

پژوهش در جراحی

از مفهوم تا واقعیت بالینی: انجام پیوند پانکراس

ترجمه و تلخیص: دکتر سیدعباس میرمالک* و گروه مترجمین**

چکیده:

برای طرح‌های تحقیقاتی که بار علمی و مالی زیادی را دارند و تقریباً همیشه حمایت دولتی دانشگاهی را نیاز دارند، موارد مناسبی برای ایجاد نگرش به جوانب مختلف طرح‌های ملی است که پیوند پانکراس یکی از موارد مناسب مثال زدنی می‌باشد. نوشتار ذیل جزئیات سیر طراحی و به انجام رساندن طرح تحقیقاتی پیوند پانکراس در دانشگاه مک گیل را شرح می‌دهد.

مطالب این مقاله در مورد توسعه برنامه‌های بالینی مبتنی بر تحقیق می‌باشد. چگونه یک مؤسسه تصمیم به گسترش یک برنامه جدید می‌گیرد؟ آیا این کار باید انجام گیرد؟ آیا این کار می‌تواند انجام شود؟ چگونه می‌توانیم موفقیت را تضمین کنیم؟ به عنوان مثال سیر تکامل تدریجی برنامه پیوند جزایر پانکراسی در بخش جراحی دانشگاه مک گیل (Mc Gill) را شرح می‌دهم. به سادگی می‌توانستیم طرح علمی قراردادی و رویکرد مالی را نسبت به پیشرفت برنامه شرح دهیم. اما من تصور می‌کنم این میزان توصیف برای مخاطبین مورد نظر ما، یعنی جراحان دانشمند جوان رضایت‌بخش نباشد. ارائه مطالب به این شکل، تداوم روایت‌گرانه و نکات ظریف را ارائه نخواهد کرد. بسیاری از سئوال‌های مهم مخاطب بدون پاسخ می‌ماند. به عنوان مثال برخی از این سئوال‌ها عبارتند از: چرا پیوند جزایر پانکراسی در طراحی برنامه به عنوان موضوع بحث انتخاب شد؟ چرا چنین عملی در مک گیل به وقوع پیوست؟ چگونه نویسنده درگیر چنین موضوعی شد؟ این قبیل سئوال‌ها موضوعاتی را مطرح می‌سازند که برای برنامه‌ریزی و گسترش توانایی‌ها بنیادی هستند. در مورد طرح تحقیقاتی و تجاری در روند توسعه برنامه مسامحه‌ای صورت نخواهد گرفت. در جریان مطالب این مقاله به این موارد بسیار مهم باز خواهیم گشت.

سیر تکاملی تحقیقات من در زمینه زیست‌شناسی سلولی به بیش از ۱۵ سال پیش باز می‌گردد. این مقاله به بررسی شخصی ماجراجویی‌های من در تحقیقات جراحی اختصاص دارد. من و همکارانم بینش ارزشمندی کسب کردیم که در موفقیت ما دخیل بود و در جهت غلبه بر ضعف‌های مان به ما کمک می‌کرد.

نویسنده پاسخگو: دکتر سیدعباس میرمالک

تلفن: ۸۸۷۸۷۵۶۱

Email: SAM@Mirmalek.net

* استادیار گروه جراحی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی، واحد تهران

** دکتر لیلا پرورش، دکتر شقایق تهرانی، دکتر پوریا حسینی، دکتر پاتنه آرضانیان، دکتر مریم سعیدیان،

دکتر مروا طهماسبی‌راد، دکتر علی غلامرضانزاد، دکتر مهدی کلاتری، دکتر الهام کنی، دکتر امیر تیمور مرعشی،

دکتر امید میرمطلبی، دکتر علی ناظمیان

تاریخ وصول: ۱۳۹۵/۰۹/۰۱

هنگام نوشتن این متن ما در حال شروع برنامه پیوند سلول‌های جزیره‌ای انسان در دانشگاه مک گیل هستیم. تمام اجزاء مورد نیاز برای انجام چنین برنامه‌ای آماده شده است. این امر تنها می‌توانست در این مقطع زمانی حادث شود. در نظام‌های متفاوت، خطوط جدید تحقیق در زمینه زیست‌شناسی سلول‌های جزیره‌ای شروع به تلاقی با یکدیگر کرده‌اند و به عنوان نتیجه ما اکنون خود را در آستانه یک درمان جدید برای دیابت نوع I می‌باییم. اما این پایان داستان است. بیایید به ابتدای داستان باز گردیم.

در آغاز

شناسایی یک مشکل بالینی

کار ما در سال ۱۹۸۰ با مطالعه سرطان‌زایی پانکراس شروع شد. من در سال سوم دستیاری جراحی عمومی بودم و آن سال، سال ورود به آزمایشگاه جهت اجرای برنامه‌هایی معمول تحقیقاتی بود. گرایشی ذاتی به تحقیق در مورد سرطان پانکراس به سبب مرگ ناگهانی یکی از بستگان نزدیکم به واسطه همین بیماری در من به وجود آمده بود. نزد جراح بخش دکتر ری بروان (Rea Brown) رفتم و از او تقاضا کردم در طول سال تحقیقاتی مرا حمایت و راهنمایی کند. او خیلی سریع موافقت کرد، اما بعداً مرا به رئیس بخش پاتولوژی دکتر بیل داگید (Bill Duguid) به عنوان استاد راهنمای مشاور معرفی کرد. در ابتدا احساس می‌کردم با این کار مرا از سر باز کرده‌اند. اما این تصمیم دکتر بروان برای پیشرفت آینده من به عنوان یک محقق جراحی بسیار حیاتی و مهم بود. ارتباط من با دکتر داگید ارتباط پرباری بود که هنوز پس از این سال‌ها ادامه یافته است.

مشخص کردن مشکل

اولین مطلب این بود که تصمیم بگیریم کدام جنبه از مشکل را مورد مطالعه قرار دهیم. در آن زمان سرطان پانکراس به عنوان دومین بدخیمی شایع دستگاه GI با شیوعی برابر با میزان مرگ و میر سالانه، مورد تأکید قرار گرفته بود. اطلاعات چندانی در مورد عوامل مساعدکننده سرطان پانکراس غیر از چند مدل حیوانی موجود برای تحقیقات پاتولوژیست‌ها وجود نداشت، اگرچه این مدل‌های تحقیقاتی ارتباط مستقیم اندکی از لحاظ بالینی داشتند با این وجود مدل هامستر بهترین نمونه برای تحقیق در آن زمان بود.

در مطالعات انجام گرفته توسط دکتر بایرون (Biron)، براون و داگید، انسداد نسبی مزمن مجرای پانکراسی در نمونه آزمایشگاهی سگ مورد مطالعه قرار گرفته بود که در آن دکتر داگید به این نکته پی برده بود که هیپرپلازی اپیتلیال مجاری پانکراس ویژگی غالب است. از آن جایی که بروز سرطان پانکراس اغلب با پانکراتیت مزمن همراه بود و از آن جایی که انسداد مزمن مجرا یک ویژگی همیشگی همراه است، این سوال پیش می‌آمد که آیا هیپرپلازی اپیتلیال یک ضایعه مقدماتی برای ایجاد سرطان پانکراس است یا خیر؟

تعیین سؤال تحقیق

سپس دو سؤال طراحی شد: (۱) آیا مدل هیپرپلازی اپیتلیال مجاری پانکراس سگ می‌توانست با نمونه هامستر مطابقت داشته باشد؟ (۲) و آیا سگ می‌توانست به عنوان مدل جدیدی برای بررسی سرطان پانکراس مورد استفاده قرار گیرد؟

تکنیک انسداد نسبی مجرای پانکراسی سگ را با قرار دادن نوار سلوفان در نوک سوزن و قرار دادن آن در طول مجرای پانکراسی نمی‌توانستیم در مدل هامستر بکار گیریم. زیرا مجرای هامستر بسیار کوچک است. به منظور غلبه بر این مشکل نواری را دور تمامی سر پانکراس پیچیدیم که بعدها به شکل تصادفی این تکنیک بسط و توسعه یافت. تا جایی که امروزه تحت عنوان تکنیک پیچیدن سلوفان به دور پانکراس شناخته می‌شود. این روش اصلاح شده، انسداد نسبی مزمن مجاری پانکراسی را بدون التهاب مزمن و آتروفی پانکراسی که به مدل سگ اختصاص دارد، مجدداً ایجاد کرد.

زمان بسیار مناسبی برای شروع مطالعات بود زیرا مؤسسه ملی بهداشت (NIH) در ایالات متحده آمریکا خواستار اجرای تحقیقات در مورد سرطان پانکراس بود. ما نیز طراحی در رابطه با مدل انسداد مجزا به منظور مشاهده تغییرات سلولی حاصله به عنوان مقدمه ایجاد سرطان پانکراس ارائه کردیم. با کمال تعجب تلاش اولیه ما برای تأمین پشتوانه مالی موفقیت‌آمیز بود. با این پشتوانه

مالی ما قادر بودیم که اولین مدل تجربی سرطان سر پانکراس را ایجاد کنیم. این مدل برای درک مشکل بسیار مهم بود. زیرا این تحقیق برای اولین بار نشان می‌داد که انسداد نسبی مجرا و نتیجه آن یعنی هیپرپلازی اپیتلیالی مجرا عوامل زمینه‌ساز اولیه برای ایجاد سرطان پانکراس هستند. بعد از سال اول تحقیق توسط رئیس دپارتمان دکتر مولدر (Mulder) تشویق شدم تا در مورد باقی ماندن در آزمایشگاه تا دریافت مدرک فارغ‌التحصیلی در زمینه تحقیق بیندیشم، من نیز پذیرفتم و باقی ماندم و فصل دوم داستان من تغییری شگفت‌آور کرد.

«شانس ذهن آماده را همراهی می‌کند» لوئی پاستور

پانکراس هامستر از این جهت شناخته شده بود که از لحاظ بافت‌شناسی بسیار شبیه پانکراس انسان بود. اما هیچگاه از این دید که سلول‌های پانکراس هامستر نسبت به تحریکات تزایدی بسیار حساسند، مورد توجه قرار نگرفته بود. این سلول‌ها می‌توانستند یک ارگان مطلوب جهت مطالعه عوامل مؤثر بر تنظیم تزاید و تمایز سلولی باشند. تصادف بار دیگر وارد ماجرا شد.

اگرچه مدل پیچیدن نوار سلوفان، هیپرپلازی اپیتلیالی مجرا را ایجاد می‌کرد، اما ما با مشاهده این که این انسداد نسبی متعاقب القای تمایز سلولی جزیره‌ای و به وجود آمدن سلول‌های جزیره‌ای جدید شگفت‌زده شدیم و سپس به یک راه و مسیر جدید گام نهادیم و آن عبارت بود از القای سلول‌های جزیره‌ای جدید در یک حیوان بالغ در نبود تخریب بالینی، آتروفی یا مواد شیمیایی.

این سال‌ها، سال‌های نشاط‌آور و پرباری بود. بودجه‌ای اضافی از سوی انجمن تحقیقات سرطان، دریافت شد و من به عضویت MRC شورای تحقیقات پزشکی برگزیده شدم و از این رو پشتوانه مالی اختصاصی به من تعلق گرفت و مهمتر از آن حمایت‌های فعالانه و مداوم رؤسای بخش‌های جراحی و پاتولوژی بود. چنانکه شرایط ایجاد می‌کرد، منابع دیگری در دسترس ما قرار گرفت و به من آزادی عمل کامل داده شده بود تا حوزه‌ای از تحقیق را که برای هر دو بخش جراحی و پاتولوژی جدید و تازه بود دنبال کنم.

اصلاح در میانه راه

از سرطان تا دیابت، از دست‌یاری تا عضو رده پایین دانشکده

مشاهده این که انسداد نسبی مجرای پانکراس می‌تواند منجر به تحریک ساخت سلول‌های جزیره‌ای جدید در پانکراس شود موجب شد تا دقت نظر خود را از سرطان‌زایی پانکراس به تشکیل سلول‌های جزیره‌ای جدید معطوف کنم آیا تحریک سلول‌های پانکراسی به تزاید و تمایز برای تغییر وضعیت دیابت خواهد بود یا خیر؟

هامسترها را با کمک سم سلول بتا یعنی استرپتوزوتوسین (Streptozotocin) و نواریچی کردن با سلوفان به بیماری دیابت مبتلا کردیم. دیابت پس از شش هفته ظاهر شد و ما پاسخ خود را دریافت کردیم. انسداد نسبی مجرای پانکراسی توانایی القای سلول‌های جدید جزیره‌ای در محیط هیپر گلیسمیک را داشت و سلول‌های جزیره‌ای جدید جهت بازگرداندن و اصلاح وضعیت دیابتی عمل می‌کردند. این آخرین تجربه‌ای بود که من به عنوان دستیار جراحی هدایت کردم. پس از سه سال کار در آزمایشگاه زمان آن فرا رسیده بود که دوره بالینی خود را در جراحی عمومی تکمیل کنم.

در پایان این دوره سه حادثه‌ای رخ داد که موجب شد مسیر کاری خویش را به عنوان دانشمند - پزشک بالینی در زمینه جراحی آکادمیک تثبیت کنم. ابتدا دفاع موفقیت‌آمیز از پایان‌نامه‌ام عنوان "تزاید سلولی در پانکراس هامستر طلایی سوری" بود که به خاطر آن مدرک دکتری به من اهداء شد. حادثه دوم این بود که از من دعوت به عمل آمد تا به هیئت علمی بخش جراحی دانشگاه مک گیل بیوندم، البته به شرط اینکه کارهای تحقیقاتی و بالینی فارغ‌التحصیلی خود را تکمیل کرده باشم. علاقه بالینی من در زمینه جراحی عمومی در این زمان کاملاً معطوف به بیماری‌های پانکراس شده و این دقت نظر من به بیماری‌های پانکراس در زمینه بالینی اتفاقی نبود، بلکه حس می‌کردم چنین دقتی در مورد امور بالینی مکمل و تسهیل‌کننده تحقیقات آینده من در زمینه تمایز سلولی پانکراس خواهد بود. این مسیر تحقیقاتی مزایای بسیاری در برداشت و هنوز هم جا برای تحقیقات بیشتر دارد. سومین حادثه همکاری تحقیقاتی با دکتر داگید بود که بسیاری از مطالعات را تسهیل کرد و موجب کمک به تکمیل مدرک دکتری من شد او در این مسیر

بیش از یک استاد راهنما و مشاور به من یاری رساند، او برای من به یک معلم و مشاور، یک الگوی رفتاری و در نهایت به یک دوست خوب تبدیل شد و هر دو وجه استادی و دوستی در این رابطه تا به امروز ادامه یافته است. این رابطه و همکاری چند جانبه پایه و اساس موفقیت تحقیقات ما در گذشته و حال است.

اصلاح در میانه راه (II)

از جراحی عمومی تا پیوند، سازو کار القائی سلول‌های جدید جزیره‌ای چیست؟

پس از دستیاری بورس *Mc Laughlein Traveling* به من اعطا شد تا بتوانم تحقیقاتم را در دوره آموزش تکمیلی دنبال کنم و تصمیم مهم در این زمان این بود که ۲ سال آینده را در کجا سپری کنم. این زمان برای من بسیار اساسی و مهم بود چه در ارتباط با تحقیقاتم و چه در ارتباط با اعتبارم به عنوان جراح عمومی در بازگشت به مک گیل، پس از مشورت‌های دقیق و حساب شده در نهایت بر آن شدم تا به عنوان فلوشیپ بالینی - تحقیقاتی پیوند در بخش جراحی دانشگاه میشیگان تحت نظارت ریاست آن بخش جرمیاتورکت (*Jermiah Turcotte*) به تحقیقاتم ادامه دهم. او یک جراح متخصص پیوند بود. با علاقه به پانکراتیت مزمن و پورتال هیپرتنشن و همچنین یک الگوی رفتاری بسیار جذاب برای من.

دو دلیل اولیه برای اتخاذ این تصمیم وجود داشت. دانشکده پزشکی دانشگاه میشیگان یک دانشکده بزرگ با علائق متفاوت و منابع فراوان بود و بخش جراحی عمومی آن به خصوص از بابت کار در زمینه جراحی پانکراس بسیار شناخته شده بود و محیط دانشگاهی مناسبی که در آنجا می‌توانستم رشد کنم. با وجود سنت دیرینه در جراحی پانکراس و پیوند پانکراس تحت راهنمایی‌های استادانه دون دافوئه (*Don Dafeo*) این اعمال جراحی در آن بخش هنوز بسیار نو پا بود و تجربه ورود به جهان فراگیری در میان پیشروان این زمینه تحقیقاتی موقعیتی تکرارناپذیر بود. نه تنها تکنیک‌های جدید برای جراحی پانکراس را فراگرفتم، بلکه آموختم چگونه می‌توان برنامه بالینی جدیدی را مدیریت کرد و گسترش داد.

دومین دلیل من برای انتخاب میشیگان وجود امکانات تحقیقاتی بسیار مناسب و حضور محققین بسیار سرشناس با علاقه معطوف به پانکراس در این دانشگاه بود. دو تن از افرادی که در طی اقامت من در آن آرپور (*Ann Arbor*) تأثیر بسیار بر روی من گذاشتند. در حقیقت جراح نبودند بلکه متخصصین داخلی بودند. تاچی یامادا (*Tachi Yamada*) که بعدها رئیس گاستروانترولوژی شد یک متخصصی عالی منبعی برای مشاوره و عقاید نو بود. آرتور وینیک (*Arthur Vinik*) یک آندوکرینولوژیست که در تومورهای سلولی جزیره‌ای، فاکتورهای رشد و دیابت متخصص بود. آرتور به تدریج مربی قابل اعتماد و همکاری مهم در عرصه تحقیق در زمینه نئوزنز سلول‌های جزیره‌ای تبدیل شد. ارتباط من با او تا حد زیادی موجب تنظیم مسیر آینده برنامه‌های تحقیقاتی هر دوی ما بود، همکاری ثمربخشی که تا به امروز ادامه دارد.

طی زمانی که در آن آرپور بودم یک سلسله تحقیقات را بر روی دو سوال بنیادی شروع کردم. اولین سوال این بود که آیا سلول‌های تازه تشکیل شده جزیره‌ای که در مدل پانکراس سلوفان پیچی شده به وجود آمده‌اند، به طور منظم عمل می‌کنند و آیا شکل نرمال مولکولی از انسولین تولید می‌کنند؟ در آزمایشگاه تزریق سلول‌های جزیره‌ای مجزا پس از نئوزنز ثابت کرد که پاسخ ترشحی انسولین آنها به تحریک گلوکز نرمال است. با استفاده از تکنیک (*High Performance Liquid Chromatography*) نشان دادیم که این سلول‌های جزیره‌ای در مقایسه با شکلی از انسولین ساخته شده توسط سلول‌های جزیره‌ای همستر بالغ دو شکل مولکولی از انسولین را ساخته و ترشح کرده‌اند. همان زمان منطقی به نظر می‌رسید که بر روی این گمان که آیا شکل مولکولی اضافی شکل‌کننده مولکولی آن است یا خیر، بیشتر تفکر و تحقیق کنیم، اما این مقوله هرگز دنبال نشد. سوال دوم این بود که چرا انسداد نسبی مجرا، موجب القای نئوزنز سلول‌های جزیره‌ای شد که سئوالی پیچیده ناشی از عوامل بسیار بود. برای شروع و هدایت این سوال به سمت پاسخ، آن را به این سوال تعمیم دادیم که آیا کنترل سازوکارهای شروع تزیاید، تمایز و رشد سلول‌های جزیره‌ای به صورت مرکزی است و یا از تأثیرات موضعی ناشی می‌شود. برای پاسخ به این پرسش من به مفهوم پارابیوزیس (*Parabiosis*) رو آوردم.

آزمایشی به منظور پی بردن به این که فاکتورهای هورمونی مسئول نئوزنز هستند یا عوامل محرک تزايد موضعی، طراحی شد. تکنیک جراحی پارابویزیس در حیوانات کوچک ۵۰ سال پیش شرح داده شده بود و به راحتی قابل تطابق با هامستر بود. نتایج این مطالعات پیشنهاد می‌کرد که عامل القا کننده نئوزنز سلول‌های جزیره‌ای در تکنیک انسداد ناقص به صورت موضعی توسط سازوکارهای اتوکرین به وجود می‌آید. اگر این نظریه درست بود که نئوزنز سلول‌های جزیره‌ای به طور موضعی تنظیم می‌شود، پس قابل تصور بود که انسداد نسبی موجب تولید فاکتورهای محرک تزايد می‌شود که به وسیله توالی حوادثی نامعلوم نئوزنز سلول‌های جزیره‌ای را القا می‌کند. با تصور درست بودن فرضیه، برنامه‌ای ترتیب دادم تا این فاکتورهای فعال را مشخص کنم. یک عصاره بافتی که بعداً نام ایلوتروپین را گرفت از پانکراس نیمه مسدود هامستر تهیه شد تا به بافت پانکراسی نرمال تزریق شود و اثرات تروفیک آن را بر روی بافت سالم بررسی کنیم. این امر می‌توانست اولین اشاره به این مطلب باشد که به سمت یافتن شواهد بالینی قابل توجهی حرکت کرده‌ایم. اما متأسفانه هنگامی که در حال انجام چنین مشاهداتی بودیم، زمان آن فرا رسیده بود که آن آربور را ترک کنم و به بیمارستان عمومی مونترال و دانشگاه مک گیل باز گردم.

با بازگشت به مونترال مسائل زیادی مرا درگیر خود کرد. در مدت کوتاهی بدون هیچ آموزش اولیه از من خواسته شد تا یک تحقیق بالینی ترتیب دهم و هدایت برنامه نوپای پیوند کلیه و گسترش پروژۀ پیوند پانکراس به من محول شد. با توجه به فعالیت‌های تحقیقاتی که پیش رو داشتم می‌بایست آزمایشگاه را هم مجدداً برقرار می‌کردم و به جستجوی حمایت‌های مالی خارجی می‌پرداختم. تمامی مشکلات این دوره انتقالی توسط رئیس بخش پاتولوژی بیل داگید و مدیر اجرایی بیمارستان تسهیل گردید. سه عنصر کلیدی به سرعت سر جای خود قرار گرفتند: فضای کافی آزمایشگاه، کمک‌های مالی برای شروع تحقیق و زمان حمایت شده.

با کاهش این مشکلات می‌توانستم بار دیگر بر روی سوالی که ذهن من، وینیک و داگید را طی ۸ سال بعد مشغول کرد تمرکز کنم و آن سوال عبارت بود از: کلید نئوزنز سلول‌های جزیره‌ای چیست؟ آنقدر کارهای مقدماتی طی ۴ سال قبلی انجام شده بود که طی یک سال پس از بازگشت، من قادر بودم بودجه‌ای برای تحقیق تأمین کنم. ابتدا از بنیاد جراحان آمریکا و سپس از شورای تحقیقات پزشکی بنیاد دیابت کانادا این بودجه را تأمین کردم. در دو مطالعه بعدی مشخص شده، ایلوتروپین به تنهایی و بدون انسداد مجرا به سبب مخارج مربوط به تهیه ایلوتروپین قادر است، نئوزنز سلول‌های جزیره‌ای را القا کند و وضعیت بیماری دیابت را تغییر دهد. این مطالعه بسیار پرهزینه بود. در نهایت حمایت مالی بیشتر از جانب بنیاد بیمارستان مونترال و بخش‌های جراحی و پاتولوژی تأمین شد.

در سال ۱۹۹۰ مفهوم محور مجرا - سلول جزیره‌ای را با تأکید بر ارتباط انتونوتیک بین مجرا و سلول‌های جزیره‌ای منتشر کردیم. فکر می‌کردیم رسیدن به رویکردهای جدید درمانی دیابت شیرین خیلی غیرمحتمل نباشد. پیشنهاد کردیم که با شناسایی فاکتور یا فاکتورهای تنظیم‌کننده تزايد و تمایز سلول‌های جزیره‌ای در مدل خود می‌توانیم موجب رشد سلول‌های غیرتمایز یافته در محیط کشت شویم. این مفهوم حتی تا القای تمایز سلول‌های اندوکرین در آزمایشگاه می‌توانست بسط یابد. به علاوه با یافتن فاکتورهای رشد سلول جزیره‌ای می‌توانستیم از آنها برای حمایت تروفیک جزایر پیوندی برای دستیابی به بقای پیوند استفاده کنیم. افزون بر این میدان کاری ژن درمانی نیز با یافتن فاکتور یا فاکتورهای رشد ایزوله، خالص و کلون شده وسعت می‌یافت. این زمان اولین، باری بود که به طور جدی شروع به اندیشیدن در مورد پیوند سلول‌های جزیره‌ای به عنوان درمانی برای دیابت تیپ I کردم.

محدودیت‌ها و نیاز به گسترش همکاری

با نشان دادن این مطلب که تحقیق ما ممکن است کاربرد پذیری بالینی داشته باشد نیاز به گسترش دامنه فعالیت‌ها نیز روشن شد. همچنین این مطلب عیان گشت که توانایی‌های موجود در بیمارستان مونترال محدودند و هرگونه توسعه در کار، نیاز به همکاری‌های بین گروهی جدیدی دارد. خوشبختانه چنین فرصتی برای همکاری هنگامی که ارتورونیک از مرکز تحقیقات دیابت دانشکده پزشکی شرق ویرجینیا در نورفولک نقل مکان کرد مهیا گردید.

یک تیم تحقیقاتی گسترده تشکیل شد که متشکل بود از شیمی‌دان‌های متخصص در پروتئین زیست‌شناسان مولکولی، در این گروه جدید و بزرگتر مونترال مسئول مطالعات مربوط به زیست‌شناسی سلولی و فیزیولوژی سلول جزیره‌ای گردیدند در حالی که نورفولک تشخیص و خالص‌سازی فاکتورهای رشد موجود در مدل انسداد نسبی را بر عهده گرفت.

مسیرهای مختلف تحقیقات به هم نزدیک می‌شوند

حاصل ۳ سال تلاش و همکاری، پیدایش تعدادی مشاهدات جدید بود. فاکتورهای رشد القا شده توسط انسداد نسبی در حال شناسایی بودند. تکنیک‌های جدید کشت به منظور مطالعه جمعیت‌های سلولی پانکراس گسترش یافته بودند و ما از این روش‌ها برای نشان دادن نظریه قبلی ارتباط تروفیک بین مجاری و سلول‌های جزیره‌ای که چندان مورد استقبال قرار نگرفته بود، استفاده کردیم و مشاهدات بعدی ما موجب اعتبار بخشیدن به مفهوم محور مجرا - سلول جزیره‌ای شد.

به عنوان نتیجه این مطالعات من از این که حتی یک دلیل برای عدم موفقیت در زمینه پیوند سلول جزیره‌ای انسان و خالص‌سازی، آنها نیافتیم، متعجب شدم. اگر ارتباط تروفیک و تداخل عمل بین جزایر و مجاری (و احتمالاً سلول‌های آسینار) وجود داشت پس کوشش در زمینه خالص‌سازی سلول‌های جزیره‌ای می‌توانست به ادامه حیات طولانی مدت پیوندهای سلول جزیره‌ای بیانجامد این سوال نیز برای یک سال ما را به خود مشغول داشت.

درک ما از نئوزن سلول‌های جزیره‌ای در پانکراس بالغین رو به افزایش بود. فاکتورهای جدید رشد که پس از انسداد مجاری پدیدار می‌شوند، شناسایی شده‌اند و همچنین سلول‌هایی که این سلول‌ها را تولید می‌کنند و سلول‌های هدف آنها نیز شناسایی شدند، پیشرفت واضح و آشکار دیگر، پیشرفت به سوی استفاده از بافت پانکراس انسان به خاطر اثبات مشاهدات و یافته‌های قبلی خویش در انسان و نیاز به کسب تجربه در زمینه پانکراس بود.

مدت کوتاهی پس از این که کار با بافت انسان شروع شد، این نکته روشن شد که سلول‌های بالغ جزیره‌ای توانایی تمایز بیشتر را نیز دارند. تحت شرایط مناسب، برنامه‌های ژنتیکی آنها می‌توانست فعال شود و سلول‌ها به سلول‌های اولیه شبیه سلول مجاری بدل می‌شد. زمانی که شروع به کشف سازوکار این پدیده کردیم، بار دیگر مجبور شدیم تا مسیر خود را به سمت تمرکز بر روی بقای سلول‌های جزیره‌ای تغییر دهیم.

اصلاح یک توده سلول جزیره‌ای که بتواند به سنتز و ترشح انسولین ادامه دهد و برقراری مجدد عملکردهای عادی داخل سلول جزیره‌ای هدف نهایی در درمان دیابت شیرین وابسته به انسولین بود. آنچه که دیابتولوژیست‌ها در پی یافتن آن هستند این است که چگونه می‌توان به بهترین نحو به این هدف رسید. تمامی تجربیات در مورد پیوند سلول جزیره‌ای که تا این زمان بدست آمده بودند، نوامیدکننده بوده است.

متأسفانه هنوز توده سلول‌های جزیره‌ای توان تولید سطح قابل ملاحظه‌ای از C-Peptide را ندارند، چه رسد به حفظ سطح نرمال گلوکز خون، به عنوان یکی از نتایج این مطالب می‌توانیم بگوییم بیش از یک پانکراس برای به دست آوردن یک پیوند از توده سلولی مناسب لازم است. به علاوه روشن خواهد بود که با انجام چنین کاری آنگاه ناتوانی حفظ بقای پیوند این چند توده سلولی متفاوت مشکل اصلی خواهد بود. اگرچه همه این مشکلات ضرورت ادامه استفاده از درمان‌های جایگزین را عیان می‌کند ولی این نکته نیز حائز اهمیت می‌شود که بفهمیم چرا پیوند کل پانکراس در برگرداندن وضعیت هیپرگلیسمیک تا این حد موفق است در حالی که پیوند سلول‌های خالص شده جزیره‌ای در دراز مدت با شکست مواجه می‌شود. مطمئناً برخی با تمام فاکتورهای زیر باید به جواب سوال مربوط باشند: (۱) توده سلولی غیر کافی در زمان پیوند سلول‌های جزیره‌ای (۲) توده سلولی غیر کافی در محلی که پیوند صورت می‌گیرد و (۳) ناتوانی در تشخیص زودهنگام پس زدن پیوند که منجر به از دست رفتن عملکرد بافت جزیره‌ای می‌شود. با این که این مطالب می‌توانند با سوال مرتبط باشند، اما هیچ یک تفاوت موفقیت پیوند کامل پانکراس و عدم موفقیت پیوند سلول‌های جزیره‌ای خالص شده را نشان نمی‌دهند. مشارکت بخش سلولی غیر ایندوکرین چهارمین عامل نقص پیوند سلول جزیره‌ای از دست رفتن حمایت تروفیک است که باید مورد بررسی قرار گیرد.

این نکته و نظریه آخر یک دیدگاه جدید نسبت به طبیعت عملکردی خود پانکراس در ما ایجاد کرد که ما را طی ۶ ماه اخیر به خود اختصاص داد. من بیش از هر زمان دیگری نسبت به موفقیت پیوند سلول‌های جزیره‌های اطمینان دارم. مسیرها و خطوط مختلفی از محققین در حال نزدیک شدن به یکدیگر میباشند، این خطوط عبارتند از: وجود رابطه تروفیک مجرا و سلول‌های جزیره‌ای؛ شناختن INGAP یک فاکتور تروفیک جدید که طی تئوژنز سلول‌های جزیره‌ای پدید آمد؛ شناسایی وجود قابلیت تمایز سلول‌های بالغ جزیره‌ای انسان و اطلاعات جدید در مورد Apoptosis و بقا سلول‌های جزیره‌ای در نهایت می‌توان گفت که درک جدیدی نسبت به زیست‌شناسی سلول‌های جزیره‌ای به وجود آمده است.

اصلاح در میانه راه (III)

از میز مطالعه تا بالین بیمار - پیوند سلول جزیره‌ای

از زمانی که تحقیقات من به سمت پیوند بالینی پانکراس معطوف شد موضوعات جدیدی سر بر آوردند و خود را نشان دادند. برای حل مشکلات نیاز به گسترش همکاری‌های بین گروهی افزایش یافت. محدوده‌ای جدیدی از تحقیق باید کشف شوند و بار دیگر من مجبور به شناسایی محدودیت‌های خود و مؤسسه می‌شوم، تمامی مشکلات و محدودیت‌ها، بحران‌های کوچکی بودند، کوچک به خاطر اینکه به نظر من در زمان بسیار مناسبی پیش آمدند.

JDFI و MRC بنیاد بین‌المللی دیابت نوجوانان که شبکه‌های سرمایه‌گذاری عالی در زمینه تحقیقات دیابت در کانادا هستند، به تازگی به وجود آمده‌اند. و خوشبختانه من توانستم با کارشناسی در زمینه متابولیسم، فاکتورهای رشد و ماتریکس سلولی، تغذیه و ایمونولوژی، تقاضای همکاری، در چنین طرحی را بدهم. بدون توجه به اینکه این تقاضا پذیرفته شود یا نه دوستی‌ها و همکاری‌های جدید تحقیقاتی برای من به وجود آمد، این ارتباط متقابل مفیدی برای کلیه اعضای شبکه خواهد بود. از این جهت که همه آنها قادر خواهند بود تخصص‌های متفاوت و منابع خود را با هدف گسترش استراتژی‌های مربوط به پیوند موقتی جزایر پانکراس، روی هم بگذارند (جدول ۱).

جدول ۱- گسترش برنامه‌ها و پروژه‌های بالینی بر مبنای تحقیق

-
-) انتخاب یک حوزه تخصص بالینی که به موازات علائق تحقیقاتی شما باشد.
 -) گسترش همکاران و همکاری‌ها در زمینه‌های علمی وابسته.
 -) طراحی دقیق نیازها به منظور رسیدن به هدف.
 -) شناسایی دقیق محدودیت‌های محیط کار خود.
 -) افزایش قابلیت‌های تحقیقاتی از طریق همکاری با همکاران دارای فاصله جغرافیایی در صورت لزوم.
-

بازگشت به آینده

با توجه به اینکه به نظر می‌آید علم مسیر خود را ادامه می‌دهد و مراقبت از خود را برعهده دارد من نیز باید بر برنامه‌ریزی مربوط به پیوند جزایر پانکراس در مک گیل تمرکز کنم. همانطور که شما نیز تصدیق خواهید کرد، این کار تنها در این زمان می‌توانست انجام گیرد. سوال‌های جدید متفاوتی که خارج از حوزه تحقیق مطرح می‌شوند، امروزه اهمیت پیدا کرده‌اند: اکنون بیمارستان به توسعه چه برنامه‌هایی نیاز دارد؟ آیا پیوند سلول‌های جزیره‌ای در فهرست کنونی هست؟

روند برنامه‌ریزی، با بحثی جستجوگرانه و تحقیقاتی با رئیس بخش جراحی، مدیریت بخش جراحی عمومی، مدیریت بخش اندوکرینولوژی، مدیریت بخش خدمات حرفه‌ای بیمارستان و مدیریت علمی مؤسسه تحقیق شروع شد. مصوبات آزمایشی برای پیشرفت پروژه سلول‌های جزیره‌ای دریافت شد و یک بودجه مقدماتی به مدیریت خدمات ارائه شده سرمایه‌گذاری پروژه نیز به عنوان بخشی از شبکه MRC و JDFI مرکز برنامه‌های عالی تأمین شد. در این اثنا زمینه برای اهدای سلول‌های جزیره‌ای پانکراس انسان برای تحقیقات از طرف مؤسسه تحقیقاتی MGH فراهم شده و این مسئله به ما امکان ادامه کار برای تکمیل تکنیک مجزا کردن سلول جزیره‌ای قبل از انجام اولین پیوند سلول جزیره‌ای را می‌دهد. تجزیه و تحلیل برخوردها طی ماه‌های آینده برای تعیین این که می‌توانیم چنین برنامه‌ای را در جای خود اجرا کنیم و برای تأمین موفقیت آن به چه عواملی نیاز داریم، اجرا خواهد شد. این برنامه‌ای جامع و وقت‌گیر است. به هر حال ما نقشه‌ای برای مسیر خود در دست داریم، نقشه‌ای که مشخص می‌کند از کجا باید برویم و چگونه به نقطه مورد نظر برسیم. موضوعاتی که به واسطه تجزیه و تحلیل برخوردها در رابطه با مسیر راه مشخص شده‌اند، در جدول ۲ به طور خلاصه آمده‌اند. در نهایت به موازات این تلاش‌ها پروتکل کارآزمایی پیوند جزایر پانکراس نوشته شد. این سند توسط داوران داخلی و خارجی مورد بازنگری قرار گرفت و از سوی هیئت بازنگری مسائل اخلاقی نیز تصویب شد. نقش‌های کلیدی شروع به کار کرده‌اند و نمایشنامه به آرامی در مسیر خود قرار می‌گیرد.

نتیجه‌گیری

برخی از مشاهدات شخصی

اغلب گفته می‌شود، بسیار دشوار است که بدانیم چه چیزی در پایان یک راه طولانی در انتظار ما است. این امر به خصوص در مورد تحقیق صدق می‌کند؛ من ۱۵ سال پیش با تحقیق در مورد سرطان‌زایی پانکراس شروع کردم و هم اکنون خود را آماده بکارگیری آنچه که در زمینه پیوند سلول‌های جزیره‌ای انسان نه تنها به شیوه قراردادی انجام پیوند بلکه با استفاده از راه‌های جدید القای نئوزن سلول‌های جزیره‌ای آموخته‌ام، می‌یابم. این همان چیز است که جوزف مورای (Joseph Muray) در سخنرانی خود در انجمن آکسل سیور (Excel sior) از آن به عنوان مرحله چهارم تحول جراحی القایی یاد کرد. سال‌ها بعد از نوشتن پایان‌نامه دکتری خود با یک سلسله مطالعات حیرت‌انگیز که از طریق جراحی نیویورکی به نام تاکاتز Takatas گزارش شده، مواجه شدم. در این تحقیقات که مربوط به دهه ۱۹۲۰ می‌شود او به فعالیت برای افزایش مقاومت نسبت به قند در دیابت تیپ I به روش جراحی در کودکان پرداخته بود. آنچه که جالب است این است که روش جراحی او دقیقاً مانند تکنیک سلوفان پیچی ما می‌باشد و او نیز تا حدی در این کار موفق بوده است.

چرا نباید جراحان تحقیقات بالینی را به جای اینکه به دیگران محول کنند خود انجام دهند؟ یک جراح محقق برتری‌هایی نسبت به یک دانشمند که کارش تنها به آزمایشگاه محدود می‌شود، دارد. با اتکا به آموخته‌هایمان و تجاربی که کسب کرده‌ایم سوال‌هایی که در مورد شرایط جراحی لازمست پرسیده شود را بهتر درک می‌کنیم. در کارهای بالینی وقوع حوادث زیست‌شناختی را مشاهده می‌کنیم که این خود می‌تواند محرکی در جستجوی روش‌های بهتر به منظور کمک به بیماران باشد. تحقیق و کار بالینی با یکدیگر در رقابت نیستند بلکه یکدیگر را تقویت کرده و مکمل هم هستند.

جدول ۲- پیوند سلول‌های جزیره‌ای در مک گیل

سئوال‌های مربوط به تجزیه و تحلیل برخوردها

۱- برخوردهای بیمار

برخورد در مورد چه چیزهایی است.

- ج) کیفیت مراقبت
- ج) آیا نتایج پیش‌بینی شده؟
- ج) هماهنگی مراقبت در طی ارائه خدمات
- ج) گروه مربوط به بیمار (خانواده)
- ج) موضوعات اخلاقی بالینی

۲- برخوردهای پرسنل و کارمندان

چه آثاری وجود دارند

- ج) برنامه‌ریزی منابع پزشکی
- ج) توزیع مجدد و بسط پرسنل / تعداد؟
- ج) در کنار هم قرار دادن پرسنل و وظایفشان
- ج) گروه کاری؟
- ج) استانداردهای کار / تکنیک‌ها / محدوده فعالیت؟
- ج) ساختار مدیریت و تشکیلات؟

۳- برخورد سیستم‌ها

برخورد کیفیت مراقبت بهداشت - منطقه به وسیله

- ج) سرویس‌های حمایت از جامعه از قبیل برنامه‌های مراقبت در منزل؟
- ج) سایر مراکز آکادمیک خارج از شبکه مک گیل
- ج) برخوردهای منسجم بیمارستان مک گیل کدامند؟
- ج) برنامه‌های شدیداً وابسته کدامند؟
- ج) نیازهای در بیمارستان ماندن و بستری شدن؟
- ج) تجهیزات اتاق عمل
- ج) مراقبت‌ها و جراحی روزانه

تفسیر

مطالعه "اودیسه" دکتر روزنبرگ در گام‌های نخست مسیر کاری او سرگرم‌کننده است، اما خوانندگان باید با اطمینان سطرهای بعدی را مطالعه کنند. تصمیمات سخت و سرنوشت‌سازی باید گرفته می‌شد. آگاهی او از نیاز به آموزش‌های بیشتر برای موفقیت آینده او بسیار حیاتی بود. او تجربیات اولیه خود را زیر نظر معلمان اول خود با شک و تردید نسبت به قضاوت آنها آغاز کرد، اگر چه با نگاهی به گذشته ثابت کرد که بهترین است. به راحتی می‌توانیم شب‌های تصمیم‌گیری و ترس را مجسم کنیم و این فضایی سازنده است که می‌توان در آن به کسب دانش پرداخت. همان طور که یوگی برا (Yogi Berra) این مطلب را با گفتن جمله زیر تأیید کرده: "پیش‌بینی مشکل است به خصوص اگر در مورد آینده باشد". انتخاب یک هدف تحقیقاتی می‌تواند با در نظر گرفتن توانایی محدود فرد در دیدن اهمیت زمینه علائق برای یک آینده قابل رؤیت انجام می‌شود. اگر انتخاب با خردورزی صورت پذیرد، فرصت‌ها یکی پس از دیگری در مسیر رخ می‌نمایند که هر کدام ممکن است، تبدیل به نیروی غالب برای تحقیق آینده شوند. دکتر روزنبرگ به مسئله سرنوشت‌پی (شانس و تصادف) و آمادگی برای گرفتن مزیت از فرصت‌هایی که ظهور می‌کنند، اعتبار بخشید. فرصت‌ها تنها به کسانی رو می‌کنند که با ولع تمام در جستجوی آنها باشند. پر واضح است که او در تعریف کار و هدف تحقیقاتی خود بسیار دقیق و ثابت قدم بود. اهمیت کار کردن در محیطی بسیار سازنده و فعال به خوبی ارائه شده است. یک عضو رده پایین علمی نباید از حرکت به سمت موقیعت‌های جایگزین در صورت لزوم هراسی به دل راه دهد. بسیار جالب است کاری که در یک آزمایشگاه پایه‌ای آغاز می‌شود، هم اکنون در آستانه ایجاد تحول در نیروهای دوران خود است، نیروهایی که تصمیمات پزشکی را اتخاذ می‌کنند. تصمیم به اجرای یک طرح تحقیقاتی بالینی باید با خردورزی کامل صورت گیرد تا بتواند پشتوانه مالی را در بازار تحقیقات کسب کند. مهارت‌های مشابه تجزیه و تحلیل‌های اندیشمندانه که در کنار تحقیقات آزمایشگاهی قرار گرفتند، موجب شده‌اند تا پشتوانه‌های مالی بسیار زیادی به سوی محقق و طرح تحقیقاتی او سرازیر شوند و حتی می‌توانند در آینده، جراحی را به رئیس و راهبر بخش تحقیقات بالینی بدل سازند.