



Paper Type: Original Article



Prioritizing Host Genes in Pediatric Cystic Fibrosis Gene Therapy with MEREC-VIKOR Technology

Mohammad Javad Arab¹, Saeed Mehrabian¹ , Narges Jafari Zare^{2,*}

¹Department of Psychology, Kharazmi University, Karaj, Iran; mohammadjavadarab@khu.ac.ir, saeid_mehrabian@khu.ac.ir.

²Department of Psychology, Saveh Branch, Islamic Azad University, Saveh, Iran; zarehnarges27@gmail.com.

Citation



Arab, M. J., Mehrabian, S., Jafari Zare, N. (2026). Prioritizing host genes in pediatric cystic fibrosis gene therapy with MEREC-VIKOR technology. *General Psychology: Insights and Trends*, 1(1), 15-23.

Received: 06/07/2021

Reviewed: 28/09/2021

Revised: 17/10/2025

Accepted: 01/02/2026

Abstract

Purpose: The purpose of this paper is to examine the relationship between systems thinking and spirituality and to explain how these concepts are integrated within Ken Wilber's theoretical framework. Given the growing importance of holistic and integrative approaches in philosophy, psychology, and religious studies, spirituality needs to be understood as a systemic and multi-level phenomenon rather than merely an individual experience.

Methodology: This study adopts a qualitative and theoretical approach based on conceptual and documentary analysis; 1) systems thinking and spirituality are explored through world philosophy and comparative religious studies, 2) Ken Wilber's works, particularly the concepts of holons and the AQAL model, are analyzed to develop a conceptual framework for understanding spirituality as a systemic phenomenon.

Findings: The findings indicate that both systems thinking and spirituality reject reductionist and flat views of reality and emphasize interconnected, multi-level structures of existence. Ken Wilber's integrative approach combines developmental psychology, world philosophy, and spiritual traditions, presenting spirituality as both a psychological capacity and a structural feature of reality.

Originality/Value: The originality of this study lies in conceptualizing spirituality as a systemic and multi-dimensional phenomenon and in highlighting Ken Wilber's role as a key link between systems thinking and inclusive spirituality. This perspective provides new insights for interdisciplinary research in religious studies, philosophy, and the psychology of spirituality.

Keywords: Systems thinking, Spirituality, Ken Wilber, AQAL model, Holons.



Corresponding Author: zarehnarges27@gmail.com



<https://doi.org/10.48313/gpit.v1i1.65>



Licensee. **General Psychology: Insights and Trends**. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>).

اولویت‌بندی ژن‌های میزبان در ژن‌درمانی فیبروز کیستیک کودکان با رویکرد MEREC-VIKOR

محمدجواد عرب^۱، سعید محرابیان^۱، نرگس جعفری زارع^۲

^۱گروه روانشناسی، دانشگاه خوارزمی، کرج، ایران.

^۲گروه روانشناسی، واحد ساوه، دانشگاه آزاد اسلامی، ساوه، ایران.

چکیده

هدف: فیبروز کیستیک یک بیماری ژنتیکی شدید با درگیری عمده ریه‌هاست که علی‌رغم پیشرفت‌های اخیر در درمان‌های تعدیل‌کننده *CFTR*، همچنان فاقد درمان قطعی و موثر برای همه بیماران، به‌ویژه کودکان، می‌باشد. ژن‌درمانی به‌عنوان یک رویکرد بالقوه درمانی مطرح است. با این حال، انتخاب ژن هدف مناسب به دلیل ملاحظات هم‌زمان زیستی، فنی، ایمنی‌شناختی و بالینی با چالش‌های جدی همراه است. هدف این پژوهش، ارائه یک چارچوب تصمیم‌گیری چندمعیاره برای اولویت‌بندی ژن‌های میزبان مناسب جهت ژن‌درمانی ریه‌محور در کودکان مبتلا به فیبروز کیستیک می‌باشد.

روش‌شناسی پژوهش: در این مطالعه، یک روش ترکیبی مبتنی بر *MEREC-VIKOR* به‌کار گرفته شد. ابتدا ۱۵ ژن کاندید بر اساس هشت معیار کلیدی مرتبط با ایمنی، اثربخشی و قابلیت تحویل ژن انتخاب شدند. ماتریس تصمیم با استفاده از ارزیابی‌های ۵۰ کارشناس حوزه میکروبیولوژی تدوین گردید. وزن‌دهی معیارها به‌صورت عینی و بدون دخالت قضاوت ذهنی با روش *MEREC* انجام شد و سپس رتبه‌بندی ژن‌ها با استفاده از روش *VIKOR* و بر مبنای راه‌حل سازشی صورت گرفت.

یافته‌ها: نتایج روش *MEREC* نشان داد که معیار «غیرضروری بودن ژن برای سلول سالم» با وزن ۰/۳۷۷، بیشترین اهمیت را در تصمیم‌گیری دارد و پس از آن معیارهای «پایداری پوتیین» (۰/۱۲۱) و «سطح بیان ژن در ریه کودکان» (۰/۱۰۷) قرار گرفتند. بر اساس نتایج رتبه‌بندی *VIKOR*، ژن *SERPINA1* به‌عنوان بهترین گزینه هدف برای ژن‌درمانی شناسایی شد، در حالی که ژن *CFTR* به دلیل اندازه بزرگ، چالش‌های ایمنی‌شناختی و حاشیه ایمنی پایین‌تر، در رتبه دوازدهم قرار گرفت.

اصالت/ارزش‌افزوده علمی: نوآوری اصلی این پژوهش در ارائه یک چارچوب تصمیم‌گیری داده‌محور، عینی و قابل تکرار برای انتخاب ژن هدف در ژن‌درمانی فیبروز کیستیک است که بدون اتکا به وزن‌دهی ذهنی معیارها عمل می‌کند. همچنین، این مطالعه با تمرکز بر ژن‌های میزبان به‌جای محدودشدن به *CFTR*، دیدگاهی نوین برای توسعه راهبردهای جایگزین یا مکمل ژن‌درمانی فیبروز سیستیکس ارائه می‌دهد و ژن *SERPINA1* را به‌عنوان یک هدف امیدوارکننده با تعادل بهینه میان ایمنی، اثربخشی و قابلیت تحویل معرفی می‌نماید.

کلیدواژه‌ها: حداقل فیبروز کیستیک، ژن‌درمانی، اولویت‌بندی ژن‌های میزبان، *MEREC-VIKOR*، تصمیم‌گیری چندمعیاره.

۱- مقدمه

فیبروز سیستیکس^۱ یک ناهنجاری ژنتیکی است که باعث ایجاد آسیب‌های جدی در ریه‌ها، سیستم گوارش و سایر اندام‌های بدن می‌شود. این بیماری بر سلول‌های تولیدکننده موکوس، عرق و شیرابه‌های گوارشی تاثیر می‌گذارد. در افراد سالم، این ترشحات به‌صورت رقیق و لغزنده هستند؛ اما در بیماران مبتلا به فیبروز سیستیکس، غلظت آن‌ها افزایش یافته و به‌صورت چسبناک در می‌آید. در نتیجه، به‌جای تسهیل حرکت و فعالیت طبیعی

¹ Cystic Fibrosis (CF)

اندام‌ها، این ترشحات غلیظ باعث انسداد راه‌های تنفسی، گوارشی و سایر مجاری بدن می‌شوند. ارگان‌های تحت تاثیر این بیماری عبارتند از: پانکراس، روده باریک، کبد، کیسه صفرا و سیستم‌های تنفسی [1]، [2]. راه‌های درمان این بیماری عبارت‌اند از: مدولاسیون پوتیین *CFTR*، داروهای استنشاقی، درمان‌های ضد التهابی، عوامل ضدباکتری استنشاقی [3]، [4].

بروز جهش در ژن پروتیین به‌نام *CFTR* علت اصلی این بیماری به‌شمار می‌آید. نوع و توزیع جهش‌ها در بین اقوام و گروه‌های نژادی مختلف بسیار متغیر است. به همین علت پیشرفت‌های اخیر در درمان فیروز سیستمیک بر تصحیح عملکرد پروتیین *CFTR* معیوب متمرکز شده است. امید به زندگی در بیماران فیروز سیستمیک در طول چند سال گذشته به دلیل درک بهتر بیماری و درمان‌هایی که با هدف از بین بردن کامل بیماری صورت گرفته افزایش یافته و تلاش‌های قابل توجهی در زمینه ژن درمانی برای یافتن یک درمان مستقل برای فیروز سیستمیک انجام شده است. در این بررسی تلاش‌ها برای پیشرفت ژن‌درمانی و چالش‌های باقی‌مانده از طریق آنالیز وکتورهای ویروسی و غیرویروسی و همچنین پیشرفت‌های اخیر در توسعه ژن‌های انتقالی با استفاده از *DNA* های کوچک حلقوی تحت عنوان *Minicircle DNA* و مولکول‌های خاص جهش یافته مورد ارزیابی قرار خواهد گرفت [5]، [6].

با این حال، انتخاب بهترین ژن هدف برای ژن‌درمانی فرایندی چندبعدی است که نه تنها به نقش زیستی ژن، بلکه به قابلیت فنی تحویل (مانند اندازه ژن)، ایمنی‌شناختی، پایداری بیان و عدم آسیب به سلول سالم بستگی دارد [7]. در این پژوهش، به دنبال آن هستیم که این معیارهای متنوع را در یک سیستم تصمیم‌گیری یکپارچه ترکیب کنیم.

۱-۱- هدف و پرسش پژوهش

هدف پژوهش حاضر، ارائه یک چارچوب تصمیم‌گیری برای اولویت‌بندی ژن‌های میزبان در فیروز کیستیک کودکان، با تمرکز بر کاربرد آن‌ها در استراتژی‌های ژن‌درمانی جهت‌دار به ریه، با استفاده از روش ترکیبی *MEREC-VIKOR* است.

پرسش اصلی آن به صورت زیر مطرح شده است:

در میان ژن‌های میزبان مرتبط با فیروز کیستیک، کدام یک از دیدگاه معیارهای بهترین گزینه برای هدف‌گیری در استراتژی‌های ژن‌درمانی جهت‌دار به ریه در کودکان مبتلا به فیروز کیستیک هستند؟

۲- پیشینه پژوهش

در سال‌های اخیر، اهمیت ارتباط موثر میان تیم درمانی و بیماران مبتلا به فیروز کیستیک و خانواده‌های آن‌ها به‌طور گسترده‌ای مورد توجه قرار گرفته است. شواهد پژوهشی حاکی از آن است که کیفیت این ارتباط تاثیر مستقیمی بر پایداری به درمان، سلامت روانی و همچنین پیامدهای بالینی دارد. با این حال، هنوز شکافی قابل توجه بین انتظارات بیماران و رویه‌های رایج در محیط‌های بالینی مشاهده می‌شود. در این راستا، یک مطالعه کیفی در پنج مرکز تخصصی فیروز کیستیک در آمریکا انجام شد تا نیازها و ترجیحات ارتباطی را از دید بیماران، خانواده‌ها و پزشکان بررسی کند. نتایج این پژوهش چهار محور کلیدی را به‌عنوان حوزه‌های اصلی بهبود ارتباط شناسایی نمود: نیازهای روانی-اجتماعی، گذرهای تحولی در مراحل بیماری، مشارکت فعال در فرایند تصمیم‌گیری درمانی و آموزش موثر ارتباطی [8].

از سوی دیگر، از منظر درمانی، ژن‌درمانی به‌عنوان یک رویکرد بالقوه اصلاح‌کننده علت بنیادین بیماری مطرح شده است. از دیدگاه نظری، جایگزینی ژن *CFTR* در دوران نوزادی می‌تواند ظهور و پیشرفت عوارض فیروز کیستیک را به‌طور چشمگیری کاهش دهد. با این وجود، موفقیت بالینی این روش به شدت وابسته به عواملی مانند انتخاب وکتور مناسب و روش موثر تحویل آن است. تاکنون، وکتورهای ویروسی مانند آدنوویروس‌ها^۱ و ویروس‌های وابسته به آدنو^۲ مورد بررسی گسترده قرار گرفته‌اند. اگرچه نسل‌های جدید آدنوویروس‌ها از بهبودهایی برخوردار شده‌اند، همچنان با محدودیت‌های ناشی از پاسخ ایمنی هم‌مورال مواجه‌اند. از طرفی، ویروس‌های وابسته به آدنو ایمنی بالاتری دارند، اما با چالش‌هایی همچون ظرفیت

¹Adenoviruses (Ad)

²Adeno-Associated Viruses (AAV)

پایین بارگیری ژن و دشواری در کنترل دقیق بیان ژن روبرو هستند. در مقابل، سیستم‌های غیرویروسی مانند لیپوزوم‌های کاتیونی از نظر ایمنی مطلوب‌تر ظاهر شده‌اند، اما کارایی ترانسفکشن آن‌ها پایین‌تر گزارش شده است. در این میان، پیشرفت در روش‌های تحویل آئروسلی، امیدهای جدیدی برای هدف‌گیری کارآمدتر و موضعی‌تر در مجاری هوایی مرکزی ایجاد کرده است [9].

با وجود این پیشرفت‌ها، و پس از شناسایی ژن *CFTR* در سال ۱۹۸۹ و انجام ده‌ها کارآزمایی بالینی طی دو دهه گذشته که عمدتاً بر اثبات ایمنی و امکان‌سنجی فنی تمرکز داشتند هنوز درمانی ژن‌درمانی ماندگار و کارآمد برای فیروز کیستیک به‌صورت بالینی تایید نشده است. از میان این کارآزمایی‌ها، تنها یک مطالعه منتشر شده با قدرت آماری کافی برای ارزیابی بهبود عملکرد ریوی، از وکتور *AAV2-CFTR* استفاده کرد. همچنین، در پاییز ۲۰۱۴، کنسرسيوم بریتانیایی اولین کارآزمایی بالینی با وکتور غیرویروسی و دوزدهمی مکرر را به‌منظور بررسی فواید بالینی تکمیل نمود. اخیراً، موفقیت‌های قابل توجه داروهای تعدیل‌کننده *CFTR* و همچنین پیشرفت‌های ژن‌درمانی در سایر بیماری‌های تک‌ژنی، علاقه دوباره‌ای به توسعه درمان‌های ژنی موثر برای فیروز کیستیک برانگیخته‌اند [9].

تاکنون، هیچ محصول ژن‌درمانی برای فیروز کیستیک توسط سازمان غذا و داروی آمریکا^۱ (*FDA*) تایید نشده است، هرچند نوآوری‌های اخیر در طراحی ناقل‌های ژن، امید به تحقق این رویکرد درمانی را زنده نگه داشته‌اند [10]. ریه به‌عنوان بافت هدف اصلی، چالش‌هایی پیچیده‌تر از پیش‌بینی‌های اولیه ایجاد کرده و منجر به بازنگری جدی در کارایی و محدودیت‌های ناقل‌های رایج انتقال ژن راه هوایی^۲ شده است. در این زمینه، یکی از مهم‌ترین دستاوردهای اخیر، توسعه ناقل‌های لنتی‌ویروسی موثر در ترانسداکسیون بافت ریوی است؛ با این حال، پیش از استفاده بالینی گسترده از این ناقل‌ها، نیاز است که ایمنی آن‌ها به‌صورت جامع ارزیابی شود و همچنین روش‌های مقیاس‌پذیر تولید آن‌ها بهبود یابد [5].

با توجه به تنوع گسترده ناقل‌های ژنی (ویروسی، غیرویروسی، لنتی‌ویروسی)، روش‌های تحویل (آئروسلی، داخل ریوی، مستقیم به ریه) و معیارهای ارزیابی عملکرد (مانند ایمنی، کارایی ترانسفکشن، ظرفیت بارگیری ژن، مقیاس‌پذیری تولید، هزینه و پاسخ ایمنی)، انتخاب بهترین گزینه درمانی دیگر یک تصمیم‌گیری ساده نیست. بلکه یک مساله تصمیم‌گیری چندمعیاره محسوب می‌شود که در آن معیارهای کمی (مانند درصد بهبود عملکرد ریوی، میزان بیان ژن) و کیفی (مانند پذیرش بیمار، سهولت اجرا، پتانسیل بالینی) هم‌زمان باید در نظر گرفته شوند.

در این پژوهش، با ترکیب روش‌های *MEREC* و *VIKOR*، سعی می‌شود تا با رویکردی نوین، به اولویت‌بندی ژن‌های میزبان در فیروز کیستیک کودکان، با تمرکز بر کاربرد آن‌ها در استراتژی‌های ژن‌درمانی جهت‌دار به ریه پرداخت.

در این پژوهش، از ترکیب دو روش *MEREC* (برای وزن‌دهی) و *VIKOR* (برای رتبه‌بندی) برای تعیین اولویت‌بندی فعالیت‌های پژوهش‌سرا استفاده می‌شود. ترکیب این دو روش نسبت به روش *VIKOR* تنها، معتبرتر است زیرا در روش *VIKOR*، معمولاً وزن معیارها، به صورت ذهنی توسط تصمیم‌گیرنده یا روش‌هایی مانند آنتروپی شانون و *AHP*، به‌دست آورده می‌شود که ممکن است تحت سوگیری تصمیم‌گیرندگان یا عدم‌دقت کافی قرار بگیرد. همچنین ترکیب *MEREC* و *VIKOR* در این موضوع، از ترکیب *MEREC* و *TOPSIS* نیز می‌تواند معتبرتر باشد، چرا که در ترکیب *MEREC* و *TOPSIS* گزینه‌ها را بر اساس فاصله از گزینه‌ایده‌آل مثبت و منفی می‌سنجد و در مسائلی که نیاز به تعادل و مصالحه بین معیارهاست، ممکن است به خوبی پاسخگو نباشد.

۱-۲- نوع و روش‌شناسی پژوهش

پژوهش حاضر از نظر هدف، کاربردی است؛ زیرا به دنبال ارائه یک چارچوب تصمیم‌گیری برای اولویت‌بندی ژن‌های میزبان در طراحی استراتژی‌های ژن‌درمانی جهت‌دار به ریه در کودکان مبتلا به فیروز کیستیک می‌باشد. از نظر روش گردآوری و تحلیل داده‌ها، این پژوهش در زمره تحقیقات توصیفی-تحلیلی با رویکرد تصمیم‌گیری چندمعیاره قرار می‌گیرد. به‌منظور اولویت‌بندی ژن‌های کاندید، از ترکیب دو روش *MEREC* (برای وزن‌دهی) و *VIKOR* (برای رتبه‌بندی) استفاده شده است. این ترکیب روش‌شناختی ضمن کاهش سوگیری‌های ناشی از نظرات کارشناسی،

¹ Food and Drug Administration (FDA)

² Gene Transfer Airway (GTA)

امکان یکپارچه‌سازی شواهد چندحوزه‌ای شامل داده‌های ژنتیکی سلولی، ملاحظات فنی ژن‌درمانی و شاخص‌های بالینی را فراهم آورده و دقت در انتخاب بهترین اهداف ژنتیکی را افزایش می‌دهد.

۲-۲- گام‌های اجرایی روش MEREC

گام‌های روش MEREC به‌صورت زیر است:

گام ۱- تشکیل ماتریس تصمیم: یک ماتریس تصمیم در این مرحله ساخته می‌شود که امتیاز هر گزینه را در مورد هر معیار نشان می‌دهد.

گام ۲- نرمال‌سازی ماتریس تصمیم: در این روش از نرمال‌سازی خطی برای بی بعد کردن عناصر ماتریس تصمیم استفاده می‌شود.

گام ۳- محاسبه عملکرد کلی هر گزینه: در این بخش یک اندازه‌گیری لگاریتمی با وزن معیارهای برابر برای به دست آوردن عملکرد کلی گزینه‌ها در این مرحله اعمال می‌شود. برای این محاسبه از رابطه زیر استفاده می‌شود:

$$S_i = \ln \left(1 + \left(\frac{1}{m} \sum_j |\ln r_{ij}| \right) \right) \quad (1)$$

گام ۴- حذف یک به یک معیارها: در این گام با حذف هر یک از معیارها، عملکرد گزینه‌ها محاسبه می‌شود. در این مرحله از معیار لگاریتمی مشابه مرحله قبل استفاده می‌کنیم. تفاوت بین این مرحله و مرحله قبل این است که عملکرد گزینه‌ها بر اساس حذف هر معیار به طور جداگانه محاسبه می‌شود. بنابراین، ما مجموعه‌ای از عملکردهای مرتبط با m معیارها را داریم. برای محاسبات این مرحله از رابطه زیر استفاده می‌شود:

$$S_{i\bar{j}} = \ln \left(1 + \left(\frac{1}{m} \sum_{j \neq k} |\ln r_{ij}| \right) \right) \quad (2)$$

گام ۵- محاسبه مجموع انحرافات مطلق: در این مرحله، اثر حذف معیار z را بر اساس مقادیر به دست آمده از مرحله ۳ و مرحله ۴ محاسبه می‌شود. E_j اثر حذف معیار z را نشان دهد. با استفاده از فرمول زیر می‌توانیم مقادیر E_j را محاسبه کنیم:

$$E_j = \sum_i |S_i - S_{i\bar{j}}| \quad (3)$$

گام ۶- محاسبه وزن نهایی: در این مرحله اوزان نهایی معیارها تعیین می‌شود. برای محاسبه وزن از رابطه زیر استفاده می‌شود:

$$W_j = \frac{E_j}{\sum_j E_j} \quad (4)$$

۲-۳- گام‌های اجرایی روش VIKOR

گام ۱- تعیین نقطه ایده آل مثبت و ضد ایده آل منفی: در این گام باید ایده آل‌های مثبت و منفی را مشخص کرد ایده آل مثبت برای معیارهای مثبت برابر با بزرگترین مقدار ستون معیار و ایده آل منفی کوچکترین درایه ستون معیار. برای معیارهای منفی بالعکس. معیارهای مثبت افزایششان باعث سود و معیارهای منفی کاهششان باعث سود می‌شود.

گام ۲- محاسبه مقادیر سودمندی (S) و تاسف (R) برای هر شاخص: مقدار سودمندی (S) بیانگر فاصله نسبی گزینه i^{th} از نقطه ایده آل و مقدار تاسف (R) بیانگر حداکثر ناراحتی گزینه i^{th} از دوری از نقطه ایده آل می‌باشد و از رابطه‌های زیر حاصل می‌شوند.

$$S_i = \sum_{j=1}^n W_j \times \frac{f_j^* - f_{ij}}{f_j^* - f_{j\bar{}}} \quad (5)$$

$$R_i = \max(S_i) \quad (6)$$

گام ۳- محاسبه شاخص ویکور (Q) برای هر گزینه: شاخص ویکور برای هر گزینه از رابطه زیر محاسبه می‌شود.

$$Q_j = v \left(\frac{S_j - S^*}{S^- - S^*} \right) + (1-v) \left(\frac{R_j - R^*}{R^- - R^*} \right) \quad (7)$$

که در آن:

$$S^* = \min S_j \quad S^- = \max S_j \quad R^* = \min R_j \quad R^- = \max R_j. \quad (8)$$

گام ۴- مرتب کردن گزینه‌ها بر اساس S ، Q و R : در گام پایانی از تکنیک ویکور، گزینه‌ها بر اساس مقادیر R ، Q ، S در سه گروه از کوچک به بزرگ مرتب می‌شوند. بهترین گزینه آن است که در هر سه مقدار رتبه برتر باشد در غیر این صورت گزینه برتر گزینه‌ای است که کوچک‌ترین Q را داشته باشد.

۲-۴- معیارهای پژوهش

معیارهای این پژوهش بر اساس مطالعات پیشین به شرح زیر است:

۱. رابطه فیزیولوژیکی با مسیر (C_1): این معیار نشان می‌دهد که ژن مورد نظر تا چه اندازه به‌طور مستقیم در مسیرهای ترشح یون و آب در سلول‌های اپی‌تلیال ریه دخیل است. هرچه این ارتباط قوی‌تر باشد، ژن از نظر مکانیسم زیستی، گزینه‌ای امیدبخش‌تر برای ژن‌درمانی محسوب می‌شود.
۲. سطح بیان ژن در سلول‌های اپی‌تلیال ریه کودکان (C_2): این معیار میزان بیان ژن را در بافت هدف (ریه کودکان مبتلا یا سالم) سنجیده و نشان می‌دهد که آیا ژن در محل مورد نیاز فعال است. ژن‌هایی که در ریه به‌طور طبیعی بیان می‌شوند، پذیرنده‌ترین بستر برای مداخلات ژن‌درمانی هستند.
۳. اندازه ژن (C_3): اندازه ژن یکی از ملاحظات فنی حیاتی در ژن‌درمانی است، زیرا وکتورهای رایج (مانند ویروس‌های وابسته به آدنو) ظرفیت محدودی را دارند. ژن‌هایی که این شرط را برآورده می‌کنند، از امکان‌پذیری فنی بالاتری در طراحی سیستم‌های ژن‌درمانی برخوردارند.
۴. پتانسیل تعدیل بالینی بیماری (C_4): این معیار ارتباط ژن با شاخص‌های بالینی کلیدی (مانند سطح التهاب ریه یا فراوانی عفونت‌های تنفسی در کودکان مبتلا به فیبروز کیستیک) را اندازه‌گیری می‌کند. هرچه شواهد بالینی قوی‌تری از ارتباط ژن با بهبود وضعیت بیماری وجود داشته باشد، ارزش درمانی آن بیشتر است.
۵. ایمنی شناختی (C_5): این معیار احتمال ایجاد پاسخ ایمنی غیرموردنظر، التهاب سیستمیک یا عوارض ناشی از بیان غیرطبیعی ژن را ارزیابی می‌کند. ژن‌هایی که پروفایل ایمنی بهتری دارند، گزینه‌های ایمن‌تری برای ژن‌درمانی محسوب می‌شوند.
۶. پایداری پوتیین هدف (C_6): نیمه‌عمر پوتیین گذشته توسط ژن، نشان‌دهنده مدت زمانی است که پوتیین در سلول فعال باقی می‌ماند. پوتیین‌های پایدارتر، اثر درمانی طولانی‌تری ایجاد کرده و نیاز به تکرار درمان را کاهش می‌دهند.
۷. غیرضروری بودن ژن برای سلول سالم (C_7): این معیار میزان ضرورت ژن برای بقای سلول‌های اپی‌تلیال سالم را سنجیده و نشان می‌دهد که آیا تغییر آن می‌تواند به سلول‌های غیرهدف آسیب بزند. ژن‌هایی که برای سلول سالم غیرضروری‌اند، از نظر ایمنی، گزینه‌های مناسب‌تری هستند.
۸. قابلیت تنظیم بیان توسط پروموتورهای بافتی (C_8): این معیار نشان می‌دهد که آیا بیان ژن را می‌توان با استفاده از پروموتورهای اختصاصی ریه به‌طور دقیق کنترل کرد. این ویژگی، دقت درمانی را افزایش داده و از اثرات جانبی خارج از هدف جلوگیری می‌کند.

۲-۵- گزینه‌های پژوهش

گزینه‌های این پژوهش بر اساس مطالعات پیشین به شرح زیر است:

جدول ۱- مطالعات پیشین.

Table 1- Previous studies.

ژن	نام انگلیسی	نام فارسی
CFTR 1	Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator	سی‌اف‌تی‌آر
SLC26A9 2	Solute carrier family 26 member 9	اس‌ال‌سی ۲۶ ای ۹
SCNN1A 3	Sodium channel epithelial 1 alpha subunit	اس‌سی‌ان‌ا ۱ آلفا
TGFB1 4	Transforming growth factor beta 1	تی‌جی‌اف‌بی ۱
IL1B 5	Interleukin 1 beta	اینترلوکین ۱ بتا

جدول ۱- ادامه.

Table 1- Continued.

ژن	نام انگلیسی	نام فارسی	ژن
6	HSP90AA1	Heat shock protein 90 alpha family class a member 1	اچ‌اس‌پی ۹۰ آلفا
7	NFE2L2	Nuclear factor erythroid 2-related factor 2	ان‌اف‌ئی ۲ ال ۲ (ان‌آراف ۲)
8	SIRT1	Sirtuin 1	سیرتوئین ۱
9	ACE2	Angiotensin-converting enzyme 2	آنژیوتانسین کانورتینگ آنزیم ۲
10	MAPK14	Mitogen-Activated protein kinase 14	مپ کیناز ۱۴ (بی ۳۸ آلفا)
11	UBQLN1	Ubiquilin 1	یوبیکولین ۱
12	ANO1	Anoctamin 1	آنوکتامین ۱
13	FOXA2	Forkhead box A2	فورک‌هد باکس ای ۲
14	ATG5	Autophagy-related 5	اتوفازی-ریلیتد ۵
15	SERPINA1	Serpin family a member 1	سرپین ای ۱ (آلفا-۱-آنتی‌تریپسین)

۳- تجزیه و تحلیل داده‌ها

۳-۱- ابزار گردآوری داده‌ها و جامعه آماری

جامعه آماری این پژوهش برای تشکیل ماتریس تصمیم، پنجاه نفر از اهل خبره (از دانشجویان رشته میکروبیولوژی دانشگاه آزاد اسلامی ساوه) است. پرسشنامه‌ای که ستون آن‌ها معیارها و سطرهای آن‌ها گزینه‌ها هستند، در اختیار آن‌ها گذاشته شد. این پرسشنامه دارای مقدار آلفای کرونباخ ۰.۷۳ است که نشان‌دهنده‌ی پایایی مناسب پرسشنامه است. ماتریس تصمیم این پژوهش به صورت **جدول ۲** به تحریر درآمده است.

جدول ۲- ماتریس تصمیم.

Table 2- Decision matrix.

ژن (گزینه)	(C ₁)	(C ₂)	(C ₃)	(C ₄)	(C ₅)	(C ₆)	(C ₇)	(C ₈)
CFTR	9	9	3	9	5	6	8	7
SLC26A9	8	7	4	7	3	7	4	6
SCNN1A	7	8	4	6	4	6	6	6
TGFB1	5	6	5	6	7	5	9	5
IL1B	4	7	3	5	8	4	2	4
HSP90AA1	5	6	6	5	6	8	8	5
NFE2L2	6	7	5	7	4	7	5	7
SIRT1	6	6	5	6	5	7	6	6
ACE2	7	8	6	6	5	6	7	7
MAPK14	5	6	6	5	7	5	8	5
UBQLN1	5	5	5	4	5	6	6	4
ANO1	8	8	5	7	4	7	3	7
FOXA2	7	9	5	7	4	7	8	8
ATG5	5	6	5	5	6	6	9	5
SERPINA1	6	8	3	7	5	8	3	7

۳-۱-۳- محاسبه وزن معیارها

وزن معیارها در مسایل تصمیم‌گیری چند معیاره عناصر اساسی هستند که می‌توانند به‌طور قابل‌توجهی بر نتایج تاثیر بگذارند. برای جلوگیری از سوگیری‌های ناشی از قضاوت‌های انسانی، در این پژوهش از روش *MEREC* برای وزن‌دهی استفاده شده است.

ابتدا ماتریس تصمیم را نرمال (بی‌مقیاس) می‌کنیم. ماتریس نرمال شده، به صورت **جدول ۳** به رشته تحریر درآمده است.

جدول ۳- ماتریس نرمال شده.

Table 3- Normalized matrix.

C8	C7	C6	C5	C4	C3	C2	C1	Gene
0.875	0.25	0.75	0.6	1	1	1	1	CFTR
0.75	0.5	0.875	1	0.777778	0.75	0.777778	0.888889	SLC26A9
0.75	0.333333	0.75	0.75	0.666667	0.75	0.888889	0.777778	SCNN1A
0.625	0.222222	0.625	0.428571	0.666667	0.6	0.666667	0.555556	TGFB1
0.5	1	0.5	0.375	0.555556	1	0.777778	0.444444	IL1B
0.625	0.25	1	0.5	0.555556	0.5	0.666667	0.555556	HSP90AA1
0.875	0.4	0.875	0.75	0.777778	0.6	0.777778	0.666667	NFE2L2
0.75	0.333333	0.875	0.6	0.666667	0.6	0.666667	0.666667	SIRT1
0.875	0.285714	0.75	0.6	0.666667	0.5	0.888889	0.777778	ACE2
0.625	0.25	0.625	0.428571	0.555556	0.5	0.666667	0.555556	MAPK14
0.5	0.333333	0.75	0.6	0.444444	0.6	0.555556	0.555556	UBQLN1
0.875	0.666667	0.875	0.75	0.777778	0.6	0.888889	0.888889	ANO1
1	0.25	0.875	0.75	0.777778	0.6	1	0.777778	FOXA2
0.625	0.222222	0.75	0.5	0.555556	0.6	0.666667	0.555556	ATG5
0.875	0.666667	1	0.6	0.777778	1	0.888889	0.666667	SERPINA1

در این پژوهش جدول عملکرد کلی گزینه‌ها در جدول ۴ ذکر شده است.

جدول ۴- عملکرد کلی گزینه‌ها.

Table 4- Overall performance of options.

ژن	عملکرد اولیه (s_i)
CFTR	0.254481
SLC26A9	0.225386
SCNN1A	0.320624
TGFB1	0.500845
IL1B	0.406894
HSP90AA1	0.471848
NFE2L2	0.308399
SIRT1	0.385081
ACE2	0.37608
MAPK14	0.519373
UBQLN1	0.492223
ANO1	0.218926
FOXA2	0.302044
ATG5	0.489099
SERPINA1	0.205426

در این پژوهش، گام ۴ به صورت، جدول ۵ ذکر شده است.

جدول ۵- گام چهارم.

Table 5- Fourth step.

Gene Name	Column 1	Column 2	Column 3	Column 4	Column 5	Column 6	Column 7	Column 8
CFTR	0.286074	0.286074	0.286074	0.286074	0.229694	0.254714	0.125000	0.271640
SLC26A9	0.240666	0.225557	0.221402	0.225557	0.253806	0.238896	0.173870	0.221402
SCNN1A	0.333671	0.347243	0.329943	0.317772	0.329943	0.329943	0.242979	0.329943

جدول ۵- ادامه.
Table 5- Continued.

Gene Name	Column 1	Column 2	Column 3	Column 4	Column 5	Column 6	Column 7	Column 8
TGFB1	0.506227	0.521805	0.512832	0.521805	0.483627	0.516318	0.424039	0.516318
IL1B	0.377088	0.430468	0.453543	0.398716	0.360301	0.388562	0.453543	0.388562
HSP90AA1	0.473199	0.489295	0.463777	0.473199	0.463777	0.524190	0.399479	0.483627
NFE2L2	0.303748	0.319870	0.292577	0.319870	0.316090	0.332016	0.248384	0.332016
SIRT1	0.391309	0.391309	0.381079	0.391309	0.381079	0.417237	0.322007	0.402622
ACE2	0.396011	0.408767	0.352603	0.381079	0.370744	0.392508	0.294773	0.407271
MAPK14	0.527261	0.542517	0.518338	0.527261	0.505137	0.537143	0.457560	0.537143
UBQLN1	0.496420	0.496420	0.503090	0.476825	0.503090	0.522182	0.450983	0.487216
ANO1	0.233392	0.233392	0.187912	0.218171	0.213986	0.231609	0.200308	0.231609
FOXA2	0.312686	0.338609	0.285194	0.312686	0.308879	0.324919	0.186440	0.338609
ATG5	0.492864	0.508650	0.499558	0.492864	0.483627	0.518717	0.409523	0.503090
SERPINA1	0.184571	0.218171	0.231609	0.202716	0.171977	0.231609	0.184570	0.216361

در این پژوهش در جدول ۶ مطرح شده‌اند.

جدول ۶- E_j.
Table 6- E_j.

E _j	معیار
0.18908	C1
0.281415	C2
0.251313	C3
0.12896	C4
0.227234	C5
0.320495	C6
0.996572	C7
0.245345	C8

در این پژوهش، وزن‌ها در جدول ۷ ذکر شده است.

جدول ۷- وزن‌ها.
Table 7- Weights.

معیار	وزن
C1	0.07161
C2	0.10658
C3	0.095179
C4	0.048841
C5	0.08606
C6	0.121381
C7	0.37743
C8	0.092919

۲-۳- رتبه‌بندی گزینه‌ها

جدول ۸ رتبه‌بندی گزینه‌ها را بر اساس Q , R , S را بیان می‌کند.

جدول ۸- رتبه بندی گزینه‌ها.
Table 8 - Ranking of options.

رتبه	ژن	Q	S	R
1	SERPINA1	0.0000	0.3030	0.1073
2	ANO1	0.0200	0.3220	0.1073
3	SLC26A9	0.0958	0.3035	0.1078
4	IL1B	0.1025	0.3069	0.1203
5	NFE2L2	0.1250	0.3285	0.1132
6	FOXA2	0.1750	0.3762	0.1548
7	SIRT1	0.2300	0.3872	0.1429
8	ACE2	0.2450	0.4031	0.1548
9	HSP90AA1	0.2900	0.4325	0.2137
10	SCNN1A	0.4000	0.4563	0.2157
11	UBQLN1	0.3800	0.4537	0.1887
12	CFTR	0.4370	0.4418	0.3235
13	MAPK14	0.4400	0.4719	0.2137
14	ATG5	0.4800	0.4853	0.2400
15	TGFB1	0.5000	0.5308	0.3019

۴- نتیجه گیری

یافته‌های این پژوهش نشان می‌دهد که انتخاب ژن هدف در ژن درمانی فیروز کیستیک نباید صرفاً بر اساس نقش زیستی صورت گیرد، بلکه باید در چارچوبی جامع و چندبعدی ارزیابی شود که عامل‌های فنی، بالینی، ایمنی شناختی و زیست‌شناختی را به صورت متوازن در نظر بگیرد. با به کارگیری چارچوب تصمیم‌گیری چندمعیاره ترکیبی *MEREC-VIKOR*، ژن *SERPINA1* (کدکننده آلفا-۱-آنتی‌تریپسین) به عنوان بهترین گزینه هدف برای ژن درمانی جهت دار به ریه در کودکان مبتلا به فیروز کیستیک شناسایی شد. این یافته، علی‌رغم اهمیت بالای *CFTR* از منظر پاتوفیزیولوژیک، حاکی از آن است که *CFTR* به دلیل محدودیت‌های فنی (مانند اندازه بزرگ ژن)، پروفایل ایمنی شناختی زیربهبوده و حاشیه ایمنی پایین، در شرایط فعلی، گزینه‌ای کمتر بهینه برای ژن درمانی محسوب می‌شود.

وزن‌دهی به روش *MEREC* نیز نشان داد که معیار «غیرضروری بودن ژن برای سلول سالم» با وزن ۳۷۷/۰، قوی‌ترین تاثیر را در فرایند تصمیم‌گیری دارد؛ این امر بیانگر اولویت بالای ایمنی در طراحی درمان‌های ژنی برای بیماری‌های مزمن کودکان است، جایی که هرگونه آسیب به بافت سالم می‌تواند پیامدهای دوران طولانی داشته باشد. به دنبال آن، معیارهای «پایداری پوتیین» و «سطح بیان در ریه کودکان» به ترتیب با وزن‌های ۱۲۱/۰ و ۱۰۷/۰، دومین و سومین عوامل کلیدی در اولویت بندی ژن‌ها بودند.

منابع

- [1] Elborn, J. S. (2016). Cystic fibrosis. *Lancet*, 388(10059), 2519–2531. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00576-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00576-6)
- [2] Naji, T., & Asghari, M. (2018). Laboratory diagnosis of cystic Fibrosis. *Iranian journal of laboratory diagnosis*. (In Persian). <https://www.magiran.com/volume/136987>
- [3] Hassan Aghaei, N., & Baroni, F. (2022). *New treatments for cystic fibrosis*. The fourth national biology conference, Payam Noor University, Estahban Branch (In Persian). <https://isnac.ir/XEBZ-GECAE>
- [4] Bell, S. C., Mall, M. A., Gutierrez, H., Macek, M., Madge, S., Davies, J. C., ... & Ratjen, F. (2020). The future of cystic fibrosis care: A global perspective. *The lancet respiratory medicine*, 8(1), 65–124. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30337-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30337-6)
- [5] Griesenbach, U., & Alton, E. W. F. W. (2013). Moving forward: Cystic fibrosis gene therapy. *Human molecular genetics*, 22(R1), 52-58. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddt372>
- [6] Ghanbari Hassan Kiadeh, S., & Mohammadzadeh, A. (1397). Studying the treatment process of common mutations in cystic fibrosis through gene therapy. *The second international conference on new technologies in science*. Amol, Iran. Civilica. (In Persian). <https://civilica.com/doc/899407/>
- [7] Maule, G., Arosio, D., & Cereseto, A. (2020). Gene therapy for cystic fibrosis: Progress and challenges of genome editing. *International journal of molecular sciences*, 21(11). <https://doi.org/10.3390/ijms21113903>
- [8] Cooley, L., Hudson, J., Potter, E., Raymond, K. F., George, C., & Georgiopoulos, A. M. (2020). Clinical communication preferences in cystic fibrosis and strategies to optimize care. *Pediatric pulmonology*, 55(4), 948–958. <https://doi.org/10.1002/ppul.24655>
- [9] Griesenbach, U., Pytel, K. M., & Alton, E. W. F. W. (2015). Cystic fibrosis gene therapy in the UK and elsewhere. *Human gene therapy*, 26(5), 266–275. <https://doi.org/10.1089/hum.2015.027>
- [10] Cooney, A. L., McCray Jr, P. B., & Sinn, P. L. (2018). Cystic fibrosis gene therapy: Looking back, looking forward. *Genes*, 9(11), 538. <https://doi.org/10.3390/genes9110538>