

نشریه فارماکوژنومیک

وفناوری‌های
امیکس



فصلنامه پزشکی / سال چهارم / شماره یازدهم / قیمت: ۱۵۰۰۰۰ ریال / بهار ۱۴۰۱ - شماره شاپا ۷۲۳۶-۲۶۷۶



ژنوم شما بر نحوه پاسخگویی به داروها مؤثر است.



صاحب امتیاز:

شرکت دانش بنیان گروه توسعه فناوری پزشکی آمیتیس ژن

مدیر مسئول: دکتر رویا امیری نژاد

سرمدیر: مهندس سیده نیره مصلحی

مدیر اجرایی و طراح: فاطمه محمدی پور

طراح: فاطمه محمدی پور

صفحه آرا: فریبا دولت آبادی

ویراستاری و ارزیابی مقالات: زهرا انتشاری

اعضای هیئت تحریریه در کارگروه‌ها (به ترتیب حروف الفبا):
دکتر محمدرضا اکبری، دکتر ملیحه انتظاری،
دکتر ناصر پارسا، دکتر سلام حیدری نژاد، دکتر عادل
حیدری نژاد، دکتر علی اصغر رحیمی، دکتر رضا رفوگران،
دکتر ندا سرای گرد افشاری، دکتر حسن سعادت، دکتر رضا
شیرکوهی، دکتر محمد علی صارمی، دکتر جمشید مولایی،
دکتر بهار نقوی، دکتر رضا نکوئیان، دکتر مجید نیک پی،
دکتر سید مسعود هوشمند، دکتر محمود یعقوبی

شماره تماس: ۸۸۹۸۵۲۹۳ (۰۲۱)

آدرس: تهران، ابتدای خیابان ایتالیا، پلاک ۲، طبقه ۱، واحد ۱

وب سایت: WWW.PGOTjournal.com

ایمیل: info@PGOTJournal.com



فهرست مطالب:

ترکیبی از Genome-Wide پلی مورفیسم های و Copy Number Variations در فارماکوژن در کره ای ها..... ۴
مرور سیستماتیک بر فارماکوژنتیک ضد انعقاد های خوراکی..... ۱۲
بررسی سیستماتیک مداخلات فارماکوژنتیک برای بهبود نتایج درمان در بیماران مبتلا به چند بیماری با مصرف چندین دارو به صورت همزمان ۲۲
استفاده از توالیابی طولانی برای روشن کردن مسائل اساسی و پیچیده فارماکوژنومیک ۳۶
بررسی وضعیت متابولیزه کننده ی CYP2C19 بر پاسخ SSRI در یک مطالعه ی گذشته نگر برای مطالعه ژنتیک افسردگی استرالیا..... ۴۶

ترکیبی از Genome-Wide پلی مورفیسم های و Copy Number Variations در فارماکوژن در کره ای ها

چکیده:

برای پیش بینی فنوتیپ ها و اجرای پزشکی دقیق، آنالیز ترکیبی واریانت های تک نوکلئوتیدی (SNVs) ژنوتیپ و تغییرات تعداد کپی (CNVs) مورد نیاز است. هدف از این مطالعه کشف SNV ها یا CNV های رایج و بررسی تکرارهای ترکیبی SNVs و CNVs در فارماکوژن ها با استفاده از مطالعه ژنوم و اپیدمیولوژی کره ای (KoGES) یک پروژه کنسرسیومی بود. ژنوتیپ ها (N = ۷۲۲۹۹) و داده های CNV (N = ۱۰۰۰) توسط موسسه ملی بهداشت کره و مراکز کنترل و پیشگیری از بیماری های کره ارائه شده است. فراوانی آللی SNVs، CNVs و SNVs ترکیبی با CNVs محاسبه شد و آنالیز هاپلوتاپ انجام شد. CYP2D6 rs1065852 شایع ترین واریانت آلل (۴۸.۲۳٪) بود. در مجموع وجود ۸۴۵۴ بلوک هاپلوتاپ در ۱۸ فارماکوژن تخمین زده شد. DMD بالاترین تکرار را برای (۶۴.۵۲٪) Gene gain نشان داد در حالی که TPMT بالاترین تکرار را برای gene loss (۵۱.۸۰٪) داشت. افزایش CNVs واریانت CYP4F2 در ۲۲ نمونه مشاهده شد که ۱۳ نمونه از آن ها ناقل با افزایش 3 * CYP4F2 بودند. در مورد TPMT، تقریباً نیمی از شرکت کنندگان دیپلوتاپ 1*1*TPMT را از دست دادند. تکرار SNVs و CNVs در فارماکوژن ها با استفاده از مطالعه انجمن گسترده ژنوم مبتنی بر کوهورت کره ای تعیین شد.

مقدمه:

کاملاً ثابت شده است که تنوع ژنتیکی انسان برای درک بافت شناسی جمعیت، تنوع در حساسیت به بیماری، و پاسخ درمانی یا واکنش های نامطلوب به داروها



غزل قجری^۱

۱- کارشناسی ارشد سلولی مولکولی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران
پژوهشگر مرکز تحقیقات پزشکی شخصی آمیتیس زن



طور کامل مشخص نشده است. روش‌های سنتی زمان بر و کار فشرده هستند و تعداد زیادی شرکت کننده مورد نیاز است.

مطالعه ژنوم و اپیدمیولوژی کره (KoGES) یک پروژه کنسرسیومی است که به عنوان یک مطالعه اپیدمیولوژیک ژنوم برای جامعه تحقیقاتی با پایگاه داده سلامت و بانک زیستی برای کمک به بررسی مطالعات مدل مبتنی بر جمعیت و ژن-محیط کره ایجاد شده است. از آنجایی که این مجموعه داده شامل مجموعه قابل توجهی از داده‌های SNV و CNV از نمونه‌های بافت طبیعی و خون است، KoGES برای مطالعات فارماکوژنومیک ترکیبی مناسب است. بنابراین، این مطالعه با هدف کشف SNV ها و CNV ها و بررسی تکرارهای همراه SNVs و CNV در فارماکوژن ها در جمعیت کره ای با استفاده از این مجموعه داده عمومی عظیم انجام شد.

مواد و روش‌ها:

نمونه‌های مورد مطالعه

نمونه‌های مورد مطالعه از مطالعه Ansan (N=5836) و Ansung (N=58701)، گروه Health Examinee (N = 58701)، و مطالعه انجمن بیماری‌های قلبی عروقی (N = 8105) انتخاب شدند که KoGES را تشکیل می‌دهد. داده‌های اپیدمیولوژیک توسط موسسه ملی بهداشت کره، مراکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌های کره ارائه شده است. اطلاعات اجتماعی-دموگرافیک، تاریخچه پزشکی، وضعیت سلامت و سابقه خانوادگی بیماری توسط مصاحبه‌کنندگان آموزش دیده با استفاده از پرسشنامه‌های ساختاریافته جمع‌آوری شد. تمام معاینات فیزیکی توسط متخصصان بهداشتی که برای پیروی از پروتکل‌های استاندارد آموزش دیده بودند، انجام شد. شرکت کنندگانی که سرطان داشتند از آنالیز حذف شدند. همه افراد بالغ میانسال بین ۴۰ تا ۶۹ سال بودند. همه شرکت کنندگان در مطالعه رضایت آگاهانه کتبی ارائه کردند.

فارماکوژن‌ها

ژن‌های مرتبط با فارماکوژنومیک توسط خلاصه‌های فارماکوژن بسیار مهم در پایگاه دانش فارماکوژنومیک (از مارس ۲۰۲۰) و دستورالعمل کنسرسیوم اجرای

مهم است. SNVs گسترده‌ترین شکل بررسی شده از تغییرات ژنتیکی هستند و چندین SNV با حساسیت به بیماری و پاسخ دارویی مرتبط هستند. بنابراین، مطالعات genome-wide association (GWA) منجر به شناسایی چندین وریده‌ی ژنتیکی شده است که با ویژگی‌هایی مانند شاخص توده بدن، رنگ پوست، توزیع چربی و میزان فیلتراسیون گلومرولی، و با بیماری‌هایی مانند بیماری‌های خودایمنی و کبد چرب غیر الکلی مرتبط هستند.

علاوه بر این، این مارکرهای SNV از مطالعات GWA می‌توانند در تحقیقات فارماکوژنومیک به عنوان ابزاری برای پیش‌بینی مستقیم پاسخ‌های بین فردی به داروها استفاده شوند. تحقیقات با موفقیت لوکوس واریانت‌های ژنتیکی مرتبط با پاسخ به مهارکننده‌های فاکتور نکروز تومور، داروهای ضدافسردگی و داروهای ضد روان‌پریشی و با واکنش‌های نامطلوب ناشی از داروها، مانند سرکوب میلوپوئیزی ناشی از تیوپورین، میوپاتی ناشی از استاتین، و حساسیت بیش از حد ناشی از کاربامازپین را شناسایی کرده است. این تغییرات ژنتیکی ساختار و عملکرد پروتئین‌هایی مانند آنزیم‌های متابولیزه‌کننده دارو، انتقال‌دهنده‌های دارو، گیرنده‌ها و اهداف پاسخ را تغییر می‌دهند که در مجموع به عنوان فارماکوژن شناخته می‌شوند.

تخمین زده شد که تغییرات CNVs در حدود ۹.۵ درصد از ژنوم مرجع انسان رخ می‌دهد و دارای توزیع غیر تصادفی است. وقتی دو ژنوم انسانی با یکدیگر مقایسه می‌شوند، CNVها حداقل پنج برابر جفت‌های پایه متغیر در مقایسه با SNVها تشکیل می‌دهند. مانند SNVها، CNVها بر استعداد ابتلا به سرطان و همچنین بیماری‌های عصبی و بیماری‌های روانی تأثیر می‌گذارند. علیرغم اهمیت بالینی آنها، CNVها در مقایسه با SNVها مورد مطالعه قرار نگرفته‌اند. این ممکن است به این دلیل باشد که تشخیص CNVها دشوارتر است و CNVها فقط با فرکانس تکرارهای پایین تا متوسط رخ می‌دهند. با این حال، برای پیش‌بینی فنوتیپ‌ها و اجرای پزشکی دقیق، آنالیز ترکیبی از ژنوتیپ SNVs با CNVs مورد نیاز است. مطالعات متعددی برای شناسایی هر دو CNV و SNV در CYP2D6 انجام شده است. با این حال، اطلاعات CNV یکپارچه با پلی مورفیسم در فارماکوژن هنوز به

الگوریتم، آستانه‌های (thresholds) مختلف T، از ۳ تا ۸ را آزمایش کردیم. کشف CNV با چندین پارامتر برای یافتن بهترین پارامترها با استفاده از مناطق CNV شناخته شده آزمایش شد. در نتیجه، ما بهترین پارامتر را با تطابق بالا با مناطق شناخته شده CNV با $T = 4.5$ ، آلفا = 0.2 ، و $MinSegLen = 6$ انتخاب کردیم. مناطق CNV با طول بیشتر از 50 جفت باز برای آنالیز بیشتر گنجانده شدند. برش نسبت $\log 2 \pm 0.25$ برای تعریف افزایش و کاهش تعداد کپی و برش‌های ± 0.8 به ترتیب برای تعریف امپلیفیکیشن و حذف استفاده شد.

تحلیل داده‌ها

متغیرهای طبقه‌بندی شده مانند جنسیت و وقوع واریانت‌ها در درصد و فراوانی ارائه شده است. متغیرهای پیوسته مانند سن با تغییرات متوسط و استاندارد ارائه شده است. آزمون مربع کای با یک درجه آزادی برای آزمایش خروج از HWE برای هر واریانت استفاده شد. داده‌ها با PLINK ۱.۹ یا R (نسخه ۳.۶.۳) آنالیز شدند. تجزیه و تحلیل عدم تعادل پیوند بین جفت SNVs برای شناسایی هاپلوتیپ انجام شد. تخمین بلوک‌های هاپلوتیپ و فرکانس آنها با PLINK و Haploview انجام شد.

نتایج

ویژگی‌های جمعیت مورد مطالعه

برای مطالعه KCHIP، از میان مطالعه Ansan و HEXA ($N = 58701$)، Ansong ($N = 5493$) و CAVAS ($N = 8105$)، پس از حذف بیماران مبتلا به سرطان، ۵۱۸۲ نفر از افراد مورد مطالعه Ansan و ۵۵،۹۵۵ نفر از Ansong، ۷۸۹۰ نفر از HEXA و ۷۸۹۰ نفر از CAVAS باقی ماند. برای داده‌های ۹۴۵ CNV، ۶۱۴ بیمار مبتلا به سرطان باقی ماندند. از میان آنها، ۶۱۴ نفر دارای داده‌های SNV و CNV بودند. مشخصات افراد از داده‌های SNV و CNV در جدول ۱ ارائه شده است. میانگین سنی افراد دارای داده‌های SNV و CNV به ترتیب $54/08$ و $54/05$ سال بود. فراوانی افراد زن (63.78%) در داده‌های SNV بیشتر از افراد مرد (36.22%) بود، در حالی که فراوانی افراد زن (49.95%) در داده‌های CNV مشابه افراد مرد (50.05%) بود.

فارماکوژنتیک بالینی (CPIC) (از مارس ۲۰۲۰) انتخاب شدند. ژن‌های اعلامی از طرف سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) موجود در جدول بیومارکرهای فارماکوژنومیک در برچسب‌های دارو (از مارس ۲۰۲۰) گنجانده نیز شد. در مجموع ۱۹۱ ژن مورد آنالیز واقع شد و در فهرست قرار گرفتند.

جمع آوری داده‌ها و پیش پردازش

ژنوتیپ‌ها ($N = 72299$) و داده‌های ($N = 1000$) CNV توسط KCDC ارائه شد. این ژنوتیپ‌ها حاصل پروژه BioBank Array کره هستند که برای جمعیت کره بهینه شده است. یک آرایه KCHIP در مجموع شامل 833535 SNV برای کروموزوم‌های اتوزومی است. کیفیت داده کنترل شد و برای آنالیز همراه با داده‌های فاز ۳ ژنوم ۱۰۰۰ به عنوان پانل مرجع با استفاده از ShapeIT v2 و IMPUTE v2 استفاده شد. نرخ مفقود شدن SNV بیشتر از 0.05 ، SNVs با فرکانس آلی جزئی کمتر از 0.01 ، یا تعادل هاردی واینبرگ (HWE) با P کمتر از 10^{-6} بر اساس روش‌های کنترل کیفیت استاندارد حذف شدند. موقعیت SNV با استفاده از بسته Bioconductor BiomaRt R با ژنوم مرجع انسانی hg19 تراز شد. به ازای هر ژن، 10kb باز به هر دو ناحیه‌ی بالا دست و پایین دست محل تعیین شده ژن اضافه شد. داده‌های CNV هزار نفر از مطالعه Ansan و Ansong تهیه شد. ژنوتایپینگ داده‌های CNV با آرایه هیبریداسیون ژنومی مقایسه‌ای NimbleGen HD2 $3 \times 720\text{K}$ (aCGH) (Roche NimbleGen، مدیسون، WI، ایالات متحده آمریکا) انجام شد. برای آنالیز ترکیبی ژنوتیپ‌ها و CNVs، واریانت‌های دوتایی ژن-دارو از CPIC برای اثرات بالینی آنها جستجو شد. اثرات عملکردی واریانت‌ها با استفاده از SIFT (Sorting Intolerance From Tolerant) POLYPHEN-2 (Polymorphism Phenotyping v2) پیش‌بینی شد.

کشف CNV

از زبان R که الگوریتم آنالیز تشخیص تغییر ژنوم (GADA) را پیاده‌سازی می‌کند برای کشف CNV استفاده شد. برای غلبه بر محدودیت تشخیص تک



جدول ۱: مشخصات دموگرافیک افراد مورد مطالعه:

ویژگی‌ها	SNV	CNV	ترکیب SNV با CNV
تعداد بیماران، n	69027	947	614
سن	54.08 ± 8.31	54.05 ± 9.08	52.82 ± 8.80
جنسیت	زن	474 (05/50)	311 (65/50)
	مرد	25004 (78/63)	303 (49.35)

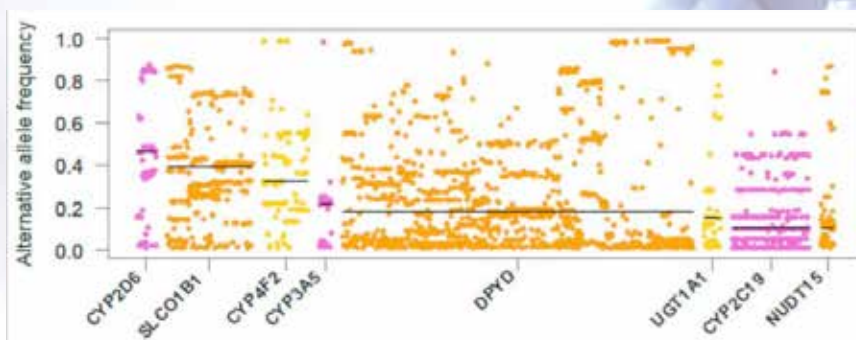
مقادیر به صورت n (%) یا میانگین ± انحراف استاندارد گزارش می‌شوند. SNV، تنوع تک نوکلئوتیدی. CNV، تنوع تعداد کپی.

ژنوتایپینگ واریانت‌ها:

در مجموع ۳۶۸۵۳ SNV در فارماکوژن‌ها برای آنالیز بیشتر گنجانده شد. تکرار آلی SNV‌های بیش از ۱۰٪ در جداول تکمیلی فهرست شده است. VKORC1 rs9923231 (G>A) (یا G3673A) رایج‌ترین آلی جایگزین (۹۲.۴۲٪) است. CYP2D6 rs1065852 (c.100C>T، p. P34S) آلی رایج بعدی (۴۸.۲۳٪) بود. فراوانی آلی CYP2C19*2 (rs4244285, c.681G>A, p.P227P) و CYP2C19*3 (rs4986893, c.636G>A, p.W212X) به ترتیب ۲۸.۲۹٪ و ۱۰٪ بود. فراوانی آلی CYP3A5*3 (rs776746, c.6986A>G) 23.47٪ و CYP4F2*3 (rs2108622, c.1297C>T, p.V433M) و CYP4F2*2 rs3093105 (c.34T>G, p. W12G) و به ترتیب ۳۲.۴۱٪ و ۱۳.۴۰٪ بودند. در میان SNV‌ها در فارماکوژن‌ها، آن‌هایی که توسط CPIC به عنوان

فارماکوژن‌های دارای شواهد سطح A از جفت ژن-دارو مشخص شدند، در شکل ۱ نشان داده شده‌اند. فراوانی آلی جایگزین میانه واریانت CYP2D6 بالاترین رتبه را داشت (۴۶.۱۷٪) در محدوده ۱۰.۰۲٪ تا ۸۷.۳۴٪، و پس از آن واریانت SLCO1B1 (۳۹.۳۲٪) محدوده از ۱.۰۷٪ تا ۸۶.۶۲٪ قرار گرفت. SNV‌هایی با تکرار کمتر از ۱۰٪ که همچنین دارای شواهد سطح A از جفت ژن-دارو توسط CPIC یا پیش‌بینی مضر بودن توسط SIFT و POLYPHEN-2 در جدول تکمیلی S3 فهرست شده‌اند. CACNA1S rs3850625 (c.4615G>A (p. R1539C) ، CFTR rs121909046 (c.650A>G، p. E217G) و rs113857788 (c.4056G>C p. Q13502H) و CYP2B6 rs192709 (c.64C>T، p. R22C) توسط SIFT مضر پیش‌بینی شد.

شکل ۱: مقادیر به صورت n (%) یا میانگین ± انحراف استاندارد گزارش می‌شوند. SNV، تنوع تک نوکلئوتیدی. CNV، تنوع تعداد کپی.

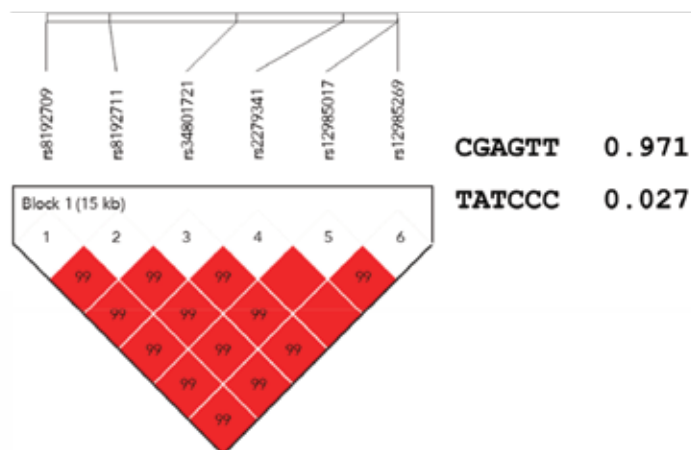


آنالیز هاپلوتیپ

توزیع فراوانی واریانت‌ها یا هاپلوتیپ‌ها به طور قابل توجهی در میان جمعیت‌های قومی متفاوت است. بنابراین، آنالیز هاپلوتیپ بر روی حدود ۱۸ ژن فارماکوژنومیک از ۷۳ جفت ژن-دارو با شواهد سطح A توسط CPIC انجام شد. در مجموع ۸۴۵۴ بلوک هاپلوتیپ در ۱۸ ژن تخمین زده شد و تعداد آنها از ۲ تا ۳۹۲۴ بلوک در هر ژن با میانگین ۴۳۷۸ متغیر

بود. CYP2B6 rs8192709 (c.64C>T, p. R22C) یک بلوک هاپلوتیپ با rs34801721، rs8192711 (G>A)، rs2279341 (G>C)، rs12985017 (T>C) و rs12985269 (T>C) ساخت (شکل ۲). بلوک هاپلوتیپ CYP2B6 در قفقازی‌ها با rs12985017، rs2279341 و rs12985269 ساخته شد. حاملان با هاپلوتیپ جایگزین T-A-T-C-C-C در ۳.۹۸٪ از این جمعیت مورد مطالعه یافت شد.

شکل ۲: نقشه بلوک هاپلوتیپ ساخته شده توسط تغییرات تک نوکلئوتیدی نامزد در CYP2B6. نکات: بلوک ۱ شامل rs8192709، rs12985017، rs2279341، rs34801721، rs8192711 و rs12985269 است. عدم تعادل پیوند بین دو SNP با r2 استاندارد شده (جعبه های قرمز) نشان داده می‌شود.



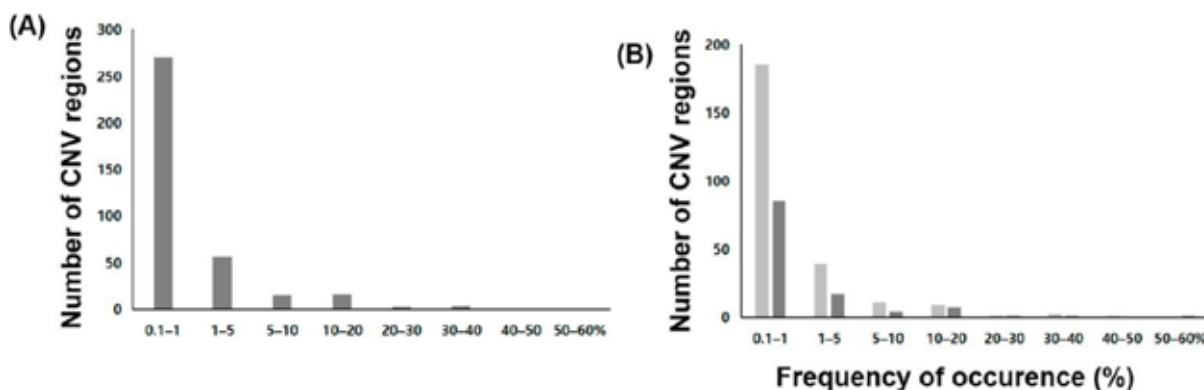


بالاترین فراوانی را برای از دست دادن ژن (۵۱.۸٪) دارا بود همچنین فراوانی حذف TPMT حدود ۳.۵۸٪ بود. افزایش ژن در (21.12%) KIT، (17.21%) G6PD، و (57.76%) OTC بود، در حالی که از دست دادن ژن در (15.31%) ABCB1، (19.01%) BCR، (20.27%) DMD، (41.39%) EGFR، (36.54%) HLA-B، (40.65%) HLA-DRB1، (21.44%) PDGFRA، و (19.75%) SULT1A1 با فراوانی بیش از ۱٪ وجود داشت. ژن‌ها با فراوانی کمتر از ۱٪ در جدول تکمیلی S4 فهرست شده‌اند. از دست دادن ژن ABCG2 و CYP2E1 در ۰.۶۳ درصد از افراد یافت شد، در حالی که افزایش ژن CYP2B6 در ۰.۲۱ درصد از افراد یافت شد.

نمایه سازی Copy Number Variation

از ۹۴۷ نفر، قطعاتی با بیش از ۱ CNV در ۹۳۷ نفر با استفاده از GADA مشاهده شد. در مجموع، ۴۴۸ قطعه در ۹۳۷ نفر با میانگین ۲۲.۵۸ تعداد کپی در هر فرد شناسایی شد. مناطق CNV بیش از ۵۰ جفت باز برای آنالیز بیشتر در نظر گرفته شدند. میانگین و میانه طول این نواحی CNV به ترتیب ۴/۲۹ و ۲/۲۱ کیلوباز بود. شکل ۳ توزیع ۳۳۳ ناحیه CNV را بر اساس نرخ تکرار نشان می‌دهد. از ۳۳۳ منطقه ۹۲ CNV منطقه دارای نرخ تکرار بیش از ۱٪ بودند. فراوانی CNV‌ها محاسبه شد و ژن‌های با فراوانی بیش از ۱٪ در جدول ۲ خلاصه شده است. DMD بالاترین فراوانی را برای افزایش ژن (۶۴.۵۲٪) داشت، در حالی که TPMT

شکل ۳: توزیع تکرارهای CNV برای مناطق CNV در جمعیت کره ای. (الف) تکرار نواحی CNV. (ب) تکرارهای CNV از مناطق CNV شناسایی شده، به افزایش یا کاهش CNV دسته بندی می‌شوند.



20.27	64.52	X: 31137345-33229673	DMD
41.39	2.32	7: 55086725-55275031	EGFR
1.48	0	6: 152128814-152424408	ESR1
0.42	17.21	X: 153759606-153775233	G6PD
36.54	0.42	6: 31237743-31324989	HLA-B
40.65	0.32	6: 32489683-32557613	HLA-DRB1
2.22	21.12	4: 55524095-55606881	KIT
0.42	57.76	X: 38211736-38280703	OTC
21.44	0.11	4: 55095264-55164412	PDGFRA
2.11	5.07	19: 38924340-39078204	RYR1
0.11	2.11	5: 70220768-70248842	SMN2
19.75	7.71	16: 28616908-28620649	SULT1A1
51.80	0	6: 18128545-18155374	TPMT

جدول ۲: CNV برای فارماکوژن‌ها با فراوانی بیش از ۱٪ در کره ای‌ها.			
ژن	موقعیت	افزایش تکرار (%)	کاهش تکرار (%)
ABCB1	7: 87133179-87342639	0.11	15.31
ALK	2: 29415640-30144477	6.12	1.06
ALOX5	10: 45869624-45941567	6.65	1.58
BCR	11: 23522552-23660224	0.11	19.01
BRCA	17: 41196312-41277500	2.22	2.64
COMT	19: 19929263-19957498	7.07	0.32
CYP2A6	19: 41349443-41356352	1.27	1.48
CYP4F2	19: 15988834-16008884	3.80	0.42

برای ۱۹۱ فارماکوژن، در مجموع ۳۶۸۵۳ نمونه SNV از ۶۹۰۲۷ نفر، ۳۳۳ نمونه CNV از ۹۴۷ نفر و داده‌های ترکیبی SNVs و CNV از ۶۱۴ نفر در این مطالعه در دسترس بود. مشخص شده است که G>A (G3673A)-1639G>A (SNV rs9923231) یا G3673A محل اتصال فاکتور رونویسی را در ناحیه پروموتور VKORC1 تغییر می‌دهد، و این فراوانی آلل در آسیایی‌ها تقریباً ۰.۹۲ است که مشابه نتیجه این مطالعه بود. این وریته با کاهش بیان ژن همراه بود که منجر به کاهش نیاز به دوز وارفارین می‌شد. CYP2D6 rs1065852 کاهش نیاز به دوز وارفارین می‌شد. CYP2D6 rs1065852 (c.100C>T، p.P34S) شایع‌ترین آلل بعدی (۴۸.۲۳٪) بود و در آلل‌های *14A، *10، *4 و *36 با فعالیت آنزیمی کمتر در مقایسه با آلل وحشی دیده شد. این آنزیم تقریباً در متابولیسم ۲۵ درصد از داروهای معمول تجویز شده از جمله داروهای ضد افسردگی، ضد روان پریشی، داروهای ضد آریتمی، بتا بلوکرها و مواد افیونی نقش دارد. فراوانی آللی CYP2C19*2 و CYP2C19*3 در این مطالعه به ترتیب ۲۸.۲۹٪ و ۱۰.۰۴٪ بود، مشابه یافته‌های قبلی، و نشان می‌دهد که داده‌های ژنومی از مطالعه KoGES برای مطالعات فارماکوژنومیک در کره مناسب است. این از دست دادن آلل‌های عملکردی CYP2C19 می‌تواند خطر حوادث قلبی عروقی جدی را در بین بیماران تحت درمان با کلوییدوگرل افزایش دهد.

در این مطالعه، rs3850625 CACNA1S و CFTR rs121909046 و rs113857788 توسط SIFT مضر پیش‌بینی شد. CACNA1S rs3850625 با هیپرترمی بدخیم همراه بود که توسط داروهای بی حس‌کننده استنشاقی و شل‌کننده‌های عضلانی تسریع می‌شد. مشخص شد که این دو گونه در ژن CFTR قوی‌ترین ارتباط را با برونشکتازی و پانکراتیت مزمن در جمعیت کره ای دارند. بر اساس آنالیز هاپلوتیپ، بلوک هاپلوتیپ CYP2B6*2 (rs8192709) ساخته شد و تکرار مربوطه در این مطالعه ۳.۹۸ بود. تقریباً ۳.۴ درصد از واریانت‌های CYP2B6*2 در چینی‌های هان و اویغور یافت شد. اگرچه سطح شواهد برای تفسیرهای بالینی CYP2B6*2 کمتر از آلل CYP2B6*6 طبق CPIC بود، اما این آلل جزئی به عنوان کاهش کلیرانس متادون یا افویرنز شناخته شده است. فعالیت چندین ژن مهم متابولیزه‌کننده دارو، مانند GSTM1، CYP2E1، CYP2D6، CYP2B6 و SULT1A1 به تعداد CN مرتبط است. در این مطالعه، CNV‌های

۳.۵. ترکیبی ژنوتایپینگ واریانت‌های و CNVs

در مجموع ۲۲ ژن فارماکوژن از ۷۳ جفت ژن-دارو با شواهد سطح A توسط CPIC برای آنالیز ترکیبی SNVs و CNVs در ۶۱۴ نفر انتخاب شدند. CYP4F2*1*3 (۲۴.۴۳٪) شایع‌ترین دیپلوتیپ CYP4F2 و سپس CYP4F2*2*3 (۱۸.۵۷٪) بود (جدول ۳). در میان افزایش CYP4F2 مشاهده شده در ۲۲ نفر، ۱۳ نفر حامل افزایش CYP4F2*3 بودند. فراوانی از دست دادن CYP4F2 حدود ۰.۴۹٪ بود. در مورد TPMT، تقریباً نیمی از شرکت‌کنندگان (N = ۳۰۸) دیپلوتیپ TPMT*1*1 را از دست دادند.

جدول ۳: ترکیب CNV با واریانت‌های تک نوکلئوتیدی در کره ای ها (N = 614).

آلل	تعداد نمونه (N)	تکرار (%)
CYP4F2*1*1	285	42.02
CYP4F2*1*2	1	0.16
CYP4F2*1*3	150	24.43
CYP4F2*3*3	22	3.58
CYP4F2*2*3	114	18.57
CYP4F2*1*2*3*3	31	5.05
CYP4F2*2*2*3*3	13	2.12
CYP4F2*1*1 gain	9	1.47
CYP4F2*1*3 gain	6	0.98
CYP4F2*2*3 gain	6	0.98
CYP4F2*3*3 gain	1	0.16
CYP4F2*1*1 loss	2	0.33
CYP4F2*2*3 loss	1	0.16
TPMT*1*1	287	46.74
TPMT*1*3C	8	1.30
TPMT*1*1 loss	308	50.16
TPMT*1*3C loss	11	1.79

بحث:

مطالعات فارماکوژنومیک یک جزء حیاتی از پزشکی دقیق را نشان می‌دهد. در مقایسه با SNV، CNV‌ها یا مطالعه ترکیبی SNV و CNV، همگی نسبتاً کمتر مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. با توجه به داده‌های SNV یا CNV از تحقیقات اپیدمیولوژیک ژنوم، KoGES در کره می‌تواند برای مطالعات فارماکوژنومیک استفاده شود. هدف از این مطالعه کشف SNVs و CNVs و بررسی تکرارهای ترکیبی SNVs و CNVs در فارماکوژن‌ها در کره با استفاده از KoGES بود.



افزایش یا از دست دادن ژن را در این ژن‌ها نشان دادند، تأثیرات بالینی مربوطه باید در هنگام تجویز داروهای مرتبط با این ژن‌ها در نظر گرفته شود.

محدودیت این مطالعه این بود که فراوانی CNV برخی از ژن‌ها با مطالعات قبلی متفاوت بود. این تفاوت ممکن است ناشی از روش‌های مختلف سنجش باشد. روش‌های مختلفی برای تعیین CNV ژن‌ها وجود دارد و هر روش دارای مزایا و مشکلاتی است. روش‌های CGH array و SNP array و CNV array برای اسکن‌های اولیه در ادامه مطالعه SNP GWA عالی هستند، و سایر روش‌های مبتنی بر PCR مانند امپلیفیکیشن multiplex ligation-dependent probe (MLPA) برای CNV array و KCHIP array استفاده می‌شوند. برای کروموزوم‌های جنسی نیست، به این معنی که فارماکوژن‌هایی مانند DMD و G6PD نمی‌توانند در آنالیز ترکیب‌های واریانت‌های ژنوتیپ و CNV لحاظ شوند. محدودیت دیگر در مطالعه این بود که به دلیل روش سنجش مورد استفاده در این مطالعه، نمی‌توان آل‌های کاذب، تبدیلی یا پشت سر هم هیبریدی را تعیین کرد. علاوه بر این، از آنجایی که افراد مبتلا به بیماری‌های پیچیده رایج مانند دیابت، فشار خون بالا و بیماری‌های قلبی عروقی از مطالعه خارج نشدند، این امر می‌تواند بر نتایج این مطالعه تأثیر بگذارد. مطالعات بیشتر با توجه به ارزیابی تغییرات عملکردی و تعیین‌های مرتبط برای مدیریت مؤثرتر بیماران مورد نیاز است.

پروژه ۱۰۰۰ ژنوم و پروژه دایره المعارف عناصر DNA نقشه‌های جامعی را تهیه کردند که مناطق ژنوم انسان حاوی SNV، واریانت‌های چند نوکلئوتیدی و CNV را مشخص می‌کرد. با این حال، آنالیز ترکیبی SNVs با CNVs در مطالعات فارماکوژنتیک محدود است. در اینجا، ما یک آنالیز ترکیبی از SNVs با CNVs در فارماکوژن‌ها در کره ای‌ها انجام دادیم.

در نتیجه، تکرارهای SNVs و CNVs در فارماکوژن‌ها با استفاده از یک مطالعه GWA مبتنی بر کوهورت کره‌ای تعیین شد. اگرچه ارزیابی‌های بیشتر همبستگی با تغییرات فنوتیپ ضروری است، نتایج در اینجا ممکن است برای شناسایی علل ژنتیکی مواردی که شامل سمیت شدید ناشی از دارو یا کاهش مزایای درمانی یک دارو هستند، مفید باشد.

منبع:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33430289/>

SULT1A1 و CYP2B6، CYP2E1 شناسایی شدند، در حالی که داده‌های CNV از KoGES ژن‌های CYP2D6 و GSTM1 را پوشش نمی‌دهند. بر این اساس، روش‌های جایگزین در طول آنالیز CNV برای شناسایی آن ژن‌ها مورد نیاز است.

ژن DMD که بیشترین فراوانی را از نظر افزایش CN در مطالعه پیدا کرد، بزرگترین ژن در ژنوم انسان است که ۲.۲ مگاباز را در بر می‌گیرد و یک پروتئین عضلانی، دیستروفین را کد می‌کند، که مربوط به اختلال مغلوب مرتبط با X است (دیستروفی عضلانی دوشن و دیستروفی عضلانی بکر). حذف‌ها یا بازآرایی‌های پیچیده معمولاً بین اگزون‌های ۴۳ و ۵۵ یا اگزون‌های ۲ و ۲۳ رخ می‌دهد. اکثر ناقلان دارای جهش یا حذف ژن DMD بدون علامت هستند. ۱۱۷ حذف مختلف و ۴۸ تکرار در ژن DMD در ۵۰۷ بیمار کره ای مبتلا به دیستروفی عضلانی دوشن یا دیستروفی عضلانی بکر یافت شد. در اینجا از نظر فراوانی از دست دادن ژن، TPMT بالاترین رتبه را با ۳.۵۸٪ در نتایج دارد. این به احتمال زیاد به دلیل تعداد متغیر تکرارهای پشت سر هم (VNTR) فدر یک منطقه غنی از G/C در پروموتور TPMT است. فراوانی آل VNTR، متشکل از دو موتیف توالی تکرار A، یک موتیف B، و یک موتیف C، در یک گروه بریتانیایی آسیایی ۴۸.۲٪ گزارش شد. الگوها و تعداد کل آل‌های VNTR با سطح فعالیت TPMT مرتبط بود. ژن TPMT کدکننده تیوپورین S-متیل ترانسفراز یک آنزیم حیاتی در طول متابولیسم داروهای تیوپورین مانند آزاتیوپورین و ۶-مرکاپتوپورین است.

در مرحله بعد، داده‌های CNV با SNV برای فارماکوژن‌ها ترکیب شدند. تکرار از دست رفتن TPMT*3C (rs1142345, c.A719G, p.Y240C) ۱.۷۹٪ مشخص شد که واریانت TPMT*3C، با فعالیت متوسط، رایج‌ترین آل جایگزین در کره‌ای‌ها است و کمبود TPMT می‌تواند خطرات برخی از عوارض جانبی کشنده مانند سمیت مغز استخوان و سرکوب میلوکوپتی ناشی از ۶-mercaptapurine را افزایش دهد. لکوپنی مرتبط با تیوپورین (بیش از ۳٪) با توجه به فراوانی وریده‌ی ۱٪ (TPMT) در کره‌ای‌های مبتلا به بیماری کرون به طور قابل توجهی بالاتر از حد انتظار بود. این نتیجه ممکن است مربوط به تنوع تعداد کپی در ژن TPMT باشد. علیرغم این واقعیت که کمتر از ۵ درصد نمونه‌ها

مرور سیستماتیک بر فارماکوژنتیک ضد انعقاد های خوراکی

چکیده:

Dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban و betrixaban ضد انعقاد های خوراکی (DOACs) هستند. تنوع بین فردی آنها در فارماکودینامیک و فارماکوکینتیک (انتقال و متابولیسم) زیاد است و می تواند ناشی از پلی مورفیسم های ژنتیکی باشد. همانطور که توسط نتورک فرانسوی فارماکوژنتیک (RNPGx) توصیه می شود، مدیریت برخی از درمان ها در بیماری های قلبی عروقی (به عنوان عوامل ضد پلاکت، آنتاگونیست های خوراکی ویتامین K و استاتین ها) می تواند به آزمایش ژنتیکی برای بهبود مراقبت های بهداشتی با کاهش مقاومت درمانی یا سمیت تکیه کند. این مقاله مروری بر مطالعات ارتباطی بین پلی مورفیسم های تک نوکلئوتیدی (SNPs) و تنوع مواجهه سیستمیک DOACs است. بیشتر نتایج ارائه شده در اینجا ارتباط زیادی با برخی از SNP های ژن های *CES1* (rs2244613, rs8192935 و rs71647871) و *ABCB1* (rs1128503, rs2032582, rs1045642 و rs4148738) و *dabigatran*, *rivaroxaban* و *apixaban* دارند. در مورد *edoxaban* و *betrixaban* و همچنین SNP ها در ژن های *CYP3A4* و *CYP3A5*، مقالات کمی در دسترس است و مطالعات بیشتری مورد نیاز است.

مقدمه

Dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban و betrixaban دارو های ضد انعقاد خوراکی (DOACs) هستند. مکانیسم اثر آنها بر اساس مهار مستقیم فاکتور های انعقادی است: یا ترومبین (فاکتور IIa) برای *dabigatran*، یا فاکتور استوارت (Xa) برای *betrixaban*، *rivaroxaban*، *apixaban*، *edoxaban*



سید مجید هاشمی فردا

۱- کارشناسی ارشد بیوتکنولوژی میکروبی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران
پژوهشگر مرکز تحقیقات پزشکی شخصی آمیتیس ژن

باشد (جدول ۱). تغییرات فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک آن‌ها نیز تحت تأثیر تداخلات دارویی است که القاء کننده‌ها یا مهارکننده‌های CYP450 یا P-گلیکوپروتئین به طور همزمان تجویز می‌شوند. بر خلاف سایر داروهای قلبی عروقی (عوامل ضد پلاکتی، آنتی‌ویتامین K و استاتین‌ها)، که چنین آزمایش‌هایی برای آن‌ها توصیه می‌شود، DOACها در عمل بالینی تحت آزمایش فارماکوکینتیک نیستند.

DOACها درمان‌های جایگزینی برای ضد انعقادهای خوراکی ضد ویتامین K (AVK: fluindione)، وارفارین، و acenocoumarol هستند. با این حال، تنوع بین فردی این درمان‌ها قابل توجه است و می‌تواند منجر به حوادث هموراژیک یا ترومبوآمبولیک شود. این تنوع می‌تواند مربوط به پلی‌مورفیسم‌های ژن‌های کدکننده پروتئین‌های مسئول فعال سازی، انتقال یا متابولیسم DOACs مانند CYP3A4، CYP3A5 و CES1، ABCB1،

جدول ۱: ژن‌های کدکننده پروتئین‌های دخیل در فعال سازی، انتقال و متابولیسم DOACs

متابولیسم	انتقال	فعال سازی	DCI
UGT1A9, UGT2B7, UGT2B15	ABCB1	CES1, CES2	Dabigatran
CYP3A4/5, CYP2J2	ABCB1, ABCG2	-	Rivaroxaban
CYP3A4/5, CYP1A2, CYP2J2	ABCB1, ABCG2	-	Apixaban
CES1, CYP3A4/5	ABCB1, SLCO1B1	-	Edoxaban
هیدرولیز مستقل از CYP450	ABCB1	-	Betrixaban

ABCB1: ایزوفریم B۱ کاهش‌دهنده‌ی اتصال دهنده ATP. ABCG2: ایزوفریم G2 کاهش‌دهنده‌ی اتصال دهنده ATP. CES: کربوکسی استراز؛ CYP: سیتوکروم P450؛ SLCO1B1: خانواده ناقل آنیون آلی حامل املاح، عضو UGT: UDP-1B1-گلوکوروئیل ترانسفراز.

تداخل دارویی با القاء کننده‌های قوی P-گلیکوپروتئین (ریفامپین، St. John's wort، کاربامازپین، فنی‌توئین، و غیره) و مهارکننده‌های P-گلیکوپروتئین (systemic ketoconazole، systemic ketoconazole، ritonavir، cyclosporine، clarithromycin، dronedarone، amiodarone، quinidine، verapamil، ticagrelor) است. Dabigatran etexilate توسط کربوکسی استرازهای روده (ایزوفریم CES2) و کبد (ایزوفریم CES1) فعال می‌شود تا متابولیت‌های کوتاه مدت، BIBR 951 و BIBR 1087 را تشکیل دهد. هیدرولیز غیر آنزیمی نیز پیش‌دارو را به BIBR ۱۰۸۷ تبدیل می‌کند. متابولیت‌های میانی به نوبه خود توسط CES1 در سلول‌های کبدی هیدرولیز می‌شوند تا dabigatran فعال تولید کنند. اتصال dabigatran به پروتئین پلاسما ۳۵ درصد است. dabigatran به میزان کمی (<۱۰٪) توسط ایزوفریم‌های 1A9، 2B7 و UDP-glucuronyltransferase (UGTs) 2B15 و متابولیزه می‌شود که منجر به تشکیل چهار متابولیت

مواد و روش‌ها:

مرور بر مقالات با استفاده از PubMed به منظور شناسایی مطالعات ارزیابی تأثیر پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی CYP بر قرار گرفتن در معرض DOAC، با در نظر گرفتن عوارض جانبی انجام شد. عبارات «RIVAROXABAN»، «DABIGATRAN»، «EDOXABAN»، «APIXABAN» و «BETRIXABAN» همراه با «فارماکوکینتیک»، «فارماکوکینتیک»، «پلی‌مورفیسم»، «ABCB1»، «CYP3A5»، «CYP3A4»، «خونریزی»، «خونریزی داخلی» و یا «رویدادهای ترومبوآمبولیک» همزمان سرچ شده است. همچنین «DABIGATRAN» و «EDOXABAN» همراه با «CES» جستجو شد.

نتایج:

Dabigatran

فارماکودینامیک و فارماکوکینتیک

Dabigatran به عنوان پیش‌داروی dabigatran etexilate تجویز می‌شود. فراهمی زیستی آن ۷ درصد است. این یک سوپسترای P-گلیکوپروتئین است که متضمن

۲۰۰۰ پلی مورفیسم برای CES1 توصیف شده است. پلی مورفیسم های تک نوکلئوتیدی rs2244613 (SNPs) (C > A) و rs8192935 (T > C) و rs71647871 (G > A) با تغییرات فارماکو کینتیک dabigatran مرتبط هستند (جدول ۲). دو SNP اول در عدم تعادل پیوند ناقص هستند ($r^2 = 0.45$)، و تأثیر آنها بر بیان یا فعالیت CES1 به وضوح ثابت نشده است، برخلاف rs71647871، که با جایگزینی یکی از سه گلیسین در این حالت باعث از دست دادن عملکرد CES1 می شود. محل فعال توسط گلوتامات به طور کلی، این سه SNP بدون اینکه با رویدادهای ترومبوآمبولی مرتبط باشند منجر به کاهش قرار گرفتن در معرض سیستمیک با dabigatran می شوند و خطر خونریزی را کاهش می دهند.

فعال می شود. dabigatran توسط CYP450 متابولیزه نمی شود و CYP450 را القا یا مهار نمی کند، مگر در غلظت های فوق درمانی (در شرایط آزمایشگاهی در ۱۰۰ میکرومولار: مهار CYP3A4 و Dabigatran (CYP2E1) و متابولیت های آن عمدتاً از طریق ادرار (۹۰-۸۰٪) از بین می روند. نیمه عمر حذف پلاسمایی نسبتاً طولانی بین ۱۲ تا ۱۷ ساعت است.

فارماکوژنتیک

پلی مورفیسم CES1 یعنی ژن های CES1 و CES2 روی کروموزوم ۱۶ قرار دارند و به ترتیب حاوی ۱۴ و ۱۲ اگزون هستند. در انسان، پروتئین CES1 فعال ترین ایزوفرم کبدی است که تقریباً ۹۰ درصد فعالیت دارد.

جدول ۲: تغییرات فارماکو کینتیک در DOACها بر اساس پلی مورفیسم های ژنتیکی، CES1، ABCB1، CYP3A4، SLCO1B1 و CYP3A5، ABCG2.

SNP ژن	تأثیر بر سطح اوج	تأثیر بر سطح دره	تأثیر بر نیمه عمر	تأثیر بر سایر پارامترها
BETRIXABAN	NI	NI	NI	NI
EDOXABAN	NI	NI	NI	NI
APIXABAN	NI	NI	NI	NI
RIVAROXABAN	NI	NI	NI	NI
DABIGATRAN	↓ [trough] ۱۵ درصد در هر آلل جهش یافته ($p = 1.2 \times 10^{-8}$) ↓ خطر خونریزی ($p = 7 \times 10^{-5}$) ↓ خونریزی در مقایسه با وارفارین برای آلل های جهش یافته ($p = 0.002$) با حوادث ایسکمیک مرتبط نیست [trough] dabigatran ↓ ($P = 0.04$) MT = 3٪ و HTZ = 2٪ عدم تأثیر بر AUC (NS) یا [peak] (NS) ↓ [trough] برای حامل های آلل جهش یافته (NS)	CES1 rs2244613 intron: C > A - [C = 0.266 [13]		
NI	↓ [peak] با 12٪ ($p = 3.2 \times 10^{-8}$) با حوادث ایسکمیک یا خونریزی همراه نیست HTZ ↓ ($p = 0.033$) MT (TT) = ۱۱٪ و ۳٪	NI	NI	CES1 rs8192935 intron: T > C - T = 0.420
NI	NI	NI	NI	CES1 rs71647871 G > A 536 Gly > Glu 143 A = 0.014

NI	NI	هیچ تاثیری بر نسبت [trough]/دز برای apixaban ندارد	خونریزی عمده تحت rivaroxaban برای سه بیمار MT	نتایج برای AUC و [peak] dabigatran معنی دار نیست هاپلوتایپ HTZ: p = ۰.۶۱ هاپلوتایپ MT: p = ۰.۵۸	ABCB1 rs1128503 C > T 1236 Gly > Gly 412 T = 0.46
NI	NI	هیچ تاثیری بر نسبت [trough]/دز برای apixaban ندارد یک مورد افزایش شدید [peak] و غلظت ۱۲ ساعت پس از دوز در یک بیمار هموزیگوت (TT)، همراه با جهش‌های دیگر در ABCB1 (rs1045642، MT)، ABCG2 CYP3A5 و (rs2231142، HTZ) (rs776746، MT)	یک مورد خونریزی ناشی از rivaroxaban با ژنوتیپ‌های جهش یافته هموزیگوت TT ^{TT} عدم افزایش معنی دار [rivaroxaban peak] خونریزی شدید با درمان rivaroxaban برای سه بیمار MT	نتایج برای AUC و [peak] dabigatran معنی دار نیست هاپلوتایپ HTZ: p = ۰.۶۱ هاپلوتایپ MT: p = ۰.۵۸	ABCB1 rs2032582 G > T/A 2677 Ala > Ser/Thr 893 T = 0.42 A = 0.08
NI	به نظر می‌رسد که هیچ تاثیری بر فارماکوکینتیک edoxaban ندارد.	هیچ تاثیری بر نسبت [trough]/دز برای apixaban ندارد تاثیری بر فارماکوکینتیک apixaban ندارد یک مورد افزایش شدید [peak] و غلظت ۱۲ ساعت پس از دوز در یک بیمار هموزیگوت (TT)، همراه با جهش‌های دیگر در ABCB1 (rs2032582، MT)، ABCG2 CYP3A5 و (rs2231142، HTZ) (rs776746، MT)	یک مورد خونریزی ناشی از rivaroxaban با ژنوتیپ‌های جهش یافته هموزیگوت TT ^{TT} عدم افزایش معنی دار rivaroxaban [peak] خونریزی عمده تحت rivaroxaban برای سه بیمار MT افزایش قابل توجهی rivaroxaban [peak] در بیماران جهش یافته در مقایسه با نوع وحشی (هاپلوتایپ ABCB1 CYP3A4 و rs1045642 (rs35599367	نتایج برای AUC و [peak] dabigatran معنی دار نیست هاپلوتایپ HTZ: p = ۰.۶۱ هاپلوتایپ MT: p = ۰.۵۸ مرتبط با ↑ [peak] دابیگاتران و ↑ خطر عوارض خونریزی (p < ۰.۰۰۸)	ABCB1 rs1045642 C > T 3435 Ile > Ile 1145 T = 0.50
NI	NI	مرتبط با ↑ apixaban [peak] (p = 0.048) تاثیری بر فارماکوکینتیک apixaban ندارد	خونریزی شدید تحت rivaroxaban برای سه بیمار MT	مرتبط با ↑ [peak] توسط ۱۲٪ حوادث ایسکمیک یا خونریزی مرتبط نیست هیچ تاثیری بر [trough] و [peak] dabigatran ندارد مرتبط با ↑ [peak] دابیگاتران تاثیری بر فارماکوکینتیک dabigatran ندارد	ABCB1 rs4148738 intron: A > G - G = 0.38
NI	NI	NI	افزایش قابل توجهی rivaroxaban [peak] در بیماران جهش یافته در مقایسه با نوع وحشی (هاپلوتایپ ABCB1 CYP3A4 و rs1045642 (rs35599367	NI	CYP3A4 rs35599367 intron: C > T - T = 0.03

NI	NI	↑ نسبت [trough] به دوز یا apixaban در بیماران HTZ MT قابل توجه است. یک مورد افزایش شدید [peak] و غلظت ۱۲ ساعت پس از دوز در یک بیمار MT، همراه با جهش های دیگر در ABCB1 rs1045642، و (rs2032582 (MT)، و ABCG2 HTZ (rs2231142)) تأثیری بر فارماکوکینتیک apixaban ندارد	NI	NI	CYP3A5 rs776746 intron: T > C - T = 0.29
NI	NI	↑ قابل توجه نسبت [trough] به دوز apixaban در بیماران MT یک مورد افزایش شدید [peak] و غلظت ۱۲ ساعت پس از دوز در یک بیمار HTZ، همراه با جهش های دیگر در ABCB1 rs1045642، و (rs2032582 (MT) و CYP3A5 (rs776746، MT) ↑ [peak] و [trough] apixaban	NI	NI	ABCG2 rs2231142 C > A 421 Gln > Lys 141 A = 0.12
NI	به نظر می رسد که هیچ تأثیری بر فارماکوکینتیک ادوکسابان ندارد.	NI	NI	NI	SLCO1B1 rs4149056 T > C 521 Val > Ala 174 C = 0.13
AUC: سطح زیر منحنی. MT: هموزیگوت جهش یافته. HTZ: هتروزیگوت؛ ↓: کاهش؛ ↑: افزایش [peak]: حداکثر غلظت؛ [trough]: تغلیظ؛ NI: هیچ اطلاعاتی وجود ندارد. NS: غیر قابل توجه.					

می گذارند، اما رابطه ژنوتیپ/فنوتیپ این واریانت ها به وضوح مشخص نشده است. فقط rs1045642 و rs4148738 با افزایش غلظت dabigatran مرتبط هستند (جدول ۲). در بررسی سیستماتیک و متاآنالیز Xie و همکارانش. در سال ۲۰۱۸، که شامل ۱۳ مطالعه بالینی شامل ۳۱۴۴ بیمار بود، حداکثر غلظت DOAC در حامل های هموزیگوت وحشی برای rs1045642 و rs2032582 از ABCB1 کمتر از حامل های جهش یافته هموزیگوت بود. اوج DOAC نیز در حامل های هموزیگوت وحشی برای rs1045642 کمتر بود. با این حال، rs4148738 هیچ تأثیری بر فارماکوکینتیک dabigatran نشان نداد.

پلی مورفیسم ژنتیکی ABCB1 ژن ABCB1 روی کروموزوم ۷ قرار دارد و دارای ۲۹ اگزون (۴۸۷۲ جفت باز) است. در سال ۲۰۰۹، ۱۲۷۹ SNP، از جمله ۲۲ جهش خاموش، ۴۱ جهش بی معنی، و یکی در کدون شروع شناخته شد. رایج ترین پلی مورفیسم ها عبارتند از: rs1128503 (1236 C > T)، rs2032582 (2677 G > T)، rs1045642 (3435 C > T)، و rs4148738 (اینترونیک در پروموتور، A > G). سه SNP اول در عدم تعادل پیوند جزئی هستند و چندین هاپلوتیپ را تشکیل می دهند (جدول ۳). rs1045642 و rs4148738 نیز در عدم تعادل پیوند جزئی هستند. این پلی مورفیسم ها بر فارماکوکینتیک بسیاری از داروهای سوبسترای P-گلیکوپروتئین تأثیر

جدول ۳: هاپلوتیپ‌های ABCB1

rs2235013 Intronic	rs2235033 Intronic	rs10276036 Intronic	rs1045642	rs2032582	rs1128503	ABCB1 SNP
G	T	F	C	G	C	ABCB1*1 (Kim et al.)
			T	T	T	ABCB1*2 (Kim et al.)
G	T	G	T	G	C	ABCB1*2 (Kroetz et al.)
A	C	A	T	T	T	ABCB1*13 (Kroetz et al.)

A: آدنین؛ C: سیتوزین؛ G: گوانین؛ T: تیمین. تعاریف متعددی از هاپلوتیپ با توجه به تیم‌ها ارائه شده است. هاپلوتیپ‌های ABCB1*2 کیم و همکاران. و ABCB1*13 از کروترز و همکاران. را می‌توان با سه SNP اینترونیک (rs2235033، rs10276036 و rs2235013) متمایز کرد.

و به نسبت کمی نقش دارند.

Ivaroxaban

فارماکودینامیک و فارماکوکینتیک

Rivaroxaban تقریباً ۸۰٪ فراهمی زیستی خوراکی دارد. مواجهه سیستمیک با تجویز rivaroxaban در طول وعده غذایی افزایش می‌یابد. حداکثر غلظت پلاسمایی ۲ تا ۴ ساعت پس از تجویز رخ می‌دهد. تنوع بین فردی قرار گرفتن در معرض بین ۳۰٪ تا ۴۰٪ است. rivaroxaban توسط P-گلیکوپروتئین و پروتئین مقاوم به سرطان پستان (BCRP) که توسط ژن ABCG2 رمزگذاری شده است، منتقل می‌شود. در حدود ۹۵ درصد به پروتئین‌های پلازما بسیار متصل است. دو سوم دوز تجویز شده عمدتاً توسط ایزوفرم‌های سیتوکروم P450 3A4، 3A5 و 2J2 و همچنین توسط مکانیسم‌های مستقل از CYP450 متابولیزه می‌شود. این متابولیسم منجر به تشکیل ۱۸ متابولیت غیرفعال مختلف می‌شود که به نوبه خود از طریق ادرار (۵۰٪) و مدفوع (۵۰٪) دفع می‌شوند. یک سوم باقیمانده rivaroxaban بدون تغییر از طریق ادرار دفع می‌شود. میانگین نیمه عمر حذف پلازما ۱۰ ساعت است. rivaroxaban، CYP450 را القا یا مهار نمی‌کند. تجویز مهارکننده‌های قوی آنزیم CYP3A4/5 و P-گلیکوپروتئین (مانند ریتوناویر، کتوکونازول، ایتراکونازول، ووریکونازول، پوزاکونازول و غیره) غلظت rivaroxaban پلازما را به طور متوسط ۲.۶ برابر افزایش می‌دهد و به طور قابل توجهی خطر خونریزی آن را افزایش می‌دهد. با این حال، افزایش کمتری در غلظت پلاسمایی با سایر مهارکننده‌های قوی

مطالعه‌ای بر روی پایداری mRNA ژن P-گلیکوپروتئین (اسید ریبونوکلئیک پیام رسان) توسط وانگ و همکارانش. ارتباط بین حضور جهش (rs1045642) $3435C > T$ و مقدار mRNA موجود در شرایط آزمایشگاهی در نمونه‌های کبد انسان را نشان داد. در واقع، جایگزینی سیتوزین (C) توسط تیمین (T) ساختار ثانویه mRNA را با یک مکانیسم تنظیم‌کننده سیس تغییر می‌دهد و بر پایداری آن و در نتیجه کمیت آن در کبد تأثیر می‌گذارد. دو SNP دیگر، rs1128503 و rs2032582 نیز ساختار ثانویه mRNA را در مدل القا کردند. از سوی دیگر، در طی آزمایشات *in vivo* و *in vitro*، تنها جهش $3435C > T$ با کاهش بیان و فعالیت P-گلیکوپروتئین همراه بود. اپی ژنتیک ABCB1 سنتر mRNA که برای P-گلیکوپروتئین کد می‌کند، توسط تغییرات ژنتیکی ذکر شده در بالا و تغییرات اپی ژنتیکی از طریق متیلاسیون پروموتور در ژن ABCB1 تنظیم می‌شود. بنابراین، بیماران هموزیگوت جهش یافته برای هاپلوتیپ rs1128503- rs2032582-rs1045642 دارای نرخ متیلاسیون بالا دارای کمترین مقدار mRNA ABCB1 را در مقایسه با بیماران جهش یافته هموزیگوت با نرخ متیلاسیون پایین، سپس به هموزیگوت وحشی با نرخ متیلاسیون بالا و در نهایت به هموزیگوت وحشی با نرخ متیلاسیون پایین، دارند.

پلی مورفیسم ژنتیکی UGT1A9، 2B7 و 2B15 تأثیر پلی مورفیسم‌های UGT1A9، 2B7 و 2B15 بر مواجهه سیستمیک با dabigatran تا به امروز مورد مطالعه قرار نگرفته است. با این حال، می‌توانیم فرض کنیم که احتمالاً نقش حداقلی دارند، زیرا آنها در تولید متابولیت‌های فعال

Apixaban

فارماکوژنومیک و فارماکوکینتیک

Apixaban دارای فراهمی زیستی خوراکی تقریباً ۵۰٪ است. حداکثر غلظت پلاسمایی ۳-۴ ساعت پس از تجویز به دست می آید. تغییرات درون فردی و بین فردی به ترتیب تقریباً ۲۰٪ و ۳۰٪ است. Apixaban توسط P-glycoprotein و BCRP منتقل می شود. اتصال به پروتئین پلازما زیاد است (۸۷٪). یک چهارم مقدار جذب شده عمدتاً توسط CYP3A4 و CYP3A5، و CYP1A2، CYP2C8، CYP2C9، CYP2C19 و CYP2J2، و همچنین سولفو ترانسفرازها SULT1A1 و SULT1A1A-su SULT1A1 به متابولیت های غیرفعال تبدیل می شود. ۲۷ درصد از apixaban به صورت تغییر نیافته از طریق ادرار دفع می شود. قسمت باقیمانده apixaban و متابولیت های غیر فعال از طریق مدفوع دفع می شود. قسمت باقیمانده apixaban و متابولیت های غیر فعال از طریق مدفوع دفع می شود. نیمه عمر apixaban تقریباً ۱۲ ساعت است. مصرف همزمان مهارکننده های آنزیمی قوی CYP3A4/5 و P-گلیکوپروتئین غلظت خونی apixaban را به طور متوسط دو برابر افزایش می دهد. سایر مواد فعال، مهارکننده های ضعیف تر CYP3A4/5 و P-glycoprotein (دیلتiazم، ناپروکسن، کلاریترومایسین، آمیودارون، وراپامیل، کینیدین)، ممکن است غلظت پلاسمایی apixaban را به میزان کمتری افزایش دهند. برعکس، مصرف همزمان apixaban با CYP3A4/5 و القاء کننده های آنزیم P-گلیکوپروتئین (ریفامپیسین، فنی توئین، کاربامازپین، فنوباریتال، یا St. John's wort) ممکن است غلظت پلاسمایی آن را کاهش دهد.

فارماکوژنومیک

در سال ۲۰۱۶، تیم Dimatteo ارتباط بین واریانت های اینترونیک ABCB1 rs4148738 و افزایش غلظت حداکثری apixaban را نشان داد (p < ۰.۰۵). در سال ۲۰۱۷، مطالعه Ueshima روی گروهی متشکل از ۴۴ بیمار ژاپنی تحت درمان فیبریلاسیون دهلیزی غیر دريچه ای، افزایش قابل توجهی در نسبت غلظت باقیمانده دوز apixaban با 3/1*3 (rs776746) یا 3/3*3 و ژنوتیپ های ABCG2 421A > A (rs2231142) به ترتیب

CYP3A4/5 و یا P-گلیکوپروتئین (مانند اریترومایسین، کلاریترومایسین و فلوکونازول) از نظر بالینی مرتبط در نظر گرفته نشد. داده ها برای dronedarone محدود است. مصرف همزمان rivaroxaban با القاء کننده های آنزیم CYP3A و P-گلیکوپروتئین (ریفامپیسین، فنی توئین، کاربامازپین، فنوباریتال، یا St. John's wort) ممکن است غلظت پلاسمایی آن را کاهش دهد.

فارماکوژنتیک

در رابطه با ژن ABCB1، تیم Ing Lorenzini در سال ۲۰۱۶ یک مورد خونریزی ناشی از rivaroxaban را در یک بیمار با ژنوتیپ TT جهش یافته هموزیگوت برای rs1045642 و rs2032582 گزارش کردند که با نتایج گزارش شده توسط Xie و همکارانش در سال ۲۰۱۸ مطابقت دارد (غلظت های حداکثری برای این ژنوتیپ های جهش یافته هموزیگوت، و همچنین AUC برای rs1045642). در مطالعه سال ۲۰۱۷ گوین-تیبو، این دو نوع افزایش قابل توجهی در غلظت حداکثری rivaroxaban در گروهی از داوطلبان سالم نشان ندادند. در میان سه بیمار که خونریزی عمده مرتبط با غلظت باقیمانده خون > ۱۳۶ نانوگرم در میلی لیتر را در مطالعه rs1128503، تجربه کردند، همه برای rs2032582 و rs4148738 هتروزیگوت بودند. دو هتروزیگوت و یکی هموزیگوت TT جهش یافته برای ABCB1 rs1045642 بود. این نتایج در جدول ۲ نشان داده شده است.

برای CYP3A4، در مطالعه ای توسط Sychev همکارانش در سال ۲۰۱۸ نشان داده شد که حداکثر و حداقل غلظت rivaroxaban به فعالیت CYP3A4 بستگی دارد. علاوه بر این، تعدادی از پلی مورفیسم های CYP3A4 برای کاهش فعالیت آن شناخته شده اند، مانند: CYP3A4*22/rs35599367 یا CYP3A4*17/ CYP3A4*17/rs4987161. در سال ۲۰۱۹، مطالعه دیگری توسط Sychev و همکارانش روی ۷۸ بیمار، تفاوت معنی داری را در حداکثر غلظت بین هاپلوتیپ های جهش یافته ABCB1-rs1045642/CYP3A4-rs35599367 و ABCB1-rs4148738/CYP3A4-rs35599367 در مقایسه با هاپلوتیپ های وحشی مربوطه نشان داده نشد. این نتایج در جدول ۲ نشان داده شده است.

جذب در حضور غذا تغییر نمی‌کند. حداکثر غلظت در ۱-۲ ساعت به دست می‌آید. Edoxaban سوبسترای P-glycoprotein است. ۵۵٪ به پروتئین‌های پلاسما متصل می‌شود و توسط CES1 و CYP3A4/5 به سه متابولیت فعال در نسبت کمی (حدود ۱۰٪) متابولیزه می‌شود که M۴ زیرلایه‌ای از ناقل OATP1B1 (پروتئین ناقل آنیون آلی IB1) رمزگذاری شده است. توسط ژن SLCO1B1 (خانواده ناقل آنیون آلی حامل نمک‌ها، عضو IB1). دفع ادراری edoxaban، ۳۵ درصد باقیمانده بخش بدون تغییر است و متابولیت‌ها از طریق مدفوع دفع می‌شوند. نیمه عمر آن ۱۴-۱۰ ساعت است. مهارکننده‌های آنزیمی قوی P-گلیکوپروتئین، قرار گرفتن در معرض سیستمیک با edoxaban را به میزان ۱.۵ تا ۲ افزایش می‌دهند.

فارماکوژنتیک

Edoxaban عمدتاً توسط CES1 متابولیزه می‌شود، اما بسیار کم توسط CYP3A4/3A5، و توسط P-گلیکوپروتئین منتقل می‌شود. تغییرات در مواجهه سیستمیک می‌تواند به پلی مورفیسم‌های CES1 و ABCB1 مربوط باشد. تا به امروز، تنها یک مطالعه واریانت‌های ABCB1 (3435 C > T) rs1045642 و SLCO1B1 (521 T > C) rs4149056 را بررسی کرده است. به نظر نمی‌رسد این واریانت‌ها بر فارماکوژنتیک edoxaban تأثیر بگذارند (جدول ۲).

Betrixaban

فارماکودینامیک و فارماکوژنتیک

Betrixaban دارای فراهمی زیستی خوراکی تقریباً ۳۴٪ است. حداکثر غلظت پلاسما در عرض ۳-۴ ساعت پس از تجویز ظاهر می‌شود. متوسط نیمه عمر حذف پلاسما ۲۰ ساعت و نیمه عمر نهایی ۳۷ ساعت است. تجویز همراه با غذا برای کاهش تنوع غلظت پلاسما توصیه می‌شود. اتصال به پروتئین پلاسما ۶۰٪ است. Betrixaban توسط P-گلیکوپروتئین منتقل می‌شود و استفاده همزمان از مهارکننده‌های P-glycoprotein منجر به افزایش ۲.۵ تا ۵ برابری در حداکثر غلظت پلاسما و افزایش دو تا سه برابری AUC بسته به مهارکننده‌ها می‌شود. Betrixaban با هیدرولیز مستقل

در مقایسه با ژنوتیپ‌های CYP3A5*1/*1 و ABCG2 421C > T نشان داد. همچنین واریانت 3435C > T (rs2032582) 2677G > T (rs1128503)، و ABCB1 rs1045642 هیچ تأثیری بر این نسبت نداشتند. مطالعه کرویکوف در سال ۲۰۱۸ در نمونه‌ای متشکل از ۱۷ بیمار روسی تحت درمان با apixaban (۱۰ میلی‌گرم در روز) تأثیر قابل توجهی از ABCB1 rs1045642 یا rs4148738 یا CYP3A5 rs776746 بر فارماکوژنتیک apixaban نشان نداد. در سال ۲۰۱۹، هاپرتز مورد یک زن با افزایش چشمگیر غلظت پلاسمایی آپیکسابان ۳ apixaban (پیک) و ۱۲ ساعت پس از دوز خوراکی گزارش کرد: به ترتیب ۱۱۰۰ نانوگرم در میلی‌لیتر و ۹۰۰ نانوگرم در میلی‌لیتر، در مقایسه با محدوده مورد انتظار (۹۱ تا ۳۲۱ نانوگرم در میلی‌لیتر در اوج و ۴۱ تا ۲۳۱ نانوگرم در میلی‌لیتر پس از ۱۲ ساعت). چهار پلی مورفیسم ممکن است منجر به چنین افزایشی شود: ABCB1 rs2032582، rs1045642، و CYP3A5 rs776746 هموزیگوت جهش یافته، و ABCG2 rs2231142 هتروزیگوت یافت شد. او همچنین از نارسایی کلیوی متوسط رنج می‌برد که می‌تواند منجر به افزایش غلظت پلاسما شود. در نهایت، در سال ۲۰۲۰، مطالعه Gulilat روی ۳۵۸ بیمار قفقازی مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی، رابطه بین ABCG2 421C > A (که منجر به اختلال در عملکرد انتقال می‌شود) و سطوح بالاتر و پایین‌تر خونی apixaban را نشان داد. این نتایج در جدول ۲ نشان داده شده است.

سولفووترانسفراز SULT1A1 دارای سه نوع آللی اصلی است: SULT1A1*1 (نوع وحشی)، SULT1A1*2 (638G>A) و SULT1A1*3 (667A>G). اثر بر متابولیسم apixaban برای SULT1A1*2 بسیار کم و برای SULT1A1*3 متوسط است، که می‌تواند منجر به تغییرات در کارایی apixaban با تغییر در متابولیت‌های آن شود. تا به امروز، هیچ مطالعه‌ای تأثیر این گونه‌ها را بر اثربخشی یا سمیت apixaban بررسی نکرده است.

Edoxaban

فارماکودینامیک و فارماکوژنتیک

فراهمی زیستی ادوکسابان حدود ۶۰ درصد است.

از CYP به دو متابولیت اصلی غیرفعال تبدیل می‌شود. برخلاف سایر مهارکننده‌های فاکتور Xa، betrixaban دارای حداقل (کمتر از ۱٪) متابولیسم کبدی توسط CYP450 (CYP1A1، 1A2، 2B6، 2C9، 2C19، 2D6، 3A4) است که باعث کاهش تداخلات دارویی می‌شود. داروی فعال بدون تغییر از طریق سیستم صفراوی دفع می‌شود، سپس ۸۵٪ از مدفوع و ۸ تا ۱۱٪ از طریق ادرار دفع می‌شود.

فارماکوژنتیک

تا به امروز، هیچ داده‌ای در مورد پلی مورفیسم‌های ژنتیکی و فارماکوژنتیک و فارماکودینامیک betrixaban وجود ندارد. با این حال، می‌توان انتظار داشت که پلی مورفیسم‌های ABCB1 می‌تواند بر غلظت پلاسمایی betrixaban تأثیر بگذارد.

غلظت پلازما و عوارض جانبی

بر اساس اطلاعات ما و تا به امروز، اطلاعات کمی در مورد رابطه بین فارماکوژنتیک و فارماکودینامیک DOAC وجود دارد. با این حال، دو مطالعه در مورد dabigatran و edoxaban مورد توجه است.

با توجه به خطر خونریزی عمده در بیماران تحت درمان با dabigatran، Reilly قبلاً نشان داد که این خطر با قرار گرفتن در معرض dabigatran افزایش می‌یابد ($p < 0.0001$). میانگین غلظت پایین و غلظت پس از دوز به ترتیب ۵۵ درصد (۱۱۶ در مقابل ۷۵.۳ نانوگرم در میلی لیتر) و ۳۶ درصد بیشتر در بیماران مبتلا به خونریزی شدید در مقایسه با بیماران بدون خونریزی بود. سن نیز یک متغیر کمکی مهم بود ($p < 0.0001$). هیچ تفاوتی در غلظت متوسط پلاسمایی بین بیماران مبتلا به سکتة مغزی ایسکمیک یا آمبولی سیستمیک و بیمارانی که این حوادث را تجربه نکردند نشان داده نشد.

Ruff و همکارانش، بر اساس داده‌های کارآزمایی ENGAGE AF-TIMI ۴۸، رابطه دوز-غلظت و تأثیر آن بر فعالیت ضد FXa برای edoxaban را تشریح کرده‌اند. کاهش دوز خوراکی از ۶۰ میلی‌گرم به ۳۰ میلی‌گرم و از ۳۰ میلی‌گرم به ۱۵ میلی‌گرم، میانگین قرار گرفتن در معرض را به ترتیب ۲۹ درصد (۳۴.۶ در مقابل ۴۸.۵ نانوگرم در میلی‌لیتر) و ۳۵ درصد (۱۶ در مقابل ۲۴.۵

نانوگرم در میلی‌لیتر) کاهش داد. میانگین فعالیت ضد FXa به ترتیب ۲۵٪ و ۲۰٪ بود. با توجه به ارتباط بین غلظت پلاسمایی و عوارض جانبی، این کارآزمایی نشان داد که با افزایش غلظت edoxaban، کاهش خطی تدریجی در خطر سکتة مغزی یا حوادث آمبولی سیستمیک در مقایسه با افزایش شدیدتر در خطر خونریزی عمده رخ داد. به طور کلی، خطر خونریزی عمده از خطر سکتة مغزی یا حوادث آمبولی سیستمیک بیشتر بود، و پنجره درمانی برای ادوکسابان برای خونریزی عمده کمتر از ترومبوآمبولی به نظر می‌رسید. به طور کلی، به نظر می‌رسد خطر خونریزی عمده با افزایش سطح پلاسمایی داروهای ضد انعقاد مستقیم خوراکی مرتبط باشد. خطر سکتة مغزی یا حوادث آمبولی سیستمیک با تغییرات غلظت کمتر نوسان می‌کند.

بحث و نتیجه گیری: راهنماهای پیاده‌سازی در سطح بالینی

تا به امروز، هیچ توصیه‌ای با سطح بالایی از شواهد در مورد جستجوی پلی مورفیسم ژن‌های CES1، ABCB1، CYP3A4، CYP3A5 و ABCG2 به عنوان بخشی از بهینه‌سازی درمانی برای بیماران تحت درمان DOAC وجود ندارد. ارزیابی روش‌شناختی مطالعات ارتباط بین پلی مورفیسم‌های ژنتیکی و داروهای قلبی عروقی با استفاده از روش AGREE (ارزیابی دستورالعمل‌ها، تحقیقات و ارزیابی) کیفیت روش‌شناختی خوب جستجوی پلی مورفیسم CES1 rs2244613 را در بیماران تحت درمان با dabigatran به همان روش جستجو برای CYP2C19 و کلوییدوگرل، یا چند شکلی CYP2C9 و وارفارین نشان داد. این یافته از استفاده در عمل بالینی از این پلی مورفیسم مورد علاقه در بیماران تحت درمان با dabigatran پشتیبانی می‌کند. علاوه بر این، با توجه به پایگاه داده PharmGKB، جستجو برای پلی مورفیسم‌های rs2244613 و CES1 rs8192935 در سطح شواهد ۳ (پائین) برای dabigatran و برای CYP3A5 rs776746 و ABCG2 rs2231142 برای پلی مورفیسم‌های apixaban نشان داده شده است. با این حال، این سطح از شواهد برای اجازه اجرای آزمایش فارماکوژنتیک در عمل بالینی کافی نیست. این سطح پایین شواهد به دلیل عدم

انجام شد، کاربرد بالینی ژنوتیپ‌سازی پیشینی بیماران را قبل از معرفی داروهای ضد انعقاد مستقیم خوراکی نشان می‌دهد. در عمل بالینی، آزمایش فارماکوژنتیک می‌تواند به تجویز کنندگان در انتخاب مناسب‌ترین درمان DOAC با توجه به ویژگی‌های هر بیمار با کمترین خطر تغییر غلظت پلازما کمک کند، بنابراین خطر خونریزی و حوادث ترومبوآمبولی را برای هر بیمار بهینه می‌کند. پس از آن، نظارت بر داروی درمانی (TDM) می‌تواند به عنوان مکملی برای فردی کردن دوزهای خوراکی به منظور دستیابی به سطوح بهینه پلازما استفاده شود. در نهایت، هیچ شواهد روشنی بین افزایش خطر خونریزی و یک پلی مورفیسم ژنتیکی خاص وجود ندارد.

منبع:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33440670/>

تکرارپذیری نتایج بین مطالعات است. مطالعه بالینی DAPHNE شامل گروهی متشکل از ۳۵۰ بیمار در مورد rivaroxaban و apixaban در حال حاضر توسط تیم ویکتوریا رولاسون (بیمارستان‌های دانشگاهی ژنو) انجام می‌شود. هدف از آن بررسی تأثیر پلی مورفیسم‌های خاص ژن‌های CYP3A4، CYP3A5، CYP3A7 و ABCB1، و همچنین فنوتیپ‌سازی پروتئین‌های کدگذاری شده توسط این ژن‌ها بر روی فارماکوکینتیک این دو DOAC است.

نتایج این کارآزمایی برای روشن شدن استفاده از آزمایش فارماکوژنتیک در طول درمان DOAC مفید خواهد بود. کارآزمایی‌های تصادفی‌سازی و کنترل‌شده، مشابه آن‌هایی که برای ژنوتیپ‌سازی CYP2C9 و VKORC1 قبل از درمان با آنتی‌ویتامین K یا ژنوتیپ‌سازی CYP2C19 قبل از درمان با کلوپیدوگرل

بررسی سیستماتیک مداخلات فارماکوژنتیک برای بهبود نتایج درمان در بیماران مبتلا به چند بیماری با مصرف چندین دارو به صورت همزمان

چکیده:

مداخلات برای بهینه‌سازی داروهای مورد استفاده توسط افراد مبتلا به چند بیماری به طور همزمان (multimorbidity) پیچیده و در عین حال محدود است و یک رویکرد جامع‌تر و یکپارچه‌تر برای ارائه مراقبت‌های بهداشتی مورد نیاز است. فارماکوژنتیک به عنوان یکی از اجزای بهینه‌سازی درمان دارای پتانسیل است. مطالعات مربوط به فارماکوژنتیک پلی‌فارمسی در بزرگسالان مبتلا به multimorbidity یا پلی‌دارویی، گزارش نتایج حاصل از مجموعه‌های پیامد اصلی مربوطه، در این بررسی سیستماتیک گنجانده شد. یک مطالعه‌ی مروری-روایتی برای خلاصه کردن داده‌ها انجام شد. متاآنالیز به دلیل ناهمگونی مطالعه نامناسب بود. پانزده مطالعه با طراحی متنوع و کیفیت متغیر گنجانده شد. یک مطالعه تصادفی کوچک که شامل بهینه‌سازی داروها زیر نظر داروساز، از جمله فارماکوژنتیک است، نشان می‌دهد که این رویکرد می‌تواند مزایای قابل توجهی برای بیماران و سیستم‌های بهداشتی داشته باشد. با این حال، به دلیل ناهمگونی طراحی مطالعه و کیفیت مطالعات وارد شده، نتیجه‌گیری قابل تعمیم دشوار است. مطالعات فارماکوژنتیک قوی و عمل‌گرایانه بیشتر در جمعیت‌های مختلف بیماران در دنیای واقعی، برای اثبات مزایای غربالگری فارماکوژنتیک پلی‌فارمسی بر نتایج بیمار مورد نیاز است.

مقدمه

جمعیت به سرعت در حال پیر شدن است. پیش بینی می‌شود تا سال ۲۰۵۰ تعداد افراد مسن (بیش از ۶۵ سال) در سراسر جهان دو برابر شود. بین افزایش سن و وجود multimorbidity (دو یا چند بیماری مزمن) و



وحید رضا اصفهانی^۱

۱- کارشناسی ارشد سلولی مولکولی دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
پژوهشگر مرکز تحقیقات پزشکی شخصی آمیتیس زن



است (تا ۸۷ درصد در برخی مطالعات). برای اهداف این بررسی، تداخلات دارویی به عنوان تداخلات دارو-دارو، دارو-ژن و دارو-دارو-ژن (آنهایی که ناشی از ترکیبی از تداخلات دارو-دارو و دارو-ژن هستند) تعریف می‌شوند. تداخلات دارو-دارو-ژن ممکن است شامل تداخلات مهاری، القایی یا تبدیلی باشد که به موجب آن واریانت ژنتیکی و داروی شاهد ترکیب می‌شوند تا در مسیرهای ناقل یا متابولیسم عمل کنند و غلظت دارو را به میزان قابل توجهی تغییر دهند. تجزیه و تحلیل فارماکوژنتیک ارزیابی این تغییرات مبتنی بر ژن در پاسخ‌های دارویی را امکان‌پذیر می‌سازد، که بسیار مهم است زیرا تخمین زده می‌شود که پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی باعث ایجاد ۱۵ تا ۳۰ درصد از تنوع پاسخ دارویی فردی می‌شوند و بیش از ۹۵ درصد از همه افراد حداقل یک ژنوتیپ فعال را دارند زمانی که برای پانل حداکثر ۱۲ ژن آزمایش شده است. بنابراین، آزمایش فارماکوژنتیک به پزشکان این فرصت را می‌دهد که به جای گذشته نگر، آینده نگر عمل کنند و امکان ارائه داروی مناسب در دوز مناسب در زمان مناسب را برای بیماران جداگانه فراهم می‌کند. اگرچه مقالات نشان می‌دهد که تداخلات دارو-ژن و دارو-دارو-ژن رایج و از نظر بالینی مرتبط هستند، فارماکوژنتیک در دستورالعمل‌های WHO، NICE و اسکاتلند در نظر گرفته نمی‌شود و به‌ندرت به عنوان بخشی از بهینه‌سازی داروها علیرغم پتانسیل بسیار زیاد آن استفاده می‌شود. علاوه بر این، دو مرور کارکین که مداخلات را برای بهبود نتایج برای بیماران مبتلا به multimorbidity و پلی‌فارماسی بررسی می‌کردند، اثربخشی نامشخصی داشتند. با این حال، مداخلات شامل فارماکوژنتیک شناسایی نشد. چنین شواهد بالینی در دستورالعمل‌های منتشر شده توسط کنسرسیون پیاده‌سازی فارماکوژنتیک بالینی (CPIC) و گروه کاری فارماکوژنتیک هلندی (DPWG) موجود است که توصیه‌های تجویزی مبتنی بر ژنوتیپ را ارائه می‌کند. CPIC و DPWG به طور مستقل بیش از ۱۰۰ تداخل دارویی-ژن را بررسی کرده‌اند و به ترتیب برای ۶۰ و ۵۵ تداخل دارویی-ژن فردی توصیه‌های عملی دارند. علیرغم دستورالعمل‌های تعیین شده، استفاده از فارماکوژنتیک در مراقبت‌های معمول از بیمار کند بوده است. موانع متعددی اغلب ذکر شده است، از جمله آموزش فارماکوژنتیک، نتایج متناقض در مورد کاربرد بالینی و

پلی‌فارماسی (تجویز چهار یا چند دارو، اگرچه تعاریف مختلفی استفاده می‌شود) ارتباط کاملاً شناخته شده‌ای وجود دارد. در افراد مسن، شیوع multimorbidity از ۵۵٪ تا ۹۸٪ برآورد شده است. علاوه بر این، وقوع پلی‌فارماسی مرتبط در حال افزایش است. آنالیز پایگاه داده جمعیت در اسکاتلند نشان داد که بین سال‌های ۱۹۹۵ تا ۲۰۱۰، نسبت بزرگسالانی که پنج دارو یا بیشتر مصرف می‌کنند، دو برابر شده و به ۲۰.۸ درصد رسیده است و نسبت بیماران مسن بیش از ۱۰ دارو بیش از سه برابر شده و به ۱۷.۲ درصد رسیده است. با این حال، موضوع multimorbidity و پلی‌فارماسی به سن محدود نمی‌شود و تعداد قابل توجهی از افراد جوان و میانسال نیز تحت تأثیر قرار می‌گیرند. چندین پیامد منفی سلامت با چند بیماری و پلی‌فارماسی مرتبط است، از جمله افزایش استفاده از مراقبت‌های بهداشتی، نرخ مرگ و میر، هزینه‌های مراقبت‌های بهداشتی و کیفیت پایین‌تر زندگی مرتبط با سلامت. با این وجود، سازماندهی و ارائه مراقبت‌های بهداشتی، و همچنین توسعه دستورالعمل‌های بالینی، اساساً حول بیماری‌های منفرد ساخته شده‌اند.

یک رویکرد جامع‌تر و یکپارچه‌تر برای ارائه مراقبت‌های بهداشتی و بهینه‌سازی داروها برای شناسایی دقیق تعادل صحیح بین پلی‌فارماسی مناسب و نامناسب برای هر بیمار multimorbidity مورد نیاز است. سازمان جهانی بهداشت (WHO) بر اهمیت پالایش سیستم‌های مراقبت‌های بهداشتی برای ایجاد مراقبت‌های اولیه‌ایمن‌تر برای مبتلایان به multimorbidity از طریق شخصی‌سازی درمان‌ها و با ترکیب بهترین شواهد موجود با دانش و قضاوت بالینی تأکید کرده است. دستورالعمل‌های مؤسسه ملی بهداشت و مراقبت عالی (NICE) برای مدیریت بیماری‌های چندگانه و دستورالعمل دولت اسکاتلند در مورد پلی‌دارویی نیز از رویکرد شخصی به مراقبت حمایت می‌کنند. چنین رویکردهای فردی با هدف بهبود نتایج درمان و پلی‌فارماسی مناسب با کاهش بار درمان نامناسب و مراقبت ناهماهنگ، در نتیجه اجتناب از مشکلات مرتبط با دارو، مانند عوارض جانبی دارویی و تداخلات دارویی، انجام می‌شود. تداخلات دارویی هم با درمان مناسب بیماری‌های مزمن و هم با اکثریت بستری‌های مرتبط با دارو قابل پیشگیری

مداخلاتی در تمام تنظیمات مراقبت های بهداشتی و اطلاع رسانی به اجرای درمان هدایت شده فارماکوژنتیک در عمل بالینی انجام شد.

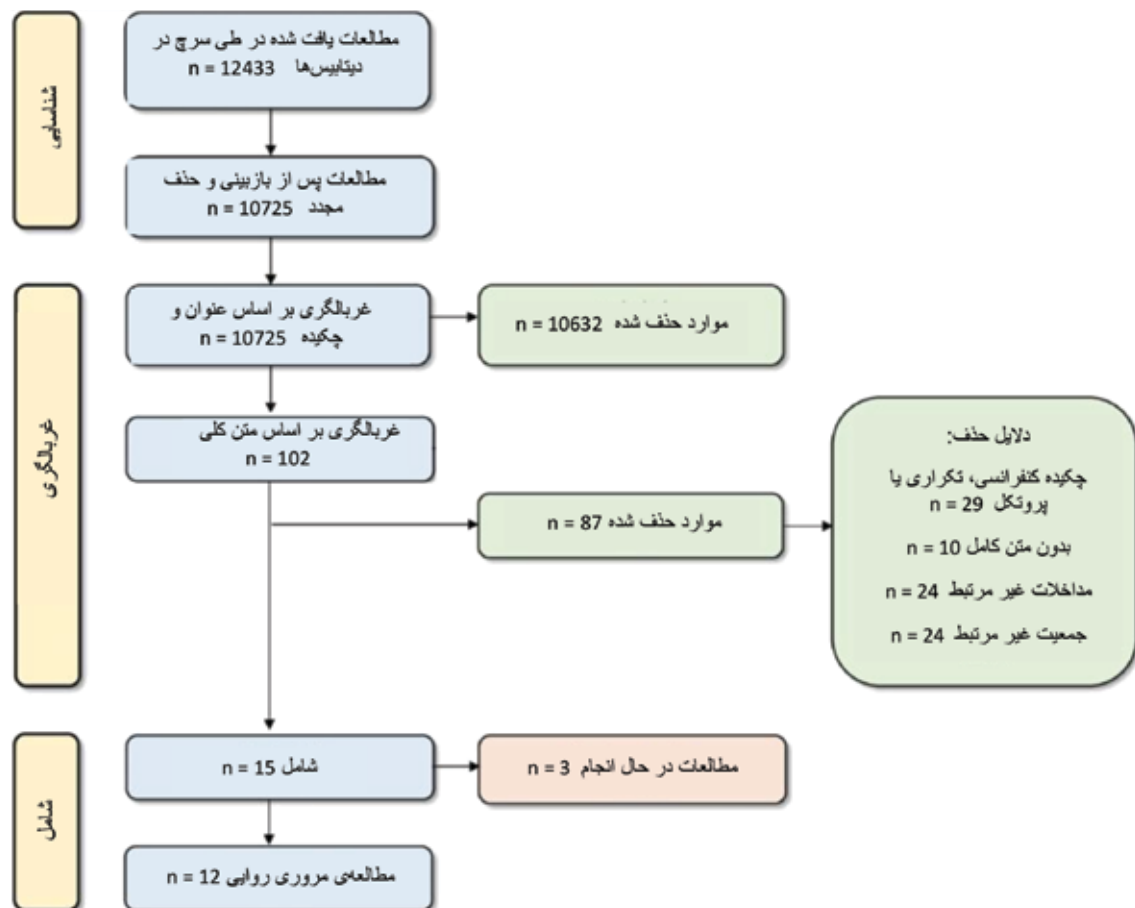
نتایج

نتایج جستجو

از طریق جستجو در پایگاه داده، ۱۲۴۳۳ فایل مرتبط یافت شد و ۱۰۷۲۵ فایل پس از حذف مجدد مورد بررسی قرار گرفت. از این تعداد، ۱۰۶۲۳ مطالعه معیارهای ورود را نداشتند و حذف شدند. پس از ارزیابی ۱۰۲ مطالعه باقی مانده در متن کامل، ۸۷ مورد حذف شدند. دلایل حذف را می توان در نمودار روند PRISMA (شکل ۱) و در مواد تکمیلی (جدول تکمیلی ۱) مشاهده نمود. ۱۵ مطالعه واجد شرایط ورود بودند که سه مورد از آن ها در حال انجام است. بنابراین، بررسی شامل دوازده مطالعه بود.

مقرون به صرفه بودن، نگرانی های نظارتی و بازپرداخت، نیاز به انفورماتیک برای حمایت از تصمیمات تجویزی مبتنی بر فارماکوژنتیک و نگرانی در مورد به اشتراک گذاری داده ها و همچنین سایر موارد اخلاقی، قانونی، و پیامدهای اجتماعی پیرامون فارماکوژنتیک پیش بینی می شود که غلبه بر این موانع انگیزه ای برای پذیرش گسترده دستورالعمل های فارماکوژنتیک فراهم می کند و امکان تحقق پتانسیل فارماکوژنتیک را فراهم می کند. در نتیجه، فارماکوژنتیک ممکن است در بهبود رویکردهای فعلی در استفاده از دارو، با پتانسیل برای بهبود پلی فارماسی مناسب و جلوگیری از مشکلات مربوط به دارو، نقش داشته باشد. با این حال، اثربخشی مداخلات فارماکوژنتیک چند ژنی، پلی فارماسی و چند بیماری در بزرگسالان مبتلا به multimorbidity یا پلی فارماسی تجویز شده هنوز مشخص نشده است. این بررسی سیستماتیک با هدف تعیین اثربخشی چنین

شکل ۱: نمودار روند PRISMA





ویژگی‌های مطالعه

دوزده مطالعه مداخلات فارماکوژنتیک چند ژنی، چند دارویی و چند بیماری را در بزرگسالان مبتلا به multimorbidity و پلی‌دارویی بررسی کردند (جدول ۱). شش مطالعه غیرمقایسه‌ای، سه مطالعه مشاهده‌ای و سه کارآزمایی تصادفی‌سازی و کنترل‌شده وارد شدند. متآنالیز برای مطالعات تصادفی مناسب نبود. تنوع بالینی و روش شناختی در این مطالعات به دلیل تنوع در پیامدهای ارزیابی شده وجود داشت. این مطالعات عمدتاً در ایالات متحده بود و بقیه در کانادا و هلند انجام شد. مطالعات تطبیقی اغلب از یک گروه کنترل بدون آزمایش برای فارماکوژنتیک استفاده می‌کردند، یا گروه کنترل مورد آزمایش قرار می‌گرفت و نتایج پنهان می‌شد. در مطالعه مورد شاهدی تودرتو و مقطعی، هر شرکت‌کننده تحت آزمایش فارماکوژنتیک قرار گرفت. در اولی، مقایسه بین موارد با مکرر و گروه شاهد با بستری شدن نادر انجام شد، در حالی که دومی مقایسه‌هایی را با گروهی انجام

داد که تداخلات دارویی-ژنی نداشتند. مطالعات وارد شده عمدتاً در مراقبت‌های اولیه انجام شد، به جز یک مطالعه که تأثیر پروفایل فارماکوژنتیک را بر تجویز در بیمارستان ارزیابی می‌کرد. اکثر مطالعات وارد شده شامل مدیریت صحیح دارو تحت نظارت داروساز با توصیه‌هایی بود که به پزشکان بیمارستان ارسال می‌شد. میانگین سنی بین ۵۷ تا ۷۸ سال، نسبت مردان بین ۳۱ تا ۶۷ درصد، میانگین تعداد بیماری‌ها و داروها به ترتیب از ۵ تا ۸ و ۴ تا ۲۰ سال متغیر بود و بیشتر شرکت‌کنندگان از قومیت قفقازی بودند (۶۷-۹۹٪). شباهت‌ها در رویکرد آزمایش ژنتیکی، با پانل اصلی متشکل از CYP2C9، CYP2C19، CYP2D6، CYP3A4، CYP3A5، VKORC1 و مشهود بود. سیستم‌های مختلف پشتیبانی تصمیم‌گیری بالینی (CDS) مورد استفاده قرار گرفت: YouScript، GENETWORx، IDgenetix، GeneYouIn، uMETHOD Health و تجویز ژنومیک و PRIMER.



جدول ۱: ویژگی های مطالعات حاضر در بررسی نهایی					
منبع	طراحی مطالعه	شرح مطالعه	شرکت کنندگان	میانگین تعداد بیماری های همزمان	میانگین تعداد دارو
کارآزمایی های تصادفی شده					
الیوت ۲۰۱۷ ایالات متحده	کارآزمایی تصادفی	IG: MTM تحت نظارت داروساز بر روی بیمارانی که تحت آزمایش PGx قرار می گیرند و به دنبال آن پروفایل های خطر، DDI، DGI و DDGI با استفاده از YouScript CDST ایجاد می شود. نتایج آزمایش PGx و پیشنهادات تجویز به پزشکان ارسال شد. CG: مقایسه هایی با یک گروه آزمایش نشده که مراقبت های معمول را دریافت کردند (داروساز استاندارد (MTM). ژن ها: CYP2C9، CYP2C19، CYP2D6، CYP3A4، CYP3A5 و VKORC1.	بیماران سالمند پلی فارماسی IG=۵۷ CG=۵۳	گزارش نشده	IG=۱۱.۶ CG=۱۱.۸
کیم ۲۰۱۸ ایالات متحده	کارآزمایی تصادفی شده (آنالیز پس از آن)	IG: MTM تحت نظارت داروساز با استفاده از YouScript با و بدون PGx (به ترتیب IG1 و IG2). تحت آزمایش PGx قرار گرفت و به دنبال آن پروفایل های خطر DDI، DGI و DDGI توسعه یافت. نتایج آزمایش PGx و پیشنهادات تجویز به پزشکان آنها ارسال می شود. IG۲ (تست نشده برای PGx) برای ارزیابی اثر CDST به تنهایی استفاده شد. CG: مقایسه هایی با یک گروه آزمایش نشده که مراقبت های معمول را دریافت کردند (داروساز استاندارد (MTM). ژن ها: CYP2C9، CYP2C19، CYP2D6، CYP3A4، CYP3A5 و VKORC1.	بیماران پلی فارماسی IG1=۵۸ IG۲=۱۸۰ CG=۱۰۹	گزارش نشده	G1=11.5±4.1 IG2=11.5±4.3 CG=11.2±3.8 IG1=6.5±2.8 IG2=6.6±2.6 CG=6.2±2.2
سالدیوار ۲۰۱۶ ایالات متحده	کارآزمایی تصادفی شده (نتایج غیر مقایسه ای)	همه بیماران آزمایش شده؛ آنهایی که نتایج مثبت داشتند به طور تصادفی به IG یا CG تقسیم شدند. IG: MTM تحت نظر داروساز با استفاده از IDgenetix برای تولید توصیه های DDI و DGI. نتایج آزمایش PGx و پیشنهادات تجویز به پزشکان آنها ارسال می شود. نتایج فقط برای این گروه فهرست شده است (CG). (n=۱۳۲): نتایج PGx پنهان شد. ژن ها: CYP2C9، CYP2C19، CYP2D6، CYP3A4، CYP3A5، VKORC1، CYP1A2، HTR2A، HTR2C، SLC6A4، SLC6A2، COMT، OPRM1، SLCO1B1، MTHFR، F2 و F2.	بیماران در یک مرکز مراقبت طولانی مدت n=۱۳۲	گزارش نشده	۱۲.۰

کارآزمایی های غیر تصادفی (مطالعات مشاهده ای و غیر مقایسه ای)					
بریکستر ۲۰۱۶ ایالات متحده	مطالعه کوهورت غیرهمزمان	IG: MTM تحت نظارت داروساز بر روی بیمارانی که تحت آزمایش PGx قرار می گیرند و به دنبال آن پروفایل های خطر DDI، DGI و DDGI با استفاده از YouScript CDST ایجاد می شود. نتایج آزمایش PGx و پیشنهادات تجویز به پزشکان آنها ارسال می شود. CG: مقایسه های انجام شده در برابر یک گروه تاریخی آزمایش نشده (تطبیق بر روی متغیرهای کلیدی از طریق روش امتیاز گرایش). ژن ها: CYP2C9، CYP2C19، CYP2D6، CYP3A4، CYP3A5 و VKORC1.	بیماران سالمند پلی فارماسی IG=۲۰۵ CG=۸۲۰	گزارش نشده	۴.۰

۲۰۳	۷۰	بیماران سالمند پلی فارماسی n=۳	شرکت کنندگان برای بهینه‌سازی درمان خود، آزمایش PGx را توسط پزشک معالج خود ارائه کردند. آنالیز از GENETWORx استفاده شد. مرکز آزمایش، گزارش‌های دقیق یافته‌ها و مواد آموزشی پایه را ارائه کرد که اصول کلی آزمایش PGx را توضیح می‌داد. ژن‌ها: CYP2C9، CYP2C19، CYP2D6، CYP3A4، CYP3A5، VKORC1 و	مطالعه کیس-سری غیرمقایسه‌ای	فینکلستین ۲۰۱۶ ایالات متحده
IG=۱۴.۳±۵.۳ CG=۱۴.۰±۲.۹	IG=۸.۲±۱.۲ CG=۸.۲±۲.۰	بیماران سالمند پلی فارماسی IG=۶ CG=۶	نمونه‌ها: از بین بیماران واجد شرایط با نرخ بالای بستری انتخاب شده است. کنترل: شامل بیماران واجد شرایط با بستری شدن نادر در بیمارستان با موارد سن، نژاد، قومیت و امتیاز بیماری مزمن بود. آزمایش PGx روی همه بیماران انجام شد. GENETWORx برای آنالیز استفاده شد. مرکز آزمایش گزارش‌های PGx و مطالب آموزشی را ارائه می‌کند که اصول کلی آزمایش PGx را توضیح می‌دهد. شدت DGI توسط یک داروساز مستقل تایید شد. ژن‌ها: CYP2C9، CYP2C19، CYP2D6، CYP3A4، CYP3A5، VKORC1 و	مطالعه موردی-شاهدی تودرتو	فینکلستین ۲۰۱۶ ایالات متحده
۱۱.۵	گزارش نشده	بیماران سالمند پلی فارماسی n=۲۹۵	بیماران با سابقه خانوادگی بیماری آلزایمر، زوال شناختی خفیف یا بیماری آلزایمر خفیف وارد مطالعه شدند. پلت فرم پزشکی دقیق uMethod Health برای تجزیه و تحلیل DDIs DGIs، بار آنتی کولینرژیک و داروهای محرک افسردگی استفاده شد. پیشنهادات تجویز PGx توسط یک پزشک بررسی و به بیماران ارسال شد. ژن‌ها: پانل ژن جزئیاتی ندارد.	مطالعه کیس-سری غیرمقایسه‌ای	کین ۲۰۱۹ ایالات متحده
۸.۹	۷.۶	بیماران سرپایی پلی فارماسی n=۸۶۷	شرکت کنندگان پروژه ۱۲۰۰ بیمار ژنوتیپ شده برای بستری شدن در بیمارستان (n=۲۰) برای بررسی تغییرات دارویی، اطلاعات PGx قابل اجرا و اقدامات احتمالی تجویز با استفاده از FDA، CPIC و اطلاعات PGx CDST سیستم تجویز ژنومیک تجزیه و تحلیل شدند. ژن‌ها: CYP2C9، CYP2C19، CYP2D6، CYP4F2، VKORC1، SLCO1B1، KIF6، GNB3، LTC4S، ADD1، GLCC11 و	مطالعه کیس-سری غیرمقایسه‌ای	لی ۲۰۱۹ ایالات متحده آمریکا
۴.۹	گزارش نشده	بیماران داروخانه n=۱۰۰	داروسازان آموزش دیده در PGx بیمارانی را ثبت نام کردند که فکر می‌کردند از این خدمات بهره‌مند خواهند شد. Geneyouin آزمایش‌ها و گزارش‌های مبتنی بر شواهد (FDA و CPIC) را ارائه کرد که نمایه‌های متابولیک بیماران و داروهای خطرناک را برجسته می‌کرد. نتایج آزمایش PGx و پیشنهادات تجویز به پزشکان ارسال شد. ژن‌ها: CYP2C9، CYP2C19، CYP2D6، CYP3A4، VKORC1، CYP1A2، OPRM1 و SLCO1B1	مطالعه کیس-سری غیرمقایسه‌ای	۲۰۱۷ Papastergiou کانادا

۱۲.۰	گزارش نشده	بیماران پلی فارماسی n=7۰۵	پزشکان آزمایش PGx را برای بیماران واجد شرایط سفارش دادند. ژنوتیپها با فنوتیپهای پیش‌بینی شده در گزارش PRIMER همبستگی داشتند. داروسازان (DDIs) MTM و (DGIs) را انجام دادند و شدت تداخلات را رتبه‌بندی کردند. نتایج آزمایش PGx و پیشنهادات تجویز به پزشکان ارسال شد. ژن‌ها: CYP2C9، CYP2C19، CYP2D6، CYP3A4، CYP3A5، VKORC1، CYP1A2، SLC6A4، COMT، OPRM1، SLCO1B1، F2، F5 و MTHFR.	مطالعه کیس-سری غیرمقایسه‌ای	رینولدز ۲۰۱۷ ایالات متحده
۱۹.۰	گزارش نشده	بیماران بستری در یک مرکز مراقبت طولانی مدت n=۱۱۲	MTM تحت نظارت داروساز با استفاده از IDgenetix برای تولید توصیه‌های DDI و DGI. نتایج آزمایش PGx و پیشنهادات تجویز به پزشکان آن‌ها ارسال می‌شود. ژن‌ها: CYP2C9، CYP2C19، CYP2D6، CYP3A4، CYP3A5، VKORC1، CYP1A2، HTR2A، HTR2C، SLC6A4، MTHFR و SLC6A2، COMT، OPRM1، SLCO1B1.	مطالعه کیس-سری غیرمقایسه‌ای	شوگرمن ۲۰۱۶ ایالات متحده
G1 = 3.9 ± 3.4 G2 = 4.0 ± 2.9 G3 = 4.4 ± 3.0 G1 = 4.4 ± 2.4 G2 = 4.9 ± 2.6 G3 = 4.4 ± 2.3	بیماران داروخانه G1 = ۱۳۸ G2 = ۴۹ G3 = ۹	داروسازان برای نظارت بر درمان، آزمایش‌های PGx را برای بیماران واجد شرایط درخواست کردند. دستورالعمل‌های DPWG توصیه‌هایی را ارائه می‌کند که برای داروسازان و پزشک بیمارار ارسال شده است. داده‌های PGx در هر دو پرونده پزشکی الکترونیکی برای استفاده در آینده ذخیره شد. پیگیری ۲.۵ سال بود. بیماران به سه گروه تقسیم شدند: با DGI مواجه نشدند یا با DGI مواجه شدند و متخصص مراقبت‌های بهداشتی از دستورالعمل‌ها پیروی کردند یا به آن‌ها پایبند نبودند. ژن‌ها: CYP2C9، CYP2C19، CYP2D6، CYP3A5، SLCO1B1، TPMT، VKORC1 و DPYD.	مطالعه مقطعی	Van der Wouden 2019 هلند	

ADD: آلفا آدوسین، CDST: ابزار پشتیبانی تصمیم‌گیری بالینی، CG: گروه کنترل، COMT: کاتکول-O-متیل ترانسفراز، CPIC: کنسرسیون اجرای فارماکوژنتیک بالینی، CYP: سیتوکروم DPWG، P4۵۰: گروه کاری فارماکوژنتیک هلندی، DPYD: دی هیدروپیریمیدین دهیدراز، DDI: تداخل دارو-دارو، DDGI: تداخل دارو-ژن، DGI: تداخل دارو-ژن، ED: بخش اورژانس، F2: پروترومبین فاکتور، F5: فاکتور V لیدن، FDA: سازمان غذا و داروی ایالات متحده، G: گروه، GLCCI: ناشی از گلوکوکورتیکوئید، GNB: زیرواحد G پروتئین بتا، HTR: گیرنده ۵-هیدروکسی تریپتامین، IG: گروه مداخله، KIF: عضو خانواده کینزین، LTC4S: لوکوترین C4 سنتاز، MTHFR: متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز، MTM: مدیریت درمان دارویی، PGx: فارماکوژنتیک، OASIS: مجموعه اطلاعات نتیجه و ارزیابی، OPRM1: گیرنده مسکن‌های SLC، mu: حامل املاح (نقل دهنده سروتونین)، SLCO: ناقل آنیون آلی حامل املاح، TPMT: متیل ترانسفراز تیوپورین، VKORC: کمپلکس اپوکسید ردوکتاز ویتامین K. a با Brixner D. ارتباط گرفته شد. تخمین زده می‌شود که اکثر آنها چهار دارو یا بیشتر مصرف می‌کردند.

خلاصه نتایج

۴۰٪ (p = ۰/۰۵) و ۷۰٪ (p < ۰/۰۰۱) گزارش کردند، در حالی که در مطالعات الیوت و همکارانش به ترتیب کاهش ۵۲٪ (p < ۰/۰۱) و ۴۲٪ (p < ۰/۰۵) دیده شد. افزایش ۴۷ درصدی در مراجعات سرپایی (p > ۰/۰۰۰۱) در بیماران تحت آزمایش فارماکوژنتیک توسط بریکسندر گزارش شد. افزایش نرخ بستری در بیماران مسن با پلی مورفیسم فارماکوژنتیک توسط Finkelstein ثبت شد.

چهار مطالعه تأثیر مداخلات فارماکوژنتیک بر استفاده از مراقبت‌های بهداشتی را بررسی کردند. پس از آزمایش ژنتیک و بهینه‌سازی دارو، کاهش در بستری شدن در بیمارستان و بازدیدهای بخش اورژانس مشاهده شد. بریکسندر و همکاران کاهش بستری شدن در بیمارستان و مراجعه به بخش اورژانس را به ترتیب به میزان



تقویت شده است. پزشکان بین ۳۰ تا ۷۹ درصد از توصیه‌های مربوط به مشکل دارویی را دنبال کردند. ارتباط بین پذیرش پزشک و جدیت توصیه و اینکه آیا توصیه شامل فارماکوژنتیک بود، یافت شد. Van der Wouden و همکارانش اهمیت نگهداری دقیق سوابق برای حفظ ارزش آزمایش ژنتیکی را نشان دادند. در طی ۲.۵ سال، میانگین ۲.۷۱ دارویی که نتایج آن در دسترس بود، تجویز شد. ۲۴ درصد از این تداخلات دارویی و ژن قابل عمل بودند. مشخص شد که داروسازان نسبت به پزشکان عمومی بهتر می‌توانند داده‌های فارماکوژنتیک را ثبت کنند (۹۶٪ در مقابل ۶۸٪). نتایج بالینی، در حالی که در مجموعه‌های پیامد اصلی اولویت دارند، تنها در الیوت و همکاران شرح داده شده‌اند. کاهش آماری ناچیز در مرگ و میر گزارش شد. با این حال، این مطالعه برای بررسی مرگ و میر طراحی نشده بود و این پیامد را بعداً شامل شد. معیارهای کیفیت انتخابی (مانند درد، افسردگی و اضطراب) و تعداد شکست‌ها نیز ثبت شد که تفاوت‌های نسبتاً کمی را نشان داد.

خطر سوگیری

خطر ارزیابی سوگیری در مواد تکمیلی (جدول تکمیلی ۲) به تفصیل آمده و در شکل‌های ۲ و ۳ خلاصه شده است. به طور کلی، خطر سوگیری از متوسط نگرانی‌ها تا خطر بالا متغیر بود. ۲ RoB برای دو مطالعه تصادفی استفاده شد. مشخص شد که الیوت و همکارانش در معرض خطر بالای سوگیری قرار دارند، در حالی که مطالعه‌ی کیم سوگیری‌های کمتری داشت. ROBINS-I برای دو مطالعه غیر تصادفی استفاده شد. هر دو در معرض خطر متوسط سوگیری قرار داشتند. مطالعه سالدیوار و همکاران. به عنوان یک کارآزمایی تصادفی طراحی شد. با این حال، این یک "ارزیابی اولیه" است و نتایج غیر مقایسه‌ای را ارائه می‌دهد. به طور مشابه، مطالعه مورد-شاهدی توسط Finkelstein و همکاران. اثر مداخله دریافتی را مقایسه نکرد. ارزیابی مطالعات غیرمقایسه‌ای امکان پذیر نبود زیرا پیش نیاز در ROBINS-I وجود مطالعه تطبیقی است. مطالعات غیرمقایسه‌ای بیشتر به دلیل عوامل مخدوش کننده در معرض خطر بحرانی سوگیری در نظر گرفته شدند.

شکل ۲: نمودار خطر سوگیری (۲ RoB) - نتیجه بررسی در

Van der Wouden تفاوت معنی داری در استفاده از مراقبت‌های بهداشتی پیدا نکرد.

بهبودهای تخمینی در هزینه‌های مراقبت‌های بهداشتی در چندین مطالعه گزارش شده است. بریکسنر و همکارانش دریافتند که هزینه آزمایش ژنتیک تقریباً یا به طور کامل با صرفه جویی ناشی از کاهش استفاده از مراقبت‌های بهداشتی با استفاده از میانگین و میانگین داده‌های ملی جبران می‌شود. با استفاده از میانگین، ۱۱۳۲ دلار صرفه جویی به ازای هر بیمار انجام شد، در حالی که میانگین منجر به صرفه جویی ۷۸۸ دلار در طول ۱۶ هفته پیگیری شد. الیوت گزارش داد که صرفه جویی در هزینه مدل‌سازی شده بر اساس میانگین هزینه بستری مجدد همه علل مدیر و هزینه بخش اورژانس، که باعث صرفه جویی ۴۳۸۲ دلار برای هر بیمار در طی ۸ هفته پیگیری می‌شود. دو مطالعه انجام شده در مراکز مراقبت طولانی مدت صرفه جویی در هزینه را ۱۴۳۰ دلار و ۳۰۰۰ دلار در طول ۲.۳ سال تخمین زدند (متوسط مدت اقامت). پلی مورفیسیم‌های فارماکوژنتیک قابل پیگیری در همه جا وجود داشت. پتانسیل افزایش ایمنی دارویی از طریق مدیریت تداخل دارویی، با حداکثر هفت توصیه تداخل دارویی مبتنی بر ژن برای هر بیمار، نشان داده شد. الیوت نشان داد که اکثر بیماران حداقل یک واریانت نایجای CYP را داشتند. رینولدز تداخلات دارو-ژن را در ۷۸ درصد از شرکت کنندگان شناسایی کرد. شوگرمن و همکارانش نشان داد دلایل تغییر دارو در ۲۸ درصد بیماران منحصراً ژنتیکی بود. برای بیمارانی که داروهایشان بدون تغییر باقی مانده است، نسبت بالایی از تغییرات ژنتیکی که می‌تواند بر نسخه‌های بعدی تأثیر بگذارد، مشاهده شد. توسط Van der Wouden گزارش شد که اهداف شناسایی شده برای آزمایش فارماکوژنتیک، گزارش تعداد نسخه‌های تازه شروع شده با تداخلات بالقوه دارو-ژن با افزایش سن و تعداد بیماری‌های همراه و کم‌دیگال‌ها افزایش می‌یابد، اما این از نظر آماری معنی‌دار نیست. لی و همکارانش دریافتند که تجویز پیشنهادی برای بیماران بستری را می‌توان با ژنوتایپینگ پیش‌گیرانه برای افرادی که در معرض خطر بستری شدن در بیمارستان هستند (بیماران پلی دارویی مسن) اطلاع رسانی کرد، زیرا بسیاری از نسخه‌های آغاز شده در بیمارستان شامل داروهای فارماکوژنتیک می‌شدند. به نظر می‌رسد تصمیم‌گیری بالینی توسط مداخلات

حوزه‌های مختلف برای مطالعات تصادفی

حوزه‌های مختلف برای مطالعات تصادفی							
Overall	D5	D4	D3	D2	D1		
*	-	*	-	+	+	Elliott	مطالعه
-	-	+	-	+	+	Kim	
<p>حوزه‌ها:</p> <p>D1: سوگیری ناشی از فرآیند تصادفی سازی</p> <p>D2: سوگیری به دلیل انحراف از مداخله مورد نظر</p> <p>D3: سوگیری به دلیل از دست دادن داده‌های نتیجه</p> <p>D4: سوگیری در ارزیابی نتیجه</p> <p>D5: سوگیری در انتخاب نتیجه گزارش شده</p>						<p>نتیجه‌ی بررسی:</p> <p>* بالا</p> <p>- در برخی موارد</p> <p>+ کم</p>	
<p>خطر سوگیری برای مطالعات تصادفی ناشی از طراحی، انجام و گزارش مطالعه، به‌عنوان «کم» (سبز)، «برخی نگرانی‌ها» (زرد) یا «بالا» (قرمز) خطر سوگیری گزارش شده است.</p>							

شکل ۳: نمودار خطر سوگیری (ROBINS-I) - نتیجه بررسی در حوزه‌های مختلف

حوزه‌های مختلف برای مطالعات تصادفی									
Overall	D7	D6	D5	D4	D3	D2	D1		
-	+	-	+	+	+	+	+	Brixner	مطالعه
-	+	-	+	+	+	-	-	Van der Wouden	
<p>حوزه‌ها:</p> <p>D1: سوگیری به دلیل سردرگمی</p> <p>D2: سوگیری در انتخاب شرکت کنندگان</p> <p>D3: سوگیری در طبقه بندی مداخلات</p> <p>D4: سوگیری به دلیل انحراف از مداخلات مورد نظر</p> <p>D5: سوگیری به دلیل داده‌های از دست رفته</p> <p>D6: سوگیری در ارزیابی نتایج</p> <p>D7: سوگیری در انتخاب نتیجه گزارش شده</p>								<p>نتیجه‌ی بررسی:</p> <p>- در برخی موارد</p> <p>+ کم</p>	
<p>خطر سوگیری برای مطالعات غیرتصادفی ناشی از طراحی، انجام و گزارش مطالعه، به‌عنوان خطر سوگیری «کم» (سبز)، «متوسط» (زرد) یا «بالا» (قرمز) گزارش شده است.</p>									

کارآزمایی کنترل‌شده تصادفی‌سازی شده مراقبت‌های اولیه iDrug آلمان (Stingl و همکاران) شامل بیماران سالخورده multimorbid و پلی‌فارماسی است که به‌طور تصادفی ارزیابی خطر فردی (شامل تداخلات دارو-دارو و فارماکوژنتیک) یا ارزیابی ریسک استاندارد (بدون اطلاعات فردی) را برای تجزیه و تحلیل اثر دریافت می‌کنند. این اطلاعات در مورد عوارض جانبی است. پیامدها عبارتند

خلاصه مطالعات در حال انجام مرتبط

سه کارآزمایی در حال انجام واجد شرایط بودند. فراهم کردن مقدمات برای Stingl و همکارانش (DRKS00006256) و همچنین گروه پژوهشی Delate (NCT04120480) در حال انجام است. در حالی که کارآزمایی سوم توسط van der Wouden و همکاران. (NCT03093818) فعال است اما استخدام نمی‌کند.



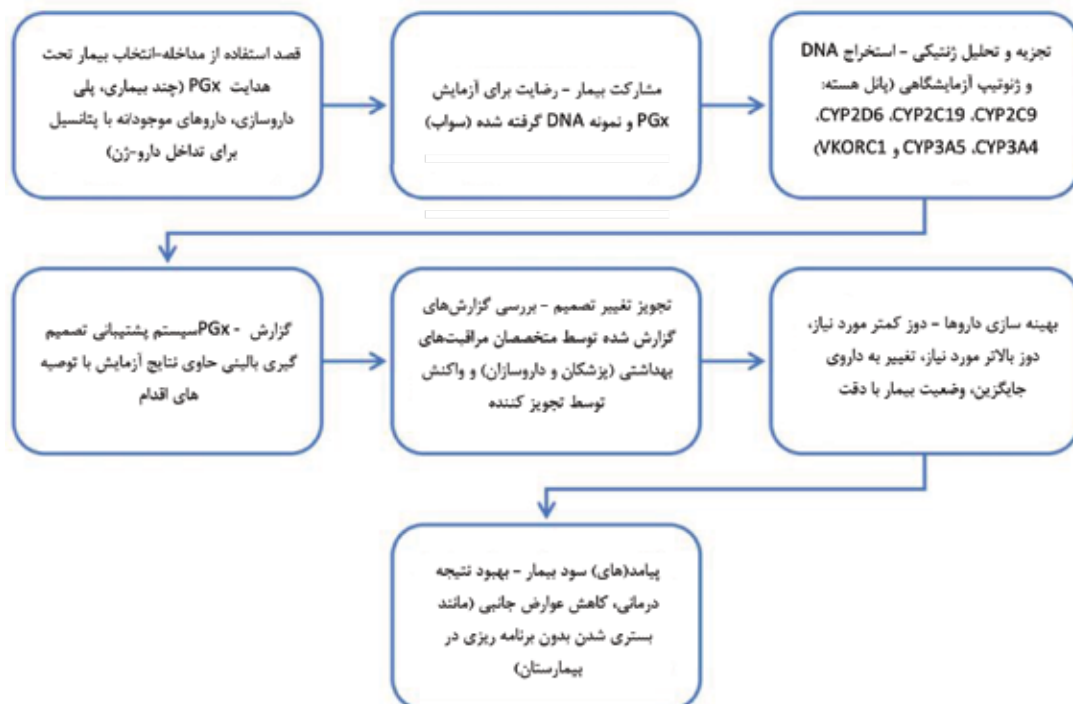
چند دارو از ۴۲ دارو با دستورالعمل DPWG دریافت می‌کردند، به‌طور تصادفی برای دریافت درمان با هدایت فارماکوژنتیک یا مراقبت‌های معمول انتخاب شدند. در گروه مداخله، نتایج فارماکوژنتیک ممکن است برای هدایت دارو و انتخاب دوز بر اساس دستورالعمل‌های DPWG استفاده شود. بیماران یک "کارت کد ایمنی" حاوی نتایج فارماکوژنتیک آنها دریافت می‌کنند که می‌تواند توسط سایر متخصصان مراقبت‌های بهداشتی در طول نسخه‌های بعدی استفاده شود. پیامدها شامل هزینه‌ها، واکنش‌های نامطلوب دارویی، تغییرات دارویی، کیفیت زندگی، نگرش و دانش فارماکوژنتیک، و پیروی پزشک و داروساز از دستورالعمل‌های DPWG است.

مدل فرآیند عمومی

برای کمک به توسعه مداخلات فارماکوژنتیک آینده، یک نمودار فرآیند مشتق شده از مراحل شرح داده شده در هر یک از مطالعات شامل (شکل ۴) تولید شد. این مدل مراحل مورد نیاز برای یک مداخله فارماکوژنتیک را تشریح می‌کند که می‌تواند باعث بهینه‌سازی داروها، سود بیمار و کاهش عوارض جانبی شود.

از مرگ و میر، استفاده از مراقبت‌های بهداشتی، هزینه‌ها، تغییرات دارویی، واکنش‌های نامطلوب دارویی و کیفیت زندگی. تاریخ تخمینی تکمیل گزارش نشده است. در ایالات متحده، Delate و همکاران. در حال انجام یک کارآزمایی تصادفی سازی و کنترل شده تحت نظارت داروساز هستند که شامل بیماران پلی‌فارماسی پرخطر است که به‌طور تصادفی برای دریافت درمان با هدایت فارماکوژنتیک یا مراقبت‌های معمول برای تعیین اثربخشی بالینی و اقتصادی، انتخاب شده‌اند. محققان فرض می‌کنند که آزمایش فارماکوژنتیک و بررسی داروساز در مورد مناسب بودن دارو، استفاده از مراقبت‌های بهداشتی و هزینه‌های یک ساله را در مقایسه با گروه کنترل کاهش می‌دهد. پیامدها شامل استفاده از مراقبت‌های بهداشتی، هزینه‌ها، تغییرات دارویی، تطابق دارو و تبعیت از آن است. تاریخ تخمینی تکمیل دسامبر ۲۰۲۲ است. کارآزمایی تصادفی سازی و کنترل شده PREPARE (وان در وودن و همکاران) که در چندین کشور اروپایی انجام شد، تاریخ تکمیل تخمینی آن در آوریل ۲۰۲۱ است و نتایج آن هنوز منتشر نشده است. در این کارآزمایی، بزرگسالانی که اولین نسخه را برای یک یا

شکل ۴: مدل فرآیند کلی برای مداخلات فارماکوژنتیک (PGx): این مدل فرآیند کلی PGx برگرفته از مراحل توصیف شده در هر یک از مطالعات، مراحل مورد نیاز برای مداخله PGx را مشخص می‌کند که می‌تواند باعث تغییرات دارویی، سود بیمار و کاهش عوارض جانبی مانند بستری شدن بدون برنامه ریزی در بیمارستان شود.



بحث

این اولین مرور سیستماتیک برای بررسی اثربخشی مداخلات فارماکوژنتیک پلی فارماسی در مدیریت مبتلایان به multimorbid و یا پلی فارماسی تجویز شده است. این مطالعه نشان می دهد که وقتی دامنه بازبینی فراتر از تداخلات تک دارو-ژن گسترش می یابد، شواهد محدودی در دسترس است. پس از بازیابی ۱۰۷۲۵ رکورد، ۱۵ مطالعه واجد شرایط گنجانده شدند که سه مورد از آنها در حال انجام است و نتیجه گیری را محدود می کند. با این وجود، مطالعه شامل الیوت و همکاران. شواهد کارآزمایی کنترل شده تصادفی سازی شده را، هرچند در یک جمعیت کوچک و منتخب، به نفع ادغام آزمایش های فارماکوژنتیک در مراقبت های اولیه برای بهبود نتایج برای افراد مبتلا به multimorbid و پلی فارماسی ارائه می کند. تفاسیر سایر مطالعات تصادفی شده توسط طراحی پس از انجام کیم و همکاران محدود شده است. کمبود اطلاعات ارائه شده توسط سالدیوار و همکاران. به طور کلی، رویکردهای بهینه سازی داروها در حال حاضر فارماکوژنتیک را به عنوان یک علت مشکلات مربوط به دارو ترکیب نمی کنند. برعکس، فارماکوژنتیک منبع چنین مشکلاتی است و می تواند بعد مهم جدیدی را به فرآیندهای ارزیابی تداخل دارویی مرسوم بیافزاید. بیشتر نتایج جستجو فقط در دهه گذشته منتشر شده است و نشان می دهد که فارماکوژنتیک یک زمینه نوظهور است. سه کارآزمایی در حال انجام، که یکی از آنها در سرتاسر اروپا در حال انجام است (مطالعه PREPARE)، تقریباً ۷۰۰۰ شرکت کننده را در بر گرفته است و شواهد مهم جدیدی را ارائه خواهد کرد. این مطالعات و مطالعات عمل گرایانه تر در جمعیت های مختلف بیماران در دنیای واقعی، برای اثبات مزایای فارماکوژنتیک پلی فارماسی مورد نیاز است.

ناهمگونی طرح های مطالعه به کار گرفته شده در این فضا باید مورد توجه قرار گیرد. فقدان شواهد از کارآزمایی های تصادفی سازی و کنترل شده استاندارد طلایی اغلب به عنوان دلیلی برای تأخیر در اجرای فارماکوژنتیک ذکر می شود، علی رغم وجود پایگاه شواهد قابل توجه و دستورالعمل های منتشر شده. این ضرورت به چالش کشیده شده است؛ بسیاری استدلال می کنند که الزام اجباری درک شده برای شواهد آینده نگر برای

حمایت از اعتبار بالینی یک آزمایش فارماکوژنتیک، قبل از اجرای آن در مراقبت های معمول، نامناسب و غیر منطقی است. پیشنهادهایی برای استفاده از اشکال جایگزین شواهد مانند مطالعات بالینی در مقیاس کوچکتر، غیرتصادفی و شواهد مشاهده ای قوی وجود دارد. با این حال، محدودیت هایی وجود دارد، و طرح هایی مانند مطالعات مورد-شاهدی و کوهورت، که در فارماکوژنتیک بسیار رایج هستند، می توانند مستعد سوگیری های مخدوش کننده و مختلف باشند. بنابراین، نتایجی که می توان از مطالعات گنجانده شده با استفاده از چنین طرح های جایگزین گرفت، محدود است. این امر بر اهمیت و نیاز به کارآزمایی های مستحکم تر، به خوبی طراحی شده، عمل گرایانه و کنترل شده تصادفی با حجم نمونه بزرگ، مانند مطالعه PREPARE تأکید می کند. شواهد با کیفیت خوب بیشتر به تعیین اثربخشی و کاربرد واقعی فارماکوژنتیک در مراقبت شخصی از بیمار، و پیشبرد کشف و توسعه استراتژی های بهبود نتیجه مناسب بیمار کمک می کند.

این بررسی سیستماتیک ملاحظات مختلفی را برای مطالعات آینده ارائه می دهد. یک رویکرد مشترک و مراقبت اولیه شامل پزشکان، داروسازان و بیماران نشان داده شد که اساس اجرای فارماکوژنتیک است (شکل ۴). داروسازان با آموزش، تماس مکرر با بیمار و نقش در بهینه سازی داروها و همچنین نظارت بر دارو، ممکن است کاندیدهای پیشرو برای مدیریت ترکیب فارماکوژنتیک در بهینه سازی داروها باشند. دانش داروسازان از فارماکوژنتیک و فارماکودینامیک ممکن است در کاربرد بالینی فارماکوژنتیک مفید باشد. این مورد توسط اکثر مطالعاتی که در این مرور شامل مدیریت دارو به رهبری داروساز است، و همچنین سایر مطالعات آزمایشی انجام شده در محیط های داروخانه پشتیبانی می شود. مطالعات نشان داده است که داروسازان علاقه مند به گنجانده شدن خدمات فارماکوژنتیک در فعالیت های خود هستند، البته ممکن است نیاز به آموزش بیشتر باشد. دوره های جامع توسعه حرفه ای مداوم، که در مطالعه PRIME توسعه یافته اند، ممکن است دانش، آمادگی و راحتی را در استفاده از فارماکوژنتیک در مراقبت از بیمار بهبود بخشد. هم داروسازان جامعه و هم پزشکان عمومی ممکن است نقش های طولانی مدت و منظمی در مراقبت از بیماران



فناوری مناسب‌تر برای پیاده‌سازی در مقیاس بزرگ‌تر در حال حاضر تبدیل می‌کند. یکی دیگر از ملاحظات مهم هزینه برای متخصص مراقبت‌های بهداشتی است، به عنوان مثال، زمان پرداخت نشده برای مشاوره، سفارش آزمایش‌های فارماکوژنتیک و انجام بهینه‌سازی داروها.

علاوه بر این، آموزش نیروی کار مراقبت‌های اولیه و حمایت در مورد فارماکوژنتیک و زیرساخت مناسب برای ادغام فارماکوژنتیک برای هموار کردن راه برای فارماکوژنتیک در دسترس بسیار مهم است. مانع دوم ممکن است با ادغام بیشتر نتایج فارماکوژنتیک در پرونده الکترونیک سلامت (EHRs) و توسعه و استقرار CDS به عنوان بخشی از EHRها برطرف شود. در ایالات متحده، چندین مطالعه پیاده‌سازی که نتایج آزمایش فارماکوژنتیک را در سیستم‌های EHR و CDS ادغام می‌کند، آغاز شده است، مانند مطالعات PG4KDS و eMERGE-PGX، IGNITE، INGENIOUS برای سیستم‌های مراقبت‌های بهداشتی با زیرساخت‌های EHR محدود، «کارت کد ایمنی» مورد استفاده در مطالعه PREPARE اروپایی ممکن است گزینه مناسبی برای در دسترس قرار دادن داده‌های فارماکوژنتیک و CDS باشد. این کارت بخشی از یک سیستم CDS مبتنی بر موبایل است که مستقل از زیرساخت‌های فناوری اطلاعات موجود است و پس از اسکن کد پاسخ سریع، امکان بازبایی دستورالعمل‌های دوز فارماکوژنتیک مربوط به بیمار را فراهم می‌کند. به جای یک EHR در سراسر کشور، رویکردی مانند این ممکن است دسترسی و به اشتراک گذاری نتایج فارماکوژنتیک را در داخل و بین محیط‌های مختلف مراقبت‌های بهداشتی و متخصصان مراقبت‌های بهداشتی بهبود بخشد.

این بررسی با تمرکز عملی خود، بررسی اثربخشی درمان با هدایت فارماکوژنتیک پلی‌فارماسی در مراقبت از مبتلایان به multimorbidity یا پلی‌فارماسی در مقایسه با مقالات تثبیت‌شده با تمرکز بر یک دارو، بیماری یا ترکیب‌های محدود دارو-ژن، تقویت شده است. این بررسی هیچ محدودیتی برای زبان یا منطقه جغرافیایی ایجاد نمی‌کند و دید وسیع‌تری از مداخلات فارماکوژنتیک در سطح بین‌المللی را ممکن می‌سازد. بررسی ما همچنین با روش‌شناسی قوی مورد استفاده تقویت شده است و مطابق با بیانیه PRISMA توسعه یافته است و ابزارهای

پلی‌فارماسی داشته باشند و بتوانند نتایج آزمایش‌های فارماکوژنتیک را در EHR خود ثبت کنند، که تسهیل‌کننده محوری سودمندی بالینی و مقرون به صرفه بودن آزمایش فارماکوژنتیک است. بنابراین، آزمایش فارماکوژنتیک در عمل داروسازی ممکن است در نظر گرفته شود و می‌تواند نقش مهمی در انتقال فارماکوژنتیک از تحقیق به مراقبت از بیمار ایفا کند. با این حال، موانع اجرای فارماکوژنتیک وجود دارد. شواهد مقرون به صرفه بودن و کاربرد آزمایش یکی دیگر از موانع اصلی برای اجرای گسترده‌تر فارماکوژنتیک است. بحث‌های قابل توجهی در مورد رویکرد بهینه آزمایش فارماکوژنتیک در عمل بالینی، به ویژه روش‌شناسی ژنوتیپ وجود دارد. برخی از ژنوتیپ‌های واکنشی برای یک تداخل دارو-ژن در مرحله تجویز و برخی دیگر از رویکرد مبتنی بر پانل پیشگیرانه قبل از تجویز پشتیبانی می‌کنند. رویکرد قبلی دارای چندین معایب است. به عنوان مثال، اگر بیماران برای چندین دارو با پیامدهای فارماکوژنتیک نسخه دریافت کنند، ممکن است نیاز به آزمایش اضافی برای چندین ژن واحد داشته باشند. در اینجا، هزینه آزمایش افزایش می‌یابد و درمان ممکن است در انتظار نتایج آزمایش به تعویق بیفتد. از آنجایی که هزینه کلی آزمایش‌های مبتنی بر پانل و آزمایش‌های تک ژنی مشابه است، یک رویکرد پانل پیشگیرانه ممکن است این نگرانی‌ها را کاهش دهد، همانطور که در مطالعه PREDICT برجسته شده است. از سفارش ۱۴۶۵۶ آزمایش ژنتیکی زمانی که داده‌های مربوط به چندین ژن از قبل در دسترس بود اجتناب شد، در نتیجه با کاهش ۶۰ درصدی تعداد آزمایش‌های منفرد در هزینه‌های آزمایش ژنوتیپ صرفه‌جویی کرد. حوزه‌ی پلی‌فارماسی و چند ژنی این بررسی، تخمین‌های خوشی از صرفه‌جویی در هزینه ارائه می‌کند.

با توجه به کوتاه بودن مدت زمان پیگیری و اینکه نتایج آزمایش فارماکوژنتیک مادام‌العمر است، ارزش به دست آمده از هزینه یک بار آزمایش احتمالاً در طول زمان با مدیریت مداوم بیمار افزایش می‌یابد. در مقایسه با روش‌های آزمایش قبلی، توالی‌یابی کل ژنوم اطلاعات عمیق‌تری ارائه می‌دهد. با این حال، هزینه‌های مرتبط، داده‌های بسیار زیاد، زمان‌های طولانی انجام آزمایش و تفسیر پیچیده احتمالاً رویکرد مبتنی بر پانل را به یک

مواد و روش ها

این بررسی سیستماتیک در PROSPERO (شماره ثبت CRD42020178126) ثبت شد و مطابق با بیانیه PRISMA 2020 توسعه یافت. گنجاندن مطالعه بر اساس چک لیست EPOC کاکرین (که شامل کارآزمایی های تصادفی سازی شده، کارآزمایی های غیر تصادفی، مطالعات کنترل شده قبل و بعد، و تجزیه و تحلیل های سری زمانی منقطع) و همچنین مطالعات مشاهده ای و غیرمقایسه ای بود. طرح های مطالعه گسترده برای اطمینان از تهیه گزارش جامع در مورد مقالات موجود گنجانده شد.

استراتژی جستجو

ما به طور سیستماتیک PubMed، Embase، Cochrane، CENTRAL، CINAHL، AMED و PsycInfo را از ابتدا تا آوریل 2020 با استفاده از کلمات کلیدی و واژگان کنترل شده مرتبط با «فارماکوژنتیک»، «فارماکوژنومیک» «multimorbidity» و «پلی فارماسی» جستجو کردیم. استراتژی جستجو با همکاری یک کتابدار موضوعی خبره ایجاد شد. ما جستجوهای را برای کارآزمایی های در حال انجام یا منتشر نشده در ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov)، ثبت کارآزمایی های بالینی اتحادیه اروپا (www.clinicaltrialsregister.eu) و ثبت کارآزمایی های بالینی بین المللی (http://apps.who.int/trialsearch) انجام دادیم. استراتژی جستجو در مواد تکمیلی (جدول تکمیلی 3) گزارش شده است.

انتخاب مطالعه

مطالعات در صورتی که معیارهای زیر را برآورده می کردند، شامل می شدند: مداخلات بررسی شده شامل درمان چند ژنی، چند دارویی، چند بیماری با هدایت فارماکوژنتیک، شرکت کنندگان ≤ 18 سال که multimorbidity (وجود دو یا چند بیماری مزمن در یک فرد) یا پلی فارماسی تجویز شده (تجویز چهار یا بیشتر دارو) را تجربه کرده اند. و حداقل دو پیامد ناشی از مجموعه های پیامد اصلی مبتنی بر اجماع multimorbidity و پلی فارماسی را در جدول 2 گزارش کرد. ما تمام تنظیمات مراقبت های بهداشتی و مداخلات ارائه شده توسط هر متخصص مراقبت های بهداشتی را گنجانده ایم. مطالعاتی که شامل تک ژن، تک دارو، مداخلات فارماکوژنتیک بیماری منفرد، بدخیمی،

کاکرین برای ارزیابی خطر سوگیری استفاده شده اند.

محدودیت ها

این مطالعه محدودیت هایی دارد که باید در نظر گرفته شود. اول، تنها یک تحلیل روایی به دلیل ناهمگونی قابل توجه در مقالات وارد شده انجام شد. بنابراین، نتایج تنها نمایش سطح بالایی از تأثیر آزمایش فارماکوژنتیک در بیماران مبتلا به multimorbidity و یا پلی فارماسی را ارائه می دهند. دوم، ما به دلیل پراکندگی شواهد موجود در مورد اثربخشی فارماکوژنتیک در این زمینه محدود هستیم. کمبود شواهد کارآزمایی های تصادفی سازی و کنترل شده با استاندارد طلایی در این زمینه، نیاز به گنجاندن مطالعات مشاهده ای و مطالعات غیرمقایسه ای را ضروری می سازد. در نهایت، مطالعات انجام شده در جمعیت های multimorbidity با تمرکز خاص بر روی یک دارو یا کلاس دارویی منفرد گنجانده نشد و ما منتظر نتایج بزرگترین مطالعه عملگرایانه فارماکوژنتیک هستیم که تا به امروز انجام شده است.

نتیجه گیری

ادغام آزمایش فارماکوژنتیک در فرآیند بهینه سازی داروها می تواند مزایای قابل توجهی برای ارائه دهندگان مراقبت های بهداشتی و برای بیماران با کاهش استفاده از مراقبت های بهداشتی و هزینه ها، افزایش شناسایی تداخلات دارویی مهم بالینی، و بهبود تصمیم گیری بالینی داشته باشد. به دلیل نبود مطالعات روش شناختی قوی و با کیفیت بالا، حجم نمونه کوچک و مدت زمان پیگیری نسبتاً کوتاه، ما شواهد محدودی در مورد اثربخشی مداخلات فارماکوژنتیک برای بهبود نتایج در بیماران مبتلا به multimorbidity یا پلی فارماسی تجویز شده پیدا کردیم. در یک مطالعه تصادفی کوچک، نتایج دلگرم کننده ای با استفاده از رویکرد فارماکوژنتیک چند ژنی، چند بیماری و چند دارویی به عنوان بخشی از بهینه سازی داروها توسط یک داروساز پیدا شد. نتیجه می گیریم که درمان با هدایت فارماکوژنتیک نویدبخش درمان فردی است. با این حال، مطالعات قوی و عملگرایانه بیشتر، در تمام تنظیمات مراقبت از بیمار، برای ایجاد تأثیر غربالگری فارماکوژنتیک بر نتایج بیمار مورد نیاز است.



به ترتیب برای مطالعات تصادفی و غیر تصادفی ارزیابی شد. ابزار 2 RoB چارچوبی برای ارزیابی خطر سوگیری در برابر پنج حوزه فراهم می‌کند: فرآیند تصادفی‌سازی، انحراف از مداخلات مورد نظر؛ داده‌های از دست رفته نتیجه؛ اندازه‌گیری نتیجه؛ و انتخاب نتیجه گزارش شده ROBINS-I دارای هفت حوزه مخدوش کننده است. انتخاب شرکت کنندگان در مطالعه؛ طبقه بندی مداخلات؛ انحراف از مداخلات مورد نظر؛ داده‌های از دست رفته؛ اندازه‌گیری نتایج؛ و انتخاب نتیجه گزارش شده منابع بالقوه سوگیری در "2 RoB کم"، "برخی نگرانی‌ها" یا "بالا" و ROBINS-I به عنوان "کم"، "متوسط"، "جدی" یا "بحرانی" درجه بندی شدند. ارقام خطر سوگیری با استفاده از robvis ایجاد شد.

ارائه نتایج

به دلیل ناهمگونی در روش‌ها و نتایج مطالعات گنجانده شده، امکان انجام فراتحلیل وجود نداشت. یافته‌های این پژوهش به صورت ترکیب روایی گزارش شده و شامل شرح ویژگی‌های مطالعه و خلاصه‌ای از نتایج مطالعه می‌باشد.

منبع:

<https://www.nature.com/articles/s41397-021-00260-6>

مراقبت تسکینی، ویروس نقص ایمنی انسانی و هیپاتیت بود حذف شدند. انتخاب مطالعه شامل یک غربالگری دو مرحله‌ای و فرآیند تعیین صلاحیت توسط دو بازبین به طور مستقل از طریق Covidence بود. در ابتدا، عناوین و چکیده‌ها از نظر مرتبط بودن مورد ارزیابی قرار گرفتند و پس از آن یک مرور متن کامل انجام شد.

استخراج داده‌ها

استخراج داده‌ها توسط دو مرورگر به طور مستقل و با تمرکز بر چهار حوزه انجام شد: ویژگی‌های مطالعه (طراحی مطالعه، حجم نمونه، مدت زمان پیگیری، معیارهای ورود)، جمعیت‌شناسی بیمار (سن، جنسیت، قومیت، تعداد بیماری‌های مزمن و داروهای همراه)، جزئیات مربوط به مداخله (مولفه (های فارماکوژنتیک)، شرح مداخله و کنترل) و یافته‌های مطالعه (نتایج و نتایج). اطلاعات اضافی مربوط به انتشار (تأمین مالی و تضاد منافع) نیز برای ارزیابی کیفیت مطالعه جمع آوری شد.

ارزیابی کیفی

خطر سوگیری توسط دو بازبین به طور مستقل با استفاده از ابزارهای 2 Cochrane RoB و ROBINS-I

جدول ۲: ترکیبی از مجموعه‌های پیامد اصلی برای multimorbidity و پلی‌فارماسی.

نتایج بالینی	پیامدهای مرتبط با نظام سلامت	دانش و رفتار بیمار	پیامدهای مرتبط با دارو	پیامدهای مرتبط با بیمار	نتایج مربوط به مشاوره
مرگ و میر ^a سلامت روان ^a	استفاده از خدمات بهداشتی/ بستری در بیمارستان هزینه‌های مراقبت‌های بهداشتی کیفیت مراقبت‌های بهداشتی (مرتبط با بیمار)	دانش بیماران خود ارزیابی سلامت رفتار خود مدیریتی خودکار کارآمدی	مناسب بودن دارو a عوارض جانبی جدی دارویی ^a پیچیدگی رژیم دارویی ^a عوارض دارویی ^a تبعیت تداخلات دارویی قابل توجه بالینی تعداد داروهای «معمولی» تجویز شده تکرار درمانی اشتباهات تجویزی	کیفیت زندگی/ کیفیت زندگی مرتبط با سلامت ^a شکست ^a بار درمانی/دارویی عملکرد شناختی عملکرد فیزیکی فعالیت‌های عملکرد زندگی روزمره فعالیت بدنی	ارتباط تصمیم‌گیری مشترک اولویت بندی

^a تقدم نتایج - همه مطالعات باید آنها را در نظر بگیرند و سپس بقیه را بسته به مطالعه فردی در نظر بگیرند.

استفاده از توالی یابی طولانی برای روشن کردن مسائل اساسی و پیچیده فارماکوژنومیک

خلاصه

استفاده از فارماکوژنومیک در عمل بالینی در حال تبدیل شدن به استاندارد مراقبت است. با این حال، به دلیل ترکیب ژنتیکی پیچیده فارماکوژن ها، در حال حاضر همه واریانت های ژنتیکی در نظر گرفته نشده است. در اینجا، ما کاربرد توالی یابی طولانی را برای حل مسائل فارماکوژن های پیچیده با آنالیز یک نمونه با مشخصه نشان می دهیم. این داده ها از خواندن های طولانی تشکیل شده است که برای حل هاپلوک های فازی پردازش شده اند. ۷۳ درصد از فارماکوژن ها به طور کامل در یک هاپلو بلوک فازی پوشانده شدند، از جمله ۱۵/۹ ژن که ۱۰۰ درصد پیچیده هستند. دقت فراخوانی متغیر در فارماکوژن ها بالا بود، با فراخوانی ۹۹.۸٪ و دقت ۱۰۰٪ برای SNV ها و ۹۸.۷٪ دقت و ۹۸.۰٪ برای ایندلز. برای اکثر تداخلات ژن-دارو در دستورالعمل های DPWG و CPIC، ژن های مرتبط می توانند به طور کامل حل شوند (به ترتیب ۶۲٪ و ۶۳٪). این یافته ها با هم نشان می دهند که داده های توالی یابی طولانی مدت فرصت های امیدوارکننده ای را برای روشن کردن فارماکوژن های پیچیده و فازبندی هاپلوتیپ ارائه می کنند و در عین حال فراخوانی دقیق را حفظ می کنند.



نیوشاده رویه^۱

۱- کارشناسی ارشد ژنتیک، دانشگاه آزاد، تهران، ایران
پژوهشگر مرکز تحقیقات پزشکی شخصی آمیتیس ژن

مقدمه

فارماکوژنومیک (PGx) برای فردی کردن دوزهای دارو و در نتیجه بهبود نتایج درمان دارویی بسیار مهم است. PGx به فنوتیپ های استنباط شده بر اساس واریانت های شناخته شده در فارماکوژن ها متکی است. با این وجود، همه واریانت های ژنتیکی در پاسخ به دارو و فعالیت آنزیمی را نمی توان با سنجش های ژنتیکی معمول PGx، به دلیل عوامل متعدد، توضیح داد. اول، ژنوتایپینگ فعلی قادر به حل کامل ساختار ژنتیکی همه ژن های دخیل در پاسخ دارویی نیستند. دوم، مکانیسم اثر دارو و یا مسیر متابولیکی آن همیشه به طور کامل شناخته نشده

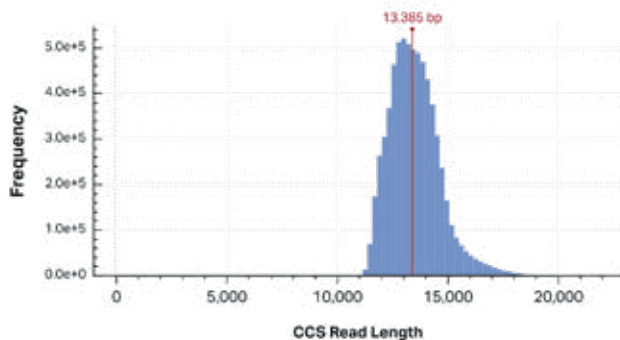
مدت در ژن FMR1 مرتبط با سندرم X شکننده و در حل ژن PKD1 برای شناسایی جهش‌های مرتبط با بیماری کلیه پلی کیستیک استفاده شده است. در نهایت، توالی‌یابی طولانی، مرحله بندی هاپلوتیپ را بدون نیاز به رویکردهای محاسباتی و یا اطلاعات خانوادگی تسهیل می‌کند. این می‌تواند در PGx اهمیت حیاتی داشته باشد که منجر به پیش‌بینی دقیق‌تر فنوتیپ می‌شود. ترکیب پیچیدگی PGx و مرحله بندی هاپلوتیپ نشان می‌دهد که توالی خوانی طولانی مدت پتانسیل بهبود قابل ملاحظه‌ای را در توانایی ما برای پیش‌بینی صحیح فنوتیپ‌های متابولیزکننده دارو دارد. در این مقاله اثبات مفهوم، ما پتانسیل توالی‌یابی طولانی مدت PacBio را برای حل نواحی پیچیده PGx با استفاده از داده‌های توالی‌یابی موجود از ژنوم به خوبی مشخص شده در نمونه مرجع بطری (GIAB) HG002 ارزیابی می‌کنیم.

نتایج

توضیحات داده‌ها

داده‌های توالی‌یابی قبلی منتشر شده از نمونه GIAB HG002 به خوبی مشخص شده به دست آمد. این داده شامل ۶,۷۲۸,۱۲۳ خوانش با طول میانه ۱۳.۴ kb است که ۹۷.۵ درصد از ژنوم را با میانگین پوشش نقشه برداری ۲۸ برابر پوشش می‌دهد (شکل ۱). تقریباً ۵ میلیون واریانت ژنتیکی با استفاده از HaplotypeCaller (Genome Analysis Toolkit) و DeepVariant شناسایی شد.

شکل ۱: خوانش توزیع طول. توزیع خواندن طول ژنوم در نمونه بطری HG002 پس از توالی‌یابی بر روی پلت فرم توالی Pacific Bioscience و ساخت توالی اجماع دایره‌ای.



است. برای ارزیابی اینکه چه بخشی از واریانت ژنتیکی است و چه بخشی را می‌توان توسط عوامل دیگر توضیح داد، ضروری است که بتوانیم تمام مولفه‌های ژنتیکی را که باعث پاسخ دارویی متغیر می‌شوند توضیح دهیم. با این حال، این مورد به چالش کشیده می‌شود زیرا اکثر فارماکوژن‌ها حداقل تا حدی در مناطق پیچیده ژنومی قرار دارند یا دارای انواعی مانند تکرارهای پشت سر هم و ترکیبات هیبریدی شبه ژن هستند. فن‌آوری‌های ژنوتایپینگ در حال حاضر بر اساس ریزآرایه‌های SNV (Single Nucleotide Variant) یا توالی‌یابی کوتاه خوانده می‌شوند. هر دو رویکرد در توصیف این مناطق پیچیده محدود هستند، زیرا آنها قادر به حل و فصل مناسب و قابل اعتماد مناطق بسیار همولوگ و شناسایی واریانت‌های PGx نیستند. علاوه بر این، با فزاینده هاپلوتیپ می‌توان تعیین کرد که آیا ورته‌ها روی یک آلل قرار دارند یا روی آلل‌های مختلف قرار دارند، که به طور بالقوه منجر به تفاوت‌هایی در انتساب فنوتیپ می‌شود. در حال حاضر، دیپلوتیپ‌های PGx بر اساس عدم تعادل پیوندی مرحله بندی می‌شوند. در حالی که این منجر به هاپلوتیپ‌های دقیق در مقیاس جمعیتی می‌شود، اما همیشه به فرضیات دقیق در سطح فردی منجر نمی‌شود. تأثیر این چالش‌ها در عمل بالینی زیاد است. به عنوان مثال، ژن پیچیده CYP2D6 در متابولیسم ۲۰ تا ۳۰ درصد داروهای معمول تجویز می‌شود و نمی‌توان آن را به طور کامل با توالی خوانی کوتاه مشخص کرد.

در سال‌های اخیر، فناوری‌های توالی‌یابی طولانی مدت از Oxford Nanopore و PacBio نشان داده‌اند که قادر به توصیف مناطق پیچیده ژنومی (دارویی) هستند. برای این مناطق، خواندن طولانی و با کیفیت بالا به طور قابل توجهی دقت فراخوانی انواع را بهبود می‌بخشد و امکان تفکیک دیپلوتیپ‌های کاملاً فازی را فراهم می‌کند.

ارزش توالی‌یابی طولانی مدت برای اهداف تشخیصی بیماری قبلاً نشان داده شده است. نشان داده شده است که توالی‌یابی PacBio می‌تواند CYP2D6 را با پوشش کل مکان ژن در یک خواندن طولانی با کیفیت بالا مشخص کند. اخیراً، توالی‌یابی طولانی نیز برای ژن‌های HLA در رابطه با PGx اعمال شده است. علاوه بر این، کاربرد آن در بسیاری از سنجش‌های تحقیقاتی تشخیصی بالینی چالش برانگیز مانند تکرارهای طولانی

در فارماکوژن ها نشان می دهد که با استفاده از داده های توالی خوانی طولانی در مقایسه با معیارهای فعلی، دقت از دست نمی رود، در حالی که تشخیص واریانت های پیچیده ژنتیکی را بهبود می بخشد.

فازبندی هاپلوتیپ و هاپلوبلاک ها

با استفاده از واتس هپ، خواندن ها به صورت مرحله بندی شده و بر اساس همه واریانت های شناسایی شده به هاپلوبلاک ها تبدیل شدند. هر هاپلوبلاک یک امتداد توالی کاملاً مرحله ای را توصیف می کند که امکان توصیف کامل آن ناحیه را فراهم می کند که نشان دهنده یک آلل مادری یا پدری است. قابل ذکر است، ۷۱.۲ درصد از ژنوم را میتوان به ۱۶۱۹۳ هاپلو بلوک با طول کل هاپلو بلوک ۲.۳ میلیارد جفت باز و اندازه هاپلو بلوک میانه ۴۰۳۰۲ جفت باز (محدوده: ۲.۹-۱ میلیون جفت باز) تبدیل کرد. یک تمایز واضح در اندازه هاپلوبلاک بین مناطق بین ژنی (میانگین ۱۴۹۶۰ جفت باز) و ویژگی های ژنکد (میانگین ۵۶۷۴۳ جفت باز)، شکل 2A مشاهده شد. اکثریت قریب به اتفاق ویژگی های Gencode به طور کامل به هاپلوبلاک ها تبدیل شدند. به طور خاص، ۷۱٪ از همه ویژگی های کدگذاری پروتئین می توانند کاملاً مرحله بندی شوند (۹۰٪ ≤) و ۲۲٪ اضافی تا حدی مرحله بندی شدند در حالی که ۷٪ حل نشده باقی ماندند (≥ ۱۰٪ فازی). الگوهای مشابهی برای سایر ویژگی های ژنکد مشاهده شد. به نظر نمی رسد طول خواندن عامل محدود کننده اصلی در حل هاپلوتیپ ها باشد زیرا درصد یک ویژگی تحت پوشش در هاپلوبلوک ها مستقل از طول ویژگی است (شکل 2B). علاوه بر این، اکثر هاپلوبلاک ها (۵۷.۷٪) از میانگین طول

دقت و بررسی با دقت بالا در جستجو واریانت ها

برای ۱۰۰ فارماکوژن انتخاب شده، دقت و یادآوری در مقایسه با مجموعه حقیقت معیار GIAB v3.3 تعیین شد. برای SNV ها، GATK HaplotypeCaller و DeepVariant به دقت و فراخوانی مشابهی بالای ۹۹.۸ درصد دست یافتند (جدول ۱). با این حال، بررسی DeepVariant عملکرد بسیار بهتری در تشخیص ایندل (< ۹۸٪) در مقایسه با GATK (دقت: ۹۴.۵٪ و یادآوری: ۸۶.۱٪) به دست آورد. هنگام مقایسه با نتایج گسترده ژنوم گزارش شده توسط ونگر دقت و یادآوری در تشخیص انواع در فارماکوژن ها برتر است. هنگام طبقه بندی نتایج در مناطق پیچیده، دقت بالا باقی ماند، با یادآوری و دقت بیش از ۹۵٪ برای همه مناطق برای Indels و SNVs. برای بررسی GATK، دقت کمتر بود (۱۰۰-۸۵٪ در مقایسه با ۱۰۰-۹۷٪ برای بررسی DeepVariant). کاهش دقت را می توان به عملکرد پایین تر برای تکرارهای پشت سر هم و همپلیمرها نسبت داد. برای ارزیابی دقت جستجو SV در فارماکوژن ها، جستجوهای SV با معیار SV تنظیم شده برای همه SV های بیش از ۵۰ جفت باز مقایسه شد. با این حال، مناطق GIAB با اطمینان بالا همه ۱۰۰ ژن را پوشش نمی دهند. ۴۶ ژن حذف شدند، ۱۲ ژن تا حدی و ۴۲ ژن به طور کامل با داده های انتخاب شده GIAB همپوشانی داشتند. در مجموع، ۲۲ SV (بیش از ۵۰ جفت باز) در ۵۴ فارماکوژن در مقایسه با ۲۳ فهرست بندی شده در مجموعه معیار شناسایی شد. دو نتیجه منفی کاذب و یک نتیجه مثبت کاذب در نظر گرفته شد. با هم، ارزیابی عملکرد تشخیص SVs در مناطق PGx منجر به یافتن ۹۱.۳٪ و دقت ۹۴.۵٪ شد. یادآوری و دقت بالا

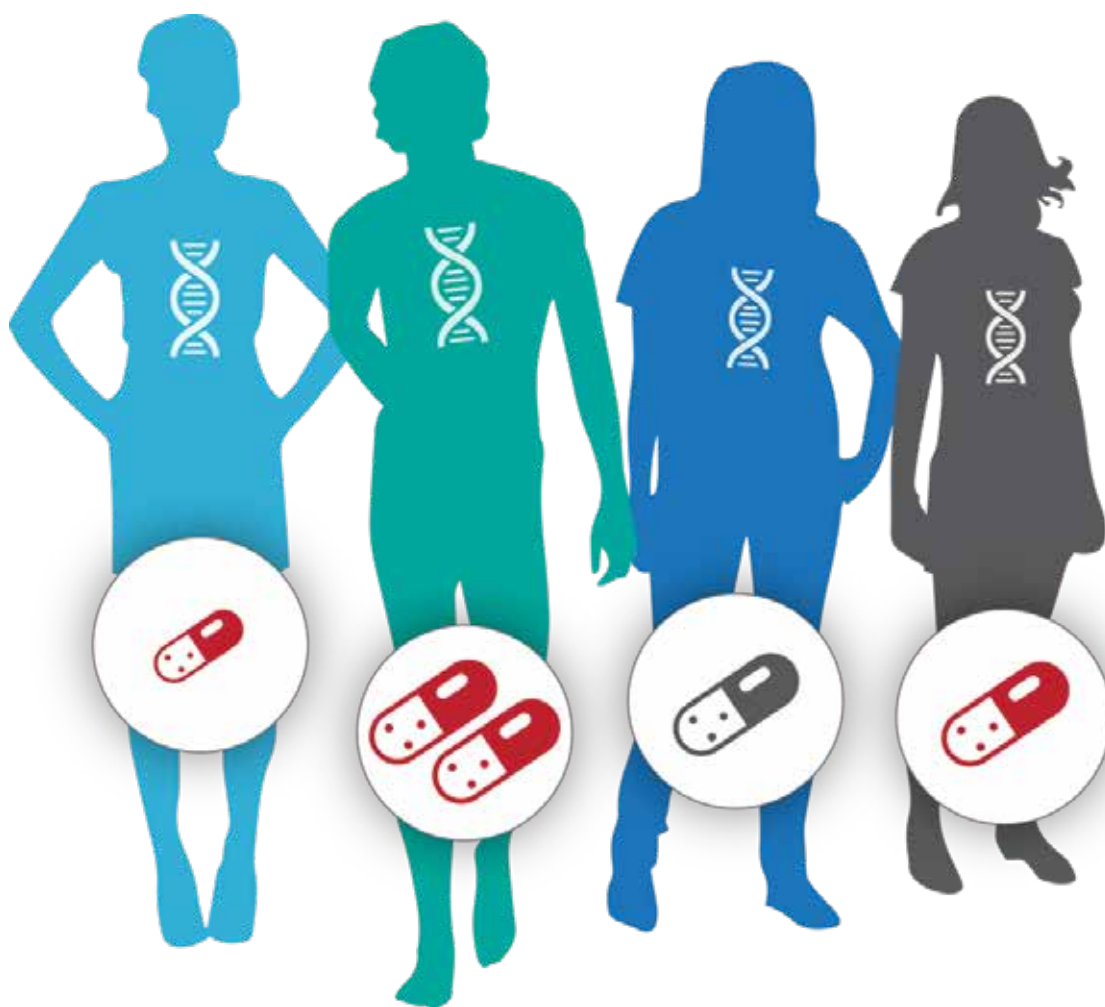
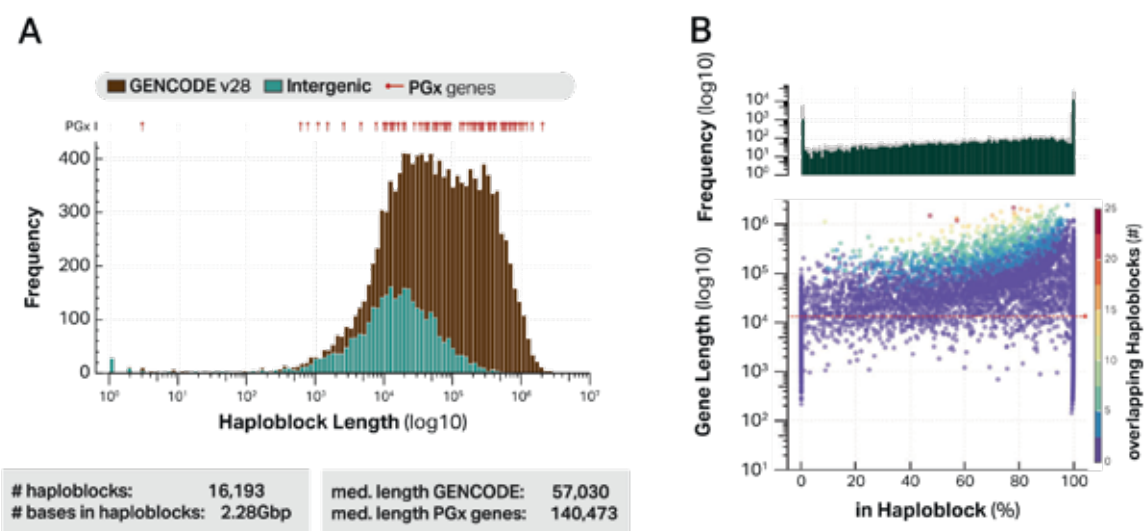
جدول ۱ عملکرد جستجوی واریانت ها برای فارماکوژن ها.

جدول ۱ عملکرد جستجوی واریانت ها برای فارماکوژن ها.						جستجوی واریانت
Indels			SNVs			
F1 (%)	جستجو (%)	دقت، درستی (%)	F1 (%)	جستجو (%)	دقت، درستی (%)	
۹۰.۱۰	۸۶.۱۲	۴۷.۹۴	۹۹.۹۲	۹۹.۹۶	۹۹.۸۸	جستجوی هاپلوتیپ GATK
۹۸.۳۷	۹۸.۰۰	۹۸.۷۴	۹۹.۹۲	۱۰۰.۰	۹۹.۸۴	DeepVariant (مدل CCS)

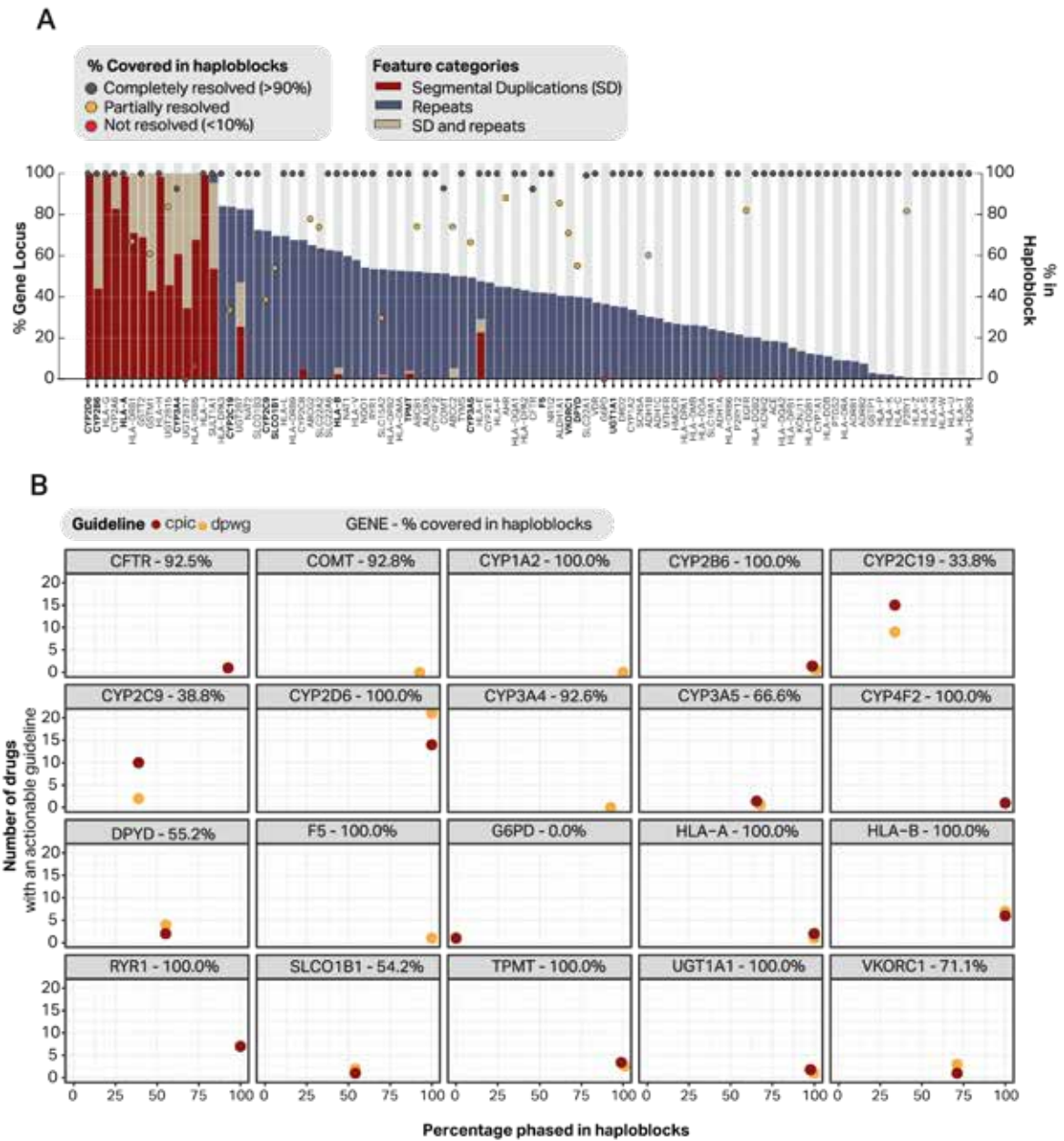
با معیار GIAB نسخه ۳.۳.۲ اندازه گیری شد. با استفاده از جستجوگر واریانت GATK و DeepVariant. واریانت تک نوکلئوتیدی SNV، درج و حذف Indels، جعبه ابزار آنالیز ژنومی GATK، توالی اجماع دایره ای CCS.

شکل ۲: وضوح هاپلوبلاک و ویژگی های GENCODE.

A: توزیع طول هاپلو بلوک طبقه بندی شده توسط ویژگی های ژنکد و مناطق بین ژنی، همپوشانی با فارماکوژن ها با رنگ قرمز برجسته شده است. B: برای هر ویژگی کدکننده پروتئین، درصدی که در مقایسه با طول ویژگی به هاپلوبلاکها تفکیک شد. خط قرمز میانگین طول خوانش را نشان می دهد. اکثر هاپلوبلاکها بزرگتر از میانگین طول خواندن هستند، که نشان می دهد نه طول خواندن، بلکه تعداد انواع هتروزیگوت برای طول یک هاپلوبلاک تعیین کننده است.



شکل ۳: پیچیدگی فارماکوژن ها و نسبت حل شده در هاپلو بلوک ها. در (A)، فارماکوژن ها و پیچیدگی آنها به درصد پوشش داده شده در هاپلوبلاک ها مربوط می شود. در ژن های پررنگ موجود در پاسپورت فارماکوژنومیک فراگیر (U-PGX) برای ژن های موجود در CPIC دستورالعمل های DPWG، تعداد دستورالعمل های عملی موجود با درصد هر ژنی که به صورت فازی به هاپلوکک تبدیل می شود، ترسیم می شود. اقدام پذیر به عنوان دستورالعملی تعریف می شود که تغییر دوز یا تغییر دارو را توصیه می کند. برای هر ژن درصد حل شده در هاپلوبلاک ها در هدر پانل گنجانده شده است. کنسرسیونم اجرای فارماکوژنتیک بالینی CPIC، گروه کاری فارماکوژنتیک هلندی DPWG.



آن هموزیگوت هستند که منجر به بلوک‌های فازی تکه تکه می‌شود. با این حال، از آنجایی که همه مناطق توالی‌یابی شده‌اند، هنوز امکان اختصاص هاپلوتیپ‌ها و فنوتیپ‌ها با استفاده از دستورالعمل‌ها و فرضیات مرحله بندی گروه کاری فعلی فارماکوژنتیک هلندی (DPWG) و کنسرسیونم اجرای فارماکوژنتیک بالینی (CPIC) وجود دارد.

برای ارزیابی کاربرد بالینی، دیپلوتیپ‌ها و فنوتیپ‌ها بر اساس پانل واریانت از کنسرسیونم فارماکوژنومیکس Ubiquitous (U-PGx) و یک خط لوله که قبلاً توسعه یافته بود، اختصاص داده شدند. در مجموع ۱۴۱۸ واریانت در ۱۰ فارماکوژن کلیدی موجود در پانل شناسایی شد که از این میان ۳۸ وریته در پانل فنوتیپ در نظر گرفته شد. واریانت‌های مرتبط بالینی در ژن‌های CYP3A5، CYP2D6 و VKORC1 شناسایی شدند. برای CYP3A5، وریته‌ی (g.99672916 C > T) rs776746 روی هر دو آلل یافت شد که منجر به یک فنوتیپ CYP3A5*3/*3 و یک فنوتیپ متابولیزر ضعیف شد. برای CYP3A5 وضعیت PM غیر قابل عمل تلقی می‌شود زیرا این فنوتیپ رایج‌ترین فنوتیپ در قفقازی‌ها است. برای CYP2D6 و VKORC1 فنوتیپ استنباط شده از وریته‌ی وحشی متفاوت بود. در لوکوس CYP2D6، هر دو وریته (g.42128945 C > T) rs3892097 و (g.42130692 G > A) rs1065852 هتروزیگوت بودند. با فزبنندی، مشخص شد که واریانت‌ها روی همان آلل قرار دارند که منجر به دیپلوتیپ CYP2D6*1/*4 و فنوتیپ متابولیزر میانی (IM) CYP2D6 است. علاوه بر این، با توجه به وجود شبه CYP2D7 غیر عملکردی که بیش از ۹۰٪ از توالی آن را با CYP2D6 به اشتراک می‌گذارد، حذف هرگونه تداخل خوانش CYP2D7 برای تعیین دقیق هاپلوتیپ‌های CYP2D6 بسیار مهم است. قرائت‌ها به اندازه کافی طولانی بودند تا تمایز واضحی بین CYP2D6 و CYP2D7 بدون هیچ گونه قرائت‌های نقشه برداری مبهم وجود داشته باشد. همین امر برای CYP2B6 و شبه CYP2B7P آن و برای جایگاه CYP3A که همه ژن‌ها همسانی توالی بالا را دارند مشاهده شد. برای VKORC1، یک واریانت هموزیگوت (NC_000016.10: g.31093557 G > A) شناسایی شد که منجر به فنوتیپ 1173TT و منجر به کاهش فعالیت شد. به طور کلی، این

خواندن فراتر می‌روند، که نشان می‌دهد نه طول خواندن، بلکه تعداد گونه‌های هتروزیگوت و تعداد خوانده‌های هم تراز با یک منطقه ژنومی معین، عوامل محدود کننده در ساخت هاپلوبلاک هستند.

فارماکوژن‌ها

برای هر یک از ۱۰۰ فارماکوژن انتخاب شده، بخشی از ژن‌های واقع در یک منطقه پیچیده تعیین شد که با مجموعه‌ای که به عنوان مناطق ژنومی تعریف می‌شود و با تکرارهای قطعه‌ای (SD) یا تکرار همپوشانی دارند. در مجموع، ۱۵ فارماکوژن به عنوان ۱۰۰٪ پیچیده طبقه بندی شدند در حالی که هشت فارماکوژن هیچ همپوشانی با SDs یا تکرار نشان ندادند (شکل ۳A).

برای هر یک از ۱۰۰ لوکوس، تقریباً همه واریانت‌ها را می‌توان با دقت جستجو کرد (دقت و یادآوری > ۹۹.۸٪). فزبنندی بعدی منجر به هاپلوبلاک‌هایی با طول متوسط ۱۴۰۴۷۳ جفت باز شد که در نتیجه اکثریت (۷۳/۱۰۰) ویژگی‌ها به طور کامل به هاپلوبلاک تبدیل شدند (شکل ۳A). مهم‌تر از همه، از ۱۵ فارماکوژن طبقه‌بندی شده به‌عنوان کاملاً پیچیده، ۹ فارماکوژن می‌توانند به‌طور کامل فزبنندی شوند، ۴ تا برای حداقل ۶۰ درصد و دو فارماکوژن آخر نمی‌توانند فزبنندی شوند. از ژن‌های پیچیده ۳۵، HLA مورد از ۳۷ ژن کاملاً برطرف شدند، دو مورد باقی مانده (HLA-DRB1 و HLA-DRB5) به ترتیب ۶۰.۴ و ۶۷.۱ درصد برطرف شدند.

با این وجود، چندین فارماکوژن مهم تنها می‌توانند تا حدی به هاپلوبلاک تبدیل شوند. به عنوان مثال، G6PD، CYP2C19 و DPYD به ترتیب ۵۵، ۳۴ و ۰ درصد حل شدند. از آنجایی که G6PD بر روی کروموزوم X قرار دارد و توالی‌یابی شده مذکر است، نمی‌توان مکان را به دو آلل تبدیل کرد و در نتیجه ۰٪ از لوکوس در هاپلوبوک‌های فازی پوشانده می‌شود. برای DPYD علت در ترکیبی از طول ژن طولانی (۹۰۰۰۰۰~ جفت باز) و تعداد کم واریانتی است که منجر به کشش‌های بزرگ بدون واریانت‌های هتروزیگوت می‌شود که منجر به هاپلوبوک‌های شکسته می‌شود. برای CYP2C19، بخش بزرگی در مرکز ژن وجود دارد که برای همه واریانت‌ها هموزیگوت است. به‌طور خاص، در کل لوکوس CYP2C19 حدود ۵۲ واریانت نوع دارد که ۳۳ وریته‌ی

نتایج نشان می‌دهد که، طبق دستورالعمل‌های اجماع عمومی در دسترس، این فرد نیاز به تنظیم دوز برای داروهایی دارد که سوبسترای CYP2D6 و VKORC1 هستند.

ارتباط بالینی

در مجموع، ۱۵ ژن موجود در این مطالعه در دستورالعمل‌های CPIC و یا DPWG نشان داده شده‌اند که منجر به ۵۶ و ۶۷ تعامل ژن-دارو به ترتیب برای دستورالعمل‌های DPWG و CPIC می‌شود (شکل ۳). از این تعداد ۱۰ ژن (۷/۶۶ درصد) به طور کامل در هاپلو بلوک‌های فازی حل شدند. ژن‌هایی که به طور کامل حل شدند در ۳۵ تا از برهمکنش‌های ژن-دارو در DPWG و برای ۳۵ برهمکنش ژن-دارو در CPIC نقش دارند. برای ژن‌های باقی‌مانده، هنوز هم می‌توان واریانت‌ها را به دقت شناسایی کرد و با توجه به عملکرد بالینی فعلی که از داده‌های ژنتیکی غیر مرحله‌ای استفاده می‌کند، تخصیص هاپلو تیپ را ممکن می‌سازد.

بحث

در این مطالعه اثبات مفهوم، نشان داده‌ایم که توالی خوانی طولانی مدت جستجوهای با کیفیت بالایی را در تمام فارماکوژن‌های انتخابی به دست می‌دهد. در مقایسه با آنالیز گسترده ژنوم، نتایج برای ژن‌های PGx با توجه به دقت فراخوانی و وضوح هاپلوک‌های فازی بزرگ‌تر برتر است. علاوه بر این، اکثر فارماکوژن‌های انتخاب شده می‌توانند به طور کامل در هاپلو بلوک‌های فازی حل شوند.

بر اساس فراخوانی نوع به تنهایی، داده‌های کل ژنوم طولانی خوانده شده را می‌توان برای PGx معمولی مشابه روش استفاده از NGS استفاده کرد. علاوه بر این، توالی‌یابی طولانی مدت مزیت حل آلل‌های پدری و مادری را ارائه می‌دهد. با توجه به ماهیت چندشکلی فارماکوژن‌ها، احتمال اینکه یک فرد دارای چندین گونه در یک فارماکوژن باشد بسیار زیاد است و اهمیت فازبندی هاپلو تیپ را افزایش می‌دهد. علاوه بر این، این فراوانی زیاد انواع منجر به هاپلوبلاک‌های قابل توجهی بزرگ‌تر برای فارماکوژن‌ها در مقایسه با ویژگی‌های Gencode شد.

توالی‌یابی طولانی از نظر تشخیص SNV با توالی خوانی کوتاه قابل مقایسه است و از نظر فازبندی هاپلو تیپ و SV‌های پیچیده بهتر عمل می‌کند. فازبندی هاپلو تیپ به طور بالقوه می‌تواند تفاوت بین فنوتیپ متابولایزر میانی استنباط شده (دو نوع کوتاه کننده در یک آلل) و فنوتیپ متابولایزر ضعیف (دو نوع کوتاه کننده در آلل‌های مختلف) ایجاد کند. استراتژی‌های هاپلوتا پیننگ فعلی PGx از مرحله‌بندی محاسباتی استفاده می‌کنند که منجر به مرحله‌بندی دقیق در مقیاس جمعیتی، اما نه همیشه در سطح فردی می‌شود. از آنجایی که تنظیمات دارو در سطح فردی انجام می‌شود، دقت در مورد مرحله بندی برای یک فرد بسیار مهم است. در اینجا نشان داده‌ایم که توالی‌یابی طولانی مدت اکثر فارماکوژن‌ها را قادر می‌سازد تا بدون نیاز به داده‌های شجره‌نامه یا فازبندی محاسباتی، به طور کامل در هاپلوبوک‌ها قرار بگیرند.

توالی‌یابی طولانی همچنین توصیف کاملی از هر واریانت در لوکوس‌های انتخابی PGx، از جمله واریانت‌های ساختاری و نادر ارائه می‌دهد، همانطور که با دقت و یادآوری بالا برای SNV‌ها، Indels و SV‌ها مشخص می‌شود. به عنوان مثال، میانگین طول خوانده شده (۱۳.۴kbp) تقریباً سه برابر بزرگتر از اندازه منبع (4.4kbp) CYP2D6 است، که امکان توصیف کامل لوکوس و CNV‌های بالقوه را فراهم می‌کند. تفاوت بزرگ بین DeepVariant و GATK برای Indels را می‌توان با استفاده از داده‌های طولانی خوانده شده PacBio CCS برای آموزش جستجوگر DeepVariant توضیح داد. GATK با حالت خطای توالی خواندن کوتاه به عنوان پایه، با ۱۰۰ برابر جایگزینی بیشتر از ایندل طراحی شد. از طرف دیگر DeepVariant حالت خطا را از داده‌های آموزشی PacBio HiFi یاد گرفته است که نسبت ایندل ۳۰ برابر بیشتر از جایگزینی دارد. به طور خاص، شناسایی تکرارهای Indels و پشت سر هم با استفاده از خوانش طولانی و DeepVariant به طور قابل توجهی بهبود یافته است. این تفاوت مزیت افزوده خواندن طولانی نسبت به توالی‌یابی کوتاه را برای شناسایی واریانت‌های پیچیده بار دیگر برجسته می‌کند.

برای فرد مورد مطالعه، ۱۴۱۸ SNV در لوکوس‌های PGx بالینی انتخاب شده (۱۰ ژن) شناسایی شد که ۹۴

قادر به شناسایی دقیق واریانت‌ها هستند، اما در توانایی خود برای حل همه پیچیدگی‌ها و در رابطه با فازبندی هاپلوتیپ محدود هستند.

با این وجود، لازم به ذکر است که تمام فارماکوژن‌ها نمی‌توانند به طور کامل برطرف شوند. دلیل اصلی این امر فقدان واریانت هتروزیگوت بود تا امکان ساخت هاپلوبلوک را فراهم کند. این به نوبه خود منجر به شکسته شدن هاپلوبوک‌ها و فارماکوژن‌ها می‌شود که به طور کامل قابل حل نیستند. برای فردی که مطالعه کردیم، این اثر به ویژه برای CYP2C19 و DPYD آشکار بود. با این حال، شناسایی وریده هنوز در کل لوکوس ژن امکان پذیر بود که امکان تعیین هاپلوتیپ غیر فازی را فراهم می‌کرد. برای این ژن‌هایی که نمی‌توانند به طور کامل حل شوند، روش‌های هاپلوتیپ مرسوم مبتنی بر داده‌های توالی‌یابی غیر فازی همچنان می‌توانند به کار روند که منجر به پیش‌بینی هاپلوتیپ و فنوتیپ مطابق با عملکرد بالینی فعلی می‌شود. علاوه بر این، برای DPYD، سه مورد از چهار واریانت مرتبط بالینی هنوز مرحله‌بندی شده‌اند، که دو مورد از آن‌ها در هاپلوبوک یکسان هستند. نشان‌دهنده عدم فازبندی کامل به این معنی نیست که هیچ یک از واریانت‌های مربوطه نمی‌تواند مرحله‌بندی شود. از آنجایی که پوشش در تمام فارماکوژن‌ها کافی بود، این عدم فازبندی ناشی از ساختار ژنتیکی افراد است، به دلیل فقدان واریانت‌های هتروزیگوت در این ناحیه، و نه با توالی‌یابی به خودی خود، این به راحتی قابل حل نیست. برای فرد دیگری، همین مشکل هاپلوبوک‌های شکسته ممکن است در ژن‌های دیگر بسته به ژنتیک آنها مشاهده شود. در حالی که توالی‌یابی طولانی برای فارماکوژنومیک بالینی امیدوارکننده به نظر می‌رسد، هزینه‌ها و زمان چرخش مرتبط با آن در حال حاضر برای تشخیص PGx با توان بالقوه بالا بسیار زیاد است. در حال حاضر، این باعث می‌شود توالی‌یابی طولانی با آرایه‌های SNV سریع مورد استفاده در PGx بالینی سازگار نباشد. با این حال، هزینه‌های توالی‌یابی به سرعت در حال کاهش است. علاوه بر این، ژنوتیپ پیشگیرانه محبوب‌تر می‌شود که باعث می‌شود زمان چرخش طولانی‌تر دیگر مسئله‌ای نباشد.

در این مطالعه از داده‌های ژنتیکی یک نمونه DNA با کیفیت بالا استفاده شد. در عمل بالینی، کیفیت

درصد آن‌ها کاملاً فازبندی شده بودند، که نشان‌دهنده فراوانی واریانت‌ها در فارماکوژن‌ها است. علاوه بر این، ماهیت مرحله‌ای این داده‌ها می‌تواند به بهبود درک ما از هاپلوتیپ‌ها و ترکیب‌های مختلف کمک کند. بنابراین، فناوری‌های توالی‌یابی طولانی مدت پتانسیل تغییر دانش ما در مورد عوامل ژنتیکی را دارند که در پاسخ دارویی متغیر نقش دارند.

قبل از اجرای توالی‌یابی طولانی در عمل بالینی، ابزارهایی برای کمک به تفسیر مورد نیاز است. چندین گروه برای توسعه چنین ابزارهای ترجمه‌ای برای PGx تلاش کرده‌اند. با این حال، هنوز محدودیت‌هایی برای این ابزار وجود دارد. اول، آن‌ها اغلب طیف وسیعی از واریانت‌های شناخته شده و هاپلوتیپ‌های مرتبط با آن‌ها را پوشش می‌دهند. با این حال، برای هر *-هاپلوتیپ تأثیر بالینی مشخص نیست، بنابراین گاهی اوقات منجر به هاپلوتیپی می‌شود که اثر آن ناشناخته است و اجرای آن در عمل بالینی را دشوار می‌کند. ثانياً، ابزارها همیشه نتیجه یکسانی را برای یک فرد ارائه نمی‌دهند، که نشان می‌دهد مفروضاتی که این ابزارها بر اساس آن‌ها هستند قابل مقایسه نیستند. برای اینکه فقط *-هاپلوتیپ‌های مرتبط بالینی را در آنالیز خود لحاظ کنیم، تحلیل خود را از ابزار بالینی به پانل واریانت‌های تعریف شده توسط کنسرسیون U-PGx محدود کرده‌ایم. البته لازم به ذکر است که این امر منجر به حذف اکثر واریانت‌ها در همه لوکوس‌های PGx می‌شود، به دلیل این واقعیت که هنوز دانش کافی در مورد عملکرد این واریانت‌ها وجود ندارد. برای نشان دادن تأثیر خواندن طولانی بر PGx بالینی، ما نتایج توالی‌یابی را در چارچوب دستورالعمل‌های DPWG و CPIC ارزیابی کرده‌ایم. بر اساس واریانت‌های ژنتیکی مشاهده شده در فرد مورد مطالعه، دستورالعمل‌ها تنظیم دارو یا دوز را برای ۲۲ دارو توصیه می‌کند. از تمام تداخلات ژن-دارو در دستورالعمل‌ها (۵۳ برای DPWG و ۵۴ برای CPIC)، اکثریت قریب به اتفاق (۳۵ برای هر دو) با یک ژن پیچیده (جزئی) همراه بود که می‌توانست به طور کامل در یک هاپلوبلاک حل شود. همانطور که در این مطالعه نشان دادیم، توالی‌یابی طولانی قادر به حل این پیچیدگی‌ها و ساختن هاپلوبلاک‌های بزرگ است که امکان فراخوانی هاپلوتیپ دقیق‌تری را فراهم می‌کند. پانل‌های SNV و توالی‌یابی کوتاه، از سوی دیگر،

طولانی برای PGx کافی است. بر اساس این داده‌ها در مورد دقت فراخوانی و توانایی تفکیک فارماکوژن پیچیده به هاپلوبوک‌های فازی، نتیجه می‌گیریم که داده‌های توالی‌یابی طولانی مدت فرصت‌های خوبی برای روشن کردن لوکوس‌های پیچیده PGx و فازبندی هاپلوتیپ ارائه می‌دهد در حالی که فراخوانی دقیق وریته در فارماکوژن‌های انتخابی حفظ می‌شود.

مواد و روش‌ها

توضیحات داده‌ها

نتایج توالی‌یابی طولانی در دسترس عموم از نمونه GIAB HG002 با توالی‌یابی PacBio تعیین توالی شد و با استفاده از CCS (Circular Consensus Sequencing) خوانده شد. یک نمونه GIAB انتخاب شد زیرا اینها با نتایج معیار موجود بسیار خوب مشخص می‌شوند. خواندن‌های CCS با استفاده از نرم افزار CCS نسخه 3.0.0 ایجاد شد. قرائت‌های HiFi به دست آمده با استفاده از NGMLR aligner v0.2.7 با ژنوم مرجع GRCh38 تراز شد. انواع ژنتیکی با استفاده از GATK HaplotypeCaller (v.4.0.6.0) و DeepVariant (v.0.7.1) شناسایی شدند. مجموعه‌ای از ۶۴ فارماکوژن که قبلاً توسط Lauschke به همراه ژن‌های پیچیده HLA توصیف شده بود برای آنالیز PGx انتخاب شدند.

ساخت هاپلوبلاک

واریانت‌های نامیده شده توسط GATK با استفاده از WhatsHap برای به دست آوردن واریانت‌های SNV فازی و Indel مرحله بندی شدند. از قرائت‌های مرحله‌ای، هاپلوبلاک‌ها ساخته و در فایل‌های GTF و BED ذخیره شدند. هر هاپلوبلاک با تطبیق قرائت‌های مرحله‌ای بر اساس واریانت‌های موجود در آن‌ها ساخته شد تا طول توالی قابل حل را افزایش دهد. یک هاپلوبلاک نشان دهنده یک امتداد توالی ناگسستنی است که بر اساس خوانش‌های مرحله‌ای همپوشانی دارند و زمانی متوقف می‌شود که ناحیه‌ای در ژنوم فقط با خوانش‌های بدون هیچ گونه‌ای پوشانده شود، دیگر تفاوتی در واریانت‌های بین دو آلل وجود ندارد یا اگر منطقه فاقد پوشش باشد. پس از آن، همه جایگاه‌ها به یکی از سه ویژگی طبقه‌بندی شدند: ویژگی‌های ژن کد (v28)، ژن‌های

بالا ممکن است همیشه تضمین نشود. با این وجود، کاربردهای قبلی توالی‌یابی طولانی مدت در یک محیط بالینی یا با استفاده از DNA به دست آمده بالینی منجر به نتایج با کیفیت خوبی شده است. علاوه بر این، از سال ۲۰۲۰ یک گردش کار ورودی DNA بسیار کم PacBio که تنها به ۵ اینچ از DNA نیاز دارد، در دسترس بوده است. بنابراین انتظار می‌رود که نتایج توالی‌یابی با کیفیت بالا را بتوان با نمونه‌های بالینی جمع‌آوری‌شده به‌طور معمول به‌دست آورد.

دقت و ارزش توالی‌یابی طولانی قبلاً در کل داده‌های ژنوم بررسی شده است، که ممکن است یک رویکرد هدفمند همانطور که در اینجا ارائه کردیم غیر ضروری به نظر برسد. با این حال، به خوبی ثابت شده است که پیچیدگی مناطق فارماکوژنومیک ژنوم، سنجش‌های کنونی را در حل ساختار ژنتیکی آن‌ها به خطر می‌اندازد و در نتیجه قابلیت اطمینان و کامل بودن سنجش‌های فنوتیپی را محدود می‌کند. تفاوت در ساختار ژنتیکی فارماکوژن‌ها در مقایسه با ژن‌های کد کننده پروتئین عمومی، برون یابی مستقیم از نتایج کل ژنوم را غیر قابل اعتماد می‌کند. مهمتر از همه، آنها حاوی واریانت‌های بیشتری هستند که با هم بر پاسخ دارویی تأثیر می‌گذارند. این تعداد زیاد پلی‌مورفیسم‌ها منجر به این فرضیه می‌شود که فارماکوژن‌ها به دلیل فراوانی بیشتر واریانت‌های هتروزایگوت، آسان‌تر فازبندی می‌شوند، همانطور که در مطالعه ما تأیید شد. در واقع، دقت در فارماکوژن‌ها بیشتر از سایر ژن‌ها بود، در حالی که خواندن کوتاه دقت بسیار پایین‌تری در تشخیص واریانت‌های ژنتیکی در این مناطق پیچیده دارد. توانایی توالی‌یابی طولانی مدت برای حل فارماکوژن‌ها قبلاً در مطالعات توالی‌یابی هدفمند نشان داده شده بود. با این حال، این مطالعه با هدف ارائه یک نمای کلی جامع از کاربرد توالی‌یابی طولانی مدت در حل فارماکوژن‌های پیچیده و اطلاع رسانی در مورد مناطقی بود که همچنان چالش برانگیز هستند.

این مطالعه به داده‌های با کیفیت بالا از یک موضوع محدود می‌شود و به عنوان اثبات مفهومی برای کاربرد توالی‌یابی طولانی در PGx عمل می‌کند. علیرغم این محدودیت، ما احساس می‌کنیم که این به عنوان یک مطالعه اثبات مفهوم برای بررسی پتانسیل توالی‌یابی

همپوشانی دارند به عنوان «پیچیده» تعریف می‌شود.

ارتباط بالینی

یک پایپ‌لاین که قبلاً توسعه یافته بود برای اختصاص هاپلوتیپ‌ها و فنوتیپ‌ها به فارماکوژن‌های مرتبط بالینی بر اساس دستورالعمل‌های DPWG استفاده شد. ژن‌های انتخاب شده بر اساس پانل کنسرسیون U-PGx و شامل ۱۰ فارماکوژن کلیدی و ۳۸ وریته بودند. این پایپ‌لاین که در اصل برای داده‌های NGS طراحی شده بود، شامل ژن‌های UGT1A1 و HLA-B که در پانل کنسرسیون U-PGx وجود دارند به دلیل پیچیدگی‌هایشان نبود. همه فنوتیپ‌ها بر اساس حضورشان در دستورالعمل‌ها و تعداد داروها با توصیه‌های عملی ارزیابی می‌شوند، جایی که عمل‌پذیر به‌عنوان «تعامل ژن-دارویی که نیاز به تغییر دارو، تنظیم دوز یا نظارت شدید دارد» تعریف می‌شود. برای تمام فارماکوژن‌های ذکر شده در دستورالعمل‌های CPIC و DPWG، تعداد تداخلات ژن-دارو محاسبه می‌شود.

منبع

<https://www.nature.com/articles/s41397-021-00259-z>

PGx و ویژگی‌های بین ژنی. جایی که یک ویژگی به عنوان یک منطقه ژنومی مشروح شده مانند ژن‌های کدکننده پروتئین، مناطق تکراری قطعه‌ای، شبه‌ژن‌ها، و غیره تعریف می‌شود. تفسیر مرجع ژن کد برای ویژگی‌های ژنتیکی در ژنوم انسان (نسخه ۲۸) برای بررسی تفکیک‌پذیری هاپلوبلاک لوکوس‌های مهمی مانند ژن‌های کدکننده پروتئین پروژه Gencode با هدف طبقه‌بندی و شناسایی تمام ویژگی‌های ژن در ژنوم انسان از جمله تمام تفسیرها انجام می‌شود. برای هر ژنکد اتوزومال و ویژگی PGx، درصد ویژگی پوشش داده شده در هاپلوبلاک محاسبه می‌شود (تعداد جفت‌های پایه در هاپلو بلوک/طول ویژگی کل). مناطق با پوشش هاپلوبلاک ۹۰٪ به عنوان کاملاً فازی طبقه بندی می‌شوند، در حالی که مناطق بدون هاپلوبلاک همپوشانی بدون فاز باقی می‌مانند. همه مناطق دیگر به عنوان نیمه فازی مشخص شده‌اند.

تکرارهای قطعه‌ای (SD) و ترک‌های تکراری از مرورگر ژنوم UCSC (دانشگاه کالیفرنیا سانتا کروز) به دست می‌آیند. Bedtools برای شناسایی مناطق همپوشانی بین تمام ترک‌ها و فایل‌های تفسیر مورد بحث استفاده شد. برای هر لوکوس، درصد بخش‌هایی که با SD یا تکرار

بررسی وضعیت متابولیزه کننده‌ی CYP2C19 بر پاسخ SSRI در یک مطالعه‌ی گذشته نگر برای مطالعه ژنتیک افسردگی استرالیا

مقدمه

اختلال افسردگی اساسی (MDD) یکی از علل اصلی ناتوانی و نقش مهمی در بار بیماری در سراسر جهان است. MDD با حداقل شدت یا ماندگاری متوسط معمولاً با داروهای ضد افسردگی درمان می‌شود. در حالی که گزارش‌های اخیر از اثربخشی ضدافسردگی برای درمان افسردگی حمایت می‌کنند، بخش قابل توجهی از مردم به دلیل عوارض جانبی اولیه به طور مطلوب پاسخ نمی‌دهند یا درمان را متوقف می‌کنند. چندین دسته از داروهای ضد افسردگی وجود دارند، اما، حتی در همان دسته، پاسخ درمانی ناهمگون است و افراد می‌توانند طیف وسیعی از عوارض جانبی را تجربه کنند که بر تحمل و تبعیت از درمان تأثیر می‌گذارد. برای مثال، اگرچه مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین (SSRIs) درمان ارجح MDD هستند، حداقل یک نفر از هر سه نفر ممکن است به درمان SSRI پاسخ ندهد. ناهمگونی اتیولوژیک ممکن است به تفاوت‌های فردی در پاسخ درمانی در افسردگی کمک کند. برای مثال، زیرگروه‌های درد مزمن همراه، افسردگی مالیخولیایی و اضطرابی با پاسخ ضد افسردگی کمتری که با اثربخشی و بهبودی اندازه‌گیری می‌شود، مرتبط هستند. حساسیت ژنتیکی نیز در پاسخ به درمان ضد افسردگی نقش دارد. مطالعات، بیومارکرهای برخی از مسیرها و ژن‌های کاندید را شناسایی کرده‌اند که به طور بالقوه با پاسخ درمانی متفاوت مرتبط هستند. به عنوان مثال، ژن سیتوکروم (CYP2C19) (P450 2C19) به عنوان کد کننده یک آنزیم متابولیزم دارو شناخته شده است که نشان داده شده است که SSRIs سرتالین، سیتالوپرام و اسیتالوپرام را در میان سایر داروها متابولیزه می‌کند.



زهرا انتشاری^۱

۱- کارشناسی ارشد ژنتیک مولکولی، پژوهشگاه رویان، تهران، ایران
پژوهشگر مرکز تحقیقات پزشکی شخصی آمیتیس ژن



در حالی که تنوع CYP2C19 در واقع با غلظت‌های سرمی اسیتالوپرام و دسمتیل سیتالوپرام همراه بود، نه ژنوتیپ‌ها و نه غلظت‌های اندازه‌گیری شده با پاسخ درمانی مرتبط نبودند. اگرچه یک مطالعه افزایش عوارض جانبی و تحمل کمتر درمان را برای متابولیسم‌های کندتر CYP2C19 شناسایی کرده است، مطالعه دیگری هیچ ارتباطی بین سابقه تحمل و CYP2C19 نشان نداد. قابل ذکر است که اکثر این مطالعات شامل نمونه‌هایی با اندازه نسبتاً کوچک بوده و در نتیجه مستعد ارتباط مثبت کاذب و فاقد قدرت آماری کافی بودند. اگرچه نمونه‌هایی از مطالعات اخیر با حجم نمونه متوسط (از ۱۲۰۰ تا ۲۰۰۰ شرکت‌کننده) وجود دارد، این مطالعات مستقیماً فقط بر غلظت سوبسترا بدون ارزیابی پاسخ درمانی متمرکز شده‌اند، یا از معیارهای پروکسی برای شکست درمانی استفاده کرده‌اند. با توجه به دشواری انجام مطالعات کامل فارماکوژنومیک (به عنوان مثال، اندازه‌گیری پاسخ، عوارض جانبی و غلظت دارو به صورت طولی) در نمونه‌های بزرگ، این سازش‌ها قابل درک است. بنابراین ما استدلال می‌کنیم که شواهد همگرا از مطالعات با طرح‌های متمایز به پیشرفت این زمینه کمک می‌کند.

هدف مطالعه حاضر ارزیابی ارتباطی بین وضعیت متابولیسم استنباط‌شده CYP2C19 SSRI بر اساس پلی‌مورفیسم‌های فردی CYP2C19 و اثربخشی سرتالین، سیتالوپرام و اسیتالوپرام گزارش شده توسط بیمار در مطالعه ژنتیک افسردگی استرالیا (AGDS) است. ما بررسی می‌کنیم که آیا آن شرکت‌کنندگانی که دارای دیپلوتیپ‌های مرتبط با متابولیسم فوق‌سریع، سریع، متوسط و ضعیف CYP2C19 هستند، اثربخشی، تحمل یا عوارض جانبی متفاوتی را در مقایسه با متابولیسم‌های معمولی نشان می‌دهند. مطالعه ما بینش‌های جدید و شواهد همگرا در مورد ارتباط بین متابولیسم CYP2C19 و پاسخ درمانی SSRI را در یک مجموعه داده‌های قدرتمند ارائه می‌کند.

مواد و روش‌ها جمع‌آوری نمونه

جمع‌آوری نمونه AGDS قبلاً به تفصیل مورد بحث قرار گرفته است. به طور خلاصه، دو استراتژی مورد استفاده قرار گرفت: (i) ارسال نامه توسط اداره خدمات

توصیه‌های فارماکوژنتیک مبتنی بر پلی‌مورفیسم‌های CYP2C19 به صورت تجاری در دسترس است و به طور فزاینده‌ای توسط پزشکان استفاده می‌شود. در واقع، شرکت‌های خدمات ژنتیکی مستقیم به مصرف‌کننده مجوز FDA را برای گزارش این توصیه‌ها دریافت کرده‌اند. دستورالعمل‌های کنسرسیوم اجرای فعلی فارماکوژنتیک بالینی (CPIC) گزارش می‌کند که متابولیسم‌های ضعیف به دلیل غلظت بالای سرمی ضدافسردگی، در معرض خطر عوارض جانبی نامطلوب قرار دارند. از سوی دیگر، فرض بر این است که متابولیسم‌های فوق‌سریع به دلیل کاهش مواجهه با احتمال شکست در درمان بیشتر است، و توصیه فعلی تغییر به یک SSRI جایگزین است که توسط CYP2C19 متابولیزه نمی‌شود. فرض اصلی پشت این توصیه‌ها این است که متابولیسم افتراقی منجر به اثربخشی درمان یا عوارض جانبی ناشی از قرار گرفتن در معرض کمتر یا بیش از حد با داروی فعال خواهد شد. اثر واضحی از تغییرات CYP2C19 بر متابولیسم SSRI وجود دارد. برای مثال، آنالیز اخیر روی ۱۲۰۰ شرکت‌کننده، غلظت‌های بالاتری از سرتالین را در متابولیزه‌کنندگان ضعیف و متوسط و غلظت‌های کمی پایین‌تر در متابولیسم‌های فوق‌سریع در مقایسه با متابولیسم‌های معمولی شناسایی کرد. بنابراین، ارتباط بین متابولیسم افتراقی و پاسخ افتراقی یک فرض قابل قبول است. با این حال، اینکه آیا واریانت‌های ژنتیکی که فعالیت CYP2C19 را تغییر می‌دهند با اثربخشی درمان یا عوارض جانبی مرتبط هستند یا خیر، سوالی است که هنوز مورد مطالعه قرار نگرفته است. مطالعاتی که ارتباط بین ژنوتیپ CYP2C19 و پاسخ درمانی، تحمل یا اثرات نامطلوب را ارزیابی می‌کنند به نتایج متناقضی رسیده‌اند. مطالعه قبلی هیچ مدرکی برای ارتباط با پلی‌مورفیسم‌های CYP2C19 شناسایی نکرد، در حالی که مطالعه دیگری به این نتیجه رسید که انواع CYP2C19 با تحمل و بهبودی با استفاده از نمونه مشابه (STAR*D) مرتبط است. یک نشریه اخیر شواهدی از وضعیت متابولیزه‌کننده CYP2C19 را با تغییر از اسیتالوپرام به هر داروی ضدافسردگی دیگری که به عنوان نماینده‌ای برای شکست درمانی در نظر گرفته می‌شود، توضیح داد. علاوه بر این، مطالعه GENDEP آنالیز جامعی را انجام داد که هم غلظت سرمی اسیتالوپرام و هم پاسخ درمانی را اندازه‌گیری کرد.

توسط CYP2C19 متابولیزه می‌شوند. شرکت کنندگانی که نتوانستند تشخیص اختلال افسردگی اساسی را گزارش کنند (۵٪) از این مطالعه حذف شدند. وضعیت متابولیزه کننده CYP2C19 بر اساس دستورالعمل‌های CPIC استنباط شد. به طور خلاصه، شرکت کنندگان بر اساس ترکیب آلل‌های CYP2C19 به متابولیزه کننده‌های ضعیف، متوسط، عادی، سریع و فوق سریع CYP2C19 طبقه‌بندی شدند.

ژنوتیپ و QC

ژنوتایپینگ با استفاده از آرایه غربالگری جهانی Illumina (GSA V.2.0) در سه مرکز ژنوتیپ انجام شد. یک مجموعه مشترک از مارکرها با کیفیت بالا بین مراکز مختلف ژنوتیپ قبل از انتساب مشترک شناسایی شد. معیارهای خروج مارکر قبل از ثبت شامل موقعیت نقشه ناشناخته یا مبهم و هم ترازی رشته در جستجوی BLAST، عدم وجود $p < 10^{-6}$ ، آزمون تعادل هاردی-واینبرگ $p < 10^{-6}$ ، فرکانس آلل جزئی $> 1\%$ و نمره < 0.6 GenTrain. سرور انتساب می‌شیرگان برای تعیین ژنوتیپ‌ها با استفاده از پانل مرجع HRCr1.1 استفاده شد. افراد بر اساس فقدان زیاد (نرخ گم شدن بیش از ۳٪)، جنسیت ناسازگار (و غیرقابل حل) یا اگر اجدادشان از جمعیت اروپا پرت تلقی می‌شد (۶ انحراف استاندارد از مرکز دو جزء اصلی ژنتیکی اول) حذف شدند. دوزهای وارد شده برای سه پلی مورفیسم rs12248560، rs4244285 و CYP2C19 و rs4986893 با استفاده از PLINK1.9 به تماس‌های سخت تبدیل شدند. کیفیت انتساب برای پلی مورفیسم‌های CYP2C19 بالا بود ($INFO > 0.90$) و فراوانی‌های آللی برای زیرجمعیت اجداد اروپایی با گزارش‌های قبلی سازگار بود. این آلل‌ها حداقل پانل آلل‌های واریانت (سطح ۱) را نشان می‌دهند که توسط انجمن آسیب‌شناسی مولکولی (AMP) برای انتخاب آلل فارماکوژنومیک CYP2C19 توصیه شده است. قابل ذکر است، این‌ها نیز گونه‌های ژنتیکی CYP2C19 هستند که 23andMe برای پایه گزارش‌های فارماکوژنتیک اخیراً پاک شده خود از آن‌ها استفاده می‌کند.

آنالیزهای آماری

همه آنالیزها بر روی زیرمجموعه‌ای از شرکت کنندگان

انسانی استرالیا (DHS) با هدف قرار دادن افرادی که در ۴.۵ سال گذشته داروهای ضد افسردگی تجویز شده بودند و (ii) یک کمپین تبلیغاتی رسانه ملی برای افرادی که تشخیص افسردگی توسط پزشک، روانپزشک یا روانشناس. تنها ۱۴.۳ درصد از شرکت کنندگان از طریق DHS استخدام شدند. DHS تأییدیه اخلاقی خود را انجام داد و در هیچ زمانی اطلاعات شناسایی را با محققان مطالعه به اشتراک نمی‌گذاشت. شرکت کنندگان علاقه‌مند به وب سایتی هدایت شدند که در آنجا رضایت آگاهانه را قبل از شرکت از طریق پرسشنامه‌های آنلاین ارائه کردند. پس از تکمیل پرسشنامه اصلی، به شرکت کنندگان یک کیت استخراج DNA بزاق ۲ میلی لیتری GeneFix GFX-02 (Isohelix plc) برای استفاده در خانه و پست برای ژنوتیپ ارسال شد. تمامی پروتکل‌ها و پرسشنامه‌ها توسط کمیته اخلاق پژوهش انسانی QIMR تحت شماره پروژه ۱۱۲۸ تایید شد.

تعیین فنوتیپ

این مطالعه بر روی اثربخشی ضد افسردگی گزارش شده توسط بیمار و عوارض جانبی نامطلوب (ASE) تمرکز دارد. ابتدا از شرکت کنندگان خواسته شد تا تأیید کنند که آیا تا به حال یکی از ده داروی رایج ضد افسردگی تجویز شده در استرالیا (سرتالین، اسیتالوپرام، ونلافاکسین، فلوکستین، سیتالوپرام، دسونونلافاکسین، دولوکستین، میرتازاپین، آمی تریپتیلین و پاروکستین) برایشان تجویز شده است. برای هر یک از داروهای ضد افسردگی مصرف شده، از شرکت کنندگان خواسته شد تا اثربخشی درک شده خود را با استفاده از این آیتم ارزیابی کنند: «نام داروی ضد افسردگی [چقدر برای شما مؤثر است؟]؛ پاسخ‌های ممکن عبارت بودند از: «اصلاً خوب» (۱)، «متوسط خوب» (۲) و «بسیار خوب» (۳). به طور مشابه، برای هر یک از داروهای ضد افسردگی مصرف شده، از شرکت کنندگان پرسیده شد که آیا آنها عوارض جانبی را تجربه کرده‌اند یا خیر. تحمل با استفاده از این آیتم اندازه‌گیری شد: «آیا مجبور بودید مصرف داروهای ضد افسردگی را به دلیل عوارض جانبی قطع کنید؟» پاسخ‌های دوتایی (بله/خیر) برای هر یک از داروهای ضد افسردگی جمع‌آوری شد. در این مطالعه ما بر روی SSRIها تمرکز می‌کنیم: سرتالین، اسیتالوپرام و سیتالوپرام زیرا گزارش شده است که به طور گسترده



ضعیف یا متوسط توصیف کرد. این معادلات خطی شامل یک برش خاص (به دنبال فرض شانس متناسب)، و مجموعه‌ای از پارامترهای مشترک است که اثرات سن، جنس و وضعیت‌های مختلف متابولیسم را منعکس می‌کند. ما تأثیرات وضعیت‌های متابولیزر مختلف را در طیف وسیعی از اندازه‌های اثر تغییر دادیم (~ ORs ۱.۶۵، ۱.۵، ۱.۲۲، ۱.۱۶، ۱.۱، ۱.۰۵، ۱.۰۲). سپس از تابع لاجیت معکوس برای استخراج احتمالات هر گروه برای هر مشاهده استفاده کردیم و از این احتمالات برای تولید نمونه‌ای از نمرات اثربخشی ضد افسردگی شبیه‌سازی شده استفاده کردیم. در نهایت، ما رگرسیون لجستیک منظم را همانطور که در بالا توضیح دادیم انجام دادیم تا ارزیابی کنیم که آیا قادر به تشخیص اندازه اثر با اهمیت اسمی هستیم ($p < 0.05$). این روش ۱۰۰۰ بار تکرار شد و توان برای هر اندازه اثر به عنوان تعداد دفعاتی که فرضیه صفر عدم تأثیر بر تعداد آزمایش‌ها را رد کردیم، برآورد شد.

نتایج

متابولیزر و شیوع آلل CYP2C19

نمونه ما شامل ۹۵۳۱ فرد غیر مرتبط با اصل و نسب اروپایی با داده‌های ژنوتیپ و فنوتیپ و تشخیص افسردگی بود. اکثر شرکت‌کنندگان ($N = 3869$) ۴۰.۶٪ آلل‌های CYP2C19 داشتند که به عنوان متابولیزکننده‌های طبیعی CYP2C19 تفسیر می‌شوند. همانطور که انتظار می‌رفت، متابولیسم‌کنندگان ضعیف (۲.۱٪، $N = 199$) و متابولیسم‌های بسیار سریع (۴.۷٪، $N = 448$) کمترین گروه‌ها را داشتند. به دنبال آن متابولیزه کننده‌های متوسط (۲۵.۸٪، $N = 2460$) و سریع (۲۶.۸٪، $N = 2555$) متابولیسم (جدول ۱). فراوانی آلل مینور برای واریانت‌های مورد مطالعه ۲۱.۴٪ برای (rs12248560) CYP2C19*17، ۱۴٪ برای (rs4244285) CYP2C19*2 و ۰.۲٪ برای (rs4986893) CYP2C19*3 بود. پس از حذف شرکت‌کنندگان با داده‌های از دست رفته در مورد پاسخ درمانی، ۹۱۶۸ شرکت‌کننده باقی ماندند. اکثر شرکت‌کنندگان به ترتیب مصرف سرتالین و سپس سیتالوپرام و اسیتالوپرام را گزارش کردند (جدول ۱). حدود ۲۵٪ از شرکت‌کنندگان گزارش کردند که دو داروی ضد افسردگی مصرف کرده‌اند و تنها ۶٪ گزارش داده‌اند که هر سه را مصرف کرده‌اند.

غیرمرتبط (ارتباط ژنتیکی > 0.05) از اجداد اروپایی انجام شد. رگرسیون لجستیک برای ارزیابی ارتباط بین وضعیت متابولیزر استنباط شده CYP2C19 و فنوتیپ‌های دوتایی مانند عوارض جانبی استفاده شد. مدل‌های پیوندی جمعی (رگرسیون‌های لجستیک مرتب) برای ارزیابی ارتباط بین متغیرهای اثربخشی SSRI معمولی و وضعیت متابولیزر استنباط شده CYP2C19 استفاده شد. همه انجمن‌ها برای سن (در زمان جمع‌آوری) و جنس تنظیم شدند. برای ارتباطاتی که داده‌ها را در سرتالین، اسیتالوپرام و سیتالوپرام ادغام می‌کنند (یعنی آن‌هایی که در نتایج برچسب‌گذاری شده‌اند با همه) از مدل‌های اثرات مختلط برای محاسبه اقدامات مکرر (یعنی شرکت‌کنندگانی که بیش از یک SSRI گرفته‌اند) با گنجاندن یک قطع تصادفی مشروط برای هر یک استفاده شد. شناسه شرکت‌کننده هنگام تنظیم برای ضد افسردگی، سن و جنس. همه آنالیزها در R با استفاده از کتابخانه‌های پایه، lme4، tidyr و ordinal انجام شد. آستانه معنی‌داری آماری با استفاده از تصحیح بونفرونی (۰.۰۵) برای تست‌های چندگانه تعدیل تعداد مقایسه‌های انجام شده در هر یک از نتایج مورد مطالعه تعریف شد. یعنی برای آنالیز اصلی که کارایی را ارزیابی می‌کند، آستانه معنی‌داری تصحیح شده $p > 0.125$ بود (۴ مقایسه هر گروه در برابر وضعیت متابولیسم نرمال). هنگام ارزیابی ارتباط بین وضعیت متابولیزه کننده و عوارض جانبی، آستانه اهمیت تصحیح شده $p > 0.05/300$ (۲۵ عارضه جانبی؛ ۳ داروی ضد افسردگی؛ ۴ وضعیت متابولیسم) بود.

محاسبه توان

یک محاسبه توان پس از وقوع برای تخمین اندازه‌های اثری که دسته‌های متابولیزه کننده باید برای این مطالعه داشته باشند انجام شد تا قدرت ۸۰ درصدی برای تشخیص آن‌ها در آستانه اسمی معنی‌دار $p < 0.05$ داشته باشد. به طور خلاصه، دو معادله خطی که لگاریتم شانس برای دو آستانه را توصیف می‌کند، ایجاد شد. مورد اول گزارشی از مجموع احتمالات بودن دسته ۲ (متوسط) یا ۳ (خیلی خوب) بیش از احتمال ۱ (ضعیف) بودن را برای اثربخشی ضد افسردگی توصیف می‌کند. مورد دوم گزارشی از مجموع احتمالات پاسخ دهنده خوب بودن (یعنی نمره ۳) را نسبت به گزارش مجموع احتمالات پاسخگوی

جدول ۱: نمونه دموگرافیک و توزیع وضعیت متابولیزه کننده و مصرف داروهای ضد افسردگی.

متابولیزه کننده	N	سن (s.d)	جنسیت (F)	تعداد سرتالین ^a	تعداد سیتالوپرام ^a	تعداد اسیتالوپرام ^a
ضعیف	۱۹۹	۴۲.۶ (۱۵.۱)	۱۵۳	۱۲۳	۵۱	۷۶
متوسط	۲۴۶۰	۴۳ (۱۴.۵)	۱۹۲۵	۱۴۷۹	۷۳	۱۱۱۵
طبیعی	۳۸۶۹	۴۲.۸ (۱۵.۱)	۲۹۱۸	۲۳۲۰	۹۵	۱۷۶۲
سریع	۲۵۵۵	۴۳.۱ (۱۴.۲)	۱۹۸۵	۱۴۹۳	۷۰۳	۱۲۰۱
فوق سریع	۴۴۸	۴۲.۶ (۱۴.۰)	۳۵۰	۳۶۵	۱۱۱	۱۸۸

^a اندازه نمونه در کل داروهای ضد افسردگی به کل حجم نمونه اضافه نمی شود زیرا برخی از شرکت کنندگان گزارش داده اند که بیش از یک داروی ضد افسردگی مصرف کرده اند. اندازه گیری های مکرر به صورت آماری مورد بررسی قرار گرفت (روش ها را ببینید).

جدول ۲: پاسخ ضد افسردگی بر اساس وضعیت متابولیزه کننده CYP2C19.

وضعیت متابولیزور	کم	متوسط	خوب
Sertraline (N = 5680)			
ضعیف	۳۲ (۲۶٪)	۵۲ (۴۲٪)	۳۹ (۳۲٪)
متوسط	۵۴۳ (۳۷٪)	۵۵۱ (۳۷٪)	۳۸۵ (۲۶٪)
طبیعی	۸۵۱ (۳۷٪)	۸۲۵ (۳۶٪)	۶۴۴ (۲۸٪)
سریع	۵۴۳ (۳۶٪)	۵۲۰ (۳۵٪)	۴۳۰ (۲۹٪)
فوق سریع	۹۳ (۳۵٪)	۱۰۷ (۴۰٪)	۶۵ (۲۴٪)
Citalopram (N = 2503)			
ضعیف	۱۸ (۳۵٪)	۱۹ (۳۷٪)	۱۴ (۲۷٪)
متوسط	۲۵۱ (۳۷٪)	۲۳۲ (۳۴٪)	۱۹۰ (۲۸٪)
طبیعی	۳۴۹ (۳۶٪)	۳۷۶ (۳۹٪)	۲۴۰ (۲۵٪)
سریع	۲۵۸ (۳۷٪)	۲۶۶ (۳۸٪)	۱۷۹ (۲۵٪)
فوق سریع	۴۵ (۴۱٪)	۴۱ (۳۷٪)	۲۵ (۲۲٪)
Escitalopram (N = 4342)			
ضعیف	۲۶ (۳۴٪)	۱۸ (۲۴٪)	۳۲ (۴۲٪)
متوسط	۳۳۹ (۳۰٪)	۴۲۵ (۳۸٪)	۳۵۱ (۳۱٪)
طبیعی	۵۶۴ (۳۲٪)	۶۷۲ (۳۸٪)	۵۲۶ (۳۰٪)
سریع	۳۶۹ (۳۱٪)	۴۴۴ (۳۷٪)	۳۸۸ (۳۲٪)
فوق سریع	۶۱ (۳۲٪)	۶۶ (۳۲٪)	۶۱ (۳۲٪)

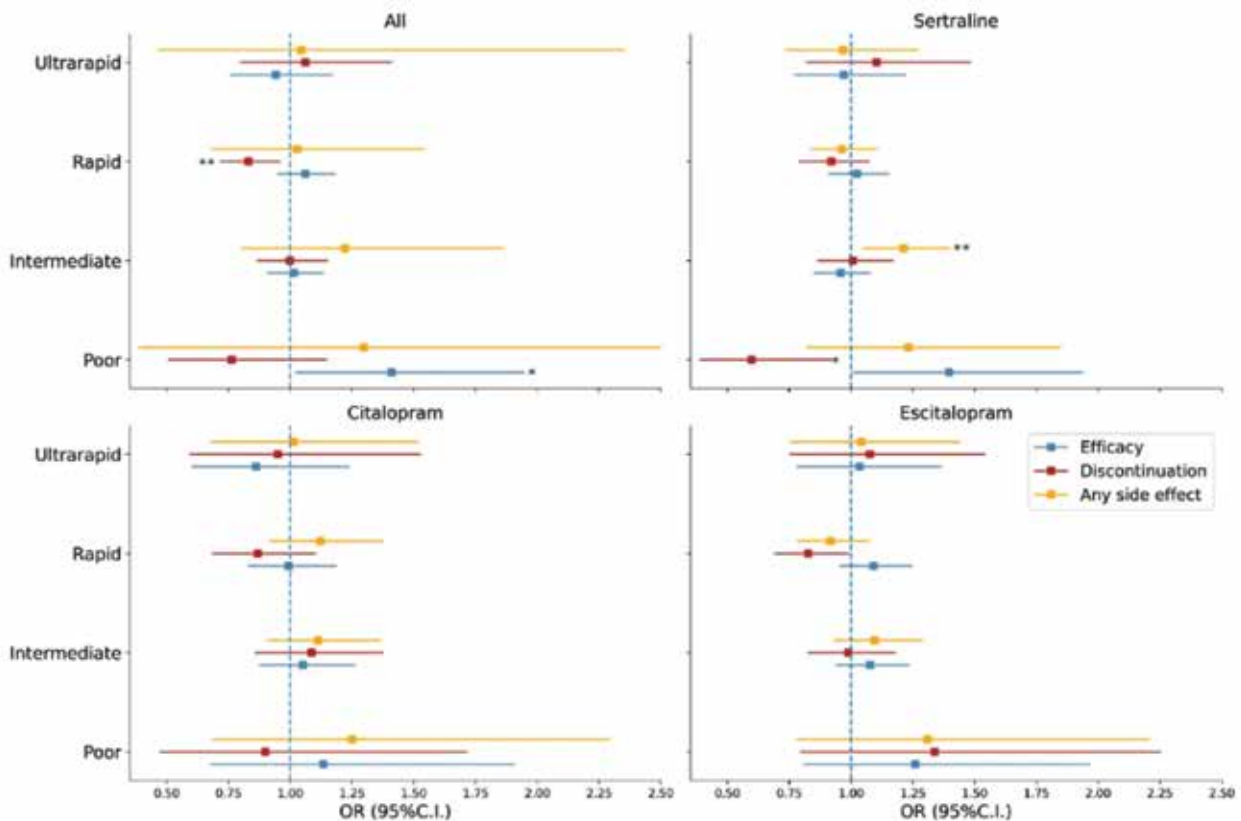
درصدها مشروط به وضعیت ضد افسردگی و متابولیزه کننده ارائه می شوند (به عنوان مثال، ۲۶٪ از متابولایزهای ضعیفی که سرتالین مصرف می کنند، اثربخشی پایینی را گزارش کردند).



برای سرتالین مشاهده شد [OR = 1.40 [1.01-1.94] اما نه برای اسیتالوپرام یا سیتالوپرام. ارتباط بین وضعیت متابولیسم و اثربخشی پس از تنظیم برای آزمایش‌های چندگانه معنی‌دار نشد. علیرغم فقدان تفاوت‌های قابل توجه، روند واضحی بین متابولیسم کندتر پیش‌بینی شده CYP2C19 و اثربخشی بالاتر سیتالوپرام مشاهده شد (شکل ۱c). یک الگوی مشابه، اگرچه نه چندان واضح، برای سایر داروها نیز مشاهده شد.

اثر
ما ابتدا ارزیابی کردیم که آیا وضعیت متابولایزر CYP2C19 با اثربخشی متفاوت در هر یک از SSRI های مورد مطالعه مرتبط است یا خیر. جدول ۲ توزیع اثربخشی ضد افسردگی خود گزارش شده را به ازای وضعیت ضد افسردگی و متابولیزه کننده نشان می‌دهد. به طور کلی، متابولیسم‌های ضعیف اثربخشی ضد افسردگی اسمی بالاتری را نشان دادند (OR = 1.41 [1.02-1.95] p = 0.037). نتیجه مشابهی

شکل ۱: ارتباط وضعیت متابولیسم استنباط شده با پاسخ درمانی: نمودارهای جنگلی نسبت شانس و فاصله اطمینان ۹۵٪ را برای ارتباط بین دسته متابولایزر (در مقایسه با نرمال) و اثربخشی درمان (نشانگرهای آبی) به دلیل عوارض جانبی به عنوان معیار معکوس تحمل پذیری (نشانگرهای قرمز) یا تجربه هر گونه عوارض جانبی نشان می‌دهند (نشانگرهای نارنجی). همه نتایج یک آزمایش مدل اثرات مختلط را برای ارتباط بین نتیجه مورد علاقه و متغیرهای پاسخ تلفیقی در سرتالین، سیتالوپرام و اسیتالوپرام نشان می‌دهند. $p < 0.05$ **p*



تحمل پذیری

سپس ما آزمایش کردیم که آیا وضعیت متابولیزه کننده CYP2C19 با تحمل درمان مرتبط است یا خیر. در میان شرکت کنندگان با داده‌های ژنتیکی و تحمل پذیری، ۱۸۸۵ (۴۵٪)، ۱۱۸۸ (۳۷٪) و ۷۶۴ (۴۴٪) به ترتیب مصرف سرتالین، اسیتالوپرام و سیتالوپرام را به دلیل عوارض جانبی متوقف کردند (جدول ۳). روندی مشاهده شد که در آن متابولیسم‌های سریع احتمال کمتری داشت که دارو را به دلیل عوارض جانبی متوقف کنند (شکل ۱). در بین داروها، متابولیسم‌های سریع

تحمل بیشتری داشتند (یا برای توقف مصرف دارو به دلیل عوارض جانبی = ۰.۸۳ [۰.۷۲-۰.۹۶] $p < 0.0125$) در مقایسه با متابولیسم‌های معمولی. علاوه بر این، دو ارتباط اسمی معنی‌دار بین تحمل و وضعیت متابولیسم شناسایی شد. متابولیزه کننده‌های سریع CYP2C19 تحمل بیشتری را برای اسیتالوپرام نشان دادند ($OR = 0.83$ [۰.۶۹-۰.۹۹] $p < 0.05$) و متابولیزه کننده‌های ضعیف تحمل بالاتری را برای سرتالین در مقایسه با متابولیسم‌های نرمال نشان دادند ($OR = 0.003$ - تصویر ۱).

جدول ۳ قطع مصرف و عوارض جانبی بر اساس وضعیت متابولیزه کننده.

جدول ۳ قطع مصرف و عوارض جانبی بر اساس وضعیت متابولیزه کننده.				
بدون عوارض جانبی (%)		قطع مصرف (%)		
خیر	بله	بله	خیر	
سرتالین				
۳۴ (۲۶)	۹۸ (۷۴)	۳۲ (۳۴)	۶۳ (۶۶)	ضعیف
۴۰۵ (۲۷)	۱۱۲۱ (۷۳)	۵۱۹ (۴۶)	۶۱۰ (۵۴)	متوسط
۷۱۶ (۳۰)	۱۶۸۳ (۷۰)	۷۷۵ (۴۶)	۹۱۷ (۵۴)	طبیعی
۴۸۰ (۳۱)	۱۰۶۹ (۶۹)	۴۶۶ (۴۴)	۵۹۸ (۵۶)	سریع
۸۳ (۳۰)	۱۹۰ (۷۰)	۹۳ (۴۸)	۱۰۰ (۵۲)	فوق سریع
سیتالوپرام				
۱۶ (۳۰)	۳۹ (۷۱)	۱۷ (۴۳)	۲۳ (۵۷)	ضعیف
۲۳۲ (۳۳)	۴۷۸ (۶۷)	۲۲۴ (۴۷)	۲۵۶ (۵۳)	متوسط
۳۵۶ (۳۵)	۶۵۶ (۶۵)	۲۹۰ (۴۵)	۳۶۰ (۵۵)	طبیعی
۲۴۶ (۳۳)	۵۰۱ (۶۷)	۱۹۹ (۴۱)	۲۸۵ (۵۹)	سریع
۴۱ (۳۴)	۷۸ (۶۵)	۳۴ (۴۴)	۴۴ (۵۶)	فوق سریع
اسیتالوپرام				
۲۰ (۲۵)	۶۰ (۷۵)	۲۷ (۴۵)	۳۳ (۵۵)	ضعیف
۳۱۹ (۲۷)	۸۴۶ (۷۳)	۳۲۲ (۳۸)	۵۲۲ (۶۲)	متوسط
۵۳۴ (۲۹)	۱۳۰۰ (۷۱)	۴۹۳ (۳۸)	۷۹۱ (۶۲)	طبیعی
۳۸۵ (۳۱)	۸۵۷ (۶۹)	۲۹۱ (۳۴)	۵۶۲ (۶۶)	سریع
۵۸ (۲۹)	۱۴۲ (۷۱)	۵۵ (۴۰)	۸۲ (۶۰)	فوق سریع



اثرات جانبی

در نهایت، ما آزمایش کردیم که آیا وضعیت متابولیزه کننده با عوارض جانبی دارویی مرتبط است یا خیر. برای کاهش بار آزمایش چندگانه، ما بر گزارش هر گونه عارضه جانبی تمرکز کردیم (جدول ۳). در مقایسه با معمولی، متابولیسم‌های متوسط شانس بیشتری برای گزارش هر گونه عارضه جانبی برای سرتالین نشان دادند ($OR = 1.23 [1.08-1.41]$; $p = 0.009$). ارتباط با اسیتالوپرام یا سیتالوپرام از نظر آماری معنادار نبود (شکل ۱). به عنوان تجزیه و تحلیل ثانویه، ما برای ارتباط بین وضعیت متابولایزر و (i) تعداد عوارض جانبی یا (ii) گزارش ۲۳ عارضه جانبی خاص آزمایش کردیم. الگوی مشابهی از ارتباط با هر گونه عوارض جانبی برای تعداد عوارض جانبی مشاهده شد. متابولیسم‌های متوسط با احتمال افزایشی برای گزارش عوارض جانبی بیشتر در داروها ($= 0.05$) و سرتالین ($P = 0.02$). هنگام آزمایش عوارض جانبی خاص، هیچ نتیجه‌ای از آستانه تصحیح تست چندگانه تعریف شده ما باقی نماند ($0.05 > p$). با این وجود، پانزده ارتباط اسمی معنی دار شناسایی شد. ارتباط اسمی معنی دار ($p < 0.05$) برای متابولیسم‌های کندتر (متوسط یا ضعیف) با افزایش خطر عوارض جانبی غنی شد. سه ارتباط مهم بین متابولیسم‌های متوسط (در مقایسه با متابولیسم‌های معمولی) و عوارض جانبی سرتالین (یعنی کاهش وزن $OR = 2 [1.37-3.05]$ ، خستگی $OR = 1.36 [1.35-1.63]$ و خواب آلودگی $OR = 2 [1.37-3.05]$ و خواب آلودگی $OR = 1.3 [1.07-1.53]$ بود).

آنالیز توان

ما یک تحلیل توان را بر اساس شبیه‌سازی انجام دادیم (به روش‌ها مراجعه کنید). نتایج ما نشان داد که ما بیشترین قدرت را برای تشخیص ارتباط اسمی معنی دار ($p < 0.05$) بین اثربخشی ضد افسردگی و وضعیت متابولیزه‌کننده متوسط یا سریع داریم. قدرت تشخیص این ارتباط با وضعیت متابولیسم ضعیف و فوق سریع کمتر بود. ما تخمین می‌زنیم که مطالعه ما بیش از ۸۰٪ قدرت تشخیص نسبت شانس در بین داروها بالاتر از ۰.۴۵ (یعنی ۱.۴۵ یا ۰.۶۹، ۰.۳، ۰.۱۴، ۰.۱۴) برای گروه‌های متابولیزه کننده متوسط، بسیار سریع و سریع به ترتیب دارد.

بحث

در اینجا، ما از داده‌های AGDS استفاده کردیم تا ارزیابی کنیم که آیا متابولیسم افتراقی سرتالین، سیتالوپرام یا اسیتالوپرام با اثربخشی، تحمل یا عوارض جانبی درمان مرتبط است یا خیر. تا آنجا که ما می‌دانیم، این بزرگترین مطالعه در مورد این موضوع تا به امروز است. تکرار آلل پلی مورفیسم CYP2C19 در AGDS با تخمین‌های اخیر به دست آمده از یک زیرمجموعه اروپایی از مشتریان andMe ۲۳ بسیار مطابقت داشت. ما نشان دادیم که متابولیسم‌های میانی CYP2C19 شانس بیشتری برای گزارش عوارض جانبی بیشتر هم در سراسر داروها و هم به ویژه برای سرتالین دارند. نتایج ما با این فرضیه مطابقت دارد که متابولیسم‌های کندتر (متوسط) در معرض افزایش خطر عوارض جانبی نامطلوب هستند. قابل ذکر است، الگوی فرضی تحمل کمتر و عوارض جانبی بالاتر برای متابولیسم‌های ضعیف مشاهده نشد، این احتمالاً با اندازه کوچک گروه متابولیسم ضعیف توضیح داده می‌شود. مطالعه ما ارتباط آماری معنی‌داری بین وضعیت متابولیسم استنباط شده و اثربخشی یا تحمل درمان شناسایی نکرد. با این وجود، الگویی مشاهده شد که در آن متابولیسم‌های سریع‌تر اثربخشی کمتر و متابولیسم‌های کندتر کارایی بالاتری را گزارش کردند. به طور کلی، نتایج ما شواهدی از رابطه بین پاسخ درمانی و وضعیت متابولیزه کننده CYP2C19 ارائه می‌دهد، اما چندین ارتباط مورد انتظار به معنی آماری نرسیدند. در حالی که بار آزمایش چندگانه ممکن است این را توضیح دهد، فرضیه‌های قابل قبول دیگری می‌توانند زیربنای نتایج ما باشند. اولاً، CYP2C19 تنها آنزیم متابولیزه کننده دارو برای این ترکیبات نیست و متابولیسم متفاوت CYP2C19 روی همه داروها به طور یکسان تأثیر نمی‌گذارد. علاوه بر این، متابولیسم افتراقی سرتالین، سیتالوپرام یا اسیتالوپرام می‌تواند مستقل از اثربخشی درمان باشد، یا اندازه اثر متوسطی داشته باشد، که ما قادر به تشخیص آن نبودیم. این می‌تواند با اندازه اثر شناخته شده گونه‌های ژنتیکی رایج بر روی صفات پیچیده سازگار باشد. ما همچنین نمی‌توانیم مکانیسم‌های جبرانی پایین‌دستی را که به طور بالقوه غلظت ترکیبات فعال در مغز را عادی می‌کنند، رد کنیم. اگرچه این امر با تیتراسیون و اثرات دوز ناسازگار است، اکثر مطالعات عدم

هستند که 23andMe برای گزارش های مصرف کننده فارماکوژنتیک خود استفاده می کند.

علاوه بر این، برای جلوگیری از سردرگمی بالقوه ناشی از طبقه بندی جمعیت و ارتباط، ما بر زیر مجموعه ای از AGDS متشکل از شرکت کنندگان نامرتب از تبار اروپایی تمرکز کرده ایم. بنابراین، هنگام تعمیم مشاهدات خود به سایر جمعیت ها باید احتیاط کرد. به عنوان یک مطالعه گذشته نگر، ما قادر به ارزیابی غلظت سرمی دارو نبودیم، که می توانست همبستگی دقیق تری بین تصویر بالینی، فراهمی زیستی دارو و پلی مورفیسیم های CYP2C19 ارائه دهد. بیشتر این محدودیت ها با طرح مطالعه ما مرتبط هستند، که هدف آن به حداکثر رساندن حجم نمونه برای شناسایی اثرات ظریف مرتبط با پیامدهای افسردگی است. چنین افزایشی در اندازه نمونه معمولاً با توانایی فنوتیپ محدود همراه است. با این وجود، AGDS یک مجموعه داده منحصر به فرد را نشان می دهد که نتایج دقیق گزارش شده توسط بیمار برای تشخیص تشخیص و پاسخ درمانی شامل اثربخشی و عوارض جانبی نامطلوب جمع آوری شده است.

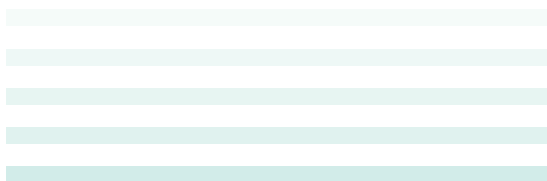
به طور کلی، ما شواهدی برای ارتباط بین متابولیسم کندتر CYP2C19 و عوارض جانبی نامطلوب پیدا کردیم. این نتیجه با دستورالعمل های فعلی و اثرات فرضی مطابقت دارد. ما همچنین جهت مورد انتظار اثرات را بین وضعیت متابولیزه کننده و پاسخ درمانی مشاهده کردیم. با این حال، بسیاری از این انجمن ها پس از محاسبه تصحیح تست های چندگانه به اهمیت آماری نرسیدند. با توجه به اندازه نمونه ما، انتظار داریم که قدرت کافی برای شناسایی اثرات متوسط وضعیت متابولیسم را داشته باشیم. با این وجود، کاهش قدرت را می توان از قرار گرفتن در معرض مواد مخدر متمایز به دلیل تنظیم دوز انتظار داشت، که در این مطالعه نمی توان آن را به حساب آورد. بنابراین، مطالعات فارماکوژنومیک باید بر افزایش حجم نمونه و اجرای مطالعات مداخله ای یا طولی به اندازه کافی برای ارزیابی اینکه آیا وضعیت متابولیزه کننده نه تنها از نظر آماری، بلکه از نظر بالینی به درمان با SSRI ها مرتبط است یا خیر، متمرکز شود.

منبع

<https://www.nature.com/articles/s41397-022-00267-7>

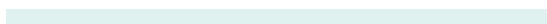
وجود هر گونه اثر وابسته به دوز واضحی را برای سرتالین پیشنهاد کرده اند. در نهایت، این احتمال وجود دارد که اثربخشی با عوامل سبب شناختی مرتبط با ناهمگونی MDD مانند مسیرهای ایجاد کننده افتراقی، بیماری های فیزیکی همزمان، الکل همراه یا سوء استفاده از مواد دیگر مرتبط باشد. در نهایت، سرتالین، سیتالوپرام، و اسیتالوپرام دارای پنجره های درمانی گسترده ای هستند، با محدوده وسیعی بین غلظت های موثر و سمی دارو. بنابراین، تغییرات کوچک تا متوسط در دسترس بودن دارو ناشی از پلی مورفیسیم های CYP2C19 ممکن است برای ایجاد تغییرات در پاسخ درمانی کافی نباشد.

برخی از محدودیت های مطالعه حاضر باید در نظر گرفته شود. اول، این یک مطالعه گذشته نگر است. اقدامات گزارش شده توسط بیمار در مورد اثربخشی ضد افسردگی و عوارض جانبی در معرض تعاریف و تعاریف ناهمگن است. AGDS اطلاعات خاصی در مورد دوزهای ضد افسردگی جمع آوری نکرد، که در مورد وضعیت متابولیزه کننده ایده آل است. پزشکان معمولاً دوزها را بر اساس ویژگی های بیمار و پس از آن، پاسخ و عوارض جانبی تنظیم می کنند. علاوه بر این، چندین ماده و دارو برای مهار، القاء یا متابولیزه شدن توسط CYP2C19 شناخته شده است. ما اطلاعات دقیقی در مورد مصرف همزمان دارو یا مواد جمع آوری نکردیم و نتوانستیم آن را توضیح دهیم. این دو عامل (تغییر رژیم و تبدیل فنو) ناهمگنی را افزایش می دهند و توانایی ما را برای شناسایی ارتباطات معنی دار کاهش می دهند. این واقعیت که ما ارتباط معنی داری بین متابولیسم کندتر و عوارض جانبی شناسایی کردیم، می تواند به عنوان شواهدی باشد که تیتراسیون بر اندازه گیری های ما از عوارض جانبی به میزان کمتری در مقایسه با معیارهای اثربخشی تأثیر می گذارد. این مورد انتظار می رود زیرا اثربخشی با ساختار گسترده تری اندازه گیری می شود که می تواند فاکتورهای متمایزی مانند کاهش علائم، نمایه عوارض جانبی و پیامدهای طولانی مدت را در بر گیرد. علاوه بر این، ما بر روی سه آلل رایج CYP2C19 تمرکز کردیم. آلل های کمیاب تری وجود دارند، اما تایپ کردن یا نسبت دادن آن ها همچنان چالش برانگیز است. با این حال، اینها حداقل پانل آلل های متغیر (سطح ۱) توصیه شده توسط AMP هستند و آن ها واریانت هایی

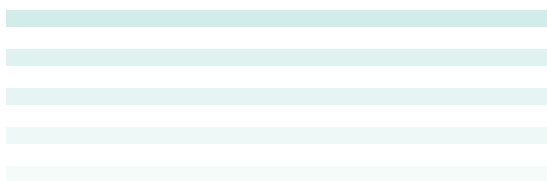


This Number articles

Combination of Genome-Wide Polymorphisms and Copy Number Variations of Pharmacogenes in Koreans	4
Pharmacogenetics of Direct Oral Anticoagulants	12
Pharmacogenetic interventions to improve outcomes in patients with multimorbidity or prescribed polypharmacy	24
Application of long-read sequencing to elucidate complex pharmacogenomic regions: a proof of principle.....	36
Impact of CYP2C19 metaboliser status on SSRI response: a retrospective study of 9500 participants of the Australian Genetics of Depression Study	46



Magazine Owner: AmitisGen Med TECH Group
Responsible Director: Dr. Roya Amirinejad
Editor In Chief: Seyedeh Nayyere Moslehi
Telephone: +98(21)88985293
Email: info@PGOTJournal.com
Editorial Board According:
Dr.N.Afshari, Dr.M.R.Akbari, Dr.M.Entezari, Dr.A.Heydarinejad, Dr.S.Heydarinejad,
Dr .S.M.Houshmad, Dr.J.Molaei, Dr.B.Naghavi, Dr.R.Nekouian, Dr.M. Nikpay,
Dr.N.Parsa, Dr.A.A.Rahimi, Dr.H.Saadat, , Dr.M.A.Saremi, Dr.R.Shirkoohi,
Dr.M.Yaghubi



Pharmacogenomics & Technologies JOURNAL



Medical Journal / 4 year / No.10 / 150000 Rials / 2022 Spring/ ISSN 2676 -7236



Your Genome Affects The Way You Respond to Drugs.

