

نشریه فارماکوژنومیک

وفناوری‌های
امیکس



فصلنامه پزشکی / سال سوم / شماره هشتم / قیمت: ۱۵۰۰۰۰ ریال / تابستان ۱۴۰۰ - شماره شاپا ۷۲۳۶-۲۶۷۶



ژنوم شما بر نحوه پاسخگویی به داروها مؤثر است.



صاحب امتیاز:

شرکت دانش بنیان گروه توسعه فناوری پزشکی آمیتیس ژن

مدیر مسئول: دکتر راحله حلبیان

سرمدیر: مهندس سیده نیره مصلحی

مدیر اجرایی و طراح: فاطمه محمدی پور

طراح: فاطمه محمدی پور

صفحه آرا: فریبا دولت آبادی

ویراستاری و ارزیابی مقالات: زهرا انتشاری

اعضای هیئت تحریریه در کارگروه‌ها

(به ترتیب حروف الفبا):

دکتر محمد رضا اکبری، دکتر ملیحه انتظاری، دکتر ناصر پارسا،

دکتر سلام حیدری نژاد، دکتر عادل حیدری نژاد، دکتر علی

اصغر رحیمی، دکتر رضا رفوگران، دکتر ندا سرای گرد افشاری،

دکتر حسن سعادت، دکتر رضا شیرکوهی، دکتر محمد

علی صارمی، دکتر جمشید مولایی، دکتر بهار نقوی،

دکتر رضا نکوئیان، دکتر مجید نیک پی، دکتر سید مسعود

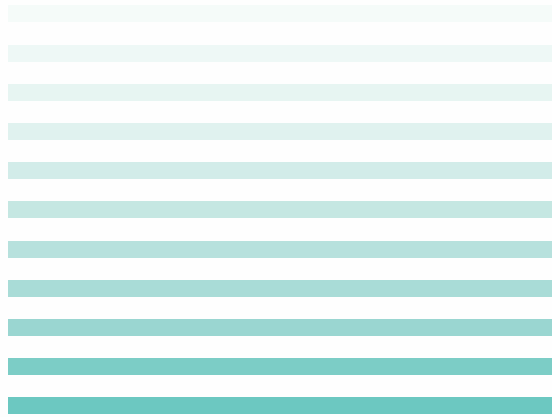
هوشمند، دکتر محمود یعقوبی

شماره تماس: ۰۲۱-۸۸۹۸۵۲۹۳

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

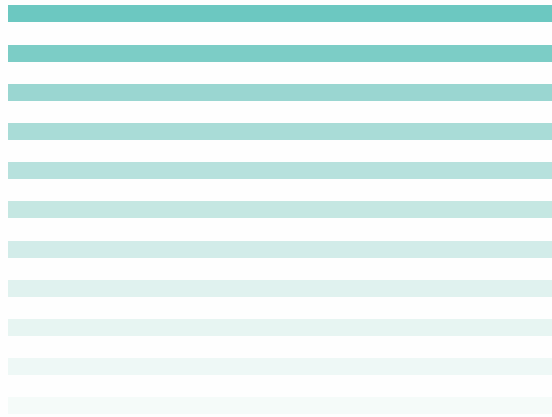
وب سایت: WWW.PGOTjournal.com

ایمیل: info@PGOTJournal.com



فهرست مطالب:

سخن مدیر مسئول	۴
سخن سردبیر	۵
پزشکی شخصی: سلول های بنیادی در درمان سرطان روده بزرگ	۶
مطالعه اطلاعات فارماکوژنومیک در برچسب گذاری داروهای مورد تأیید FDA برای تسهیل استفاده از	
پزشکی دقیق	۱۸
کاربرد پزشکی دقیق در بیماریهای عصبی	۳۰
میزان انجام آزمایش ژنتیک در بیماران با داروهای فارماکوژنومیک تجویز شده حاوی برچسب تاییدیه	
FDA	۴۲
ارزیابی اقتصادی در فارماکوژنومیک روانپزشکی: یک مرور سیستماتیک	۵۲





دکتر راحله حلبیان
مدیر مسئول

سخن مدیرمسئول

پروژه ژنوم انسان خبر از شروع دوران ژنتیک و به همراه آن عملی شدن تمام وعده‌های پزشکی شخصی، داد. فارماکوژنومیک (PGx) به عنوان بررسی گوناگونی ویژگی‌های DNA و RNA در رابطه با پاسخ به داروها تعریف شده است و به عنوان یک زیر مجموعه، فارماکوژنتیک (PGt) مطالعه‌ی تغییرات ایجاد شده در توالی DNA در پاسخ به دارو است. به همین ترتیب، PGx برای استراتژی‌های پزشکی شخصی، مهم است و انتظار می‌رود که PGx با افزایش درک ما در سطح مولکولی بیماری و پاسخ درمانی، روند پیشرفت نتایج بیمار را تسهیل کند.

پیشرفت‌های اخیر در فناوری‌های ژنومی باعث افزایش چشم‌گیر اطلاعات در مورد گوناگونی‌های ژنوم انسان می‌شود. گوناگونی در سطح نوکلئوتید به عنوان پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی (SNPs) و در توالیها به صورت درج‌های بزرگتر، حذف‌ها و تکثیرها مشاهده می‌شود (گوناگونی تعداد کپی، CNVs). تخمین زده می‌شود که در هر ۳۰۰ نوکلئوتید ژنوم انسان یک SNP وجود دارد، و این تغییرپذیری با CNVها ترکیب شده و گزارش می‌شود حدود ۱۲٪ یا بیشتر ژنوم انسان را تحت تأثیر قرار می‌دهد. در حالی که متوجه شدیم پلی مورفیسم توالی DNA می‌تواند بر میزان بیماری، تظاهرات بیماری و پاسخ به درمان تأثیر بگذارد، استخراج اطلاعات این گوناگونی‌ها برای کاربرد در تشخیص بیماری و درمان عقلانی با استفاده از دارو، یک چالش بزرگ است. با این وجود، پیشرفت چشمگیری در ترکیب اطلاعات PGx برای استفاده بالینی حاصل شده است. ژنتیک می‌تواند جنبه‌های مختلف درمانی را تحت تأثیر قرار دهد. از جمله‌ی این تأثیرات می‌توان به نوع داروی مصرفی، قرار گرفتن در معرض عواقب ناشی از مصرف و همچنین اثر بخشی دارو اشاره کرد.

ما در هر شماره این نشریه در تلاش هستیم تا مطالب مفید و به روز حوزه فارماکوژنومیک و فناوری‌های امیکس را تقدیم پژوهشگران کشور عزیزمان کنیم. امید است این تلاش‌ها مورد توجه و عنایت شما عزیزان قرار گیرد.



مهندس نیره مصلحی
سردبیر

سخن سردبیر

خداوند علیم را سپاسگزاریم که توفیق انتشار شماره هشتم نشریه فارماکوژنومیک و فناوری‌های امیکس را عنایت کرد. فارماکوژنومیک شاخه‌ای از فارماکولوژی است که با ارتباط ژن و پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی با اثربخشی یا سمیت دارو، تأثیر تنوع ژنتیکی در پاسخ به داروها را در بیماران نشان می‌دهد. این مقصود با ایجاد وسایل منطقی برای بهینه‌سازی دارو درمانی با توجه به ژنوتیپ بیمار، برای اطمینان از حداکثر کارایی با حداقل عوارض جانبی می‌باشد. چنین رویکردهایی نوید ظهور "داروی شخصی" را می‌دهد که در آن داروها و ترکیبات دارویی برای آرایش ژنتیکی منحصر به فرد هر شخص بهینه می‌شوند. این کل کاربرد ژنومی فارماکوژنتیک است که تعامل ژن واحد با داروها را بررسی می‌کند. فارماکوژنومیک در نهایت می‌تواند با کاهش موارد زیر منجر به کاهش در هزینه‌های مراقبت‌های بهداشتی شود: (۱) تعداد واکنش‌های دارویی جانبی؛ (۲) تعداد آزمایش‌های دارویی ناموفق؛ (۳) مدت زمان لازم برای تأیید دارو؛ (۴) مدت زمانی که بیماران باید دارو را مصرف کنند؛ (۵) تعداد داروهایی که باید توسط بیمار برای یافتن یک روش درمانی موثر مصرف شود؛ (۶) اثرات یک بیماری بر بدن (از طریق تشخیص زود هنگام).

در مقالات این شماره نشریه به این مفاهیم حوزه فارماکوژنتیک پرداخته شده است همچنین مقالاتی در زمینه به کارگیری سلول‌های بنیادی در درمان سرطان روده بزرگ، مطالعات فارماکوژنومیک در برچسب گذاری داروهای مورد تایید FDA، به کارگیری پزشکی فرادقیق در بیماری‌های عصبی و میزان به کارگیری آزمایشات ژنتیک در بیماران با داروهای فارماکوژنومیک منتشر گردیده است. امید است این مجموعه مورد توجه و استفاده پژوهشگران و محققان قرار گیرد.

پزشکی شخصی: سلول‌های بنیادی در درمان سرطان روده بزرگ

مقدمه

سرطان دسته‌ای از بیماری‌ها است که با تکثیر سلولی کنترل نشده، تهاجم به بافت و متاستاز مشخص می‌شود. از آنجا که یکی از عوامل اصلی مرگ و میر در عصر ما محسوب می‌شود، تحقیقات علمی با موفقیت طیف وسیعی از داروهای antineoplastic را با انواع خواص دارویی، از جمله اشکال جدید درمان هدفمند ضد سرطان، توسعه داده است.

با این حال، سرطان بسیار پیچیده و ناهمگون است: پدیده‌هایی مانند شکست شیمی درمانی یا رادیوتراپی و عود تومور و متاستاز متعاقب آن، و همچنین تنوع بین فردی در مورد اثربخشی درمان ضد سرطان، میزان کلی بقا را کاهش می‌دهد و نیاز به درمان‌های جدید، هدفمند و فرد محور ضدسرطان را نشان می‌دهد. این روشهای درمانی ضد سرطانی هدفمند، از شکست درمان و تنوع پاسخ درمانی در بیماران با انواع مختلف neoplasia یا یکسان جلوگیری کند. چشم انداز پزشکی شخصی شامل سنجش برخی از ویژگی‌های "کلیدی" تومور است که به رژیم درمانی مطلوب کمک می‌کند تا برای هر بیمار طراحی شده و سرطان آن را با موفقیت درمان کرده و از عود بیماری جلوگیری کند (شکل ۱). استفاده از آنالیزهای مولکولی جدید منجر به جمع آوری داده‌های عظیمی در زمینه تحقیقات سرطان شده است. در این مقاله، ما به طور سیستماتیک آخرین پیشرفت‌ها در زمینه پزشکی شخصی را نسبت به یک بیماری بسیار شایع و کشنده، یعنی سرطان کلورکتال (CRC)، با تمرکز بر به روزترین شواهد در نقش سلول‌های بنیادی (SCs) و سلول‌های بنیادی سرطانی (CSCs)، را بررسی می‌کنیم.



عباس اردلان^۱

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



مروری بر بیماری

آمار

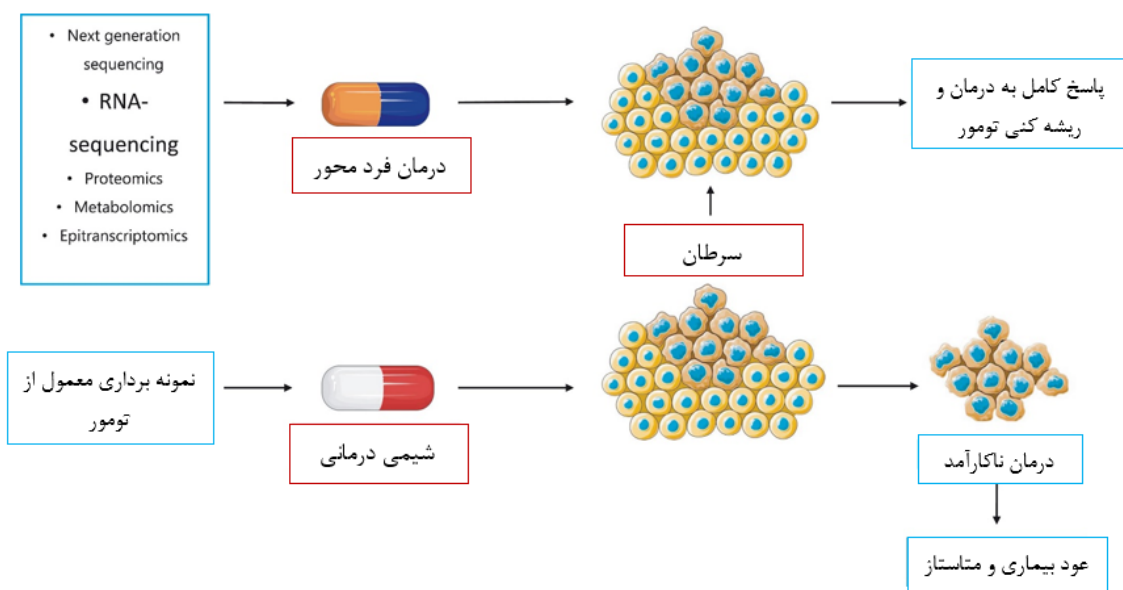
CRC سومین علت اصلی مرگ و میر ناشی از سرطان در سراسر جهان است، با وجود پیشرفت‌های قابل توجه تشخیصی و درمانی، میزان بقای نسبی ۵ ساله تنها ۸ درصد است. CRC صرف نظر از وجود غربالگری عالی و استراتژی‌های پیشگیرانه، یک مشکل عمده بهداشت عمومی در کشورهای غربی است. حدود ۷۲ درصد از CRC‌های جدید در روده بزرگ و ۲۸ درصد باقی مانده در راست روده ایجاد می‌شود.

بافت‌شناسی و ژنتیک

طبقه بندی هیستوپاتولوژیک اصلی CRC شامل: ۹۵-۹۰٪ آدنوکارسینوما، تومورهای بدخیم ناشی از سلولهای اپیتلیال مکعبی یا ستونی است. ۱۰٪ آدنوکارسینوم مخاطی، بیشتر در بیماران جوان دیده می‌شود. حدود ۱ درصد سرطان سلول حلقه‌ای و انواع دیگر تومورها، مانند سرطان سلول سنگفرشی، سرطان سلولهای کوچک، تومورهای کارسینوئید، سرطانهای آدنو-سنگفرشی و تمایز نیافتته که در روده بزرگ و راست روده یافت می‌شود، است. سارکوم و لنفوم به عنوان تومورهای غیر اپیتلیال، بسیار غیر معمول هستند.

تومور زایی دارای مراحل زیر است:

۱. سیگنال دهی مستقل رشد
۲. از دست دادن حساسیت به سیگنال بازدارنده رشد
۳. فرار از آپوپتوز
۴. تکثیر کنترل نشده
۵. آنژیوژنز ناهنجار و ۶. تهاجم به بافت. نقص‌های ژنتیکی اولیه باعث بی‌ثباتی DNA می‌شود و این منجر به نقص ژن‌های سرکوب کننده تومور می‌شود.
- غربالگری سلولهای CRC با پروبهای DNA مخصوص پروتئوونکوژنهای شناخته شده و برخی از ژنهای سرکوب کننده تومور نشان داد که ۵۰ درصد از این تومورهای بدخیم دارای جهش نقطه فعال کننده آنکوژن K-Ras بوده‌اند و ۷۵ درصد از این سرطانها جهش غیر فعال کننده‌ای در ژن p53 که یک ژن سرکوب کننده تومور است، داشته‌اند. علاوه بر این، مطالعات در مورد موارد متعددی از پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی (FAP)، نشان داده است که بیش از ۷۰ درصد از سرطانهای روده بزرگ ناشی از پولیپ روده دارای جهش در ژن آدنوماتوز پولیپوز کولی (APC) هستند. در واقع، اکنون واضح است که جهش‌هایی که ژن APC را غیرفعال می‌کنند، نشان دهنده مرحله اولیه است. این جهش باعث تعدیل مسیرهای مرتبط با سرطان یعنی مسیر پیام رسانی رتینوئید اسید (RA) می‌شود.



به عنوان یک درمان انتخابی دریافت می کنند، که پیش آگهی را بسیار بهبود بخشیده و میزان بقای متوسط بیماران را افزایش داده است.

اولین عامل شیمی درمانی، 5-فلورورویوراسیل (5-FU)، عامل شیمی درمانی اصلی در اکثر موارد CRC است. توسعه عوامل اضافی، از جمله عوامل حاوی پلاتین، irinotecan، fluoropyrimidines، raltitrexed، زرادخانه " شیمی درمانی را برای بیماران CRC گسترش داده است. انتخاب شیمی درمانی ترکیبی نیز عمدتاً برای مرحله mCRC IV با مزیت هم افزایی سمیت عمیق در دسترس است. امروزه همین مزیت برای ترکیب شیمی درمانی کمکی CRC (پس از برداشتن) مورد توجه است.

مروری بر ایمونوتراپی فعلی CRC

افزایش موارد CRC پیشرفته با وجود مداخلات جراحی و شیمی درمانی متداول، منجر به ضرورت بسیار زیادی برای توسعه رویکردهای درمانی جدید از جمله ایمونوتراپی شده است. ایمونوتراپی یک رویکرد درمانی فعال است که برای تحریک سیستم ایمنی بدن به واکنش به آنتی ژن های اختصاصی تومور و حمله به سلول های توموری طراحی شده است. روش های ایمونوتراپی می توانند از انواع مختلفی از پپتیدها استفاده کنند که می توانند از: ۱. آنتی ژن های مرتبط با تومور ۲. تمام سلول های تومور ۳. سلول های دندریتیک تولید شده در شرایط آزمایشگاهی و یا ۴. واکسن های سرطان مبتنی بر ناقل ویروسی تشکیل شوند.

آنتی بادی های مونوکلونال در درمان CRC

آنتی بادی های مونوکلونال (mAbs) که آنتی ژن های سطحی را بر روی سلول های توموری هدف قرار می دهند (شکل ۲) با موفقیت در درمان CRC استفاده می شود. سه آنتی بادی های مونوکلونال (Cetuximab, Bevacizumab و Panitumumab) برای درمان CRC در ایالات متحده تأیید شده است و بسیاری دیگر از mAbs در آزمایشات بالینی در حال آزمایش هستند. Bevacizumab در بیماران CRC نوع وحشی KRAS موثر است. این یک آنتی بادی مونوکلونال انسانی نو ترکیب است که به صورت انتخابی به VEGF انسان متصل می شود. بیماران مبتلا

سرطان روده بزرگ با از دست دادن قطبیت سلولهای اپیتلیال و جدا شدن آنها از غشای پایه آغاز می شود. در مرحله بعدی، تغییرات متقابل بین سلول ها و ماتریکس خارج سلولی به وجود می آید. متعاقباً، سیگنال دهی منجر به تغییرات در SCها ایجاد می شود. روی هم رفته، این امر باعث تشکیل SCهای توموری می شود. به این ترتیب، سلولهای تومور می توانند متعاقباً توسط سیستم لنفاوی یا عروقی به بافتهای مختلف پخش شوند.

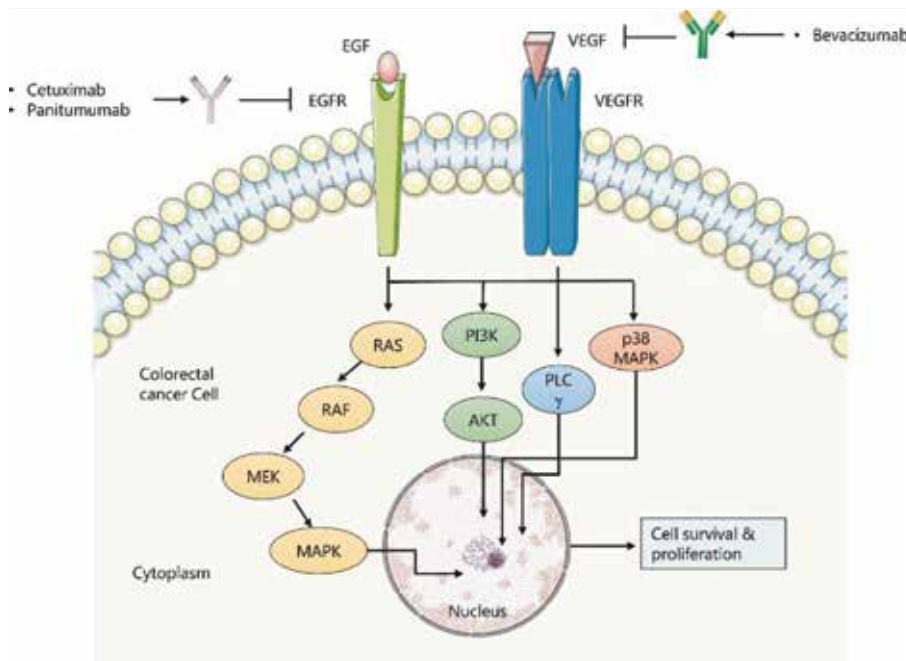
مروری بر گزینه های فعلی درمان CRC

درمان CRC شامل درمان موضعی یا سیستمیک است. درمان های موضعی شامل جراحی، پرتودرمانی و رادیولوژی مداخله ای است. درمان سیستمیک شامل شیمی درمانی و ایمونوتراپی است زیرا این داروها پس از ورود به گردش خون سیستمیک به سلولهای نوپلاستیک حمله می کنند.

بسته به مرحله سرطان و عوامل دیگر (سن، وضعیت پاتوفیزیولوژیکی، جنسیت، انواع جهش ها و غیره) انواع مختلف درمان ممکن است به صورت همزمان یا به ترتیب مورد استفاده قرار گیرد: مراحل اولیه CRC (۹۵~ درصد از stage I و ۷۰~ درصد از stage II) معمولاً جراحی، با یا بدون شیمی درمانی کمکی انجام می شود. معمولاً مراحل پیشرفته (III و IV)، درمان های ترکیبی شامل پرتوهای شیمی درمانی و جراحی را دریافت می کنند.

شیمی درمانی CRC

در CRC، شیمی درمانی معمولاً بعد از جراحی تومورهای مرحله III، جایی که سلول های کارسینوم به غدد لنفاوی گسترش یافته اند (شیمی درمانی کمکی) داده می شود. دامنه شیمی درمانی کاهش عود و مرگ و میر سرطان است. در برخی موارد ممکن است شیمی درمانی قبل از جراحی برای کاهش حجم تومور تجویز شود. این در سرطان رکتوم بیشتر از سرطان روده بزرگ شایع است. شیمی درمانی همچنین می تواند به عنوان تسکین دهنده، یعنی شیمی درمانی علائم درمان کننده در بیماران متاستاتیک مورد استفاده قرار گیرد. در نهایت، بیماران که با CRC متاستاتیک پیشرفته (غیرقابل برداشت) (mCRC) مراجعه می کنند، شیمی درمانی را



شکل ۲. مکانیسم عمل آنتی بادی‌های مونوکلونال (mAbs). آنتی ژن‌های سطحی را روی سلول‌های توموری هدف قرار می‌دهد. بواسیزوماب به VEGF و Panitumumab و همچنین Cetuximab متصل می‌شود، هر دو EGFR را روی سلول‌های سرطانی تشخیص می‌دهند.

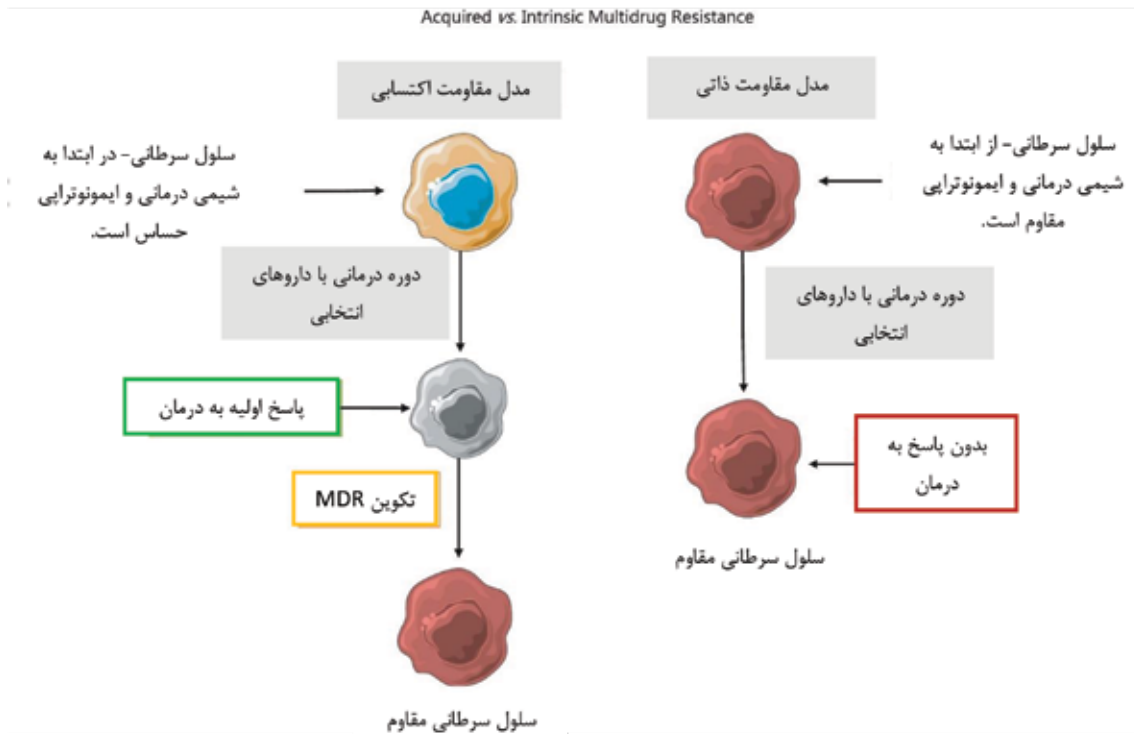
نشان می‌دهند. پس از درمان با شیمی درمانی، حذف سلول‌های حساس به دارو همراه با بقای ناخوشایند سلول‌های مقاوم است. همچنین مواردی از تومورهای نئوپلاستیک وجود دارد که در ابتدا نسبت به درمان حساس بوده و متعاقباً پس از شیمی درمانی حساسیت به داروهای مشابه را از دست می‌دهند و مقاوم میشوند (شکل ۳). پس از شیمی درمانی اولیه، تومور دوباره شروع به رشد می‌کند و در برابر عوامل شیمی درمانی مقاومت نشان می‌دهد. سلول‌های سرطانی مکانیسم‌های مختلفی را برای مقاومت در برابر شیمی درمانی و پرتودرمانی به کار می‌گیرند (جدول ۱).

قاومت رادیویی سلول‌های سرطانی، مزایای پرتودرمانی را محدود می‌کند. خواص ذاتی و بیرونی سلول‌های سرطانی میزان حساسیت به پرتو را تعیین می‌کند.

به CRC نوع وحشی KRAS از مزایای بالینی ناشی از درمان با ضد EGFR، Cetuximab و Panitumumab برخوردار هستند. روش متفاوت استفاده از آنتی بادی‌های مونوکلونال در mCRC عمدتاً استفاده از آنتی بادی‌ها علیه هدف است، مانند: مرگ سلولی برنامه ریزی شده (PD-1 یا CTLA4 یا ipilimumab).

مقاومت CRC در برابر گزینه‌های درمانی فعلی

عارضه اصلی در درمان سرطان مقاومت در برابر اشعه و داروهای شیمی درمانی است. تومورها از جمعیت متنوعی از سلول‌های بدخیم، برخی حساس به دارو و برخی مقاوم به دارو، تشکیل شده‌اند. سلول‌های سرطانی با مقاومت ذاتی چند دارویی (MDR) مشخص می‌شوند. آنها هنگامی که برای اولین بار در معرض داروهای ضد سرطان قرار می‌گیرند مقاومت در برابر شیمی درمانی



شکل ۳. تفاوت بین MDR ذاتی و اکتسابی

جدول ۱. مکانیسم‌های مقاومت به شیمی درمانی و پرتودرمانی در سلول‌های سرطانی.	
مقاومت به شیمی درمانی	مقاومت به پرتودرمانی
افزایش جریان دارو	شرایط هیپوکسیک تومور
کاهش یا محدودیت در مصرف دارو	افزایش تولید آنتی اکسیدان‌های سلولی
فرار/غیرفعال سازی آپوپتوز	فعال شدن پروتئوآنکوژن‌های خاص
افزایش متابولیسم دارو و تقسیم بندی داروها	برهم کنش‌های استرومال
افزایش کارایی مکانیسم‌های ترمیم DNA	تقویت زنجاری ترمیم کننده DNA
بیان یا افزایش بیان اهداف تغییر یافته دارو (مانند آنزیم‌ها، پروتئین‌های ساختاری و غیره)	استفاده از مکانیسم‌های اپی ژنتیکی که بقاء سلول را افزایش می‌دهد
سیگنال‌های بقا که توسط عوامل رونویسی ترجیح داده می‌شود.	تغییرات در "نقاط بازرسی" چرخه سلولی

مختلف مهندسی شده را به عنوان عوامل درمانی برای حمله به سلول‌های سرطانی، در مواردی مانند تومورهای مغزی، نشان می‌دهد.

تأثیر MSC بر سلول‌های CRC انسان

TME (tumor microenvironment) یک عامل بسیار مهم است که بر رشد و متاستاز CRC تأثیر می‌گذارد. TME شامل انواع مختلف سلول از جمله تومور، استروما، اندوتلیال

نقش نوظهور SCها در درمان CRC

درمان‌های جدید سرطان مبتنی بر سلول تحت تصور معاصر زیست‌شناسی SCs بزرگسالان توسعه داده شد. درمان‌های متداول مانند تکنیک‌های برداشتن تومور، رژیم‌های شیمی درمانی و پرتودرمانی برای درمان انواع تهاجمی و مکرر CRC کافی نیست. SCهای متعدد تمایل ذاتی برای مهاجرت به محل تومور را نشان می‌دهند. مطالعات اخیر، پتانسیل استفاده از SCهای

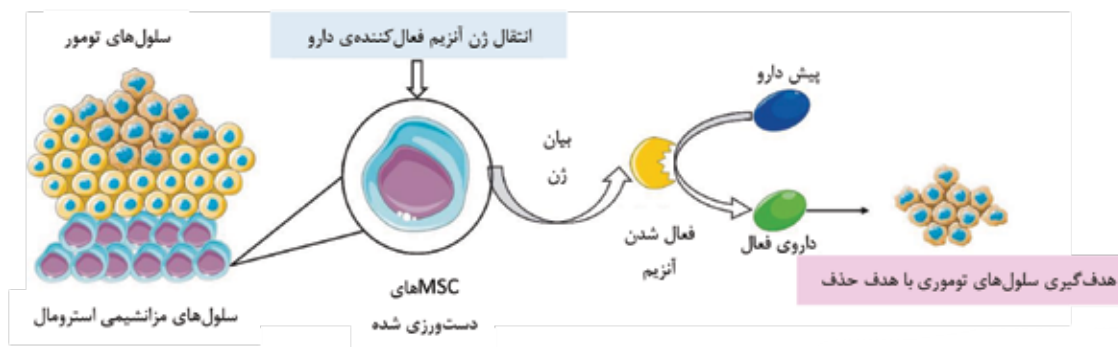


تأثیر سلول‌های بنیادی مزانشیمی در مقاومت شیمیایی و رادیویی سلول‌های CRC

علاوه بر موارد گفته شده با شروع فعل و انفعالات CRC-MSc شاهد تأثیر بالقوه بر درمان CRC هستیم. تحقیقات اخیر توانایی MScها در افزایش مقاومت شیمیایی تومورهای هماتولوژیک و جامد را ثابت کرده است. در 5-FU، CRC انتخاب اول برای درمان است. با این حال، اکنون مشخص شده است که یک نوع سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان، دارای خواص مقاومت شیمیایی سرکوب کننده سیستم ایمنی و 5-FU است، که در زمینه شیمی درمانی CRC یک مسئله جدی است. عوارض مشابهی در مورد پرتودرمانی نیز ممکن است ایجاد شود: ثابت شده است که سلول‌های بنیادی مزانشیمی مقاوم در برابر رادیوتراپی هستند و فنوتیپ بدخیم خود را حفظ کرده و به طور بالقوه در عود سرطان موثر هستند. به همین دلیل، سلول‌های بنیادی مزانشیمی اصلاح شده ژنتیکی ساخته شده‌اند که در درمان آنزیمی/پیش دارویی مورد استفاده قرار می‌گیرند. این درمان می‌تواند به صورت انتخابی، علیه سلول‌های سرطانی مورد هدف قرار گیرد. این سلول‌ها به طور مداوم آنزیم ترنسژن را بیان می‌کنند که ترکیب غیرسمی (پیش دارو) را درون سلول به دارویی با سمیت سلولی تبدیل می‌کند (شکل ۴). چندین ترکیب آنزیم/پیش دارو در حال استفاده است:

۱. وپروس هرپس سیمپلکس-تیمیدین کیناز، همراه با داروی ضد ویروسی گانسیکلوویر (HSVtk/GCV)
۲. مخمر یا سیتوزین دی آمیناز باکتریایی (CD)، به تنهایی یا با اوراسیل فسفریبوسیل ترانسفراز (UPRT: CD) ترکیب شده و ۵-فلوروسیتوزین (5-FC) را به 5-FU سمی تبدیل می‌کند.

و جمعیت سلول‌های ایمنی است. به خوبی شناخته شده است که سلول‌های موجود در TME فنوتیپ‌های ویژه‌ای دارند که باعث پیشرفت تومور می‌شود. یکی از این نوع سلول‌ها MScها هستند. این سلول‌های بنیادی مزانشیمی بر TME سلول‌های CRC تأثیر می‌گذارد و باعث افزایش رگ‌زایی، تهاجم و متاستاز می‌شود. نقش سلول‌های بنیادی مزانشیمی در ایجاد تومور بحث برانگیز است. شواهد عظیمی در مورد نقش سلول‌های بنیادی مزانشیمی موثر در افزایش تومور وجود دارد در مقابل مطالعاتی انجام شده است که به اثر ضد توموری این سلول‌ها در مراحل اولیه رشد تومور اشاره می‌کند. این مربوط به دوره بیماری التهابی مزمن مانند بیماری التهابی روده (IBD) است، جایی که اپیتلیوم ملتهب و آسیب دیده می‌شود، در نتیجه منجر به بیان بیش از حد عوامل رونویسی مانند فاکتور هسته‌ای کاپا B (NF- κ B)، مبدل‌ها و فعال کننده‌های سیگنال رونویسی STAT3 و STAT6، که همه آن‌ها بالقوه تومور زا هستند. تجویز سلول‌های بنیادی مزانشیمی در این مرحله اولیه می‌تواند با کاهش سیگنال دهی اینترلوکین IL-6 و phosphoSTAT3 و کاهش آسیب DNA، اثر مهارتی تومور داشته باشد. پس از این مرحله اولیه، سلول‌های بنیادی مزانشیمی به وسیله عواملی مانند NF- κ B، گیرنده شیمیوکین نوع ۴ (CXCR4)، فاکتور مشتق از سلول‌های استرومایی (SDF)، پروتئین کموتاکتیک مونوسیت (MCP) و چسبندگی سلول‌های عروقی (VCAM) به تومور جذب می‌شوند. چنین عواملی، از طریق تمایز فیبروبلاست‌های مرتبط با سرطان (CAF)، تومورزایی را افزایش می‌دهند. همچنین باعث رشد تومور، تهاجم، متاستاز، رگ‌زایی و تضعیف ایمنی ضد تومور می‌شوند.



۳. فسفوریلاز نوکلئوتید پورین پروکاریوتی، با عامل ضد سرطان فلودارابین (PNP/Fara). سلول‌های بنیادی مزانشیمی اصلاح شده ژنتیکی با موفقیت در درمان سرطان روده بزرگ مورد استفاده قرار گرفته‌اند.

CSCs و CRC

نتایج وجود یک زیرجمعیت کوچک از سلول‌های توموری که CSC نامیده می‌شود را برجسته کرده و آن‌ها را قادر می‌سازد تا سرطان را به شیوه‌ای بسیار کارآمد پخش کنند. این گروه سلولی بدخیم حدود ۱۰-۰.۱ درصد از کل سلول‌های توموری را تشکیل می‌دهد که تنها برخی از آن‌ها توانایی تومورزایی را دارند. در مقایسه با SCهای معمولی، CSCها دارای پتانسیل تکثیر نامحدود هستند. همچنین چرخه سلولی کند آن‌ها می‌تواند در مقاومت در برابر روش‌های درمانی (شیمی درمانی و رادیوتراپی) و عود تومور نقش داشته باشد. علاوه بر این، توانایی ذاتی CSCها برای ایجاد تومورهای جدید، ممکن است برای پیشرفت متاستاتیک CRC اهمیت حیاتی داشته باشد. در مدل CRC، جهش‌های بدخیم پیشنهاد می‌شود که در سطح سلول‌های بنیادی یا در سطح سلول‌های پیش‌ساز اتفاق بیفتد. سلول‌های پیش‌ساز نوعی از SCهای هستند که تا حدی متمایز شده‌اند و دارای پتانسیل تمایز به تنها یک نوع سلول (unipotent SCs) هستند. تغییرات اپی ژنتیکی، از جمله افزایش متیلاسیون، می‌تواند منجر به خاموش شدن ژن‌هایی مانند، GATA-۴/-۵، SFRPs، p16، APC و در سلول‌های بنیادی یا پیش‌ساز در سیستم‌های تجدید سلول شود، و این سلول‌ها را قادر می‌سازد تا به حالت‌های شبه بنیادی با گسترش کلونال غیرطبیعی وارد شوند و همین باعث تبدیل سلول‌های بنیادی/پیش‌ساز به SCهای پیش‌تهاجمی می‌شود. به دنبال آن CSCهای قبل از تهاجم به CSCهای "بالغ" تبدیل می‌شوند و در نهایت با تجمع تدریجی تغییرات بیشتر ژنتیکی و اپی ژنتیکی به سلول‌های سرطانی تبدیل می‌شوند.

بسیاری از مطالعات اخیر ثابت کرده‌اند که زیرجمعیت CSC، ممکن است در گروه متنوعی از ضایعات نوپلاستیک انسان شناسایی شوند، که CRC یکی از شناخته شده‌ترین آن‌ها است. CSCهای کولورکتال انسان ابتدا با استفاده از سطوح بیان CD133 جدا شدند

و ثابت شده است که باعث ایجاد ضایعات نوپلاستیک در موش‌ها می‌شود که بسیار شبیه بدخیمی اولیه است. تحقیقات برای بیومارکرهای سطحی مختلف CSCهای کولورکتال با هدف توسعه یک بیومارکر مخصوص CRC-SCs، که باید توسعه ابزارهای جدید پیش‌آگهی و درمانی را تا حد زیادی تسهیل کند. در حالی که فنوتیپ‌های مختلف CRC-SCs توصیف شده‌اند، نشانگرهای سطحی شناسایی شده تا کنون نیز توسط SCهای معمولی بیان شده‌اند، بنابراین استفاده بالقوه آن‌ها به عنوان اهداف درمانی را پیچیده می‌کند. بسیاری از مولکول‌ها به عنوان نشانگرهای CRC-SC مشخص شده‌اند، از جمله، CD133، CD44، CD24، CD166، Lgr-5 و آلدئید دهیدروژناز ۱ (ALDH1)، با CD133، یک گلیکوپروتئین غشایی پنتاسیان، که برای اولین بار نشانگر CSCهای کولورکتال شناخته می‌شود.

یک گلیکوپروتئین سطح سلولی، معروف به مولکول چسبندگی سلولی CD44، در چندین نوع CSC شناسایی شده است. سلول‌های CD44 ویژگی CSCها را نشان می‌دهند و سلول‌های منفرد در آزمایشگاه spheres و تومورهای زئوگرافت که شبیه نوپلاسم اولیه هستند را ایجاد می‌کنند. بیان بیش از حد CD44 در CRC با حجم تومور و حمله غدد لنفاوی مرتبط است. بنابراین، به عنوان یک مارکر برای پیش‌بینی بقای کلی محسوب می‌شود.

علاوه بر این، فعالیت‌های متعدد سیگنالینگ/مسیرهای متابولیک و آنزیمی مختلف نیز ممکن است به عنوان مارکر stemness در نظر گرفته شوند. به عنوان مثال، SCهای روده بزرگ ممکن است بر اساس فعالیت ALDH1، یک آنزیم سم زدا، که آلدئیدهای داخل سلولی را اکسید می‌کند، تفکیک شوند.

سایر مارکرهای CSCc شامل مولکول‌های چسبندگی سلول‌های اپیتلیال CD29، CD24، CD166، CD26، همراه مولکول‌هایی مانند Msi-1، Lgr-5 و β -catenin می‌باشد. وقوع و سطوح بیان این مولکول‌ها با ویژگی‌های SCs، هم در شرایط آزمایشگاهی و هم در شرایط *in vivo* همراه بوده است. این مارکرها همچنین برای اثبات/کاهش تومورزایی CSCهای جدا شده استفاده شدند. عوامل رونویسی Sox2 و Oct4 نیز با توجه به مشارکت آنها در مکانیسم‌های تجدید سلول، به عنوان



و پرتودرمانی، به چرخه سریع سلولی بستگی دارد و مراحل خاصی را مورد هدف قرار می‌دهد، از جمله ابزارهای درمانی CRC مانند 5-FU، آزمون‌های هدف مرحله میتوز S و اگزالیپلاتین، داروی ضد سرطان پلاتین هستند. با این وجود، شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد مقاومت شیمیایی ذاتی در SC‌های CRC ناشی از سرعت رشد آهسته آن‌ها در مرحله G0 است. یک تحقیق بالینی بزرگ که روی ۵۰۱ بیمار CRC انجام شد نشان داد که سلول‌های CRC با بیان بیش از حد CD133 مقاومت بیشتری در برابر درمان 5-FU نشان دادند و بیان CD133 با پیش‌آگهی ضعیف و کاهش بقا مرتبط بود. در سلول‌های SW620 و CRC LoVo تحت درمان با اگزالیپلاتین، بیان بیش از حد CD133 نیز مشاهده شد.

اخیراً نشان داده شده است که سلول‌های CRC انسانی HT-29، تحت درمان با غلظت‌های بالای 5-FU و یا oxaliplatin، سطح CD133+ و CRC-SC CD44+ را افزایش داده و تکثیر در شرایط آزمایشگاهی را کاهش داده است. کشت طولانی مدت در 5-FU خواص رده‌های سلولی CRC HT-29 والدین را تغییر داد. آن‌ها نه تنها MDR شدند، بلکه شروع به بیان مارکرهای سطحی مختلف کردند. آن‌ها شروع به بیان مارکرهای سطحی CD271 کردند که با تومورزایی و خواص شبیه به stem مرتبط است. علاوه بر این، افزایش سطح بیان گیرنده فاکتور رشد شبه انسولین (IGF-1R) در سلول‌های مقاوم در برابر شیمیایی CRC HT-29 مشاهده شد، در حالی که درمان با مهارکننده IGF-1R (AVE-1642)، باعث کاهش حجم زئوگرافت تومور *in vivo* شد. سایر محققان گزارش می‌دهند که CRC-SC+CD133‌های انسانی می‌توانند گیرنده‌های مرگ را تنظیم کرده و از طریق اینترلوکین ۴ (IL-4) به طور خاص از آپوپتوز سلولی ناشی از شیمی درمانی جلوگیری کنند. درمان CRC-SCs+CD133، با آنتی بادی ضد IL-4، اثر درمان 5-FU یا مبتنی بر اگزالیپلاتین را افزایش داد.

تجزیه و تحلیل اخیر، گزارش یک مکانیسم اضافی مقاومت CRC-SCs+CD133 در برابر عوامل ضد سرطانی اگزالیپلاتین و Aurora-A kinase 5-FU، یک پروتئین کیناز پرو میتوتیک است که به طور کلی بر روند چرخه سلولی تأثیر می‌گذارد، بیش از حد بیان می‌شود. در CRC-

مارکرهای احتمالی CSC در نظر گرفته می‌شوند. ثابت شده است که سطح Oct4 و Sox2 در CRC افزایش یافته و با افزایش تکثیر CRC-SCs و پیش‌آگهی کلی ضعیف ارتباط دارد. سایر ژن‌های بنیادی، یعنی Nanog و c-myc، به عنوان مارکرهای CRC-SC مورد بررسی قرار می‌گیرند و به نظر می‌رسد "حرکت" به سمت حالت سلولی "تمایز نیافته" را تسهیل می‌کنند.

سلول‌های بنیادی CRC و درمان شخصی سازی CRC

مفهوم سلول‌های بنیادی (CRC-SCs) CRC نگاهی به نقش بالقوه آن‌ها در هدایت درمان CRC می‌اندازد. رویکردهای فعلی، عموماً سلول‌های سرطانی بالغ را مورد هدف قرار می‌دهد. اگرچه این درمان‌ها می‌توانند حجم تومور را کاهش دهند، اما نمی‌توانند CSC‌هایی را که علاوه بر مقاومت ذاتی در برابر عوامل ضدسرطانی دارای قابلیت تکثیر بالاتری هستند، به طور کامل از بین ببرند. آن‌ها می‌توانند از اثرات شیمی درمانی "فرار" کنند و پس از اتمام دوره درمان به "سلول‌های سرطانی بالغ" تبدیل شوند، که منجر به عود سرطان و متاستاز می‌شود. بنابراین، توسعه ابزارهای درمانی جدید، با هدف انحصاری CRC-SC، دارای پتانسیل قابل توجهی برای دستیابی به درمان بهتر برای سرکوب رشد و متاستاز سرطان است.

نقش CRC-SC در شیمی درمانی CRC و مقاومت شیمیایی

دو مدل می‌توانند به منشأ MDR CSCs در CRC‌ها اشاره کنند که مقاومت بیشتری در برابر رژیم‌های شیمی درمانی اصلی نشان می‌دهد. اولین مدل پیشنهاد می‌کند که پس از قرار گرفتن در معرض عوامل ضدسرطانی، فقط CRC-SC‌هایی که بیان‌کننده کاست‌های متصل به ATP هستند قادرند مجدداً "تومور با تقسیم سلولی نامتقارن" را با CRC-SC‌های جدید و/یا پیش‌سازهای تا حدی متمایز پر کنند. مدل دوم ادعا می‌کند که پس از شیمی درمانی، فقط CSC‌ها زنده می‌مانند و کسانی که مقاومت شیمیایی را به دست می‌آورند، پس از تجمع جهش‌ها، فنوتیپ‌های سلولی جدید و حتی مقاوم‌تر شیمی درمانی را توسعه می‌دهند.

درمان‌های متداول ضدسرطان، از جمله شیمی درمانی

مقاومت ناشی از بیان بالای ALDH1A3 را می‌توان با بیان CXCR4 نیز مرتبط کرد. با این حال، این واقعیت برای روشن شدن مکانیسم عمل نیاز به مطالعات تجربی بیشتری دارد. فعالیت بالای ALDH، با داروهای شیمی درمانی متعددی که در درمان بیماران مبتلا به CRC استفاده می‌شود، تداخل ایجاد می‌کند. سم‌زدایی و غیرفعال‌سازی دارو یکی از مکانیسم‌های کمک کننده به شیمی درمانی است. داده‌های اخیر شواهدی را برای بیان ایزوفرم ALDH خاص CRC ارائه می‌دهد: حساسیت شیمیایی رده‌های سلولی مورد آزمایش با خاموش کردن ژن ALDH1A1 یا ALDH1A3 با ژن‌های بدون تأثیر مقایسه شد. نمونه‌ها پس از خاموش شدن در معرض Irinotecan، Capecitabine، Raltitrexed، 5-FU و قرار گرفتند که معمولاً از عوامل ضد سرطان برای درمان اولیه و همچنین mCRC استفاده می‌شود. خاموش شدن این دو ایزوفرم ALDH1A منجر به تأثیرات متفاوتی بر حساسیت شیمیایی به داروهای آزمایش شده شد. سرانجام، اثر مهار دارویی چندین فعالیت ایزوزیم ALDH توسط شیمیایی دی اتیل آمینوبنزالدهید (DEAB) تا حدی رده‌های سلولی مورد آزمایش را به شیمی درمانی حساس کرد. آزمایش حساسیت شیمیایی در حضور غلظت زیر مهاری DEAB، پتانسیل آن را برای افزایش اثر ضد تکثیر 5-FU، ایرینوتکان، Raltitrexed و Cisplatin در CRC-SCs. افزایش داد.

نقش CRC-SCs، به عنوان بیومارکرها برای پزشکی شخصی CRC

در حال حاضر، اکثر آزمایشات بالینی در حال انجام شامل بیماران مبتلا به سرطان متاستاتیک، بررسی پتانسیل کنترل موقت پیشرفت تومور است. با این حال، کشف بیولوژی CRC-SCs، امید را برای چندین گزینه درمانی جدید ایجاد می‌کند. درمان‌های فعلی CSCها را مورد هدف قرار نمی‌دهد. این می‌تواند دلیل عود رشد تومور یا مقاومت در برابر درمان پس از درمان باشد.

CSCها، از سرطان روده بزرگ، عصبی، سینه، ریه، پانکراس و انواع دیگر سرطان، یا با استفاده از مولکول‌های مارکرهای سطح سلول (به عنوان مثال، CD133+، CD44+، CD24+، یا با استفاده از dye-efflux زیر جمعیت‌ها به دست آمده‌اند. ارزش پیش‌آگهی

SCs؛ آزمایشات خاموش کننده Aurora-A منجر به کاهش رشد، کاهش سطح بیان پروتئین ضد آپوپتوز و افزایش حساسیت نسبت به داروهای شیمی درمانی ضد سرطان شد، که سپس CRC-SCها را از بین می‌برد. علاوه بر این، microRNAها (miRNAs) با تنظیم مسیرهای مولکولی خاص در شیمی درمانی CRC-SCs شرکت کردند. به عنوان مثال، miRNA-140 از طریق تعدیل هیستون داستیلاز ۴ از تکثیر سلول‌های CRC انسانی CD133+high / CD44+high جلوگیری می‌کند و منجر به مقاومت در برابر متوترکسات و 5-FU می‌شود. تجزیه و تحلیل بیوانفورماتیکی، ۹ عدد miRNA را شناسایی کرد که تأثیرات قابل توجهی بر توسعه CRC دارند. مطالعات تجربی برای تأیید این نتایج مورد نیاز است. هرچند تأیید شد که miRNA144 می‌تواند تهاجم و مهاجرت CRC را متوقف کند.

در درمان CRC و مهمتر از آن، mCRC، اثر شیمی درمانی نیز در رژیم‌هایی که شامل چندین داروی ضدسرطان شیمی درمانی از گروه‌های مختلف دارویی (دارای مکانیسم‌های متفاوت و متنوع اثر ضد سرطانی) هستند، تأثیر منفی می‌گذارد. این پدیده به عنوان MDR مورد توجه قرار می‌گیرد. کاهش غلظت عوامل شیمی درمانی در سلول‌های CRC، مکانیسم مورد مطالعه MDR است: بیشتر با بیان بیش از حد اثبات شده از ناقل ABCB1، همچنین به عنوان p-glycoprotein شناخته می‌شود که به طور فعال به سم‌زدایی سلول‌های CRC در هزینه ATP کمک می‌کند. به علاوه بر این، مقاومت در برابر کامپوتوتسین و 5-FU، دو داروی ضد سرطان که معمولاً در درمان CRC استفاده می‌شود، در آزمایش‌های مربوطه با سلول‌های ملانوم انسانی مشاهده شده است. نشانگرهای سطحی CSCها که تا کنون شناسایی شده‌اند، توسط SCهای معمولی نیز بیان می‌شوند و از استفاده بالقوه آنها به عنوان اهداف روش درمانی تخصصی ضد سرطان جلوگیری می‌کند. برخلاف مولکول‌های مارکر سطحی، آنزیم‌های آلدئید دهیدروژناز به عنوان مارکر CRC-SCs، به عنوان یک پروتئین درون سلولی با عملکرد آنزیمی اکسیداسیون آلدئیدهای درون‌زا و برون‌زا به اسیدهای کربوکسیلیک مربوطه خود ایستاده است. ۱۹ ایزوفرم ALDH در انسان وجود دارد که فقط تعداد کمی از آنها با ویژگی‌های CSC ارتباط دارند.



گروه‌های بیمار با درصد پیش بینی نتایج درمان ضعیف (شکل ۱) باید انجام شود. چنین گروه‌هایی را می‌توان مورد مطالعه قرار داد و دانش بیشتری در مورد "تغییرات بیماری‌های بین فردی" ارائه داد و بنابراین دانش موجود برای شخصی‌سازی درمان ضد سرطان را افزایش داد. با این حال، برای بیماران بین این دو گروه شدید، دشواری طبقه‌بندی بر اساس بیومارکرها افزایش می‌یابد، به وضوح به نیاز به اصلاح تحقیقات در زمینه بیومارکرها اشاره می‌کند و CSCها را در موقعیتی امیدوارکننده قرار می‌دهد.

چندین مجموعه ژن خاص، که به شناسایی انواع تومور کمک می‌کند و در پیش بینی پتانسیل متاستاتیک به بافت‌های دیگر بدن، در سال‌های اخیر به خوبی شناسایی شده است. بنابراین در عمل بالینی آینده درمان ضد سرطان به طور بالقوه ارزشمند شده است. علاوه بر این، مشخص کردن بیومارکرها، SCs، هم *in vitro* و هم *in vivo* و روشن شدن ویژگی‌های خاص بیولوژیکی و متابولیکی CSC در نمونه‌های تومور مشتق از بیماران مبتلا به سرطان و یا رده‌های سلولی سرطانی، نقش عمده آن‌ها را در پیشرفت بدخیم، متاستاز، گسترش مقاومت به شیمی درمانی و عود تومور نشان داده است. در یک مطالعه اخیر، اثر ضد سرطانی سیس پلاتین همراه با هدف قرار دادن ترکیبات ALDH یا مهارکننده‌های JAK2، پتانسیل هدف‌گیری جمعیت CSCs تخمدان مورد بررسی قرار گرفت: سلول‌هایی که از شیمی‌درمانی

مارکرهاى CSC در کلینیک با توجه به نقش آن‌ها به عنوان شاخص‌های پیش آگهی ضعیف در حال گسترش است. مطالعات بر روی مارکرهاى CSCs برای CRC نشان داده است که تومورهایی که دارای سطوح بالاتری از CD44 و CD133 هستند، بیشتر در معرض ابتلا به متاستازهای اولیه کبدی هستند.

مارکرهاى SC نه تنها برای شناسایی آن‌ها مهم هستند، بلکه می‌توانند اهداف درمانی مفیدی نیز باشند. علاوه بر این، چنین مارکرهاى ممکن است در انتخاب صحیح رژیم درمانی و وضعیت فعلی درمان و همچنین بیماری کمک کنند. طبق تعریف، یک بیومارکر پیش بینی کننده باید نتیجه رویکرد درمانی ضد سرطان را در هر مورد، برای محل ضایعه نئوپلاستیک به صورت دقیق تعیین کند و در دوره درمان به طوری که اصلاح رژیم مناسب و انتخاب مناسب‌ترین مداخله درمانی امکان پذیر باشد. با توجه به این تعریف، تشخیص تغییرات در سطح بیان بیومارکرهاى خاص می‌تواند تغییرات مربوطه را در پاسخ درمانی ضد سرطان را مشخص کند. به عبارت دیگر، ارتباط قوی بین بیومارکرها و نتیجه درمان باید ناشی از تأثیر مستقیم درمان مشابه بر سطح بیومارکر و نقطه پایانی درمان باشد.

بنابراین بدیهی است که طبقه بندی بیماران بر اساس یک سیستم طبقه بندی مبتنی بر بیومارکرها، با هدف شخصی‌سازی درمان، با امکان پاسخ مناسب به رژیم‌های درمانی ضد سرطان سنتی و تقسیم بندی همزمان



خود را نسبت به عوامل ضد سرطان آزمایش شده و هم سطح و الگوهای بیان نشانگر CRC-SCs آنها را تغییر می دهند.

بحث

در این مقاله، ما به طور سیستماتیک جدیدترین نتایج تجربی را در مورد نقش CSCها، و همچنین انواع دیگر SCهای TME، در زمینه درمان نئوپلازی کولورکتال پس از مرور دانش فعلی در مورد اهمیت وسیع این نوع خاص از نئوپلازی در سراسر جهان و همچنین ویژگی های اصلی مولکولی و ناخالص پاتولوژیک آن، پایه های اصلی درمان CRC شامل شیمی درمانی، مداخلات جراحی و رادیوتراپی را بررسی کرده می کنیم. ابهامات اصلی درمان فعلی، مفهوم شیمی درمانی، رادیوتراپی و MDR است، که باعث عود ضایعات نئوپلاستیک، شکست درمان و به طور کلی، کاهش بقای بیماران CRC می شود. این پدیده به وضوح راه را برای کاربرد پزشکی شخصی در این زمینه نشان می دهد و در این زمینه، ما تحقیقات به روز در زمینه علوم SC را آنالیز می کنیم.

با استناد به نتایج تحقیقات در مورد اثرات سلول های بنیادی مزانشیمی و در نتیجه ارتباط جنبه های TME بر سلول های CRC، مشاهده می کنیم که شواهدی که به نقش "تقویت کننده تومور" سلول های بنیادی مزانشیمی اشاره می کنند با شواهد اخیر نشان داده شده است که نشان دهنده اثر ضد توموری است، با این حال، به نظر می رسد که مخصوص مراحل اولیه رشد تومور است. تجویز سلول های بنیادی مزانشیمی، در مرحله اولیه، می تواند با کاهش سیگنالینگ التهابی و آسیب DNA در سلول های کولورکتال انسان اثر مهار کننده تومور داشته باشد. علاوه بر این، سلول های بنیادی مزانشیمی مورد مطالعه در زمینه شیمی درمانی و مقاومت رادیویی در سلول های CRC، به نظر می رسد باعث ایجاد مقاومت در برابر داروهای شیمیایی مورد استفاده در CRC می شود، همانطور که در آزمایشات با استفاده از 5-FU، درمان انتخابی برای این نوع سرطان دیده شده است. علاوه بر این، ثابت شده است که سلول های بنیادی مزانشیمی مقاوم در برابر رادیو هستند و بنابراین، می توانند چنین درمانی را تحمل کنند و فنوتیپ مشروط به تومور خود را حفظ کنند، که به طور بالقوه در این روش به عود بیماری

جان سالم به در برده بودند جدا شده و برای تشکیل اسفروئیدها و مدل سازی شخصی سازی شده شروع تومور استفاده می شد. این مطالعه به این نتیجه رسید که اسفروئیدهای CSC تخمدان، مشتق از بیماران مختلف، تغییرات پاسخ به شیمی درمانی را در الگوهای متمایز نشان می دهند، بنابراین سطح شخصی سازی درمان را امکان پذیر می کند. زئوگراف تومور، از منشا اسفروئید CSCs تخمدان با پاسخ های درمانی متمایزی که در هریک از زئوگرافت ها مطابق مشاهدات مربوطه بر روی اسفروئیدها مشاهده شده بود، تشکیل شد. بیان ALDH پایین همراه با سرکوب کامل CD133، در سلول های اسفروئید مقاوم در برابر درمان ترکیبی مهار کننده های سیس پلاتین/ALDH ثابت شد در حالی که اسفروئیدهایی که در برابر طرح های ترکیبی مهار کننده های سیس پلاتین/JAK2 مقاوم بودند شامل افزایش تعداد سلول های ALDH+ بود. علاوه بر این، در نتایج منتشر شده و منتشر نشده آزمایشگاه خودمان، ما تنوع بین پاسخ چندین سلول CRC انسان به عوامل مختلف ضدسرطان را که معمولاً به عنوان پایه اولیه در درمان اولیه و همچنین در درمان پیشرفته mCRC استفاده می شود، ثابت کرده ایم. تفاوت در سطح بیان بیومارکرهای مولکولی مختلف CRC-SCs، از جمله ایزوفرم های ALDH1، ناقل های ABC، گیرنده های غشای پلاسمایی مانند Lgr5 و فاکتورهای رونویسی مانند Nanog و Sox2 با تفاوت در اثر شیمی درمانی عوامل ضد سرطانی در CRC انسان ارتباط داشت. با آزمایش های متعددی از این دست، افزایش اثر سیتوتوکسیک داروی Raltitrexed بر روی سلول های CRC HT-29 و HCT-116 را در مقایسه با رده سلولی CRC LS-180 نشان دادیم. در نتیجه ممکن است نمایه های مختلف بیان مارکرهای CSC را در ارتباط قرار دهیم. توضیح این پدیده، زیرا هر سه رده سلولی متعلق به یک نوع سرطان، یعنی کارسینوم روده بزرگ هستند. الگوهای مشابه در مورد داروی ایرینوتکان نیز وجود دارد، در حالی که آزمایشات ما ثابت کرد که داروی Capecitabine از الگوی معکوس دقیق پیروی می کند و اثر سیتوتوکسیک بسیار بیشتری را بر روی سلول های CRC LS-180 نشان می دهد.

در نهایت، ما همچنین ثابت کردیم که سلول های CRC، مقاوم در برابر داروی 5-FU، هم حساسیت شیمیایی



CSCها و مارکرهای مرتبط با آنها می‌توانند پیش‌آگهی بیمار ضعیف را ایجاد کنند. بنابراین، مارکرهای CSC نه تنها برای شناسایی یا هدف‌گیری آنها مهم هستند، بلکه می‌توانند "ابزار" شخصی‌سازی درمان مفید باشند. یک دارایی در انتخاب مناسب رژیم درمانی و وضعیت فعلی درمان، که به عنوان بیومارکرهای جدید در نبرد با CRC عمل می‌کند.

با توجه به نتایج تحقیق مربوطه، ما می‌توانیم نقش CRC-SCها و مارکرهای مولکولی آنها را در تعیین مقاومت شیمیایی به چندین داروی شیمی درمانی ضدسرطان در انواع خاصی از CRCها مشاهده کنیم، که این پدیده به طور کلی، متغیر یا حتی در سایر موارد وجود ندارد. انواع سلول‌های CRC تفاوت در سطح بیان مارکرهای مولکولی مختلف CRC-SCs، از جمله ایزوفرم‌های ALDH1، ناقل‌های ABC، گیرنده‌های غشای پلاسمایی مانند، Lgr-5 و فاکتورهای رونویسی مانند، Nanog و SOX2، با تغییرات در اثر شیمی درمانی و یا سمیت سلولی مرتبط بود. عوامل ضد سرطانی در سلول‌های CRC انسان، نشان‌دهنده پتانسیل آنها برای استفاده در آینده به عنوان بیومارکر در درمان CRC و در نتیجه شخصی‌سازی رژیم درمانی است.

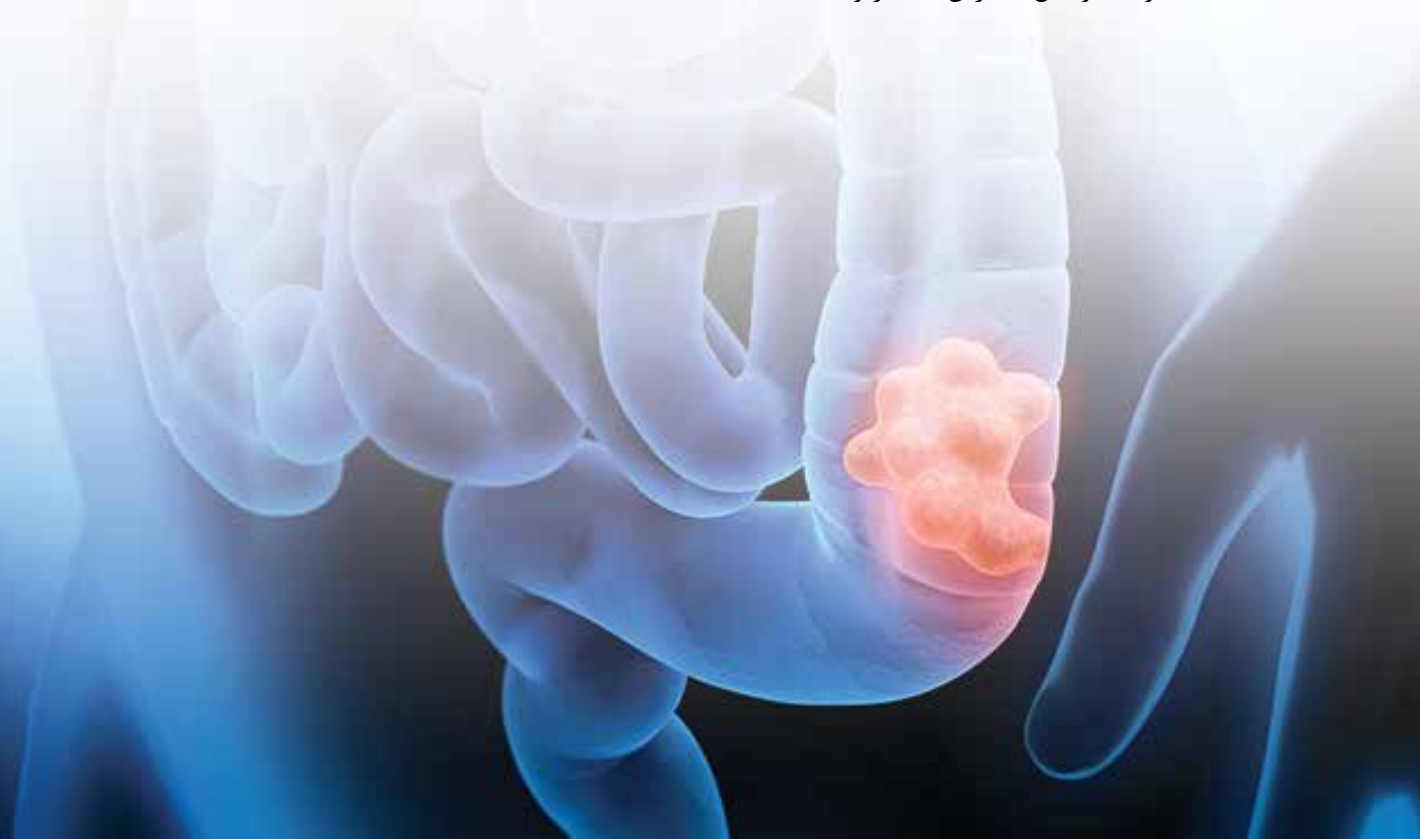
منبع:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S075333222100603X>

کمک می‌کند. با این حال، سلول‌های بنیادی مزانشیمی اصلاح شده ژنتیکی در درمان آنزیمی/پیش‌دارویی آزمایش شده‌اند: این درمان می‌تواند در برابر سلول‌های نوپلاستیک انتخابی باشد و نتایج چنین مطالعاتی به این نتیجه رسیدند که سلول‌های بنیادی مزانشیمی اصلاح شده ژنتیکی با موفقیت در درمان سرطان روده بزرگ استفاده می‌شود.

حجم وسیعی از تحقیقات تجربی، نقش CSCها را در رویکردهای درمانی جدید CRC، با بسط قابل پیش‌بینی این مفهوم در درمان بسیاری از انواع دیگر نوپلازی، نشان داد. چندین مولکول به عنوان مارکرهای CSC کولورکتال، از جمله CD24، CD44، CD133، CD166 و آلدئید دهیدروژناز ۱ (ALDH1)، مولکول چسبندگی سلول‌های اپیتلیال، Msi-1، CD26، CD29، (EpCAM)، گیرنده Lgr-5 و فعالیت Wnt/ β -catenin، در میان بسیاری دیگر. با توجه به این، نقش حیاتی CSCها در جنبه‌هایی مانند تومورزایی، متاستاز، شیمی درمانی و یا رادیوتراپی و در بسیاری از موارد MDR در درمان ضد سرطان و همچنین پروفایل‌های مختلف زیست‌شناسی مولکولی CSCs در هر تومور جداگانه، تحقیقات بر روی مولکول‌های مرتبط با CSC متمرکز شده است. هر دو به عنوان مارکرهای تشخیصی و جدایی و همچنین اهداف درمان انتخابی آنها برای کاهش عود تومور، متاستاز و شکست درمان ضد سرطان عمل می‌کنند.

پتانسیل شخصی‌سازی علائم مارکرهای CSC در کلینیک به سرعت در حال گسترش است، زیرا ثابت شده است که



مطالعه اطلاعات فارماکوژنومیک در برچسب گذاری داروهای مورد تأیید FDA برای تسهیل استفاده از پزشکی دقیق

مقدمه

تنوع در پاسخ دارویی مربوط به فارماکوکینتیک (PK) و فارماکودینامیک (PD) در بین بیماران به طور سنتی با چندین عامل جمعیتی مانند سن، قد، وزن و جنس بیمار توضیح داده شده است که عموماً هنگام تجویز داروها توسط کادر درمان در نظر گرفته می‌شود. بنابراین، دارودرمانی تا حدی با توجه به استفاده از بهترین اطلاعات موجود در زمان تجویز درمان برای هر بیمار شخصی‌سازی شده است. یکی از عواملی که توجه زیادی را به خود جلب کرده است، تأثیر نوع ژنتیکی بر پاسخ دارویی است. مطالعات نشان داده است که ترکیب ژنتیکی افراد می‌تواند بر ایمنی و اثربخشی یک دارو تأثیر بگذارد. این یافته‌ها منجر به پیشرفت‌های چشمگیری در زمینه پزشکی دقیق شده است، یعنی به هدف انتخاب داروی مناسب با دوز مناسب برای بیمار مناسب کمک می‌کند. FDA از رویکردهای فارماکوژنومیک (PGx) در توسعه، بررسی و تأیید دارو حمایت می‌کند. FDA چندین دستورالعمل برچسب گذاری دارو را برای صنعت منتشر کرده است و توصیه می‌کند که اطلاعات PGx را در برچسب گذاری داروهای تجویز شده انسانی و محصولات بیولوژیکی وارد کنید. تنها دو دهه است که یکی از اولین درمان‌های هدفمند ژنتیکی یعنی Herceptin® توسط FDA تأیید شده است. با این حال، در حال حاضر انباشت چشمگیری از اطلاعات PGx در برچسب گذاری داروهای مورد تأیید FDA برای انتخاب دارو و دوز بسته به ترکیب ژنتیکی بیماران وجود دارد. این نه تنها شامل برچسب زدن داروهای تازه تأیید شده است، بلکه برچسب گذاری داروهایی که قبلاً تأیید شده اند با اطلاعات نشانگرهای زیستی جدید به روز شده است.



دکتر محمد علی صارمی^۱

۱- رئیس مرکز تحقیقات پزشکی شخصی آمیتیس ژن

توسط مرکز ملی تحقیقات سم شناسی (FDA/NCTR) توسعه یافته است) جمع آوری شد. جفت مارکرهای دارویی - زیستی (DBPs) با استفاده مکرر و کلاس‌های درمانی مرتبط مورد آنالیز قرار گرفت. DBPها با توجه به اطلاعات تجویز شده شامل چهار دسته مورد بحث قرار می‌گیرند: ایمنی (به عنوان مثال، موارد منع مصرف، هشدارها، اقدامات احتیاطی و واکنش‌های جانبی) دوز (دوز و تجویز) و اطلاعات (داروسازی بالینی) که بر پزشکی دقیق تأثیر می‌گذارد. این مقاله قصد دارد درک واضح‌تر، استفاده و ترجمه اطلاعات PGx در برچسب گذاری دارو را در بین محققان، متخصصان حوزه‌ی درمان و مردم تسهیل کند.

اطلاعات PGx در برچسب گذاری دارو مورد تایید FDA

در سال ۲۰۱۳، FDA دستورالعمل‌های زیر را منتشر کرد: داروسازی بالینی: ارزیابی پیش بازار در مطالعات بالینی در مراحل اولیه و توصیه‌هایی برای برچسب زدن، که اطلاعات مفصلی در مورد چگونگی تجمیع اطلاعات ژنتیکی مرتبط با بالینی در مناسب‌ترین بخش برچسب زدن ارائه می‌دهد. در سال ۲۰۱۶، FDA راهنمایی را منتشر کرد: بخش داروسازی بالینی برچسب گذاری برای داروهای تجویزی و محصولات بیولوژیکی انسان - محتوا و قالب، که شامل گنجانیدن داده‌ها یا اطلاعات مربوط به بالینی برای تغییرات ژنتیکی است که به طور بالقوه بر درمان دارویی تأثیر می‌گذارد. زیر بخش

برای بسیاری از داروها، اطلاعات PGx در برچسب زدن (جمع آوری شده از آزمایشات بالینی و تجربیات پس از بازار) یک منبع مهم در نظر گرفته می‌شود و بنابراین از طریق پایگاه‌های داده مشهور عمومی مانند PharmGKB (پایگاه داده‌ی فارماکوژنومیک: شامل برچسب زدن دارو، حاشیه نویسی‌های بالینی، منابع ادبی) و اطلاعات مسیر) و CPIC (کنسرسیونوم اجرای بالینی فارماکوژنتیک: شامل دوز دارو و دستورالعمل‌های انتخاب دارو بر اساس ژنوتیپ فرد است). اطلاعات PGx می‌تواند مربوط به مارکر (انتخاب و اثربخشی بیمار)، ایمنی (عوارض جانبی)، دوز مصرفی (مربوط به PK) یا فقط ارائه اطلاعات کلی باشد. این داده‌ها در بسیاری از بخش‌های مختلف برچسب زدن دارو (به عنوان مثال، بسته بندی) بسته به نیازهای تجویز ارائه می‌شود که می‌تواند تشخیص آن را دشوار کند. مقدمه‌ی اصلی بر دانش برچسب زدن می‌تواند به محققان، متخصصان مراقبت‌های بهداشتی و مردم کمک کند تا اطلاعات PGx را که در حوزه عمومی موجود است، پیدا کنند. هدف از این بررسی، بررسی مختصر بیومارکرهای PGx و اطلاعات درمانی آن‌ها در برچسب گذاری داروهای مورد تایید FDA است. ما ابتدا یک مرور کلی بر اطلاعات PGx در برچسب زدن داروها می‌کنیم و سپس آنالیزهای خود را ارائه می‌دهیم. داده‌ها با استعلام و استخراج بیومارکرهای PGx از برچسب گذاری با استفاده از FDALabel (<https://nctr-crs.fda.gov/fdalabel/ui/search>)، (یک پایگاه داده برچسب گذاری عمومی مواد مخدر که



Pharmacogenomics (بخش ۵، ۱۲) بعداً به داروسازی بالینی اضافه شد (بخش ۱۲).

هدف اصلی برچسب زدن داروهای تجویزی ارائه اطلاعات لازم برای متخصصان بالینی برای تجویز مناسب داروها است. اغلب، بسته به نحوه استفاده از اطلاعات، PGx در بخش‌های مختلف برچسب‌گذاری ارائه می‌شود. به عنوان مثال، پیشنهاد آزمایش یک بیومارکر برای انتخاب مناسب بیمار در بخش برچسب‌گذاری Indications And Usage گنجانده شده است. یک واکنش منفی در یک زیرجمعیت خاص در جعبه‌ی هشدار، موارد منع مصرف، هشدارها و احتیاط‌ها، واکنش‌های جانبی و یا استفاده در جمعیت‌های خاص ارائه شده است. توصیه‌های دوز وابسته به آرایش ژنتیکی گاهی در دوز و تجویز گنجانده شده است. تغییرات PK یا PD مرتبط با خصوصیات ژنتیکی در فارماکولوژی بالینی شرح داده شده است. و اطلاعات PGx مربوط به اثربخشی در مطالعات بالینی گنجانده شده است.

جدول فعلی FDA از بیومارکرهای PGx در برچسب‌گذاری داروها در سال ۲۰۰۸ از آنالیز گذشته نگر FDA برچسب‌گذاری داروهای مورد تایید برای شناسایی موارد حاوی اطلاعات مارکرهای PGx نشأت گرفته است. نویسندگان این اطلاعات را در یک لیست جامع از اطلاعات در مورد داروها، بیومارکرها، مناطق درمانی و بخش‌های برچسب‌گذاری که حاوی علائم بیومارکرها هستند، جمع‌آوری کردند. این جدول، که به آن "جدول بیومارکرهای فارماکوژنومیک در برچسب‌گذاری داروها" گفته می‌شود (که بعداً FDA PGx Table نامیده شد؛ در ۲۶ مارس ۲۰۱۹ به روز شده است)، به طور عمومی در وبسایت FDA در دسترس است و به روز شده و شامل برچسب زدن داروهای جدید یا تجدید نظر شده است.

بیومارکرهای PGx را می‌توان با توجه به سیستم‌های نامگذاری خود توصیف کرد. به عنوان مثال، بیومارکرها در خانواده آنزیم‌های سیتوکروم (CYP) P450 با توجه به سطح خانواده، زیرخانواده و سطح ژن شرح داده می‌شوند. می‌توان آلل‌های بیومارکرهای مختلف را با توجه به نامگذاری خاص آن بیومارکر توصیف کرد. به عنوان مثال، آلل‌های بسیاری از این بیومارکرها با توجه به سیستم "ستاره آلل"، که برای تعریف انواع مورد استفاده قرار می‌گیرد، توصیف می‌شوند. برای مثال، یک

هاپلوتیپ CYP2D6 که تعیین می‌شود نوع وحشی است، به صورت *1 CYP2D6 ظاهر می‌شود. هر آلل ستاره‌ای فراتر از *۱ (به عنوان مثال *۲، *۳، *۴ و غیره) یک آلل منحصر به فرد را توصیف می‌کند که هر آلل دارای وضعیت عملکردی است (به عنوان مثال، بدون عملکرد، کاهش عملکرد، عملکرد عادی یا افزایش عملکرد).

برچسب‌گذاری داروها با استفاده از پایگاه داده FDALabel

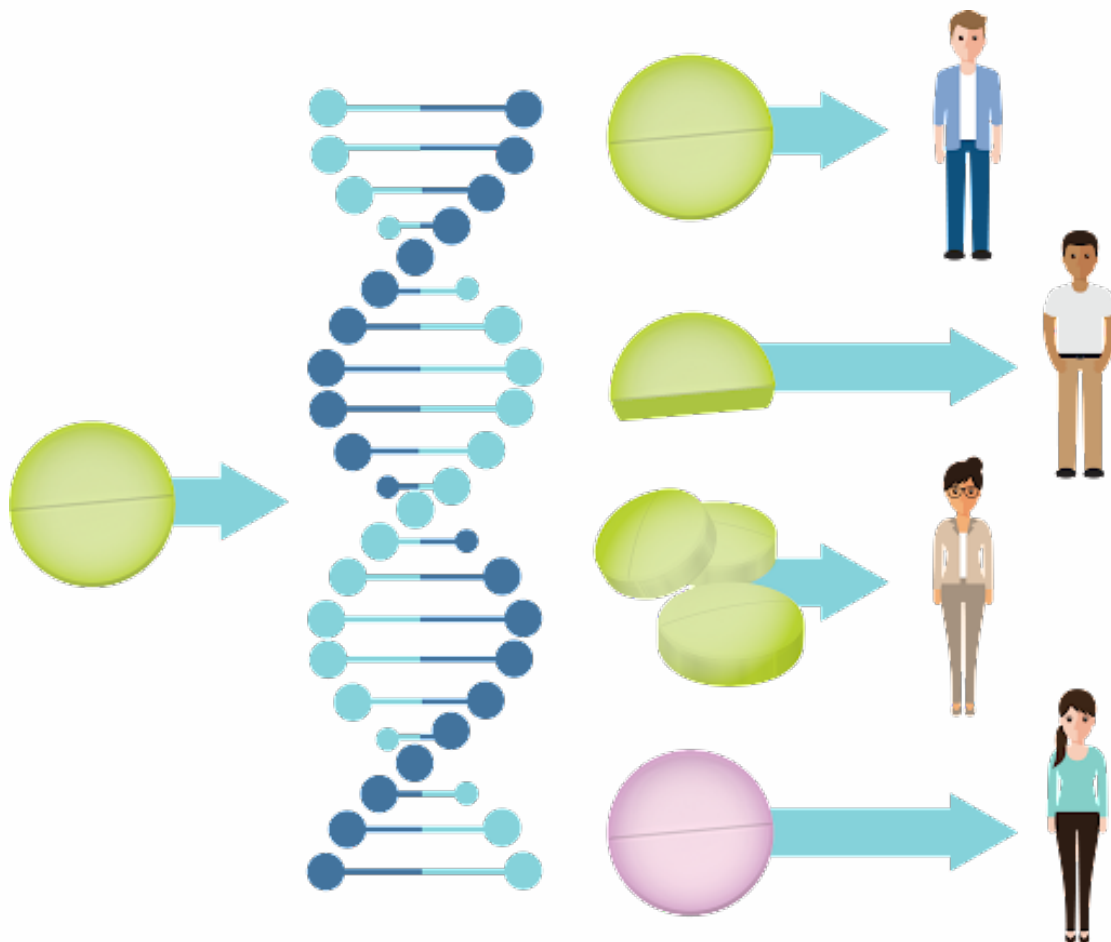
FDALabel پایگاه داده‌ای برای برچسب‌گذاری محصولات دارویی مورد تایید FDA است که به کاربران اجازه می‌دهد در مورد کل متن اسناد برچسب‌گذاری دارو جستجو کنند. FDALabel، طراحی و توسعه یافته در FDA/NCTR، از طریق وبسایت FDA به صورت عمومی در دسترس است. این پایگاه داده رابطه‌ای یک رابط کاربری مبتنی بر وب و برنامه‌هایی را ارائه می‌دهد که از جستجوهای جامع قابل سفارشی‌سازی داده‌های برچسب‌گذاری محصول پشتیبانی می‌کند. به عنوان مثال، پایگاه داده جستجو در بخش‌های برچسب زدن (علائم و استفاده، دوز و نحوه استفاده، جعبه‌ی هشدار، هشدارها و احتیاط‌ها، عوارض جانبی، تداخلات دارویی، موارد منع مصرف و داروسازی بالینی) یا زیرمجموعه (به عنوان مثال، فارماکوژنومیکس) نسخه انسانی را ارائه می‌دهد. برچسب‌گذاری داروها و محصولات بیولوژیکی FDALabel همچنین به کاربران امکان می‌دهد تا اطلاعات برچسب‌گذاری را با استفاده از ویژگی‌های جستجوی ترکیبی شامل: (i) جستجوی کامل متن، (ii) بخش‌های برچسب‌گذاری، (iii) کلاس‌های دارویی و (iv) برچسب‌گذاری، شناسه‌های محصول و مواد تشکیل‌دهنده (شماره برنامه محصول، شناسه عنصر منحصر به فرد UNII) برای مواد فعال یا غیرفعال).

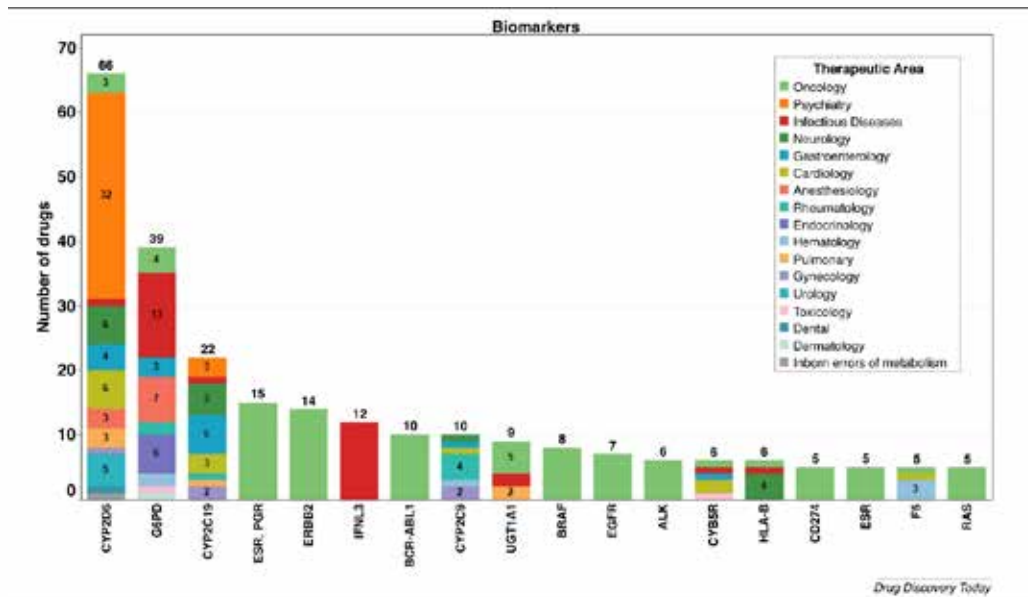
جدول FDA PGx، یک جدول کامل از اطلاعات PGx در برچسب‌گذاری دارو، منبع لیست ۷۵ بیومارکر بود که برای ایجاد الگوریتم‌های جستجو برای FDALabel برای شناسایی داروهایی که حاوی اطلاعات PGx در برچسب‌گذاری آن‌ها بودند، استفاده شد. استراتژی‌های داده کاوی و جستجوهای جستجوی همه ۷۵ بیومارکر ارائه شده است. رویکرد ما همچنین جفت مارکرهای دارویی - زیستی را نشان می‌دهد که لزوماً با یک اثر ژنتیکی مرتبط نیستند (به عنوان مثال، rucaparib - CYP2D6). اگر در

واکنش‌های جانبی (DBP ۷۰) و هشدارها و احتیاط‌ها (DBP ۶۷). داده کاوی و آنالیز بر روی DBP‌های بیومارکرهای تکرار (CYP2D6, G6PD) و مناطق درمانی (سرطان شناسی، بیماری‌های عفونی) انجام شد (شکل ۱، شکل ۲). کل مجموعه داده PGx ما شامل اطلاعات مربوط به ۳۶۲ DBP برای ۲۶۱ دارو (در ۷۵ بیومارکر و ۱۷ منطقه درمانی) است. برای درک بهتر کاربرد اطلاعات بیومارکرها، ما DBP‌ها را بر اساس کاربرد آن‌ها در برچسب دارویی و نحوه ارتباط آنها با علائم، ایمنی، دوز یا اطلاعات طبقه بندی و بحث کردیم (جدول ۱، جعبه ۱ و مطالب تکمیلی به صورت آنلاین). شایان ذکر است که یک DBP می‌تواند به چند دسته تعلق داشته باشد. به عنوان مثال، برچسب سیتالوپرام بیان می‌کند که ۲۰ میلی گرم در روز حداکثر دوز توصیه شده برای متابولیسم‌های ضعیف CYP2C19 است زیرا دوزهای بالاتر می‌تواند منجر به طولانی شدن QT و Torsade de Pointes شود. بر اساس این اطلاعات، جفت سیتالوپرام -CYP2C19 را می‌توان در دسته‌های ایمنی و دوز (جدول ۱ و مواد تکمیلی بصورت آنلاین) طبقه بندی کرد.

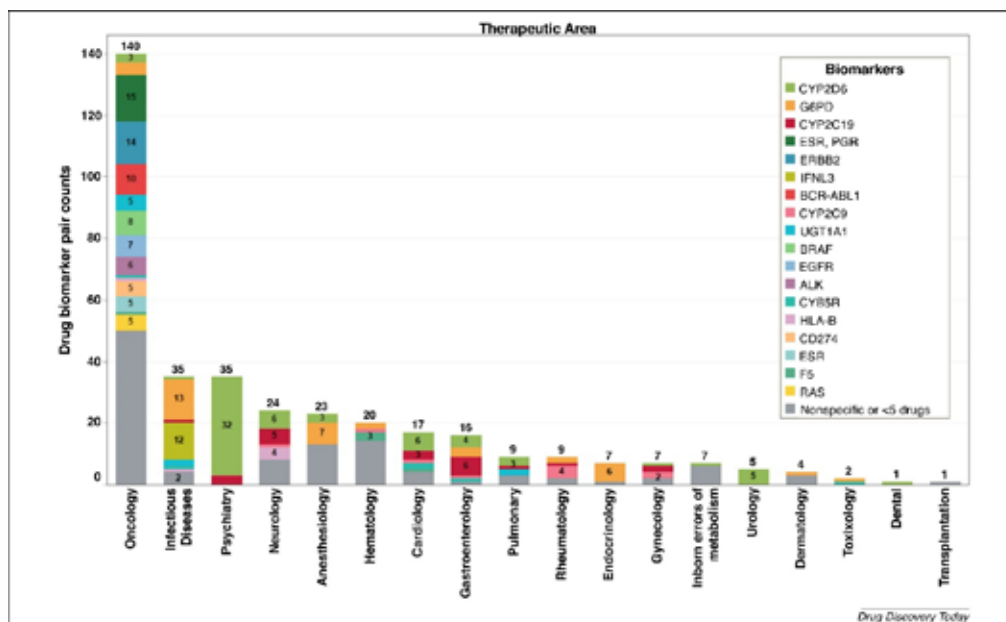
قسمت فارماکولوژی بالینی قرار داشت، این اطلاعات به عنوان اطلاعات در جدول نگهداری می‌شد، زیرا برچسب زدن دارو اطلاعات ارزشمندی در مورد این DBP‌ها با داروسازی بالینی توصیفی مربوط به اطلاعات PK و PD ارائه می‌دهد؛ اگرچه قابل اجرا نیست. این‌ها در آنالیزهای ما در دسته چهارم اطلاعات قرار گرفتند. برچسب دارویی شناسایی شده به صورت دستی برای تأیید اطلاعات PGx مورد بررسی قرار گرفت. فقط برچسب گذاری که به زیرجمعیتی ژنتیکی و پیامدهای نامطلوب یا مطلوب اشاره کرده بود، در این مطالعه گنجانده شد. این می‌تواند محدودیتی در استفاده از بیومارکرها برای استخراج پایگاه داده FDALabel باشد، جایی که متخصصان فارماکوژنومیک مورد نیاز هستند. به طور خلاصه، اطلاعات جمع آوری شده از FDALabel با جدول FDA PGx مطابقت داشت.

ما دریافتیم که اطلاعات PGx در ۱۴ بخش برچسب گذاری مختلف ظاهر شده است. بخش‌هایی با بیشترین تعداد به ترتیب عبارتند از: داروسازی بالینی (DBP ۱۲۲)، مطالعات بالینی (DBP ۱۰۷)، علائم و نحوه استفاده (DBP ۷۷)،





شکل ۱. نمودار میله‌ای. بیومارکرهای پرتکرار مشاهده شده (محور x)، تعداد داروهای مرتبط (محور y) و ۱۷ حوزه درمانی. تقریباً نیمی (۴۸٪) از جفت مارکرهای دارویی - زیستی CYP2D6 با کلاس درمانی روانپزشکی مرتبط هستند.



شکل ۲. حوزه‌ی درمانی (محور x) تعداد جفت مارکر دارو - نشانگر زیستی (محور y) و ۱۸ بیومارکر (بیومارکرهای مساوی و بیشتر از ۵ دارو نشان داده شده است) را نشان می‌دهد. کلاس درمانی انکولوژی با نشانگرهای زیستی متعدد بسیار متنوع است.

جدول ۱. نمونه‌هایی از اطلاعات PGx جمع‌آوری شده از برچسب زدن دارو

نام دارو	حوزه‌ی درمانی	بیومارکر PGx	برچسب‌گذاری دارویی	بخش طبقه‌بندی و گزیده‌ای از برچسب دارو
Cetuximab	انکولوژی	EGFR و KRAS	موارد مصرف	موارد مصرف [cetuximab برای درمان KRAS از نوع وحشی، گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی (EGFR) بیان‌کننده سرطان کولورکتال متاستاتیک است که توسط آزمایشات مورد تایید FDA برای این استفاده تعیین شده است]
Migalastat	اشکالات ذاتی متابولیسم	GLA	موارد مصرف	موارد مصرف [migalastat برای درمان بزرگسالان با تشخیص قطعی بیماری Fabry و یک نوع ژن galactosidase alpha (GLA) بر اساس داده‌های سنجش آزمایشگاهی نشان داده شده است]
Fluorouracil	انکولوژی و پوست	DPYD	هشدارها و اقدامات احتیاطی	ایمنی [فلوروراسیل را فوراً در بیماران با شواهدی از شروع زودرس حاد یا سمیت غیرمعمول شدید قطع کنید، این شواهد می‌تواند نشان‌دهنده عدم وجود یا عدم فعالیت دی‌پیریمیدین دهیدروژناز (DPD) باشد. هیچ دوز فلوروراسیل در بیماران با فعالیت DPD غیاب بی‌خطر ثابت نشده است]
Mercaptopurine	روماتولوژی	TPMT	هشدارها و اقدامات احتیاطی	ایمنی [بیمارانی که فعالیت TPMT آن‌ها کم یا از دست رفته است در صورت دریافت دوزهای مرسوم مرکاپتوپورین در معرض خطر افزایش میلوٹوکسیسی شدید و تهدیدکننده زندگی هستند]
Citalopram	روانپزشکی	CYP2C19	دوز و نحوه مصرف و فارماکولوژی بالینی	ایمنی و دوز [سیتالوپرام ۲۰ میلی‌گرم در روز حداکثر دوز توصیه شده در متابولیسم‌های ضعیف CYP2C19 است که در معرض خطر طولانی شدن QT قرار دارند]
Aripiprazole	روانپزشکی	CYP2D6	مقدار و نحوه مصرف	دوزسنجی (متابولیسم ضعیف CYP2D6 شناخته شده: نیمی از دوز معمول)
Belinostat	انکولوژی	UGT1A1	مقدار و نحوه مصرف	دوز مصرفی [دوز اولیه بلینوستات را در بیماران مبتلا به آلل UGT1A1*28 به 750 mg/m ² کاهش دهید]
Flurbiprofen	روماتولوژی	CYP2C9	فارماکولوژی بالینی	اطلاعات [در بیماران که بر اساس ژنوتیپ یا سابقه قبلی یا متابولیسم ضعیف CYP2C9 شناخته می‌شوند یا سابقه استفاده از آنها با سایر بسترهای CYP2C9 (مانند وارفارین و فنی‌توئین)، دوز فلوربسی پروفن را کاهش داده تا از سطوح غیرطبیعی پلازما به دلیل کاهش ترشح متابولیک جلوگیری شود.].
Lacosamide	عصب‌شناسی	CYP2C19	فارماکولوژی بالینی	اطلاعات [تفاوت‌های بالینی مرتبط با فارماکوکینتیک لاکوزامید بین متابولیسم‌های ضعیف CYP2C19 و متابولیسم‌های معمولی وجود ندارد]
Succimer	هماتولوژی	G6PD	فارماکولوژی بالینی	اطلاعات (succimer) برای درمان مسمومیت با سرب در یک بیمار مبتلا به کم‌خونی داسی شکل و در پنج بیمار مبتلا به کمبود گلوکز ۶-فسفوهیدروژناز (G6PD) بدون واکنش‌های جانبی استفاده شده است]

جعبه ۱:

جفت مارکر دارویی-زیستی بر اساس اطلاعات موجود در برچسب گذاری داروهای مورد تأیید FDA طبقه بندی شده‌اند.

علائم: (انتخاب/اثر بخشی بیمار). برای شناسایی زیر گروه های بیمار که باید به دارو پاسخ می‌دهند و باید برای آن‌ها دارو تجویز شود و یا افرادی که به دارو پاسخ نمی‌دهند و نباید برای آن‌ها دارو تجویز شود. برای جفت مارکرهای دارویی - زیستی در این دسته، برچسب گذاری نشان می‌دهد که قبل از استفاده از دارو باید آزمایش خاصی انجام شود. نمونه ای از انتخاب بیمار، cetuximab است که نباید در بیماران مبتلا به سرطان روده بزرگ که تومورهای آن‌ها دارای جهش KRAS است، استفاده شود. این اطلاعات در قسمت‌های نشانه گذاری و استفاده از برچسب گذاری دارو ظاهر می‌شود و در بین سایر بخشهای برچسب گذاری مانند بخش‌های هشدارها و اقدامات احتیاطی و مطالعات بالینی تکرار می‌شود.

ایمنی: برای پیش بینی و نظارت بر عوارض جانبی دارویی (ADR). یک مثال کاهش خطر حساسیت بیش از حد به abacavir در بیماران مبتلا به عفونت HIV-1 که حامل آلل HLA-B*57:01 هستند می‌باشد. بیومارکرها برای استفاده در هشدار جعبه ای روی برچسب دارو توصیه می‌شود که abacavir برای بیماران مبتلا به این آلل منع مصرف دارد. این اطلاعات

همچنین در بخش هشدارها و اقدامات احتیاطی و ADR در برچسب گذاری دارو (درج بسته) موجود است. توجه داشته باشید که بیومارکرها ریسک ایمنی را نشان می‌دهند اما ممکن است همیشه نیازی به آزمایش نداشته باشند.

دوز (فارماکوکینتیک): برای پیش بینی دوزهای بهینه دارو در درجه اول برای اثر بخشی. به عنوان مثال، متابولیسم‌های ضعیف وارفارین (وربته‌های *2 CYP2C9 و *3) توانایی متابولیسم کمتری نسبت به گردش متابولیک وارفارین دارند، بنابراین به دوزهای پایین وارفارین نیاز دارند. حاملان یک نوع ژنتیکی (c-1639G>A) در ژن VKORC1 (کد کننده آنزیم هدف وارفارین) حساسیت بالاتری نسبت به وارفارین دارند بنابراین نیاز به دوزهای کمتری نیز دارند. تنظیم دوز وارفارین بر اساس ژنوتیپ های CYP2C9 و VKORC1 می‌تواند بهینه‌سازی اثر دارو و به حداقل رساندن ADR کمک کند.

اطلاعات: برای توجه به اهمیت بالینی بالقوه بیومارکرهای فرماکوژنتیک توصیه‌هایی باید انجام شود اما نیازی به آزمایش ژنتیک نیست. یک مثال را می‌توان در برچسب‌گذاری سیتالوپرام مشاهده کرد. بخش داروسازی بالینی در برچسب زدن نشان می‌دهد که سطح پایدار سیتالوپرام در متابولیسم‌های ضعیف CYP2D6 در مقایسه با متابولیزرهای گسترده تفاوت معنی داری ندارد.

نمونه عبارتند از: clopidogrel – CYP2C19 در قلب و سیتالوپرام CYP2C19 – در روانپزشکی، – lofexidine CYP2D6 در بیهوشی و متوکلوپرومید CYP2D6 – در دستگاه گوارش.

بیشتر DBP های انکولوژی (۱۴۰) در اندیکاسیون و استفاده و مربوط به آزمایش تومور رخ داده است، که عمدتاً برای انتخاب بیماران استفاده می‌شود، اگرچه برخی از نقاط دورافتاده وجود دارد (به عنوان مثال، eliglustat). در مقابل، DBP های بیهوشی و کلاس‌های درمانی هماتولوژی عمدتاً مربوط به ایمنی بودند. در بین DBP های مرتبط با ایمنی، بیومارکرهای برجسته G6PD بود، جایی که این دارو باعث کم‌خونی همولیتیک شد. در گروه دوز، بیشتر نشانگرهای زیستی متعلق به خانواده سیتوکروم P450 (آنزیم‌های متابولیزه، CYP2D6، CYP2C19 و CYP2C9) بودند. ما مقدار زیادی برچسب گذاری برای بیومارکر (66 DBP) CYP2D6 را مشاهده کردیم. از این تعداد، 32 DBP در حوزه‌ی درمانی روانپزشکی بودند.

در مطالعات Tutton و Wang و همکاران، بیش از ۶۰٪ DBP های شناسایی شده نیازی به آزمایش بیومارکرها و برچسب گذاری آن‌ها ندارند. با این وجود، مقدار زیادی از برچسب دارویی حاوی اطلاعات قابل استفاده است که می‌تواند بر انتخاب بیمار، دارو و یا دوز تأثیر بگذارد. رویکردهای پیشرفته‌ای برای مدیریت تنوع فزاینده اطلاعات PGx ایجاد شده است. به عنوان مثال می‌توان به یک طرح طبقه بندی ۴ سطحی که توسط PharmGKB استفاده می‌شود و چارچوبی که توسط FDA و NIH Working Group Working Group توسعه داده شده است، اشاره کرد که به طور کلی برای همه بیومارکرها و نه فقط بیومارکرهای PGx کاربرد دارد.

جعبه‌ی هشدار داروهای و اطلاعات PGx

جعبه‌ی هشدار (BW) در برچسب زدن داروها نسبتاً غیر معمول است اما تعداد آنها در سالهای اخیر به میزان قابل توجهی افزایش یافته است. BWها می‌توانند برای کل گروه از داروها یا یک داروی جداگانه اعمال شوند. به عنوان مثال، همه داروهای ضد افسردگی به دلیل افزایش خطر تفکر خودکشی در بزرگسالان دارای BW هستند. این ارتباطی با PGx ندارد. برای BWهایی که

مرور و آنالیز DBPها، نشانگرهای زیستی، حوزه‌ها و دسته‌های درمانی

در اینجا، ما آنالیزهای خود را بر روی بیومارکرهای پرتکرار مشاهده شده و مناطق درمانی مرتبط ارائه می‌دهیم. شکل ۱ تعداد داروها را برای بیومارکرهای پرتکرار مشاهده شده (مرتبط با پنج دارو یا بیشتر از پنج دارو) در ۱۷ منطقه درمانی (رنگی) نشان می‌دهد. بسیاری از بیومارکرهای برتر با داروها در طیف وسیعی از مناطق درمانی مرتبط هستند، مانند CYP2D6 (۶۶ دارو)، G6PD (۳۹ دارو)، CYP2C19 (۲۲ دارو) و CYP2C9 (ده دارو). در مقابل، چندین بیومارکرهای تنها به یک منطقه درمانی مربوط هستند، مانند ESR، PGR (۱۵ دارو، فقط انکولوژی)، ERBB2 (۱۴ دارو، فقط انکولوژی) و IFNL3 (۱۲ دارو، فقط بیماریهای عفونی). شایان ذکر است که ESR، PGR بیومارکر فارماکوژنومیک به معنای ژن‌های CYP-variant در نظر گرفته نمی‌شوند. به عنوان مثال، درمان‌های بیولوژیکی هدفمند، مانند تراستوزوماب، با تومورها با بیان بیش از حد HER2 مرتبط هستند (HER2 مثبت) و مستقل از ژن‌های مختلف CYP در درمان سرطان پستان استفاده می‌شوند. در مقابل، تاموکسیفن، که برای سرطان سینه پاسخگو به هورمون استفاده می‌شود، توسط CYP2D6 به اندوکسیفن در متابولیت قوی تبدیل می‌شود. پلی مورفیسم‌های موجود در این ژن می‌تواند منجر به متغیر غلظت پلاسمایی اندوکسیفن در حالت پایدار شود.

شکل ۲ تعداد DBP های مرتبط با مناطق درمانی و بیومارکرهای مرتبط با بیش از پنج دارو (رنگی) را نشان می‌دهد. حوزه‌ی درمانی انکولوژی (۱۴۰ DBP) بیشترین تعداد DBP را داشت و پس از آن بیماری‌های واگیر (۳۵ DBP)، روانپزشکی (35 DBP)، مغز و اعصاب (24DBP)، قلب و عروق (17 DBP) و دستگاه گوارش (16 DBP) مشاهده شد. تفاوت‌های قابل توجهی در مورد DBP ها در هر منطقه درمانی مشاهده شد. به عنوان مثال، سرطان‌شناسی طیف وسیعی از انواع بیومارکرها را شامل می‌شود، در حالی که ۳۲ مورد از ۳۵ DBP در روانپزشکی CYP2D6 بودند. نکته قابل توجه این است که یک دارو می‌تواند چندین DBP در یک حوزه‌ی درمانی داشته باشد. علاوه بر این، یک بیومارکر می‌تواند در چندین حوزه‌ی درمانی با داروهای مختلف پراکنده شود. چند

در آنالیز ما، ده DBP (نه دارو) BW داشتند (جدول ۲) و شامل داروها در هشت حوزه درمانی بودند: بیماری‌های عفونی، مغز و اعصاب، قلب، بیهوشی، خون، روماتولوژی، انکولوژی و سم شناسی. هفت بیومارکر در این ده DBP یافت شد: HLA-B، CYP2C19، CYP2D6، کروموزوم به عموم و متخصصان درمانی در مورد واکنش‌های احتمالی جدی یا تهدید کننده زندگی است. و به عنوان چنین دارو درمانی ممکن است انتخاب شود.

حاوی PGx هستند، شایع ترین ژن ذکر شده آنتی ژن لکوسیت انسانی (HLA) بود. ژن‌های HLA بسیار چند شکل هستند و آل‌های مختلف در BWS گنجانده شده است. یک مثال برجسته، کاربامازپین ضد صرع است که به طور گسترده مورد استفاده قرار می‌گیرد. BW بیان می‌کند که آل ۱۵۰۲*HLA-B به شدت با خطر ابتلا به سندرم استیونز-جانسون (SJS) ارتباط دارد و توصیه می‌کند قبل از شروع کاربامازپین، بیماران مبتلا به نسب آسیایی از نظر وجود ۱۵۰۲*HLA-B غربالگری شوند.

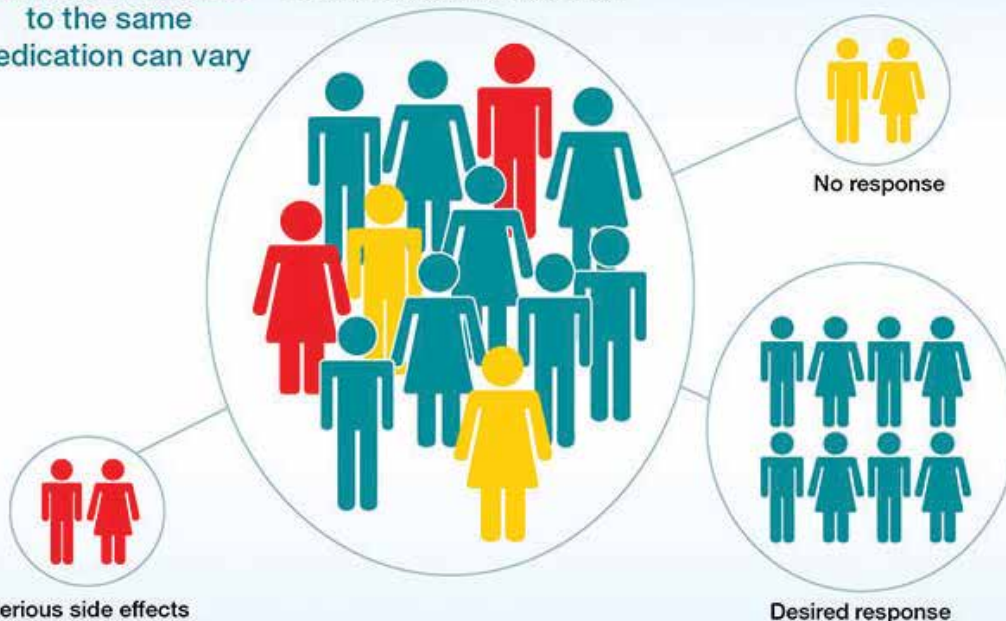
جدول ۲: مارکر دارو - بیومارکر با جعبه‌های هشدارهای حاوی اطلاعات فارماکوژنومیکس

دارو	بیومارکر	زیر گروه ارجاع داده شده است	حوزه درمانی	نشانه	جعبه سیاه اخطار هشدار
Abacavir	HLA-B	حامل آل HLA-B*۵۷۰۱	بیماری‌های قلبی	Ziagen®، یک مهارکننده ترانس کریپتاز معکوس ویروس نقص ایمنی انسانی نوکلئوزیدی (HIV-۱)	بیمارانی که آل ۱۵۰۱*HLA-B را حمل می‌کنند در معرض خطر بالایی برای واکنش حساسیت به Ziagen® هستند.
Carbamazepine	HLA-B	حامل آل HLA-B*۱۵۰۲	عصب شناسی	Tegretol® برای استفاده به عنوان یک داروی ضد تشنج نشان داده شده است. Tegretol® در درمان درد همراه با نورالژی واقعی سه قلو تجویز می‌شود.	در طول درمان با Tegretol® واکنش‌های پوستی جدی و آل‌های ۱۵۰۲*HLA-B واکنش‌های جدی و گاهی کشنده ای از جمله نکروزیس سمی اپیدرم (TEN) و سندرم Stevens-Johnson (SJS) گزارش شده است.
Clopidogrel	CYP2C19	متابولیسم‌های ضعیف CYP2C19	کاردیوکل	سندرم کرونری حاد-برای بیماران مبتلا به ACS بدون ارتفاع بخش [آنژین ناپایدار (UA)/انفارکتوس میوکارد بدون ST-elevation] ((NSTEMI	اثربخشی Plavix® بستگی به تبدیل به یک متابولیت فعال توسط سیستم سیتوکروم (CYP) P450، عمدتاً CYP2C19 دارد. آزمایشاتی برای شناسایی بیمارانی که متابولیسم ضعیف CYP2C19 دارند در دسترس است. در بیمارانی که به عنوان متابولیزه کننده های ضعیف CYP2C19 شناخته می‌شوند، از یک مهار کننده دیگر پلاکت P2Y12 استفاده کنید.
Codeine	CYP2D6	متابولیسم‌های فوق سریع CYP2D6	بیهوشی	قرص سولفات کدئین یک آگونیست شبه افیونی است که برای مدیریت دردهای خفیف تا متوسط نشان داده می‌شود، جایی که درمان با یک افیون مناسب است و درمان‌های جایگزین برای آنها ناکافی است.	افسردگی تنفسی و مرگ در کودکانی که کدئین دریافت کرده اند رخ داده است. اکثر موارد به دنبال لوزه و/یا آدنوئیدکتومی انجام شد و بسیاری از کودکان شواهدی از متابولیسم بسیار سریع کدئین به دلیل چند شکلی CYP2D6 داشتند.
Lenalidomide	Chromosome 5q	حذف کروموزوم ۵q مثبت است	هماتولوژی	REVLIMID® یک آنالوگ تالیدومید است که برای درمان بیماران مبتلا به: مولتیپل میلوما (MM)، همراه با دگزامتازون نشان داده شده است.	REVLIMID® می‌تواند نوتروپنی و ترومبوسیتوپنی قابل توجهی ایجاد کند. برای بیماران مبتلا به سندرم های میلودیسیپلاستیک دل ۵q، شمارش کامل خون به صورت هفتگی در ۸ هفته اول و ماهانه پس از آن
Pegloticase	G6PD	کمبود G6PD	روماتولوژی	(pegloticase)® (KRYSTEXXA) یک آنزیم PEGylated مخصوص اسید اوریک است که برای درمان نقرس مزمن در بیماران بزرگسال مقاوم به درمان معمولی نشان داده شده است.	بیماران را در معرض خطر کمبود G6PD قبل از شروع KRYSTEXXA® قرار دهید. همولیز و متهموگلوبینمی با KRYSTEXXA® در بیماران مبتلا به کمبود G6PD گزارش شده است. KRYSTEXXA® را برای بیماران مبتلا به کمبود G6PD تجویز نکنید.

دارو	بیومارکر	زیر گروه ارجاع داده شده است	حوزه درمانی	نشانه	جعبه سیاه اخطار هشدار
Rasburicase	G6PD	کمبود G6PD	انکولوژی	Elitek® یک اورات اکسیداز نو ترکیب است که برای مدیریت اولیه سطح اسید اوریک پلاسما در کودکان و بزرگسالان مبتلا به سرطان خون، لنفوم و تومور جامد که تحت درمان ضد سرطانی قرار می‌گیرند، توصیه می‌شود که منجر به لیز تومور و افزایش اسید اوریک پلاسما می‌شود.	همولیز: Elitek® را در بیماران مبتلا به کمبود گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز (G6PD) تجویز نکنید. در صورت بروز همولیز، بلافاصله و برای همیشه Elitek® را قطع کنید. بیماران قبل از شروع درمان با Elitek® (به عنوان مثال، بیماران با تبار آفریقایی یا مدیترانه‌ای) در معرض خطر بیشتری برای کمبود G6PD (به
Rasburicase	CYB5R	کمبود NADH سیتوکروم b5 ردوکتاز	انکولوژی	Elitek® یک اورات اکسیداز نو ترکیب است که برای مدیریت اولیه سطح اسید اوریک پلاسما در کودکان و بزرگسالان مبتلا به سرطان خون، لنفوم و تومور جامد که تحت درمان ضد سرطانی قرار می‌گیرند، توصیه می‌شود که منجر به لیز تومور و افزایش اسید اوریک پلاسما می‌شود.	Elitek® می‌تواند منجر به متهموگلوبینمی در برخی از بیماران شود. در صورت بروز متهموگلوبینمی، بلافاصله و برای همیشه Elitek® را قطع کنید.
Sodium nitrite	CYB5R	کمبود NADH سیتوکروم b5 ردوکتاز	سم شناسی	تزریق نیتريت سدیم برای استفاده متوالی با تیوسولفات سدیم برای درمان مسمومیت حاد با سیانید که به نظر جدی یا تهدید کننده زندگی است، نشان داده شده است.	نیتريت سدیم می‌تواند منجر به واکنش های جانبی جدی و مرگ ناشی از تشکیل متهموگلوبین شود.
Valproic acid	POLG	جهش POLG مثبت است	عصب شناسی	مونوتراپی و درمان کمکی تشنج جزئی پیچیده؛ درمان تنها و کمکی تشنج غیبی ساده و پیچیده؛ درمان کمکی در بیماران مبتلا به انواع تشنج که شامل تشنج غیبی است.	سمیت کبدی، شامل مرگ و میر، معمولاً در ۶ ماه اول درمان. کودکان زیر ۲ سال و بیماران مبتلا به اختلالات میتوکندری در معرض خطر بیشتری هستند. بیماران را از نزدیک تحت نظر داشته باشید و قبل از درمان و در فواصل مکرر پس از آن آزمایش کبد سرم را انجام دهید.

Individual response to the same medication can vary

Patients taking same medication



نحوه مصرف، تجربیات بالینی، فرماکولوژی بالینی و مطالعات بالینی انجام می‌شود.

چندین مثال دیگر از بیمارکرها که برای نشان دادن سرطان استفاده می‌شوند وجود دارد. Cetuximab، یک ضد EGFR (گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی) در سرطان متاستاتیک روده بزرگ تأیید شده است. بیمارانی که تومورهای آن‌ها دارای جهش K-RAS در کدون ۱۲ یا ۱۳ بودند، سودمندی در درمان را نشان ندادند. از آنجا که در برچسب cetuximab مشخص شده است، استفاده از cetuximab برای درمان سرطان روده بزرگ با این جهش‌ها توصیه نمی‌شود. داروی gefitinib فقط برای سرطان ریه با جهش مارکر EGFR حذف‌گزون ۱۹ یا جایگزینی اگزون ۲۱ نشان داده شده است. برچسب دارویی Afatinib برای بیمارانی مبتلا به جهش‌های EGFR غیر مقاوم که در تومورهای آن‌ها حذف EGFR اگزون ۱۹، جایگزینی اگزون ۲۱ L858R یا سایر جهش‌های کمتر رایج وجود دارد، نشان داده می‌شود. بسیاری از داروهای جدید سرطان شناسی طوری طراحی شده‌اند که فقط جهش‌های خاصی را در بیمارانی هدف قرار می‌دهند. بنابراین، DBPs به احتمال زیاد در طول زمان افزایش می‌یابد. اطلاعات PGx دارای پتانسیل امیدوارکننده‌ای برای ارائه نشانه واضح، کاهش یا از بین بردن سمیت، جلوگیری از عدم پاسخگویی در بین گروه خاصی از بیمارانی و بهبود بقای بیمار است.

موارد استفاده و کاربرد: برنامه های PGx در سرطان شناسی

مزایای اطلاعات PGx در برچسب زدن داروها را می‌توان در زمینه سرطان شناسی مشاهده کرد، جایی که درمان‌ها اغلب با یک جمعیت ژنتیکی خاص مرتبط هستند. تنوع زیادی در پاسخ بیمار وجود دارد و داروها دارای علائم جهش‌های ژنتیکی خاص هستند. به عنوان مثال، ترجمه پیشرفت‌های ما در دانش جهش‌های سوماتیک (اکتسابی) و ژرم ژن (ارثی) به برچسب گذاری داروها، اجرای موثر PGx را برای درمان بهتر بیمارانی سرطانی امکان پذیر می‌کند. یک پیشرفت بزرگ در پزشکی دقیق، تأیید اخیر FDA بر larotrectinib برای درمان طیف وسیعی از تومورهای جامد پیشرفته در بزرگسالان و کودکان است که بر اساس جهش جسمی مشترک [یعنی ترکیب ژن تیروزین کیناز گیرنده نوروتروفیک (NTRK) انجام شده است. larotrectinib-NTRK DBP نمونه‌ای از طبقه بندی شاخص است (جعبه ۱) که در آن میزان پاسخ اثربخشی ۷۵٪ در زیرگروه‌های بیمارانی است که تومورهای جامد آن‌ها بیومارکر NTRK دارند. برچسب گذاری داروهای Larotrectinib به NTRK در بخش‌های برچسب گذاری اشاره و استفاده، دوز و

می‌شود. با این حال، این دارو دارای تنوع بین فردی زیادی است. مطالعات PGx کشف کردند که CYP2C9 و VKORC1 مهم‌ترین عوامل تعیین‌کننده وارفارین هستند. وریت‌های ۲* CYP2C9 و ۳* دارای فعالیت آنزیم متابولیزه کمتری جهت متابولیسم وارفارین هستند. بنابراین، دوزهای کمتری برای بیمارانی که ناقل ۲* CYP2C9 و ۳* CYP2C9 هستند لازم است. یک نوع در آنزیم هدف وارفارین ژن VKORC1 (c.-1639G>A) حساسیت بیشتری به وارفارین نشان می‌دهد. بنابراین بیمارانی که دارای این وریت ژنتیکی هستند نیاز به دوز کمتر وارفارین دارند. ژنوتیپ CYP2C9 و VKORC1 می‌تواند بهینه‌سازی اثر دارو و به حداقل رساندن واکنش‌های جانبی دارو کمک کند. برچسب دارویی مورد تأیید FDA برای وارفارین اطلاعات مفیدی را ارائه می‌دهد که نشان می‌دهد ژنوتیپ‌های CYP2C9 و VKORC1 در انتخاب دوز وارفارین باید در نظر گرفته شوند. اطلاعات و راهنمای ژنومی غنی که در برچسب وارفارین یافت می‌شود، استفاده از داروهای دقیق را در عمل پزشکی امکان‌پذیر می‌کند.

منبع:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359644620300490>

کاربردهای PGx در ایمنی و دوز

دسته‌های توصیف شده در جعبه ۱ شایستگی‌های علمی و زمینه بالینی را ارائه می‌دهد که پذیرش PGx را راهنمایی می‌کند، که می‌تواند برای ایمنی و دوز مفید باشد. به عنوان مثال می‌توان به تأثیر ژنتیکی CYP2C19 بر PK و PD کلپیدوگرل اشاره کرد. BW توضیح می‌دهد که بیمارانی که برای درمان ضد پلاکتی تجویز شده‌اند و متابولیسم ضعیف CYP2C19 هستند، در دوز تجویز شده پاسخ و اثر پلاکت‌ها کاهش یافته است. بنابراین، استفاده از مهارکننده پلاکت P2Y12 جایگزین را برای این بیماران توصیه می‌کند. مثال دیگر در گروه ایمنی، تعامل بین ژن دی هیدروپیریمیدین دهیدروژناز (DPYD) و فلوروپیریمیدین‌ها (به عنوان مثال، کپسیتابین و فلوروراسیل) است. بیمارانی با فعالیت DPYD پایین نمی‌توانند به طور موثر این داروها را به اشکال غیر فعال تبدیل کنند که می‌تواند منجر به مسمومیت‌های تهدیدکننده زندگی شود. DBP‌های وارفارین - CYP2C9 و وارفارین - VKORC1 نمونه‌ای را برای بهبود ایمنی و کارایی دارو با تنظیم دوز نشان می‌دهند. وارفارین یک ضد انعقاد موثر است که در درمان و پیشگیری از بیماری‌های ترومبوتیک استفاده

کاربرد پزشکی دقیق در بیماری‌های عصبی

یکی از چالش‌های اصلی سیستم مراقبت‌های بهداشتی، شیوع روزافزون آسیب‌های عصبی همراه با پیری جمعیت است. پیشرفت‌های عظیم در زمینه تحقیقات زیست پزشکی و انفورماتیک برای بهبود شناخت ژن‌ها، تغییرات ژنتیکی، پیری، تغذیه، داروها و میکروبیوم بر سلامت و بیماری‌ها بسیار مهم بوده است. در واقع، در دسترس بودن فناوری پیشرفته و امکانات محاسباتی برای آنالیز در مقیاس بزرگ، امکان بررسی عمیقتر اختلالات تخریب کننده عصبی را فراهم می‌آورد و نمای جامع‌تری از بیماری‌ها را ارائه می‌دهد و مشوق توسعه رویکرد دقیق پزشکی را برای شناخت این آسیب‌ها است. در این زمینه، ایجاد شبکه‌های مشارکتی بین مراکز پزشکی، موسسات تحقیقاتی و متخصصان با صلاحیت بالا می‌تواند برای انتقال پزشکی دقیق از آزمایشگاه به بالین تعیین کننده باشد. به این منظور، بررسی حاضر به بحث در مورد اجزای اصلی است که ممکن است بخشی از برنامه‌های درمانی دقیق و شخصی برای اختلالات تخریب عصبی باشد. بیماری پارکینسون به عنوان یک مثال در نظر گرفته می‌شود تا درک شود که چگونه روش پزشکی دقیق می‌تواند از نظر بالینی مفید بوده و مزایای قابل توجهی برای بیماران ایجاد کند. در این دیدگاه، تحقق شبکه‌های مبتنی بر وب می‌تواند برای اجرای استراتژی‌های پزشکی دقیق در مراکز تخصصی مختلف و همچنین برای حمایت از تصمیمات بالینی، درمانی و ترویج دارویی پیشگیرانه و مشارکتی بیشتر برای اختلالات تخریب کننده عصبی تعیین کننده باشد. این شبکه‌های مشارکتی اساساً برای یافتن استراتژی‌های نوآورانه، پایدار و موثر قادر به ارائه درمان‌های بهینه و ایمن، تشخیص افراد در معرض خطر، شناسایی



معصومه کهندانی^۱

۱- کارشناسی علوم سلولی و مولکولی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران
پژوهشگر مرکز تحقیقات پزشکی شخصی آمیتیس ژن



(AD) و بیماری پارکینسون (PD) بیشترین آسیب‌ها هستند، همانطور که توسط چندین پایگاه داده اختصاصی و برنامه‌های تحقیقاتی (برنامه تحقیق JPNP، ژن MDS، PDGene، AlzGene، نشان داده شده است. با این حال، بسیاری از اطلاعات به روز دانش موجود در مورد اشکال خانوادگی مندلی AD و PD که ناشی از جهش‌های ژنی منفرد است و اشکال پیچیده بیماری که با پلی‌مورفیسم ژنتیکی متعدد مشخص می‌شود را افزایش می‌دهد. در حال حاضر تحقیقات علمی می‌تواند به در دسترس بودن فناوری‌های پیشرفته و ابزارهای محاسباتی برای آنالیز در مقیاس بزرگ متکی باشد. بنابراین، اختلالات تخریب کننده عصبی را می‌توان در سطح عمیق‌تری مورد بررسی قرار داد و یک نمای کلی جامع‌تر از بیماری ارائه کرد و راه را برای استفاده از پزشکی دقیق در این آسیب‌ها هموار کرد. در این زمینه، ایجاد شبکه‌های مشارکتی شامل مراکز پزشکی، موسسات تحقیقاتی و متخصصان می‌تواند برای انتقال پزشکی دقیق از آزمایشگاه به بالین تعیین کننده باشد. این شبکه‌های مشارکتی باید برای یافتن مسیرهای نوآورانه، پایدار و موث با هم تلاش کنند تا: (i) ارائه درمان‌های بهینه و ایمن‌تر (بر اساس رویکردهای فارماکوژنتیک)، (ii) تشخیص افراد در معرض خطر، (iii) شناسایی بیماران در پیش بالینی یا مراحل اولیه بیماری، (iv) راهبردهای فردی و پیشگیرانه برای بهبود پیش آگهی و کیفیت زندگی بیمار تنظیم شده است. در این زمینه، مرور حاضر مولفه‌های اصلی مورد بحث برای توسعه درمان‌های دقیق و شخصی برای اختلالات عصبی را مورد بحث قرار خواهد داد. برای این منظور، PD ویژه مورد توجه قرار خواهد گرفت زیرا این یک مثال عالی برای نشان دادن این است که چگونه پزشکی دقیق می‌تواند از نظر بالینی مفید بوده و منافع قابل توجهی را برای بیماران ایجاد کند.

مروری بر بیماری پارکینسون

بیماری پارکینسون (PD) یک اختلال عصبی مزمن

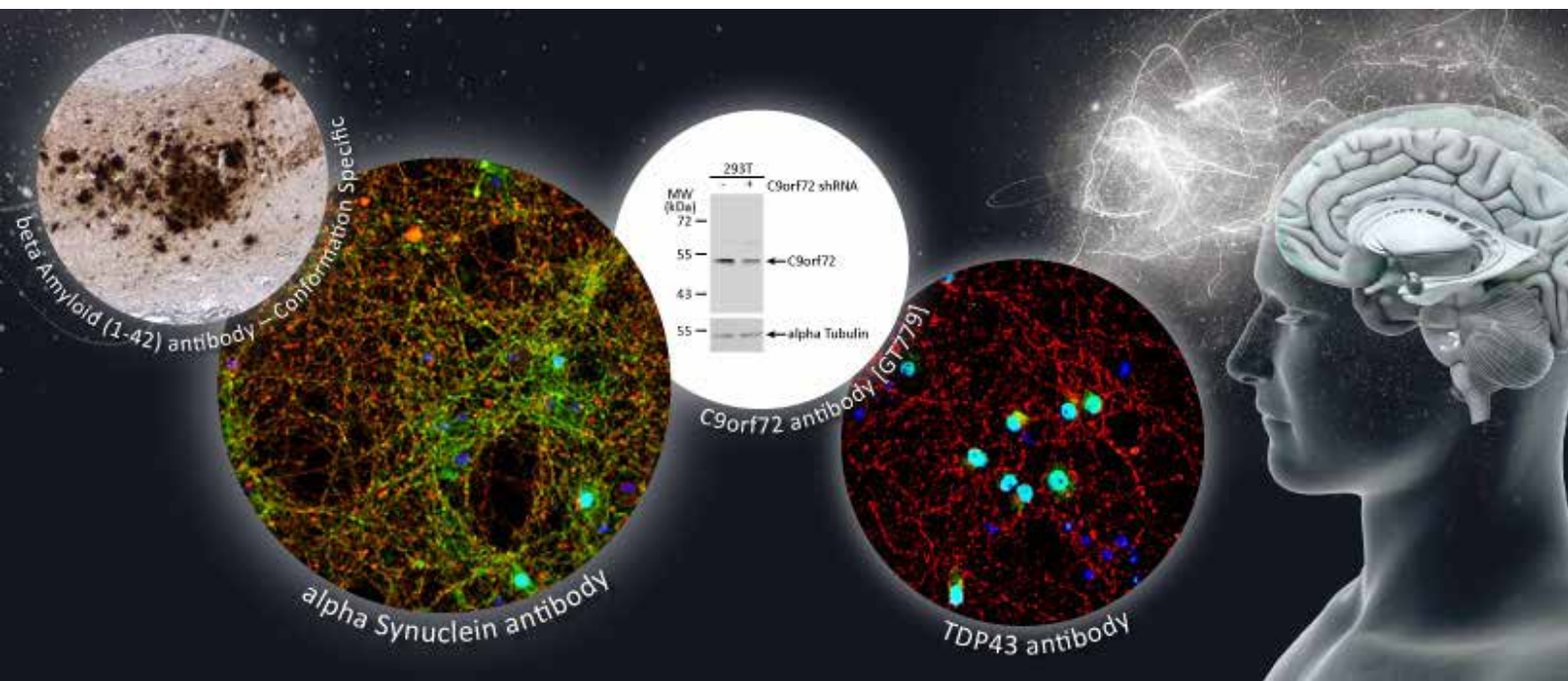
بیماران در مراحل پیش بالینی یا اولیه بیماری، تنظیم استراتژی‌های فردی و پیشگیرانه برای بهبود پیش آگهی و کیفیت زندگی بیمار است.

مقدمه

یکی از عواقب مهم پیر شدن سریع جمعیت، افزایش بار اختلالات تخریب کننده عصبی و متعاقباً افزایش نرخ مرگ و میر و عوارض و هزینه‌های مراقبت‌های بهداشتی برای درمان، بستری شدن و کمک‌های مراقبتی است. تا به امروز، حدود ۱۶ درصد از افراد بالای ۶۵ سال در اروپا درگیر هستند و انتظار می‌رود که تا سال ۲۰۳۰ به ۲۵ درصد برسند. اختلالات تخریب کننده عصبی شامل طیف وسیعی از آسیب‌های عصبی مربوط به سن است که با از دست دادن یا اختلال عملکرد پیشرونده سلول‌های عصبی در مناطق خاص (مغز و یا نخاع) مشخص می‌شود. بیماران مبتلا به این نوع اختلال ویژگی‌های بالینی متغیری از جمله کاهش شناختی، مشکلات گفتاری و نقص حرکتی را نشان می‌دهند. در میان آن‌ها، شایع‌ترین اختلالات تخریب کننده عصبی، زوال عقل است که تقریباً ۷ میلیون نفر را در اروپا تحت تاثیر قرار می‌دهد و تا سال ۲۰۴۰ دو برابر می‌شود. متوسط مدت بیماری بین ۲ تا ۱۰ سال متغیر است، که در طی آن بیماران نیاز به مراقبت و درمان خاصی دارند (در صورت وجود موجود است) تا با معلولیت خود روبرو شوند. هزینه کلی درمان بیماران مبتلا به بیماری‌های تخریب کننده عصبی تقریباً ۱۳۰ میلیارد یورو در سال است. از این منظر، شیوع روزافزون چنین آسیب‌هایی همراه با جمعیت سریع پیر، یک چالش واقعی برای سیستم مراقبت‌های بهداشتی هر کشور و کل جامعه جهانی است. پیشرفت‌های عظیم در زمینه تحقیقات زیست پزشکی و استفاده از سیستم‌های هوش مصنوعی برای درک اینکه چگونه ژن‌ها، تغییرات اپی ژنتیکی پیری، تغذیه، داروها، میکروبیوم و سایر عوامل محیطی می‌توانند بر سلامت و بیماری‌ها تأثیر بگذارند بسیار مهم بوده است. در مورد بیماری‌های عصبی، آلزایمر

اغلب جهش‌هایی در ژن SNCA (4q22.1, α -synuclein) دارند (جدول ۱). این یکی از عوامل اصلی بیماری است و کد کننده α -سینوکلئین، پروتئینی است که در بیوتنز و قاچاق وزیکول‌های سیناپسی، فرایند متابولیک دوپامین، آپوپتوز، استیل‌اسیون هیستون و پلیمریزاسیون ریز لوله‌ها نقش دارد. LRRK2 (۱۲q۱۲)، کیناز تکرار آمیز غنی از لوسین (۴ درصد از PD خانوادگی را تشکیل می‌دهد و در تنظیم اتوفازی، پویایی اسکلت سلولی قاچاق وزیکول سیناپسی و التهاب عصبی نقش دارد. VPS35 (16q11.2)، مرتب‌سازی پروتئین خلاء ۳۵) در حمل و نقل وزیکول‌های واپس‌گرا دخیل است و ۱ درصد از PD ارثی را تشکیل می‌دهد. این ژن‌ها مسئول الگوهای ارثی غالب اتوزومی هستند، در حالی که PARK2، (6q26، پارکین)، PINK1 (1p36.12)، کیناز احتمالی ناشی از (PTEN) و DJ1 (1p36.23)، پروتئین دگلیکاز (DJ-1) باعث ایجاد اشکال اتوزومی مغلوب می‌شوند: PARK2 شایع‌ترین علت PD اتوزومی مغلوب زودهنگام است و در میتوفازی دخیل است. PINK1 دومین ژن اغلب جهش یافته PD اتوزومی مغلوب زودهنگام است و شناخته شده است که با PARK2 تعامل دارد. DJ1 همچنین مسئول شکل‌های اولیه PD است و با PARK2 و PINK1 تعامل دارد (جدول ۱). علاوه بر این، انواع مختلف ژن‌ها خطر ابتلا به PD را افزایش می‌دهند. به طور خاص، یک متاآنالیز از پنج GWAS (مطالعات انجمن ژنوم) یازده مکان مرتبط، از جمله SNCA، LRRK2، GBA (SNPs 1q22)، گلوکوزیداز (β) و HLA-DRB5 (6p21.32)، پیچیده اصلی سازگاری بافت، کلاس II، DR β -5 را گزارش کرده است.

پیشرونده مزمن است که در اثر از بین رفتن نورون‌های دوپامینرژیک در Substantia Nigra pars Compacta (SNc) و تشکیل Lewy (تجمع غیر طبیعی پروتئین) ایجاد می‌شود. این بیماری بیش از ۱۰ میلیون نفر را در سراسر جهان (با شیوع متغیر بسته به سن، جنس مرد و موقعیت جغرافیایی) تحت تأثیر قرار می‌دهد. PD به طور چشمگیری بر زندگی بیماران و همچنین سیستم کلی سلامت تأثیر می‌گذارد. در ایالات متحده، هزینه‌های مدیریت و درمان بیماران PD ۱۴.۴ میلیارد دلار در سال است و تا سال ۲۰۴۰ دو برابر می‌شود. در ایتالیا این هزینه‌ها تقریباً ۸.۳۴۰ یورو برای هر بیمار است. علائم بالینی PD عبارتند از رعشه، سفتی، کندی حرکت و بی‌ثباتی وضعیتی است، اگرچه بیماران همچنین می‌توانند علائم غیر حرکتی مانند اختلالات عصبی، روانی، پویایی و خواب را تجربه کنند. این بیماری می‌تواند به شکل ایدیوپاتیک و عروقی ظاهر شود. حالت اول معمولاً پراکنده است، به جز ۱۰ درصد موارد که نشان دهنده جدایی خانوادگی است. دومی بیشتر در میان افراد مسن، همراه با فشار خون بالا، چربی خون بالا و دیابت مشاهده می‌شود. علت بیماری PD ایدیوپاتیک شامل یک تعامل پیچیده بین عوامل محیطی و ژنتیکی است. از جمله عوامل محیطی، سیگار کشیدن، مصرف قهوه و چای، آفت کش‌ها، مصرف دارو (استاتین‌ها، داروهای ضد فشار خون بالا، داروهای ضد التهابی)، بیماری‌های همراه (دیابت، کم‌خونی، اضطراب، افسردگی) بر شروع و دوره PD تأثیر می‌گذارد. سهم ژنتیکی در PD خانوادگی و پیچیده به طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته است. خانواده‌های دارای اشکال خانوادگی تک زنجیره‌ای PD





جدول ۱. فهرست شایع ترین جهش های یافت شده در بیماران مبتلا به اشکال مندلیایی PD

ژن	شایع ترین جهش ها	الگوی وراثت	فنوتیپ بالینی
SNCA (α -synuclein)	A53T	-	۴۶ AO: سال، پارکینسونیسم پاسخگو به L-Dopa، افت شناختی، اختلال عملکرد خودمختار، زوال عقل
	A30P	AD	۵۲ AO: سال، نفوذ ناقص، پارکینسونیسم پاسخگو به L-Dopa، افت شناختی، اختلال عملکرد خودمختار، زوال عقل
	E46K	-	۵۰-۶۰ AO: سال، زوال عقل و Lewy در ۲ سال پس از تشخیص ظاهر می شود
LRRK2 (Leucine-Rich Repeat Kinase 2)	G2019S	AD	۶۰ AO: سال، نفوذ وابسته به سن: ۲۸٪ در ۵۹ سال، ۵۱٪ در ۶۰ سال، ۷۴٪ در ۷۹ سال؛ پیشرفت کند و پاسخ خوب به L-Dopa، زوال عقل نادر است
	R1441G	AD	۹۰-۴۰ AO: سال، نفوذ بالا: ۹۵٪ در سن ۷۵ سالگی، علائم بالینی معمولی PD پراکنده
VPS35 (Vacuolar Protein Sorting 35)	D620N, P316S, R524W	AD	۵۳ AO: سال، نفوذ ناقص، کندی حرکت، رعشه در حالت استراحت و پاسخ خوب به درمان با لوودوپا
PARK2 (Parkin)	T240R	AR	۴۰ AO < سال، دیستونی پا، علائم روانپزشکی، پاسخ ضعیف به درمان
PINK1 (PTEN induced kinase 1)	G309D, W437X	AR	پارکینسونیسم شبیه ایدیوپاتیک، واکنش L-Dopa، پیشرفت آهسته، دیستونی، اختلالات خواب، علائم هرمی، بیماریهای همزمان روانپزشکی (اضطراب و افسردگی)، هیچ گزارشی از زوال عقل وجود ندارد.
DJ-1 (protein Deglycase DJ-1)	L166P	AR	AO در اواسط دهه بیست، فنوتیپ شبیه اشکال مربوط به PARK2/ PINK1 است، پیشرفت کند، مشکلات شناختی
ATP13A2 (ATPase type 13A2)	F182L, G504R, G877R, T12M, G533R, A746T	AR	PD معمولی نوجوانان، پیشرفت سریع، زوال عقل، دیستونی، فلج فوق هسته‌ای، علائم هرمی، پاسخ کم به L-Dopa
PLA2G6 (Phospholipase A2, group VI)	R747W	AR	پارکینسونیسم نوجوانان، دیستونی، واکنش L-Dopa، تجمع آهن در مغز
FBXO7 (F-box only protein 7)	T22M, L34R	AR	پارکینسونیسم نوجوانان-سندرم هرمی، پاراپلژی اسپاستیک زودرس، تظاهرات بعدی پارکینسونیسم پاسخگو به دوپا

جهش ها بر اساس ژن، الگوی وراثت و فنوتیپ بالینی طبقه بندی شده‌اند.
AD = اتوزومال غالب؛ AR = اتوزومال مغلوب؛ AO = سن شروع

بر شروع و پیشرفت چنین اختلالات برجسته می‌کند. با این حال، انواع تشخیص داده شده توسط روش‌های NGS بخش نسبتاً کمی از حساسیت کلی بیماری را در صورتی که به تنهایی در نظر گرفته شوند توضیح می‌دهند، در بیشتر موارد ORها بین ۱.۱ تا ۱.۵ است. اگر با هم ترکیب شوند، در عوض، انواع کوچک اثر می‌توانند بینش قابل توجهی در مورد ساختار ژنتیکی و مناظر بیولوژیکی بیماری‌های پیچیده ارائه دهند. این جنبه می‌تواند برای ایجاد نمرات پلیژنیک مفید باشد. این نمرات می‌تواند مشخصات خطرات قابل اعتماد و مفید بالینی را پیکربندی کند. نمرات پلی ژنیک از انواع تأثیر زیاد و کم برای پیش بینی خطر ابتلا به بیماری و طبقه بندی بیماران با اندو فنوتایپ خاص و سن شروع زودتر و یا دیرتر استفاده می‌کند. تحقیقات گسترده‌ای برای محاسبه نمره‌ای که بتواند خطر ابتلا به PD را برآورد کند، انجام شده است. تا به امروز، یکی از مدل‌های پیشنهادی نشان داد که بیماران با نمره پلی ژنیک $1.5 >$ در مقایسه با بیماران با شروع دیررس ($PD > 1.5$ سالگی)، سن شروع زودتری (< 40 سال، $OR: 4.8$) داشتند. علاوه بر این، مطالعه نشان داد که اشکال اولیه بیماری نه تنها از جهش‌های نادر و بسیار نافذ (مانند جهش‌های هموزیگوت در $PARK2$) ناشی می‌شود بلکه از اثر افزودنی آلل‌های پلی ژنیک شایع‌تر و با اثر کوچک (به عنوان مثال، انواع $LRRK2$) نیز تأثیر دارد. با بالا رفتن سن، مطالعه دیگری نمره خطر پلیژنیک را برای PD ارائه کرد که کمی با وضعیت "MCI غیرامنستیک" (فقط بر حوزه‌های شناختی تأثیر می‌گذارد) مرتبط بود. در مجموع، نمرات پلی ژنیک ابزارهای عالی برای طبقه بندی افراد در معرض خطر بالای اختلالات عصبی، کمک به پزشکان در انجام تشخیص به موقع، بهبود درک ژن، تعامل ژن و محیط و حساسیت کلی به بیماری‌ها است. علاوه بر مدل‌های نمره پلی ژنیک، اجرای مداخله شخصی برای اختلالات تخریب کننده عصبی نیز باید تأثیر تداخل ژن-ژن را بر شدت و پیشرفت بیماری، که عموماً به عنوان اثرات معرفتی شناخته می‌شوند، در نظر بگیرد. بر خلاف نمرات پلی ژنیک که اثرات افزایشی انواع مستقل خطر را در چندین مکان محاسبه می‌کنند، اپیستاز ژنتیکی نتیجه تعامل بین یک ژن و یک یا چند ژن را ارزیابی می‌کند. اهمیت بررسی اپیستاز در

تا به امروز، درمان موثر در برابر PD ناشناخته است. اگرچه PD ناهمگونی بالینی و پاتولوژیکی بالایی از خود نشان می‌دهد، بیماران می‌توانند برای کنترل طیف وسیعی از علائم، از جمله کندی حرکت، سفتی و رعشه در حالت استراحت، به داروهای خاصی تکیه کنند. بیشتر داروهای مورد استفاده برای درمان PD اساساً با افزایش انتقال عصبی دوپامینرژیک کار می‌کند، از جمله Levodopa ($L-Dopa$) که موثرترین دارو برای درمان علائم حرکتی در مراحل اولیه و پیشرفته PD است. به جز $L-Dopa$ (پیش ساز دوپامین)، درمان‌های فعلی را می‌توان به داروهای "دوپامینرژیک" و "غیر دوپامینرژیک" تقسیم کرد. دسته اول داروها شامل آگونیست‌های گیرنده دوپامین (به عنوان مثال، آپومورفین)، مهار کننده‌های کاتکول-متیل ترانسفراز ($COMT$)، به عنوان مثال انتاکاپون) و مهار کننده‌های مونوآمین اکسیداز (MAO)، به عنوان مثال، سلژیلین) هستند. داروهای دوپامینرژیک به طور کلی برای کاهش نوسانات حرکتی در بیماران مبتلا به PD تجویز می‌شود. به طور خاص، مهار کننده‌های MAO مدت زمان عمل $L-Dopa$ را افزایش می‌دهند، اگرچه وقوع دیسکینزی ناشی از $L-Dopa$ (LID) همراه با پیشرفت بیماری محدودیت اصلی این درمان‌ها را نشان می‌دهد. داروهای فعلی غیردوپامینرژیک عمدتاً به عنوان آنتاگونیست گیرنده $NMDA$ (N -methyl-D-aspartate) (مانند آمانتادین) عمل می‌کنند و مزایای خفیفی را کاهش می‌دهند و LID را کاهش می‌دهند. سایر داروهای غیر دوپامینرژیک هنوز تحت آزمایشات بالینی هستند (به عنوان مثال، آنتاگونیست‌های گیرنده متابوتروپیک گلوتامات). علاوه بر این، تعدیل کننده‌های اپی ژنتیک مولکولی کوچک که $DNMTs$ (متیل ترانسفراز $HDACs$)، DNA (هیستون داستیلاز) و $HATs$ (استون ترانسفراز هیستون) را نیز مورد آزمایش قرار می‌دهند، به عنوان ابزارهای درمانی جدید برای PD، تحت آزمایشات پیش بالینی قرار دارند.

ارزیابی ریسک اختلالات عصبی: استفاده از نمرات پلی ژنیک و تداخلات اپیستاتیک

استفاده از فناوری‌های NGS برای مطالعه اختلالات عصبی، تصویر جامع‌تری از پیچیدگی این آسیب‌ها ارائه می‌دهد و وجود چندین نوع حساسیت را با تأثیر خاصی



می‌توانند در طول زندگی جنین (بسته به اینکه مادر در معرض چه عوامل محیطی قرار می‌گیرد) در اوایل زندگی در طول رشد مغز و در مراحل بعدی زندگی، عمل کنند و بر شروع و پیشرفت اختلالات تخریب کننده عصبی تأثیر بگذارند. تغییرات اپیژنتیکی به دلیل توانایی آن‌ها در روشن یا خاموش کردن ژن‌های خاص و تغییر ساختار کروماتین در واکنش به افزایش سن و تغییرات محیطی (سیگار کشیدن، مواد شیمیایی، رژیم غذایی) به طور گسترده به عنوان تعدیل کننده‌های مهم بیان ژن شناخته شده‌اند. در مورد فرآیندهای نوروبیولوژیکی و تخریب عصبی، بیشتر مطالعات بر روی متیلاسیون DNA، عناصر ncRNA و تا حدودی بر روی بازسازی کروماتین و تغییرات هیستون انجام شده است. در این بررسی، فقط ncRNAها مورد بحث قرار می‌گیرند، زیرا آن‌ها بیشتر در درمان بیماری‌های عصبی دارای کاربرد بالینی هستند. در بین ncRNAها، miRNAها مطمئناً بیشترین عناصر مورد بررسی هستند، با توجه به بیان آن‌ها در پاسخ به چندین شرایط فیزیولوژیکی و پاتولوژیک، نقش اساسی آن‌ها به عنوان تنظیم کننده‌های پس از رونویسی و امکان تشخیص آن‌ها در انواع مایعات بدن (از جمله خون، ادرار، بزاق)، اشک، شیر مادر و مایع مغزی نخاعی). بنابراین miRNAها به دلیل وجود بیومارکرها در تشخیص، پیش‌آگهی، پاسخ به درمان و همچنین عوامل تعدیل کننده بیماری به طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. در این زمینه، بیشتر تحقیقات فعلی با هدف روشن کردن نقش miRNAها در مکانیسم‌های نوروزن و تخریب عصبی انجام شده است. در حقیقت، miRNAها می‌توانند در تولید و تخریب پروتئین‌های سمی که در مغز تجمع می‌یابند و باعث مرگ نورون‌ها می‌شوند، مشارکت داشته باشند یا به دلیل آسیب‌های سلولی یا بافتی، پیری و اختلال عملکرد پروتئین‌های حامی بقا متفاوت باشند. در بین miRNAهای اختصاصی PD، CSF و بافت مغزی بیماران PD کاهش قابل توجهی در miR19b-، miR1، miR331-5p، miR626، miR505 3p و افزایش بیان miR409-3p، miR153، let7g-3p، miR10a-5p و miR10a-5p مشاهده شد. در نمونه‌های سرمی موارد PD، افزایش مقادیر miR30a/e و miR338-3p و بیان کمتر miR162-2-3p و miR1294 مشاهده شد. علاوه بر این، miR19b یکی از جالب‌ترین miRNAهای مرتبط

این واقعیت نهفته است که فعل و انفعالات ژن-ژن به شدت به تنظیم مسیرهای بیوشیمیایی و سیگنالینگ زمینه ساز علت بیماری و روند آسیب‌های پیچیده، از جمله اختلالات عصبی کمک می‌کند. با این حال، تحقق مطالعات شناختی به دلیل نتایج مثبت و یا منفی کاذب مکرر، قدرت آماری پایین و این واقعیت که اپیستاز آماری همیشه با اپیستاز بیولوژیکی واقعی مطابقت ندارد و برعکس، دشوار است. در مورد مکانیسم‌های شناختی درگیر در PD، اثر تعاملی مثبت GBA x LRKK2 با علائم بالینی PD مرتبط است. نویسندگان پیشنهاد کردند که تعامل GBA-LRKK2 ممکن است به اختلال در فعالیت اتوفژی کمک کرده و در نتیجه تجمع α -سینوکلئین را در نورون‌های دوپامینرژیک افزایش دهد. با این حال، این اثر معرفتی فقط در یک جمعیت چینی گزارش شده است و بنابراین باید در سایر گروه‌ها تکرار شود. علاوه بر این، دو مطالعه متقابل مهم در یک گروه شامل بیماران آمریکایی، هلندی و آلمانی مشاهده شد. نویسندگان دو جفت تداخل مرتبط با خطر ابتلا به PD در جمعیت هلندی و آلمانی را شناسایی کردند که عبارتند از GPR107 x UBE2J1 و DUSP12 DOCK4. جالب اینجاست که UBE2J1، DUSP12 و DOCK4 در برخی از مسیرهای بیولوژیکی منتهی به بیماری زایی PD شامل تجمع α -سینوکلئین، تمایز نوریت و اختلال عملکرد پروتئازوم نقش دارند. هنوز رابطه بین GPR107 و PD روشن نشده است.

در نهایت، شناسایی اثرات شناختی می‌تواند برای ارائه تصویر جامع‌تری از حساسیت بیماری و همچنین آشکارسازی اجزای ضروری فرآیندهای اتیوپاتوژنتیک منجر به ایجاد اختلالات تخریب کننده عصبی مانند PD بسیار مفید باشد. علاوه بر این، دانش بیشتر در مورد مکانیسم‌های معرفتی ممکن است برای درک بهتر نه تنها شبکه‌های تعامل ژن-ژن بلکه ارتباط آنها با تغییرات اپیژنتیکی مفید باشد.

اپی ژنتیک

شواهد فزاینده ثابت کردند که مکانیسم‌های اپی ژنتیک نقش مهمی در تخریب عصبی دارند و بنابراین می‌توانند برای اهداف بالینی، تشخیصی و درمانی استفاده شوند. به طور کلی، "تعدیل کننده‌های عصبی - ژنتیکی"

است. این رویکرد بینش‌های جالبی در مورد پاتوژنز و فیزیوپاتولوژی AMD ارائه داد و تأیید کرد که miRNA ها یکی از امیدوارکننده‌ترین کلاس‌های بیومارکر با کاربردهای پیش‌بینی‌کننده‌ی دارویی و بالینی هستند. در مورد PD، فعل و انفعالات بین پلی‌مورفیسم ژن‌های کدکننده miRNA ها و استعداد ابتلا به این بیماری تقریباً ناشناخته است. مطالعه بر روی یک جمعیت چینی ارتباط معنی‌داری بین SNP در MIR4697 (rs329648، C/T، $p=8.21 \times 10^{-4}$ ؛ OR = 1.87، 95% CI: 1.29-2.69) و حساسیت به PD را نشان داد. برای تأیید این یافته، تحقیقات بیشتر و مطالعات تکثیر بر روی جمعیت‌های مختلف ضروری است. علاوه بر این، ارائه اطلاعات جامع از ژنتیک اپی‌ژنتیک PD و سایر اختلالات تخریب‌کننده عصبی بسیار جالب خواهد بود.

فارماکوژنتیک PD

تنوع زیاد بین فردی در بین بیماران تحت درمان با L-Dopa یا سایر داروهای PD از نظر واکنش دارویی و عوارض جانبی مشاهده می‌شود. در واقع، تجویز این داروها با بروز چندین عارضه مزمن همراه است. از جمله این عوارض، نوسانات حرکتی (اثر دارو آنطور که انتظار می‌رود دوام نمی‌آورد)، دیسکینزی (حرکات کنترل نشده)، توهم بینایی، واکنش‌های روان‌پریشی و اختلالات خواب است. LID در ۴۵٪ افراد در ۵ سال درمان مشاهده می‌شود، در حالی که تقریباً ۲۵٪ از بیماران تحت درمان با عوامل دوپامینرژیک دچار توهم می‌شوند. چنین واکنش بالا بین فردی به داروهای PD را می‌توان با تأثیر عوامل ژنتیکی خاص توضیح داد. بیشتر دانش در مورد فارماکوژنومیک داروهای PD با ژن‌های درگیر در فعالیت دوپامینرژیک، به ویژه گیرنده‌های دوپامین (DRD1، DRD2، DRD3)، حمل‌کننده‌ها (DAT، SLC22A1/OCT1) و آنزیم‌های مسئول تغییر و تخریب دوپامین (COMT، MAO) سروکار دارد. علاوه بر این، ژنهای دخیل در سایر مسیرهای انتقال عصبی نیز بر پاسخ به برخی از داروهای PD تأثیر می‌گذارد. ژنهای مورد بررسی، ANKK1، CCK، APOE، BDNF، ACE، MTHFR، HTR2A و UGTA1 هستند. در بین ژن‌های گیرنده دوپامین، DRD2 بیشترین بررسی را داشت. در این مورد، بیمارانی که حامل آلل‌های 13 DRD2 و

با PD است زیرا مشخص شده است که تا پنج سال قبل از شروع علائم حرکتی کمتر بیان می‌شود. این نتیجه در بیمارانی که از حرکت سریع چشم و اختلالات خواب رنج می‌برند، گزارش شده است که از ویژگی‌های بالینی رایج در مراحل اولیه سینوکلینوپاتی‌های مختلف، از جمله PD است. در حقیقت، ۳۸ درصد خطر پیشرفت بیشتر در ۶ سال پیگیری تخمین زده شده است. در این زمینه، miR19b به عنوان بیومارکر پیش‌بینی‌کننده در بیماران مبتلا به RBD پیشنهاد شده است، که در آن تبدیل به PD به احتمال زیاد رخ می‌دهد. تعداد کمی از مطالعات سعی کردند پل‌هایی از miRNA ها را تنظیم کنند که بتوانند موارد PD را از افراد کنترل تشخیص دهند. Real Time PCR تست تأییدکننده بود که برای پروفایل miRNA استفاده می‌شد، اما دقت آن چندان زیاد نبود، و حساسیت و ویژگی آن در حدود ۷۳-۸۳ بود. به طور کلی، هر دو سرم و CSF مایعات بدن خوبی برای ایجاد پانل‌های miRNA مناسب برای طبقه‌بندی بیماران هستند؛ اگرچه CSF به تبعیض کارآمدتری اجازه می‌دهد در حالی که سرم نیاز به جمع‌آوری روش‌های تهاجمی کمتر دارد و بنابراین برای بیماران کمتر خطرناک است. چندین miRNA برای فعالیت تعدیل‌کننده آن‌ها بر روی ژنهای مرتبط با اختلالات تخریب‌کننده عصبی (از جمله PD) مورد بررسی قرار گرفته است. به عنوان مثال، miR7 و miR153 مانع از بیان SNCA می‌شوند در حالی که miR205 LRRK2 را تنظیم می‌کند، که به عنوان دو ژن دخیل در علت سلولی PD شناخته می‌شوند. با توجه به ارتباط بین مشخصات بیان miRNA ها و استعداد ابتلا به اختلالات عصبی، شواهد فزاینده‌ای ثابت کرد که پلی‌مورفیسم‌های درون‌توالی DNA که miRNA ها را رمزگذاری می‌کند می‌تواند بیان و میل آن‌ها را با اهداف mRNA مربوطه تغییر دهد. این مطالعات جدیدترین رویکردی است که برای روشن شدن فعل و انفعالات پیچیده تحت شرایط فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی به کار می‌رود و وجود "ژنتیک اپی‌ژنتیک" را که در شروع و پیشرفت بیماری نیز نقش دارد، برجسته می‌کند. این رویکرد برای کشف ژنتیک اپی‌ژنتیک دژنراسیون ماکولا وابسته به سن (AMD)، که یک بیماری تخریب‌کننده عصبی است و قسمت مرکزی شبکه را تحت تأثیر قرار می‌دهد، کاربرد دارد و در افراد بالای ۶۵ سال شایع



(rs4680, G/A; rs4818, C/G; rs4633, C/T; A/G) پیش بینی بهتری از پاسخ به L-Dopa پیدا شده است. در حضور هاپلوتیپ‌های ATCA, ACCG, و GCGG, فعالیت‌های COMT پایین تر، متوسط و بیشتر به ترتیب شرح داده شده است. هاپلوتیپ GCGG که برای فعالیت آنزیمی بالاتر کدگذاری می‌کند با نیاز به دوز بالاتر L-Dopa همراه است. بنابراین هاپلوتیپ‌های COMT ممکن است برای تجویز درمان‌های فردی PD در رابطه با مشخصات ژنتیکی بیماران بسیار مفید باشد. علاوه بر این، آلل rs4680 A با خطر بالاتری از LID و اختلالات خواب همراه است. وجود هموزیگوت آلل از نوع وحشی (G) rs4680 نیز با پاسخ بهتری به انتاکاپون (یک داروی مهارکننده COMT) همراه است، اگرچه این نتیجه باید در مقیاس بزرگتر مورد تأیید قرار گیرد. پلی‌مورفیسم در ژن MTHFR نشان داده شده است که بر پاسخ به درمان L-Dopa تأثیر می‌گذارد. مشخص شده است که rs1801133 SNP بر پاسخ به دارو تأثیر می‌گذارد. وجود آلل‌های مختلف، به ویژه در حالت هموزیگوت، برای افزایش مهار COMT و جلوگیری از ایجاد مقاومت در برابر L-Dopa توصیف شده است. سرانجام، تعدادی از مطالعات ارتباط قابل توجهی بین انواع ژنتیکی و افزایش خطر دیسکینزی، توهم، حملات خواب و روان پریشی در درمان با L-Dopa و عوامل دوپامینرژیک را توصیف کرده‌اند. این پلی‌مورفیسم‌ها عمدتاً در ژن‌های APOE, CCK, ACE, BDNF, HOMER1

تأثیر عوامل غیر ژنتیکی بر بیماری‌های عصبی

بخش‌های قبلی این بررسی اثرات ژنوتیپ و اپی‌ژنوتیپ بر فنوتیپ عصبی، به ویژه در مورد استعداد ابتلا به اختلالات عصبی را مورد بحث قرار داد. در مورد اپی‌ژنتیک، حتی سایر عوامل برون‌زا و غیرژنتیکی می‌توانند بدون تغییر توالی DNA بر این استعداد تأثیر بگذارند. این مورد مربوط به تغذیه است که یکی از تعدیل‌کننده‌های اصلی است که می‌تواند سلامت مغز را در طول زندگی بهینه یا غیر مطلوب تعیین کند. تغذیه در چندین فرآیند مربوط به رشد عصبی و نورون‌زنجی شرکت می‌کند که برای حفظ هموستاز و پلاستیسیته سیستم عصبی مرکزی و پاسخ به محرک‌های درون‌زا یا برون‌زا ضروری است. در این زمینه، تغذیه و ژن‌ها برای تعدیل چنین پاسخ‌هایی و محافظت از سلامت مغز

(CA) 14 یک تکرار کوتاه مدت پشت سر هم (STR) بودند، ریسک LID کمتری داشتند، در حالی که ناقلین آلل تکرار 15 DRD2 نتیجه بیماری بهتری را نشان دادند. جالب اینجاست که (C/T) rs1800497 SNP یکی از پلی‌مورفیسم‌های مورد مطالعه در PD و در پاسخ به درمان است. در ابتدا بر روی ژن DRD2 نگاشت شد، اما بعداً نشان داده شد که در فاصله ۱۰.۵ کیلوبایت از انتهای '3-DRD2, درون ژن ANKK1 قرار دارد. آلل rs1800497 T با افزایش خطر دیسکینزی و نوسانات حرکتی در بیماران تحت درمان با L-Dopa همراه است. همچنین توهمات دیر هنگام درمان با L-Dopa و آگونیست‌های دوپامین، حملات خواب بعد از درمان دوپامینرژیک را به دنبال دارد. علاوه بر این، rs1800497 ممکن است در تعادل پیوندی با سایر ورته‌ها DRD2 باشد که پس از درمان طولانی مدت بیماران PD با L-Dopa با توهم همراه بوده است. در مورد رابطه بین ورته‌ها DRD3 و پاسخ به درمان دوپامینرژیک، مطالعات کمی ارتباط rs6280 با دیسکینزی دو فازی و توهم بینایی پس از درمان دوپامینرژیک را برجسته کرد. با این حال، این داده‌ها باید بیشتر مورد بررسی قرار گیرند. مشخص شده است که چند شکلی VNTR 40bp در 3'-UTR ژن DAT1 با خطر بالای دیسکینزی، نوسانات حرکتی و روان پریشی همراه است. مشخص شد که بیماران تحت درمان با L-Dopa و حامل ۹ تکرار آلل VNTR، 2.5 درصد بیشتر در معرض ابتلا به دیسکینزی هستند. به طور مشابه، آلل rs393795 C در DAT1 خطر دیسکینزی را افزایش می‌دهد. در حالی که آلل C rs2652511 با شیوع بیشتر توهمات بصری در بیماران تحت درمان با داروهای دوپامینرژیک ارتباط داشت. چندین مطالعه همچنین اثر فارماکوژنتیک انواع موجود در ژن COMT را شرح داده‌اند. در واقع، به نظر می‌رسد rs4680 (G/A)، که منجر به تغییر اسید آمینه والین به متیونین می‌شود) به شدت بر پاسخ به درمان L-Dopa و عوارض جانبی بر تجویز L-Dopa و سایر داروهای دوپامینرژیک (عمدتاً انتاکاپون) تأثیر می‌گذارد. در حقیقت، ناقلین آلل متغیر rs4680 ممکن است نسبت به افرادی که دارای آلل نوع وحشی هستند، دوز L-Dopa کمتری (کمتر از ۵۰۰ میلی گرم پس از ۵ سال درمان) نیاز داشته باشند. در این زمینه، آنالیز ترکیبی از ۴ نوع ژنتیکی ژن COMT (rs6269)

می‌شود. در واقع، تصور می‌شود که متابولیسم آهن در سمیت عصبی و فرآیندهای استرس اکسیداتیو که منجر به توسعه PD می‌شود دخیل است. اسیدهای چرب امگا ۳ نوعی اسیدهای چرب غیر اشباع هستند که عمدتاً در ماهی، روغن سبزیجات، آجیل، دانه کتان و سبزیجات برگ‌دار یافت می‌شوند. آن‌ها بخش مهمی از غشای سلولی هستند که از ثبات، سیالیت، اتصال سیناپسی و جلوگیری از استرس اکسیداتیو تولید شده توسط ROS اطمینان حاصل می‌کنند. از بین انواع مختلف PUFها، اسید دوکوزاهگزانوئیک و ایکوزاپنتانوئیک اسید بیشترین بررسی را در آسیب‌های عصبی دارند. داده‌های اولیه این فرضیه را مطرح کردند که PUFها ممکن است خطر ابتلا به PD را کاهش دهند، اگرچه برای تأیید و روشن شدن این همبستگی به تحقیقات بیشتری نیاز است. جالب است بدانید که کافئین (موجود در قهوه، چای سیاه یا سبز و سایر نوشیدنی‌ها) به دلیل اثرات محافظتی عصبی در برابر شروع PD، به طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته است. پس از تعدیل عوامل احتمالی مخدوش کننده (مانند عادت سیگار کشیدن و سن)، RR PD با در نظر گرفتن مصرف منظم سه فنجان قهوه در روز ۰.۷۲ تخمین زده شده است. در مورد تغذیه، چندین مطالعه سعی کردند تأثیر مثبت یا منفی سیگار کشیدن بر حساسیت به بیماری و نحوه استفاده از این اطلاعات را در عمل بالینی شرح دهند. تا به امروز، به طور گسترده‌ای توافق شده است که سیگار کشیدن در طول زندگی می‌تواند بر حساسیت به PD تأثیر بگذارد، به ویژه با اعمال یک اثر محافظتی در برابر شروع بیماری. در حقیقت، سیگاری‌های فعال و سابق بسته به دوز و زمان ترک تا ۷۴٪ ریسک ابتلا به PD را کاهش می‌دهند. با این حال، اهمیت بیولوژیکی این ارتباط در آسیب عصبی بیماری هنوز باید توضیح داده شود. در میان عوامل غیر ژنتیکی، ارتباط احتمالی بین تمرینات بدنی و یا ذهنی و استعداد بیشتر برای توسعه PD نیز مورد بررسی قرار گرفته است. دلیل این فرضیه در مشاهده این است که از دست دادن و عملکرد نورون‌های دوپامینرژیک با تمرین بدنی در مدل‌های موش با PD بهبود می‌یابد. با حمایت از این پایان نامه، سه مطالعه آینده نگر خطر کمتری از بیماری را در مردانی که تمرینات بدنی شدید را با توجه به فعالیتهای متوسط یا تفریحی تجربه می‌کنند، گزارش کردند. با این حال،

با هم تعامل دارند. از سوی دیگر، رژیم غذایی نامناسب یا نامتعادل می‌تواند تأثیر شدیدی بر عملکرد مغز داشته باشد و در نتیجه به شروع و بدتر شدن بیماری کمک کند. شواهد فزاینده‌ای وجود یک شبکه پیچیده از فعل و انفعالات بین اجزای رژیم غذایی خاص، ورته‌های ژنتیکی، تغییرات اپی‌ژنتیکی (الگوی متیلاسیون، miRNA)، عوامل محیطی (مانند استرس و عفونت‌ها)، سن، جنس، وضعیت تغذیه قبلی و فعلی را نشان می‌دهد که به طور کلی عملکرد فیزیولوژیکی یا پاتولوژیک مغز را تعیین می‌کند. در این زمینه، رژیم مدیترانه‌ای به عنوان یکی از موثرترین استراتژی‌ها برای مبارزه با زوال شناختی و تخریب عصبی توصیف شده است. در حقیقت، این رژیم به شما اجازه می‌دهد چندین ماده مغذی با ویژگی‌های محافظتی برای مغز مانند پلی‌فنول‌ها، اسیدهای چرب امگا ۳، روی، مس، ویتامین‌های A، B، C، D، E، ماهی، میوه‌ها و سبزیجات مصرف کنید. تصور می‌شود که پلی‌فنول‌ها در عملکردهای شناختی و اختلالات عصبی دخیل هستند، زیرا دارای خواص آنتی‌اکسیدانی، کلات کننده آهن و فعالیت آن‌ها در مسیرهای پیام‌رسانی درون سلولی هستند. پلی‌فنول‌ها فراوان‌ترین عناصر آنتی‌اکسیدانی هستند که می‌توانند از منابع متعددی از جمله میوه‌ها، کاکائو، چای، قهوه و شراب قرمز گرفته شوند. در بین انواع مختلف پلی‌فنول‌ها، فلاونوئیدها به دلیل نقش محافظ عصبی آن‌ها در برابر توسعه PD به طور گسترده مورد بررسی قرار گرفته است. در واقع، نشان داده شده است که فلاونوئیدها با تشکیل پروتئین‌های تاو و استرس اکسیداتیو که مستقیماً با شروع بیماری و مرگ عصبی ارتباط دارند، مقابله می‌کند. علاوه بر این، یک مطالعه چشم‌انداز در مقیاس وسیع که شامل ۱۳۰،۰۰۰ فرد مبتلا به PD بود، نشان داد که مصرف زیاد فلاونوئیدها با ۴۰ درصد کاهش ریسک ابتلا به این بیماری مرتبط است. ویتامین‌ها همچنین به عنوان درمان‌های کمکی احتمالی در بیماران مبتلا به اختلالات تخریب عصبی توصیف شده‌اند، که اغلب سطوح پایین فولات، ویتامین C، B12، A و E را نسبت به جمعیت سالم نشان می‌دهد. نشان داده شده است که مکمل‌های ویتامین باعث به تأخیر انداختن یا تضاد پیشرفت عصبی منجر به PD می‌شود. مصرف منظم ویتامین B6 با کاهش خطر ابتلا به PD مرتبط است. از سوی دیگر، دریافت کم ویتامین C و آهن غیر هم باعث افزایش خطر ابتلا به PD



جالب است بدانید که دیس بیوز میکروبی روده (جمعیت میکروبی نامتعادل) باعث انتشار سیگنال‌های خطر از CNS می‌شود که در نهایت منجر به فعال شدن چندین مسیر دخیل در تخریب عصبی مانند التهاب عصبی، عملکرد میتوکندری، استرس اکسیداتیو، فعال شدن میکروگلیال می‌شود. علاوه بر این، کاهش تنوع میکروبی روده مشاهده شده با افزایش سن نشان داده است که باعث تخریب عصبی و در نتیجه شروع یا پیشرفت بیماری‌های عصبی می‌شود. با حمایت از این تز، شایع نیست که شیوع بیشتر بیماری‌های همراه با دستگاه گوارش (اسهال، کمبود ویتامین، یبوست، چاقی، دیابت) در بیماران مبتلا به اختلالات تخریب عصبی رنج می‌برد. علاوه بر این، برخی از علائم مشاهده شده در مراحل اولیه آسیب‌های عصبی، به ویژه PD، در سطح دستگاه گوارش رخ می‌دهد و نشان می‌دهد که دیس بیوز ممکن است یک عامل محرک بیماری باشد و مدیریت آن‌ها ممکن است به طور بالقوه برای اهداف پیشگیرانه یا درمانی مورد استفاده قرار گیرد. بیماران PD با کاهش شیوع گونه‌های باکتریایی محافظ و ضد التهابی همراه با شیوع بیشتر گروه‌های پیش التهابی و گونه‌های مرتبط با بی‌ثباتی وضعیتی PD، عملکرد بدتر حرکتی و نوسانات را به دنبال داشتند. علاوه بر این، تجمع α -سینوکلئین در سطح مخاط سیگموئید بیماران ۵-۲ سال قبل از بروز اختلالات عصبی مشاهده شده است. نویسندگان مطالعه پیشنهاد کردند که α -سینوکلئین به طور پی در پی از طریق شبه پرویون یا فرآیندهای استرس اکسیداتیو و التهابی به مغز منتقل می‌شود. علاوه بر این، پلی‌مورفیسم ژن‌های کد کننده پروتئین‌های تشخیص پیتیدوگلیکان در دو مطالعه مستقل با خطر PD مرتبط بوده است و نشان می‌دهد که این ژن‌های مختلف ممکن است بر ترکیب میکروبیوتا و تنظیم پاسخ ایمنی به باکتری‌های مشترک و مضر تأثیر بگذارد. در نتیجه، مخاط روده بیشتر مستعد التهاب است و در نتیجه باعث ایجاد آبشار عصبی از طریق تجمع α -سینوکلئین می‌شود. علاوه بر این، بیماران PD سطوح پایین‌تری از اسیدهای چرب زنجیره‌ای کوتاه مدفوع (SCFAs) را نشان می‌دهند، که ممکن است مسئول کاهش تحرک دستگاه گوارش و اختلال در هموستاز روده توسط این بیماران باشد. مشخص شده است که میکروبیوم بر کارایی و سمیت

این یافته‌ها بحث برانگیز است و برای درک ارتباط بین ورزش جسمی و روانی و شروع و پیشرفت PD و سایر اختلالات عصبی، کار بیشتری لازم است.

در نتیجه، داده‌های مربوط به نقش تغذیه، سیگار کشیدن، ورزش جسمانی و روانی در اختلالات تخریب کننده عصبی نشان می‌دهد که مداخلات رژیم غذایی و شیوه زندگی ابزارهای مفیدی برای پیشگیری یا اصلاح دوره PD هستند. تأثیر تغذیه و سیگار کشیدن بر سلامت مغز باید در رابطه با تنوع ژنتیکی بین فردی که مطمئناً بر پاسخ به غذاهای خاص و ترکیبات مربوط به سیگار تأثیر می‌گذارد، بررسی شود. در این دیدگاه، رویکردهای تغذیه‌ای و شیوه زندگی شخصی ممکن است در برنامه‌های پیشگیرانه و درمانی که در حال حاضر برای درمان آسیب‌های عصبی استفاده می‌شود، اتخاذ شود.

میکروبیوم و بیماری‌های عصبی

در سالهای اخیر، میکروبیوم به دلیل تأثیر قوی آن بر سلامت و بیماری‌های انسان توجه طیف وسیعی از گروه‌های تحقیقاتی را به خود جلب کرد. پروژه میکروبیوم انسانی (HMP) فلور میکروبی ۳۰۰ فرد سالم را در نقاط مختلف بدن (مجاری بینی، حفره دهان، پوست، دستگاه گوارش و دستگاه ادراری تناسلی) مشخص کرد. این مطالعه اساساً مقدار بسیار متغیری از گونه‌های میکروبی را در بدن انسان برجسته کرد و مشخص شد روده زیستگاه بالاترین غلظت میکروارگانیسم‌ها (تقریباً ۱۰۰ تریلیون) را در بین مناطق مختلف بدن دارد. HMP برای یافتن این که تغییرات میکروبیوم روده می‌تواند نه تنها بر بیماری‌های دستگاه گوارش (بیماری التهابی روده، سرطان روده بزرگ) بلکه بر سایر آسیب‌های سیستمیک مانند آلرژی، دیابت، چاقی، آرتریت و بیماری‌های قلبی عروقی نیز تأثیر بگذارد بسیار مفید بود. این ارتباط را می‌توان با تأثیر سیستمیک میکروبیوم از طریق شبکه پیچیده‌ای از فعل و انفعالات شامل سیستم ایمنی، سیستم عصبی مرکزی (CNS)، مسیرهای بین سلولی و سیگنالینگ توضیح داد. باید به ارتباط دو طرفه بین روده و CNS، که به عنوان "محور میکروبیوتا-روده و مغز" معروف است، تأکید ویژه‌ای شود. در حقیقت، اگر اثرات CNS بر فیزیولوژی روده در طول زمان ثابت شده باشد، تأثیر احتمالی میکروبیوتای روده بر CNS در حال ظهور است.

طول عمر مشخص می‌شود که در نهایت عملکرد ژن‌های خاص را در پاسخ به پیری و فشار محیطی خاص تعدیل می‌کند و در نتیجه احتمال ایجاد اختلالات عصبی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. از ترکیب داده‌های کلی می‌توان برای ایجاد پروفایل اومیکس و ارائه‌نمای ۳۶۰ درجه‌ای از بیماران استفاده کرد.

پروفایل اومیکس حاصله را می‌توان با استفاده از پزشکی دقیق برای ایجاد یک پزشکی طبقه بندی شده که می‌تواند بیماران را به کلاس‌های درمانی خاص اختصاص دهد (مانند افراد با ریسک بالا و یا متوسط، افراد خوب، متوسط و یا ضعیف، گیرنده‌های دوز بالا، متوسط و یا کم). انتقال مفهوم نظری پزشکی دقیق و یا طبقه‌بندی شده را به عمل بالینی می‌توان با توسعه یا حتی استقرار امکانات محاسباتی که قبلاً برای ادغام اطلاعات اومیکس در یک الگوریتم منحصر به فرد استفاده شده است (قادر به پیش بینی مسیر بیماری بیماران و حمایت از تصمیمات بالینی و درمانی در جهت دارویی مشارکتی و پیشگیرانه (۱) به کار گرفت. در دسترس بودن شبکه‌های اجتماعی برای به اشتراک گذاری همزمان حجم عظیمی از داده‌ها در سراسر جهان، به دلیل فاصله جغرافیایی و مشکلات دسترسی به این اطلاعات، این شکاف را برطرف می‌کند. در این زمینه، تحقق شبکه مبتنی بر وب برای اختلالات عصبی می‌تواند برای اجرای استراتژی‌های پزشکی دقیق در مراکز مختلف تخصصی تعیین کننده باشد. چنین شبکه‌ای می‌تواند در جمع آوری و به اشتراک گذاری اطلاعات کلی حاصل از ترکیب مشارکت بیمار (پزشکی مشارکتی) و تخصص وسیع پزشکی ارائه شده توسط پزشکان کمک کند. در این زمینه، یک مثال عالی از پلتفرم چند رشته‌ای و مبتنی بر وب، شبکه IRCSS ایتالیایی علوم اعصاب و توانبخشی عصبی است که عمدتاً برای استانداردسازی و بهینه‌سازی مراقبت‌های بالینی از بیمار و راهبردهای درمانی مورد استفاده در اختلالات عصبی است.

منبع:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30190701/>

داروهایی که معمولاً برای درمان PD استفاده می‌شود، تأثیر می‌گذارد. از طرف دیگر، داروها همچنین می‌توانند میکروبیوم را تغییر داده و عوارض جانبی ایجاد کنند، مانند مواردی که بیماران از مهار کننده‌های COMT استفاده می‌کنند که غلظت برخی از گونه‌های میکروبی تغییر کرده است. در این دیدگاه، میکروبیوم باید بیشتر مورد بررسی قرار گیرد تا از کاربرد آن برای توسعه داروها یا برای افزایش درمان در رویکرد شبه فارماکوژنومی مطلع شود. در مجموع، این یافته‌ها نشان می‌دهد که دستکاری میکروبیوم با تجویز و پیش بیوتیک یا پیوند میکروبی می‌تواند برای کاهش علائم مربوط به PD، بهینه‌سازی پاسخ و یا سمیت دارو، پیشرفت بیماری و بهبود کیفیت زندگی بیمار مفید باشد. کالبد شکافی برهم کنش‌های پیچیده بین میکروبیوم، پاسخ متابولیکی، محیط و ژنوم میزبان هنوز در مراحل اولیه خود است و باید بیشتر مورد بررسی قرار گیرد. با این حال، میکروبیوم مطمئناً یک ابزار قدرتمند برای درک عمیق‌تر بیماری‌های عصبی، پیشرفت آن‌ها و متعاقباً مدیریت آن‌ها در عمل بالینی است.

نتیجه گیری

به نظر می‌رسد که استفاده از داروهای دقیق در درمان و پیشگیری از اختلالات عصبی تخریب کننده برخلاف رویکرد سنتی "یک دارو برای همه مناسب" بسیار امیدوار کننده است. در حقیقت، آسیب‌های تخریب کننده عصبی می‌توانند ویژگی‌های بالینی متغیری را حتی در بیماران مبتلا به همان بیماری نشان دهند که بنابراین بعید است از یک دارو استفاده کنند. در این زمینه، توسعه یک رویکرد پزشکی دقیق می‌تواند یک فرصت عالی برای شناسایی مراحل پیش بالینی بیماری، ایجاد تشخیص افتراقی کافی و ارائه درمان به موقع و بهینه به جای درمان‌های سنتی باشد که معمولاً در مراحل بعدی بیماری استفاده می‌شود. بخش‌های قبلی این بررسی نشان داد که چگونه ژن‌ها، تعدیل کننده‌های عصبی، عوامل غیر ژنتیکی (رژیم غذایی، عاداتهای سیگار کشیدن، ورزش‌های بدنی و یا ذهنی، میکروبیوم) و داروها بر حساسیت به اختلالات عصبی تأثیر می‌گذارد. باید توجه ویژه‌ای به پویایی تغییرات عصبی ایجاد شده در سطح بین فردی و درون فردی شود. در واقع، ویژگی‌های نوروپژنتیک با درجه پلاستیسیته بالا در



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



معرفی فضاها و خدمات



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

[RyaaGen_Accelerator](https://www.instagram.com/RayaaGen_Accelerator)

[RyaaGen_Accelerator](https://www.facebook.com/RayaaGen_Accelerator)

اشتیاق، خلاقیت و مقاومت.

اساسی ترین مهارت ها در کسب و کار هستند.

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

میزان انجام آزمایش ژنتیک در بیماران با داروهای فارماکوژنومیک تجویز شده حاوی برچسب تاییدیه FDA

چکیده: این مطالعه، میزان آزمایش ژنتیکی انجام شده روی دو گروه از افراد بیمه شده عمومی که به تازگی برایشان داروهایی با برچسب راهنمایی FDA فارماکوژنومیک تجویز شده را بررسی می‌کند. با وجود این مطلب که تمامی شرکت کنندگان منتخب داروهایی حاوی برچسب اطلاعات فارماکوژنومیک مصرف می‌کردند، آزمایش ژنتیک کم بود (۴.۴٪ و ۱۰.۵٪ به ترتیب در گروه‌های Medicaid و Medicare). هنگامی که آزمایش انجام می‌شد، معمولاً قبل از استفاده اولیه از داروی مورد نظر بود. عواملی که به عنوان پیش بینی کننده احتمال انجام آزمایش ژنتیکی ظاهر شدند شامل قومیت سفید (در مقابل سیاه)، جنسیت زن و سن بودند. تجزیه و تحلیل هزینه‌ها نشان می‌دهد که هزینه‌های بیشتری در گروه‌هایی که آزمایش ژنتیک دریافت می‌کنند در مقایسه با گروه مشابه ولی بدون آزمایش ژنتیکی وجود دارد، مشابه آن چه که بین گروه‌های آزمایش شده فعالانه و منفعلانه (هر چند در جهت مخالف در گروه‌ها) وجود دارد. نتایج از نظر دلایل احتمالی برای پایین بودن میزان پایه انجام آزمایش، مکانیسم‌های افزایش هزینه و موانع انتشار و اجرای این آزمون‌ها مورد بحث قرار می‌گیرد. مقدمه: انجام آزمایش ژنتیک به طور فزاینده‌ای در محیط‌های کاربردی خدمات درمانی، با افزایشی قابل توجه در استفاده از سال ۲۰۱۲ و بیش از ۷۵۰۰۰ آزمایش تجاری در دسترس تا سال ۲۰۱۸ متداول شده است. هدف از این آزمایش‌ها اغلب کاهش واکنش‌های ناسازگار دارویی (ADR) است که به مدت طولانی در محیط‌های خدمات درمانی مشکل ساز بوده‌اند (به ویژه به عنوان عامل عمده مرگ در بیماران بستری در بیمارستان). پیاده‌سازی آزمایش ژنتیک به عنوان ابزاری



نجمه شجاعی^۱

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

باشند، اطلاعاتی ندارد (به عنوان مثال، کسانی که دارای اطلاعات فارماکوژنومی در برچسب گذاری تأیید شده توسط FDA هستند).

این عدم اختصاصیت ممکن است حداقل تا حدی به دلیل مبهم بودن کدهای ترمینولوژی روندی فعلی (CPT) مربوط به آزمایش ژنتیک باشد که مطالعه استفاده از آزمایشات ژنتیکی را در پایگاه‌های بزرگ مراقبت‌های بهداشتی دشوار کرده است. قبل از سال ۲۰۱۲، CPT‌های مورد استفاده برای آزمایش ژنتیک معمولاً عمومی بودند و آزمایشگاه‌ها اغلب چندین کد تک آلی را برای پوشش پلی ژنیک یا آزمایش‌های اختصاصی دیگر ارائه می‌کردند. اختصاصیت بیشتر در تاکسونومی در سال‌های اخیر بوجود آمده است که به ویژه در آزمایشات معاصر پایگاه‌های خصوصی خدمات درمانی مشهود است اما ابهام در مورد فراوانی و اهداف آزمایشات ژنتیکی همچنان زیاد است.

یکی از راه‌های بالقوه برای رفع این شکاف در تحقیقات استفاده از داده‌های اجرایی ادعا شده بیمه سلامت برای شناسایی افرادی است که از داروهایی استفاده می‌کنند که دارای راهنمای برچسب گذاری ژنتیکی FDA هستند. در ترکیب با وسیع‌ترین مجموعه ممکن از CPT‌ها که شماره ضمنی به آزمایش ژنتیک دارند، این امر به شما امکان دسترسی به فراوانی انجام آزمایش‌ها در شرایطی که بیشترین نفع را داشته و با مشاهده و تجربه حاصل شده است را دارید. بنابراین این مقاله در تلاش است تا این موضوع را در ادعاهای مراقبت‌های بهداشتی ارائه شده به Medicare و Medicaid در ایالت می‌سی‌سی پی بررسی کند. هدف اولیه این مطالعه تعیین میزان پایه انجام آزمایش ژنتیک در بیمارانی بود که این امر از نظر فارماکولوژیکی برایشان مناسب بود. هدف ثانویه این مطالعه تعیین متغیرهای جمعیتی‌ای هستند که به احتمال زیاد دریافت آزمایش ژنتیک وقتی فرد از داروهای واجد راهنمای برچسب گذاری ویژه مصرف می‌کند را تسهیل می‌کنند. هدف ثانویه دیگر مقایسه هزینه بین گروه‌ها به عنوان تابعی از دریافت و زمان بندی انجام آزمایش است.

در این مطالعه از پایگاه‌های اطلاعاتی ادعاهای اداری که شامل کلیه ادعاهای ارائه دهندگان Medicare و Medicaid در ایالت می‌سی‌سی پی در سال ۲۰۱۴ بود،

برای اجتناب از ADRها می‌تواند خروجی‌های بهداشتی و سلامت را بهبود داده و موجب صرفه جویی اقتصادی برای سیستم‌های ارائه خدمات درمانی شود. این ابتکار همچنین به خوبی در حرکت اخیر به سمت داروهای فردی و یا دقیق گنجانده شده است که در آن سازگاری با مداخلات استاندارد می‌تواند با تجزیه و تحلیل ژنتیکی تسهیل شود.

پیشرفت‌های سریع در تحقیقات فارماکوژنومیک نیز باعث شده است که روند آزمایش امکان پذیر و سریعتر انجام شوند. برای برخی از مراحل بیماری، درک مزایای بالقوه آزمایش ژنتیک برای سیستم‌های خدمات درمانی و بیماران آن‌ها به رواج این تکنیک‌ها کمک کرده است، برخی از آن‌ها تا حد تأثیرگذاری بر سیاست‌ها پیشرفت کرده‌اند. به عنوان مثال، بیش از ۲۸۰ داروی تجویزی در دسته‌های متعدد (به عنوان مثال، روانگردان؛ مواد مخدر؛ عوامل درمان کننده سرطان؛ تقویت کننده‌های حافظه، داروهای دیابت؛ داروهای ضد فشار خون بالا؛ استاتین‌ها) در حال حاضر حاوی اطلاعات برچسب گذاری شده ژنتیکی از سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) هستند که اغلب در تلاش برای تقویت استراتژی‌های بالینی بوسیله شناسایی پاسخ دهندگان بالقوه در مقابل افراد غیر پاسخگو و یا افراد ممانعت کننده یا مختصر کننده ADRها گسترش می‌یابد. این مطلب به طور معمول به تحقیقات مولکولی مستقیم اشاره می‌کند به ویژه یافته‌هایی که پیش بینی پاسخ منفی دارو را بر اساس آزمایش‌های پلی ژنیک یا سنجش‌های چند آنالیزی با تجزیه و تحلیل الگوریتمی تسهیل می‌کنند.

تأثیر این استراتژی آماری مبتنی بر شواهد، برای تولید راهنمای برچسبی روی موارد واقعی هنوز به طور دقیق مورد مطالعه قرار نگرفته است. برخی از بررسی‌ها درباره میزان کلی استفاده از آزمایش‌های ژنتیکی وجود دارد که هزینه‌های قابل توجه مالی، افزایش استفاده در طول زمان و تفاوت زیاد در فراوانی در حوزه‌های بالینی را نشان می‌دهد. این مطالعات اطلاعات مفیدی در مورد نرخ پایه و روند کلی آزمایش ژنتیک در سیستم‌های بزرگ خدمات درمانی ارائه می‌دهد اما متأسفانه آن‌ها در مورد اینکه چگونه آزمایش‌هایی اغلب برای بیمارانی که از داروها استفاده می‌کنند در مواردی که عوامل ژنتیکی می‌توانند در تعیین نتیجه درمان برجسته

افرادی که دارای آزمایش ژنتیکی بودند با یک فرد بدون آزمایش ژنتیک که داروی مورد نظر را برایش تجویز شده بود و شرایط پزشکی یکسانی را در دوره بازبینی ۶ ماهه داشت هم گروه شدند (که شرایط پزشکی یکسان با شاخص Elixhauser اندازه‌گیری می‌شود). این مقایسه کننده‌ها (نفرات دوم هر گروه) برای مقایسه هزینه‌های درمان در طول مدت مطالعه و بررسی پتانسیل پیش بینی کننده‌های آزمایش ژنتیک مورد استفاده قرار گرفتند. هزینه‌های درون گروهی به صورت سالیانه، همه علت، به ازای هر عضو در ماه (PMPM) به دلار محاسبه شد تا مقایسه‌ها استاندارد شوند و خروجی در چارچوب یک سیستم بزرگ خدمات درمانی قابل تفسیر باشد. ویژگی‌های جمعیت شناختی همه شرکت کنندگان در مطالعه از جمله سن، نژاد و جنسیت نیز برای تجزیه و تحلیل‌های بعدی مورد بررسی قرار گرفت.

همه تجزیه و تحلیل‌ها به طور جداگانه روی Medicare و Medicaid انجام شد تا ماهیت منحصر به فرد ذینفعان در این برنامه‌های بیمه عمومی را منعکس کند. تمام تجزیه و تحلیل‌ها با استفاده از SAS نسخه ۹.۴ (Cary, NC, USA) انجام شد. تجزیه و تحلیل دو متغیره با استفاده از آزمون Cochran-Mantel-Haenszel، آزمون t زوجی، آزمون مجذور کای و نمونه‌های مستقل t برای متغیرهای مطلق و پیوسته در نمونه‌های همسان و ناهمسان به تناسب انجام شد. مدل‌های رگرسیون لجستیک شرطی که طرح همسان را در نظر می‌گیرند برای پیش بینی دریافت آزمایش ژنتیکی استفاده شد. مقایسه بار اقتصادی با استفاده از مدل‌های خطی تعمیم یافته با استفاده از پیوند ورود به سیستم و توزیع گاما پس از محاسبه سن، نژاد و جنسیت انجام شد.

نتایج:

شرکت کنندگان - دسته می‌سی سی پی Medicaid

تعداد کل ۳۴۴۲۰ ذی نفع می‌سی سی پی Medicaid از معیارهای ورودی برخوردار بودند که ۱۵۲۵ (۴.۴٪) نفرشان انواعی از آزمایش ژنتیک را تجربه کرده بودند. در بین این افراد در صد نسبتاً کمی از مردان (۱۵.۸٪؛ n = ۲۴۱) مشاهده می‌شد. گروه تجزیه و تحلیل نهایی شامل ۱۴۵۳ نفر با آزمایش ژنتیک بود که

استفاده شد. این پایگاه‌های داده تحت توافقنامه استفاده از داده (DUA# RSCH-۲۰۱۷-۵۱۶۰۶) از مراکز خدمات (CMS Medicare & Medicaid) مجوز گرفتند و کلیه مراحل مطالعه توسط هیئت بازبینی نهادی تأیید و از رضایت آگاهانه چشم پوشی شد. افرادی که در مطالعه شرکت کردند (۱) به طور مداوم در طول دوره مطالعه در دسترس بودند (۲) به هیچ عنوان خدمات بیمارستانی در منزل دریافت نکرده بودند و (۳) به تازگی شروع به استفاده از نسخه جدیدی از یک و فقط یکی از داروهای مورد نظر (یعنی از لیست داروهای FDA با اطلاعات برچسب گذاری آزمایش‌های ژنتیک) بین ۱ جولای ۲۰۱۴ تا ۱ دسامبر ۲۰۱۴ کرده بودند، همانطور که با استفاده از کدهای ملی دارویی (NDCs) مشخص شده است. این امر امکان بررسی کافی در مورد سابقه قبلی مرتبط را فراهم کرد و حداقل دوره پیگیری ۳۰ روزه را تضمین کرد. در صورتی که فرد در ۶ ماه گذشته هیچ نسخه‌ای برای داروهای مشابه نداشته نمی‌داشت نسخه‌ای برای داروی مورد نظر به عنوان داروی جدید (تاریخ شاخص را نمایش می‌دهد) به کار گرفته می‌شد. تنها معیار خروج از مطالعه، داشتن شرایط حضور در هر دو گروه Medicare و Medicaid در هر مرحله از مطالعه بود. پس از مشخص شدن اینکه آیا افراد برای حضور در مطالعه واجد شرایط هستند، ادعاهای ثبت شده برای هر فرد واجد شرایط مورد بررسی قرار گرفت تا مشخص شود آیا آزمایش ژنتیکی انجام شده است یا خیر. این امر با توجه به مسائل مربوط به کدگذاری CPT که قبلاً ذکر شد تا حدودی مبهم بود اما بالاترین میزان پایه آزمایش ژنتیکی را در ارتباط با داروهایی که دارای راهنمای برچسب گذاری بودند نشان می‌داد. افراد در ادامه در گروه‌هایی که قبل یا بعد از تاریخ شاخص خود آزمایش ژنتیک انجام داده‌اند، طبقه بندی شدند که به استنباطی درباره اینکه آیا آزمایش کنشی یا واکنشی است (یا به عبارت دیگر احتمالاً انجام شده‌اند به منظور اجتناب از وقوع در آینده یا مقابله با ADRهایی در گذشته) منجر شد. علاوه بر این، میزان انجام آزمایش در حوزه کاربرد دارویی (به عنوان مثال در زمینه درمانی) نیز با توجه به دسته بندی‌های تعریف شده توسط FDA (مربوط به تخصص پزشکی) محاسبه شد.

در هر گروه (به عنوان مثال Medicare و Medicaid)

جزئیات میزان آزمایش ژنتیک بر اساس منطقه درمانی را می‌توانید در جدول ۳ مشاهده کنید. اگرچه بیشتر دسته‌های استفاده شده، با نرخ انجام آزمایش ۵ ~ همراه بودند اما برخی انحرافات نیز قابل توجه بود. به عنوان مثال داروهای انکولوژی در ۳۶.۴ درصد از مواقع در ارتباط با آزمایش بودند (اگرچه که کم بودن نسخه‌ها برای این داروها قابل توجه بود؛ $n=44$). برخی از نسخه‌های با فرکانس قابل ملاحظه که با انحراف از این ۵٪ میزان بالاتر (به عنوان مثال بیماری عفونی، $n=2622$ ؛ 7.9 ؛ $n=14272$ یا پایین‌تر (به عنوان مثال دستگاه گوارش، 2.9 ؛ $n=14272$) علامت گذاری می‌شوند نشان می‌دهند که برخی از تفاوت‌ها در تصمیم‌گیری‌های بالینی مربوط به دسته بندی در مورد آزمایش ژنتیک محتمل است.

شرکت کنندگان-دسته می‌سی سی پی Medicare:
کل گروه ذینفعان می‌سی سی پی Medicare که معیارهای ورود را داشتند ۳۷۷۸۸ نفر بود که ۳۹۶۰ نفر از آنها (۱۰.۵٪) آزمایش ژنتیک دریافت کردند. توزیع جنسیتی شامل درصد بالاتری از مردان نسبت به گروه Medicaid بود، اما هنوز مردان بسیار کمتری (۲۷.۴٪؛ $n=1085$) نسبت به زنان (۷۲.۶٪؛ $n=2875$) حضور داشتند. گروه تحلیلی همسان با استفاده از همان استراتژی توصیف شده در بالا انتخاب شد و ۳۸۵۱ نفر را در هر گروه مطالعه شامل شد. اطلاعات کامل جمعیتی این گروه در جدول ۴ نشان داده شده است.

الگوهای درون و بین گروه‌ها در گروه می‌سی سی پی Medicare

مشابه گروه Medicaid، اکثر افرادی که آزمایش ژنتیک دریافت کردند قبل از شروع داروی مورد نظر این کار را انجام دادند (۷۳.۱٪؛ $n=2814$). همچنین با وجود اندازه کوچکتر، احتمال دریافت آزمایش ژنتیک برای سفیدپوست‌ها در مقایسه با ذی‌نفعان سیاه پوست (OR = ۱.۱۹؛ $95\% CI: 1.06-1.34$ ؛ $p = 0.0034$) و زنان در مقایسه با مردان (OR = ۱.۳۳؛ $95\% CI: 1.19-1.48$ ؛ $p < 0.0001$) افزایش یافت. برخلاف گروه Medicaid شانس دریافت آزمایش ژنتیک با افزایش سن در گروه Medicare کاهش می‌یابد (OR = ۰.۹۷؛ $95\% CI: 0.97-0.98$ ؛ $p < 0.0001$).

به نسبت ۱: ۱ با گروه مقایسه بر اساس داروهای موردنظر و بار شرایط پزشکی یکسان هم گروه شده بودند گروه مقایسه‌ای متشکل از مجموعه افرادی بود که از داروهای هدف استفاده می‌کردند اما آزمایش ژنتیکی دریافت نکرده بودند. اطلاعات کامل جمعیتی هر دو گروه در جدول ۱ آمده است.

الگوها درون و بین گروه‌ها در دسته می‌سی سی پی Medicaid:

اکثریت افرادی که آزمایش ژنتیک دریافت می‌کردند این کار را قبل از اولین تاریخ ثبت شده شروع دارو با راهنمای برچسب گذاری ژنتیکی انجام دادند (۷۷.۳٪؛ $n=1123$). رگرسیون لجستیک مشروط نشان داد که شانس دریافت آزمایش ژنتیک برای ذینفعان سفید در مقابل سیاه (OR = ۱.۲۷؛ $95\% CI: 1.09-1.50$ ؛ $p < 0.0003$)، برای زنان در مقابل مردان (OR = ۲.۱۵؛ $95\% CI: 1.75-2.64$ ؛ $p < 0.0001$) و برای افراد مسن در مقایسه با افراد جوان (OR = ۱.۰۲؛ $95\% CI: 1.02-1.03$ ؛ $p < 0.0001$) بیشتر بود. میانگین کلیه هزینه‌ها ۹۲۷ دلار (۹۵٪ CI: ۸۶۷ تا ۹۹۲ دلار) در بین افرادی که آزمایش ژنتیک دریافت کرده‌اند در مقابل ۷۸۸ دلار (۹۵٪ CI: ۷۳۹ تا ۸۴۰ دلار) در میان افرادی که آزمایش ژنتیک دریافت نکرده‌اند بود. مقایسه همه هزینه‌ها در بین گروه‌ها تفاوت قابل توجهی را برای افرادی که آزمایش ژنتیک دریافت می‌کردند در مقایسه با افرادی که آزمایش انجام نداده بودند نشان داد. هزینه‌های بیشتری برای گروه دارای آزمایش ژنتیک (۱) ($p < 0.0001$) نمایش داده شد. این نتیجه هنگام تکرار تجزیه و تحلیل برای زیرگروه‌هایی با آزمایش کنشی یا واکنشی در مقایسه با مقایسه کننده‌های مشابه خود، تکرار شد. مقایسه جداگانه‌ای در میان افرادی که انجام آزمایش کنشی در مقابل واکنشی نشان می‌داد هزینه‌های قابل توجهی برای افرادی که قبل از شروع داروی مورد نظر آزمایش شده‌اند ($P < 0.0001$) انجام شده است. اطلاعات دقیق‌تر در مورد هزینه PMPM در جدول ۲ نشان داده شده است. علاوه بر این، لیستی از تمام داروهای مورد نظر و تعداد تجویز آنها در این گروه در پیوست ۲ آمده است.

برابری بین گروه (Medicaid) ۴.۴٪ و (Medicare) ۱۰.۵٪. این امر به طور بالقوه از نظر برآورد میزان نفوذ علم فارماکوژنومیک معاصر در آزمایش‌های بالینی معنی دار است زیرا ۱۰٪ افراد انتخاب شده از دارویی استفاده می‌کردند که اطلاعات مربوط به آزمایش ژنتیک در برجسب گذاری مورد تأیید FDA دارو ظاهر شده است. ترکیبی از این معیار ورود به سیستم با مجموعه وسیعی از کدهای CPT که برای به تصویر کشیدن آزمایش ژنتیک از هر نوع مورد استفاده قرار می‌گیرد، وسیع‌ترین شبکه ممکن را معین می‌کند تا تعیین کند اساساً چه چیزی تأثیر سقف احتمال دریافت آزمایش ژنتیک را مشخص می‌کند. متأسفانه به نظر می‌رسد که این سقف بسیار کم است و موانعی در ترجمه اطلاعات برجسب گذاری FDA به تغییرات رفتاری برای ارائه دهندگان و یا مصرف کنندگان خدمات پزشکی در زمان‌ها و مکان‌های مورد نیاز وجود دارد (مطابق با نرخ کم انجام آزمایش مشاهده شده در آزمایشات قبلی).

علاوه بر این، این نتایج از کل جمعیت ثبت نام کنندگان در Medicare و Medicaid که مجموعاً بیش از ۳۹٪ از کل ساکنان می‌سی‌سی‌پی را در سال ۲۰۱۴ تشکیل می‌دادند بدست آمد. بر اساس این گروه از نمایندگان مشخص بود که تفاوت‌های جمعیت شناختی زیادی در آزمایش در هر دو گروه وجود دارد (با وجود ذی نفعان سفیدپوست و زن که از فراوانی بسیار بالاتری برخوردار بودند). در مورد تفاوت بین گروه‌های قومی هم، این مورد با فقدان تنوع قومی در تحقیقات فارماکوژنومیک و هم وسعت بیشتر ادبیات پزشکی به عنوان منعکس کننده نابرابری‌ها و موانع مشابه برای دسترسی به خدمات در گروه‌های اقلیتی مطابق است (اخیراً در همه‌گیری COVID-19 این مورد برجسته‌تر شده است). کمتر مشخص بود که چرا این امر در مورد جنسیت صدق می‌کند به ویژه با توجه به اینکه مطالعه داروهای مورد نظر در پیوست‌های ۲ و ۳ فراوانی متفاوتی از داروها را که برای درمان بیماری‌های درگیرکننده زنان (مانند سرطان پستان یا رحم) مصرف می‌شوند، نشان نمی‌دهند.

تفاوت در میانگین هزینه PMPM، شامل هزینه‌های بسیار بیشتری برای گروه آزمایش در مقابل گروه مقایسه شونده‌های همسان در هر دو گروه و همچنین تفاوت‌های درون گروهی در مقایسه با کسانی است که آزمایش

مقایسه هزینه‌ها بین گروه‌های آزمایش شده ژنتیکی در مقابل گروه‌های آزمایش نشده نیز الگوی مشابهی از نتایج را با گروه Medicaid نشان داد. به عنوان مثال، متوسط همه هزینه‌ها PMPM برای افرادی که آزمایش ژنتیک دریافت می‌کردند (۱۶۳۷ دلار؛ ۹۵٪-۱۵۰۷ CI: ۱۷۷۸ دلار) به طور قابل توجهی بیشتر از افرادی بود که آزمایش را انجام ندادند (۱۳۳۱ دلار؛ $p < 0.0001$). به طور مشابه، تمام مقایسه‌های هزینه‌های دیگر در همان سطح، قابل توجه بود. مثلاً هزینه PMPM برای گروه آزمایش ژنتیک کنشی (۱۵۸۲ دلار؛ ۹۵٪-۱۴۳۲ CI: ۱۷۴۷ دلار) که از مقایسه‌های یکسان آنها با مقایسه شونده‌ها (۱۲۸۹ دلار؛ ۹۵٪-۱۴۲۵ CI: ۱۱۶۶ دلار) پیشی گرفت و همین امر در مورد گروه آزمایش واکنشی صادق است (۱۷۴۶ دلار [۹۵٪ CI: \$ ۱۵۰۹-۲۰۱۹]؛ در مقابل \$ ۱۴۰۵ [۹۵٪ CI: ۱۲۱۸-۱۶۲۰]). بر خلاف گروه Medicaid مقایسه بین گروه‌های کنشی و واکنشی نشان دهنده هزینه ماهانه قابل توجهی بیشتر برای افرادی است که آزمایش ژنتیک واکنشی دریافت می‌کنند ($p > 0.0001$). اطلاعات بیشتر در مورد هزینه PMPM ویژه گروه در جدول ۵ آمده است و لیستی از همه داروها/فراوانی‌های مورد نظر در ضمیمه ۳ آمده است. داده‌های مربوط به نرخ انجام آزمایش ژنتیک بر اساس منطقه درمانی در گروه Medicare را نیز می‌توان در جدول ۳ مشاهده کرد. مطابق با نتایج کلی، آزمایش ژنتیک مخصوص هر دسته تقریباً دو برابر بیشتر در گروه Medicare در مقایسه با گروه Medicaid برای اکثر مناطق درمانی انجام شده است. داروهای سرطان‌شناسی با نرخ ۴۰.۰٪ از بیماران که آزمایش ژنتیک دریافت می‌کردند، همانند داروهای روماتولوژی با آزمایش مکرر در گروه Medicaid (هر چند از تعداد کمی از نسخه‌ها، ۶۹ نفر) از این قاعده مستثنی بودند. سطح اختلاف در دو گروه برای داروهای گوارش بسیار وسیع‌تر بود به طوری که ۱۰.۶ درصد از گروه Medicare آزمایش ژنتیکی برای این داروهای مرسوم تجویز شده دریافت کردند (در مقایسه با ۲.۹٪ در گروه Medicaid).

بحث

اولین نتیجه گسترده این مطالعه این است که تعداد کمی از افراد آزمایش ژنتیک را انجام دادند با وجود تفاوت تقریباً ۲.۵

هر گروه را شامل می‌شدند اما نرخ انجام آزمایش برای این داروها به میزان قابل توجهی بیشتر از سایر داروها بود (36.4% در Medicaid و 40.0% در Medicare). اگرچه استنباط نتایج قابل تعمیم از زیرمجموعه‌های محدود و ماهیت بسیار انتخابی شرکت کنندگان دشوار است اما این یافته از نظر تحقیقات فارماکوژنومیک موثر بر عملکرد کاربردی تأثیر می‌گذارد. آزمایش ممکن است در بسیاری از موارد اجباری بوده باشد (با توجه به ماهیت داروهای مدرن درمان سرطان و سیاست‌های مربوط به نسخه آنها) اما صرف نظر از این موضوع، افزایش فراوانی آزمایش برای این داروها تأثیر متفاوتی بر فرآیند تصمیم‌گیری پزشکان انکولوژی نشان می‌دهد.

محدودیت‌ها

این مطالعه بدون محدودیت نیست به ویژه از نظر فراوانی پایین انجام آزمایش ژنتیک. هر یافته‌ای از گروه‌های دریافت کننده این آزمایش‌ها به طور بالقوه برای برون یابی دشوار است با توجه به اینکه آنها بر اساس در صد کمی از مصرف کنندگان داروهای مدنظر تهیه شده‌اند. این امر با تنوع مسائل بهداشتی درمان شده با داروها با اطلاعات برچسب گذاری FDA در هم آمیخته است که به طور بالقوه منجر به نمونه‌ای غیر همگن از نظر علائم اولیه می‌شود. (اگرچه یافته‌های درون گروهی برای اکثر داروها غیر از سرطان‌شناسی تقریباً مشابه بود). با توجه به نرخ پایه مکفی از هر شرایط یا دارو، ممکن است بتوان این کار را به نمونه‌ای نسبتاً یکنواخت با نگرانی‌های مشابه ارائه داد اما مجموعه داده‌های فعلی این امکان را فراهم نمی‌کند. علاوه بر این، حتی زمانی که CPT برای آزمایش ژنتیک در پرونده یک ذی نفع وجود داشته باشد، نمی‌توان فهمید که آیا در رابطه با داروی مورد نظر انجام شده است یا برای اهداف دیگر. علاوه بر این، دوره پیگیری برای هر دو گروه نسبتاً کوتاه بود که امکان ارزیابی دقیق‌تر از مزایای اقتصادی بالقوه مرتبط با آزمایش را نمی‌دهد. اگر آزمایشات فارماکوژنومیک در این سیستم به نحوی کار می‌کند (یعنی اجتناب از ADR و فعال‌سازی مداخلات دقیق به صورت جداگانه)، پس صرفه جویی در هزینه‌ها تا زمانی که انگیزه کافی برایش ایجاد نشود درک نمی‌شود.

کنشی در مقابل آزمایش واکنشی را دریافت می‌کنند. در گروه Medicaid این تفاوت، هزینه‌های بیشتری را برای گروه آزمایش کنشی نشان می‌دهد در حالی که عکس آن در گروه Medicare دیده می‌شود. دلایل این یافته‌های جمعی را نمی‌توان مستقیماً با مطالعه حاضر ارائه داد، اگرچه که ممکن است تفاوت در هزینه‌ها تصمیمات بالینی مربوط به شدت علائم (که در مطالعه فعلی مد نظر نیست) را منعکس کند. به دلیل درک خطر بیشتر طبیعی در رویکردهای درمانی خاص (و بنابراین نیاز به احتیاط و توجه بیشتر به برچسب زدن هشدارها برای تعیین ADRهای احتمالی از قبل)، ارائه جدی یک بیماری معین می‌تواند بیشتر برای آزمایش ژنتیک ارجاع داده شود. اگرچه به دلیل استفاده از ادعاها به عنوان داده، مطالعه فعلی به طور مستقیم اطلاع رسانی نکرده است اما این ایده که پزشکان آزمایش متفاوتی را بر اساس برخی ویژگی‌های بیمار (به عنوان مثال شدت شرایط ارائه شده) توصیه می‌کنند، نشان می‌دهد که ارائه دهندگان حداقل از مزایای بالینی احتمالی آزمایش آگاه بوده‌اند. این امر با توجه به فاصله زمانی قابل توجه بین توسعه و اجرای فناوری‌های فارماکوژنومیک و موانع متعدد شناسایی شده برای انتشار دلگرم کننده است. زمان و تحقیقات بیشتری برای روشن شدن مسیر این که چگونه این آگاهی به سرعت گسترش می‌یابد و به تغییر رفتار تبدیل می‌شود ضروری خواهد بود اما نوآوری اولین گام ضروری برای پذیرش نهایی استفاده عادی است. با توجه به اطلاعات متنوع، پیچیده و گاه متناقض موجود از خلاصه‌های علمی مربوطه، اطلاعات برچسب گذاری FDA و بیانیه سیاست‌های سازمانی حرفه‌ای در مورد آزمایش ژنتیکی، انجام مطالعاتی با این ماهیت را چالش برانگیز است. بنابراین ردیابی تأثیر یافته‌های تحقیقی بر تصمیمات بالینی فردی به احتمال زیاد یک فرآیند پیچیده و دشوار است که به جمع آوری داده با تمرکز بالا و آینده نگری نیاز دارد تا با هر درجه‌ای از اختصاصیت مورد بررسی قرار گیرد.

سرانجام مقایسه بین داروها از مناطق مختلف درمانی نشان دهنده سازگاری کلی نرخ پایه انجام آزمایش درون گروهی آزمایش ژنتیک به استثنای قابل توجه داروهای سرطان‌شناسی بود. اگرچه این داروها درصد نسبتاً کمی از داروهای کلی تجویز شده در

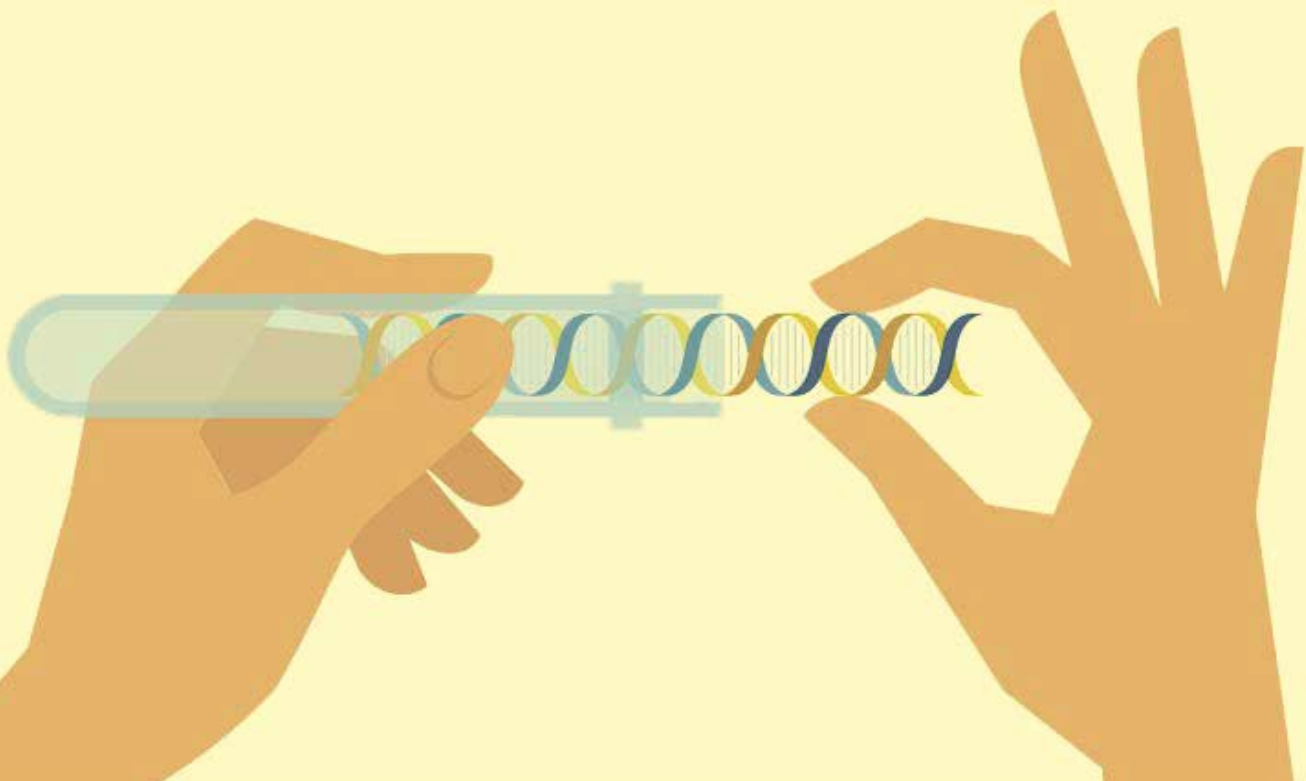
مسیرهای آینده

مطالعات آینده با محوریت تحقیق بیشتر درباره تصمیم‌گیری پزشکی و بیمار در مورد نیاز به آزمایش فرماکوژنومیک ممکن است اساس چنین فراوانی‌های پایینی را در بین گروه‌هایی با شاخص‌های مستقیم و برجسته روشن کند به این صورت که آزمایش می‌تواند به طور مثبتی در پیش بینی بالینی کمک کند. این مسئله ممکن است مستلزم بررسی پرونده‌های پزشکی، مصاحبه با پزشکان و بیماران، ارزیابی پیگیری توصیه‌های پزشکی و یا مطالعه برای درک بیشتر نحوه واکنش افراد به بازخورد فرماکوژنومی باشد. این نکته اخیر می‌تواند بسیار ثمربخش باشد اگر تولیدکنندگان آزمایش ابزارهای پشتیبانی برای تصمیم‌گیری طراحی کنند تا بتوانند نتایج را به گونه‌ای منتقل کنند که هم ارائه دهندگان و هم بیماران بتوانند به سرعت متوجه شوند زیرا عدم درک مطلب می‌تواند مانعی برای انتشار بیشتر باشد. علاوه بر این، مطالعات متمرکز بر هزینه‌ها (به ویژه هزینه‌های بلند مدت) و نتایج سلامت مرتبط با آزمایش ژنتیک ممکن است در متقاعد کردن سازمان‌های بزرگ سازمان‌های بهداشت و سلامت برای تدوین سیاست‌ها و دستورات خاص برای استفاده مفید باشد. با توجه به تمرکز سیستم روی این سوالات برای آینده، ممکن است بتوان ابزارهای بازخورد اداری ساده و خودکار را برای

تشویق اجرای آزمایش و استفاده کلی از نتایج توسعه داد. دانستن اینکه چه کسی باید آزمایش شود، چرا، چگونه می‌توان از نتایج بالینی استفاده کرد و هزینه‌های نسبی (یا صرفه جویی) برای در نظر گرفتن تمام نقاط از طرف سیستم تصمیم‌گیری ممکن است تفسیر دقیق‌تر و عمل‌گرایانه‌تری از ارزش آزمایشات فرماکوژنومیک در عمل را ممکن سازد. با انجام این کار ممکن است تفاوت هزینه‌ها روشن شود و ADR، بستری شدن مجدد، مرگ و یا سایر نتایج نامطلوب کاهش یابد.

نتیجه

این مطالعه نشان داد که آزمایش فرماکوژنومیک در سیستم‌های مراقبت‌های بهداشتی پرداخت کنندگان عمومی، حتی در مورد ذی نفعان استفاده کننده از داروها با اطلاعات برچسب دار با نشان دهنده مزایای احتمالی چنین آزمایشاتی، نسبتاً غیر معمول است. علی‌رغم ظهور برخی از متغیرهای پیش بینی کننده از نظر افزایش احتمال انجام آزمایش، نرخ پایه استفاده و الگوی نتایج به اندازه کافی برای انتساب تفاوتها به دلایل خاص کافی نبود. تحقیقات بیشتری متمرکز بر اندازه‌گیری مستقیم آزمایش، پیگیری بیمار و تفسیر استفاده از نتایج ممکن است بینش بیشتری در مورد ماهیت موانع اجرای آزمایش ژنتیک در به شکل کاربردی ارائه دهد.



جدول اول: آمار جمعیتی دسته می‌سی سی پی Medicaid

دسته کلی			
P-value	بدون آزمایش ژنتیک	با آزمایش ژنتیک	
	n=۳۳۰۱۱	n=۱۵۲۵	
۰.۰۰۴۴			n %، نژاد،
	(۵۳.۱) ۱۷۵۴۰	(۵۰.۳) ۷۶۷	سیاهپوست
	(۳۹.۸) ۱۳,۱۴۰	(۴۳.۸) ۶۶۸	سفیدپوست
	(۷.۱) ۲۳۳۱	(۵.۹) ۹۰	سایر
<۰.۰۰۰۰۱			n % جنسیت
	(۳۴.۲) ۱۱,۲۹۹	(۱۵.۸) ۲۴۱	مرد
	(۶۵.۸) ۲۱,۷۱۲	(۸۴.۲) ۱۲۸۴	زن
<۰.۰۰۰۰۱	(۱۷.۹) ۲۵.۸	(۱۴.۸) ۳۶.۳	سن، میانگین (SD)
<۰.۰۰۰۰۱	(۴.۱) ۱.۳۴	(۶.۳) ۲.۲۳	میانگین امتیاز (SD) Elixhauser
دسته نهایی با مقایسه شونده‌های یکسان			
P-value	بدون آزمایش ژنتیک	با آزمایش ژنتیک	
	n=۱۴۵۳	n=۱۴۵۳	
۰.۰۰۹۸			n %، نژاد،
	(۵۵.۱) ۸۰۰	(۵۰.۱) ۷۲۸	سیاهپوست
	(۳۸.۹) ۵۶۵	(۴۴.۲) ۶۴۲	سفیدپوست
	(۶.۱) ۸۸	(۵.۷) ۸۳	سایر
<۰.۰۰۰۰۱			n % جنسیت
	(۲۷.۳) ۳۹۷	(۱۵.۴) ۲۲۴	مرد
	(۷۲.۷) ۱۰۵۶	(۸۴.۶) ۱۲۲۹	زن
<۰.۰۰۰۰۱	(۱۷.۰) ۳۱.۸	(۱۴.۶) ۳۶.۱	سن، میانگین (SD)
-	(۵.۳) ۱.۷۲	(۵.۳) ۱.۷۲	میانگین امتیاز (SD) Elixhauser

جدول ۲: میانگین هزینه می‌سی سی پی Medicaid به ازای هر نفر در هر ماه (PMPM)

p-value	بدون آزمایش ژنتیک		با آزمایش ژنتیک		دسته
	CI ۹۵%	هزینه PMPM	CI ۹۵%	هزینه PMPM	
<۰.۰۰۰۰۱	۸۴۰-۷۳۹	(n = ۱۴۵۳) ۷۸۸	۸۶۷-۹۹۲	(n = ۱۴۵۳) ۹۲۷	کل نمونه
<۰.۰۰۰۰۱	۷۳۷-۸۵۹	(n = ۱۱۲۳) ۷۹۶	۸۶۸-۱۰۲۰	(n = ۱۱۲۳) ۹۴۱	آزمایش کنشی
<۰.۰۰۰۰۱	۶۷۹-۸۴۳	(n = ۳۳۰) ۷۵۷	۷۸۶-۹۹۰	(n = ۳۳۰) ۸۸۳	آزمایش واکنشی
تفاوت بین زیرگروه‌های آزمایش کنشی و واکنشی قابل ملاحظه بود $p < ۰.۰۰۰۰۱$					

جدول ۳: نرخ آزمایش ژنتیک با کاربرد درمانی مشخص شده توسط FDA

درصد افراد دریافت کننده آزمایش ژنتیک	Medicare	درصد افراد دریافت کننده آزمایش ژنتیک	تعداد افراد دریافت کننده نسخه	Medicaid
	تعداد افراد دریافت کننده نسخه			حوزه درمانی
۱۰.۱	۹۲۹۵	۵.۲	۶۳۸۷	بیهوشی
۹.۹	۴۸۷۱	۵.۴	۱۵۴۱	کاردیولوژی
۴۰.۰	۵	N/A	۰	دندان پزشکی
۱۶.۷	۱۸	۵.۰	۲۰	درماتولوژی
۹.۱	۱۶۶۲	۶.۴	۳۸۹	غدد درون ریز
۱۰.۶	۷۹۵۸	۲.۹	۱۴,۲۷۲	گوارش
N/A	۰	۹.۱	۱۱	زنان و زایمان
۱۳.۲	۵۹۳	۷.۱	۱۵۵	هماتولوژی
۱۱.۶	۳۴۴۳	۷.۹	۲۶۲۲	بیماری‌های عفونی
۹.۱	۳۷۹۹	۳.۶	۲۱۹۴	عصب‌شناسی
۴۰.۰	۳۱۰	۳۶.۴	۴۴	انکولوژی
۱۰.۲	۳۴۷۷	۵.۲	۶۴۷۹	روانپزشکی
۱۴.۳	۱۴	۰.۰	۱۳	بیماری‌های ریوی
۱۱.۸	۷۱۲	۱۴.۵	۶۹	روماتولوژی
۹.۱	۱۶۳۱	۵.۸	۲۲۴	اورولوژی

جدول ۴: آمار جمعیتی دسته Medicare

دسته کلی			
P-value	بدون آزمایش ژنتیک	با آزمایش ژنتیک	
	n=۳۳۸۲۸	n=۳۶۹۰	
۰.۱۳۹۶			نژاد، n %
	(۲۳.۴) ۷۹۰۶	(۲۲.۰) ۸۷۰	سیاهپوست
	(۷۵.۴) ۲۵,۴۹۷	(۷۶.۷) ۳۰۳۸	سفیدپوست
	(۱.۳) ۴۲۵	(۱.۳) ۵۲	سایر
<۰.۰۰۰۱			جنسیت n %
	(۳۳.۴) ۱۱,۲۹۳	(۲۷.۴) ۱۰۸۵	مرد
	(۶۶.۶) ۲۲,۵۳۵	(۷۲.۶) ۲۸۷۵	زن
			یارانه کم درآمد
	(۳۶.۵) ۱۲,۳۵۷	(۳۶.۶) ۱۴۵۱	بله
	(۶۳.۵) ۲۱,۴۷۱	(۶۳.۴) ۲۵۰۹	خیر
<۰.۰۰۰۱	(۷.۴) ۷۵.۹	(۶.۸) ۷۵.۰	سن، میانگین (SD)
<۰.۰۰۰۱	(۲.۶) ۳.۲۳	(۲.۸) ۴.۱۹	میانگین امتیاز (SD) Elixhauser

دسته نهایی با مقایسه شونده‌های یکسان			
P-value	بدون آزمایش ژنتیک	با آزمایش ژنتیک	
	n = ۳۸۵۱	n = ۳۸۵۱	
			نژاد، n %
	(۲۴.۷) ۹۵۲	(۲۱.۸) ۸۴۰	سیاهپوست
	(۷۴.۱) ۲۸۵۲	(۷۶.۸) ۲۹۵۹	سفیدپوست
	(۱.۲) ۴۷	(۱.۴) ۵۲	سایر
			جنسیت n %
	(۳۱.۸) ۱۲۲۵	(۲۷.۴) ۱۰۵۵	مرد
	(۶۸.۲) ۲۶۲۶	(۷۲.۶) ۲۷۹۶	زن
			یارانه کم درآمد
	(۳۸.۷۴) ۱۴۹۲	(۳۶.۵۹) ۱۴۰۹	بله
	(۶۱.۲۶) ۲۳۵۹	(۶۳.۴۱) ۲۴۴۲	خیر
	(۷.۵) ۷۶.۳	(۶.۸) ۷۵.۰	سن، میانگین (SD)
	(۲.۷) ۴.۱۱	(۲.۷) ۴.۱۱	میانگین امتیاز (SD) Elixhauser

جدول ۵:

p-value	بدون آزمایش ژنتیک		با آزمایش ژنتیک		دسته
	CI ۹۵%	هزینه PMPM	CI ۹۵%	هزینه PMPM	
<۰.۰۰۰۰۱	۱۲۲۶-۱۴۴۵	(n = ۳۸۵۱) ۱۳۳۱	۱۵۰۷-۱۷۷۸	(n = ۳۸۵۱) ۱۶۳۷	کل نمونه
<۰.۰۰۰۰۱	۱۱۶۶-۱۴۲۵	(n = ۲۸۱۴) ۱۲۸۹	۱۴۳۲-۱۷۴۷	(n = ۲۸۱۴) ۱۵۸۲	آزمایش کنشی
<۰.۰۰۰۰۱	۱۲۱۸-۱۶۲۰	(n = ۱۰۳۷) ۱۴۰۵	۱۵۰۹-۲۰۱۹	(n = ۱۰۳۷) ۱۷۴۶	آزمایش واکنشی

تفاوت بین زیرگروه‌های آزمایش کنشی و واکنشی قابل ملاحظه بود $p < ۰.۰۰۰۰۱$

منبع:

<https://www.nature.com/articles/s41397-021-00211-1>



ارزیابی اقتصادی در فارماکوژنومیک روانپزشکی: یک مرور سیستماتیک

معرفی

اختلالات روانی به عنوان یک چالش مهم بهداشت عمومی شناخته می‌شود و حدود ۱۰.۷ درصد از جمعیت جهان را تحت تأثیر قرار می‌دهد، به طوری که در سال ۲۰۱۷، ۷۹۲ میلیون نفر دارای حداقل یک بیماری روانی بودند. سازمان بهداشت جهانی اختلالات روانی را به عنوان علت اصلی بیماری نام برده است. و ناتوانی در سطح جهانی اختلالات روانی شامل شرایط مختلفی است که ممکن است از نظر شدت متفاوت باشد و از خفیف تا متوسط تا شدید متغیر است. این شرایط شامل افسردگی، اختلالات اضطرابی، اختلال دوقطبی، اسکیزوفرنی و اختلال مصرف مواد است. علاوه بر این، بسیاری از مطالعات اپیدمیولوژیک مرگ و میر مرتبط با اختلالات روانی را بررسی کرده‌اند. علیرغم تفاوت میزان مرگ و میر بین چندین مطالعه، اکثر مقالات تحقیقاتی نشان داده‌اند که افراد دارای شرایط روانی شدید به طور متوسط امید به زندگی کمتری نسبت به مردم عادی دارند.

با توجه به شیوع مسائل مربوط به سلامت روان، تعجب آور نیست که بار مالی زیادی برای جوامع وجود دارد. به طور دقیق تر، اختلالات روانی میلیاردها دلار آمریکا را از نظر هزینه‌های بهداشتی و همچنین از دست دادن بهره‌وری و تعداد زیادی از هزینه‌های مستقیم و غیر مستقیم جهانی به کشورهای توسعه یافته با سیستم‌های بهداشتی مستقر تحمیل می‌کند. با آمدن به کشورهای اتحادیه اروپا با سیستم‌های بهداشتی پیشرفته، هزینه‌های اقتصادی مربوط به بیماری‌های روانی در سال ۲۰۱۰، ۷۹۸ میلیارد یورو بود، پیش بینی می‌شود که این هزینه‌ها تا سال ۲۰۳۰ دو برابر شود.



فاطمه محمدی پورا^۱

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



قبلاً منتشر شده اهمیت PGx روانپزشکی را ارزیابی کرده‌اند، اما تنها پنج ژن (CYP2C9، CYP2C19، CYP2D6، HLAB*۱۵: ۰۲ و HLA-A*۳۱: ۰۱) از نظر بالینی قابل استفاده هستند، که به ترتیب توسط CPIC، گروه کاری داروسازی هلندی و توسط یک گروه متخصص مشتق از انجمن بین‌المللی ژنتیک روانپزشکی گزارش شده است.

بدون تردید، اغلب مسائل در اغلب مطالعات ارزیابی اقتصادی، در مورد جمع‌آوری هزینه در برخی از مطالعات PGx در زمینه ارزیابی اقتصادی در پزشکی شخصی وجود دارد. اول، هیچ‌گونه تعرفه ملی برای آزمایش‌های ژنتیکی مورد استفاده برای ژنوتیپ برای انواع موثر بر متابولیسم و انتقال دارو وجود ندارد، که به طور مستقیم بر خطر ایجاد واکنش‌های جانبی دارویی برای روانپزشکی و سایر داروها تأثیر می‌گذارد. علاوه بر این، اغلب فقدان هزینه و یا داده‌های مفید برای ایجاد نتایج ارزیابی اقتصادی وجود دارد. در اکثر مطالعات ارزیابی اقتصادی در PGx، فقط برخی از هزینه‌های مستقیم در نظر گرفته می‌شود و هیچ هزینه غیر مستقیم دیگری که نمایانگر دیدگاه جامعه باشد، در نظر گرفته نمی‌شود. برای این منظور، مهم است که روشن شود که مطالعات موثر بر هزینه، سال (های) اضافی زندگی (های) به دست آمده را ارزیابی می‌کند یا عوامل واسطه‌ای، مانند بقای بدون پیشرفت را ارزیابی می‌کند. هرچند که از نظر هزینه و سودمندی، کیفیت زندگی بیمار را از سال (های) به دست آمده (یعنی QALY) ارزیابی می‌کنید.

یکی از جنبه‌های اجرای موفق PGx در روانپزشکی در ارزیابی مقرون به صرفه بودن و مقرون به صرفه بودن تست‌های PGx برای برخی از داروهای ضد افسردگی یا ضد روان‌پریشی، و همچنین آنالیز هزینه‌های چنین مواردی رویکردها تا زمان ارائه این مطالعه، اطلاعات کافی و ناسازگار در مورد مقرون به صرفه بودن اثربخشی ژنوتیپ‌های معمول برای روش‌های درمانی ضد افسردگی یا ضد روان‌پریشی وجود نداشت. در اینجا، یک مرور سیستماتیک - با پیروی از یک روش استاندارد - انجام شد تا نشان داده شود که آیا آزمایش فارماکوژنتیک، به عنوان یک استراتژی درمانی جایگزین در روانپزشکی، می‌تواند یک روش مقرون به صرفه در مقایسه با دستورالعمل‌های استاندارد درمانی باشد.

علاوه بر این، چندین مطالعه نشان داده است که بیماران مبتلا به اختلالات روانی به اولین آزمایش دارویی خود پاسخ موثر نمی‌دهند. به طور خاص، نسبت بیمارانی که به داروهای خود پاسخ نمی‌دهند بین ۳۰ تا ۵۰ درصد است. مدت زمان طولانی علائم روانپزشکی اغلب با عوارض جانبی شایع و بالقوه بسیار شدید همراه است، و در نتیجه، هزینه‌های پزشکی افزایش می‌یابد و پایبندی به درمان کاهش می‌یابد و بنابراین احتمال بهبودی وجود دارد. به خوبی مستند شده است که تنوع ژنتیکی می‌تواند عامل بسیاری از ناسازگاری در پاسخ به دارو باشد. فارماکوژنومیکس (PGx) یک رشته در حال ظهور است که به طور قابل توجهی پیامدهای سلامتی را بهبود می‌بخشد. این امر می‌تواند با کاهش هزینه‌های سلامتی با استفاده از دارودرمانی به ترکیب ژنتیکی افراد یا ارائه یک رویکرد شخصی با پیش‌بینی واکنش دارو و همچنین کاهش خطر عوارض جانبی دارو، محقق شود. اگرچه کاربرد تست‌های PGx در زمینه‌های مختلف بالینی مانند سرطان‌شناسی، قلب و بیماری‌های عفونی ثابت شده است، اما اخیراً محققان به استفاده از PGx در روانپزشکی علاقه‌مند شده‌اند. چندین مطالعه همچنین بر خلاصه توصیه‌ها و دستورالعمل‌ها برای داروهای ضد افسردگی و داروهای ضد روان‌پریشی تمرکز کرده‌اند. سازمان‌ها (اداره غذا و دارو (FDA) و آژانس پزشکی اروپا (EMA)) یا توسط کنسرسیوم‌های تحقیقاتی (یعنی کنسرسیوم پیاده‌سازی فارماکوژنتیک بالینی (CPIC) یا گروه کاری داروسازی هلندی (DPWG))، که البته به آرامی، در حال اجرا و بازپرداخت است. تمرین بالینی آزمایش ژنتیکی برای چنین تغییراتی می‌تواند به شناسایی بیمارانی که بیشتر به روان‌گردان پاسخ می‌دهند و هر کدام با عوارض جانبی روبرو هستند، کمک کند. استفاده از چنین اطلاعاتی در روانپزشکی می‌تواند اولین قدم در جهت انتخاب درمان مناسب و موثر باشد. اکثر ترکیبات ضد افسردگی و ضد روان‌پریشی توسط آنزیم‌های CYP2C19، CYP2D6 و CYP3A4 متابولیزه می‌شوند که بیشتر در کبد بیان می‌شوند. از آنجا که ارتباط قوی بین انواع ژنومی و فعالیت آنزیمی CYP2D6 و CYP2C19 گزارش شده است، آنالیز تغییرات ژنومی برای این دو آنزیم تمرکز اولیه برای پیاده‌سازی بالینی PGx روانپزشکی بوده است. اگرچه بسیاری از مطالعات

مواد و روش ها سوالات و استراتژی

بررسی سیستماتیک حاضر با هدف بررسی موارد زیر انجام شد: (۱) آیا گزارشات مقرون به صرفه بودن هزینه‌ها را نشان می‌دهد و آیا داده‌های موجود از چنان کیفیتی برخوردار است که از استفاده از PGx پشتیبانی کند. (۲) آیا کاربرد PGx در روانپزشکی مقرون به صرفه است. PGx در روانپزشکی مقرون به صرفه است. یک نمودار کلی از رویکرد مرور سیستماتیک در شکل ۱ نشان داده شده است. یک جستجوی گسترده در ادبیات PubMed، Scopus و Google Scholar در آگوست ۲۰۲۰ انجام شد. جستجوهای با استفاده از عبارتهای pharmacogenomics، cost-effectiveness، cost-utility psychiatry و این عبارات مورد جستجو با اصطلاحات مورد استفاده در بررسی‌های سیستماتیک قبلی مطابقت داشت. استنادهای اضافی از جستجوی دستی، فهرست‌های مرجع و مشورت با متخصصان در زمینه ارزیابی اقتصادی بازیابی شد. برای بازیابی مقالات منتشر نشده یا مداوم در مورد PGx برای اختلالات روانپزشکی، ما چندین منبع پایگاه داده از جمله سازمان‌های حرفه‌ای روانپزشکی، گزارش‌های دولتی، مقالات کنفرانس، ردیابی مرجع و Google را جستجو کردیم. در مجموع، ۱۱۵۹ مقاله از پرسش و پاسخ ادبیات ما به دست آمد.

انتخاب مطالعه

معیارهای اصلی برای انتخاب مقالات عبارت بودند از (الف) بزرگسالان (۱۸ تا ۶۵ سال) مبتلا به بیماری‌های روانی، (ب) مقاله‌های نگارش شده، داوری شده به زبان انگلیسی، (ج) شامل آزمایش PGx در مطالعه، (د) ژن‌های مرتبط با متابولیسم داروهای روانپزشکی، (ه) ارزیابی کاربرد بالینی PGx روانپزشکی مانند بهبودی، پاسخ، کیفیت زندگی، ظرفیت عملکردی، عوارض جانبی دارویی، تحمل عمومی، (و) شامل داده‌های هزینه و ارزیابی نتایج اقتصادی. اگر ۵ مورد از ۶ معیار برآورده شده باشد، مقالات برای ارزیابی بیشتر نگهداری می‌شوند. ما بررسی سیستماتیک خود را با استفاده از معیارهای استاندارد مطابق PRISMA انجام دادیم. ما ابتدا مقالات را بر اساس عنوان آن‌ها غربال کردیم و اگر عنوان به

اندازه کافی اطلاعات به همراه نداشت، چکیده‌ها با دقت آنالیز شدند. از طریق این فرایند، محققان ارزیابی کردند که کدام مطالعه با معیارهای از پیش تعیین شده مطابقت دارد و باید در آنالیز گنجانده شود و کدام مقاله باید حذف شود. متعاقباً، محققان در مطالعاتی که معیارهای از پیش تعیین شده را دارا بودند، آنالیز کامل متن کامل را انجام دادند و ارزیابی کردند که کدام مقاله باید برای آنالیز بیشتر گنجانده شود. همه اختلافات به طور کامل مورد بحث قرار گرفت و با اجماع حل شد.

معیارهای رایج حذف شامل: نوع آزمایش ژنتیکی با PGx ارتباط نداشت. وضعیت مورد بررسی مربوط به روانپزشکی یا استفاده از داروهای دیگر به جز داروهای ضد افسردگی و داروهای ضد روان پریشی نبود. هیچ ارزیابی اقتصادی وجود نداشت؛ و گزارش‌ها مورد بررسی هم‌تا قرار نگرفتند.

استخراج داده ها

در ادامه مرحله قبل، داده‌های زیر از مقالات استخراج شد: نوع مقاله، سال انتشار، طرح مطالعه، ویژگی‌های نمونه، ژن (های) مورد آزمایش PGx، هزینه‌های مربوط به آزمون PGx، ترکیب دارویی تحت تأثیر وریده ژنتیکی، نوع ارزیابی اقتصادی، نوع آنالیز حساسیت (جاده‌ای، چند راهه، احتمالی)، افق زمانی و ضریب تنزیل، اندازه‌گیری پیامدهای اصلی، اعتبار تحلیلی آزمون PGx، آستانه مقرون به صرفه بودن، کشوری که مطالعه انجام شد؛ برای تفسیر مفاهیم یافته‌های اصلی هر مقاله، ما بخش‌های نتیجه‌گیری، بحث و محدودیت‌ها را آنالیز کردیم، بنابراین هدف این بود که یافته‌های کلیدی هر مطالعه ارزیابی شده را به دقت ترسیم کنیم.

کیفیت ارزیابی گزارش

برای ارزیابی کیفیت همه مطالعات گنجانده شده، از ابزار کیفیت مطالعات اقتصادی سلامت (QHEs) استفاده کردیم که نشان دهنده یک سیستم درجه بندی وزنی است که کیفیت هر مطالعه را بر اساس اینکه آیا محتوای مطالعه نیازهای خاصی را برآورده می‌کند، ارزیابی می‌کند. QHEs برای امکان مقایسه نتایج حاضر و ارتباط آنها با سایر بررسی‌های سیستماتیک انجام شده در همان حوزه علمی استفاده شد. طبق چک لیست QHEs،



تجویز شده در اکثر مطالعات ($N = 10$) به وضوح بیان نشده است. تعداد باقی مانده از مطالعات مورد ارزیابی، اثر PGx را با طرح‌های درمانی زیر ارزیابی می‌کند: کلوزاپین ($N=2$)، ریسپریدون ($N=1$)، سیتالوپرام با بوپروپیون ($N=2$)، نورتریپتیلین با ترانیل سایپرومین ($N=1$) و یک «کوکتل» از ترکیبات مختلف ضد افسردگی ($N=2$).

اکثر مطالعات ($N=12$) یا آزمایش ژنتیکی موجود در بازار و یا مجموعه‌ای از ژن‌های متعدد را مورد بررسی قرار داده‌اند و نتایج PGx برای انتخاب دارو در بیماران مبتلا به اختلالات روانی (جدول ۲) استفاده می‌شود را گزارش دادند. باید توجه کرد که پانل GeneSight و پانل NeuroIDgenetix اطلاعاتی در مورد ژن‌های مورد آزمایش ارائه کردند، اگرچه این اطلاعات برای آزمایش IDgenetix قابل ارزیابی نیستند. بقیه مطالعات، تغییرات ژنتیکی را در یک فارماکوژن با قابلیت درمان بالینی (در اکثر موارد CYP2D6 یا CYP2C19) ارزیابی کردند. ۶۶.۶۶ درصد از مطالعات ($N = 12$) بر اجرای پیشگیرانه PGx متمرکز بودند، در حالی که تنها ۱۱.۱ درصد از مطالعات بر اجرای PGx پس از درمان برنامه ریزی شده تمرکز داشتند. تعداد باقی مانده از مطالعات هیچ بیانی واضح از رویکرد زمان بندی آزمون در طول دوره تحصیل مورد استفاده قرار نگرفت. منبع تامین مالی برای ۹ مطالعه گزارش شده است که بین سازمان‌های دولتی، خصوصی و غیر انتفاعی متفاوت است. دو مطالعه گزارش دادند که نویسندگان هیچ گونه مالی دریافت نکرده‌اند، در حالی که هفت مطالعه هیچ گونه جزئیاتی در مورد منابع مالی آنها ارائه نکرده‌اند.

مطالعات بر اساس شانزده عنصر از جمله ویژگی‌های مطالعه (اطلاعات مربوط به بودجه، زیر گروه‌های بیمار، افق زمانی)، طراحی مطالعه (برآورد متغیر، چشم انداز)، یافته‌ها، نتیجه‌گیری و بحث (تحلیل حساسیت، قابلیت اطمینان هزینه‌ها و نتایج، مدل اقتصادی، ارزیابی سوگیری، محدودیت‌ها و توصیه‌های آینده) مورد ارزیابی قرار می‌گیرند. چک لیست QHES می‌تواند نمره‌ای بین ۰ تا ۱۰۰ ایجاد کند، در حالی که نمره ۷۵ و بیشتر دارای بالاترین کیفیت است (جدول تکمیلی ۱). سه داور کیفیت همه مطالعات موجود را به طور مستقل ارزیابی کردند، هنگامی که نتایج متفاوت بود ($N = 3$)، اجماع از طریق بحث توسط همه نویسندگان حاصل شد.

نتایج

خلاصه‌ای از ویژگی‌های کلی مطالعه اکثر مطالعات ما در دهه گذشته منتشر شد، در حالی که فقط دو مطالعه قبل از این دوره منتشر شد. بیماران آمریکایی بیشترین جمعیت را هدف قرار داده بودند، همچنین نماینده‌هایی از اروپا در بین نمونه‌های ما حضور داشتند که شامل مطالعات هلند، ایتالیا، انگلستان و دانمارک بود (جدول ۱). شایع‌ترین شرایط روانپزشکی مورد مطالعه اختلال افسردگی اساسی و اسکیزوفرنی بود که به ترتیب ۸۹.۸۸٪ و ۲۲.۲٪ (۴ نفر) از مطالعات را شامل می‌شد. مطالعات باقی مانده انواع اختلالات روانی و افسردگی را اغلب به عنوان بیماری همراه با اضطراب مورد بررسی قرار داد (جدول ۱ و ۲). اطلاعات مربوط به درمان ضد روانپزشکی یا ضد افسردگی



جدول ۱. جزئیات اساسی جمعیت شناختی که هر مطالعه گنجانده شده در مرور حاضر را توصیف می کند، مانند بیماری، نوع گروه، محدوده سنی، کشور مبدأ، زمان آزمایش و طرح مطالعه.

مطالعه	طراحی مطالعه	بیماری	محدوده سنی بیمار	کشور	نوع دارو	زمان آزمایش (پس از طرح درمان، پس از شروع درمان، پیشگیرانه، بدون اظهار نظر)
Perlis et al.	CEA	SCZ	<۶۰	آمریکا	کلوزاپین	بیانیه ای وجود ندارد
Rejon-Parrilla et al.	CEA	SCZ	<۶۰	انگلیس	ریسپریدون	قبل از درمان
Hornberger et al.	CEA	MDD	<۶۰	ذکر نشده	n/a	بیانیه ای وجود ندارد
Olgiati et al.	CUA	MDD	۱۸-۶۵	کشورهای اروپایی	بوپروپیون، سیتالوپرام	قبل از درمان
Sluiter et al.	CUA	MDD	۱۸ ≤	ذکر نشده	فلوکستین، سیتالوپرام، ونلافاکسین، میرتازاپین، آمی تریپتیلین، نورتریپتیلین	قبل از درمان
Groessler et al.	CEA	MDD	<۶۰	آمریکا	n/a	قبل از درمان
Girardin et al.	CEA	SCZ	مشخص نشده است	آمریکا	کلوزاپین	قبل از درمان
Perlis et al.	CEA	MDD	<۶۰	آمریکا	بوپروپیون، نورتریپتیلین، ونلافاکسین، سیتالوپرام، میرتازاپین	قبل از درمان
Berm et al.	CEA	MDD	>۶۰	هلند	نورتریپتیلین، ترانیل سیکرومین	قبل از درمان
Serretti et al.	CUA	MDD	<۶۰	ایتالیا	بوپروپیون، سیتالوپرام	قبل از درمان
Najafzadeh et al.	CEA	Dep and Anx.	<۶۰	آمریکا	n/a	قبل از درمان
Herbild et al.	CA	SCZ	>۱۸	دانمارک	n/a	قبل از درمان
Winner et al.	CA	Psy diseases	<۶۰	آمریکا	n/a	پس از انجام برنامه درمانی
Brown et al.	CA	Psy diseases	<۶۰	آمریکا	n/a	پس از انجام برنامه درمانی
Maciel et al.	CA	Dep and Anx	<۶۰	آمریکا	n/a	قبل از درمان
Fagerness et al.	CA	Psy diseases	مشخص نشده است	آمریکا	n/a	قبل از درمان
Benitez et al.	CA	Psy diseases	>۱۸	آمریکا	n/a	بیانیه ای وجود ندارد
Winner et al.	CA	Dep and Anx	ذکر نشده است	آمریکا	n/a	بیانیه ای وجود ندارد



جدول ۲. خلاصه یافته‌های اصلی هر مطالعه ارزیابی اقتصادی در زمینه فارماکوژنومیک روانپزشکی

مطالعه	بیماری	آزمایش PGx	نتیجه بالینی	نتیجه
Perlis et al.	SCZ	آزمایش ژنتیکی احتمالی برای پاسخ بهینه کلوزاپین	عود و/یا احتمال پاسخ پس از درمان با کلوزاپین	به احتمال زیاد بر اساس WTP مقرون به صرفه خواهد بود
Rejon-Parrilla et al.	SCZ	CYP2D6	احتمال ADE به دلیل درمان با ریسپریدون	به احتمال زیاد بر اساس WTP مقرون به صرفه خواهد بود
Hornberger et al.	MDD	CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, CYP1A2, HTR2A و SLC6A4	پاسخ درمانی و میزان مرگ و میر	PGx به طور معمول بر درمان تسلط دارد و باعث صرفه جویی در هزینه می‌شود
Olgiaiti et al.	MDD	5-HTTLPR	احتمال بهبودی، عدم بهبودی و ترک تحصیل	مقرون به صرفه در کشورهای با درآمد بالا
Sluiter et al.	MDD	CYP2D6	وقوع ADE	به احتمال زیاد بر اساس WTP مقرون به صرفه خواهد بود
Groessl et al.	MDD	IDgenetix	میزان واکنش و میزان مرگ و میر	صرفه جویی در هزینه، مقرون به صرفه و غالب
Girardin et al.	SCZ	HLA-DBQ\HLA-B	پاسخ کلوزاپین	مقرون به صرفه
Perlis et al.	MDD	(SNP) در ژن گیرنده سروتونین 2A (HTR2A)	مرگ و میر، عود و میزان بهبودی	به احتمال زیاد بر اساس WTP مقرون به صرفه خواهد بود
Berm et al.	MDD	CYP2D6	وقوع ADR و اثربخشی درمان با نورتریپتیلین یا ترانسیل پرومین	مقرون به صرفه نیست
Serretti et al.	MDD	5-HTTLPR	میزان بهبودی و تأخیر در پاسخ به داروهای ضد افسردگی	مقرون به صرفه
Najafzadeh et al.	Dep and Anx.	IDgenetix	میزان بهبود و پاسخ	مقرون به صرفه و صرفه جویی در هزینه
Herbild et al.	SCZ	CYP2D6, CYP2C19	-	صرفه جویی در هزینه
Winner et al.	Psy diseases	پانل GeneSight: CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, CYP2B6, CYP3A4 و CYP1A2, HTR2A و SLC6A4	پایبندی به استاندارد مراقبت	صرفه جویی در هزینه
Brown et al.	Psy diseases	پانل GeneSight: CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, CYP2B6, CYP3A4 و CYP1A2, HTR2A و SLC6A4	-	صرفه جویی در هزینه
Maciel et al.	Dep and Anx	آزمایش ژنتیکی، NeuroIDgenetix: COMT, CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, HTR2A, MTHFR, SLC6A4	نرخ پاسخ یا بهبودی	صرفه جویی در هزینه
Fagerness et al.	Psy diseases	CYP2D6, CYP2C19, SLC6A4, CACNA1C, DRD2, COMT, MTHFR	پایبندی به دارو	
Benitez et al.	Psy diseases	پانل GeneSight: CYP2D6, CYP2C19, CYP1A2 و CYP2C9, CYP2B6, CYP3A4 HTR2A و SLC6A4	-	صرفه جویی در هزینه
Winner et al.	Dep and Anx	پانل GeneSight: CYP2D6, CYP2C19, CYP1A2 و CYP2C9, CYP2B6, CYP3A4 HTR2A و SLC6A4	ویزیت‌های مراقبت‌های بهداشتی	افزایش استفاده از مراقبت‌های بهداشتی و صرفه جویی بالقوه در هزینه‌ها

خلاصه راهبردهای مطالعه

در مورد استراتژی مطالعه، شش مورد از ۱۸ مطالعه به عنوان مطالعات ارزیابی اقتصادی طبقه بندی شده بودند که داده‌های حاصل از کارآزمایی‌های تصادفی کنترل شده ($N = 1$) یا مطالعات مشاهده‌ای ($N = 5$) را جمع آوری می‌کردند. بقیه مطالعات ($N = 12$) از گروه‌های فرضی استفاده کردند که مدل آن از پیش تخمین زده شده از ادبیات، پایگاه داده‌ها و ثبت نام‌ها یا مطالعات بالینی قبلاً منتشر شده استفاده شده است. شایان ذکر است که حتی برای کارآزمایی‌های تصادفی کنترل شده یا مطالعات مشاهده‌ای، می‌توان نوع مشخصی از داده‌ها را از ادبیات یا ثبت نام‌ها یا پایگاه‌های داده تهیه کرد. علاوه بر این، هشت مطالعه از منظر جامعه، چهار مطالعه از منظر سیستم مراقبت‌های بهداشتی و پنج مطالعه از منظر پرداخت کنندگان شخص ثالث انجام شده است. افق‌های زمانی مورد استفاده در مطالعات ارزیابی اقتصادی گوناگون بسیار متنوع بودند: حدود ۱۱.۱٪ از مدل‌های مادام‌العمر، ۲۷.۷٪ از افق ۱ ساله، ۳۳.۳٪ از افق ۲ تا ۱۰ سال استفاده کردند، در حالی که افق < 1 سال هریک ۲۷.۷۷٪ از کل را شامل می‌شد. افق‌های زمانی ۴۴.۴ درصد از مطالعات به عنوان مطالعات مقرون به صرفه، ۱۶.۶ درصد به عنوان سودمند در نظر گرفته شد، در حالی که هفت مطالعه به عنوان مطالعات تحلیل هزینه گزارش شد (جدول ۱).

اکثر مطالعات شامل هزینه‌هایی هستند که به عنوان هزینه‌های پزشکی مستقیم مشخص می‌شوند در حالی که مطالعات پنجگانه هزینه‌های پزشکی مستقیم و غیر مستقیم را اندازه‌گیری می‌کردند. در مورد اندازه‌گیری پیامدهای اثربخشی، یازده مطالعه گزارش کردند که کیفیت زندگی سال‌ها تعدیل شده است، هفته‌های زندگی با کیفیت تنظیم شده است، یک مطالعه میزان پایبندی بیماران را گزارش کرده است، در حالی که پنج مطالعه هیچ اندازه‌گیری نتیجه اثر را گزارش نکرده‌اند. بدین منظور، ۱۱ مطالعه با برآورد نسبت موثر بر هزینه بیشتر و در یک نمونه امید به زندگی، نتیجه کمی از آنالیز اثربخشی هزینه خود را ارائه کردند، در حالی که پنج مطالعه برآورد دقیقی از صرفه جویی پس از اجرای PGx در بیماری‌های روانپزشکی ارائه کردند. علاوه بر این، ۲ مطالعه همزمان، پذیرش، پاسخ، میزان پایبندی و

هر گونه صرفه جویی احتمالی را مورد ارزیابی قرار دادند (جدول ۲).

یکی از مشاهدات مرور سیستماتیک حاضر در این واقعیت نهفته است که هشت مطالعه آستانه مقرون به صرفه بودن را در آنالیز خود پیاده‌سازی کردند، در حالی که ده مطالعه هیچ آستانه‌ای از آستانه تمایل به پرداخت ارائه ندادند. این را می‌توان با این واقعیت توضیح داد که این مطالعات به عنوان مطالعات آنالیز هزینه توصیف می‌شوند و بنابراین صرفه جویی در هزینه را به عنوان نتیجه اجرای بالینی PGx گزارش می‌دهند. با توجه به ارزیابی عدم قطعیت در پارامترهای مدل‌های ارزیابی اقتصادی آینده، سه مطالعه از حساسیت احتمالی استفاده کردند آنالیز برای کشف آستانه‌های مختلف تمایل به پرداخت، در حالی که چهار مطالعه آنالیز حساسیت قطعی یک طرفه را برای محاسبه عدم قطعیت در برآورد پارامترهای مدل انجام دادند.

به عنوان یک جنبه اضافی، تعداد مطالعاتی که از نظر مقرون به صرفه بودن و یا صرفه جویی در هزینه، تمایل به انجام آزمایش PGx نداشتند، نیز مورد ارزیابی قرار گرفت. پنجاه درصد از مطالعات به این نتیجه رسیدند که تست PGx مقرون به صرفه است یا می‌تواند مقرون به صرفه باشد. ۳۸.۹ درصد از مطالعات گزارش داده‌اند که آزمایش PGx موجب صرفه جویی در هزینه می‌شود، در حالی که تنها یک مطالعه گزارش داده است که PGx مقرون به صرفه نیست.

کیفیت گزارش دهی

نمرات کیفیت با استفاده از ابزار QHES و در محدوده ۷۳ تا ۹۸ ارزیابی شد و میانگین نمره برای همه مطالعات ۸۷.۲ بود. چهار مطالعه نمره کامل بیش از ۹۰ را به دست آوردند، ۵ مطالعه اضافی که نمرات آنها بین ۸۰ تا ۸۹ بود. دو مطالعه نمره < 80 داشتند. همه ۱۱ مطالعه که تحت ارزیابی کیفیت قرار گرفتند هدف، دیدگاه آنالیز خود را به وضوح بیان کردند و همچنین عدم اطمینان را با استفاده از تحلیل حساسیت نشان دادند. علاوه بر این، برآورد ۱۰ مورد از ۱۱ مطالعه از آنالیز زیر گروهی بدست نیامده است، بنابراین معیار چهار را غیر قابل کاربرد و مرتبط می‌سازد. سایر معیارهای QHES که بسیار گزارش شده بود، معیارهای پیامد، نتایج بهداشتی



کاهش سوئیچ‌های دارویی و تعدیل مکرر دوز دارو، تا رسیدن به اثر بالینی مطلوب استفاده شود و در نتیجه هزینه دارو را کاهش دهد. علاوه بر این، PGx همچنین می‌تواند زمان بهبود بیماری را کاهش دهد، بنابراین طول مدت بستری شدن را کاهش می‌دهد، که بر هزینه‌های درمان بیمارستان تأثیر مثبت می‌گذارد. در نهایت، PGx بار بیماری و هزینه‌های مربوطه را کاهش می‌دهد، که شامل از دست دادن بهره وری، هم از نظر غیبت (غیبت از کار) و هم از نظر حضور (در محل کار اما کم بازده) است.

در روانپزشکی آزمایش PGx را می‌توان برای جفت CYP2C9-فنی توئین، برای برخی داروهای ضدافسردگی و یا داروهای ضد روان پریشی متابولیزه شده توسط CYP2C19 ویا CYP2D6 و همچنین برای HLA-A/B، کاربامازپین، اکسکاربازپین و تا حدی لاموتریژین انجام داد. علاوه بر این، مهم است که توجه داشته باشید که مزایا به عنوان یک پیش بینی منفی مطرح می‌شوند، مانند افزایش خطر عدم پاسخگویی به وضعیت متابولیسم نامناسب همه CYPها، که شیوع آن تا ۱۰٪ برای CYP2D6 در اروپایی‌ها است و وضعیت متابولیسم نادرست HLA-A/B نیز برای اقلیتی عمدتاً آسیایی است. با توجه به فراوانی نسبتاً پایین وضعیت متابولیسم نامناسب CYP2D6، سوال اصلی در مقرون به صرفه بودن بالقوه ژنوتیپ قبل از مصرف هرگونه دارویی است، یا اینکه آیا ژنوتیپ باید بعد از شکست اولین دارو انجام شود.

علاوه بر این، در چندین مطالعه اقتصادی در PGx، هنگام مقایسه نتایج انواع مختلف ارزیابی‌های اقتصادی، اشکالاتی در روش شناختی وجود دارد. چندین مطالعه تنها شامل مقایسه هزینه‌ها بدون در نظر گرفتن داده‌های مفید برای اندازه‌گیری اثربخشی هستند. به این ترتیب، این مطالعات برای آنالیز اقتصادی کیفیت بیشتری دارند تا مطالعات مقرون به صرفه یا سودمند. به عنوان مثال، براون و همکاران از نظر صحت هزینه داروهای بیماران مبتلا به بیماری‌های روانی را ارزیابی کردند، در حالی که اولگیاتی و همکاران، از نظر مقرون به صرفه بودن هزینه را نشان می‌دهند، احتمال داشتن مقدار ICER زیر آستانه تمایل به پرداخت توصیه شده را دارند و از این رو نتایج مفید را نیز اضافه می‌کنند.

معتبر و قابل اعتماد، نمایش مدل‌های اقتصادی به وضوح و شفافیت و گنجانیدن توصیه‌های آینده بود. تعدیل ناچیز در سطح گزارش در مورد سه عنصر QUES مشاهده شد. به طور خاص، افق تحلیلی پنج مطالعه زمان کافی را برای اندازه‌گیری همه نتایج مرتبط و مهم نمی‌گذارد. علاوه بر این، ۴ مطالعه به طور واضح و صریح میزان سوگیری‌های احتمالی را مورد بحث قرار ندادند، در حالی که ۴ مطالعه گزارش ندادند که آیا از منابع مالی برای حمایت از پروژه‌های آنها استفاده شده است یا خیر. علاوه بر این، پژوهش‌های انجام شده جزئیات مربوط به ژن‌های موجود در آزمون GPG را ارائه نمی‌دهد، چهار مطالعه به صراحت بیان نکرده‌اند که داده‌های به دست آمده از ادبیات مربوط به محدوده سنی گزارش شده مطالعه، در حالی که نمره سه مطالعه به طور قابل توجهی با تولید ICER کاهش یافته است. بیش از یک میلیون بدون بحث کافی در مورد پیامدهای این یافته، در حالی که نتیجه‌گیری آنها (یعنی ممکن است مقرون به صرفه باشد) واقعیت را با توجه به سطح WTP در سراسر کشورها نشان نمی‌دهد. توصیف چارچوب QHES و تعداد مقالاتی که هر معیار را پذیرفته‌اند، در پایان بررسی سیستماتیک ما در یک جدول تکمیلی ارائه شده است.

بحث

PGx با توجه به شواهد، توصیه‌های موجود و هزینه‌های نسبتاً کم برای آزمایش ژنتیک، به طور مداوم به عنوان یک درمان استراتژیک حمایتی در زمینه‌های مختلف پزشکی در حال افزایش است. برای بیش از یک دهه، PGx روانپزشکی توجه خاصی را از نظر واکنش به دارو و اجتناب از عوارض جانبی دارویی جلب کرده است. با این حال، صرف نظر از مزایای بالینی، تنها چند مطالعه ارزیابی اقتصادی بر اثبات اینکه آیا PGx روانپزشکی تا به امروز مقرون به صرفه بوده است تمرکز داشته‌اند. این مقالات به پرداخت کنندگان در فرایند تصمیم‌گیری آن‌ها کمک می‌کند.

PGx می‌تواند به روش‌های مختلف در کاهش هزینه‌های مراقبت‌های بهداشتی کمک کند. اول از همه، PGx عوارض جانبی دارویی را کاهش می‌دهد و متقابلاً هزینه‌های مربوط به درمان یا مدیریت این عوارض جانبی دارویی را کاهش می‌دهد. ثانیاً، PGx می‌تواند در

به کاهش بار بیماری، عود و روزهای بستری کمک کند. در یک مطالعه مشاهده‌ای گذشته نگر مشاهده شده توسط Fagerness و همکاران، نویسندگان پایبندی به درمان را با احتمال صرفه جویی در هزینه مقایسه کردند، بنابراین نشان می‌دهد که بیماران که تحت درمان با هدایت ژنوم قرار گرفته‌اند، می‌توانند میزان پایبندی به درمان را به میزان قابل توجهی افزایش دهند. تا آنجا که ما می‌دانیم، این اولین مطالعه‌ای است که با هدف مرور ادبیات موجود برای مطالعات مربوط به ارزیابی اقتصادی GPG در روانپزشکی انجام شده است. نه تنها مرور ادبیات ما دانش موجود در این زمینه را خلاصه می‌کند، بلکه مهمتر از همه، چندین اختلاف در مطالعات موجود را آشکار می‌کند، که می‌تواند در آینده اصلاح شود. توجه به این نکته نیز حائز اهمیت است که طی فرآیند غربالگری کامل مقاله، اطمینان حاصل کردیم که مقالاتی که این معیارهای با کیفیت بالا را داشته باشند برای تجزیه و تحلیل بیشتر باقی می‌مانند. به طور کلی، ما به این نتیجه رسیدیم که ارزیابی بیشتر مقرون به صرفه بودن آزمایش ژنتیکی و آزمایش پیشگیرانه PGx، به منظور اطلاع از سیستم‌های مراقبت‌های بهداشتی که قصد پیاده‌سازی PGx برای بهبود مراقبت‌های بیماری‌های روانی را دارند، ضروری است. این را می‌توان با استفاده از انواع مشابه ارزیابی اقتصادی، مانند تجزیه و تحلیل هزینه و مطلوبیت و کاهش عدم قطعیت در مورد اثربخشی روش‌های درمان دارویی روانپزشکی، به دست آورد. در نهایت، این رویکرد می‌تواند به بازپرداخت مداخلات درمانی تحت هدایت PGx در روانپزشکی کمک کند.

منبع:

<https://www.nature.com/articles/s41397-021-00249-1>

به عنوان مثال، در بررسی سیستماتیک ما، چند مطالعه با عنوان "می‌تواند مقرون به صرفه باشد یا ممکن است مقرون به صرفه باشد" را می‌توان به عنوان یک نتیجه بحث برانگیز مقرون به صرفه مورد بحث در مورد آستانه مقرون به صرفه انتخاب شده مشخص کرد. این امر می‌تواند به دلیل گنجاندن هزینه‌های مستقیم پزشکی یا به دلیل عدم قطعیت در داده‌ها، همانطور که در Sluiter و همکارانش توضیح داده شده است، توضیح داده شود. بنابراین، ارزیابی دقیق و در نظر گرفتن عوامل و پارامترها، که می‌تواند بر خصوصیات درمان تحت هدایت PGx به عنوان مقرون به صرفه تأثیر بگذارد، در اکثر مطالعات ارزیابی اقتصادی ضروری است.

مسئله دیگر این مطالعات دربرگیرنده افق‌های مختلف زمانی است. به عبارت دیگر، افق زمانی انتخاب شده ممکن است بر نتایج بالینی مشاهده شده منعکس شود ولی بر جنبه‌های اقتصادی درمان بیماری بی‌تأثیر باشد، بنابراین ارزیابی اقتصادی نمی‌تواند انجام شود. یک محدودیت اضافی در این واقعیت نهفته است که توصیه‌ها برای جفت‌های خاص ژن-دارویی برای مطالعات مختلف رعایت نشده است، اما روش‌های مختلف دارویی در برخی از مطالعات مورد ارزیابی به هم اضافه شده‌اند، بنابراین اهمیت PGx و ارتباط بالینی آن اغلب دشوار است. علاوه بر این، تعداد مشخصی از داروها از مطالعه حاضر به دست آمده است، که ارتباط PGx برای آن‌ها مشکوک است. به عنوان مثال، اطلاعات کمی از PGx برای کلوزاپین در دسترس است در حالی که بوپروپیون عمدتاً توسط آنزیم CYP2B6 متابولیزه می‌شود و اطلاعات کمی در مورد مفید بودن آزمایش ژنتیک در دسترس است. علاوه بر این، ترانیل سایپرومین و میرتازاپین از جمله ترکیبات دارویی هستند که اطلاعات کمی از PGx برای استفاده بیشتر در دسترس است.

PGx می‌تواند به افزایش پایبندی به درمان کمک کند، زیرا بیماران اغلب تمایلی به پایبندی به درمان ندارند در صورتی که این روش موثر نباشد و یا بدتر از آن با عوارض جانبی همراه باشد، که *nocebo* (تأثیر مضر بر سلامت ناشی از عوامل روانی یا روانی مانند انتظارات منفی از درمان یا پیش‌آگهی) نامیده می‌شود. از مطالعات حاضر می‌توان نتیجه گرفت که آزمایش PGx می‌تواند هزینه‌ها را با افزایش پایبندی به درمان کاهش دهد، که می‌تواند

Real Time PCR Instrument

Made by Agilent USA

4 channels with the ability to upgrade to 6 channels

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

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

For more information contact us

+ 98(21)88985291-3



This Number articles

Personalized medicine: Stem cells in colorectal cancer treatment	6
Study of pharmacogenomic information in FDA-approved drug labeling to facilitate application of precision medicine	18
Application of Precision Medicine in Neurodegenerative Diseases.....	30
Rates of genetic testing in patients prescribed drugs with pharmacogenomic information in FDA-approved labeling	42
Economic evaluation in psychiatric pharmacogenomics: a systematic review	52



Magazine Owner: AmitisGen Med TECH Group

Responsible Director: Dr.Rahele Halabian

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 / 3rd year / No.8 / 150000 Rials / 2021 Summer ISSN 2676-7236



Your Genome Affects The Way You Respond to Drugs.

