نشریه فارماکوژنومیک و فناوری‌های امیکس

فصلنامه پزشکی/ سال سوم/ شماره هفتم/ قیمت: ۱۵۰۰۰۰ ریال/ بهار ۱۴۰۰- شماره شاپا ۷۲۲۶-۲۶۷۶

ژنوم شما بر نحوه پاسختان به داروها مؤثر است.

صاحب امتیاز:
شرکت دانش بنیان گروه توسعه فناوری پزشکی آمیتیس ژن

مدیر مسئول: دکتر راحله حلبیان

سردبیر: مهندس سیده نیره مصلحی

مدیر اجرایی و طراح : فاطمه محمدی پور

طراح : فاطمه محمدی پور

صفحه آرا: فریبا دولت‌آبادی

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: ۸۸۹۸۵۲۹۳(۰۲۱)
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
فارماکوژنتیک در روانپزشکی: به روزرسانی در کاربرد بالینی ۶
تأثیر تحقیقات فارماکوژنومیک در ایجاد دارو ۱۴
فارماکوژنومیکس بارداری ۲۲
فارماکوژنتیک سرطان ۳۰
داروی شخصی در دیابت: نقش "omics" و نشانگرهای زیستی ۳۸

سخن مدیرمسئول

دکتر راحله حلبیان
مدیر مسئول

تکنولوژی های جدید و اســـتفاده از علوم امیکس، توسعه پزشـــکی فردی را تسهیل نموده است و نقش بسزایی را در این زمینه ایفا نموده‌اند. از ســـوی دیگر استفاده از امیکس در توسعه فناوری فارماکوژنتیک می‌تواند به عنوان دریچه نوین در هدفمند ســـازی درمان و تشـــخیص مطرح باشد. روش‌های نوین علم ژنتیک این امکان را به محققان داده تا تغییرات تک نوکلئوتیدی ژن‌ها، را تشخیص و مورد ارزیابی قرار دهند. امیکس‌ها به جای تجزیه و تحلیل تک تک اجزای یک ارگانیسم از طریق روش‌های معمول بیوشیمیایی، مانند عملکرد یک ژن، پروتئین و یا واکنش بیوشیمیایی آن به بررسی همه اجزا و اثـــرات متقابل آن هـــا روی یکدیگر در یک مکان می‌پردازند. در دو دهه گذشـــته، فن‌آوری‌های امیکس تقریباً در همه جنبه‌های تحقیقات بالینی و دارویی، از جمله کشـــف نشانگر زیستی، کشف هدف دارو، ارزیابی اثربخشی، ارزیابی ایمنی، مکانیسم عمل دارو و پزشکی شخصی به عنوان ابزارهای کارآمد و قدرتمند مورد استفاده قرار گرفته‌اند. همچنین استفاده از دانش فارماکوژنتیک می‌تواند ما را در تهیه و توســـعه داروها با اثربخشی بیشتر و به دور از صدمات بالینی، جلوگیری از آزمـــون و خطا در تجویز دارو و همچنین کاهش هزینه‌های تحقیقاتی در تولید دارو یاری دهد. هر چند چهارچوب قانونی برای اســـتفاده از این آزمون‌ها در کشـــورهای در حال توسعه باید مشخص شـــود، در عین حال استفاده از این فناوری در کشـــورهای در حال توســـعه نه تنها باید برای برطرف ساختن چالش‌های پزشـــکی مرتبط با آن جامعه مورد استفاده قرار گیـــرد، بلکه باید در عین حال موازین حقوقی برای جلوگیری از سوءاســـتفاده از عدم وجود قوانین را به چالش‌های خود اضافه کند. با توجه به مباحث ذکر شده، سرمایه‌گذاری در خصوص تحقیقات و کاربرد این فناوری اهمیت بسیار دارد.

هدف این نشـــریه معرفی و پیشـــرفت‌های موجود در فن‌آوری‌هـــای امیکس‌هایی مانند ژنومیکس، ترنســـکریپتومیکس، پروتئومیکس و متابولومیکس و کاربرد و چشـــم‌انداز پیش روی کاربردهای علوم امیکس در تحقیقات بالینی، دارویی، به ویژه در زمینه‌های کشـــف اهداف دارویی، نشانگرهای زیستی بیماری‌ها و پزشکی شخصی می‌باشد. بنابراین جهت توسعه و به اشـــتراک گذاری این مباحث نشریه از یافته‌های ارزشمند محققین، دانشجویان و اساتید بزرگوار در حوزه‌های مذکور استقبال نموده و پذیرای تحقیقات موثر در این حیطه‌ها می‌باشد.

در نهایت از همه اساتید و محققین که در این زمینه نشریه را همراهی نمودند کمال تشکر را داریم.

سخن سردبیر

مهندس نیره مصلحی
سردبیر

مایه دلگرمی است که شماره هفتم نشریه فارماکوژنومیک و فناوری‌های امیکس را در بهار سال ۱۴۰۰ تقدیم علاقه مندان و پژوهشـــگران این حوزه از علم پزشـــکی می‌کنیم . امروزه آزمون‌های مختلف فارماکوژنتیک بالینی طراحی به کار گرفته می‌شود. نخســین کاربرد بالینی پروفایل کردن ژنتیکی در حوزه فارماکوژنتیک است که به فارماکوژنومیک اشاره دارد. در فارماکوژنومیک، اطلاعات ژنومی برای بررســی پاسخ فردی به دارو اســتفاده می‌شود. هنگامی که یک نوع واریانت ژنی با یک پاســخ دارویی خاص در بیمار ارتباط دارد، امکان تصمیم‌گیری بالینی در زمینه انتخاب مقدار و یا نوع دارو براســاس ژنتیک وجود دارد. دانشــمندان واریانت‌های ژنی موثر در پاسخ‌های فردی به یک داروی خاص را آن گونه تعیین می‌کنند که واریانت‌های مرتبط را تعیین می‌کنند: با شناسایی جایگاه‌های ژنتیکی مرتبط با واکنش‌های شناخته شده دارو و سپس آزمون افرادی که پاسخ آنها ناشناخته است. روش‌های جدید شناسایی این جایگاه‌ها شامل آنالیز چندگانه و پروفایل کردن چند شــکلی نوکلئوتیدی کل ژنوم (SNP) اســت، این روش‌ها به منظور کشف و توسعه دارو مورد استفاده قرار می‌گیرند. پژوهشگران در هنگام مطالعه پاسخ دارویی افراد، بر دو عامل اصلی تاکید دارند: -۱ مقدار داروی مورد نیاز و -۲ چه مقدار ســلول‌های هدف مانند بافت قلب یا عصب به خوبی به این دارو پاســخ می‌دهند. اصطلاحات علمی که برای این دو به کار می‌رود، فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک است که هردو از ملاحظات مهم در زمینه فارماکوژنومیک هستند.

درمقالات این شــماره نشــریه بــه این مفاهیم حوزه فارماکوژنتیک پرداخته شــده اســت همچنیــن مقالاتی در زمینه فارماکوژنتیک در حوزه روانپزشــکی، سرطان، بارداری و دیابت منتشر گردیده است. امید است این مجموعه مورد توجه و استفاده پژوهشگران و محققان قرار گیرد.

فارماکوژنتیک در روانپزشکی: به روزرسانی در کاربرد بالینی

نفیسه پورحسن[1]

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

مقدمه

در مورد آزمایش DNA برای استفاده در درمان دارویی، ژنوتیپ‌های CYP2D6 و CYP2C19 برای بهینه‌سازی درمان دارویی در روانپزشکی یک نقطه کانونی بوده است. بیماری روانی یک مسئله مهم در سلامتی است و تأثیر فردی و اقتصادی-اجتماعی زیادی دارد. در سال ۲۰۱۰، هزینه‌های اختلالات روانی در ایالات متحده ۲.۵ میلیارد دلار بود و انتظار می‌رود این موارد به میزان قابل توجهی افزایش یابد. میزان پاسخ به درمان ضد افسردگی اولیه تنها ٪۴۹.۶ بود و یک بررسی سیستماتیک نشان داده است که میزان احتمال خودکشی در افرادی که به یک یا چند روش درمانی پاسخ نمی‌دهند حدود ٪۱۵ است این میزان در افراد مبتلا به افسردگی بدون مقاومت درمانی ٪۶ و حدود ٪۱ در جمعیت عمومی است. هزینه‌های مدیریت بیماران مقاوم به درمان ۱۰،۰۰۰ دلار در سال برای یک بیمار بیشتر از دیگر بیماران است. در حال حاضر بیش از ۲۰۰ دارو برای درمان بیماران اعصاب و روان در دسترس است. عوارض جانبی و عدم اثر بخشی در استفاده از این داروها اختلال ایجاد می‌کند و رضایت از نتایج در درمان را کاهش می‌دهد. فقط ٪۳۰ از بیماران مبتلا به اختلال افسردگی حاد (MDD)، اختلال دو قطبی (BD) و اسکیزوفرنی با دارو مطابقت دارند و به بهبودی کامل و پایدار می‌رسند، در حالی که ۳۰-٪۵۰ بیماران MDD به اولین داروی ضد افسردگی خود پاسخ نمی‌دهند. میزان بهبودی برای SSRI تنها ٪۳۷ است. در مورد عوارض جانبی، هر ساله ۲۵۰۰۰ بیمار در ایالات متحده به علت عوارض جانبی ناشی از افسردگی به بخش اورژانس مراجعه می‌کنند. یک عامل مهم تعیین کننده در اثرات جانبی و عدم اثر بخشی، رابطه بین دوز

و نوع مصرف دارو است. از نظارت دارویی درمانی می‌توان برای هدایت درمان ضد افسردگی استفاده کرد. بیشتر داروهای ضد افسردگی و روان‌پریشی توسط آنزیم‌های CYP2D6، CYP2C19 و CYP3A4 در کبد متابولیزه می‌شوند. به دلیل رابطه قوی بین وریته‌های ژنتیکی و فعالیت آنزیمی، آنالیز CYP2D6 و CYP2C19 تمرکز اولیه استفاده بالینی از فارماوژنتیک در روانپزشکی بوده است. خلاصه‌ای از رابطه بین ژنوتیپ‌های CYP2D6 و CYP2C19 دوز تنظیم شده در سال ۲۰۱۳ منتشر شد. چندین دستورالعمل انتخاب دوز مبتنی بر شواهد برای استفاده از فارماکوژنتیک برای داروهای ضد افسردگی / روان‌پریشی منتشر شده است. این خلاصه کوتاه آخرین تحولات فارماکوژنتیک برای روانپزشکی را بیان می‌کند و برخی از چالش‌هایی را که به زودی با آن روبرو می‌شویم را مورد بحث قرار می‌دهد.

آزمایشات آینده نگر بالینی کنترل شده تصادفی برای داروهای ضد افسردگی:

وجود رابطه بین ژنوتیپ و فعالیت آنزیمی، و همچنین رابطه بین ژنوتیپ و غلظت پلاسما یک دارو بر روی یک دوز خاص، قطعی است. با این حال، یک بحث عمده که مانع استفاده از دستورالعمل‌های بالینی است، شواهدی برای بهبود نتایج بالینی است.

یکی از اولین مطالعات مربوط به مزایای بالینی استفاده از اطلاعات فارماکوژنتیک برای راهنمایی درمان دارویی نشان می‌دهد پاسخ به دارو پس از هشت هفته در بیماران مبتلا به افسردگی که به اطلاعات ژنتیکی آنها درمورد SLC6A4، CYP2C19، CYP2D6 و HTR2A توجه شده بود افزایش قابل توجهی نسبت به درمان استاندارد داشت. در متاآنالیزی که اخیراً انجام شده است، این یافته‌های اولیه تأیید شده است: در مجموع ۱۷۳۷ نفر، بیمارانی که تحت درمان با توجه به فارماکوژنتیکشان (۸۸۷ نفر=n) قرار داشتند، در مقایسه با بیمارانی که تحت درمان معمول قرار داشتند، ۷۱/۱ برابر بیشتر در معرض بهبودی علائم بودند (p =۰.۰۰۵). این متاآنالیز با در نظر گرفتن پنج کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل شده در زمینه بهبود علائم افسردگی انجام شده است. در یک مطالعه‌ی دیگر بر روی ۲۰۶۶ بیمار، CYP2C19 UMs و CYP2C19 PM بیشتر مستعد تغییر اسکیتالوپرام به داروی دیگر بودند. این مطالعات نشان دهنده اهمیت بالای استفاده از ژنتیک در هدایت درمان ضد افسردگی است. با این حال، باید این نکته مهم حائز توجه است که نتایج منفی نیز منتشر شده است. یک بررسی اجمالی از مطالعات مثبت و منفی در یک مرور سیستماتیک اخیر خلاصه شده است، و ۱۶ مطالعه منتشر شده بین سالهای ۲۰۱۳ و ۲۰۱۸ را تجزیه و تحلیل کرده است. برخی از توضیحات ذکر شده در مورد عدم وجود ارتباطات مثبت عبارتند از: مطالعات غیر تصادفی و کم قدرت، زمان اندازه‌گیری نقطه نهایی بررسی شده، استفاده همزمان از داروهای گیاهی، حذف ناموجه بیماران از مطالعه، تمرکز بر گروه‌های قومی خاص، یا فارماکوکینتیک پیچیده‌تر در رابطه با نتیجه بالینی (به عنوان مثال، متابولیسم ونلافاکسین).

گذشته نگر، مطالعه کوهورت گذشته نگر تأییدی برای آنتی سایکوتیک ها:

یک مطالعه در مورد آریپیپرازول و ریسپریدون با استفاده از داده‌های سال ۲۰۰۵ تا ۲۰۱۸ از بیمارستان Diakonhjemmet، اسلو، نروژ، نشان داد که، بدون دانش قبلی از ژنوتیپ CYP2D6 در زمان درمان، پزشکان دوز روزانه ریسپریدون را برای متابولیسم‌های ضعیف CYP2D6 به طور متوسط کاهش می‌دهند

یک مطالعه اخیر در مورد aripiprazole و risperidone (هر دو دارو سوبسترای CYP2D6) با استفاده از داده‌های ۲۰۰۵ تا ۲۰۱۸ از بیمارستان Diakonhjemmet، اسلو نروژ، نشان داد که بدون دانش قبلی از ژنوتیپ CYP2D6 در زمان درمان، پزشکان دوز روزانه risperidone را برای متابولیسم ضعیف CYP2D6 به طور متوسط ۱۹٪ (p = ۰.۰۱) و برای aripiprazole حدود ۱۵٪ (p = ۰.۰۳۳) کاهش دادند. کاهش دوز برآورد شده براساس وضعیت فارماکوژنتیک بیماران به ترتیب ۴۰ و ۳۵٪ بوده است. تعداد زیاد بیماران (۷۲۵ بیمار تحت درمان با risperidone و ۸۹۰ بیمار تحت درمان با aripiprazole) باعث می‌شود که این یکی از بزرگترین مطالعات در این زمینه باشد. تغییر دارو از risperidone به داروی ضد روان پریشی دیگر در متابولیسم‌های فوق سریع CYP2D6 نسبت به متابولیسم‌های ضعیف CYP2D6 به طور قابل توجهی بالاتر بود. این مسئله نشان می‌دهد حداقل برای risperidone، وضعیت ژنوتیپ CYP2D6 تأثیر بالینی دارد.

PharmGKB، CPIC، FDA و DPWG

ترجمه شواهد منتشر شده در زمینه فارماکوژنتیک به اقدامات بالینی جنبه مهمی است که برای اجرای موفقیت آمیز مورد نیاز است. هم کارگروه فارماکوژنتیک هلند (DPWG) و هم کنسرسیوم پیاده‌سازی فارماکوژنتیک بالینی (CPIC) از بازبینی کامل ادبیات توسط ترکیب متخصصان به روشی شفاف استفاده می‌کنند. DPWG اکنون برای ۹۴ دارو و CPIC برای ۵۴ دارو توصیه دوز دارد. DPWG توصیه‌های دوز مبتنی بر شواهد در ژنوتیپ‌های CYP2D6 و CYP2C19 را برای داروهای ضد افسردگی و روان پریشی در سال ۲۰۰۸ منتشر کرد و در سال ۲۰۱۱ بروزرسانی کرد. این توصیه‌ها در حال حاضر در هلند توسط همه داروسازان برای مشاوره به بیماران و پزشکان در مورد انتخاب دارو و دوز دارو استفاده می‌شود. کنسرسیوم اجرای فارماکوژنتیک بالینی راهنمایی را برای استفاده از اطلاعات ژنتیکی در دارو درمانی برای روانپزشکی منتشر کرد. اطلاعات مربوط به آنزیم‌های درگیر در متابولیسم دارو نیز در برچسب داروی بیش از ۱۶۰ دارو موجود است، اما معمولاً توصیه‌های شامل دوز خاصی نمی‌شود. با این حال، باید تأکید کرد که توصیه‌های مربوط به دوز درمانی بر اساس ژنوتیپ همیشه بین گروه‌های مختلف متخصص یکسان نیست و برای برخی از داروها تا حد زیادی با یکدیگر متفاوت است. علاوه بر این، اجرای اطلاعات فارماکوژنتیکی در مشخصه محصول فقط در حدود ۵۰٪ موارد یافت می‌شود.

وب سایت PharmGKB در حال حاضر حاوی اطلاعات زیادی مربوط به فارماکوژنتیک است و تفسیر برچسب دارویی ۷۵۳ دارو، تفسیر ۱۵۴ راهنمای بالینی، سازماندهی ۱۴۹ مسیر و تفسیر ۷۰۰ دارو را پوشش می‌دهد. در سال ۲۰۱۸، FDA یک ابلاغیه‌ایمنی را منتشر کرد که نشان دهنده‌ی فقدان شواهد بالینی در مورد استفاده از فارماکوژنتیک است و به طور خاص‌تر استفاده از فارماکوژنتیک برای داروهای ضد افسردگی را نشان می‌دهد. این ابلاغیه، اختلاف نظر در مورد قضاوت درباره شواهد منتشر شده را برجسته می‌کند، همانطور که در دیدگاه اخیر در مورد فارمکوژنتیک ضد افسردگی بیان شده است. برای ایجاد شفافیت، FDA در سال ۲۰۲۰ جدول انجمن‌های فارماکوژنتیک را منتشر کرد و سه دسته مختلف را از هم تفکیک کرد: (الف) انجمن‌های فارماکوژنتیک که داده‌ها از آنها توصیه‌های مدیریت درمانی را پشتیبانی می‌کنند، (ب) انجمن‌های فارماکوژنتیک که داده‌ها آنها نشان دهنده تأثیر بالقوه بر ایمنی یا پاسخ است و (ج) انجمن‌های فارماکوژنتیک که داده‌ها آنها پوشش دهنده‌ی تأثیر بالقوه بر خواص فارماکوکینتیک را نشان می‌دهند. با مقایسه این لیست با دستورالعمل‌های CPIC و توصیه‌های DPWG، همه داروها در لیست FDA وجود ندارند. همچنین، در این جدول می‌توان مشاهده کرد که برای کدام یک از جفت‌های ژن / دارو در عمل پیشنهادی توافق وجود دارد

و در کجا اختلاف نظر وجود دارد. با مقایسه این لیست با دستورالعمل‌های CPIC و توصیه‌های DPWG، میتوان متوجه شد که همه داروها در لیست FDA وجود ندارند. اگرچه جدول FDA در تشخیص اینکه چه داروهایی می‌توانند از آزمایش فارماکوژنتیک بهره مند شوند مفید است، اما همچنین دستیابی به هدایت یکنواخت، حتی در FDA نیز مشکلاتی را نشان می‌دهد. به نظر می‌رسد بیانیه FDA در سال ۲۰۱۸ مبنی بر اینکه "رابطه بین تغییرات DNA و اثربخشی داروهای ضد افسردگی هرگز ثابت نشده است" یک تناقض مستقیم از آزمایش‌های بالینی کنترل شده تصادفی روی داروهای ضد افسردگی است که قبلاً در این مقاله ذکر شد. همچنین، یادداشت FDA مبنی بر اینکه "رابطه بین ژنوتیپ CYP2C19 و پاسخ دارو به escitalopram و sertraline ثابت نشده است، و این رابطه در برچسب گذاری مورد تأیید FDA از دارو توصیف نشده است" به نظر می‌رسد با برچسب محصول FDA برای escitalopram که ذکر می‌کند "قرار گرفتن در معرض بیش از حد دوز ۳۰ میلی گرمی درمانی مشابه غلظت حالت پایدار است که در متابولیسم‌های ضعیف CYP2C19 به دنبال دوز درمانی ۲۰ میلی گرم رخ میدهد" در تضاد است. همچنین، برای sertraline، که در جدول FDA ذکر نشده است، شواهد علمی قابل توجهی وجود دارد که نشان می‌دهد متابولیسم‌های ضعیف CYP2C19 در معرض دارو تقریباً سه برابر بیشتر از متابولیزه‌های طبیعی هستند. در واقع، سطح ضد افسردگی‌های پلاسما با نتایج بالینی همراه است و وریته‌های ژنتیکی فارماکوکینتیک یک اثر بالینی مرتبط را نشان داد. CPIC و DPWG توصیه‌های دوز را بر اساس مقالات مربوط به sertraline و CYP2C19 PM تنظیم کرده‌اند. همچنین جالب است که برای tetrabenazine، که طبق FDA برای آن آزمایش ژنتیکی لازم است، نه تفسیر PharmGKB و نه دستورالعمل CPIC یا DPWG در دسترس نیست. روشن است که حوزه بالینی از ابزارهای پشتیبانی تصمیم‌گیری بالینی، مانند، GeneSight، نرم افزار ترجمه، Corriel، OneOme، PillCheck و Abomics بهره مند می‌شود.

با این حال، باید مشـخص باشد که این توصیه‌های دوز از کدام دسـتورالعمل‌ها و تفسـیرها برای جلوگیری از درگیری در توصیه‌های دوز اسـتفاده می‌شود. هماهنگی تا حد زیادی به این زمینه کمک می‌کند.

مقرون به صرفه بودن آزمایش دارویی

یکـی از جنبه مهم اسـتفاده از فارماکوژنتیک (علاوه بر کمک به بیماران برای رسیدن سریعتر به غلظت داروهای درمانـی) هزینه‌های مرتبط با این روش اسـت. یکی از چالش‌ها این است که قیمت گذاری هزینه‌های مراقبت‌های بهداشـتی و همچنین آزمایش‌هـای فارماکوژنتیک بین آزمایشـگاه‌ها و در کشـورهای مختلف متفاوت اسـت. همانطـور که بحث شـد، این باعث ایجـاد گزارش‌های متناقض می‌شـود. مقاله‌ای که اخیرا منتشـر شده و به صرفه جویـی در هزینه آزمایش‌های فارماکوژنتیک برای افسردگی در یک محیط بالینی در دنیای واقعی پرداخته است، با فرض هزینه آزمایش ۲۰۰۰ دلار (پانل ژنوتیکس NeuroID با ۱۰ ژن) صرفه جویی سـالیانه ۳، ۹۶۲ دلار را برای هر بیمار محاسبه کرده است. محققان با استفاده از یـک پانل آزمایش PGx (با هزینه‌ی ۲۰۰۰ دلار) پس انداز ۳، ۶۴۷ دلار برای هر بیمار محاسـبه کردند. برای مقایسـه، هزینه ژنوتایپینگ CYP2D6 / CYP2C19 در هلند بین ۱۰۰ تا ۳۰۰ یورو است، بنابراین در مقایسه با مطالعه ایالات متحده هزینه‌ها بسیار کمتر است. بنابراین این تصور وجود دارد کـه آزمایش فارماکوژنتیک از نظر اقتصادی نیز بسـیار سودمند اسـت. کشورهای در حال توسـعه می‌توانند از دانش به دسـت آمده از کشورهای پیشرفته بهره مند شـوند و از این طریق فارماکوژنتیک را در سیسـتم مراقبت‌های بهداشتی خود پیاده کنند و از واکنش‌هـای جانبی دارو و هزینه‌هـای مربوط به آن جلوگیری شـود. همچنین باید توجه داشت که یک بار انجـام ژنوتایپینگ در طول عمر می‌توانـد برای تمامی اهداف دارویی مرتبط استفاده شود. با این حال هزینه‌ها، تدارکات و دانش در مـورد وریته‌های خاصی که در این کشـورها وجود دارد چالش‌هایی هستند که باید برطرف شوند. پتانسـیل اجرای فارماکوژنتیک در کشورهای در حال توسعه در چندین نشریه منعکس شده است.

به طور کلی، ممکن است داشتن یک تذکره DNA برای تجویـز دارو برای هر بیمار با توجه به پلی مورفیسـم‌ها به صورتی که تحت پوشـش بیمه باشد روش مقرون به صرفه‌تری باشـد. این امر می‌تواند مزیـت آزمایش‌های فارماکوژنتیـک را افزایش دهد و باعث می‌شـود که نه تنها در روانپزشـکی بلکه در هر زمینـه بالینی جداگانه نگران اثربخشی هزینه نباشد. در حقیقت، آزمایش بالینی بزرگـی در اروپا PGx7 در همه جا در حال بررسـی این روش اسـت، هم بر مزایای پزشـکی و هم بر مقرون به صرفه بودن نظارت دارد. انتظار می‌رود نتیجه این مطالعه در سال ۲۰۲۰/۲۰۲۱ منتشر شود.

چالش‌های ژنوتایپینگ

در محیط آزمایشگاهی، توصیه می‌شود که فقط آزمایشاتی انجام شود که از نظر بالینی قابل انجام باشند. برای روانپزشکی، این برای CYP2D6 و CYP2C19 صدق می‌کند. حوزه ژنوتایپینگ مشخص کرده است که کدام یک از وریته‌های ژن‌ها باید مورد بررسی قرار گیرند، زیرا قابلیت اطمینان فنوتیپ پیش بینی شده "متابولیزه کننده طبیعی" به تعداد وریته‌های بررسی شده بستگی دارد. هرچه وریته‌های بیشتری آنالیز شود امکان پیش بینی "متابولیز طبیعی" قویتر خواهد بود. اگرچه توافق قابل توجهی در این مورد وجود دارد، هر آزمایشگاه ممکن است وریته‌های اضافی خاص خود را مورد آنالیز قرار دهد، این معمولاً بستگی به پلت فرم ژنوتایپینگ مورد استفاده دارد. بنابراین مهم است که هر آزمایشگاه گزارش دهد که کدام SNPها بررسی شده‌اند. استفاده بالینی از فارماکوژنتیک ممکن است از اجماع در مورد اینکه کدام یک از وریته‌ها باید بررسی شود بهره مند شود. در سال ۲۰۱۸، آسیب‌شناسی مولکولی آمریکا (AMP) یک راهنما برای آزمایش CYP2C19 منتشر کرد، که به عنوان ردیف یک آلل‌های مختلف CYP2C19 ۲*، ۳* و ۱۷* و به عنوان ردیف دو آلل‌های CYP2C19*4A-*4B, *5, *6, *7, *8, *9, *10 و ۳۵* معرفی شد. آلل‌های نوع ۱ به عنوان موارد زیر تعریف شدند: (۱) تغییر مشخصه فعالیت CYP2C19 که نشان داده شده است در پاسخ به دارو تاثیر دارد و وریته‌ی عملکردی برای آن شناخته شده است، (۲) فرکانس‌های جزئی آلل قابل توجه در جمعیت بیمار و (۳) مواد مرجع موجود. آلل‌های ردیف ۲ به عنوان آلل‌هایی تعریف می‌شوند که حداقل یک معیار را داشته باشند، اما همه معیارهای ورود به ردیف ۱ را ندارند و برای پانل‌های ژنوتایپینگ بالینی منبسط شده اختیاری در نظر گرفته می‌شوند. اینها شامل وریته‌ها ی آللهای دارای عملکرد طبیعی، آللهای با فرکانس پایین و آللها بدون مواد مرجع موجود هستند. در توصیه‌های آنها، تفاوت در فراوانی آلل در جمعیت‌های مختلف در نظر گرفته شده است. ابتکار مشابه AMP در حال حاضر برای ژنوتیپ CYP2D6 در حال انجام است، اما هنوز منتشر نشده است. در مقاله اخیر، پیشنهاد شده است که علاوه بر CYP2C19 و CYP2D6، انواع ژن CYP2C9 (برای فنی توئین) و HLA-A / HLA-B باید برای "حداقل پنل آزمایش ژنتیکی مبتنی بر شواهد" در نظر گرفته شود.

مسئله‌ی مهم تبدیل SNPها به آلل‌های مختلف با استفاده از انتساب آلل‌های ستاره‌ای است، با * ۱ به عنوان یک مقدار پیش فرض، آنزیم فعال را رمزگذاری می‌کند. در حال حاضر ۱۳۱ وریته برای آلل CYP2D6 وجود دارد که می‌توان آنها را به وریته فعال، کاهش یافته و غیرفعال تقسیم کرد. اگرچه پلی مورفیسم‌های تأثیرگذار بر mRNA یا بیان پروتئین از چنین دسته بندی کلی پیروی می‌کنند، مهم است که به خاطر داشته باشیم که وریته‌ی خاصی که باعث جایگزینی اسیدهای آمینه می‌شوند نیز ممکن است باعث تغییراتی در فعالیت آنزیم‌های وابسته به بستر شوند. یک روش برای تنظیم دقیق فنوتیپ‌های پیش بینی شده، تخصیص نمره فعالیت (AS) است، با مقادیر ۰ برای آلل‌های غیر عملکردی، ۰.۲۵، ۰.۵ و ۰.۷۵ برای آلل‌های کاهش فعالیت تا ۱.۰ برای آلل‌های فعال. نمره کل نشان می‌دهد که آیا یک فرد متابولیزه ضعیف است (AS = ۰)، متابولیسم میانی (AS = ۰.۲۵ تا ۱.۲۵)، متابولیزه نرمال (AS = ۱.۵-۲.۲۵) یا متابولیزه فوق سریع (AS> ۲.۲۵).

در اینجا چالش این است که آیا باید این تبدیل به PM، IM، NM و UM حفظ شود یا خیر، زیرا درجه اطلاعات را پایین می‌آورد. با این حال، پزشکان ممکن است عادت به کار با این گروه‌های فنوتیپ داشته باشند. بنابراین، باید دید آیا سیستم AS در عمل بالینی معمول پذیرفته می‌شود یا خیر. علاوه بر این، باید در نظر داشت که بیشتر وریته‌ها با آنالیز SNP شناسایی می‌شوند، و این آنالیز بر روی وریته‌های متداول توصیف شده در مقالات متمرکز است. تعیین توالی نسل بعدی (NGS) برای آنالیز آلل‌های CYP در جزئیات، همچنین شناسایی وریته‌هایی که هنوز شناخته نشده مفید خواهد بود. با این حال، به نظر می‌رسد لوکوس CYP2D6 به دلیل همسانی بالا با شبه ژن‌های CYP2D7 و CYP2D8 برای آنالیز پیچیده باشد. محققان در مورد ارزش NGS گزارش دادند و اکنون با موفقیت برای CYP2D6 نیز مورد استفاده قرار گرفته و بر ارزش وریته‌های نادر تأکید می‌کنند. البته این یک چالش دیگر است، به عنوان یک ارتباط بالینی به وریته‌های نادر شناسایی شده است که قبلا مشخص نشده است. شواهد اخیر نشان می‌دهد که

ابزارهای بیوانفورماتیک ممکن است با موفقیت در NGS استفاده شوند. برنامه‌های خاصی که می‌توان برای این منظور استفاده کرد، Aldy، Astrolable و Stargazer است. ارزش NGS این است که به این وسیله وریته‌های کمیاب نیز قابل تشخیص است. با این حال، یک اشکال می‌تواند این باشد که در یک شرایط بالینی، نمی‌توان یک واریانت را به یک فنوتیپ پیش بینی شده خاص اختصاص داد، که از نظر پزشک اقدامات را پیچیده می‌کند. چالش دیگر برای CYP2D6 وقوع حذف ژن‌ها، ضرب‌ها و آلل‌های ترکیبی CYP2D6/7 است که به طور عالی در یک بررسی اخیر PharmVar در CYP2D6 ثبت شده است. تغییر تعداد کپی در CYP2D6 را می‌توان با استفاده از روشهای CNV بررسی قدرت سیگنال در اگزون ۹ یا با تجزیه و تحلیل محصولات PCR خاص، همانطور که توسط XL-PCR انجام شده است (به عنوان مثال، اتوگنومیکس یا لومینکس) بررسی کرد. رویکردهای استفاده از دو پروب برای CNV، مانند اینترون ۲ و اگزون ۹، یا رویکرد VeriDose با استفاده از ۱۳ کاوشگر CYP2D6 می‌تواند برای به دست آوردن اطلاعات دقیق در مورد وجود آلل‌های ترکیبی مفید باشد. پیچیدگی‌های فنی ژنوتیپ CYP2D6 نیاز به هماهنگی را برجسته می‌کند.

چشم انداز

هماهنگ‌سازی ژنوتایپینگ چالش برانگیز است، زیرا سیستم عامل‌های مختلفی مورد استفاده قرار می‌گیرند، اما واضح است که باید از روش‌هایی استفاده شود که حداقل شامل آلل‌های AMP ردیف ۱ و ۲ باشد که می‌توانند آللهای ترکیبی را تشخیص دهند و این مورد تایید FDA / CE-IVD است. سپس با نرم افزار پشتیبانی از تصمیم‌گیری بالینی برای تبدیل ژنوتیپ به یک توصیه خاص برای ترکیب داروها برای کمک به پزشکان در هدف‌گیری بهتر روش‌های درمانی خود ترکیب شد. البته، فارماکوژنتیک را می‌توان از ژنوتیپ‌های CYP2D6 و CYP2C19 به ژن‌های دیگر، آنزیم‌های رمزگذار، گیرنده‌ها، ناقلین دارو یا سایر مولکول‌های پایین دست گسترش داد. از این نظر، هنوز چیزهای زیادی برای کشف وجود دارد، با چالش اینکه ببینید کدام ژن‌ها به طور قابل توجهی نتیجه درمانی را بهبود می‌بخشند. اجرای ژنوتیپ CYP2D6/ CYP2D19 در روانپزشکی، به نظر ما، اولین گام مهم در این امر است.

منبع:

https: //www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7518035/

مرکز شتابدهی و نوآوری رایاژن

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

خدمات تخصصی

مشاوره های تخصصی

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

خدمات آموزشی و مربیگری

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

معرفی فضاها و خدمات

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

سرمایه گذاری

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

اشتیاق، خلاقیت و مقاومت،
اساسی ترین مهارت ها در کسب و کار هستند.
اگر این ها را دارید، برای فتح قله آماده هستید.

با ما در ارتباط باشید
www.RayaaGen.ir
RayaGen_Accelerator
RayaGen_Accelerator

تأثیر تحقیقات فارماکوژنومیک در ایجاد دارو

نیوشا دهرویه[1]

۱-کارشناسی ژنتیک، دانشگاه آزاد، تهران، ایران

پژوهشگر مرکز تحقیقات پزشکی شخصی آمیتیس ژن

مقدمه

در قرن بیست و یکم، علوم و فناوری‌های نوظهور حوزه ژنوم در حال تغییر الگوی تحقیق در مورد کشف دارو و روند توسعه هستند و استراتژی‌های مراقبت پزشکی از بیماران را بهبود می‌بخشند. تفاوت در پاسخ به داروها اغلب در بین اعضای یک جمعیت بیشتر از آن است که در یک فرد یا بین دوقلوهای همسان باشد. وجود تفاوت‌های زیاد جمعیت با تنوع اندک در بیماری، با ایده وراثت ژنتیکی به عنوان تعیین کننده پاسخ دارو سازگار است.

پروژه‌های ژنوم انسان و HapMap دریچه‌ای برای نسل جدیدی از ابزارهای تشخیصی با هدف شناسایی و توصیف تنوع انسانی باز کرده است. به طور خاص، آنها منبع بزرگی از پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی (SNP) را فراهم کرده‌اند که بسیاری از تغییرات بین افراد مختلف و گروه‌های قومی مختلف را توضیح می‌دهد. شواهد جمع آوری شده به خوبی نشان می‌دهد که پلی مورفیسم‌های ژنتیکی در آنزیم‌های متابولیزه کننده دارو، ناقل‌ها، گیرنده‌ها و سایر اهداف دارویی به تفاوت بین افراد در اثربخشی و سمیت بسیاری از داروها کمک می‌کند.

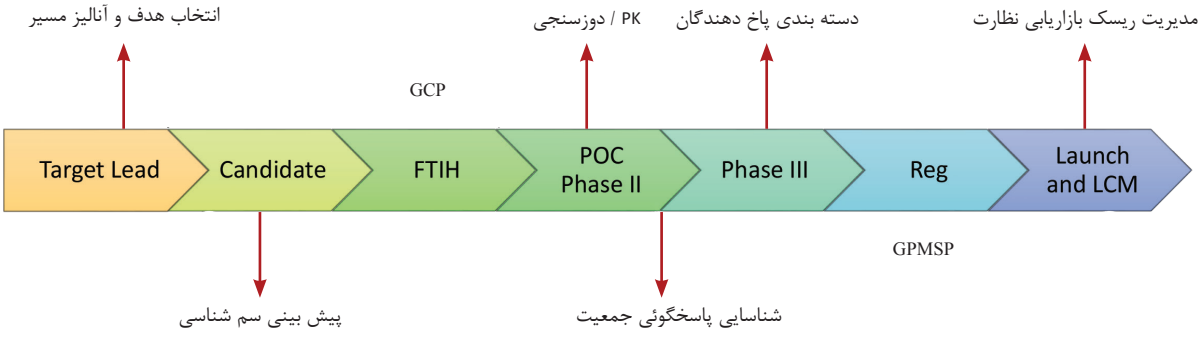
در حال حاضر، PGx به طور گسترده‌ای به مطالعه تغییرات خصوصیات DNA و RNA مربوط به پاسخ دارو اشاره می‌کند. فارماکوژنومیک (PGx) در بیشتر تاریخ خود، بر مطالعه رابطه بین واریانت‌های DNA به ویژه در ژن‌های رمزگذار برای جذب دارو، متابولیسم و سیستم دفع بدن و مشخصات فارماکوکینتیک متمرکز شده است. فارماکوکینتیک به تجزیه و تحلیل چگونگی در دسترس بودن مولکول‌های دارو در جریان خون، انتقال

به انـــدام مورد نظر مربوطه و متعاقباً متابولیســـم و دفع آن گفته می‌شـــود. اثرات مولکول دارو در هدف مولکولی آن و رویدادهای بعدی ســـیگنالینگ یا متابولیکی که هر اثر درمانی را تعیین می‌کنند، جنبه‌های فارماکودینامیک دارو هســـتند. دلایـــل عملی زیادی وجـــود دارد که چرا فارماکوکینتیک اولین فنوتیپ پاســـخ دارویی اســـت که مورد بررسی قرار گرفته اســـت: اندازه‌گیری غلظت دارو و متابولیت‌های آن در مایعات بدن مانند پلاسما یا ادرار به راحتی و با دقت اندازه‌گیری می‌شـــود، تعداد ژن‌های درگیـــر تا حدودی محدود و مقـــدار تنوع ژنتیکی و نفوذ آن به طور کلی زیاد اســـت. تجزیه و تحلیل فنوتیپ‌های پیچیده تر، مانند خـــواص فارماکودینامیکی یک دارو یا پایه‌ای برای سمیت خاص که مربوط به سطح غیرطبیعی پلاسما نیســـت، اخیراً امکان پذیر شده است زیرا چنین مطالعاتـــی به آنالیزهای ژنتیکی پیچیده‌تر از فناوری‌های پیچیـــده‌ی قبلی نیـــاز دارد. با این حال، پیشـــرفت‌های کلیدی فناوری، به ویژه توانایی انجام آنالیز ارتباط ژنوم، در اجرای طیف گســـترده‌ای از مطالعات دارویی و ایمنی دارویی محوری بوده است.

اگرچه این پیشـــرفت‌های فناوری اکنـــون قادر به ایجاد مجموعـــه‌ای از داده‌های بزرگ هســـتند، این مســـئله مشـــکلات جدیـــدی را در مدیریـــت داده‌هـــا و جبران آزمایش‌های متعدد ایجاد کرده اســـت که به تکنیک‌های آنالیز آماری اصلاح شده نیاز دارد. علاوه بر این، استفاده از روش‌های جدیـــد داده کاوی و شناســـایی الگو باعث پیشـــرفت فناوری ژنتیک و گســـترش دامنه اکتشـــاف PGx شـــده اســـت. اجرای PGx در مطالعـــات کارایی و ایمنی طیف گســـترده‌ای از فعالیت‌های کشف و توسعه دارو را تحت تأثیر قرار داده اســـت. شـــکل ۱ چارچوبی را بـــرای کاربرد فرآیند PGx در مراحل مختلف کشـــف شامل انتخاب هدف و کاندیدا، توسعه بالینی، تأیید دارو و مدیریت چرخه زندگی (LCM) نشان می‌دهد.

مطالعات اکتشـــافی PGx برای انتخاب هدف و پیش بینی سمیت

در ۳ ســـال گذشـــته، مطالعات مرتبط با ژنوم (GWAS) با آنالیز صدهـــا هزار SNP در هـــزاران نفر، صدها مورد از وریته‌هـــا مختلف ژنتیکی متداول مرتبطبا بیش از ۸۰ بیماری و صفت را شناســـایی کرده است. افزایش سریع تعـــداد GWAS فرصتی بی‌ســـابقه برای بررســـی تأثیر احتمالی وریته‌های ژنتیکی رایج در بیماری‌های پیچیده با فهرســـت بندی منظـــم و خلاصه مشـــخصات اصلی ارتباط‌های مشـــاهده شده و SNPهای مرتبط با صفت و بیماری (TAS) که زمینه آن‌ها را تشکیل می‌دهد، فراهم می‌کنـــد. با توصیف عملکرد TASهـــای جالب توجه و یا عوامل ایجادکننده بیشـــتر و شناسایی اصلاح کننده‌های بالقـــوه ارتباطات صفات و SNPها، این پایگاه داده دانش یکپارچه فرصتی عالی برای انتخاب هدف فراهم می‌کند. اخیراً، تولید محصولات درمانی که به استفاده از آزمایش تشـــخیصی بســـتگی دارد تا ادعاهای ایمنی و اثربخشی آن‌ها را برآورده کند، رایج‌تر شـــده است. به عنوان مثال، چنین آزمایشـــی می‌تواند زیرجمعیت‌های مناسب برای درمان را شناســـایی کند یا جمعیت‌هایی را که به دلیل افزایش خطر عـــوارض جانبی جدی، نباید درمان خاصی



شکل ۱: مداخله‌ی PGx در فرآیند کشف و توسعه دارو

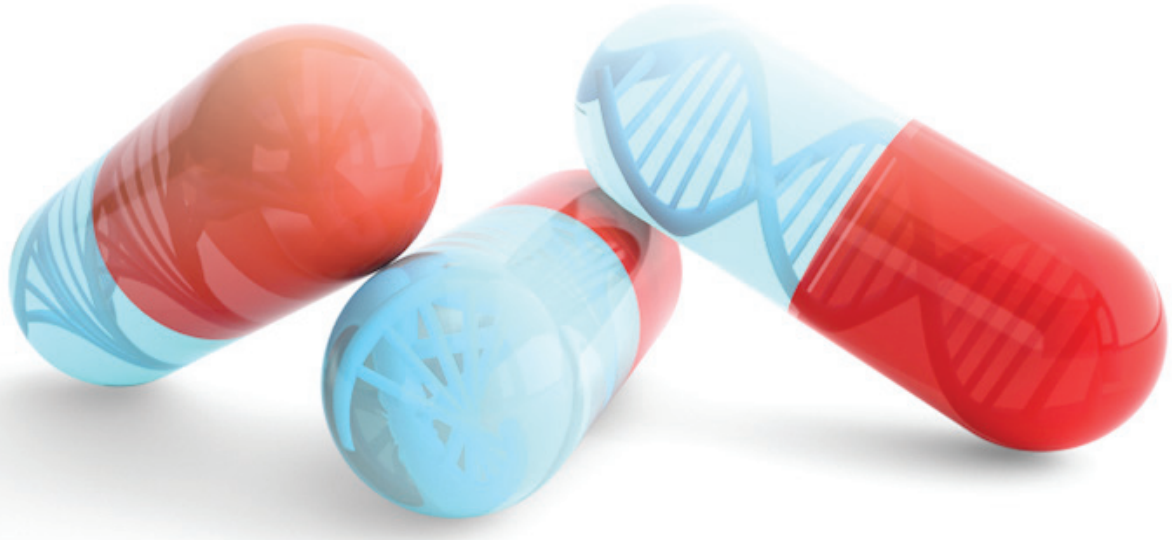
اختصارات:FTIH = اولین بار در انسان، LCM = مدیریت چرخه زندگی، POC = اثبات مفهوم،Reg = ارزیابی نظارتی.

دریافت کنند را شناسـایی کند. ایـن فناوری‌ها امکان شناسایی و شخصی سازی، درمان را با شناسایی بیمارانی که به احتمال زیاد پاسـخ می‌دهنـد یا در معرض خطر کم یا بیشـتر یک عارضه جانبی خاص هسـتند، به طور فزاینده‌ای امکان پذیر می‌کند. FDA توسـعه محصولات درمانی را که به اسـتفاده از دسـتگاه تشخیصی همراه in vitro Diagnostics (IVD) تأیید یا رد کننده بستگی دارد تشـویق می‌کنـد و اکنون پیش نویـس راهنمای "دسـتگاه‌های تشخیصی همراه in vitro" را نهایی کرده اسـت. به منظور پاسـخگویی به این نیـاز، یک مطالعه اکتشـافی PGx امکان انتخـاب زودرس هدف را فراهم می‌کند. بنابراین تصور می‌شود که ایجاد پروفایل مولکولی اهداف و شناسایی مسـیرهای بیولوژیکی و نشانگرهای مولکولـی فارماکودینامیکی رویکردهـای کلیدی برای کاهش فرسایش فازهای II و III است.

PGx برای توسعه‌ی مرحله‌ی بالینی اولیه

در توسـعه بالینی، PGx اثر بخشی باید متمایز از PGx ایمنی باشـد: مورد اول برای تقسیم بندی بیمارانی است که سـود می‌برند در حالی که مورد دوم برای افراد بسیار خاص است. با این حال، در برخی از حوزه‌ها، مانند درمان سرطان‌ها، از PGx اثربخشی به طور خاص‌تر می‌توان برای انتخاب بیماران استفاده کرد تا از عوارض جانبی درمانی در افرادی که احتمال اثربخشـی کمی دارند، جلوگیری شود. اثربخشـی اولیه PGx (در فازهای I وII) همچنین می‌تواند پایه‌هایی را برای شناسـایی بیمارانی ایجاد کند که برای دسـتیابی به اثربخشی یا به دلیل سیگنال‌های ایمنی زودتر یا بالاتر به یک رژیم دوز متفاوت نیاز دارند.

PGx می‌تواند به صورت گذشـته نگر یا آینده نگر در به کار برده شـود که درشکل ۲ نشـان داده شده است. به عنوان یک اسـتراتژی فارماکوژنومیک، GWAS می‌تواند برای شناسـایی یک ژن یا بیومارکـر ژنومی کاندیدا در طول توسعه بالین، تصویب دارو و مدیریت LCM استفاده شود. به صورت گذشته نگر، PGx به مرور نتایج آزمایشات بالینی با اسـتفاده از داده‌هـای ژنوتیپ مانند پنل اصلی Illumina Vera Code ADME در مـورد جذب، توزیع، متابولیسـم و دفع، ژن‌های مرتبط (۱۸۴ مارکر ۳۴ ژن) یـا OmniExpress، Omni1-Quad و Omni2.5-Quad بـرای GWAS می‌پردازد. تا در مـورد موضوعاتی مانند خـواص فارماکوکینتیک یـا فارماکودینامیکی دارو، اثر بخشـی و عوارض جانبی بینشـی را ایجـاد کند. PGx احتمالـی امکان شناسـایی فعال و تأییـد زیرگروه‌های بیمـاران را فراهم می‌کند (به عنـوان مثال زیرگروه‌های بیماری یا متابولیسـم‌های ضعیف) که پاسـخ مثبت یا منفی به دارو را پیش بینی می‌کنند. اگر چنین داده‌هایی قبل یا بین آزمایشات فاز IIa و IIb در دسترس باشد، این امر فاز III را به طور قابل توجهی کوتاه و سـاده می‌کند و احتمـال موفقیـت را افزایش می‌دهد. عـلاوه بر این، توانایی شناسـایی زیر گروه‌های بیمارانی که در مراحل اولیه توسعه فاز دوم به ترکیبات پاسخ متفاوتی می‌دهند، می‌تواند پیشـرفت چندین ترکیـب را برای همان حوزه درمانی بـا بیمارانی که طبق ژنوتیپ به ترکیب دسـته بندی شده‌اند، مجاز سازد. استفاده از PGx برای مطالعه فارماکوکینتیک در حال حاضر در مرکز توجه اسـت، اما مقامات نظارتی دارو به طور فعال در حال کشف ابزارهای PGx بـرای فهم بیشـتر قـرار گرفتـن در معرض دارو



هســـتند، از این اطلاعات به طور گسترده‌تری در انتخاب دوزهای دارویی برای توســـعه دارویی استفاده می‌کنند و این اطلاعات را در دســـترس پزشـــکان قرار می‌دهند. به عنوان مثال، FDA پیـــش نویس راهنما فارماکوژنومیک بالینی و ارزیابی پیش بازاریابـــی در مطالعات بالینی فاز اولیه را منتشـــر کرده است که هدف آن کمک به صنعت داروسازی و ســـایر محققانی اســـت که در ایجاد داروی جدیـــد در ارزیابـــی چگونگی تغییرات ژنوم انســـانی در داروســـازی بالینی و پاسخهای بالینی داروها تأثیر دارند، منتشر کرده اســـت. این راهنما همچنین توصیه‌هایی را در مورد زمـــان اطلاع دادن اطلاعـــات ژنومی به منظور پاســـخگویی به ســـوالاتی که در طی تولید اولیه دارو و در برخی موارد در هنگام بررســـی و نظارت پیش می‌آید، ارائـــه می‌دهد. علاوه بر این راهنمایی، اکنون مجموعه‌ای معمول از نمونه‌هـــای DNA را در تمام مطالعات بالینی در طول توســـعه توصیه می‌کند، امکان آنالیز گذشته نگر را برای ارزیابی روابط بالقوه‌ای که قبل از شروع آزمایش ناشناخته بودند یا در مرحله بعدی رشد کشف شده است، فراهم می‌کند. این نوع اطلاعات قبلاً فقط به مرحله پس از بازاریابی محدود شـــده بود، زیرا روابط PGx عموماً در مراحل بعدی کشف شـــده بود. همچنین آژانس دارویی اروپا (EMA) رهنمود و پیش نویس مقاله‌ای مفهومی را برای پرداختن به تأثیر فارماکوژنتیک در فارماکوکینتیک دارو منتشـــر کرده است که شـــامل ملاحظات و الزامات مربوط به طراحـــی و انجام تحقیقات در طول تولید دارو اســـت. به طور خاص، راهنمایـــی در مورد انواع مطالعات مورد نیاز ارائه می‌شود و شامل ملاحظات خاص طراحی و توصیه‌هایی برای مراحل مختلف تولید دارو برای اطمینان از اثربخشـــی و ایمنـــی رضایت بخـــش در جمعیت‌های دارویی اســـت. در ۲۰ ژانویـــه ۲۰۱۱، راهنمای ICH بیومارکرهای ژنومیک E۱۶ مربوط به پاســـخ دارو شـــامل مفاد زمینه، ساختار و قالب ارائه مدارک، در ژاپن نهایی شـــد. هدف از این دستورالعمل ایجاد یک ساختار پیشـــنهادی یکپارچه برای وضعیت و کاربرد بیومارکرها است که موجب انسجام برنامه‌های کاربردی در حوزه‌های مختلف شده و بحث و گفتگو را با مقامات نظارتی و بین آنها تســـهیل می‌کند. همچنین انتظـــار می‌رود که قالب سند پیشـــنهادی ترکیب داده‌های بیومارکرهای ژنومی را در برنامه‌های خاص مربوط به محصول تســـهیل کند. وضعیت بیومارکرهای ژنومیـــک می‌تواند در هر زمان از تولید دارو یا بیوتکنولوژی محصول، از کشـــف تا پس از تأیید، بررسی شود.

اگرچه روش‌های تجویز هنوز به طور قابل توجهی تغییر نکرده است، اما توســـعه سریع تکنیک‌ها در زمینه آنالیز

شکل ۲. استراتژی PGx برای GWAS در فرایند توسعه بالینی

ژنوم، شناســایی را تســهیل کرده و ابزارهای پیش بینی کننده‌ای را برای بهبود پاســخ بــه دارو و کاهش تعداد واکنش‌های جانبی دارویی فراهم کرده اســت. برخی از این موارد اکنون توســط FDA و آژانس دارویی اروپا در درج برچسب دارو ادغام شده‌اند. در حال حاضر، بیش از ۷۴ مورد با اطلاعات خاص PGx در لیســت FDA وجود دارد.

PGx برای ADR ها

۱- چالش‌هــای رویکرد PGx بــرای ADRها در صنعت: واکنش‌های جانبی دارویی (ADRs) یک مشــکل بالینی عمده اســت. هنگامی که یک مولکول در حال توســعه بالینی اســت، ایمنی بیمار مهمترین نگرانی اســت. در روند توســعه دو نقطه‌ی مهم وجــود دارد که مطالعات PGx می‌تواند به ایمنی کمــک کند. اولین مورد در طی آزمایشات بالینی اولیه است که در آن نشانه‌هایی از ADR بالقوه وجود دارد. مشــاهدات AE می‌تواند خطرات قابل توجهی را برای یک برنامه توسعه ایجاد کند. با این حال، می‌توان این خطرات را به طور موثر در طی آزمایشــات بالینی کنترل کرد تا تصمیمات توســعه Go / No Go به موقع اتخاذ شود، و زمان قطع شده بین مراحل پیشرفت دارو از طریق خــط لوله کاهش یابد. به عنوان مثال، اگر در یک مطالعه فاز II، در زیر مجموعه کوچکی از بیماران، تغییرات برگشت پذیر در تست‌های عملکرد کبدی دیده شــود، ارزیابی اهمیت این امر دشــوار است. بسیاری از داروهای ارزشــمند و موثر تأثیر کمی بــر عملکرد کبد دارند، اما از طرف دیگر، به دلیل زیرمجموعه بیمارانی که این تغییرات عملکرد کبدی را نشــان می‌دهند، تعدادی از داروها یا در اواخر توســعه یا پــس از بهره‌برداری، از دور خارج شــده‌اند. اگر بیماران پر خطر قبل از شــروع دارو شناسایی شوند (به عنوان مثال، با غربالگری ژنتیکی ارزان قیمــت) ایمنی کلــی دارو در کارآزمایی بالینی به میــزان قابل توجهی افزایش می‌یابــد و می‌توان از ترک ناگهانــی داروها در مراحل بعدی رشــد جلوگیری کرد. دومیــن کاربــرد PGx ایمنی انتظار مــی‌رود فاز پس از بهــره برداری (فاز IV) هنگامی که AEها فقط پس از قرار گرفتن در معرض ده‌ها هزار بیمار در معرض دارو شروع به مشاهده کنند. این مهمترین زمان برای ایجاد نگرانی‌های جدید در زمینه ایمنی اســت و اگر AEهای جدی منجر به رد محصول شــوند، هزینه‌های بــالای آن به یک بار سنگین برای تولیدکنندگان دارو تبدیل می‌شود. در این مرحله است که شناسایی دقیق افراد در معرض خطر AE های غیرمعمول بسیار ارزشمند خواهد بود. این به معنی یک سیســتم بهبود یافته برای نظارت بر بازاریابی پس از بازاریابی است که در آن DNA (یا داده‌های پنل PGx در آینده) از بیماران AE در دســترس است، و امکان توضیح سریع پروفایل تشخیصی (یا آزمایش) با حساسیت بسیار بالا و ویژگــی بالا را فراهم می‌کند که به ســرعت قابل شناسایی است.

عوامل ژنتیکی می‌توانند حساســیت فردی به ADRهای وابسته به دوز و مستقل از دوز را تعیین کنند. عوامل تعیین کننده حساسیت شامل عوامل موثر در فارماکوکینتیک، مانند ســیتوکروم P۴۵۰، پلی مورفیســم متابولیســم و عوامل فارماکودینامیکی، از جمله چندشکلی‌ها در اهداف دارویی هســتند. اهمیت نســبی این عوامــل به ماهیت ADR بستگی خواهد داشت.

دلیل اصلی GWAS بیماری شــایع، فرضیه واریانت رایج اســت، و تصور می‌شــود که بیماری‌های شایع تا حدی به واریانت‌ها آللی موجــود در بیش از ۵٪-۱ از جمعیت منتسب اســت. این امر با توسعه آرایه‌های SNP تجاری تســهیل شده است که بیشــتر تغییرات معمول در ژنوم را ثبت می‌کند. بــه تازگی پروفایل SNP کل ژنوم اجازه داده است یک روش بی‌طرفانه برای تعیین عوامل مستعد کننده ژنتیکی برای ADRها با تعداد متوســطی از موارد ADR و بالینی‌های کنترل شده یا کنترل جمعیت ایجاد شــود (جدول ۱). این در مقایســه با آنالیز بیماری‌های رایــج مانند دیابت نــوع ۲، بیماری‌های کرون و فشــار خون بالا اســت، که به دلیل اثر ژنتیکی کوچک، معمولاً به اندازه‌های زیادی از نمونه‌ها برای شناســایی ژن‌های موثر احتیاج دارد. شــرکت‌های داروسازی DNA حاصل از آزمایشــات بالینی را به طور فعالانــه متعهد به تولید داروهایی می‌شوند که می‌توانند با روشی موثر با تجزیه و تحلیل رابطه بین پلی مورفیســم ژن و پاسخ‌های دارویی افراد مورد مطالعه، تولید شوند.

در واقع، برخی از شرکت‌های بزرگ دارویی ایالات متحده و اروپــا در حال حاضر پایگاه داده خــود را برای کنترل قفقازی DNA دارند. با مقایســه ژنوتیپ‌های آن دســته از بیمــاران که مبتلا به ADR هســتند بــا ژنوتیپ‌های

تعـــداد زیادی از افراد کنترل کننده، می‌توان تشـــخیص داد که کدام یک از وریته‌هـــای ژنتیکی در ایجاد ADR نقش دارند. یکی از نمونه‌های موفق، lumiracoxib، یک مهارکننده انتخابی سیکلواکســـیژناز ۲- که برای درمان درد حاد و آرتروز اســـتفاده می‌شـــود، در سال ۲۰۰۵ به دلیل موارد DILI (آســـیب کبدی ناشـــی از دارو) کنار گذاشته شـــد. تجزیه و تحلیل ژنتیکی گذشته نگر نشان داد که انواع آللی HLA-DQ می‌تواند ســـطح ترانسفراز (ALT، AST) بالا را پیش بینی کند. این تحقیق ارتباط آلل HLA-DQA1*0102 با بیمارانی که بالاترین سطح ترانســـفراز را با حساســـیت ۱۰۰٪، با ارزش پیش بینی منفی اضافی ۹۹٪ نشان داد.

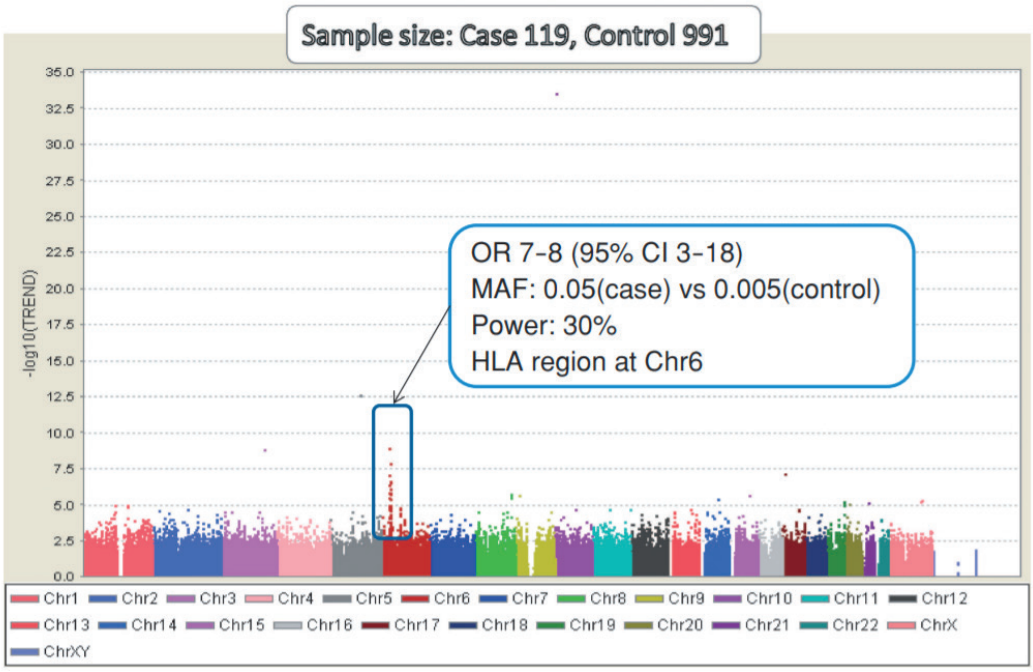
در توسعه بالینی، تعداد قابل توجهی از نمونه‌ها از مطالعات مرحله III در دسترس است و این مجموعه داده‌ها اطلاعات قابل توجهی در مورد قدرت داده‌های ژنتیکی برای شناسایی ســـیگنال‌های PGx و ارائه بینش در مورد سایر جنبه‌های طراحی آزمایشـــی ارائه می‌دهند. با ایـــن وجود می‌توان با افزایـــش تعـــداد کنترل‌ها، ضمن ثابت نگه داشـــتن تعداد موارد، قدرت آماری بیشـــتری نیز به دســـت آورد. کنترل اپیدمیولوژیکی از یک جمعیت غیرمرتبط می‌تواند به اندازه کنترل‌های همســـان از مطالعات فاز III موثر باشـــد. این آنالیز نظری نشـــان می‌دهد که یک کنترل اپیدمیولوژیک کاملاً مشـــخص نژادی و قومی بر کمبود تعداد نمونه بیمار در آنالیزهـــای رابطه‌ی آماری غلبـــه خواهد کرد و بنابراین یکی از راه حل‌های توسعه بالینی یا نظارت را ارائه می‌دهد. بـــا این حال، در دنیای واقعی، تمـــام بیمارانی که داروی جدیدی مصرف می‌کنند تحت نظارت مستقیم نیستند و همچنین اقدامات نظارت گزارشگری سریع و قابل اعتماد به اندازه کافی در دســـترس نیستند. در حقیقت، فرآیند گزارش دهی برای AEها بر اســـاس موارد انتخابی خود گزارش شـــده، گزارش پزشک و یا وکیل است. اگر میزان چنین AE در واقع بســـیار کم باشد (حدود ۱ از هر ۱۰ هزار بیمار) یک گروه بسیار بزرگ از بیماران تحت درمان مورد نیاز است.

جدول ۱. نمونه‌هایی از عوامل خطر ADR ژنتیکی ثابت شده

دارو	عکس العمل دارویی		فاکتور ریسک ژنتیکی		
	واکنش	نفوذ	آلل ریسک	فرکانس[1]	اثر[2]
Clopidogrel	حوادث قلبی عروقی	۰.۱۳	CYP2C19*2/3/4/5	۰.۰۳	۳
Gefitinib	اسهال	۰.۲۸	ABCG2 Q141K	۰.۰۷	۵
Isoniazid	سمیت کبدی	۰.۱۵	CYP2E1*1 & NAT2	۰.۱۳۳	۷
Co-amoxiclav	سمیت کبدی	<۰.۰۰۱	HLA-DRB1*1501	۰.۲	۱۰
Irinotecan	نوتروپنیا	۰.۲	UGT1A1*28	۰.۳۲	۲۸
Ticlopidine	سمیت کبدی (کلستاتیک)	<۰.۰۰۱	HLA-A*3303	۰.۱۴	۳۶
Tranilast	هیپربیلیروبینمیا	۰.۱۲	UGT1A1*28	۰.۳	۴۸
Flucloxacillin	سمیت کبدی	<۰.۰۰۱	HLA-B*5701	۰.۰۴	۸۱
Allopurinol	واکنش شدید پوستی	<۰.۰۰۱	HLA-B*5801	۰.۱۵	۶۷۸
Abacavir	واکنش حساسیت بیش از حد	۰.۰۸	HLA-B*570	۰.۰۴	>۱۰۰۰
Carbamazepine	استیون-جانسون	<۰.۰۰۱	HLA-B*1502	۰.۰۴	>۱۰۰۰

۱. فراوانی آلل از نوع حساسیت ADR در جمعیت مورد تجزیه و تحلیل.
۲. اثر ژنتیکی برآورد نسبت خطر ژنوتیپی برای افراد هموزیگوت برای ژنوتیپ حساس در مقایسه با هموزیگوت کم خطر است.

۲- معرفـی فعالیـت JPDSC در ژاپن: بـرای حل این مسئله، یک سازمان غیرانتفاعی، کنسرسیوم بین المللی رویدادهـای جانبـی InternationalSerious (iSAEC) در سال ۲۰۰۷ تاسیس شـد که متشکل از شرکت‌های دارویی پیشرو، Wellcome Trust و موسسات دانشگاهی با ورودی علمی و اسـتراتژیک از FDA و سایر نهادهای نظارتی بین المللی اسـت. ماموریت iSAEC شناسـایی انـواع DNA مفیـد در پیش بینی خطـر وقوع عوارض جانبی جدی مربوط بـه دارو (SAE) از طریق همکاری بین المللی اسـت. با ایـن حال، هیچ مشـارکت ژاپنی وجود نداشـت زیرا شـرکت‌های دارویی داخلی در ژاپن به تازگی شـروع به جمع آوری نمونه‌های DNA در طی آزمایشـات بالینی کرده اند. عـلاوه بر این، یک ملاحظه مهم دیگر این اسـت که اکثریت قریب به اتفاق GWAS و سـایر مطالعات ژنتیکـی فقط به جمعیـت نژادهای اروپایی محدود شده است، در حالی که تنوع ژنتیکی در جمعیت‌های اخیر آفریقایی بیشتر است و مطالعات انجام شـده در غیر اروپایی‌ها وریته‌های جدید جذاب را ایجاد کرده اسـت. مطالعات شبیه‌سازی اخیراً نشان داده است که گنجاندن نسـبت‌های مختلف افراد از مناطق مختلف ژاپن به گروه‌های مورد و شـاهد می‌تواند منجر به تورم نتایج مثبت کاذب شـود، درصورتی کـه اندازه نمونه‌ها بزرگ باشـد. بنابراین، برای روشن کردن علل ADR که در بین ژاپنی‌ها دیده می‌شـود، یـک پایگاه داده کنترل DNA از جمعیت ژاپنی به سـرعت مورد نیاز اسـت. از آنجا که ساخت چنین پایگاه داده‌ای به مسئله مشترکی که شـرکت‌های دارویـی در ژاپن با آن روبرو هسـتند، گروهی از شـرکت‌های دارویی ژاپن کنسرسـیوم علوم داده PGx ژاپن (JPDSC) را ایجـاد کرده اند. JPDSC در تاریخ ۲۰ فوریه ۲۰۰۹ با شش شرکت دارویی پیشرو در ژاپن تاسـیس شد. شرکت‌های سازنده منشور به طور مشـترک برای ایجاد یک پایگاه داده کنترل ژاپنی برای شناسـایی خطرات SAEهـای مرتبط بـا دارو و بهبود اثربخشی داروها از طریق روش PGx همکاری کرده اند. در مرحلـه اول، ۱۰۰۰ نمونه کنتـرل با آرایه Illumina 1Mbead ژنوتایپینـگ شـده اند. بـرای تأیید فرضیه و سـودمندی کنترل اپیدمیولوژیک، ۱۱۹ مورد سـندرم Sevens-Johnson (SJS) یـا نکرولیـز اپیدرم سـمی (TEN)، جمع‌آوری شـده توسط NIHS (انستیتوی ملی علوم بهداشـتی) بر اسـاس گزارش‌های خود به خود از



شکل ۳. نتایج ارتباط ژنوم برای همه SNP ها (n = ۸۶۳۱۳۷) موجود در آنالیز

نتیجه تجزیه و تحلیل ۱۱۹ مورد SJS با ۹۹۱ کنترل جمعیت ژاپنی.

شـــرکت‌های دارویی ژاپـــن، با کیفیت مـــورد آنالیز قرار گرفت. داده‌های کنترل شـــده ۹۹۱ کنترل جمعیت یک مطالعه آزمایشـــی GWAS نشـــان داد که تعداد زیادی SNP در کروموزوم ۶ با SJS / TEN ارتباط دارد. بیشـــتر این SNPهـــای قابل توجه در مناطق گســـترده MHC واقع شده اند. این نتیجه ســـودمندی استفاده از کنترل جمعیـــت خاص نژاد را برای ADRها پیشـــنهاد می‌کند. در حال حاضر، ۲۰۰۰ نمونه شـــاهد جدید از بیش از ۱۰ منطقه مختلف ژاپن جمع آوری شـــده اســـت. این‌ها با توزیع جمعیت ژاپن مطابقـــت دارند. برای تکمیل پایگاه داده کنترل جمعیت اپیدمیولوژیک ژاپنی، در حال حاضر ژنوتیپ با آرایه مهـــره Illumina2.5 M و مناطق HLA تصفیه شده در حال انجام است.

نتیجه گیری

فعالیت‌های فعلی ارائه شده در اینجا نشان دهنده توانایی PGC در تأثیرگذاری در کشف و تولید داروهای جدید و استفاده از آنها است. روش‌های آنالیز ژنومی توسعه یافته و منتظر هســـتند تا به طور کامل در توسعه دارو و عمل بالینی ادغام شوند. آرایه‌های SNP که ۵ میلیون SNP را پوشـــش می‌دهند به زودی به واقعیت تبدیل می‌شوند و هزینه تعیین توالی ژنوم به سرعت در حال کاهش است، شـــرکت‌ها اکنون چنین خدماتی را بـــا هزینه‌ای معادل چند هـــزار دلار آمریکا ارائه می‌دهنـــد. مقدار داده‌های تولید شـــده در رویه تعیین توالی کل ژنوم بســـیار زیاد اســـت، اما به طور کلی، هنوز هم فقط اطلاعات ژنتیکی به طور خاص مربوط به درمان دارویی مرتبط هســـتند و توسط کمیته‌های اخلاقی در ژاپن تأیید می‌شوند.

توسعه PGx و فناوری‌های مرتبط با آن برای شخصی‌سازی داروها با چنان سرعتی پیش می‌رود که مسئله تأثیر این فناوری‌هـــا بر تجویز دارو نیســـت، بلکه باید تا چه میزان باشد. اگرچه این تحولات اســـتفاده بهتری از منابع، چه توسط ارائه دهندگان مراقبت‌های بهداشتی و چه توسط شـــرکت‌های دارویی ایجاد خواهد کرد، اما این مهمترین تفاوت‌های ناشـــی از این پیشـــرفت‌ها در زندگی بیماران اســـت. به طور کلی، ما می‌توانیم چشم به آینده مهیجی در این زمینه داشته باشیم.

منبع:

https: //pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22214937/

فارماکوژنومیکس بارداری

زهرا انتشاری[1]
کارشناسی ارشد ژنتیک مولکولی، پژوهشگاه رویان، تهران، ایران
پژوهشگر مرکز تحقیقات پزشکی شخصی آمیتیس ژن

تنوع بین فردی در پاسخ به دارو، ویژگی اصلی تمام درمان‌های دارویی است که برای افراد سالم انجام می‌شود. تغییرات فیزیولوژیکی در دوران بارداری تنوع پاسخ دارو را افزایش می‌دهد، که چالش‌هایی را برای استفاده موثر و ایمن از داروها ایجاد می‌کند. علاوه بر تغییرات فیزیولوژیکی، وریته‌های موجود در ژن‌های رمزگذار پروتئین‌های درگیر در جذب، متابولیسم و از بین بردن داروها یا ژن‌هایی که برای اهداف دارویی کد می‌کنند، به طور قابل ملاحظه‌ای به اثر متغیر و حساسیت متفاوت به واکنش‌های جانبی کمک می‌کنند. رشته در حال ظهور فارماکوژنومیک در صدد درک تأثیر تنوع ژنتیکی در پاسخ‌های دارویی و رویکرد فردی برای درمانها است. بررسی فارماکوژنومیک در بارداری یک فرصت مهم برای تحقیق است. این مقاله اصول اساسی فارماکوژنومیک را برجسته می‌کند و وضعیت دانش در مورد کاربرد این اصول در شرایط بارداری را مرور می‌کند.

اصول فارماکوژنتیک و فارماکوژنومیک

اصطلاح فارماکوژنتیک در اصل به عنوان مطالعه خصوصیات غیرمعمول پاسخ دارو به نمایش گذاشته شده است که وراثت مندلی را در خانواده‌ها نشان می‌دهد. نمونه‌های خاص شامل کمبود گلوکز۶--فسفات دهیدروژناز، کمبود سودوکولین استراز و حساسیت به هیپرترمی بدخیم است. در مقابل، مفهوم فارماکوژنومیک از مطالعات مبتنی بر جمعیت در تعریف ژن‌ها یا مکان‌های ژنومیکی همراه با اختلاف در پاسخ‌های دارویی در میان گروه‌های افراد غیر مرتبط ظاهر شده است. اگرچه این اصطلاحات عمدتاً از اهمیت تاریخی برخوردار بوده و پارادایمهای متمایز کشف ژن را منعکس می‌کنند،

می‌توان فارماکوژنتیک را به عنوان مطالعه فنوتیپ‌های پاسخ دارویی تعیین کرد که عمدتا توسط ژنهای منفرد تعیین می‌شود، در حالی که فارماکوژنیک مربوط به مطالعه پاسخهای دارویی تحت تأثیر ژنهای متعدد است. کاربرد بالینی فارماکوژنومیک نویدبخش خوبی برای ارتقا درمان فرد محور و پزشکی دقیق است. به جای یک روش کاملاً یکنواخت برای تجویز داروها، استفاده از اطلاعات ژنومی به دست آمده از افراد می‌تواند احتمال درمان موثر و خطرات کمتری برای واکنش‌های جانبی دارویی (ADR) را که دلیل اصلی مرگ و میر است، بهبود بخشد. بیش از ۱۲۵ دارو تأیید شده توسط سازمان غذا و دارو (FDA) دارای اطلاعات فارماکوژنومیک در برچسب گذاری محصولات خود هستند، از جمله برخی از آنها با "هشدارهای جعبه سیاه" به پزشکان توصیه می‌کنند داده‌های ژنومی خاصی را در مورد بیمارانی که دارو برای آنها تجویز شده است، به دست آورند. کنسرسیوم پیاده‌سازی فارماکوژنتیک بالینی (CPIC) که توسط شبکه تحقیقاتی فارماکوژنومیکس با بودجه NIH تأسیس شده است، مجموعه‌ای از رهنمودهای اجماع مبتنی بر شواهد را ایجاد کرده است تا نتایج آزمایشات ژنتیکی بالینی را به تصمیمات تجویز پذیر داروهای خاص ترجمه کند.

استراتژی‌های پیاده‌سازی فارماکوژنومیکس در محیط‌های بالینی یا از یک ژن واحد را در یک زمان استفاده می‌کنند (به عنوان مثال، آزمایش وریته‌های ژنتیکی مربوط به داروی تجویز شده) یا از آزمایش پیشگیرانه وریته‌های مختلف حمایت می‌کنند. ثابت شده است که پشتیبانی از تصمیم‌گیری بالینی برای آموزش ارائه دهندگان در مورد تفسیر نتایج آزمون و ارائه اقدامات تجویز خاص ضروری است. پذیرش پزشک و استفاده از آزمایش فارماکوژنیک در مکان‌هایی که پشتیبانی تصمیم‌گیری در مورد مراقبت ارائه می‌شود، می‌تواند زیاد باشد، اما وقتی نتایج چند روز بعد به ارائه دهندگان ارائه می‌شود، تا حدودی موثر است. آزمایشات بالینی تصادفی و سایر طرحهای تجربی برای تعیین ارزش فارماکوژنومیک در عمل بالینی در حال ظهور است.

تنوع مبتنی بر ژنتیک در پاسخ‌های دارویی (اثر بخشی یا سمیت) اغلب توسط ژن‌های تأثیرگذار بر غلظت پلاسمای دارو (فارماکوکینتیک) یا اثرات آن بر هدف مولکولی مورد نظر (فارماکودینامیک) توضیح داده می‌شود. تنوع در فارماکوکینتیک غالباً به دلیل تغییر ژنتیکی در ژن‌های رمز کننده آنزیم‌های متابولیزه کننده دارو است که برای انتقال بیولوژیک یا حذف داروها مهم است. یک خطر اضافی برای واکنش‌های جانبی داروها گاهی اوقات می‌تواند به ژن‌های موثر در حساسیت ایمنی نسبت داده شود.

تنوع ژنتیکی در آنزیم‌های متابولیزه کننده دارو باعث ایجاد زیرمجموعه بیمارانی می‌شود که در آنها سطوح مختلف ظرفیت متابولیسم دارو مشهود است (به عنوان مثال، متابولیزه کننده‌های طبیعی یا سریع، ضعیف، فوق سریع و متوسط) و بسته به نوع دارو عواقب اثربخشی و خطر مسمومیت را نشان می‌دهد (جدول ۱). به عنوان مثال، یک متابولیزه کننده ضعیف یک داروی استاندارد (به عنوان مثال، فرم تجویز شده دارو فعال است)، ممکن

است به دلیل حذف ناکارآمد داروی فعال از گردش خون، در معرض خطر بیشتری برای سمیت باشد. در مقابل، فردی با متابولیسم ضعیف برای یک پیش دارو ممکن است به دلیل فعال نشدن کافی ترکیب پیش ساز، پاسخ ضعیفی داشته باشد.

چندین وریته‌ی ژنتیکی شناخته شده در ژن‌های آنزیم‌های متابولیزه کننده دارو وجود دارد و یک سیستم نام گذاری استاندارد ایجاد شده است. برای آنزیم‌های سیتوکروم P450، نماد ژن (به عنوان مثال CYP2D6) با ستاره (*) و یک عدد (۱، ۲، ۳ و غیره) برای تعیین آلل خاص دنبال می‌شود. علامت گذاری * ۱ آلل مرجع را مشخص می‌کند، که دارای سطح فعالیت استانداردی است را رمزگذاری می‌کند. سایر علامت گذاری‌ها (* ۲، * ۳، * ۴ و غیره) آلل‌های مختلف را نشان می‌دهند. بسیاری از آلل‌های واریته پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی هستند (SNP)، اما برخی دیگر از چندین SNP هستند که در هاپلوتیپ‌ها قرار گرفته‌اند. اختلاف توالی پیچیده‌تر مانند تغییرات تعداد کپی (CNV) که در آن کل ژن‌ها حذف یا تکثیر می‌شوند، ممکن است آلل‌های خاصی را نیز شامل شود. یک پایگاه داده گسترده از انواع ژن P450 شناخته شده در دسترس است (http://www.cypalleles.ki.se/).

چندین خانواده ژنی دیگر به تغییر تنوع در پاسخ‌های دارویی کمک می‌کنند. این خانواده‌های دیگر شامل ژن‌های کد کننده آنزیم‌های مسئول گلوکورونیداسیون داروها یا متابولیت‌های آنها برای سهولت در از بین بردن و انتقال دهنده‌های دارویی هستند که حرکت داروها را از طریق موانع سلولی واسطه می‌کنند.

جدول ۱ - پیامدهای مختلف فنوتیپ‌های متابولیزه کننده دارو.		
فنوتیپ	دارو استاندارد	پیش داروها
نرمال	طبق برچسب FDA عمل می‌کند.	طبق برچسب FDA عمل می‌کند.
ضعیف	کاهش میزان حذف افزایش خطر سمیت	کاهش فعالسازی کاهش اثربخشی
متوسط	پتانسیل افزایش سمیت	کاهش اثربخشی
سریع/ فوق سریع	افزایش میزان حذف کاهش اثربخشی	افزایش فعال سازی افزایش خطر سمیت

متابولیسم دارو در دوران بارداری

بـــارداری زمان تغییـــرات قابل توجه غـــدد درون ریز و فیزیولوژیکی است. جابجایی‌های هورمونی باعث افزایش حجم پلاسما، افزایش میزان دفع از کلیه، تغییر در اتصال پروتئین و متابولیسم کبدی می‌شود و از این ایده حمایت می‌کند کـــه زنان بـــاردار زیرجمعیت خاصـــی را ایجاد می‌کنند. اصلاح شیمیایی توســـط آنزیم‌های سیتوکروم P450 و گلوکورونیداسیون مســـیرهای اصلی متابولیسم برای متابولیسم دارو هستند که در درجه اول در کبد رخ می‌دهد. بسیاری از داروها از یک یا هر دو برای متابولیسم اســـتفاده می‌کنند و فعالیت‌های آنزیمی ممکن است در دوران بارداری به دلیل تأثیرات هورمونی متفاوت باشـــد. به عنوان مثال، گلوکورونیداسیون مسیر اصلی متابولیسم لاموتریژین است. استروژن (یک القا کننده قوی ادرارین دی فســـفات-گلوکورونوزیل ترانســـفراز (UGT) 1A4) در دوران بـــارداری افزایش می‌یابـــد و به کاهش غلظت لاموتریژیـــن در دوران بارداری و با اســـتفاده همزمان از داروهای ضـــد بارداری حاوی اســـتروژن کمک می‌کند. مکانیسم مشـــابهی با متابولیسم ناشی از پروژسترون در UGTA1، که در متابولیسم لابتالول نقش دارد، توصیف شده است.

CYP3A4 فراوانترین CYP اســـت و در متابولیسم بیش از نیمی از داروهای تایید شـــده نقش دارد. اســـتفاده از نیفدیپین برای درمان فشـــار خون بالا در دوران بارداری نشان داده است که CYP3A4 در دوران بارداری فعالیت بیشـــتری دارد. CYP2D6 یک مســـیر متابولیک کبدی متداول است و در متابولیسم حدود ۲۵٪ داروها از جمله بســـیاری از داروهایی که معمولاً برای زنان باردار تجویز می‌شـــود، نقش دارد. متابولیســـم CYP2D6 تحت تأثیر بارداری قرار دارد و فعالیت آن در سه ماهه دوم شروع به افزایش می‌کند و در سه ماهه سوم نیز ادامه دارد.

زنانی که متابولیسم گســـترده CYP2D6 دارند، فعالیت آنزیمـــی بالاتـــری را در دوران بارداری نشـــان داده‌اند. برعکـــس، زنانی که متابولیســـیم ضعیفی در CYP2D6 دارنـــد، فعالیت آنزیمی کمتری در طـــول بارداری دارند. وضعیت متابولیزه CYP2D6 ممکن است بر اثر داروهایی که معمولاً برای زنان باردار تجویز می‌شوند تأثیر بگذارد. CYP1A2 و CYP2C19 بـــا فعالیـــت کمتری در دوران بارداری همراه بوده اســـت. CYP1A2 برای متابولیســـم چندین داروی روانپزشـــکی و آســـم و همچنین کافئین مهم اســـت. زنانی که در ســـه ماهه ســـوم بارداری خود هستند در مقایســـه با حالت غیر باردار و بعد از زایمان، ۶۵ درصد متابولیســـم کافئین دارند. بارداری اثر مهاری بر روی متابولیسم‌های گسترده CYP2C19 دارد، اگرچه هنوز مطالعه نشـــده است، اما این می‌تواند به طور بالقوه بر تأثیر بازدارنده‌هـــای امپرازول و پمپ پروتون دیگر در دوران بارداری تأثیر بگذارد.

تنوع ژنتیکـــی قابل توجهی در متابولیســـم با واســـطه سیســـتم‌های CYP وجود دارد که به تنوع بین فردی در پاســـخ به دارو کمک می‌کند و ممکن اســـت به خطرات ناســـازگار برای عوارض جانبی مرتبط با دارو کمک کند. آزمایش ژنتیکـــی برای ارزیابی ژنوتیـــپ ژن‌های خاص CYP در دسترس است. پزشکان باید بفهمند چه زمانی اطلاعـــات فارماکوژنیک از نظر بالینی قابل اجرا اســـت و بتوانند نتایج آزمایش فارماکوژنومیک را به درستی تفسیر کنند.

کاربردهای داروسازی در بارداری

درک استعداد فارماکوژنتیک از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است، با توجه به اینکه مصرف دارو در دوران بارداری امری رایج و فزاینده است. تقریباً ۸۰٪ زنان در طول سه ماهه اول حداقل یک دارو (با نسخه یا بدون نسخه، از جمله ویتامین یا آهن) مصرف می‌کنند. پلی فارماسی نیز شایع است و تقریباً ۳۰٪ از زنان در سه ماهه اول در معرض بیش از چهار دارو (با نسخه یا بدون نسخه) قرار دارند. آنتی بیوتیک‌ها، ضد استفراغ‌ها و داروهایی که برای درمان بیماری‌های مزمن مانند آسم، افسردگی، اضطراب، کم کاری تیروئید و درد استفاده می‌شوند از جمله رایج‌ترین داروهای تجویز شده در دوران بارداری هستند. بسیاری از این داروها با توجه به برچسب گذاری داروهای FDA و دستورالعمل‌های CPIC، فارماکوژنومیک شناخته شده دارویی را دارا هستند (جدول ۲). قبل از تجویز دارو دستورالعمل‌های CPIC برای کمک به پزشکان در درک چگونگی استفاده از اطلاعات ژنتیکی موجود برای به حداکثر رساندن اثر و کاهش احتمال وقوع عوارض جانبی طراحی شده‌اند. در این زمان، هیچ دستورالعمل تجویز خاصی برای فارماکوژنومیکس و بارداری وجود ندارد.

جدول ۲ - استعداد فارماکوژنومیک، داروهایی که معمولاً در دوران بارداری تجویز می‌شوند.

کلاس دارو	دارو	بیومارکر	نوع فارماکوژنتیک مرتبط
Antimicrobials	Nitrofurantoin	Glucose-6-phosphate hydrogenase deficiency) G6PD	خطر کم خونی همولیتیک
Antidepressants	Citalopram / escitalopram	CYP2C19	متابولیسم‌های فوق سریع CYP2C19 غلظت پلاسما کمتری دارند و احتمال شکست درمان را افزایش می‌دهند. متابولیسم‌های ضعیف CYP2C19 غلظت پلاسما بیشتری دارند. کاهش ۵۰ درصدی دوز شروع را در نظر بگیرید.
	Paroxetine	CYP2D6	متابولیسم‌های فوق سریع CYP2D6 سطح پلاسما کمتری دارند و احتمال شکست درمان را افزایش می‌دهند. CYP2D6 متابولیسم‌های متوسط و ضعیف ممکن است غلظت‌های بالاتر در پلاسما و افزایش خطر عوارض جانبی داشته باشند. کاهش ۵۰ درصدی دوز شروع را در متابولیسم‌های ضعیف در نظر بگیرید.

جدول ۲ - استعداد فارماکوژنومیک، داروهایی که معمولاً در دوران بارداری تجویز می‌شوند.			
کلاس دارو	دارو	بیومارکر	نوع فارماکوژنتیک مرتبط
Antiepileptics	Carbamazepine	HLA	HLA-B * ۱۵: ۰۲ با خطر بیشتر سندرم استیونس-جانسون (SJS) و نکرولیز اپیدرم سمی (TEN) همراه است HLA-A *۳۱: ۰۱ با خطر بیشتری از اگزنتما ماکروپاپولار، واکنش دارویی با ائوزینوفیلی و SJS / TEN همراه است.
	Oxcarbazepine	HLA	HLA-B * ۱۵: ۰۲ با خطر بیشتر سندرم استیونس-جانسون (SJS) و نکرولیز اپیدرم سمی (TEN) همراه است.
Antihypertensives	Metoprolol	CYP2D6	متابولیسم‌های ضعیف و متابولیزه‌های گسترده‌ای که همزمان با داروهای مهارکننده CYP2D6 استفاده می‌کنند، سطح متوپرولول را افزایش می‌دهند.
Gastroenterology	Metoclopramide	CYP2D6	متابولیسم ضعیف CYP2D6 در معرض خطر بالقوه افزایش دیستونیک و سایر واکنش‌های جانبی است. حداکثر دوز روزانه توصیه شده در متابولیسم‌های CYP2D6
	Omeprazole	CYP2C19	مواجهه سیستمیک با امپرازول از نظر متابولیسم بیمار در CYP2C19 متفاوت است.
	Ondansetron	CYP2D6	افزایش متابولیسم در متابولیسم فوق سریع CYP2D6، همراه با کاهش پاسخ به دارو
Opioids	Codeine	CYP2D6	متابولیسم‌های فوق سریع CYP2D6 می‌توانند سطح مورفین سرمی بالاتر از حد انتظار داشته باشند که منجر به دپرسیون تنفسی می‌شود. در متابولیسم‌های فوق سریع ممکن است سطح بالاتری از مورفین در شیر مادر وجود داشته باشد که منجر به دپرسیون تنفسی نوزاد شود.
	Codeine	UGTB7×2	فعالیت شیرخوارانی که از شیر مادر تغذیه می‌کنند و دارای ژنوتیپ UGTB7×2 هستند. در ترکیب با مادری که متابولیزه کننده فوق سریع است T ممکن است منجر به سمیت مرفین در نوزاد شود.

داروهای معمول استفاده شده در دوران بارداری با پتانسیل فارماکوژنومیک

مسکن‌ها و ضد دردها

کدئین، هیدرومورفون و ترامادول معمولاً داروهای مسکن خوراکی تجویز شده به عنوان پیش دارو هستند. فعال‌سازی داروهای ضد درد قوی با متابولیسم دارو اتفاق می‌افتد. به عنوان مثال، CYP2D6 کدئین را به مورفین تبدیل می‌کند. زنانی که متابولیسم ضعیف CYP2D6 هستند ممکن است پاسخ‌های درمانی ضعیفی به کدئین را تجربه کنند، در حالی که متابولیسم‌های فوق سریع CYP2D6 ممکن است خطر مسمومیت از جمله دپرسیون تنفسی به دلیل افزایش سریع مورفین در پلاسما را ایجاد کند. این امر از نظر بالینی مربوط به شیردهی است که ممکن است غلظت بالاتر مرفین در پلاسما به نوزاد منتقل شود. گزارش‌هایی از دپرسیون تنفسی نوزادان در ارتباط با استفاده از کدئین مادر در مادرانی که متابولیسم فوق سریع CYP2D6 هستند وجود دارد. اکنون دستورالعمل‌ها استفاده محدود یا اجتناب از کدئین پس از زایمان و در نظر گرفتن ژنوتیپ مادر را توصیه می‌کنند. ترامادول توسط CYP2D6 به یک متابولیت فعال تبدیل می‌شود و همین نگرانی‌هایی را در مورد متابولیست‌های فوق سریع مادر CYP2D6 دارد.

ضد استفراغ

اندانسترون به طور مکرر برای تهوع در بارداری تجویز می‌شود. این دارو به طور معمول توسط CYP3A4، CYP1A2 و CYP2D6 متابولیزه می‌شود. کاهش اثر اندانسترون در متابولیسم‌های فوق سریع CYP2D6 گزارش داده شده است. دستورالعمل‌های CPIC این نگرانی را یادداشت می‌کنند و پیشنهاد می‌کنند که یک داروی ضد استفراغ جایگزین در این افراد استفاده شود. جالب توجه است، FDA این نگرانی را ندارد و CYP2D6 را نقش مهمی در متابولیسم اندانسترون توصیف می‌کند و خاطرنشان می‌کند که فارماکوکینتیک اندانسترون وریدی بین متابولیزه کننده‌های ضعیف و گسترده CYP2D6 تفاوتی ندارد. متوکلوپرامید در دوران بارداری برای کنترل حالت تهوع نیز استفاده می‌شود. در افرادی که متابولیسم ضعیف CYP2D6 دارند، دفع متوکلوپرامید با سرعت کمتری انجام می‌شود و ممکن است در معرض خطر عوارض جانبی از جمله واکنش‌های دیستونیک باشد. حداقل، پزشکان باید آگاهی داشته باشند که آیا بیماران آزمایش فارماکوژنومیک قبلی انجام داده‌اند تا بتوانند در مورد اثربخشی دارو و عوارض جانبی، راهنمایی‌های مناسب پیش بینی را به بیماران ارائه دهند.

داروهای ضد فشار خون

متوپرولول یک داروی ضد فشار خون است که معمولاً مورد استفاده قرار می‌گیرد و در درجه اول توسط CYP2D6 متابولیزه می‌شود. با افزایش دفع دارو در دوران بارداری، متوپرولول با سرعت بیشتری از بین می‌رود و زنان را در معرض ابتلا به فشار خون بالا قرار می‌دهد. این کاهش اثر ممکن است به ویژه در بیمارانی که متابولیزه کننده فوق سریع CYP2D6 هستند، قابل توجه باشد. FDA همچنین خاطرنشان می‌کند که افرادی که متابولیسم ضعیفی در CYP2D6 دارند غلظت متوپرولول پلاسما بیشتری دارند و این ممکن است با کمبود cardioselectivity و به طور بالقوه با فرکانس بالاتر عوارض همراه باشد. کلونیدین و پروپرانولول نیز توسط CYP2D6 متابولیزه می‌شوند و در طی بارداری تحت تغییر غلظت و اثر قرار می‌گیرند.

داروهای ضد افسردگی

وورورها و همکارانش ارتباط ژنوتیپ CYP2D6 با سطح پاروکستین پلاسما را در زنان بارداری که از این داروی ضد افسردگی استفاده می‌کنند، بررسی کردند. متابولیسم‌های سریع و فوق سریع برای CYP2D6 کاهش غلظت پاروکستین را در طول بارداری نشان می‌دهد. متابولیسم‌های متوسط و ضعیف غلظت‌های فزاینده‌ای را در دوران بارداری نشان می‌دهند. در متابولیسم‌های سریع و فوق سریع، غلظت کمتری از پاروکستین با علائم افسردگی مکرر همراه است. مطابق با این، دستورالعمل‌های CPIC نشان می‌دهد افرادی که متابولیزه کننده فوق سریع CYP2D6 هستند، به دلیل غلظت کم پاروکستین در پلاسما، در معرض خطر بیشتری از شکست درمان قرار دارند. دستورالعمل‌های CPIC همچنین خاطر نشان می‌کنند که افرادی که

متابولیزه کننده ضعیف CYP2D6 هستند ممکن است در معرض عوارض جانبی مرتبط با دارو ثانویه نسبت به غلظت‌های بالاتر در پلاسما باشند و پیشنهاد می‌کنند که دوز اولیه پاروکستین را برای افراد ٪۵۰ کاهش دهید. نکته مهم، این دستورالعمل‌ها مخصوص زنان باردار نیست.

فلوکستین همچنین تغییرات وابسته به CYP2D6 را در غلظت بارداری نشان داده است. فلوکستین با n-متیلاسیون به نورفلوکستین متابولیزه می‌شود که از نظر دارویی نیز فعال است. فلوکستین با دوز ۲۰ میلی گرم تا ۴۰ میلی گرم در روز در دوران بارداری با غلظت‌های کم فلوکستین و نورفلوکستین در ارتباط است، این یک آسیب پذیری برای عود علائم افسردگی در دوران بارداری را نشان می‌دهد.

داروهای ضد افسردگی دیگر به عنوان داروهای تجویز کننده فعال یا اطلاعاتی بر اساس ژنوتیپ بیمار طبقه بندی شده‌اند. سیتالوپرام و داروی مربوطه اسکیتالوپرام در درجه اول توسط CYP2C19 متابولیزه می‌شوند. دستورالعمل‌های CPIC توجه دارند که متابولیسم‌های متوسط و ضعیف CYP2C19 باعث کاهش متابولیسم سیتالوپرام و اسکیتالوپرام می‌شوند. این رهنمودها نشان می‌دهد که متابولیسم‌های ضعیف درمان را با ٪۵۰ از دوز شروع توصیه شده آغاز می‌کنند. آمیتریپتیلین یک داروی ضد افسردگی سه حلقه‌ای است که توسط CYP2C19 به نورتریپتیلین متابولیزه می‌شود. فعالیت CYP2C19 نسبت آمی تریپتیلین به نورتریپتیلین را تحت تأثیر قرار می‌دهد و ممکن است پاسخ بالینی و تحمل را تحت تأثیر قرار دهد. برای متابولیسم‌های ضعیف CYP2C19، دستورالعمل‌های CPIC توصیه می‌کنند که جایگزینی برای آمی تریپتیلین یا در نظر گرفتن ٪۵۰ کاهش دوز شروع و کنترل غلظت دارو استفاده کنید. متابولیسم‌های سریع و سریع CYP2C19 ممکن است به دلیل افزایش متابولیسم و درنظر گرفتن یک داروی جایگزین، پاسخ‌های بهینه‌ای نداشته باشند. در دستورالعمل‌های CPIC از آمیتریپتیلین به عنوان داروی نمونه استفاده می‌شود، اما همچنین توجه داشته باشید که این توصیه‌ها در مورد سه حلقه‌های دیگر از جمله کلومیپرامین، دوکسپین، ایمی پرامین وتری مپرامین نیز اعمال می‌شود. CYP2D6 همچنین بر ترخیص کالا از گمرک آمی تریپتیلین تأثیر می‌گذارد. متابولیسم‌های فوق سریع CYP2D6 غلظت کمتری از داروهای فعال دارند و احتمال بی‌اثر بودن دارو را افزایش می‌دهد. دستورالعمل‌های CPIC در نظر گرفتن داروی جایگزین یا استفاده از دوزهای بالاتر توصیه می‌شود.

نتیجه‌گیری و مسیرهای آینده

درک ما از پتانسیل فارماکوژنتیک همچنان گسترش می‌یابد، اما زنان باردار همچنان یک جمعیت منحصر به فرد هستند که داده‌های محدودی برای حمایت از روش‌های تجویز دارند. دریافت داروی مناسب در دوز مناسب از اهمیت ویژه‌ای در این مدت برخوردار است. مدیریت دارویی بهینه برای مادران مبتلا به افسردگی (OPTI-MOM) توسط NICHD با هدف بررسی بیشتر تغییرات فارماکوکینتیک در دوران بارداری و تأثیر فارماکوژنیک با هدف ایجاد دستورالعمل‌های درمانی برای مدیریت پیشگیرانه در دوران بارداری در دست انجام است. مطالعات تحقیقاتی مانند OPTI-MOM با درک بهتر نحوه درمان مناسب زنان در دوران بارداری، به کاهش بار بیماری مادران کمک می‌کند و در نتیجه، میزان بیماری‌های مربوط به داروهای جنین و نوزادان را کاهش می‌دهد. تحقیقاتی که شامل فارماکوکینتیک و اقدامات فارماکوژنومیک داروها در دوران بارداری است، برای آگاهی از روش‌های تجویز و تجویز ادامه خواهد داشت.

منبع:

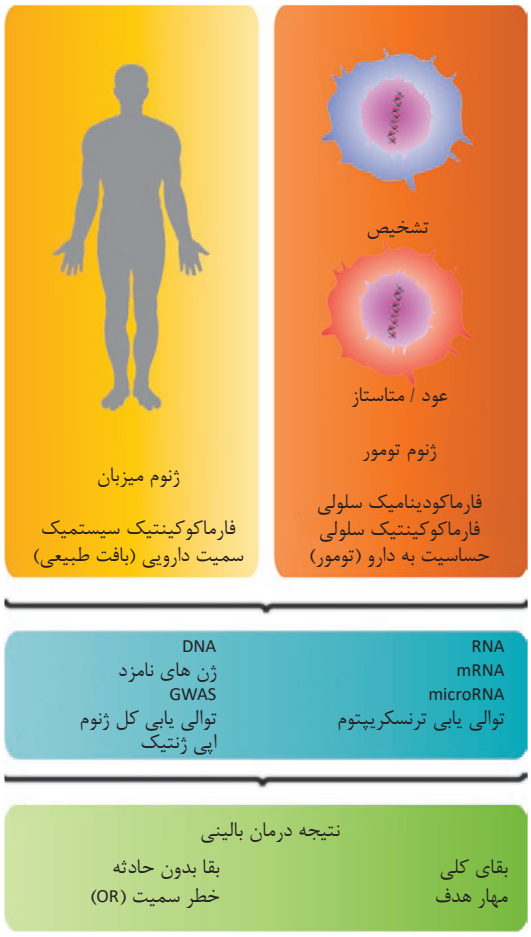
https: //www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0146000520300033

فارماکوژنتیک سرطان

وحید رضا اصفهانی[1]
۱- کارشناسی ارشد سلولی مولکولی دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران، تهران، ایران
پژوهشگر مرکز تحقیقات پزشکی شخصی آمیتیس ژن

سـرطان، یکی از علل اصلی مرگ و میر در کشـورهای صنعتی، مسـئول بیش از ۵۰۰۰۰۰ مرگ و میر هر ساله فقط در ایالات متحده است. علاوه بر این، علیرغم پیشرفت چشمگیری که در بهبود میزان بهبودی در بدخیمی‌های دوران کودکی حاصل شده است، سرطان همچنان دلیل اصلی مرگ و میر ناشـی از بیمـاری در کودکان ایالات متحده کمتر از ۱ سـال اسـت. درمان فعلی برای بیشتر سرطان‌ها شامل استفاده از شیمی درمانی سیتوتوکسیک اسـت که دقیقـاً در برابر ناهنجاری‌هـای ژنتیکی اولیه مسئول سـرطان‌های انسـانی هدف قرار نگرفته است، تـا حدی به ایـن دلیل که عوامل محرک تغییر شـکل بدخیمی به طور کامل شناخته نشده‌اند. موارد استثنایی قابل توجهی وجود دارد، مانند استفاده از مهارکننده‌های تیروزین کیناز در بدخیمی‌های انسـانی که در آن تکثیر سلول‌های سرطانی به دلیل عدم تنظیم تیروزین کینازها به عنوان یک نتیجه از انتقال کروموزومی (به عنوان مثال، BCR / ABL از انتقـال کروموزومـی t9: 22 در مزمن لوسـمی میلوئیدی (CML) و لوسـمی لنفوسیتی حاد (ALL) یا جهش‌های بدنی در ژن‌های رمزکننده تیروزین کینازها (به عنوان مثال جهش‌های FLT3 در لوسمی حاد میلوئیدی). همچنین داروهای ضد سـرطانی وجود دارد که در برابر بیان نابجا از آنتی ژن‌های سطح سلول هدف قرار می‌گیرنـد. نمونه‌ای از این داروهـا trastuzumab، آنتی بادی مونوکلونال است که علیه سلول‌های سرطانی پسـتان در مراحل اولیه اسـتفاده می‌شود که گیرنده ۲ فاکتور رشد اپیدرمال انسان را بیان می‌کند (HER2 +). متأسـفانه، ایـن عوامل "هدف"، بخش نسـبتاً کمی از شـیمی درمانی سرطان را که در حال حاضر برای درمان بدخیمی در انسان استفاده می‌شود، تشکیل می‌دهند.

اگرچه بسیاری از اقدامات مداوم برای تعیین توالی ژنوم سرطان در حال شروع به ایجاد بینش جدیدی در مورد ریشه ژنتیکی بسیاری از سرطان‌های انسانی است، دهه‌ها طول می‌کشد تا عوامل اصلی بسیاری از سرطان‌ها کاملاً درک شوند و حتی برای استفاده از این دانش درمان‌های هدفمند نیز طولانی‌تر است. در این میان، صدها هزار بیمار مبتلا به سرطان با استفاده از شیمی درمانی کلاسیک سرطان بدون هدف با داروهایی که متأسفانه اغلب سموم جدی ایجاد می‌کنند در دوزهای محدوده مورد نیاز برای حداکثر اثرات ضد سرطانی، بهبود میابند و شانس زندگی بیشتر نیز افزایش می‌یابد. این بررسی بر روی پتانسیل فارماکوژنومیک برای تولید بینش و ابزارهای تشخیصی مولکولی متمرکز است که می‌تواند برای شخصی‌سازی انتخاب عوامل ضد سرطان و تعیین دوز بهینه آنها برای بیماران منفرد، شاید یک نوع "داروی شخصی" بلافاصله برای بیماران سرطانی در دسترس باشد. چالش منحصر به فرد فارماکوژنومیک سرطان این است که ترکیب تغییرات ژنومی ارثی (ژرملاین) و تغییرات ژنوم اکتسابی (سوماتیک) بر سمیت و تاثیر شیمی درمانی سرطان تاثیر خواهد گذاشت. این بررسی به هر دو جنبه مربوط می‌شود (شکل ۱).



شکل ۱

در فارماکوژنومیکس سرطان، حداقل دو ژنوم از اهمیت برخوردار است: ژنوم ژرم لاین بیمار (تغییر ژنوم ارثی) و ژنوم تومور (تنوع ژنوم ارثی به علاوه تغییر ژنوم اکتسابی). علاوه بر این، ممکن است تغییرات اضافی ژنوم اکتسابی در سلول‌های توموری متاستاتیک یا عودکننده وجود داشته باشد که بر پاسخ دارو و نتیجه درمان تأثیر می‌گذارد. یک استراتژی جامع فارماکوژنومیک، مکانیسم های مختلف تغییر ژنوم را در هر دو رده ژرم لاین و مواد ژنتیکی تومور (جعبه آبی) مورد بررسی قرار می دهد ، و تأثیر آنها را بر روی چند نوع فنوتیپ پاسخ دارویی (جعبه سبز) ارزیابی می‌کند.

پاسخ متفاوت تنوع ژنوم و شیمی درمانی سرطان

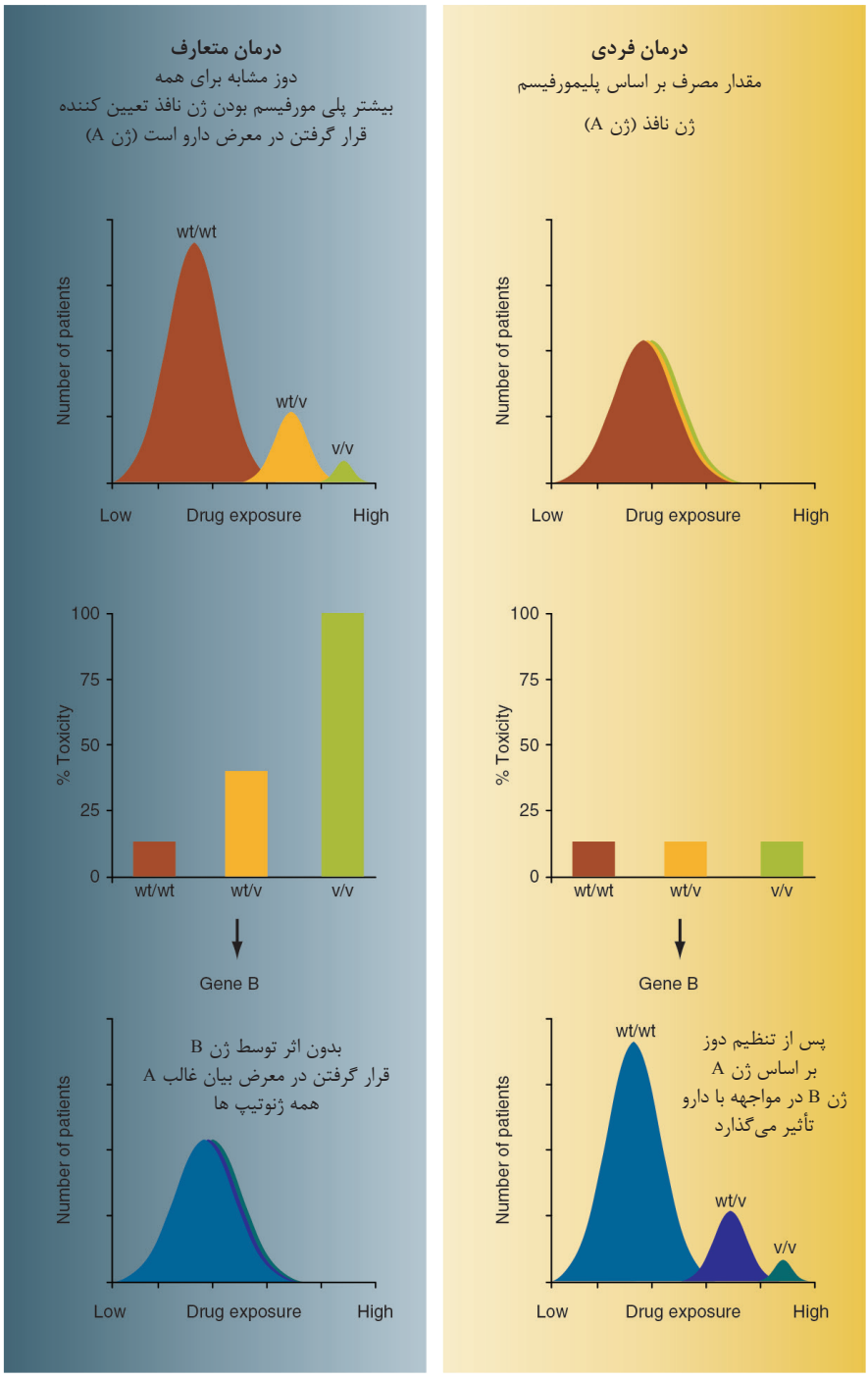
در اینجا ما دو نمونه از مطالعات گسترده‌تر تنوع ژنوم ارثی را که تأثیرات بالینی شیمی درمانی سرطان را تحت تأثیر قرار می‌دهند، ارائه می‌دهیم. به دلیل محدودیت‌های فضایی ما نمی‌توانیم همه این نمونه‌ها را ذکر کنیم، اما موارد دیگر در داده‌های تکمیلی بصورت آنلاین وجود دارد. همچنین باید توجه داشت که اخیراً با تحقیقات مداوم بر روشن‌سازی ژنهای دقیق ایجاد کننده بیماری، ارتباطات موثر بین اثربخشی درمان ALL برای کودکان و تنوع ژنوم ارثی گزارش شده است.

تیوپورین‌ها و TPMT

مرکاپتوپورین (MP6) یک آنتی متابولیت تیوپورین است که در درمان بدخیمی‌های لنفاوی و به عنوان یک سرکوب کننده سیستم ایمنی در برخی بیماری‌های غیر بدخیم استفاده می‌شود. درمان مرکاپتوپورین یکی از اجزای اصلی ادامه درمان برای ALL کودکان است. مرکاپتوپورین توسط آنزیم‌های موجود در مسیر نجات پورین به نوکلئوتیدهای 6- تنیوگوآنین (TGN) تبدیل می‌شود که در DNA گنجانده شده و سپس با تداخل در فعالیت آنزیم‌های دخیل در فعالیت‌های مرتبط با اسید نوکلئیک، اثرات سمیت سلولی را اعمال می‌کنند. نوکلئوتیدهای تیوپورین متیله شده سنتز پورین نو را مهار می‌کنند، که احتمالاً به اثرات سمیت سلولی مشاهده شده کمک می‌کند. در بافتهای لنفاوی، مرکاپتوپورین در درجه اول توسط تیوپورین-S -متیل ترانسفراز (TPMT) غیرفعال می‌شود زیرا فعالیت گزانتین اکسیداز در این بافتها کم است. TPMT MP6 را به متیلمرکاپتوپورین تبدیل می‌کند که نمی‌تواند به TGN تبدیل شود. TPMT توسط ژنی رمزگذاری می‌شود که دارای انواع آللی حاوی چند شکلی تک نوکلئوتیدی غیر مترادف است که منجر به کاهش فعالیت TPMT و پیامدهای مهم بالینی می‌شود. در اکثر جمعیت‌های جهان که تا به امروز مورد مطالعه قرار گرفته‌اند، تقریباً ۱ در ۱۸۰ تا ۱ از ۳۷۰۰ نفر (بسته به جمعیت قومی) دو نوع غیر کارکردی از ژن TPMT را به ارث می‌برند، ٪۱۴-۳ هتروزیگوت هستند و بقیه از نوع وحشی هموزیگوت هستند. با دوزهای معمول مزمن MP6، بیمارانی که دو آلل TPMT غیرفعال را به ارث می‌برند به دلیل تجمع مقادیر بالای TGNهای سلولی در معرض خطر سمیت تهدید کننده زندگی (نفوذ حدود صد درصد) قرار دارند. ۶۰-۳۰ درصد بیماران هتروزیگوت برای یک آلل نوع TPMT، به دلیل تجمع TGN دوزهای کامل MP6 را تحمل نمی‌کنند. شناسایی کمبود TPMT با استفاده از ژنوتایپینگ برای متداول‌ترین پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی غیرفعال می‌تواند به طور آینده نگر بیمارانی را که در معرض خطر بیشتری از سمیت تولید خون مرکاپتوپورین هستند شناسایی کند. چنین ژنوتیپی در برچسب گذاری تایید شده توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحده توصیه می‌شود. تشخیص کمبود TPMT باعث کاهش منطقی دوزهای مرکاپتوپورین می‌شود در حالی که سایر عوامل سیتوتوکسیک همزمان در دوزهای معمول تعدیل نشده خود باقی می‌مانند، در نتیجه از سمیت بدون آسیب رساندن به اثر جلوگیری می‌کند. این در شرایط بالینی که مرکاپتوپورین در دوزهای بالاتر تجویز می‌شود بسیار مفید است (به عنوان مثال پروتکل‌هایی برای درمان سرطان خون که شامل دوزهای ۵۰ میلی گرم در مترمربع در روز یا بیشتر باشد). در واقع، نشان داده شده است که، در یک پروتکل ALL با استفاده از مرکاپتوپورین در ۷۵ میلی گرم در مترمربع در روز در بیماران مبتلا به نوع وحشی TPMT، تنظیم احتمالی مرکاپتوپورین بر اساس وضعیت TPMT امکان درمان موفقیت‌آمیز بیماران با TPMT متنوع را با دوز کاهش یافته، با سمیت و اثربخشی قابل مقایسه با آن فراهم می‌کند. علاوه بر TPMT، سایر عوامل ژنتیکی ممکن است بر اثرات مرکاپتوپورین تأثیر بگذارند، اگرچه اهمیت بالینی آنها چندان مشخص نشده است. همانطور که در شکل ۲ نشان داده شده است، یک مطالعه اخیر نشان داد که یک بار درمان مرکاپتوپورین برای TPMT فردی شد، اثر چند ریختی ژنتیکی در اینوزین‌تری فسفات پیروفسفاتاز (ITPA) پدیدار شد.

تاموکسیفن و CYP2D6

کاملاً ثابت شده است که بسیاری از سرطان‌های پستان توسط استروژن (به عنوان مثال گیرنده استروژن مثبت) هدایت می‌شوند و باعث ایجاد درمان‌های ضد استروژن از جمله مهارکننده‌های آروماتاز ، تنظیم کننده‌های گیرنده استروژن و تعدیل کننده‌های گیرنده استروژن می‌شوند. یکی از این تعدیل کننده‌های گیرنده انتخابی استروژن، تاموکسیفن، برجسته‌ترین دارویی است که برای درمان سرطان متاستاتیک پستان، برای درمان کمکی بیماری اولیه و پیشگیری شیمیایی در زنان در معرض خطر ابتلا به سرطان پستان تجویز می‌شود. اگرچه از تاموکسیفن به طور گسترده‌ای استفاده می‌شود، اما شکست در ۳۰- ٪۵۰ بیماران تحت درمان با آن اتفاق می‌افتد. تاموکسیفن یک پیش دارو است و متابولیسم آن با واسطه آنزیمهای سیتوکروم P450 انجام می‌شود که منجر به تولید ۴- هیدروکسی تاموکسیفن و N-دزمتیل-تاموکسیفن و همچنین متابولیسم ثانویه به۴- هیدروکسی-N-



شکل ۲:

برای فنوتیپ های پاسخ دارویی، غیر معمول نیست که یک تغییر وراثتی در یک ژن تأثیر غالب بر دفع دارو یا فنوتیپ پاسخ (پانل سمت چپ) داشته باشد. با این حال، هنگامی که درمان برای تعیین کننده غالب وراثت قرارگیری دارو یا پاسخ (پانل سمت راست) تنظیم می شود، ممکن است پلی مورفیسم ژنتیکی کم نفوذ اضافی به عنوان قابل توجه ظاهر شود (یک مثال اخیر شامل استفاده از مرکاپتوپورین و چندشکلی TPMT (تیوپورین-S- methyltransferase) است و ITPA (اینوزین تری فسفات پیروفسفاتاز).

دسمتیل-تاموکسـیفن می‌شـود که به آن اندوکسیفن نیز گفته می‌شـود. . شواهد موجود نشـان می‌دهد که اندوکسیفن متابولیت اصلی است که اثرات ضد استروژن تاموکسـیفن را اعمـال می‌کند. تولید اندوکسـیفن به سـیتوکروم P450 2D6 (CYP2D6)وابسـته اسـت و نتایج آزمایش بالینی وجود دارد که نشـان می‌دهد پلی مورفیسم‌های CYP2D6 با خطر قابل توجهی از سرطان پستان عودکننده مرتبط اسـت. بیماران به طور معمول در چهار فنوتیپ مجزا CYP2D6 اعم از متابولیسـم‌های شدید، متابولیسم‌های متوسط، متابولیسم‌های ضعیف و متابولیزه‌های فوق العاده سـریع دسـته بندی می‌شوند. حدود ۱۰۰ نوع پلی مورفیسم برای CYP۲D۶ شناسایی شده اسـت، از جمله آلل‌های معمولی * ۳، * ۴، * ۵ و * ۶، که قادر به تولید آنزیم عملکردی (متابولیسم ضعیف) نیسـتند و * ۹، * ۱۰، * ۱۷، * ۲۹ و * ۴۱ که CYP2D6 را با اختـلال در فعالیت کاتالیزوری رمزگذاری می‌کنند. شـایعترین آلـل متابولیزه ضعیـف، * ۴، ٪۷۵ از چنین صفاتی را در افراد اروپایی تبار تشـکیل می‌دهد: ژنوتیپ * ۴/۴ با نرخ ضعیف‌تر بقا-بـدون بیماری در زنان مبتلا به سـرطان پستان در مقایسـه با نرخ در زنان با حداقل یک آلل متابولیزه کننده گسترده در ارتباط بود. مطالعه گذشته نگر دیگر بر روی ۱۳۲۵ بیمار آلمانی و آمریکایی که تحت درمان کمکی تاموکسیفن قرار گرفته‌اند، نشان داد کـه زنانی کـه ژنوتیپ CYP2D6 آنهـا را به عنوان یک متابولیزه کننده متوسـط یا متابولیزه ضعیف تبدیل می‌کند، در مقایسه با بیمارانی که برای آللهای متابولیزه گسترده هموزیگوت هسـتند، خطر عود بیشتری دارند (نسـبت خطر، ۱.۴)؛ با این حال، آنالیز نتوانست تفاوت قابل توجهی در میزان بقای کلی ایجاد کند (نسبت خطر، ۱۵/۱). اگرچه ایـن داده‌های بالینی و مکانیکی از وجود ارتباطی بین CYP2D6 و نتیجه درمان تاموکسـیفن در سرطان پستان پشتیبانی می‌کنند اما همه مطالعات این ارتباط را مسـتند نکرده‌اند. مطالعات اخیر با استفاده از یک استراتژی جامع‌تر از ژنوتیپ برای CYP2D6 و سایر P450های چند شـکلی (به عنوان مثـال، CYP2C9)، نشان می‌دهد که مطالعات قبلی که نتوانسته‌اند ارتباطی بین اثرات تاموکسـیفن و ژنوتیپ CYP2D6 پیدا کنند، ممکن اسـت به دلیل تعدد پلی مورفیسـم‌های ژنتیکی محدود شده باشد.

تنوع ژنتیکی سوماتیک و پاسخ شیمی درمانی

در اینجا ما چند نمونه از تغییرات ژنوم اکتسابی را ارائه می‌دهیم که تأثیرات شیمی درمانی سرطان را تحت تأثیر قرار می‌دهد. به دلیل محدودیت‌های فضا، ما نمی‌توانیم همه این نمونه‌ها را ذکر کنیم، اما در مورد داده‌های تکمیلی آنلاین موارد دیگری را بحث کرده‌ایم (به عنوان مثال، تراستوزوماب و HER2، جهش‌های EGFR و مهارکننده‌های کیناز در سرطان ریه و مهار کننده‌های KRAS و کیناز در سرطان روده بزرگ).

Imatinib و BCR / ABL

Imatinib اولین عضو در گروه جدیدی از عوامل ضدسرطان "هدف" بود که به جای مهار غیر اختصاصی سلولهای سریع تقسیم شده، آنزیم‌های خاص تیروزین کیناز را مهار می‌کند. Imatinib فعالیت تیروزین کیناز را که ناشی از متداول‌ترین انتقال کروموزومی در BCR / ABL، CML است، مهار می‌کند. Imatinib همچنین برای تومورهای بدخیم استرومایی دستگاه گوارش غیر قابل برداشت و یا متاستاتیک که فعالیت تیروزین کیناز افزایش یافته ناشی از جهش افزایش عملکرد c-kit را نشان می‌دهد، نشان داده شده است. مقاومت در برابر imatinib با بیش از ده جهش در ژن تلفیقی BCR / ABL مرتبط شده است که منجر به مقاومت از طریق مکانیسم‌های مختلفی از جمله حلقه P یا تغییر شکل ساختاری حلقه فعال‌سازی و برخورد سترون در محل اتصال می‌شود. این امر خصوصاً نگران کننده است زیرا مهار هدفمند Imatinib ممکن است منجر به انتخاب کلونال جهش‌های مقاوم در برابر BCR / ABL شود. با این حال، اگر تعداد قابل توجهی از جهش‌های منجر به مقاومت به دلیل ناتوانی BCR / ABL در دستیابی به ساختار بسته مورد نیاز برای اتصال Imatinib باشد، مولکول‌هایی که ساختار باز را هدف قرار می‌دهند می‌توانند یک گزینه درمانی موثر یا همزمان باشند. مهار مسیرهای سیگنالینگ در پایین دست BCR / ABL همچنین می‌تواند بر مقاومت جهش حوزه کیناز BCR / ABL در برابر ایماتینیب غلبه کند. آزمایش احتمالی جهشهای BCR / ABL مقاوم به imatinib در CML اطلاعات بالینی با ارزشی را فراهم می‌کند زیرا تعداد کمی جهش بیشتر موارد مقاوم را تشکیل می‌دهد.

بازدارنده‌های نسل دوم BCR / ABL مانند dasatinib و nilotinib قادر به غلبه بر مقاومت ناشی از برخی جهش‌های BCR / ABL هستند. با این حال، جهش T351I BCR / ABL مقاوم در برابر هر دو روش درمانی است. Dasatinib همچنین فعالیتی در برابر کینازهای اضافی پایین دست دارد و آن را به یک گزینه درمانی ویژه جذاب تبدیل می‌کند. تصمیم در مورد درمان بیماران مبتلا به Imatinib بر اساس وجود بیومارکرهای ژنتیکی از جمله BCR / ABL و همچنین بازآرایی ژن c-KIT و PDGFR است.

جهش‌های Jak2 و بازدارنده‌های Jak2

فعال‌سازی جهش‌های Janus kinase 2 (Jak2)، از جمله جایگزینی فنیل آلانین به جای والین ۶۱۷، باعث پاسخ بیشتر سلول‌های خونساز به فاکتورهای رشد می‌شود و بخش زیادی از بیماران مبتلا به اختلالات میلوپرولیفراتیو از این نوع جهش برخوردار هستند. علاوه بر نقش آن‌ها در اختلالات میلوپرولیفراتیو، حداقل ۱۰ جهش متمایز در Jak2 با بدخیمی‌های خون، از جمله CML، ALL و AML در ارتباط است. جابجایی‌های Jak2 با ETV6 (عامل رونویسی خانواده ETS) و PCM1 (ماده محیطی ۱) گزارش شده است و احتمالاً این جابجایی‌ها فعالیت تیروزین کیناز تشکیل دهنده را ایجاد می‌کند. اگرچه در حال حاضر هیچ داروی مهارکننده Jak2 توسط سازمان غذا و دارو برای هرگونه تأیید تأیید نشده است، اما تعداد زیادی شرکت در حال توسعه مهار کننده‌های Jak2 هستند. همانند بسیاری از مهارکننده‌های تیروزین کیناز یک مشکل بالقوه با مهار Jak2 به عنوان یک مکانیزم درمانی، کمبود ویژگی برای جهش یافته Jak2 است. عملکرد Jak2 برای خون‌سازی حیاتی است. بنابراین، مسدود کردن عملکرد نوع وحشی Jak2 ممکن است اثرات نامطلوبی داشته باشد. در این زمینه، بازدارنده‌هایی که خاص Jak2 جهش یافته هستند می‌توانند یک گزینه جذاب باشند. مهار JAK ممکن است از اهمیت ویژه‌ای به عنوان یک استراتژی درمانی در درمان یک زیر گروه از بیماران مبتلا به ALL برخوردار باشد که به عنوان پیش آگهی ضعیفی شناخته شده‌اند و اخیراً توسط مطالعات مختلف مشخص شده است. این بیماران هیچ مدرکی از بازآرایی کروموزومی و امضای بیان ژن مربوط

به سیگنالینگ تیروزین کیناز فعال ندارند، به ویژه مشابه بیماران انتقال t (9، 22) (q34؛ q11)، که رمزگذار BCR / ABL را رمزگذاری می‌کند تیروزین کیناز و یک مارکر عمده نامطلوب در ALL است. در این بیماران گزارش شده است که جهش‌های فعال کننده JAK وجود دارد. نشان داده شده است که این جهش‌ها باعث افزایش حساسیت به فعالیت سیتوتوکسیک مهارکننده‌های JAK در شرایط in vitro می‌شود.

تغییرات بدنی باعث تغییر فارماکوکینتیک سلولی، فارماکودینامیک و حساسیت به دارو می‌شود

تغییرات ژنومی در سلول‌های سرطانی می‌تواند با تعدیل در وضع سلولی عوامل ضد سرطان، حساسیت جدید یا مقاومت به دست آمده در برابر شیمی درمانی سرطان را تغییر دهد. به عنوان مثال می‌توان به کپی‌های اضافی کروموزوم‌هایی که حامل ژن‌های رمزگذار دارو یا آنزیم‌های متابولیزه کننده دارو هستند اشاره کرد که منجر به تغییر در تجمع داروی فعال در سلول‌های سرطانی می‌شود. این پدیده برای متوترکسات و یا حامل فولات کاهش یافته یا γ-گلوتامیل هیدرولاز نشان داده شده است. سطح بیان برخی از ژن‌ها در سلول‌های سرطانی نیز با مقاومت دارویی و پاسخ درمانی در برخی از سرطان‌ها ارتباط دارد. ارتباط تقویت دی هیدروفولات ردوکتاز (DHFR) با مقاومت متوترکسات (MTX) و ارتباط بیان بیش از حد MDR1 (ABCB1) با مقاومت دوکسوروبیسین نمونه‌های کلاسیک تغییرات بدنی است که منجر به مقاومت دارویی اکتسابی می‌شود. اخیراً نشان داده شده است که حذف‌های بدنی از ژن‌های تنظیم کننده پایداری MSH2 باعث کمبود ترمیم عدم تطابق DNA و افزایش مقاومت ALL سلول‌ها به تیوپورین‌ها می‌شود.

ترجمه داروها به اقدامات بالینی

دانش فارماکوژنومیک همیشه "ترجمه‌ای" بوده است، تا حدی به این دلیل که بسیاری از کشف‌های اولیه تفاوتهای ارثی در پاسخ دارو در انسان انجام شده است (به عنوان مثال، تفاوت‌های قومی در نوروپاتی محیطی ناشی از ایزونیازید، اثرات کاهش فشار خون دبریسوکین و متعاقب آن کشف ارتباط آن با CYP2D6، و مطالعات خانوادگی درباره فعالیت TPMT در اهدا کنندگان خون طبیعی و کشف بعدی ارتباط آن با سمیت تیوپورین). برخی معتقدند که این اکتشافات اولیه نمایانگر برخی از نافذترین صفات فارماکوژنتیکی است و بسیاری از ارتباطات فارماکوژنیک در آینده ظریف‌تر خواهند بود و شاید تنها یکی از چندین تعیین کننده ژنی پاسخ دارو (به عنوان مثال صفات پلی ژنتیکی) را نشان دهند. با توجه به اینکه ارتباطات فارماکوژنومیک از جمله ارتباط بین CYP2D6 و کدئین، بین TPMT و تیوپورین‌ها، بین CYP2C19 و کلوپیدوگرل و بین CYP2C9/ VKORC1و وارفارین از جمله "قوی ترین" ارتباطات ژنوتیپ فنوتیپ پاسخ دارو محسوب می‌شود توضیح اینکه چرا این انتقال به بالین کند بوده است، دشوار است. در چنین شرایطی، احتمال اینکه آزمایشات فارماکوژنتیک با نفوذ کمتر هرگز به بخشی معمول از مراقبت‌های پزشکی تبدیل شود وجود دارد؟

در هر یک از نمونه‌های قبلی، نقش آزمایش فارماژوژنتیک این است که خطر سمیتی که اثر بخش نیست را تغییر دهد (تیوپورین و TPMT). از تجویز دارویی که نمی‌تواند فعال شود (البته در شرایطی که تهدیدی برای حیات وجود ندارد) خودداری کنید (کدئین و CYP2D6). یا دارویی را تجویز کنید که آزمایشات دیگری برای راهنمایی دوز برای آن وجود داشته باشد (وارفارین و CYP2C9/ VKORC1).

برخی معتقدند که در این شرایط آزمایش فارماکوژنومیک ارزش صرف زمان، تلاش و هزینه را ندارد. اگر کسی راهی ساده، آسان و قابل اعتماد برای تشخیص این عوامل ارثی در پاسخ به دارو مانند آرایه ژنوتیپ با عملکرد بالا داشته باشد این استدلال نا کارآمد میشود. تست‌هایی مثل high-throughput genotyping array که میتواند با هزینه‌ای بسیار اندک ژنوتایپینگ را انجام دهد (و انجام تست یک بار در طول زندگی انجام شود). این مسئله باعث تغییر معادله میشود، حتی برای بیماری که تجویز آن بهینه شده است مثلاً چیزی که به اندازه دندان درد "خوش خیم" است. و اگر از سمیت بالقوه تهدید کننده حیات مانند سمیت خونسازانه تیوپورین یا بهبود انعقاد خون در بیماریهای جدی قلبی عروقی با بهینه‌سازی درمان وارفارین یا کلوپیدوگرل جلوگیری شود، دلیل اصلی آزمایش قوی‌تر می‌شود.

یکی از چالش‌های پیش روی حوزه‌های پزشکی و دارویی، تعیین اینکه چه کسی مدارک کافی برای انتقال یک آزمایش فارماکوژنومیک معین به عمل بالینی معمول را تشکیل می‌دهد، می‌باشد. این موضوع اخیراً بررسی شده و موضوع تلاشهای مداوم برای ایجاد مکانیزمی است که از طریق آن می‌توان داده‌های موجود را بررسی کرد و در مورد شرایط مراقبت‌های بهداشتی مناسب (به عنوان مثال ژن‌ها، داروها و بیماری ها) برای ترجمه آزمایشات دارویی به کلینیک اتفاق نظر داشت (به عنوان مثال، کنسرسیوم پیاده‌سازی فارماکوژنومیکس بالینی). انتظار برای نتایج آزمایش‌های بالینی تصادفی آینده نگر احتمالاً به این معنی است که بسیاری از آزمایش‌های مهم هرگز به بالین بیمار نمی‌رسند زیرا منابع کافی برای انجام چنین آزمایشاتی در جامعه دانشگاهی وجود ندارد و انگیزه‌های بسیار کمی برای انجام این کار در خارج از دانشگاه وجود دارد. در غیاب تلاش‌های بازاریابی تهاجمی برای جلو بردن استفاده از این آزمایشات (برخلاف بسیاری از نوآوری‌های پزشکی که به طور فعال ترویج شده‌اند، مانند پرتودرمانی با پرتوی پروتون)، یا موارد مسئولیت برجسته، یا الزامات سازمان غذا و دارو برای آزمایش دارویی قبل از آزمایش دارو می‌تواند به بازار عرضه یا تجویز شود (به عنوان مثال، هرسپتین)، یا سود مالی برای ارائه دهندگان مراقبت‌های بهداشتی و یا بیمه‌ها، احتمالاً این امر به عهده ارائه دهندگان علوم و مراقبت‌های بهداشتی خواهد بود تا آزمایش فارماکوژنتیک آینده نگر (پیشگیرانه) را در عمل بالینی معمول انجام دهند. استفاده از آزمایش دارویی نیز ممکن است توسط بیماران آگاه و فعال که قبل از ترک مطب دندان پزشکی با تجویز کدئین یا قبل از شروع درمان با وارفارین یا کلوپیدوگرل، اصرار به دانستن ژنوتیپ‌های CYP2D6 خود را تسریع می‌کنند.

می توان تصور کرد که حداقل در شیمی درمانی سرطان، که خطر سمیت دارویی بالقوه تهدید کننده حیات و خطر درمان تحت درمانی (به عنوان مثال، پیشرفت بالقوه سرطان) می‌تواند عواقب انتخاب داروی زیر بهینه یا دوز آن را بیش از حد قانع کننده تلقی کند؛ داده‌های فارماکوژنتیک در استفاده از رژیم‌های درمانی فرد مورد استفاده قرار می‌گیرد. با این حال در زمینه سرطان درمانی هنوز مراکزی نسبتاً کم وجود دارد که آزمایش فارماکوژنتیک بخشی معمول از انتخاب و دوز دارو برای بیشتر بیماران باشد. شنیدن این امر غیرمعمول نیست: "ما ۵۰ سال این کار را انجام داده‌ایم. چرا اکنون باید آزمایش ژنتیک انجام دهیم؟ " مطمئناً، ما هزاران سال بدون رایانه کار می‌کردیم، اما امروز رایانه را داریم و به واسطه‌ی آن تصویربرداری رزونانس مغناطیسی، اسکن توموگرافی کامپیوتری، پرونده الکترونیکی پزشکی، تزریق وریدی کنترل شده مایعات و داروها و غیره را داریم. بدون کامپیوتر بدون شک می‌توانیم زنده بمانیم پس چرا آن را میخواهیم؟ فناوری، تعیین ژنوتیپ‌ها را ساده و ارزان می‌کند. اکنون چالش بزرگ انجام علوم و آزمایشات بالینی است که برای تعیین زمان و چگونگی استفاده از آزمایش‌های فارماکوژنتیک برای بهبود دارو درمانی و نتایج مراقبت‌های بهداشتی مورد نیاز است. چنین علمی، همراه با فناوری برای ارائه سیستم‌های پشتیبانی تصمیم‌گیری کاربرپسند، آزمایشات فارماکوژنومیک را برای پزشکان با تفسیر و عمل بیشتر می‌کند. با اتمام این امر، استقرار آزمایش فارماکوژنومیک موجب تقویت اقبال بالینی پزشکان، داروسازان و سایر افراد که در مورد بیماران بیمار تصمیمات درمانی می‌گیرند، می‌شود. فارماکوژنومیک می‌تواند باعث علمی‌تر شدن تصمیم گیری‌های شود و در نهایت برای بیماران بهتر باشد.

منبع:

https: //www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3646359/

پزشکی شخصی در دیابت: نقش "omics" و بیومارکرها

نجمه شجاعی[1]

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

پزشکی شخصی: از هنر تا علم

عرف پزشکی بالینی به ما می‌آموزد که هر بیمار را ارزیابی کنیم و براساس علائم، نشانه‌ها و آزمایشات هدفمند آنها، یک برنامه مدیریت شـخصی تهیه کنیـم. هنگامی که بیماران دیابتی را مدیریت می‌کنیم، واضح اسـت که آنها گروه بسیار متنوعی از مردم اعم از: قومیت‌های مختلف، رده سـنی متفاوت، لاغر تا چاقی بیمـار گونه و تفاوت در کمبود انسـولین یا مقاومت قابل توجه به انسولین را تشکیل می‌دهند. هنگام تهیه یک برنامه مدیریت شخصی برای بیماران، سعی بر در نظر گرفتن این تفاوت‌ها است. این فرآیند شخصی‌سـازی درمـان در حال حاضر اغلب بیشتر یک هنر است تا یک علم.

انجمن مشـترک دیابت آمریکا / انجمن اروپایی مطالعه وضعیت دیابت در مورد مدیریت قند خون در دیابت نوع ۲، رهنمودهـا را از رویکرد مبتنی بر پروتکل گام به گام دور می‌کند و پزشـکان را تشویق می‌کند تا یک رویکرد بیمار محـور را در نظر بگیرند. در ایـن بیانیه وضع، اثر و عـوارض جانبی هر کلاس دارویـی دیابت با توصیه‌ای ارائه شده اسـت که "انتخاب براساس ترجیحات بیمار و همچنیـن ویژگی‌های مختلف بیمار و خصوصیات دارو با هدف کاهش غلظت گلوکز و به حداقل رسـیدن عوارض جانبی به ویژه افت قند خون اسـت. این رویکرد معقول، عملی و تا حد زیادی مبتنی بر عقل سلیم است، به عنوان مثال اجتناب از سـولفونیل اوره در افرادی که در معرض افت قند خون هسـتند و یا در مواردی که افت قند خون بیمـار را در معرض خطر جدی قرار دهد مانند رانندگان کامیون یا افـرادی که بر رو ی داربسـت کار می‌کنند. پیشنهاد شـده اسـت در افراد چاق تحت درمان چاقی که مقاومت به انسـولین دارنـد، تیازولیدیندیون‌ها موثر

هســـتند. تعادل HbA1c و افزایـــش وزن به چه صورتی است؟ برای پاســـخ و ایجاد راهنما برای تصمیم‌گیری به شـــواهدی نیاز داریم کع به آزمایشـــاتی اختصاصاً برای ارزیابی بهترین دارو برای یک فرد نیاز دارد.

علاوه بر ناهمگنـــی فنوتیپی در بیماران دیابتی (با وجود شـــباهت در فنوتیپ) شـــاهد تنوع در پاسخ به درمان یا نتیجه بیماری هستیم. این مســـئله سوالاتی را به وجور مـــی‌آورد به طو مثال: چرا یک بیمار ســـه ســـال پس از تشـــخیص در نهایت به درمان با انســـولین احتیاج دارد و فردی با فنوتیپ مشـــابه با گذشـــت ۱۵ سال از شروع بیماری همچنان به درمان با انســـولین نیازی ندارد؟ چرا یک نفر با وجود ۲۰ ســـال کنترل قنـــد خون خوب، به رتینوپاتـــی دیابتی مبتلا می‌شـــود و دیگـــری دچار این بیماری نمی‌شـــود؟ در چنین مـــواردی مطالعات وراثتی مفید اســـت، زیرا به ما می‌گویند که چـــه مقدار از تنوع بین افراد را می‌توان با تفاوت‌هـــای ژنتیکی توضیح داد. مطالعهFIND – eye وراثت پذیری نسبتاً وسیعی را برای رتینوپاتی دیابتی ۲۷ ~ درصد، گزارش کرده اســـت و ما اخیراً وراثت پذیری را برای پاسخ گلیسمی به متفورمین ۳۴ ~ درصـــد گـــزارش کرده‌ایم. بنابرایـــن، درصد قابل توجهی از تنوع در پاســـخ یا نتیجـــه بیمار در افراد ذاتی است و این ممکن است در فنوتیپ آن‌ها مشهود باشد.

برای دســـتیابی به رویکردی کاملاً شخصی در مدیریت بیمـــاران دیابتی، به موارد زیر نیـــاز داریم: ۱) درک بهتر اینکه تغییرات فنوتیپی بالینی چگونه پاســـخ یا نتیجه را تغییر می‌دهد؟ ۲) شناسایی امضاهای مولکولی (omics) که توانایی ما را در پیش بینی نتیجه بهبود می‌بخشـــد. و ۳) برای اطمینان از اینکه دانســـتن ۱ و ۲ منجر به تغییر در مدیریت بیمار و بهبود مراقبت و نتیجه بیمار می‌شود. به این ترتیب باید بتوانیم حداقل بخشی از "هنر پزشکی" را به دســـت آوریـــم و منطق علمی و شـــواهدی را برای مراقبت‌های شخصی ارائه دهیم.

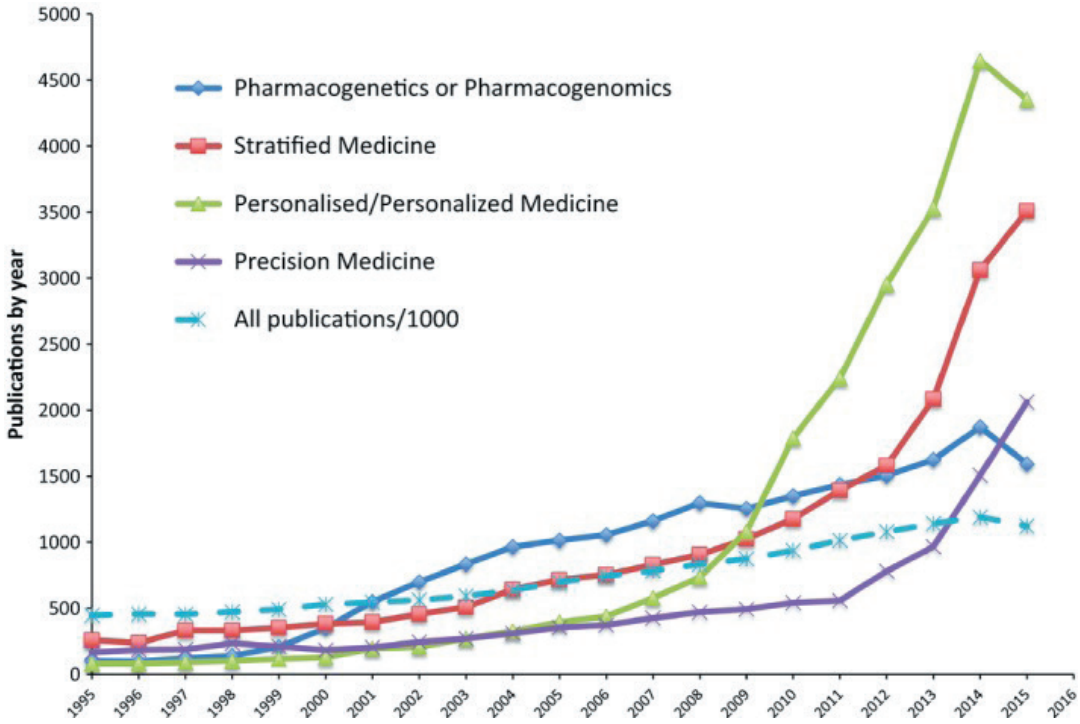
شخصی سازی، طبقه بندی یا دقیق بودن؟

در حوزه پزشکی شخصی بخشی از اصطلاحات همیشه در حال تغییر است (شکل ۱). در ۱۹۹۵ الی ۲۰۰۵، توانایی شخصی‌ســـازی درمان تا حد زیادی قلمرو فارماکوژنتیک یا فارماکوژنومیکس در نظر گرفته شـــد. پس از افزایش مطالعات فارماکوژنتیک و فارماکوژنومیکس در این مدت، میزان انتشـــار مقالات در این زمینه تا حد زیادی مطابق با پیشـــینه مقالات منتشر شـــده افزایش یافته است. به صورت مشخص مفهوم پزشکی شخصی طی سال ۲۰۰۷ و ۲۰۰۸ مطرح شد و همچنان اصطلاحی محبوب است. با این حال، همانطور که مشـــخص شد شخصی‌سازی یا درمان فرد محور دشـــوار اســـت و اصطلاح "دسته بندی درمان" رواج پیدا کرد. این اصطلاح به این معناســـت که باید با هر زیـــر گروه متفاوت از دیگری رفتار شـــود. در آخرین تغییر در مفهوم، پزشـــکی دقیق توصیف استفاده از ویژگی‌های بالینی و "omic" برای ایجاد امکان درمان دقیق‌تر با خطای کمتر (یا عوارض جانبی کمتر) اســـت.

این اصطلاح به آرامی در حـــال ظهور بود، اما آغاز طرح پزشـــکی دقیق در ایالات متحده آمریکا توسط اوباما در یک سخنرانی در ژانویه ۲۰۱۵، این اصطلاح را به عنوان یک اصطلاح بسیار مرسوم در مقالات تبدیل کرده است. با در نظر گرفتن همه این اصطلاحات، بدیهی اســـت که در حال حاضر درمان‌های ســـرطانی در زمینه پزشـــکی شـــخصی / دقیق غالب هســـتند. توانایی منحصر به فرد برای به دســـت آوردن بافت از بافت هدف و شناســـایی جهش‌های ســـوماتیک وجود دارد که درمانی را که فقط روی ســـرطان تأثیر می‌گذارد امکان پذیر می‌کند. در ۱۰ سال گذشـــته، ۱۲ برابر بیشتر از مطالعات دیابت در این زمینه مطالعات مربوط به ســـرطان منتشـــر شده است. در بررســـی حاضر، من از اصطلاح "شخصی‌سازی شده" اســـتفاده خواهم کرد، و پیشرفت‌های کلیدی در پزشکی شخصی شـــده در دیابت از ۱۰ سال گذشته و چگونگی ادامه روند تحول در زمینه، به ویژه در فضای مولکولی یا "امیک" را برجسته می‌کنم. من بیشتر از جنبه‌های دیگر مراقبت، به ویژه پاسخ گلیسمی به درمانها، روی گلیسمی در دیابت غیر نوع ۱ تمرکز خواهم کرد.

پاتوفیزیولوژی دیابت

در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲، برای ســـطح مشخصی از گلیســـمی، برخی از بیماران دارای مقاومت به انسولین مشخص، با ترشح قوی اما ناکافی انسولین خواهند بود. در حالی که دیگران ترشح انسولین بسیار کم اما حساسیت به انسولین بسیار زیادتر دارند؛ قابل ذکر است که انسولین ترشح شـــده در این افراد به اندازه کافی نیست. با توجه به اینکه درمان‌های دیابت برای تقویت ترشـــح انسولین (سولفونیل اوره‌ها، مهارکننده‌های ۴ دیپپتیدیل پپتیداز و ...) یا تقویت عمل انسولین (تیازولیدیندیون ها) یا به طور مستقل از محور ترشح / حساسیت انسولین کار می‌کنند، منطقی به نظر می‌رســـد که این داروها در زیر گروه‌های خاص بیمار بـــه خوبی کار کنند. یـــک مطالعه اخیر در مورد آگونیست‌های گیرنده glucagon-like peptide-1 نشـــان داد که بیماران مبتلا به دیابـــت نوع ۲ با کمبود شـــدید انسولین پاسخ قند خون را به میزان قابل توجهی کاهش داده‌اند، با کاهش HbA1c فقط ۵.۲ میلی مول در مول در این گروه در مقایســـه با ۱۵.۲ میلی مول در مول در افراد با عملکرد ســـلول‌های β preserved حفظ شده



شکل ۱

تعداد نشریات در هر سال که عبارت موزد جستجو در عنوان آنها بود. عبارات موزد جستجو:

Precision Medicine و Pharmacogenetics ، Pharmacogenomics، Stratified Medicine، Personalised Medicine، Personalized Medicine.

است. برعکس گزارش شـده است که تیازولیدیندیون‌ها در بیماران چاق مقاوم به انسـولین در مقایسه با بیماران با وزن طبیعی موثرتر عمل می‌کنند به طور جامع پپتید C ناشـتا یا سایر اقدامات ترشح و حساسیت انسولین در رابطه با پاسـخ به درمان‌های دیابـت را ارزیابی کرد، و این یک منطقه احتمالاً پربار برای مطالعه بیشـتر به نظر می‌رسد، زیرا پپتید c یک بیومارکر ساده برای اندازه‌گیری پاتوفیزیولوژی بیماری زمینه‌ای مفید است.

اتیولوژی یکنواخت

از نظر اتیولوژیک تمایل بـه درمـان همـه دیابـت نوع ۲ بـه عنـوان یـک نهاد اساسـی وجود داشـته اسـت، اما اکنـون می‌دانیـم کـه می‌تـوان علـت ایجـاد دیابـت نوع ۲ را بررسـی کـرد، بـه ویـژه هنگامـی که انـواع احتمالی دیابـت مانند دیابت بلوغ و شـروع لیپودایسـتروفی جزئی خانوادگی (MODY) و خانوادگی باشـد. MODY ناشـی از جهـش در ژن HNF1A نمونـه بسـیار خوبـی از نحـوه تشـریح اتیولـوژی دیابـت بـه درمـان شـخصی اسـت. پـس از گـزارش مـوارد حساسـیت بـه سـولفونیل اوره در ایـن گـروه بیمـار، یـک آزمایـش متقاطـع تصادفـی از سـولفونیل اوره و متفورمیـن در بیمـاران مبتـلا بـه HNF1A MODY و بیمـاران دیابتـی نـوع ۲ نشـان داد کـه بیمـاران مبتلا به ایـن زیرگـروه از MODY کاملاً به درمان سـولفونیل اوره حسـاس هسـتند. ایـن به احتمال زیـاد مربـوط بـه ایـن واقعیـت کـه نقـص در سـلول β ناشـی از جهـش HNF1A در گلیکولیـز و متابولیسـم میتوکنـدری اسـت و بنابرایـن تـا حـد زیـادی توسـط درمـان سـولفونیل اوره، کـه در پاییـن دسـت کانـال KATP عمـل می‌کنـد، دور می‌زنـد. ایـن کار منجـر بـه تغییـر موفقیـت آمیز به درمان انسـولین و بهبود مراقبت از بیمـار بـرای ایـن زیر گروه بیماران شـده اسـت. با این حـال، ایـن موفقیت چالش دیگـر یعنی اجـرا را در مورد مراقبت‌هـای شـخصی برجسـته می‌کند. اکنـون بیش از ۱۰ سـال از انتشـار ایـن نتیجـه می‌گـذرد، بـا ایـن حال برخـی از مناطـق انگلسـتان ارجـاع بسـیار کمـی بـرای آزمایـش ژنتیکـی مولکولـی در دیابـت دارنـد کـه بایـد منجـر بـه درمـان نامناسـب بسـیاری از بیمـاران شـود. یـک رویکـرد سیسـتماتیک‌تر بـرای تشـخیص بیمـاری یکنواخـت مـورد نیاز اسـت.

وضع دارو

برای اثربخشی، دارو باید با غلظت کافی به محل اثر خود برسـد تا اثری ایجاد کند. فارماکوژنتیک مدتهاسـت که بر روی پتانسـیل تغییر ژنهـای درگیر در حمل و نقل و متابولیسـم دارو برای تغییر غلظـت دارو و متعاقباً برای تغییـر عملکرد دارو و عوارض جانبی متمرکز اسـت. در مورد داروهای دیابت، دو یافته قوی مربوط به تأثیر تنوع در سـیتوکروم P450 2C9 و اثر سولفونیل اوره و کشف اخیر اسـت که تغییر در کاتیـون آلی ۱ (OCT1) باعث تغییر تحمل متفورمین می‌شود.

سـولفونیل اوره در درجه اول توسـط آنزیم سیتوکروم CYP2C9 در کبد غیرفعال می‌شـود. در حالی که اکثر مردم نسـخه معمولی این آنزیم را دارنـد، برخی از آنها پلی مورفیسـم با عملکرد کاهش یافته را در ژن رمزگذار این آنزیم حمل می‌کنند که ۲ * و ۳ * نامیده می‌شـود. در مجموع، ٪۶ از جمعیت دو پلی مورفیسم با عملکردی کاهش یافته دارند و به همین ترتیب پیش بینی می‌شود که سـولفونیل اوره‌ها را غیرفعال کند. یک مطالعه نشان داد است که این ٪۶ از جمعیت با از دست دادن عملکرد CYP2C9، ۴۴/۳ برابر بیشـتر احتمال دارد که به هدف HbA1c <53 mmol / mol (7٪) برسـند. بـا این حال، همانطـور که انتظار می‌رود، در مطالعات کوچک محدود افزایـش غلظت دارو به عنوان یک نتیجه از متابولیسـم ضعیف سولفونیل اوره نیز با افزایش خطر افت قند خون همراه است. به نظر می‌رسـد که این بیماران با دوزهای کمتری از سـولفونیل اوره، از رویکرد شخصی‌سـازی در درمـان بهره مند شـوند. قبل از اینکـه در مراقبت‌های بالینی اجرا شـود، یک آزمایش بالینی مبتنی بر ژنوتیپ مورد نیاز است.

متفورمین یک کاتیون آلی است و از این رو روند آن تا حد زیادی تحت تأثیر گروهی از ناقلین موسـوم به حامل‌های آلی کاتیونی است. بیشترین تمرکز روی نقش تنوع ژنتیکی در OCT1 بر اثر متفورمین بوده اسـت زیرا OCT1 نقشی تثبیت شـده در جـذب متفورمین به کبـد دارد. با این حال، اتفاق نظر کمی در مورد تأثیر این ناقل در پاسـخ به متفورمین وجود دارد. OCT1 همچنین نقشـی در انتقال متفورمین از طریق دیـواره روده دارد و این فرضیه مطرح شد که ممکن است در عدم تحمل متفورمین نقشی داشته باشد. ما اخیراً ثابت کرده‌ایم که ٪۸ سفیدپوستان اروپایی

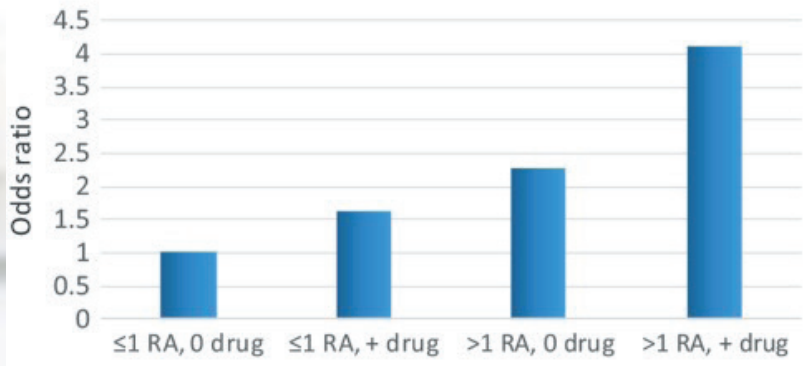
که دو نوع عملکرد کاهش یافته در OCT1 دارند تقریباً دو برابر بیشتر از کسانی که عملکرد طبیعی در OCT1 دارند، دچار عدم تحمل شدید متفورمین می‌شوند. این یافته متعاقباً در گروه کوچک با عدم تحمل خفیف متفورمین گزارش شده است. جالب است که ما همچنین نشان دادیم که داروهای تجویز شده با هم خطر عدم تحمل را افزایش می‌دهند. تعدادی از داروها وجود دارد (لیست را در شکل ۲ ببینید) که مانع از انتقال OCT1 می‌شوند در حالی که اینها به خودی خود تأثیر کمی دارند، اما تأثیر این داروها بر عدم تحمل متفورمین در کسانی که دارای دو عملکرد کاهش یافته OCT1 هستند بسیار بیشتر است. انواع مختلف، با خطر عدم تحمل دستگاه گوارش به متفورمین در این گروه چهار برابر بیشتر است (شکل ۲). این بدان معناست که بیماران مبتلا به عدم تحمل متفورمین که با داروی متقابل OCT1 تحت درمان قرار می‌گیرند، در صورت امکان باید از طریق داروی جایگزین تریآل شوند، که متداول‌ترین این داروها مهار کننده‌های پمپ پروتون هستند. در چنین بیمارانی باید آزمایش آنتاگونیست‌های گیرنده H۲ در نظر گرفته شود. اگر این نتایج در یک کارآزمایی بالینی قابل تأیید باشد، ممکن است بتوان سناریویی را در نظر گرفت که در آن از دوز متفورمین پایین‌تر یا داروی رهش آهسته استفاده شود و داروهای تجویز شده در ۸٪ از بیمارانی که ژنوتیپ خطر را دارند، تغییر کند.

بینش کلی به دست آمده از مطالعات genome-wide

معرفی گسترده آرایه‌های کم هزینه‌ی genome-wide، امکان حرکت از مطالعه محدود به ژن‌های کاندیدا را به سمت مطالعه واریانت‌های متداول در کل ژنوم فراهم کرده است. این روش هنگامی که مکانیسم اثر یک دارو نامشخص است، از کاربرد خاصی برخوردار است و از این رو رویکرد ژن نامزد دشوار است. با وجود استفاده گسترده از مطالعات ارتباط ژنوم (GWAS) برای بیشتر صفات و بیماری‌های شایع، استفاده از GWAS در پاسخ به دارو محدود شده است. احتمالاً بهترین نمونه از GWAS که در شرایط دیگری به غیر از دیابت در مورد نتایج دارو اعمال شده، یافته‌ها در مورد واریته‌های SLCO1B1 است که خطر میوپاتی مرتبط با استاتین را افزایش می‌دهد، در ۲٪ از جمعیتی که هر دو آلل آنها (rs4140956) C است خطر ایجاد میوپاتی شدید با سیمواستاتین. ۱۶ برابر بیشتر است. اندازه اثر به این معنی بود که فقط ۸۵ مورد باید شامل شود و ۹۰ مورد کنترل است.

تنها گزارش GWAS برای پاسخ به داروی دیابت مربوط به متفورمین بوده است. از آنجا که مکانیزم عمل همچنان مورد بحث و بررسی است، رویکرد بدون فرضیه GWAS پتانسیل قابل توجهی را برای به دست آوردن بینش در مورد مکانیسم عملکرد متفورمین ارائه می‌دهد.

اثر ترکیبی ژنوتیپ OCT1 و دارو بر عدم تحمل متفورمین



OCT1 interacting drugs

TCA
PPI
VERAPAMIL
DILTIAZEM
DISOPYRAMIDE
QUINIDINE
PRAZOSIN
DOXAZOSIN
SPIRONOLACTONE
TRIMETHOPRIM
ROSIGLITAZONE
REPAGLINIDE

گروه مطالعه فارماکوژنتیک متفورمین (GoDARTS و UKPDS) در ۱۱۰۰ ~ بیمار تحت درمان با متفورمین، GWAS انجام داد. در آن مطالعه، یک لوکوس در کروموزوم ۱۱ با پاسخ متفورمین همراه بود (با مقدار P = 1.9*10^-7). این لوکوس متعاقباً در دو گروه مستقل، از جمله UKPDS، با مقدار کلی ترکیبی P = 2.9*10^-9 تکرار شد. این ارتباط ژنتیکی متعاقباً در گروههای اضافی اروپایی و یک گروه چینی تکرار شده است، و این قوی‌ترین وریته فارماکوژنتیک متفورمین برای اثربخشی متفورمین تا به امروز است. لوکوس واقع بر روی کروموزوم ۱۱، که توسط rs۱۱۲۱۲۶۱۷ برچسب گذاری شده است، از یک بلوک LD بزرگ شامل هفت ژن تشکیل شده است. مقالات پشتیبان قابل توجهی وجود دارد که ژن ATM را به عنوان کاندیدای احتمالی در این لوکوس نشان می‌دهد. ATM یک پروتئین آسیب دیده DNA را کد می‌کند که در بعضی از سرطان‌ها معیوب است. جهش‌های مغلوب سوماتیک در ATM باعث ataxia telangiectasia می‌شود، سندرم مشخصاً با افزایش خطر سرطان و دیابت مشخص می‌شود. ما اخیراً تأیید کرده‌ایم که بیماران مبتلا به آتاکسی تلانژکتازی دارای اختلال در گلیسمی و مقاومت به انسولین هستند، که این فرضیه را پشتیبانی می‌کند که ATM نقشی اساسی در متابولیسم انسولین دارد. مکانیسم دقیقی که به موجب آن تغییر در ATM یا ژن شریک مجاور آن NPAT، پاسخ متفورمین را تغییر می‌دهد، تمرکز کارهای در دست انجام است.

فراتر از ژنومیک

تاکنون داروی شخصی در دیابت (در واقع در اکثر بیماری ها) بر تغییر توالی DNA متمرکز شده است. با این حال، این فقط بخشی از پیچیدگی کلی تنوع انسانی را به تصویر می‌کشد. همانطور که فناوری به جلو می‌رود، ما اکنون به سراغ یک حوزه پیچیده‌تر می‌رویم که اپی ژنتیک مخصوص بافت (اپی ژنومیک) و بیان ژن (رونوشت نویسی) و ادغام داده‌های بیان را با قرار گرفتن در معرض محیط و دارو در نظر می‌گیرد. که می‌تواند در مقیاس بزرگ با هدف و غیر هدف قرار سنجش متابولیت‌ها (متابولومیک ها) و پروتئین‌ها (پروتئومیکس) انجام شود. همچنین نقشی که میکروبیوم روده در متابولیسم و به ویژه متابولیسم دارو ایفا می‌کند، افزایش می‌یابد. رویکردهای تعیین توالی ژنتیکی اکنون به طور فزاینده‌ای برای شناسایی گونه‌های باکتری موجود در روده و ارتباط آن با خطر بیماری یا قرار گرفتن در معرض دارو استفاده می‌شود. این روش‌ها هنوز در مطالعه نتیجه دارو در دیابت اعمال نشده است اما در مورد سایر داروها و نتایج گزارش شده است. به عنوان مثال، در زمینه فارماکومتابولومیک، نشان داده شده است که متابوتیپ پاسخ درمانی به مهارکننده‌های انتخابی جذب مجدد سروتونین را تغییر می‌دهد. شناخته شده است که میکروبیوم روده سالها بر روند مصرف دارو تأثیر می‌گذارد. به عنوان مثال، ۱۰٪ از جمعیت باکتری بی‌هوازی روده را کلنی‌های Eubacterium lentum ایجاد می‌کنند، که بیش از ۴۰٪ از دیگوکسین بلع شده را متابولیزه و غیرفعال می‌کنند. مدیریت همزمان آنتی بیوتیک‌هایی که این غیرفعال‌سازی را مختل می‌کنند، باعث سمیت قلبی می‌شود.

نتیجه گیری

تمام پزشکان بالینی قصد دارند پزشکی شخصی را انجام دهند، اما تا به امروز ما شواهد کافی برای شخصی‌سازی درمان نداریم، در نتیجه نیاز به یک حدس بر پایه شواهد علمی یا یک روش آزمایش و خطا داریم. دوران مدرن پزشکی شخصی در حال پیشروی در جهت شناسایی امضاهای بالینی و مولکولی از پیش بینی نتیجه درمانی، کاهش عدم اطمینان در تصمیمات درمانی، یعنی دقیقتر کردن درمان است. با این حال، ما فقط در ابتدای این فرآیند هستیم و فقط چند نمونه قوی از فنوتیپ یا ژنوتیپ انتخاب درمان هدایت کننده است. پیشرفت‌های اخیر فناوری درک بسیار بیشتری از تنوع فردی را که ممکن است نتیجه را تغییر دهد فراهم می‌کند، اما همچنین پیچیدگی مطالعات با هدف شناسایی این بیومارکرهای پیش بینی را بسیار افزایش می‌دهد. بسیار محتمل به نظر می‌رسد که ۱۰ سال آینده پیشرفت عمده‌ای در پزشکی شخصی در دیابت داشته باشد. آنچه حتی بیشتر محتمل به نظر می‌رسد این است که تا آن زمان به آن دارو شخصی یا حتی دقیق نمی‌گویند.

منبع:

https: //pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26802434/

This Number articles

Pharmacogenetics in Psychiatry:An Update on Clinical Usability 6

The Impact of Pharmacogenomics Research on Drug Development.....14

Pharmacogenomics in pregnancy 22

Cancer Pharmacogenomics.....30

Personalized medicine in diabetes: the role of ‘omics’ and biomarkers 38

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

bbox.ir
Think outside the Box

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

بی باکس
مرجع تخصصی نیازمندی های پزشکی

www.BBox.ir

bboxmedical

+98(021)88969528

AmitisGen® Med TECH Group

Agilent

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	• 1-year warranty is standard with the instrument • 5-year warranty and service packages available
Onboard Analytics	• 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)	• 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	• 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	• 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	• 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

Pharmaco Gen Omics & Technologies JOURNAL

Medical Journal / 3nd year / No.7 /150000 Rials / 2021 Spring- ISSN 2676-7226

Your Genome Affects The Way You Respond to Drugs.