

نشریه فارماکوژنومیک

وفناوری‌های
امیکس



فصلنامه پزشکی/سال پنجم/شماره هفدهم/قیمت: ۵۰۰۰۰ ریال/پاییز ۱۴۰۲/شماره شاپا ۷۲۳۶-۲۶۷۶



ژنوم شما بر نحوه پاسخگویی به داروها مؤثر است.



صاحب امتیاز:

شرکت دانش بنیان گروه توسعه فناوری آمیتیس ژن

مدیر مسئول: دکتر فرناز اقبال پور

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

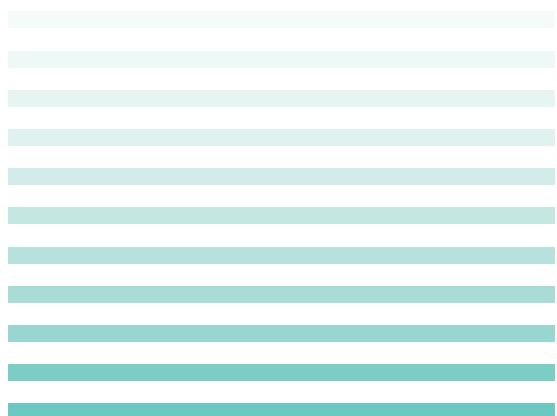
اعضای هیئت تحریریه در کارگروه ها (به ترتیب حروف الفبا):
دکتر محمدرضا اکبری، دکتر ملیحه انتظاری،
دکتر ناصر پارسا، دکتر سلام حیدری نژاد،
دکتر عادل حیدری نژاد، دکتر علی اصغر رحیمی،
دکتر رضا رفوگران، دکتر ندا سرای گرد افشاری،
دکتر حسن سعادت، دکتر رضا شیرکوهی،
دکتر محمدعلی صارمی، دکتر جمشید مولایی،
دکتر بهار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

شماره تماس: ۰۲۱)۸۸۹۸۵۲۹۳

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

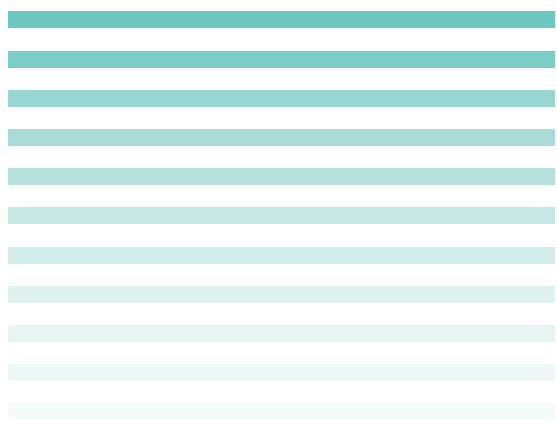
وب سایت: WWW.PGOTjournal.com

ایمیل: info@PGOTJournal.com



فهرست مطالب:

۴	مشارکت فارماکولوژیست‌های بالینی در پزشکی دقیق: فرصتی برای بهبود مراقبت‌های بهداشتی.....
۱۶	استفاده از توالی‌یابی long-read برای روشن کردن پیچیدگی‌های فارماکوژنومیک.....
۲۴	استفاده از NOX66 به تنهایی و در ترکیب با کربوپلاتین در درمان تومورهای جامد مقاوم به درمان.....
۳۶	مدل سازی فارماکوکینتیک برای پیش‌بینی خطر سمیت گوش در درمان داخل وریدی توبرامایسین در فیبروز کیستیک.....
۴۸	داروسازی In Silico برای استفاده در پزشکی دقیق مبتنی بر شواهد.....



مشارکت فارماکولوژیست های بالینی در پزشکی دقیق: فرصتی برای بهبود مراقبت های بهداشتی

مقدمه

در دسترس بودن بیشتر داروها و روش های درمانی منجر به افزایش تدریجی شیوع پلی فارماسی شده است که بسته به جمعیت های مورد مطالعه از بین ۱۰ تا ۹۰ درصد متغیر است. پذیرش بدون برنامه ریزی در بیمارستان یا پذیرش مجدد بیماران، با تداخل دارو در ۴۹٪ موارد یحتمل است.

امروزه برای مقابله با این وضعیت باید هزینه های اقتصادی و اجتماعی مهمی متحمل شد. بنابراین، تلاش های قابل توجهی برای اصلاح استراتژی های درمانی شخصی، دقیق، پیش بینی کننده و مشارکتی انجام می شود که می توانند به طور سیستماتیک به عنوان پزشکی دقیق یا شخصی سازی شده (PM) تعریف شوند.

این سناریوی جدید به عنوان روشی نوآورانه برای رفتار با شهروندان با ترکیب تمام فناوری های بهداشتی موجود امروز در حال ظهور است. در نتیجه، از طریق استفاده از سیستم های هوش مصنوعی برای پردازش همزمان داده های تحقیقات بالینی، تصویربرداری تشخیصی، استفاده از نشانگرهای زیستی و تجزیه و تحلیل ژنوم، در آینده مدیریت دقیق تر شرایط پاتولوژیک و همچنین شناسایی پتانسیل عوامل خطر یک درمان خاص آسان تر خواهد بود.

نقطه عطفی در این استراتژی جدید جهانی در سال ۲۰۱۵ توسط باراک اوباما، رئیس جمهور سابق ایالات متحده، با عنوان «همه ایالات متحده» تعیین شد. هدف این اقدام با بودجه دولت ثبت حداقل ۱ میلیون بیمار در یک برنامه فشرده PM بود، در حالی که موضع قوی تر و واضح تری در اتحادیه اروپا (EU) اتخاذ شد، جایی که شورای اروپا نتیجه گیری در مورد نخست وزیر از



غزل فجری^۱

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



بالینی / روش‌ها یا فارماکولوژی، بالینی/سازمان و تجویز یا فارماکولوژی، استانداردهای بالینی یا فارماکولوژی، بالینی/آمار و داده‌های عددی یا فارماکولوژی، بالینی/ روندها یا فارماکولوژی بالینی، پزشکی دقیق یا پزشکی دقیق/سازمان و مدیریت. همین تحقیق با استفاده از Google Scholar انجام شد.

معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: مطالعه وضعیت PM یا پزشکی شخصی را در زمینه بهینه‌سازی سازمان و اداره سلامت و ایمنی درمان، بهینه‌سازی هزینه‌ها و بودجه بیمارستان بررسی کرد. این مطالعه رابطه آینده‌نگر یا موجود همکاری بین چهره‌های مختلف متخصصان سلامت در زمینه‌های CP و PM را بررسی کرد. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: عدم رعایت ۲ معیار ورود ذکر شده. مقاله‌هایی که متن کامل آن‌ها به دلیل اینکه چکیده مقاله و/یا پوستر منتشر شده، انگلیسی نبودن یا ادبیات خاکستری بودند، در دسترس نبود.

آنالیز داده‌ها

عناوین و چکیده‌ها توسط نویسنده اول غربالگری شدند و مطالعاتی که برای متن کامل شناسایی و بر اساس معیارهای ورود انتخاب شدند، توسط داور دو و داور سوم تأیید شد. هر مطالعه مورد آنالیز قرار گرفت و خلاصه‌ای از یافته‌ها نوشته شد. نتایج این فرآیند بررسی مقایسه شد و هر گونه اختلاف پس از بحث با اجماع حل شد.

نتایج

شناسایی و انتخاب مطالعات

انتخاب مقالات و استراتژی تحقیق با معیارهای ورود و خروج در شکل ۱ نشان داده شده است. ما در مجموع ۵۳۵ مقاله بررسی شده را در پایگاه‌های الکترونیکی شناسایی کردیم، که محدودیتی را در تاریخ انتشار تا محدوده ۱۰ ساله تعیین کردیم. با استفاده از Google Scholar به عنوان یک موتور تحقیقاتی، ۱۶۵ رکورد اضافی برای مجموع ۷۰۰ رکورد بازایی کردیم. حذف موارد تکراری رکوردها را به ۶۸۲ کاهش داد. پس از غربالگری، تعداد مقالات تمام متنی که برای واجد شرایط بودن ارزیابی شدند، ۱۶۷ مقاله بود. در نهایت، با اعمال تمام معیارهای ورود/خروج، تعداد متن‌های کامل واجد شرایط برای پروژه ۴۴ مورد بود (شکل ۱).

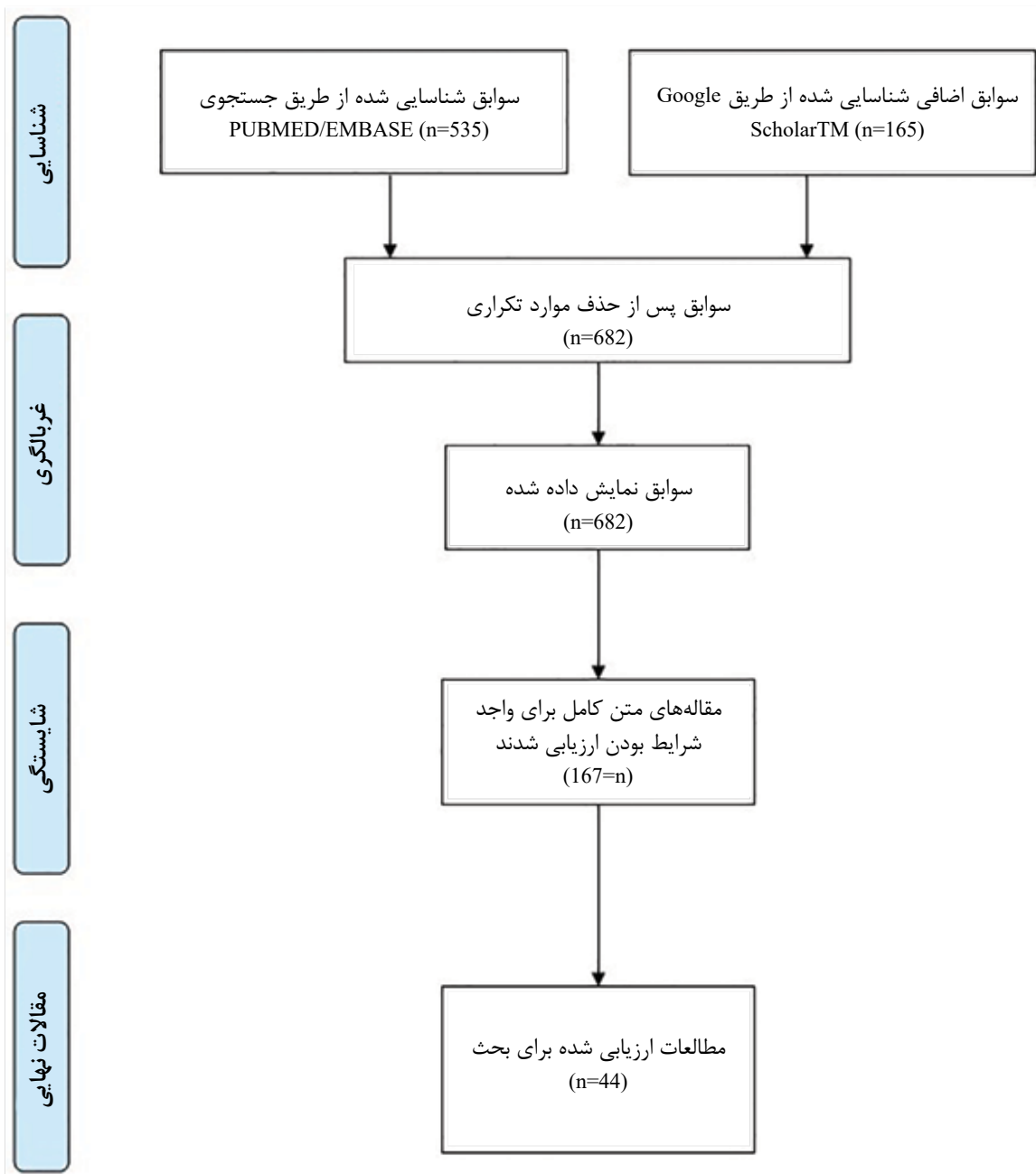
کشورهای عضو اتحادیه اروپا و کمیسیون اتحادیه اروپا دعوت می‌کند تا با توسعه سیاست‌های بیمار محور از جمله توانمندسازی بیمار و ادغام دیدگاه‌های بیمار در توسعه فرآیندهای تنظیمی، با همکاری بیمار، در صورت لزوم، طبق مقررات ملی، از دسترسی به پزشکی شخصی شده از نظر بالینی مؤثر و پایدار سازمان‌ها و سایر ذینفعان مربوطه را حمایت کنند و همچنین با در نظر گرفتن پزشکی شخصی سازی شده در چارچوب گسترده‌تر برای آینده امکان همکاری پایدار اتحادیه اروپا در مورد ایمنی بیمار و کیفیت مراقبت را فراهم کنند.

اتخاذ شیوه‌های PM در بیمارستان‌ها مستلزم تعامل رشته‌های مختلف پزشکی از جمله فارماکولوژی بالینی (CP) است. کالج آمریکایی فارماکولوژی بالینی (CP) را به عنوان ترویج استفاده منطقی از داروها در انسان با مطالعه اثر ترمیمی آنها، تقویت اثر داروها و کاهش عوارض جانبی آنها تعریف می‌کند. بنابراین، از این منظر، فارماکولوژیست‌های بالینی از طریق تحقیق، توسعه و تنظیم داروها، شکاف بین علم و عمل پزشکی را پر می‌کنند. CP استفاده بهینه از داروها را با اعمال مفاد فارماکوترپایی شخصی شده، با در نظر گرفتن عواملی که بر تنوع فردی پاسخ به دارو تأثیر می‌گذارند، دنبال می‌کند. برای توسعه حیاتی پروتکل‌های PM آینده اساسی و ضروری هستند و بخش مهمی از پیوند بین حوزه CP و حوزه PM را نشان می‌دهند.

هدف از این مطالعه بررسی ادبیات PM (همچنین به عنوان پزشکی شخصی شناخته می‌شود) برای ارائه دیدگاهی برای CP بود.

روش

مروری بر ادبیات بر اساس موارد گزارش ترجیحی برای مرورهای سیستماتیک و بیانیه متاآنالیز، از طریق مشاوره الکترونیکی از ۲ پایگاه داده PubMed/Medline و Embase، از طریق تحقیقات دستی با در نظر گرفتن ادبیات بررسی شده مانند مطالعات مشاهده‌ای، بررسی انجام شد. مقاله‌های پژوهشی اصلی، نظرات، بررسی‌های کوتاه، و مقالات نظری منتشر شده به زبان انگلیسی بین سال‌های ۲۰۱۰ تا فوریه ۲۰۲۰، با ترکیبی از عناوین عنوان‌های پزشکی زیر: فارماکولوژی، بالینی/اقتصادی یا فارماکولوژی، بالینی/قانون‌گذاری و فقه یا فارماکولوژی،



شکل ۱. موارد گزارش برگزیده برای مروره‌های سیستماتیک و متاآنالیز نمودار جریان بیانیه جستجوی ادبیات و استراتژی گنجاندن برای مقالات موجود در بررسی مروری.



جدول ۱. مقالات منتخب، سال انتشار، طراحی، موضوعات مرتبط و نتایج مطالعات موجود در بررسی.

موضوعات و نتایج مرتبط			
بار فعلی ADRها از طریق تجزیه و تحلیل آینده نگر از همه پذیرش در بیمارستان. نتیجه: شیوع پذیرش به دلیل ADR، مدت اقامت، اجتناب پذیری و نتیجه	مشاهده آینده نگر	2004	Pirmohamed M, et al3
بروز، شدت، قابلیت پیشگیری و بهبود AE موثر بر بیماران پس از ترخیص از بیمارستان و توسعه استراتژی‌هایی برای بهبود ایمنی بیمار	گروه آینده نگر	2003	Forster AJ4
مطالعه از یک کارآزمایی ۶ ماهه، آینده نگر، تصادفی، گروه موازی، برچسب باز برای ارزیابی اثر یک مداخله بر میزان بستری مجدد مرتبط با مشکلات مربوط به مواد مخدر در بزرگسالان مسن تر	فرعی	2013	Bonnet ZD, et al5
چگونه PM در عمل علمی با استفاده از کلمات کلیدی پزشکی فردی، پزشکی فردی، پزشکی شخصی و پزشکی شخصی استفاده می‌شود.	بررسی سیستماتیک	2013	Schleiden S, et al.6
PM و جامعه ذینفعان در زمینه مراقبت بالینی و ابزارها و اطلاعات مورد استفاده برای ارائه نتایج بهبود یافته بیمار را بهینه می‌کنند.	بررسی روایت	2018	Ginsburg GS, et al11
حوزه‌های نوید نشان داده شده توسط PM، بحث در مورد محدودیت‌های هر یک از این مناطق از منظر سلامت جمعیت، و چگونگی نزدیک شدن به PM به شیوه‌ای که با اهداف اصلی سلامت عمومی همخوانی داشته باشد.	مرور	2018	Ramaswami R, et al12
نویسندگان توسعه پیش بالینی، مطالعات بالینی اخیر و جهت گیری‌های آتی لاروترکتینیب را در بیماران مبتلا به تومورهای فیوژن مثبت NTRK با رویکردهای جدید PM برجسته می‌کنند.	مرور	2019	Bhangoo MS, et al13
درمان‌های سیستمیک به احتمال زیاد در عمل بالینی و ابزارهای تشخیصی که راه را برای توسعه PM هموار کرده‌اند، تأثیر می‌گذارند.	مرور	2019	Pagliuca M, et al.14
آخرین آنتی بادی‌های مونوکلونال که پیشرفت‌های انجام شده با این آنتی بادی‌ها و سایر آنتی بادی‌ها را مستند می‌کند برای تماشای در قسمت بعدی سری مقالات	مرور	2019	Kaplon H, et al15
چالش‌ها و فرصت‌های انجام کارآزمایی‌های بالینی در انکولوژی دقیق و PM با هوش مصنوعی و همکاری ارائه دهندگان مراقبت‌های بهداشتی با شرکت‌های دارویی و بیوتکنیکی، سازمان‌های علمی و سازمان‌های نظارتی دولتی	مرور	2019	European Medicines Agency16
اجرای PM و زیرساخت بیوانفورماتیک برای حمایت از بهینه‌سازی انتخاب درمان هوش مصنوعی، استفاده دقیق از داده‌های توالی را برای انجام تجزیه و تحلیل الگوریتم با نقش مهمی در درمان سرطان تسهیل می‌کند.	تفسیر تخصصی	2018	Fountzilias E, et al17

جدول ۱. مقالات منتخب، سال انتشار، طراحی، موضوعات مرتبط و نتایج مطالعات موجود در بررسی.

موضوعات و نتایج مرتبط			
بررسی وضعیت فعلی برنامه‌های کاربردی هوش مصنوعی در مراقبت‌های بهداشتی و بحث در مورد آینده آن در برنامه‌های کاربردی PM	نظر سنجی	2017	Jiang F, et al18
مقاله را مرور کنید تا موارد استفاده دقیق از سلامت عمومی و PM را که داده‌های بزرگ دارای ارزش افزوده هستند، شناسایی کنید، طبقه‌های ارزشی را که داده‌های بزرگ ممکن است به ارمغان بیاورند، و خطرات ذاتی استفاده از داده‌های بزرگ در تلاش‌های بهداشت عمومی دقیق را مشخص کنید.	مرور	2018	Dolley S19
بررسی چالش‌ها و فرصت‌هایی که طرح‌های کارآزمایی PM نوآورانه ممکن است برای فرآیند تولید داروی کارآمدتر فراهم کنند، که در نهایت ممکن است به اطمینان حاصل شود که PM برای بیماران به واقعیت تبدیل می‌شود طرح‌های کارآزمایی بالینی جدید به بهینه‌سازی توسعه اولیه دارو کمک می‌کنند.	مرور	2019	Garralda E, et al20
تمرکز بر مسائل مهم در طراحی و اجرای آزمایش‌های بالینی فاز اول PM در انکولوژی	تمرکز	2017	Weber JS, et al21
مفاهیم فعلی در فاز اول کارآزمایی‌های بالینی، برجسته کردن مسائل و فرصت‌ها برای بهبود معنی‌داری آنها، چالش خاصی در مورد چگونگی طراحی آزمایش‌های ترکیبی با تمرکز بر پتانسیل PM تطبیقی جدید و طرح‌های مبتنی بر مدل بررسی شده است.	بررسی اجمالی	2017	Harrington JA, et al22
جایجایی دارو به عنوان یک استراتژی شامل اکتشاف داروهایی است که قبلاً برای درمان سایر بیماری‌ها تأیید شده اند و/یا اهداف آنها قبلاً کشف شده است.	مرور	2011	Padhy BM, et al23
نمونه‌هایی از نقاط کور متقاطع در رشته‌های فارماکولوژی کمی و علوم ترجمه و ارائه یک نقشه راه با هدف ارتقاء کالیبر تحقیقات فارماکودینامیک بالینی در توسعه درمان‌های سرطان شناسی	مرور	2017	Vicini P, et al24
دیدگاه در مورد رویکرد «کم شروع کن، آهسته برو» و لزوم تجویز منعطف، فردی و PM	نظر	2001	Reinhardt D25
آزمایش‌های کنترل‌شده PM برای ضعیف‌ترین افراد مسن‌تر لازم است تا شواهد قوی‌تری در مورد مزایای استراتژی‌های درمانی مختلف مانند فشار خون شریانی و به‌ویژه فشار خون سیستولیک، که دائماً در سراسر جهان در حال افزایش است، به دست آورند.	مرور	2019	Benetos A, et al26
فنوتیپ‌های مختلف آسم، شخصی‌سازی تشخیص بیمار، درمان‌های بیولوژیکی، آموزش بیمار و رویکردی جدید به پزشکی درمانی در سال‌های آینده برای PM، با تمرکز بر افراد در معرض خطر	مرور	2017	Guilleminault L, et al27
فناوری اطلاعات و تلاش‌ها برای تبدیل تجربه مراقبت‌های بهداشتی به استفاده مثبت‌تر از یک سیستم تحویل و زنجیره تامین عمدتاً بدون تغییر	نظر	2018	Vogenberg FR, et al28



جدول ۱. مقالات منتخب، سال انتشار، طراحی، موضوعات مرتبط و نتایج مطالعات موجود در بررسی.

موضوعات و نتایج مرتبط			
ADRها به عنوان یک مسئله بالینی مهم	متآنالیز	1998	Lazarou J, et al29
نقش‌های فارماکولوژی بالینی در مراقبت‌های بهداشتی، آموزشی و پژوهشی توسط نمایندگان اتحادیه بین‌المللی فارماکولوژی پایه و بالینی، WHO و CIOMS تنظیم و ویرایش شد.	مقاله وضعیت	2012	Clinical Pharmacology WHO Position Paper30
مطالعه برای شناسایی شایع‌ترین داروها و عوارض جانبی مرتبط در بیماران نوجوان در تلاش برای اولویت بندی تلاش‌های مشاوره فارماکولوژی بالینی برای بیمارستان‌هایی که به دنبال بهبود ایمنی بیمار هستند.	مقاله پژوهشی	2018	Eugene AR, et al31
روش‌ها و بهبود خدمات بیمارستانی و استانداردها در رتبه بندی آنها	مرور	2017	Harder B, et al32
تجربه در یکپارچه‌سازی آزمایشات فارماکوژنتیک و امکان اجرای آنها در عمل بالینی در یک سیستم سلامت ملی	گزارش	2018	Borobia AM, et al33
بررسی اجمالی آزمایشات فارماکوژنومیک پیشگیرانه برای پیشگیری از ADR و تأثیر بر نتایج و مقرون به صرفه بودن بیمار	بررسی اجمالی	2017	Van der Wouden CH, et al34
نامه‌ای برای حمایت از آینده فارماکولوژی بالینی به عنوان یک تخصص دقیق در مورد مکانیسم اثر داروها، دوز-پاسخ، AEs، وضعیت، و همچنین دانش استفاده از آنها در عمل پزشکی	نامه به سردبیر	2006	Breckenridge A, et al35
اولویت کار با یکدیگر برای رسیدگی به استفاده نامناسب از دارو در دهه آینده، برای اطمینان از ایجاد سیستم‌های کیفی، اقتصادی و سیاسی برای بهبود ایمنی دارو برای بیماران	گزارش	2012	Responsible Use of Medicines Report36
PM به عنوان یک مفهوم جدید امیدوار کننده برای مقابله با چالش‌های سلامت و سیستم‌های بهداشتی	مرور	2017	Nimmegern E, et al37
اجرای فرآیند توسعه را هدایت می‌کند تا بینشی برای اولویت بندی توسعه منابع آینده فراهم کند و از ارزش تلاش‌های مشترک برای ایجاد منابع برای اجرای ژنومیک/PM حمایت کند.	نظر	2017	Rosenman MB, et al38
مفهوم توسعه مبتنی بر فرضیه یا مبتنی بر مشاهده کاربرد درمانی در استفاده مجدد از دارو و PM	مرور	2015	Oprea TI, et al39
ابزار استفاده از داده‌های ژنومی انباشته شده برای تسریع و تسهیل مکان یابی دارو برای بیماری‌های نادر	تمرکز	2018	Delavan B, et al40
وضعیت فعلی تحقیقات در تغییر موقعیت PM/دارو، با تمرکز بر تلاش‌های اخیر در مقیاس بزرگ برای یافتن سیستماتیک نامزدهای تغییر موقعیت و روشن کردن مکانیسم‌های بیماری فردی در سرطان	مرور	2012	Li YY, et al41

جدول ۱. مقالات منتخب، سال انتشار، طراحی، موضوعات مرتبط و نتایج مطالعات موجود در بررسی.

موضوعات و نتایج مرتبط			
جایجایی دارو به عنوان یک رویکرد منطقی، شامل تمرکز بین رشته‌ای بر روشن کردن مکانیسم‌های بیماری و عوامل درمانی هدفمند	مرور	2009	Tobinick EL42
این مقاله دقیق‌ترین و معتبرترین مطالعه هزینه‌های تحقیق و توسعه را جدا می‌کند تا نشان دهد که چگونه برآوردهای بالایی توسط اقتصاددانان مورد حمایت صنعت ایجاد شده است، و نشان می‌دهد که هزینه‌های واقعی چقدر ممکن است کمتر باشد.	مقاله پژوهشی	2011	Light DW, et al43
جایجایی محصولات دارویی که انحصار محصول موثر و طولانی مدت را فراهم می‌کند، حتی در مواردی که API اصلی، و فرمولاسیون، نشانه‌ها و روش‌های استفاده اصلی غیرقانونی هستند.	مرور	2011	Smith RB44
قیمت گذاری داروهای هدفمند همچنان یکی از زمینه‌های اصلی بحث در اقتصاد مراقبت‌های بهداشتی است. در این مقاله، نویسندگان عوامل مختلف مؤثر بر تصمیم‌گیری‌های قیمت‌گذاری را مورد بحث قرار می‌دهند و روندهای اقتصادی در حال تحول در PM را در نظر می‌گیرند.	مرور	2018	Tiriveedhi V, et al45
مقاله پژوهشی در مورد تنظیم فهرستی از چالش‌های رایج از طریق یک سری بحث‌های گروهی، نظرسنجی و مصاحبه، و تشکیل اجلاس سراسری برای بحث در مورد راه حل‌های غلبه بر این چالش‌ها.	مقاله پژوهشی	2017	Pritchard DE, et al46
نامه‌ای به سردبیر که در آن نویسندگان فارماکولوژیست‌های بالینی و ضرورت ایفای نقش مهم‌تر در سیستم‌های مراقبت‌های بهداشتی را که خدمات آنها در دسترس است توصیف می‌کنند.	نامه به سردبیر	2016	Janković SM, et al47
چندین تفاوت قابل توجه در کشورهای اروپایی بین مدل‌های سازمانی خدمات CP در بیمارستان‌ها به دلیل قوانین فعلی اروپا وجود دارد	بررسی سیستماتیک	2018	Grisafi D, et al48
نیاز به به روز رسانی هر دو نشریه WHO با ارزیابی استفاده و تأثیر آنها، از جمله بینش‌ها و خواسته‌های جدید (تئوری) در مورد PM	مرور	2018	Brinkman DJ, et al49
بررسی برای شناسایی زمینه‌های اصلی که نیاز به توجه در PM دارند، افزایش تعداد متخصصان با تخصص لازم برای تفسیر درست پروفایل‌های ژنومیک بیماران خود، و چندین استراتژی که شامل اصلاحات برنامه درسی پزشکی، آموزش تخصصی و آموزش مداوم پزشک است.	مرور	2016	McGrath S, et al50

ADR=واکنش نامطلوب دارویی؛ AE=عوارض جانبی؛ هوش مصنوعی = هوش مصنوعی CIOMS؛ API=XXXXXX=شورای سازمان‌های بین‌المللی علوم پزشکی؛ CP=فارماکولوژی بالینی؛ PM؛ NTRK=XXXXXXX=پزشکی دقیق؛ WHO=سازمان بهداشت جهانی

ویژگی‌های مطالعات وارد شده

مشخصات اصلی مطالعات وارد شده در جدول ۱ ارائه شده است. بررسی سیستماتیک (n=۲)؛ متآنالیز (n=۱)؛ مقاله پژوهشی (n=۳)؛ مطالعه مشاهده‌ای (n=۳)؛ دیدگاه (n=۳)؛ تفسیر (n=۱)؛ حرف (n=۲)؛ مقاله موقعیت (n=۱)؛ گزارش (n=۲)؛ و تمرکز، نظرسنجی و نمای کلی (n=۵).

وضعیت فعلی PM یا پزشکی شخصی

مترادف‌هایی مانند دقیق یا شخصی‌سازی شده در استفاده از زبان و ادبیات فعلی برای توصیف مدلی یکسان برای ارائه مراقبت‌های بهداشتی ذکر شده است که به شدت به علم داده، سلامت دیجیتال و مدیریت تکامل بیماری متکی است. کمیسیون اروپا در سال ۲۰۱۶، از طریق گروه مشاوره Horizon ۲۰۲۰، پزشکی شخصی‌سازی شده را به‌عنوان یک مدل پزشکی که از توصیف فنوتیپ‌های افراد برای تنظیم استراتژی درمانی مناسب برای فرد مناسب در زمان مناسب و/یا تعیین استعداد ابتلا به بیماری و/یا انجام پیشگیری به موقع و هدفمند تعریف کرد. اصطلاح دقت به جای شخصی‌سازی شامل تکامل عمل پزشکی معاصر به سمت پیشگیری، تشخیص و استراتژی‌های درمانی کارآمدتر و دقیق‌تر است و به اکوسیستمی اشاره دارد که از بیماران، سلامت دیجیتال، ژنومیک و سایر فناوری‌های مولکولی به عنوان مخرج مشترک استفاده می‌کند.

بنابراین PM نه تنها در مورد داروها یا محصولات پزشکی است، بلکه در مورد درک بهتر مکانیسم‌های بیولوژیکی و تعاملات محیطی حاکم بر فرآیند سلامت-بیماری و تأثیر آن بر کل زنجیره سلامت، از تحقیقات بهداشتی گرفته تا مراقبت از بیمار، یک امر تکاملی است. رویکردی انقلابی که ممکن است توسعه و تثبیت آن سالها طول بکشد. حوزه سرطان شناسی بیشترین بهره را از این رویکرد جدید می‌برد: در سال ۲۰۱۸، از ۴۱ موجودیت مولکولی جدید تایید شده توسط مرکز ارزیابی و تحقیقات داروی سازمان غذا و دارو، ۱۶ مورد دارای نشانه‌های انکولوژیک بودند. در همان سال، آژانس دارویی اروپا ۸۴ دارو را برای تجاری‌سازی تایید کرد که ۲۳ مورد آن دارای نشانه‌های انکولوژیک بودند.

تصویب این درمان‌های جدید با توسعه متنی و کاربرد

روش‌های PM، به ویژه پیشرفت و اصلاح، کشف و تجزیه و تحلیل همزمان ارزش بالینی آن بیومارکرهای پیش‌آگهی که با درمان مستقل از نتیجه همراه هستند، تسهیل شده است. با توصیف بیومارکرهای پیش‌بینی‌کننده که با اثرات درمان مرتبط هستند.

فرآیند توسعه سنتی، که در آن داروها از نظر ایمنی در فاز I، اثربخشی در فاز دوم، و در نهایت در برابر درمان استاندارد در یک کارآزمایی بالینی تصادفی در فاز III ارزیابی می‌شوند، به تدریج با پیاده‌سازی ابزارهای جدید PM مانند علم داده‌های بزرگ کشف نشانگرهای زیستی و هوش مصنوعی سازگار می‌شوند.

در حال حاضر، آزمایش‌های افزایش دوز فاز اول اغلب با مطالعات تطبیقی با طرح‌های سبب و چتر دنبال می‌شود که هدف آن بهینه‌سازی فرآیند توسعه مشترک داروهای نشانگر زیستی است. در نتیجه، برای پاسخ به این پیچیدگی فزاینده آزمایش‌های بالینی، ساختارهای جدیدی برای همکاری قوی‌تر و سریع‌تر بین همه سهامداران در توسعه و مدیریت دارو در حال پیشرفت است.

یکی دیگر از جنبه‌های به‌ویژه جالب استفاده از رویکردهای PM برای مطالعه بیماری‌های فردی، این واقعیت است که داروها می‌توانند برای این بیماری‌ها تغییر مکان دهند، با پیامدهای گسترده‌ای برای تشخیص و درمان. هم PM و هم جابجایی دارو به ویژه برای بیماری‌های نادر مرتبط هستند، که انجام تحقیقات بالینی برای آنها به دلیل شیوع کم و هزینه‌های بالای آنها چالش برانگیز است. آنها همچنین برای انواع فرعی بیماری که به درمان مقاوم هستند یا هیچ گزینه درمانی ندارند، مهم هستند. این دستاوردها در حال حاضر پیش بینی اثربخشی درمان را با تقریب خوب امکان پذیر می‌کند، اما همچنین کاربرد پارادایم ۳ Rs: دوز مناسب برای بیمار مناسب در زمان مناسب را تسهیل می‌کند. انتظار می‌رود رویکرد PM با کاهش مسائل و مشکلات حیاتی ناشی از یک رویکرد درمانی سنتی در تمام مراقبت‌های پزشکی، نه لزوماً محدود به زمینه بیماران مبتلا به سرطان، تأثیر مفیدی داشته باشد.

یکی از جالب‌ترین زمینه‌های کاربرد این رویکردها، درمان پزشکی در بیماران مسن است، زیرا تحت تأثیر اختلالات شرایط فیزیولوژیکی در کنار تغییرات شناخته

شده در پروفایل فارماکو کینتیک/فارماکودینامیک داروها قرار دارد. علاوه بر این، درمان چند دارویی، که در این بیماران رایج است، به نفع شروع ADRها و تداخلات دارویی-دارو اغلب غیرقابل پیش بینی است، و باعث می شود که پزشکان به عنوان یک اقدام احتیاطی گسترده در مراقبت های بالینی معمول، از توصیه های شروع کم استفاده کنند. این رویکردهای دوز تجربی ممکن است منجر به افزایش مرگ و میر شود، همانطور که از درمان بیش از حد فشار خون و دیابت در افراد مسن مشهود است، با ملاحظات مشابهی که ممکن است در چشم انداز وسیع آن دسته از بیماری های تنفسی که تأثیر مهمی بر کیفیت زندگی در جمعیت سالمند دارند نیز معتبر باشد.

بحث

در حال حاضر، روند سیاست در خدمات سلامت، حفظ پایداری اقتصادی و سازمانی آنها با بازنگری در هزینه ها و کفایت و در عین حال بهبود کیفیت و ایمنی درمان های ارائه شده به بیماران است. با حمایت CP، تلاش های قابل توجهی برای کاهش علل مرگ و میر و تعداد روزهای بستری، به ویژه با کاهش تعداد و شدت ADRها و خطاهای دارویی، و با ترجیح دادن داروهایی که برای جمعیت های خاصی از بیماران انتخاب شده اند، انجام می شود.

نقش CP به خوبی در کتابچه شورای سازمان های بین المللی علوم پزشکی / سازمان جهانی بهداشت / اتحادیه بین المللی فارماکولوژی پایه و بالینی توضیح داده شده است: استفاده منطقی از داروها هم برای بیماران فردی و هم برای جمعیت بیماران تضمین می کند که فارماکولوژیست های بالینی متخصص هستند. در ارزیابی انتقادی درمان های قدیمی و جدید. زمانی که بیمارستان های دولتی از تحمل هزینه های فارماکولوژیست های بالینی جلوگیری می کنند، وضعیت گاهی متناقض است، که به خدمات بیمارستانی بهتر و تعهد به استفاده از دوز دقیق درمان بستری و تحقیق در مراقبت روزانه از بیمار، با صرفه جویی در هزینه ها برای بودجه بیمارستان تبدیل می شود.

توجه به این نکته مهم است که بیمارستان هایی که برنامه های آموزشی در CP یا جایی که خدمات CP در آنها عملیاتی است ارائه می دهند، اغلب در گزارش های جهانی

در بالاترین رتبه قرار دارند. می تواند سهم معناداری از سوی فارماکولوژیست های بالینی داشته باشد، زیرا آنها برای حمایت از کاربرد گسترده آنچه که PM مستلزم آن است، حیاتی هستند. یعنی توسعه داروهای دقیق، درمان منطقی و ایمن بیماران، مشارکت در امور نظارتی، ارزیابی فناوری سلامت و اجرای فارماکوژنومیک.

ظهور PM به عنوان یک رویکرد بالینی جدید برای درمان مستلزم سفارشی سازی در مدیریت پیچیدگی بیماری ها و درمان های مرتبط، محدود کردن استفاده از داروهای پر فروش و مدیریت مناسب پلی داروسازی به نفع درمان هدفمندتر و مناسب تر است. علاوه بر مزایای بالینی، مزایای اقتصادی نیز وجود دارد، با صرفه جویی تا ۰.۳٪ از بودجه کلی سلامت به دلیل کاهش تعداد داروهای تجویز شده، شناسایی بیماران آسیب پذیر، و نقش مشارکتی بیشتر بین داروشناسان، پزشکان، و بیماران در این بررسی، ما دلایلی را نشان می دهیم که چرا برای دستیابی به این تکامل، ضروری است که متخصصان مختلف با هم در بخش سلامت کار کنند: فارماکولوژیست های بالینی یکی از محرک های اصلی این فرآیند هستند.

بنابراین، آینده به درک و سرعت بیشتری در تفسیر اطلاعات موجود از منابع متعدد، مانند پرونده الکترونیک سلامت و سایر منابع داده مربوطه نیاز دارد که حجم و تنوع آنها در حال افزایش است. انتظار می رود هزینه های جمع آوری داده های کمتر، ظهور روش های محاسباتی جدید و ارتقای مهارت های حرفه ای از ارکان ضروری برای موفقیت PM باشند. به طور مشابه، اگرچه هزینه های بیشتر آزمایش های ژنتیکی مورد نیاز برای مشخص کردن ژنوم بیمار همچنان کاهش می یابد (www.genome.gov)، شرکت های داروسازی با نوسانات ارزش اقتصادی داروهای قبلاً تأیید شده مواجه هستند، که می تواند نشانه های درمانی جدیدی داشته باشد. اگر در چارچوب چیزی که ما PM می نامیم تجویز شود. جابجایی دارو، که هدف آن یافتن کاربردهای جدید برای داروهای موجود است، مطمئناً یکی از جالب ترین و بحث برانگیزترین جنبه های مرتبط با PM از منظر فارماکولوژیک و نظارتی است و در حال حاضر اقدامی ملموس برای تسریع روند توسعه دارو در نظر گرفته می شود. در واقع، باید در نظر گرفت که تنها ۱۱ درصد از داروهای مورد مطالعه در



مثال، به دلیل سمیت، در نتیجه منجر به تایید سریعتر دارو می‌شود. اجرای PM همچنین این واقعیت را در نظر می‌گیرد که طبقه بندی بیماران و بیماری‌ها به زیرگروه‌های مولکولی و درمان با داروهای خاص مطمئناً اثربخشی دارو را بهبود می‌بخشد.

جابجایی داروها جنبه نظارتی و ارزیابی قابل توجهی را در سناریویی باز می‌کند که در حال حاضر برای مقامات نظارتی اروپایی و ایالات متحده بسیار پیچیده است، که باید بر رویه‌های خرید و بازپرداخت نظارت و کنترل کنند، سیستم‌های موجود خود را برای نظارت

کارآزمایی‌های بالینی به طور قطعی تایید شده‌اند، با هزینه واقعی توسعه دارو که بسیار بالاتر از تخمین‌های منتشر شده است و میانگین زمان از نیمکت تا بیمارستان از ۱۰ به ۱۷ سال افزایش یافته است.

بنابراین، محبوبیت این رویکرد برای بهبود بهره‌وری در نتیجه ظهور PM به سرعت در حال افزایش است، زیرا فرض تغییر موقعیت این است که استفاده مجدد از داروهایی که قبلاً آزمایش‌های بالینی را پشت سر گذاشته‌اند، خطر شکست آزمایش‌های بالینی بعدی را در مراحل پیشرفته به حداقل می‌رساند. به عنوان

زیست شناسان وجود دارد، اگرچه آموزش آکادمیک برای فارغ التحصیلان دانشکده‌های پزشکی متخصص و آموزش در CP محدود به برخی از دانشگاه‌ها است و در برخی موارد، برنامه‌ها به طور قابل توجهی بین کشورها متفاوت است. محدودیت‌های متعدد می‌تواند از کاربرد و تثبیت PM در بیمارستان‌های آینده جلوگیری کند: قطعاً، برای مثال، فقدان پزشکان آموزش دیده کافی در استفاده از فارماکوژنومیک، از جمله بسیاری از متخصصان در CP، و همچنین عدم انجام مطالعات بالینی مناسب در مورد PM. با جنبه‌های نظارتی جدید و بهبود یافته در مراقبت بالقوه از بیماران بر اساس پروتکل‌های PM. خدمات CP، ترویج تعامل بین رشته‌ای، به ویژه بین متخصصان ژنتیک و روش‌های آماری، متخصصان انفورماتیک زیستی و بهداشت عمومی، اپیدمیولوژی و متخصصان سلامت، ممکن است تضمین کننده درک بهتر داده‌های موجود، ادغام کارآمدتر و تفسیر اطلاعات از چندگانه باشد. منابع و تصمیم‌گیری مناسب در مورد گزینه‌های درمانی. فارماکولوژیست‌های بالینی از جمله محرک‌های اصلی این خدمات هستند که قادر به انجام یک کار جدید، تسهیل و اجرای ارائه استراتژی‌های PM، با مجموعه‌ای از اقدامات خوب هستند که می‌توانند دانش پیچیده‌ای را که در زمینه کارآزمایی‌های بالینی به دست آمده است، در کنار هم قرار دهند. پیشگیری از خطاهای دارویی، در مشارکت در امور نظارتی در آژانس‌های ملی، و در تنظیم دستورالعمل‌ها و ارزیابی‌های فناوری سلامت و همچنین در صلاحیت‌های حرفه‌ای مختلف درگیر در

و محدود کردن هزینه‌های بهداشتی تطبیق دهند. به عنوان موافقت نامه‌های ورود مدیریت شده شناخته می‌شود. بنابراین مهارت‌های کلید آینده PM خواهد بود. استراتژی‌های مقرون به صرفه و مدل‌های جدید اقتصادی مراقبت‌های بهداشتی شامل بیمارستان‌ها، صنایع دارویی، و آژانس‌های بازپرداخت برای پذیرش PM در مراقبت از بیمار مورد نیاز است.

بدون شک، رویکرد چند رشته‌ای یک ارزش افزوده به عنوان ابزاری برای توسعه، اجرا، و ارزیابی مداخلات برای ترویج استفاده دقیق‌تر از منابع بهداشتی است. بنابراین، شناسایی اقدامات لازم و تجزیه و تحلیل استراتژی‌هایی که امکان انتقال آنها به عمل بالینی را به شیوه‌ای آگاهانه و منظم فراهم می‌کند و تضمین کیفیت مراقبت از طریق ادغام کامل مدل جدید، طراحی شده برای در بر گرفتن کل ساختار سیستم سلامت ضروری است. این امر مستلزم تأیید مشارکت همه ذینفعان درگیر، از طریق یک چارچوب قانونی مناسب با استانداردهای اخلاقی است که نوآوری را ترویج می‌کند و در عین حال به پایداری سیستم کمک می‌کند.

بر اساس بیانیه شورای سازمان‌های بین‌المللی علوم پزشکی/سازمان جهانی بهداشت/اتحادیه بین‌المللی فارماکولوژی پایه و بالینی، برخی از این ذینفعان در واقع پزشکان متخصص در CP هستند که در حال حاضر پروتکل‌های PM را با توجه به مشاوره‌های فارماکوژنتیک ارائه و پشتیبانی می‌کنند. امروزه چندین توافقنامه و شیوه‌های خوب همکاری بین پزشکان، داروسازان و



اصلی این استراتژی باشند، زیرا آنها در حال حاضر با آموزش‌های چند رشته‌ای خود، در یک سری خدمات در بیمارستان‌های سطح بالا فعالیت می‌کنند و مدیریت بالینی چالش برانگیزترین بیماران، یعنی بیماران اطفال، پلی تراپی، و بیماران را تسهیل می‌کنند. جمعیت‌های مسن اجرای این استراتژی‌ها در نهایت به سازمان‌های ملی سلامت اجازه می‌دهد تا به اندازه کافی به چالش‌های مدیریتی و درمانی مرتبط با ظهور داروهای جدید و درمان‌های سلولی و ژنی با تسهیل رفع موانع اقتصادی و سازمانی برای اطمینان از دسترسی عادلانه به PM رسیدگی کنند.

نتیجه‌گیری

در حال حاضر، مدل‌های سازمانی جالب، به‌ویژه در بیمارستان‌های سطح بالا، مدل‌هایی هستند که در آنها خدمات PM بخشی از یک اکوسیستم است که در آن صلاحیت‌های مختلف فارماکولوژیست‌های بالینی در بخش‌های تخصصی مدیریت و حاکمیت دارو همگرا می‌شوند و فعالیت‌های خود را بر اجرای بالینی متمرکز می‌کنند. تناسب درمانی، ارزیابی، تحقیقات بالینی و آموزش. در نهایت، هدف ایجاد ساختارهای بوروکراتیک جدید نیست، بلکه ساده کردن انتقال مراقبت از بیمار به عصر جدید PM است.

منبع:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34306268/>

فرآیندهای PM (شکل ۲).

با هدف ارائه خلاصه‌ای از تجربیات به دست آمده در مورد موضوع، ما موارد گزارش برگزیده برای مرورهای سیستماتیک و روش متآنالیز را برای مرورهای سیستماتیک به کار بردیم، و اگرچه به دلیل پیچیدگی موضوع تحقیق و عدم وجود ادبیات تلفیقی، ما معتقدیم که کار ما را می‌توان در زمره مروری روایی طبقه بندی کرد. تا به امروز، ما نشریاتی در اختیار نداریم که از طریق اندازه‌گیری شاخص‌های عملکرد، بهبود کیفیت مراقبت، تحقیقات بالینی و مدیریت بیمار در بیمارستان‌ها را از طریق تعامل بین CP و PM نشان دهند: نتایج متفاوتی که در این بررسی در واقع یک محدودیت مشترک دارد، یعنی فقدان ارزیابی کمی که امکان مقایسه عینی بین واقعیت‌های مختلف را فراهم می‌کند.

در حال حاضر استراتژی‌های مختلفی برای تسهیل انتقال از طب رایج به PM طراحی و برنامه‌ریزی شده است، که بیماران را قادر می‌سازد با دقت بیشتری درمان شوند و مزایای قابل توجهی از نظر ایمنی، اثربخشی درمان‌ها، مدت زمان آنها و در نهایت کاهش هزینه برای جامعه از نظر بهبود کیفیت زندگی را دریافت کنند.

بنابراین، در آینده، برای اطمینان از اینکه فرآیند تکاملی پزشکی می‌تواند تا حد ممکن بیماران و مراقبین را درگیر کند، زیرساخت‌هایی که می‌توانند مهارت‌های چند رشته‌ای مختلف را در میان متخصصان سلامت گرد هم بیاورند، باید اجرا شوند.

فارماکولوژیست‌های بالینی باید یکی از محرک‌های

استفاده از توالی‌یابی long-read برای روشن کردن پیچیدگی‌های فارماکوژنومیک

مقدمه

فارماکوژنومیک (PGx) برای فردی کردن دوزهای دارو و در نتیجه بهبود نتایج درمان دارویی بسیار مهم است. PGx به فنوتیپ‌های استنباط شده بر اساس واریانت‌های شناخته شده در فارماکوژن‌ها متکی است. با این وجود، واریانت ژنتیکی در پاسخ به دارو و فعالیت آنزیم را نمی‌توان با سنجش‌های ژنتیکی معمول PGx، به دلیل عوامل متعدد، توضیح داد. اول، سنجش‌های ژنوتیپ‌سازی کنونی قادر به شناسایی کامل ساختار ژنتیکی همه ژن‌های دخیل در پاسخ دارویی نیستند. دوم، مکانیسم اثر دارو و یا مسیر متابولیک آن همیشه به طور کامل شناخته نشده است. برای ارزیابی اینکه چه بخشی تنوع ژنتیکی است و چه بخشی می‌تواند توسط عوامل دیگر توضیح داده شود، ضروری است که بتوانیم تمام مولفه‌های ژنتیکی را که باعث پاسخ دارویی متغیر می‌شوند توضیح دهیم. با این حال، این مورد دارای چالش است زیرا اکثر فارماکوژن‌ها حداقل تا حدی در مناطق پیچیده ژنومی قرار دارند یا دارای واریانت‌های مختلفی مانند تکرارهای پشت سر هم و ترکیبات هیبریدی شبه ژن هستند. فن‌آوری‌های ژنوتیپ‌سازی در حال حاضر بر اساس ریزآرایه‌های SNV (Single Nucleotide Variant) یا توالی‌یابی کوتاه خوانده می‌شوند. هر دو رویکرد در توصیف این مناطق پیچیده محدود هستند، زیرا آنها قادر به حل و فصل مناسب و قابل اعتماد مناطق بسیار همولوگ و شناسایی واریانت PGx نیستند. علاوه بر این، با فزاینده‌ی هاپلوتیپ می‌توان تعیین کرد که آیا واریته‌ها روی یک آلل قرار دارند یا روی آلل‌های متفاوتی قرار دارند، که به طور بالقوه منجر به تفاوت در انتساب فنوتیپ می‌شود. در حال حاضر هاپلوتیپ‌های PGx بر اساس عدم تعادل



گلناز زمانیان^۱

^۱ - کارشناسی ارشد سم‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
 پژوهشگر مرکز تحقیقات پزشکی شخصی آمیتیس

مفهوم، ما پتانسیل توالی‌یابی طولانی‌مدت PacBio را برای حل نواحی پیچیده PGx با استفاده از داده‌های توالی‌یابی موجود ژنوم به خوبی مشخص شده در نمونه مرجع HG002 بطری (GIAB) ارزیابی می‌کنیم.

نتایج

تعریف داده‌ها

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

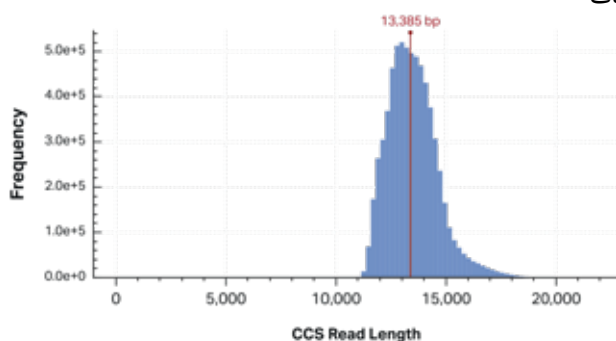
دقت و جستجو بالا در جستجو واریانت‌ها

برای ۱۰۰ فارماکوژن انتخاب شده، دقت و یادآوری در مقایسه با مجموعه حقیقت معیار GIAB v3.3 تعیین شد. برای SNV ها، GATK HaplotypeCaller و DeepVariant به دقت و جستجو مشابهی بالای ۹۹.۸ درصد دست یافتند (جدول ۱). با این حال، تماس گیرنده DeepVariant عملکرد بسیار بهتری در تشخیص ایندل (> ۹۸٪) در مقایسه با GATK (دقت: ۹۴.۵٪ و یادآوری: ۸۶.۱٪) به دست آورد. هنگام مقایسه با نتایج گسترده ژنوم گزارش شده توسط ونگر و همکاران، دقت و یادآوری در تشخیص واریانت‌های فارماکوژن‌ها برتر است. هنگام طبقه بندی نتایج در مناطق پیچیده، دقت بالا باقی ماند، با یادآوری و دقت بیش از ۹۵٪ برای همه مناطق برای هر دو indels و SNV. برای تماس گیرنده GATK، دقت کمتر بود (۱۰۰-۸۵٪) در مقایسه با ۹۷-۱۰۰٪ برای تماس گیرنده DeepVariant). کاهش دقت

پیوندی مرحله‌بندی می‌شوند. در حالی که این منجر به هاپلوتیپ‌های دقیق در مقیاس جمعیتی می‌شود، اما همیشه به فرضیات دقیق در سطح فردی منجر نمی‌شود. تأثیر این چالش‌ها در عمل بالینی زیاد است. به عنوان مثال، ژن پیچیده CYP2D6 در متابولیسم ۲۰ تا ۳۰ درصد داروهای معمول تجویز می‌شود و نمی‌توان آن را به طور کامل با توالی‌یابی کوتاه مشخص کرد.

در سال‌های اخیر، فناوری‌های توالی‌یابی طولانی از Oxford Nanopore و PacBio نشان داده‌اند که می‌توانند مناطق پیچیده ژنومی (دارویی) را مشخص کنند. برای این مناطق، خوانش طولانی و با کیفیت بالا به طور قابل توجهی دقت جستجو انواع را بهبود می‌بخشد و امکان تفکیک دیپلوتیپ‌های کاملاً فازی را فراهم می‌کند.

ارزش توالی‌یابی طولانی مدت برای اهداف تشخیصی بیماری قبلاً نشان داده شده است. توالی‌یابی PacBio نشان داده شده است که می‌تواند CYP2D6 را با پوشش کل مکان ژن در یک خوانش طولانی با کیفیت بالا مشخص کند. اخیراً، توالی‌یابی طولانی نیز برای ژن‌های HLA در رابطه با PGx اعمال شده است. علاوه بر این، کاربرد آن در بسیاری از سنجش‌های تحقیقاتی تشخیصی بالینی چالش برانگیز مانند تکرارهای طولانی مدت در ژن FMR1 مرتبط با سندرم X شکننده و در ژن PKD1 برای شناسایی جهش‌های مرتبط با بیماری کلیه پلی کیستیک استفاده شده است. در نهایت، توالی‌یابی، مرحله‌بندی هاپلوتیپ را بدون نیاز به رویکردهای محاسباتی و یا اطلاعات شجره نامه تسهیل می‌کند. این می‌تواند در PGx اهمیت بسیار زیادی داشته باشد که منجر به پیش بینی‌های دقیق تر فنوتیپ می‌شود. ترکیب پیچیدگی PGx و فازبندی هاپلوتیپ نشان می‌دهد که توالی‌یابی طولانی پتانسیل این را دارد که به طور قابل توجهی توانایی ما در پیش بینی صحیح فنوتیپ‌های متابولیزه کننده دارو را بهبود بخشد. در این مقاله اثبات



شکل ۱: توزیع طول خوانش

توزیع طول خوانده شده ژنوم در نمونه بطری HG002 پس از توالی‌یابی بر روی پلت فرم دنباله علوم زیستی اقیانوس آرام و ساخت توالی اجماع دایره‌ای.

در مقایسه با معیارهای فعلی، دقت از دست نمی رود، در حالی که تشخیص انواع پیچیده ژنتیکی را بهبود می بخشد.

فازبندی هاپلوتیپ و هاپلوبلاک ها

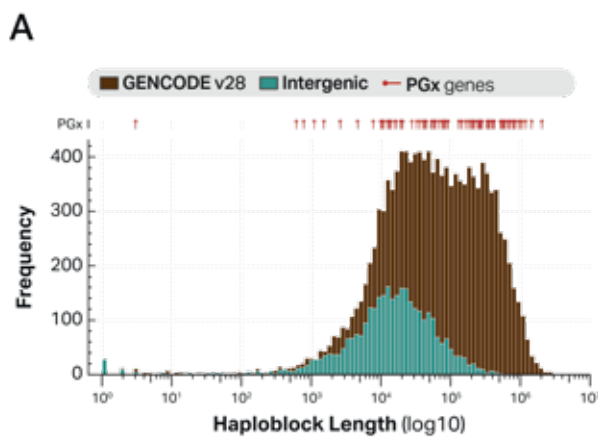
با استفاده از واتس هپ، خوانش به صورت مرحله بندی شده و بر اساس همه انواع شناسایی شده به هاپلوبلاک ها تبدیل شدند. هر هاپلوبلاک یک امتداد توالی کاملاً فازی را توصیف می کند که امکان توصیف کامل آن ناحیه را فراهم می کند که نشان دهنده یک آلل مادری یا پدری است. قابل ذکر است که ۷۱.۲ درصد از ژنوم را می توان به ۱۶۱۹۳ هاپلو بلوک با طول کل هاپلو بلوک ۲.۳ میلیارد جفت باز و اندازه هاپلو بلوک میانه ۴۰۳۰۲ جفت باز (محدوده: ۱-۲.۹ میلیون جفت باز) تبدیل کرد. یک تمایز واضح در اندازه هاپلوبلاک بین مناطق بین ژنی (میانگین ۱۴۹۶۰ جفت باز) و ویژگی های ژن کد

را می توان به عملکرد پایین تر برای تکرارهای پشت سر هم و هموپلیمرها نسبت داد.

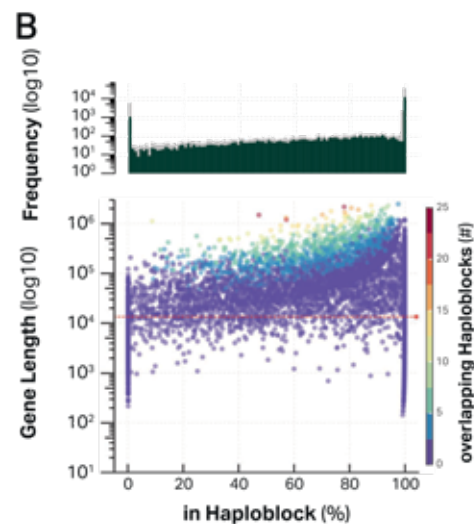
برای ارزیابی دقت جستجو SV در فارماکوژن ها، جستجوهای SV با معیار SV تعیین شده برای همه SV های بیش از ۵۰ جفت باز مقایسه شد. با این حال، مناطق GIAB با اطمینان بالا همه ۱۰۰ ژن را پوشش نمی دهند. ۴۶ ژن حذف شدند، ۱۲ ژن تا حدی و ۴۲ ژن به طور کامل با داده های انتخاب شده GIAB همپوشانی داشتند. در مجموع، ۲۲ SV (بیش از ۵۰ جفت باز) در ۵۴ فارماکوژن در مقایسه با ۲۳ فهرست شده در مجموعه معیار شناسایی شد. دو تماس منفی کاذب و یک تماس مثبت کاذب در نظر گرفته شد. با هم، ارزیابی عملکرد تشخیص SVs در مناطق PGx منجر به جستجو ۹۱.۳٪ و دقت ۹۴.۵٪ شد. یادآوری و دقت بالا در فارماکوژن ها نشان می دهد که با استفاده از داده های توالی یابی طولانی

جدول ۱: عملکرد جستجو واریانت های فارماکوژن ها

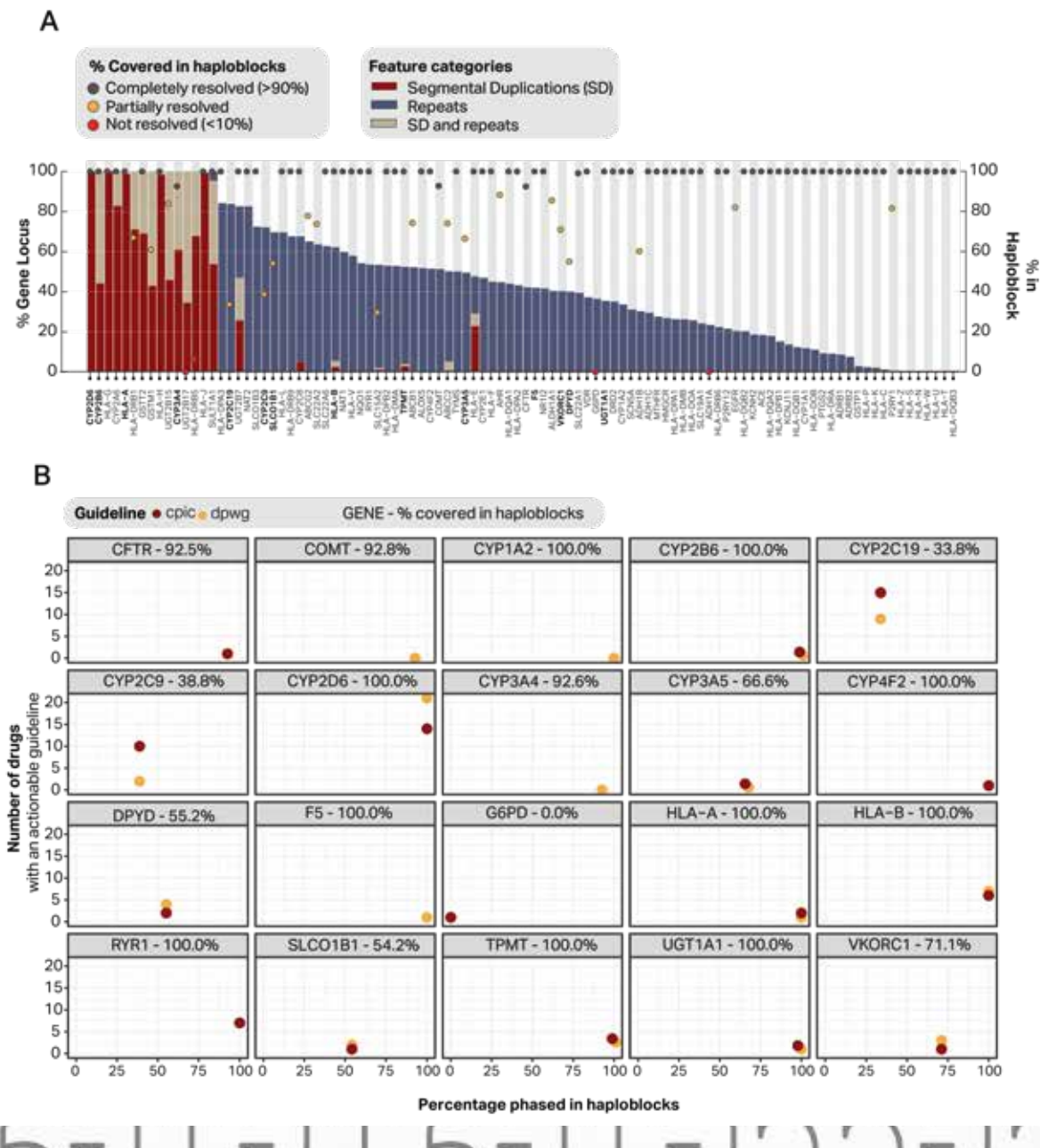
Indels			SNVs			جستجوی واریانت ها
(%) F1	بازیابی (%)	دقت (%)	(%) F1	بازیابی (%)	دقت (%)	
۹۹.۸۸	۹۹.۹۶	۹۹.۹۲	۹۴.۴۷	۸۶.۱۲	۹۰.۱	هاپلوتاایپ جستجوی GATK
۹۹.۸۴	۱۰۰	۹۹.۹۲	۹۸.۷۴	۹۸	۹۸.۳۷	DeepVariant (مدل CCS)



haploblocks: 16,193 med. length GENCODE: 57,030
bases in haploblocks: 2.28Gbp med. length PGx genes: 140,473



شکل ۲: وضوح هاپلوبلاک ویژگی های A. GENCODE. توزیع طول هاپلوبلاک طبقه بندی شده توسط ویژگی های ژنکد و مناطق بین ژنی، همپوشانی با فارماکوژن ها با رنگ قرمز برجسته شده است. B برای هر ویژگی کدکننده پروتئین، درصدی که در مقایسه با طول ویژگی به هاپلوبلاک ها تفکیک شد. خط قرمز میانگین طول خوانش را نشان می دهد. اکثر هاپلوبلاک ها بزرگ تر از میانگین طول خوانش هستند، که نشان می دهد نه تنها طول خوانش، بلکه تعداد انواع هتروزایگوت برای طول یک هاپلوبلاک تعیین کننده است.



شکل ۳: پیچیدگی فارماکوژن‌ها و نسبت حل شده در هاپلو بلوک‌ها در (A)، فارماکوژن‌ها و پیچیدگی آنها به درصد پوشش داده شده در هاپلو بلوک‌ها مربوط می‌شود. در ژن‌های پررنگ موجود در پاسپورت فارماکوژنومیک در همه جا (B). برای ژن‌های موجود در CPIC دستورالعمل‌های DPWG، تعداد دستورالعمل‌های عملی موجود با درصد هر ژنی که به هاپلوک‌ها تبدیل می‌شود، ترسیم می‌شود. اقدام پذیر به عنوان دستورالعملی تعریف می‌شود که تغییر دوز یا تغییر دارو را توصیه می‌کند. برای هر ژن، درصد حل شده در هاپلو بلوک‌ها در هدر پانل گنجانده شده است. کنسرسیوم اجرای فارماکوژنتیک بالینی CPIC، گروه کاری فارماکوژنتیک هلندی DPWG.

(میانگین ۵۶۷۴۳ جفت باز)، شکل ۲A مشاهده شد. اکثریت قریب به اتفاق ویژگی‌های Gencode به طور کامل به هاپلوبلاک‌ها تبدیل شدند. به طور خاص، ۷۱ درصد از تمام ویژگی‌های کدکننده پروتئین می‌توانند کاملاً مرحله‌بندی شوند (۹۰ درصد) و ۲۲ درصد دیگر تا حدی مرحله‌بندی شده‌اند در حالی که ۷ درصد حل نشده باقی مانده‌اند (≤ 10 درصد مرحله‌ای). الگوهای مشابهی برای سایر ویژگی‌های Gencode مشاهده شد. به نظر نمی‌رسد طول خوانش عامل محدود کننده اصلی در حل هاپلوتیپ‌ها باشد زیرا درصد یک ویژگی تحت پوشش در هاپلوبلوک‌ها مستقل از طول ویژگی است (شکل ۲B). علاوه بر این، اکثر هاپلوبلاک‌ها (۵۷.۷٪) از میانگین طول خوانش فراتر می‌روند، که نشان می‌دهد نه طول خوانش، بلکه تعداد واریانت‌های هتروزیگوت و تعداد خوانده شده در یک منطقه ژنومی مشخص، عوامل محدود کننده در ساخت هاپلوبلاک هستند.

فارماکوژن ها

برای هر یک از ۱۰۰ فارماکوژن انتخاب شده، بخشی از ژن‌های واقع در یک منطقه پیچیده تعیین شد - با مجموعه‌ای که به عنوان مناطق ژنومی تعریف می‌شود که با تکرارهای قطعه‌ای (SD) یا تکرار همپوشانی دارند. در مجموع، ۱۵ فارماکوژن به عنوان ۱۰۰٪ پیچیده طبقه بندی شدند در حالی که هشت فارماکوژن هیچ همپوشانی با SDs یا تکرار نشان ندادند (شکل ۳A). برای هر یک از ۱۰۰ جایگاه، تقریباً همه انواع را می‌توان با دقت نام برد (دقت و یادآوری ۹۹.۸٪). فازبندی بعدی منجر به هاپلوبلاک‌هایی با طول متوسط ۱۴۰۴۷۳ جفت باز شد که در نتیجه اکثریت (۷۳/۱۰۰) ویژگی‌ها به طور کامل به هاپلوبلاک تبدیل شدند (شکل ۳A). مهم‌تر از همه، از ۱۵ فارماکوژن طبقه‌بندی شده به عنوان کاملاً پیچیده، ۹ فارماکوژن می‌توانند کاملاً فازبندی شوند، ۴ فارماکوژن حداقل ۶۰ درصد و دو مورد آخر نمی‌توانند فازبندی شوند. از ژن‌های پیچیده ۳۵، HLA، مورد از ۳۷ به طور کامل برطرف شدند، دو مورد باقی مانده (HLA-DRB1 و HLA-DRB5) به ترتیب ۶.۴٪ و ۶۷.۱٪ برطرف شدند.

با این وجود، چندین فارماکوژن مهم تنها می‌توانند تا حدی به هاپلوبلاک تبدیل شوند. به عنوان مثال، G6PD،

DPYD و CYP2C19 به ترتیب ۵۵ و ۳۴ درصد حل شدند. از آنجایی که G6PD روی کروموزوم X قرار دارد و فرد توالی‌یابی شده مذکر است، نمی‌توان مکان را به دو آلل تبدیل کرد و در نتیجه ۰ درصد مکان در هاپلوبلوک‌های فازی پوشانده می‌شود. برای DPYD علت در ترکیبی از طول ژن طولانی (۹۰۰۰۰۰~ جفت باز) و تعداد کمی از انواع است که منجر به کنش‌های بزرگ بدون واریانت‌های هتروزیگوت می‌شود که منجر به شکسته شدن هاپلوبلوک‌ها می‌شود. برای CYP2C19، بخش بزرگی در مرکز ژن وجود دارد که برای همه انواع هموزیگوت است. به طور خاص، در کل مکان ۵۲، CYP2C19 واریانت وجود دارد که ۳۳ واریانت آن هموزیگوت هستند که منجر به بلوک‌های فازی تکه تکه می‌شود. با این حال، همانطور که همه مناطق توالی‌یابی شده‌اند، هنوز هم می‌توان با استفاده از دستورالعمل‌ها و فرضیات مرحله‌بندی گروه کاری فعلی فارماکوژنتیک هلندی (DPWG) و کنسرسیونم اجرای فارماکوژنتیک بالینی (CPIC) هاپلوتیپ‌ها و فنوتیپ‌ها را اختصاص داد. برای ارزیابی سودمندی بالینی، دیپلوتیپ‌ها و فنوتیپ‌ها بر اساس پانل واریانتی از کنسرسیونم فارماکوژنومیکس Ubiquitous (U-PGx) و یک خط لوله که قبلاً توسعه یافته بود، اختصاص داده شدند. در مجموع ۱۴۱۸ واریانت در ۱۰ فارماکوژن کلیدی موجود در پانل شناسایی شد که از این تعداد ۳۸ واریانت در پانل فنوتیپینگ در نظر گرفته شد. انواع مرتبط بالینی در ژن‌های CYP3A5، CYP2D6 و VKORC1 شناسایی شدند. برای CYP3A5، واریانت rs776746 (g.99672916 C > T) روی هر دو آلل یافت شد که منجر به یک ژنوتیپ CYP3A5*3/*3 و یک فنوتیپ متابولیزر ضعیف شد. برای CYP3A5 وضعیت PM غیرقابل اجرا در نظر گرفته می‌شود، زیرا این فنوتیپ رایج‌ترین فنوتیپ در قفقازی‌ها است. برای CYP2D6 و VKORC1 فنوتیپ استنباط شده از واریانت وحشی متفاوت بود. در جایگاه CYP2D6، هر دو واریانت (g.42128945 C > T) rs3892097 و (g.42130692 G > A) rs1065852 هتروزیگوت بودند. با فازبندی، مشخص شد که واریانت‌ها روی همان آلل قرار دارند که منجر به دیپلوتیپ CYP2D6*1/*4 و فنوتیپ متابولایزر میانی (IM) CYP2D6 است. علاوه بر این، با توجه به حضور شبه CYP2D7 غیر عملکردی که بیش از

وضوح هاپلو بلوک‌های فازی بزرگ‌تر برتر است. علاوه بر این، اکثر فارماکوژن‌های انتخاب شده می‌توانند به طور کامل در هاپلو بلوک‌های مرحله‌ای حل شوند.

بر اساس جستجو واریانت به تنهایی، داده‌های کل ژنوم خوانده شده می‌تواند برای PGx معمولی مشابه روش استفاده از NGS استفاده شود. علاوه بر این، توالی‌یابی طولانی مزیت حل آلل‌های پدری و مادری را ارائه می‌دهد. با توجه به ماهیت چندشکلی فارماکوژن‌ها، احتمال اینکه یک فرد دارای چندین واریانت در یک فارماکوژن باشد بسیار زیاد است و اهمیت فازبندی هاپلوتیپ را افزایش می‌دهد. علاوه بر این، این فراوانی بالای واریانت‌ها منجر به هاپلوبلاک‌های بزرگ‌تر برای فارماکوژن‌ها در مقایسه با ویژگی‌های Gencode شد.

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

۹۰٪ از توالی خود را با CYP2D6 به اشتراک می‌گذارد، مهم است که هر واریانت تداخل خوانش CYP2D7 را برای تعیین دقیق هاپلوتیپ‌های CYP2D6 حذف کنیم. قرائت‌ها به اندازه کافی طولانی بودند تا تمایز واضحی بین CYP2D6 و CYP2D7 بدون هیچ گونه قرائت نقشه برداری مبهم وجود داشته باشد. همین امر برای CYP2B6 و CYP2B7P کاذب آن و برای جایگاه CYP3A که همه ژن‌ها همسانی توالی بالا را به اشتراک می‌گذارند، مشاهده شد. برای VKORC1، یک واریانت هموزیگوت (NC_000016.10: g.31093557 G > A) شناسایی شد که منجر به ژنوتیپ 1173TT و منجر به کاهش فعالیت شد. به طور کلی، این نتایج نشان می‌دهد که طبق دستورالعمل‌های اجماع عمومی در دسترس، این فرد نیاز به تنظیم دوز برای داروهایی دارد که سوبسترای CYP2D6 و VKORC1 هستند.

ارتباط بالینی

در مجموع، ۱۵ ژن موجود در این مطالعه در دستورالعمل‌های CPIC و/یا DPWG نشان داده شده‌اند که در مجموع ۵۶ و ۶۷ برهمکنش ژن-دارویی به ترتیب برای دستورالعمل‌های DPWG و CPIC ایجاد می‌شود (شکل ۳). از این تعداد ۱۰ ژن (۷/۶۶ درصد) به طور کامل در هاپلو بلوک‌های فازی حل شدند. ژن‌هایی که به طور کامل برطرف شدند در ۳۵ برهمکنش ژن-دارو در DPWG و ۳۵ برهمکنش ژن-دارو در CPIC نقش دارند. برای ژن‌های باقی‌مانده، واریته‌ها هنوز می‌توانند با دقت شناسایی شوند، که براساس عملکرد بالینی فعلی که از داده‌های ژنتیکی غیر فازی استفاده می‌کند، امکان تعیین هاپلوتیپ را فراهم می‌کند.

بحث

در این مطالعه ما نشان داده‌ایم که توالی‌یابی طولانی، جستجو با کیفیت بالا را در تمام فارماکوژن‌های منتخب ارائه می‌دهد. در مقایسه با تجزیه و تحلیل گسترده ژنوم، نتایج برای ژن‌های PGx با توجه به دقت جستجو و

آن را در عمل بالینی دشوار می کند. ثانیاً، ابزارها همیشه نتیجه یکسانی را برای یک فرد ارائه نمی دهند، که نشان می دهد مفروضاتی که این ابزارها بر اساس آن ها هستند قابل مقایسه نیستند. برای اینکه فقط هاپلوتیپ*های مرتبط بالینی را در تجزیه و تحلیل خود لحاظ کنیم، تحلیل خود را از ابزار بالینی به پانل واریانتها تعریف شده توسط کنسرسیون U-PGX محدود کرده ایم. با این حال، باید توجه داشت که این امر منجر به حذف اکثر واریانتها در همه جایگاههای PGX می شود، به دلیل این واقعیت که هنوز دانش کافی در مورد عملکرد این واریانتها وجود ندارد.

برای نشان دادن تأثیر خوانش طولانی بر PGX بالینی، نتایج توالی یابی را در چارچوب دستورالعملهای DPWG و CPIC ارزیابی کرده ایم. بر اساس واریانتهای ژنتیکی مشاهده شده در فرد مورد مطالعه، دستورالعملها تنظیم دارو یا دوز را برای ۲۲ دارو توصیه می کند. از بین تمام تداخلات ژن-دارو در دستورالعملها (۵۳ برای DPWG و ۵۴ برای CPIC) اکثریت قریب به اتفاق (۳۵ برای هر دو) با یک ژن پیچیده (جزئی) مرتبط بود که می تواند به طور کامل در یک هاپلوبلاک حل شود. همانطور که در این مطالعه نشان دادیم، توالی یابی طولانی قادر به حل این پیچیدگیها و ساختن هاپلو بلوکهای بزرگ است که امکان جستجو هاپلوتیپ دقیق تری را فراهم می کند. پانل های SNV و توالی یابی کوتاه، از سوی دیگر، قادر به شناسایی دقیق واریانتها هستند، اما در توانایی آنها برای حل همه پیچیدگیها و در رابطه با فازبندی هاپلوتیپ محدود هستند.

با این وجود، لازم به ذکر است که همه فارماکوژن ها را نمی توان به طور کامل برطرف کرد. دلیل اصلی این امر فقدان واریانتهای هتروزیگوت برای امکان ساختن هاپلوبلوک بود. این به نوبه خود منجر به شکسته شدن هاپلوبوکها و فارماکوژن ها می شود که نمی توانند به طور کامل برطرف شوند. برای فردی که مطالعه کردیم، این اثر به ویژه برای CYP2C19 و DPYD آشکار بود. با این حال، شناسایی واریانت هنوز در کل مکان ژنی امکان پذیر بود که امکان تعیین هاپلوتیپ غیر فازی را فراهم می کرد. برای این ژنهایی که نمی توانند به طور کامل حل شوند، روش های هاپلوتیپ مرسوم مبتنی بر داده های توالی یابی غیر فازی همچنان می توانند به کار روند که

توالی یابی طولانی همچنین توصیف کاملی از هر واریانت در مکان های انتخابی PGx، از جمله واریانتها ساختاری و نادر ارائه می دهد، همانطور که با دقت و یادآوری بالا برای SNVها، Indels و SVها نشان داده شده است. به عنوان مثال، میانگین طول خوانده شده (۱۳.۴kbp) تقریباً سه برابر بزرگتر از اندازه مکان CYP2D6 (4.4kbp) است که امکان توصیف کامل مکان و CNVهای بالقوه را فراهم می کند. تفاوت بزرگ بین DeepVariant و GATK برای Indels را می توان با استفاده از داده های طولانی خوانده شده PacBio CCS برای آموزش تماس گیرنده DeepVariant توضیح داد. GATK با حالت خطای توالی یابی کوتاه به عنوان پایه، با ۱۰۰ برابر جایگزینی بیشتر از ایندل طراحی شد. از طرف دیگر DeepVariant حالت خطا را از داده های آموزشی PacBio HiFi یاد گرفته است که نسبت ایندل ۳۰ برابر بیشتر از جایگزینی دارد. به طور خاص، شناسایی تکرارهای Indels و پشت سر هم با استفاده از خوانش طولانی و DeepVariant به طور قابل توجهی بهبود یافته است. این تفاوت یک بار دیگر مزیت افزوده خوانش طولانی را نسبت به توالی یابی کوتاه در رابطه با شناسایی واریانت پیچیده برجسته می کند.

برای فرد مورد مطالعه، SNV ۱۴۱۸ در جایگاههای PGx بالینی انتخاب شده (۱۰ ژن) شناسایی شد که ۹۴ درصد آن ها کاملاً فازی بودند، که نشان دهنده فراوانی واریانتها در فارماکوژن ها است. علاوه بر این، ماهیت مرحله ای این داده ها می تواند به بهبود درک ما از هاپلوتیپها و ترکیب های مختلف کمک کند. بنابراین، فناوری های توالی یابی طولانی مدت پتانسیل تغییر دانش ما در مورد عوامل ژنتیکی را دارند که در پاسخ دارویی متغیر نقش دارند.

قبل از اجرای توالی یابی طولانی در عمل بالینی، ابزارهایی برای کمک به تفسیر مورد نیاز است. چندین گروه برای توسعه چنین ابزارهای ترجمه ای برای PGx تلاش کرده اند. با این حال، هنوز محدودیتهایی برای این ابزار وجود دارد. اولاً، آنها اغلب طیف وسیعی از واریانت های شناخته شده و هاپلوتیپ های مرتبط با آنها را پوشش می دهند. با این حال، برای هر *-هاپلوتیپ تأثیر بالینی مشخص نیست، بنابراین گاهی اوقات منجر به هاپلوتیپی می شود که اثر آن ناشناخته است و اجرای

قابلیت اطمینان و کامل بودن سنجش‌های فنوتیپی را محدود می‌کند. تفاوت در ساختار ژنتیکی فارماکوژنتیک در مقایسه با ژن‌های کدکننده پروتئین عمومی، برون‌یابی مستقیم از نتایج کل ژنوم را غیرقابل اعتماد می‌کند. مهمتر از همه، آنها حاوی واریانت‌های بیشتری هستند که با هم بر پاسخ دارویی تأثیر می‌گذارند. این تعداد زیاد پلی‌مورفیسم‌ها منجر به این فرضیه می‌شود که فارماکوژن‌ها به دلیل فراوانی بیشتر واریانت‌های هتروزیگوت، آسان‌تر فازبندی می‌شوند، همانطور که در مطالعه ما تأیید شد. در واقع، دقت در فارماکوژن‌ها بیشتر از سایر ژن‌ها بود، در حالی که خواندن کوتاه دقت بسیار پایین‌تری در تشخیص واریانت‌های ژنتیکی در این مناطق پیچیده دارد. توانایی توالی‌یابی طولانی مدت برای حل فارماکوژن‌ها قبلاً در مطالعات توالی‌یابی هدفمند نشان داده شده بود. با این حال، این مطالعه با هدف ارائه یک نمای کلی جامع از کاربرد توالی‌یابی طولانی مدت در حل فارماکوژن‌های پیچیده و اطلاع‌رسانی در مورد مناطقی بود که همچنان چالش برانگیز هستند.

این مطالعه به داده‌های با کیفیت بالا از یک موضوع محدود شد و به عنوان اثبات مفهومی برای استفاده از توالی‌خوانی طولانی در PGx عمل کرد. علیرغم این محدودیت، ما احساس می‌کنیم که این به عنوان یک مطالعه اثبات مفهوم برای بررسی پتانسیل توالی‌خوانی طولانی برای PGx کافی است. بر اساس این داده‌ها در مورد دقت فراخوانی و توانایی تجزیه فارماکوژن پیچیده به هاپلوبوک‌های فازی، نتیجه می‌گیریم که داده‌های توالی‌یابی طولانی مدت فرصت‌های خوبی برای روشن کردن مکان‌های پیچیده PGx و فازبندی هاپلوتیپ ارائه می‌دهد در حالی که فراخوانی دقیق واریانت در فارماکوژن‌های انتخابی حفظ می‌شود.

منبع:

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

منجر به پیش‌بینی هاپلوتیپ و فنوتیپ مطابق با عملکرد بالینی فعلی می‌شود. علاوه بر این، برای DPYD، سه واریانت از چهار واریانت مرتبط بالینی هنوز مرحله‌بندی شده بودند، که دو تای آن‌ها در هاپلوبوک یکسان بودند. نشان‌دهنده عدم فازبندی کامل به این معنا نیست که هیچ یک از انواع مربوطه نمی‌تواند مرحله‌بندی شود. از آنجایی که پوشش در تمام فارماکوژن‌ها کافی بود، این عدم فازبندی به دلیل ساختار ژنتیکی فرد ایجاد می‌شود، به دلیل فقدان واریانت‌های هتروزیگوت در این ناحیه، و نه با توالی‌یابی به خودی خود، این به راحتی قابل حل نیست. برای فرد دیگری، همین مشکل هاپلوبوک‌های شکسته ممکن است در ژن‌های دیگر بسته به ژنتیک آنها مشاهده شود. در حالی که توالی‌یابی طولانی مدت برای فارماکوژنومیک بالینی امیدوارکننده به نظر می‌رسد، هزینه‌ها و زمان چرخش مرتبط با آن در حال حاضر برای تشخیص PGx با توان بالقوه بالا بسیار زیاد است. در حال حاضر، این باعث می‌شود توالی‌یابی طولانی با آرایه‌های SNV سریع مورد استفاده در PGx بالینی سازگار نباشد. با این حال، هزینه‌های توالی به سرعت در حال کاهش است. علاوه بر این، ژنوتیپ پیشگیرانه محبوب‌تر می‌شود که باعث می‌شود زمان چرخش طولانی‌تر دیگر مسئله‌ای نباشد.

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

دقت و ارزش توالی‌یابی طولانی قبلاً در کل داده‌های ژنوم بررسی شده است، که ممکن است یک رویکرد هدفمند همانطور که در اینجا ارائه کردیم غیر ضروری به نظر برسد. با این حال، به خوبی ثابت شده است که پیچیدگی نواحی فارماکوژنومیک ژنوم، سنجش‌های فعلی را در حل ساختار ژنتیکی آن‌ها به خطر می‌اندازد و در نتیجه

استفاده از NOX66 به تنهایی و در ترکیب با کربوپلاتین در درمان تومورهای جامد مقاوم به درمان

چکیده: پیش زمینه

اگرچه اشکال خوراکی و داخل وریدی ایدرونوکسیل به خوبی تحمل شده است، اما ایمنی NOX66 با ایدرونوکسیل که به عنوان شیاف رکتال فرموله شده است، شناخته شده نیست. این مطالعه بالینی فاز Ia/b (پروتکل شماره NOX66-001A)، که به عنوان برنامه تقویت شیمی درمانی - شناخته می شود، اولین مطالعه ای است که NOX66 را در بیماران مبتلا به تومورهای جامد مقاوم به درمان ارزیابی می کند.

هدف، واقع گرایانه

هدف این مطالعه تعیین مشخصات ایمنی NOX66 هم به عنوان تک درمانی و هم در ترکیب با کربوپلاتین است. همچنین قصد داریم به ارزیابی اینکه آیا NOX66 هنگام ترکیب با کربوپلاتین در این جمعیت بیمار اثر ضد سرطانی معنی داری دارد یا خیر، نیز بپردازیم.

نتایج

NOX66 عموماً در دوزهای ۴۰۰ و ۸۰۰ میلی گرم، هم به صورت تک درمانی و هم در ترکیب با کربوپلاتین در بیماران مبتلا به تومورهای جامد مقاوم به خوبی تحمل می شد. مشخصات ایمنی برای بیماران انکولوژی سازگار بود، با ۷۷.۸٪ حداقل ۱ عارضه جانبی اورژانسی درمان را تجربه کردند. شایع ترین عوارض جانبی اختلالات خونی و سیستم لنفاوی (۴۴.۴٪) بود که تنها کم خونی احتمالاً مربوط به NOX66 در نظر گرفته شد. اگرچه این مطالعه اساساً برای ارزیابی ایمنی و تحمل طراحی شده بود، اندازه گیری های اثربخشی نشان داد که اکثر بیماران تا پایان مطالعه بیماری پایدار یا بهتری داشتند.



عباس اردلان^۱

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



بحث

مشخصات ایمنی مطلوب NOX66 اطمینان خاطر را برای توجیه ادامه تحقیقات بالینی فراهم می‌کند. یافته‌های اثربخشی از نظر پتانسیل حساس‌کننده شیمیایی NOX66 در تومورهای جامد مقاوم به درمان، دلگرم‌کننده هستند.

مقدمه:

برای اکثر سرطان‌ها، شیمی درمانی به عنوان یک درمان استاندارد ابتدایی انجام می‌شود. با این حال، سلول‌های سرطانی می‌توانند به شیمی درمانی مقاوم شوند و این یکی از بزرگترین چالش‌های پیش روی مدیریت سرطان است. توسعه داروهایی که حساسیت سلول‌های سرطانی را به شیمی‌درمانی‌های استاندارد باز می‌گرداند، می‌تواند به بیماران سرطانی در مرحله نهایی یک گزینه درمانی مناسب ارائه دهد. مکانیسم‌های اصلی بیوشیمیایی در سلول‌های سرطانی که مسئول مقاومت درمانی هستند، مسیرهای سیگنالینگ فسفوئینوزیتید ۳-کیناز و پروتئین کیناز B هستند. با این حال، تعداد فزاینده‌ای از مطالعات نیز مستقیماً به بیان بیش از حد اسفنگوزین ۱- فسفات (SIP) به عنوان مکانیزم دفاعی مورد استفاده سلول‌های سرطانی برای فرار از پاسخ ایمنی اشاره می‌کنند.

در ریزمحیط تومور، هم سلول‌های سرطانی و هم سلول‌های غیرسرطانی SIP ترشح می‌کنند تا مونوسیت‌های در گردش را جذب کنند که می‌توانند به ماکروفاژها تمایز یابند. SIP همچنین بقای ماکروفاژها را افزایش می‌دهد، SIP به گیرنده ۱ متصل می‌شود تا ماکروفاژهای اضافی را جذب کند، و پلاریزاسیون ماکروفاژ/M2 مرتبط با تومور را تحریک می‌کند، که منجر به ترشح سایتوکین‌های ضد التهابی می‌شود. ترشح سایتوکین‌های ضد التهابی که به تومور کمک می‌کند تا از سیستم ایمنی فرار کند و همچنین پروتئین‌هایی که از مهاجرت و رگ زایی حمایت می‌کنند.

گیرنده دیگر SIP مورد توجه در آنکولوژی، گیرنده ۴ SIP است که در تعدیل ایمنی و رشد تومور نقش دارد. اتصال SIP به این گیرنده تولید اینترفرون را کاهش می‌دهد، خوشه‌ای از تمایز سلول‌های T⁺8 (CD8+) را سرکوب می‌کند، سایتوکین‌های تقویت‌کننده تومور را تولید می‌کند، تحرک نوتروفیل‌ها را افزایش می‌دهد و

سلول‌های دندریتیک در غدد لنفاوی را غنی می‌کند. مطالعات نشان داده اند که کاهش گیرنده ۴ SIP با افزایش فراوانی سلول‌های CD8+ T ایمنی ضد توموری را بازیابی می‌کند و در نتیجه پاسخ به شیمی درمانی را افزایش می‌دهد.

ایدرنونوکسیل اولین دارویی است که به طور انتخابی هم محور فسفوئینوزیتید ۳-کیناز/پروتئین کیناز B و هم تولید SIP را در تومورها با مسدود کردن فعالیت کاتالیزوری مبدل اکتو-NADH اکسیداز دی سولفید-تیول نوع ۲ (ENOX2) که به شدت توسط سلول‌های سرطانی بیان می‌شود را مهار می‌کند. از آنجایی که ایدرونوکسیل مولکول سیگنالینگ ضد آپوپتوز SIP را که در برخی تومورها تنظیم شده است را کاهش می‌دهد، این ظرفیت را دارد که سلول‌های تومور را نسبت به تحرک سلول‌های CD8+ T و نفوذ تومور به واسطه سیستم ایمنی حساس کند. به این ترتیب، ایدرونوکسیل ظرفیت غلبه بر برخی از مکانیسم‌های مقاومتی که توسط تومورها برای فرار از سیستم ایمنی استفاده می‌شود را فراهم می‌کند. در مقابل، ایدرونوکسیل فقط برای سلول‌های غیرسرطانی سمی خفیف است.

در مطالعات پیش بالینی نشان داده شده است که ایدرونوکسیل طیف گسترده‌ای از فنوتیپ‌های سرطان انسانی را به شیمی درمانی‌های استاندارد از جمله سیس پلاتین، کربوپلاتین، دوکسوروبیسیسین و جمسیتابین حساس می‌کند. درجه بالای شیمی‌سازی در سلول‌های سرطانی نشان می‌دهد که ایدرونوکسیل، علاوه بر بازگرداندن حساسیت شیمیایی، ممکن است دوز داروی شیمی‌درمانی را به سطوحی کاهش دهد که احتمالاً بهتر قابل تحمل است.

ایدرنونوکسیل در کارآزمایی‌های بالینی به‌عنوان حساس‌کننده شیمیایی کربوپلاتین و پاکلیتاکسل در سرطان‌های مختلف جامد مورد مطالعه قرار گرفته است، اما اثر ضد سرطانی آن متغیر بود. تشویق سیگنال‌های بالینی در مجموعه‌ای از آزمایش‌های فاز دوم در سرطان تخمدان منجر به یک مطالعه چندملیتی فاز III در سرطان تخمدان مقاوم به پلاتین شد، که در سال ۲۰۰۹ به دلیل مشکلات استخدام و ارزیابی بیهوده رها شد. اثر متغیر ضد سرطانی ایدرونوکسیل احتمالاً به دلیل مکانیسم مقاومت دارویی است که شامل غیرفعال شدن

با اتصال اسید گلوکوکورونیک در طول متابولیسم فاز II است. NOX66 برای محافظت از ایدرونوکسیل در برابر متابولیسم فاز II با تجویز رکتال ایجاد شده است، بنابراین متابولیسم اولین گذر در کبد را دور می‌زند. اگرچه آزمایشات بالینی اشکال خوراکی و داخل وریدی ایدرونوکسیل به خوبی قابل تحمل است، اما ایمنی NOX66 هنوز مشخص نیست. این مطالعه فاز Ia/b که به عنوان برنامه تقویت شیمی درمانی ۱۲۵- شناخته می‌شود، اولین مطالعه بالینی است که ایمنی ایدرونوکسیل فرموله شده به عنوان شیاف رکتوم (یعنی NOX66) را در بیماران مبتلا به تومورهای جامد مقاوم به شیمی درمانی ارزیابی می‌کند. هدف از این مطالعه تعیین مشخصات ایمنی NOX66، هم به عنوان یک عامل منفرد و هم در ترکیب با کربوپلاتین، و تعیین اینکه آیا NOX66 می‌تواند اثر ضد سرطانی معنی‌داری را در صورت ترکیب با کربوپلاتین ایجاد کند یا خیر بود.

مواد و روش ها

طراحی مطالعه و شرکت کنندگان

برنامه افزایش شیمی درمانی ۱- یک مطالعه چند مرکزی با ۴ مرکز مطالعاتی در کشور گرجستان بود. طرح مطالعه یک مطالعه همگروهی با برچسب باز، غیر تصادفی و دو دوز از NOX66 به عنوان تک درمانی (فاز Ia) و در ترکیب با کربوپلاتین (فاز Ib)، در بیماران مبتلا به تومورهای جامد مقاوم مقاوم بود که به گزینه‌های درمانی استاندارد پاسخ نداده بودند. این مطالعه در ۳ مارس ۲۰۱۷ آغاز شد و در ۱۱ می ۲۰۱۸ به پایان رسید.

شرکت کنندگان واجد شرایط، بیمارانی با تومورهای جامد (به عنوان مثال، پروستات، سینه، تخمدان، ریه، یا سر و گردن) بودند که هیچ جایگزین درمانی استاندارد در دسترس نداشتند. تومورهای جامد پیشرفته به صورت موضعی یا متاستاتیک تایید شده از نظر بافتی. حداقل ۱ ضایعه قابل اندازه‌گیری از طریق توموگرافی کامپیوتری یا اسکن تصویربرداری رزونانس مغناطیسی. وضعیت عملکرد گروه انکولوژی تعاونی شرق ° یا ۱؛ عملکرد مناسب هماتولوژیک، کبدی و کلیوی (یعنی تعداد مطلق نوتروفیل $1.5 \times 10^9 >$ در لیتر، تعداد پلاکت $100 \times 10^9 >$ در لیتر، هموگلوبین $9.0 >$ گرم در دسی لیتر، بیلی روبین سرم کمتر از ۱.۵ برابر حد بالای طبیعی) ×

[ULN] اسپارات آمینوترانسفراز/آلانین آمینوترانسفراز $2.5 \times ULN <$ برای آزمایشگاه مرجع یا $5 \times ULN >$ در حضور متاستازهای کبدی؛ کراتینین سرم $1.5 \times ULN <$ و امید به زندگی ۱۲ هفته یا بیشتر. بیماران بارور باید در طول مطالعه و ۹۰ روز پس از آخرین دوز NOX66 با استفاده از روش پیشگیری موثر از بارداری موافقت می‌کردند.

بیماران در صورت داشتن موارد زیر از مطالعه خارج شدند: تومورهای مربوط به سیستم عصبی، بیماری قلبی کنترل نشده بالینی مهم یا انفارکتوس میوکارد در ۱۲ ماه گذشته؛ $QTc > 470$ میلی ثانیه در نوار قلب غربالگری آنها، عفونت کنترل نشده یا بیماری سیستمیک، هرگونه جراحی بزرگ، رادیوتراپی، ایمونوتراپی در ۲۱ روز گذشته (پرتوهای تسکین دهنده بیش از ۲ هفته مجاز است)، شیمی درمانی سیستمیک یا درمان بیولوژیک همزمان مجاز نیست. شیمی درمانی با سمیت تاخیری در ۴ هفته گذشته، سابقه پیوند عضو جامد، برای درمان با کربوپلاتین یا شیاف نامناسب شناخته شده، یا شیردهی و یا باردار.

معیارهای ترک، به غیر از بیماری پیشرونده، به‌عنوان ۱ یا بیشتر از موارد زیر تعریف شد: یک بیماری متداول که از تجویز بیشتر NOX66 جلوگیری می‌کند، یک سمیت محدودکننده دوز (DLT) که به عنوان یک عارضه جانبی (AE) مرتبط با NOX66 غیرقابل تحمل تعریف می‌شود، بیمار رضایت خود را پس گرفت، بیمار فوت کرد و تغییرات کلی یا خاص در وضعیت بیمار که باعث می‌شود بیمار برای درمان بعدی غیرقابل قبول باشد. در همه موارد، دلیل قطع مصرف ثبت شد و بیمار پیگیری شد تا مشخص شود که آیا علت AE مرتبط با NOX66 است یا خیر. ارتباط یک AE با NOX66 یا کربوپلاتین با قضاوت محقق اصلی تعیین شد.

اگر بیماران حداقل ۱ سیکل درمان را تکمیل کرده و حداقل ۱ ارزیابی تومور بعدی را انجام دهند، قابل ارزیابی در نظر گرفته می‌شوند. بیمارانی که نمی‌توانستند به‌عنوان بخشی از تجزیه و تحلیل اثربخشی ارزیابی شوند، در مطالعه جایگزین شدند. جایگزینی بیماران در پایان همه ارزیابی‌های کوهورت ایمنی انجام شد و بیماران در بالاترین سطح دوز تحمل شده ثبت‌نام شدند. فرخوان در گروه ۲ زمانی آغاز شد که همه بیماران گروه ۱ چرخه



صورت نگرفت، مگر در مواردی که بیمار از وزن بدن ۱۰۰ کیلوگرم فراتر رفت، که در این صورت می توان دوز NOX66 را بنا به صلاحدید محقق افزایش داد (تا دو برابر). اگر DLT رخ می داد، به نصف دوز نیاز داشت: گروه ۱ بیمار برای دریافت ۱ شیاف هر روز دوم و گروه ۲ بیمار برای دریافت ۱ شیاف در روز. DLT زمانی تعریف می شود که یکی از موارد زیر در طول اولین چرخه درمان رخ دهد:

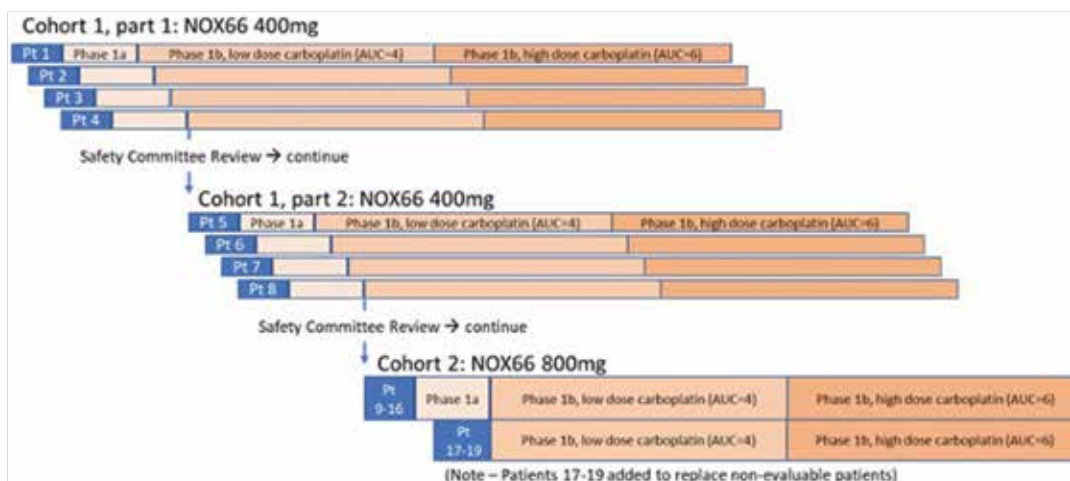
- معیارهای اصطلاحات رایج برای عوارض جانبی مؤسسه ملی سرطان (NCI-CTCAE) نوتروپنی درجه ۳ یا بیشتر که ۵ روز یا بیشتر شامل: نوتروپنی تب دار درجه ۳ (تب ≤ 38.5 درجه سانتی گراد)، ترومبوسیتوپنی درجه ۴، یا ترومبوسیتوپنی درجه ۳ همراه با خونریزی بود.
- NCI-CTCAE درجه ۳ یا مقادیر غیرطبیعی آزمایشگاهی (به جز نوتروپنی و ترومبوسیتوپنی) که از نظر بالینی قابل توجه بوده و از نظر علی با NOX66 مرتبط است.
- سمیت غیر آزمایشگاهی درجه ۳ یا بیشتر NCI-CTCAE به عنوان عامل ارتباط با NOX66 ارزیابی شد (به استثنای آلویسی، بثورات پوستی، تهوع، اسهال، و استفراغ اگر با درمان حمایتی استاندارد کنترل شود).

هنگامی که هر DLT گزارش شد، حداقل ۲ بیمار دیگر

درمان 21×1 روزه را تکمیل کردند و حداقل ۶ نفر از این بیماران هیچ گونه سمیت بیشتر از درجه ۲ را تجربه نکردند. این مطالعه مطابق با دستورالعمل های عملکرد خوب بالینی شورای بین المللی هماهنگ سازی، و اعلامیه هلسینکی و بازنگری های آن انجام شد. رضایت آگاهانه برای هر بیمار اخذ شد و پروتکل مطالعه توسط کمیته اخلاق محلی در هر سایت و سپس توسط وزارت بهداشت گرجستان تایید شد.

درمان

NOX66 متشکل از ایدرونوکسیل است که در یک پایه چرب و سورفکتانت فرموله شده است. بیماران برای دریافت درمان NOX66 به ۲ گروه دوز تقسیم شدند. ۲ دوز روزانه انتخاب شده در این مطالعه (۴۰۰ میلی گرم و ۸۰۰ میلی گرم) بر اساس دوزهای مورد استفاده در کارآزمایی پاسخ به تومور تخمدان (OVATURE) بود که در آن ۱۲۰۰ میلی گرم ایدرونوکسیل خوراکی در ترکیب با کربوپلاتین استفاده شد. NOX66 در مقایسه با ایدرونوکسیل خوراکی، یک رویکرد دوز محافظه کارانه اتخاذ شد. به بیماران در مورد روش تجویز دارو آموزش داده شد. NOX66 به عنوان یک شیاف رکتوم خود تجویز شد و هر شیاف حاوی ۴۰۰ میلی گرم ایدرونوکسیل بود. هیچ تغییری در دوز NOX66 بر اساس وزن بدن



شکل ۱. طرح مطالعه برنامه افزایش شیمی درمانی ۱- هر بیمار درمان های زیر را به طور متوالی دریافت کرد: تک درمانی NOX66 به مدت ۱۴ روز با دوره استراحت ۷ روزه (فاز NOX66 : Ia + دوز کم (AUC4) کربوپلاتین سیکل های 28×3 روزه NOX66) روز ۱-۷، روز شیمی درمانی ۲). NOX66 + دوز استاندارد (AUC6) کربوپلاتین برای سیکل های 28×3 روزه NOX66) روز ۱-۷، روز شیمی درمانی ۲). AUC=منطقه زیر منحنی.

باید در همان سطح دوز ثبت نام می‌شدند. تشدید تنها در صورتی ادامه یافت که یک DLT به ۱ از ۴ بیمار محدود شود. اگر DLT در ۲ یا بیشتر بیمار رخ داد، افزایش دوز بیشتر متوقف شد و حداکثر دوز قابل تحمل سطح پایین‌تر بعدی بود.

فاز Ia: NOX66 به عنوان درمان تکی

در طول مطالعه تک‌درمانی فاز Ia، گروه ۱ روزانه ۱ شیاف (۴۰۰ میلی‌گرم) دریافت کرد، در حالی که گروه ۲ روزانه ۲ شیاف (۸۰۰ میلی‌گرم) را به مدت ۱۴ روز متوالی و سپس ۷ روز استراحت شامل یک چرخه درمانی ۲۱ روزه دریافت کرد (شکل ۱).

فاز Ib: NOX66 در ترکیب با کربوپلاتین

همه بیمارانی که تک‌تراپی NOX66 را بدون سمیت قابل توجهی کامل کردند، واجد شرایط مطالعه فاز Ib بودند، که در آن NOX66 همراه با کربوپلاتین برای چرخه‌های درمانی حداکثر ۶×۲۸ روزه در دوزهایی که توسط محققین مطالعه مناسب در نظر گرفته شد، تجویز شد. گروه‌های ۱ و ۲ دوزهای اختصاص داده شده NOX66 (به ترتیب ۴۰۰ و ۸۰۰ میلی‌گرم) را در طول این مرحله درمان ترکیبی ادامه دادند (شکل ۱). NOX66 برای ۷ روز اول هر چرخه درمان به صورت مقعدی تجویز شد. کربوپلاتین به صورت داخل وریدی در روز ۲ از هر چرخه درمان با ۶۰۰ میلی‌گرم (منطقه زیر منحنی = ۴) (دوز پایین) برای چرخه‌های 1B تا 3B و ۹۰۰ میلی‌گرم (ناحیه زیر منحنی = ۶) (دوز استاندارد) برای چرخه‌های 4B تا 6B، با حداکثر دوزهای ۶۰۰ میلی‌گرم و ۹۰۰ میلی‌گرم، به ترتیب. هر DLT با کاهش دوز یا با خودداری از NOX66 و یا کربوپلاتین مدیریت شد.

سطح ایمنی

سطح ایمنی با آزمایش‌های معمول آزمایشگاهی (مانند هماتولوژی، شیمی سرم و آنالیز ادرار)، معاینات فیزیکی، آنالیز الکتروکاردیوگرام، علائم حیاتی، و وضعیت عملکرد گروه انکولوژی تعاونی شرقی ارزیابی شد. AE‌ها با استفاده از سیستم امتیازدهی NCI-CTCAE نسخه ۴.۰۳ پایش و ارزیابی شدند. کمیته راهبری ایمنی ۲ (SSC) جلسه بررسی رسمی

ایمنی را در طول مطالعه برگزار کرد (شکل ۱). اولی پس از تکمیل چرخه درمان تک‌درمانی ۲۱ روزه بیمار ۴ برای امکان ثبت نام مداوم گروه دوز ۱، و دومی پس از تکمیل چرخه درمان تک‌درمانی ۲۱ روزه بیمار ۸ برای امکان افزایش دوز به گروه ۲.

اگر هر گونه AE درجه ۲ یا سمیت بیشتر به ازای NCI-CTCAE نسخه ۴.۰۳ در هر زمانی در طول مطالعه رخ داد، می‌توان یک بررسی SSC درخواست کرد. علاوه بر این، Study Medical Monitor همه AE‌ها را به طور مداوم بررسی کرد و می‌توانست در هر زمانی درخواست بازبینی SSC را بدهد. اگر یک بیمار در بازوی تک‌درمانی NOX66 فاز Ia ارزیابی شده با درجه ۳ یا بیشتر را به عنوان علت مرتبط با NOX66 تجربه کند، بیمار از مطالعه خارج می‌شود. اگر یک بیمار AE درجه ۳ یا بالاتر را تجربه کرد که به عنوان ارتباط علی با NOX66 در طول بازوی درمان ترکیبی (فاز Ib) ارزیابی شد، بیمار می‌تواند درمان NOX66 را با دوز تعیین‌شده خود ادامه دهد، مشروط بر اینکه AE به درجه ۲ یا پایین‌تر برود. زمان شروع چرخه درمانی بعدی یک وقفه درمانی بیش از ۲ هفته به دلیل AE حل نشده، مستلزم قطع درمان مطالعه بود.

سطح اثربخشی

اندازه‌گیری‌های تومور باروش‌های رادیولوژیک (توموگرافی کامپیوتری/تصویربرداری رزونانس مغناطیسی) در ابتدا و در فواصل بعدی به صلاحدید محقق، اما بیش از هر ۱۲ هفته ارزیابی شد. متغیرهای اثربخشی شامل پاسخ کلی، بقای بدون پیشرفت و بقای کلی بود. پاسخ و پیشرفت باید بر اساس معیارهای ارزیابی پاسخ در معیارهای تومورهای جامد نسخه ۱.۱.۲۸ ارزیابی شود. وضعیت کلی بیماری پاسخ از هر دو پاسخ ضایعات هدف و پاسخ ضایعات غیرهدف مشتق شده است، و همچنین برای ضایعات جدید به ازای معیارهای ارزیابی پاسخ در جامد به حساب می‌آید.

تحلیل آماری

برای قسمت تک‌درمانی و درمان ترکیبی این مطالعه، در مجموع ۱۶ بیمار (قابل ارزیابی) در ۲ گروه از ۸ نفر برنامه ریزی شد. بسته به وقوع DLTs، حداکثر تعداد برنامه ریزی



از اولین دوز تک درمانی NOX66 رضایت خود را پس گرفت. این منجر به در مجموع ۱۸ بیمار برای جمعیت ایمنی شد. برای تجزیه و تحلیل اثربخشی، تنها ۵ بیمار در گروه ۱ و ۹ در گروه ۲ وارد شدند. یک بیمار در گروه ۱ از درمان ترکیبی منصرف شد و دلیل آن "دیگری" بود و ۲ بیمار (هر دو از گروه ۱) غیرقابل ارزیابی بودند. یک بیمار از گروه ۲ فوت کرد. این منجر به در مجموع ۱۴ بیمار برای جمعیت کارآمدی شد.

همه بیماران در هر دو گروه دوز مرحله تک درمانی را تکمیل کردند. سه بیمار در تکمیل مرحله تک درمانی غیر قابل ارزیابی بودند و با ۳ بیمار که مستقیماً در هر پروتکل وارد فاز درمان ترکیبی شده بودند جایگزین شدند.

ویژگی‌های بیمار

بیماران در ۲ گروه دوز از نظر سن، قد، وزن و جنسیت مشابه بودند. همه بیماران سفید پوست بودند. به طور کلی، شایع‌ترین محل سرطان پستان (۳۳.۳٪)، پس از آن ریه (۲۷.۸٪)، تخمدان (۱۶.۷٪) و پروستات (۱۶.۷٪) بود که به طور مساوی بین ۲ گروه توزیع شده است (جدول ۱). همه بیماران به جز یک نفر قبلاً شیمی درمانی شده بودند (جدول ۲). درمان قبلی با هورمون درمانی یا جراحی نیز رایج بود.

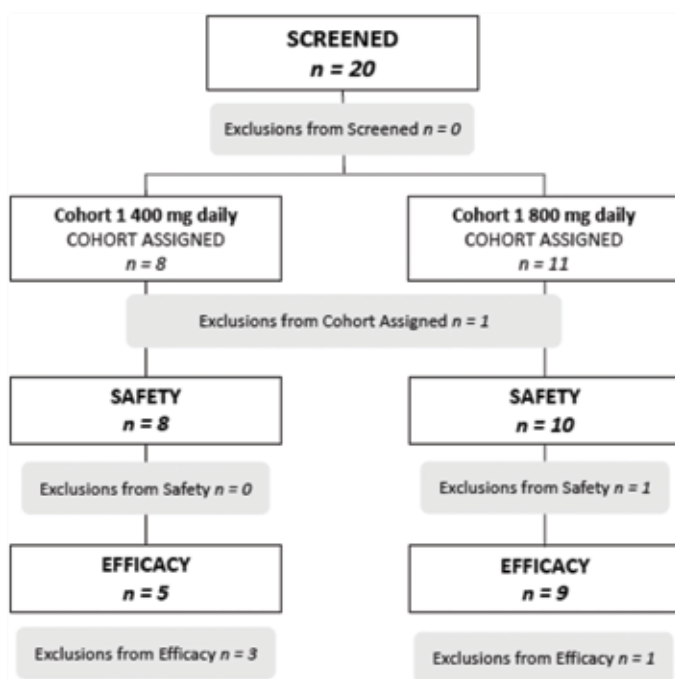
شده ۲۲ بیمار بود. در هر دو بخش از مطالعه، تعداد بیماران با هدف به دست آوردن ایمنی و تحمل کافی انتخاب شد. اهداف مطالعه در زمینه یک مطالعه کوهورت ۲ دوز با برچسب باز مورد بررسی قرار گرفت. بنابراین، آزمون فرضیه‌های آماری انجام نشد و تجزیه و تحلیل‌ها عمدتاً ماهیت توصیفی داشتند. داده‌های مستمر با آمار توصیفی شامل حجم نمونه، میانگین، انحراف معیار، میانه و دامنه خلاصه شد. داده‌های طبقه بندی شده بر اساس تعداد و درصد بیماران خلاصه شد. برای نقاط پایانی زمان تا رویداد، منحنی‌های کاپلان مایر رسم شدند و با تجزیه و تحلیل لگاریتم رتبه مقایسه شدند.

تمام بیمارانی که در مطالعه ثبت نام کردند به استثنای ۲ بیمار غربالگری شده که داروی مورد مطالعه را دریافت نکردند در ارزیابی ایمنی طبق طرح تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند.

نتایج

وضع بیمار

۲۰ بیمار غربالگری شدند که ۸ نفر به گروه ۱ و ۱۱ بیمار به گروه ۲ اختصاص داده شدند (شکل ۲). در گروه ۱، هر ۸ بیمار در تجزیه و تحلیل ایمنی قرار گرفتند. در گروه ۲، ۱۰ بیمار از ۱۱ بیمار وارد شدند زیرا ۱ بیمار قبل



شکل ۲. وضعیت بیمار در مطالعه برنامه افزایش شیمی درمانی-۱.



جدول ۱. ویژگی‌های پایه بیمارانی که در مطالعه برنامه افزایش شیمی درمانی-۱ شرکت کرده‌اند.

مشخصه	گروه ۱: NOX۶۶ ۴۰۰ میلی‌گرم (n=۸)	گروه ۲: NOX۶۶ ۸۰۰ میلی‌گرم (n=۱۰)
میان سن	61	64
وزن متوسط، کیلوگرم	79.3	75.2
زن* [‡]	5 (62.5)	6 (60.0)
سفید پوستان*	8 (100.0)	10 (100.0)
نوع سرطان*		
پروستات	1 (12.5)	2 (20.0)
تخمدان	1 (12.5)	2 (20.0)
ریه	3 (37.5)	2 (20.0)
پستان	3 (37.5)	4 (40.0)
مرحله‌ی بیماری*		
متاستاتیک	8 (100.0)	9 (90.0)
به صورت محلی پیشرفته	0 (0.0)	1 (10.0)

□ مقادیر به صورت n (%) ارائه می‌شود.

جدول ۲. درمان‌های انکولوژی قبلی بیمارانی که در مطالعه برنامه افزایش شیمی درمانی-۱ ثبت نام کرده بودند.*

درمان قبلی سرطان [†]	گروه ۱: ۴۰۰ میلی‌گرم در روز (n=۸)	گروه ۲: ۸۰۰ میلی‌گرم روزانه (n=۱۰)	به طور کلی (n=۱۸)
شیمی درمانی	7 (87.5)	10 (100.0)	17 (94.4)
هورمون تراپی	3 (37.5)	5 (50.0)	8 (44.4)
رادیوتراپی	0 (0.0)	2 (20.0)	2 (11.1)
جراحی	3 (37.5)	5 (50.0)	8 (44.4)
درمان‌های دیگر	1 (12.5)	1 (10.0)	2 (11.1)

* مقادیر به صورت n (%) ارائه می‌شود.
[†] بیماران می‌توانستند چندین نوع درمان و چندین دوره/دوره از یک نوع درمان داشته باشند.



جدول ۳. عوارض جانبی اضطراری درمان توسط واژه نامه پزشکی برای فعالیت‌های تنظیمی (MedDRA) اصطلاح ترجیحی در هر گروه دوز و در جمعیت کلی ایمنی.*

MedDRA	گروه ۱: ۴۰۰ میلی گرم در روز (n=۸)	گروه ۲: ۸۰۰ میلی گرم روزانه (n=۱۰)	به طور کلی (n=۱۸)
همه	7 (87.5)	7 (70.0)	14 (77.8)
کم خونی	1 (12.5)	3 (30.0)	4 (22.2)
نارسایی کمبود آهن	1 (12.5)	1 (10.0)	2 (11.1)
نوتروپنی	1 (12.5)	2 (20.0)	3 (16.7)
پریکاردیت	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (5.6)
درد شکم بالا	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (5.6)
اسهال	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (5.6)
نفخ شکم	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (5.6)
خونریزی گوارشی	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (5.6)
حالت تهوع	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (5.6)
آستنیا	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (5.6)
مرگ ناگهانی	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (5.6)
واکنش مربوط به انفوزیون	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (5.6)
کاهش تعداد پلاکت	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (5.6)
کاهش وزن	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (5.6)
افزایش تعداد گلبول‌های سفید	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (5.6)
هیپوآلبومینمی	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (5.6)
هیپوکلسمی	1 (12.5)	2 (20.0)	3 (16.7)
کمر درد	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (5.6)
تغییر حالت هوشیاری	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (5.6)
کما	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (5.6)
سرگیجه	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (5.6)
نوروپاتی محیطی	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (5.6)
هیدروتوراکس	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (5.6)
آمبولی ریه	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (5.6)
فیبروز ریوی	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (5.6)
آمبولی شریانی	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (5.6)

* مقادیر به صورت n (%) ارائه می‌شود.

سطح ایمنی

تجزیه و تحلیل ایمنی نشان داد که هر دو دوز، ۴۰۰ میلی گرم و ۸۰۰ میلی گرم NOX66، به طور کلی هم به عنوان تک درمانی و هم در ترکیب با کربوپلاتین به خوبی تحمل می شوند (جدول ۳). به طور کلی، ۷۷.۸٪ از بیماران حداقل ۱ AE- اورژانس درمان را تجربه کردند. شایع ترین AE ها اختلالات خونی و سیستم لنفاوی (۴۴.۴٪) و پس از آن اختلالات گوارشی (۱۶.۷٪) بود. اختلالات متابولیسم و تغذیه (۱۶.۷٪)؛ و اختلالات تنفسی، قفسه سینه و مדיاستن (۱۶.۷٪) است.

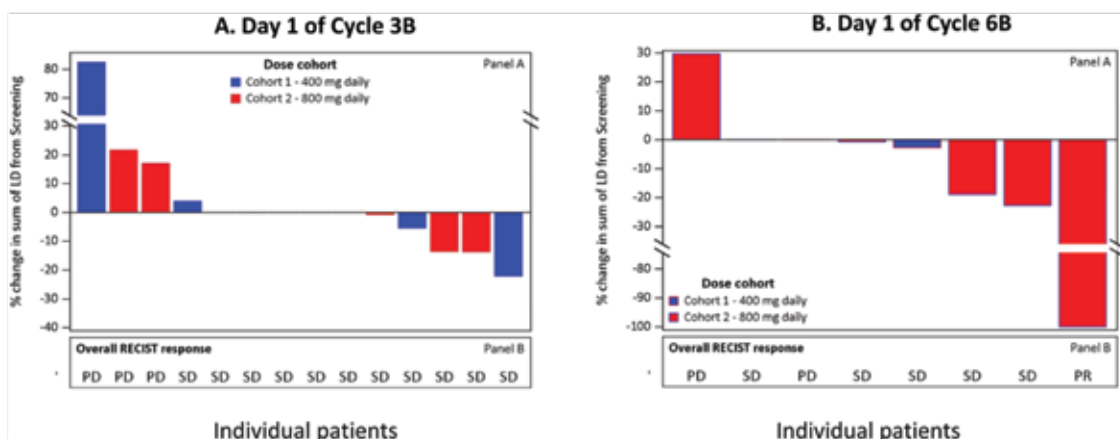
AE های اضطرابی درمان به طور مساوی بین ۲ گروه دوز توزیع شدند (جدول ۳). از این تعداد، تنها کم خونی (۴ بیمار)، نوتروپنی (۳ بیمار) و هیپوکلسمی (۳ بیمار) در بیش از ۱ بیمار ثبت شد. تنها ۱ مورد احتمالاً مربوط به NOX66 در نظر گرفته شد. تقریباً نیمی از بیماران AE هایی را گزارش کردند که مربوط به کربوپلاتین در نظر گرفته شد.

به طور کلی، ۵ بیمار (۶۲.۵٪) از گروه ۴۰۰ میلی گرم روزانه ۱ نفر به دلیل مرگ، ۲ نفر به دلیل پیشرفت بیماری و ۲ نفر به دلایل دیگر کنار رفتند. چهار بیمار (۴۰.۰٪) از گروه ۸۰۰ میلی گرم روزانه کنار رفتند؛ ۲ به دلیل مرگ، ۱ به دلیل AE، و ۱ رضایت را پس گرفت. ۴ بیمار (۲۲٪) در طول مرحله درمان ترکیبی دارای AE های جدی بودند که منجر به خروج زودهنگام از مطالعه

شد. سه نفر از ۴ بیمار که AE های جدی را گزارش کردند از گروه ۲ بودند. به استثنای یک واکنش مربوط به انفوزیون در محل تزریق، که مطمئناً به دلیل کربوپلاتین بود، ۳ AE جدی دیگر منجر به مرگ شدند. هیچ یک از ۳ مرگ توسط محقق اصلی مربوط به NOX66 در نظر گرفته نشد. ۲ مرگ از گروه ۲ به ترتیب به دلیل خونریزی گوارشی و بیماری پیشرونده بود، و علت غیر محتمل و یا غیرمرتبط با NOX66 یا کربوپلاتین تلقی شد، در حالی که مرگ ناگهانی از گروه ۱ بعید / غیرمرتبط با NOX66 و carboplatin بود.

اثر

این مطالعه برای اندازه گیری اثربخشی انجام نشد. با این حال، مقایسه مجموع قطر ضایعه هدف نشان داد که تعداد بیماران از سیکل ۳B روز ۱ تا سیکل ۶B روز ۱ نسبت به افزایش کاهش یافته است (شکل ۳ و ۴). اکثر بیماران دارای بیماری پایدار (بدون رشد تومور و بدون تومور جدید) در طول دوره درمان بودند و در چرخه ۵ (۸۳.۳٪، ۶B از ۶) از بیماران تحت درمان با NOX66 بیماری پایدار یا پاسخ نسبی داشتند (جدول ۴). بر اساس بقای بدون پیشرفت و بقای کلی، به نظر می رسد هیچ تفاوتی بین ۲ گروه دوز NOX66 وجود ندارد (P=۰.۶۴۱۰).



شکل ۳. تغییر در قطر ضایعه هدف و پاسخ کلی برای جمعیت اثربخش در چرخه (A) 3B و (B) چرخه 6B. در چرخه ۳، بیماران ۰۲۰۶، ۰۴۰۱، ۰۴۰۴، ۰۴۰۵ و ۰۴۰۷٪ تغییر از غربالگری داشتند. در سیکل ۶، بیماران ۰۲۰۶ و ۰۴۰۱٪ تغییر نسبت به غربالگری داشتند. شناسه=شناسایی؛ LD = قطر ضایعه؛ PD=بیماری پیشرونده؛ PR = روابط عمومی؛ RECIST v1.1=معیارهای ارزیابی پاسخ در تومورهای جامد v1.1؛ SD=بیماری پایدار.

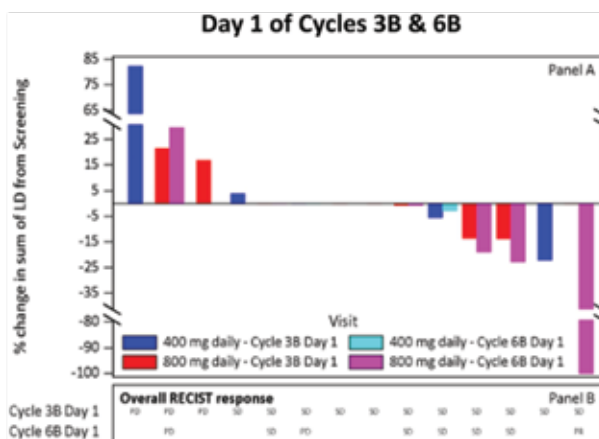


جدول ۴. خلاصه پاسخ کلی بر اساس معیارهای ارزیابی پاسخ در تومورهای جامد ۷۱،۱ برای جمعیت اثربخشی.*

بیماری پیشرونده	بیماری پایدار ‡	پاسخ نسبی	تعداد	نقطه زمانی ارزیابی †	گروه دوز
1 (20.0)	4 (80.0)	0 (0.0)	5	3B	گروه ۱: شیاف ایدرونوکسیل (۴۰۰ NOX۶۶ میلی گرم)
1 (50.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	2	6B	گروه ۲: ۸۰۰ NOX۶۶ میلی گرم
2 (22.2)	7 (77.8)	0 (0.0)	9	3B	
1 (16.7)	4 (66.7)	1 (16.7)	6	6B	

*مقادیر به صورت n (%) ارائه می‌شوند، مگر اینکه خلاف آن ذکر شده باشد.
 †در شروع چرخه ارزیابی می‌شود.
 ‡بدون رشد تومور و بدون تومور جدید.

بیماران مبتلا به مرحله نهایی بیماری تومور جامد، دلگرم کننده به نظر می‌رسد. هدف کلی برنامه تحقیقاتی بالینی NOX66 نشان دادن توانایی NOX66 در حساس کردن سلول‌های سرطانی به شیمی درمانی است تا دوزهایی که در کلینیک استفاده می‌شود اثر ضد سرطانی قوی تری داشته باشند. بنابراین، این مطالعه فاز Ia/b اطلاعات ایمنی مهمی را برای توجیه ادامه برنامه تحقیقات بالینی NOX66، از جمله آزمایش دوزهای بالاتر، ارائه می‌کند. مطالعات پیش بالینی حیوانی و تعدادی از مطالعات فاز I، II و III در چند صد بیمار سرطانی تایید کرده اند که ایدرونوکسیل به صورت خوراکی یا داخل وریدی به خوبی تحمل می‌شود. وابستگی نسبتاً کمتر سلول‌های ایدرونوکسیل را که قبلاً در مطالعات سم‌شناسی حیوانی و مطالعات بالینی انسانی گزارش شده بود، نشان می‌دهد. مطالعات حیوانی با فرمولاسیون دوز خوراکی یا داخل وریدی قادر به تعیین حداکثر دوز قابل تحمل نبوده است. علاوه بر این، هیچ سطح دوز حداکثر قابل تحمل در انسان تعیین نشده است، و هیچ سمیت مشاهده شده در ۴۰ mg/kg، بالاترین دوز ایدرونوکسیل که عملاً می‌تواند به صورت روزانه تکرار شود، وجود ندارد. این مقدار بسیار بیشتر از دوزهای مورد استفاده در این مطالعه (۴۰۰ میلی گرم و ۸۰۰ میلی گرم در روز) است. علاوه بر این، در یک مطالعه بالینی فاز III که در آن ایدرونوکسیل به صورت خوراکی به صورت مداوم و روزانه در یک دوره ۲۸ روزه (با دوز بیش از دو برابر بالاترین دوز در این مطالعه)



شکل ۴. مقایسه تغییر در قطر ضایعه هدف (LD) و پاسخ کلی برای چرخه ۳B در مقابل چرخه ۶B. RECIST=معیارهای ارزیابی پاسخ در تومورهای جامد.

بحث

این اولین مطالعه بالینی است که نشان می‌دهد ایدرونوکسیل به عنوان شیاف رکتال به خوبی در بیماران مبتلا به تومورهای جامد مقاوم به درمان قابل تحمل است. مشخصات ایمنی NOX66، در ۴۰۰ میلی گرم و ۸۰۰ میلی گرم، هم به صورت تک درمانی و هم در ترکیب با کربوپلاتین، با مواردی که به طور کلی در بیماران آنکولوژی مشاهده می‌شود، مطابقت داشت. نتایج اولیه اثربخشی این مطالعه همچنین از نظر پتانسیل NOX66 برای بهبود اثربخشی درمان شیمی درمانی در

این مطالعه دارای تعدادی نقاط قوت است. اول اینکه این اولین مطالعه در انسان است که ایمنی و اثربخشی ایدرونوکسیل را هنگام تحویل به عنوان NOX66 بررسی می کند. دوم، این مطالعه ایمنی و اثربخشی NOX66 را هم به عنوان تک درمانی و هم در

در ترکیب با دوز استاندارد کربوپلاتین تجویز شد، هیچ سمیت بالاتر از درجه ۲ وجود نداشت. در حالی که انتظار نمی رفت NOX66 مشخصات ایمنی متفاوتی در مقایسه با فرم دوز خوراکی ایدرونوکسیل داشته باشد، منطق مصرف به عنوان یک شیاف رکتوم برای دستیابی به مشخصات فارماکوکینتیک برتر، چشم انداز سطح قرار گرفتن اندامها در معرض ایدرونوکسیل را افزایش داد. در مقایسه با فرمول دوز خوراکی، هدف NOX66 جلوگیری از متابولیسم کبدی عبور اول و در نتیجه کاهش سرعت متابولیسم فاز II بود. در مقایسه با فرمول دوز داخل وریدی، هدف NOX66 قرار گرفتن در معرض دارو در حالت پایدارتر در مقابل افزایش کوتاه مدت Cmax با تزریق داخل وریدی بولوس بود.

با توجه به محدودیت های طرح مطالعه، با حجم نمونه کوچک و بدون مقایسه دارونما، نمی توان نتیجه گیری قطعی در مورد اثربخشی NOX66 به عنوان یک حساس کننده شیمیایی انجام داد. با این حال، این نتایج اولیه مثبت به نظر می رسد. اگرچه در ابتدا اکثر بیماران مقاوم بودند، حداقل نیمی از آنها بیماری پایدار در طول دوره درمان ترکیبی NOX66 و کربوپلاتین داشتند، و در چرخه ۶B، ۸۳.۳٪ از افرادی که با دوز NOX66 بالاتر درمان شدند، بیماری پایدار یا پایدار را بهتر حفظ کردند. این داده ها با مکانیسم شناخته شده اثر ایدرونوکسیل، با هدف مولکولی اولیه، آنزیم ENOX2، یک نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید به اضافه هیدروژن اکسیداز که بین عملکرد دوگانه حفظ پتانسیل الکترونی در سراسر غشای پلازما و تبادل دی سولفید-تیول پروتئین های پلازما در نوسان است، مطابقت دارد. اعتقاد بر این است که اقدامات ضدسرطانی و شیمی سازی idronoxil به دنبال مجموعه ای از رویدادها است که با مهار عملکرد انتقال الکترون/پروتون ENOX2 در غشای پلاسمایی سلول سرطانی ایجاد می شود. تجمع پروتون ها در غشاء به دنبال دارد که منجر به افزایش سطح یوبی کوینول (کاهش کوآنزیم Q10) می شود. این به نوبه خود عملکرد اسفنگوزین کیناز را مهار می کند، باعث ایجاد عدم تعادل در سطوح پیام رسان های ثانویه، افزایش سرامید (پرو آپوپتوز) و کاهش اسفنگوزین 1- فسفات (طرفدار بقا و ترویج فرار ایمنی) می شود.

ترکیب با یک

عامل شیمی

درمانی رایج مورد

بررسی قرار داد. یعنی

کربوپلاتین هر دو رژیم درمانی

احتمالاً از نظر بالینی برای بیماران مبتلا

به تومورهای جامد مرحله نهایی مرتبط هستند.

این مطالعه همچنین دارای تعدادی محدودیت است.

اول، حجم نمونه کوچک و عدم مقایسه

دارونما است. حجم نمونه

با ۳ مورد مرگ در

طول مطالعه

کاهش



نتیجه‌گیری

مطالعه ما ایمنی و تحمل NOX66 را در دوزهای ۴۰۰ میلی‌گرم و ۸۰۰ میلی‌گرم روزانه، هم به صورت تک درمانی و هم در ترکیب با کربوپلاتین، در بیماران مبتلا به تومورهای جامد مقاوم به درمان تایید کرد. نتایج اولیه با توجه به پتانسیل شیمیایی NOX66 دلگرم‌کننده است و آزمایش بیشتر پاسخ بالینی آن را در مطالعات آینده توجیه می‌کند. علاوه بر این، از آنجایی که ایدرونوکسیل توانایی فعال کردن هر دو سیستم ایمنی ذاتی و تطبیقی را نشان داده است، آزمایش ترکیب NOX66 با مهارکننده‌های ایمونوترابی در به اصطلاح تومورهای سرماخوردگی منطقی و جالب خواهد بود. چنین مطالعه‌ای در حال حاضر در حال انجام است.

منبع:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34306271>

یافت. از آنجایی که جمعیت بیماران محدود به آنهایی بود که تومورهای جامد مقاوم و مقاوم در مرحله نهایی داشتند و هیچ گزینه درمانی دیگری در دسترس نبود، نسبت مرگ و میر غیرمنتظره نبود.

دوم، دوز-پاسخ به روش کلاسیک مورد مطالعه قرار نگرفت. منطق استفاده از دوز کم کربوپلاتین، کشف پتانسیل شیمیایی NOX66 و جستجوی نشانه‌های اثربخشی با AE‌های کمتر بود. هیچ داده فارماکوکینتیک یا فارماکودینامیک به غیر از آنچه توسط مطالعه ایجاد شده است وجود ندارد.

سوم، انواع تومورها در میان شرکت‌کنندگان ناهمگن بودند، که می‌توان آن را به‌عنوان رقیق‌کننده پیامدهای مطالعه در نظر گرفت. اگرچه این امر نیاز به انجام تحقیقات بعدی را در بیماران مبتلا به یک نوع تومور نشان می‌دهد، هدف از طراحی مطالعه این بود که پاسخ به NOX66 را به‌عنوان تک‌ترابی و در ترکیب با شیمی‌درمانی، در میان اندیکاسیون‌های مختلف، به‌طور گسترده‌تر پوشش دهد. این یک رویکرد رایج در بسیاری از کارآزمایی‌های فاز I است که شامل همه تومورهای جامد برای تعیین اینکه کدام تومورها پاسخ می‌دهند، است. علاوه بر این، داده‌های اثربخشی هنوز زود هنگام و غیرقطعی هستند، زیرا مطالعه اساساً برای پرداختن به اثربخشی طراحی نشده است. گروه بزرگتری از بیماران برای مطالعه بعدی برنامه ریزی شده است. با این حال، برای بررسی اثربخشی در انواع تومورهای کمتری قدرت خواهد داشت.

مدل سازی فارماکوکینتیک برای پیش بینی خطر سمیت گوش در درمان داخل وریدی توبرامایسین در فیبروز کیستیک

چکیده

مقدم

بهبود سازی بیشتر نظارت بر داروی درمانی ۱ (TDM) برای آمینوگلیکوزیدها (AGs) به شدت مورد نیاز است، به ویژه در جمعیت های خاص مانند افراد مبتلا به فیبروز کیستیک (CF)، که بیش از ۵۰٪ از آنها در صورت درمان با دوره های متعدد IV AG سمیت گوش ایجاد می کنند. این مطالعه با هدف آزمایش تجربی یک مدل فارماکوکینتیک (PK) با استفاده از تخمین بیزی قرار گرفتن در معرض دارو در بافت های عمیق تر بدن برای تعیین امکان سنجی پیش بینی سمیت گوش انجام شد.

مواد و روش

دوزهای IV توبرامایسین و وانکومایسین با زمان بندی دقیق از ۳۸ بیمار مبتلا به CF (سنین ۸ تا ۲۱ سال)، شامل کل دوزهای داده شده و قرار گرفتن در معرض کل (AUC تجمعی) ثبت شد. نتایج غلظت در ۳ و ۱۰ ساعت برای محفظه مرکزی (C1) به دست آمد. این متغیرها در تخمین بیزی برای پیش بینی سطوح پایین در محفظه های بافت ثانویه (C2 trough) و حداکثر غلظت (C2max) استفاده شدند. سپس اندازه گیری های C1 و C2 با سطوح شنوایی در محدوده فرکانس بالا افزایش یافته مرتبط شدند.

نتایج

بیمارانی که کم شنوایی شدیدتر داشتند مسن تر بودند و غلظت توبرامایسین C2max بالاتر از ۲ میلی گرم در لیتر نسبت به بیماران با درجات کم شنوایی نرمال یا



فروزه هنرمند^۱

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

1. Therapeutic Drug Monitoring

مراکز CF در ایالات متحده برای درمان *P. aeruginosa* و MRSA استفاده می‌شود. تجویز یک بار در روز تجمع دارو را با نرخ کمتر سمیت کلیوی در کودکان در مقایسه با دوزهای متعدد در روز به حداقل می‌رساند. با این حال، توبرامایسین پنجره درمانی باریکی دارد و به دلیل فارماکوکینتیک متغیر (PK) در کودکان مبتلا به CF، نیاز به تیتراژ کردن غلظت‌های هدف دارد. پایش PK غلظت سرمی AG برای دستیابی به اثربخشی دارو و تشخیص سمیت کلیوی امری عادی است، اما هدف قرار گرفتن در معرض بهینه برای به حداقل رساندن موفقیت درمان در حالی که سمیت را به حداقل می‌رساند، به خوبی مشخص نشده است. تجزیه و تحلیل معمول یک محفظه با رویکردهای رگرسیون لاگ خطی برای تخمین AUC₀₋₂₄ به طور قابل توجهی تحت تأثیر زمان نمونه‌گیری خون قرار می‌گیرد.

مدل‌سازی دو بخش با پیش‌بینی Bayesian، وضعیت توبرامایسین را با دقت بیشتری منعکس می‌کند و تخمین قرار گرفتن در معرض بی‌طرف‌تری را ارائه می‌دهد. این نوع مدل‌سازی PK همچنین باعث انتشار و تجمع آهسته‌تر در بخش‌های بافت عمیق تر، مانند کلیه و حلزون گوش می‌شود. مدل‌سازی PK از اطلاعات دوز داروی بیمار همراه با پارامترهایی مانند سن، وزن و جنس استفاده می‌کند. آمار Bayesian برای تطبیق مدل PK با داده‌های فردی و برای تولید پروفایل‌های غلظت-زمان محفظه مرکزی و محیطی استفاده می‌شود. در شکل ۱ نشان داده شده است غلظت توبرامایسین شبیه‌سازی شده برای مدل خطی PK یک محفظه‌ای (به رنگ قرمز) در مقایسه با مدل PK دو محفظه‌ای (به رنگ آبی). غلظت بالای C₁ بیش از ۲۴ ساعت پس از دوز (آبی در مقایسه با خط قرمز) نشان‌دهنده تبادل و تجمع دارو در بافت‌ها است و از نظر تئوری با خطر بالاتری برای سمیت همراه است. این تجمع غلظت در محفظه محیطی با استفاده از تجزیه و تحلیل بافت پس از مرگ گزارش شد و همچنین برای داروهای دیگر مانند دیگوکسین توصیف شد. با استفاده از چنین مدل‌های PK دو بخش، پزشکان می‌توانند استراتژی‌های بهینه‌سازی دوز شخصی‌شده را برای به حداقل رساندن اثربخشی و به حداقل رساندن سمیت اجرا کنند. سمیت کلیوی و حلزون مکانیزم مشابهی دارند، اما پاکسازی بافت گوش

کمتر داشتند. این دو عامل با هم به طور قابل توجهی میانگین سطح شنوایی با فرکانس بالا را پیش‌بینی کردند ($r=0.618$, $P<0.001$) معیارهای معمول مانند غلظت‌های پایین C₁ پیش‌بینی کننده نبودند. خطر نسبی کاهش شنوایی با شش دوره یا بیشتر توبرامایسین که از غلظت C_{2max} از ۳ میلی‌گرم در لیتر یا بالاتر، با حساسیت ۸۳ درصد و ویژگی ۸۶ درصد فراتر رفت، ۵.۸ برابر بیشتر بود.

نتیجه‌گیری

تجزیه و تحلیل پیشرفته مبتنی بر مدل PK خطر سمیت گوش را در بیماران مبتلا به CF تحت درمان با توبرامایسین پیش‌بینی کرد.

مقدمه

از دست دادن عملکرد شنوایی و تعادل ناشی از آمینوگلیکوزید (AG) یک ناتوانی شایع و دائمی در افراد مبتلا است. استفاده از AG در سراسر جهان در حال افزایش است زیرا آنها در برابر پاتوژن‌های گرم منفی MDR موثر هستند و نسبتاً ارزان هستند. استراتژی‌هایی برای جلوگیری از سمیت گوش بدون به خطر انداختن اثربخشی درمان‌ها به سرعت مورد نیاز است، زیرا در حال حاضر هیچ روش درمانی تایید شده‌ای برای جلوگیری از سمیت گوش وجود ندارد. افراد مبتلا به فیبروز کیستیک (CF) اغلب دوره‌های طولانی‌مدت و مکرر درمان AG را برای عفونت‌های مزمن ریه از دوران کودکی می‌گذرانند. کاهش شنوایی ناشی از سمیت گوش در بیش از ۵۰ درصد بیماران مبتلا به CF قبل از رسیدن به بزرگسالی رخ می‌دهد. اما به طور فزاینده‌ای MRSA، مایکوباکتریوم آبسه‌سوس غیر سلی (NTM)، کمپلکس *Burkholderia cepacia* (BCC) و سایر باکتری‌های گرم منفی در ریه‌های بیماران مبتلا به CF مستعمره می‌شوند و به درمان ترکیبی AG نیاز دارند. واضح است که در چنین بیماری چند عاملی پیچیده و مزمن، درمان آنتی‌بیوتیکی «یک اندازه برای همه» کافی نیست.

خط اول درمان توصیه شده برای تشدید حاد ریوی ناشی از *P. aeruginosa* یک بار در روز، توبرامایسین با دوز بالا است که گاهی اوقات با داروی گلیکوپپتیدی وانکومایسین ترکیب می‌شود، که در بیش از ۹۵٪ از

اخلاق

پروتکل مطالعه، مواد و روش های آزمایش توسط هیئت بررسی نهادی (IRB CCHMC)، شماره پروتکل - ۲۰۰۹-۰۸۵۵) بررسی و تایید شد. رضایت کتبی یا شفاهی آگاهانه والدین قبل از هر روش مطالعه و رضایت از کودکان ۱۱ ساله یا بزرگتر نیز اخذ شد.

رویه های شنوایی سنجی

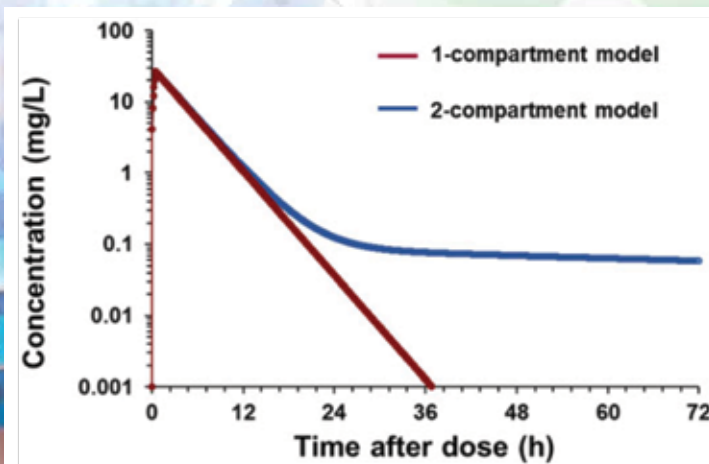
تمام آزمایشات شنوایی سنجی توسط شنوایی شناسان دارای مجوز در یک غرفه عایق صدا دو جداره (شرکت آکوستیک صنعتی، شفق قطبی، IL، ایالات متحده آمریکا) که استانداردهای نویز محیط اتاق های شنوایی سنجی را برآورده می کرد، تکمیل شد. قبل از انجام آزمایش های شنوایی، در طی هر ویزیت، اتوسکوپی برای اطمینان از شفاف بودن کانال گوش و ثبت وضعیت غشای تمپان انجام می شد. تمپانومتری با تون پروب ۲۲۶ هرتز (Titan، Interacoustics Inc.، Middlefart)، دانمارک) برای ارزیابی عملکرد غشای تمپان و گوش میانی، به عنوان مثال، استفاده شد. پذیرش آکوستیک نرمال، بین ۰.۳ تا ۱.۵mmho تعریف می شود. شرکت کنندگان با کم شنوایی صرفاً هدایت کننده (n=۷) از تجزیه و تحلیل داده های بیشتر حذف شدند. یک ادیومتر (Interacoustics Inc) Equinox با هدفون Sennheiser (HDA، CT، USA) برای اندازه گیری استاندارد و EHF، همانطور که برای نظارت بر سمیت گوش توصیه می شود، استفاده شد. آستانه رسانایی استخوان با استفاده از ویراتور استخوان Radioear Inc.

داخلی بسیار کندتر است.

پایش شنوایی در حال حاضر بر اساس تعداد یا مدت دوزها است که چندان پیش بینی کننده سمیت گوش نیستند. مدل های ریاضی چندبخشی سمیت کلیوی و سمیت سمی ایجاد شده اند، اما مطالعات تأیید تجربی قرار گرفتن در معرض دارو با استفاده از مدل های PK در رابطه با اندازه گیری های شنوایی قبلاً منتشر نشده است. هدف از این مطالعه تعیین اثر توپرامايسين، با یا بدون استفاده همزمان از وانکومايسين، بر عملکرد شنوایی در رابطه با اقدامات گذشته نگر و آینده نگر قرار گرفتن در معرض دارو در بیماران مبتلا به CF با استفاده از مدل سازی PK دو بخش بود. اندازه گیری حساس شنوایی، شنوایی سنجی با فرکانس بالا (EHF)، به عنوان معیار استاندارد طلایی سمیت گوش استفاده شد.

مواد و روش ها شرکت کنندگان

بیماران از مرکز CF کودکان در مرکز پزشکی بیمارستان کودکان (CCHMC) Cincinnati در طول اقامت خود در بیمارستان برای درمان IV AG انتخاب شدند. شرکت کنندگان در صورتی که درمان IV-AG دریافت نمی کردند، اگر خیلی بیمار بودند که آزمایش شنوایی شناسی را کامل نمی کردند، کمتر از ۶ سال سن داشتند، یا دچار کم شنوایی گوش میانی (رسانایی) بودند، از مطالعه حذف شدند. تنها چهار بیمار آمیکاسین دریافت کردند، بنابراین آن موارد حذف شدند.



تصویر ۱: تصویری از پروفایل های غلظت AG پیش بینی شده با مدل یک و دو محفظه در طول زمان پس از تجویز تک دارو. برای مدل یک محفظه، پارامترهای PK عبارتند از: CL، ۱۷.۵ L/h، V، ۴.۹ L/h. اینچ برای دو محفظه، پارامترهای PK عبارتند از: CL، ۴.۲۵ L/h، Vc، ۱۷.۵ L/h، اینچ؛ Q، ۰.۵۲۵ L/h، Vp، ۰.۶۵۶ L. این رقم در نسخه آنلاین JAC به صورت رنگی و در نسخه چاپی JAC به صورت سیاه و سفید ظاهر می شود.

یا بیشتر در دو یا چند فرکانس متوالی یا 20 dB در یک فرکانس) که در دو آزمون نسبت به اندازه‌گیری پایه ادامه داشت. علاوه بر دسته کم شنوایی، میانگین آستانه فرکانس بالا (۱۴، ۱۲.۵، ۱۰، ۸) (HF و ۱۶ کیلوهرتز) در دسی بل HL در گوش ضعیف‌تر به عنوان یک متغیر وابسته پیوسته برای ارائه معیار حساس سمیت گوش مورد آنالیز قرار گرفت.

دوز IV آنتی بیوتیک و تخمین PK

اطلاعات دموگرافیک بیمار شامل سن، جنس، وزن، دوزهای IV-AG و نظارت بر داروهای معمول درمانی (TDM) (غلظت‌های پلاسمایی ۳ و ۱۰ ساعته) برای هر دوره درمانی توبرامایسین و وانکومایسین وریدی به‌دست آمد. زمان دقیق انفوزیون IV و خونگیری از پرونده پزشکی هر شرکت کننده در EPIC (مدیسون، WI، ایالات متحده آمریکا) به دست آمد. نرم افزار تخمین بی‌زی (Mediware) ++MwPharm، پراگ، جمهوری چک) برای تخمین پروفایل‌های PK و قرار گرفتن در معرض کل AG برای هر دوره IV-AG استفاده شد. این نرم افزار کاربر پسند دارای انعطاف پذیری متناسب با داده‌های فردی است و در مطالعات بالینی تایید شده است. یک مدل PK جمعیت توبرامایسین در کتابخانه مدل ++MwPharm، همانطور که توسط Schentag منتشر شده است، به عنوان اطلاعات قبلی برای تخمین پارامترهای PK فردی و قرار گرفتن در معرض دارو استفاده شد. این مدل بر اساس غلظت سرمی تا ۲۰ روز پس از آخرین دوز ایجاد شد و به اندازه ۰.۰۱ میکروگرم در میلی لیتر اندازه‌گیری شد تا نیمه عمر حذف نهایی توبرامایسین را مشخص کند. این مدل با گنجاندن زمان‌های نمونه‌برداری بعدی و غلظت‌های پایین، PK دو محفظه را بهتر مشخص می‌کند.

برای اهداف تصویری، پروفایل‌های توبرامایسین PK با استفاده از یک مدل ساختاری یک محفظه یا دو محفظه شبیه‌سازی شدند. مدل دو محفظه مدلی است که برای تخمین بی‌زی در تجزیه و تحلیل ما استفاده می‌شود، در حالی که مدل یک محفظه با برآزش نمایه PK از شبیه‌سازی‌های مدل دو محفظه توسعه داده شد و مدلی در استفاده بالینی معمول است. همانطور که در

B-71، با پوشش باند باریک در گوش طرف مقابل آزمایش شد، اگر آستانه‌های هدایت شده با هوا بیشتر از سطح شنوایی ۱۵ دسی بل (dB HL) در فرکانس‌های بین ۰.۲۵ تا ۴.۰ هرتز بود. تست‌های شنوایی‌سنجی هدایت هوای تون خالص در فرکانس‌های معمولی (۰.۲۵، ۰.۵، ۱، ۲، ۴، ۶ و ۸ kHz) و در فرکانس‌های بالا طولانی (۱۰، ۱۲.۵، ۱۴ و ۱۶ kHz) انجام شد. پایایی آزمون مجدد در فرکانس ۱ کیلوهرتز در هر گوش ارزیابی شد. آستانه دریافت گفتار با استفاده از اسپوندهای ثبت‌شده از فهرست کلمات ناشنویان W-1 بزرگسالان یا کودکان برای ارزیابی پایایی بین آزمون اندازه‌گیری شد.

سطوح آستانه شنوایی برای طبقه بندی هر گوش به عنوان نرمال یا آسیب دیده (رسانا، حسی عصبی یا مختلط) استفاده شد. شنوایی طبیعی به عنوان آستانه هدایت هوا و استخوان در هر دو گوش ≤ 15 دسی بل HL در تمام فرکانس‌های آزمایش، بر اساس معیارهای کودکان تعریف شد. کاهش شنوایی حسی عصبی (SNHL) در صورتی طبقه بندی می‌شود که سطح شنوایی از ۱۵ دسی بل HL در هر دو گوش فراتر رود و شکاف بین آستانه هدایت استخوان و هوا $\leq 10\text{ dB}$ در هر دو فرکانس یا بیش از ۲۰ دسی بل در هر فرکانس باشد. تفاوت ۱۰ دسی بل بین هوا و هدایت استخوان در دو یا چند فرکانس یا بیش از ۲۰ دسی بل در یک فرکانس در گوش با کم شنوایی، افت شنوایی رسانا یا مختلط (در مواردی که آستانه رسانایی استخوان بالاتر از ۱۵ دسی بل HL است) تشخیص داده شد، طبقه بندی شد.

در مجموع ۳۸ شرکت کننده به دسته‌های کم شنوایی زیر تقسیم شدند: (۱) شنوایی طبیعی (۲). (۱۷) کاهش شنوایی بدون پیشرفت تعریف شده توسط انجمن گفتار-زبان-شنوایی آمریکا (ASHA) (n=۱۶). و (۳) پیشرفت کم شنوایی (n=۵). افرادی که در رده «شنوایی عادی» قرار دارند، در هیچ یک از ادیوگرام‌های سریالی خود، در هیچ محدوده فرکانسی دچار افت شنوایی نشدند. دسته «کاهش شنوایی بدون پیشرفت» شامل شرکت کنندگانی بود که دارای SNHL در یک یا هر دو گوش بودند که نسبت به اندازه‌گیری پایه تغییر نکردند یا اگر تغییری رخ داد، در آزمایش بعدی پایدار نبود (معیار ASHA). شرکت کنندگان در دسته «پیشرفت کم شنوایی» افزایش سطح شنوایی نسبت به اندازه‌گیری پایه داشتند (10 dB

1. Bayesian

زیر حد کمیت (BQL) گزارش شدند. مقادیر پارامترهای PK مورد استفاده برای تخمین بی‌بازی عبارت بودند از CL (ترکیب مرکزی؛ میانگین 4.25 ± 2.04 L/h، $V_c \pm SD$ (حجم محفظه مرکزی) $17.5 \pm 8.8 \pm 8.81 \pm 8.8$ L (ترخیص بین محیطی $L (6.8 \pm V_{p, \text{part}})$ و Q (ترخیص بین محفظه‌ای) 0.525 ± 0.263 L/h. تمام پارامترهای مدل PK جمعیت (شامل مولفه‌های تنوع) مورد استفاده برای پیش بینی بی‌بازی در جدول ۱ ارائه شده است. با توجه به تغییرات بالقوه فیزیولوژیکی و وضعیت بیماری بین دوره‌های درمانی، برازش PK (بازسازی پروفایل PK) برای هر دوره AG تکمیل شد. از شبیه‌سازی‌های تخمینی پروفایل PK، قرار گرفتن در معرض AG در هر دوره (AUC_{0-24}) و غلظت‌های پایین دارو در محفظه مرکزی (C1) و محفظه محیطی (C2)، یعنی بافت‌های بدن) به‌دست آمد و آنالیز شد، همراه با حداکثر غلظت C2 در هر دوره (C2max). از فرورفتگی

شکل ۱ نشان داده شده است، مدل دو محفظه‌ای به نمونه‌هایی بعد از ۲۴ ساعت نیاز دارد تا توزیع دارو به و از محفظه محیطی را ضبط کند و از مدل یک محفظه‌ای متمایز شود. برای این مطالعه، از آنجایی که ما نیاز به تخمین غلظت‌ها نه تنها در پلاسما، بلکه مهم‌تر از آن در بافت‌ها داشتیم، این مدل دو بخش به دستیابی بهتر به این هدف کمک کرد. همانطور که نشان داده شد، مدل دو محفظه قادر است تجمع توپراماسین را در محفظه عمیق‌تر منعکس کند. این مدل نسبت به مدل‌های جدیدتر PK در بیماران مبتلا به CF انتخاب شد، زیرا مدل‌های اخیر با استفاده از داده‌های TDM جمع‌آوری‌شده در فواصل زمانی کوتاه‌تر پس از دوز (۸ تا ۱۵ ساعت) و با استفاده از ایمونواسی بالینی با حد پایین‌تر کمیت (LLOQ) معمولاً 0.3 میلی‌گرم بر لیتر توسعه یافتند. در مجموعه داده ما، تقریباً 4.1 درصد نمونه‌ها کمتر از 0.3 میلی‌گرم در لیتر بودند و به صورت

جدول ۱. پارامترهای مدل PK جمعیت مورد استفاده برای پیش بینی بی‌بازی و مدل بی‌بازی خلفی

پارامترها	تخمین پارامترهای مدل پایه	تخمین بی‌بازی خلفی (میانگین) a
پارامترهای اثر ثابت		
CL (L/h)	4.25	6.58
Vc (L)	17.5	25
Q (L/h)	0.525	0.75
Vp (L)	65.6	93.6
تنوع بین بیمار (%CV)		
ω_{CL} (%)	48	77.4
ω_{Vc} (%)	50	38.4
ω_Q (%)	50	138.4
ω_{Vp} (%)	50	89.6
خطای باقیمانده		
ϵ_{prop} (%)	30	
ϵ_{add} (mg/L)	0.05	
<p>ω، واریانس برای تنوع بین بیمار ϵ_{prop}، بخش متناسبی از تغییرپذیری غیر قابل توضیح باقیمانده ϵ_{add}، بخشی افزودنی از تغییرپذیری غیر قابل توضیح باقیمانده. تخمین‌های بی‌بازی خلفی نشان دهنده میانه تخمین‌های پارامتر بی‌بازی فردی است که توسط نرم افزار بالینی ++MwPharm ایجاد شده است.</p>		

برای بررسی روابط بین میانگین HF و سن در آزمون، جنس، دوز تجمعی دارو و متغیرهای PK استفاده شد. از ماتریس همبستگی، متغیرهای تک متغیره معنادار برای ورود به رگرسیون خطی چند متغیره انتخاب شدند. مدل‌های ترکیبی برای مطالعه تفاوت‌های بین دسته‌های کم شنوایی با سن به عنوان متغیر کمکی انجام شد. از آزمون Mauchly برای ارزیابی فرض کرویت استفاده شد و در مواردی که نقض شد، اصلاحات Greenhouse-Geisser برای درجات آزادی اعمال شد. آزمون‌های تعقیبی از اصلاحات بونفرونی استفاده کردند و اندازه‌های اثر (Cohen's d) گنجانده شد. سطح معنی‌داری دو طرفه برای همه تحلیل‌ها در $P < 0.05$ تعیین شد. در نهایت، منحنی‌های مشخصه گیرنده-پراتور (ROC) برای پیش‌بینی دسته کم شنوایی با استفاده از معیارهای مختلف C2max با روش‌های توسعه‌یافته در زبان R مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. معیارهای C2max به طور پیش‌بینی در تجزیه و تحلیل ROC مشخص شد تا مشخص شود که آیا سطوح پایین C2 وجود دارد که در آن خطر کاهش شنوایی افزایش می‌یابد.

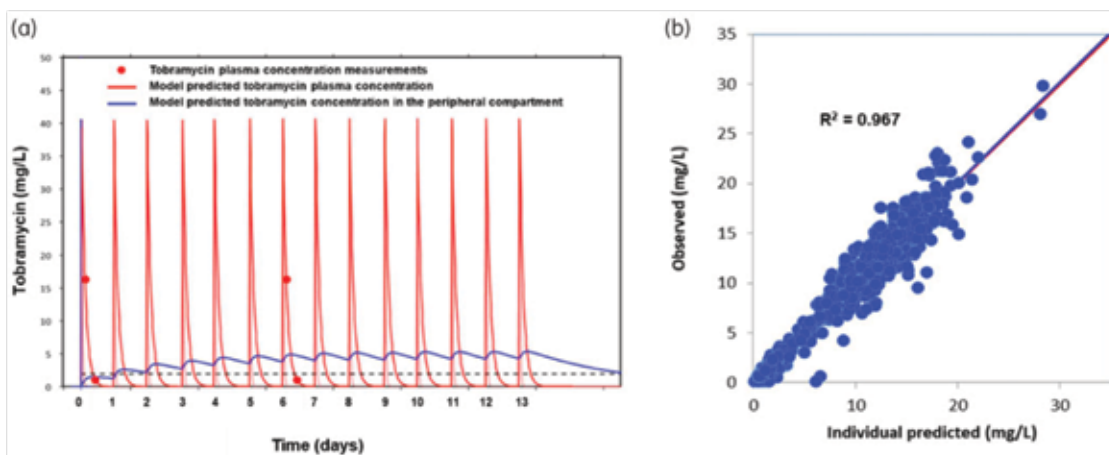
نتایج

۱۵ شرکت‌کننده مرد و ۲۳ شرکت‌کننده زن، با میانگین سنی ۱۶ سال (انحراف معیار ۳ سال) در تجزیه و

C2 به عنوان بهترین اندازه‌گیری موجود متناسب با گوش داخلی استفاده شد، زیرا مدل گوش داخلی خاصی در دسترس نیست. تعداد کل دوزهای مادام‌العمر برای هر بیمار محاسبه شد. مجموع قرار گرفتن در معرض AG یک شرکت‌کننده با جمع AUCs (mg·h/L) برای هر یک از دوره‌های آنتی‌بیوتیک محاسبه شد. این مقدار تجمعی کل (AUCC) بر تعداد کل دوزهای طول عمر تقسیم شد تا برای مقایسه بین شرکت‌کنندگان عادی شود که به آن AUCC استاندارد می‌گویند.

تحلیل آماری

داده‌های شنوایی سنجی با استفاده از REDCap، یک پلت فرم پایگاه داده تحقیقاتی مبتنی بر وب، مستند شده و با داده‌های EPIC برای دوزهای دارو و داده‌های PK صادر شده از MwPharm++ صادر و ترکیب شدند، سپس برای تجزیه و تحلیل با استفاده از نرم‌افزار آماری JASP نسخه ۰.۱۳.۱ قالب‌بندی شدند. از آمار توصیفی برای جمع‌بندی جمعیت‌شناختی و اندازه‌گیری‌های پیامد برای شناسایی هرگونه خطا و موارد پرت استفاده شد. سطح خون یک بیمار به طور قابل توجهی خارج از محدوده بود. این در پرونده پزشکی بررسی شد و به نظر می‌رسید که یک خطای ورودی باشد به طوری که تک دوز از داده‌ها حذف شد. از همبستگی پیرسون



شکل ۲: (a) اندازه‌گیری غلظت توبرامایسین پلاسما (نمادهای قرمز) و پروفایل‌های PK بازسازی شده در پلاسما (C1، خط قرمز) و در بافت‌ها (C2، خط آبی) از پیش‌بینی‌های مدل بیزی برای یک دوره ۱۴ روزه. خط نقطه سیاه نقطه برش بالینی برای غلظت پلاسما (۲ میلی‌گرم در لیتر) است. TDM در روزهای ۱ و ۷ انجام می‌شود. (ب) عملکرد پیش‌بینی این مدل، با سطوح پیش‌بینی شده فردی در مقایسه با سطوح مشاهده شده. پیش‌بینی‌های مدل ارتباط نزدیکی با مشاهدات داشتند. ضریب تعیین (R²) رگرسیون خطی ۰.۹۶۷ است. این شکل در نسخه آنلاین JAC به صورت رنگی و در نسخه چاپی JAC به صورت سیاه و سفید ظاهر می‌شود.

شنوایی همبستگی داشت، اما جنس ارتباط معنی داری نداشت. برای دوزهای دارو، دوزهای تجمعی توبرامایسین به طور معنی داری با سطح شنوایی همبستگی داشت، اما دوز تجمعی وانکومایسین ارتباط معنی داری نداشت. از نظر متغیرهای PK، تعداد غلظت‌های پایین‌تر از ۲ میلی‌گرم در لیتر C2 به طور قابل توجهی با شنوایی HF مرتبط بود، همانطور که تعداد دوره‌هایی با حداکثر سطح $C2 > 2$ میلی‌گرم در لیتر همبستگی داشت. با این حال، تجمعی AUCC استاندارد شده برای قرار گرفتن در معرض توبرامایسین، و میانگین غلظت پایین C1 و C2 با شنوایی HF ارتباطی نداشت.

سپس یک مدل رگرسیون خطی چند متغیره برای تعیین مهم‌ترین متغیرهای پیش‌بینی‌کننده برای شدت کاهش شنوایی HF با استفاده از فاکتورهای تک متغیره مهم (سن، تعداد دوزهای توبرامایسین، $C2 > 2$ mg/L و مهم $C2_{max} > 2$ mg/L) انجام شد. مدل نهایی در جدول ۴ نشان داده شده است و شامل سن و $C2_{max} > 2$ mg/L است. این دو عامل با هم به طور قابل توجهی سطح شنوایی را پیش‌بینی کردند ($r = 0.618$, $P < 0.001$).

تجزیه و تحلیل PK اضافی برای دوز توبرامایسین انجام شد. تعداد غلظت‌های پایین C2 و غلظت‌های C2max

تحلیل قرار گرفتند. تعداد کل دوزهای توبرامایسین و وانکومایسین بسیار متغیر بود و از ۳ تا ۴۸ دوز برای توبرامایسین و ۰ تا ۶۴ دوز برای وانکومایسین متغیر بود. پیش‌بینی‌های بی‌زی پروفیل‌های توبرامایسین PK محفظه مرکزی و محفظه بافتی برای یک مورد معمولی در شکل ۲a نشان داده شده است. به طور کلی، پیش‌بینی‌های مدل ارتباط نزدیکی با مشاهدات با ضریب تعیین 0.967 (R2) داشت (شکل ۲b). خلاصه‌ای از تخمین‌های بی‌زی خلفی، از جمله میانه پارامترهای PK منفرد با ضریب تغییرات (CV)، در جدول ۱ ارائه شده است. ما همچنین یک بررسی پیش‌بینی بصری تصحیح شده با پیش‌بینی (pc-VPC) با استفاده از بی‌زی خلفی انجام دادیم. انتخابی نماینده از جدیدترین پروفیل‌های PK نصب‌شده فردی نیز ارائه شده است. آمار توصیفی برای متغیرهای تحلیل شده در جدول ۲ آورده شده است. هیچ داده‌ای برای هیچ یک از متغیرهای اصلی وجود ندارد.

اقدامات PK

همبستگی‌های تک متغیره در جدول ۳ آورده شده است. برای عوامل دموگرافیک، سن به طور معنی داری با سطح

جدول ۲. آمار توصیفی برای جمعیت شناسی، سطوح شنوایی، دوزها، بخش اصلی (C1) و عمیق (C2) و تعداد دوزهای بیش از ۲ میلی‌گرم در لیتر در C2

پارامتر	متوسط	SD	مینیمم	ماکسیمم
سن (سال)	16.37	3.37	8	21
میانگین (HF) (dB HL)	13.28	16.01	-3.50	66
دوزهای توبرامایسین (n)	98.66	106.5	3	480
دوز وانکومایسین (n)	7.32	15.08	0	64
AUCC استاندارد (mg·h/L)	108.8	25.29	51.29	151.2
C1avg (mg/L)	0.65	1.39	0.15	8.97
C2avgtrough (mg/L)	2.03	0.53	0.64	2.88
$C2 > 2$ mg/L	55.76	63.09	0	265
$C2_{max} > 2$ mg/L	7.29	6.69	0	24

میانگین HF، آستانه متوسط EHF (۸، ۱۰، ۱۲.۵، ۱۴ و ۱۶ اینچ کیلوهرتز) AUCC، ناحیه تجمعی زیر منحنی غلظت. C1avg، غلظت مرکزی C2avg، غلظت بافت عمیق تر. C2max، حداکثر سطح C2 در هر دوره.

با یکدیگر داشتند (جدول ۶). اندازه اثر برای غلظت‌های ۲-۵ C2 میلی گرم در لیتر و برای غلظت‌های C2max ۲-۵ میلی گرم در لیتر بزرگ بود (کوئن $d > 0.8$). نتایج تجزیه و تحلیل ROC برای پیش‌بینی کاهش شنوایی با استفاده از غلظت‌های متعدد توبرامایسین C2max در جدول ۷ و شکل ۳ نشان داده شده است. این تجزیه و تحلیل عملکرد آزمایشی برابر را برای غلظت‌های ۲ C2max یا ۳ میلی گرم در لیتر نشان داد که سطح بالاتری در زیر منحنی ROC داشت. غلظت C2max ۴ یا ۵ میلی گرم در لیتر. حساسیت ۸۳ درصد و

بیش از یک معیار خاص، با توجه به نقاط برش پیش‌رونده تنظیم‌شده در ۲، ۳، ۴ و ۵ میلی گرم در لیتر بیشتر مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. تجزیه و تحلیل با استفاده از ANOVAهای مدل مخلوط با اندازه‌گیری‌های مکرر با دسته کم شنوایی به عنوان متغیر بین آزمودنی‌ها و سن به عنوان متغیر کمکی تکمیل شد (جدول ۵). هر یک از نقاط برش C2 برای دسته از دست دادن شنوایی معنی دار بود، با یک تعامل قابل توجه بین نقطه برش C2 و دسته کاهش شنوایی. مقایسه‌های تعقیبی برای هر یک از نقاط برش انجام شد و هر یک از آنها تفاوت معنی داری

جدول ۳. همبستگی‌های پیرسون تک متغیره برای پیش‌بینی شدت کاهش شنوایی

متغیر	Pearson's r	Pvalue
توبرامایسین $C2_{max} > 2 \text{ mg/L}$	0.51	<0.001
سن در ادیوگرام	0.496	<0.001
توبرامایسین $C2 > 2 \text{ mg/L}$	0.368	0.011
دوزهای تجمعی توبرامایسین	0.345	0.017
استاندارد AUCC	0.235	0.078
C2 متوسط رو به پایین	0.235	0.078
جنسیت	0.203	0.11
دوزهای تجمعی وانکومایسین	0.121	0.235
سطح متوسط CI	-0.119	0.762

سن و حداکثر دوره‌های درمان محفظه عمیق با غلظت توبرامایسین بیش از ۲ میلی گرم در لیتر در مدل پیش‌بینی نهایی گنجانده شد. مقادیر P قابل توجه با حروف پررنگ نشان داده شده است.

جدول ۴. مدل رگرسیون چندگانه ($r=0.618$, $P<0.001$)

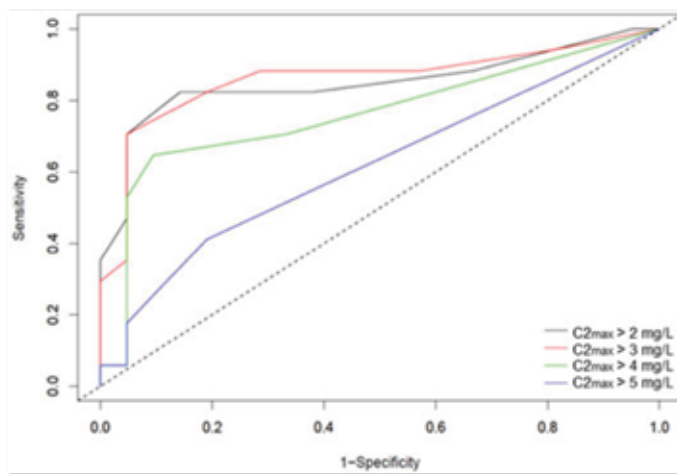
عامل	استاندارد نشده	Std error	استاندارد شده	t	Pvalue	CI %۹۵
Intercept	-22.184	10.606		-2.092	0.044	-43.714 to -0.653
سن	1.75	0.668	0.368	2.621	0.013	0.394-3.106
$C2_{max} > 2 \text{ mg/L}$	0.934	0.336	0.39	2.776	0.009	0.251-1.617

سن و حداکثر دوره‌های درمان محفظه عمیق با غلظت توبرامایسین بیش از ۲ میلی گرم در لیتر در مدل پیش‌بینی نهایی گنجانده شد. مقادیر P قابل توجه با حروف پررنگ نشان داده شده است.

بحث

اگرچه راهبردهای بیسی برای تخمین مقدار در معرض قرار گرفتن واقعی دارو بیش از ۲۰ سال است که در دسترس بوده است، اما در محیط بالینی عمل استاندارد نیست. AUCC به عنوان یک متریک مواجهه مناسب برای پایش سمیت کلیوی در جمعیت CF به دلیل PK، ۴۹ بسیار متغیر آنها و نیاز به مداخله تمرکز هدف فردی پیشنهاد شده است. داده‌های ما نشان داد که غلظت‌های پایین AUCC و C1 استاندارد شده ارتباط معنی‌داری

ویژگی ۸۶ درصد بود، در حالی که ارزش اخباری مثبت ۸۳ درصد و ارزش اخباری منفی ۸۶ درصد بود. این مقادیر به طور یکنواخت بالا هستند، که نشان دهنده توانایی عالی متریک C2max برای پیش بینی کاهش شنوایی پس از درمان با توبرامایسین است. بیمارانی که شش دوره یا بیشتر از C2max بیش از ۳ میلی‌گرم در لیتر داشتند، ۸/۵ برابر بیشتر از بیمارانی که غلظت‌های کمتری داشتند، در معرض کاهش شنوایی بودند.



شکل ۳: منحنی ROC برای تعداد غلظت‌های C2max بیش از ۲، ۳، ۴ یا ۵ میلی‌گرم در لیتر در طول دوره‌های متعدد توبرامایسین. خط نقطه سیاه نقطه برش شانسی است، در حالی که هر خط رنگی نشان دهنده نقاط برش متوالی است که برای حساسیت (محور y) و نرخ هشدار نادرست در محور x (ویژگی -۱) تست شده است. این شکل در نسخه آنلاین JAC به صورت رنگی و در نسخه چاپی JAC به صورت سیاه و سفید ظاهر می‌شود.

جدول ۵. نتایج ANOVA مخلوط با اندازه‌گیری‌های مکرر برای غلظت‌های محفظه عمیق (C2) در تمام دوزهای توبرامایسین، و برای سطوح اوج در طول هر درمان بستری

مقدار P	F	مربع متوسط	df	نوع III مجموع مربع ها	اثرات درون موضوعی
0.247	1.396	2234.56	1.055a	2356.9	غلظت C2
0.001	11.628	18617.94	1.055a	19637.2	دسته کاهش شنوایی غلظت C2 × C2
0.821	0.06	96.3	1.055a	101.6	غلظت C2 × سن در آزمایش
		1601.19	36.916a	59109.6	رزیجوال
0.157	1.997	23.847	1.445a	34.5	غلظت C2max
<0.001	15.813	188.835	1.445a	272.9	C2max concentration × دسته کم شنوایی
0.806	0.134	1.605	1.445a	2.3	غلظت C2max × سن در آزمایش
		11.942	50.573	603.9	رزیجوال

مقادیر P قابل توجه با تایپ پررنگ نشان داده می‌شوند. آزمون کروی بودن (Mauchly $P < 0.05$)، تصحیح Greenhouse-Geisser.

عملکرد تست بالینی عالی برای غلظت $C_{2max} > 2$ میلی گرم در لیتر با اندازه اثر بزرگ و حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و ارزش اخباری منفی برای پیش بینی کاهش شنوایی اتوتوکسیک بالا بود. الگوریتم های قرار گرفتن در معرض بیزی که در پلتفرم های نرم افزاری

با کاهش شنوایی ندارند. C_{2max} و $C_{2\text{ trough}}$ رابطه قابل توجه و پیش بینی کننده ای را با شدت کم شنوایی نشان دادند، احتمالاً به این دلیل که این غلظت ها بیشتر منعکس کننده قرار گرفتن در معرض طولانی مدت دارو در بافت های عمیق تر بدن، مانند گوش داخلی هستند.

جدول ۶. مقایسه Post hoc					
PvalueBonferroni	Cohen's d	t	Standard error	تفاوت میانگین	غلظت
C2 (mg/L)					
<0.001	0.951	5.862	4.92	28.842	2-3
<0.001	0.905	5.581	8.572	47.842	2-4
<0.001	0.88	5.426	9.923	53.842	2-5
<0.001	0.795	4.9	3.878	19	3-4
<0.001	0.763	4.704	5.314	25	3-5
0.003	0.625	3.852	1.558	6	4-5
C2max (mg/L)					
<0.001	0.871	5.367	0.427	2.289	2-3
<0.001	1.151	7.094	0.76	5.395	2-4
<0.001	1.09	6.717	1.015	6.816	2-5
<0.001	0.996	6.14	0.506	3.105	3-4
<0.001	0.949	5.851	0.774	4.526	3-5
0.002	0.657	4.048	0.351	1.421	4-5

مقادیر P قابل توجه با تایپ پررنگ نشان داده می شوند.

جدول ۷. اندازه گیری عملکرد منحنی ROC برای C_{2max} بیش از ۳ میلی گرم در لیتر در طول دوره های متعدد توبراما پسین

اندازه گیری	مقدار	حد پایین	حد بالا
حساسیت	۰.۸۲۴	۰.۵۶۶	۰.۹۶۲
اختصاصیت	۰.۸۵۷	۰.۶۳۷	۰.۹۷
ارزش پیش بینانه ی مثبت	۰.۸۲۴	۰.۸۲۴	۰.۸۲۴
ارزش پیش بینانه ی منفی	۰.۸۵۷	۰.۶۲۶	۰.۹۷
نسبت احتمال مثبت	۵.۷۶۵	۱.۹۷۶	۱۶.۸۱۵
نسبت احتمال منفی	۰.۲۰۶	۰.۰۷۳	۰.۰۷۳

روش قطع بهینه: Youden؛ نقطه برش بهینه: ۶؛ معیار بهینه: ۰.۶۸۰

منعکس می کند. علاوه بر این، برای تخمین پارامتر PK برای یک مدل دو محفظه، در حالت ایده آل، داده‌هایی از چهار نقطه نمونه برداری باید جمع آوری شود تا هر چهار پارامتر PK را مطلع کند (ترخیص کامل بدن، CL؛ فاصله بین محفظه، Q؛ V برای محفظه مرکزی، Vc؛ و V برای محفظه محیطی، Vp). با توجه به شناسایی نقطه زمانی ۲۴ ساعت، یک سنجش حساس تر با LLOQ کمتر مورد نیاز است. بنابراین، ما تشخیص می دهیم که یک رویکرد اندازه گیری بیوشیمیایی حساس تر و جمع آوری نمونه های بعدی به تخمین دقیق تر غلظت بافت کمک می کند. از دیگر محدودیت های این مطالعه می توان به حجم نمونه نسبتاً کوچک، جمع آوری گذشته نگر دوز دارو و ارزیابی ادیومتری پراکنده اشاره کرد. ما اخیراً بودجه ای برای یک مطالعه بزرگتر و آینده نگر به دست آورده ایم که به ما امکان می دهد مواجهه های AG مربوط به اقدامات شنوایی را مطالعه کنیم و این نتایج را در دو مرکز اصلی CF (سینسیناتی، OH و پورتلند، OR) تأیید کنیم. در مطالعه جدید، ما رویکرد سنجش زیستی را با LLOQ کمتر بهبود خواهیم داد و در مقاطع زمانی بعدی (مثلاً ۲۴ ساعت پس از دوز) نمونه برداری خواهیم کرد. برای همه بیماران سیکل های درمان توبرامایسین نبولایز شده سرپایی برای درمان *P. aeruginosa* مزمن تجویز شد که به طور جداگانه تجزیه و تحلیل نشده است. با این حال، غلظت توبرامایسین اضافی از این مسیر تجویز باید در آنالیز PK در نظر گرفته شود. علاوه بر این، تحویل دارو از طریق درمان نبولایزر در نظر گرفته می شود که عمدتاً در ریه باقی می ماند و نباید به طور قابل توجهی بر غلظت سیستمیک تأثیر بگذارد. همانطور که در مورد آن بحث شد، مدل PK برای پایین C2 نشان دهنده غلظت محیطی پس از انتشار دارو از خون است. ما این نظریه را

مانند ما در MwPharm++ و سایر پلت فرم های تجاری (مانند DoseMe و InsightRX) به کار می روند، ابزاری برای پیاده سازی مانیتورینگ C2 در عملکرد بالینی فراهم می کنند و بنابراین، می توانند برای تنظیم دوز برای جلوگیری از قرار گرفتن در معرض سطوح سمی استفاده شوند. به خصوص در کودکان در واقع، شواهد اخیر نشان می دهد که یک دوره منفرد از توبرامایسین IV باعث پیشرفت کم شنوایی اتوکسیک در ۳۹ درصد از افراد مبتلا به CF می شود، که از نیاز به نظارت و مدیریت مداوم سمیت گوش در این جمعیت بالینی حمایت می کند. تجزیه و تحلیل دوره های تجمعی توبرامایسین از مطالعات قبلی پشتیبانی می کند، که نشان می دهد یک رابطه ضعیف اما معنی دار بین تعداد دوزهای توبرامایسین و کاهش شنوایی HF وجود دارد. سن همچنین به طور قابل توجهی با از دست دادن HF فراتر از واریانس به دلیل تعداد بیشتر دوزهای مورد انتظار در بیماران مسن تر مرتبط بود.

مهمترین محدودیت این مطالعه عدم امکان اندازه گیری درجا به دلیل عدم دسترسی به گوش داخلی بود. بنابراین، ما مجبور بودیم برای تخمین قرار گرفتن در معرض در بافت های عمیق تر به سطوح محفظه مرکزی تکیه کنیم. چنین برآوردهایی تا حد زیادی منعکس کننده پارامترهای جمعیت است، همانطور که توسط سطوح اوج و پایین تنظیم می شود. ما با استفاده از نتایج غلظتی که از روش معمول TDM با نمونه برداری در ۳ و ۱۰ ساعت پس از دوزهای متعدد در دسترس بود، یک مدل دو بخش را برای پیش بینی فرورفتگی C2 انتخاب کردیم. با این غلظت ها، ما تخمین های معقولی از توزیع دارو در بافت ها به دست آوردیم. با این حال، زمان نمونه برداری بعدی، تجمع دارو را در بافت ها بهتر

به همراه دارد، و بر نیاز به توسعه روش‌های زودتر و مطمئن‌تر برای تشخیص در این بیماران قبل از کاهش غیرقابل برگشت تاکید می‌کند. آزمایش شنوایی باید حداقل سالیانه یا در حالت ایده آل بعد از هر ۲ تا ۳ دوره AG انجام شود تا تغییرات در شنوایی، از جمله محدوده EHF (8-16 kHz) که اغلب در ارزیابی‌های استاندارد شنوایی گنجانده نمی‌شود، شناسایی شود. در نهایت، تنوع ذاتی در کاهش شنوایی مرتبط با قرار گرفتن در معرض AG نشان می‌دهد که استعداد‌های فردی و/یا ژنتیکی وجود دارد. چنین مطالعات ژنتیکی برای کشف عواملی که ممکن است مستعد یا محافظت در برابر سمیت AG باشد برای درک بهتر گوش‌های "سخت" در مقابل "حساس" مورد نیاز است. تنوع ژنتیکی در ژنوم میتوکندری (جهش‌های A1555G و C1494T) با افزایش شدید حساسیت به سمیت سمیت AG همراه است، اگرچه A1555G دارای فرکانس آللی تنها ~۱ در ۱۱۱۱ در ایالات متحده است. انواع ژنتیکی مربوط به سه کانال کاتیونی (TRPA1، TRPV1، TRPV4) TRPV4) SNP های فردی را در این مکان‌های مرتبط با SNHL (با محافظت از گوش) در افراد مبتلا به CF نشان دادند. ما در حال حاضر در حال جمع‌آوری داده‌های ژنتیکی در یک مطالعه چند سائیتی هستیم که توسط بنیاد سیستمیک فیبروزیس (PI: A. Garinis) تامین می‌شود تا فاکتورهای محافظ یا حساسیت ژنتیکی را شناسایی کنیم. چنین اطلاعاتی در کشف داروی محافظ گوش برای مراقبت فردی بیمار بسیار مفید خواهد بود و می‌تواند به توسعه داروهای کمتر سمی کمک کند.

منبع:

<https://academic.oup.com/jac/article/76/11/2923/6348045>

مطرح کردیم که سطوح پایین در گوش داخلی می‌تواند از الگوی قابل مقایسه با محفظه محیطی پیروی کند. علاوه بر این، اخیراً کاهش در درمان عفونت‌های CF تحت درمان با وانکومايسين وجود داشته است که باعث شد حجم نمونه برای آنالیز وانکومايسين بسیار کوچکتر از توبرامايسين باشد. تجزیه و تحلیل بیشتر وانکومايسين PK نیاز به افزایش حجم نمونه برای تأیید روابط بین غلظت‌های پایین، قرار گرفتن در معرض داروی کل و سطوح شنوایی دارد. آمیکاسین یک AG است که به ندرت در نمونه ما استفاده می‌شود اما اغلب برای بیماران NTM استفاده می‌شود. با توجه به نتایج امیدوارکننده برای مدل‌های محفظه ثانویه توبرامايسين، این داروهای اتوتوکسیک دیگر را می‌توان با استفاده از تخمین بیزی و کاهش شنوایی HF به عنوان یک معیار پیامد حساس بررسی کرد. توسعه مدل‌هایی که مختص انواع داروها و جمعیت بیماران هستند، رویکردهای پزشکی شخصی را برای دوز ممکن می‌کند. توانایی تجویز دوز مناسب بر اساس ویژگی‌های بیمار می‌تواند سمیت دارو را کاهش دهد و در عین حال اثربخشی درمان را حفظ کند. برای تأیید نتایج این مطالعه، نیاز به اعتبار سنجی در یک نمونه آینده نگر بزرگتر وجود دارد. مطالعات آینده‌نگر برای توسعه مدل‌های بهبود یافته PK مبتنی بر فیزیولوژیک (PBPK) برای پیش‌بینی فرورفتگی C2 برای گوش داخلی مورد نیاز است. با یک مدل خاص محفظه گوش داخلی، فرورفتگی C2 با دقت بیشتری تخمین زده می‌شود و پاسخ قطعی تری به این موضوع ارائه می‌دهد که آیا غلظت پایین C2 با میزان کاهش شنوایی بیمار مرتبط است یا خیر. این نتایج همچنین تاکید می‌کند که اثرات قرار گرفتن در معرض AG خطر بالای کاهش شنوایی دائمی را

داروسازی In Silico برای استفاده در پزشکی دقیق مبتنی بر شواهد

پزشکی شخصی/دقت (PM) از کاربرد فارماکولوژی مولکولی در عمل بالینی سرچشمه می‌گیرد، که نشان‌دهنده عصر جدیدی در مراقبت‌های بهداشتی است که هدف آن شناسایی و پیش‌بینی نتایج درمانی بهینه برای یک بیمار یا گروهی با ویژگی‌های ژنوتیپ/فنوتیپ مشابه است. پزشکی مبتنی بر شواهد^۱ (EBM) اطلاعات جمع‌آوری‌شده از مطالعات اولیه *in vitro*، *in vivo* و مشاهده‌ای و همچنین آزمایش‌های بالینی و داده‌های متاآنالیز مرور سیستماتیک را برای بررسی بالینی برای یک جمعیت یکپارچه می‌کند. از این رو، می‌توان بیان کرد که EBM اغلب کل جمعیت را در نظر می‌گیرد، در حالی که استفاده از PM اغلب اینگونه نیست. در سال‌های اخیر، همزمان با انقلاب دیجیتال و استفاده از آن در تحقیقات دارویی منجر به ظهور رویکردها و رشته‌های نوآورانه‌ای مانند فارماکومتری و فارماکولوژی سیستم‌های کمی (QSP) شده است که داده‌های تجربی و یا بالینی را برای پیش‌بینی و/یا ترکیب استفاده می‌کنند. پروفایل‌های دارویی مولکول‌های کلیدی را با در نظر گرفتن ارتباطات پیچیده مسیرهای بیولوژیکی، بیماری، و ویژگی‌های فیزیولوژیکی و تنوع آنها در گروه‌های بیمار تفسیر کنید. این ابزارهای پیشرفته مدل‌سازی و شبیه‌سازی (M&S) در فارماکولوژی تلاش می‌کنند تا دانش به‌دست‌آمده از طریق روش‌های تجربی و بالینی را از طریق رویکردهای بالا به پایین یا پایین به بالا در مورد اهداف دارویی جدید بالقوه یا نقش مولکول‌های بیولوژیکی خاص برون یابی کنند. در شروع و پیشرفت بیماری علاوه بر این، آنها به تحقیق و توسعه سیستم‌های جدید تحویل دارو کمک می‌کنند



وحید رضا اصفهانی^۱

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

1. Evidence-based medicine



در ADRهای مکرر گزارش شده در مورد آریتمی های رخ داده یا سایر اثرات مربوط به تجویز زولدرونیک اسید مورد استفاده قرار گیرند.

با این وجود، مهم تر از همه رویکردهای سیلیکو، یکی از حوزه هایی که در سال های گذشته نشان دهنده یک تغییر اساسی در فارماکولوژی بود، تحقیق و توسعه را برای همیشه متحول کرد و فارماکولوژی سیلیکو را به کانون توجه تحقیقات زیست پزشکی مدرن تبدیل کرد، فارماکو کینتیک (PK) و فارماکودینامیک (PD) مانند M&S، مدل های فارماکو کینتیک مبتنی بر فیزیولوژیک (PBPK) و فارماکومتریکس بود. این رویکردها قادر به ادغام داده های دارویی، بیماری، و تجربی همراه با اطلاعات بالینی به سمت پروفایل های اثربخشی و ایمنی بهینه داروها در محیط های بالینی هستند. به عنوان مثال، استفاده از مدل های PK می تواند به اندازه کافی پروفایل های PK داروهایی با شاخص های درمانی محدود و یا تنوع بالای درون یا بین موضوعی را به طور کلی یا در گروه های جمعیتی خاص پیش بینی کند. به عنوان مثال، از طریق رویکردهای فارماکومتری، می توان از پروفایل PK تجویز بوسولفان در بیماران کودکان تحت پیوند سلول های بنیادی خونساز (HSCT) برای یک رژیم دوز بهینه استفاده کرد. علاوه بر این، حتی برای داروهایی که برای مدت طولانی به بازار عرضه می شوند (به عنوان مثال، نیبولول)، رویکردهای مدل جمعیت- PK می توانند اطلاعات مهمی را از طریق M&S سناریوهای مختلف مانند تأثیر سن یا ویژگی های ژنوتیپ بر انتخاب دوز بهینه در رابطه با اثربخشی داروها ارائه دهند. ایمنی با توجه به مدل های PBPK و شبیه سازی های PK جمعیت، آن ها می توانند اطلاعات ضروری را با تولید آزمایش های بالینی سیلیکو ارائه دهند و بینش مکانیکی، توصیف تنوع داروها برای سناریوهای بالینی مختلف، یا فرمول بندی های دارویی مختلف برای کاربردهای بالینی را ارائه دهند. برای مثال، از طریق مدل سازی و شبیه سازی PBPK، ویژگی های درمانی احتمالی مربوط به تجویز دوکسوروبیسین و متابولیت های آن در بدن را می توان تحت سناریوهای مختلف شبیه سازی و مطالعه کرد. علاوه بر این، مدل های توسعه یافته PBPK برای داروهایی مانند روپینیرول را می توان برای پیش بینی قرار گرفتن در معرض فرمول های جدید با رهش طولانی

و کمک زیادی به استفاده مجدد از دارو می کنند. از این رو، آنها ابزارهای زیست پزشکی پیچیده ای را ارائه می کنند که طیف وسیعی از مطالعات را در مورد تحقیق و توسعه (R&D) مولکول های جدید، کارآمدتر و مؤثرتر، با پروفایل های ایمنی بهبود یافته برای بیمار در رابطه با اصول PM و شانس بیشتری برای ادامه کارآزمایی های بالینی ارائه می کنند.

استفاده از مطالعات کمی پیشرفته مبتنی بر رابطه ساختار- فعالیت (QSAR) می تواند بینشی در مورد مکانیسم های بالقوه یا موقعیت های اتصال در پروتئین های هدفمند همراه با الزامات فیزیوشیمیایی برای داروهای کاندیدا ارائه دهد. این می تواند به کشف مولکول هایی با فعالیت تعدیل کننده مطلوب یا افزایش یافته در برابر پروتئین های هدف دار با غربالگری سازمان یافته پایگاه های داده ترکیبی مانند متابولیت های ثانویه گیاهان برای ترکیبات فعال دارویی و نامزدهای دارویی جدید بالقوه کمک کند. علاوه بر این، از طریق روش های مبتنی بر لیگاند، مدل های طبقه بندی و شبیه سازی های اتصال مولکولی برای خواص دارویی احتمالی، چارچوب های غربالگری مجازی پیچیده به مطالعات استفاده مجدد از داروهایی که قبلاً به بازار عرضه شده اند. برای درمان های مؤثر احتمالی در بیماری هایی با نیاز آشکار به گزینه های درمانی (به عنوان مثال، کووید-۱۹). با گسترش رویکردهای QSAR، ترکیب ابزارهای فارماکولوژی در سیلیکون با پروتکل های آزمایشگاهی تجربی می تواند بینش های جدیدی در مورد اقدامات داروها و مکانیسم های ثانویه بالقوه ارائه دهد که می تواند با واکنش های نامطلوب دارویی (ADRs) مرتبط باشد. این برای داروهایی که در پزشکی ضروری تلقی می شوند، در جایی که مکانیسم های ADR مرتبط تا حدی در سطح مولکولی توضیح داده شده اند، مهم است. به عنوان مثال، ترکیب ابزارهای *in silico* با سیستم های *in vitro* به تولید یک توضیح مولکولی بالقوه اجازه می دهد که چگونه اسید زولدرونیک به زیرواحد کانال پتاسیم اصلاح کننده داخلی KIR6.1/6.2 (Kir) و زیر واحدهای گیرنده سولفونیل اوره SUR2A/B متصل می شود. و کانال های پتاسیم حساس به ATP (KATP) را مسدود می کند و جریان های بومی را در الیف و سلول های استخوانی کاهش می دهد. این یافته ها می توانند بیشتر برای تفسیر مکانیسم های مولکولی

انتظار می رود که استفاده بیشتر از ابزارهای فارماکولوژی سیلیکونی ادغام شده با الگوریتم های هوش مصنوعی، موانع و موانع را در رابطه با درک ما از تعامل پیچیده بین داروها، اهداف و بیماری ها برطرف کند. بنابراین، انتظار می رود که فارماکولوژی محاسباتی یا سیلیکونی در چارچوب فارماکولوژی سیستم های کمی به ما این امکان را بدهد که «نقطه ها» را بیشتر به هم متصل کنیم و تصویر بزرگ تر، «جمعیت/جنگل» را آشکار کنیم که به تصمیمات EBM کمک می کند، با توجه به اینکه چه نوع «افراد/درختان» در یک گروه بیماران بر اساس اصول PM وجود دارند.

منبع:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10054111/>

مدت برای تجویز خوراکی در دوزهای مختلف با در نظر گرفتن داده های انحلال برون یابی شده *in vitro* مورد استفاده قرار داد. ذکر این نکته ضروری است که برای دستیابی به کاربرد موفقیت آمیز PBPK مدل سازی و شبیه سازی، توصیف دقیق سه جزء اصلی که به این رویکردها کمک می کنند ضروری است: (۱) ویژگی های خاص سیستم (ترکیب اندام، تنوع در بین افراد، مایع بدن، خصوصیات و غیره)، (۲) خواص دارو (خواص فیزیکی یا بیوشیمیایی و غیره)، (۳) طراحی آزمایشی (جمعیت هدف، مسیر تجویز، فرمولاسیون و غیره). بنابراین، مطالعاتی که پارامترهای اساسی مانند ویژگی های اندام را توصیف می کنند، همیشه مورد نیاز هستند. برای مثال، مدل های PBPK که حرکت مایع مغزی نخاعی (CSF) دو طرفه و وابسته به محل را در نظر می گیرند، می توانند در پیش بینی دقیق پروفایل های PK مولکول های کوچک پس از تجویز داخل CSF مورد استفاده قرار گیرند.

یک مزیت اضافی از تکامل مداوم در چارچوب های فارماکولوژی سیلیکونی این است که آنها یک رویکرد کم هزینه، سریع و سیستماتیک با توان عملیاتی بالا را برای هدایت اولویت بندی اهداف و شناسایی نشانگرهای مولکولی حیاتی برای بیماری های مختلف، به ویژه آنهایی که مکانیسم های مولکولی پیچیده دارند به عنوان مثال، اسکیزوفرنی/اختلال دوقطبی، آرتریت روماتوئید، دیابت، فشار خون بالا، بیماری آلزایمر، سرطان، و غیره ارائه می دهند. پیشنهادات یا تصمیمات، دریایی از امکانات را برای دوره بعدی در تحقیقات دارویی و فارماکولوژی مدرن ایجاد می کند. به عنوان مثال، رویکردهای مهندسی زیستی که از الگوریتم های یادگیری مانند یادگیری ماشین برای داده های رونویسی استفاده می کنند، می توانند ارتباط ژن-بیماری را برای شناسایی اهداف دارویی بالقوه تجزیه و تحلیل کنند، در حالی که جفت کردن این نتایج با مدل های QSAR می تواند زمینه تحقیقاتی برای شناسایی مولکول هایی با فعالیت دارویی بالقوه برای توسعه داروی آینده ایجاد کند.

به طور کلی، روش های M&S فارماکولوژی محاسباتی فراتر از ابزارهای تحقیقاتی ساده هستند و نه تنها به نقش فعالی در تحقیق و توسعه محصولات دارویی جدید دست یافته اند، بلکه مورد پذیرش نظارتی نیز قرار گرفته اند.



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 موضوع 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 

مصرفی فضاها و خدمات




ما در مرکز نوآوری و شتابدهی در تلاشیم تا با فراهم آوردن تمام بستری 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

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

 [RayaGen_Accelerator](https://www.telegram.com/RayaGen_Accelerator)

اشتیاق، خلاقیت و مقاومت،

اساسی ترین مهارت ها در کسب و کار هستند.

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

This Number articles

The Contribution of Clinical Pharmacologists in Precision Medicine: An Opportunity for Health Care Improvement.....	4
Application of long-read sequencing to elucidate complex pharmacogenomic regions: a proof of principle.....	16
NOX66 as Monotherapy, and in Combination With Carboplatin, in Patients With Refractory Solid Tumors: Phase Ia/b Study	24
Pharmacokinetic modelling to predict risk of ototoxicity with intravenous tobramycin treatment in cystic fibrosis	36
In Silico Pharmacology for Evidence-Based and Precision Medicine.....	48





Magazine Owner: AmitisGen TECH Dev Group

Responsible Director: Dr. Farnaz Eghbalpour

Editor In Chief: Seyedeh Nayyere Moslehi

Telephone: +98(21)88985293

Email: info@PGOTJournal.com

Editorial Board According:

Dr.N.Afshari, Dr.M.R.Akbari, Dr.M.Entezari,
Dr.A.Heydarinejad, Dr.S.Heydarinejad,
Dr .S.M.Houshmad, Dr.J.Molaei, Dr.B.Naghavi,
Dr.R.Nekouian, Dr.M. Nikpay, Dr.N.Parsa,
Dr.A.A.Rahimi, Dr.H.Saadat, Dr.M.A.Saremi,
Dr.R.Shirkoohi, Dr.M.Yaghubi

PharmacoGenomics
& Technologies
JOURNAL



Medical Journal / 5 year / No.17 / 500000 Rials / 2023 Autumn / ISSN 2676-7236



Your Genome Affects The Way You Respond to Drugs.

