

نشریه فارماکوژنومیک

وفناوری‌های  
امیکس



فصلنامه پزشکی / سال سوم / شماره دهم / قیمت: ۱۵۰۰۰۰ ریال / زمستان ۱۴۰۰ - 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 کارگروه ها

(به ترتیب حروف الفبا):

دکتر محمد رضا 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،

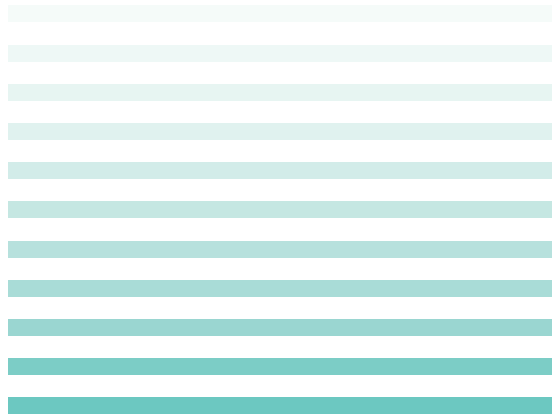
دکتر سید مسعود هوشمند، دکتر محمود یعقوبی

شماره تماس: ۰۲۱۸۸۹۸۵۲۹۳

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

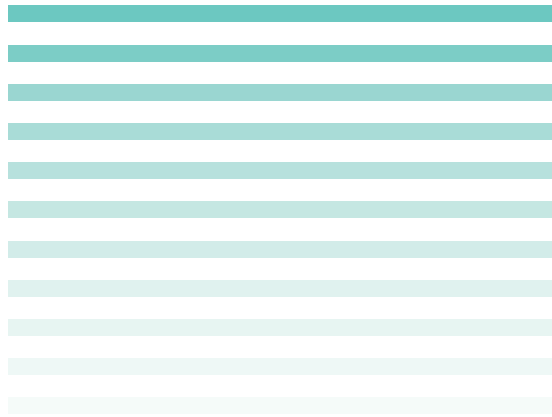
وب سایت: [WWW.PGOTjournal.com](http://WWW.PGOTjournal.com)

ایمیل: [info@PGOTJournal.com](mailto:info@PGOTJournal.com)



## فهرست مطالب:

سخن مدیر مسئول	۴
سخن سردبیر	۵
ژنتیک و ژنومیکس خطر آریتمی: استراتژی‌های فعلی و پیش رو برای جلوگیری از مرگ ناگهانی در اثر مشکلات قلبی	۶
تنوع موقعیت‌های ژنومی مرتبط با انواع کووید ۱۹ در میان جمعیت‌ها: الگوهای جهانی و ملیتی	۱۸
بر طرف شدن علایم ایدیوپاتیک با مدیریت جامع دارویی از منظر فارماکوژنومیک	۲۸
ارتباط بیان متفاوت مولکول‌های تنظیم‌کننده ایمنی و وجود جهش‌های هدفمند ممکن است طراحی منطقی کارآزمایی‌های بالینی را مشخص کند	۳۴
پزشکی دقیق بر اساس ژنوتیپ CFTR برای افراد مبتلا به فیبروز کیستیک	۴۲





دکتر رویا امیری نژاد  
مدیر مسئول

## سخن مدیرمسئول

کاربرد پزشکی شخصی به سرعت در حال پیشرفت است. در حال حاضر فراتر از ژنومیک ساده، پزشکی شخصی برای تصمیم گیری در حوزه های سلامت روزانه، omics، ویژگی بیماری، عملکرد اندام، محیط و ..... استفاده می شود. فارماکوژنومیک، یک زمینه کلیدی در مطالعه پزشکی شخصی تلفیقی از فارماکولوژی و ژنومیک است و تحقیقات آن عمدتاً به بررسی خواص دارویی داروها و ژن های مربوط در زمینه ی جذب دارو، توزیع، متابولیسم، دفع و همچنین اثرات داروها می باشد.

با وجود پیشرفت های چشمگیر در این راستا، تقاضا برای آزمایشات مرتبط با این علم در سطح بالین زیاد نیست که از دلایل آن می توان به عدم آگاهی از عوارض جانبی دارو یا سمیت آن که وابسته به فاکتورهای ژنتیکی هستند، اشاره نمود. همچنین برخی نگرانی ها در مورد اثربخشی هزینه آزمایش فارماکوژنومیک و جنبه های قانونی پزشکی ژنومیک نیز وجود دارد. تست های فارماکوژنومیک قادر هستند، همزمان صدها و هزاران واریانت ژنتیکی را که در مسیرهای متفاوتی در ارتباط با داروها عمل می کنند شناسایی کند. بنابراین استفاده از این علم افق بسیار روشنی را در مراقبت بهتر بیماران فراهم می کند.

در این شماره، یافته های فعلی و همچنین جهت گیری های تحقیقاتی آینده در مورد درمان بیماری ها مورد بحث قرار خواهد گرفت. این نشریه فرصت مناسبی را برای انتشار یافته های علمی و پژوهشی محققان و صاحب نظران دانشگاهی در این حوزه فراهم نموده است. لذا در این مسئولیت از کلیه صاحب نظران جهت همکاری با مجله دعوت به عمل می آوریم تا با پیشنهادات سازنده و اثر بخش خود ما را در هر چه بهتر شدن کیفیت مجله یاری دهند.



مهندس نیره مصلحی  
سردبیر

## سخن سردبیر

خداوند علیم را سپاسگزاریم که توفیق انتشار شماره دهم نشریه فارماکوژنومیک و فناوری‌های امیکس را در آخرین ماه فصل زمستان سال ۱۴۰۰ عنایت کرد.

یکی از اهداف درمان‌های دارویی بیماری‌های مختلف، دستیابی به اثرات درمانی مطلوب با حداقل عارضه جانبی است که برای حصول آن، نیاز به تجویز داروی مناسب با مقدار و شیوه‌ی صحیح تجویز می‌باشد. اثرات درمانی داروها کاملاً متأثر از اثرات فارماکولوژیک دارو، میزان و نحوه پاسخ دهی فرد به دارو می‌باشد. شناخت اثرات فارماکودینامیک و فارماکوکینتیک داروها به پزشک کمک می‌کند تا مناسب‌ترین دارو را برای بیمار خود انتخاب و آن را تجویز نماید. عوامل متعددی در بروز اثرات فارماکولوژیک داروها دخالت دارند. این عوامل به دو دسته عوامل بیولوژیک (مانند متابولیسم، ژنتیک، اپی ژنتیک، سن و جنس) و عوامل محیطی تقسیم بندی می‌شوند. فاکتور جنسیت، همان گونه که موجب بروز تفاوت در شیوع بیماری‌ها و نتایج درمانی آنها بین زنان و مردان می‌گردد، می‌تواند در اثربخشی داروها و پاسخ دهی به دارو نیز تفاوت‌هایی در بین دو جنس ایجاد نماید. مطالعات چندی نشان داده‌اند که پاسخ دهی به درمان‌های دارویی در زنان با پاسخ دهی در مردان تفاوت دارد. این تفاوت می‌تواند ناشی از تفاوت‌های فیزیولوژیک بین دو جنس مانند وزن، قد، میزان تمام بدن، میزان آب داخل سلولی و خارج سلولی، سرعت حرکت فیلتراسیون گلومرولی.... باشد که تمامی این عوامل می‌تواند کینتیک دارو را تحت تاثیر قرار دهد. علاوه بر اختلاف فارماکوکینتیک، تفاوت‌های فارماکودینامیکی و نیز تفاوت در فارماکوژنتیک افراد نیز ممکن است در تفاوت پاسخ دهی بین زن و مرد نقش داشته باشد.

در پایان، خاطر نشان می‌کنیم دوام حضور این نشریه به‌عنوان نخستین فصلنامه‌ی در این حوزه، بدون مشارکت فزاینده‌ی شما و ارسال مقالات ارزنده‌ی میدانی و علمی امکان‌پذیر نیست. پژوهشگران می‌توانند مقالات علمی و پژوهشی خود را از طریق این نشریه با علاقه مندان این حوزه به اشتراک بگذارند.

# ژنتیک و ژنومیکس خطر آریتمی: استراتژی های فعلی و پیش رو برای جلوگیری از مرگ ناگهانی در اثر مشکلات قلبی

مرگ ناگهانی یک مشکل عمده ی بهداشت عمومی جهانی است. علیرغم تنوع در تعاریف، منبع داده ها و روش های اپیدمیولوژیک، تخمین زده می شود که مرگ ناگهانی با علت قلبی (SCD) حدود ۲۰ تا ۲۵ درصد از کل مرگ ها و ۵۰ درصد از مرگ های ناشی از بیماری های قلبی عروقی را شامل می شود. این درصد تنها در ایالات متحده آمریکا شامل ۴۵۰۰۰۰ مرگ در سال است. از SCD به عنوان یک رویداد کشنده، غیرمنتظره و بدون تظاهر بیرونی مانند زخم یاد می شود که تا یک ساعت پس از شروع علائم در یک فرد سالم رخ می دهد در مواردی دیگر به صورت یک مرگ بدون علائم قبلی در عرض ۲۴ ساعت از زمانی که فرد در سلامت بوده است، رخ می دهد.

## تعاریف

**مرگ ناگهانی:** یک رویداد کشنده، بدون ضربه و غیرمنتظره که در عرض ۱ ساعت از شروع علائم در یک فرد به ظاهر سالم رخ می دهد، یا یک مرگ بدون علائم در عرض ۲۴ ساعت از زمانی که فرد در وضعیت سلامت خوب دیده می شود، رخ می دهد.

**مرگ ناگهانی قلبی:** مرگ ناگهانی که در حضور یک بیماری قلبی شناخته شده و بالقوه کشنده رخ می دهد، زمانی که کالبد شکافی یک ناهنجاری قلبی یا عروقی را علت احتمالی آن رویداد شناسایی کرده باشد، یا زمانی که یک آریتمی قلبی به عنوان علت احتمالی رویداد کشنده در نظر گرفته شود.

**ایست قلبی ناگهانی:** توقف هر گونه فعالیت مکانیکی



## معصومه کهندانی<sup>۱</sup>

۱- کارشناسی ارشد زیست شناسی سلولی و مولکولی، گروه زیست شناسی سلولی و مولکولی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران  
پژوهشگر مرکز تحقیقات پزشکی شخصی آمیتیس ژن



نظر از سن SCD در مردان شایع تر از زنان است. بیماری شریان کرونری آترواسکلروتیک و عوارض آن علت اصلی SCD در عموم افراد است همچنین سایر شرایط دژنراتیو مانند بیماری دریچه‌ای و نارسایی قلبی نیز در افراد مسن شایع است و در خطر SCD نقش دارد.

اپیدمیولوژی SCD در جوانان (بالای ۳۵ سال) متنوع تر است و همچنین شامل بیماری عروق کرونر زودرس و همچنین کاردیومیوپاتی‌ها، سندرم‌های آریتمی، بیماری مادرزادی قلبی، بیماری التهابی حاد و علل سم‌شناسی است. علاوه بر این، بخش قابل توجهی از SCD در جوانان بعد از ارزیابی جامع پس از مرگ، از جمله معاینه سم‌شناسی و بررسی آسیب‌شناسی متخصص، که به عنوان مرگ ناگهانی منفی کالبد شکافی یا سندرم مرگ ناگهانی آریتمی (SADS) شناخته می‌شود، بدون توضیح باقی می‌ماند.

ناهمگونی علل و محرک‌های SCD، همراه با مشکل بودن جمع‌آوری تعداد زیادی از موارد با فنوتیپ خوب، باعث عدم درک کامل اساس ژنتیکی SCD در جوانان شده است. با این حال، با هدایت تحقیقات اولیه در مورد SCA و SCD در جوانان، در سه دهه گذشته شاهد تغییر چشمگیری در رویکرد به اختلالات نادر و شایع قلبی بوده‌ایم که نقش آنها را در خطر ارثی SCA آشکار کرده است. در این بررسی، ما دانش فعلی در مورد ژنتیک و ژنومیک SCD، از جمله خطر ارثی و فارماکوژنومیک، و نقش آینده ژنومیک در پیش‌بینی SCD را خلاصه می‌کنیم.

### وراثت و خطر SCD

مشاهدات اولیه مبنی بر اینکه SCD دارای زمینه‌ی ژنتیکی است به بیش از ۲۰ سال قبل باز می‌گردد. در سال ۱۹۹۸ برای اولین بار سابقه خانوادگی SCA در یکی از بستگان درجه اول مشاهده شد که به طور مستقل با وقوع انفارکتوس میوکارد یا SCA ثانویه به بیماری قلبی مرتبط است. آنالیز مجدد نشان داد که سابقه ابتلا زودهنگام والدین به مرگ ناگهانی (پس از تعدیل برای سابقه والدین انفارکتوس میوکارد و سایر عوامل خطر) با افزایش احتمال SCA مرتبط است. مطالعه آینده نگر پاریس I، خطر نسبی مرگ ناگهانی برای افراد با سابقه مرگ ناگهانی والدین را ۱.۸ تعیین کرد. اگر هر دو والد به طور ناگهانی فوت کرده

قلبی با فروپاشی همودینامیک بعدی، همانطور که با عدم وجود علائم گردش خون تأیید می‌شود.

**سندرم مرگ آریتمی ناگهانی:** مرگ ناگهانی به دنبال ایست قلبی که پس از ارزیابی جامع پس از مرگ، از جمله معاینه سم‌شناسی و بررسی آسیب‌شناسی متخصص، غیرقابل توضیح باقی می‌ماند. همچنین به عنوان مرگ ناگهانی کالبد شکافی منفی شناخته می‌شود.

**سندرم مرگ ناگهانی نوزاد:** مرگ ناگهانی و غیرقابل توضیح یک نوزاد کمتر از ۱ سال.

زمانی که کالبد شکافی یک ناهنجاری قلبی یا عروقی را به عنوان علت احتمالی مرگ شناسایی کند یا زمانی که آریتمی قلبی به عنوان علت احتمالی مرگ در نظر گرفته شود، از اصطلاح SCD در زمان وجود یک مورد شناخته شده به کار می‌رود (یعنی زمانی که با معاینه پس از مرگ هیچ علت غیر قلبی آشکاری شناسایی نشده است). SCD محتمل‌ترین پیامد ایست قلبی ناگهانی (SCA)، توقف هر گونه فعالیت مکانیکی قلبی، همراه با فروپاشی همودینامیک بعدی است که با عدم وجود علائم گردش خون تأیید می‌شود. SCD و SCA اغلب ناشی از tachyarrhythmias بطنی، به ویژه فیبریلاسیون بطنی (VF) است برخلاف tachyarrhythmias تصور بر این است که bradyarrhythmias در تعداد کمی از موارد SCD نقش دارد. چندین عامل محیطی برای افزایش خطر SCA و SCD از جمله مصرف بیش از حد دارو، چاقی، دیابت شیرین و گرم‌زدگی شناخته شده‌اند.

علیرغم افزایش نرخ احیا در دهه گذشته، میزان بقا پس از SCA خارج از بیمارستان تقریباً ۱۰٪ است. با این وجود، سیاست‌هایی با هدف گسترش دسترسی به احیای قلبی ریوی زودهنگام و با کیفیت بالا و دفیبریلاتورهای خارجی خودکار در جامعه، نسبت افراد مبتلا به SCA را که درمان مناسب دریافت می‌کنند افزایش داده است.

سن یک پیش‌بینی‌کننده قوی برای خطر SCD در جمعیت عمومی است؛ به طوری که اضافه شدن هر سال به سن فرد با افزایش بروز SCD بین ۰.۶ تا حدود ۱.۴ در هر ۱۰۰۰ نفر همراه است. در کودکان، نوجوانان و جوانان، خطر کلی سالانه بسیار کمتر از این مقدار (از ۱ تا ۱۰ مرگ در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر در سال) است. صرف

مندلی با نفوذ ناقص در نظر گرفته می‌شوند که توسط وریته‌های نادر بیماری زا (وریته‌های ژنتیکی بیماری زا) در ژن‌های منفرد (مونوزن) با بیان فنوتیپ متغیر ایجاد می‌شوند. بنابراین، وریته‌های نادر معمولاً ارثی هستند یا می‌توانند به طور پراکنده در افراد ایجاد شوند (وریته‌های دنوو). وریته‌های نادر می‌توانند مخصوص یک خانواده باشند، یعنی در سایر خانواده‌های آسیب‌دیده یا پایگاه‌های اطلاعاتی جمعیت عمومی، مانند پایگاه داده‌های تجمع ژنوم (gnomAD)، که شامل داده‌های مربوط به توالی‌یابی اگزوم و کل ژنوم بیش از ۱۴۰۰۰۰ نفر است، وجود ندارند. با این حال، با توجه به اینکه شیوع این شرایط از ۱ در ۵۰۰ تا ۱ در ۱۰۰۰۰ نفر در جمعیت عمومی متغیر است، وریته‌های بیماری زا هنوز هم می‌توانند در پایگاه‌های داده جمعیت عمومی وجود داشته باشند (البته بسیار نادر). شیوع احتمالی این آلل‌های متغیر (با توجه به اینکه هر فرد دارای یک جفت آلل در یک مکان ژنومی خاص از یک ژن اتوزومی است، یکی در هر کروموزوم)، که به عنوان فراوانی آلل جزئی آن (MAF) توصیف می‌شود، را می‌توان با شیوع بیماری، نسبت بیماری که می‌تواند به گونه‌هایی در ژن مورد نظر نسبت داد، و شیوع مناطق با ریت جهش بالای ژنوم یا وریته‌های مؤسس خاص جمعیت تخمین زد. به طور کلی انتظار می‌رود MAF کمتر از ۱ در ۱۰۰۰۰ نفر باشد، اگرچه این آستانه برای اختلالات کمتر نادر مانند کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک (با شیوع ۱ در ۵۰۰) نسبت به اختلالات بسیار نادر مانند سندرم QT (کمتر از ۱ در ۱۰۰۰۰) کوتاه با شیوع متفاوت است.

ارزیابی ژنتیکی بستگان درجه یک برای آن دسته از ژن‌هایی که با تظاهرات بالینی یک بیماری (فنوتیپ) مرتبط هستند، نقش مهمی در کشف شرایط ارثی زیربنایی SCD و SADS دارد. در واقع، تا ۵۰ درصد از خانواده‌های افراد مبتلا به SADS را می‌توان با یک بیماری ارثی، اغلب یکی از آریتمی‌های ژنتیکی قلب فوق‌الذکر LQTS، BrS، یا تاکی کاردی بطنی چند شکلی کاتکول آمینرژیک و همچنین نسبت کمی با کاردیومیوپاتی تشخیص داد. دومی به دلیل عدم وجود یافته‌های ساختاری قلب در کالبد شکافی متوفی غیرمنتظره است، اما احتمالاً با ناهنجاری‌های ساختاری ظریفی همراه است که قبل از تظاهر ناهنجاری‌های

باشند، خطر ۹ برابر افزایش می‌یابد. با این حال، سابقه خانوادگی مرگ ناگهانی خطر انفارکتوس حاد میوکارد را افزایش نمی‌دهد، که نشان دهنده عوامل خطر متفاوت برای مرگ ناگهانی و انفارکتوس میوکارد است. یک مطالعه گذشته نگر، مورد-شاهدی فنلاندی تأیید کرد که به نظر می‌رسد SCD به عنوان تظاهر یک رویداد حاد کرونری در خانواده‌های خاصی دیده می‌شود. علاوه بر این، مطالعه دیگری نشان داد که افراد با سابقه خانوادگی SCD احتمال بیشتری برای ایست قلبی به دلیل VF پس از انفارکتوس میوکارد نسبت به افراد کنترل داشتند. اگرچه اساس ژنتیکی اختلالات چند عاملی مانند انفارکتوس میوکارد و SCD ناشی از VF احتمالاً پیچیده است، این مطالعات اولیه راه را برای کشف سهم ژنتیکی در VF و خطر SCD باز کردند.

### مرگ ناگهانی در جوان

تقریباً یک سوم موارد SCD در کودکان و جوانان ( $\leq 35$  سال) را می‌توان به بیماری‌های ساختاری، از جمله اختلالات ژنتیکی مانند کاردیومیوپاتی (کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک، کاردیومیوپاتی آریتموژنیک، یا کاردیومیوپاتی متسع) نسبت داد. در مقیاس وسیع، تشخیص قبلی تنها در بخش کوچکی از بیماران وجود داشت و SCD اغلب اولین علامت بود. بنابراین، معاینه پس از مرگ نقش اساسی در ارزیابی SCD مشکوک دارد و دستورالعمل‌های خاصی برای تشخیص دقیق SCD ایجاد شده است. این فرآیند نیازمند ارزیابی متخصص برای اطمینان از صحت است، به ویژه به این دلیل که آسیب شناسان عمومی تمایل به تشخیص بیش از حد کاردیومیوپاتی آریتموژنیک و تشخیص نادرست قلب از نظر مورفولوژیکی طبیعی (یعنی SADS) دارند. تقریباً ۴۰ تا ۵۰ درصد موارد SCD در جوانان پس از کالبد شکافی بدون توضیح باقی می‌ماند (شکل ۱) که نشان دهنده سندرم‌های آریتمی تک‌ژنیک به عنوان علت احتمالی مرگ است. اینها شامل سندرم QT طولانی (LQTS)، سندرم بروگادا (BrS)، و تاکی کاردی بطنی چند شکلی کاتکول آمینرژیک است که همگی با ناهنجاری‌های عملکرد الکتریکی میوکارد که در طول زندگی قابل تشخیص هستند و عدم وجود ناهنجاری‌های ساختاری آشکار در کالبد شکافی مشخص می‌شوند. کاردیومیوپاتی‌های ارثی و سندرم‌های آریتمی به طور معمول به عنوان اختلالات اتوزومال غالب



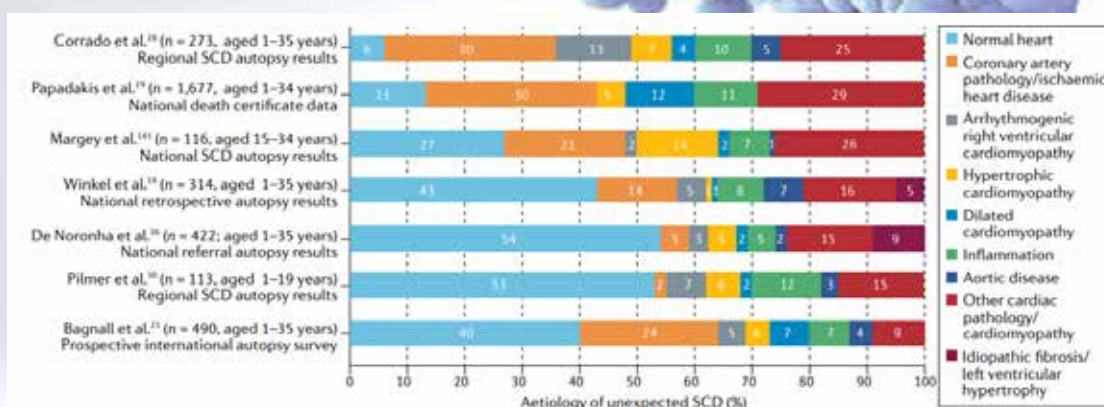
برای اولین بار در سال ۲۰۱۴ مورد بررسی قرار گرفت و سپس توسط چندین مطالعه دیگر تأیید شد. این مطالعات وریده‌های احتمالی بیماری‌ها را در ژن‌های دخیل در سندرم‌های آریتمی اولیه و کاردیومیوپاتی‌ها در ۱۳ تا ۳۰ درصد از بیماران مبتلا به SADS نشان دادند (جدول ۱). کاربرد تشخیصی اضافی آزمایش ژنتیک به ویژه در زنان مبتلا به SCD و در کودکان و نوجوانان مبتلا به SCD مهم است، در حالی که بازده تشخیصی نتایج فوری قابل عمل در نوزادان مبتلا به SCD کمتر از ۵٪ است. مطالعات مثلث‌سازی ژنتیکی افراد مبتلا و والدین بی‌تأثیر آنها ممکن است در روشن کردن علل تک‌زایی SCD (به‌ویژه در حضور وریده‌های مبهم) مفید باشد.

ساختاری پاتولوژیک نادیده گرفته شده‌اند یا خطر آریتموژنیک وجود دارد. بنابراین، آزمایش ژنتیکی پس از مرگ متمرکز بر ژن‌های مرتبط با بیماری قلبی، که به عنوان کالبد شکافی مولکولی نیز شناخته می‌شود، برای کاربرد تشخیصی آن در بیماران مبتلا به SCD غیرقابل توضیح نیز مورد بررسی قرار گرفته است. در سال ۱۹۹۹، اولین آزمایش مولکولی پس از مرگ بر روی زنی ۱۹ ساله انجام شد که پس از غرق شدن از آب خارج شد اما نجات پیدا نکرد و جان باخت، با شناسایی یک نوع جدید در KCNQ1 (که کانال پتاسیم ولتاژ-دریچه Kv7.1 را کد می‌کند، همچنین به عنوان KvLQT1 شناخته می‌شود) که مسئول LQTS وریده ۱ است. آزمایش ژنتیکی مرگبار در SADS Decedents

جدول ۱ | بازده آزمایش ژنتیکی در SadS، SCD یا Sud

گروه	تعداد تحت آزمایش ژنتیک	تعداد با واریانت بیماری‌زا (احتمالی)	بازده (%)
SADS	۵۹	۱۷	۲۹
	۳۰۲	۴۰	۱۳
SCD	۱۲	۳	۲۵
	۱۱۳	۳۱	۲۷
SUD	۱۷	۶	۳۵
	۶۱	۲۱	۳۴
	۱۷۳	۴۵	۲۶
	۳۲۷	۶۷	۱۸

SADS: سندرم مرگ آریتمی ناگهانی. SCD: مرگ ناگهانی قلبی. SUD: مرگ ناگهانی و غیر قابل توضیح.



شکل ۱ | علت SCD غیر منتظره: داده‌های مجموعه‌های کالبد شکافی بین‌المللی و گواهی‌های مرگ نشان می‌دهد که مرگ ناگهانی قلبی غیرمنتظره (SCD) اغلب در غیاب ناهنجاری‌های ساختاری آشکار قلب، به‌ویژه در بخش جوان‌تر جمعیت رخ می‌دهد. با این حال، نسبت قلب‌های طبیعی و سایر علل متغیر و وابسته به جمعیت و نوع داده است.

بالینی هدایت نشده) در بیماران مبتلا به SADS تأثیر بگذارد. آزمایش ژنتیکی با هدف حضور ناهنجاری های ساختاری در معاینه پس از مرگ، در تأیید تشخیص و ارزیابی اعضای خانواده کاربرد بیشتری دارد. رهنمودهای فعلی و اسناد توافقی متخصصان، آزمایش ژنتیکی پس از مرگ، همراه با ارزیابی بالینی خویشاوندان خونی، در بررسی SCD غیرقابل توضیح را توصیه می کنند.

### بازماندگان SCA

آزمایش بالینی سیستماتیک و جامع در بازماندگان SCA بدون تشخیص قلبی مشهود در تظاهرات اولیه، در نتیجه بیماران مبتلا به سندرم های حاد کرونر یا بیماری های ساختاری آشکار را حذف می کند، علت زمینه ای را در حداکثر سه چهارم بیماران شناسایی کرده است (شکل ۲). بخش قابل توجهی از این تشخیص ها اختلالات ژنتیکی نادر هستند و آزمایش ژنتیکی با هدایت فنوتیپ می تواند وریده های بیماری زای ژن های دخیل در شایع ترین سندرم های آریتمی اولیه و کاردیومیوپاتی را در نیمی از بیماران نشان دهد (جدول ۲). داده های ثبت CASPER نشان داد که ۴۷ درصد از بازماندگان SCA اولیه غیرقابل توضیح و ۲۴ درصد از اعضای خانواده شان که تحت ارزیابی قرار می گیرند، دارای وریده های بیماری زا در ژن های مرتبط با بیماری های قلبی ارثی هستند. پیگیری گروه CASPER و یک گروه دانمارکی با ویژگی های مشابه نشان داد که تا یک پنجم افراد بدون تشخیص پس از ارزیابی اولیه می توانند تشخیص قلبی را از طریق آزمایش های بالینی مکرر و آزمایش های ژنتیکی اضافی دریافت کنند.

ارزیابی قلبی خانوادگی، از جمله ارزیابی ژنتیکی هدفمند، می تواند منجر به تشخیص در ۶۲ درصد از خانواده های بیماران مبتلا به SCA غیرقابل توضیح شود که ۵۰ درصد از بستگان تشخیص ژنتیکی دریافت می کنند. در غیاب فنوتیپ قلبی بالینی پس از ارزیابی جامع، بازده آزمایش ژنتیکی پایین است. در یک مطالعه، یک وریده ای بیماری زا در ژن های مرتبط با سندرم های آریتمی اولیه و کاردیومیوپاتی ها در ۱۱ درصد از بیماران مبتلا به SCA غیرقابل توضیح (VF ایدیوپاتیک) در مقایسه با ۲۵ درصد از بیماران با فنوتیپ قلبی شناسایی شد. در مطالعات دیگر، بسته به تکنیک مورد استفاده (یک پانل گسترده

اکثر مطالعات ژنتیکی در مورد موارد SCD غیرقابل توضیح، گذشته نگر و از مراکز منفرد سوم بوده اند بنابراین، مستعد سوگیری و ارجاع هستند. علاوه بر این، هر چه تعداد ژن های بیشتری در یک پانل ژنتیکی گنجانده شود، احتمال بیشتری وجود دارد که گونه های نادری که قبلاً توضیح داده نشده اند، کشف شوند. قضاوت در مورد بیماری زایی وریده عاری از دام نیست و مستعد تفسیر نادرست است. این فرآیند اکنون از استانداردها و دستورالعمل های دقیقی پیروی می کند که توسط کالج آمریکایی ژنتیک پزشکی و ژنومیک (ACMG)، که بر مجموعه داده های ژنومی جمعیت و بیماری، جداسازی مشترک با بیماری در خانواده ها، در داده های سیلیکونی *in silico* و در شرایط آزمایشگاهی و آزمایشگاهی تکیه دارد، پیروی می کند. مطالعات عملکردی حیوانات بر اساس این معیارها، وریده ها را به عنوان بیماری زا، احتمالاً بیماری زا، با اهمیت نامشخص، احتمالاً خوش خیم و یا خوش خیم طبقه بندی می کند. انواع وریده ها با اهمیت نامشخص چالش های مهمی در تفسیر توسط پزشکان و متخصصان ژنتیک ایجاد می کنند. برای بهبود قضاوت این واریانت ها و حساسیت آزمایش ژنتیکی در بیماران مبتلا به سندرم آریتمی، اجرای کمی دستورالعمل های ACMG پیشنهاد شده است. این رویکرد می تواند شامل آستانه های فراوانی جمعیت خاص بیماری و شناسایی مناطق ژنی باشد که در وریده های نادر در بیماران مبتلا به بیماری نسبت به افراد سالم غنی تر می شوند. به عنوان مثال، وریده های غیرمعنادار در بخشی از *SCN5A* که ناحیه گذرنده پروتئین را کد می کند، در بیماران مبتلا به BrS بیشتر از افراد سالم شناسایی شده است. بنابراین، هنگامی که یک وریده جدید در ناحیه گذر غشایی در یک بیمار مبتلا به BrS شناسایی شود، احتمال بیماری زایی افزایش می یابد. با این وجود، بیشتر وریده های نادری که در طی کالبد شکافی مولکولی با استفاده از پانل بزرگی از ژن ها در دسته وریده های با اهمیت نامشخص شناسایی می شوند، به عنوان آزمایش های تشخیصی بدون شواهد بیشتر قابل عمل نیستند. بنابراین، رویکردهای مختلف توالی و ناسازگاری در تفسیر وریده های جدید، همراه با فقدان مطالعات عملکردی و تجزیه و تحلیل های جداسازی مشترک در خانواده ها، می تواند بر سودمندی آزمایش های ژنتیکی نظارت نشده (یعنی با فنوتیپ



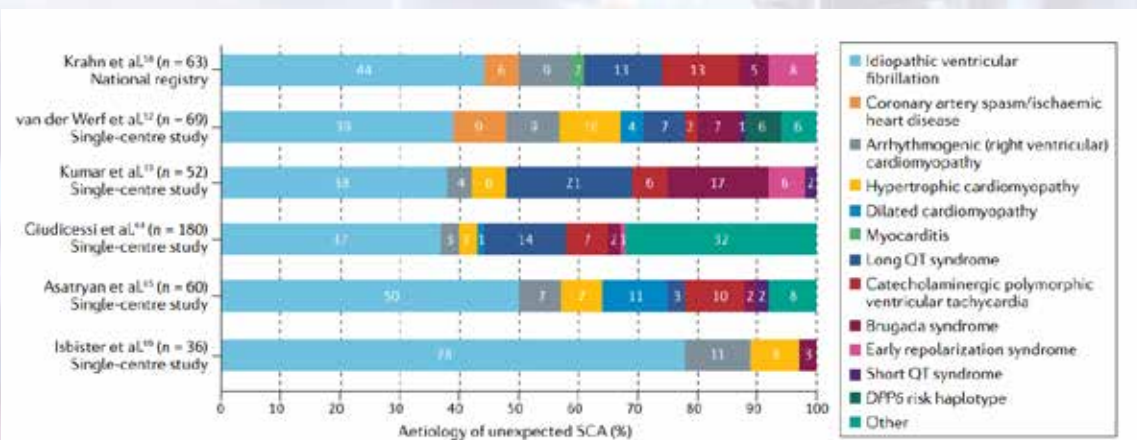
آن بلافاصله به‌عنوان یک مارکر تشخیصی مفید است. این مثال نشان می‌دهد که در موقعیت‌های خاص، برای مثال در بیمارانی با اصل و نسب هلندی با SCA غیرقابل توضیح، آزمایش ژنتیکی همراه با ارزیابی خانوادگی می‌تواند سودمندی تشخیصی و پیش‌آگهی ارائه دهد. بنابراین، اگرچه بازده آزمایش ژنتیک پس از تعیین تشخیص VF ایدیوپاتیک کم است، اما قابل چشم‌پوشی نیست و منجر به ارزیابی مجدد اندیکاسیون‌های آزمایش ژنتیکی می‌شود. آزمایش ژنتیکی در بیماران مبتلا به VF ایدیوپاتیک اکنون می‌تواند در شرایط خاص در نظر گرفته شود، اگرچه تفسیر نتایج ژنتیکی در غیاب یک بیماری مرتبط با فنوتیپ باید بهبود یابد.

### SCD در جمعیت عمومی نقش وریده‌های نادر ژنتیکی

جمعیت‌های بنیانگذار فرصتی برای مطالعه اثرات انواع ژنتیکی نادر در جمعیت عمومی فراهم می‌کنند. بازماندگان انتخاب نشده SCA که در مطالعه احیای آمستردام گنجانده شده بودند، نسبت به دو گروه شاهد، شیوع بالاتری از شش وریده‌ی ژنتیکی بنیانگذار هلندی، نادر و شناخته شده مرتبط با VF ایدیوپاتیک، کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک یا کاردیومیوپاتی بطن راست آریتموژنیک داشتند. این یافته امکان آزمایش ژنتیکی برای وریده‌های مربوطه را در یک جمعیت به منظور پیشگیری افزایش می‌دهد، هرچند که متکی بر داشتن جمعیت‌های نسبتاً ثابت بدون تغییر مهاجرت زیاد است. توالی یابی کل اگزوم تنوع ژنتیکی نادر و کم فرکانس

و چند فنوتیپی در مقابل ارزیابی محدود یا تک ژنی، بازده از ۲٪ تا ۲۲٪ متغیر بود. همانند SADS، اگرچه استفاده از پانل‌های بزرگ ژن‌ها می‌تواند بازده را در افراد فنوتیپ منفی مبتلا به SCA افزایش دهد، اما تعداد وریده‌های با اهمیت نامشخص را نیز افزایش می‌دهد (در ۱۸٪ بیماران وجود دارد). در این سناریو، تفسیر نتایج حاصل از آزمایش ژنتیکی ممکن است دشوار باشد، و باید توجه دقیقی به تمایز بین وریده‌های بیماری‌زا و تغییرات ژنومی پس‌زمینه ناشی از آزمایش‌های ژنتیکی چند فنوتیپ گسترده داده شود. در واقع، استفاده معمول از آزمایش ژنتیکی بدون فرضیه برای بازماندگان SCA غیرقابل توضیح در گذشته منع مصرف داشته است. با این وجود، سابقه خانوادگی SCD در ۲۰ درصد از بیماران مبتلا به VF ایدیوپاتیک وجود دارد که نشان دهنده یک استعداد ژنتیکی است.

یک هاپلوتیپ روی کروموزوم 7q36، که حاوی بخشی از ژن DPP6 است، با SCA غیرقابل توضیح در خانواده‌های هلندی مرتبط است. نیمی از ناقلین هاپلوتیپ خطر SCA، DPP6 را قبل از ۵۸ سالگی تجربه کردند، اما با وجود ارزیابی گسترده ۶۰۱ عضو خانواده از ۲۶ خانواده دوردست، هیچ بیومارکر خطر بالینی شناسایی نشد. هاپلوتیپ 7q36 با افزایش بیان DPP6 و یک فنوتیپ بالینی ضریبان‌های نابجای پورکنژ کوتاه همراه بود که باعث VF می‌شود. به دلیل فراوانی نسبتاً بالایی که در جمعیت هلندی دارد، هاپلوتایپ 7q36 به عنوان یک وریده‌ی موسس در نظر گرفته می‌شود، به این معنی که حامل‌ها از نوادگان یک اجداد مشترک هستند و حضور



شکل ۲ | علت SCA غیرمنتظره: کیس سری و داده‌های ثبت ملی شیوع بالای فیبریلاسیون بطنی ایدیوپاتیک را نشان می‌دهد که زمینه ساز ایست قلبی ناگهانی غیرمنتظره (SCA) است.

بیماری‌های ارثی تفسیر می‌شوند، برجسته می‌کند. واریانت‌های ژن‌های کدکننده پروتئین‌های دخیل در هدایت، ساختار و انقباض قلبی که معمولاً زمینه‌ساز بیماری‌های قلبی مونوژنیک هستند نیز می‌توانند بر فنوتیپ الکتروکاردیوگرافی، یک صفت متوسط برای خطر مرگ ناگهانی در جمعیت عمومی تأثیر بگذارند. به عنوان مثال، واریانت‌های بیماری زا در SCN5A در LQTS، BrS، کاردیومیوپاتی متسع، سکون دهلیزی، و اختلال عملکرد گره سینوسی نقش دارند. سهم واریانت‌های نادر در SCN5A به صفات الکتروکاردیوگرافی در جمعیت عمومی با انجام توالی یابی خارجی هدفمند در گروهی از ۳۶۹۹ شرکت کننده اروپایی تبار بررسی شد. در مجموع ۱۵۷ واریانت نادر شناسایی شد که در مجموع با مدت زمان فاصله روابط عمومی در این گروه و در گروهی دیگر با اجداد آفریقایی مرتبط بودند.

### نقش تنوع ژنتیکی مشترک

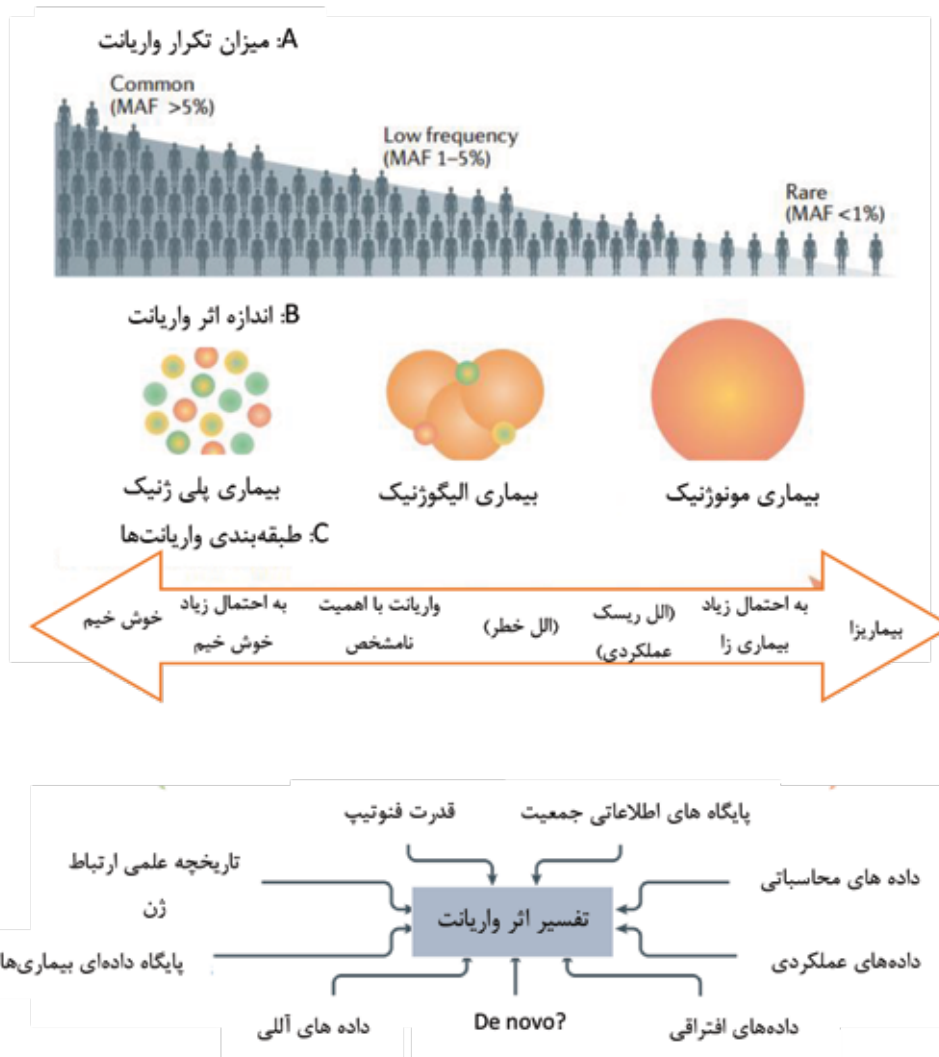
پس از تکمیل توالی یابی در پروژه ژنوم انسانی و توسعه نقشه هاپلوتیپ ژنوم انسان (HapMap)، مطالعات ارتباطی در سطح ژنوم (GWAS) به طور فزاینده‌ای محبوب شد. این رویکرد می‌تواند نواحی ژنومی یا جایگاه‌هایی را شناسایی کند که با مقایسه فراوانی نسبی واریانت‌های ژنتیکی رایج (تعریف شده به عنوان واریانت‌هایی با MAF بیش از ۵٪) در جمعیت‌های مبتلا و شاهد، حساسیت بیشتری به بیماری ایجاد می‌کنند. با توجه به تعداد بسیار زیاد واریانت‌های رایج، یا چندشکلی‌های تک نوکلئوتیدی (SNPs)، در ژنوم انسان، تنظیمات آماری برای تصحیح مقایسه‌های متعدد مورد نیاز است و مقدار P کمتر از  $5 \times 10^{-8}$  معمولاً از نظر آماری برای GWAS مهم در نظر گرفته می‌شود. به دلیل ماهیت پیچیده و چند ژنی بیماری‌های رایج، وجود آلل‌های خطر متعدد در یک فرد فرض شده است که برای ایجاد یک فنوتیپ ضروری است. این مدل اندازه‌های اثر کوچک انواع رایج در پیدایش بیماری‌ها را در مقایسه با اندازه‌های اثر بزرگ‌تر واریانت‌های نادر یا با فرکانس پایین برجسته می‌کند (شکل ۳). مکان‌های برچسب‌گذاری SNP می‌توانند در مناطق کدکننده یا غیرکدکننده وجود داشته باشند و می‌توانند آلل عملکردی مرتبط با فنوتیپ باشند یا در عدم تعادل پیوندی با آلل عملکردی باشند. علی‌رغم این

را کشف کرده است که اغلب به ترتیب به عنوان MAF کمتر از ۱٪ و ۱-۵٪ تعریف می‌شود که با SCD در سطح وسیع‌تری از جمعیت مرتبط است. یک مطالعه نشان داد که واریانت‌های ژنتیکی نادر، فراتر از واریانت‌های موسس، می‌تواند برای شناسایی افراد در جمعیت عمومی که مستعد ابتلا به SCD هستند، استفاده شود. پس از انجام توالی یابی کل اگزوم در یک گروه گذشته نگر متشکل از ۶۰۰ فرد مبتلا به SCD و ۶۰۰ کنترل، محققان دریافتند که ۱۵ نفر (۲.۵٪) از مبتلایان به SCD دارای ۱۴ وریته‌ی بیماری‌زای نادر یا احتمالاً بیماری زا در ژن‌هایی بودند که قبلاً با بیماری عروق کرونر، کاردیومیوپاتی، سندرم‌های آریتمی، یا آئورتوپاتی یا تشریح آئورت (در مقایسه با افراد گروه کنترل) مرتبط بودند. در ۴۰ درصد از این بیماران، واریانت‌ها احتمالاً با مکانیسم مرگ مطابقت دارند، در ۱۳ درصد احتمالاً سازگار و در ۴۷٪ به دلیل عدم کالبد شکافی یا آزمایشات مربوطه انجام شده به عنوان بخشی از مراقبت‌های بالینی قبل از مرگ نامشخص بودند. محققان با استفاده از روش‌های مشابه در یک گروه مستقل و آینده‌نگر متشکل از ۴۵۲۵ فرد بدون بیماری قلبی عروقی شناخته شده دریافتند که ۴۱ نفر (۰/۹٪) دارای واریانت‌های بیماری‌زای نادر در ژن‌های مشابه بودند و خطر مرگ قلبی عروقی در درازمدت ۳.۲۴ برابر بیشتر بود. همچنین محققان نشان دادند که وجود واریانت در ژن‌های مرتبط با LQTS یا کلسترول خونی خانوادگی به ترتیب با طول دوره‌ی QT تصحیح شده و غلظت LDL پلاسما مرتبط بود، که از نقش بیماری‌زایی واریانت‌های ژنتیکی شناسایی شده و فنوتیپ‌های میانی برای راهنمایی تشخیص و مدیریت این شرایط حمایت می‌کرد. با این حال، نتایج احتیاطی از مطالعه‌ای که نمایه‌های بالینی و ژنتیکی ۲۰۲۲ فرد انتخاب‌نشده را ارزیابی کرد، به دست آمد. در مجموع ۱۲۲ واریانت نادر در SCN5A و KCNH2 در ۲۲۳ شرکت‌کننده شناسایی شد. با این حال، واریانت‌ها به‌طور متناقض به‌عنوان بیماری‌زا یا احتمالاً بیماری‌زا مورد قضاوت قرار گرفتند، و هیچ تفاوتی در بروز آریتمی یا مدت‌زمان فاصله QTc بین آن‌هایی که یک واریانت داشتند و آن‌هایی که فاقد آن بودند، مشاهده نشد. این یافته اهمیت روش‌های قوی برای تفسیر متغیر را در افراد از یک جمعیت انتخاب‌نشده در مقایسه با خانواده‌هایی که در آنها واریته‌ها در زمینه



رمزگذاری می‌کنند، برای کمک به تغییرات ژنتیکی رایج در SCD به کار گرفته شده است. مطالعه ژنتیک آریتمی در هلند نشان داد که سابقه خانوادگی مرگ ناگهانی یک عامل خطر قوی برای ایست قلبی در طول انفارکتوس میوکارد است. GWAS بعدی در مجموعه مورد شاهدهی AGNES ارتباط بین وقوع VF در طول انفارکتوس میوکارد با افزایش قطعه ST و SNP در جایگاه 21q21، در کنار CXADR را نشان داد. این ژن یک گیرنده

محدودیت‌ها، GWAS امکان کاوش در مناطق ژنومی را فراهم می‌کند که قبلاً با فنوتیپ مورد بررسی مرتبط نبوده‌اند و مکانیسم‌های بالقوه جدیدی را در زمینه صفات یا بیماری‌های بیولوژیکی آشکار می‌کنند. GWAS برای مرگ ناگهانی: به دنبال مشاهدات قبلی مبنی بر اینکه عوامل ژنتیکی قابل ارث می‌توانند بر آسیب پذیری فرد نسبت به VF و SCD تأثیر بگذارند و SNPها در SCN5A که کانال سدیم دریچه ولتاژ قلب را



شکل ۳ | فراوانی واریانت‌های ژنتیکی، اندازه اثر و طبقه بندی: واریانت‌های ژنتیکی رایج (بخش A، موجود در بیش از ۵ درصد از جمعیت عمومی) اندازه اثر کوچکی دارند و می‌توانند تأثیر متغیری بر تظاهرات و شدت بیماری داشته باشند و به طور هم افزایی برای ایجاد یا اصلاح بیماری عمل کنند (بخش B). انواع متوسط یا کم تکرار (قسمت C، موجود در ۱-۵٪ از جمعیت عمومی) اندازه اثر کمتری دارند و بیشتر احتمال دارد که آلل‌های خطرناک باشند تا مستقیماً بیماری‌ها (بخش B). واریته‌های نادر (قسمت C، موجود در کمتر از ۱٪ از جمعیت عمومی) احتمال بیشتری دارد که اندازه اثر بزرگ داشته باشند و بیماری‌ها را باشند (بخش B). طبقه بندی انواع ژنتیکی (قسمت C) بر ترکیبی از عوامل، از جمله فراوانی آنها در گروه‌های آسیب دیده و جمعیت عمومی، قدرت ارتباط آنها با فنوتیپ بالینی، و اثرات عملکردی آنها که در داخل بدن نشان داده شده یا از طریق تجزیه و تحلیل محاسباتی پیش بینی شده است، متکی است. بسته به طبقه بندی آنها، واریانت‌های ژنتیکی می‌توانند برای شناسایی آلل‌هایی که با افزایش خطر بیماری مرتبط هستند، استفاده شوند. MAF: فرکانس آللی جزئی.

تنها در مورد عوامل تعیین کننده ژنتیکی بلکه مکانیسم پاتوفیزیولوژیک الگوی رپلاریزاسیون اولیه ارائه می کند. GWAS برای بیماری نادر. ناهمگونی بالینی بسیاری از اختلالات تک ژنی که منجر به SCD می شود، از جمله شرایط قلبی ارثی، معمولاً به عنوان نفوذ ناقص (ناقلین) متغیری که بیماری را ایجاد نمی کنند) و بیان بیماری متغیر (تنوع زیاد در شدت فنوتیپ در بین ناقلین) نامیده می شود. این پدیده ها را می توان به ترکیبی از عوامل محیطی و سبک زندگی و نیز اصلاح کننده های ژنتیکی نسبت داد. به عنوان مثال، بسیاری از افراد مبتلا به LQTS مادرزادی، که دارای لوکوس های تایید شده هستند - که باعث انواع بیماری زا می شوند، مقادیر فاصله استراحت طبیعی دارند و اکثر آنها در زمان مراجعه بدون علامت هستند. نقش تعدیل کننده و کمک اضافی به فنوتیپ انواع ژنتیکی رایج در خانواده های LQTS، مانند آنهایی که در جایگاه NOS1AP شناسایی شده اند، به خوبی ثابت شده است. یک GWAS از ۱۶۵۶ پروباند LQTS غیرمرتبط ژاپنی و سفید و ۹۸۹۰ فرد کنترل سه جایگاه را در نزدیکی ژن های KCNQ1، KLF12 و NOS1AP شناسایی کردند که در حساسیت به LQTS دخیل بودند. با این حال، طبقه بندی و گزارش انواع ژنتیکی رایج که ممکن است در پاتوژنز اختلالات مندلی نقش داشته باشند، به خوبی مدون نشده است. علاوه بر این، واریانت های بیماری زا نادر تنها نسبتی از وراثت پذیری سندرم های آریتمی قلبی و کاردیومیوپاتی ها را توضیح می دهند، و برخی از ارتباط های پیشنهادی قبلی بین واریانت های ژنتیکی و اختلالات قلبی نادر، در برخی موارد به دلیل شیوع نسبتاً بالای آنها در جمعیت عمومی، رد شده اند. اکثر مواردی که در آنها واریانت های بیماری زا شناسایی نشده اند، احتمالاً اشکال غیر مندلیایی بیماری را نشان می دهند که به اثر کل واریانت های رایج با اندازه های اثر کوچک و یا واریانت هایی با فرکانس پایین با اندازه های اثر متوسط نسبت داده می شوند. اثر ترکیبی این واریانت ها ممکن است برخی از «وراثت پذیری از دست رفته شرایط نادر قلبی» را توضیح دهد. این فرضیه به ویژه در BrS مرتبط است، که در آن تنها تقریباً ۲۵٪ از probandها حامل یک واریانت بیماری زا یا احتمالی بیماری زا در SCN5A هستند. یک GWAS از تقریباً ۳۰۰ پروباند با BrS و ۱۰۰۰ کنترل، سه ارتباط مهم ژنومی را

ویروسی را کد می کند که به عنوان تعدیل کننده هدایت قلبی شناخته شده و در میوکارдит و کاردیومیوپاتی متسع نقش دارد. متاآنالیز بعدی از پنج مجموعه داده GWAS با تعیین ژنوتیپ بعدی در ۱۱ مطالعه اضافی، شامل ۱۲۸۳ بیمار مبتلا به SCD و ۲۰۰۰۰ فرد کنترل، یافته های مطالعه هلندی قبلی را تأیید نکرد اما سیگنال قابل توجهی در کل ژنوم را در 2q24 شناسایی کرد. ۲ لوکوس حاوی سه ژن با عملکرد ناشناخته در قلب بیان شده و با افزایش خطر ابتلا به SCD مرتبط است. GWAS برای صفات الکتروکاردیوگرافی: یکی دیگر از رویکردهای بسیار موفق GWAS برای صفات الکتروکاردیوگرافی در مجموعه داده های بزرگ از جمعیت عمومی است. اگرچه ممکن است پیامدهای بالینی فوری این یافته ها به دلیل تأثیر کوچک هر یک از انواع بر فنوتیپ نهایی محدود به نظر برسد، اما مشارکت نهایی ترکیبی آنها در تظاهرات بیماری ممکن است مهم باشد. به عنوان مثال، لوکوس های ژنتیکی شناسایی شده به عنوان تعدیل کننده های موج P و فاصله PR نیز با حساسیت به فیبریلاسیون دهلیزی مرتبط است. به طور مشابه، واریانت های رایج در جایگاه های SCN5A و SCN10A با طول مدت QRS و ایجاد فیبریلاسیون دهلیزی و سایر آریتمی های قلبی در آینده مرتبط بودند. در سال ۲۰۰۶، یک وریتیه ژنتیکی رایج با برجسب گذاری NOS1AP، که پروتئینی را کدگذاری می کند که نیتریک اکسید سنتاز عصبی را تنظیم می کند، از جمعیتی ۳۹۶۶ نفری گزارش شد و تا ۱.۵ درصد از تنوع بین فردی را در مدت زمان فاصله QT توضیح داد. متعاقباً، چندین واریانت رایج در NOS1AP با افزایش قابل توجهی در خطر طولانی شدن فاصله QT ناشی از دارو (و به ویژه ناشی از آمیودارون) و آریتمی های بطنی مرتبط است. در نهایت، مطالعه QT-IGC، یک متاآنالیز بزرگ از GWAS و تکثیر شامل تا ۱۰۰۰۰۰ فرد از اصل و نسب اروپایی، ۳۵ لوکوس متغیر رایج را شناسایی کرد که در مجموع تقریباً ۱۰-۸٪ از تغییرات فاصله QT را توضیح می دهند. GWAS مهم دیگری بر روی الگوی رپلاریزاسیون اولیه انجام شد که یک صفت الکتروکاردیوگرافی رایج مرتبط با SCD است. منبعی در KCND3 شناسایی شد که پروتئین Kv4.3 را که زیربنای جریان گذرا پتاسیم به سمت بیرون است را کد می کند و بینش مهمی را نه



مقادیر فاصله QTc طولانی‌تری نیز داشتند بالاتر بود، اما این امتیاز با خطر بیشتر علائم قلبی مرتبط نبود. در GWAS روی BrS که در بالا مورد بحث قرار گرفت، اثر تجمعی سه SNP مرتبط با حساسیت به شرایط با افزایش تعداد آلل‌های خطر افزایش یافت (با نسبت شانس تخمینی ۲۱.۵ برای فنوتیپ آنها در حضور بیش از چهار آلل خطر در مقایسه با وجود تنها یک یا دو آلل خطر). همچنین نشان داده شده است که PRS برای BrS با احتمال ایجاد یک فنوتیپ BrS در اعضای خانواده‌های عمدتاً سفیدپوست با انواع SCN5A مرتبط است، که تا حدی بیانگر متغیر و بستگان منفی ژنوتیپ SCN5A با فنوتیپ BrS را توضیح می‌دهد.

یافته‌های مشابهی در دو گروه از بیماران غیرسفید پوست مبتلا به BrS گزارش شد. در یک GWAS شامل ۱۹۰ بیمار تایوانی غیرمرتبط با BrS و یک جمعیت کنترل محلی بزرگ، یک PRS مشتق شده از SNP 22 که قبلاً با صفات الکتروکاردیوگرافی و فنوتیپ BrS مرتبط بود، ایجاد شد که نشان می‌دهد نسبتی از واریانت‌های مشترک در بین جمعیت‌های قومی مختلف مشترک است. مطابق با کار قبلی، اثر تجمعی سه آلل خطر اصلی بر حساسیت به BrS با تعداد آلل‌های خطر افزایش یافت و تعداد آلل‌های خطر در افراد بدون واریانت‌های بیماری‌زا در SCN5A بیشتر بود، که از نقش تنوع ژنتیکی مشترک در وراثت‌پذیری از دست‌رفته BrS حمایت می‌کرد. به طور مشابه، در یک GWAS از ۱۵۸ بیمار تایلندی مبتلا به BrS، یک PRS با فنوتیپ BrS مرتبط بود. PRS مورد استفاده در GWAS تایلندی مبتنی بر سه SNP مستقل است که آستانه اهمیت ژنومی را گذرانده‌اند: یک SNP درونی در SCN10A و یک SNP دیگر در مکان HEY2، که هر دو قبلاً در GWAS اروپا یافت شده بودند، و یک SNP جدید در GWAS مورد شاهدهی در تایلند، واقع در پایین دست SCN5A شناسایی شد. در نهایت، یک PRS شامل SNP‌های مرتبط با BrS، فاصله PR و مدت زمان QRS برای ساختن یک مدل پیش‌بینی برای وقوع یک ویژگی الکتروکاردیوگرافی ناشی از اجمالین استفاده شده است که تشخیص BrS و طولانی شدن فاصله PR و QRS پس از تجویز اجمالین است، کاربرد بالقوه PRS‌ها را در تشخیص BrS و شناسایی افرادی که مستعد سمیت دارویی هستند پیشنهاد می‌کند.

شناسایی کرد: یک SNP در SCN5A (rs11708996) در مجاورت SNP دیگری در لوکوس SCN10 را که در مجاورت SCN5A است (rs10428132) و با تنوع PR و QRS در جمعیت عمومی مرتبط است، برچسب گذاری کرده است. سومین SNP در نزدیکی HEY2 قرار داشت (rs9388451)، ژنی که یک فاکتور رونویسی تنظیم کننده بیان کانال یونی قلب را کد می‌کند.

### امتیاز ریسک چند ژنی:

به دلیل اندازه اثر کوچک خود، وابستگی‌های SNP کاربرد بالینی بسیار کمی برای پیش‌بینی خطر دارند. یک امتیاز ریسک چند ژنی (PRS) تلاش می‌کند تا خطر ترکیبی را از چندین SNP که با یک صفت خاص با اهمیت در کل ژنوم مرتبط هستند، تخمین بزند. با در نظر گرفتن بخش بزرگی از واریانس ژنتیکی زیربنای یک صفت، می‌توان اندازه کلی اثر و کاربرد بالقوه پیش‌بینی را افزایش داد. قبلاً PRS‌ها برای پیش‌بینی خطر بیماری عروق کرونر پیشنهاد شده‌اند.

یک PRS از 15 SNP کاندید به عنوان پیش‌بینی کننده مستقل فاصله QTc در گروهی متشکل از تقریباً ۶۸۰۰ فرد فنلاندی از جمعیت عمومی ایجاد شد. محققان دریافتند که افزایش ۱۰ میلی ثانیه‌ای در فاصله QT با افزایش خطر SCD مرتبط است. یک PRS مشتق شده از GWAS QT-IGC و اعمال شده بر روی ۲۹۱۵ نفر، نسبت بیشتری از تغییرات در فاصله QT را نسبت به مدلی که فقط شامل عوامل غیر ژنتیکی در افراد اروپایی تبار بود (اما نه در افراد آفریقایی تبار) توضیح داد. آنالیز مشابه با استفاده از یک PRS شامل 68 SNP که بازه QT را تعدیل می‌کند، ارتباط معنی داری با LQTS در GWAS QT-IGC نشان داد (با میانگین نمرات بیشتر در ژنوتیپ منفی نسبت به بیماران ژنوتیپ مثبت با LQTS). این یافته نشان دهنده بار بیشتر واریانت‌های رایج مرتبط با فاصله QT است که منجر به حساسیت بیماری در بیماران ژنوتیپ منفی با LQTS می‌شود. برعکس، در مطالعه دیگری روی ۴۲۳ پروباند ژنوتیپ شده با LQTS و اعضای خانواده ژنوتیپ مثبت، استفاده از یک PRS بر اساس 61 SNP مرتبط با فاصله QT تنها ۱.۹٪ از تنوع در بازه QTc را توضیح داد، پنج برابر کمتر از جمعیت عمومی است. اگرچه PRS در افراد پروباند که

مدت زمان فاصله QT و ترکیب آنها در PRSهای طولانی بیشتر افزایش یابد.

### نقش آزمایش ژنومی برای SCD در آینده

در حال حاضر، آزمایش ژنتیک برای پیشگیری اولیه از SCD بر تشخیص بالینی یک اختلال ژنتیکی قلبی پس از یک یافته یا علامت تصادفی در یک فرد، یا سابقه خانوادگی یک SCD مشکوک یا اختلال ژنتیکی متکی است. این معیارها گروه منتخبی از افراد را مشخص می کند که در آنها یک واریانت ژنتیکی نادر و بسیار نافذ با اندازه اثر بزرگ بیشترین تأثیر را دارد، اما این جمعیت تنها بخش کوچکی از بروز کلی SCD را نشان می دهد. استعداد ژنتیکی کلی برای SCD به صورت زنجیره وار است، از این گونه های نادر و بسیار نافذ تا انواع رایج با اندازه اثر کوچک که به عنوان اصلاح کننده خطر عمل می کند (شکل ۳). آزمایش ژنومی فرصتی را برای بررسی حساسیت ژنتیکی به SCD با شناسایی واریانت های نادر مضر و PRS بالا برای بهبود دقت تخمین خطر ارائه می دهد (شکل ۴). با در دسترس بودن بیشتر توالی یابی کل ژنوم، آنالیزهای ژنومی همچنین شامل تأثیر واریانت های ساختاری و مناطق درونی و غیر کدکننده بر بیان فنوتیپی بیماری می شود. همراه با درک بهتر از تعامل بین عوامل تک ژنی، چند ژنی، اپی ژنتیکی و محیطی، این رویکرد ممکن است شناسایی زیرمجموعه ای از جمعیت عمومی را که در معرض افزایش خطر SCD هستند، بهبود بخشد.

با این وجود، چالش های اساسی در اجرای موفقیت آمیز یک استراتژی پیشگیری اولیه برای SCD باقی مانده است. اگرچه داده های ژنومی فوری ترین کاربرد بالقوه را در کاهش خطر SCD ناشی از دارو ارائه می دهند، اما نیاز به ارزیابی دقیق ارزش پیش بینی آنها بسته به جمعیت مورد بررسی دارند. بعلاوه، قبل از اینکه PRSها بتوانند به طور معمول در عمل بالینی به کار گرفته شوند، بهبودهایی در قدرت آنها برای تمایز قائل شدن بین افراد مبتلا و سالم و بین افراد در معرض خطر و غیر در معرض خطر حوادث بالینی نامطلوب مورد نیاز است. همچنین داده های بیشتری از جمعیت های غیر سفیدپوست مورد نیاز است. دقت زیادی در تفسیر واریانت های ژنتیکی نادر و PRSهای ایجاد شده در جمعیت بیماران هنگام استفاده

بنابراین، نقش واریانت های ژنتیکی رایج که توسط PRS اندازه گیری می شود در حساسیت و بیان بیماری های نادر به طور فزاینده ای در حال شناسایی است. مطالعات پیشتری برای بررسی نقش بالقوه تنوع ژنتیکی رایج در پیش بینی حساسیت فردی به SCD مورد نیاز است.

### ریسک فارماکوژنومیک مرگ ناگهانی

SCD ناشی از داروهای قلبی یا غیر قلبی (مانند آنتی هیستامین ها، ضد میکروبی ها یا داروهای ضد افسردگی) یک اتفاق نادر اما کاملاً شناخته شده است که از تاقی آریتمی بطنی ناشی از رپلاریزاسیون قلبی با تأخیر ناشی از ایتروژن ایجاد می شود. این پدیده معمولاً پاسخ فرعی به بلوک جزء سریع جریان پتاسیم یکسو کننده تاخیری (IKr) است که به صورت طولانی شدن QTc در الکتروکاردیوگرام سطح ظاهر می شود. اگرچه چندین عامل تأثیرگذار بالینی شناسایی شده است (از جمله جنسیت زن، شرایط قلبی از قبل موجود، افزایش فراهمی زیستی دارو و عدم تعادل الکترولیت)، وقوع آریتمی غیر قابل پیش بینی است و فنوتیپ آن بسیار شبیه به LQTS است. این شباهت نقش ژنتیکی بالقوه را در خطر فردی نشان می دهد و واریانت های نادر ژن های مرتبط با LQTS یا سایر سندرم های آریتمی اولیه در بخش قابل توجهی از افراد مبتلا به آریتمی های ناشی از دارو شناسایی شده اند که از ۱۲.۵٪ تا ۴۰.۰٪ در سری موارد مختلف علاوه بر این، انواع رایج در ژن های دخیل در شکل مادرزادی LQTS یا مرتبط با فاصله QTc در ایجاد ریتم قلبی تورسادی پوینت ناشی از دارو نقش دارند، اگرچه میزانی که هر یک از این گونه ها پاسخ دارویی را در انسان تعدیل می کنند متغیر است. پس از اینکه یک GWAS در ۲۱۶ فرد مبتلا به تورسادی پوینت های ناشی از دارو و ۷۷۱ کنترل هیچ ارتباط معنی داری در کل ژنوم را شناسایی نکرد، یک PRS شامل 61 SNP که قبلاً با فاصله QT مرتبط بود ۹۸٪ برای بررسی سهم واریانت های ژنتیکی مشترک در فرد ایجاد شد. پاسخ به داروهای طولانی کننده QTc این PRS با طولانی شدن QTc ناشی از دارو و خطر ابتلا به تورسادی پوینت های ناشی از دارو در صورت اعمال به گروه GWAS که قبلاً ذکر شد، ارتباط داشت. پتانسیل کاهش خطر فارماکوژنومیک آریتمی و SCD ممکن است با شناسایی SNP های جدید مرتبط با



بیماری از یک تخصص ویژه برای اختلالات نادر به مجموعه‌ای وسیع و همیشه در حال رشد از کاربردها برای بیماری‌های رایج تبدیل شده است. پیشرفت‌های فناورانه پیشگامانه، علاقه محققان را به کل ژنوم تغییر داده است. اگرچه این پیشرفت با هزینه همراه است (یعنی چالش‌های تحلیلی، تفسیری و لجستیکی ناشی از حجم بی‌سابقه داده‌های موجود)، بدون شک درک ما از نقش واریانت‌های ژنتیکی رایج و نادر در SCD را بهبود می‌بخشد. این پیشرفت ممکن است به نوبه خود ارزیابی ریسک فردی و رویکردهای بهداشت عمومی را با هدایت مناسب منابع به سمت استراتژی‌های پیشگیرانه مبتنی بر شواهد بهبود بخشد. در واقع، درک بهتر علل و خطرات ژنتیکی SCD در جوانان می‌تواند سیاست‌های پیشگیری مبتنی بر جامعه را بهبود بخشد و تشخیص را در افراد بدون علامت تسهیل کند. با این حال، یک رویکرد آزمایش اولیه و پیش علامتی مورد نیاز است، که چالش نهایی برای این ابتکار پزشکی دقیق خواهد بود.

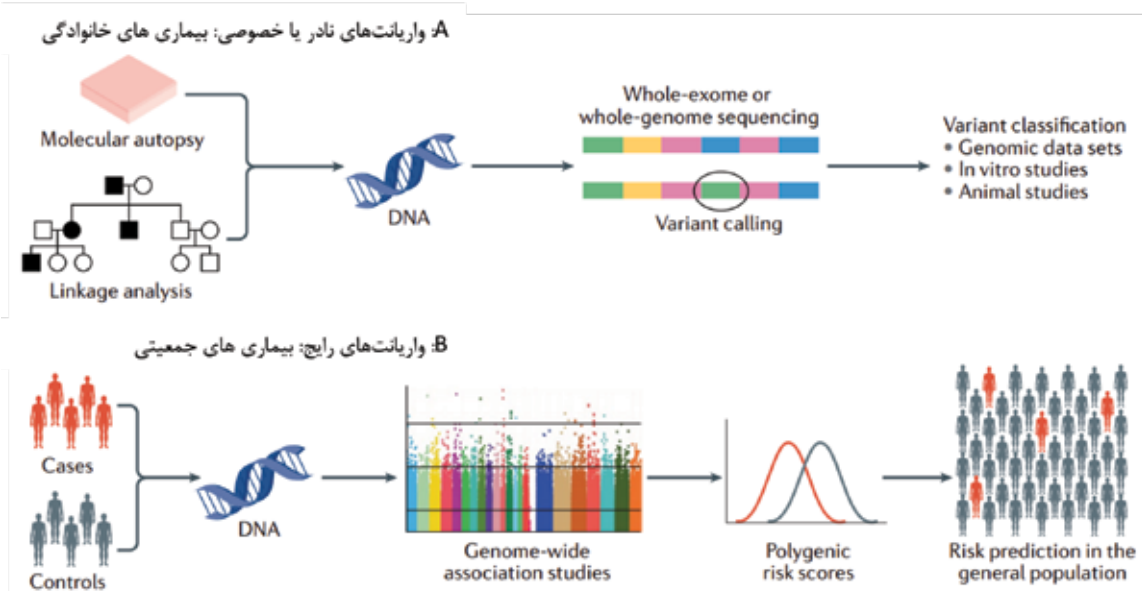
منبع :

<https://www.nature.com/articles/s41569-021-00555-y>

برای پیش‌بینی خطر در جمعیت عمومی مورد نیاز است. برای مقابله با پیشگیری از SCD در جوانان، آزمایش ژنومی از بدو تولد دقیقاً مانند آزمایش غربالگری خار پاشنه، ضروری است. این رویکرد مسائل اخلاقی را در مورد پیامدهای پزشکی و روان‌شناختی نتیجه آزمایش مثبت برای کودکان و خانواده‌هایشان، با توجه به عدم قطعیت در مورد اثرات متفاوت نادر و نفوذ بیماری، مطرح می‌کند. با این وجود، مطالعه BabySeq قبلاً شروع به پرداختن به این چالش‌ها از طریق مطالعات نسبتاً کوچک در توالی‌یابی کل ژنوم در نوزادان برای تشخیص وضعیت ناقل و خطر طیف گسترده‌ای از اختلالات کرده است که با استراتژی‌های غربالگری فعلی برای نوزادان قابل تشخیص نیستند. با این حال، تفسیر نتایج بدون آزمایش والدین محدود است و بازده ژنتیکی در میان نوزادان سالم کمتر (البته قابل توجه) نسبت به نوزادان بیمار است. یک مطالعه تحقیقاتی آینده نگر و در مقیاس بزرگ برای ادغام واریانت‌های نادر و PRSها با داده‌های بالینی و خانوادگی برای پیش‌بینی خطر SCD مورد نیاز است.

نتیجه گیری

در ۳۰ سال گذشته، درک ما از زمینه‌های ژنتیکی



شکل ۴ | رویکرد آنالیز ژنتیکی به بیماری‌های نادر و شایع A | ارزیابی عوامل ژنتیکی نادر یا خاص خانواده بیماری که منجر به مرگ ناگهانی قلبی می‌شود، از طریق پانل‌های ژنتیکی در دسترس تجاری یا تکنیک‌های توالی‌یابی کل اگزوم یا کل ژنوم بر روی DNA افراد متوفی (کالبد شکافی مولکولی) یا از اعضا زنده خانواده و مبتلا به بیماری انجام می‌شود. گونه‌های ژنتیکی که در جمعیت‌های مرجع وجود ندارند، تحت یک فرآیند طبقه‌بندی بر اساس داده‌های ژنومی و نتایج حاصل از مطالعات عملکردی برای بررسی سهم آنها در بیماری قرار می‌گیرند. B | اساس ژنتیکی بیماری‌های رایج از طریق مطالعات ارتباطی در سطح ژنوم، تجزیه و تحلیل افراد مبتلا («موارد») و جمعیت‌های کنترل برای ارتباط بالقوه بین صفات یا فنوتیپ‌های خاص و یک یا چند واریانت ژنتیکی رایج مورد بررسی قرار می‌گیرد. نمرات خطر چند ژنی شامل چندین مورد از این گونه‌های ژنتیکی می‌تواند برای پیش‌بینی خطر بیماری در اعضای جمعیت عمومی استفاده شود.

## تنوع موقعیت‌های ژنومی مرتبط با انواع کووید ۱۹ در میان جمعیت‌ها: الگوهای جهانی و ملیتی

سابقه: اطلاعات در مورد توزیع نشانگرهای ژنتیکی مهم بالینی در جمعیت‌های مختلف ممکن است در شرح رویکردهای شخصی برای مدیریت بالینی COVID-19 در غیاب دستورالعمل‌های کلی مفید باشد. هدف: تجزیه و تحلیل فراوانی و الگوهای توزیع دو نشانگر مرتبط با COVID-19 شدید (rs11385942 و rs657152) و جستجوی ارتباط بالقوه بین این نشانگرها و مرگ و میر ناشی از COVID-19 در بین جمعیت در روسیه و سراسر جهان.

روش‌ها: ما ژنوتیپ ۱۸۸۳ نمونه از ۹۱ گروه نژادی را که در ۲۸ جمعیت به نمایندگی از روسیه و کشورهای همسایه آن جمع‌آوری شده بودند را مشخص کردیم. همچنین یک مجموعه داده از ۳۲ جمعیت در مناطق دیگر با استفاده از ژنوتیپ‌های استخراج شده یا مستند از پایگاه داده‌های موجود گردآوری کردیم. نقشه‌های جغرافیایی نشان دهنده توزیع فراوانی نشانگرهای آنالیز شده با استفاده از داده‌های به دست آمده ساخته شده‌اند. نتایج: تجزیه و تحلیل نقشه‌ها نشان داد که توزیع rs11385942 از الگوی اوراسیای غربی پیروی می‌کند: این نشانگر در میان جمعیت‌های اروپا، آسیای غربی و آسیای جنوبی شایع است اما در سایر نقاط کره زمین نادر است یا وجود ندارد. قابل توجه است که انتقال از فراوانی بالای rs11385942 به فراوانی پایین در سراسر اوراسیا غیرمنتظره نبوده و از الگوی تغییرات بالینی پیروی می‌کند. توزیع rs657152 همگن‌تر است. تجزیه و تحلیل ارتباط بین فراوانی نشانگرهای مورد مطالعه و ویژگی‌های اپیدمیولوژیک COVID-19 در یک جمعیت نشان داد که فراوانی بیشتر هر دو آلل خطرناک، با مرگ و میر ناشی از این بیماری ارتباط مستقیم دارد.



نجمه شجاعی<sup>۱</sup>

۱- کارشناسی علوم آزمایشگاهی، دانشگاه کرمان، ایران  
پژوهشگر مرکز تحقیقات پزشکی شخصی آمیتیس ژن

که ارتباط برای کل بخش هاپلوتیپ  $5^{\circ}$  کیلوبایتی نشان داده شد. چنین LD بالایی برای این بخش از کروموزوم ۳ غیرمعمول است و می‌توان آن را با ورود تکاملی اخیر این هاپلوتیپ از نئاندرتال‌ها به مخزن ژن انسان توضیح داد. جایگاه دیگر (rs657152) که ارتباط کمتری با COVID-19 شدید نشان داد، در جایگاه 9q34.2 گروه خونی ABO قرار دارد. طبق مطالعات زبرگ و پابو، فراوانی این SNP در میان جمعیت‌های موجود در پروژه ۱۰۰۰ ژنوم متفاوت است و بیشترین فراوانی در جنوب آسیا (بنگلادش) رخ می‌دهد. زبرگ و پابو همچنین گزارشی ارائه کردند که در آن افراد بنگلادشی الاصل در بریتانیا دو برابر بیشتر از جمعیت عادی در معرض خطر مرگ ناشی از کووید-۱۹ هستند.

بنابراین، ما تصمیم گرفتیم که به بررسی چگونگی این دو SNP مرتبط با COVID-19 شدید در جمعیت‌های مختلف در سراسر جهان با تمرکز بر جمعیت‌های کمتر مورد مطالعه در اوراسیا شمالی توزیع شده‌اند. مجموعه داده‌های مورد استفاده ما شامل ۱۸۸۳ نمونه هستند که نشان دهنده جمعیت اوراسیای شمالی و داده‌های منتشر شده شامل ۳۰۸۸ نمونه از سایر مناطق جهان می‌باشند. هدف ما کشف الگوهای تنوع جغرافیایی این چندشکلی‌ها و بررسی ارتباط احتمالی بین فراوانی آنها و تعداد مرگ و میر و بهبودی کووید-۱۹ در جمعیت‌های مورد مطالعه بود. اطلاعات در مورد توزیع نشانگرهای ژنتیکی مهم بالینی در جمعیت‌های مختلف ممکن است در غیاب دستورالعمل‌های کلی به ایجاد رویکردهای شخصی‌سازی شده برای درمان COVID-19 کمک کند.

هدف اولیه این مطالعه تعیین فراوانی rs11385942 و rs657152 در جمعیت‌های مختلف روسیه که کشوری بسیار ناهمگن از لحاظ قومیتی است، و نزدیک‌ترین همسایگان آن می‌باشد. هدف دوم جستجوی هرگونه ارتباط احتمالی بین فراوانی جمعیت rs11385942 و rs657152 و تعداد موارد کووید-۱۹، بهبودیافتگان و مرگ‌ومیرها بود. هدف دوم جستجوی هرگونه ارتباط احتمالی بین فراوانی جمعیت rs657152 و rs11385942 و تعداد موارد کووید-۱۹، بهبودیافتگان و مرگ‌ومیرها بود.

برای rs657152، ارتباط به صورت ویژه‌ای قوی بود ( $r = 0.59, p = 0.02$ ). این ارتباطات معقول فقط برای مجموعه داده "روسی" مشاهده شد: چنین ارتباطی برای مجموعه داده "جهانی" صادق نیست. این امر را می‌توان به تفاوت در روش مورد استفاده برای جمع آوری آمار COVID-19 در کشورهای مختلف نسبت داد.

جمع بندی: یافته‌های ما نشان می‌دهند که تفاوت‌های ژنتیکی بین جمعیت‌ها سهم کوچک و در عین حال ملموسی در ناهمگونی پاندمی در سراسر جهان دارد. کلمات کلیدی: COVID-19 شدید، نشانگرهای ژنتیکی، جغرافیای ژن AB<sup>o</sup>، rs11385942، rs657152

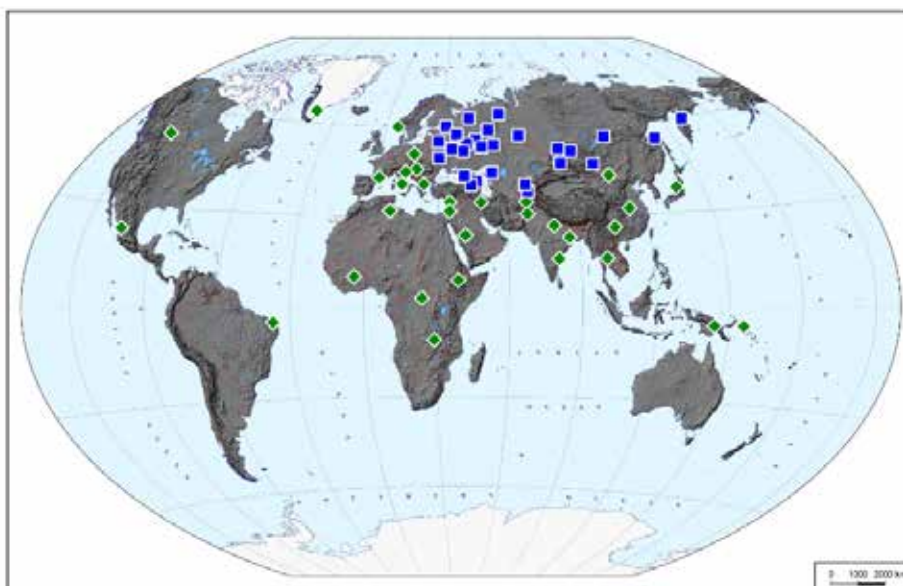
## مقدمه

ویروس کرونا جدید که به عنوان سندرم حاد تنفسی ویروس کرونا ۲ شناخته می‌شود (SARS-CoV-2) برای اولین بار در دسامبر ۲۰۱۹ در چین شناسایی شد. این ویروس به سرعت در حال گسترش در سراسر جهان بود و سه ماه بعد سازمان بهداشت جهانی اعلام پاندمی کرد. بیماری ناشی از SARS-CoV-2 به عنوان بیماری ویروس کرونا ۲۰۱۹ (COVID-19) شناخته می‌شود. مسیر بیماری از عفونت بدون علامت تا مرگ ناشی از نارسایی تنفسی متفاوت است. داده‌های اپیدمیولوژیک نشان می‌دهد که عوارض و مرگ و میر ناشی از COVID-19 نه تنها بین افراد در یک جمعیت، بلکه بین کشورها نیز بسیار متفاوت است. در زمان نگارش این مقاله، نرخ روزانه موارد جدید COVID-19 در شمال اروپا (دانمارک، استونی، فنلاند، نروژ) نسبتاً پایین بود، در حالی که اروپای جنوبی (ایتالیا، اسپانیا، فرانسه) از عوارض و مرگ و میر بالاتر رنج می‌بردند. چنین تنوعی ممکن است ناشی از عوامل اجتماعی جمعیت شناختی، محیطی (برای بررسی ارتباط با سطوح ویتامین D به بخش ۵-۳ مراجعه کنید) و عوامل ژنتیکی باشد. مطالعه‌ای در مورد ارتباط گسترده ژنومی، شامل ۱۶۱۰ بیمار و ۲۲۰۵ شرکت‌کننده کنترل از ایتالیا و اسپانیا، دو مکان ژنومی کلیدی مرتبط با نارسایی شدید تنفسی ناشی از COVID-19 را شناسایی کرده است. یکی از آنها (G>GA) rs11385942 در مکان 3p21 است. 3p21، که شامل مجموعه‌ای از شش ژن است که به طور بالقوه مستعد ابتلا به کووید-۱۹ شدید هستند. قابل توجه است

## مواد و روش‌ها

**مجموعه داده ۱: جمعیت روسیه و کشورهای همسایه آن**  
 نمونه‌هایی که نشان‌دهنده جمعیت روسیه و نزدیک‌ترین همسایگان آن در اوراسیای شمالی (مناطق پسا شوروی و مغولستان) توسط Biobank اوراسیای شمالی ارائه شده است. این مطالعه توسط کمیته اخلاق مرکز تحقیقات ژنتیک پزشکی تایید شد. رضایت آگاهانه از هر اهدا کننده اخذ شده است. نمونه‌های آنالیز شده، قلمرو وسیعی را نشان می‌دهد که بخش اعظم روسیه، کشورهای همسایه و اکثر گروه‌های قومی ساکن در این منطقه را در بر می‌گیرد (شکل ۱). مشابه با استراتژی نمونه‌برداری پروژه ۱۰۰۰ ژنوم، مطالعه ما بر روی جمعیت‌های بومی متمرکز بود. به عنوان مثال، جمعیت سیبری شرقی توسط Yakutها و Evenkها، به جز روس‌های قومی که در ۱ تا ۳ قرن گذشته به سیبری نقل مکان کرده بودند، نمایندگی می‌شدند. ما در مجموع ژنوتیپ ۱۸۸۳ نمونه را تعیین کردیم که نشان دهنده ۹۱ جمعیت از ارمنستان، آذربایجان، بلاروس، گرجستان، قزاقستان، قرقیزستان، لیتوانی، مغولستان، روسیه، تاجیکستان، اوکراین و ازبکستان بودند. ما روی دو نشانگر مرتبط با کووید-۱۹ شدید تمرکز کردیم: rs11385942 و rs657152. نمونه‌ها برای rs657152 و rs250 SNP در مجاورت (chr3: 45700000-45900000, GRCh37) با استفاده از کیت BeadChip Infinium Omni5Exome-4 v1.3،

(Illumina ایالات متحده آمریکا)، که بیش از ۴.۵ میلیون SNP را پوشش می‌دهد، تعیین ژنوتیپ شدند. برای تخمین فراوانی نشانگرهای مرتبط با کووید، به نمونه‌ای با اندازه ۱۰۰ کروموزوم در هر جمعیت نیاز داشتیم، اما اکثر جمعیت‌های موجود در مطالعه تنها با چند نمونه نشان داده شدند. بنابراین، نمونه‌هایی از جمعیت‌های نزدیک از نظر جغرافیایی و ژنتیکی گردآوری شدند. شباهت ژنتیکی بین این جمعیت‌ها با استفاده از تعیین ژنوتیپ گسترده ژنومی برای ۴.۵ میلیون SNP موجود در آرایش Illumina تعیین شد. روش ادغام شامل مراحل زیر بود: ۱) فیلتر کردن ورودی و ساده‌سازی با PLINK (geno0.05, maf0.01, mind0.1, indep-pairwise15001500.2) ۲) اجرای PCA با smartpca (۱۱، ۱۰، ۳) شناسایی گروه‌هایی از جمعیت‌هایی که از نظر ژنتیکی همگن بودند اما تنوع بین گروهی مشخصی را نشان دادند. برخی از جمعیت‌ها به دلیل حجم نمونه کوچک و ویژگی‌های ژنتیکی که ادغام را غیرممکن می‌کرد، از تجزیه و تحلیل حذف شدند. روش ادغام با جزئیات بیشتری شرح داده شده است. مجموعه داده نهایی شامل ۱۷۸۵ نمونه از ۲۸ جمعیت ادغام شده بود. متوسط حجم نمونه ۱۲۸ کروموزوم (۶۴ نفر) بود. این جمعیت‌ها، که در زیر به آنها «مجموعه داده روسی» گفته می‌شود، در جدول S1 فهرست شده‌اند. جغرافیای آنها بر روی نقشه نشان داده شده است (شکل ۱).



شکل ۱: جمعیت‌های مورد مطالعه. مربع‌های آبی مکان نمونه‌های جمعیتی را نشان می‌دهد که به طور خاص برای این مطالعه (مجموعه داده روسی) تعیین ژنوتیپ شده‌اند. الماس‌های سبز مکان‌هایی از نمونه‌های جمعیتی را نشان می‌دهند که در منابع دیگر توضیح داده شده و در طول این مطالعه (مجموعه داده‌های جهانی) مجدداً تحلیل شده‌اند.

نزدیک دیگری، برچسب گذاری می‌کند. آرایه SNP مورد استفاده برای تعیین ژنوتیپ مجموعه داده "روسی" بسیار متراکم‌تر (۴.۵ میلیون SNP) از آرایه مورد استفاده قبلی شامل 250 SNP در مجاورت rs113859420 بود. نشانگرهای Ungenotyped با بیگل نسبت داده شد. تعداد تکرارها روی ۲۰۰ تنظیم شد. مجموعه داده پروژه ۱۰۰۰ ژنوم به عنوان مرجع استفاده شد. از آنجایی که آرایه‌های Illumina مورد استفاده برای ژنوتیپ نمونه‌های موجود در مجموعه داده "جهانی" چگالی کمتری (66 SNP در مجاورت rs113859420) داشتند، در ابتدا باید کیفیت انتساب ارزیابی می‌شد. به این منظور، ژنوتیپ نمونه‌های مشابه تولید شده توسط آرایه‌های SNP 250 و SNP 66 را مقایسه کردیم؛ ۱۸۷۱ (۹۹.۴٪) از ۱۸۸۳ ژنوتیپ‌های بین دو مجموعه منطبق شدند، که تأیید می‌کند که انتساب ژنوتیپ‌های rs113859420 از آرایه‌های Illumina با چگالی کمتر کاملاً دقیق بوده است. از این ژنوتیپ‌ها برای شمارش فراوانی آلل rs113859420 در جمعیت‌های مجموعه داده "جهان" استفاده شد (جدول S1).

### تحلیل نقشه ای

نقشه‌هایی که توزیع جغرافیایی دو نشانگر مرتبط با کووید را نشان می‌دهند در GeneGeo ترسیم شده‌اند. نقشه‌های اوراسیا شمالی (روسیه و نزدیکترین همسایگان آن) با استفاده از روش شپرد ایجاد شده است. تابع وزن روی ۳ تنظیم شد. شعاع نفوذ ۱۵۰۰ کیلومتر تعیین شد. برای سایر مناطق جهان، نقشه‌های توزیع فراوانی با استفاده از همین روش ساخته شد و با شعاع نفوذ تا ۲۵۰۰ کیلومتر گسترش یافت تا تغییرات فراوانی را به جمعیت‌هایی که در مجموعه داده‌ها گنجانده نشده‌اند مقایسه کند. همچنین تابع وزن را برای هموارسازی بهتر روی ۲ تنظیم کرد تا روند مشاهده شوند.

### تحلیل آماری

برای تجزیه و تحلیل نوع ارتباط، به اطلاعاتی در مورد تعداد موارد COVID-19 در هر یک میلیون نفر، تعداد بهبودیافتگان به ازای هر یک میلیون نفر، تعداد مرگ و میر ناشی از COVID-19 در هر یک میلیون نفر، و تعداد مرگ و میر در هر یک از موارد تایید شده COVID-19

### مجموعه داده ۲: جمعیت سایر مناطق جهان

علاوه بر مجموعه داده‌ای که جمعیت روسیه را نشان می‌دهد، مجموعه‌ای از جمعیت‌های دیگر مناطق جهان را گردآوری کردیم. از داده‌های ۱۶ مقاله استفاده کردیم که در آن‌ها جمعیت‌های بومی با استفاده از آرایه‌های ژنوتایپینگ گسترده ژنوم توسط Illumina (Illumina700k, Illumina730k, Illumina660k, Illumina650k, Illumina610k, Illumina550k, and Illumina1M) مورد مطالعه قرار گرفتند. مجموعه داده ادغام شده شامل ۳۳۳۶ نمونه تعیین ژنوتیپ شده برای rs11385942 و SNP 66 در مجاورت rs11385942 است. با این مجموعه داده، برخی از نمونه‌ها نیز باید ادغام می‌شدند تا به اندازه نمونه‌های بزرگ‌تر دست یابند. در بیشتر موارد، نمونه‌هایی که نمایانگر همان کشور بودند، جمع‌آوری شده است. در برخی موارد، نمونه‌هایی مربوط به کشورهای هم‌مرز مانند اسپانیا و فرانسه نیز ادغام شدند. دو کشور بزرگ چین و هند، هر کدام با ۳ جمعیت ترکیب شده نشان داده شدند. برای جلوگیری از شمارش مضاعف، نمونه‌های روسیه و کشورهای هم‌مرز آن از این مجموعه داده حذف شدند. مجموعه داده نهایی شامل ۳۲ جمعیت با حجم نمونه متوسط ۱۰۴ کروموزوم بود. این جمعیت‌ها، که به آنها «مجموعه داده‌های جهانی» گفته می‌شود، در جدول S1 فهرست شده‌اند. جغرافیای آنها بر روی نقشه نشان داده شده است (شکل ۱).

### انتساب

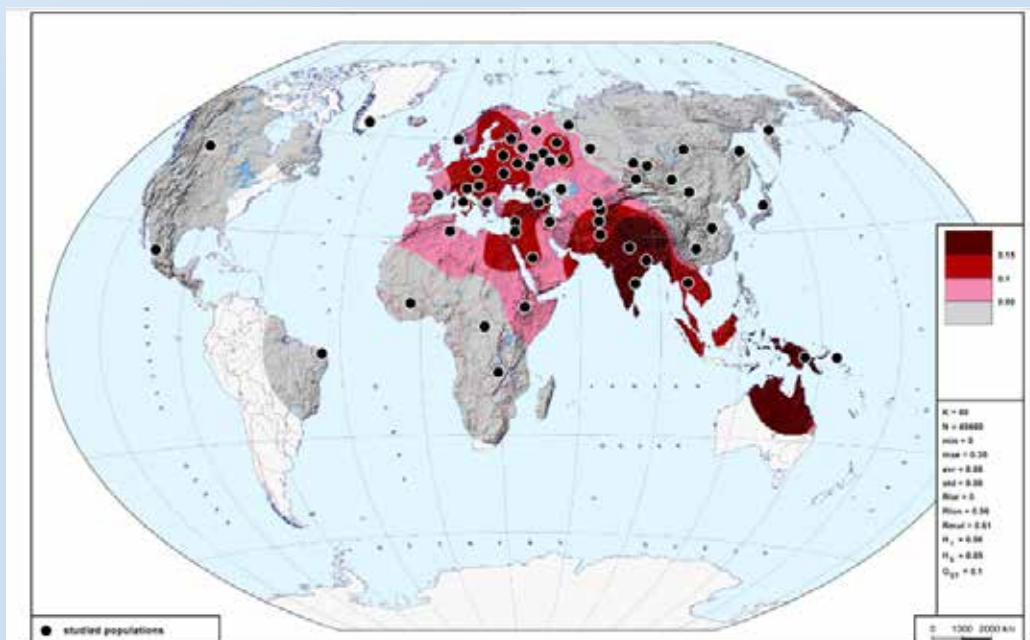
یکی از دو نشانگر مرتبط با کووید ۱۹، rs۶۵۷۱۵۲، به طور مستقیم در هر دو مجموعه داده، تعیین ژنوتیپ شد. فرکانس‌های این نشانگر در PLINK محاسبه شده و در جدول S1 نشان داده شده است. نشانگر دوم، rs11385942، در هیچ یک از آرایه‌های ژنوم موجود در حال حاضر، گنجانده نشده است. در طول مطالعه مربوط به ژنوم گسترده که الهام‌بخش کار ما بود، ۷۱۲۱۸۹ SNP تعیین ژنوتیپ شده و ۱۷۰ میلیون SNP استناد شده بودند. ارتباط با COVID-19 شدید برای یکی از SNP‌های منتسب به نام rs11385942 در قوی‌ترین حالت بود. این مطالعه یک بخش هاپلوتایپی تقریباً ۵۰ کیلوبایتی را گزارش کرد که در آن SNP‌ها در LD بالا بودند. rs11385942 این بخش را به اندازه هر SNP

StatSoft Statistica (Dell Statistica, Tulsa, OK, USA) مورد آزمایش قرار گرفت. آستانه معناداری تنظیم شده توسط بونفرونی نیز روی ۰.۰۵ تنظیم شد.

### نتایج

تنوع فراوانی rs11385942 در سطح جهانی Rs11385942 قویا با COVID-19 شدید مرتبط است. ما توزیع جغرافیایی انواع آن را در جمعیت های جهان با استفاده از دو مجموعه داده تجزیه و تحلیل کردیم: ۱۸۸۳ نمونه تعیین ژنوتیپ شده که روسیه و کشورهای همسایه آن را نشان می دهد و داده های منتشر شده در مورد ۳۰۸۸ نمونه از مناطق دیگر. مجموعه داده «جهان» حاوی اطلاعاتی درباره فراوانی rs11385942\_GA در ۶۰ جمعیت بود (جدول S1). شکل ۲ توزیع جغرافیایی این نشانگر را در سراسر کره زمین نشان می دهد. بیشترین فراوانی آن (۲۰ تا ۳۰ درصد) در جنوب آسیا و پس از آن در غرب آسیا و اروپا (۵ تا ۱۵ درصد) مشاهده می شود. این SNP در جمعیت های شمال آفریقا یافت می شود، اما در شرق آسیا، شمال آسیا (سیبری)، جمعیت های بومی آمریکا و صحرای آفریقا نادر بوده یا شناسایی

نیاز داشتیم. (این اطلاعات آخرین بار در ۱۸ سپتامبر ۲۰۲۰ به روز رسانی شده است). آمار COVID-19 در هر منطقه در دسترس بود و بین جمعیت بومی و غیربومی تبعیضی اعمال نشد. بنابراین، ما ۱۶ منطقه را در روسیه و کشورهای همسایه آن شناسایی کردیم که در آن اکثریت جمعیت را بومیان تشکیل می دادند (به طور متوسط ۸۵٪، طبق آخرین سرشماری) و تجزیه و تحلیل ارتباط را بر روی آن ۱۶ گروه انجام دادیم (جدول S۳). برای تجزیه و تحلیل توزیع نشانگرهای مرتبط با COVID-19 در سطح جهانی، از آن ۱۶ گروه که روسیه و کشورهای همسایه آن و همه جمعیت های موجود در مجموعه داده «جهان» را نشان می دهند، به جز بومیان آمریکا و گرینلند، استفاده کردیم (جدول S۴). تفاوت در فراوانی آلی بین گروه ها با استفاده از آزمون دقیق فیشر و GraphPad InStat (نرم افزار GraphPad، سن دیگو، کالیفرنیا، ایالات متحده آمریکا) مورد آزمایش قرار گرفت. آستانه معناداری تنظیم شده توسط بونفرونی روی ۰.۰۵ تنظیم شد. ارتباط بین فراوانی SNP های مورد مطالعه و پارامترهای اپیدمیولوژیک در هر ۱ میلیون نفر جمعیت با استفاده از ضریب همبستگی پیرسون محاسبه شده در



شکل ۲: تنوع جهانی فرکانس های rs11385942-GA چهار رنگ مناطقی از ۴ محدوده فراوانی این آلل خطر را مشخص می کنند. نقاط سیاه نشان دهنده جمعیت های آنالیز شده است. اختصارات موجود در شرح آماری موارد زیر را نشان می دهند.

اختصارات: K، تعداد جمعیت های مورد مطالعه. N، تعداد نقاط شبکه نقشه (محاسبه شده بر اساس داده های جمعیت های مورد مطالعه)؛ min، حداقل فراوانی روی نقشه؛ max، حداکثر فراوانی روی نقشه؛ avr، میانگین فرکانس روی نقشه؛ std، انحراف استاندارد؛ Rlat، ضریب همبستگی جزئی بین عرض جغرافیایی و فراوانی در نقشه؛ Rlon، ضریب همبستگی جزئی بین طول و فراوانی بر روی نقشه. Rmul، ضریب همبستگی چندگانه فراوانی با هر دو طول و عرض جغرافیایی بر روی نقشه.



SNP از یک الگوی تغییرات بالینی پیروی می‌کند، یعنی فراوانی آن به تدریج در طول ۷۰۰۰ کیلومتر، از ۱۳٪ تا ۱۶٪ در اوکراین، بلاروس و غربی‌ترین مناطق روسیه کاهش می‌یابد و در شبه جزیره کامچاتکا و چوکوتکا در سواحل اقیانوس آرام به صفر می‌رسد. متوسط فراوانی rs11385942 در جمعیت‌های ساکن روسیه اروپایی ۱۱٪ در مقابل ۳٪ در سیبری است (جدول S1). در مناطق آسیای مرکزی، فراوانی rs11385942 عموماً پایین است (۴٪-۱)، تاجیکستان یک استثنا قابل توجه است (۱۴٪)، که تفاوت شدیدی با فرکانس‌های rs11385942 در کشورهای همسایه خود دارد. این موضوع با واقعیت نزدیکی جمعیت تاجیکستان از نظر جغرافیایی و ژنتیکی به جمعیت‌های جنوب آسیا، جایی که فراوانی rs11385942 به اوج خود می‌رسد، توضیح داده می‌شود. فراوانی rs11385942 در مناطق جنوب غربی روسیه بسیار شبیه به فراوانی آن در مرز بلاروس و اوکراین بوده و تفاوت از نظر آماری ناچیز است (جدول S1 و S2). در قفقاز، کمترین فراوانی آلل خطر ۶٪ (GA) در مناطق مرکزی (چچن، اینگوشتیا، اوستیای شمالی) مشاهده می‌شود، که به سمت شرق و غرب (۱۰٪) و به ویژه در قفقاز جنوبی (۱۴ درصد) افزایش می‌یابد.

#### تنوع فرکانس‌های rs657152 در سطح جهانی

شکل ۴ یک نقشه توزیع فرکانس برای rs657152 را نشان می‌دهد. توزیع این نشانگر در مقایسه با rs11385942، همگن‌تر است. تقریباً در تمام جمعیت‌های دنیای قدیم بسیار رایج است. بیشترین فراوانی آن (بیش از ۵۰

نشده است. با توجه به داده‌های اندک کنونی در مورد توزیع rs11385942\_GA در آسیای جنوب شرقی و پاپوآ گینه نو، فراوانی این نوع در این دو منطقه افزایش یافته است. مشابه بسیاری از نشانگرهای ژنتیکی دیگر، از جمله DNA میتوکندری و نشانگرهای کروموزومی Y، توزیع جغرافیایی این نشانگر از الگوی شناخته شده "اوراسیای غربی" پیروی می‌کند. جمعیت‌های آسیای جنوبی نزدیکی ژنتیکی بیشتری با اوراسیای غربی نسبت به اوراسیای شرقی دارند. به صورت جالب توجهی، توزیع جغرافیایی rs11385942 با فراوانی‌های بالاتر در جمعیت‌های آسیای جنوبی و فراوانی پایین‌تر در جمعیت‌های غرب آسیا/اروپایی اوراسیای غربی مشخص می‌شود.

برای جبران اجتناب ناپذیری ویژگی شماتیک این توصیف، تجزیه و تحلیل تنوع rs11385942 در سطح جهانی با تجزیه و تحلیل دقیق توزیع جغرافیایی آن در روسیه تکمیل شد.

#### تنوع فرکانس‌های rs11385942 در سراسر روسیه

مجموعه گسترده از نمونه داده‌های جمع‌آوری شده در روسیه و کشورهای همسایه آن به ما این امکان را می‌دهد که توزیع جغرافیایی rs11385942 را در این کشورها با جزئیات بیشتری تجزیه و تحلیل کنیم. فراوانی این SNP در جدول S1 فهرست شده و بر روی نقشه نمایش داده شده است (شکل ۳). نقشه نشان می‌دهد که هیچگونه گذار ناگهانی از فراوانی بالای rs11385942 در اروپا به فراوانی صفر آن در شمال آسیا وجود ندارد. توزیع این



# COVID-19



در زمینه بهبود COVID-19 و نرخ مرگ و میر در آن جمعیت‌ها آنالیز شدند. اطلاعات مربوط به تعداد موارد کووید-۱۹، بهبودیافتگان، مرگ و میرها و تعداد جمعیت در جدول S۳ ارائه شده است. ارتباط منفی ضعیفی (جدول ۱) بین فراوانی هر دو آلل خطر و تعداد مطلق موارد COVID-19، و همچنین تعداد موارد COVID-19 مطابق با اندازه جمعیت ایجاد شد. در مقابل، همبستگی بین هر دو آلل خطر و میزان مرگ و میر، که به عنوان تعداد مرگ و میر در کل موارد COVID-19 محاسبه شد، مثبت بود. ارتباط بین هر دو آلل خطر و نرخ بهبودی محاسبه شده به عنوان تعداد بهبودی مطابق با تعداد کل موارد COVID-19 منفی بود. ارتباط معناداری بین مرگ و میر COVID-19 و فراوانی rs657152 ( $r = 0.63$ ) وجود داشت ( $p = 0.01$ ; جدول ۱)، بر خلاف ارتباط بین مرگ و میر COVID-19 و فراوانی rs11385942 ( $r = 0.24$ ) که از نظر آماری ناچیز ( $p = 0.38$ ) بود. ارتباط بین فراوانی rs657152 و مرگ و میر ناشی از COVID-19 پس از اصلاح بونفرونی به صورت قابل توجه باقی ماند. پس از ادغام ۲ مجموعه داده، ارتباط ایجاد شده ناچیز شد (جدول ۱).

### بحث

مطالعه ارتباط گسترده ژنوم توسط Ellinghaus و همکاران یک سیگنال ارتباطی قوی در مکان 3p21.31

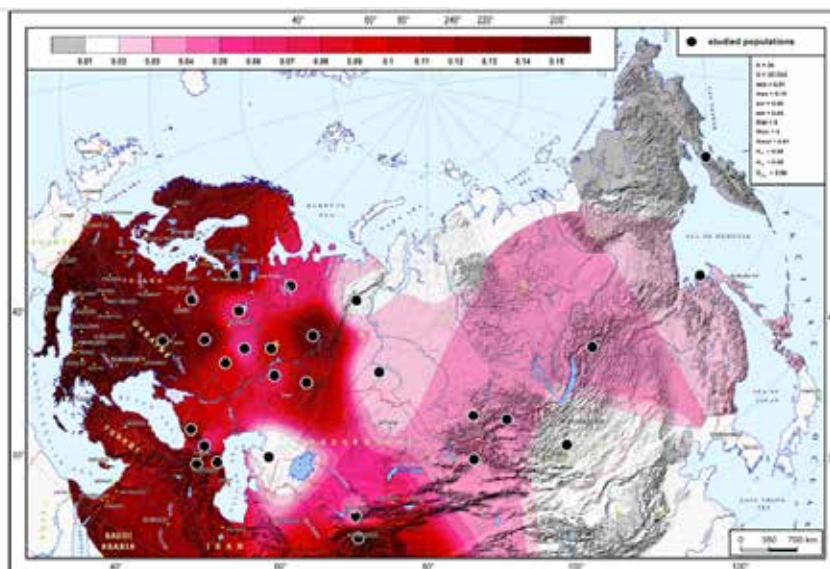
در جنوب صحرای آفریقا مشاهده شده است. در اکثر جمعیت‌های اوراسیا، rs657152 در فرکانس‌های ۴۰ تا ۵۰ درصد رخ می‌دهد. در حاشیه اوراسیا (حاشیه اقیانوس اطلس اروپا، شرق دور، آسیای جنوب شرقی)، فراوانی آن به زیر ۴۰ درصد کاهش می‌یابد. این نشانگر در جمعیت بومی آمریکا و استرالیا تقریباً وجود ندارد.

### تنوع فرکانس‌های rs657152 در سراسر روسیه

فراوانی rs657152 در جمعیت روسیه اروپایی از ۳۸٪ تا ۴۲٪ متغیر بوده، قابل مقایسه با بلاروس (۳۳٪،  $p > 0.05$ ) و کمتر از اوکراین است (۵۱٪،  $p < 0.05$ ) (جدول S۱ و S۲). در قفقاز، فراوانی rs657152 در شرق (داغستان، ۵۲٪) بیشترین فراوانی و در غرب (۲۷٪) کمترین فراوانی را دارد. تفاوت در فراوانی rs657152 بین جمعیت این مناطق در مقایسه با سایر مناطق موجود در آنالیز (جدول S۲) حائز بیشترین اهمیت است. در آسیا، فراوانی rs657152 در توتان‌ها و مغول‌ها به ۳۸ تا ۳۹ درصد می‌رسد و در جمعیت ازبکستان و قرقیزستان ۵۱ درصد است (تفاوت‌ها در مقایسه با قزاقستان و تاجیکستان، در اینجا ناچیز است؛ جداول S۱ و S۲).

### همبستگی بین فراوانی نشانگرهای مرتبط با

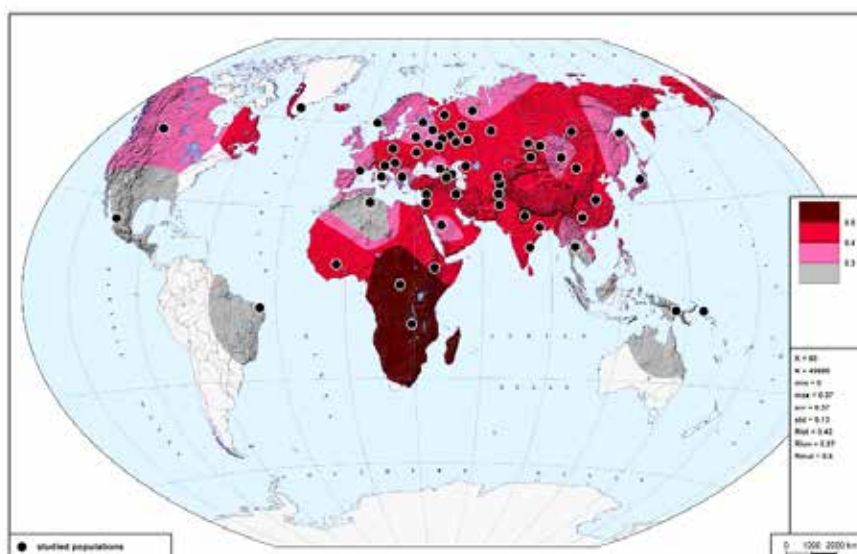
کووید و پارامترهای اپیدمیولوژیک فراوانی هر دو نشانگر در جمعیت‌های مختلف روسیه



شکل ۳: تنوع فرکانس‌های rs11385942\_GA در روسیه و کشورهای همسایه آن. طیف فراوانی در اینجا جزئی‌تر از آن چیزی است که در نقشه جهان نشان داده شده است (شکل ۲). نقاط سیاه نشان دهنده جمعیت‌های آنالیز شده است. اختصارات موجود در شرح آماری موارد زیر را نشان می‌دهد. اختصارات: K، تعداد جمعیت‌های مورد مطالعه. N، تعداد گره‌های شبکه نقشه (محاسبه شده بر اساس داده‌های جمعیت‌های مورد مطالعه)؛ min، حداقل فراوانی روی نقشه؛ max، حداکثر فراوانی روی نقشه؛ avr، میانگین فراوانی روی نقشه؛ std، انحراف استاندارد؛ Rlat، ضریب همبستگی جزئی بین عرض جغرافیایی و فراوانی در نقشه. Rlon، ضریب همبستگی جزئی بین طول و فراوانی بر روی نقشه. Rmul، ضریب همبستگی چندگانه فراوانی با هر دو طول و عرض جغرافیایی بر روی نقشه. HT، هتروزگوسیتی کل. H S، هتروزگوسیتی درون جمعیت. GST، ضریب تمایز ژنتیکی بین جمعیت‌ها (ضریب ST Masatoshi Nei).

از مناطق مختلف جهان گردآوری کردیم و دریافتیم که تنوع آن در سطح جهانی از الگوی اوراسیای غربی پیروی می‌کند. مانند بسیاری از چندشکلی‌های دیگر، rs11385942 در اوراسیای غربی (اروپایی‌ها، آسیای غربی و آسیای جنوبی) رایج است، اما در سایر نقاط کره زمین، از جمله جمعیت‌های آسیای شرقی، آسیای شمالی، بومیان آمریکایی و صحرای آفریقا نادر است یا وجود ندارد. (جمعیت‌های آفریقای شمالی مربوط به اوراسیای غربی هستند و rs11385942 را با فراوانی متوسط شامل می‌شوند). این نشانگر، همراه با SNP‌های مرتبط در بخش‌های پلوטיפ به طول ۵۰ کیلوبایت، محصول ترکیب نئاندرتال است، که فقدان آن را در صحرای آفریقای جنوبی توضیح می‌دهد که هرگز توسط نئاندرتال‌ها مهار نشده است. فقدان این SNP در شرق اوراسیا ممکن است به رانش ژنتیکی پس از واگرایی اوراسیای غربی و شرقی نسبت داده شود. آنالیز دقیق جمعیت روسیه نشان می‌دهد که تفاوت در فراوانی rs11385942 در سراسر شبه قاره‌ی اوراسیا ناگهانی نیست. به عنوان مثال، فراوانی بالای این نشانگر در جمعیت اروپایی به سمت شرق به تدریج کاهش می‌یابد و در سواحل اقیانوس آرام به صفر می‌رسد.

شامل شش ژن (SLC6A20، LZTFL1، CCR9، FYCO1، CXCR6، XCR1) گزارش کرده است: آلل مستعد خطر rs11385942-GA با استعداد ژنتیکی خاص نارسایی حاد تنفسی به دلیل COVID-19 مرتبط بود. فراوانی آلل خطر در بیمارانی که نیاز به تهویه مکانیکی داشتند در مقایسه با بیمارانی که تحت اکسیژن درمانی مکمل بودند، بیشتر بود. از جمله ژن‌هایی که به شدت با COVID-19 مرتبط هستند SLC6A20، LZTFL1 و CXCR6 بودند. ژن SLC6A20 ناقل اسید آمینه سدیم ۱ را رمزگذاری می‌کند که از نزدیک با ACE2، گیرنده ورودی SARS-CoV-2، تعامل دارد. LZTFL1 عملکرد موبی و حمل و نقل درون فلاژلی را در سلول تنظیم می‌کند. CXCR6 توزیع سلول‌های T خاطره‌ی ساکن بافت را در قسمت‌های مختلف ریه کنترل می‌کند و از یک پاسخ ایمنی پایدار به تهاجم پاتوژن به دستگاه تنفسی اطمینان حاصل می‌کند. آلل خطر GA در کاهش بیان CXCR6 و افزایش بیان SLC6A20 و LZTFL1 در سلول‌های ریه انسان نقش دارد و شدت COVID-19 را تعیین می‌کند. الینگه‌اوس و همکاران متوجه شدند که فراوانی آلل خطر rs11385942 بین جمعیت‌ها متفاوت است، اما الگوی این تنوع را تحلیل نکردند. ما مجموعه‌ای از فرکانس‌های rs11385942 را در جمعیت‌های انسانی



شکل ۴: تنوع جهانی فرکانس‌های rs657152\_A. با توجه به مقیاس، چهار رنگ مناطقی با چهار بازه فراوانی این آلل خطر را مشخص می‌کند. نقاط سیاه نشان دهنده جمعیت‌های آنالیز شده هستند. اختصارات موجود در شرح آماری موارد زیر را نشان می‌دهد. اختصارات: K، تعداد جمعیت‌های مورد مطالعه. N، تعداد گره‌های شبکه نقشه (محاسبه شده بر اساس داده‌های جمعیت‌های مورد مطالعه)؛ min، حداقل فراوانی روی نقشه؛ max، حداکثر فراوانی روی نقشه؛ avr، میانگین فراوانی روی نقشه؛ std، انحراف استاندارد؛ Rlat، ضریب همبستگی جزئی بین عرض جغرافیایی و فراوانی در نقشه. Rlon، ضریب همبستگی جزئی بین طول و فراوانی بر روی نقشه. Rmul، ضریب همبستگی چندگانه فراوانی با طول و عرض جغرافیایی روی نقشه است.

جدول ۱: ارتباط بین بهبودی کووید-۱۹، مرگ و میر و فراوانی توزیع نشانگرهای ژنتیکی مورد مطالعه

مجموعه داده "جهانی"		مجموعه داده "روسی"		پارامتر اپیدمیولوژیک تعداد موارد COVID-19 در هر ۱ میلیون نفر جمعیت تعداد بهبودیافتگان به ازای هر ۱ میلیون نفر جمعیت تعداد مرگ و میر به ازای هر یک میلیون نفر جمعیت میزان مرگ و میر (تعداد مرگ و میر به ازای همه موارد تایید شده COVID-19)
rs657152_A	rs11385942_GA	rs657152_A	rs11385942_GA	
(p = 0.44) -0.13	(p = 0.49) 0.11	(p = 0.09) -0.44	(p = 0.50) -0.18	
(p = 0.84) -0.03	(p = 0.43) 0.13	(p = 0.08) -0.46	(p = 0.50) -0.18	
(p = 0.45) -0.12	(p = 0.54) 0.10	(p = 0.89) -0.04	(p = 0.52) -0.17	
(p = 0.38) -0.14	(p = 0.88) -0.03	(p = 0.01) 0.63	(p = 0.38) 0.24	

شکل ۵، حجم وسیع داده‌های مورد استفاده برای ساخت آن است: نقشه دارای ۲۷۵۷ جمعیت بوده که تقریباً ۳۰ برابر بیشتر از تعداد جمعیت موجود در مجموعه داده‌های تحلیل شده در این مطالعه می‌باشد. این نقشه از داده‌های ادبیات مربوط به گروه‌های خونی انباشته شده در قرن بیستم ساخته شده است که ارزش واقعی مجموعه داده‌های قدیمی را نشان می‌دهد: نقشه‌های توزیع فرکانس بر اساس مجموعه داده‌های مدرن (مانند پروژه ۱۰۰۰ ژنوم یا مجموعه داده‌های آنالیز شده در این مطالعه) تا حدودی دقیق هستند، در حالی که داده‌های منتشر شده در نیمه دوم قرن بیستم اطلاعات بسیار دقیق و تصویر قابل اعتمادی را ارائه می‌دهند (شکل ۵). نقشه نشان می‌دهد که بالاترین فراوانی (۳٪) rs657152 و بالاتر) در اروپای غربی رخ می‌دهد. فراوانی rs657152 کمی کمتر در منطقه ولگا-اورال اروپای شرقی مشاهده می‌شود. جمعیت شمال آسیا (سیبری)، آسیای شرقی و آفریقای جنوب صحرا با فراوانی کلی rs657152 (۲۰-۱۰٪) مشخص می‌شود. اکثر جمعیت‌های جنوب آسیا حامل ABO\_A در فراوانی متوسط (۲۰-۱۵٪) هستند، اما در جمعیت‌های غرب آسیای مرکزی فراوانی این آلل به اندازه اروپای غربی است.

#### نتیجه

به طور خلاصه، فراوانی آلل خطر rs11385942 در جنوب آسیا زیاد، در اروپا و غرب آسیا کمی کمتر و در سایر مناطق جهان کم است. فراوانی آلل خطر rs657152 در آفریقا در بالاترین میزان و در اوراسیا متوسط است. گروه خونی A بیشتر در جمعیت‌های اروپایی مشاهده می‌شود و در اوراسیا نسبتاً فراوان است. به عبارت دیگر، فراوانی

سایت ژنومی دیگری که قویاً با COVID-19 شدید مرتبط است rs657152 می‌باشد. این سایت در جایگاه گروه خونی ABO قرار دارد. وجود ارتباط بین سیستم گروه خونی ABO و شدت COVID-19 در شماری از مطالعات گزارش شده است. برای مثال، خطر نارسایی تنفسی مرتبط با COVID-19 در بیماران دارای گروه خونی A در حالت حداکثر بود. در مقابل، بیماران با گروه خونی O در کمترین خطر نارسایی تنفسی مرتبط با COVID-19 قرار داشتند. اگرچه، مطالعات ذکر شده در درجه اول بر خطر عفونت متمرکز بودند اما بر شدت COVID-19 تمرکز نداشتند. اثر محافظتی گروه خونی O به وجود آنتی بادی‌های خنثی کننده علیه گلیکان‌های مرتبط با N نسبت داده شد. همچنین مشخص است که بین جایگاه گروه خونی ABO و بیان فاکتور فون ویلبراند (لوکوس 13p13.31)، که همراه با فاکتور VIII، لخته شدن رگ‌های خونی آسیب دیده را افزایش می‌دهد، ارتباطی وجود دارد. بیماران با گروه خونی غیر O نسبت به بیماران با گروه خونی O، دارای سطوح بالاتر VWF در سلول‌های اندوتلیال ریوی خود هستند که ممکن است نقش سیستم گروه خونی ABO را در COVID-19 توضیح دهد.

قابل ذکر است که rs657152 مستقیماً هیچ گروه خونی ای را رمزگذاری نمی‌کند، اما می‌تواند برای تشخیص انواع نادر ژن ABO مورد استفاده قرار گیرد. انواع "کلاسیک" ژن ABO پیچیدگی پشت این ارتباط را نشان می‌دهد، که ممکن است با تحقیقات آینده شامل توالی یابی کل مکان ABO مشخص شود. در همین حال، بیابید به فراوانی ABO گروه A در جمعیت‌های مختلف نگاه کنیم (شکل ۵). چشمگیرترین نکته در مورد نقشه در

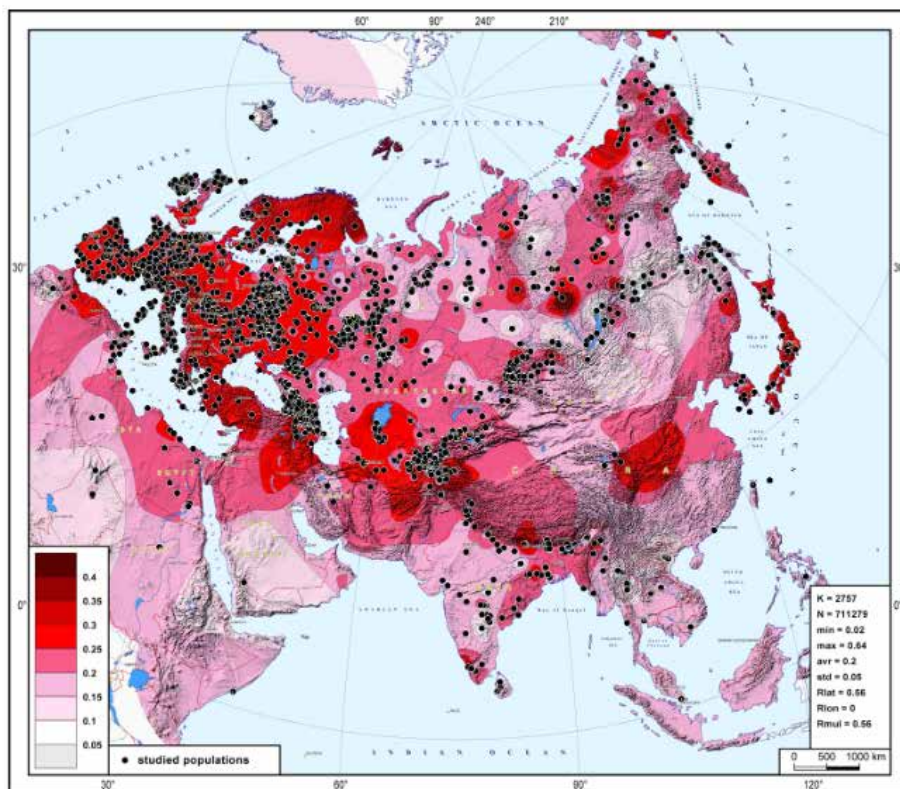
داده «جهانی» به دست نیامده است. این مسئله را می‌توان به تفاوت در روش مورد استفاده برای گزارش موارد غیر شدید در کشورهای مختلف نسبت داد: تعداد موارد گزارشات خفیف و متوسط COVID-19 به طور چشمگیری بر میزان مرگ و میر تأثیر می‌گذارد و تجزیه و تحلیل همبستگی با عوامل ژنتیکی را غیرممکن می‌کند. در مقابل، درون یک کشور، روش نظارت اپیدمیولوژی یکنواخت‌تر است و ارتباط با توزیع فراوانی آلل‌های خطر آشکار می‌شود. اندازه نمونه‌های ما نسبتاً کوچک بودند، بنابراین نويز آماری ممکن است قدرت ارتباطات ایجاد شده را کاهش داده باشد. ما معتقدیم که همبستگی‌های قوی‌تر بین نرخ بهبود/مرگ و میر کووید-۱۹ و استخر ژنی جمعیت‌های مورد مطالعه در تحقیقات آینده ممکن است آشکار شود و تنوع ژنتیکی بین جمعیت‌ها سهم کوچک و در عین حال ملموسی در ناهمگونی همه‌گیری در بخش‌های مختلف جهان دارد.

#### منبع:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34764675/>

هر یک از آلل‌های خطر تجزیه و تحلیل شده در بین اروپایی‌ها و آسیای جنوبی بالاتر از جمعیت سایر مناطق است.

در حین بررسی اینکه آیا فراوانی بالای آلل‌های خطر مورد مطالعه در یک جمعیت ممکن است وضعیت اپیدمیولوژیک را تشدید کند، یک الگوی منطقی از ارتباطات را کشف کردیم، اگرچه، نمی‌توانیم ادعا کنیم که ارتباط بین این دو باعث ایجاد همبستگی می‌شود. اولاً، ما هیچ ارتباطی بین فراوانی آلل‌های خطر مورد مطالعه و تعداد کل موارد COVID-19 در یک جمعیت پیدا نکردیم، که دور از ذهن نبود زیرا این آلل‌ها بیشتر با سیر شدید بیماری مرتبط هستند تا با حساسیت به عفونت. ثانیاً، همبستگی با پیامدهای COVID-19 مطابق انتظار بود: برای هر دو نشانگر، فراوانی بالاتر آلل‌های خطر با میزان مرگ‌ومیر ارتباط مثبت داشت و روندی با rs11385942 بود. با rs657152 ارتباط قوی ( $r = 0.6$ ) و معنی داری وجود داشت ( $p = 0.01$ , جدول ۱). این ارتباطات معقول فقط برای مجموعه داده‌های «روسی» مشاهده شد: چنین ارتباطاتی برای مجموعه



شکل ۵: فراوانی توزیع گروه خونی A (سیستم ABO) در جهان. نقشه اصلاح شه از مطالعه قبل می‌باشد. نقاط سیاه نشان دهنده جمعیت آنالیز شده است. اختصارات موجود در شرح آماری موارد زیر را نشان می‌دهند. اختصارات: K، تعداد جمعیت‌های مورد مطالعه. N، تعداد گره‌های شبکه نقشه (محاسبه شده بر اساس داده‌های جمعیت‌های مورد مطالعه)؛ min، حداقل فراوانی روی نقشه؛ max، حداکثر فراوانی روی نقشه؛ avr، میانگین فراوانی روی نقشه؛ std، انحراف استاندارد؛ Rlat، ضریب همبستگی جزئی بین عرض جغرافیایی و فراوانی در نقشه. Rlon، ضریب همبستگی جزئی بین طول و فراوانی بر روی نقشه. Rmul، ضریب همبستگی چندگانه فراوانی با هر دو طول و عرض جغرافیایی بر روی نقشه.

## برطرف شدن علائم ایدیوپاتیک با مدیریت جامع دارویی از منظر فارماکوژنومیک

### خلاصه

تظاهرات بالینی پیری بیولوژیکی می تواند به طور قابل ملاحظه ای مشابه عوارض جانبی داروهای پرمصرف باشد. خستگی، درد عضلانی و گیجی شایع هستند و اغلب به عنوان بخشی از تاریخچه مناسب بیمار سالمندان مشترک نیستند. هنگامی که بیماران آنها را گزارش می کنند، یک علت اصلی معمولاً گیج کننده است. این علائم نه تنها بر نتایج سلامت و تندرستی، کیفیت زندگی بیمار و افزایش هزینه های سیستم مراقبت های بهداشتی تأثیر منفی می گذارد، بلکه ممکن است محدودیتی برای بهترین شیوه های ارائه دهنده باشد. بیمار، یک زن ۷۱ ساله اروپایی تبار، در برنامه مدیریت دارویی جامع دارویی با نگاه خاص فارماکوژنومیک (PGx+CMM) از طریق مزایای بازنشستگی خود ثبت نام کرد. در زمان آزمایش، تقریباً ۱۸ ماه از صدمه مغزی و عروقی او گذشته بود و توسط ارائه دهنده مراقبت های اولیه خود برای شرایط مزمن شایع تحت نظر بود. جالب اینجاست که او علائم بالینی گزارش نشده خستگی، افت فشار خون و درد عضلانی را نشان داده بود. پرداختن به این نگرانی های بیمار و به طور خاص تمرکز بر اهداف، ترس ها و نیازهای اساسی فرد، به جای تمرکز صرف بر فقدان بیماری، هسته اصلی پزشکی شخصی و برنامه هایی است که به مفهوم پیری سالم می پردازد. رژیم درمانی بیمار بر اساس بررسی داروساز PGx+CMM، استفاده از سیستم پشتیبانی تصمیم گیری بالینی (CDSS) و ارسال توصیه ها به پزشک تجویز کننده تنظیم شد. بیمار بهبودهای سریعی را در علائم مشاهده کرد که نشان می دهد ناشی از عوارض جانبی دارو است. فشار خون و سطح کلسترول او کنترل شده بود در حالی که عوارض



وحید رضا اصفهانی<sup>۱</sup>

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



و فیزیکی دست نخورده به منظور زندگی مستقل - اندازه گیری کرد. این قابلیت های ذاتی را می توان به طور قابل توجهی در جمعیت مسن تر توسط عواملی مانند پیری بیولوژیکی، وجود بیماری های متعدد و درمان دارویی ناقص کاهش داد. رویکردهای مختلفی برای رسیدگی به این عوامل ایجاد شده است، از جمله مدل های پرداخت مبتنی بر نتایج (به عنوان مثال، برنامه پرداخت کیفیت مدیکر)، مدل های مراقبت یکپارچه (مانند تیم های مراقبتی همسو با بیمار سالمندان، GeriPACT، در اداره سلامت کهنه سربازان) و جامع مدل های مراقبت در خانه (به عنوان مثال، منابع سالمندان برای ارزیابی و مراقبت از سالمندان، GRACE، مراقبت تیمی). صرف نظر از رویکرد، هدف اصلی طب سالمندی کمک به سالمندان است که پیری سالم را تجربه کنند.

با این حال، ارائه دهندگان خدمات اغلب در هنگام تشخیص افراد ۶۵ سال و بالاتر با چالش هایی مواجه می شوند، از جمله تمایز بین جنبه های پذیرفته شده فیزیولوژیکی پیری بیولوژیکی و موارد قابل پیشگیری یا درمان. برای کمک به این مسائل، ارائه دهندگان اکنون به ابزارهای تشخیصی اضافی - یعنی فارماکوژنومیک، سیستم های پشتیبانی تصمیم گیری بالینی (CDSS) و توافق نامه های مشترک با متخصصانی مانند داروسازان - برای تسهیل عمل پزشکی شخصی دسترسی دارند.

پزشکی شخصی شامل تصمیم گیری بالینی چندبعدی و جامع برای به حداکثر رساندن نتایجی است که هر بیمار بیشتر ارزش آن را دارد و به حداقل رساندن عواملی که بیمار بیشتر از آنها می ترسد. فارماکوژنومیکس (PGx)، کاربرد نحوه تأثیر بیومارکرهای ژنتیکی بر پاسخ آنها به داروها، در توانمندسازی پزشکی شخصی و به طور خاص در بهبود سلامت بیماران مبتلا به افسردگی، بیماری های قلبی عروقی، پلی داروسازی و سایر شرایط مؤثر است. PGx از نظر بالینی مفید است زیرا تغییرات در ژن هایی که پروتئین هایی را رمزگذاری می کنند که داروها را از طریق غشاها انتقال می دهند و ژن هایی که داروها را متابولیزه می کنند، می توانند بر نتیجه بالینی عوامل درمانی خاص تأثیر بگذارند.

فهرست تغییرات تأثیرگذار بالینی و پاسخ های درمانی به بیومارکرهای ژنتیکی خاص همچنان در حال گسترش است و شامل داروهایی در کلاس های درمانی

جانبی قابل توجه حذف شد. این مطالعه موردی تأثیرات مثبت پزشکی شخصی سازی شده را نشان می دهد و نشان می دهد که چگونه داروسازان می توانند با CDSS برای تأثیر مثبت بر مراقبت های بهداشتی، بهبود یابد.

#### مقدمه:

پیری بیولوژیکی معمولاً به عنوان کاهش ذاتی در عملکرد فیزیکی در طول زمان ذکر می شود. این فرآیند پیچیده ای است که با کاهش تدریجی عملکردها و علائم فیزیولوژیکی، سلولی و مولکولی متعدد مانند کاهش شنوایی، خستگی، کاهش وزن و کاهش انرژی و شدت بینایی مشخص می شود. از آنجایی که بدن انسان با افزایش سن به طور طبیعی تغییر می کند، مداخلات دارویی به طور معمول برای پیشگیری، تسکین یا درمان بیماری هایی که ممکن است ایجاد شوند استفاده می شود. وجود همزمان بیماری ischemic قلب، فشار خون بالا، و چربی خون، یک سه گانه رایج از بیماری های مزمن، در میان بهره برداران Medicare بالای ۶۵ سال شایع است. این ترکیب از بیماری ها اغلب باعث می شود که بیمار به طور مزمن داروهایی مانند مسدود کننده های بتا برای خون تجویز شود. کنترل فشار، استاتین ها برای افزایش چربی خون و داروهای ضد انعقاد برای جلوگیری از تشکیل لخته خون. عوارض جانبی نامطلوب این داروهای رایج شامل خستگی، افسردگی، بی خوابی، از دست دادن اشتها، اسهال، کبودی آسان، خونریزی و میالژی است. این عوارض جانبی می تواند بر کیفیت زندگی بیمار تأثیر منفی بگذارد و می تواند مانعی برای پیری سالم باشد، به ویژه زمانی که به علائم بیماری های مزمن تحت درمان اضافه شود.

پیری سالم، همانطور که توسط سازمان جهانی بهداشت (WHO)، مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری (CDC) و سایرین تعریف شده است، شامل فرآیند توسعه و حفظ توانایی های فیزیکی، ذهنی، اجتماعی و عملکردی بهینه می شود که بهزیستی را ممکن می سازد. سن بالاتر هدف مدافعان پیری سالم تغییر تعریف "سلامت" از عدم وجود بیماری به سمت پرورش و حفظ توانایی های عملکردی در طول زندگی است. به عنوان مثال، در مفهوم سالمندی سالم، کیفیت زندگی را می توان با توانایی فرد در کنترل نیازهای اساسی و ارزشمند - وجود عملکردهای ذهنی

بازنشستگی دعوت شد. او در مورد این برنامه با PCP خود صحبت کرد که او را تشویق به شرکت کرد. بیمار یک نمونه بزاق را از طریق کیت آزمایش DNA، DNA Genotek (Oragene•Dx® OGD-510)، انتاریو، کانادا) ارائه کرد و رضایت حاصل شد. این مطالعه توسط اتحاد تحقیقات بیومدیكال هیئت بررسی نهادی نیویورک تایید شد. DNA او متعاقباً توسط یک آزمایشگاه دارای مجوز CLIA و CAP مورد آنالیز قرار گرفت و نتایج برای بررسی در GeneDose LIVE™، یک CDSS، در اختیار داروساز قرار گرفت. نتایج فارماکوژنومیک برای ۱۴ ژن از ۱۶ ژن مورد سنجش با توجه به رژیم دارویی او از نظر بالینی غیرمعمول بود. نتایج مرتبط غیر معمول برای CYP2D6 \*1/\*6 و SLCO1B1 \*1/\*5 گزارش شد. داروساز بالینی از طریق تلفن با او تماس گرفت تا رژیم کامل دارویی او را تأیید کند، فاکتورهای مربوط به شیوه زندگی او (مانند مصرف الکل، دخانیات) را مستند کند و هرگونه مشکل بالقوه مرتبط با دارو را که ممکن است تجربه کرده است، تعیین کند.

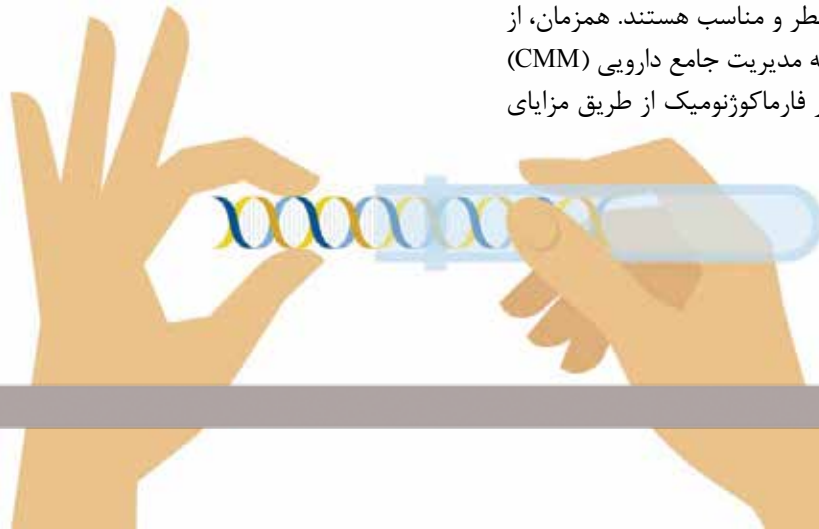
در زمان بررسی دارو، او گزارش داد که رژیم دارویی او حاوی متوپرولول سوکسینات طولانی رهش، ۲۵ میلی گرم یک بار در روز است. همچنین سیمواستاتین، ۴۰ میلی گرم یک بار در روز؛ الیکویس ۵ میلی گرم، یک بار در روز؛ امپرازول ۴۰ میلی گرم یک بار در روز؛ ارگوکلسیفرول ۱.۲۵ میلی گرم یک بار در هفته، کربنات کلسیم ۶۰۰ میلی گرم به اضافه ویتامین D ۲۰۰ واحد بین المللی؛ یک مکمل مولتی ویتامین کامل و یک مولتی ویتامین B کمپلکس است (شکل ۱). علاوه بر این، او سابقه فشار خون، هیپرلیپیدمی، فیبریلاسیون دهلیزی، سکته مغزی، اختلال ریفلکس معده، کمبود ویتامین D و پوکی استخوان را گزارش کرد. او علائم خستگی، سرگیجه گاه به گاه هنگام ایستادن، درد یا گرفتگی دو طرفه شبانه پا، و به طور کلی کم انرژی را فهرست کرد. او توضیح داد که برای مدتی احساس انرژی

مختلف با اطلاعات قابل عمل بالینی است. به عنوان مثال، آلل 5\* (Val174Ala، rs4149056) در ناقل داروی کبدی SLCO1B1 با عوارض جانبی ناشی از سیمواستاتین همراه است. این نوع با تداخل در مکان یابی مناسب غشای پلاسمایی ناقل، منجر به غلظت بالای سیمواستاتین سیستمیک می شود. واریانت های موجود در ژن CYP2D6 توانایی و سرعت آنزیم CYP2D6 را برای متابولیسم و حذف داروهایی از جمله متوپرولول، یک بتا بلاکر، تغییر می دهد. بیمارانی که میزان متابولیسم متوپرولول با CYP2D6 کاهش یافته است، غلظت پلاسمایی متوپرولول بالاتری خواهند داشت و ممکن است در معرض خطر عوارض جانبی از جمله کاهش انتخاب قلبی باشند. کارشناسان پیشنهاد می کنند که یک استاتین متفاوت را انتخاب کنید و دوز متوپرولول را در پاسخ به انواع شناسایی شده در آزمایش های ژنتیکی تنظیم کنید تا از عوارض جانبی بالقوه خطرناک و نگرانی های مربوط به کارایی جلوگیری شود.

سنجش این بیومارکرهای ژنتیکی مرتبط با بالینی شامل یک تست آزمایشگاهی ارزان و غیر تهاجمی است که نتایج آن مکمل بررسی کامل ایمنی دارو برای شناسایی خطر و اثربخشی و راهنمایی تجویز است. یک بررسی جامع ایمنی دارو شامل ارزیابی خطرات کاهش اثربخشی یا افزایش سمیت ناشی از تداخلات دارو با دارو، موارد منع مصرف و عوامل سبک زندگی است.

### توضیح کیس مورد مطالعه

یک زن ۷۱ ساله اروپایی الاصل که تقریباً ۱۸ ماه از صدمه مغزی و عروقی او گذشته بود و توسط ارائه دهنده مراقبت های اولیه (PCP) برای شرایط مزمن از جمله فشار خون بالا، چربی خون بالا، فیبریلاسیون دهلیزی و اختلال ریفلکس معده به مری تحت نظر بود. بیمار گزارش داد که نگران افزایش ناگهانی داروهای تجویز شده پس از سکته مغزی است و می خواست مطمئن شود که داروهایش برای او بی خطر و مناسب هستند. همزمان، از او برای شرکت در برنامه مدیریت جامع دارویی (CMM) همراه شده با نقطه نظر فارماکوژنومیک از طریق مزایای



فارماکوژنومیک، جمعیت‌شناسی، عوامل سبک زندگی، نشانه‌ها و رژیم‌های دارویی برای بررسی CMM در CDSS گنجانده شد. برای بررسی داروساز، CDSS خطرات را در ۹ منبع بالقوه نشان داد که با هر یک از داروهای بیمار مرتبط بود.

به طور خاص، CDSS دو اخطار از معیارهای Beers Criteria® انجمن سالمندان آمریکا برای استفاده از داروی بالقوه نامناسب در افراد مسن، یک هشدار جعبه سیاه FDA ایالات متحده، خطر بار آنتی کولینرژیک، و دو تداخل ژنتیکی بالینی مهم مرتبط با رژیم دارویی بیمار را شناسایی کرد. گزارش فارماکوژنومیک او را به عنوان متابولیزکننده واسطه متوپرولول توسط آنزیم CYP2D6 شناسایی کرد. همچنین میزان جذب متوسط سیمواستاتین توسط کبد را تحت تاثیر SLCO1B1 دانست. هیچ گونه منع مصرف یا هشدار مرتبط با رژیم غذایی بیمار کشف نشد.

داروساز از CDSS برای ارزیابی داروهای جایگزین، در سیلیکون، استفاده کرد تا در نهایت به رفع نگرانی‌های مربوط به اثربخشی و عوارض جانبی کمک کند. پس از مکالمه تلفنی با بیمار و بررسی کامل خطرات، داروساز تشخیص داد که جایگزین‌های مناسب برای متوپرولول سوکسینات ۲۵ میلی گرم و سیمواستاتین ۴۰ میلی گرم در چارچوب رژیم دارویی به ترتیب بیزوپرولول ۵ میلی گرم و روزوواستاتین ۵ میلی گرم است. بیزوپرولول یک بتا بلاکر جایگزین است که به متابولیسم CYP2D6 وابسته نیست. پاسخ بیمار به روزوواستاتین تحت تأثیر پلی مورفیسم‌های SLCO1B1 قرار نمی‌گیرد. با استفاده از CDSS، داروساز متعاقباً یک برنامه اقدام دارویی (MAP) ایجاد کرد که تغییرات رژیم پیشنهادی را برای پزشک مراقبت‌های اولیه بیمار خلاصه می‌کرد. MAP نگرانی‌های ایمنی داروها را برجسته می‌کند، توجیه مختصری برای تغییرات توصیه‌شده ارائه می‌دهد، و شامل یک فرم سفارش نسخه از قبل پر شده برای راحتی پزشک است. ارائه دهنده مراقبت‌های اولیه MAP را بررسی کرد و رژیم درمانی بیمار را بر اساس هر یک از توصیه‌های داروساز تنظیم کرد. به طور خاص، متوپرولول سوکسینات، ۲۵ میلی گرم یک بار در روز به بیزوپرولول، ۵ میلی گرم تغییر یافت. سیمواستاتین ۴۰ میلی گرم یک بار در روز با روزوواستاتین ۵ میلی گرم جایگزین شد.

کمتری داشته است، اما ابراز کرد که به دلیل کاهش سلامت قلبی عروقی و افزایش سن احساس می‌کند که این مورد انتظار می‌رود.

داروهای مصرفی بیمار							عوارض جانبی
Metoprolol	Simvastatin	Eliquis®	Omeprazole	Ergocalciferol	Calcium+ Vitamin D	Multivitamin B-Complex	
•	•		•		•		درد شکم
		•					خون ریزی
•							↑برادی کاردی
•	•		•	•	•	•	↑بیوست
•							↑افسردگی
•			•				↑اسهال
•			•				↑سرگیجه
•				•			↑خستگی
						•	گر گرفتگی
	•		•	•		•	سر درد
•							نارسایی قلبی
•		•					افت فشار خون
	•		•				↑عفونت
	•						بیخوابی
	•						↑میالژی
•	•		•	•			حالت تهوع
•		•	•				راش

شکل ۱: فهرست داروهای بیمار و عوارض جانبی که معمولاً گزارش شده است  
بیمار گزارش داد که این داروها را طبق تجویز پزشک اولیه خود مصرف کرده است. این داروها عوارض جانبی رایجی دارند (•). علائم شناخته شده مرتبط با پیری بیولوژیکی ذکر شده است (↑). بیمار به طور خاص علائم سرگیجه، خستگی، و میالژی (که با رنگ خاکستری برجسته شده است) را گزارش کرد. تلاقی علل احتمالی - دارو و پیری بیولوژیکی - با یک علامت، چالش‌های شناسایی منبع علائم ایدیوپاتیک بیمار را نشان می‌دهد.

## بحث

در این مطالعه موردی، ما پیامدهای سلامتی مثبت یک بیمار را شرح دادیم که در یک برنامه مدیریت دارویی جامع غنی شده با فارماکوژنومیک که به عنوان یک مزیت از طریق برنامه سلامت سیستم بازنشستگی دولتی او ارائه شده بود، ثبت نام کرده بود. به طور خاص، او متوجه کاهش علائم ناخواسته، افزایش کیفیت زندگی خود گزارش شده و تعاملات مثبت با ارائه دهندگان مراقبت‌های بهداشتی شد. بیمار در ابتدا سابقه خستگی، سرگیجه، درد ساق پا و انرژی کم را گزارش کرد که هر یک از علائم رایج در بین بیماران سالمند است. بسیار محتمل است که تغییرات دارویی قبلاً توسط پزشک بیمار مورد توجه قرار نگرفته باشد زیرا فشار خون وی در محدوده طبیعی توصیه شده در هر ویزیت بوده و اثربخشی درمان را نشان می‌دهد. علاوه بر این، بیمار عدم گزارش علائم خود را به پزشک خود اذعان کرد زیرا احساس می‌کرد این علائم "معمولی برای افراد مسن مانند من است." موضوع گیج کننده ماهیت ایدیوپاتیک این علائم بود - علل آن می‌تواند پیری بیولوژیکی، عوارض جانبی داروها یا عوارض تشخیص داده نشده باشد. فارماکوژنومیک عامل مهمی در کشف علت این علائم و در نهایت هدایت تنظیمات درمانی است که برای این بیمار موفقیت آمیز بود. کاهش متابولیسم متوپرولول و انتقال سیمواستاتین با علائم ناشی از عوارض جانبی داروها به جای پیری بیولوژیکی سازگار بود. این به تنهایی پیری بیولوژیکی را به عنوان علت رد نکرد. با این حال، کاهش مثبت در عوارض جانبی بیش از ۱۸ ماه پس از تنظیم رژیم دارویی - بدون تاثیر منفی بر هدف درمانی - نشان می‌دهد که عوارض جانبی دارو علت علائم این بیمار بوده است.

بهینه‌سازی درمان دارویی در جمعیت مسن تر مبتلا به پلی‌فارماسی و بیماری‌های چندگانه همچنان یک چالش همیشگی است زیرا تغییرات مرتبط با سن در فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک به طور قابل توجهی خطر پیامدهای نامطلوب را افزایش می‌دهد. علاوه بر این، پذیرش بالینی و اجرای CMM، و به طور جداگانه آزمایش فارماکوژنومیک، در اکثر کشورها موفقیت جزئی داشته است. چالش بزرگ تر این بوده است که چگونه از بینش‌های ترکیبی فارماکوژنومیک و CMM

در مقیاس جمعیتی و در چارچوب مدل‌های ارائه سلامت پراکنده که امروزه وجود دارد، استفاده کنیم. هر چنین برنامه‌ای باید ارائه‌دهندگان مراقبت‌های بهداشتی را با ابزارهای اضافی مسلح کند تا به طور دقیق مسائل مربوط به استفاده نامناسب از دارو را با سرعت و دقت شناسایی و حل کند و آن نتایج را برای انجام عمل ارائه دهد.

CDSS مورد استفاده در برنامه PGx+CMM

شرح داده شده در این مطالعه موردی،

به طور عملکردی سه مؤلفه اساسی

- آموزش و ثبت نام، آزمایش

فارماکوژنومیک، و بررسی داروساز

را به هم مرتبط می‌کند. به طور

خلاصه، ابتدا مطالب آموزشی در

مورد آنچه فارماکوژنومیک می‌تواند

و نمی‌تواند انجام دهد، درک خطرات و

فواید، مسائل مربوط به حریم خصوصی

و هزینه، و روشی برای ثبت نام در اختیار

بیمار قرار گرفت. سپس نمونه DNA بیمار

توسط آزمایشگاه آنالیز شد و نتایج به CDSS

اضافه شد. در نهایت، یک داروساز آموزش دیده، مرور

PGx+CMM را با استفاده از CDSS جامع برای ادغام

و انتقال پیشنهادات تنظیم دارو از طریق یک نقشه

مختصر انجام داد. سپس داروساز این اختیار

را داشت که نتایج را به پزشک تجویز

کننده بیمار در میان بگذارد. داروساز

متخصص مرکز مراقبت از بیمار

با استفاده از CDSS بود، آنها

واسطه‌های آموخته شده‌ای

بودند که قادر به کشف، برقراری

ارتباط و تأثیر بر تغییرات بودند.

ادغام داروی شخصی‌سازی شده

در برنامه مراقبت از این بیمار

سالمند نمونه‌ای از این که چگونه

سیستم‌های بهداشتی می‌توانند نتایج

بیمار را بهبود بخشند و از اهداف پیری

سالم حمایت کنند، ارائه می‌کند. این بیمار

بهبود کیفیت زندگی را تجربه کرد که با افزایش



### نتیجه گیری

در حالی که پیری بیولوژیکی یک روند طبیعی کاهش است، برنامه‌های نوآورانه ممکن است تضمین کنند که بیماران با تمرکز بر ارزش‌ها و نتایج بیمار محور، پیری سالم را تجربه می‌کنند. پلی داروسازی، چند بیماری، و در نتیجه افزایش خطر پیامدهای بد سلامتی در میان بیماران سالمند برجسته است. واکنش‌های نامطلوب دارویی به طور بالقوه می‌تواند نشانه‌های پیری طبیعی را تقلید کند و توانایی ارائه دهندگان را برای شناسایی علت علائم مختل کند. آزمایش ژنتیک جزء جدایی ناپذیر پزشکی شخصی است که انتخاب سریع، دقیق و مناسب دارو را برای کاهش عوارض جانبی و افزایش اثربخشی درمانی تسهیل می‌کند. این مورد بالینی نشان داده است که فرآیندی که فارماکوژنومیک را با بررسی داروساز ادغام می‌کند، می‌تواند کیفیت زندگی بیماران را بهبود بخشد و به طور مثبت به پیری سالم کمک کند.

### منبع:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35145831/>

ظرفیت برای تکمیل فعالیت‌هایی که بیشتر برایش ارزش قائل بود اندازه‌گیری شد. از آنجایی که او احساس سلامتی می‌کرد، توانست فعالیت بدنی خود را افزایش دهد. این می‌تواند منجر به بهبودهای دیگری در سلامت و تندرستی او مانند کاهش فشار خون، وزن و کلسترول شود. توانایی تعامل آزادانه در جامعه او همچنین باعث بهبود سلامت روانی می‌شود، زیرا حس خوب دوباره به دست می‌آید. زمانی که داروساز داروخانه‌ای ارزان قیمت را برای یکی از داروهای نگهداری او شناسایی کرد، او همچنین توانست هزینه‌های خود را برای داروهای تجویزی کاهش دهد. این مورد یک برنامه یکپارچه PGx+CMM را تأیید کرد که می‌تواند تأثیر مثبتی بر بیمار و ارائه دهنده مراقبت‌های بهداشتی او بگذارد. تحقیقات بیشتر در مورد این برنامه برای درک تأثیر بر جمعیت بزرگتر ضروری است و باید معیارهایی (به عنوان مثال، نتایج اقتصادی، بالینی و انسانی) برای هدف چهارگانه در مراقبت‌های بهداشتی را شامل شود.

## ارتباط بیان متفاوت مولکول های تنظیم کننده ایمنی و وجود جهش های هدفمند ممکن است طراحی منطقی کارآزمایی های بالینی را مشخص کند.

**پیشینه:** مهارکننده های بازدارنده ایمنی (ICIs) و درمان های هدفمند مبتنی بر نشانگرهای زیستی ژنومی، وضعیت درمان انکولوژیک مدرن را متحول کرده است. گام بعدی ترکیب عوامل هدف و ICI بوده است. در انجام این کار، برخی از سیستم های ترکیبی ممکن است منطقی تر از سایرین باشند.

**بیماران و روش ها:** توالی یابی کل اگزوم و کل ترنسکرپتوم روی ۲۷۳۹ مورد بالینی تصادفی در مراحل آخر از ۲۴ زیرگروه دارای تومور مستحکم در پایگاه داده NantHealth انجام شد، و داده ها از ۵۷۴۶ بیمار با توالی مشابه در ۲۸ زیرگروه تومور مستحکم در ۲ اطلس ژنوم سرطان (TCGA) انتخاب شدند. بیان تفاوت معنی دار ۱۰ مولکول تنظیم کننده ایمنی [IRMs (ژن ها)] برای ارتباط با ژن های جهش یافته در مقابل ژن های نوع وحشی مورد بررسی قرار گرفت.

**یافته ها:** بیست و سه ارتباط معنی دار بین واریانت های فعال فعلی و ژن های نقاط بازرسی بیان شده با RNA در موارد TCGA شناسایی شدند. در گروه خارجی ۱۰ مورد از ۲۷۳۹ مورد بالینی NantHealth تأیید شدند (مقادیر P با استفاده از تصحیح فرضیه چندگانه BenjaminieHochberg برای کاهش نرخ کشف نادرست تنظیم شد). در همان ۵۷۴۶ پروفایل ۲۷۴۰، TCGA بیمار TCGA دارای یک یا چند جهش بالقوه انکوژنیک واریانت تک نوکلئوتیدی (SNV) در پانل کانون ۵۰ ژنی شناسایی شدند. از ۵۰ ژن، SNVs در ۱۵ ژن مشخص شد که به طور قابل توجهی، حداقل یک IRM پس از تنظیم برای غنی سازی بافت با بیان متفاوت مرتبط است. شش ارتباط قابل توجه در یک مجموعه مستقل از ۲۷۳۹ مورد بالینی از NantHealth تأیید شدند.



فاطمه محمدی پور<sup>۱</sup>

۱- کارشناسی بیوتکنولوژی، دانشگاه الزهراء، تهران، ایران  
پژوهشگر مرکز تحقیقات پزشکی شخصی آمیتیس ژن

اهدافی برای درمان صورت گرفته است. اگرچه در حال حاضر داروها برای بسیاری از IRMs به عنوان هدف در حال توسعه هستند، هدف قرار دادن تومورهایی که IRM های مختلف را در ارتباط با تغییر ژن مرتبط بیش از حد بیان می کنند، ممکن است از لحاظ نظری مزایای بالینی را برای بیماران فراهم کند.

تلاش‌ها برای شناسایی مکانیسم‌های مولکولی زیربنایی دخیل در تنظیم IRMs در حضور تغییرات مولکولی خاص نشان داده‌اند که به عنوان مثال، مهار پلی مرز پلی ADP-ریبوز (PARP) می‌تواند از طریق غیرفعال‌سازی GSK3b منجر به تنظیم مثبت PD-L1 شود. علاوه بر این، در سرطان‌های کولورکتال، FGFR2 تنظیم‌شده افزایشی، با بیان PD-L1 از طریق مسیر JAK/STAT ارتباط مثبت دارد. مثال دیگر مربوط به سیکلین D و CDK4 کیناز است که منجر به ناپایداری PD-L1 از طریق لیگاز CUL3-SPOP E3 می‌شود و ذاتاً با تخریب APC مرتبط است. این مثال‌ها به روشن کردن رابطه پیچیده‌ای که تغییرات ژن‌های سوماتیک بر روی الگوی بیان IRM ها بازی می‌کنند، کمک می‌کنند. این روابط که بیشتر برای PD-L1 مورد مطالعه قرار گرفته‌اند، احتمالاً قابل تعمیم به سایر IRM های مشابه هستند.

ترکیبی از داروهای هدفمند و ایمونوتراپی تا به امروز بیشترین موفقیت را در بیماران مبتلا به کارسینومای سلول کلیوی و کارسینومای سلول کبدی (HCC) داشته است. به طور خاص، در بیماران مبتلا به سرطان سلول کلیوی متاستاتیک، ترکیب ضد PD-1 (پمبرولیزوماب) همراه با درمان هدفمند برای فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF؛ cabozantinib و axitinib، lenvatinib) برتری را در نتایج بیماران در مقایسه با درمان هدفمند (sunitinib) به تنهایی، نشان داده است. به طور مشابه، در بیماران مبتلا به HCC، ترکیب ضد PD-L1 (اتزولیزوماب) و درمان هدفمند با VEGF (بواسیزوماب) در مقایسه با درمان هدفمند (sorafenib) به تنهایی بقای بالاتری را نشان داد. در HCC، ترکیب هدف گذاری شده و ایمونوتراپی همچنان استفاده می‌شود. در یک کارآزمایی اخیر فاز III که ترکیبی از ضد PD-L1 به علاوه درمان هدفمند را با گیرنده VEGF (atezolizumab þ cabozantinib) در مقابل درمان هدفمند به تنهایی (sorafenib) مقایسه کرد،

نتیجه‌گیری: ترکیب منطقی ICIs با درمان‌های هدفمند ممکن است استراتژی‌های درمانی منحصر به فردی را برای بیماران مبتلا به سرطان ارائه دهد. وجود جهش‌های خاص بر بیان IRM ها تأثیر می‌گذارد، مشاهده‌ای که اهمیت بالقوه‌ای برای انتخاب ترکیب‌هایی از درمان‌های هدفمند ژن و ایمنی دارد.

**کلمات کلیدی:** توالی یابی نسل بعدی، پزشکی ژنومی، سرطان شناسی دقیق، مولکول‌های تنظیم کننده ایمنی، مولکول‌های نقاط بازرسی، انکوژن‌ها، جهش‌های قابل هدف گذاری

### مقدمه

مهارکننده‌های نقاط بازرسی ایمنی (ICIs) بخش جدید مهمی از تسلیحات ضد سرطان هستند. با این حال، بیش از ۸۰٪ از بیماران تصادفی به آنها پاسخ نمی‌دهند. در حال حاضر، بسیاری از کارآزمایی‌های بالینی بر استفاده از ICIs در ترکیب با شیمی درمانی (یا دیگر درمان‌ها) استاندارد تمرکز دارند، اما بسیاری از این کارآزمایی‌ها حداقل تا حدی به دلیل عدم انتخاب بهینه بیمار با شکست مواجه می‌شوند. ما در اینجا به دنبال شناسایی ژن‌های نقاط بازرسی هستیم که به صورت متفاوتی در حضور جهش‌های هدفمند درمانی DNA بیان می‌شوند. هدف ما تسهیل طراحی منطقی کارآزمایی‌های بالینی برای درمان‌های ترکیبی ICI بود.

استاندارد فعلی مراقبت در درمان سرطان بر اساس هدف‌گیری غیرشخصی نوع بافت است. چندین متآنالیز در مجموع ۸۵۰۰۰ بیمار نشان داده‌اند که درمان‌های شخصی سازی شده (مبتنی بر نشانگرهای زیستی) در مقایسه با درمان‌های انتخاب شده با نشانگرهای زیستی (به خصوص اگر نشانگر زیستی ژنومیک باشد) نتایج را بهبود می‌بخشند. چنین یافته‌هایی علایق گسترده به رویکردی دقیق برای درمان سرطان را بر اساس تعیین وجود ژن‌های محرک سرطان و/یا بیان پروتئین‌های نقاط بازرسی به سوی خود جلب کرده‌اند. نشانگرهای زیستی نیز برای ICI به همین اندازه حائز اهمیت‌اند. به عنوان بخشی از ظهور پزشکی دقیق، تمرکز بیشتری روی مولکول‌های تنظیم کننده ایمنی (IRMs)، مانند گیرنده‌ی مرگ برنامه ریزی شده ۱ (PD-1) یا لیگاند آن (CTLA4، TIM3)، و موارد دیگر، به عنوان

زیرگروه تومور مستحکم در پایگاه داده NantHealth با استفاده از توالی‌یابی کل اگزوم جفتی مشابه و RNA-seq مورد تایید واقع شدند. (برای مطالعه روش‌ها، به ۳۷ مراجعه کنید). این موارد از بیماران مبتلا به انواع مختلف سرطان، از جمله سرطان سینه (۴۸۳/۴ n)، روده بزرگ (۲۳۹/۴ n)، ریه (۲۲۲/۴ n)، پانکراس (n) ۱۷۷/۴ و تخمدان (۱۶۲/۴ n) به دست می‌آید. (جدول تکمیلی S۳، موجود در <https://doi.org/10.1016/j.esmooop.2022.100396>)

برای گسترش تجزیه و تحلیل ارائه شده فراتر از واریانت‌های قابل هدف گذاری انتخاب شده به اهداف اکتشافی بیشتر، هر واریانت در ژن‌های فرضی محرک سرطان، برای تأثیر آنها بر بیان IRM در نظر گرفته شدند. واریانت‌های موجود در پنل -50 AmpliSeq gene HotSpot v2 در سطح ژن ادغام شده و برای ارتباط با بیان IRM تجزیه و تحلیل شدند. از آنجایی که واریانت‌های ادغام شده در سطح ژن با احتمال بیشتری اثرات مخدوش‌کننده بافت خاصی را به دنبال دارند، اثرات خاص بافت بر بیان IRM علاوه بر تأثیر متغیر، مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت تا از مستقل بودن گونه‌های ژن محرک نسبت به بافت اطمینان حاصل شود. برای هر ژن، نرخ تنوع مخصوص بافت با آزمون دقیق فیشر ارزیابی و غنی‌ترین نوع بافت شناسایی شد. سپس ارتباطات مشاهده شده با استفاده از پایگاه داده خارجی NantHealth از ۲۷۳۹ مورد سرطان بالینی تصادفی مطابق گفته‌های پیشین تأیید شدند.

### یافته‌ها

یافته‌های ما نشان می‌دهند که برخی جهش‌های ایجادکننده حساسیت، با تنظیم مثبت یا تنظیم منفی IRM‌های خاص مرتبط هستند. توالی‌یابی کل اگزوم و RNA-seq برای ۵۷۴۶ بیمار با ۲۸ نوع مختلف بدخیمی شدید از TCGA در دسترس بود. این اطلاعات شامل (اما نه محدود به) سرطان مهاجم پستان (۹۷۶/۴ n)، کارسینومای تیروئید (۴۰۱/۴ n)، و سرطان پروستات (۳۳۱/۴ n)، و همچنین ملانوما (۳۴۲/۴ n) و گلیوبلاستوما چندشکلی (۲۸۹/۴ n) بودند. (۲۸۹/۴ n جدول تکمیلی S۱، موجود در <https://doi.org/10.1016/j.esmooop.2022.100396>)

بقای طولانی تری را برای این بیماران نشان داد. هدف از این مطالعه شناسایی رابطه بین تغییرات ژن سوماتیک و بیان IRM‌های مختلف است. فرض ما این است که بیان ژن‌های محرک سرطان ممکن است به نوبه خود بر سطوح IRM تأثیر بگذارد. اگر این فرض صحیح باشد، شناسایی و دانش در مورد چنین ارتباطی می‌تواند در انتخاب بیمار -یا طراحی- برای آزمایش‌های بالینی، از جمله کارآزمایی‌های آینده درمان‌های ترکیبی هدفمند از نظر ایمنی- و ژنومی همزمان با پیشروی کاندیداها، مورد استفاده قرار گیرد.

### مواد و روش‌ها

فراخوان انواع توالی‌یابی کل اگزوم و توالی‌یابی RNA بیان کل ترنسکرپتوم (RNA-seq) برای ۵۷۴۶ بیمار در ۲۸ زیرگروه تومور مستحکم در اطلس ژنوم سرطان انجام شد. (TCGA؛ جدول تکمیلی S1، قابل مشاهده در <https://doi.org/10.1016/j.esmooop.2022.100396>). برای شناسایی انواع واریانت‌های قابل درمان به صورت هدفمند، که با بیان متفاوت IRM مرتبط اند، یک پایگاه داده مدیریت شده از نشانگرهای زیستی حساس شده از NantOmics به دست آمد. نمونه‌هایی از نشانگرهای زیستی و شواهد مرتبط در جدول تکمیلی S2، موجود در <https://doi.org/10.1016/j.esmooop.2022.100396> پوشش ژنی یافته‌های قابل استناد در شکل تکمیلی S1، موجود در <https://doi.org/10.1016/j.esmooop.2022.100396> نشان داده شده است. به عنوان مثال، اطلاعات مربوط به حساسیت دارویی تغییر BRAF را می‌توان بررسی کرد. بیان متفاوت قابل توجهی از ۱۰ ژن IRM (CTLA4, FOXP3, LAG3, IDO, OX40, PD-1) در نمونه‌های دارای ژن‌های جهش‌یافته در مقابل نوع وحشی ژن‌های مختلف با استفاده از آزمون‌های t مربوط به Students آنالیز شدند و با استفاده از معادله بنجامین هوچبرگ برای آزمایش فرضیه‌های چندگانه تصحیح شدند. پس از آن ارتباط بین وجود جهش‌های هدفمند و بیان متفاوت IRM که پس از اصلاح به صورت قابل توجه باقی ماند، در یک گروه خارجی از ۲۷۳۹ مورد بالینی مرحله بعدی تایید شدند. این گروه به صورت تصادفی از ۲۴

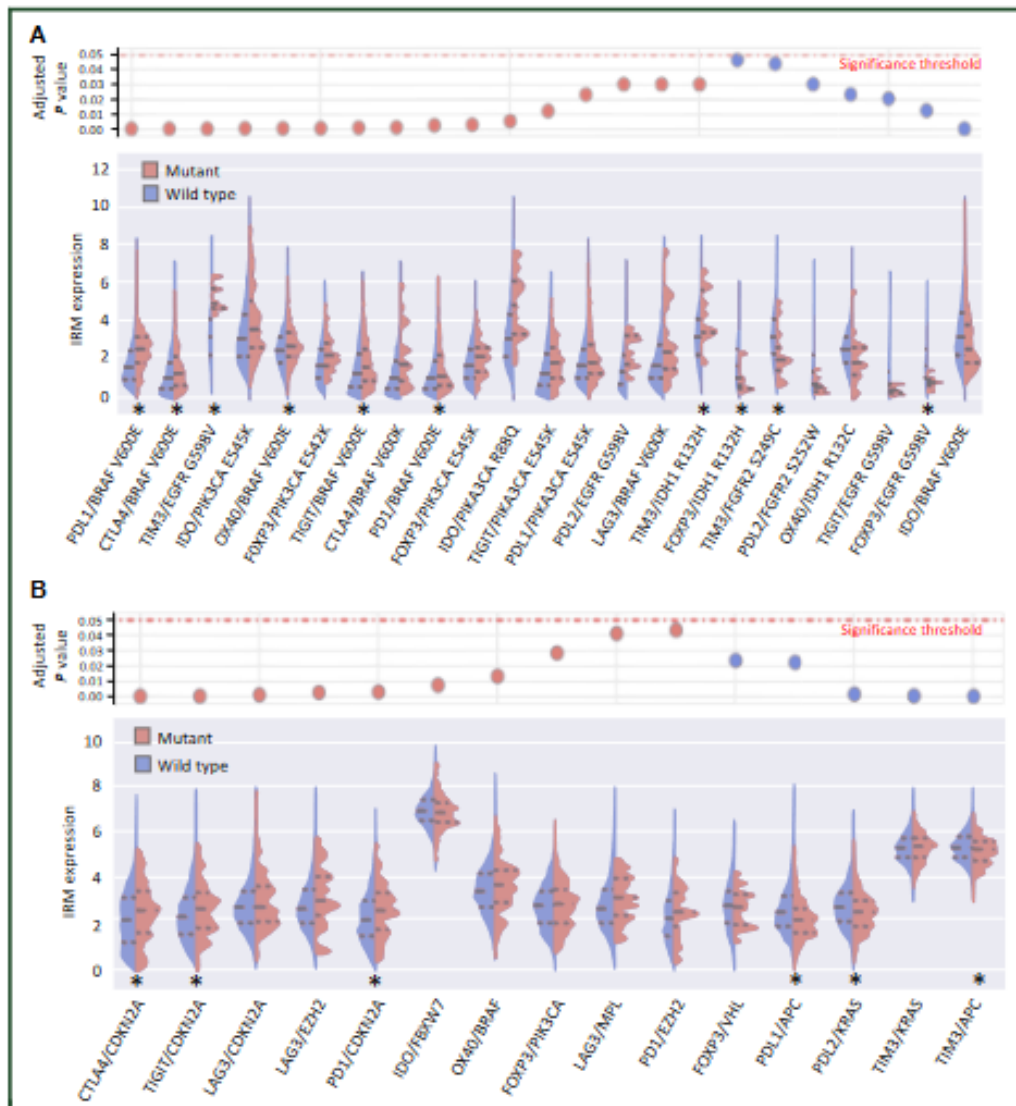


ارتباط اند و نقشی برای فعال‌سازی Wnt/b-catenin به عنوان جایگزینی برای بیان نقاط بازرسی هنگام فرار نظارتی ایمنی ایفا می‌کنند. برعکس، جهش‌های CDKN2A/p16INK4a با بیان مثبت چندین IRM در ارتباط اند و ممکن است به طور گسترده به عنوان یک نشانگر حساسیت برای استراتژی‌های ICI عمل کنند. IRM از نظر تئوری ممکن است یک بیومارکر فرعی برای نشانگرهای ژنتیکی پاسخ و مقاومت ایمونوتراپی مانند جهش‌های STK11، HLA، TMB، و B2M باشد.

ژن‌های مرتبط با ترمیم آسیب DNA در چندین تومور مستحکم به عنوان شرکای بالقوه‌ی جدید برای ایمونوتراپی تحت مطالعه هستند. به طور خاص، مهار PARP می‌تواند از طریق غیرفعال‌سازی GSK3b منجر به تنظیم مثبت PD-L1 شود، که ممکن است به هدف قرار دادن ترکیباتی مانند اولاپاریب با پمبرولیزوماب کمک کند. این ترکیب هم‌اکنون در حال انجام آزمایش بر روی بیماران مبتلا به ملانوما پیشرفته دارای جهش در ژن‌های مختلف ترمیم‌گر آسیب DNA (NCT04633902) می‌باشد. همچنین در بیماران مبتلا به آدنوکارسینوما متاستاتیک مجرای پانکراس که دارای ژن‌های ترمیم آسیب DNA مشابه هستند (NCT04666740) انجام می‌شود. همین ترکیب در بیماران تحت درمان با دوستاکسل که مبتلا به سرطان پروستات مقاوم به اخته متاستاتیک و سرطان ریه سلول کوچک در مرحله گسترده هستند، سودمند است.

محدودیت‌های متعددی برای این مطالعه وجود دارد که عمدتاً بر اساس این واقعیت است که پایگاه‌های اطلاعاتی مورد استفاده از نظر بالینی بررسی نشده‌اند، بنابراین نمی‌توان همبستگی‌های بالینی جامع‌تری را در نظر گرفت. با این حال، واضح است که ترکیب پنل‌های ژنی محرک سرطان NGS در مراقبت از بیماران مبتلا به سرطان در حال رواج یافتن است، و یافته‌های ارائه‌شده در اینجا از استفاده از وضعیت جهش ژن محرک در انتخاب بیماران برای درمان یا انجام آزمایش‌هایی برای این بیماران حمایت می‌کند. به عنوان مثال، درمان‌های ضد PD-1. تومورهای محرک جهش مثبت اغلب به عنوان TMB پایین مشخص می‌شوند و در نتیجه با مهارکننده‌های نقاط بازرسی درمان نمی‌شوند. با توجه به بیان PD-L1، برخی از پیوستگی‌های یافت شده

و بیان PD-L1 یافت می‌شود، پمبرولیزوماب یا نیولوماب ممکن است با مهارکننده‌های BRAF V600E مانند ومورافنیب یا دابرافنیب ترکیب خوبی را ارائه دهد، (شکل A1). نشان داده شد که استراتژی ترکیب دبرافنیب، ترامتینیب و پمبرولیزوماب در مقایسه با دبرافنیب، ترامتینیب و دارونما در بیماران مبتلا به ملانوما متاستاتیک جهش یافته BRAF V600E/K که قبلاً درمان نشده بودند، مدت زمان پاسخ دهی و بقای کلی بدون پیشروی بیماری طولانی‌تری دارد. مشخص نیست که آیا همین درمان سه‌گانه می‌تواند در سایر بافت‌شناسی تومور مفید باشد یا خیر، اما ارتباط بین BRAF V600E و بیان PD-L1 قابل توجه است. از طرف دیگر، افزودن یک مهارکننده CTLA4 مانند ipilimumab به درمان سه‌گانه ممکن است پاسخ بیشتری را در بیماران مبتلا به سرطان‌های جهش‌یافته BRAF V600E ایجاد کند، زیرا CTLA4 در تومورهایی که این تغییرات ژنومی را دارند نیز دارای تنظیم افزایشی می‌باشد (شکل A1). برعکس، احتمالاً باید از استفاده‌ی epacadostat (یک مهارکننده IDO1) در سرطان‌های جهش‌یافته BRAF V600E اجتناب شود، زیرا با تنظیم کاهش‌ی IDO مرتبط است (شکل A1). یک آنتی‌بادی ضد TIM3 مانند TSR-022 ممکن است در ترکیب با لاپاتینیب در جایی که جهش‌های EGFR G598V حساس هستند، مؤثر باشد (شکل A1). با این حال، درمان ضد TIM3 ممکن است با مهارکننده‌های FGFR، مانند AZD4547 که در بیماران مبتلا به جهش FGFR3 S249C مؤثر است، مفید نباشد، تا جایی که TIM3 در حضور این جهش دچار تنظیم کاهش‌ی می‌شود. جهش‌های PIK3CA E545K ممکن است علاوه بر alpelisib به اپاکادوستات حساس باشند، زیرا به دلیل بیان بالای IDO در تومورهایی با این تغییر ژنومی یافت می‌شوند. با این حال، این فرضیات نیاز به آزمایشات بیشتر در آینده دارند. آیرز و همکارانش نشان دادند که اثرات بیان ژن سلول T حاوی ژن‌های مربوط به بیان آنتی‌ژن و بیان سیتوکین برای به دست آوردن مزایای بالینی ضروری است، که به مطالعه ما مرتبط است و نشان می‌دهد که تغییرات ژن سوماتیک می‌تواند بر مولکول‌های تنظیم‌کننده ایمنی تأثیر بگذارد. صرف نظر از درمان‌های هدفمند فعلی، به نظر می‌رسد که جهش‌های APC با بیان کمتر IRM در



شکل ۱: الف) بیان نقطه بازرسی ایمنی در حضور جهش‌های حساس کننده تغییر می‌کند. بیست و سه ارتباط مهم بین جهش‌های قابل هدف تعریف شده و بیان نقاط بازرسی افتراقی از ۵۷۴۶ بیمار در پایگاه داده اطلس ژنوم سرطان (TCGA) پیدا شد. در پیل بالا، نقاط قرمز نشان دهنده افزایش معنی دار آماری مولکول تنظیم کننده ایمنی (IRM) است، در حالی که نقاط آبی نشان دهنده کاهش قابل توجهی در TCGA است. محور X نشان دهنده ارتباط بین جهش ژنی خاص و IRM است. محور Y سطح بیان نقاط بازرسی بر اساس جهش ژنی خاص است. به عنوان مثال، جهش‌های BRAF V600E به طور قابل توجهی با تنظیم دگرگونی PDL1 در RNA (سمت چپ سمت چپ) [همانطور که با نقاط قرمز نشان دهنده تنظیم مثبت IRM در RNA نشان داده شده‌اند] برای مشاهده نقاط به قسمت بالای پیل مراجعه کنید) مرتبط است. علاوه بر این، جهش‌های BRAF V600E به طور قابل توجهی با کاهش IDO1 در RNA [سمت راست انتهای، همانطور که با نقاط آبی نشان داده شده که نمایانگر کاهش IRM در RNA است (برای یافتن نقاط به قسمت بالای پیل مراجعه کنید) مرتبط است. ستاره‌های (n [۱۰] زیر نشان دهنده ارتباط قابل توجهی در مجموعه‌های مستقل از ۲۷۳۹ مورد بالینی از NantHealth است. مقادیر P با استفاده از تصحیح فرضیه چندگانه Benjamini-Hochberg برای کاهش نرخ تشخیص نادرست تنظیم شدند. ب) بیان نقاط بازرسی ایمنی در حضور جهش نقاط کانونی تغییر می‌کند. بازده ارتباط بین جهش‌های بالقوه بیماری‌زا و بیان نقاط بازرسی افتراقی پس از تنظیم از نظر غنی‌سازی بافت برای ژن‌های مختلف پیدا شد. در پیل بالا، نقاط قرمز نشان دهنده افزایش آماری قابل توجه IRM است، در حالی که نقاط آبی نشان دهنده کاهش قابل توجهی در TCGA است. در ۵۷۴۶ پروفایل ۲۷۴۰ TCGA نمونه تومور مستحکم TCGA دارای یک یا چند جهش انواع تک نوکلئوتیدی (SNV) در پیل ژنی HotSpot v2 با ۵۰ ژن HotSeq بودند. از ۵۰ ژن محرک مورد مطالعه، SNVs ۱۵ مورد به طور قابل توجهی با بیان متفاوت حداقل یک IRM مرتبط است. به عنوان مثال، جهش‌های CDKN2A، صرف نظر از نوع تومور، به طور قابل توجهی با داشتن دگرگونی CTLA4 در RNA (سمت چپ انتهای) در ارتباط هستند [همانطور که با نقاط قرمز نمایانگر تنظیم مثبت IRM در RNA نشان داده شده است (برای مشاهده ی نقاط به قسمت بالای پیل مراجعه کنید)]. علاوه بر این، جهش‌های APC به طور قابل توجهی با تنظیم پایین TIM3 در RNA (سمت راست انتهای) مرتبط هستند [همانطور که با نقاط آبی نشان داده شده، نمایانگر کاهش IRM در RNA هستند (برای مشاهده ی نقاط به قسمت بالای پیل مراجعه کنید)]. (همچنین به جدول تکمیلی S4 موجود در <https://doi.org/10.1016/j.esmooop.2022.100396> مراجعه کنید). مقادیر P بر اساس تصحیح فرضیه چندگانه (نرخ کشف نادرست) تنظیم شد.

مزایای بالینی برای بیماران خواهند داشت یا خیر. این تحقیق بیشتر به عنوان پایه ای برای مطالعات آینده عمل می کند که به طور منطقی درمان های هدفمند مختلف را با عوامل هدف گیری IRM در حال توسعه ترکیب می کنند.

ما جهش های خاصی را نشان می دهیم که با بیان ژن IRM مرتبط هستند، به طوری که پایه و اساسی برای درمان مهارکننده نقاط بازرسی وجود دارد. با وجود این که در حال حاضر ممکن است درمانی که برخی از جهش ها یا IRM های خاصی که در اینجا شرح داده شده است را هدف قرار دهد، وجود نداشته باشد، تلاش ها برای شناسایی چنین درمان هایی در حال انجام است. داده های ما از شایستگی توسعه مداوم درمان های معطوف به این اهداف، با هدف طراحی کارآزمایی های بالینی درمان های ترکیبی شخصی سازی شده، پشتیبانی می کند.

#### منبع :

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35158206/>

ممکن است نه تنها نشان دهنده ی ارتباط، بلکه مربوط به فرآیند جدایی ناپذیر فعال سازی PD-L1 باشند. به طور خاص، در فاکتورهای رونویسی مختلف که ممکن است بر بیان PD-L1 مانند NF-kB، STAT3، HIF-1 و AP-1 تأثیر بگذارد.

علاوه بر این، به نظر می رسد که مسیرهای PI3KA، EGFR و MAPK و سایر محصولات ژنی بر بیان PD-L1 تأثیر می گذارند که در این مجموعه داده نشان داده شده است. در مجموعه داده ما، جهش های KRAS با کاهش PD-L1/2 همراه بود. با این حال، گروه های دیگر در NSCLC دریافته اند که جهش های KRAS باعث افزایش PD-L1 شده و جهش های RAS باعث تثبیت PD-L1 می شوند. اهمیت بالینی این یافته ها نامشخص است. این داده ها از این نظریه حمایت می کنند که کارآزمایی های ترکیبی از درمان های هدفمند مختلف و مهارکننده های IRM پایه و اساس بیولوژیکی دارند و ممکن است تأثیر بالینی مثبتی داشته باشند. مشخص نیست که آیا تومورهایی که IRM های مختلف را بیان می کنند و IRM گفته شده را هدف قرار می دهند





مرکز شتابدهی و نوآوری رایژن

مرکز شتابدهی و نوآوری رایژن را به کمک جمعی از اساتید برجسته ایران تأسیس کردیم تا دانشجویان و محققان جوان و متعدد حوزه زیست پزشکی، بتوانند کسب و کار دانش محور خود را ایجاد کنند و نه تنها جزو فرهیختگان علمی کشور باشند بلکه دانش خود را به ثروت تبدیل کنند.


## خدمات تخصصی

### مشاوره های تخصصی



کارآفرینان و مدیران موفق در حوزه های مختلف در مرکز نوآوری و شتابدهی، ما را همراهی می کنند و تیم های پذیرفته شده از تجربیات آن ها بهره مند می شوند

### خدمات آموزشی و مربیگری


ما در مرکز نوآوری و شتابدهی، برای افراد دارای ایده های ناب کلاس ها، دوره ها و کارگاه های آموزشی مرتبط با حوزه های مختلف را برگزار می کنیم 

### معرفی فضاها و خدمات



ما در مرکز نوآوری و شتابدهی در تلاشیم تا با فراهم آوردن تمام بسترهای مورد نیاز در مسیر راه اندازی کسب و کارتان شما را همراهی کنیم

### سرمایه گذاری

این مرکز علاوه بر ارائه امکانات و خدمات در دوره های شتاب دهی، با توجه به نوع فعالیت تیم استارت آپ، سرمایه گذاری برای تیم های پذیرفته شده فراهم می کند 

با ما در ارتباط باشید

[www.RayaaGen.ir](http://www.RayaaGen.ir)

[RayaGen\\_Accelerator](https://www.instagram.com/RayaGen_Accelerator)

[RayaGen\\_Accelerator](https://www.facebook.com/RayaGen_Accelerator)

اشتیاق، خلاقیت و مقاومت.

اساسی ترین مهارت ها در کسب و کار هستند.

اگر این ها را دارید، برای فتح قله آماده هستید.

## پزشکی دقیق بر اساس ژنوتیپ CFTR برای افراد مبتلا به فیروز کیستیک

### خلاصه

فیروز کیستیک (CF) یک بیماری ژنتیکی اتوزومال مغلوب است که به علت جهش‌هایی در ژن تنظیم‌کننده هدایت و رای غشایی CF ایجاد می‌شود. این امر باعث بیماری چند سیستمی به دلیل اختلال عملکرد کانال یونی تنظیم‌کننده هدایت و رای غشایی سیستمیک فیروزیس (CFTR) در سطح آپیکال اپیتلیوم می‌شود. تا همین اواخر، درمان برای مدیریت اثرات پایین دست در اندام‌های آسیب‌دیده و بهبود پاکسازی راه هوایی و درمان عفونت در ریه‌ها و بهبود سوء جذب در دستگاه گوارش انجام می‌شد. مراقبت‌های ارائه شده توسط تیم‌های چند رشته‌ای باعث پیشرفت‌های تدریجی در نتایج شده است. با این حال، توسعه داروهای تعدیل‌کننده CFTR با کوچک مولکول‌ها در طول دهه گذشته، دوران جدیدی از درمان‌های CF را نوید داده است. تعدیل‌کننده‌ها نقص اساسی را هدف قرار می‌دهند و عملکرد CFTR را بهبود می‌بخشند. بسته به ژنوتیپ خاص و کلاس واریانت بیماری‌زای CFTR که یک فرد دارد، تک‌تراپی یا ترکیبی از تعدیل‌کننده‌ها استفاده می‌شود. نشان داده شده است که هر دو ivacaftor و ivacaftor/tezacaftor/elixacaftor با مزایای بالینی بسیار قابل توجهی در کارآزمایی‌های تصادفی‌سازی شده مرتبط هستند و به سرعت به عنوان بخشی از مراقبت‌های استاندارد در بسیاری از کشورها در دسترس قرار گرفته‌اند. تعدیل‌کننده‌های CFTR یکی از بهترین نمونه‌های پزشکی دقیق را تا به امروز نشان می‌دهد. این تعدیل‌کننده‌ها گران بوده و عدالت دسترسی به آنها در سراسر جهان همچنان یک مشکل باقی می‌ماند. همچنین مطالعات و تاییدیه‌ها برای کودکان زیر ۶ سال برای



### عباس اردلان<sup>۱</sup>

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

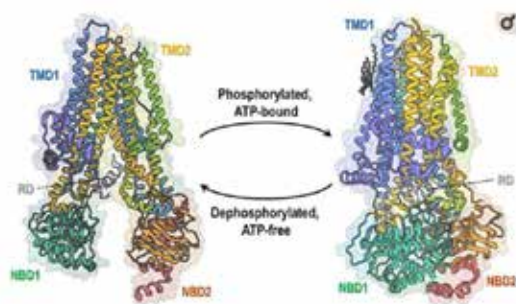


درمان‌های CF هستند، توصیف و بحث می‌کنیم.

## پاتوفیزیولوژی CF

### ژن و پروتئین CFTR

ژن CFTR روی بازوی بلند در موقعیت 32-31q کروموزوم ۷ قرار دارد. این ژن پروتئین CFTR را که از ۱۴۸۰ اسید آمینه تشکیل شده است کد می‌کند. CFTR در سطح آپیکال اپیتلیوم ترشحاتی شامل مجرای عرق، سیستم تنفسی، پانکراس و سیستم تولید مثل بیان می‌شود. CFTR یک عضو منحصر به فرد از خانواده پروتئین کاست اتصال دهنده ATP است که به عنوان یک کانال یونی عمل می‌کند و کلرید و بی کربنات را در سطح سلول آپیکال منتقل می‌کند. CFTR از دو واحد همولوگ تشکیل شده است که هر یک شامل یک دومین پوشاننده غشا (MSD1 و MSD2) است که منافذ کانال یونی را در سراسر غشای پلازما تشکیل می‌دهند و هر کدام به یک دومین اتصال به نوکلئوتید سیتوپلاسمی (NBD1 و NBD2) متصل هستند. واحدهای همولوگ توسط یک دامنه تنظیمی (R) به هم متصل می‌شوند (شکل ۱). فسفوریلاسیون دومین R، اتصال NBD-ATP و دیمریزاسیون و متعاقب آن تغییر ساختاری MSD منجر به فعال شدن CFTR، باز شدن منافذ و دریچه سازی ترشح کلرید می‌شود.



شکل ۱

درک فعلی ساختار CFTR ساختار CFTR از پنج حوزه کاربردی تشکیل شده است: دو حوزه گذرنده (TMD1 و TMD2)، دو حوزه اتصال به نوکلئوتید (NBD1 و NBD2) و یک حوزه تنظیمی ذاتاً بی نظم (RD). نمودار روبانی از دو ترکیب انسانی: دفسفوریلاسیون، ترکیب بدون ATP (سمت چپ، PDB: 5UAK) و ترکیب فسفریله شده با ATP (راست، PDB: 6MSM). قابل ذکر است که تنها بخش کوچکی از RD به تصویر کشیده شده است، زیرا بیشتر ساختار آن به دلیل ساختار ناپذیر ذاتی نامشخص باقی مانده است.

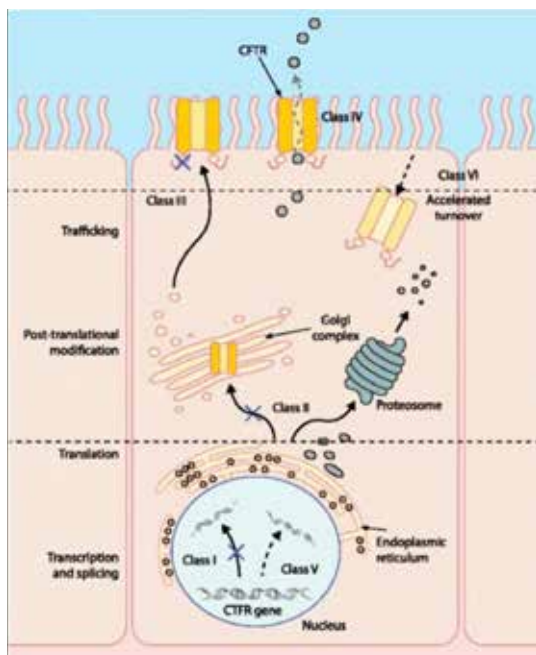
ivacaftor/tezacaftor/eleacaftor ادامه دارد. علاوه بر این، هیچ تعدیل کننده ای برای حدود ۱۰ درصد از افراد مبتلا به CF در دسترس نیست. در این بررسی، ابتدا ژنتیک، پاتوفیزیولوژی و مشکلات بالینی مرتبط با CF را خلاصه می‌کنیم. سپس توسعه تعدیل کننده‌های CFTR و کارآزمایی‌های بالینی کلیدی را برای حمایت از استفاده از آنها همراه با سایر رویکردهای درمانی بالقوه آینده مورد بحث قرار می‌دهیم. کلمات کلیدی: CFTR، ivacaftor، تعدیل کننده، eleacaftor، tezacaftor

### معرفی

فیبروز کیستیک (CF) یک بیماری اتوزومال مغلوب است که به علت جهش‌هایی در ژن تنظیم کننده هدایت وری غشایی CF ایجاد می‌شود. این وضعیتی است که ریه ها، غدد عرق، دستگاه گوارش و دستگاه تناسلی را در میان سایر سیستم‌ها درگیر می‌کند. به طور معمول، درمان در CF شامل مدیریت چند رشته ای اثرات پایین دست اختلال عملکرد CFTR است. این شامل فیزیوتراپی منظم قفسه سینه و آنتی بیوتیک برای محدود کردن پیشرفت برونشکتازی، درمان جایگزینی آنزیم پانکراس (PERT) برای جلوگیری از سوء جذب و بهینه سازی تغذیه، و غربالگری و درمان دیابت مرتبط با (CFRD) و بیماری کبد (CFLD) است. شناسایی بیماران مبتلا به CF از طریق غربالگری نوزادان، مداخله زودهنگام و اجرای این درمان‌ها را در بسیاری از کشورها تسهیل کرده است. علی‌رغم این تلاش‌ها، میانگین سنی بقای افراد مبتلا به CF در سال ۲۰۱۰ حدود ۴۰ سال بود. علت اصلی مرگ و میر، بیماری مزمن و پیشرونده تنفسی است که نیاز به پیوند ریه در بیماران واجد شرایط دارد.

توسعه اخیر و در دسترس بودن "تعدیل کننده‌های CFTR" یک پیشرفت بزرگ برای افراد مبتلا به CF بوده است. این درمان‌ها با هدف قرار دادن نقص اساسی در پروتئین CFTR عمل می‌کنند و ممکن است یک بیماری که قبلاً زندگی را محدود می‌کرد، چشم انداز در آینده به طور قابل توجهی بهبود یابد.

در این بررسی، ما به طور خلاصه پاتوفیزیولوژی CF را تشریح می‌کنیم، سپس توسعه تعدیل کننده‌های CFTR را همراه با سایر استراتژی‌هایی که نویدبخش آینده



شکل ۲

نمودار شماتیک کلاس‌های مختلف جهش CFTR. کلاس‌های جهش V، II، I و VI منجر به فقدان یا کاهش مقدار پروتئین CFTR در غشای سلولی می‌شوند، در حالی که کلاس‌های جهش III و IV بر عملکرد یا فعالیت CFTR در غشای سلولی تأثیر می‌گذارند. تقویت‌کننده‌ها عملکرد کانال‌های CFTR بیان شده در سطح آپیکال سلول‌های اپیتلیال را افزایش می‌دهند. به عنوان مثال، ivacaftor احتمال باز شدن کانال Gly551Asp-CFTR را افزایش می‌دهد. اصلاح‌کننده‌ها پردازش درون سلولی و تحویل پروتئین CFTR جهش یافته را بهبود می‌بخشند و اجازه می‌دهند بیشتر به سطح سلول برسند. به عنوان مثال، tezacaftor در Phe508del-CFTR.

### واریانت‌های CFTR

بیش از ۲۰۰۰ واریانت برای CFTR گزارش شده است که فقط بخش نسبتاً کمی از آن‌ها بیماری‌زا هستند و این واریانت‌های بیماری‌زا (یا جهش‌ها) بر اساس پیامدهای سلولی و عملکردی آنها طبقه‌بندی شده‌اند (جدول ۱ و شکل ۲). واریانت‌های کلاس I از نقص‌های بی‌معنی، تغییر چارچوب یا mRNA ناشی می‌شوند و منجر به عدم سنتز پروتئین یا ترجمه پروتئین کوتاه‌شده می‌شوند. در واریانت‌های کلاس II، پردازش پروتئین ناکارآمد باعث یک پروتئین CFTR تاخوردیده غیرطبیعی می‌شود که سلول‌ها عمدتاً با رسیدن پروتئین عملکردی بسیار کم یا بدون رسیدن به غشای آپیکال تجزیه می‌شوند. در واریانت‌های کلاس III اگرچه CFTR به سطح سلول می‌رسد، دروازه کانال مختل می‌شود. واریانت‌های کلاس IV عمدتاً نقص رسانایی هستند که در آن CFTR قادر به باز و بسته شدن است، اما انتقال کلرید کاهش می‌یابد. واریانت‌های کلاس V به دلیل محدودیت تنظیم رونویسی، مقدار CFTR تولید شده در سطح سلول را کاهش می‌دهد. واریانت‌های کلاس VI بر ثبات CFTR در سطح سلول تأثیر می‌گذارد و منجر به افزایش گردش پروتئین می‌شود.

جدول ۱: کلاس‌های واریانت‌های بیماری‌های CFTR

کلاس ۶	کلاس ۵	کلاس ۴	کلاس ۳	کلاس ۲	کلاس ۱	
پایداری CFTR غشای پلاسمایی	کاهش سنتز پروتئین	رسانایی کانال	دریچه‌ی کانال	انتقال پروتئین	سنتز پروتئین	شرح نقص
c. 120del123 rPhe580del	,26A→G-3272 kg C→T 3849+10	R117H D1152H R347P	G551D S549R G1349D	F508del N1303K I507del	G542X W1282X R553X	مثال
Stabiliser	Amplifier	Potentiator	Potentiator	اصلاح‌کننده (و تقویت‌کننده)	درمان‌های ژنتیکی Read-through agents	رویکرد درمانی
-	-	Ivacaftor	Ivacaftor	Elexacaftor/ tezacaftor/ Ivacaftor Lumacaftor/ Ivacaftor Tezacaftor/ ivacaftor	-	داروهای در دسترس



ها برای هدف قرار دادن پاتوژن‌های خاص به عنوان یک استراتژی برای به حداقل رساندن عفونت استفاده می‌شوند. پاکسازی موکوس با داروهای موکولیتیک مانند دورناز آلفای نبولیزه شده و سالین هیپرتونیک همراه با فیزیوتراپی منظم قفسه سینه و تکنیک‌های پاکسازی راه هوایی بهبود می‌یابد.

نارسایی برون‌ریز پانکراس (PI) در CF به دلیل ترشحات غلیظی که مجاری پانکراس را مسدود می‌کند، ایجاد می‌شود. این منجر به کاهش هضم و جذب چربی‌ها، پروتئین و ویتامین‌های محلول در چربی A، D، E و K می‌شود. تا ۸۵ درصد از افراد مبتلا به CF دارای PI هستند و به درمان طولانی مدت جایگزینی آنزیم پانکراس و جایگزینی محلول در چربی نیاز دارند. ویتامین‌ها بنابراین نظارت دقیق بر رشد و تغذیه در بیماران PI ضروری است. تجمع مواد چسبناک در روده می‌تواند باعث انسداد شود که در دوران نوزادی به صورت ایلئوس مکنونی تظاهر می‌کند یا منجر به سندرم انسداد روده دیستال (DIOS) در کودکان بزرگتر و بزرگسالان می‌شود.

در کبد، CFTR در مجاری صفراوی بیان می‌شود و محتوای مایع و الکترولیت صفرا را تنظیم می‌کند. طیف گسترده‌ای از بیماری‌های کبدی ممکن است در افراد مبتلا به CF رخ دهد، از استئاتوز و کلستاز نوزادی گرفته تا سیروز مولتی لوبولار شدیدتر که نیازمند پیوند کبد است. CFRD حدود ۴۰ تا ۵۰ درصد از بزرگسالان مبتلا به CF را تحت تأثیر قرار می‌دهد. CFRD ناشی از کمبود نسبی انسولین به دلیل تخریب لوزالمعده است و برخی از خصوصیات دیابت نوع I و II را با از دست دادن سلول جزایر و مقاومت به انسولین مشترک است.

باروری نیز در CF تحت تأثیر قرار می‌گیرد. در دستگاه تناسلی مردان، عدم وجود مادرزادی مجرای دفران و آرواسپرمی اغلب منجر به ناباروری می‌شود. با این حال، تکنیک‌های کمک باروری موفق هستند. زنان از نظر آناتومیک دستگاه تناسلی طبیعی دارند، اما ناهنجاری‌های مخاط دهانه رحم می‌تواند منجر به ناباروری شود.

### هدف قرار دادن عملکرد CFTR با تیمار کوچک-مولکولی

توانایی طبقه‌بندی و درک اثرات عملکردی و زیست‌شناسی مولکولی واریانت‌های CFTR عامل

این طبقه‌بندی راه مفیدی برای درک درجات مرتبط با شدت بیماری و پاسخ به درمان‌های مختلف تعدیل‌کننده CFTR ارائه کرده است. اگرچه بسیاری از واریانت‌ها در کلاس‌های خاص قرار می‌گیرند، همیشه اینطور نیست. به عنوان مثال، F508del رایج‌ترین واریانت CFTR است که از حذف فنیل آلانین در موقعیت ۵۰۸ ناشی می‌شود. در نتیجه، CFTR به اشتباه تا شده است (کلاس II) اما نقص‌های گیتینگ (کلاس III) و پایداری (کلاس VI) را نیز دارد.

### ویژگی‌های بالینی، تشخیص و مدیریت CF

همانطور که قبلاً ذکر شد، چندین اندام در CF تحت تأثیر قرار می‌گیرند. غدد و مجاری عرق عملکرد غیر طبیعی دارند و علاوه بر آزمایش ژنتیکی، اندازه‌گیری کلرید عرق یک آزمایش بالینی مهم برای عملکرد CFTR است. به طور معمول، غده عرق نمک و آب ترشح می‌کند که سپس توسط مجرای عرق دوباره جذب می‌شود. در CF، مجرای عرق نمی‌تواند کلرید را جذب کند و منجر به افزایش غلظت نمک در عرق می‌شود.

ریه‌ها در CF به شدت تحت تأثیر قرار می‌گیرند و بیماری تنفسی پیشرونده باعث عوارض و در واقع مرگ و میر قابل توجهی می‌شود. در راه هوایی سالم، اپیتلیوم دارای یک لایه نازک مایع در سطح اپیکال است که به عنوان مایع سطح راه هوایی (ASL) شناخته می‌شود. انتقال یون با واسطه CFTR هیدراتاسیون ASL را حفظ می‌کند، که برای پاکسازی موکوسیلیاری فیزیولوژیکی ضروری است. در CF، حمل و نقل ناکارآمد یون، هموستاز ASL را مختل می‌کند. خواص ویسکوالاستیک مخاط راه هوایی غیر طبیعی است و چندین فرضیه برای توضیح این موضوع ارائه شده است، از جمله اثرات کم آبی ASL، کاهش ترشح بی‌کربنات که منجر به یک محیط اسیدی راه هوایی و اختلال در مکانیسم‌های دفاعی ذاتی در برابر عفونت باکتریایی می‌شود. این منجر به تجمع ترشحات چسبناک، انسداد مخاط و عفونت و التهاب مزمن می‌شود. استافیلوکوکوس اورئوس و هموفیلوس آنفولانزا پاتوژن‌های رایجی هستند که در ریه‌های کودکان مبتلا به CF در دهه اول زندگی شناسایی می‌شوند، در حالی که در کودکان بزرگتر سودوموناس آئروژینوزا با افزایش نرخ کلونیزاسیون در اوایل بزرگسالی غالب است. آنتی‌بیوتیک

بالینی برای اکثر افراد مبتلا به CF در دسترس هستند و تمرکز اصلی این مقاله است. سایر رویکردهای دارویی عبارتند از عوامل "read-through" برای کلاس I، "stabilisers" برای کلاس VI و "amplifiers" برای افزایش کارایی ترجمه در طیف وسیعی از کلاس‌های مختلف، که همگی به طور خلاصه بررسی می‌شوند.

بیماری‌زای رایج در ایجاد «تعدیل‌کننده‌های CFTR» برای بهبود نقص‌های زمینه‌ای و بازیابی عملکرد CFTR بسیار مهم بوده است. اینها شامل «potentiators» است که به طور خاص واریانتهای کلاس III و IV را هدف قرار می‌دهند و «correctors» که در ترکیب با تقویت‌کننده‌ها برای واریانتهای کلاس II استفاده می‌شوند (جدول ۲ را ببینید). این داروها اکنون از نظر

جدول ۲: تعاریف انواع مدولاتور CFTR	
نوع مدولاتور	خلاصه عمل
Potentiators	بازیابی یا افزایش دریچه کانال و در نتیجه انتقال کلرید توسط CFTR در غشای سلولی
Correctors	تا کردن، پردازش و انتقال پروتئین CFTR به غشای سلولی را بهبود بخشد.
Read-through agents	برای بازگرداندن تولید پروتئین CFTR، کدون‌های توقف زودرس و جهش‌های بی معنی را سرکوب میکند.
Amplifiers	CFTR mRNA را تثبیت میکند تا مقدار پروتئین CFTR نابالغ تولید شده را افزایش دهد.

اولین کارآزمایی تصادفی کنترل شده با پلاسبو فاز ۳ (RCT) برای ارزیابی اثربخشی ایواکافتور در ۱۶۱ بیمار بالای ۱۲ سال با حداقل یک نوع G551D CFTR طی ۴۸ هفته انجام شد. افرادی که تحت درمان با ایواکافتور قرار گرفتند، افزایش قابل توجهی در درصد حجم بازدم اجباری پیش بینی شده در ۱ ثانیه (ppFEV1) به میزان ۱۰.۴ درصد نسبت به سطح پایه داشتند. مزایای آماری و بالینی قابل توجهی در کیفیت زندگی، وزن، کاهش تشدید ریوی و بهبود پایدار در کلرید عرق نیز مشهود بود. یک RCT بعدی از ۵۲ شرکت‌کننده ۶ تا ۱۱ ساله با حداقل یک واریانته G551D CFTR افزایش قابل توجهی در میانگین ۱۲.۵ ppFEV1 امتیازی در ۲۴ هفته نشان داد. این در ۴۸ هفته با افزایش ۱۰ امتیازی در ppFEV1 همراه با بهبود وزن، کیفیت زندگی والدین/مراقب گزارش شده و کلرید عرق ادامه یافت. بعدها مشخص شد که Ivacaftor در بیماران بالای ۶ سال و در سنین ۲ تا ۵ سال موثر است که منجر به تایید طولانی مدت برای استفاده در این بیماران جوان تر شد.

اثر Ivacaftor همچنین برای جهش عملکرد باقیمانده، R117H در بیماران ۶ ساله و بالاتر مورد ارزیابی قرار گرفت. با این حال، بهبود قابل توجهی در کلرید عرق و کیفیت زندگی مشاهده شد. قابل توجه است، تجزیه و تحلیل زیر گروه نشان داد که ppFEV1 به طور قابل

### درمان با Ivacaftor: Potentiator به عنوان مثال

Ivacaftor اولین تقویت‌کننده CFTR بود که برای استفاده بالینی تایید شد. در ابتدا در اروپا و ایالات متحده برای بیماران بالای ۱۲ سال با حداقل یک کپی از وریته‌های G551D CFTR در سال ۲۰۱۲ مجوز دریافت کرد. از آن زمان این دارو برای واریانتهای بیماری‌زای دیگر نیز هم به عنوان درمان منفرد و هم در ترکیب با سایر داروهای تعدیل‌کننده و برای نوزادان ۴ ماهه با واریانتهای گیتینگ استفاده می‌شود.

Ivacaftor از طریق غربالگری با توان بالای بیش از ۲۰۰۰۰۰ ترکیب شناسایی شد. مطالعات آزمایشگاهی در رده‌های سلولی و کشت‌های اولیه سلول‌های اپیتلیال برونش انسان (HBEs) نشان داد که ivacaftor عملکرد CFTR را تقویت می‌کند، که ترشح کلرید را بهبود می‌بخشد و هیدراتاسیون سطح راه هوایی و عملکرد مژگانی را در HBEهایی که G551D CFTR را بیان می‌کنند، بازیابی می‌کند. مکانیسم عمل قطعی برای ایواکافتور تاکنون مبهم باقی مانده است. با این حال، شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد یک مکانیسم منحصر به فرد وابسته به فسفوریلاسیون احتمال باز شدن کانال را افزایش می‌دهد. در سال ۲۰۱۹، میکروسکوپ کرایو الکترونی یک محل اتصال ivacaftor را در ناحیه گذر غشایی CFTR نشان داد.



توجهی ۵ امتیاز در شرکت کنندگان ۱۸ ساله یا بالاتر بهبود یافته است، اما این در افراد ۶ تا ۱۱ ساله آشکار نیست. یک مطالعه گسترش برچسب باز بهبود قابل توجهی را در ۵.۵ ppFEV1 نسبت به سطح پایه در بیمارانی که ایواکافتور بعد از یک دوره شستشو مصرف می‌کردند نشان داد.

Ivacaftor در حال حاضر توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) برای بیماران بالای ۴ ماه که هتروزایگوت هستند برای ۹ واریانت گیتینگ و R117H تایید شده است. داده‌های ۲۴ هفته‌ای مطالعه ایمنی برچسب باز (ARRIVAL) نمایه ایمنی مشابهی با آنچه در کودکان بزرگ‌تر و بزرگسالان مشاهده می‌شود نشان داد. در سال ۲۰۲۱، مجوز ivacaftor در بریتانیا به تعدادی از واریانت دیگر با "پیامدهای بالینی متفاوت" تا حدی به عنوان پاسخی به همه‌گیری COVID-19 گسترش یافت.

درمان‌های ترکیبی **Corrector و Potentiator** در ترکیب با Lumacaftor/Ivacaftor Lumacaftor اولین اصلاح کننده CFTR بود که مجوز استفاده بالینی توسط FDA دریافت کرد. از طریق غربالگری با توان بالای کوچک-مولکول‌ها با هدف افزایش انتقال کلرید در سلول‌های بیان کننده F508del CFTR شناسایی شد. مطالعات اولیه *in vitro* امیدوارکننده بود و افزایش چهار برابری در انتقال کلرید را نشان داد. یک کارآزمایی بالینی بعدی فاز ۲ باعث کاهش متوسط در کلرید عرق شد و اگرچه به اندازه کافی برای ارزیابی نتایج بالینی قدرت نداشت، متأسفانه همانطور که توسط داده‌های آزمایشگاهی پیشنهاد شده بود در نتایج عملکرد ریه عمل نکرد.

#### Tezacaftor/Ivacaftor (Symkevi™)

با در نظر گرفتن اثر ترکیبی تاشو CFTR غیرطبیعی و رسانایی مشهود در F508del، ترکیب هر دو corrector و potentiator یک استراتژی امیدوارکننده برای رفع هر دو نقص به نظر می‌رسد. کارآزمایی‌های بالینی اولیه نشان داد که ترکیب لوماکافتور/ایواکافتور هم کلرید عرق و هم عملکرد ریه را در بیماران هموزیگوت F508del بهبود می‌بخشد. در سال ۲۰۱۵، نتایج حاصل از دو RCT گروه موازی فاز ۳، بهبود متوسطی را در عملکرد ریه در گروه ivacaftor/

lumacaftor نشان داد. ppFEV1 مطلق در طول دوره مطالعه ۲۴ هفته ای ۴-۲.۴ امتیاز افزایش یافت. کاهش در تشدید ریوی نیز مشاهده شد (۳۰٪ برای ۶۰۰ میلی گرم یک بار در روز و ۳۹٪ برای ۴۰۰ میلی گرم دو بار در روز). عوارض جانبی گزارش شده بیشتر در گروه درمان، ماهیت تنفسی داشتند، از جمله اغلب تنگی قفسه سینه (۱۰.۸٪) و تنگی نفس (۱۴.۹٪).

پس از آن، مطالعات فاز ۳ در یک جمعیت جوان تر انجام شد. درمان ترکیبی Lumacaftor/ivacaftor در بیماران هموزیگوت F508del بین ۶ تا ۱۱ سال منجر به بهبود ppFEV1 مطلق ۲.۴ امتیاز در مقابل دارونما و کاهش قابل توجه کلرید عرق (۰.۸Mm/L-۲۰) شد. با توجه به عملکرد ریه نسبتاً حفظ شده در این جمعیت جوان، مقادیر شاخص کلیرانس ریه در کنار اسپرومتری سنتی، به عنوان نشانگر حساس تر آسیب اولیه ریه، اندازه‌گیری شد. تغییر مطلق در شاخص کلیرانس ریه ۰۹/۱- (۴۳/۱- تا -۷۵/۰) برای درمان در مقابل دارونما بود. میزان مشابهی از عوارض جانبی در مقایسه با کارآزمایی‌ها در جمعیت بزرگسال گزارش شد. مطالعه فاز ۳ lumacaftor/ivacaftor در کودکان هموزیگوت F508del بین ۲ تا ۵ سال داده‌های ایمنی قابل مقایسه و کاهش قابل توجهی در کلرید عرق را نشان داد.

#### Tezacaftor/Ivacaftor (Orkambi™)

Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi™) در حال حاضر برای استفاده در بریتانیا، اروپا، ایالات متحده و استرالیا برای افرادی که بالای ۲ سال سن دارند و F508del هموزیگوت هستند مجوز دارد.

Tezacaftor یک داروی corrector شبیه به lumacaftor است. اثربخشی قابل مقایسه ای دارد اما به طور قابل توجهی عوارض جانبی گزارش شده کمتری در مقایسه با lumacaftor/ivacaftor دارد که منجر به نرخ بالای قطع مصرف شده است. فاز ۳ RCT منتشر شده در سال ۲۰۱۷، اثربخشی و ایمنی درمان ترکیبی tezacaftor/ivacaftor را در مقابل دارونما در بیماران هموزیگوت F508del ۱۲ ساله و بالاتر ارزیابی کرد. افزایش ppFEV1 مطلق ۴.۰ امتیاز و کاهش ۳۵ درصدی تشدید ریوی در هر گروه درمان را گزارش کرد. میزان عوارض جانبی در هر دو گروه درمان و دارونما مشابه بود. نکته مهم، بر خلاف

در سال ۲۰۱۵، نتایج حاصل از دو RCT گروه موازی فاز ۳، بهبود متوسطی را در عملکرد ریه در گروه ivacaftor/

مختلف پیشنه‌های بود. چهار عامل شناسایی شدند که در آزمایش‌های بالینی و بالینی اولیه امیدوارکننده بودند. از این میان، ترکیبات VX-445 و VX-659 برای بررسی بیشتر بر اساس پروفایل‌های اثربخشی و عوارض جانبی انتخاب شدند.

تحقیقات آزمایشگاهی نشان داد که در هنگام استفاده در کنار tezacaftor/ivacaftor، هر دو ترکیب به طور قابل توجهی پردازش F508del CFTR و انتقال کلرید را در مقایسه با tezacaftor/ivacaftor به تنهایی بهبود بخشیدند. در بیماران، اثربخشی در افراد هموزیگوت و هتروزیگوت F508del نشان داده شد، از جمله افرادی که دارای جهش دوم با حداقل عملکرد هستند، همانطور که در زیر توضیح داده شده است.

آزمایشات بالینی فاز ۲ در دو گروه مجزا انجام شد. گروه اول، در بیماران هموزیگوت، امکان مقایسه درمان سه گانه را با یکی از دو درمان موثر فعلی تزاکافتور/ایواکافتور به تنهایی فراهم کرد. گروه دوم شامل بیماران هتروزیگوت با نوع دوم با حداقل عملکرد بود. از آنجایی که هیچ درمان فعلی تعدیل کننده CFTR برای این گروه از بیماران توصیه نمی شد، درمان سه گانه با دارونما مقایسه شد. در بیماران هموزیگوت، هر دو ترکیب بهبود قابل توجهی در ppFEV1 نشان دادند (VX-445: 11.0 و VX-659: 9.7 امتیاز افزایش می‌یابد). مهمتر از همه، بهبود قابل توجهی در ppFEV1 در گروه مطالعه هتروزیگوت نشان داده شد (VX-445: 13.8 و VX-659: 13.3 امتیاز افزایش می‌یابد). عوارض جانبی گزارش شده برای هر دو ترکیب تا حد زیادی خفیف یا متوسط بود.

نتایج کارآزمایی‌های بالینی بعدی فاز ۳ فراتر از انتظارات بود. در افراد هتروزیگوت که تحت درمان سه گانه VX-445 قرار گرفتند، در مقایسه با دارونما، ۱۳.۸ ppFEV1 امتیاز در هفته ۴ و ۱۴.۳ امتیاز در هفته ۲۴ بهبود یافت. به طور متوسط، میزان تشدید ریوی ۶۳ درصد کمتر بود، کلرید عرق ۴۱ میلی مول در لیتر و شاخص توده بدن ۱.۰۴ کیلوگرم بر متر مربع در طول دوره آزمایشی افزایش یافت.

نتایج همچنین در جمعیت هموزیگوت با افزایش ppFEV1 به میزان ۱۰ امتیاز و کاهش کلرید عرق ۴۵.۱ میلی مول در لیتر در ۴ هفته در مقایسه با

lumacaftor/ivacaftor هیچ افزایشی در عوارض تنفسی نامطلوب در گروه درمان مشاهده نشد. یک کارآزمایی بیشتر که به بررسی tezacaftor/ivacaftor در بیماران پرداخته بود که درمان با lumacaftor/ivacaftor را به دلیل عوارض جانبی تنفسی متوقف کرده بودند، از این یافته‌ها پشتیبانی کرد. در مقایسه با دارونما، میزان حوادث تنفسی با tezacaftor/ivacaftor افزایش پیدا نکرد و هیچ بیمار در کارآزمایی درمان را به دلیل حوادث تنفسی قطع نکرد.

به دنبال کارآزمایی‌های موفقیت‌آمیز در بیماران هموزیگوت F508del، یک RCT در بیماران هتروزیگوت با یک جهش F508del منفرد و یک جهش دوم مرتبط با عملکرد CFTR باقی‌مانده، تزاکافتور/ایواکافتور را بررسی کرد. مونوتراپی ایواکافتور (۴.۷) و تزاکافتور/ایواکافتور (۶.۸) با تفاوت کم اما قابل توجهی به نفع درمان ترکیبی است.

کارآزمایی‌های جدیدتر فاز ۳ که اثرات تزاکافتور/ایواکافتور را در افراد هتروزیگوت برای F508del بررسی می‌کنند و یک عملکرد حداقلی یا نوع دروازه‌ای را بررسی می‌کنند، علی‌رغم نمایه ایمنی مطلوب در هر دو مطالعه، بهبود قابل توجهی در عملکرد ریه نشان ندادند.

Tezacaftor/ivacaftor در حال حاضر برای استفاده در بیماران F508del هموزیگوت یا F508del هتروزیگوت با یک جهش عملکرد باقیمانده مجوز دارد. پس از آزمایشات فاز ۳ بعدی که ایمنی و اثربخشی را در گروه سنی جوان‌تر تأیید کرد، FDA و متعاقباً کمیسیون اروپا مجوز را برای کودکان ۶ سال و بالاتر تمدید کردند.

## "Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor" درمان

### سه گانه

در حالی که درمان ترکیبی دوگانه اثر بسیار قابل قبولی برای افراد مبتلا به F508del داشت، بهبود در کلرید عرق و عملکرد ریوی نسبتاً کم بود. علاوه بر این، حدود ۳۰٪ از افراد هتروزیگوت برای F508del و یک جهش با حداقل عملکرد به درمان تعدیل کننده موجود پاسخ ندادند. تلاش‌های مستمر برای بهبود پردازش و انتقال پروتئین CFTR F508del منجر به اضافه شدن یک corrector دوم CFTR شد. دلیل این امر بر اساس مشاهده اثرات هم افزایی correctorها با مکانیسم‌ها و محل‌های عمل



مطالعات مشاهده‌ای پس از صدور مجوز «real-world» ممکن است در واقع بهتر نشان‌دهنده جمعیت بیماران باشد که در غیر این صورت از آزمایش‌های بالینی حذف می‌شدند.

به عنوان اولین تعدیل‌کننده CFTR دارای مجوز، اکثر داده‌های منتشر شده در دنیای واقعی به درمان ivacaftor مربوط می‌شود. یک مرور سیستماتیک از ۵۷ مطالعه مشاهده‌ای، از جمله مطالعه بزرگ GOAL در ایالات متحده، تأثیر ivacaftor را در جمعیت بزرگسال و کودکان تا یک دوره ۵ ساله بررسی کرد و نشان داد که در اکثر موارد، میانگین تغییر مطلق در ppFEV1 از سطح پایه ۵ تا ۱۰ درصد افزایش یافته است. یک مطالعه طولی و تک مرکزی اخیر روی بزرگسالان مبتلا به G551D نشان داد که مزایای حاد ppFEV1 پایدار نبوده و در ۵ سال ppFEV1 به سطوح قبل از درمان در آن افراد کاهش یافته است. این با یافته‌های مطالعه GOAL آینده نگر چند مرکزی در بیماران G551D بیش از ۵.۵ سال مطابقت دارد، که همچنین نشان داد بزرگسالان مزایای پایدار بیشتری را در ppFEV1 نسبت به کودکان نشان دادند. همانطور که در مرور سیستماتیک بزرگتر نشان داده شده است، ممکن است که درمان ایواکافتور پیامدهای طولانی مدتی بر حفظ و نه افزایش مطلق عملکرد ریه داشته باشد، که در آن عملکرد ریه در گروه‌های تحت درمان با ایواکافتور در مقایسه با گروه‌ها تا ۵ سال بهتر حفظ می‌شود. که اصلاً هیچ درمان تعدیلی دریافت نکرده بود. قابل ذکر است، GOAL کاهش قابل توجهی در تشدید ریوی و عفونت با سودوموناس آئروژینوزا و گونه‌های آسپرژیلوس نشان داد. بهبود کیفیت زندگی در ۵.۵ سال ثابت شده است. در حال حاضر، پیامدهای تعدیل‌کننده‌ها بر بار کلی مراقبت از افراد مبتلا به CF نامشخص است. با این حال، پیش بینی می‌شود که این امر در آینده کاهش یابد. یکی از جنبه‌هایی که باید مشخص شود، تأثیر بر عملکرد برون ریز پانکراس و نیاز به PERT است. یک مطالعه اطفال روی ۲۸ کودک کاهش قابل توجهی در مصرف PERT پس از ۱ سال درمان با ایواکافتور نشان داد است، اما اطلاعات بیشتری در حال حاضر وجود ندارد و فقط به صورت انتزاعی منتشر شده است. مطالعات طولانی‌مدت در بریتانیا و ایالات متحده در مورد سایر

درمان دوگانه tezacaftor/ivacaftor چشمگیر بود. دوره مطالعه برای این بازو کاهش یافت زیرا کارآزمایی‌های قبلی در این جمعیت تأیید کرده بود که بهبودهایی که در ۴ هفته مشاهده می‌شد در هفته‌های ۲۴ و ۴۸ ادامه داشت. داده‌های ایمنی برای هر دو کارآزمایی با رویدادهای عمدتاً خفیف یا متوسط و سطوح مشابهی از رویدادهای گزارش شده در هر دو گروه دارونما و درمان، اطمینان بخش بود. تعداد بیشتری از شرکت کنندگان در بازوی درمان ترانس آمینازهای کبدی را افزایش داده بودند (۱۰.۹٪ در مقابل ۴٪).

VX-659 با نتایج دلگرم‌کننده به فاز ۳ آزمایش‌های پیش‌تر پیش رفت. با این حال، بر اساس داده‌های ایمنی و اثربخشی، VX-445 به عنوان یک ترکیب ارجح برای پیشبرد انتخاب شد و توسط Vertex Pharmaceuticals به عنوان elexacaftor به بازار عرضه شد.

بر اساس داده‌های فوق، FDA ترکیب سه گانه tezacaftor/ivacaftor/elexacaftor را برای استفاده در بیماران بالای ۱۲ سال با حداقل یک جهش F508del در اکتبر ۲۰۱۹، تنها ۲ ماه پس از استفاده، تأیید کرد. در زمان نگارش این مقاله، ژانویه ۲۰۲۲، FDA، آژانس نظارتی داروها و محصولات مراقبت بهداشتی بریتانیا و آژانس دارویی اروپا تأییدیه کودکان ۶ تا ۱۱ ساله را با حداقل یک جهش F508del یا واریانت‌های بیماری CFTR گسترش داده اند که پاسخ‌های آزمایشگاهی به درمان را نشان می‌دهد.

در سال ۲۰۲۱، فاز ۳ RCT بیماران ۱۲ ساله و بالاتر با ترکیبی از F508del و یک جهش گیتنگ یا F508del و یک جهش عملکرد باقیمانده نشان داد که tezacaftor/ivacaftor ppFEV1 را در بیماران که قبلاً ivacaftor یا tepe دریافت می‌کردند ۳.۵ امتیاز افزایش داد. ivacaftor در شروع کارآزمایی، با بهبود قابل توجهی در کلرید عرق اضافه شده است.

### تجربه «real-world» از درمان‌های تعدیل‌کننده

کارآزمایی‌های بالینی ذکر شده در بالا برای امکان‌پذیر ساختن دسترسی به درمان‌های تعدیل‌کننده حیاتی بوده‌اند. با این حال، چنین کارآزمایی‌ها جمعیت نسبتاً پایداری را نشان می‌دهند که از معیارهای دقیق ورود و خروج انتخاب شده‌اند. داده‌های به دست آمده از

که فراوانی عوارض جانبی گزارش شده با lumacaftor/ivacaftor در مقایسه با سایر تعدیل کننده ها وجود دارد که در افراد مبتلا به بیماری شدید ریوی بارزتر است. اینها عمدتاً ماهیت تنفسی دارند و شامل علائم تنگی نفس و سفتی قفسه سینه هستند که اغلب در شروع درمان رخ می دهند اما در ۳۰٪ از بیماران منجر به قطع آن شده است. این اثرات با ivacaftor به تنهایی، یا با سایر ترکیبات تعدیل کننده دیده نشده است، که این فرض را ایجاد می کند که ممکن است برای lumacaftor خاص باشد. چندین استراتژی (از جمله کاهش دوز شروع و تجویز همزمان با برونش استنشاقی در بیماران مبتلا به بیماری شدید) برای به حداقل رساندن این اثرات استفاده شده است.

افزایش فشار خون در آزمایشات بالینی برای lumacaftor/ivacaftor و elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor گزارش شده است. سایر عوارض جانبی گزارش شده شامل اختلال آنزیم کبدی است که معمولاً گذرا است، سردرد و خستگی به طور خاص با لوماکافتور/ایواکافتور و راش با تمام ترکیبات تعدیل کننده موجود گزارش می شود، اما این اثرات به ندرت با توقف درمان همراه است. رویدادهای نادر مرتبط با همه تعدیل کننده ها شامل افزایش سطح کراتینین کیناز است که هم در کارآزمایی های بالینی و هم در مطالعات مبتنی بر جمعیت گزارش شده اند و ارتباطی با افزایش فعالیت بدنی نشان داده اند. آب مروراید همچنین به ندرت با درمان های تک درمانی ایواکافتور و درمان های لوماکافتور/ایواکافتور گزارش شده است و اساس راهنمایی در مورد غربالگری منظم چشم در ابتدا و سالانه برای افرادی که درمان می شوند تشکیل می دهد. ارتباط منفی تعدیل کننده های CFTR بر سلامت روان گزارش شده است، اما مکانیسم های دقیق این امر نامشخص است. توهامات بینایی، میگرن و اختلال خواب در تعداد کمی از افراد دریافت کننده تزاکافتور/ایواکافتور گزارش شده است و مواردی از افسردگی و اضطراب با لوماکافتور/ایواکافتور گزارش شده است. یک سری پرونده اخیر از شش بیمار دریافت کننده elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor از دست دادن حافظه کوتاه مدت، بی خوابی، "مه مغزی" و مشکل در یافتن کلمه از ۱ ماه پس از شروع درمان گزارش شده است. علائم با قطع درمان، کاهش دوز یا تعویض دوزهای صبح و عصر که

بیماری های مرتبط با CF نشان داده اند که اگرچه شیوع CFRD در گروه های تحت درمان با ایواکافتور و گروه های درمان نشده تا ۵ سال از شروع مطالعه افزایش می یابد، اما میزان این افزایش در گروه های تحت درمان با ایواکافتور کمتر است. گروه های درمان شده افراد تحت درمان با ایواکافتور نیز بهبودهایی در BMI، نرخ پایین تر بیماری استخوان/مفاصل، افسردگی و عوارض کبد صفراوی، با کاهش فراوانی پیوند اعضا در افراد مبتلا به بیماری شدید در مقایسه با گروه های درمان نشده در بریتانیا و ایالات متحده نشان داده اند. قابل ذکر است که درمان با ایواکافتور در افراد مبتلا به بیماری CF پیشرفته در بریتانیا و ایرلند، که بخشی از برنامه استفاده دلسوزانه بودند، پس از ۳ سال درمان با میزان مرگ و میر کمتری همراه بود.

تاثیر درمان لوماکافتور/ایواکافتور در یک مطالعه چند مرکزی بزرگ اخیر فرانسوی مورد ارزیابی قرار گرفت و نشان داد که اگرچه درمان با بهبود مداوم در ppFEV1، وضعیت تغذیه و الزامات آنتی بیوتیک های داخل وریدی همراه بود، هیچ بهبود قابل توجهی در HbA1c یا سطح ویتامین های محلول چربی وجود نداشت. هجده درصد از بیماران درمان را به دلیل عوارض جانبی عمدتاً تنفسی از جمله تنگی قفسه سینه و اسپاسم برونش قطع کردند که در افراد مبتلا به بیماری شدید آشکارتر بود (ppFEV1 < ۴۰٪).

اطلاعات مربوط به تأثیر دنیای واقعی elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor در حال حاضر به دلیل تأیید نسبتاً اخیر آن محدود است. نکته مهم، شواهدی مبنی بر فواید بالینی در افراد مبتلا به بیماری پیشرفته ریه وجود دارد، گروهی از بیمارانی که در آزمایش های بالینی شرکت نکرده اند، اما نیاز فوری به درمان های مؤثر وجود دارد. یک سری مورد از بیماران مبتلا به بیماری پیشرفته ریه که elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor را به عنوان بخشی از یک برنامه دسترسی مدیریت شده در ایرلند دریافت کردند، بهبود قابل توجهی در BMI، ppFEV1 و CFRD نشان دادند. توجه دقیق به تداخلات دارویی مهم بالینی، به ویژه پس از پیوند، به عنوان مثال، با مهارکننده های کلسینورین یا ضد قارچ های آزول مورد نیاز است. مطالعات پس از صدور مجوز همچنین نشان می دهد



correctorها و Amplifierها، همه واریانت‌های دیگر به جز آنهایی که mRNA در آنها تولید نمی‌شود، مرتبط هستند. اثرات مفید آن در مطالعات پیش بالینی نشان داده شده است و هنوز در کارآزمایی‌های بالینی مورد بررسی قرار نگرفته است.

#### سایر Potentiatorها و correctorها

Potentiatorهای دیگر در خط توسعه شامل تقویت‌کننده corrector navocafator و galicaftor (ABBV-2222) است که توسط AbbVie توسعه یافته‌اند. ABBV-2222 به تنهایی بهبود قابل توجهی در عملکرد ریه در آزمایشات بالینی فاز ۲ نشان نداد، اما به خوبی تحمل شد و در حال حاضر در ترکیب با ABBV-3067 تحت بررسی است. ABBV-119 یکی دیگر از تقویت‌کننده‌ها است، و فاز ۲ آزمایش‌های بیشتری برای ترکیب سه‌گانه ABBV-119/galicaftor/navocafator در حال انجام است.

#### درمان ژنتیکی

واضح است که از آنجایی که CF یک بیماری ژنتیکی است که توسط واریانت ژن CFTR ایجاد می‌شود، استراتژی‌هایی برای جایگزینی یا ترمیم این نقص ژنتیکی جذاب هستند. این رویکرد بالقوه درمانی ژن درمانی اخیراً برای افراد مبتلا به آتروفی عضلانی نخاعی در دسترس قرار گرفته است. با این حال، علی‌رغم تلاش‌های قابل توجه، ژن درمانی در CF با مشکلاتی در سرکوب پاسخ ایمنی میزبان و حفظ بیان ژن به چالش کشیده شده است. با این وجود، تلاش‌ها در حال انجام است و رویکردهای جایگزین از جمله استفاده از ناقل‌های مرتبط با آدنو و لنتی ویروسی و روش‌هایی برای تعمیر mRNA ژن CFTR معیوب در دست بررسی هستند. ویرایش ژن شامل فناوری‌های CRISPR/Cas-9 می‌تواند یک ژن عملکردی CFTR را در سلول‌های بیمار ادغام کند و نویدبخش درمان درمانی باشد. تحقیقات در حال انجام بدون شک شامل کاوش در مورد این است که چگونه چنین درمان‌هایی می‌توانند به طور موثر به اندام‌های چالش برانگیز آناتومیکی مانند ریه و اپیتلیوم راه هوایی ارائه شوند. روش دیگر، ممکن است در آینده امکان ویرایش سلول‌های پیش‌ساز اپیتلیال در شرایط خارج

بی‌خوابی عامل مهمی بود برطرف شد. برای تعیین اثرات بلندمدت درمان‌های تعدیل‌کننده بر سلامت روان، به‌ویژه در زمانی که سلامت روان بسیاری از افراد در طول همه‌گیری کووید-۱۹ آسیب دیده است، به کار بیشتری نیاز است.

واضح است که با افزایش تجربه بیشتر در مورد درمان‌های تعدیل‌کننده، نیاز قابل توجهی برای نظارت و گزارش عوارض جانبی که ممکن است در آینده ایجاد شود وجود دارد. این امر اهمیت همکاری نزدیک با همکاران داروخانه در تیم چند رشته‌ای CF را برای در نظر گرفتن استراتژی‌هایی برای کاهش عوارض جانبی و به حداقل رساندن تداخلات دارویی برجسته می‌کند. علاوه بر این، در حالی که پیشرفت‌های قابل توجه در BMI و تغذیه در بیماران مبتلا به بیماری شدید بسیار مورد استقبال قرار می‌گیرد، نقش متخصص تغذیه در مراقبت از CF برای مدیریت چالش‌های نوظهور افزایش وزن بیش از حد و چاقی به ویژه در کودکان و کسانی که بیماری پایدارتر دارند در حال تکامل است.

#### درمان در توسعه عوامل Read-Through

علیرغم توسعه موفقیت‌آمیز درمان تعدیل‌کننده CFTR برای بسیاری از افراد مبتلا به CF، رویکردهای متفاوتی برای هدف قرار دادن سایر کلاس‌های انواع CFTR مورد نیاز است. به طور خاص، انواع کلاس I ناشی از کدون‌های ختم زودرس (PTCs)، منجر به کوتاه شدن پروتئین CFTR ناکارآمد و یک فنوتیپ بالینی شدید می‌شود. رویکردهای درمانی این گونه‌ها شامل عوامل خواندنی است که تولید CFTR تمام‌قد را ترویج می‌کند. آتالورن یکی از این ترکیبات است که علیرغم نشان دادن وعده‌های اولیه، در آزمایشات بالینی بزرگتر فایده‌ای از خود نشان نداد. بررسی بالینی سایر عوامل خواندنی، از جمله ELX-02 (Eloxx Pharmaceuticals)، در حال حاضر در حال انجام است و نتایج آن در انتظار است.

#### Amplifiers

Amplifierها ترکیباتی هستند که mRNA CFTR را تثبیت کرده و میزان تولید پروتئین نابالغ CFTR را افزایش می‌دهند. آنها از طریق غربالگری با توان بالا شناسایی شدند و با انواع کلاس V یا در ترکیب با

از بدن و سپس بازگشت و پیوند سلول های اصلاح شده وجود داشته باشد. از طریق توسعه رونویسی تک سلولی مشخص شده است که زیرگروه های جداگانه سلول های اپیتلیال در راه هوایی وجود دارند و بیان متغیر CFTR دارند. به عنوان مثال، یونوسیت ها در تعداد کمی وجود دارند اما CFTR را بیان می کنند. درک بیشتر در این زمینه ممکن است نشان دهد که کدام نوع از سلول های اپیتلیال باید برای بیشترین سود بالینی مورد هدف قرار گیرند.

### بحث پایانی

توسعه درمان های تعدیل کننده CFTR موفقیت بزرگی در درمان CF بوده است. در زمان کشف ژن CFTR در سال ۱۹۸۹، میانگین امید به زندگی برای افراد مبتلا به CF به طور قابل توجهی کاهش یافت. تقریباً ۴۰ سال بعد، اکثر افراد مبتلا به CF اکنون واجد شرایط درمان با تعدیل کننده های CFTR هستند. این درمان ها در کارآزمایی های بالینی بسیار موثر بوده اند. مزایای بلندمدت هنوز مشخص نشده است، با این حال، مطالعات مشاهده ای پس از صدور مجوز، مزایای پایدار "real-world" را نشان می دهد. پیامدهای بار درمانی کلی نیز در حال بررسی هستند. به عنوان مثال، مطالعات SIMPLIFY و CFSTORM در حال بررسی خروج از درمان موکولیتیک نیولیزه هستند.

تنوع در پاسخ تعدیل کننده در افراد مبتلا به CF، علیرغم اشتراک ژنوتیپ CFTR یکسان، تشخیص داده می شود. علاوه بر این، RCT های بزرگ مقیاس برای بسیاری از واریانت های نادر بیماری را امکان پذیر نیستند. تعدادی از مدل های *ex vivo* ایجاد شده اند تا امکان آزمایش پاسخ فرد به تعدیل کننده های خاص را فراهم کنند، بنابراین امکان درمان هدفمند یا «ترانوستیک» مناسب را فراهم می کنند. سلول های اولیه اپیتلیال بینی انسان (HNEs) را می توان از مسواک زدن مخاط بینی به دست آورد. بسط مجدد برنامه ریزی شده مشروط HNE ها می تواند تعداد کشت های موجود برای بررسی *ex vivo* انتقال یون و پاسخ به تعدیل کننده ها را افزایش دهد. کشت های ارگانوئیدی نیز از نمونه برداری های روده و سلول های بینی و برونش جدا شده از افراد مبتلا به CF ایجاد شده اند که یک مدل سه بعدی ارائه می کنند که در آن تورم ناشی از فورسکولین (FIS) ارزیابی توان عملیاتی

بالتری از پاسخ به تعدیل کننده ها ارائه می کند. این مدل ها در برنامه های مقیاس بزرگ تر طراحی شده برای ارزیابی اثربخشی تعدیل کننده ها، به ویژه برای افراد مبتلا به واریانت نادرتر بیماری زای CFTR، یعنی در برنامه های HIT-CF اروپایی و برنامه های CFIT کانادا، استفاده شده اند. مدل های مشتق شده از بیمار ابزار «gold standard» برای کشف دارو در CF هستند، اما سایر سنجش های مبتنی بر خط سلولی برای پیشبرد تحقیقات مورد استفاده قرار گرفته اند. به طور خاص، سلول های تیروئید موش فیشر (FRT) که واریانت های CFTR را بیان می کنند، توسط FDA برای بررسی و تایید درمان تعدیل کننده برای افراد دارای واریانت نادر استفاده شده است. سلول های بنیادی پرتوان القایی (iPSCs) همچنین می توانند به انواع سلول های متعدد تمایز داده شوند و برای بررسی پاسخ های تعدیل کننده استفاده شوند.

با وجود جذب این مدل ها، شناخت محدودیت های آن ها، که شامل تغییرات خاص در تکنیک های کشت بین آزمایشگاه های تحقیقاتی و تنوع بین نمونه های سلولی مشتق شده از همان افراد است، مهم است. تداوم تنوع اپی ژنتیکی در سلول های کشت شده ناشی از قرار گرفتن در معرض عوامل محیطی خاص نیز ممکن است منجر به تغییرات در پاسخ های آزمایشگاهی شود.

### نتیجه

تفسیر سریع تعدیل کننده های CFTR از شناسایی آن ها با استفاده از مدل های آزمایشگاهی تا RCT های بزرگ و متعاقب آن استفاده گسترده بالینی آنها در بسیاری از کشورها، یک داستان موفقیت بزرگ در تحقیقات زیست پزشکی و پزشکی دقیق است. به طور خاص، ivacaftor و *exacaftor/tezacaftor/ivacaftor* به نظر می رسد که یک پیشرفت تحول دهنده بیماری در مراقبت از CF است که باعث بهبود کیفیت زندگی و سلامت ریه می شود که از نظر بالینی بسیار قابل توجه است. توجه به این نکته مهم است که نتایج پیگیری طولانی مدت هنوز در دسترس نیست، اما به نظر می رسد مزایای بالینی پایدار است.

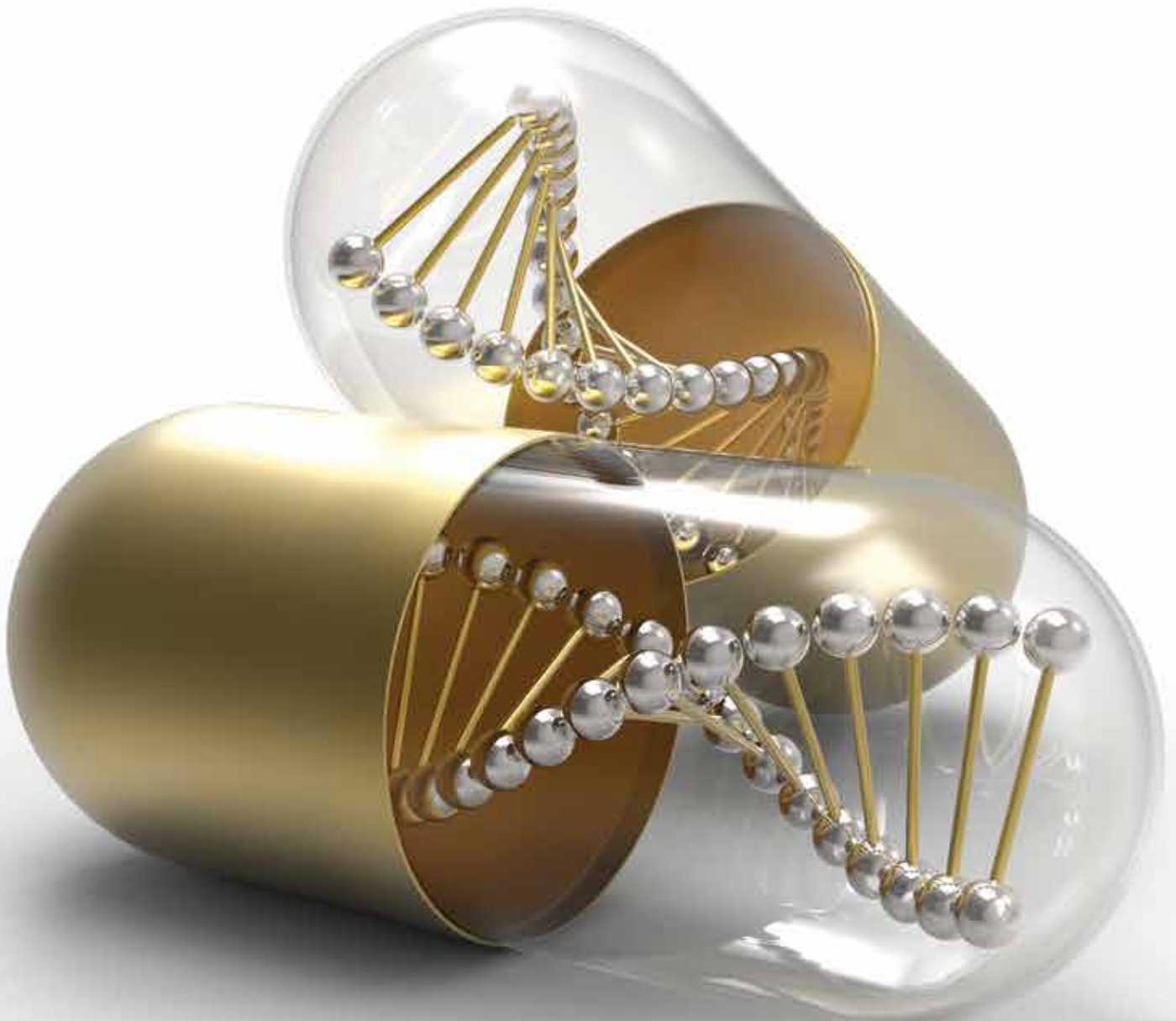
بسیار مهم است که حدود ۱۰٪ از افراد مبتلا به CF گزینه تعدیل کننده ندارند و برای این گروه، تحقیقات



**منبع:**

<https://www.dovepress.com/precision-medicine-based-on-cftr-genotype-for-people-with-cystic-fibro-peer-reviewed-fulltext-article-PGPM>

مداوم برای توسعه درمان ها، به عنوان مثال، در ویرایش ژن و سایر درمان های مبتنی بر ژن، برای این ۱۰٪ از دست رفته " حیاتی است. به همین ترتیب، هزینه بالای تعدیل کننده های CFTR یکی دیگر از مسائل مهمی است که دسترسی به این داروها را در برخی از سیستم های مراقبت های بهداشتی در سراسر جهان محدود کرده است. دسترسی عادلانه باید در اولویت باشد و هزینه ها باید با صرفه جویی در مراقبت های بهداشتی طولانی مدت جبران شود زیرا افراد مبتلا به CF سالم تر می مانند.





قیمت مناسب - ضمانت معتبر  
کارشناسی متغیر - صرفه جویی در هزینه ها  
تحت نظارت اداره کل تجهیزات پزشکی ایران



[www.BBox.ir](http://www.BBox.ir)



**بی باکس**

مرجع تخصصی نیازمندی های پزشکی

+98(021)88969528

 **bboxmedical**

# Real Time PCR Instrument


Made by Agilent USA

4 channels with the ability to upgrade to 6 channels

Feature	Description
<b>Excitation Source</b>	8 dye specific LEDs per optical module
<b>Detection Sources</b>	8 photodiodes
<b>Optical Cartridges</b>	SYBR/FAM HEX ROX CY3 CY5 ATTO425 6 slots, swappable optical modules
<b>Dye Selection</b>	Excitation and Emission
<b>Reaction Volume</b>	10 µL to 30 µL
<b>Chemistries Supported</b>	SYBR, Probe, HRM
<b>Thermal System</b>	Six Peltiers made from two ceramic plates with semi-conductor elements, 96-well
<b>Thermal System Temperature Range</b>	25.0 – 99.9°C Heating: 6.0°C/sec Cooling: 3.0°C/sec (Median), 2.5°C/sec (Average) Accuracy: ± 0.2°C or better at typical annealing, amplification, and denaturation temperatures
<b>Dynamic Range</b>	9
<b>Experiment Types</b>	Quantitative PCR with dye, Quantitative PCR with probe, Allele Discrimination with HRM, Allele Discrimination with probe, Comparative Quantitation, User Defined
<b>Uniformity</b>	± 0.4°C
<b>Data Acquisition Time</b>	<3 seconds for all
<b>Cq Uniformity</b>	Cq St Dev <0.20 at fast cycling (5s 95°C/10s 60°C)
<b>Electrical Power (input)</b>	100 – 240VAC, 50/60Hz, 1100VA
<b>Operating Environment</b>	20 – 30°C, 20 – 80% non-condensing humidity, 7500 feet, max altitude
<b>Weight</b>	50 lbs. (23 kg)
<b>Dimensions</b>	19.7" W x 18.1" D x 16.5" H (50cm x 46cm x 42cm)

Feature	Description
<b>Sample Containers</b>	96-well plates, strip tubes; 0.2 mL tubes
<b>Warranty</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1-year warranty is standard with the instrument</li> <li>• 5-year warranty and service packages available</li> </ul>
<b>Onboard Analytics</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Thermal, physical, interactive (sensors) tests</li> <li>• Extended: 125 performance points tested in 30 minutes</li> <li>• Start-up: 59 performance points tested in ~ 1 minute</li> <li>• Optional bypass of both features</li> </ul>
<b>Services (upon request)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Installation and familiarization</li> <li>• Standard and Enhanced Preventative Maintenance</li> <li>• Additional year warranty (+1 increments, up to 5 years coverage)</li> <li>• Return-to-Agilent Instrument Exchange Program</li> <li>• Thermal block verification</li> </ul>
<b>Operating System</b>	• Windows 7 and 10
<b>MS Office Compatibility</b>	• Microsoft 2010 and 2013 compatible
<b>Run Modes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stand alone</li> <li>• PC connected</li> <li>• LAN connected to PC (more than 20 instruments can be connected and monitored remotely)</li> <li>• USB connected, external devices</li> </ul>
<b>Software</b>	Free software including LIMS connectivity
<b>Optical Module Calibration and Cleaning</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• All channels can be tested and calibrated</li> <li>• All attributes of optical channels are calibrated at the factory – LED light output, light path, mirror, and photodiode</li> <li>• Optical modules can be cleaned in lab without Agilent technician or sending back to factory</li> </ul>
<b>Selected Applications</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Quantitative and qualitative gene expression analysis</li> <li>• miRNA analysis</li> <li>• Genetic mapping</li> <li>• Genetic fingerprinting</li> <li>• NGS library quantification</li> <li>• 2-6 channel multiplex ability</li> <li>• HRM analysis (including genotyping, mutational analysis, and class IV SNP detection)</li> <li>• Pathogen quantification</li> </ul>

For more information contact us

 + 98(21)88985291-3



## This Number articles

Genetics and genomics of arrhythmic risk: current and future strategies to prevent sudden cardiac death .....	6
Variation of Genomic Sites Associated with Severe Covid-19 Across Populations: Global and National Patterns .....	18
Idiopathic Symptoms Resolved by Pharmacogenomics-Enriched Comprehensive Medication Management: A Case Report.....	28
Association of differential expression of immunoregulatory molecules and presence of targetable mutations may inform rational design of clinical trials .....	34
Precision Medicine Based on CFTR Genotype for People with Cystic Fibrosis.....	42



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](mailto: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 / 3 year / No.10 / 150000 Rials / 2022 Winter/ ISSN 2676 -7236



Your Genome Affects The Way You Respond to Drugs.

