه شده است .

توضیح و توصیف این عمل بر ژنومیک وآزمایش های ژنتیک متمرکز است و همانطور که در این گزارش بحث شده است. اگرچه این یک گام موثر و چالش برانگیز است ، اگر معرفی پزشکی شخصی را تسهیل کند، پیشرفت هایی در بخش صنعتی ایجاد می شود.

نقش موسسات دانشگاهی در ایالات متحده آمریکا

در دانشگاه های آمریکا تحقیقات گسترده ای در فارماکوژنومیک و فارماکوژنتیک که در چندین مرکز علمی و مراکز عام المنفعه برای درمان بیماران فعالیت دارند انجام می شود. بسیاری از این برنامه ها توسط ایالت متحده آمریکا از طریق NIH (مؤسسه ملی سلامت) حمایت می شود. برنامه های همکاری میان دانشگاه وصنعت وجود دارد که مربوط به پزشکی فردمحور می باشد. فراتراز محدوده این کتاب

است که فهرستی از برخی موسسات دانشگاهی خصوصا آمریکا که در حوزه پزشکی فرد محور فعالیت دارند مهیا کرده ایم اما بعضی از این برنامه ها به طور خلاصه در ذیل شرح داده می شود.

Baylor College of Medicine

¹امضای ژنتیکی ابزاری برای پزشکی شخصی سازی است که برای کمک به پزشکان برای شخصی سازی دارو بر اساس آرایش ژنتیکی منحصر به فرد بیمار معرفی و طراحی شده است. بیمار به پزشک مراجعه می کند، خون او گرفته می شود و تست لوپ دهانی انجام می شود. نمونه ها به



آزمایشگاه ارسال می شود و بعد از ۴ تا ۶ هفته گزارش آماده می شود. بیش از ۱۵۰ دارو معمولی که تجویز می شود را در برمی گیرد و توسط آنزیم CY P450 برای پزشک ارسال می شود. این گزارش همچنین اطلاعاتی در مورد تعاملات دارویی با این آنزیم ها ارائه می دهد. از طریق این فرآیند، پزشک قبل از تجویز داروی جدید، اطلاعاتی را برای دارو و بیمار دریافت می کند.

¹ Signature Genetics™ (Seryx LLC)

™Coriell Personalized Medicine Collaborative

این مرکز در دانشکده پزشکی و دندان پزشکی نیوجرسی واقع شده است. CPMC™ به دنبال کشف ابزار استفاده از اطلاعات ژنوم در تصمیم گیری بالینی است. همچنین به دنبال درک این که چرا مردم اغلب به درمان ها پاسخ متفاوتی می دهد و کشف ژن های نامعلومی که خطر ابتلا به سرطان و سایر بیماری های پیچیده را افزایش می دهد.

Coriell یک مرکز مولتی میلیار دلاری ژنوتیپ و Microarray ایجاد کرد که این مرکز تجزیه و تحلیل ژنوم را برای CPMC انجام می دهد.



این مرکز بیوبانک ها و داده های گسترده ای دارد که در پروژه های بزرگ مثل

Hap Map استفاده شده است. موسسه Coriell

قراردادهایی را از NIGMS و موسسه ملی پیری (NIA) برای ایجاد و حفظ آنچه که یکی از بزرگترین مخازن سلول برای مطالعه بیماری های مرتبط با ژنتیک و پیری است، منعقد کرده است.



Duke University Medical Center and Genomic Medicine

دانشگاه دوک و مرکز ژنومیک TCAG در سال ۲۰۰۳ با همکاری در ایجاد اولین مرکز جامع و کامل در پزشکی مبتنی بر ژنوم، شروع به همکاری کردند و شرایطی را برای تشخیص زودهنگام و درمان بهتر این بیماری ها فراهم می کنند. این فعالیت ها شامل تحقیقات متمرکز روی ژنتیک پیشگویی کننده بیماری و طراحی مدل های عملی بالینی آینده شامل برنامه ریزی برای بهداشت شخصی و استراتژی های مربوط به مسائل اخلاقی و حقوقی در زمینه کشف بیومارکر ها فعالیت های زیادی انجام شده است. همچنین تحقیقاتی برای وزارت دفاع در زمینه استفاده از فناوری های ژنومی برای پیش بینی و تشخیص علت بیماری های عفونی انجام داده اند. آنها اکنون مجموعه ای کامل از پروفیلاک های بیان ژن را دارند که می توانند بین عفونت های ویروسی، عفونت های باکتریایی و عفونت های قارچی براساس واکنش میزبان متمایز شوند. برنامه گسترده ای بر روی سیستم های داروسازی ژنومیک و عوامل آنتی بادی با استفاده از ژنومیک، توالی RNA، پروتئومیک و متابولومیک متمرکز در حال انجام است تا مسیرهای بی شماری را که توسط آسپرین و سایر داروهای ضد تیروکسی هدف قرار می گیرند، درک نمایند. این پروژه ها شامل یک پلتفرم نرم افزار تاریخچه خانوادگی MeTree می شود که اطلاعات را از

بیماران در خانه های خود می گیرد و گزارش های بالینی و تصمیم گیری در مورد خطرات آنها را برای 20 شرایط متفاوت ارائه می دهد.



Ignite Institute

این موسسه در سال ۲۰۰۹ در ایالت ویرجینیا تاسیس شد. این موسسه برای اولین بار از آخرین اختراعات ژنتیک، زیست پزشکی و تکنولوژیکی برای ارائه مراقبت های بهداشتی فردی در سطح سلامت جامعه استفاده می کند. Ignite فن آوری هایی را شامل خواهد شد که شامل سیستم های توالی ژنوم، یک محافظ پروتئینی پروتئومیک، پروتئومیک و متابولومیک اسکن و امکانات برای اسکن مولکولی است. تخصص های پژوهشی این موسسه عبارتند از سرطان، اختلالات عصبی، اختلالات روانی، دیابت و سایر بیماری های متابولیک، بیماری های کودکان و بیماری های قلبی عروقی.

Institute of Medicine's Role in Personalized Medicine

در سال ۲۰۱۰، IOM یک کمیته جدیدی را آغاز کرده است که بررسی تست های مبتنی بر OMICS را پیش

بینی نتایج بیماران در آزمایش های بالینی را به عهده دارد. در سال ۲۰۱۲ گزارشی را منتشر کرد که چه معیارهایی برای ارزیابی تست هایی بر پایه ابزارهای OMICS شامل اپی ژنومیک، پروتئومیک و تست های متابولومیک مناسب خواهد بود. پس از توسعه و بررسی معیارهای ارزیابی، روی سه پروژه سرطانی دانشگاه دوک که در مرحله آزمایشی اداره می شود اعمال شد. به طور مثال استفاده از داده های بیان ژن Affymetrix با داده های مربوط به Drug-r مربوطه برای ارائه پرهیزهای شیمی درمانی شخصی برای دو نوع سرطان ریه است.

Johns Hopkins Center for Personalized Cancer Medicine Research

در سال ۲۰۱۱ مرکز سرطان جان هاپکینز ۳۰ میلیون دلار کمک مالی از بنیاد مشترک المنافع تحقیقات سرطان برای تامین مالی مرکز جدیدی که بر روی ژنومیک و تحقیقات منحصر به فرد سرطانی تمرکز دارد دریافت کرد. این مرکز بر روی پروژه هایی که بر روی جهش های DNA و تغییرات اپی ژنتیکی سلول ها متمرکز شده است فعالیت دارد. محققان در این مرکز، بررسی عوامل ژنتیکی و اپی ژنتیکی که پاسخ های بیماران مبتلا به لوسمی و ریه را تحت تاثیر قرار می دهند و آزمایش های تشخیص زودهنگام انواع مختلف سرطان را انجام می

دهند. هدف بلندمدت این مرکز توسعه منحصر به فرد سازی درمان های ایمنی مانند واکسن های سرطانی و ابزارهای درمانی برپایه فارماکوژنومیک براساس اکتشافات ژنتیکی است.

Mayo Clinic's Centers for Individualized Medicine

جزو اولین مراکز و کلینیک هایی در آمریکا محسوب می شود که در پزشکی شخصی فعالیت دارد. کلینیک مایو دارای طیف وسیعی از منابع، از جمله توالی ژنوم، پروتئومیک و امکانات بیان ژن است.¹ برنامه ترجمه بر روی کشف بیومارکرها، ژنوم بالینی، اپی ژنتیک، فارماکوژنومیک و میکروبیوم ها تمرکز می کند. پروژه های متعددی در زمینه های مختلف مانند فشارخون بالا، تمرکز بر سلامت زنان و به خصوص زایمان زودرس انجام می شود. در سال



۲۰۰۷ در همکاری

با شرکت IBM،

Life Science

را Mayo Clinic

راه اندازی

کرد که برای

دیجیتالی کردن اطلاعات ژنتیکی بیماران طراحی شده است. در سال ۲۰۱۲ مطالعه ی آزمایشی ای را به عنوان حرکتی مهم در آن دوره با عنوان ژنومیک فعال آغاز کرد که ژنتیک مدرن را در مرکز مراقبت بیماران قرار می دهد. کلینیک مایو یک مرکز بالینی جدید در جکسونویل، فلوریدا در سال ۲۰۱۳ راه اندازی کرد که از تکنولوژی های ژنومی برای تطبیق درمان فردی بیماران استفاده می کند.

¹ Translation program

New York Genome Center

مرکز ژنوم نیویورک یک مرکزعام المنفعه است که بر روی توالی، بیوانفورماتیک و ژنومیک در پزشکی تمرکز خواهد کرد. به واسطه همکاری های منحصر به فرد دانشمندان و پزشکان، اطلاعات بالینی و ژنتیکی در مقیاس وسیعی در مطالعاتی که هدف شناسایی و تشخیص بیومارکر



ها، درک مبانی مولکولی بیماری ها، سرعت بخشیدن به توسعه فن آوری های تشخیصی و درمانی جدید است، به اشتراک گذاشته شده است. تنوع جمعیت

بیمار در مرکز، از اهمیت زیادی برخوردار است. این مکان محلی است که محصولات و تست های جدید بر روی انواع مختلفی از گروه های قومی و سنی می تواند بررسی و ایجاد شود که کدام داروهای متنوع و رویکرد های درمانی مختلف برایشان مناسب است.

P4 Medicine Institute

این مرکز برای پیش بینی، پیشگیری، رویکرد مشارکتی و پزشکی فردمحور تاسیس شده است. P4Mi در سال ۲۰۱۰ توسط موسسه بیولوژی سیستماتیک و مرکز پزشکی ایالت اوهایو تاسیس شد که در حال توسعه درمان های اختصاصی و مقرون به صرفه برای بیماران است. همچنین در حال ایجاد تکنولوژی های جدید و ابزارهایی است که



سلامت را در سطح مولکولی عمیق و دقیق تعریف کند .

پروژه های مرکز پزشکی P4

با همکاری شرکای استراتژیک، موسسه P4 مدیسن با ایجاد پروژه هایی برای مراقبت های بهداشتی فردی تشکیل شده است. پروژه های P4 برای بسیاری از انواع مختلف جمعیت با نیازها و خواسته های مختلف سازگار خواهد بود.

با این حال، همه عناصر مشترک زیر را شامل می شوند :

(۱) نسل ابرهای شخصی اطلاعات، شامل ابعاد کلیدی سلامت فردی مانند:

(1) ژنوم شما؛ (2) میکروبیوم روده شما؛ (3) متابولومیک شما؛ (4) مشخصات تغذیه ای شما؛ (5) پروتئومیک شما؛ (6) اطلاعات مربوط به فعالیت و شیوه زندگی. داده های ژنتیکی ساکن است، اما انواع دیگر داده ها به طور مداوم تغییر می کنند و به صورت دوره ای نظارت می شوند تا تصویری از سلامت شما ایجاد کنند که با سن و شرایط تغییر می کند.

۲) استفاده مداوم از سیستم های بیولوژیک برای هر ابراطلاعات شخصی، جهت تولید یک جریان اطلاعات شخصی درمورد اطلاعات سلامت که توسط پزشکان استفاده خواهد شد، برای ایجاد تشخیص به صرفه و درمان مناسب تر برای زندگی سالم و مفیدتر

۳) جمع آوری و تجزیه و تحلیل ابرهای اطلاعات شخصی شناسایی شده برای ایجاد بینش جدید درمورد علل سلامت و بیماری. این بینش به اطلاعات عملیاتی کارآمدتری منجر خواهد شد و شروع به یک چرخه یادگیری می کند که در آن مراقبت های بهتر منجر به داده های بیشتری می شود که حتی مراقبت های مناسب تری را ارائه می دهند.

Stanford Center for Genomics and Personalized Medicine

در سال ۲۰۱۰ دانشکده پزشکی دانشگاه استنفورد مرکز ژنومیک و پزشکی فرد محور را طراحی کرد تا ژنومیک و پزشکی را با هم یکی و هماهنگ کند. این مرکز با تهیه تحقیقات ازتوالی ژنوم استفن کوئیک، با استفاده از سلول های تک سلولی Heliscope و نشان دادن پتانسیل استفاده از اطلاعات به دست آمده و امکان وقابلیت تشخیص بیماری های فردی و بررسی پاسخ دارویی پزشکی فرد محور را ترویج می دهد. بخش توالی سازی مرکز در حال حاضر با استفاده از تجهیزات جدید تخمین زده است که ظرفیت توالی را در حدود

پنج برابر افزایش می دهد درحالی که به طور قابل توجهی کاهش هزینه ها را هم دربردارد .



پزشکی فردمحور در کانادا

کانادا یکی از بهترین سیستم های سلامت و بهداشت را با پوشش گسترده ای از معیت دارا است. پیشرفت های قابل توجهی در سال های اخیر در بیوتکنولوژی برای مراقبت های بهداشتی صورت گرفته است و این تکنولوژی ها به کاربردها و برنامه های بالینی تبدیل می شود. مثال هایی از پزشکی شخصی وجود دارد که برخی از این مراکز در زیر نام برده شده است

Personalized Medicine at Ontario Institute for Cancer Research

Personalized Medicine Partnership for Cancer in Quebec

Quebec Center of Excellence in Personalized Medicine

پزشکی فردمحور در اروپا

تنوع زیادی در سیستم های بهداشتی اروپا وجود دارد اما طی نظرسنجی در سال ۲۰۰۴ نشان داد :

• $\frac{1}{3}$ مراجعه کنندگان و مصرف کنندگان

تمایل دارند که به طور شخصی برای مراقبت های بهداشتی و سلامت هزینه کنند .

• $\frac{2}{3}$ حاضر هستند که برای دریافت خدمات

بهتر، به کشور های دیگر مراجعه کنند.

• $\frac{3}{4}$ درخواست دسترسی بهتر به اطلاعات سیستم

های اتحادیه اروپا از جمله ، تشکیلات درمانی قوی تر ،

اقدامات کنترل هزینه های سختگیرانه و افزایش استفاده از اطلاعات رایانه ای بیماران می باشد که بخشی از تصمیم گیری دراکثرسیستم های اتحادیه اروپا می باشد. در برخی موارد EMEA اروپا برخلاف FDA ایالات متحده می باشد. تأثیرات روزافزون سازمان های نظارتی اتحادیه اروپا در سیستم های مراقبت های بهداشتی ملی در حال افزایش است. سیستم های مراقبت های بهداشتی در اروپا به احتمال زیاد از جنبش CDHC در ایالات متحده آموخته اند و درس ها و ابزارهایی را از این جنبش به چارچوب سیستم های خود متصل کرده اند. این روند در مراقبت های بهداشتی برای توسعه پزشکی شخصی مفید خواهد بود. به نظر می رسد کشورهای اروپایی که به آن اشاره می گردد در توسعه پزشکی فردمحور پیشگام هستند : بریتانیا، سوئد، اسپانیا و آلمان. وضعیت کنونی در

انگلستان برای توسعه پزشکی شخصی از کشورهای دیگر اروپایی مطلوب تر است.

European Personalized Medicine Diagnostics Association (EPEMED)

انجمن تشخیصی پزشکی فردمحور اروپا یک مرکز عام المنفعه در اروپا است که روی ارائه و هماهنگی پزشکی شخصی و اجرا سازی تشخیص های ارزشمند در سراسر قاره همانند ائتلاف پزشکی فرد محور در آمریکا تمرکز دارد . تشکیل شرکت های بیوتکنولوژی، مراکز تحقیقاتی دانشگاهی و موسسه ای، کسب وکارهای کوچک وبزرگ وگروه های حامی بیماران، اعضاء هیئت مدیره خود را اعلام می کنند که از اعضای هیئت مدیره می توان به Genzyme ، QIAGEN Marseille ، BioMerieux ،Theranosti و مرکز تشخیص مولکولی Novartis اشاره کرد .

اهداف مرکز EPEMED این است که پزشکی فردمحور را در سراسر اروپا توسط آموزش هدفمند، اشتراک گذاری ایده ها، مدل کسب وکار ترویج دهند و رویکرد اروپا در پزشکی شخصی را هماهنگ سازند. این گروه همچنین قصد دارد برنامه های مشترکی با سایر سازمان های پزشکی شخصی بین المللی ایجاد کند و نظرات مربوط به سیاست های مرتبط به این زمینه را ارائه دهد.

EPEMED انتظار دارد که مسئولیت EPEMED آینده در دسترس اروپایی ها قرار گیرد و به عنوان یک نتیجه، اروپا را به عنوان مرکز توجه برای

خلاقیت، سرمایه گذاری های مالی درحوزه تشخیص پزشکی فردمحور قراردهد.

UK National Health Service and Medical Genetics (NHS)

خدمات این مرکز جزو خدمات توسعه یافته و پیشرفته در اروپا محسوب می شود. مراکز ژنتیک در هر منطقه چند کاره است و خدمات بالینی و آزمایشگاهی یکپارچه و هماهنگی را ارائه می دهد. خدمات ژنتیکی به خانواده هایی که ریسک بیماری ها و اختلالات ژنتیکی دارند کمک می کند که به بهترین شکل همانند بقیه افراد به زندگی ادامه دهند. پس از مشاوره و تحقیقات، بیماران اطلاعاتی درباره شرایط خانوادگی خود نیز می دهند. در سال ۲۰۰۱ مبلغ ۴۰ میلیون دلار برای کمک به وارد کردن انقلاب ژنتیکی به خدمات پزشکی روزمره و مرسوم دریافت کرد. مقاله سفید با عنوان وراثت ما، آینده ما درک پتانسیل ژنتیک در مرکز NHS و استراتژی دولت برای به حداکثر رساندن پتانسیل ژنتیک در NHS نشان می دهد تا همه بیماران بتوانند از پیشرفت های ژنتیکی جدید در پیشگیری، تشخیص و درمان بیماری ها بهره مند شوند و می توان به فعالیت آن در غربالگری نیز اشاره کرد. به طور کلی، مقاله سفید نشان دهنده یک گام مهم در توسعه سیاست منطقی برای استفاده از ژنتیک در خدمات بهداشتی در انگلستان است.

پزشکی فردمحور در آلمان

در کنار انگلستان، آلمان بیشترین فعالیت را برای توسعه پزشکی شخصی در اروپا دارد. موسسات

علمی سال های متمادی در تحقیقات ژنوم فعال بوده اند. چندین برنامه در زمینه فارماکوژنومیک و فارماکوژنتیک وجود دارد. آلمان همانند انگلستان نسبت به سایر کشورهای اروپایی دارای شرکت های تشخیصی پزشکی و پزشکی فرد محورمی باشد. حمایت دولتی از داروهای شخصی توسط کمک های مالی به منظور ترویج تحقیق و توسعه پزشکی شخصی صورت می گیرد. در سال ۲۰۱۰ کمک های مالی به ارزش ۲۵ میلیون یورو به ۹ کنسرسیوم تحقیقاتی پزشکی فرد محوردر آلمان اختصاص داده شد.

از مزایای این کمک های مالی تشکیل شبکه های دانشگاهی، موسسات تحقیقاتی و شرکت های بیوتکنولوژی مانند :

Ruhr- University Bochum, University Klinik Essen, University of Cologne, University of Bielefeld, Association for Advancement of Analytical Sciences, Lead Discovery Center GmbH, Life & Brain GmbH, and Miltenyi Biotec است.

موضوعات تحقیقاتی شامل تکنیک های جدید تشخیص، درمان های موثر برای بهبود مراقبت از بیمار و جستجو برای نشانگرهای زیستی در بیماری هایی مانند سرطان، بیماری های کبدی، بیماری آلزایمر



m⁴ Personalized Medicine
Motivated to Maximize Modern Medicine

و
آترواسکلروزیس،
درمان های مبتنی
بر سلول

و تحقیقات سلول های بنیادی نیز گنجانده شده است. یکی از مراکز تشکیل شده کنونی، تشکیل یک مرکز به نام M4، برای پزشکی شخصی است که شرکت

ها می توانند آزمایشات بالینی فاز I و فاز II با هدف دستیابی به 50 محصول در دهه آینده را تایید کنند. مرکز M4 همچنین یک بانک بافتی را در اختیار خواهد داشت که شرکت های محلی به نمونه های خون و بافت این مرکز برای تحقیق دسترسی خواهند داشت.

مرکز P7مدیسین و آکادمی بین المللی پزشکی فردمحور دوسلدوف آلمان

مرکز بین المللی پزشکی فردمحور (International Center For Personalized Medicine) واقع در شهر دوسلدوف آلمان با هدف پیشرفت، ارتقا و اجرای مدل نوین پزشکی به نام پزشکی P7 در ژوئیه ۲۰۱۸ فعالیت های خود را به طور رسمی آغاز کرد. مرکز بین المللی پزشکی فردمحور در سطح بین المللی در سه قسمت خدمات خود را به بیماران، جامعه پزشکی، محققین و دانشجویان ارائه می نماید :

- بیماران : مدیریت روند و فرآیند تشخیص و درمان در اختیار قرار دادن امکانات و فناوری های مدرن پزشکی در سراسر دنیا به بیماران بر اساس



P7

- جامعه پزشکی : ارتقای سطح علمی و عملی پزشکان در زمینه پزشکی P7 و انتقال

فناوری های مدرن در این زمینه به کلینیک ها و موسسات بهداشتی، تشخیصی و درمانی

• محققین و دانشجویان : ارتقای سطح علمی و مدیریت بهینه تحقیقات در زمینه پزشکی

P7

پزشکی فردمحور در کشورهای در حال توسعه و توسعه یافته آسیایی

افراد فقیر در کشورهای در حال توسعه و حتی توسعه یافته غربی از خدمات جدید و مدرن پزشکی بی بهره هستند. آیا پزشکی شخصی برای افراد با محرومیت اقتصادی اعمال خواهد شد؟ بعید است که برخی از مشکلات اساسی در مراقبت های پزشکی برای فقیران در دهه آینده حل شود و پزشکی شخصی، در مراقبت های پزشکی در نظر گرفته شود. بیماران در آفریقا به دلیل هزینه بالای داروهای ضد ویروسی مانند داروی ایدز، بررسی ژنوتایپ برای مراقبت های فرد محور و غلبه برداروهای مقاوم در مرحله ثانویه، دردريافت آن دچار مشکل هستند تاکید بر به اشتراك گذاری اطلاعات ژنتیکی با کشورهای در حال توسعه و استفاده از آن برای توسعه درمان مبتنی بر جمعیت برپایه ی بیماری های بومی در کشورهای در حال توسعه مانند مالاریا و سل می باشد. پزشکی فردمحور باید ثابت کند که از پزشکی مرسوم ارزان تر است. یکی از دلایل بررسی داروهای شخصی در کشورهای در حال توسعه، تغییرات قومی درواکنش به دارو براساس فارماکوژنیک است. یکی از مهم ترین دلایلی که

بسیاری از راه حل ها ناقص است این است که این درمان ها بر پایه ژنومیک بیماران غربی متمرکز هستند . علل ژنتیکی برای پاسخ به داروهای متنوع در جمعیت های مختلف متفاوت است . تحقیقات ژنتیکی و تلاش براساس توسعه محصول در جمعیت آسیای جنوب شرقی و زیرگروه های قومی به طور محدود و ضعیف صورت گرفته است. اکثریت تحقیقات فارماکوژنومیک به علت دشواری و دریافت نمونه از کشورهای مالزی، اندونزی و اکثر کشور های جنوب شرقی آسیا در آمریکای شمالی و اروپا انجام می شود . برای اصلاح این وضعیت، شرکت DNAPrint Genomics با همکاری یک شرکت بیوتکنولوژی مالزی، - DNAPRO SDN BH (کوالالمپور، مالزی) -

DNAPrint تاسیس شد. این شرکت جدید به علت برخورداری بودن از طیف وسیعی از نمونه ها، طبقه بندی های محصولات فارماکوژنومیکی نژاد ساکنین جنوب شرقی آسیا را فراهم می کند . نتایج به دست آمده برای استفاده از خدمات بهداشتی نزدیک به 3.5 میلیارد نفر در سراسر جهان که از نسل جنوب شرقی آسیا هستند، در دسترس خواهد بود.

پزشکی فرد محور در کشور ژاپن

مرکز کار و رفاه ژاپن شرایطی را برای استفاده از ژنوم در خدمات پزشکی ایجاد کرد و بر روی توسعه پزشکی فردمحور متمرکز شد . این فرآیند در حالی است که آژانس تحقیقات و توسعه پزشکی ژاپن با همکاری مرکز کار و رفاه روی تحقیقات پزشکی فرد محور فعالیت دارد. کشور ژاپن قصد دارد ابتدا بیماری های نادر مانند ؛ بیماری های صعب العلاج ، سرطان، بیماری های عفونی، زوال عقلی،

بیماری های ناشناخته و همچنین فارماکوژنومیک را هدف قرار دهد. از آنجایی که سرطان یکی از دلایل مرگ و میر در ژاپن محسوب می شود، مرکز کار و رفاه ژاپن گروهی را برای تحقیق در پزشکی فرد محور برای کنسرسیوم مراقبت های ژنومی در حوزه سرطان در مارس ۲۰۱۷ ایجاد کرده که بر روی سرطان متمرکز است. از دیگر اهداف این گروه می توان به بررسی بیماری های مرتبط با سبک زندگی مانند دیابت و فشارخون اشاره کرد.

پزشکی فرد محور در کشور کره جنوبی

دولت کره جنوبی اعلام کرده است که سرمایه گذاری در توسعه پزشکی شخصی با استفاده از داده های قابل دسترسی به منظور کمک به شرکت های راه اندازی در صنعت بیوتکنولوژی را گسترش خواهد داد. معاون وزیر تجارت، صنعت و انرژی کره جنوبی طی سخنرانی اشاره کرده است که به طور فعالانه از تحقیق و توسعه داروهای جدید با استفاده از داده های ژنتیکی و سرعت بخشیدن انتقال تکنولوژی بین شرکت های سرمایه گذاری و شرکت های دارویی حمایت می کند. توجه به توسعه عوامل هدفمند درمانی توسط کشور کره جنوبی، باعث شد که بتوانند اطلاعات ژنتیکی ۱۰۰۰۰ بیمار مبتلا به سرطان را تجزیه و تحلیل کنند و درمان های شخصی را برای حدود ۲۰۰۰ نفر واجد شرایط و داوطلب برای درمان هدفمند بررسی کنند. این تیم همچنین سه درمان هدف جدید را نیز توسعه خواهند داد.

اطلاعات شخصی بیماران با عنوان HIS (Hospital infotmation center) این امکان را فراهم کرده است

پزشکان خدمات مراقبت های پزشکی شخصی را با بررسی اطلاعات سلامت بیمار در زمان های مختلف ارائه دهند. کارکنان دانشگاه پزشکی کره جنوبی و Ajou University با همکاری :

Samsung Medical Center, Severance Hospital, Gachon
Samsung SDS and University Gil Medical Center
Crossent

به توسعه این ابرهای اطلاعات شخصی کمک می کنند.

پزشکی فرد محور در کشور چین



کشور چین در سال
۲۰۱۶ پزشکی
فرا دقیق را به
عنوان بخشی از
برنامه ۵ ساله خود
اعلام کرد. چین از
طریق تجزیه و
تحلیل داده ها و
بررسی آن ها به دنبال درک ژنتیک انسانی و زیست
شناسی می باشد.

موسسه ژنوم پکن (Beijing Genome Institute) به
عنوان بزرگترین مخازن توالی های ژنتیکی در
دنیا محسوب می شود. داده های ژنتیکی اطلاعاتی
است که بسیاری از روش های درمانی و تشخیصی بر
مبتهی بر آن است.

در بانک ژنی بین المللی چین در شنژن که توسط
موسسه ژنوم پکن اداره می شود، بیش از پانصد

میلیون توالی ژنتیکی از بیش از ۸۰۰۰ گونه ذخیره شده در بیش از ۴۰ پایگاه داده موجود است که این میزان در حال افزایش است. کشور چین معتقد است که در شناسایی توالی ژنوم پیشگام تر از ایالات متحده است و همچنین جهش های بیشتری مربوط به پزشکی شخصی را شناسایی می کند؛ زیرا به علت بالا بودن جمعیت این کشور داده های بیشتری در ارتباط با بیماری ها به دست می آید که این امر مطالعه را تسهیل می نماید.

پزشکی فردمحور در ایران

مرکز درمان ناباروری و سقط مکر ابن سینا



در ۲۳ آذرماه سال ۱۳۹۶،
اولین کلینیک پزشکی فرد محور

کشور را افتتاح کرد. این مرکز یک کلینیک چند تخصصی است که حاصل همکاری فناوری نسل جدید تعیین توالی مرکز تحقیقات نسل امید و بخش های مختلف مرکز درمان ابن سینا می باشد. در حال حاضر با محوریت درمان ناباروری، سرطان و فارماکوژنتیک فعالیت های خود را آغاز کرده است.

شعبه ICPM P7

شعبه ICPM P7 آلمان در ایران نیز در سال ۱۳۹۶ راه اندازی گردید که به درمان های فردمحور برای بیماران در زمینه های گوناگون می پردازد. اهداف این مرکز به طور اختصار به شرح زیر است :



ارتقای کیفیت زندگی افراد براساس ساختار مولکولی و مشخصات فردی آن ها، پیشگویی بیماری ها براساس ساختار ملکولی

آن ها، تقسیم بندی بیماری ها براساس ساختار ملکولی و ارائه درمان منحصربه فرد و هدفدار بر پایه اطلاعات، جلوگیری از درمان های غیرموثر و کاهش عوارض جانبی درمان، مانیتورینگ روند دوره درمان و بعد از آن، به منظور تجدید نظر در درمان و جلوگیری از بازگشت بیمار می باشد.



مرکز تحقیقات پزشکی فردی
پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم
دانشگاه علوم پزشکی تهران

مرکز تحقیقات پزشکی فردی در پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران

این مرکز در سال ۱۳۹۶ تاسیس گردید تا با ورود به عرصه های جدید علوم پزشکی و استفاده از

علوم Omics در جهت خدمت بیشتر به نظام سلامت پیشرو باشد. از اهداف این مرکز می توان به نهادینه نمودن پزشکی فردی در حوزه پژوهش،

تدوین دستورالعمل های بالینی و فارماکوزنتیک در حوزه پزشکی فردی، توسعه ارتباطات علمی با سایر مراکز معتبر دنیا در حوزه پزشکی شخصی، راه اندازی آزمایشگاه مورد استاندارد فارماکوزنتیک بعنوان آزمایشگاه امین شرکتهای دارویی اشاره کرد این مرکز قصد دارد با تمرکز بر چهار محور پیش بینی و پیش گیری از بیماری، تشخیص های دقیق تر، مداخلات درمانی هدفمند و فردی و نقش مشارکتی بیشتر بیماران، سرآمد در ارائه برترین خدمات آموزشی، پژوهشی و درمانی حوزه پزشکی فردی در کشور باشد.

آینده تشخیص های مولکولی در پزشکی شخصی

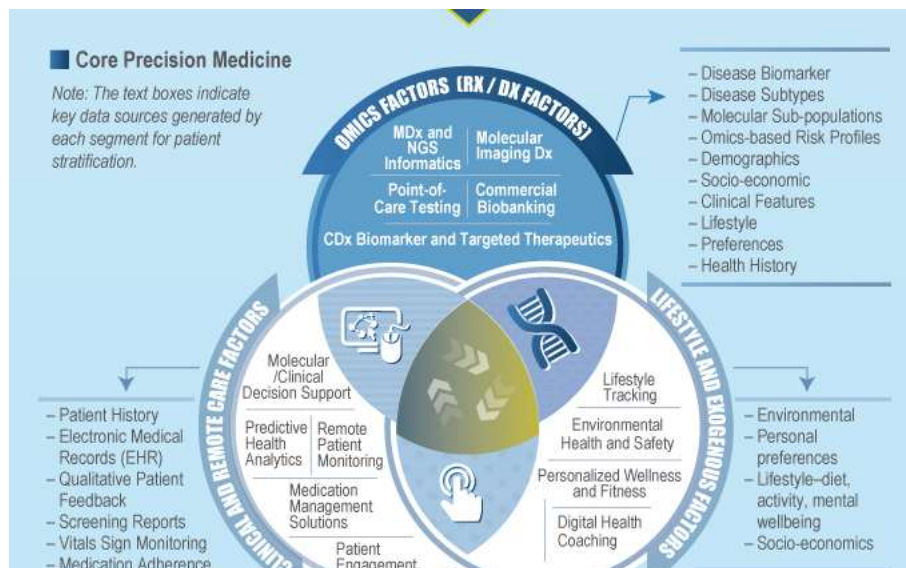
اکثر سلول ها سالم هستند اما می توانند سرطانی شوند. توسط ویروس آلوده گردند و هم چنین درگیر چرخه هایی از جمله چرخه ی سالخوردگی شوند. آنالیز تک سلولی برای توسعه ی درمان های شخصی سازی شده که بیماری ها را در سطح سلولی مورد هدف قرار می دهند، بسیار حائز اهمیت است. روند جوایز پژوهشی فعلی برای پروژه های آینده، اعتبارسنجی فن و فن آوری هایی که مشخص می کنند چگونه یک ² ژن تنظیم کننده بر روی ژن های هدف مختلف تاثیر می گذارد. طیف وسیعی از داروها در اواخر مرحله ی پیش بالینی و اوایل مراحل بالینی که برای ژن اختصاصی مربوط به یک بیماری و نقص های پروتئینی کاربرد دارند نیازمند

تاییدیه سازمان‌های نظارتی می‌باشند. تقاضای افراد جامعه جهت کسب اطلاعات بیشتر در مورد استعداد خود در ابتلا به بیماری‌ها و این که چگونه این بیماری‌ها را می‌توان در مراحل اولیه؛ یعنی مرحله‌ای که می‌توان آن‌ها را با درمان‌های جدید که برای وضعیت بالینی خود شخص بیمارطراحی شده درمان کرد، افزایش خواهد یافت. برای پاسخ به این تقاضا شرکت‌های دارویی با شرکت‌های تشخیصی جهت تولید داروهای مؤثرتر با درصد سمیت کم‌تر و هم چنین تولید محصولات آزمایشگاهی شخصی (داروها و آزمایش‌های شخصی سازی شده) همکاری خواهند کرد. برای آزمایشگاه‌های ژنتیکی (آزمایشگاه‌های تشخیص پزشکی) و پزشکان، ادغام تشخیص و درمان نشان‌دهنده‌ی فرصت جدیدی می‌باشد تا به عنوان رهبران پزشکی جدید قابلیت انتخاب دوز مصرف دارو، نحوه‌ی استفاده از آن و ترکیبات دارویی، افزایش اثربخشی و کاهش میزان سمیت محصولات دارویی را داشته باشند. پیشرفت در فن‌آوری‌های جدید مانند فن‌آوری نانو، نه تنها تشخیص مولکولی را بهتر و راحت‌تر کرده، بلکه ادغام تشخیص مولکولی با دارورسانی هدفمند جهت توسعه و پیشرفت پزشکی شخصی رانیز تسهیل نموده است.

اگر چه توالی‌یابی ژنوم انسان فن‌آوری در دسترسی می‌باشد، اما دانش ما درباره‌ی ژنوم و پیچیدگی بیولوژیکی آن تقریباً کامل نیست و استفاده از پروتکل‌های ژنومی در مراقبت‌های بالینی استاندارد با چالش‌های بسیاری مواجه است. پاره‌ای از نگرانی‌های بالینی، اقتصادی، بیمه، حفظ حریم خصوصی و مسائل تجاری وجود دارند باید مورد توجه قرارگیرند و قوانین در کشورهای مختلف متفاوت می‌باشند. می‌توان گفت علم پزشکی ژنومیک، علم ایمن و بر اساس نوآوری‌های موجود از جمله آنهایی است که برای تشخیص تغییرات ژنتیکی در حیوانات زنده، تشخیص کوچکترین تفاوت در تنوع ژنتیکی و مشخصات بیان ژن در هسته‌ی سلول برای شناسایی و تشخیص پروتئین‌های اولیه، به کار می‌روند. به عنوان مثال سنسورهای بیان ژن¹ که تغییرات محیطی را در سلول‌های موجود در بافت زنده تشخیص می‌دهند اصول علم پزشکی می‌باشد و چشم‌انداز جدیدی را در استفاده از اطلاعات ژنتیکی برای ارائه‌ی مراقبت‌های بهداشتی پایدار به بیمار که همان پزشکی شخصی می‌باشد در اختیار حوزه‌ی سلامت قرار خواهد داد.

¹ Gene expression sensors

² Gene regulator or Regulatory gene



چالش های موجود در عبور از پزشکی مرسوم به پزشکی شخصی

هدف پزشکی فردمحور درمان های پزشکی برای افراد بر اساس ویژگی های فردی آنها است. توانایی ما برای توسعه برنامه های درمانی شخصی که درمان های متناسب تری را ارائه می دهند بر اساس دانش ما از بیولوژی مولکولی و ژنتیک یک فرد خواهد بود. همچنین به توانایی ما برای توسعه بیولوژی مولکولی و کد ژنتیکی خاص بیمار بستگی دارد که ما را قادر می سازد مراقبت های بهداشتی بهتری ارائه دهیم. این روش با روش معمول تشخیص آزمون و خطای پزشک متفاوت است: پزشک یک مشکل سلامتی احتمالی را بر اساس علائم تشخیص می دهد و یک برنامه درمانی را بر اساس جزئیاتی مانند سن و وزن

ایجاد می‌کند. سپس برنامه را تا زمانی که درمان موثر واقع شود تنظیم می‌کنند. پزشکی فردمحور فرصتی عالی برای فراتر رفتن از رویکردهای "یک اندازه مناسب برای همه" در تشخیص، درمان دارویی و پیشگیری ارائه می‌دهد. اگرچه همه ما یکسان هستیم، اما همه ما منحصر به فرد هستیم. کاربرد دارویی که این تفاوت‌ها را نادیده می‌گیرد دیگر نمی‌تواند معتبر باشد. تجزیه و تحلیل ژنومی به ما اجازه می‌دهد تا خطر بیماری را با دقت زیادی پیش‌بینی کنیم. در پزشکی فردمحور، ژنومیک نقش مهمی در انتخاب برنامه‌های پیشگیرانه مناسب برای فرد ایفا می‌کند. علاوه بر این، در برخی موارد می‌تواند برای انتخاب داروی مناسب در زمان مناسب مفید باشد.

با استفاده از این دارو، ما دوزها، عوارض جانبی و دستورالعمل‌های متفاوتی را تجربه کرده ایم. ما معتقدیم که مراقبت‌های بهداشتی در عصر نمایی مبتنی بر داده‌های امروزی چیزهای بیشتری برای ارائه دارد. داروهای زیادی وجود دارند که برای همه موثر نیستند. آیا می‌توانیم ایده‌های جدیدی برای ساده‌تر کردن مصرف دارو داشته باشیم؟ در مورد یافتن دوزها و ترکیباتی که برای شما بهتر عمل می‌کنند چطور؟

انقلاب ژنومی افراد را قادر می‌سازد تا با نگاهی دقیق‌تر به آن‌ها از نظر مولکولی، پیش‌بینی‌های شخصی‌سازی شده در مورد خطر بیماری

خود انجام دهند تا بتوانند یک برنامه پیشگیری متناسب با سبک زندگی خود انتخاب کنند. ژنومیک بخش مهمی از پیشرفت پزشکی فرد محور است. در این مقاله، ما اختلال ایجاد شده توسط پزشکی فردمحور در زمینه مراقبت های بهداشتی را مورد بحث قرار داده ایم. اگرچه بزرگ ترین انقلاب در مراقبت های بهداشتی هنوز خیلی دور است. در طول شصت سال گذشته، بسیاری از مطالعات نشان داده اند که بخش قابل توجهی از تنوع پاسخ دارویی توسط ژنتیک، همراه با رژیم غذایی، وضعیت سلامت، قرار گرفتن در معرض محیط و درمان همزمان تعیین می شود. درمان دارویی باید متناسب با نیازهای فردی با یک نتیجه نسبتاً قابل پیش بینی در میان جمعیت های متنوع جغرافیایی و قومی باشد. با شروع در اوایل دهه 1950، این یافته ها از واکنش های دارویی بسیار متغیر منجر به رشته علمی جدیدی به نام فارماکوژنومیک شد که ترکیبی از ژنتیک، بیوشیمی و فارماکولوژی است. زمینه فارماکوژنومیک نتیجه پیشرفت های پزشکی مولکولی بود که هدف آن درک مکانیسم های مولکولی پاسخ به دارو بود. پزشکی فردمحور نامی است که به این کاربرد تحقیقاتی داده شده است. پزشکی فردمحور هنوز به طور کامل توسط بیمار معمولی درک نشده است، اما در نهایت بر کل سیستم مراقبت های بهداشتی تاثیر می گذارد. پزشکی فردمحور از زمانی که ژنوم انسان در سال 2003 نقشه برداری شد، به ویژه از نظر کشف و ایجاد محصول، مسیر طولانی را

طی کرده است. پزشکی فردمحور پیشگیرانه، سازمان یافته و معتبر سیستمی برای مراقبت های بهداشتی موثر و کارآمد است. به منظور اتخاذ بهترین تصمیمات مراقبتی ممکن، بیماران و پزشکان نیاز به دسترسی به شبکه ای از پرونده های الکترونیکی سلامت دارند که داده های بالینی و مولکولی را به هم متصل می کند. پزشکی شخصی حساسیت های ژنتیکی را با ادغام انتخاب های سبک زندگی و حفظ سلامت جبران می کند. پزشکی فردمحور مراقبت های بهداشتی را متحول می کند. حرفه پزشکی تا حد زیادی در طول تاریخ واکنش نشان داده است. در بسیاری از موارد، درمان تنها زمانی انجام می شود که بیماری آشکار شود. در نتیجه، تلاش های ما برای درمان بیماری های عمده ای مانند سرطان، آلزایمر و دیابت به دلیل درک ناقص ما از تأثیرات ژنتیکی و محیطی که به آنها کمک می کند، اغلب بی اثر، نادرست یا متناقض است. از آنجایی که پزشکی فردمحور مبتنی بر مشخصات ژنتیکی منحصر به فرد بیمار است، شروع به فراتر رفتن از محدودیت های پزشکی رایج کرده است. یک پزشک بهتر می تواند پیش بینی کند که کدام داروها برای یک بیماری خاص موثر هستند و در نتیجه به نفع بیمار هستند. یک روش جدید بالینی و تغییر در درک پزشکی در سیستم بهداشت و درمان بسیار مهم است. پزشکی فردمحور انتخاب دارو و درمان های متناسب را افزایش می دهد، عوارض جانبی را به حداقل می رساند، انطباق بیمار را افزایش

می‌دهد، تمرکز دارو را از پاسخ به پیشگیری
تغییر می‌دهد، کارایی هزینه را افزایش می‌دهد
و اعتماد بیمار را پس از تایید دارو تقویت
می‌کند.

پزشکی فردمحور در صنعت داروسازی

یک انقلاب دیجیتال، تولید را متحول کرده است.
تولید در صنایع با ارزش بالا رو به افزایش
است. ما باید در نظر بگیریم که این
رویکردهای مبتنی بر فناوری چه چیزی می
توانند به صنعت بیوداروسازی، به ویژه درمان
های ژن و سلول ارائه دهند. فناوری پشت این
توسعه عمدتاً تحت تأثیر پیشرفتهای فناوری
قرار گرفته است: اول، تراشه‌های رایانه،
حسگرها و فرستنده‌ها مقرون به صرفه‌تر شده‌اند،
که راه را برای ادغام بیشتر آنها در ماشین‌ها
و محصولات هموار کرده است. ثانیاً، اینترنت
تقریباً برای همه از طریق شبکه‌های بی‌سیم قابل
دسترسی شده است، که مرز بین دنیای فیزیکی و
دیجیتال را محو می‌کند و به ماشین‌ها و محصولات
اجازه می‌دهد تا به طور مستقیم و مستقل با
هم تعامل داشته باشند. در نتیجه این
فناوری‌ها، می‌توان سیستم‌های خودسازمان‌دهی را
توسعه داد که داده‌ها را در مقیاس انبوه
جمع‌آوری و به اشتراک می‌گذارند و به تنهایی
تصمیم‌گیری می‌کنند. صنعت داروسازی می‌تواند

از دیگر پیشرفت‌های فناوری مانند محاسبات ابری، تجزیه و تحلیل داده‌های بزرگ، که به حجم عظیمی از داده‌ها در زمان واقعی مدیریت و تجزیه و تحلیل شود، و هوش مصنوعی، که به رایانه‌ها امکان یادگیری و سازگاری را می‌دهد، بهره‌مند شود. آنالیز ژنومی ممکن است توسط پزشکان برای تعیین شکل DNA فرد و درمان مناسب آنها استفاده شود. شرکت‌ها با پیش‌بینی مفاهیم ترکیبی جدید بر اساس داده‌های ژنتیکی برای هر بیمار، از این اطلاعات برای توسعه داروهای بهبودیافته و گسترش مقدار ترکیبات قابل فروش استفاده خواهند کرد. شرکت‌های داروسازی اگر حاشیه سود بیشتری داشته باشند، می‌توانند زمان کمتری را برای تولید داروهای جدید صرف کنند. در نتیجه پلتفرم‌های جدیدتر برای نقشه برداری ژن، بهره‌وری افزایش یافته است. در سال 1998، جامعه 200 مگابایت DNA در ماه تولید می‌کرد، اما تا ژانویه 2003، موسسه ژنوم مشترک DOE 1.5 میلیارد پایگاه را در یک ماه توالی‌یابی کرد. پس از گذشت بیش از یک دهه از پیش‌بینی دولت‌ها، جهان بالاخره آغوش خود را روی پزشکی فردمحور باز می‌کند. یک ابتکار پزشکی دقیق توسط رئیس‌جمهور ایالات متحده در سال 2015 اعلام شد. رهبران صنعت داروسازی از سراسر جهان، به پزشکی فردمحور به عنوان یک فرصت فکر می‌کنند. با وجود موانع داخلی و خارجی، تعداد کمی از شرکت‌ها توانسته‌اند از پتانسیل پزشکی فردمحور استفاده کنند. علیرغم وعده فناوری‌های فارماکوژنومیک برای

افزایش پیشرفتهای اساسی در علوم بیولوژیکی مانند کشف ژنهای عامل بیماری و اهداف درمانی جدید، می‌توان نگرانی‌های صنعت را با محصولاتی که با راهنمایی‌های فارماکوژنومیک برای جمعیت‌های خاص بیماران طراحی شده است، مطرح کرد. تولید دارو عمدتاً توسط هزینه‌های ثابت مرتبط با تحقیق، توسعه و آزمایش هدایت می‌شود. در نتیجه، بازار تکه تکه می‌شود زیرا درمان‌های هدفمند به نفع جمعیت کمتری است. به همین دلیل، منابع درآمد آتی آنها کوچکتر است و بنابراین هزینه‌های ثابت آنها به طور مساوی توزیع می‌شود. با این وجود، بهبود پایداری این درمان‌های هدفمند، که به معنای در دسترس بودن طولانی‌تر داروهای شخصی‌شده در بازار به جای داروهای پرفروش است، از لحاظ نظری می‌تواند این درآمدها و فروش بالقوه پایین را جبران کند.

رویکرد پزشکی فردمحور با استفاده از هوش مصنوعی

استفاده از هوش مصنوعی در شخصی سازی پزشکی یک رویکرد جدید انقلابی برای بهبود کیفیت زندگی برای همه است. پزشکی فردمحور شامل ارائه مراقبت‌های بهداشتی متناسب با سبک زندگی، ژن‌ها و محیط یک فرد خاص است. در دنیای مدرن، ژنتیک، هوش مصنوعی و دسترسی رو به رشد به داده‌های سلامت فرصتی برای تبدیل مراقبت شخصی دقیق از بیمار به واقعیت بالینی ارائه می‌کند. مراقبت‌های بهداشتی یک صنعت

بسیار شخصی است، بنابراین هیچ دو بیماری یکسان نیستند، بنابراین درمان هر فرد منحصر به فرد و متفاوت است. مزیت هوش مصنوعی این است که می‌تواند رونویسی تمام مشخصات ژنتیکی فرد درون ارگانیسم را در زمان واقعی اندازه‌گیری کند. پزشکان با حجم عظیمی از داده‌ها روبرو هستند. یافتن و تجزیه و تحلیل ترکیبی از ژن‌هایی که سطح بیان آن‌ها گروه‌های بیماران را متمایز می‌کند، برای انسان کار دشواری است، اما برای هوش مصنوعی، نسبتاً ساده است. رایانه‌ها، هوش مصنوعی و دستگاه‌های نظارت بر مراقبت‌های بهداشتی هوشمند در دنیای مدرن جمع‌آوری و ذخیره این اطلاعات را برای ما بسیار آسان می‌کند. آیا امکانی برای آزمایشگاه‌های شما وجود دارد که از آزمایشگاه مرکزی شما به تلفن هوشمند، خانه یا حتی داخل بدن شما برای اندازه‌گیری سطح دارو یا سایر انواع داده‌ها حرکت کنند؟ عصر مدرن ما حول محور ژنومیک متمرکز شده است. مشخصات ژنومی شما می‌تواند به شما در درک اینکه آیا به دوز کم، دوز بالا یا شاید ترکیب دیگری از داروها نیاز دارید کمک کند. به عنوان مثال، تصور کنید پزشک یا داروساز شما بتواند این اطلاعات را با هوش مصنوعی در پایگاه داده گردش کار خود ادغام کند تا بتواند بفهمد که کدام یک از 22000 داروی تایید شده و در چه دوزی استفاده شود. هوش مصنوعی در مراقبت‌های بهداشتی نقشی حیاتی در شخصی‌سازی مراقبت ایفا می‌کند. هوش

مصنوعی در حال حاضر به یک عنصر ضروری خدمات فناوری اطلاعات تبدیل شده است. در آینده نزدیک، پیشرفته‌ها در علوم داده‌های زیست‌پزشکی، تصویربرداری، و ژنومیکس، فناوری‌های موبایل، علوم محیطی، مشارکت اجتماعی، شبکه‌سازی و ارتباطات را گرد هم می‌آورد تا درمان‌ها، تشخیص‌ها و فعال‌تر، فردی‌تر، پیش‌بینی‌کننده‌تر و دقیق‌تر شود. با این حال، یادگیری ماشین و داده‌های بزرگ در حال حاضر در زمینه تحقیق و توسعه دارویی به روش‌های گسترده‌ای برای کشف و توسعه داروهای جدید استفاده می‌شود. این داده‌های بزرگ احتمالاً از دستگاه‌های نظارتی بهبودیافته‌تر و اصلاح‌شده‌تر سرچشمه می‌گیرد، که برای جمع‌آوری اطلاعات برای ساخت مدل‌های پیش‌بینی برای بهبود پیش‌بینی‌های دقیق‌تر استفاده می‌شود. در آینده، پزشکی فردمحور احتمالاً هزینه‌های توسعه دارو، هزینه‌های درمان و زمان را کاهش می‌دهد که منجر به بهبود نتایج سلامتی می‌شود. برای اینکه پزشکی فرد محور پیشرفتی در سیستم مراقبت‌های بهداشتی پزشکی باشد، همه باید با توسعه ایده‌های خلاقانه جدید، تشخیص‌های تجربی و پروتکل‌های مراقبت شخصی، از بیمار گرفته تا مقامات نظارتی و محققان تا رهبران نقش مهمی را ایفا کنند.

کاربردهای پزشکی فردمحور

پزشکی فردمحور منجر به یک برنامه درمانی متناسب با ژنوم افراد و متناسب با نیازهای

آنها می شود. پزشکی فردمحور ممکن است امکان تشخیص بهتر، مداخله زودتر، و توسعه داروهای کارآمدتر و درمان های هدفمندتر را فراهم کند.

تشخیص و مداخله

تشخیص دقیق تر و برنامه درمانی خاص تر را می توان با ارزیابی بیمار به صورت فردی تعیین کرد. فرآیند ژنوتیپ شامل استفاده از آزمایشات بیولوژیکی برای تعیین توالی DNA فرد است. کد ژنتیکی یک فرد را می توان با ژنوم مرجع، مانند پروژه ژنوم انسانی، برای ارزیابی وقوع تغییرات ژنتیکی موجود که ممکن است به بیماری کمک کند، مقایسه کرد. سپس می توان از این اطلاعات برای تشخیص و درمان موثر یک فرد استفاده کرد. همچنین دانستن ساختار ژنتیکی فرد برای تعیین میزان پاسخ آنها به یک درمان خاص مهم است. بنابراین، دانستن محتوای ژنتیکی آنها می تواند نوع درمان آنها را تغییر دهد. فارماکوژنومیک یکی از جنبه های این است که از ژنوم یک فرد برای ارائه نسخه های دارویی سفارشی تر و آگاهانه تر استفاده می کند. تست های تشخیصی می توانند درمان را در پزشکی فردمحور راهنمایی کنند. آزمایش های تشخیصی می توانند شامل تصویربرداری پزشکی، مانند عوامل کنتراست MRI، نشانگرهای فلورسنت، و عوامل تصویربرداری هسته ای (رادیو ردیاب های PET یا عوامل SPECT)، و همچنین آزمایش های

آزمایشگاهی، همراه با توالی‌یابی DNA نمونه‌های خاص با الگوریتم‌های یادگیری عمیق که نتایج آزمایش‌ها را برای چندین نشانگر زیستی مختلف می‌سنجد باشد. به منظور آزمایش اثربخشی و ایمنی یک دارو، اکنون می‌توان آزمایش‌های تشخیصی همراه ویژه یک گروه یا زیر گروه بیمار را انجام داد. در این مورد، به فناوری توسعه یافته برای بهبود درمان درمانی در دسترس برای هر فرد بر اساس نتایج سنجشی که در طول یا پس از عرضه یک دارو به بازار توسعه یافته است، اشاره دارد. این تشخیص‌های همراه، اطلاعات فارماکوژنومیک را در برچسب نسخه داروها گنجانده‌اند تا به تجویزکننده در اتخاذ آگاهانه‌ترین و کارآمدترین تصمیم درمانی برای بیمار کمک کنند.

توسعه دارو

اطلاعات ژنومی در مورد یک فرد می‌تواند اهمیت قابل توجهی در روند تولید داروها داشته باشد، در حالی که آنها در انتظار تایید FDA برای استفاده عمومی هستند. هنگام تعیین اینکه آیا بیمار باید در مراحل پایانی کارآزمایی بالینی گنجانده شود یا حذف شود، درک دقیق ساختار ژنتیکی بیمار بسیار ارزشمند است. شناسایی بیمارانی که بیشترین سود را از یک کارآزمایی بالینی می‌برند، ایمنی بیمار را افزایش می‌دهد و به خطر می‌اندازد. اثرات نامطلوب محصول آزمایشی و آزمایش‌های کوچکتر و سریع‌تر هزینه‌های کمتری را در پی

خواهد داشت. علاوه بر این، داروهایی که برای بخش بزرگتری از جمعیت بی‌اثر هستند، بسته به ژنوم‌های شخصی مورد استفاده برای ارزیابی اثربخشی و ضرورت داروی خاص، می‌توانند توسط FDA تأیید شوند، حتی اگر اکثریت ممکن است به آن نیاز نداشته باشند.

مولکول‌های مشابه برای تشخیص و درمان سرطان در حال حاضر بیشتر در زمینه پزشکی هسته‌ای استفاده می‌شود که در آن مولکول‌های رادیواکتیو برای تصویربرداری SPECT یا PET به ساطع‌کننده‌های گاما یا پوزیترون و برای درمان به الکترون‌های بتا، آلفا یا اوگر متصل می‌شوند. به عنوان مثال، زمانی از ید رادیواکتیو برای درمان بیماران مبتلا به سرطان تیروئید استفاده می‌شد. نمونه‌های دیگر عبارتند از آنتی‌بادی‌های ضد CD20 نشاندار شده رادیویی (به عنوان مثال Bexxar) برای درمان لنفوم، رادیوم-223 برای متاستازهای استخوانی، لوتیتیوم-177 DOTATATE برای تومورهای عصبی غدد درون ریز، و لوتیتیوم-177 PSMA برای درمان سرطان پروستات. فلورودوکسی‌گلوکز رایج‌ترین معرف مورد استفاده است که از ایزوتوپ فلورین-18 استفاده می‌کند. پرتودرمانی یا رادیوتراپی از داروهای مشابه برای تصویربرداری و پرتودرمانی استفاده می‌کند. هم در رادیوداروهای درمانی و هم در رادیوداروهای تشخیصی، رادیونوکلید قابل تعویض است، به

طوری که رادیوداروهای تشخیصی اغلب یک آمیتر گاما یا PET هستند، و رادیوداروهای درمانی اغلب یک آمیتر بتا یا آلفا هستند.

ژنومیک سرطان مولکولی

انواع زیادی از سرطان وجود دارد که در آسیب شناسی سنتی یکسان ظاهر می شوند و ما همچنین از ناهمگنی تومور یا تنوع ژنتیکی در یک سرطان آگاه می شویم. این امر امکان کشف این موضوع را ایجاد می کند که داروهایی که در جمعیت های عمومی موارد کار نمی کنند ممکن است در مواردی با مشخصات ژنتیکی خاص موثر باشند.

Oncogenomics یا "Personalized Onco-genomics" کاربرد پزشکی فردمحور برای ژنومیکس سرطان است. برای درک بهتر آسیب شناسی بیماری و بهبود توسعه دارو، از روش های توالی یابی با کارایی بالا برای توصیف ژن های مرتبط با سرطان استفاده می شود. از جمله زمینه های ژنومیک با بیشترین پتانسیل، انکوژنومیک، به ویژه برای درمان دارویی است.

نمونه هایی از این موارد عبارتند از:

یک داروی آنتی بادی مونوکلونال به نام تراستوزوماب (نام تجاری Herclon ، Herceptin) گیرنده HER2/neu را هدف قرار می دهد. در درجه اول در درمان سرطان سینه استفاده می شود. بیماران تنها در صورتی این دارو را تجویز

می کنند که سرطان آنها حاوی بیان بیش از حد گیرنده HER2/neu باشد. بیماران از نظر مزایای بالقوه از درمان هرسپتین بر اساس دو آزمایش تایپ بافتی غربالگری می شوند. چندین آزمایش بافتی از جمله ایمونوهیستوشیمی (IHC) و هیبریداسیون فلورسانس درجا (FISH) انجام می شود. بیماران با وضعیت Her2+ درمان با هرسپتین (تراستوزوماب) را دریافت خواهند کرد.

Gleevec (imatinib) یک مهارکننده تیروزین کیناز است که برای درمان لوسمی میلوئیدی مزمن (CML) ساخته شده است، که در آن ژن BCR-ABL نتیجه جابجایی متقابل بین کروموزوم های 9 و 22 در بیش از 95٪ موارد وجود دارد و باعث بیش فعالی می شود. سیگنالینگ پروتئین مبتنی بر abl بر اساس دانش علمی پاتوفیزیولوژی بیماری، این داروها به طور خاص پروتئین تیروزین کیناز (ABL) را مهار می کنند.

ژن های شناسایی شده در بیوپسی های تومور به توصیه داروهای خاص مرتبط با پاسخ ایمونوتراپی کمک می کنند و الگوهای جهش خاص با مواجهه قبلی با داروهای سرطان سیتوتوکسیک مرتبط هستند. در حالی که سرطان ریه گزینه های درمانی سیستمیک محدودی دارد، درمان های هدفمند رایج تر می شوند. بسیاری از داروها و ترکیبات جدید مانند آنتی بادی های مونوکلونال (mAbs) و مهارکننده های تیروزین کیناز در حال توسعه و تایید هستند. بیش از

70 درصد از این داروها علیه گیرنده های فاکتور رشد اپیدرمی (EGFRs) عمل می کنند. ما فارماکوکینتیک داروهای هدف را بررسی کردیم، که ما را قادر ساخت داروهای جدید و پیش‌بینی اتصال داروی نشاندار شده به تومورها را پیش‌بینی کرد. Immuno-PET در درجه اول برای تشخیص آنتی ژن ها استفاده می شود Immuno-PET با Mabs مورد مطالعه قرار گرفته است و mAbs با رادیونوکلوئیدهایی مانند $Zr\ 89$ نشاندار شده اند. میزان بقای ملانوما زمانی که به سایر قسمت‌های بدن سرایت می‌کند تنها 15 تا 20 درصد است. حدود 50 درصد ملانوم ها حاوی جهش در ژن BRAF بودند که نقش مهمی در تولید بیش از حد و گسترش سلول های سرطانی ایفا می کند. بر اساس این اطلاعات، سه داروی ضد سرطان ایمونوتراپی ساخته شده است که با مهار پروتئین هایی که از تخریب سلول های سرطانی توسط سیستم ایمنی جلوگیری می کنند، عمل می کنند. موج جدیدی از درمان های هدفمند مولکولی، لوسمی میلوئیدی مزمن (CML) را از یک بیماری بسیار کشنده به بیماری تبدیل کرده است که در آن بیماران می توانند زندگی طبیعی و سالمی داشته باشند. داروی Imatinib پروتئین‌های غیرطبیعی را هدف قرار می‌دهد که به سلول‌های سرطانی سیگنال می‌دهند که تقسیم شوند. Imatinib با متوقف کردن این سیگنال ها کار می کند. بیماران CML در حال حاضر به دلیل در

دسترس بودن داروهای بیشتر در این طبقه، زندگی مشابهی با میانگین زندگی می کنند.

پزشکی فردمحور در فیبروز کیستیک

یک بیماری ژنتیکی به نام فیبروز کیستیک ناشی از جهش در ژنی است که پروتئینی به نام CFTR را کد می کند، که توانایی بدن برای جذب و ترشح نمک و آب را تنظیم می کند. این دارو برای هدف قرار دادن یکی از چندین پروتئین CFTR معیوب در بیماران طراحی شده است که منجر به بهبود معنی دار و طولانی مدت در عملکرد ریه می شود

پزشکی شخصی در COVID-19

در همه گیری جهانی ویروس کرونا، در حال حاضر از داروهای شخصی سازی شده برای کمک به پیشگیری از شیوع آن استفاده می شود. اکنون دانشمندان از هوش مصنوعی و مدل خودکار بیمار برای شناسایی ژنهای پرخطر COVID-19 استفاده می کنند. چندین مطالعه در حال بررسی این موضوع هستند که آیا ویروس کرونا را می توان با داروهایی که برای سایر بیماری ها طراحی شده اند درمان کرد یا خیر. بیماران COVID-19 که از عوارضی مانند سپسیس رنج می برند ممکن است از این داروها بهره مند شوند زیرا می توان از آنها برای توسعه استراتژی های بالینی جدید برای بهبود میزان بقا استفاده کرد. در بیماران مبتلا به واکنش های جدی COVID-19، مشاهدات مبتنی بر داده به شناسایی

و شناسایی اختلالات زمینه ای و مرتبط و همچنین مشکلات مربوط به چنین شرایطی کمک می کند.

چشم اندازهای آینده

در آینده، پزشکان می توانند بر اساس مشخصات ژنومی بیماران، درمان های هدف مند تری را ارائه دهند. با ادامه این رویکرد جدید برای مراقبت از بیمار و پزشکی فردمحور، حجم زیادی از داده های ژنومی بیماران در دسترس خواهد بود. این تحقیق می تواند برای هدایت بهترین شیوه ها در طیف گسترده ای از نشانه ها و ایجاد داستان های موفقیت بیمار مورد استفاده قرار گیرد. در آینده، پزشکی به علم اطلاعات تبدیل خواهد شد. پردازش اطلاعات جزء ضروری مراقبت های بهداشتی است که فراتر از تبدیل ساده داده های پزشکی و ژنومی به فرمت های دیجیتال است. در طی 10 سال آینده، ممکن است حجم عظیمی از داده ها در مورد هر فرد داشته باشیم. این سخت افزار یا نرم افزار IT (فناوری اطلاعات) است که می تواند آن را به فرضیه های واقعی در مورد هر بیمار تبدیل کند. استفاده از داروهای شخصی سازی شده منجر به مراقبت های بهداشتی مقرون به صرفه تر و موثرتر، دسترسی به روش های جدید زیست پزشکی، و درک بهتر سلامتی و اطلاعات ژنومی خود توسط افراد و همچنین رشد اقتصادی در بخش مراقبت های بهداشتی می شود. بسیاری از داروهای تجویزی برای بسیاری از افراد بی اثر هستند. در سال 2015، 10 محصول دارویی پردرآمد در

ایالات متحده تنها 23 به 1 از هر 4 نفر سود بردند. بدترین چیز در مورد این دارو این است که گاهی اوقات ممکن است داروها موثر نباشند، اما همچنان ممکن است عوارض جانبی ایجاد کنند. 45 درصد از داروهای جدید را می توان شخصی سازی کرد. هفتاد و پنج درصد از داروهای سرطان را می توان سفارشی کرد. افزایش مورد انتظار در سرمایه گذاری پزشکی شخصی طی 5 سال آینده 35 درصد است. هنوز چیزهای زیادی برای یادگیری در مورد پزشکی فرد محور وجود دارد. در عصر حاضر از مراقبت های بهداشتی، انتخاب دارو بر اساس ساختار ژنتیکی بیمار امکان پذیر است که باعث کاهش عوارض جانبی و تضمین سلامت بهتر می شود. در آینده، داروهای شخصی سازی شده می توانند با ارائه مشخصات کامل ژنومی هر فرد در روز تولد برای ثبت در پرونده مراقبت های بهداشتی، تأثیر مثبتی بر سیستم مراقبت های بهداشتی داشته باشند. پزشکان می توانند با استفاده از داده های ژنومی بر اساس مواجهه بیمار با بیماری های متعدد، رویکردهای مراقبت های بهداشتی قابل اعتمادتر و کارآمدتری را اتخاذ کنند. در آینده، تنها شرکت هایی که در فارماکوژنومیک و پزشکی شخصی سرمایه گذاری می کنند، می توانند در صنعت داروسازی زنده بمانند. پروفایل های ژنتیکی به پایگاه های دانش بزرگ مرتبط می شوند تا تشخیص و درمان سفارشی را به بیماران ارائه دهند. در آینده از ابزارهای تشخیصی مختلفی برای شناسایی و

ارزیابی بیماری‌ها در مراحل مختلف استفاده خواهد شد. علاوه بر این، این فرصتی برای بازیگران جدید برای ورود به بازار دارویی با ارائه ایده‌های نوآورانه به بازار خواهد بود. در آینده، بازار دارویی از یک بازار انبوه به بازاری که محصولات تخصصی ارائه می‌دهد تغییر خواهد کرد.



Genomics and Personalized Medicine

M. Amin Tabatabaiefar, Ph.D

*Professor of Medical Genetics

Isfahan University of Medical Sciences

*Director of Erythrogen Medical Genetics Lab

*Board of Directors, Iranian Society of Medical Genetics
(ISMG)

Tabatabaiefar@med.mui.ac.ir

Genomics is bringing about a revolution in the diagnosis and prognosis of disease similar to the introduction of pathology, radiology or biochemistry



**“Personalized” (Precision) medicine:
diagnosis, prognosis, prevention, treatment**

Different Stages of P7 MEDICINE

- **P1. Predictive Molecular Testing (**
- **P2. Preventive Healthcare Applying adequate diet and lifestyle to avoid probable diseases**
- **P3. Precision Medicine**
- **P4. Point-of-care testing (development of analytical methods to facilitate sample collection and transfer)**
- **P5. Personalized treatment**
- **P6. Personalized monitoring (bringing together all experts and physicians close to the patient for managing the entire process from the first diagnostic step to the end)**
- **P7. Patient management**

Different diagnostic methods for Solid tumors

	Pros	Cons
MRI	No ionizing radiation exposure Detailed imaging of soft tissues	Lower sensitivity for detecting small lesions
PET	Detects metabolic and molecular changes High sensitivity for detecting metastasis	Potential for false positives due to FDG accumulation Higher Cost, availability
CT	High spatial resolution and early tumor detection	Potential for false positives due to benign lesion
FISH Biomarkers	Provides genetic information about specific cancer subtypes	Requires specialized laboratory analysis
PCR Biomarkers	Provides genetic information about specific cancer subtypes	Requires specialized laboratory analysis
IHC Biomarkers	Provides protein expression information, Helps differentiate cancer subtypes	Requires specialized personnel and equipment, results may vary depending on the method used
Next Generation Sequencing Biomarkers	Provides comprehensive genetic information	Requires specialized laboratory analysis
Liquid Biopsy	Non-invasive and lower risk for the patient Enables monitoring of genetic changes over time	Lower sensitivity compared to tissue biopsy Potential for false negatives due to low concentration
Tissue Biopsy	High precision and detection of genetic mutations	Potential complications such as bleeding or infection

General methodology for discovering new biomarkers using bioinformatics tools

- Genomic data identification: This may include publicly available datasets or internally generated data from experiments.
- Data preprocessing: preprocessing to ensure data quality involving data cleaning, normalization, and the removal of irrelevant or noisy data.
- Gene expression analysis: One of the most common methods using microarrays or RNA sequencing
- Genetic variant analysis: DNA sequencing data
- Data mining and statistical analysis: to identify significant patterns and associations. This may include correlation analysis, enrichment analysis of biological pathways, gene interaction network analysis, and classification or clustering analysis.

- Experimental validation: This may involve the use of molecular biology techniques such as real-time PCR, Western blotting, or immunohistochemistry to verify the expression of the biomarkers in additional samples.
- Clinical application: Once validated, the new biomarkers can be used in clinical studies to assess their utility in the diagnosis, prognosis, or treatment response of a specific disease.

Next Generation Sequencing



454 GS FLX



Solexa, Illumina GA II



AB SOLiD



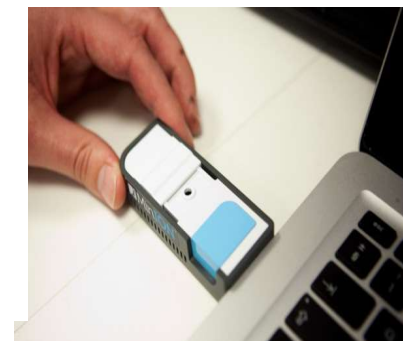
Personal Genome Machine – Ion Torrent



PacBio RS

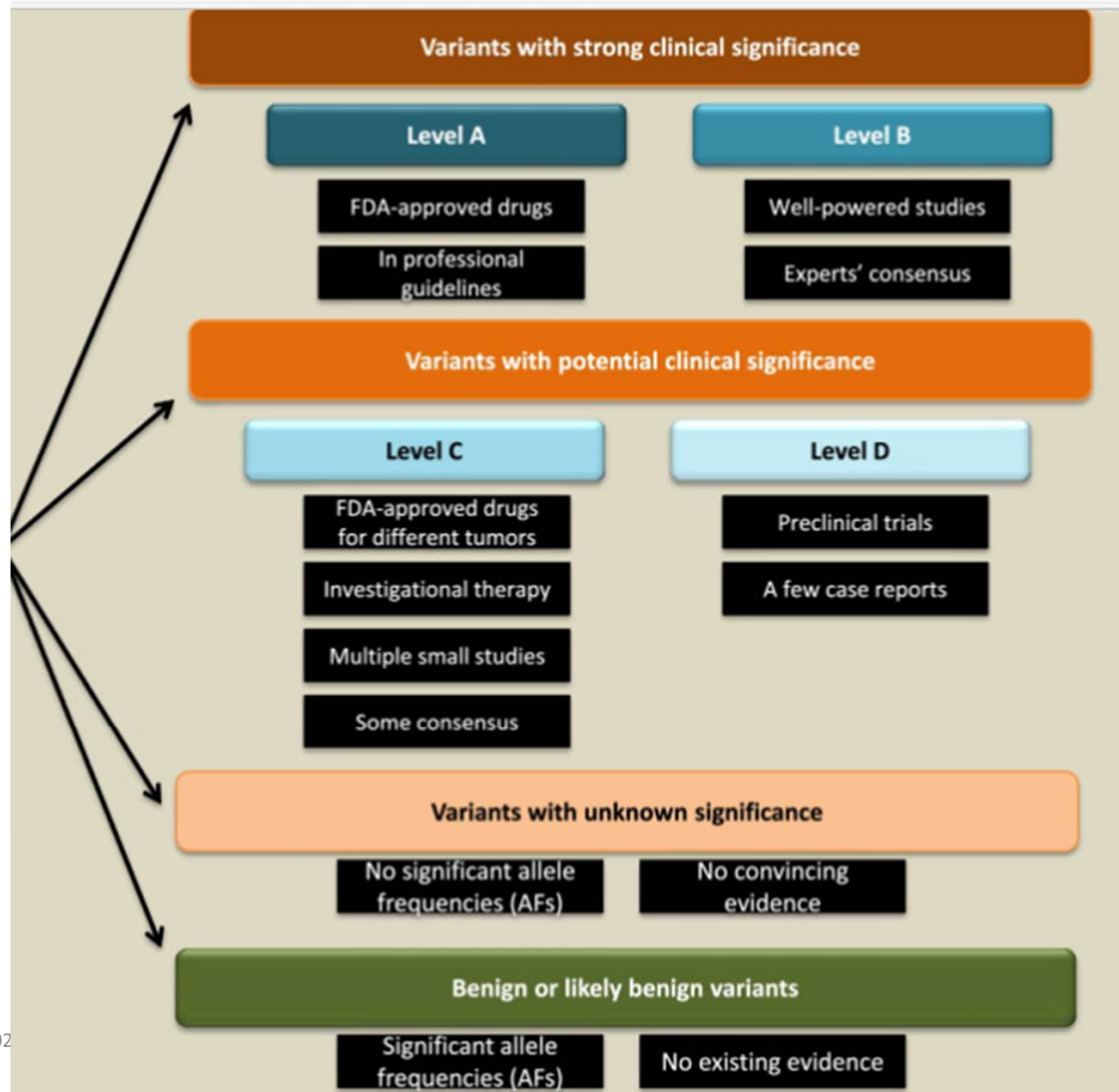


Heliscope



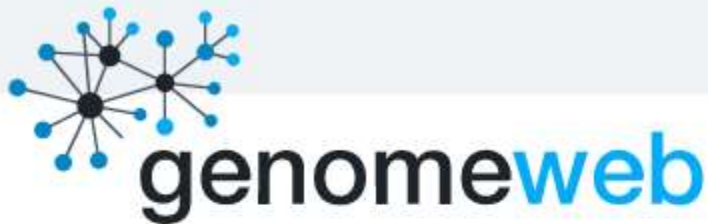
Min ION

Variant-based treatment: strength of evidence



Gene Expression Tests: example of BluePrint/MammaPrint

- **OMammaPrint is either low or high risk.** While Oncotype is applicable only to estrogen receptor (ER)–positive tumors, MammaPrint can be used for both ER-positive and ER-negative tumors



Business & Policy Technology Research Diagnostics Disease Areas Applied

[Home](#) » [Diagnostics](#)

Economic Model Finds MammaPrint More Cost-Effective than Oncotype; Highlights Need for Future Studies

4/19/2024

May 09, 2012 | [Turna Ray](#)

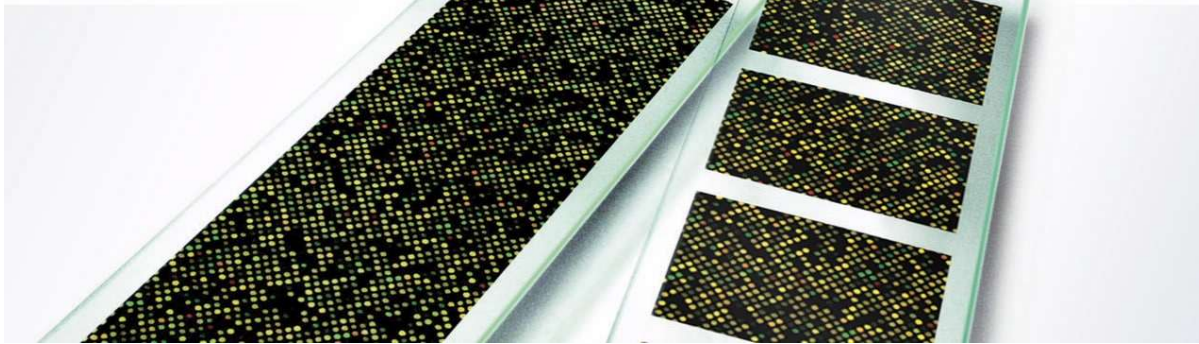
MammaPrint

- MammaPrint (Agendia, Amsterdam, The Netherlands) which is
- also known as “Amsterdam 70-gene prognostic profile” was the
- first In Vitro Diagnostic Multivariate Index Assay to be cleared by
- the FDA in 2007
- The 70-gene MammaPrint test is intended to distinguish patients that are at a Low Risk or High Risk to develop distant metastases within 5 years of diagnosis
- The BluePrint 80-gene test is intended to assess the molecular subtype of breast cancer and informs if tumors are Basal-type, Luminal-type or HER2-type

MammaPrint-ctd

- It was the first molecular diagnostic kit with a randomized prospective clinical trial endorsing its clinical utility
- It is validated for use in stage I and II disease irrespective of ER/HER2 status, with a tumor size ≤ 5 cm, and 0–3 +ve LN. It is heavily mentioned in the guidelines of AJCC 8th edition, ASCO, NCCN, ESMO, and St Gallen's, with an evidence level of IA
- It was established using a “DNA microarray analysis of gene expression arrays on frozen tissue”, but it has now been amended for usage with FFPE tissue

Agilent microarray platform

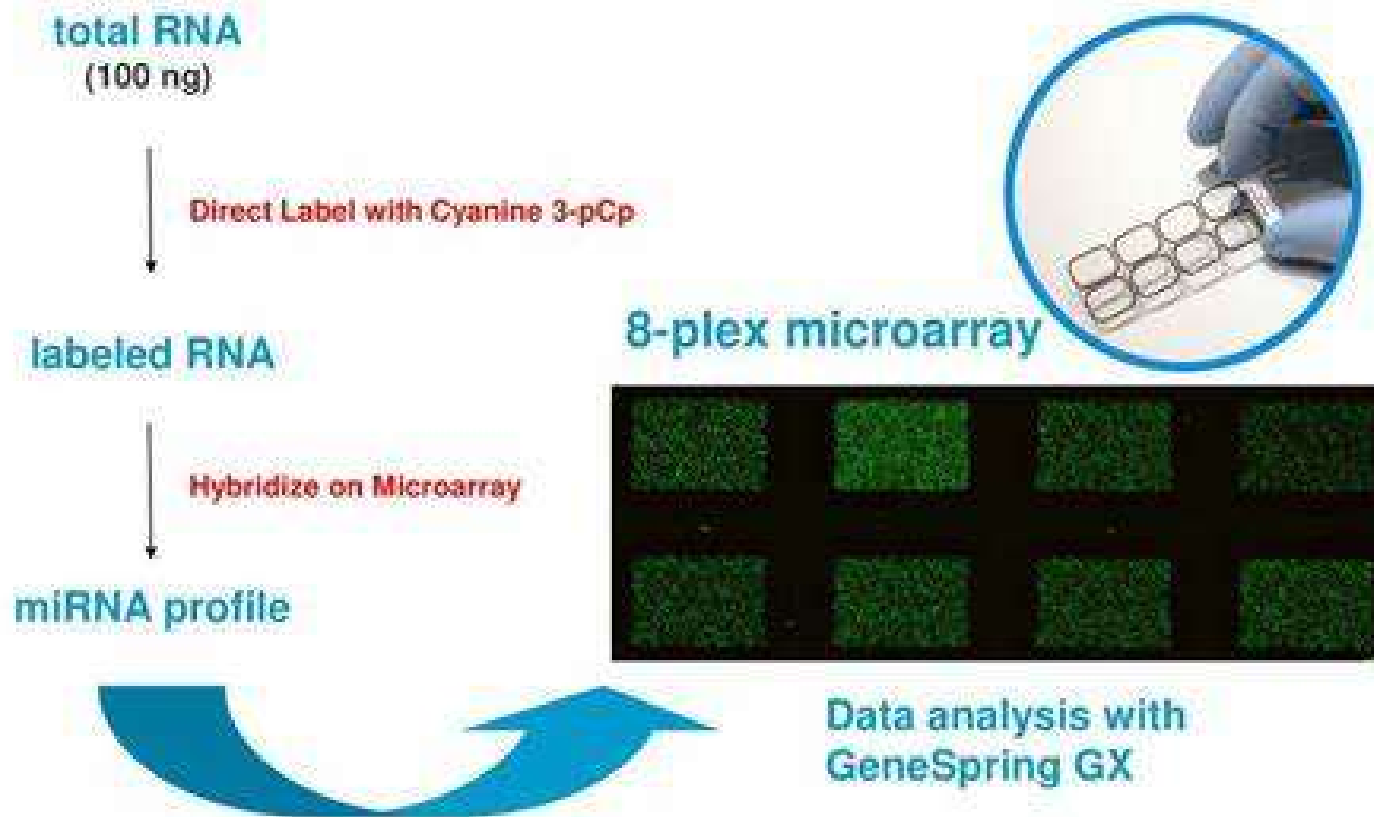


Analysis is performed using Agendia designed High Density diagnostic Microarrays manufactured under GMP by Agilent Technologies. 70 signature genes printed in nine-fold



Microarray workflow

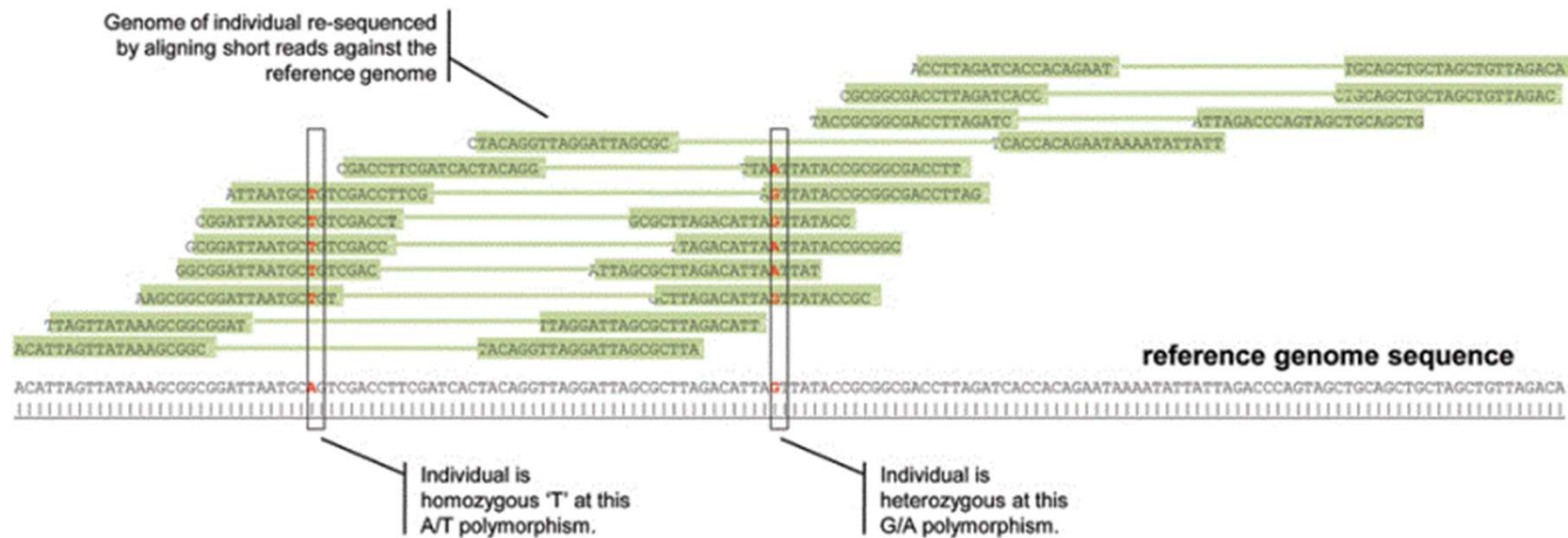
The Agilent miRNA Profiling System/Workflow



Principle of the NGS Procedure

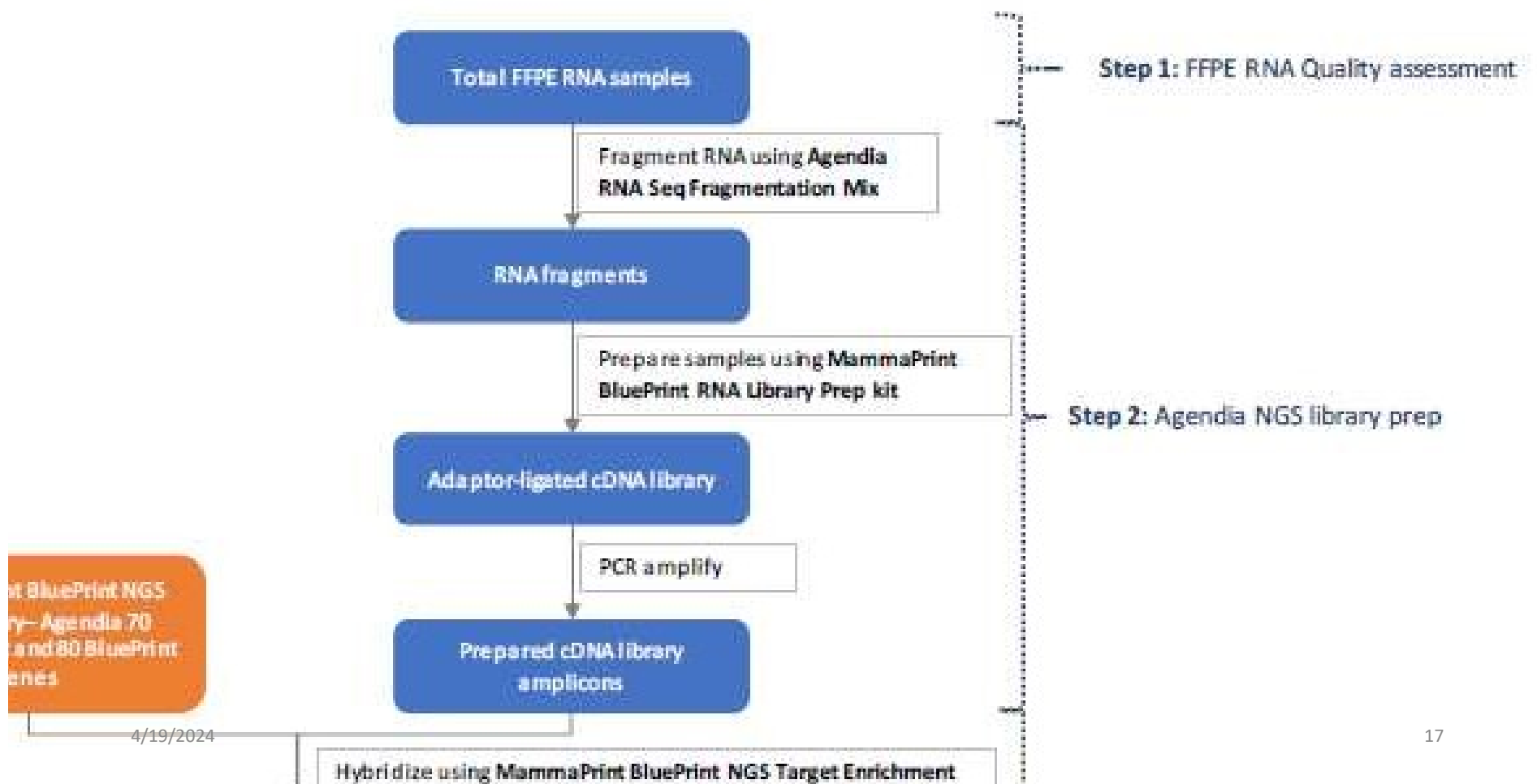
- The MammaPrint Blueprint Kit uses capture sequencing to determine gene expression in RNA isolated from FFPE tissue with a tumor cell content of at least 30%.
- The kit enables the preparation of targeted NGS libraries from FFPE RNA using the Agilent SureSelectXT RNA target enrichment system in the absence of a ribosomal depletion step.
- The target enrichment workflow utilizes ultra-long 120-mer biotinylated cRNA baits to capture MammaPrint and Blueprint genes, enriching them from an NGS genomic fragment library.
- Read count data generated from the sequencing output (FASTQ

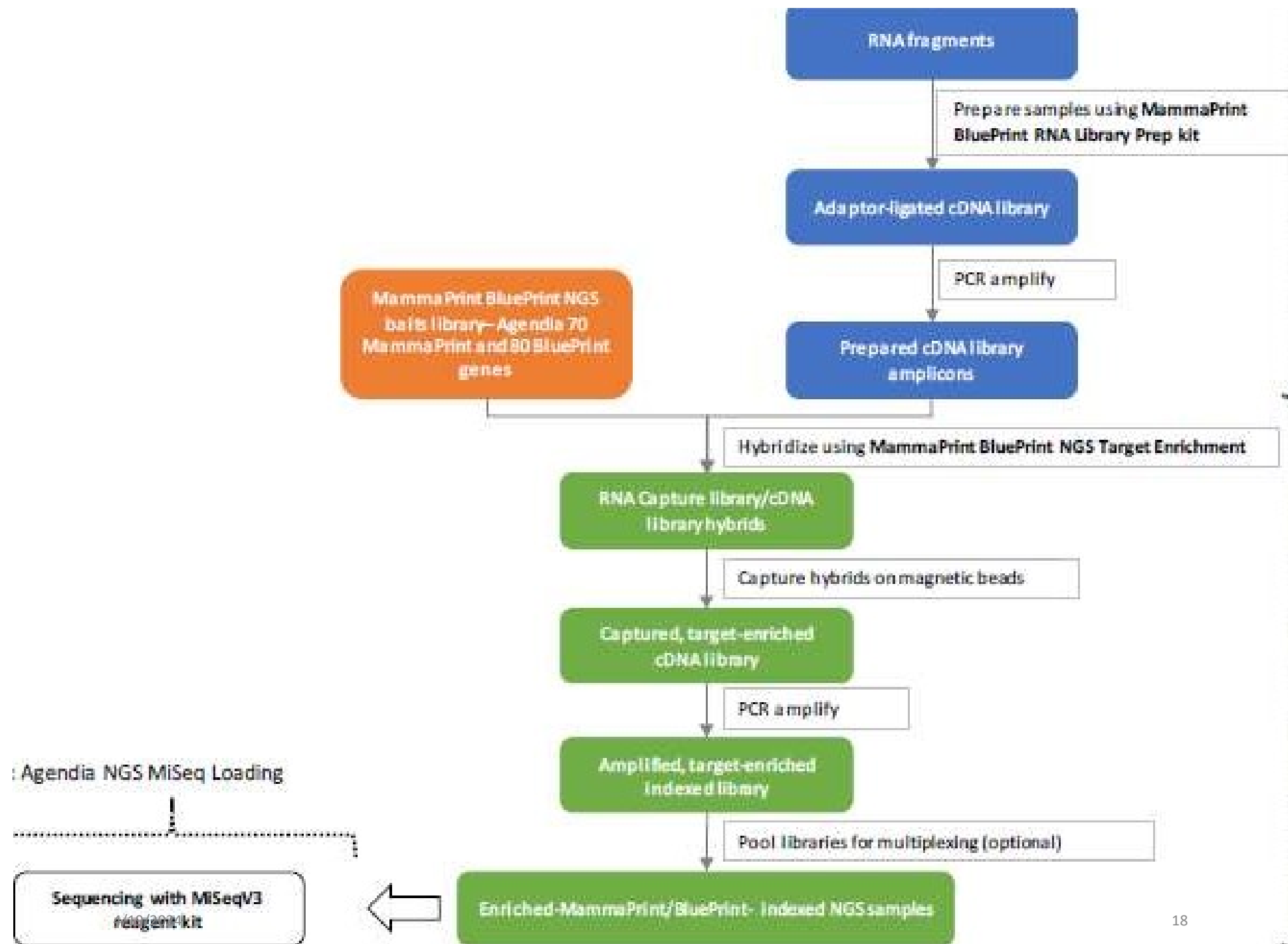
Next generation sequencing



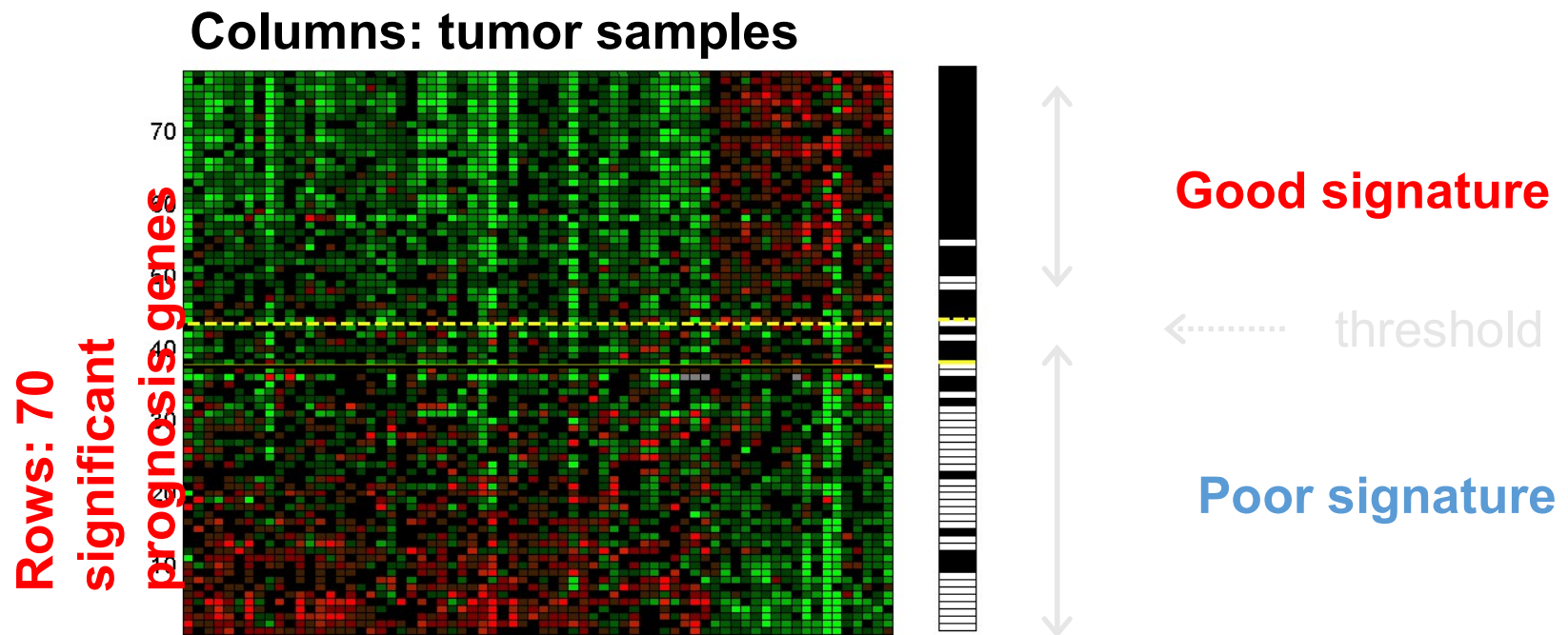
Illumina Miseq platform





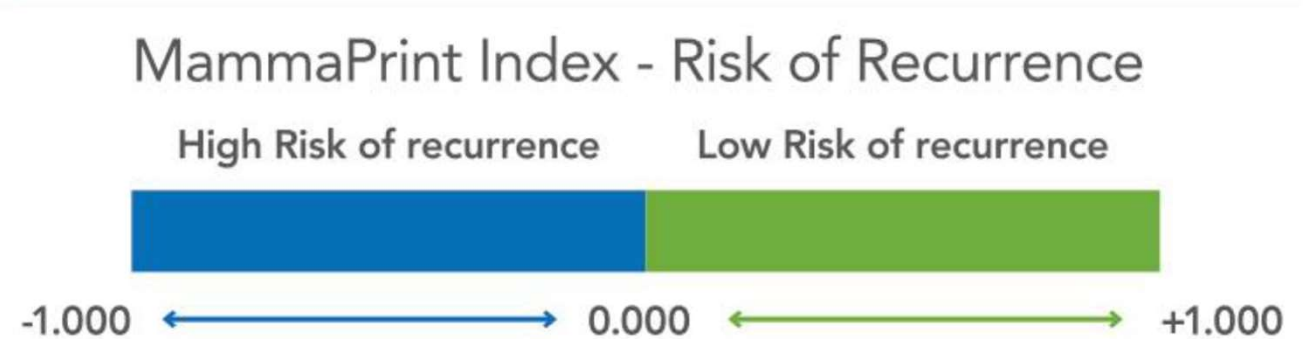


Prognosis Classifier for Breast Cancer based on Genomic Profiling



Threshold set with 10% false negatives
91% sensitivity; 73% specificity

Hu et al., BMC Genomics. 2006; 7: 96



- MammaPrint
- The MammaPrint result is provided as a binary result and can be either “Low Risk” or “High Risk” for risk of recurrence.
- The prognostic profile (Low Risk, High Risk) of the sample is determined by calculating the MammaPrint Index (MPI) on a scale of -1.000 to +1.000
- High Risk results are those results that are equal to or below 0.000 whereas Low Risk results are those above 0.000.
- If the MammaPrint Index (MPI) falls within a pre-defined area around the classification cut-off between -0.0575 and +0.0575, the classification accuracy is less than 90%.

Reclassification

Nearly half of clinically high risk patients were reclassified as MammaPrint Low Risk and were able to forgo chemotherapy without compromising their outcomes.

- 1) ER+/BASAL PATIENTS ARE

BluePrint Basal-Type

MAMMAPRINT HIGH RISK

- 2) ER+, HER2+/LUMINAL PATIENTS ARE

BluePrint/Luminal-Type

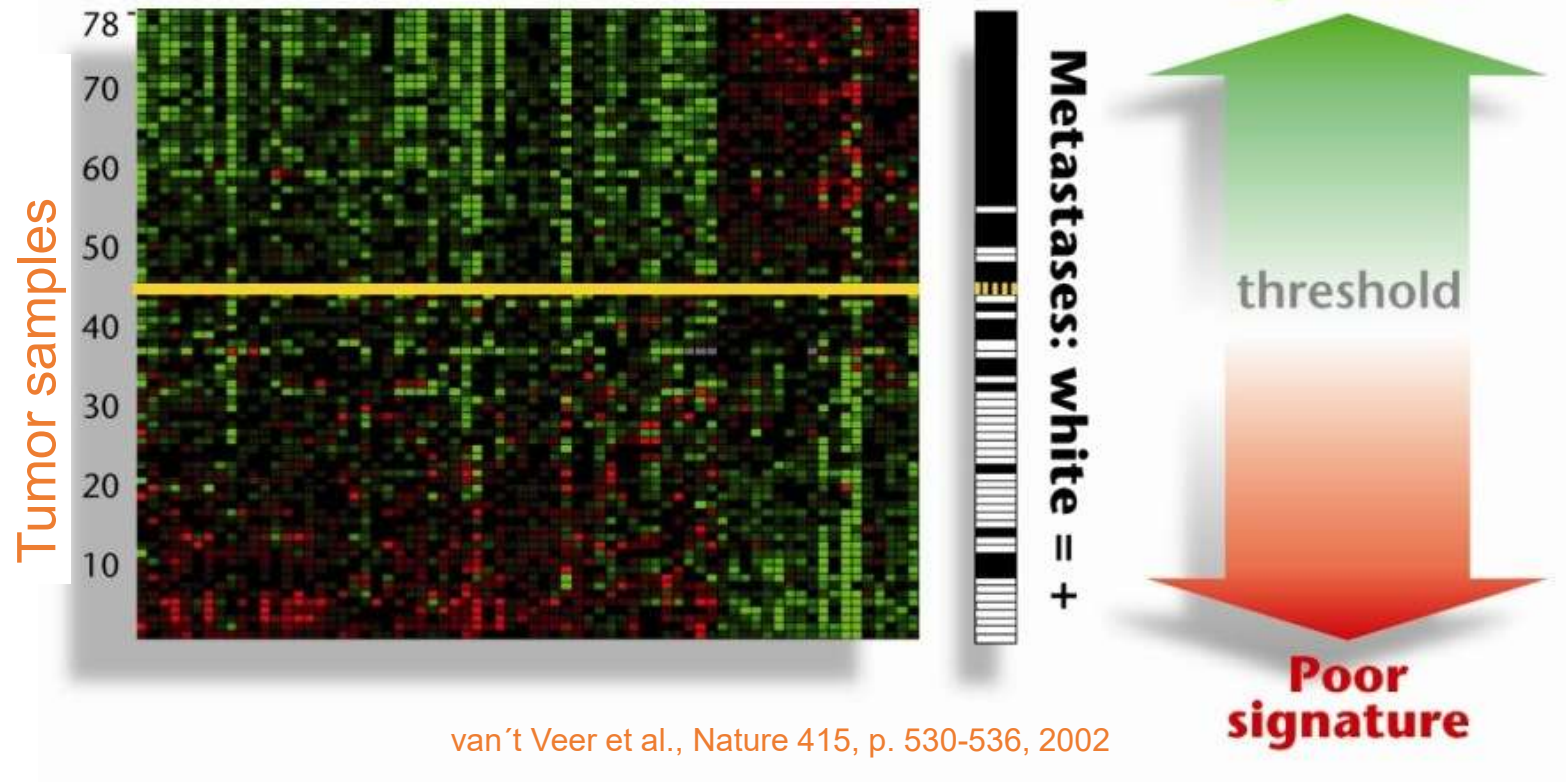
MAMMAPRINT HIGH RISK

MammaPrint enables us to further divide luminal tumors into two subtypes that align with the test's binary results.

MammaPrint prognosis Profile

“the 70 gene profile”

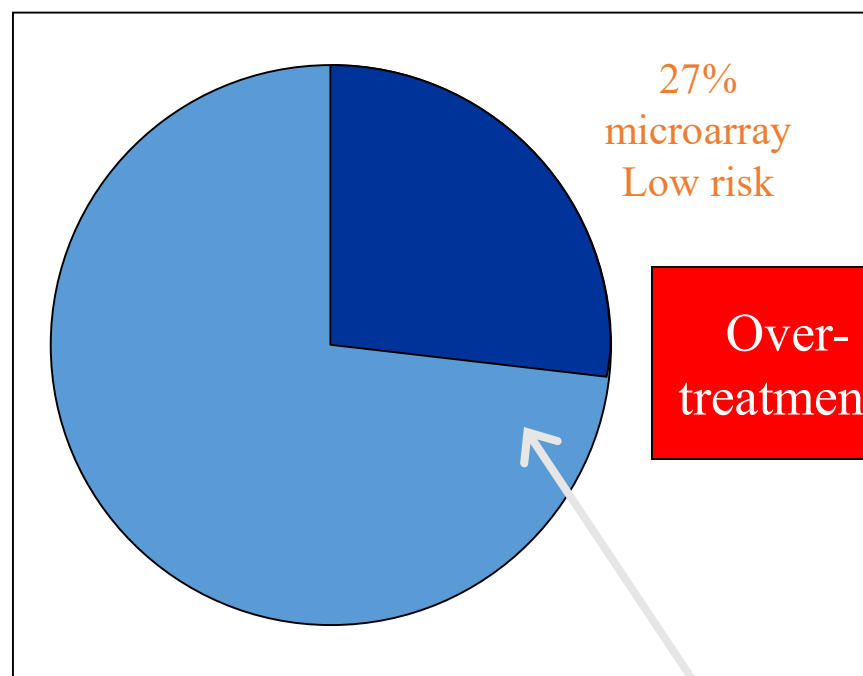
70 significant prognosis genes



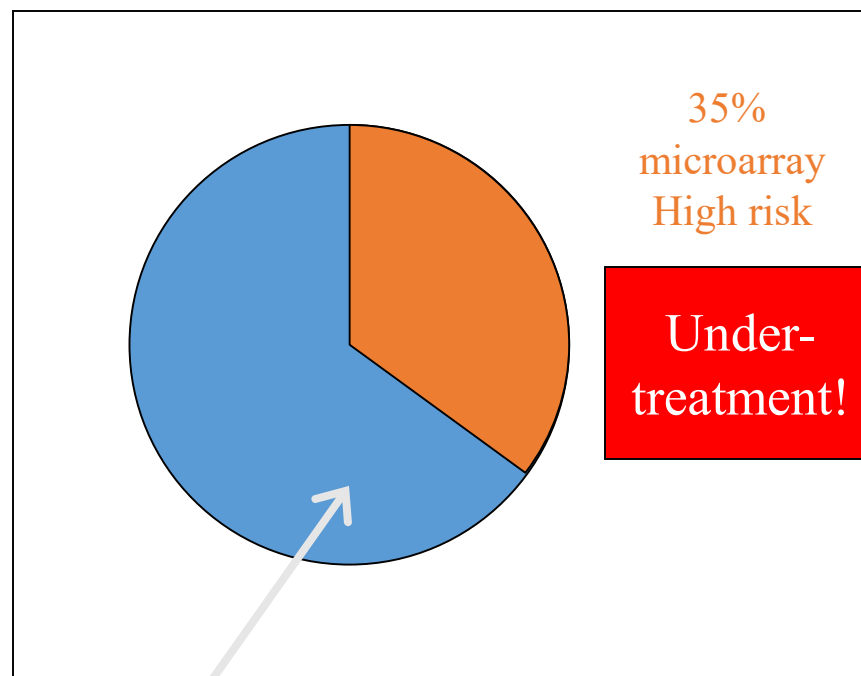
threshold set at 10% false negatives
4/19/2024
91 % sensitivity, 73% specificity

Independent External Validation: Microarray outperforms all clinical risk assessment

High clinical risk
Adjuvant on line! N=222
73%



Low clinical risk
Adjuvant on line! N=80
27%



Buyse et al JNCI 2006

>30% Discordant cases!

NGS-based high-throughput sequencing

is used to:

- Identify the cancer treatment options that match your patient's tumor profile;
- Reveal early indication of treatment resistance
- Consider appropriate oncology clinical trials that are currently recruiting;
- Understand why chemotherapy stopped working.

Features	
Therapeutic prediction	At DNA and RNA level according to international guidelines
NGS panels	638 genes DNA + 20 genes RNA
Genomic signatures (MSI, TMB, HRD)	Included
Targeted therapy	Based on NGS
immunotherapy	Based on NGS (TMB & MSI)
Hormone therapy	Based on NGS (ESR1/AR genes and ARv7)
Clinical trials (II & III)	Based on NGS
Chemotherapy	Toxicity based in NGS
Sample type	Block or if not possible 7 slides of 10 µm Non-Superfrost™ Plus

Targeted Liquid Biopsy to Support Clinical Decisions

- Liquid biopsy: a fast and minimally invasive analysis of circulating tumor DNA or CTCs from a blood sample for all advanced cancer patients
- When patients cannot have their tumor biopsied, when their tumor tissue sample is too old or too scarce for comprehensive biomarker testing,
- It can be used as a tool to detect treatment resistance to targeted therapies and hormone therapies
- It assess the heterogeneity of the disease,
- To check for acquired resistance mutations
- To determine patient's response to chemotherapy in neoadjuvant setting
- To determine patient potential eligibility to clinical trials.

Targeted Liquid Biopsy-ctd

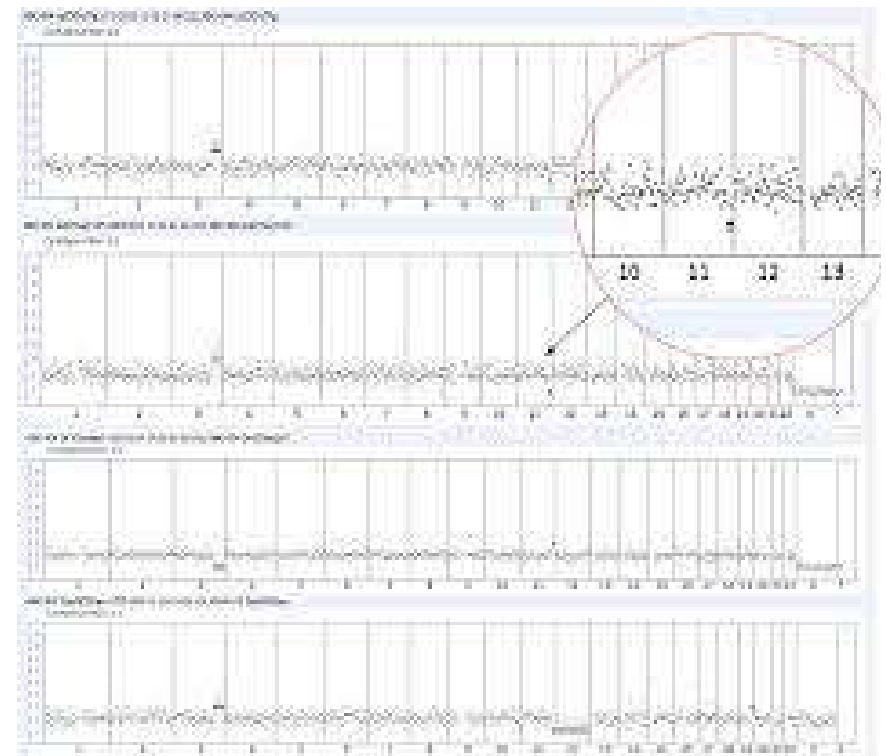
- circulating tumor DNA in blood.
- it is used to monitor the progression of the tumor (burden of the disease) and to detect lack of response or resistance to treatment as soon as it appears.
- In addition, it sequences a fixed panel of 40 genes associated with response/resistance to targeted therapies and immunotherapy, and/or frequently mutated in cancer.



ReproSeq Technology



- cost-effective, and comprehensive next-generation sequencing (NGS) workflow for aneuploidy analysis
- Using as little as 6 pg of DNA from a single cell, or input from multiple cells, the ReproSeq PGS Kit for the Ion S5 System enables accurate detection of whole chromosome and chromosome arm copy number events (down to 17 Mbp copy number events*) in as little as 10 hours**.
- When combined with analysis using Ion Reporter v5.4 or later, data interpretation is enhanced with new functionality such as mosaicism detection, gender masking, and improved data plotting.



Direct-to-Consumer genome services

CONCLUSIONS

- **Genomics and Bio-informatics are the driving forces of a revolution** in diagnostic and prognostic testing as well as patient management
- **This revolution is still in progress**
- Translating genomic discoveries into clinical tools requires a comprehensive process of hypothesis generation and hypothesis validation.
- There is a need to accelerate this trend.

Some Comprehensive Testlist in Cancer Genetics

ID	Disease / Test	Method	Genes
DX_E0152	Breast/Ovarian Cancer (2)	NGS+Sanger Confirmation	<i>BRCA1, BRCA2</i>
DX_E0153	Breast/Ovarian Cancer (21)	NGS+Sanger Confirmation	21 genes: <i>BRCA1, BRCA2, CHEK2, PALB2, BRIP1, TP53, PTEN, STK11, CDH1, ATM, BARD1, MLH1, MRE11, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, PMS1, PMS2, RAD50, RAD51C</i>
DX_E0154	Cancer Genes Screening Panels	NGS+Sanger Confirmation	Analysis of 111 genes for over 15 hereditary cancers: <i>ACD, CDKN1B, FANCA, JAGN1, NFIX, RAD50, TERT, AIP, CDKN2A, FANCB, KIF1B, NHP2, RAD51, TINF2, APC, CHEK2, FANCC, KIT, NOP10, RAD51C, TMEM127, ATM, DDB2, FANCD2, MAX, NSD1, RAD51D, TP53, ATR, DICER1, FANCE, MDH2, NTHL1, RB1, TSC1, AXIN2, DIS3L2, FANCF, MEN1, PALB2, RECQL, TSC2, BAP1, DKC1, FANCG, MET, PARN, RECQL4, UBE2T, BARD1, ELANE, FANCI, MTF, PDGFRA, RET, VHL, BLM, EPAS1, FANCL, MLH1, PMS1, RTEL1, VPS45, BMPR1A, EPCAM, FANCM, MNX1, POLD1, SCG5, WAS, BRCA1, ERCC1, FH, MSH2, POLE, SLX4, WRN, BRCA2, ERCC2, FLCN, MSH6, POLH, SMAD4, WT1, BRIP1, ERCC3, G6PC3, MSR1, POT1, SMARCA4, XPA, BUB1, ERCC4, GFI1, MUTYH, PRKAR1A, STK11, XPC, CDH1, ERCC5, GREM1, NBN, PTCH1, SUFU, XRCC2, CDK4, ERCC6, HOXB13, NF2, PTEN, TERC</i>
DX_E0155	Colorectal cancer	NGS+Sanger Confirmation	14 Genes: <i>APC, AXIN2, EPCAM, MLH1, MLH3, MSH2, MSH6, MUTYH, PMS1, PMS2, STK11, PTEN, SMAD4, BMPR1A</i>
DX_E0156	Female Hereditary Cancer Panel	NGS+Sanger Confirmation	49 genes: <i>APC, ATM, AXIN2, BARD1, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDC73, CDH1, CDK4, CDKN1B, CDKN2A, CHEK2, EPCAM, EXT1, EXT2, FH, FLCN, MAX, MEN1, MET, MLH1, MLH3, MRE11A, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, NF1, NF2, NTRK1, PALB2, PMS1, PMS2, PTEN, RAD50, RAD51C, RB1, RET, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, SMAD4, STK11, TMEM127, TP53, VHL</i>
DX_E0157	Gastric cancer	NGS+Sanger Confirmation	6 Genes: <i>CDH1, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM</i>
DX_E0158	Multiple Endocrine Neoplasia NGS Panel	NGS+Sanger Confirmation	3 Genes: <i>MEN1, RET, CDKN1B</i>

Activate Windows

DX_E0158	Multiple Endocrine Neoplasia NGS Panel	NGS+Sanger Confirmation	3 Genes: <i>MEN1</i> , <i>RET</i> , <i>CDKN1B</i>
DX_E0159	MUTYH-associated polyposis	NGS+Sanger Confirmation	<i>MUTYH</i>
DX_E0160	Neurofibromatosis	NGS+Sanger Confirmation	<i>NF1</i> , <i>NF2</i>
DX_E0161	Neurofibromatosis NGS Panel	NGS+Sanger Confirmation	<i>NF1</i> , <i>NF2</i>
DX_E0162	Polyposis NGS Panel	NGS+Sanger Confirmation	16 Genes: <i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> , <i>MSH6</i> , <i>EPCAM</i> , <i>APC</i> , <i>MUTYH</i> , <i>STK11</i> , <i>PTEN</i> , <i>SMAD4</i> , <i>BMPR1A</i> , <i>NF1</i>
DX_E0163	Prostate cancer	NGS+Sanger Confirmation	<i>BRCA2</i> , <i>CHEK2</i> , <i>BRCA1</i>
DX_E0164	Thrombophilia NGS Panel	NGS+Sanger Confirmation	20 Genes: <i>F8</i> , <i>F9</i> , <i>VWF</i> , <i>F2</i> , <i>F5</i> , <i>FGA</i> , <i>FGB</i> , <i>FGG</i> , <i>GP1BA</i> , <i>WAS</i> , <i>ENG</i> , <i>ACVRL1</i> , <i>SMAD4</i> , <i>LYST</i> , <i>RBM8A</i> , <i>GATA1</i> , <i>MYH9</i> , <i>GALT</i> , <i>RASA1</i> , <i>ADAMTS13</i> ,
DX_E0165	Thyroid cancer	NGS+Sanger Confirmation	<i>RET</i> , <i>NTRK1</i>
DX_E0166	Von Hippel-Lindau Disease	Sanger Sequencing	<i>VHL</i>
Other molecular genetic testing			
Exome/Genome-wide analyses			
DX_E0167	Whole Exome Sequencing (NGS)	NGS+Sanger Confirmation	21000 genes in one individual but focuses on 6800 known disease genes
DX_E0168	Whole Genome Sequencing (NGS)		

Molecular cytogenetics-FISH analyses			
	Disease / Test	Sample type	
DX_E171	Cytogenetics (abortus, FISH)	abortus	
DX_E172	Cytogenetics	Heparin blood	
DX_E173	(whole blood, FISH, microdeletion)		
DX_E174	Cytogenetics	Heparin blood	
DX_E175	(whole blood, FISH, structural change)		
DX_E176	Subtelomeric FISH:	Heparin blood	
	Cancer translocations by FISH	Sample	
DX_E177	CML	EDTA blood, Bone marrow, FFPE tissue, fresh tissue	<i>BCR-ABL</i>
DX_E178	ALL	EDTA blood, Bone marrow, FFPE tissue, fresh tissue	<i>E2-PBX1, MLL-AF4, TEL-AML1, BCR-ABL, SIL-TAL1</i>
DX_E179	AML	EDTA blood, Bone marrow, FFPE tissue, fresh tissue	<i>PML-RARA, AML1-ETO, CBFB-MYH1, PLZF-RARA, BCR-ABL....</i>
DX_E180	Solid tumours & lymphoma	EDTA blood, Bone marrow, FFPE tissue, fresh tissue	<i>EWS-FLI1, PAX3-FKHR, PAX7-FKHR, SYT-SSX, CYCLIN D1-BCL1, IGH-BCL2....</i>
DX_E181	Quantitative tests for translocations	EDTA blood, Bone marrow, FFPE tissue.	

	Molecular cytogenetics-array CGH		TAT
DX_E182	Array-CGH Agilent; Oligo-Array; 180K, postnatal	EDTA blood, abortion, POC	8-10 weeks
DX_E183	Array-CGH Agilent; Oligo-Array; 180K, prenatal (duplicate set-up)	amniotic fluid, CVS,	8-10 weeks
		EDTA blood of the parents	8-10 weeks
DX_E184	Array-CGH Agilent; Oligo-Array; 400K CGH+SNP	EDTA blood	8-10 weeks
	Array-CGH Agilent; Oligo-Array; 180K for one parent	EDTA blood	8-10 weeks
DX_E185	Array-CGH Agilent; Oligo-Array; 400K CGH+SNP for one parent	EDTA blood	8-10 weeks
	Cytogenetics		
	Disease / Test	Sample type	TAT
DX_E186	Chromosome Analysis	abortion, POC	3 weeks
DX_E187	Chromosome Analysis	Heparin blood	3 weeks
			(urgent cases/newborns: 2 weeks)
DX_E188	Chromosome Analysis	chorionic villi	2 weeks
	Chromosome Analysis	amniotic fluid	2 weeks
DX_E189	Chromosome Analysis	tissue, skin biopsy	2 weeks
	Chromosome Analysis	Heparin: bone marrow/leukemic blood	2 weeks
	Other molecular tests		TAT
DX_E190	KRAS	mutation detection	1 week
DX_E191	BRAF	mutation detection	1 week
DX_E192	NPM1	mutation detection	1 week

DX_E193	MTHFR	mutation detection	1 week
DX_E194	Factor V	mutation detection	1 week
DX_E195	c-KIT	mutation detection	1 week
DX_E196	PDGFRA	mutation detection	1 week
DX_E197	EGFR	mutation detection	1 week
DX_E198	PIK3CA	mutation detection	1 week
DX_E199	Warfarin	mutation detection	1 week
DX_E200	HLA typing	mutation detection	1 week
DX_E201	JAK2	mutation detection	1 week

Acknowledgements



**All the families
and patients**

A deep space photograph showing a dense cluster of galaxies. Several bright, glowing galaxies are visible, surrounded by a vast field of smaller, distant stars. The overall color palette is dark blue and purple, typical of astronomical imagery.

Thanks for your attention!

References

- BluePrint is a laboratory-developed test that was developed, validated and is performed exclusively by Agendia. The test is intended for clinical purposes. The test has not been cleared by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) but has been CE-marked for use in Europe. The laboratory is regulated under the Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) to ensure the quality and validity of the tests. Our laboratories are CAP-accredited and certified under CLIA to perform high complexity clinical laboratory testing. (Agendia is committed to delivering results in less than 10 business days, and results are provided within 6 business days for the majority of cases)
2. Groenendijk FH, et al. NPJ Breast Cancer. 2019;5:15.
 3. Rong P et. al. Cancer Res 2018;78(13 Suppl):Abstract nr 2612.
 4. Whitworth, et al. Ann Surg Oncol (2017) 24:669–675

Stem Cell therapy in neurological diseases

Dr. Amirreza Boroumand

- Neurologist
- Postgraduate course in regenerative medicine in neurology – Munster University – Germany
- Fellowship in Psychosomatic medicine – Freiburg University - Germany

Importance of neurological disorders

- Hundreds of millions of people worldwide are affected by neurological disorders → overt disability on about 10.2% of the total disease burden worldwide in 2015.
- regarding causes of death → after cardiovascular diseases → 16.8% of deaths in 2015 were due to neurological conditions.
- It has previously been reported that the annual cost of managing neurological disease in the USA alone is close to USD800 billion.

Importance of neurological disorders

- Despite this health burden, *the treatment landscape is limited*, with few curative options available and poor drug approval rates for potential new medications.
- Stem cells have in many respects revolutionised the way in which we explore and treat disease. However, with the exception of haematopoietic stem cell (HSC) transplantation, *the stem cell hype is yet to live up to its promise concerning treatment and cure of disease* Why : we have still to understand the complete role and function of the various stem cell preparations and their clinical implications.

Stem cell therapy on the way

- Stem Cell therapy for ALS patients also have FDA-approval in South Chorea.

biopharmadealmakers
profile

CORESTEM
www.corestem.com



First licensed stem cell therapy for ALS

CORESTEM launched the world's first stem cell therapy for amyotrophic lateral sclerosis in South Korea in 2015. The company is now seeking out-licensing partners as it works toward product approvals in the US and Europe.

CORESTEM is a biotechnology company specializing in the research and development of personalized stem cell therapies for neurological and autoimmune diseases. Its lead product is NeuroNata-R (lenzumestrocel), the world's first stem cell-based therapy for amyotrophic lateral sclerosis (ALS).

NeuroNata-R was approved as an orphan drug for the treatment of ALS by the Ministry of Food and Drug Safety (MFDS) in South Korea in 2014. "Back then there were no ground rules laid out by the MFDS for stem cell therapy, so CORESTEM has been paving the way in this regard, and the path we took was adopted by the MFDS as regulatory guidelines," said KyungSuk Kim, CEO of CORESTEM.

ALS, also known as Lou Gehrig's disease or motor neuron disease, is a progressive neurodegenerative disease that leads to muscle atrophy due to the death of motor neurons. The average life expectancy is three to five years after the onset of disease. The only approved treatments for ALS outside South Korea are the small-molecule drugs riluzole and edaravone.

NeuroNata-R is based on autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells (MSCs). Treatment

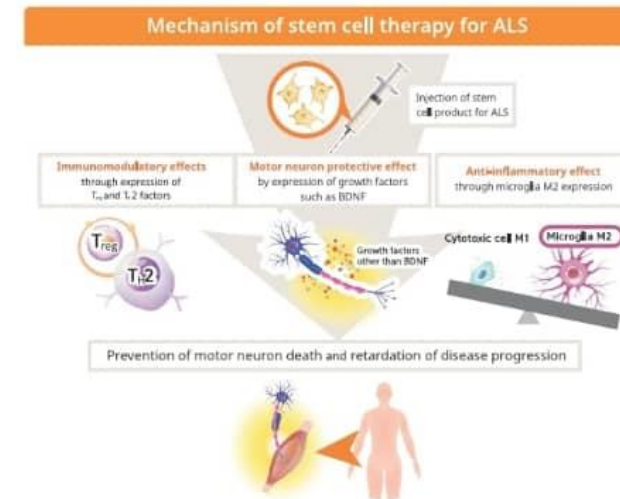


Fig. 1 | NeuroNata-R is a stem cell therapy approved in South Korea for ALS. NeuroNata-R has various effects that prevent motor neuron death and slow disease progression in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS)¹⁻³. BDNF, brain-derived neurotrophic factor; T_H2, T helper 2; T_{reg}, regulatory T.

Stem cell therapy on the way

- Recently, Japanese authorities cleared a mesenchymal stem cell (MSC) product for treating spinal cord injuries.



this is the *second* approved for treating a neurological condition.

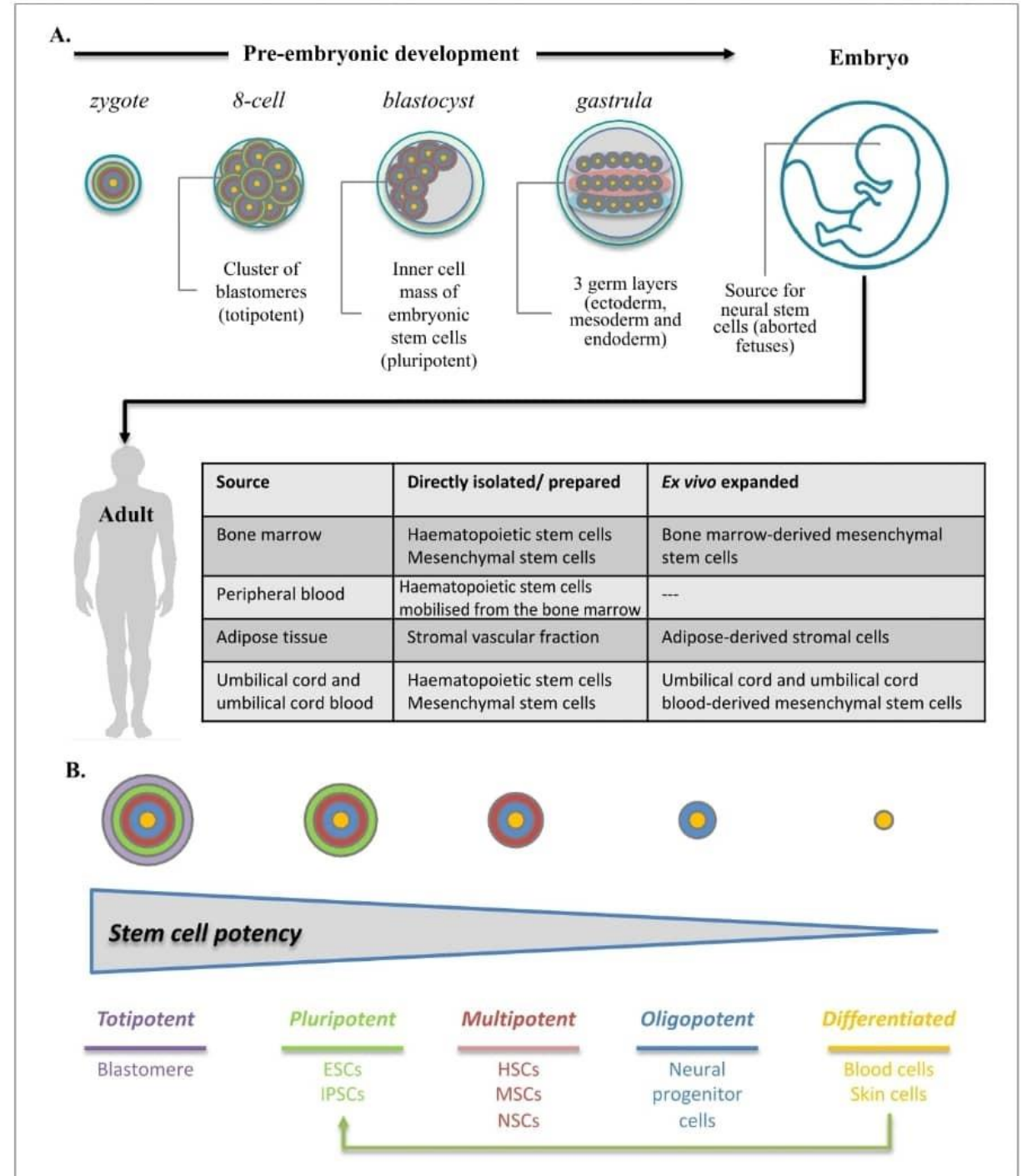
- Ref: Cyranoski D. Japan's approval of stem-cell treatment for spinal-cord injury concerns scientists. Nature 2019;565(7741):544-545. <https://doi.org/10.1038/d41586-019-00178-x>

What is stem cell

- *Stem cells provide the building blocks for every organ in the body.*
- *Property of stem cells:*
 1. divide asymmetrically
 2. differentiate into the various cell types of the body
 3. simultaneously replicating to maintain a stem cell lineage.
- *Stem cells are present in almost every human tissue:*
 1. in embryos, they differentiate into all the tissues and organs of the body.
 2. in fully developed humans they provide a renewal capacity in most organs.
- Different forms of stem cells exist, each with a varying 'potency' (Fig. 1).

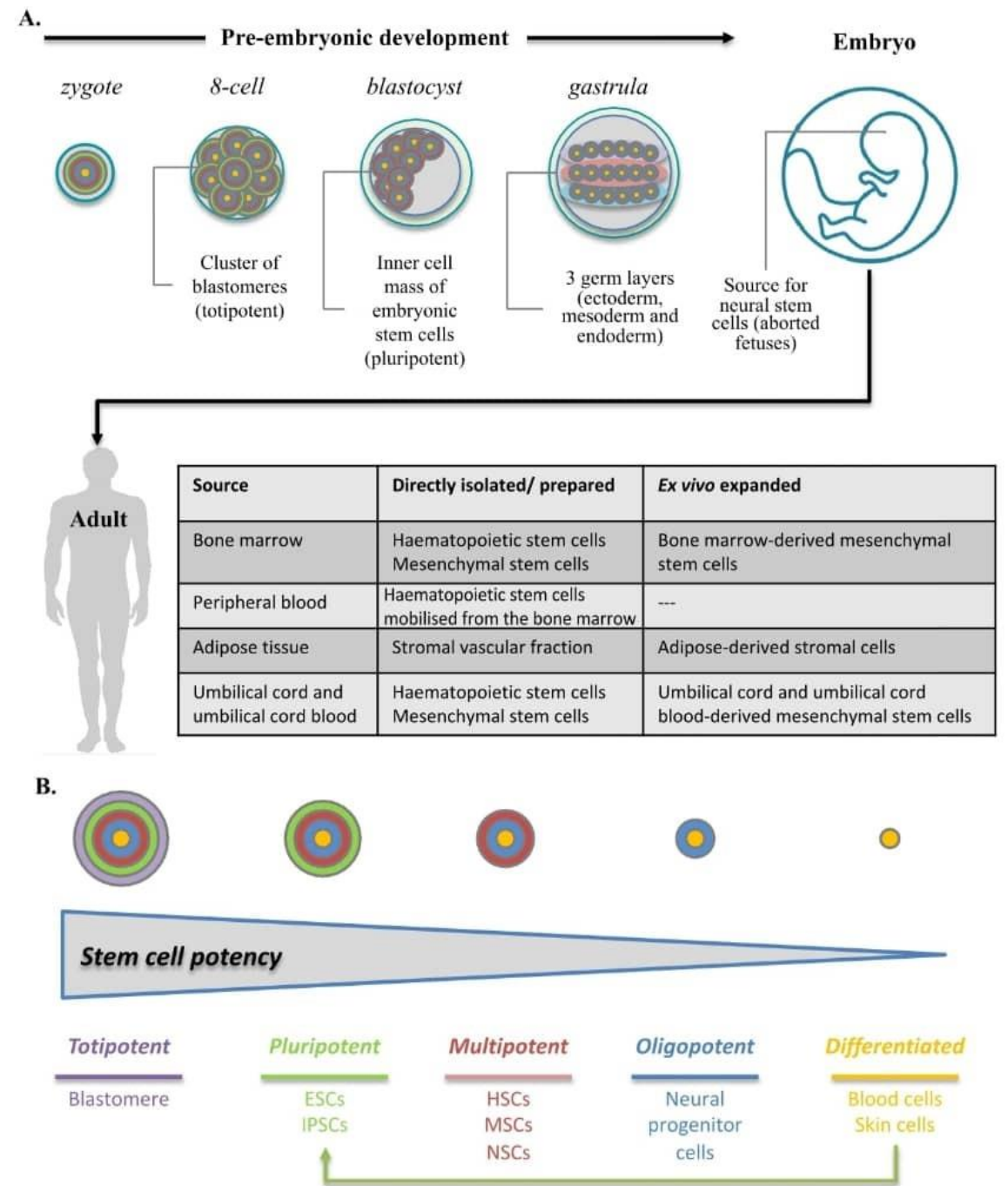
Stem Cell Types:

- There are different types of stem cells which classified based on their potency to replicate and differentiate to different types of cell....



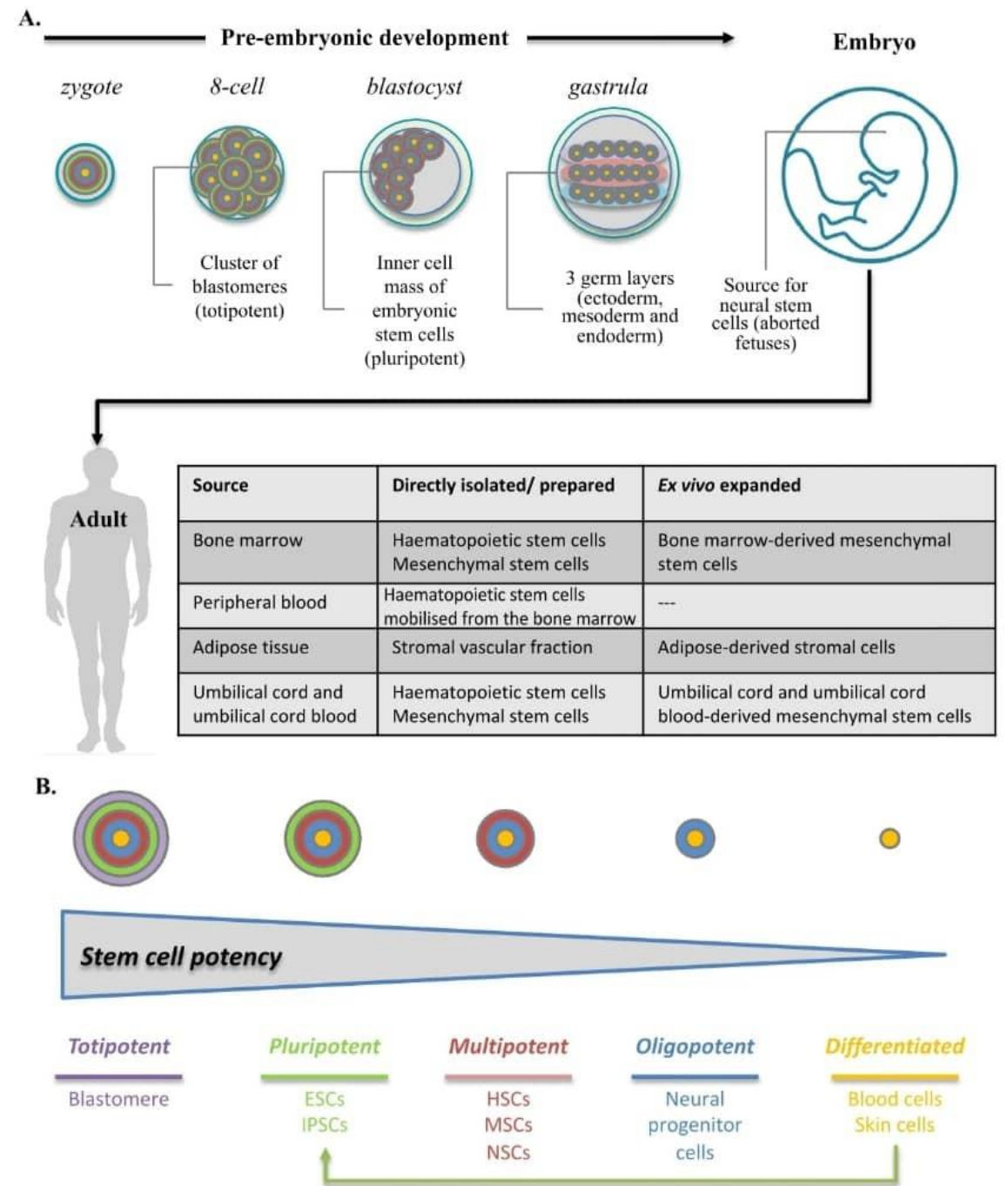
Stem Cell Types:

- Totipotent and pluripotent stem cells
- have the highest potency, and are obtained from the pre-embryonic stages of development.
- Blastomeres that arise from a fertilised ovum (zygote) are totipotent stem cells and have the potential to differentiate into all organs of the body, including the placenta.



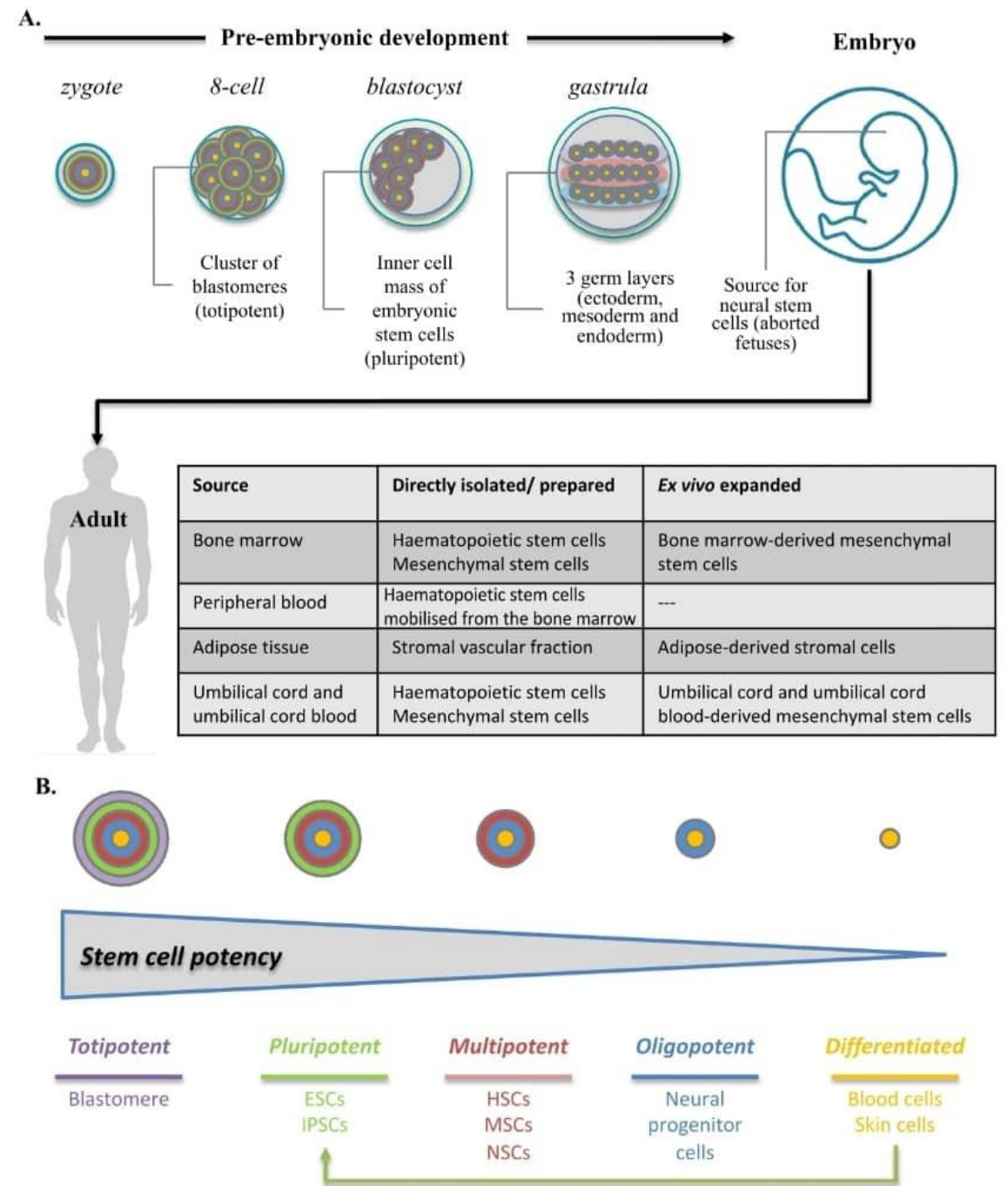
Stem Cell Types:

- A cluster of blastomeres goes on to form a blastocyst, which has a hollow cavity and an inner cell mass of embryonic stem cells (ESCs).
- These stem cells are *pluripotent* in nature and, relative to totipotent stem cells → have lost the ability to differentiate into the placenta while maintaining their ability to form all organs and tissues of the body.
- A blastocyst develops into a gastrula wherein the three germ layers have started to form, followed by the development of an embryo.



Stem Cell Types:

- Pluripotent stem cells differentiate into ***multipotent stem cells***, including
 - HSCs,
 - MSCs
 - Neural stem cells (NSCs).
- These cells are committed to further differentiate into cells of a given organ or system
 - HSCs differentiate into cells of the blood and immune systems
 - NSCs into cells of the brain and nervous

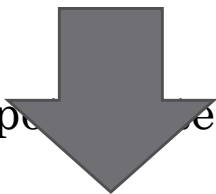


Stem Cell Types:

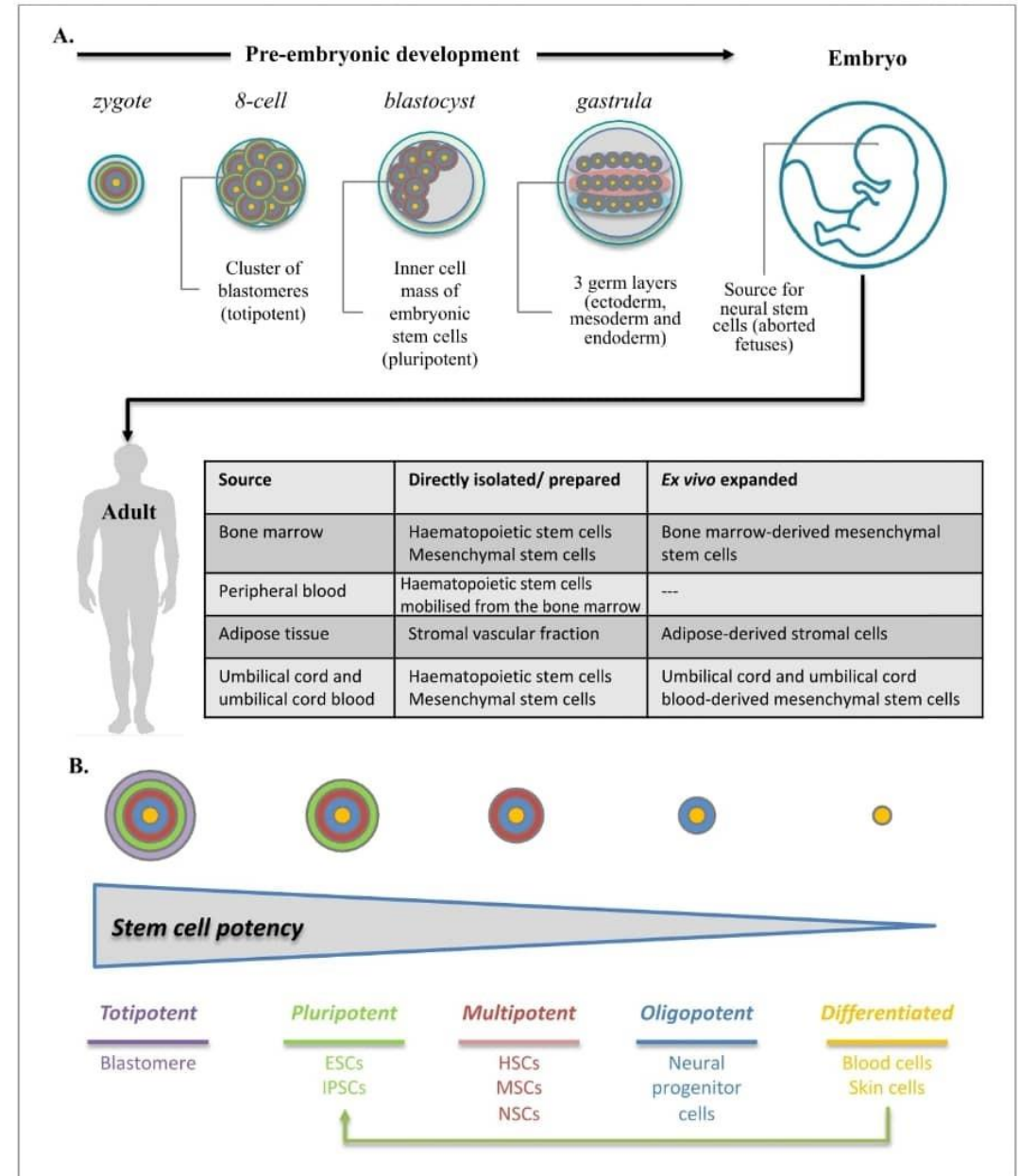
- Until recently, stem cell differentiation was considered unidirectional



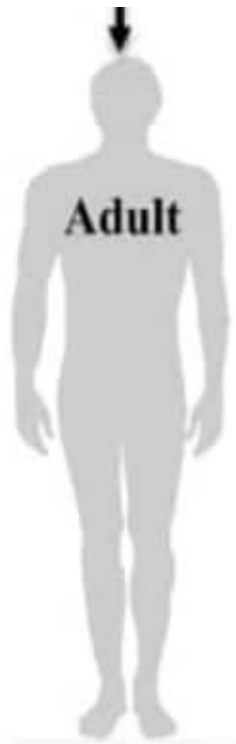
by introducing a defined number of factors into fully differentiated cells (e.g. skin or blood cells) in a laboratory setting, one is able to derive a cell type which once again has pluripotent capacity



induced pluripotent stem cells (iPSCs).



Stem Cell source in adults

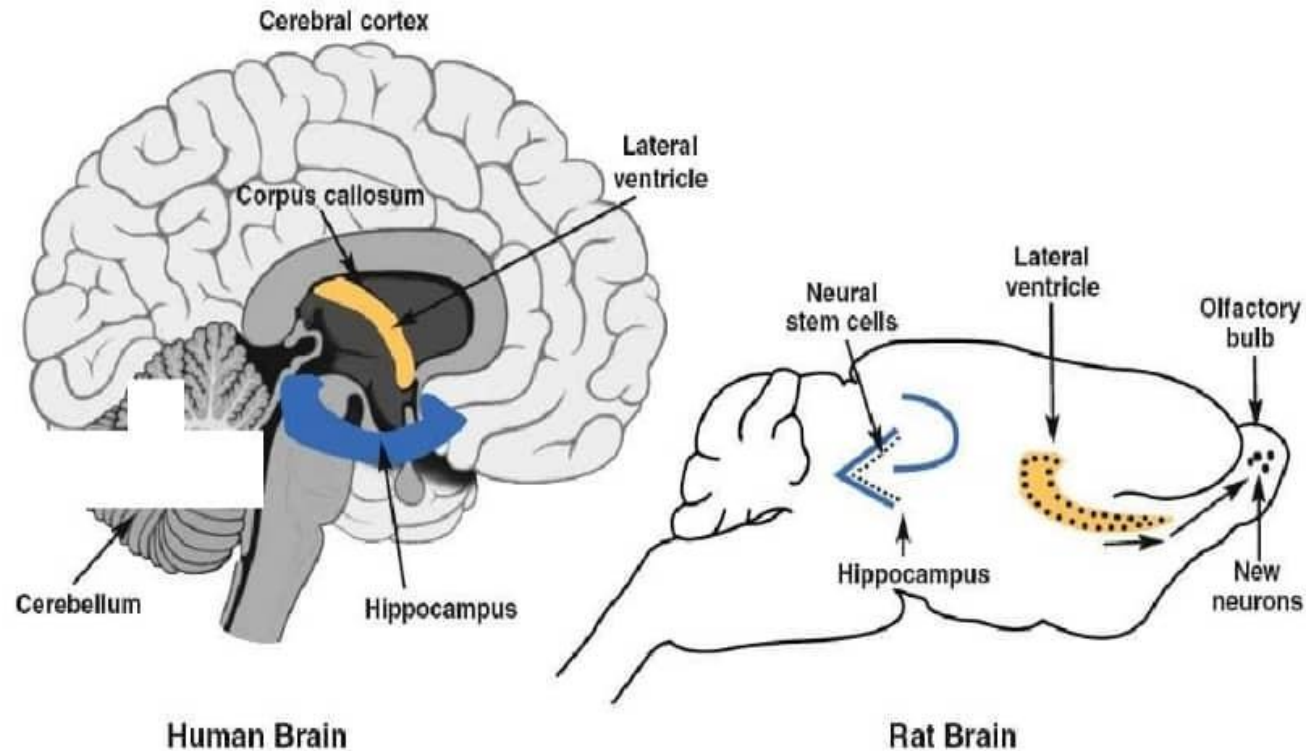


Source	Directly isolated/ prepared	<i>Ex vivo</i> expanded
Bone marrow	Haematopoietic stem cells Mesenchymal stem cells	Bone marrow-derived mesenchymal stem cells
Peripheral blood	Haematopoietic stem cells mobilised from the bone marrow	---
Adipose tissue	Stromal vascular fraction	Adipose-derived stromal cells
Umbilical cord and umbilical cord blood	Haematopoietic stem cells Mesenchymal stem cells	Umbilical cord and umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells

Neural Stem Cell source in adults

SITES OF ADULT NEURONAL STEM CELLS

Subventricular zone(SVZ) of lateral ventricles and the Subgranular zone of dentate gyrus in hippocampus.



Stem cell therapy for neurological disorders

- What is the goal of treatment in neurological disorders:
 1. preventing more damage to nerve cells (Stroke)
 2. Improving tissue score in central nervous system (ALS)
 3. preventing scar tissue formation in CNS/PNS (SCI)
 4. modulating immune system against CNS/PNS (MS+ALS)
 5. replacing new neuronal cells to repair CNS/PNS (AD, PD, SCI, ALS.....)
 6. activating other neural stem cells to improved damaged CNS (SCI) – bio bridging
 7. Poorfeeding in CNS (AD, PD,...) → Pingponging

Stem cell therapy for neurological disorders

- The goal of stem cell therapy is:
 1. to enable localisation and homing of therapeutic cells to impaired/ injured regions of the brain,
 2. to stimulate tissue repair and maintenance via a paracrine effect,
 3. potentially even to generate new neurons (although the latter is generally less likely to occur).

Advantages and disadvantages of any type

Table 1. Advantages and disadvantages of the different stem cell types

Stem cells	Advantages	Disadvantages
NSCs	Prototype stem cells for treating neurological disease NSC-like cells can be derived from other stem cell types (pluripotent and multipotent)	Limited resource with ethical implications around procurement (if from aborted fetal tissue) Poorly understood stem cell biology and least explored in clinical studies Tumorigenic risks if derived from pluripotent stem cells
HSCs	Globally accepted form of treatment for haematological conditions Well-established industry for harvesting and preparation of clinical grade treatments	Limited experience for use in neurological disease Generally limited for use as an autologous therapy (requires genetic matching of the donor and recipient if used as an allogeneic treatment) Poorly understood mechanism of action for treating certain neurological conditions
MSCs	Readily accessible resource and easily procured No need for genetic matching Most likely stem cell therapy to evolve into an off-the-shelf allogenic product	Exploited by unregulated clinics globally Poorly understood mechanism of action for treating certain neurological conditions

NSCs = neural stem cells; HSCs = haematopoietic stem cells; MSCs = mesenchymal stem cells.

Neurogenesis by Stem cells

- Neurogenesis has 5 steps:

1. Prolifration

2. Migration

3. Integration

4. Differentiation

5. Survival

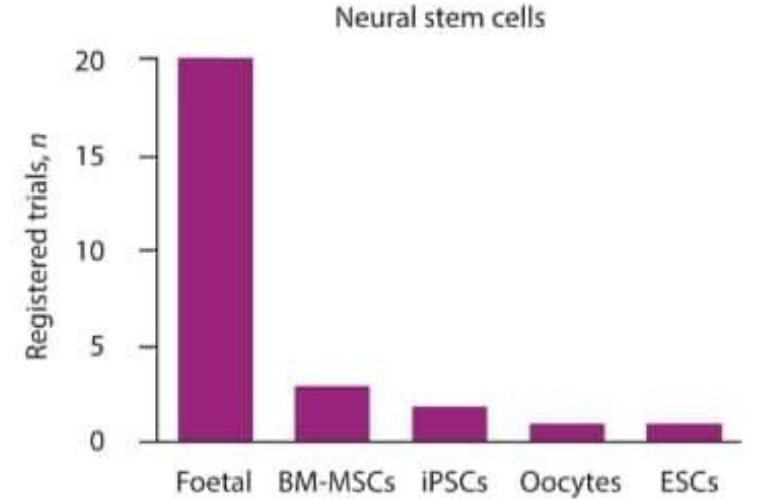
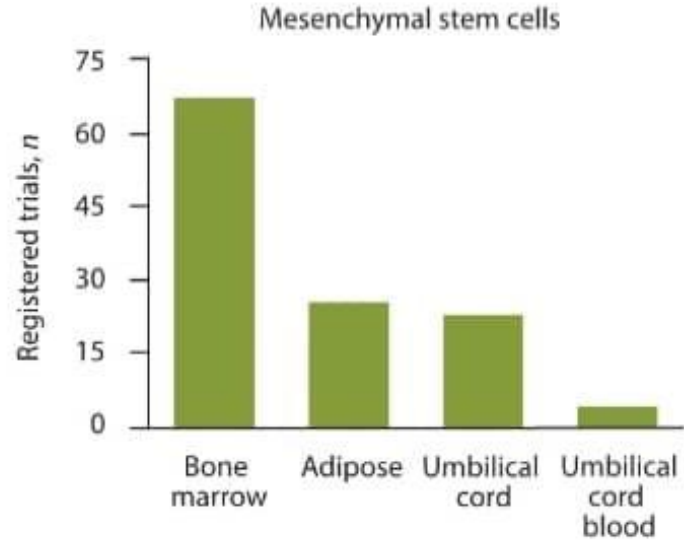
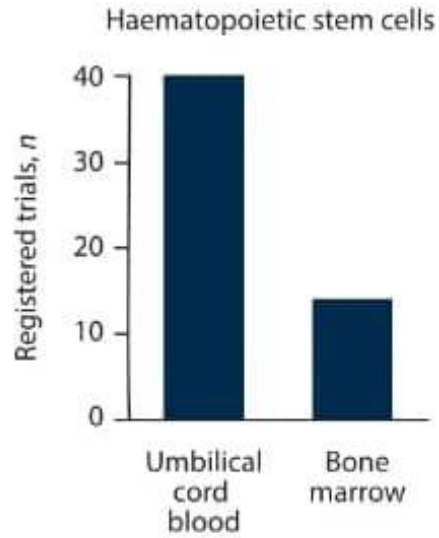
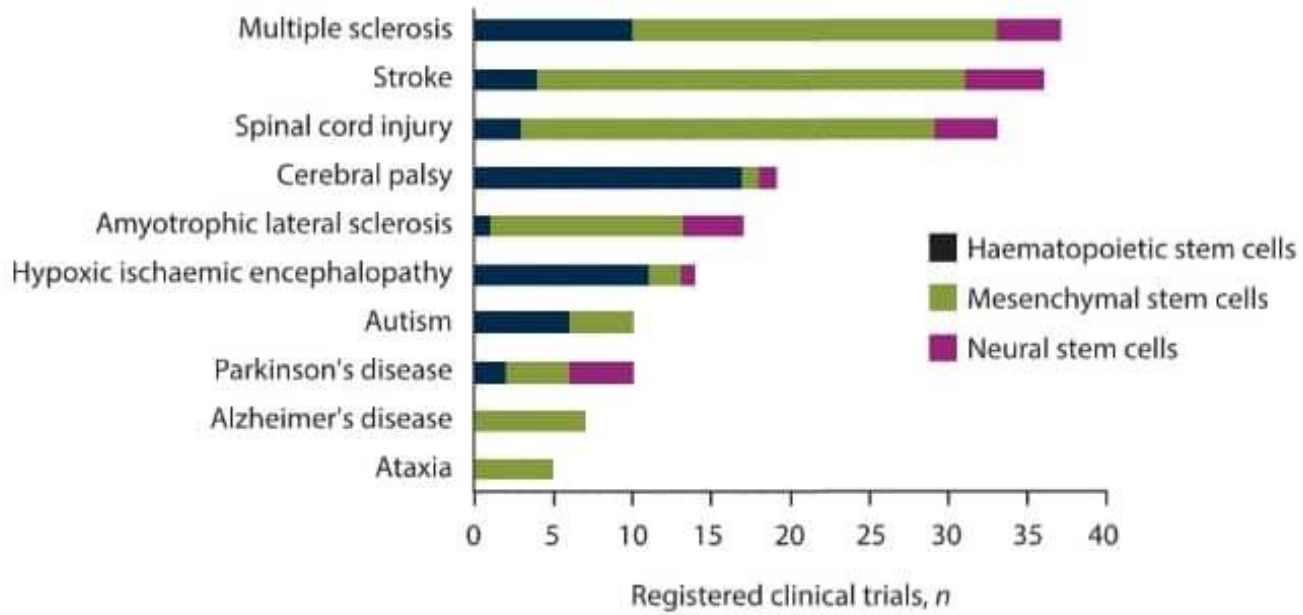
Stem Cell therapy in neurological diseases

Dr. Amirreza Boroumand

- Neurologist
- Postgraduate course in regenerative medicine in neurology – Münster University – Germany
- Fellowship in Psychosomatic medicine – Freiburg University - Germany

- Clinical trials – 2018
- Source : [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov)

Clinical Trials registered in clinicaltrials.gov



Clinical trials in 2021 in China

16 is in progress

Clinical trial in china

ClinicalTrials.gov Search Results 02/17/2021

	Title	Status	Study Results	Conditions	Interventions	Locations
1	Safety and Efficacy of Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell Therapy for Patients With Progressive Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica	Unknown status	No Results Available	•Progressive Multiple Sclerosis •Neuromyelitis Optica	•Biological: human umbilical cord mesenchymal stem cells	•Nanjing University Medical College Affiliated Drum Tower Hospital, Nanjing, Jiangsu, China
2	Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell Therapy for Cerebral Infarction Patients in Convalescent Period	Suspended	No Results Available	•Cerebral Infarction	•Biological: Allogeneic umbilical cord mesenchymal stem cell •Drug: Aspirin Enteric-coated Tablets & Atorvastatin Calcium	•Inner Mongolia International Mongolian Hospital, Hohhot, Inner Mongolia, China
3	Safety and Efficacy of Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell Therapy for Patients With Hereditary Ataxia	Unknown status	No Results Available	•Hereditary Ataxia	•Biological: human umbilical cord mesenchymal stem cells	•Nanjing University Medical College Affiliated Drum Tower Hospital, Nanjing, Jiangsu, China
4	Safety and Efficacy of Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell Therapy for Patients With Duchenne Muscular Dystrophy	Unknown status	No Results Available	•Duchenne Muscular Dystrophy	•Biological: human umbilical cord mesenchymal stem cells	•The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical College, Kunming, Yunnan, China
5	Umbilical Cord Derived Mesenchymal Stem Cells Therapy in Hypoxic Ischemic Encephalopathy	Unknown status	No Results Available	•Hypoxic Ischemic Encephalopathy	•Biological: mesenchymal stem cells	•the First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei, China
6	Umbilical Cord Derived Mesenchymal Stem Cells Therapy in Parkinson's Disease	Enrolling by invitation	No Results Available	•Parkinson's Disease	•Biological: mesenchymal stem cells	•Hebei Newtherapy Bio-Pharma Technology Co., Ltd, Shijiazhuang, Hebei, China
7	Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell in Cerebral Hemorrhage Sequela	Unknown status	No Results Available	•Cerebral Hemorrhage	•Biological: Human umbilical cord mesenchymal stem cells	•The Fifth Affiliated Hospital Immunotherapy center, Guangzhou, Guangdong, China
8	Umbilical Cord Derived Mesenchymal Stem Cells Treatment in Ischemic Stroke	Unknown status	No Results Available	•Stroke	•Biological: Human umbilical cord mesenchymal stem cells	•Department of Neurosurgery, Affiliated Hospital of Academy of Military Medical Sciences(307 Hospital), Beijing, Beijing, China
9	Difference Between Rehabilitation Therapy and Stem Cells Transplantation in Patients With Spinal Cord Injury in China	Unknown status	No Results Available	•Spinal Cord Injuries	•Procedure: rehabilitation of limb function •Procedure: Stem Cells Transplantation	•Yihua An, Beijing, China
10	Different Effects Between Rehabilitation Therapy and Stem Cells Transplantation in Patients With SCI in China	Completed	No Results Available	•Spinal Cord Injury	•Biological: cell therapy •Other: rehabilitation	•General Hospital of Chinese People's Armed Police Forces, Beijing, Beijing, China
11	Autologous Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders	Completed	No Results Available	•Devic's Syndrome •Devic's Neuromyelitis Optica •Devic Syndrome •Devic's Disease •Devic Disease	•Biological: Autologous mesenchymal stem cells	•Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin, Tianjin, China
12	Efficacy of Stem Cell Transplantation Combined in Rehabilitation Treatment of Patients With Cerebral Palsy	Completed	No Results Available	•Cerebral Palsy	•Other: rehabilitation •Biological: stem cell injection	•General Hospital of Chinese People's Armed Police Forces, Beijing, Beijing, China
13	Autologous Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy for Metachromatic Leukodystrophy and Adrenoleukodystrophy	Recruiting	No Results Available	•Metachromatic Leukodystrophy •Adrenoleukodystrophy	•Genetic: transduced CD34+ hematopoietic stem cell	•Shenzhen Second People's Hospital, The First Affiliated Hospital of Shenzhen University, Shenzhen, Guangdong, China
14	The Safety and Efficacy of Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of Acute Cerebral Infarction	Suspended	No Results Available	•Cerebral Infarction	•Biological: Allogeneic umbilical cord mesenchymal stem cells (SCNow 194) •Drug: Aspirin Tablet	•Inner Mongolia International Mongolian Hospital, Hohhot, Inner Mongolia, China
15	Intracerebral Transplantation of Neural Stem Cells for the Treatment of Ischemic Stroke	Unknown status	No Results Available	•Ischemic Motor Stroke, Chronic	•Drug: NS1-566	•Ba Yi Brain Hospital, Beijing, China
16	Autologous Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell Transplantation for Chronic Stroke	Unknown status	No Results Available	•Stroke	•Genetic: intracerebral stem cell transplantation	•The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Wenzhou, Zhejiang, China

Clinical trials in 2021 in USA

58 is in progress

Types of stem cell in neurological diseases

1. Neural Stem Cells
2. Mesenchymal stem cells
3. HSCs

Neural Stem Cells

Neural Stem cells

- NSCs are multipotent progenitors → neurotrophic factors and/or differentiate into committed cell lineages of CNS/PNS → neurons + supporting glial cells (such as astrocytes and oligodendrocytes).
- Location:
 - subventricular zone (SVZ) of the hippocampus
 1. are in contact with CSF
 2. moving radially
 3. differentiating to young neuroblasts.[8]
 - subgranular zone (SGZ)→dentate gyrus of hippocampus
 1. move radially
 2. differentiate to neuroblasts and radial glia-like NSCs.

Neural stem cell clinical trials

- NSCs are abundant in fetal brains → Ethical concerning
- iPSCs → Ethical concerning
- Tumorigenesis risk due to high rate of replication and proliferation
- Why NSCs and NSClike cells →
 1. ability to release neurotrophic factors
 2. to differentiate into neural and glial cells → promoting neurogenesis and replacing diseased or injured areas of the brain.
 3. Can produce both neurons and glial cells
- To date, no NSC-based therapy has been approved for routine clinical use.

Neural stem cell/Neural like clinical trials

- stroke
- multiple sclerosis,
- spinal cord injury,
- amyotrophic lateral sclerosis,
- Parkinson's disease
- brain tumours. For the latter, gene-modified NSCs are being applied (see below). Seven of the 27 studies using NSC-based therapies to treat neurological disease make use of NSC-like cells differentiated from bone marrow MSCs (n=3), iPSCs (n=2), ESCs (n=1) and oocytes (n=1).

HSC in neurological diseases

- Up to now, just Autologous type is used in clinical trials.
- From October 2011 to September 2018→ have received HSCs: 220 patients
- Common misconception: HSCs are the therapeutic product.



HSCs do not differentiate into neurons or oligodendrocytes, and there is no evidence that they can repair damaged central nervous system (CNS) tissue.

HSC in neurological diseases

- It needs immunoablation therapy.
- 3 types of immunoablation therapy:
 1. high-intensity regimens → busulfan or total body irradiation (TBI);
 2. intermediate regimens → BEAM= the combination of carmustine (BCNU), etoposide, cytarabine (Ara-C) and melphalan.
 3. low-intensity regimens → cyclophosphamide and ATG

HSC in neurological diseases

- The adverse events of the procedure:

1. Acute toxicity:

- ✓ alopecia,
- ✓ anaemia,
- ✓ thrombocytopaenia
- ✓ leucopenia.
- ✓ fever with or without bacteraemia
- ✓ Neuro-inflammation toxicity is directly related to the intensity of the conditioning regimen, with significantly more toxicity and TRM in high-intensity conditioning regimens.

2. Long-term side effects:

- ✓ viral reactivations,
- ✓ development of secondary autoimmunity,
- ✓ malignancies
- ✓ impaired fertility.

HSC in neurological diseases

- HSC transplantation is performed in over 80 countries
- More than 60 000 HSC transplants that are done globally per annum, the vast majority (~90%) are for treating haematological malignancies, including leukaemia, lymphoma and myeloma.[32,33]
- Secondary → solid tumours, non-malignant conditions include bone marrow failure, haemoglobinopathies and primary immune disorders.
- A distinct increase in the use of HSCs for regenerative purposes, particularly *umbilical cord blood (UCB)* as a source of HSCs for treating *neurological conditions. (40 from 54 clinical trials with UC-HSC)*

HSC in neurological diseases

- Mononuclear layer cells comprises:
 1. a high proportion of HSCs,
 2. a lesser extent MSCs, endothelial progenitor cells and immunosuppressive cells such as regulatory T cells and monocyte-derived suppressor cells.
- Whats the function of this layer: → provide a paracrine effect that
 - (i) promotes cell survival;
 - (ii) stimulates proliferation and migration of NSCs;
 - (iii) induces regeneration of damaged brain cells;
 - (iv) reduces inflammation;
 - (v) promotes angiogenesis.[

HSC in neurological diseases

UCB together with recombinant human erythropoietin, a significant improvement in cognitive and motor function of CP patients was reported relative to the control group



Translational and Clinical Research |  Open Access |

Umbilical Cord Blood Therapy Potentiated with Erythropoietin for Children with Cerebral Palsy: A Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial^{†‡§}

Kyunghoon Min, Junyoung Song, Jin Young Kang, Jooyeon Ko, Ju Seok Ryu, Myung Seo Kang, Su Jin Jang, Sang Heum Kim, Doyeun Oh, Moon Kyu Kim, Sung Soo Kim, MinYoung Kim 

First published: 24 December 2012 | <https://doi.org/10.1002/stem.1304> | Citations: 117

HSC in neurological diseases

- a meta-analysis of all cell therapies used to treat cerebral palsy (olfactory ensheathing cells, NSCs and neural progenitor cells, and allogeneic UCB), from which it was shown that UCB seemed to be most effective means of treatment.



|  Open Access |

Concise Review: Stem Cell Interventions for People With Cerebral Palsy: Systematic Review With Meta-Analysis

Iona Novak , Karen Walker, Rod W. Hunt, Euan M. Wallace, Michael Fahey, Nadia Badawi

First published: 31 May 2016 | <https://doi.org/10.5966/sctm.2015-0372> | Citations: 38

HSC in neurological diseases

- One study was initiated in 2009 using peripheral blood mobilised HSCs to treat cerebral palsy (NCT01019733), with findings indicating that intrathecal injection of autologous HSCs was safe, but with limited improvement in neurological function after 6 months of follow-up.

CYTOTHERAPY
THE OFFICIAL JOURNAL OF ISCT® INTERNATIONAL SOCIETY FOR CELL & GENE THERAPY

International Society
ISCT
Cell & Gene Therapy

Safety and tolerability of intrathecal delivery of autologous bone marrow nucleated cells in children with cerebral palsy: an open-label phase I trial

Consuelo Mancías-Guerra • Alma Rosa Marroquín-Escamilla • Oscar González-Llano •
Laura Villarreal-Martínez • José Carlos Jaime-Pérez • Fernando García-Rodríguez •
Sagrario Lisete Valdés-Burnes • Laura Nely Rodríguez-Romo • Dinorah Catalina Barrera-Morales •
José Javier Sánchez-Hernández • Olga Graciela Cantú-Rodríguez • César Homero Gutiérrez-Aguirre •
Andrés Gómez-De León • Guillermo Elizondo-Riojas • Rosario Salazar-Riojas • David Gómez-Almaguer

Published: March 17, 2014 • DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2014.01.008>

HSC in neurological diseases

- 2019 - Autism spectrum disorder is another condition for which UCB is being explored. As the pathophysiology of the disorder includes aspects of neural inflammation and connectivity, the rationale for using UCB to provide paracrine benefits has been justified.



Cord Blood | Open Access | CC BY-NC-ND

White Matter Tract Changes Associated with Clinical Improvement in an Open-Label Trial Assessing Autologous Umbilical Cord Blood for Treatment of Young Children with Autism

Kimberly L. H. Carpenter✉, Samantha Major, Catherine Tallman, Lyon W. Chen, Lauren Franz, Jessica Sun, Joanne Kurtzberg, Allen Song, Geraldine Dawson

First published: 08 January 2019 | <https://doi.org/10.1002/sctm.18-0251> | Citations: 11

HSC in neurological diseases

- Phase I/II clinical studie:
- Safety : ok
- 25 children were treated with autologous UCB infusions
- Over a follow-up period of 6 months, significant improvements in



behaviour were reported, including those with parent-reported measures and clinical assessments.[42,43]



Cord Blood | [Open Access](#) |

Autologous Cord Blood Infusions Are Safe and Feasible in Young Children with Autism Spectrum Disorder: Results of a Single-Center Phase I Open-Label Trial

Geraldine Dawson, Jessica M. Sun , Katherine S. Davlantis, Michael Murias, Lauren Franz, Jesse Troy, Ryan Simmons, Maura Sabatos-DeVito, Rebecca Durham, Joanne Kurtzberg

First published: 05 April 2017 | <https://doi.org/10.1002/sctm.16-0474> | Citations: 54

HSC in neurological diseases

a preliminary communication reported data from a randomised clinical trial S76 August 2019, Vol. 109, No. 8 (Suppl 1) RESEARCH (NCT00273364) :

103 study participants received either HSC transplantation (non-myeloablative with low-dose chemotherapy) or disease-modifying therapy (typical treatment of multiple sclerosis):

- With a median follow-up of 2 years,
- disease progression occurred in 3 study participants who received HSC transplantation, while 34 receiving disease-modifying therapy progressed.[45]

Preliminary Communication

January 15, 2019

Effect of Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation vs Continued Disease-Modifying Therapy on Disease Progression in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis A Randomized Clinical Trial

Richard K. Burt, MD¹; Roumen Balabanov, MD²; Joachim Burman, MD³; [et al](#)

» [Author Affiliations](#) | [Article Information](#)

JAMA. 2019;321(2):165-174. doi:10.1001/jama.2018.18743

Mesenchymal Stem Cells

MSCs in Neurological disease

- in stroke survivors, ALS, and SCI is widely in progress.
- Cell characterization: CD 34(-), 45(-), 73(+), 90(+), 105(+)
- *How MSCs help neural system:*
 1. Secretion of bioactive molecules → Microglial and astrocyte activation → pingponging
 2. growth factors → IGF-1; VEGF → Neurogenesis (Bio bridging) + Angiogenesis
 3. cytokines → IL-6, IL-10, TGF- β → Immune suppression
 4. chemokines (CXCL12 and probably CCL27 and CCL21) → Immunomodulation
 5. Enhancing of survival and myelinating abilities of oligodendrocytes

MSCS IN NEUROLOGICAL DISEASE

- Autologous MSCs → decreased MSC in BM with age
- No risk for recipient reaction
- No ethical concerning
- Safe → no need to do HLA-Typing (well tolerating)
- BM/Adipose tissues are the best source
- It takes 3-4weeks to have usable number of cells
- Fibroblasts like feature but decreased proliferation rate with age
- Routes: IV – IT – Intra lesional – IN (Olfactory – CN 5) – IA
- Clinical trials: SCI – Neurodegenerative – Neuroinflammation
- Limitation for cell processing (maximally 7 time of cell passage)
- No risk for tumorigenesis

Alloegenic MSCs in SCT

- Sources:
 1. Umbilical cord / Umbilical cord blood are the best sources
 2. Adipose Tissue
 3. BM (painful and aggressive technique)
- Cell Banking is possible
- It can be used in acute traumatic Brain/Cord injuries
- No need to HLA-typing (CD34-)
- Easily available through umbilical cord sampling
- Ethical concerning (informed consent for donors and recipients)
- Limitation in cell processing (maximally 7 times of cell culturing)
- No risk for tumorogenesis

MSCs Routs in Neurological-SCT

Intra-arterial

- Carotid
 1. Obstruction for Stroke
 2. Manipulation of carotid plaques in stroke
 3. in clinical studies chronic stroke had better response against acute ones (Cochran benefit ratio)→ no evidence of benefit
 1. cerebral embolism risk in high cell numbers
 2. Rapid hypersensitivity reactions
- Pancrease → in DM-I
- Renal → Glomerolonephritis, renal azotemia

MSCs Routs in Neurological-SCT

Intra-venous

- Pulmonar Entrapment
- Hypersensitivity reactions
- Indirect effects on body
- Phelebitis
- Slow infusion → 30 to 40% slower in allogenic against autologous
- Maximally 10^6 / Kg → maximally 120cc/hour for autologous MSCs
- Maximally 10^6 / Kg → maximally 80cc/Hour for Allogenic MSCs

MSCs Routs in Neurological-SCT

Intrathecal:

- More complications against IV/IA:
 1. Fever (depending to the patient Height – Thalamic reaction)
 2. Headache (positional and non positional)
 3. Nausea/Vomiting
 4. Urinary Retention
 5. Painful through injection and after that on legs / low back pain
 6. Starting of meningeal irritation after injection → Meningitis and encephalitis
 7. Risk of hydrocephaly due to Magendie and luschka obstruction.
- Deformity of spinal cord due to long time disability
- Shunts decrease the chance for residency of cells
- Maximally 106 / Kg for intrathecal injection

MSCs Routs in Neurological-SCT

Intra-lesional injection:

- All complications of IT injection
- Best way is direct injection via neurosurgery or stereotaxic method → for SCIs in stroke
- Needs cell bank (not possible to use autologous type)
- In DBS it is possible to inject directly in BGs for Parkinson patients with awake and aware condition
- Not usable in neurodegenerative diseases due to diffuse involvement of brain.
- Effective in after endarterectomy (CEA)
- More effective in chronic types against acute ones.
- Maximally $10^7/\text{Kg}$

MSCs Routs in Neurological-SCT

Inranasal:

- Easy
- Olfactory (through cribriform plate → SA-area and directly to brain paranchyma)
- trigeminal cranial nerves (through cribriform and through ganglion)
- No dangerous complications
- Low cell number usage can cause less efficacy

MSC in neurological diseases

- Mesenchymal stem cells
- mesenchymal stromal cells
- medicinal signalling cells



Perspectives | [Open Access](#) | CC BY NC ND

Mesenchymal Stem Cells: Time to Change the Name!

Arnold I. Caplan

First published: 28 April 2017 | <https://doi.org/10.1002/sctm.17-0051> | Citations: 298

MSC in neurological diseases

- Self-renew and differentiate into cells of the mesoderm,
- Including: bone, adipose and cartilage.
- MSCs are believed to have high treatment potential due to several unique characteristics, including:
 1. (i) their ability to home to a site of injury;
 2. (ii) their immunomodulatory and paracrine effects;
 3. (iii) the fact that they are immune-privileged (i.e. do not required genetic matching);
 4. (iv) that they can be procured from many sources, such as bone marrow, adipose tissue and umbilical cord Wharton's jelly.

MSC in neurological diseases

- To date, 4 MSC products have obtained regulatory approval for patient treatment.
- These include:
 1. remestemcel-L (allogeneic bone marrow-derived MSCs) in Canada, New Zealand and Japan for acute graft-versus-host disease;
 2. darvadstrocel (allogeneic adiposederived MSCs) in Europe for fistulae in Crohn's disease;
 3. stemirac (autologous bone marrow-derived MSCs) in Japan for treating spinal cord injury
 4. Stemals (autologous BM-MSCs) in South Korea for treating ALS.

MSC in neurological diseases

- as many as *150 different indications* can be identified from registered clinical trials.
- Amongst these are a range of neurological conditions,
 1. diabetes,
 2. stroke,
 3. osteoarthritis,
 4. emphysema,
 5. bone fractures, wounds,
 6. macular degeneration
 7. incontinence.

MSC in neurological diseases

- Of the 120 registered clinical trials (up to 2020) applying MSCs to treat neurological disease,
 1. two-thirds are/were indicated for stroke (n=27),
 2. spinal cord injury (n=26)
 3. multiple sclerosis (n=23).
- In terms of tissue source, more than half of the registered trials use MSCs derived from :
 1. bone marrow (n=67),
 2. adipose tissue (n=26),
 3. umbilical cord (n=23)
 4. umbilical cord blood (n=4).

MSC in neurological diseases

- Review article: They found 8 reported clinical studies, all of which were early-stage clinical trials, with only 3 being placebo-controlled.
- They conclude that there is a need for well-designed Phase II multicentre studies to definitively report the safety and preliminary efficacy of MSC treatment in patients with ischaemic stroke.

Mesenchymal Stem Cell Therapy in Stroke: A Systematic Review of Literature in Pre-Clinical and Clinical Research

Haiqing Zheng, Bin Zhang, Pratik Y. Chhatbar, more...

[Show all authors](#) ▼

First Published October 22, 2018 | Research Article | [Find in PubMed](#)

<https://doi.org/10.1177/0963689718806846>



[Article information](#) ▼



1



MSC in neurological diseases

- In a more recent report of a 2-year follow-up of 16 patients receiving bone marrow-derived MSCs, it was shown that *the treatment remained safe and was accompanied by encouraging improvements in clinical outcomes, particularly motor impairment scales.*
- A larger placebo-controlled study has been initiated by the same group and is ongoing (NCT02448641).

Two-year safety and clinical outcomes in chronic ischemic stroke patients after implantation of modified bone marrow-derived mesenchymal stem cells (SB623): a phase 1/2a study

Gary K. Steinberg MD, PhD^{1,2}, Douglas Kondziolka MD³, Lawrenc...

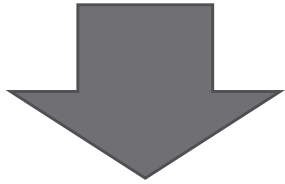
[View More](#) +

DOI link: <https://doi.org/10.3171/2018.5.JNS173147>

Online Publication Date: 23 Nov 2018

MSC in neurological diseases

- 13 patients showing positive outcomes in a Phase I/II clinical trial. Notably, Japanese authorities do not require double-blinded randomised studies to grant approval for such therapies, which is a matter of ongoing debate, given that these studies are not placebo controlled and recruit only small numbers of patients.



no significant improvements in motor function were reported, although there were apparent and subtle improvements in sensory (light touch and pin prick) and bladder functions.

nature

[View All Nature Research](#)

[Explore Content](#) ▾

[Journal Information](#) ▾

[Publish With Us](#) ▾

[Subscribe](#)

[nature](#) > [news](#) > [article](#)

NEWS • 24 JANUARY 2019

Japan's approval of stem-cell treatment for spinal-cord injury concerns scientists

Chief among their worries is insufficient evidence that the therapy works.

MSCT in Neuroinflammatory diseases (Ms)

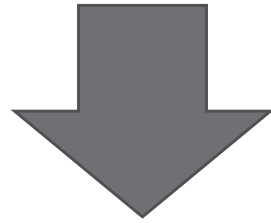
- Clinical trials for MSCTs:
- Dr. Ucceli (Genova) & Dr. Freedman (Ottawa) – 2010 – International stem cell transplantation study group (IMSCTSG) announced :

MSCs (Allogenic – Autologous)

1. can immunomodulate pathologic mechanisms of autoimmune encephalitis
2. Can repair CNS (Increase tissue health scores) → Against Betaferrons

MSCT in Neuroinflammatory diseases (Ms)

- First clinical trials started in 2010 – Mallow scolding study (IMSCTSG) / Kraussis (IV / IT – 6 to 27 months follow up/15 MS – 19 ALS)



- No severe side effects
- Approved safety and efficacy

MSCT in Neuroinflammatory diseases (Ms)

- 2011 – Connick / Chandran / Clinical trial phase II / MSCs :



Well neuroprotective effects in optic nerve involvement
(Increased optic nerve magnetization transfer ratio)

MSCT in Neuroinflammatory diseases (Ms)

- 2014 – Dr. Bonab – 25 Progressive MS resistant to routine treatments
- Autologous MSCs
- Results:
 - ✓ Little complications.
 - ✓ 4 recovery
 - ✓ 6 aggravation
 - ✓ 12 steady states
 - ✓ MRI study : 15 stable – 6 new T2 lesions through 12 months follow up

MSCT in Neuroinflammatory diseases (Ms)

- 2014 – Blanco / Sepulveda / Saiz → Autologous MSC in RRMS → 1 year follow up
- Follow up : EDSS – Brain MRI – Immunological tests
- Results:
 - 1 year without any new active lesions in MRI
 - Decrease in Th1/Th17
 - Decrease in INF- γ level
 - Decrease in Th17-producing CD4-T-Cells
 - Totally means: Lower proinflammatory T-cell profile.

MSC in neurological diseases

- 2017:
 1. MSCs provided benefits suggestive of neuroprotection based on their immunomodulatory and anti-inflammatory properties.

CNS Neuroscience & Therapeutics Open Access

ORIGINAL ARTICLE | [Open Access](#) | 

Mesenchymal stem cells and conditioned media in the treatment of multiple sclerosis patients: Clinical, ophthalmological and radiological assessments of safety and efficacy

Said Dahbour, Fatima Jamali, Dana Alhattab, Ali Al-Radaideh, Osama Ababneh, Nosaiba Al-Ryalat, Muawiyeh Al-Bdour, Bayan Hourani, Mohammed Msallam, Murad Rasheed, Ammar Huneiti, Yacoub Bahou, Emad Tarawneh, Abdalla Awidi✉

First published: 29 September 2017 | <https://doi.org/10.1111/cns.12759> | Citations: 43

NIH clinical trials registry identifier: NCT01895439.

MSC in neurological diseases

well tolerated with relative efficacy in stabilising the disease and reversing symptoms.

Research Article | Open Access

Volume 2016 | Article ID 5302120 | <https://doi.org/10.1155/2016/5302120>

[Show citation](#)

Clinical Application of Autologous Adipose Stem Cells in Patients with Multiple Sclerosis: Preliminary Results

Adam Stepień,¹ Natalia L. Dąbrowska,¹ Marzena Maciągowska,¹ **Renata Piusińska Macoch** ¹, Aleksandra Zolocińska,² Sławomir Mazur,³ Katarzyna Siennicka ², Emilia Frankowska,⁴ Rafał Kidziński,⁴ Małgorzata Chalimoniuk ⁵ and Zygmunt Pojda ²

[Show more](#)

Academic Editor: Nina Ivanovska

MSC in neurological diseases

- Finally, we found 2 clinical reports of studies using ASCs for multiple sclerosis. In the first, 16 patients were treated by autologous, intrathecal administration of ASCs in a Phase I/II safety study. After 18 months of follow-up, ASCs were shown to be safe, but with no significant benefits having been reported.

MSC in neurological diseases

Fernandez O, Izquierdo G, Fernandez V, et al. *Adipose-derived mesenchymal stem cells* (AdMSC) for the treatment of secondary-progressive multiple sclerosis: A triple blinded, placebo controlled, randomized phase I/II safety and feasibility study. PLoS One 2018;13(5):e0195891. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195891>



26 patients were treated with either low-dose/high-dose ASCs or placebo. No treatment related adverse events were reported, along with an inconclusive trend regarding efficacy.[59]

PERSONALIZED PHOTOBIOIMODULATION

PRESENTED BY:

Dr. SEYED MOHAMMAD HOSSEINI KAZEROUNI. MD. PGD

MANAGER OF KOUROSH HEALTH AND DIABETES CLINIC

P7MEDICINE DUBAI COORDINATOR

TUNNEL VISION

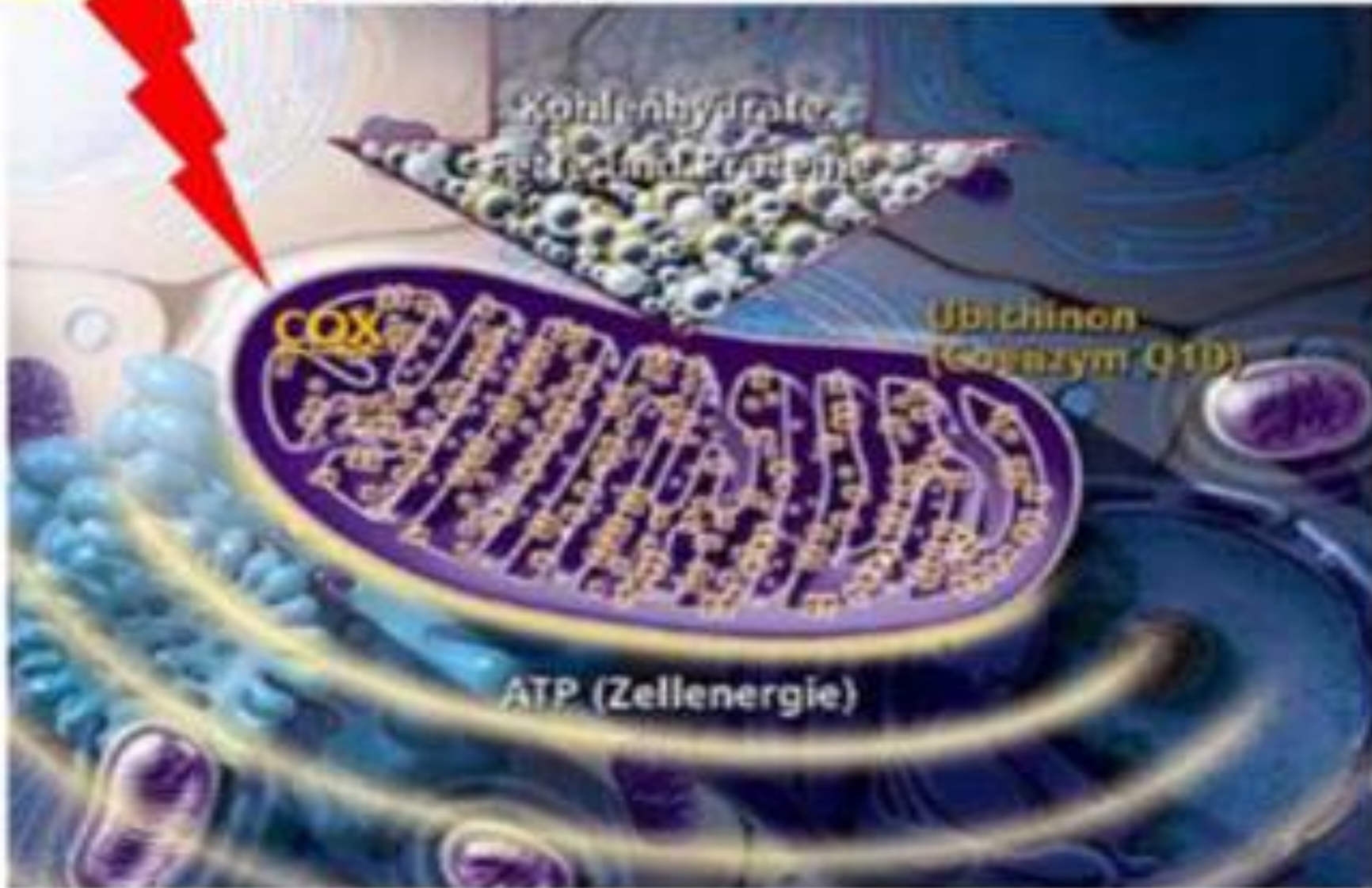


در کف هر کس اگر شمعى بُدى
اختلاف از گفت شان بیرون شدى

.LOW-LEVEL LASER THERAPY
.LOW REACTIVE-LEVEL LASER THERAPY
.LOW-INTENSITY LASER THERAPY
.LOW-LEVEL LIGHT THERAPY
.LOW ENERGY LASER IRRADIATION
.PHOTO BIOMODULATION (PBM)
.PHOTOBIOSTIMULATION
.BIOMODULATION
.BIOSTIMULATION
.COLD LASER
.SOFT LASER
.LASER THERAPY
.PHOTO THERAPY
.COLD LASER THERAPY



Mitochondrial Medicine in **TCM** / **LLLT** - Clinic

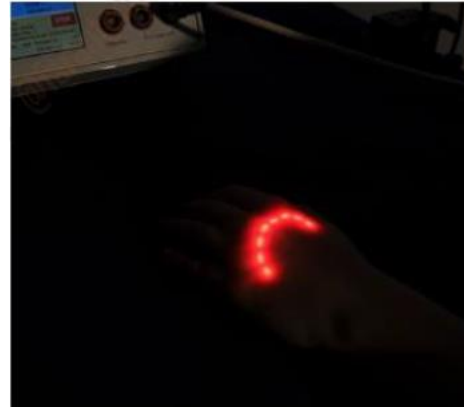


PBM EFFECTS

- ▶ A. ANTI-INFLAMMATORY
- ▶ B. ANTI-EDEMATOUS
- ▶ C. ANALGESIC
- ▶ D. MICROCIRCULATION IMPROVEMENT
- ▶ E. DAMAGED TISSUE REGENERATION
- ▶ F. WOUND REPAIR ENHANCEMENT
- ▶ G. IMMUNE SYSTEM IMPROVEMENT
- ▶ H. BLOOD CIRCULATION IMPROVEMENT

PBM APPLICATIONS IN TRAUMAS

- ▶ A. MICROCIRCULATION
- ▶ B. MACROCIRCULATION
- ▶ C. LYMPHATIC DRAINAGE
- ▶ D. ANTIBACTERIAL
- ▶ E. ANTIVIRAL
- ▶ F. ANTIFUNGAL
- ▶ G. PAIN REDUCTION (PARTICULARLY PULSED LASER AND HPLT)
- ▶ H. PRURITUS
- ▶ I. LOCAL NUTRITION
- ▶ J. TREATMENT OF ACUPUNCTURE-RELATED ON-BODY POINTS

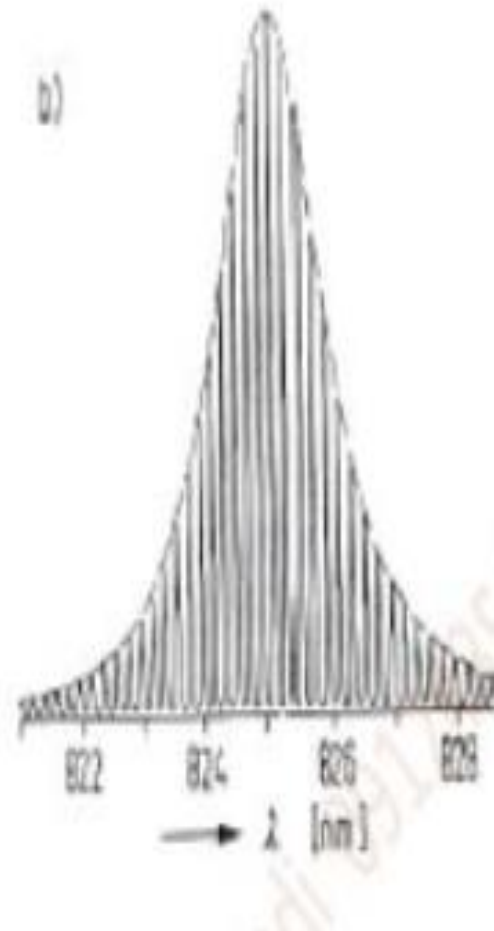


WOUND-HEALING APPLICATIONS OF PBM



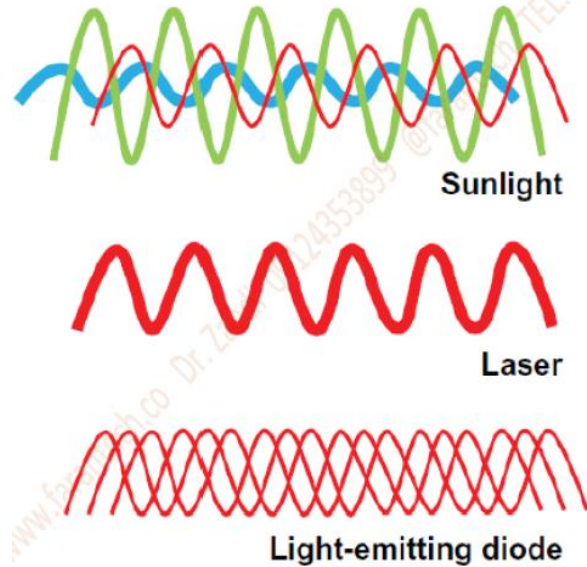


LASER

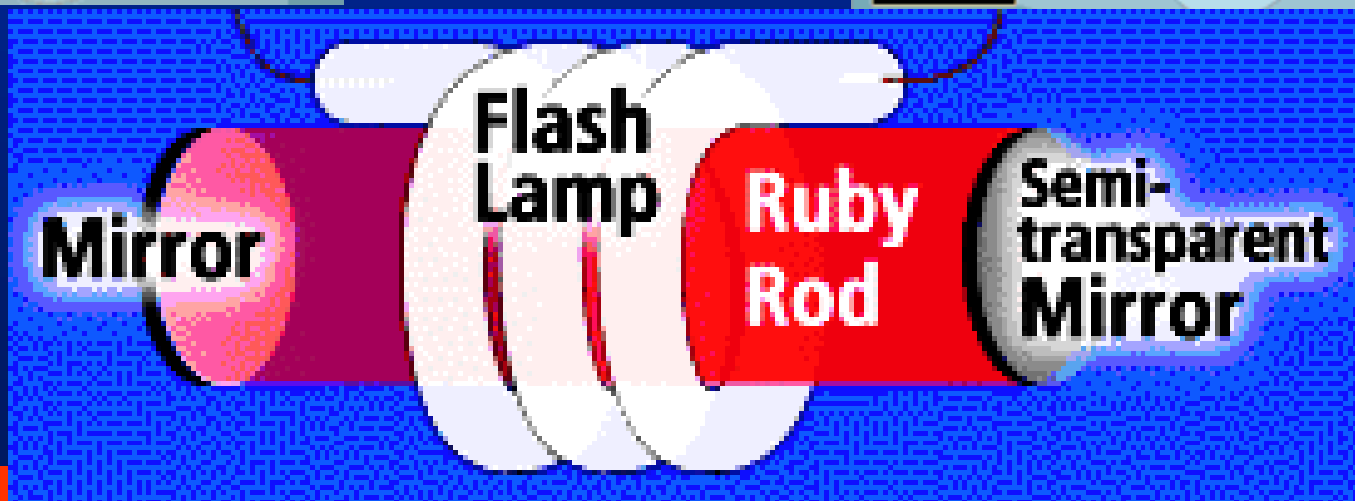
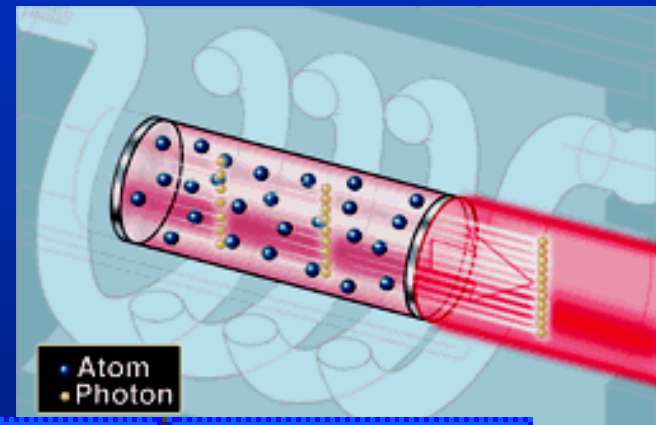
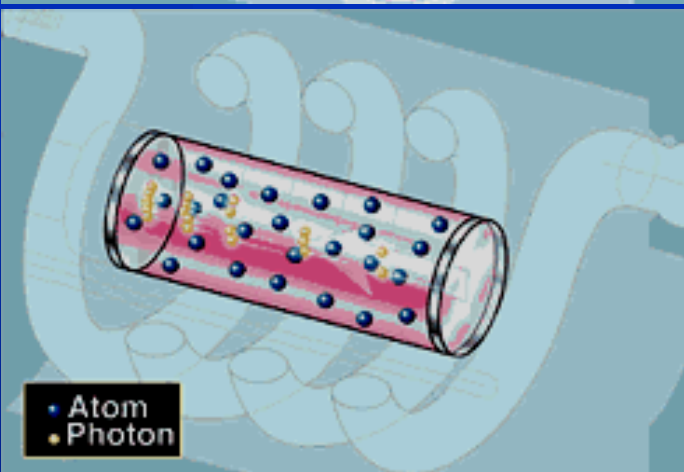
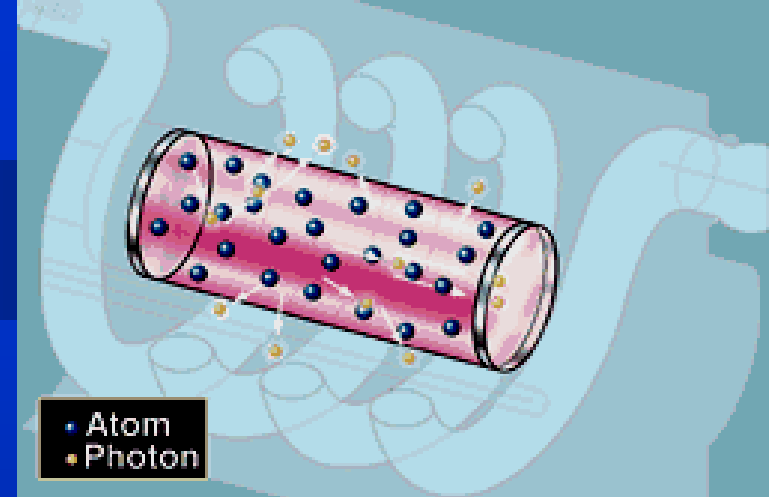
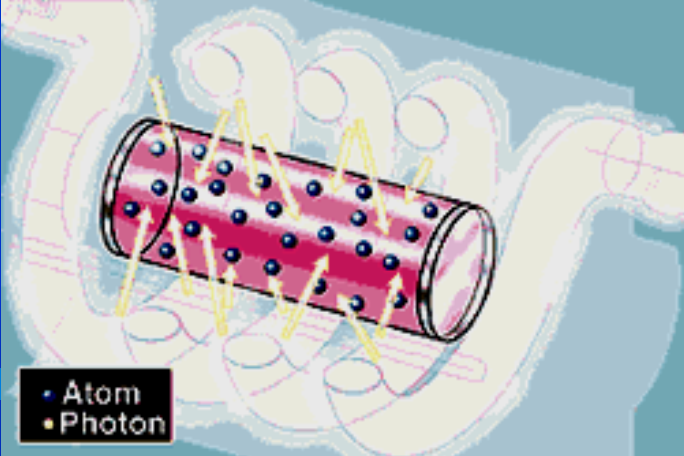


LED

LASER-LED DISTINCTIONS ARE MANIFESTED AS:



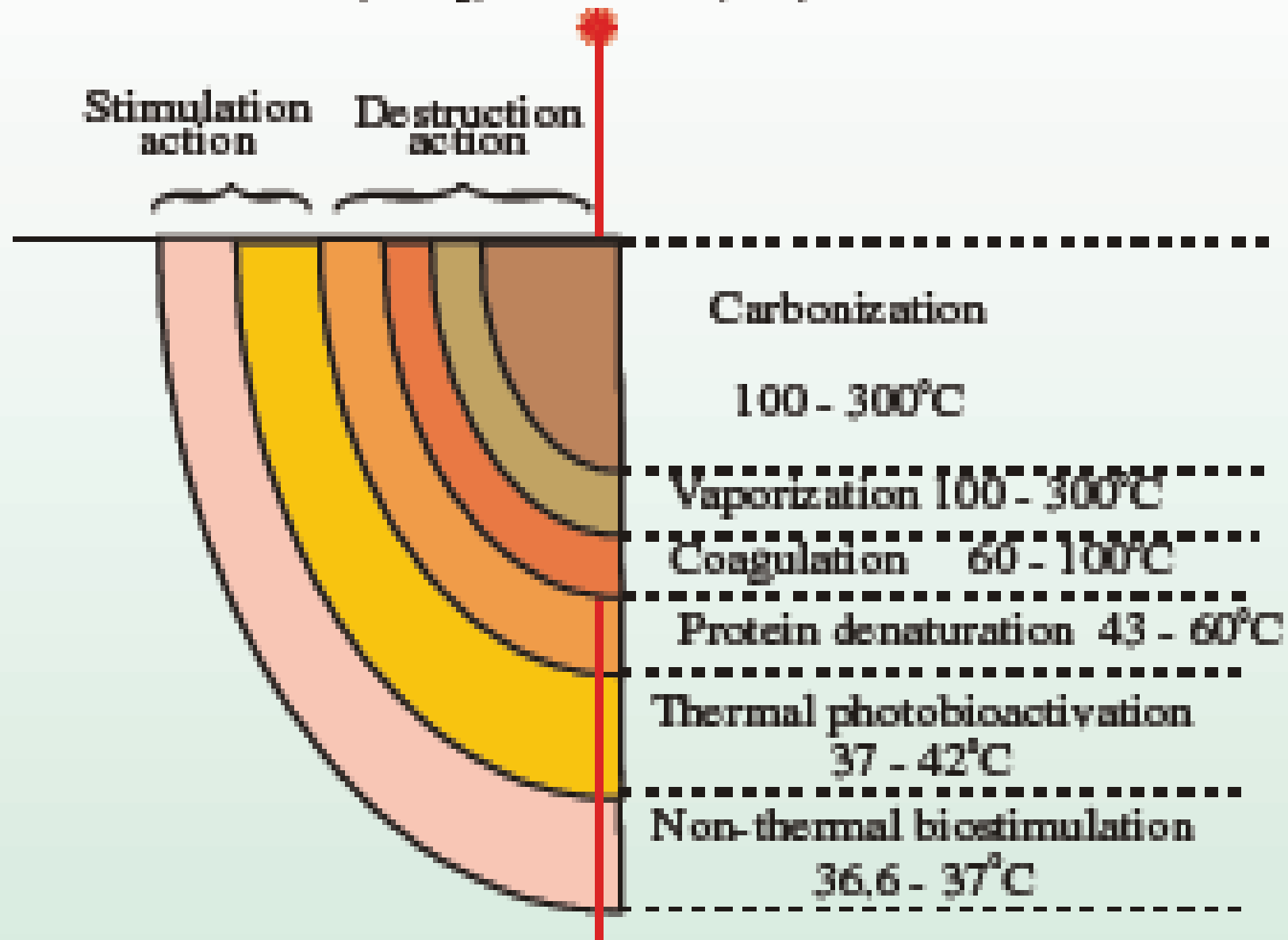
LASER-FORMATION STRUCTURE



HIGH-POWER LASER RADIATION AREAS

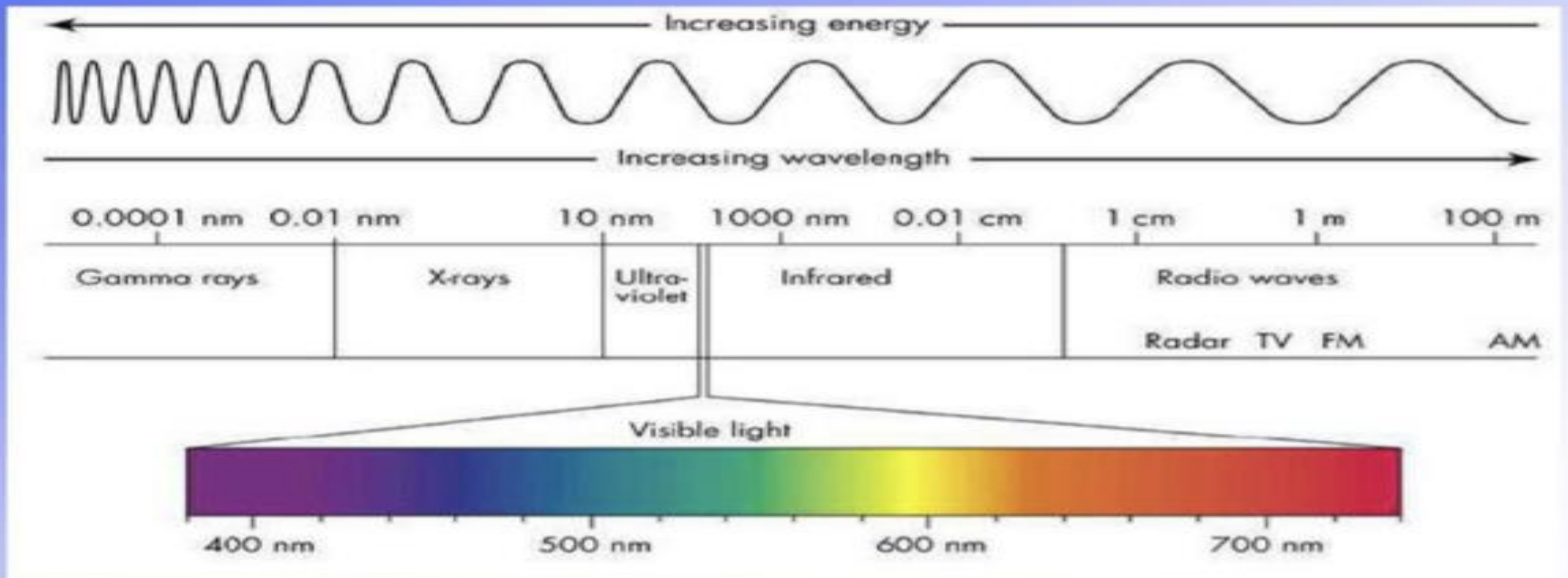
a)

High-power laser radiation (CO₂, YAG:Nd, ...)



ELECTROMAGNETIC SPECTRUM

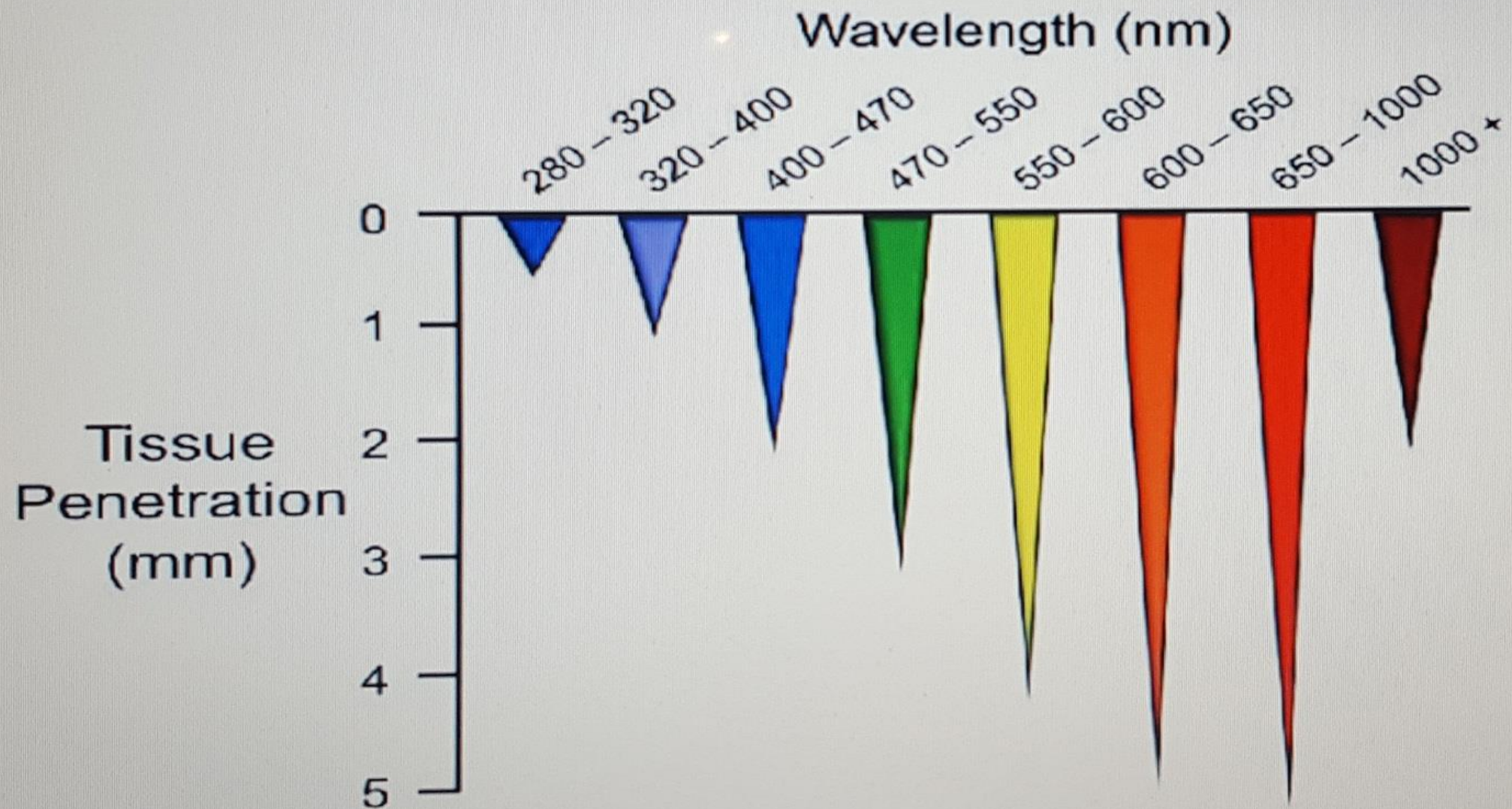
The electromagnetic spectrum

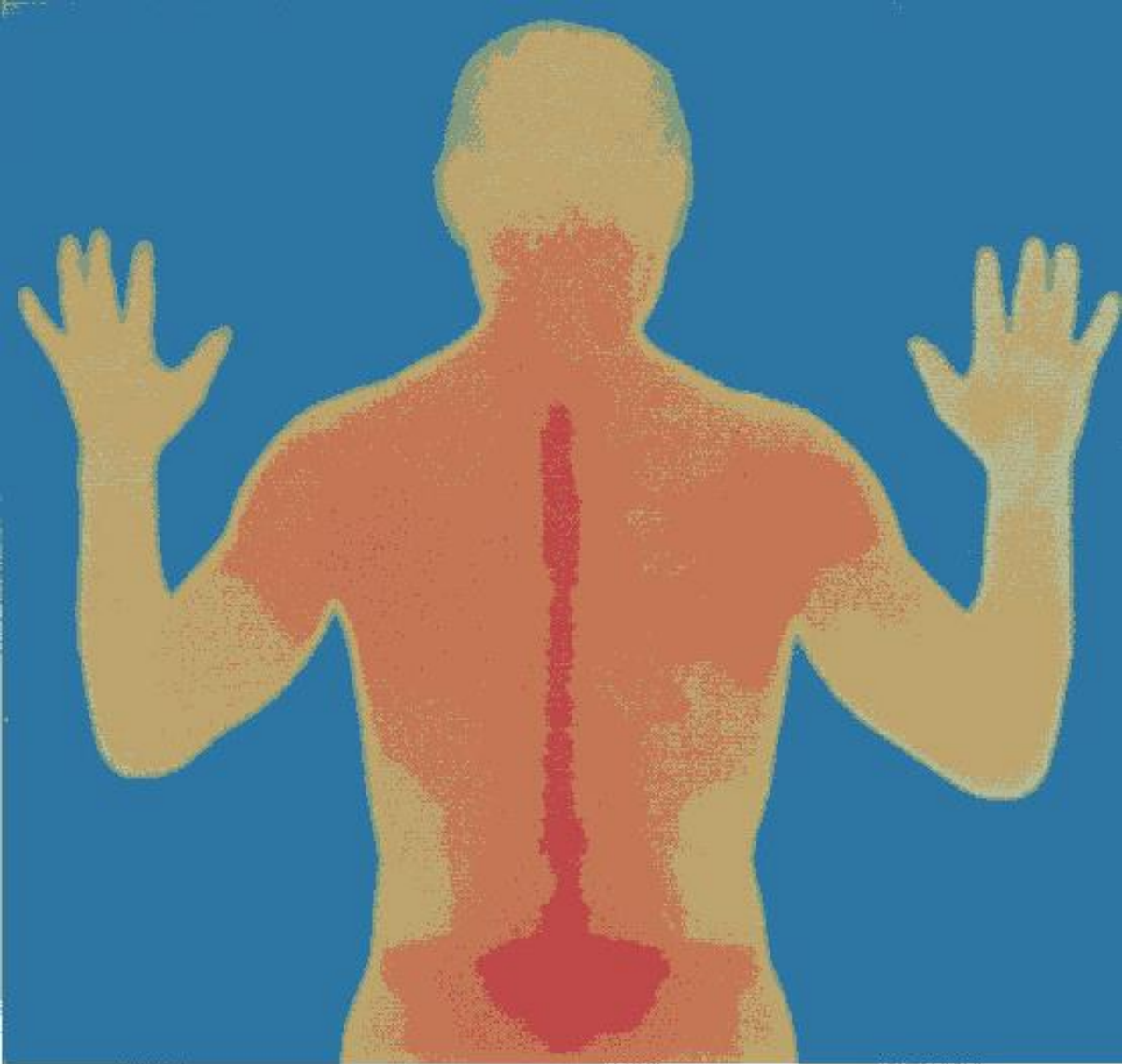


LASER-LIGHT TISSUE

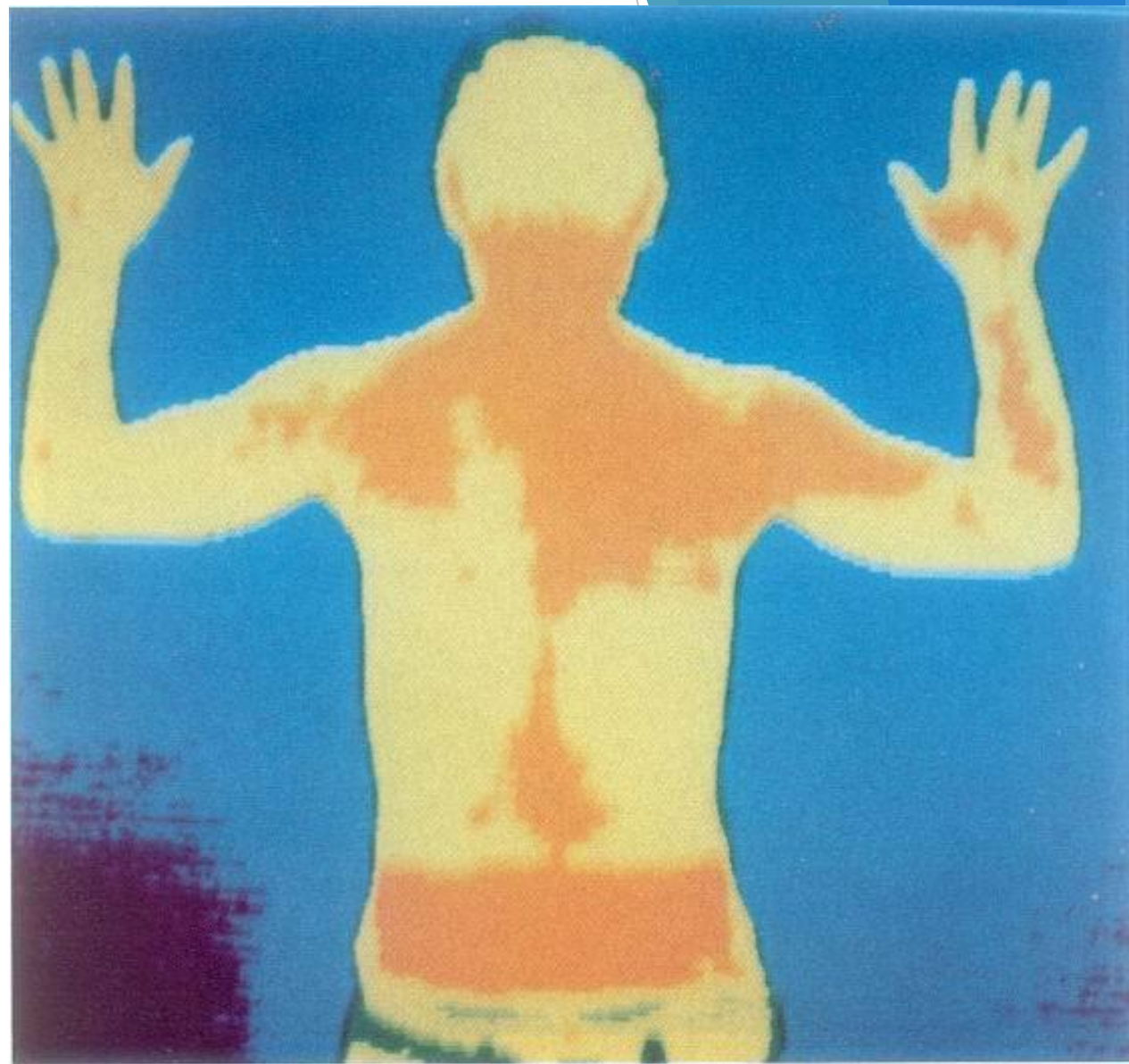
PENETRATION DEPTH

Penetration depth of laser light





Clearly seen area of elevated temperature running down spinal process



Second session pretreatment thermography shows much better balance



**Areas of local inflammation clearly visible,
extending well into the wrist,**



**Second session,
Marked reduction in areas of inflammatory response**



Original Article

Effects of low-level laser therapy on inflammatory symptoms in an arthritis rat model

SEIMA OKITA, RPT, BS^{1, 2)}, RYO SASAKI, RPT, PhD^{2, 3)}, YASUTAKA KONDO, RPT, MS^{1, 2)}, JUNYA SAKAMOTO, RPT, PhD^{2, 4)}, YUICHIRO HONDA, RPT, PhD^{2, 4)}, MINORU OKITA, RPT, PhD^{2, 4)}*

¹⁾ Department of Rehabilitation, The Japanese Red Cross Nagasaki Genbaku Hospital, Japan

²⁾ Laboratory of Locomotive Rehabilitation Science, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences: 1-7-1 Sakamoto, Nagasaki-shi, Nagasaki 852-8520, Japan

³⁾ Department of Rehabilitation, Juzenkai Hospital, Japan

⁴⁾ Institute of Biomedical Sciences, Health Sciences, Nagasaki University, Japan

Abstract. [Purpose] This study evaluated the effect of low-level laser therapy on inflammatory signs in an arthritis rat model as a foundation for elucidating the mechanism of the anti-inflammatory effect. [Materials and Methods] Eighteen Wistar rats were divided into three groups: group I (arthritis without low-level laser therapy), group II (arthritis with low-level laser therapy), and the control group (sham arthritis control). Arthritis was induced in the right knee by injecting a mixture of kaolin and carrageenan. Low-level laser therapy was continued for seven days after the onset of arthritis by 60 times of repeated irradiation for 10 seconds in the right knee joint area. The joint transverse diameter, pressure pain threshold in the affected knee joint, and mechanical paw withdrawal threshold at the distant site were evaluated the day before the injection and one, three, and seven days after the injection. Pathological changes were observed. [Results] Group II showed better improvement in swelling and pain in the affected knee joint and secondary hyperalgesia at the distance site when compared to group I. In group II, there was only mild infiltration of synovial cells, and the progression of arthritis was suppressed compared with that of group I. [Conclusion] Low-level laser therapy can mitigate swelling and inflammatory pain in the affected knee joint and prevent secondary hyperalgesia.

Key words: Acute pain, Low-level laser therapy, Pain management

(This article was submitted Aug. 26, 2022, and was accepted Oct. 19, 2022)

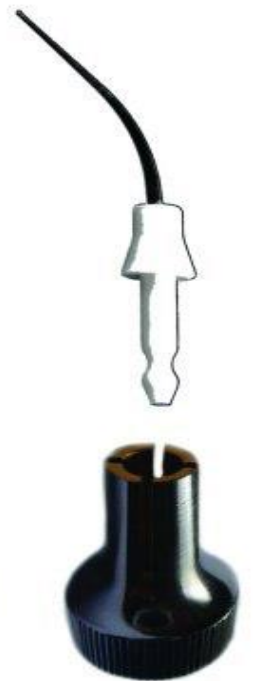
LASER-PROBE TYPES

- ▶ . LASER PEN (630- 808 nm)
- ▶ . LASER NEEDLE- LIGHT NEEDLE)
- ▶ . AREA THERAPY (USING LASER SHOWER)
- ▶ .LASER SCANNER
- ▶ .CLUSTER PROBE (SUPER-PULSED LASER)
- ▶ . NON-INVASIVE BLOOD IRRADIATION
- ▶ . LASER WATCH
- ▶ . LASER IN CAVITIES (DIFFERENT TYPE OF APPLICATORS)
- ▶ . INVASIVE BLOOD AND JOINT RADIATION
- ▶ . INTERSTITIAL (as coupled with Stem Cell-PRP..)
- ▶ . PDT
- ▶ . CLASS IV LASER







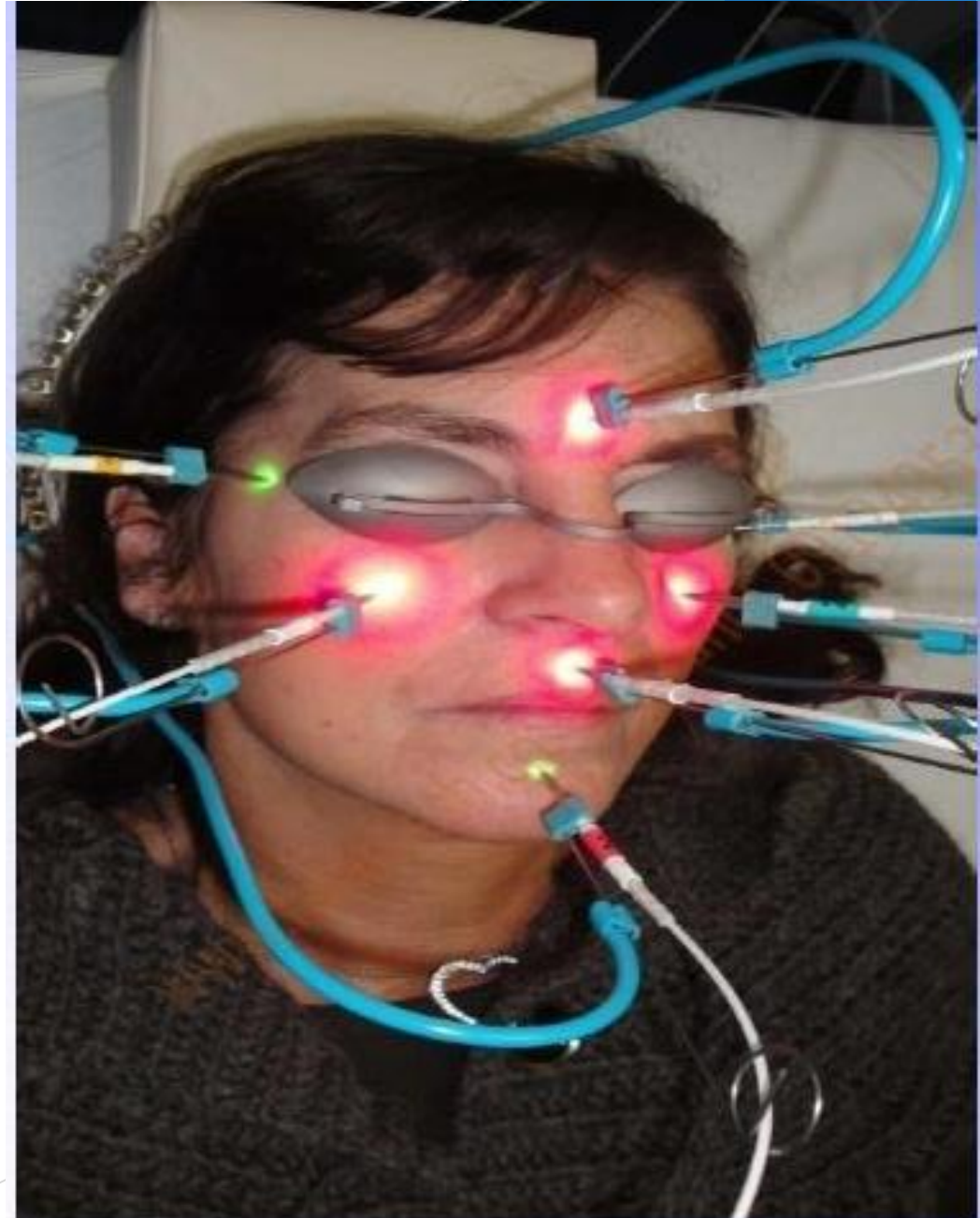
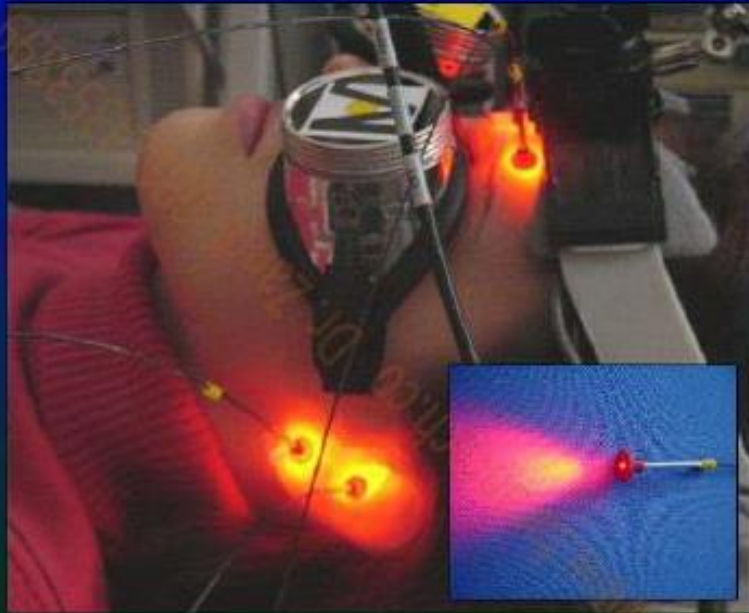






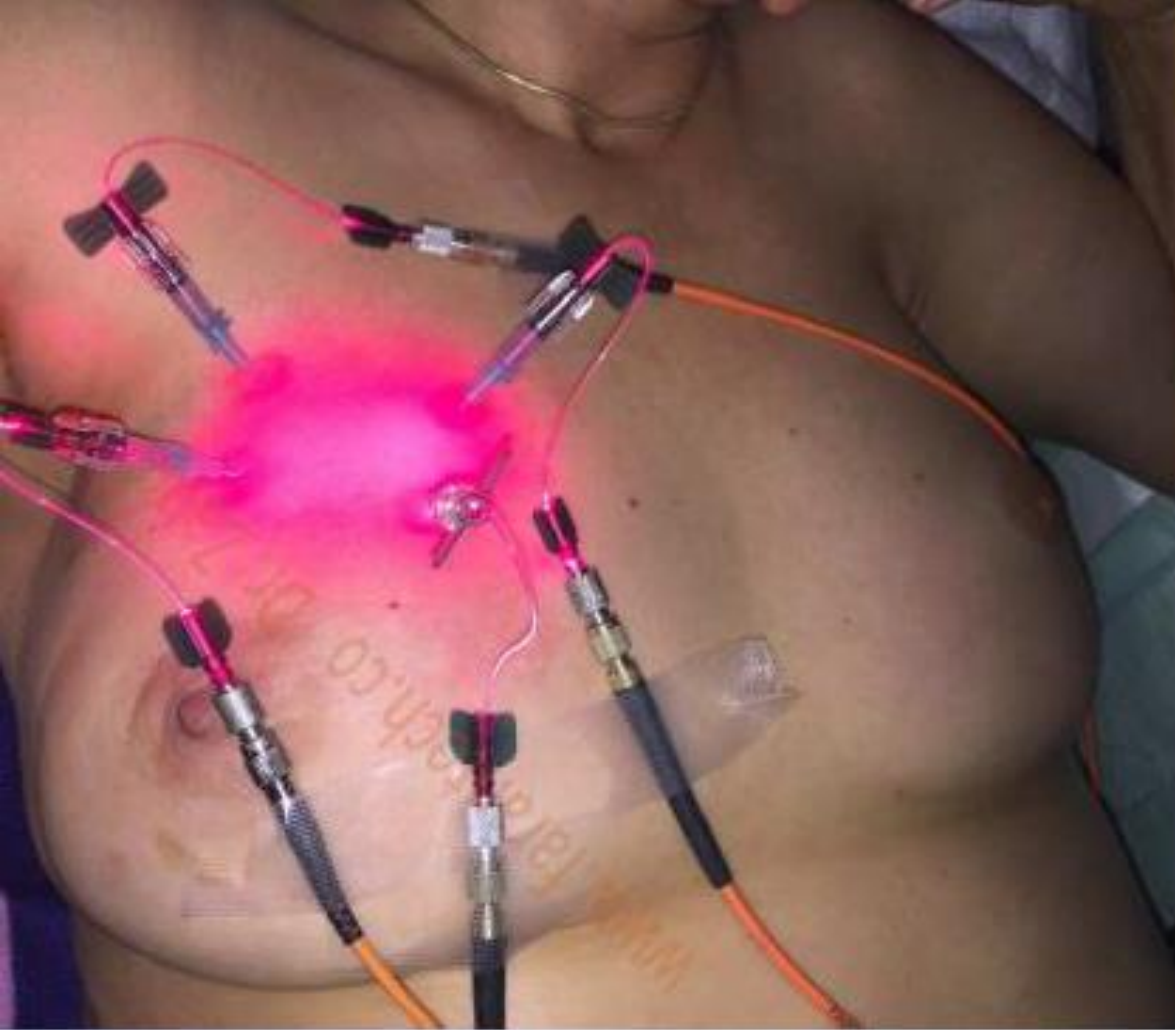


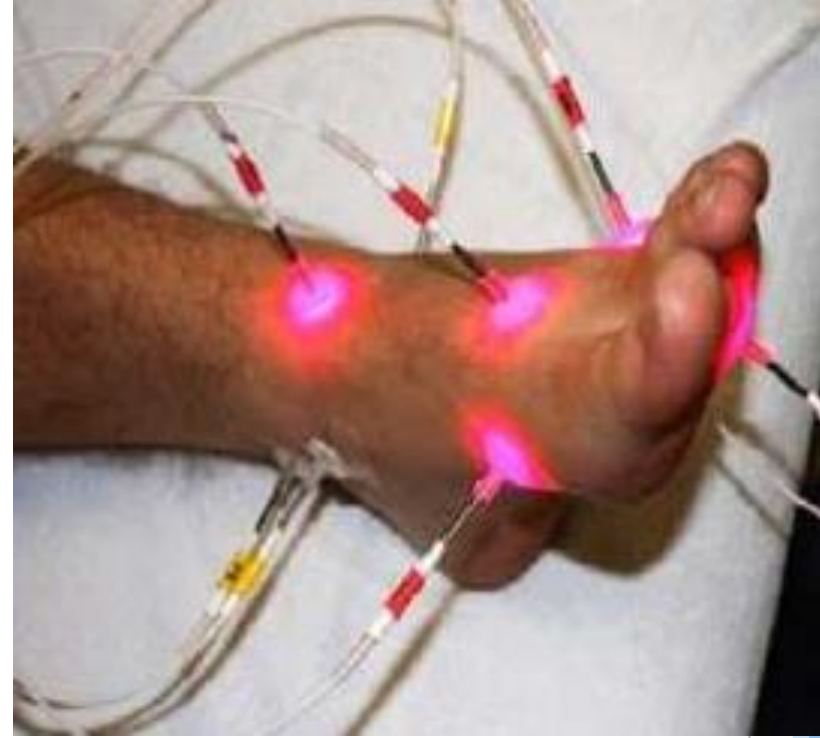
**Measurement of blood flow rate in the
A. ophthalmica after laserneedle acupuncture**
(Professor Litscher, University Graz)

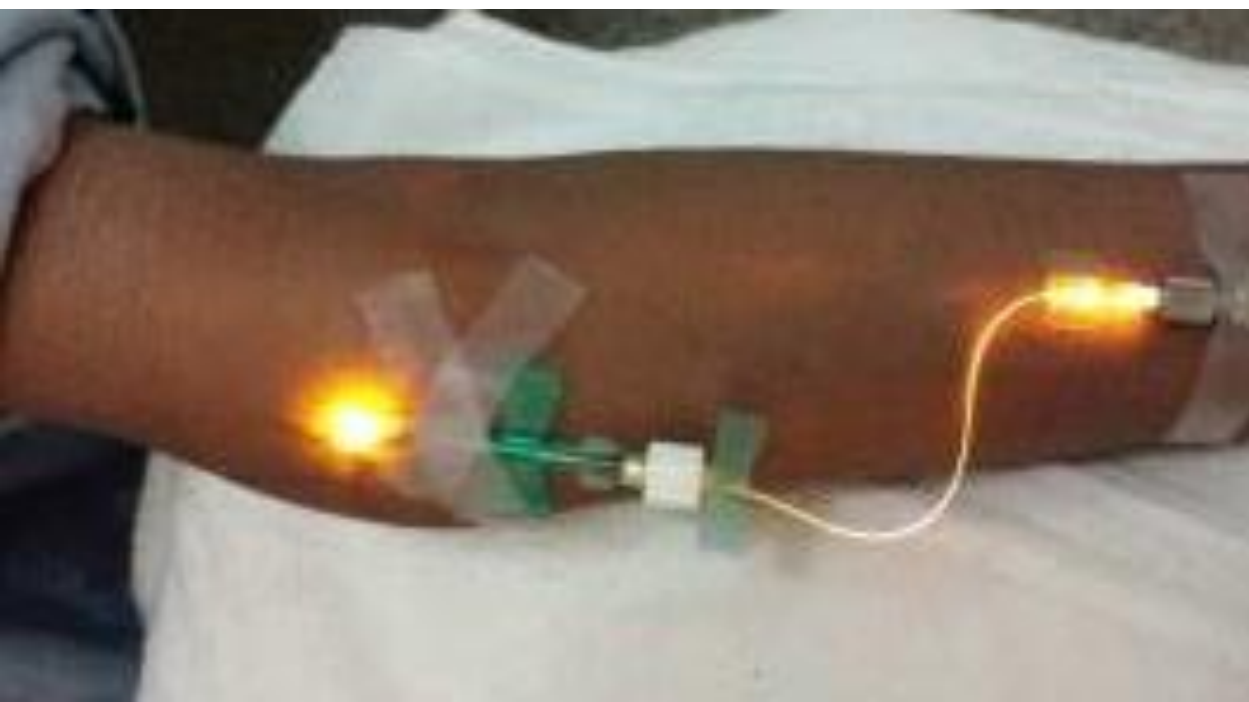






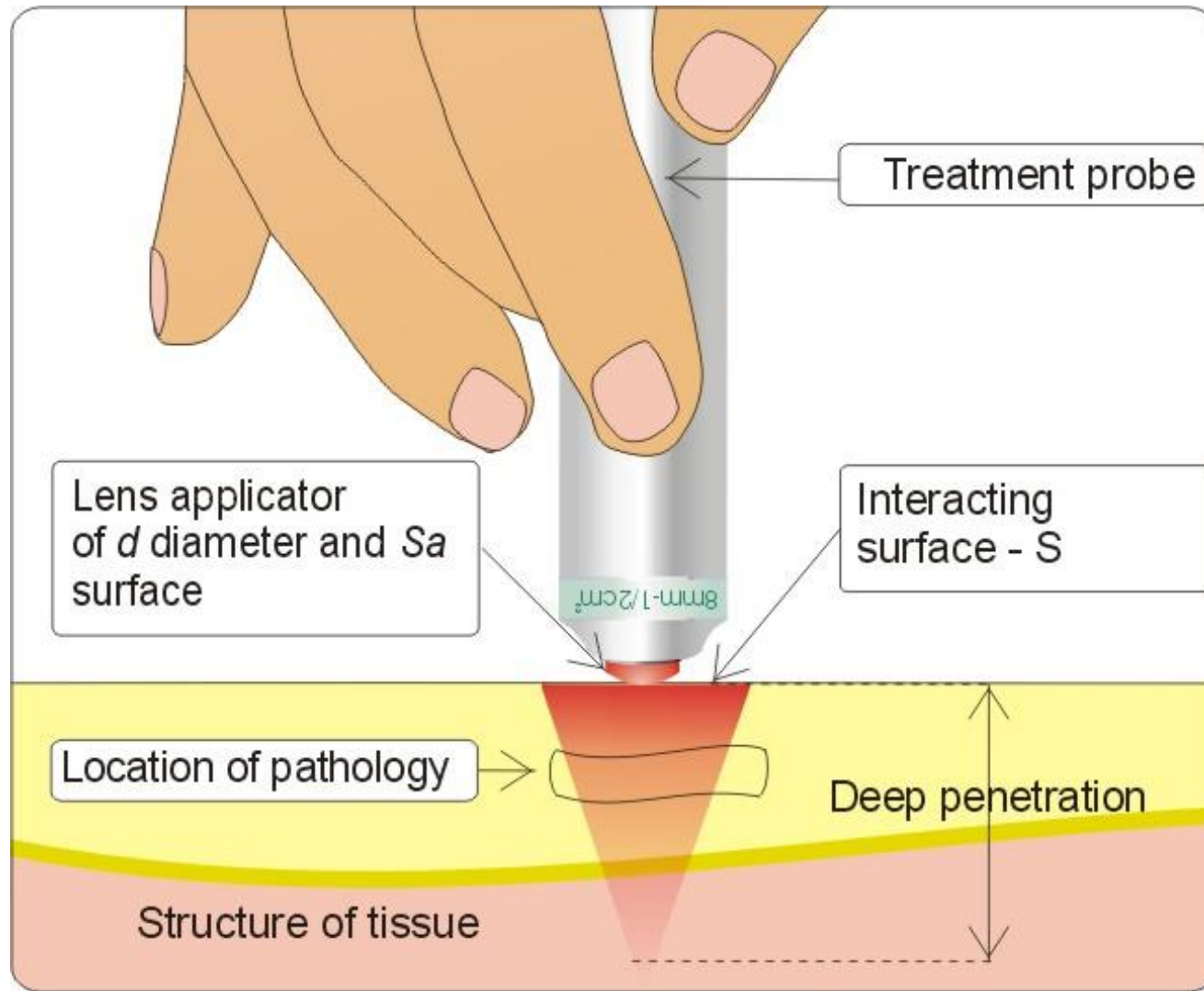






LASER THERAPY TREATMENT TECHNIQUES

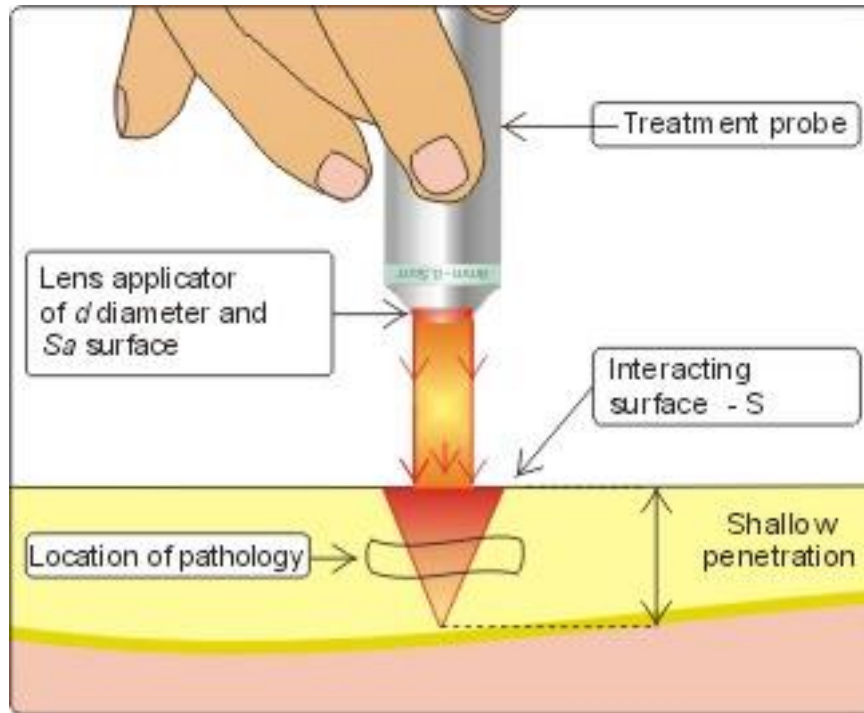
LASER RADIATION INFLUENCE RANGE ON VARIOUS TISSUE STRUCTURES



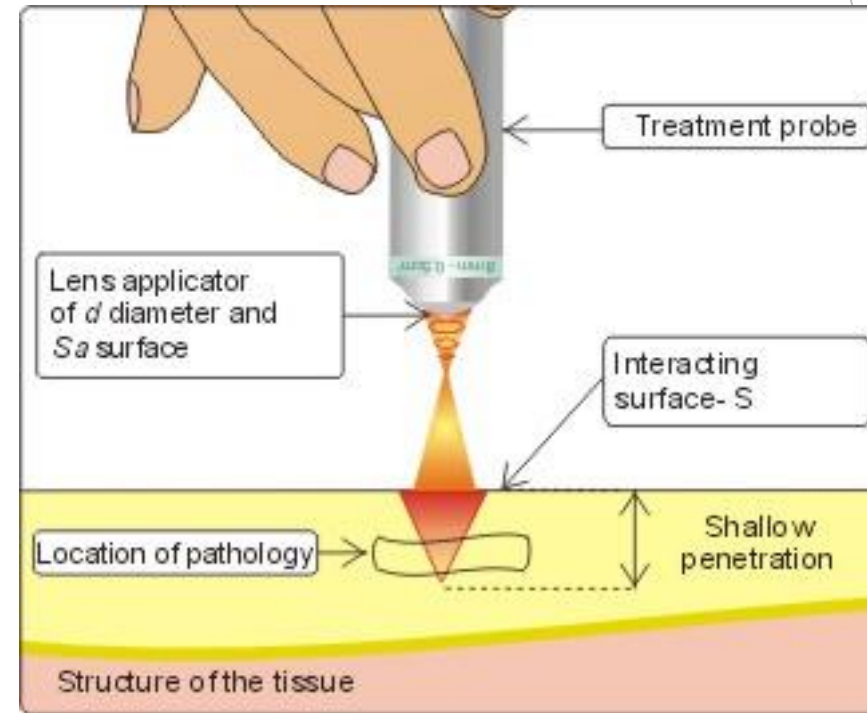
LASER THERAPY TREATMENT TECHNIQUES

LASER RADIATION INFLUENCE RANGE ON VARIOUS TISSUE STRUCTURES

Non-contact – parallel beam



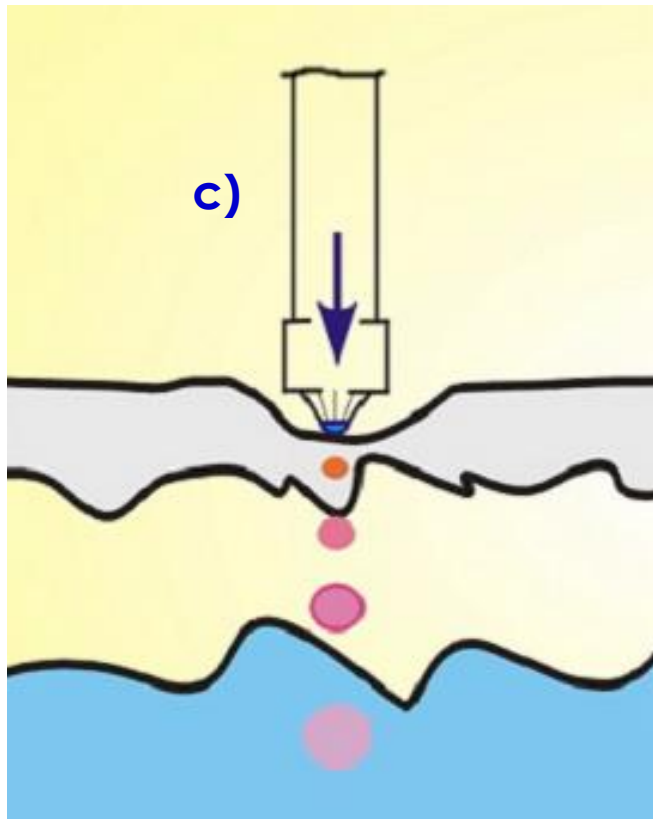
Non-contact – defocused beam



LASER THERAPY TREATMENT TECHNIQUES

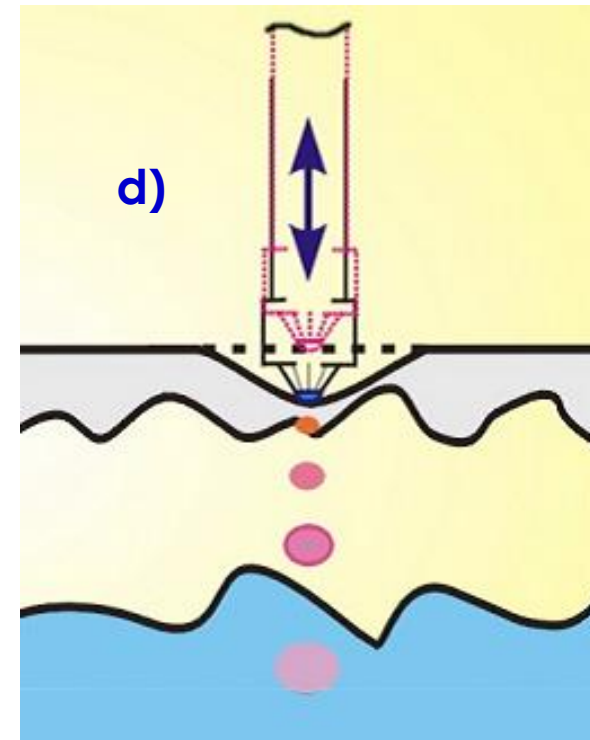
LASER RADIATION INFLUENCE RANGE ON VARIOUS TISSUE STRUCTURES

contact with pressure



pressure

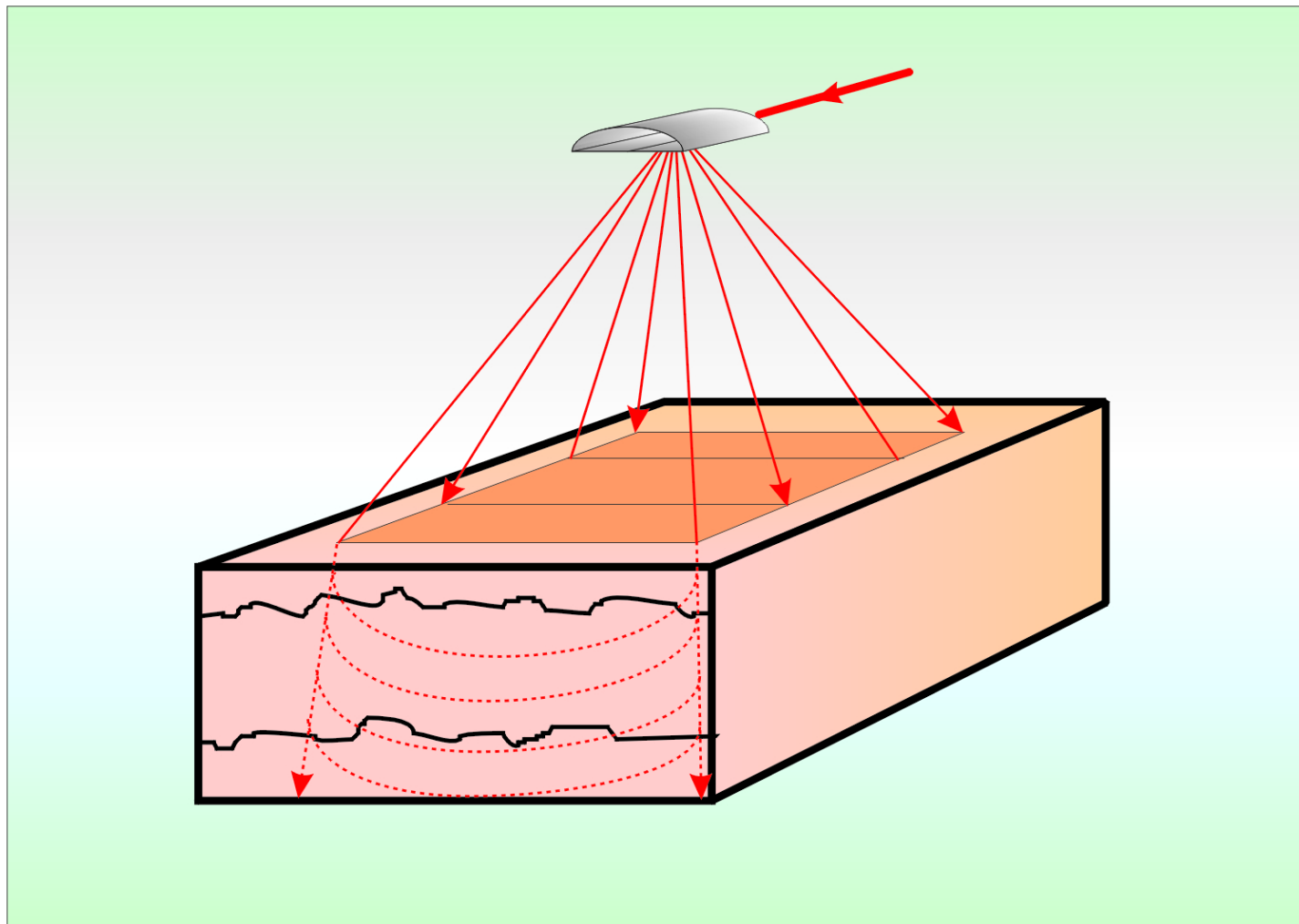
contact with pulse



deepest penetration

LASER THERAPY TREATMENT TECHNIQUES

THE SCHEME OF AUTOMATIC LASER SCANNER OPERATION



PBM PARAMETERS

- ▶ 1. LASER DEVICES
- ▶ 2. METHODES OF TREATMENT
- ▶ 3. TISSUE TYPES
- ▶ 4. PATIENT SITUATION
- ▶ 5. DOCTORS' EXPERIENCES IN USING

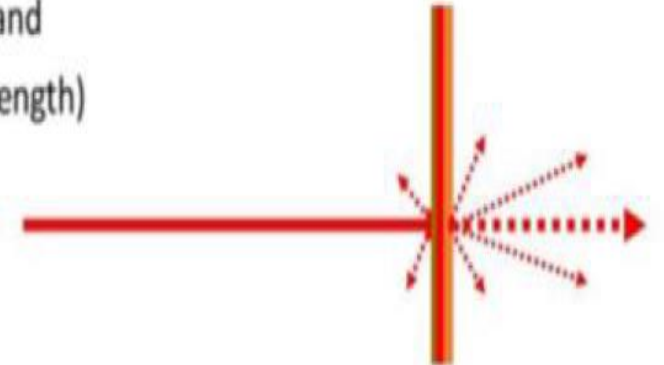
HOW DOES **PBM** FUNCTION IN TISSUES?

- ▶ WHEN A LASER BEAM HITS THE SKIN, IT WILL, BASED UPON ITS **WAVELENGTH**, UNDERGO THE FOLLOWING PHASES:

- ▶ 1. REFLECTION
- ▶ 2. ABSORPTION
- ▶ 3. SPREADING (SCATTERING)
- ▶ 4. TRANSMISSION

A laser beam hits the skin and will be (according to wavelength)

- reflected
- absorbed
- spread, scattered
- transmitted



→ In case the laser is modulated, resonances ("vibrations") are created, it is the so-called photomechanic or photoacoustic effect.

Photoacoustic effect: If a medium is irradiated with a series of light flashes, periodic heating and "cooling" occur. This constant change of volume expansion and reduction is a sound source. This can be body sound in the solid state or normal sound in the gas.

THE THERAPEUTIC EFFECTS OF PBM

A. WAVELENGTH

B. POWER OUTPUT

C. ENERGY

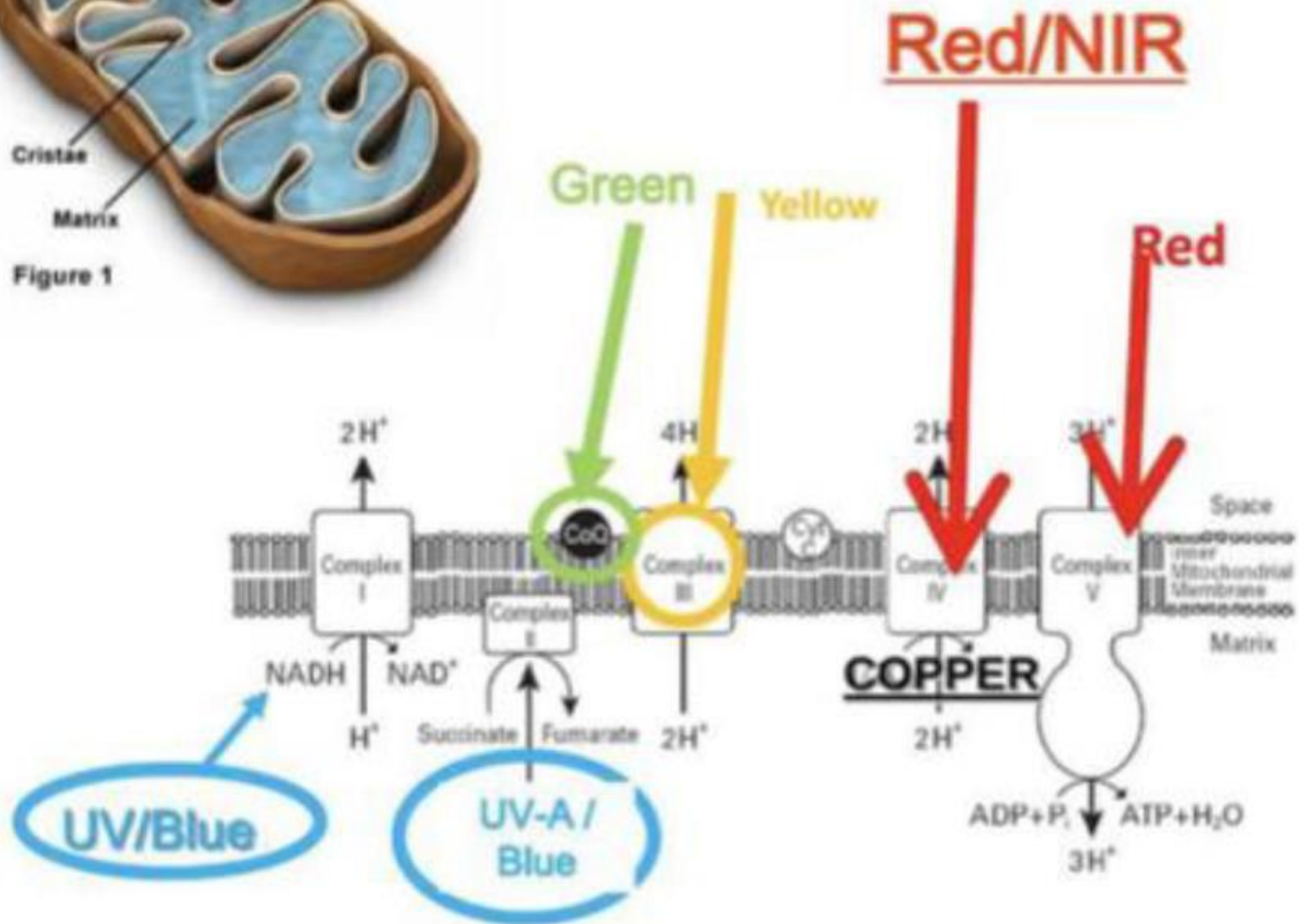
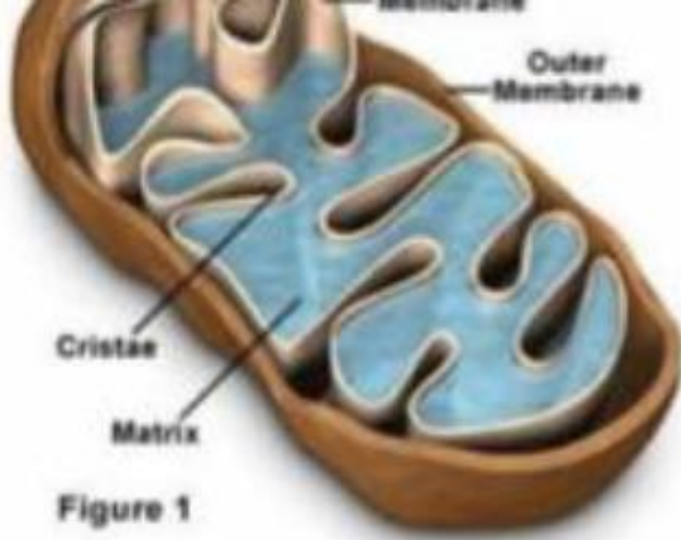
D. ENERGY DENSITY

E. RESONANCE

DOSE

<u>PARAMETER</u>	<u>INTERNATHIONAL UNIT</u>
WAVELENGTH	nm
POWER OUTPUT	mw
ENERGY	j
ENERGY DENSITY	J/cm ²
RESONANCE	HZ

<i>THE MINIMUM DOSE OF PBM (0.5 – 1 JOULE)</i>	<i>THE MAXIMUM DOSE OF PBM (8 JOULES)</i>
ACUPUNCTURE POINTS IN: .CHILDREN .EARS .SUPERFICIAL IN THE SKINS	ACUPUNCTURE POINTS IN: .BODY .ADULTS .AND DEEP IN THE SKINS;
WHITE SKIN, PALE SKIN, NORMAL MOISTURE, LOW HAIR SKIN	DARK, PIGMENTED, OILY AND VERY HAIRY SKIN
DIFFERENT TISSUE TYPES AS .MUCOUS MEMBRANES< EPIDERMIS	DIFFERENT TISSUE TYPES AS: .NERVES< MUSCLES< BONES
INFLAMED SKINS	SCARRED SKINS
OPEN WOUNDS	WOUND PERIPHERY
INITIAL TREATMENT	FOLLOW-UP TREATMENT
PERPENDICULAR RADIATION	IRRADIATION OF CURVED AREAS(JOINTS)
IRRITATION IN SKIN AREAS	PAIN IN DEEP BODY AREAS
CHRONIC CONDITIONS	ACUTE CONDITIONS



THE SIGNIFICANCE OF LASER- COLORS

- ▶ **RED LASER:**
 - ▶ A. IMMUNE SYSTEM STIMULATION
 - ▶ B. MACROPHAGE ACTIVATION
 - ▶ C. CYTOKINE AND INTERFERON RELEASE
 - ▶ D. PHOTOSENSITIZING EFFECTS ON HAEMATO-PORPHYRINS AND CHLORINS

THE SIGNIFICANCE OF LASER COLOR

▶ GREEN LASER:

- ▶ A. INCREASES THE AMOUNT OF OXYGEN SUPPLY IN ADDITION TO HAVING EFFECTS ON MITOCHONDRIA
- ▶ B. INCREASES THE PRODUCTION OF ATP IN THE IRRADIATED MITOCHONDRIA BY MORE THAN 30%

THE SIGNIFICANCE OF LASER COLOR

GREEN LASER:

- C. IMPROVING OXYGEN DELIVERY AND AFFINITY
- D. INCREASING OXYGEN ATTRACTION IN HEMOGLOBIN
- E. INCREASING THE CAPABILITY OF CARRYING MORE OXYGEN BY HEMOGLOBIN
- F. DECREASES THE LACTIC ACID LEVEL
- G. IMPROVES THE FUNCTIONING, BEHAVIOR, AND CELL ELASTICITY OF RED BLOOD CELLS

THE SIGNIFICANCE OF LASER COLOR

GREEN LASER:

- H. REDUCES BLOOD VISCOSITY AND IMPROVES THE LEVEL OF BLOOD FLOW
- I. ACTIVATES THE REPARATIVE AND STABILIZING PATHWAYS
- J. INCREASES THE PALTELETS' REACTIVITY TO ACTIVATING AGENTS
- K. GREEN LASER HAS POSITIVE EFFECTS ON THE SODIUM/POTASSIUM PUMP, THUS
HELPING TO REGULATE THE INTRA AND EXTRA-CELLULAR CATION HOMEOSTASIS

THE SIGNIFICANCE OF LASER COLOR

BLUE LASER:

- ▶ INCREASES THE NITRIC OXIDE BIOAVAILABILITY OR ENDOTHELIAL NO SYNTHASE (eNOS) ACTIVITY
- ▶ HAS BACTERICIDAL EFFECTS
- ▶ ACTIVATES TELOMERASE AND DELAYS ENDOTHELIAL CELL DESTRUCTION (ANTI-AGING EFFECTS)
- ▶ HAS PHOTSENSITIZING EFFECTS ON CURCUMIN

LLLT in Wound Healing Disorders (WHD) I

Low-Level Laser Therapy (904nm) Can Increase Collagen and Reduce Oxidative and Nitrosative Stress in Diabetic Wounded Mouse Skin

José Carlos Tatmatsu Rocha, MsC^{*,1,2,5}, Cleber Ferraresi, PhD^{1,5,6}, Michael R. Hamblin, PhD⁵, Flávio Maia Damasceno, PhD³, Nilberto Robson Falcão do Nascimento, PhD⁴, Patricia Driusso, PhD¹, and Nivaldo Antonio Parizotto, PhD¹

¹Physical Therapy Department, Federal University of Sao Carlos, Sao Carlos, SP, Brazil

²Physical Therapy Department, Federal University of Ceara, Fortaleza, Ce, Brazil

³Pharmacology Department, Federal University of Ceara, Fortaleza, CE, Brazil

⁴Ceara State University, Superior Institute of Biomedicine, Laboratory of Renal and Cardiovascular Pharmacology, Fortaleza, Ceará, Brazil

⁵Department of Dermatology, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

⁶Wellman Center for Photomedicine, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA

Rocha et al.:Journal of Photochemistry and Photobiology, 2016; 164(96-102)

PBM APPLICATION IN WOUND HEALING DISORDERS

- ▶ PBM (904 nm) CAN LEAD TO AN **INCREASE**
IN THE COLLAGEN LEVEL
- ▶ **DECREASE IN THE OXIDATIVE AND**
NITROSATIVE STRESS LEVEL IN DIABETIC
WOUNDED



Effects of Low-Level Laser Therapy and Interferential Current Therapy in the Treatment of Complex Regional Pain Syndrome ***Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu Tedavisinde Düşük Doz Lazer Terapi ve Interferans Akım Terapisinin Etkileri***

Irena M. DIMITRIJEVIC¹, Milica P. LAZOVIC², Mirjana N. KOCIC³, Lidija R. DIMITRIJEVIC³, Dragan D. MANCIC⁴, Anita M. STANKOVIC³

¹*Institute of Treatment and Rehabilitation "Niska Banja", Nis, Serbia*

²*Institute of Rehabilitation, Belgrade, Serbia*

³*Clinic of Physical Medicine and Rehabilitation, Clinical Center Nis, Nis, Serbia*

⁴*Faculty of Electronic Engineering, University of Nis, Nis, Serbia*

Abstract

Objective: The aim of this study is to estimate and compare the effects of low-level laser therapy and interferential current therapy in patients with complex regional pain syndrome type I.

Material and Methods: Prospective randomized clinical research, including 45 patients with post-traumatic unilateral complex regional pain syndrome type I, treated at the Clinical Center Nis from December 2004 to January 2007. Low-level laser therapy and kinesiotherapy were applied in group A (n=20), whereas group B (n=25) was treated with interferential current and kinesiotherapy. For assessment of the therapeutic effect, the following parameters were tested: pain intensity was determined by visual analog scale, figure-of-eight measurement was used to determine the circumference of the affected part of the extremity, and range of motion of the affected joint was measured by a standard goniometer.

Results: Statistically significant differences were obtained for all tested parameters in both groups, but the difference was greater in group A compared to group B (p<0.05).

Conclusion: The results of this study show that both physical procedures are effective in the treatment of complex regional pain syndrome type I, but the efficiency of laser therapy is statistically significantly higher compared to interferential current therapy.

Key Words: Complex regional pain syndrome, low-level laser therapy, interferential current

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı, kompleks bölgesel ağrı sendromu tip I hastalarında düşük doz lazer terapisi ve interferans akım terapisinin etkilerini değerlendirmek ve karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Prospektif randomize klinik araştırmaya post-travmatik tek taraflı kompleks bölgesel ağrı sendromu tip I olan, Aralık 2004 ile Ocak 2007 arası Nis Klinik Merkezinde tedavi edilen 45 hasta dahil edildi. A grubuna (n=20) düşük doz lazer terapisi ve kineziterapi, B grubuna (n=25) interferans akım terapisi ve kineziterapi uygulandı. Terapötik etki, aşağıdaki parametreler ile test edildi; ağrı şiddeti visual analog skala ile ekstremitenin etkilenen kısmının çevresi sekizli figür ölçümü ile, etkilenen eklemde hareket genişliği standart açıölçer ile ölçülerek değerlendirildi.

Bulgular: Her iki grupta da test edilen tüm parametreler için istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar elde edildi, fakat fark B grubuna kıyasla A grubunda daha fazla idi (p<0,05).

Sonuç: Bu çalışmanın bulguları, her iki fiziksel yönteminde de kompleks bölgesel ağrı sendromu tip I tedavisinde etkili olduğunu gösterdi, ancak lazer terapisinin etkinliği interferans akım terapisine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti.

Anahtar Kelimeler: Kompleks bölgesel ağrı sendromu, düşük doz lazer terapisi, interferans akım



**Diabetic Foot after 30 Sessions of Laser Therapy
(Dr.Hosseini. Kourosh clinic)**



MERITS OF SUB-LINGUAL PBM

- ▶ **A. VASCULAR DISEASES**
- ▶ **B. HEART INSUFFICIENCY**
- ▶ **C. IMMUNE DISORDERS**
- ▶ **D. ALLERGIES**
- ▶ **E. DIABETES**
- ▶ **F. CHRONIC LIVER DISEASE**
- ▶ **G. CHRONIC KIDNEY DISEASE**
- ▶ **H. DYSLIPIDAEMIA**
- ▶ **I. DEPRESSION**
- ▶ **J. FATIGUE SYNDROME**
- ▶ **K. BURN-OUT SYNDROME**

Effect of photobiomodulation treatment in the sublingual, radial artery region, and along the spinal column in individuals with multiple sclerosis

Protocol for a randomized, controlled, double-blind, clinical trial

Tamiris da Silva, PgDip^a, Fernanda Cordeiro da Silva, PhD^a, Andréa Oliver Gomes, MSc^a, Ariane Oliveira Viana, MSc^a, Marcela Letícia Leal Gonçalves, MSc^a, Maria Fernanda Setúbal Destro Rodrigues, PhD^a, Anna Carolina Ratto Tempestini Horliana, PhD^a, Daniela de Fátima Teixeira da Silva, PhD^a, Maria Cristina Chavantes, PhD^a, Yara Dadalti Fragoso, PhD^b, Luciana Prats Branco, MD^b, Lara Jansiski Motta, PhD^a, Kristianne Porta Santos Fernandes, PhD^a, Raquel Agnelli Mesquita-Ferrari, PhD^a, Sandra Kalil Bussadori, PhD^{a,*}

Abstract

Background: Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune disease, for which the forms of treatment are medication and rehabilitation. However, in vitro and in vivo studies have demonstrated that photobiomodulation can be an effective treatment modality for inflammatory diseases, including MS. Photobiomodulation has a broad range of benefits, such as the avoidance of cell and tissue death, the stimulation of healing and injury repair, reductions in pain, edema and inflammation, cell proliferation, and even apoptosis. The outcomes of photobiomodulation include the regeneration of cells, the stimulation of the growth of Schwann cells, a reduction in spasticity, functional improvements, a reduction in nitric oxide levels, and the upregulation of the cytokine IL10, demonstrating that this therapeutic modality can offer neuroprotection.

Methods: A randomized, controlled, double-blind, clinical trial is proposed. The patients will be divided into 6 groups. Groups 1 and 2 will receive sham and active photobiomodulation in the sublingual region, respectively. Groups 3 and 4 will receive sham and active photobiomodulation along the spinal cord, respectively. Group 5 will receive placebo treatment with photobiomodulation on the skin in the region of the radial artery with a specific bracelet. Group 6 will be treated with photobiomodulation on the skin in the region of the radial artery.

Discussion: Treatment for MS is directed at the immune response and slowing the progression of the disease. This is one of the first clinical trials involving photobiomodulation in the sublingual region and along the spinal cord, which could help establish a promising new form of nonpharmacological treatment for autoimmune diseases. This is one of the first clinical trials with sublingual photobiomodulation and along the spinal cord that could help establish a new form of promising treatment of the disease associated with pharmacological treatment.

Abbreviations: CNS = central nervous system, CONEP = National Research Ethics Committee, EDSS = Expanded Disability Status Scale, ELISA = Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, MS = multiple sclerosis.

Keywords: low-level laser therapy, multiple sclerosis, oxidative stress, photobiomodulation, physical therapy

1. Introduction

Multiple sclerosis (MS) is an demyelinating, neurodegenerative, inflammatory disorder of the central nervous system (CNS) characterized by the selective destruction of the myelin

sheath.^[1,2] MS has a complex, multifactor etiology that is not fully understood, but it is believed that the formation of demyelinating lesions may be due to autoimmune processes as well as environmental and genetic factors.^[3,4]

Inflammation of the CNS is an important mechanism that contributes to demyelination and neurodegeneration. Th1, Th17, and B cells are activated in peripheral regions, pass through the blood-brain barrier, and interact with antigen-presenting cells (astrocytes, microglia, macrophages, and dendritic cells), inducing the production of proinflammatory cytokines and oxidative stress.^[5,6] B lymphocytes serve as specific antigen-presenting cells for T cells and produce specific antibodies for myelin antigens, making myelin the target of immune cells that mistake it for a foreign antigen.^[6,7]

Oxidative stress occurs due to the accumulation of free radicals (reactive oxygen and nitrogen species),^[8] which leads to inflammation, oligodendrocyte damage, abnormalities in

The authors have no funding and conflicts of interest to disclose.

^a Nove de Julho University (UNINOVE), ^b University Metropolitana de Santos (UNIMES) University, Santos, Brazil.

* Correspondence: Sandra Kalil Bussadori, Department of Biophotonics, Nove de Julho University (UNINOVE), São Paulo-SP, Brazil (e-mail: sandrakalil@uninove.br).

Copyright © 2018 the Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License 4.0 (CCBY), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Medicine (2018) 97:19(e0627)

Received: 9 April 2018 / Accepted: 11 April 2018

<http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000010627>

INDICATIONS FOR THE CONCURRENT APPLICATION OF SC/PRP AND **PBM**

- ▶ A. MEDICINE/INTERNAL MEDICINE
- ▶ B. PAIN THERAPY
- ▶ C. SURGERY
- ▶ D. TRAUMATOLOGY
- ▶ E. CHRONIC WOUND HEALING DISORDER
- ▶ G. UROLOGY
- ▶ H. GYNAECOLOGY
- ▶ I. ERECTILE DYSFUNCTION
- ▶ J. DENTISTRY
- ▶ K. FACIAL REJUVINATION
- ▶ L. HAIR LOSS
- ▶ M. VETERINARY MEDICINE



Review Article

Clinical Effect of Photobiomodulation on Wound Healing of Diabetic Foot Ulcers: Does Skin Color Needs to Be Considered?

Thabo Dhlamini  and Nicolette Nadene Houreld 

Laser Research Centre, Faculty of Health Sciences, University of Johannesburg, P.O. Box 17011, Doornfontein, South Africa 2028

Correspondence should be addressed to Nicolette Nadene Houreld; nhoureld@uj.ac.za

Received 8 June 2022; Revised 15 November 2022; Accepted 29 November 2022; Published 17 December 2022

Academic Editor: Irene Kretchy

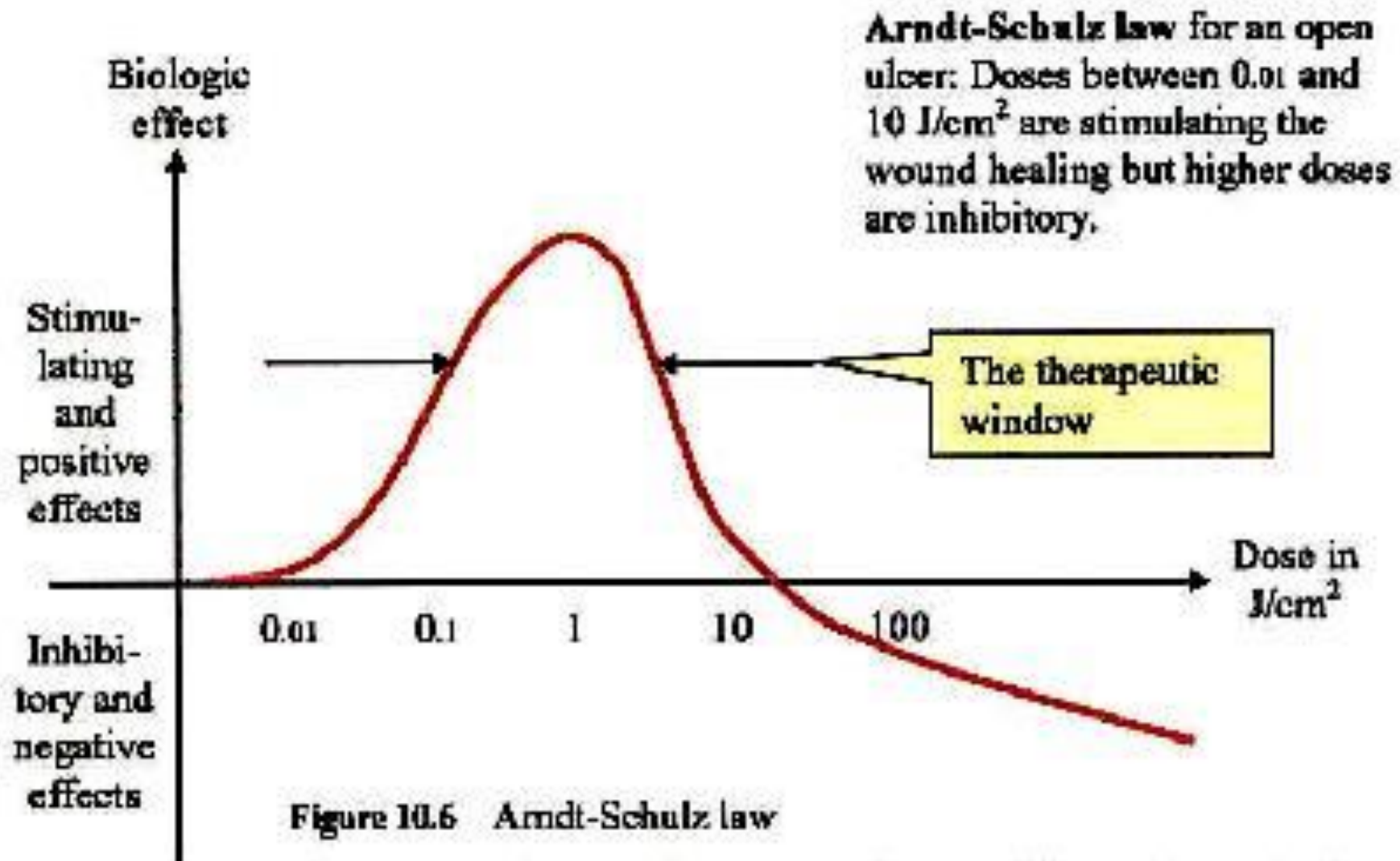
Copyright © 2022 Thabo Dhlamini and Nicolette Nadene Houreld. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Diabetic foot ulcers (DFUs) are one of the most common complications of diabetes. DFUs impede patients' quality of life and are known to be unresponsive to conventional therapy. Photobiomodulation (PBM) is a pain-free, noninvasive treatment method that has been shown to promote chronic wound healing and has been successfully used for the treatment of DFUs. Since skin tone and color can affect the way light interacts with tissue, studies should take this into consideration when determining protocols for the use of PBM. This review is aimed at critically evaluating data of existing studies conducted to evaluate the clinical effect of PBM on DFUs, taking skin color into consideration. A literature search was conducted and resulted in articles on cell studies, animal studies, and clinical trials. Only 13 clinical trials and 2 clinical case studies were adopted and used in this review. All the clinical trials adopted for this review show evidence that PBM together with conventional treatment results in an increased healing rate of DFUs; however, only one study adjusted their protocol according to skin color. There are not enough studies conducted on people of color to determine the safety and efficacy of PBM therapy in such ethnic groups. Future randomized, placebo-controlled clinical trials are necessary on PBM and DFUs and should take skin color into consideration.







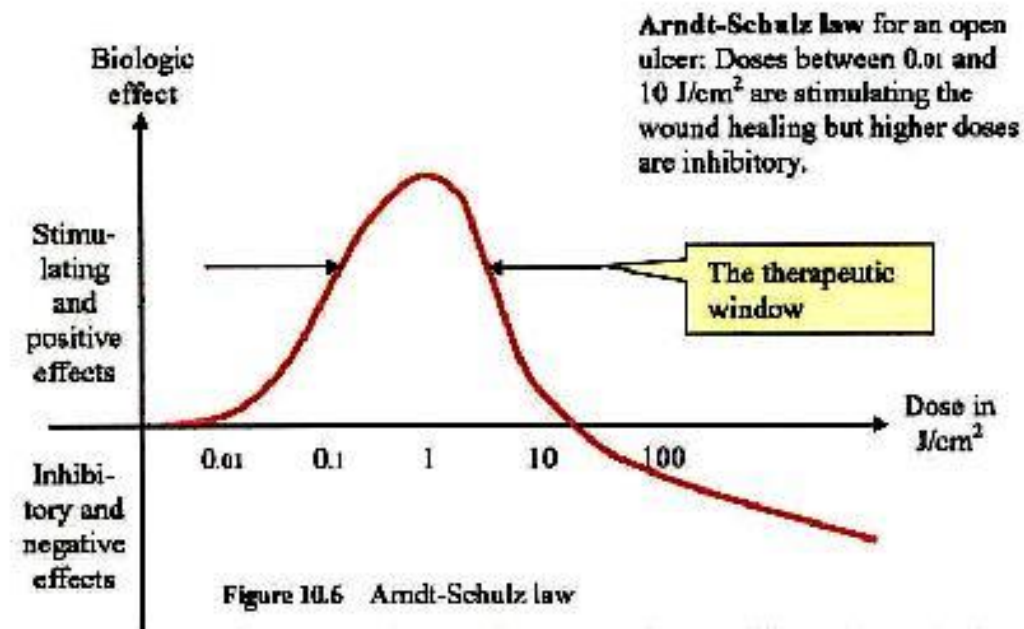


Arndt – Schulz Law

BASIC LASER PARAMETERS

THE RECOMMENDED DOSAGE RANGE IS AS FOLLOWS:

- THERAPEUTIC RESPONSE IS 0.01-10J/CM²
- SUPPRESSIVE EFFECTS ARE GREATER THAN 10J/CM²
- OPEN WOUNDS EQUAL 0.5-1 J/CM²
- INTACT SKIN EQUALS 2-4 J/CM²
- AVERAGE TREATMENT EQUALS 2-6 J/ CM²



Effects of Photobiomodulation on Stem Cells Important for Regenerative Medicine

So-Young Chang¹
Nathaniel T. Carpena²
Bong Jin Kang³
Min Young Lee^{1,2}

¹Beckman Laser Institute Korea, Dankook University, Cheonan, Korea

²Department of Otolaryngology-Head & Neck Surgery, College of Medicine, Dankook University, Cheonan, Korea

³Department of Anesthesia and Pain medicine, College of Medicine, Dankook University, Cheonan, Korea

The use of stem cell therapy to treat various diseases has become a promising approach. The ability of stem cells to self-renew and differentiate can contribute significantly to the success of regenerative medical treatments. In line with these expectations, there is a great need for an efficient research methodology to differentiate stem cells into their specific targets. Photobiomodulation (PBM), formerly known as low-level laser therapy (LLLT), is a relatively non-invasive technique that has a therapeutic effect on damaged tissue or cells. Recent advances in adapting PBM to stem cell therapy showed that stem cells and progenitor cells respond favorably to light. PBM stimulates different types of stem cells to enhance their migration, proliferation, and differentiation *in vitro* and *in vivo*. This review summarizes the effects of PBM on targeted differentiation across multiple stem cell lineages. The analytical expertise gained can help better understand the current state and the latest findings in PBM and stem cell therapy.

Key words

Stem cell differentiation; Photobiomodulation; Low-level laser therapy; Regenerative application; Therapeutic effect

Received August 4, 2020
Accepted October 5, 2020

Correspondence

Min Young Lee
Department of Otolaryngology-Head & Neck Surgery, College of Medicine, Dankook University, 119 Dandae-ro, Cheonan 31116, Korea
Tel.: +82-41-550-1785
Fax: +82-41-559-7838
E-mail: eyeglass210@gmail.com

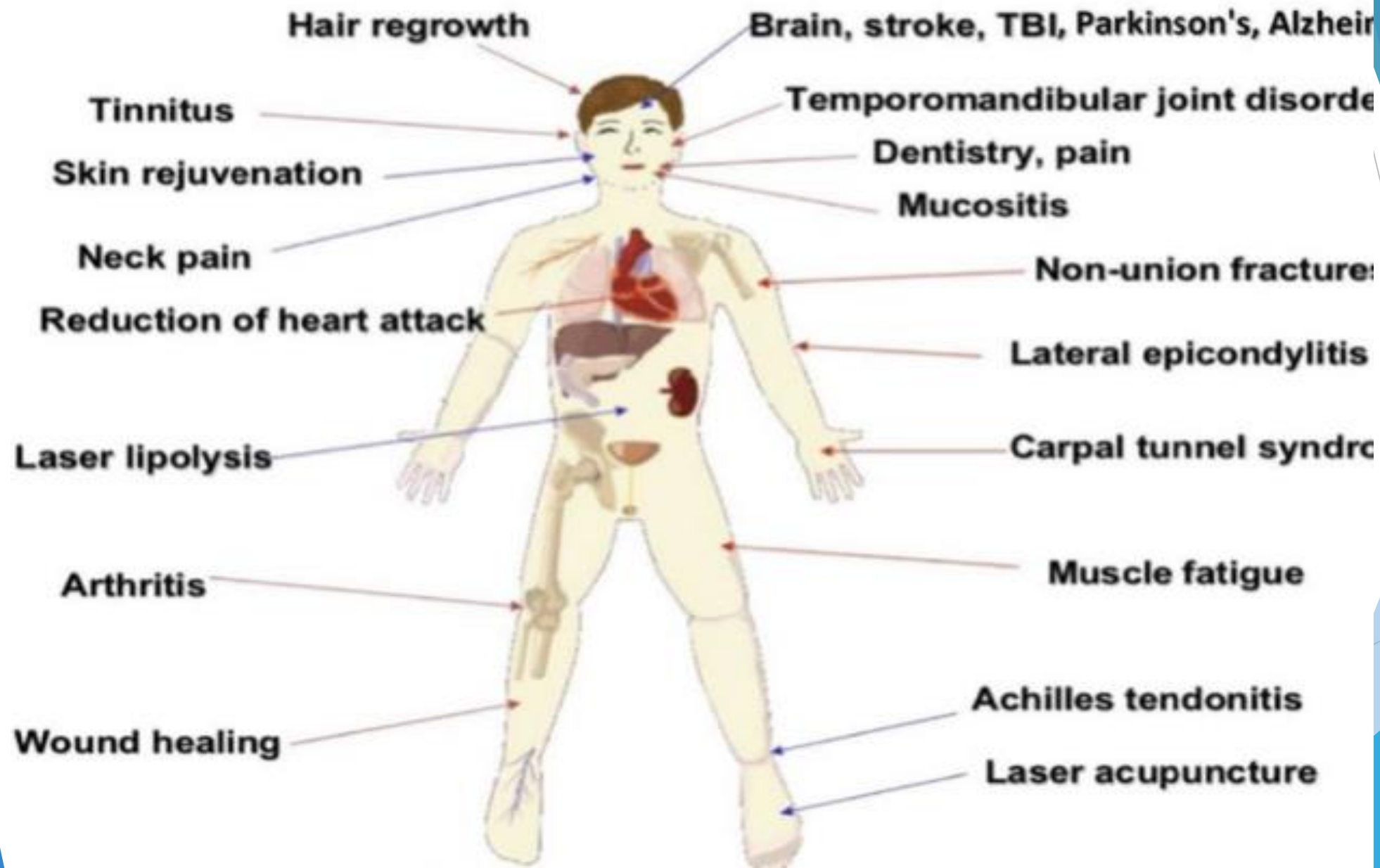
© Korean Society for Laser Medicine and Surgery

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

THE APPLICATION OF PBM IN SKIN TREATMENT

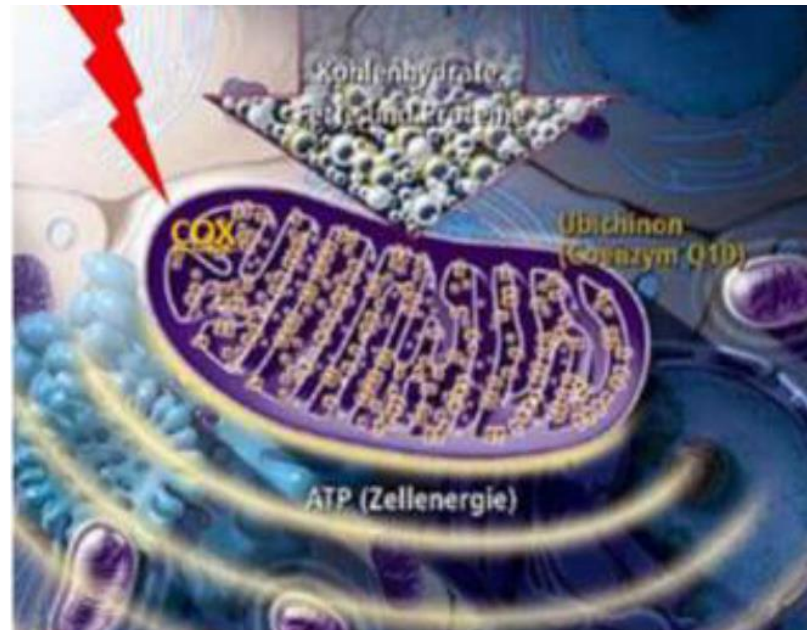
- ▶ LLLT INCREASES BOTH MICRO- AND MACRO-CIRCULATION;
- ▶ LLLT FACILITATES LYMPHATIC DRAINAGE;
- ▶ LLLT SUPPORTS THE EFFECTS OF HA;
- ▶ LLLT ENHANCES AUTOLOGOUS COLLAGEN AND ELASTIN PRODUCTION;
- ▶ LLLT AND HA HAVE HIGHLY EFFECTIVE SYNERGISTIC EFFECTS;
- ▶ TREATMENT INTERVAL IS ONCE A WEEK
- ▶ INITIAL TREATMENT DURATION : 2-4 SESSIONS,
- ▶ AND EVERY 6-12-WEEK OF FOLLOW UP TREATMENTS
- ▶ LLLT ENHANCES THE EFFECTS USING MICRONUTRIENTS (VIT C, COPPER)
- ▶ AND PDT (CURCUMIN)
- ▶ LASER ACUPUNCTURE IS A VALUABLE METHOD WITH ANTI-AGING APPLICATIONS IN SKIN THERAPIES;

Applications of Photobiomodulation Therapy



THE APPLICATION OF PBM IN MITOCHONDRIAL MEDICINE

► WHAT ARE THE TARGETS OF PHOTOMEDICINE?



LIGHT ABSORPTION IN HUMAN BEINGS IS DONE VIA THE FOLLOWING MATERIALS

- ▶ A. CHROMOPHORES
- ▶ B. CYTOCHROME C. OXIDASE (CCO)
- ▶ C. PORPHYRINS
- ▶ D. FLAVONOIDS
- ▶ E. NADH
- ▶ F. VITAMIN K2

THE ABOVE-STATED MATERIALS ARE LOCATED IN
MITOCHONDRIA AND PLASMA MEMBRANES

LLLT PHYSIOLOGICAL EFFECTS

- ▶ THE SEQUENCING OF LLLT PHYSIOLOGICAL EFFECTS IS ILLUSTRATED IN THE FOLLOWING DIAGRAM IN THE FORM OF A CASCADE OF:
- ▶ PRIMARY,
- ▶ SECONDARY,
- ▶ TERTIARY,
- ▶ AND QUATERNARY RESPONSES.



LLLT PHYSIOLOGICAL BENEFITS

- ▶ A. REDUCING INFLAMMATION;
- ▶ B. RELIEVING PAIN;
- ▶ C. REDUCING ITCHING;
- ▶ D. REGENERATING TISSUES;
- ▶ E. PROMOTING CIRCULATION;
- ▶ F. PROMOTING LYMPHATIC DRAINAGE;
- ▶ G. INCREASING ATP PRODUCTION.

THE **BINARY FUNCTIONS** OF MEDICAL LASER AS REFLECTED IN TWO GROUPS OF PATIENTS

▶ 2-LASER APPLICATION FOR **BIOMODULATION** PURPOSES:

- ▶ A. BEING **NON-INVASIVE** (HENCE ACTIVATING);
- ▶ B. APPLYING LASER **CLASSES 3B AND 4**;
- ▶ C. USING POWER UP TO **500 MW** AND ABOVE AS **CLASS 4** WITHOUT FOCUS;
- ▶ D. BEING OF **LOW/MIDDLE ENERGY DENSITY**.

▶ 1-LASER APPLICATION FOR **SURGERY** PURPOSES:

- ▶ A. BEING **INVASIVE** (HENCE DESTROYING TISSUES);
- ▶ B. APPLYING LASER **CLASS 4**;
- ▶ C. USING POWER ABOVE 500 MW, MOSTLY **BETWEEN 4-50 W (CW)**;
- ▶ D. BEING OF **HIGH ENERGY DENSITY**.

INDICATIONS OF PBM

- ▶ A. **DERMATOLOGY** (ACNE, PSORIASIS, HERPES, AND CELLULITIS);
- ▶ B. **ORTHOPAEDIC & SURGERY** (PAIN, BRUISES, STRAIN TRAUMA, SPRAINS, HEMATOMA, INFLAMMATION, ARTHROSIS, TENDINOPATHY, ACHILLODYNIA, CARPAL TUNNEL SYNDROME, BURSITIS, AND FRACTURES);
- ▶ C. **DENTISTRY**(APHTHAE, SWELLING, GINGIVITIS, GUM INFLAMMATION, AND PERIODONTITIS);
- ▶ D. **ENT**(SINUSITIS, RHINITIS, AND ALLERGY);
- ▶ E. **NEUROLOGY** (STROKE, ALZHEIMER'S DISEASE, AND BELL'S PARALYSIS);
- ▶ F. **CARDIOLOGY**: (HEART ATTACK, MYOCARDIAL INFARCTION, AND CARDIAC INSUFFICIENCY);
- ▶ G. **CANCER** (PDT);
- ▶ H. **LASER ACUPUNCTURE**

Stem cells can be used for:

- intrarticular injection
- interstitial injection
- intravenous infusion

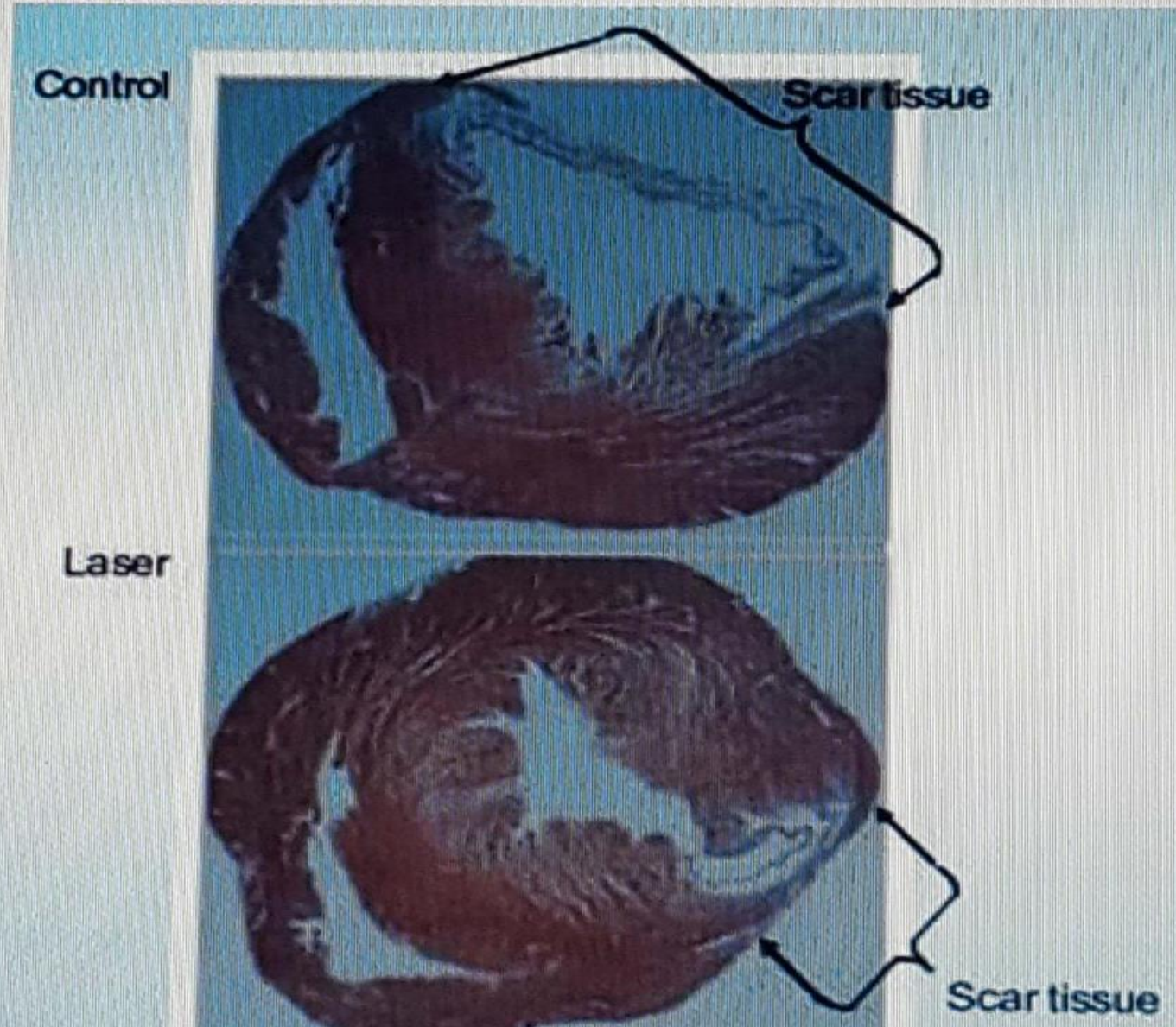
followed by laser irradiation
with all spectral colors

**Photobiomodulation therapy to the bone marrow
(induction of stem cells) improves heart and
kidney function post ischemic event: from bench
to bedside**

Uri Oron

Lasers stimulate stem cells for heart repair

(Prof. Uri Oron, Tel Aviv)



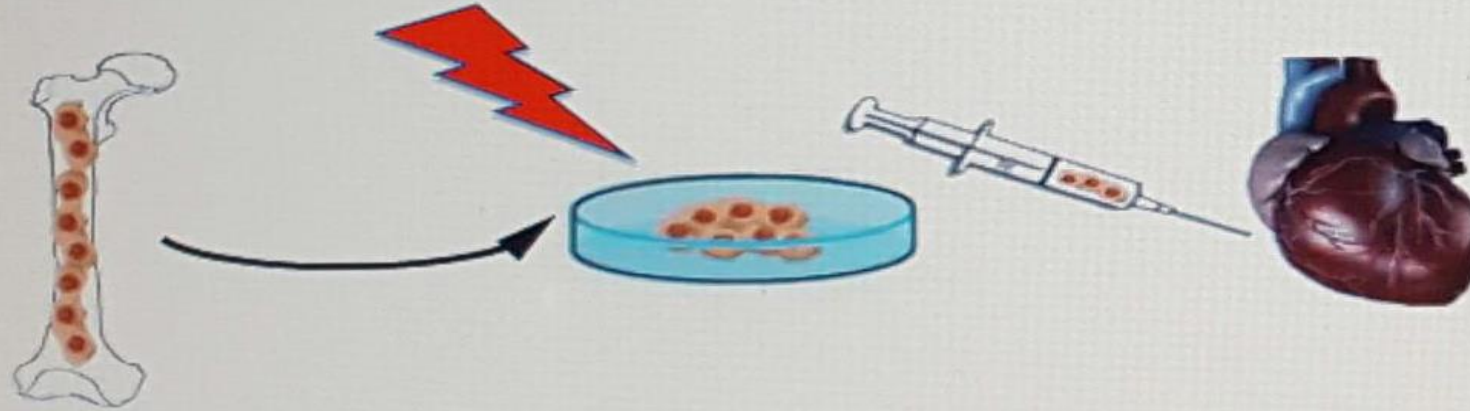
Approaches to apply PBM-Therapy for the benefit of the infarcted heart

A



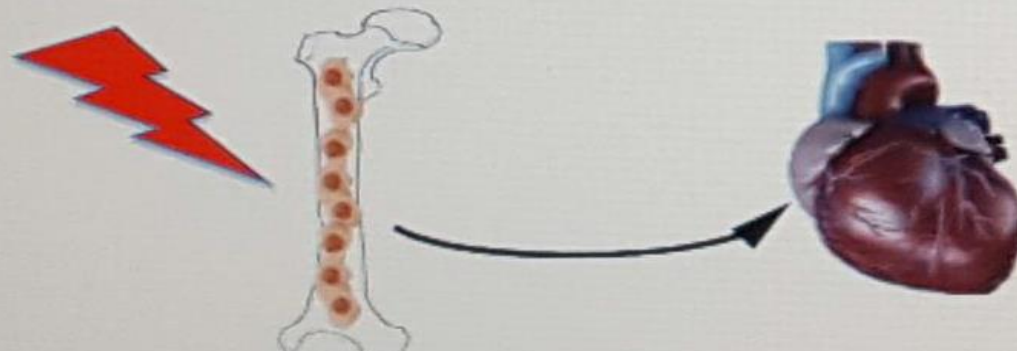
Directly to the heart

B



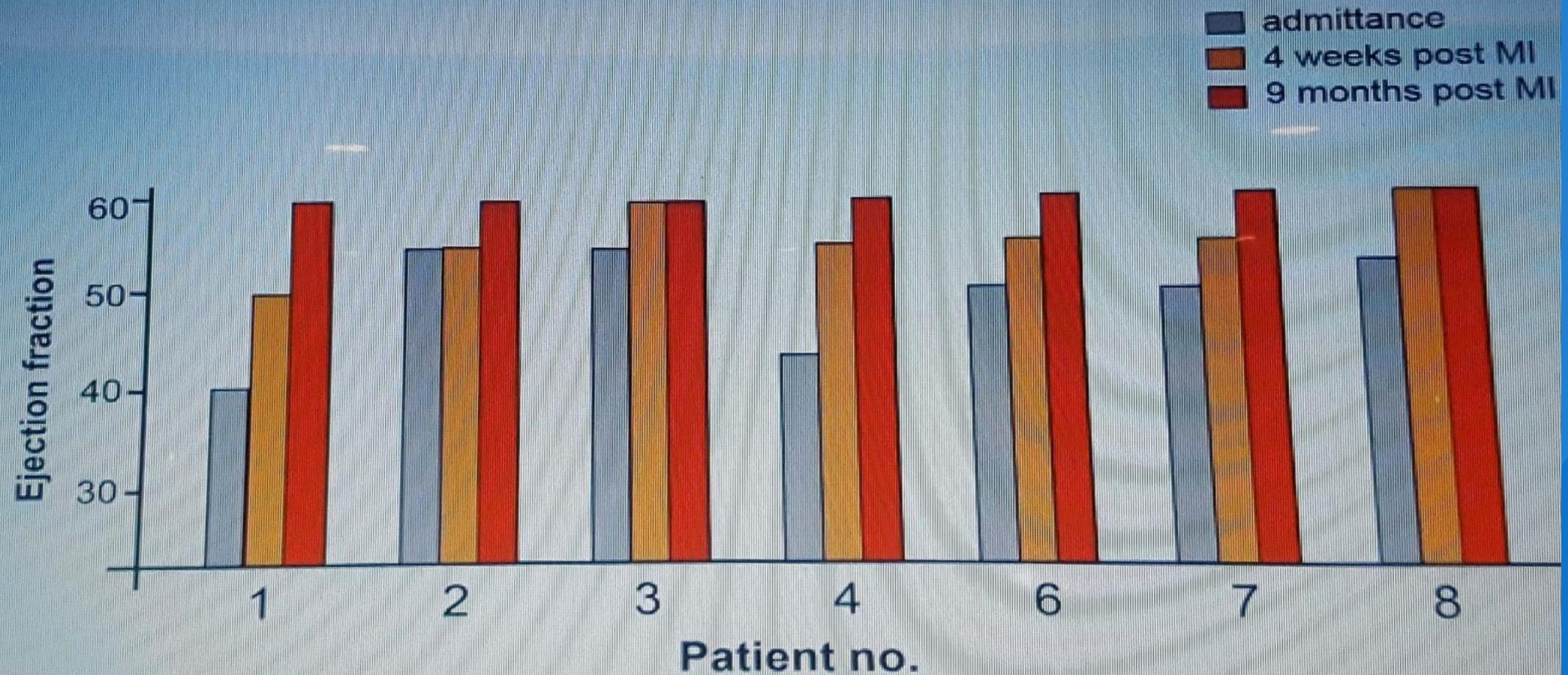
To stem cells in tissue culture prior to their implantation

C

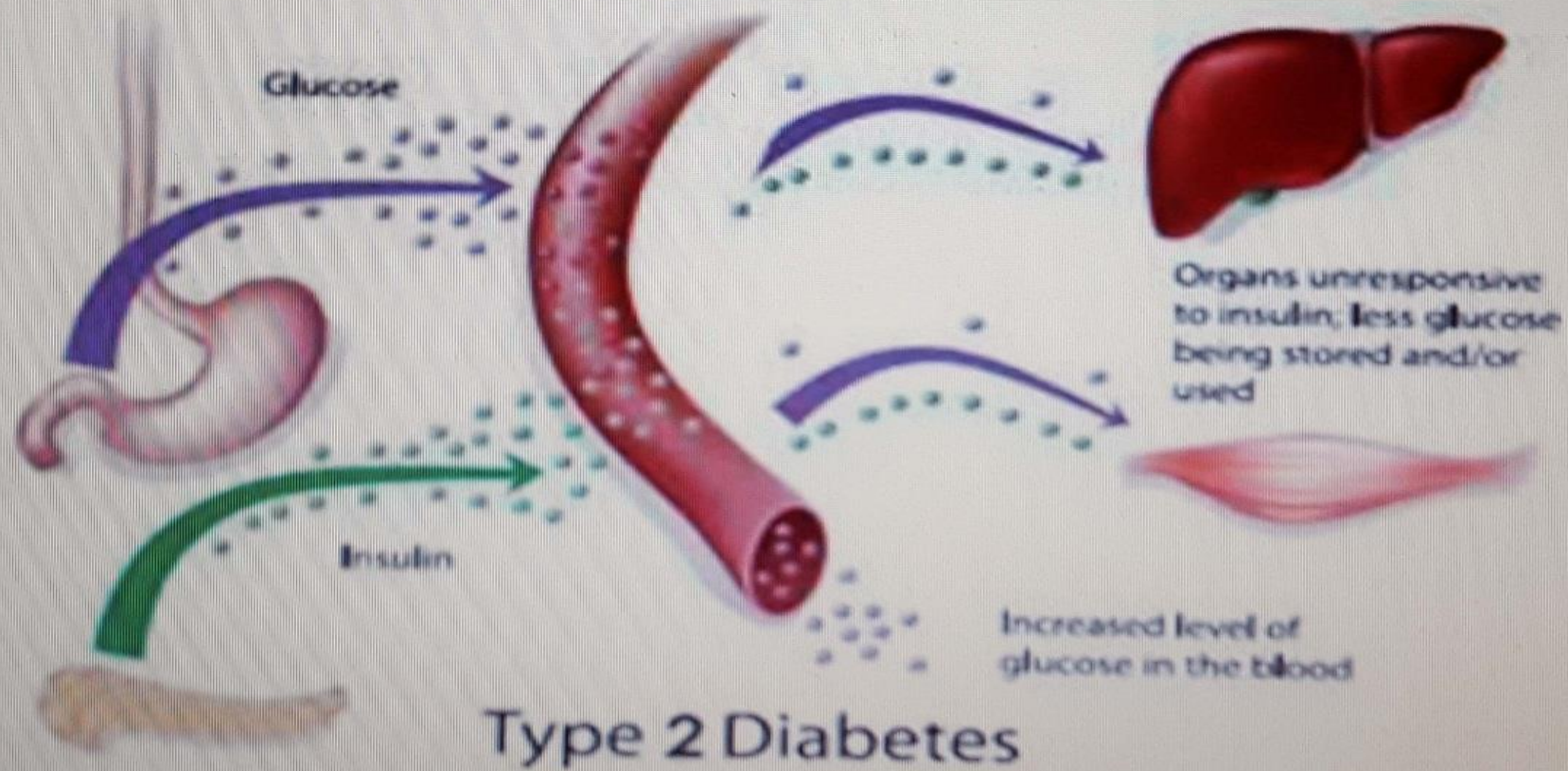


Directly to the stem cells in the bone marrow (remote PBMT).

Ejection fraction of the heart of patients post PBMT at admittance and 1 and 9 months post MI



Stem cells for diabetes



Lasers stimulate stem cells for kidney repair

(Uri Oron, Tel Aviv)

Induction of Autologous Bone-Marrow Stem Cells by Low-Level Laser Therapy Has Beneficial Effects on the Kidneys Post-Ischemia-Reperfusion Injury in the Rat

Hana Tuby, Lidy Maltz, Uri Oron*

Department of Zoology, The George S. Wise Faculty of Life Sciences, Tel-Aviv University, Tel-Aviv, Israel
Email: oronu@post.tau.ac.il

Received 7 April 2014; revised 21 May 2014; accepted 1 June 2014

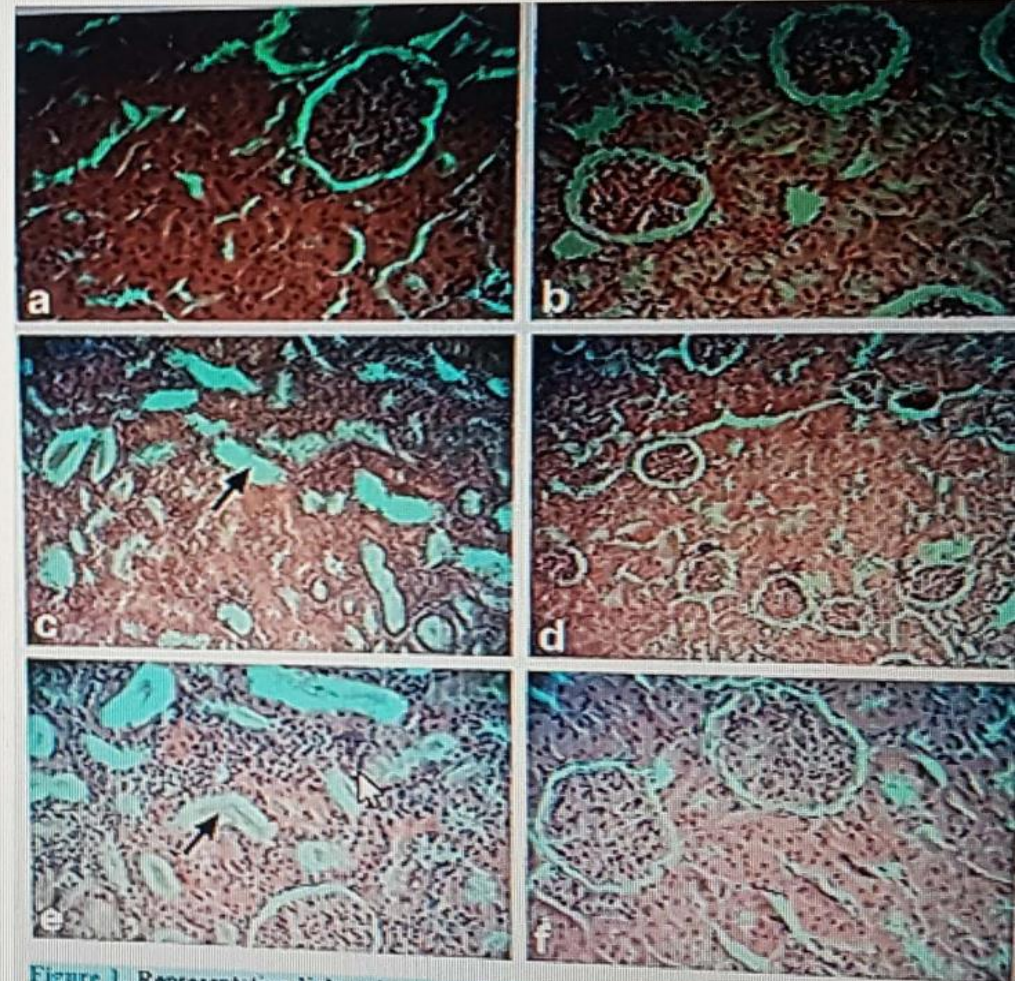
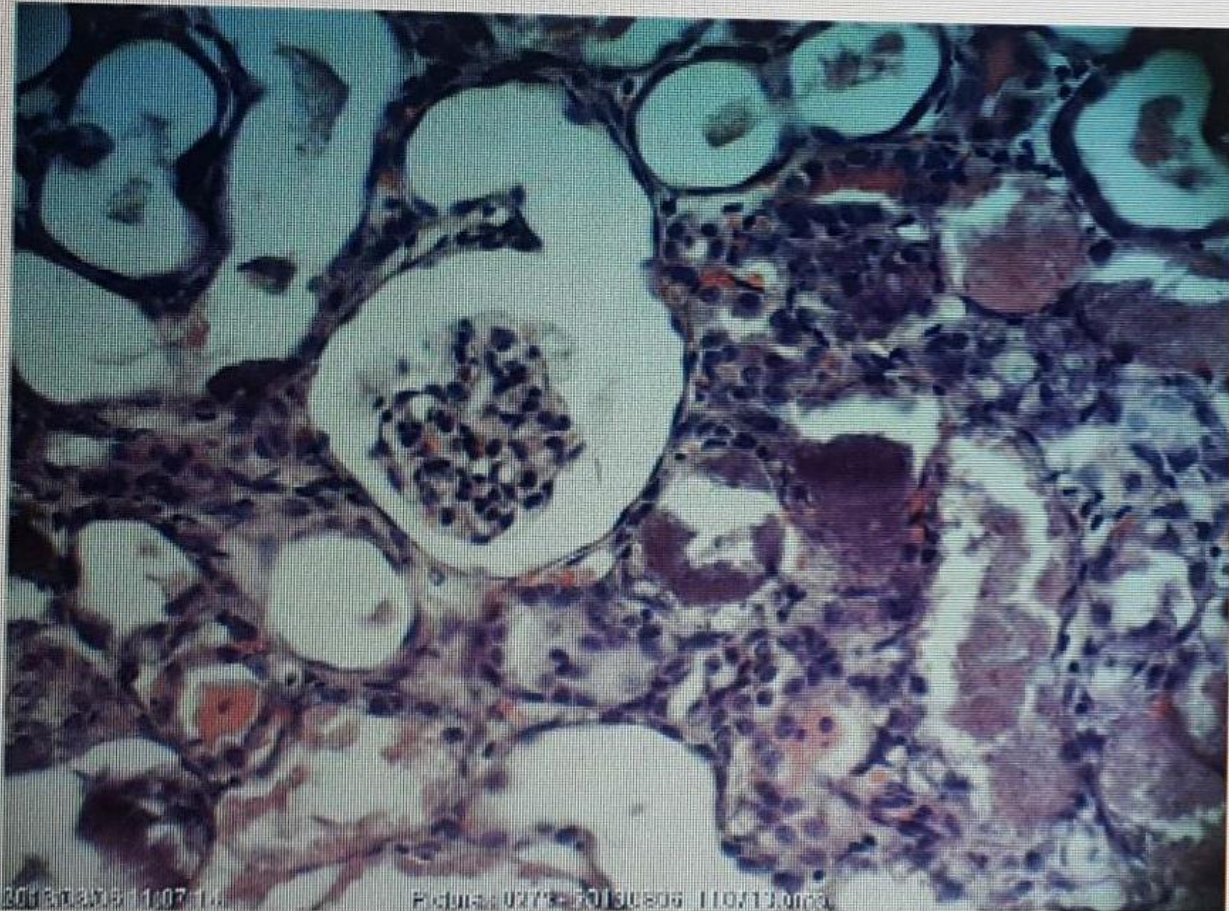


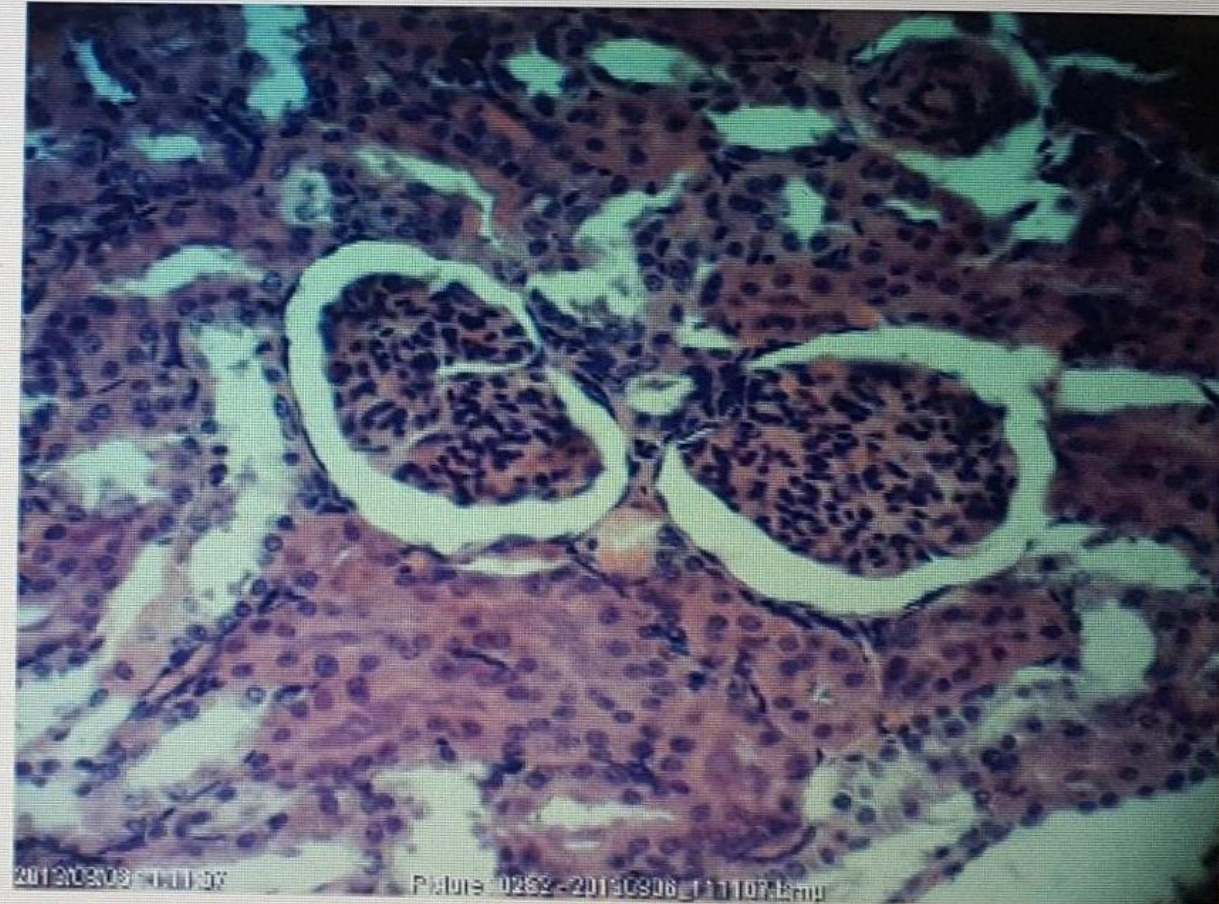
Figure 1. Representative light microscope micrographs of renal tissue in intact (a) laser-treated (b, d, f) and non laser-treated to the bone marrow (c, e) rats, 14 days post-30 min ischemic injury and reperfusion. Note a marked dilatation (arrows) of the renal tubules in necrotic areas with infiltration of mononuclear cells (white arrow) in the renal tubules.



Acute kidney injury – Histology



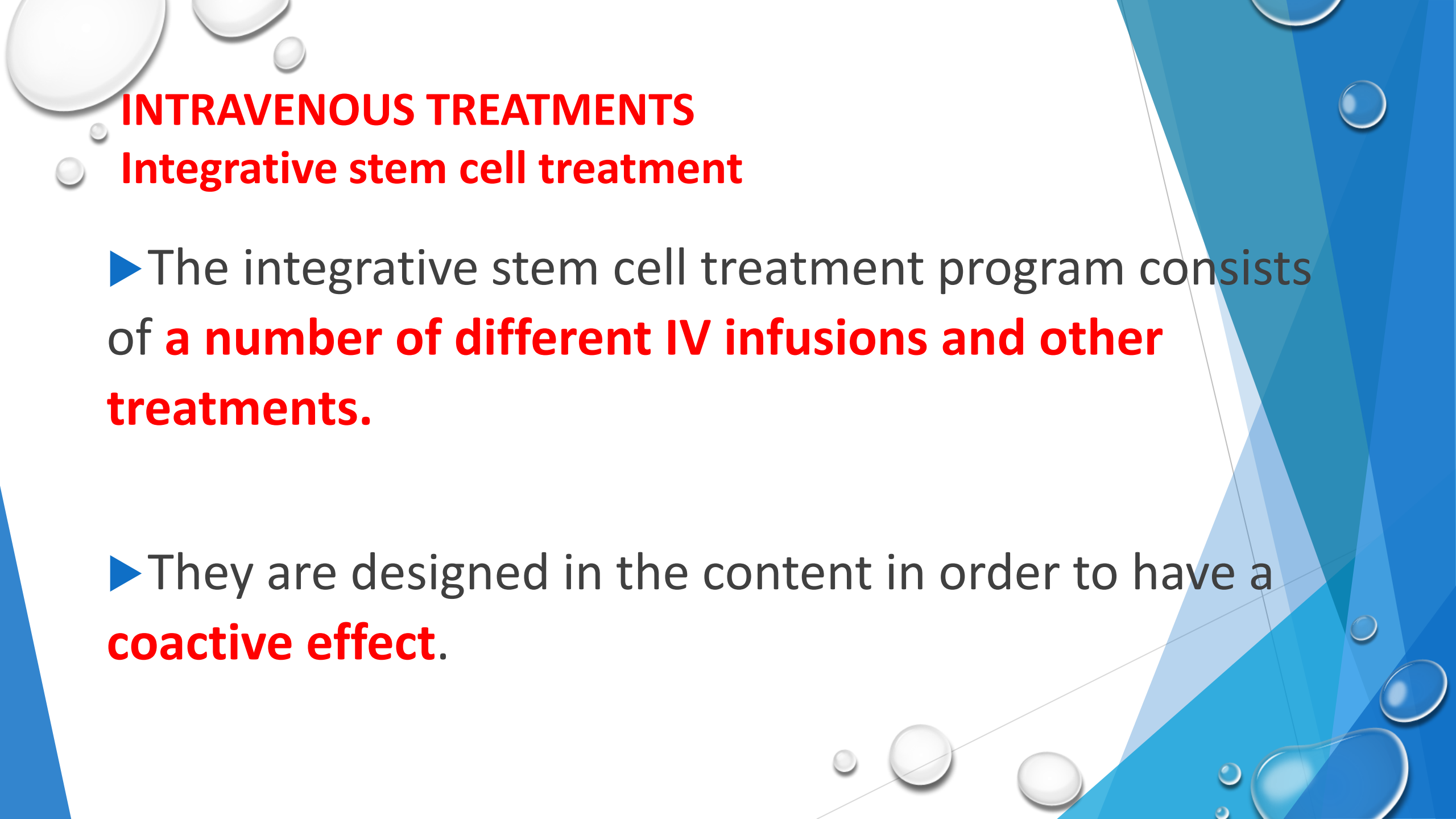
Control



Laser

ADDITIONAL THERAPIES

- ▶ Professional consultations
 - ▶ • Follow up consultations
 - ▶ • Laboratory and tests review
 - ▶ • Clinical history
 - ▶ • Extra diagnostic tests
 - ▶ • Supportive therapies
 - ▶ • Thymus therapy
 - ▶ • PBM
 - ▶ • Bodywork
 - ▶ • nutritional supplements
 - ▶ • IV infusion program
 - ▶ •AC,...



INTRAVENOUS TREATMENTS

Integrative stem cell treatment

- ▶ The integrative stem cell treatment program consists of **a number of different IV infusions and other treatments.**
- ▶ They are designed in the content in order to have a **coactive effect.**

This program comprises:

- ▶ • Cell therapy
- ▶ • Global diagnostics whole body analysis
- ▶ • Global diagnostics frequency treatment
- ▶ • Intravenous infusion therapies
- ▶ • Lifestyle coaching
- ▶ • Nutritional coaching
- ▶ • Optional treatments
- ▶ • Bodywork and massage treatments
- ▶ Optional therapies:
 - ▶ • CT scan, MRI, specialty testing
 - ▶ • Autologous stem cell therapy



سخت است فهماندن نکته‌ای به کسی
که منافعش در نفهمیدن است



The background features a white central area with blue geometric shapes in the corners. The top-left corner has several white water droplets of varying sizes. The bottom-right corner is filled with overlapping blue triangles and contains several blue water droplets. A thin grey line runs diagonally from the bottom-left towards the top-right.

THANK YOU

*روش مطالعه همزمان جهش های دارای اهمیت بالینی در سرطان بررسی NGS بر روی ژنوم استخراج شده از بافت سرطانی است .

* آینده مدیریت سرطان به سمت رویکرد تیمی چند تخصصی و استفاده از روش های پر قدرت برای بررسی بیومارکر ها بویژه بیوپسی مایع پیش می رود.

*در ارتباط با اهمیت یک واریانت خاص در انتخاب داروی مناسب برای بیمار سرطانی منظور از شواهد سطح B مطالعات قوی و یا توافق متخصصین برای آن وجود دارد.

*منظور از غربالگری آبشاری (cascade screening) در سرطان جستجوی جهش یافت شده در خویشاوندان بیمار مبتلا به سرطان به منظور شناسایی حاملین جهش مربوطه است.

*تمرکز اصلی پزشکی دقیق هدایت مراقبت های بهداشتی به ویژگی های فردی بیماران است.

*در زمینه انکولوژی، پزشکی دقیق با هدف سفارشی کردن درمان بر اساس پروفایل های ژنتیکی بیماران است.

*تشخیص مولکولی به تصمیمات درمانی شخصی در انکولوژی به بینش هایی را در مورد آرایش ژنتیکی تومورها ارائه می دهند کمک می کند.

*توالی نسل بعدی (NGS)از تکنیک های زیر معمولا برای توالی کل ژنوم فرد استفاده می شود.

*پیش بینی خطر ابتلا به سرطان های خاص از نمونه های زیر نمونه ای از کاربرد مرسوم "پزشکی ژنومی" است.

*ترانس کریپتومیکس اصطلاحی که برای توصیف مطالعه چگونگی بیان و تنظیم ژن ها استفاده می شود .

پارامترهای لیزر

الف- طول موج

ب- توان

ج- فرکانس

*مهم ترین اثر درمانی در PBM وابسته به جذب است.

*در مورد دز Dose لیزرترابی در عمق هدف یک سانتی متری در پوست هایپرپیگمانته، چرب و پر مو دز بالاتری نیاز است

*مهم‌ترین علت درمان ناموفق در بیماریهای نورودژنراتیو طول موج و دز نامناسب است.

*برای اکتیویشن و آماده سازی بافت چربی قبل از نمونه گیری اتولوگ از بافت آدیپوز مناسبتر انجام اولتراسونیکیشن(شاک ویو) روی موضع است.

در مورد تحریک میتوکندری توسط PBM

الف- در اثر بهبود اکسیداتیو فسفریلیشن فعال سازی استم سل انجام می شود .

ب- بهبود پرولیفیریشن و دیفرنشیشن استم سل صورت می گیرد .

ج- تبدیل ماکروفاژ M1 به M2 و اثر ضد التهاب

انجام PBM همراه با استم سل تراپی

الف- امیگریشن

ب- پرولیفیریشن

ج- دیفرنشیشن

*صفات هولاندریک مربوط به الگوی وراثتی وابسته به Y می باشد.

*شدت بروز متغیر در مدل وراثتی اتوزوم غالب است.

*از تکنیک‌ها کشف بیماری‌های جدید جهت تشخیص و پیش آگاهی proteomics است.

*از تکنیک‌ها در تشخیص اختلالات ژنتیکی پیچیده و بیماری‌های نادر oxford nanopore sequencing است.

*از تکنیک‌ها در ویرایش ژن در پزشکی فرد محور CRISPR_Cas9 موثر و مفید است .

*داروها بر پایه نانو پارتیکل ها در درمان هدفمند می تواند مورد استفاده قرار گیرد.

در زمینه انکولوژی، پزشکی دقیق با هدف سفارشی کردن درمان بر اساس پروفایل های ژنتیکی بیماران است.