

راضیه سنگی، کارشناس ارشد فیزیک پزشکی، کارشناس تصویربرداری آزمایشگاه نیلوفر حسن، کارشناس مهندسی پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم تحقیقات

آشنایی با آزمایشگاه جامع پیش بالینی دانشگاه علوم پزشکی تهران

TUMS Pre-Clinical Core Facilities (TPCF)

۸- سایت نگهداری حیوانات

۹- بخش تصویربرداری میکرو سی تی (Micro-CT) - به زودی

۱۰- بخش تصویربرداری میکرو الترا سوند (Micro-Ultrasound) - به زودی

این مرکز، اولین کلینیک جامع پیش بالینی کشور است و تمامی دانشگاه‌های کشور و حتی دانشگاه‌های خارج از کشور می‌توانند از خدمات این مرکز استفاده کنند. این آزمایشگاه برای ارائه فضا، امکانات و تجهیزات لازم به محققان تمام کشور آمادگی خود را اعلام می‌کند و شرایطی را فراهم آورده است که تمام دانشگاه‌ها و نهادهای داخلی بتوانند از این مرکز در جهت پیشرفت و بهبود شرایط درمانی استفاده کنند. معاون علمی رئیس‌جمهور: تجهیزاتی در این آزمایشگاه به کار گرفته شده که زمانی آرزوی ساخت آن را داشتیم. سال‌ها به دلیل شرایط تحریم، قادر به تأمین بسیاری از این تجهیزات نبودیم اما در حال حاضر توانایی ساخت و عرضه آن را با تیراژ بالا پیدا کرده‌ایم.

همچنین دکتر هاشمی وزیر محترم بهداشت به همراه دکتر ستاری معاونت محترم علمی و فناوری ریاست جمهوری و دکتر جعفریان ریاست محترم دانشگاه علوم پزشکی تهران و جمعی از معاونین ایشان در تاریخ ۱۱ مردادماه از بخش‌های مختلف آزمایشگاه بازدید کردند و سپس طی نشستی دکتر جعفریان گزارشی از بخش‌های مختلف آزمایشگاه جامع دانشگاه علوم پزشکی تهران ارائه کردند. در ادامه به معرفی بخش‌های مختلف آزمایشگاه می‌پردازیم.

آزمایشگاه جامع پیش بالینی دانشگاه علوم پزشکی تهران با حضور دکتر سورنا ستاری معاون علمی و فناوری ریاست جمهوری، دکتر کمال خرازی دبیر ستاد توسعه علوم و فناوری‌های شناختی و دکتر علی جعفریان رئیس دانشگاه علوم پزشکی تهران در روز یکشنبه ۱۸ تیرماه ۱۳۹۶ افتتاح و به بهره‌برداری رسید. این آزمایشگاه فضایی به مساحت ۷۰۰ مترمربع در زیرزمین اول ساختمان آزمایشگاه جامع دانشگاه علوم پزشکی تهران واقع شده است. این آزمایشگاه بالاتین مجهز به تجهیزات با فناوری بالا (high tech) است که همگی توسط شرکت‌های دانش‌بنیان طراحی و ساخته شده است. اهمیت این آزمایشگاه در این است که زمینه نهادینه شدن آزمایش‌های پیش بالینی و فرهنگ تحقیقات بنیادین مبتنی برای فیزیک تصویربرداری را فراهم می‌نماید و در عین این که خدمات این آزمایشگاه با کمترین هزینه در خدمت پژوهشگران است. این مجموعه به شبکه آزمایشگاهی کل کشور هم متصل است تا محققان بتوانند با کمترین هزینه از خدمات این آزمایشگاه استفاده کنند.

تجهیزات و امکانات مورد نیاز این مجموعه توسط شرکت‌های دانش‌بنیان دانشگاه‌ها و با حمایت معاونت علمی فناوری رئیس‌جمهور ساخته شده است. این آزمایشگاه با هزینه‌ای در حدود ۳,۵ میلیارد تومان راه‌اندازی شده است که این مقدار حدود یک‌سوم قیمتی است که اگر از دستگاه‌های مشابه خارجی استفاده می‌شد بایست سرمایه‌گذاری صورت می‌گرفت.

آزمایشگاه پیش بالینی دانشگاه علوم پزشکی تهران دارای بخش‌های زیر است:

۱- بخش تصویربرداری میکرو پت (Micro-PET)

۲- بخش تصویربرداری میکرو اسپکت (Micro-SPECT)

۳- بخش تصویربرداری اپتیکال شامل دو دستگاه FMT و

FlouVision

۴- آزمایشگاه شیمی غیر رادیواکتیو

۵- آزمایشگاه شیمی رادیواکتیو

۶- بخش جراحی حیوانات کوچک

۷- آزمایشگاه ارسال، ذخیره‌سازی و پردازش تصاویر پیش

کلینیکی



سیستم تصویربرداری PET

آزمایشگاه تصویربرداری PET

برش‌نگاری با گسیل پوزیترون یا مقطع‌نگاری با نشر پوزیترون (Positron Emission Tomography) که به اختصار PET نامیده می‌شود، روشی نوین است که در علوم تشخیصی در فیزیک پزشکی به‌ویژه پزشکی هسته‌ای کاربرد پژوهشی و هم‌روزه فراوانی دارد. دستگاه متداولی که این روش را جهت تصویربرداری به کار می‌برد پت اسکن نام دارد و متشکل از چند هزار آشکارساز کوچک (از نوع Bismuth Germanium و Leutetium Orthosilicate) است که به صورت انطباقی (Coincidence detection) پرتوهای گاما 511keV تولیدشده از نابودی جفت، الکترون و پوزیترون را از درون بدن بیمار آشکارسازی می‌کند.

ویژگی‌ها تصویربرداری PET عبارت‌اند از:

- ارائه تصویر از عملکرد (function) بخش‌های مختلف بدن و امکان دستیابی به اطلاعات متابولیکی و شیمیایی بدن
- امکان تشخیص نواحی سرطانی و بدخیم در بافت‌های سلولی
- امکان تشخیص و ردیابی ناهنجاری‌ها در فعالیت‌های سلولی پیش از آنکه تغییراتی در آناتومی اعضا به صورت محسوس، ایجاد کنند.

PET، توانایی‌های زیادی به‌عنوان یک سیستم تصویربرداری حیوانات کوچک (پیش‌بالینی) داراست. در وهله اول، مانند سایر فن‌های تصویربرداری بیولوژیک می‌تواند برای مطالعه فرآیندهای سلولی و مولکولی مربوط به بیماری در حیوانات زنده استفاده شود. PET قادر است سیگنال‌های مولکولی بسیار ریز را در عمق بافت با تفکیک مکانی و کنتراست بالا دنبال نماید و لذا می‌تواند داده‌های دقیق کمی در مورد گسترش زمانی و مکانی فراهم آورد.

سیستم PET نصب‌شده در آزمایشگاه پیش‌بالینی دارای قطر 165mm است تا بتواند میدان دید عمود بر محور حدود 100mm را برای پوشش کامل mice و rat تأمین کند. در این طرح، میدان دید محوری 4.5cm پیشنهاد داده شده تا بتوان تقریباً تمام بدن mice را در راستای طولی پوشش داد و با دو گام هم rat را پوشش داد.

آزمایشگاه تصویربرداری SPECT

SPECT در توموگرافی کامپیوتری، با رادیو نوکلئیدها، یک یا چند آشکارساز، یک کامپیوتر صفحه نمایش دهنده مورد استفاده قرار می‌گیرد. آرایه آشکارسازها در اطراف بیمار حرکت می‌کند و تغییرات میزان شمارش اکتیویته با توجه به جذب‌های بخشی از تابش توسط بدن به‌عنوان تغییرات ژنو متری به‌وسیله نرم‌افزار کامپیوتری محاسبه شده و نهایتاً تصویر مربوطه در صفحه‌نمایش نشان داده می‌شود. این روش متعاقباً در جهات دیگر بدن هم تکرار می‌شود، بنا براین تصویر سه‌بعدی حاصل خواهد شد. شفافیت و درجه تفکیک در این تصویر یا اسکن چیزی حدود یک میلی‌متر خواهد بود. در واقع یک روش بسیار مشابه به یک تصویربرداری اشعه ایکس، ولی در مورد اخیر هم منبع تابش و هم آشکارسازی در اطراف بیمار حرکت می‌کند. کاربرد رادیو نوکلئیدها برای Spect ترجیحاً باید همراه با ساطع کردن فوتون گامای منفرد باشد و بهترین تصویر شفاف آن با گامای کم انرژی حاصل می‌شود.

سیستم SPECT نصب‌شده در TPCF بانام تجاری HiReSPECT، یک سیستم تصویربرداری اسپکت حیوانی با رزولوشن بالا هست. این سیستم باقابلیت‌های چندمنظوره و هم‌چنین ارائه بهترین عملکرد موجود برای تصویربرداری در تحقیقات پیش‌کلینیکی، درعین حال برای مقاصد از جمله تحقیقات دانشگاهی، ساخت و ارتقای دارو مورد استفاده قرار می‌گیرد.

HiReSPECT یک سیستم تصویربرداری اسپکت حیوانی کوچک با دو هد است که تصاویر درون تنی سه‌بعدی با رزولوشن بالا از عملکرد فیزیولوژیکی حیوانات آزمایشگاهی کوچک را ارائه می‌کند.

شرکت‌های داروسازی و مراکز تحقیقاتی می‌توانند از مزایای استفاده از دستگاه اسپکت بهره‌مند شوند که

تصویربرداری با تزریق رادیو داروی Tc-MIBI روش تشخیصی اولیه از ناهنجاریهای قلب در تصویربرداریهای قلبی عروقی است.

آزمایشگاه اپتیک

تصویربرداری فلورسنت بر اساس فلوروکروم های داخل نمونه مورد آزمایش عمل می کند که توسط یک منبع نور خارجی برانگیخته می شود و در پاسخ واکنش نشان می دهد. فلوروکروم های سنتی شامل GFP، RFP و جهش های بسیاری هستند. با این وجود چالش های مهمی در داخل بدن به وسیله اتو فلورسانس بافت در طول موج کمتر از ۷۰۰ نانومتر ظاهر می شود. این امر منجر به انتقال رنگ های مادون قرمز نزدیک و پروتئین های فلورسنت مادون قرمز (۷۰۰ نانومتر-۸۰۰ نانومتر) شده است که به واسطه اتو فلورسانس بسیار پایین بافت و عمق نفوذ بافت در این طول موج، امکان پذیر است.

از سوی دیگر، Bioluminescence imaging بر پایه نور تولید شده توسط واکنش های آنزیمی شیمیایی است. در هر دو تصویربرداری فلورسانس و بیولوژیکی، سیگنال های نور توسط دوربین های متحرک همراه (CCD) با درجه حرارت -۱۵۰ درجه سانتی گراد، حساسیت بسیار زیادی دارند. در مواقعی که نور بیشتری تولید می شود، دوربین های با حساسیت کمتر یا حتی چشم غیر مسلح می توانند برای تجسم تصویر استفاده شوند.

آزمایشگاه اپتیک مجهز به دو دستگاه تصویربرداری نوری، دستگاه FMT (Fluorescent Molecular Tomography) و دستگاه fluoVision است.

دستگاه FMT

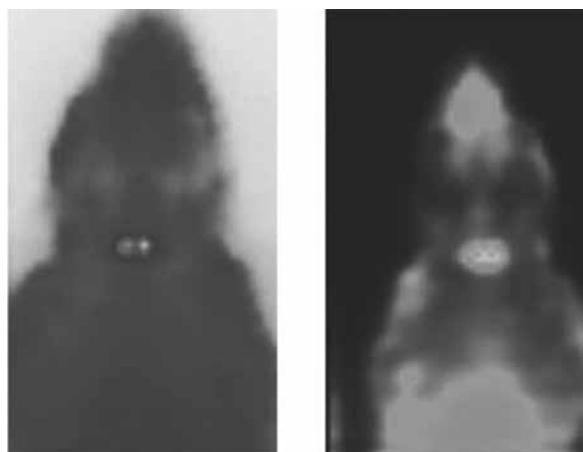
دستگاه FMT نصب شده در TPCF از نوع تجهیزات پیش بالینی و آزمایشگاهی است، زمانی که قرار است دارویی به بازار عرضه شود برای تست عملکرد آن نیاز به انجام یکسری آزمایش هایی در فاز حیوانی است که این آزمودن ها از طریق این دستگاه قابل اجراست. FMT با تصویربرداری سه بعدی امکان مشاهده توزیع دارو در بدن حیوان را فراهم می کند. این دستگاه به منظور بررسی توزیع داروها و مواد دارویی و تشخیص اولیه سرطان در نمونه های حیوانی طراحی و ساخته شده است. این

این مهم از طریق تسریع کردن بهبود داروها و مارکرهای زیستی و بدست آوردن نتایج درون تنی قابل اعتمادتر و امکان طراحی مطالعاتی مقرون به صرفه حاصل می شود.

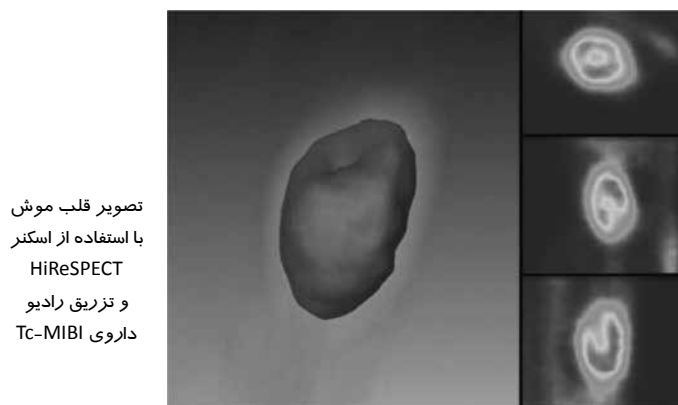


سیستم تصویربرداری SPECT

در ادامه برخی از تصاویر اخذ شده توسط این دستگاه آمده است.



تصویر پلنار از تیروئید موش با استفاده از اسکنر HiReSPECT و تزریق رادیو داروی Tc^{99m}



تصویر قلب موش با استفاده از اسکنر HiReSPECT و تزریق رادیو داروی Tc-MIBI

دستگاه FluoVision

دستگاه FluoVision یک سیستم تصویربرداری فلورسانس درون تنی است که تصاویر هم‌زمان و ویدئوهایی از سیگنال‌های فلورسانس در موجودات زنده در تصویربرداری‌های غیرتهاجمی، جراحی و تشریح حیوانات کوچک و بزرگ را فراهم می‌کند.

از مزایای این دستگاه می‌توان به؛ حساسیت بالا، بالاترین

انعطاف‌پذیری با استفاده از طراحی فضایی باز، قابلیت کار کردن با نور سفید، قابلیت ثبت داده‌ها به صورت هم‌زمان و ویدئو، نصب و استفاده آسان دستگاه اشاره کرد.



سیستم تصویربرداری
FluoVision

آزمایشگاه شیمی رادیواکتیو (Radioactive Chemistry Lab)

رادیو شیمی، شیمی مواد رادیواکتیو است که در آن ایزوتوپ‌های رادیواکتیو عناصر برای مطالعه خواص و واکنش‌های شیمیایی ایزوتوپ‌های غیر رادیواکتیو مورد استفاده قرار می‌گیرد (اغلب در رادیو شیمی، عدم وجود رادیواکتیویته منجر به ایجاد ماده‌ای می‌شود که غیرفعال است زیرا ایزوتوپ پایدار است). رادیو شیمی متفاوت با شیمی پرتوی است که در آن سطوح تابش برای تأثیرگذاری در مواد شیمیایی، بسیار کم است. رادیو شیمی شامل مطالعه هر دو گروه رادیو ایزوتوپ‌های طبیعی و آزمایشگاهی است.

کلیه فرایندهای لازم جهت تصویربرداری با دو دستگاه

دستگاه از بخش‌های الکترونیکی و مکانیکی تشکیل شده است. حیوان موردنظر پس از بیهوشی وارد دستگاه می‌شود و با تزریق دارو به بدن حیوان، پالایه چرخان دستگاه حول حیوان به گردش درمی‌آید و با گرفتن تصاویر سه‌بعدی نحوه توزیع دارو در بدن حیوان را نشان می‌دهد.

سیستم تصویربرداری این دستگاه شامل سه لیزر ۴۷۳ نانومتر، ۵۳۲ نانومتر و ۷۶۹ نانومتر با توان خروجی ۲۰ میلی‌واتر است، لیزرهای به‌کاررفته از نوع لیزر دیودی است و به‌گونه‌ای قرار داده شده است که پرتو لیزر مادون‌قرمز عمود بر امتداد تابش پرتوهای لیزر ۴۷۳ و ۵۳۳ نانومتر تابش می‌شود. پرتوهای لیزر از فیلترهای دایکرویک دستگاه عبور می‌کند که استفاده از فیلترهای دایکرویک باعث انطباق امتداد پرتوهای تابشی اعم از پرتو آبی، سبز و مادون‌قرمز بر یکدیگر می‌شود و پرتو لیزر ایجادشده توسط آینه‌های ۴۵ درجه بازتاب شده تا توسط اسکنر مکانیکی تحت تابش قرار گیرد. این دستگاه به‌صورت لایه لایه با استفاده از لیزر اقدام به تصویربرداری از اندام حیوان می‌کند. تصاویر موردنظر با نشان‌دار کردن حیوان با ماده فلورسور سنت به دست می‌آید.

این دستگاه قابل استفاده برای محققان حوزه‌های علوم پایه، بیوشیمی و ایمونولوژی خواهد بود. دستگاه طراحی شده برای حیوانات کوچک در حد موش آزمایشگاهی (RAT) قابل استفاده است و حیواناتی چون خرگوش در این دستگاه قابل استفاده نخواهد بود.

دستگاه برش فلورسنت موفق به کسب مدرک CE (استاندارد اروپا) و ثبت اختراع جهانی شده است. این دستگاه در بیستمین جشنواره تحقیقات علوم پزشکی رازی رتبه سوم را از آن خود کرد.



شکل ۷ سیستم تصویربرداری FMT

آزمایشگاه سلولی (Cell Culture Lab)

شناخت جهان شگرف و تحسین برانگیز سلول‌ها نیاز به بررسی‌های مورفولوژیکی، رفتاری، مولکولی، رشد و نمو و تعامل آن‌ها با یکدیگر دارد. قبل از بررسی‌های علمی در شرایط درون تنی یا *in vivo* نیاز به بررسی سلولی در شرایط برون تنی یا *in vitro* است. برای کشت سلول نیاز به امکاناتی هست که شرایط رشد و تکثیر و نگهداری سلول‌ها با تجهیزات مورد نیاز انجام گیرد.

فعالیت‌های عمده این آزمایشگاه: جداسازی و کشت سلول‌های نرمال و سرطانی و نگهداری طولانی مدت آن‌ها و سنجش بقای سلول و مداخله‌های دارویی و ... است.



آزمایشگاه سلولی

آزمایشگاه بافت (Histology Lab)

به منظور مداخله‌های بیولوژیکی بر روی حیوانات و بررسی بافت آن‌ها پس از مداخله‌های مختلف، آزمایشگاهی در پریکلینیکال تعبیه شده است. در این آزمایشگاه حیوانات آزمایشگاهی نگهداری و پروسه‌های مداخله توسط پژوهشگر انجام می‌گیرد. وسایل و تجهیزات لازم جهت بررسی بافت‌ها ی مختلف در این آزمایشگاه مهیا است.



آزمایشگاه بافت

آزمایشگاه مولکولی (Molecular Biology Lab)

امروزه تصویربرداری مولکولی به سرعت گسترش یافته و نقش اساسی در بخش پژوهشی و کاربردی علوم زیستی دارد. تصویربرداری مولکولی حداقل علوم زیستی و فیزیک است و نگاهی جدید برای تحقیقات بیومدیكال به منظور مشاهده خصوصیات و مانیتور کردن

PET و SPECT در این آزمایشگاه انجام می‌شود. این اقدامات شامل، تعیین نوع ماده رادیواکتیو و لیبل مورد نظر جهت تزریق با توجه به هدف تصویربرداری، محاسبه میزان ماده رادیواکتیو مورد نیاز و ... است.



آزمایشگاه رادیو شیمی

تجهیزات این آزمایشگاه شامل موارد زیر است:

- ✓ هود لامین ایر فلو
- ✓ دستگاه پرتابل برای سنجش پرتوی برای ذرات آلفا، بتا و گاما
- ✓ سیستم شناسایی پرتو تز راه دور (گاما و ایکس)
- ✓ و کلیه تجهیزات حفاظت در برابر اشعه

آزمایشگاه شیمی غیر رادیواکتیو (Non-Radioactive Chemistry Lab)

در این آزمایشگاه کلیه فرآیندهای شیمیایی و آزمایش روی ساختار داروها و مواد قبل از به کارگیری در آزمایشگاه‌های رادیو شیمی مورد بررسی قرار می‌گیرد تا داروهای مورد نظر به جهت اهداف خاص تولید شود. همچنین آزمایش‌های شیمیایی مورد نیاز روی داروها پس از طی چند نیمه عمر

از واپاشی مواد رادیواکتیو در این بخش انجام می‌شود.



آزمایشگاه شیمی

تجهیزات این آزمایشگاه شامل:

- هود شیمیایی
- دستگاه روتاری
- دستگاه بن ماری دیجیتال
- دستگاه pH متر

پروسه‌های بیولوژی در سلول‌ها، بافت‌ها و ارگانیسم‌ها با استفاده از مدالیت‌های حساس و دقیق و همچنین مکانیسم‌های کنتراست زایی است که به تشخیص دقیق‌تر بیماری‌ها از جمله سرطان‌ها و اختلالات عصبی و همچنین کمک قابل توجهی در طراحی درمان با استفاده از اطلاعاتی که در سطح سلولی و فیزیولوژی بافت‌ها و درجه تومور در اختیار کاربر قرار می‌دهد دارد. با توجه به اینکه بسیاری از پروسه‌های بیماری‌زا با تغییر پروفایل مولکولی و یا تغییر رفتار سلولی قبل از آثار آناتومی مشخص می‌شود، این روش امکان تشخیص سریع بیماری

- تشخیص با دقت بیشتر از سطح بیماری
- توانایی نمایش تأثیر عامل درمانی
- بهبود درک ما از برهم‌کنش سلول با محیط اطراف را فراهم می‌آورد.

بنابراین قابل پیش‌بینی است که آینده تصویربرداری تصویربرداری مولکولی است. در آزمایشگاه پری کلینیکال امکان تصویربرداری مولکولی با توجه به ماده سنتز شده توسط پژوهشگر توسط مدالیت‌هایی نظیر سی‌تی‌اسکن، پت، اسپکت و ام آرآی قابل‌نمایش هست.

به همین منظور در این آزمایشگاه تحقیقات مربوط به سنتز مواد جهت تصویربرداری مولکولی انجام می‌شود.

آزمایشگاه ارسال، ذخیره‌سازی و پردازش تصاویر پیش کلینیکی (Data Analysis Lab)

در این بخش تصاویر دریافتی از دستگاه‌های تصویربرداری مختلف جمع‌آوری و پردازش می‌شود. سیستم بکار برده در این بخش بانام تجاری SaniVis توانایی آنالیز و پردازش تصاویر پزشکی را به دو صورت دوبعدی و سه‌بعدی دارد و به‌خوبی با دستگاه‌های نصب‌شده در آزمایشگاه متصل بوده و امکان نمایش و آنالیز تصاویر هم‌زمان از دستگاه‌های مختلف را فراهم می‌کند.

سیستم SaniVis برای نمایش هم‌زمان تصاویر در دستگاه‌های مختلف تصویربرداری از حیوانات کوچک - حیوانات خانگی مانند CT،MRI،تصویربرداری نوری، ³D Sono، PET،

SPECT و دیگر دستگاه‌های تصویربرداری طراحی و توسعه داده‌شده است. بر اساس اهداف تعیین‌شده و نیازهای موجود، این نرم‌افزار دارای مشخصات زیر است:

- ذخیره‌سازی اطلاعات هر موضوع در پایگاه داده‌ها

- ذخیره‌سازی خودکار آخرین تغییرات اطلاعات در پایگاه داده‌ها

- نمایش سریع تصاویر و بررسی مشخصات موردنیاز

- کنترل و اصلاح موقعیت‌های تشریحی تصویر
- کنترل فاصله‌های بین تصاویر با استفاده از مدل‌های سه‌بعدی

- امکان خواندن فایل نمونه حیوانات از طریق PACS، فلش مموری، CD یا DVD

- مدل‌های سه‌بعدی مبتنی بر GPU
- قابلیت افزودن مازول انطباق تصویر
- قابلیت اضافه کردن مازول بخش‌بندی پیشرفته
- قابلیت افزودن مازول تجسم تصویر پیشرفته

Load Images	در این زیرمجموعه فایل نمونه با استفاده از اطلاعاتی مانند مجموعه تصویر (بدون در نظر گرفتن تعداد) و موارد دیگر (تکمیل شده) ایجاد می‌شود. این زیرمجموعه اولین نرم‌افزاری است که بعد از ورود به برنامه اصلی وارد سیستم می‌شود.
بررسی داده‌ها (Data checking)	این بخش، زیرمجموعه بخش اول است که باید پس از بارگذاری تصویر انجام شود و برای اصلاح جهت آناتومی و مشخص کردن میزان (VOI) به کار می‌رود.
بخش بندی	منطقه آناتومیک سه‌بعدی متفاوت با تکنیک‌های مختلف تقسیم بندی، به دو دسته اصلی تقسیم می‌شود: Direct transfer function (TF) در تصاویر سه‌بعدی و seed region growing.
Image Fusion	این زیرگروه به‌طور خودکار ماتریس انتقال را بین روش‌های مختلف با استفاده از تکنیک اطلاعات متقابل، محاسبه می‌کند. علاوه بر این، دو روش تنظیم دستی نیز وجود دارد.
کامپوزیت 3D	این بخش فرعی زمانی به‌طور گسترده مورد استفاده قرار می‌گیرد که مدل‌های مختلف موضوع در دسترس باشند. یک صحنه با حالت‌های متفاوت از مدل‌های مختلف بدست می‌آید تا یک صحنه ی جامع و گویا را در اختیار پژوهشگر قرار دهد.