نشریه فارماکوژنومیک و فناوری‌های امیکس

فصلنامه پزشکی/سال دوم/شماره ششم/قیمت: ۱۵۰۰۰۰ ریال/ زمستان ۹۹-شماره شاپا ۷۲۳۶-۲۶۷۶

ژنوم شما بر نحوه پاسختان به داروها مؤثر است.

AmitisGen®

Med TECH Group

www.AmitisGen.com

OncoDNA

OncoDNA به شما برای پیدا کردن پاسخ درمانی مناسب و صحیح کمک می‌کند. این مجموعه با به کارگیری مناسب‌ترین فناوری‌های ژنتیکی - مولکولی، راه‌حل‌هایی را در اختیار می‌گذارد تا توصیفی جامع و اختصاصی از سرطان بیمار ارائه دهد و مناسب‌ترین گزینه درمانی را از میان داروهای موجود در بازار و حتی داروهای تحت بررسی بالینی، به منظور درمان هدفمند بیمار، پیشنهاد دهد.

www.OncoDNA.ir

شناسنامه

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

صفحه آرا:
حمیدرضا حاجی حسینی

ویراستاری و ارزیابی مقالات:
زهرا انتشاری

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

شماره تماس:
(۰۲۱) ۸۸۹۵۹۴۳۲

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

ایمیل:
info@PGOTJournal.com

فهرست مطالب:

سخن مدیر مسئول ۶

سخن سردبیر ۷

فارماکوژنومیکس و MicroRNAs ۸

چشم انداز در حال تغییر فارماکوژنومیکس و سلول های بنیادی سرطانی ۱۴

فارماکوژنومیکس و پزشکی شخصی در اعصاب و روان ۲۴

پزشکی شخصی برای آسم شدید: تا چه حد به موفقیت رسیده ایم ؟ ۳۰

شبکه تحقیقاتی جدید فارماکوژنومیکس ۳۴

سخن مدیرمسئول

دکتر راحله حلبیان
مدیر مسئول

بیوانفورماتیک بالینی، یک علم در حال ظهور، ترکیبی از انفورماتیک بالینی، بیوانفورماتیک، انفورماتیک پزشکی، فناوری اطلاعات، ریاضیات و به همراه omic است که می تواند به عنوان یکی از عناصر مهم پرداختن به چالش های مربوطه بالینی در تشخیص زودرس، درمان کارآمد و پیش آگهی پیش بینی از بیماران مبتلا به سرطان مطرح شده باشد.
انتظار می رود که بیوانفورماتیک سرطان نقش مهمی در شناسایی و تایید بیومارکرها به ویژه فنوتیپ های بالینی مرتبط با تشخیص زودهنگام، اندازه گیری ها برای نظارت بر پیشرفت بیماری و پاسخ به درمان و پیش بینی کننده های بهبود کیفیت زندگی بیمار داشته باشد. در این زمینه متغیرهای مبتنی بر ژن، پروتئین، پپتید موثر در روند سرطان مورد بررسی قرار میگیرد. همچنین در این فرآیند بیومارکرهای شبکه به عنوان نوع جدیدی از بیومارکرهای با تعاملات پروتئین و پروتئین با ادغام دانش برای تفسیر پروتئین، تعامل و مسیر سیگنالینگ مورد ارزیابی میشود. تغییرات بیومارکرهای شبکه را می توان در مراحل مختلف و زمان های مختلف در طول پیشرفت بیماری ها، به عنوان یکی از استراتژی های جدید، به نام بیومارکرهای شبکه دینامیک، مورد بررسی و ارزیابی قرار داد. با توجه به موارد ذکر شده جمع آوری اطلاعات مربوطه و ارائه آنها در قالب نتایج تحقیقات در مقالات میتواند دریچه جدیدی را در در تشخیص زودرس و درمان کارآمد سرطانها فراهم نماید. هدف نشریه این است که با چاپ مقالات در حوزه امیکس و فناوریهای فارماکولوژی نتایج ارزشمند محققین را در دسترس خوانندگان و مشتاقان این حوزه قرار دهد.
در پایان ضمن قدردانی و تشکر از محققین و نویسندگانی که حاصل تلاش و زحمات خود را توسط این نشریه در اختیار تشنگان علم قرار می دهند، از دیگر دانش پژوهان و مشتاقان علم و معرفت نیز دعوت می نمایم تا با ما در این سفره علمی گسترده مشارکت موثر داشته باشند

سخن سردبیر

مهندس نیره مصلحی
سردبیر

با دورود بر خوانندگان گرامی، مفتخریم که شماره ششم نشریه فاماکوژنومیک و فناوری های امیکس را در زمستان ۹۹ منتشر و تقدیم علاقه مندان این حوزه می کنیم.

رویکرد فارماکوژنومیکس ، شرکت‌های داروسازی را قادر می‌سازد تا داروهایی را طراحی کنند که الزامات زیر گروه‌های ژنتیکی خاص جمعیت عمومی را برآورده سازند. هدف اصلی فارماکوژنومیکس و بیوانفورماتیک شناسایی بیمارانی است که اثر بخشی دارو را می توان پیش بینی کرد و به منظور کاهش ریسک اثرات مضر دارو از آن افراد استفاده کرد .وعده ی تجویز داروها براساس پروفایل ژنتیکی بیماران به عنوان "داروی شخصی" شناخته می‌شود. این کار باعث کاهش گمانه زنی‌های مصرف داروهای تجویزی ساتفاده می‌شود و در نتیجه اعتماد به پزشک و هم بیمار را افزایش می‌دهد و روش‌های غالب برای کشف دارو و توسعه ، تشخیص، درمان و استراتژی‌های پیش‌گیری از بیماری‌ها را اصلاح می‌کند. همچنین برای جامعه نیز مفید است چون مصرف داروهای گران قیمت در بیمارانی که اختلالات آن توسط این داروها درمان نمی‌شوند، اجتناب می‌شود. بیوانفورماتیک همچنین منابع اطلاعاتی مربوط به فارماکوژنومیکس را فراهم می‌کند که حاوی اطلاعاتی در مورد انواع مختلف پلی مورفیسم بوده و واکنش متغیر وابسته به دارو را بررسی می کند گزارش شده است که دارو های مختلف ، واکنش‌های منفی دارو را نشان می‌دهند که اغلب منجر به بستری شدن و در برخی موارد موجب تلفات می‌شود. تحقیقات درباره چنین واکنشی به دارو منجر به خروج دارو از بازار شده است. این مساله بلافاصله توسط مجموعه‌ای از پرونده‌های حقوقی برای سو درمان دارویی پی گیری می‌شود.رویکرد فارماکوژنومیک برای استراتژی توسعه دارو فرصتی برای معکوس کردن این روند است. وعده داده شده است که ممکن است منجر به "توسعه دقیق مواد دارویی" شود. داروهای با دقت به داروهایی اشاره می‌کنند که با ترکیب ژنتیکی افراد متناسب هستند. این داروها را می توان در آزمایش‌های کلینیکی کوتاه و ساده ارزیابی کرد و اثرات نامطلوبی بر روی آن‌ها نشان خواهد داد را ارزیابی کرد. تایید و آزمایش ژنتیکی قبل از تجویز دارو و آنالیز بیوانفورماتیکی به شدت شانس نسخه غلط دارو را کاهش می‌دهد.

در پایان، خاطرنشان می‌کنیم دوام حضور این نشریه به‌عنوان نخستین فصلنامه ی در این حوزه، بدون مشارکت فزاینده‌ی شما و ارسال مقالات ارزنده ی میدانی و علمی امکان‌پذیر نیست.

فارماکوژنومیکس و MicroRNAs

حمیدرضا حاجی حسینی گزستانی[1]

۱- کارشناسی سلولی مولکولی دانشگاه سراسری علوم تحقیقات گنبد کاووس تهران،تهران، ایران

پژوهشگر مرکز تحقیقات پزشکی شخصی آمیتیس ژن

چکیده

فارماکوژنومیکس تأثیر ژنوم را بر ایمنی و اثربخشی پاسخ دارو بررسی می کند. اگرچه تحقیقات در این زمینه سال ها پیش آغاز شده است.

اما در حال حاضر تعداد کمی از مطالعات کاربردی در موارد بالینی مورد استفاده قرار می گیرند. MicroRNAها RNA های کوتاه non-coding هستند که در مناطق بین ژن ها هستند و بیان آن ها را تنظیم می کنند. MiRNA ها توسط ژنوم رمزگذاری می شوند و در تمام سلول های حیوانی بیان می شوند. پیش بینی می شود MiRNA ها تقریبا نیمی از ژن های انسانی را هدف قرار دهند و در نتیجه بسیاری از فرایندهای سلولی را تنظیم می کنند. تمرکز فعلی فارماکوژنومیک شناسایی پلی مورفیسم ها در ژن های کاندیدایی است که آنزیم های متابولیزه دارو، ناقلین دارو و اهداف دارویی کد می کنند. در اینجا ما miRNAها را به عنوان یک لایه نظارتی اضافی موثر بر فارماکوژنومیک ارزیابی می کنیم. برای نشان دادن پتانسیل miRNAها برای تأثیر در پاسخ به دارو، از ارزیابی in silico مناطق اتصال miRNA در ژن های شناخته شده در تأثیر دارو، استفاده کردیم. ما پیشنهاد می کنیم که miR-133 و miR-137 ممکن است بیان VKORC1 را تحت تأثیر قرار دهند در حالی که miR-22 ممکن است بیان MTHFR را تحت تأثیر قرار دهد. همچنین miRNA ها می توانند به عنوان یک سطح تنظیم کننده جدید که بر متابولیسم دارو و اهداف دارویی تأثیر می گذارد، نقشی اساسی داشته باشند؛ بنابراین در هنگام انجام مطالعات فارماکوژنومیک باید مورد توجه قرار گیرند.

فارماکوژنومیکس: گذشته، حال و آینده

فارماکوژنومیکس سهم ژنوم ها، ترانسکریپتوم ها و پروتئوم ها را در تعیین فنوتیپ های پاسخ دارویی (ایمنی و اثر بخشی) مطالعه می کند. هدف اصلی تحقیق فارماکوژنومیك، ایجاد آزمایش های پیش بینی مبتنی بر ژنوتیپ یا رونویسی از اثربخشی دارو یا سمیت آن است. اگرچه تحقیقات در این زمینه بیش از 50 سال پیش آغاز شده است، در حال حاضر تعداد کمی برنامه کاربردی در محیط بالینی اجرا می شود. miRNAها در کنترل پس از رونویسی نقش دارند و با کنترل بیان آنزیم های متابولیزه کننده داروها، ناقلین دارو و اهداف دارویی، یک سطح اضافی از تنظیم پیچیده پاسخ به دارو را ایجاد می کند. با این حال، یک پیش نیاز برای درک نقش miRNAها در فنوتیپ های پاسخ به دارو، درک قابل اعتماد از تعامل بین مولکول های miRNA و اهداف ژن بی شمار آن ها است.

MiRNA ها: بازیکنان جدید، مفاهیم جدید

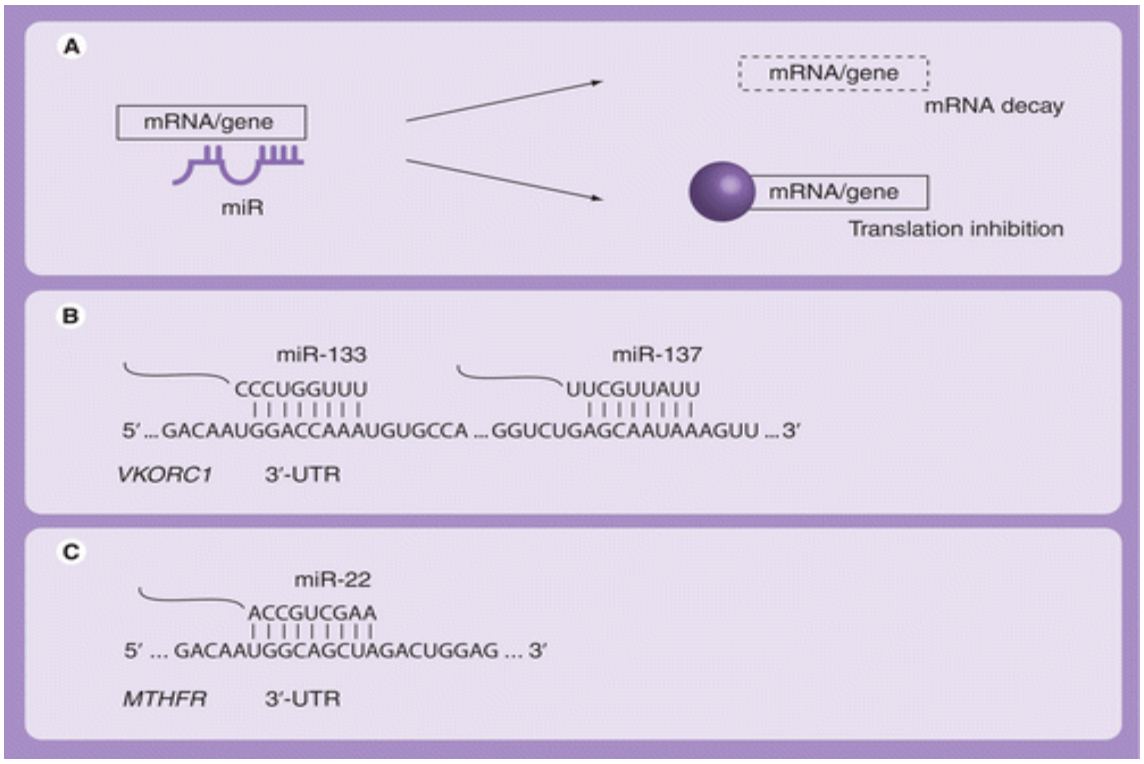
MiRNAها یک رشته نسبتاً جدید را در تحقیقات زیست پزشکی معرفي کردند. miRNAها که در سال 1993 شناسایی شده و به طور گسترده ای از 2001 مورد استقبال قرار گرفته اند، RNAهای noncoding کوتاه (22 نوکلئوتید) هستند که در تمام سلول های حیوانی و گیاهی بیان می شوند.

این مولکول های کوچک RNA، به انتهاي 3' مولکول Mrna متصل شده و آن ها را برای تخریب و یا مهار ترجمه علامت گذاری می کنند (شکل 1 A). صدها miRNA مختلف در حیوانات وجود دارد که برخی از آن ها با هزاران نسخه در هر سلول بیان می شوند. پیش بینی می شود که هر miRNA از طریق یک منطقه شش نوکلئوتیدی کوتاه در 3'- UTR (شکل 1 BC)، تقریباً 200 ژن را هدف قرار داده و به آن ها متصل مي شود، که منجر به تنظیم تقریباً نیمی از mRNAهای رونویسی شده در انسان می شود در نتیجه جای تعجب نیست که بسیاری از فرآیندهای سلولی و فیزیولوژیکی در سلامتی و بیماری با تغییر در بیان miRNA همراه هستند. از جمله این موارد تمایز، رشد، رشد، آپوپتوز، سرطان و اختلالات عصبی است.

تمرکز فعلی فارماکوژنومیک در درجه اول مطالعه اثرات فنوتیپی SNPها و سایر تغییرات ژنتیکی (مانند تغییرات تعداد کپی) در ژن های متابولیزه کننده دارو و هدف دارویی است. این تلاش های هماهنگ تاکنون منجر به توصیه های بسیار محدودی برای استفاده بالینی توسط FDA شده است.

به تازگی محققان خواستار تجزیه و تحلیل جامع ژنوم

بدون دنبال کردن هدفي خاص، به منظور نقشه برداری از ارتباط کل ژنوم با اثربخشی دارو شده اند.
این تصور با در دسترس بودن فناوری های توالی یابی با توان بالا برای توالی عظیم نوکلئوتیدها (مانند NGS و یا deep-sequencing)، که امکان توالی کل مناطق ژنومی و نه تنها SNP ها را فراهم می کند، همزمان است. این فناوری های جدید همچنین می توانند برای مطالعه چگونگی تأثیر اپی ژنتیک در پاسخ به دارو از طریق الگوهای متیلاسیون DNA استفاده شوند.
در اینجا ما خواستار الحاق miRNA ها به موضوعات محل تمرکز تحقیقات فارماکوژنومیک هستیم. اگر فرضیه اصلی ما این باشد که میزان بیان ژن های کد کننده آنزیم های متابولیزه کننده دارو، مواد حمل کننده دارو یا اهداف دارویی، اثربخشی یا سمیت دارو را اصلاح می کنند، مبنای مطالعات فارماکوژنومیک در تجزیه و تحلیل توالی DNA، تفسیر تجربی را به شدت مغرضانه می کند.
ما پیشنهاد می کنیم که بسیاری از سطوح داخل سلولی ژن های کاندیدا نیز توسط miRNA ها تنظیم می شوند.
روش های مختلفی وجود دارد که miRNA می تواند بیان ژن هایی را کنترل کند که محصولات آنها بر واکنش دارو



شکل ۱. تنظیم بیان ژن توسط MicroRNA
(A) تعامل بین miR و ژن رمزگذار پروتئین. یک منطقه اتصال که حداقل شش نوکلئوتید بین انتهای۵′ در miR و ۳′- UTR ژن هدف باشد برای ایجاد مهار از طریق تخریب miR یا مهار ترجمه لازم است. (B) تعامل بین miR-۱۳۳ و miR-۱۳۷ در ۳′- UTR ژن VKORC۱ و (C) بین miR-۲۲ و ۳′- UTRژن MTHFR نشان داده شده است. ما توجه داریم که هر سه سایت اتصال miR در تکامل بسیار محافظت می شوند که نشان دهنده عملکرد واقعی آنها است.
miR: MicroRNA.

تأثیر می گذارد. با توجه به وجود محل اتصال miRNA در 3-UTR‘ ژن، حداقل یک پیش نیاز اضافی براي تغییر در سطح سلولی SNP ،miRNA ها یا سایر تغییرات ارثی در محل اتصال miRNA در 3‘- UTR لازم است. اصلاح توالی در ژن miRNA خود بر بیان، بیوژنز، پایداری یا میل اتصال آن به ژن هدف تأثیر می گذارد.

برخی از نمونه های تثبیت شده و آزمایشی

این نوع از فعل و انفعالات توسط چند تیم تحقیقاتی در زمینه ژن های مربوط به فارماکوژنومیک مشاهده شده است. به عنوان مثال، آنزیم متابولیزه کننده دارو، CYP1B1 ، در انواع مختلف سرطان های بدخیم بسیار بیان می شود و همچنین نشان داده می شود که به طور فعال توسط miR-27b تنظیم می شود.

تصویر دیگر پلی مورفیسم در یک محل اتصال miRNA بر روی ژن دی هیدروفولات ردوکتاز (DHFR) است که منجر به از دست دادن اتصال miRNA در 3‘-UTR آن و در نتیجه بیان بیش از حد آن و مقاومت به متوترکسات می شود.

با این حال ، این نمونه ها دو مورد از موارد معدود منتشر شده در رابطه با اثرات miRNA بر فنوتیپ های پاسخ دارو هستند. در اینجا، ما نمونه های جذاب دیگری را که در حال حاضر آزمایشی است، پیشنهاد می کنیم که باید بررسی شوند. با در نظر گرفتن ژنوتیپ فرد برای سیتوکروم P450، خانواده 2، زیر خانواده C، پلی پپتید 9 (CYP2C9) و اپوکسید ردوکتاز ویتامین KVKORC1 ممکن است استفاده از داروی ضد انعقاد وارفارین ایمن و موثرتر شود.

با استفاده از ابزارهای بیوانفورماتیک موجود، ما دو سایت اتصال گسترده توسعه یافته miR-133 و miR-137 در VKORC1 را شناسایی کرده ایم که نشان دهنده تنظیم موثر و قوی این miRNA ها است.

بنابراین ، در صورتی که حداقل یکی از این miRNA ها در یک فرد اصلاح شود، می تواند اثر وارفارین را تغییر دهد.

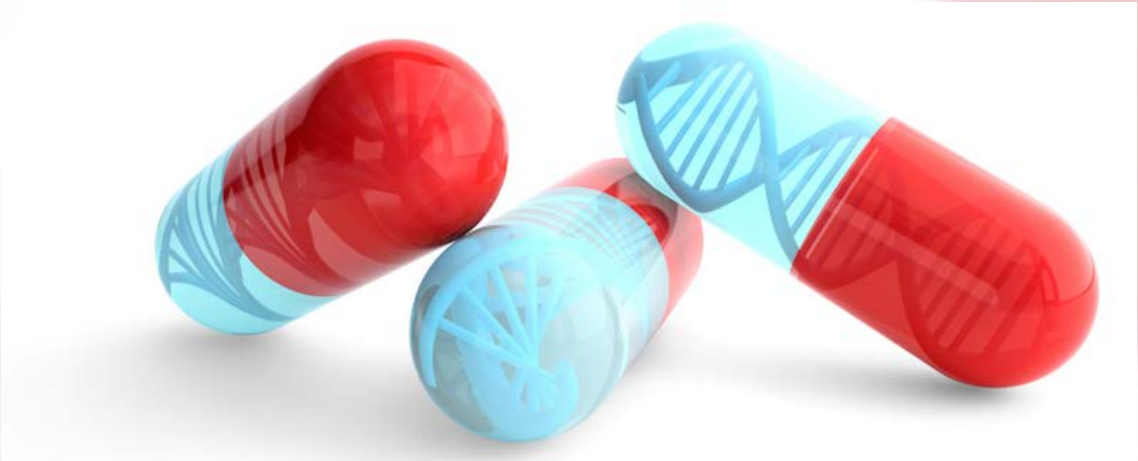
که منجر به تنظیم نادرست بیان VKORC1 می شود. توجه داشته باشید، گزارش شده است که miR-137 با خونسازي همراه است.مثال دیگری که ارائه می دهیم مبتنی بر ژن 5، 10 متیلن تترا هیدروفولات ردوکتاز (MTHFR) است که یک آنزیم اصلی برای هموستاز فولات داخل سلولی و متابولیسم است. دو پلی مورفیسم متداول MTHFR ، منجر به فعالیت های مختلف آنزیمی می شود.

که با حساسیت به سرطان در ارتباط است. 3'-UTR ژن، پیش بینی های خوبی برای سایت های اتصال miRNA بسیار محافظت شده دارد، که مشخص شد یکی از آن ها (miR-22) در سلول های سرطانی تغییر یافته است. بنابراین، فعل و انفعالات miRNA هدایتی که در اینجا مطرح شده است، نیاز به ارزیابی سطح ژن های متابولیزه کننده دارو را در بافت سلولی هنگام تجویز دارو نشان می دهد.

یک مطالعه ارزیابی تاثیر استرس بر روی سلول های لنفوبلاستوئید منفرد نشان داد که اثر ژن خاص می تواند به عنوان پیش بینی کننده پاسخ سلولی در یک جمعیت متغیر از افراد باشد. از آنجا که مشخص شد miRNAها بیماری انسان را با دقت بهتری نسبت به بیان ژن طبقه بندی می کنند، پیش بینی می کنیم که آن ها پاسخ دارو را نیز به روشی برتر دسته بندی کنند. بنابراین، ما خواستار یک مطالعه جامع برای رمزگشایی از نقشی هستیم.

که miRNAها در فارماکوژنومیکس بازی می کنند. برای هر آزمایش پاسخ به دارو ، ما پیشنهاد می کنیم آنالیز miRNA با توان بالا، پیش بینی سایت های اتصال miRNA و تعیین توالی تمام 3'-UTRهای مربوطه را انجام دهیم. در حالی که مورد دوم بیشتر وقت گیر و بودجه است، مطابقت بین سه لایه اطلاعات منجر به شناسایی بی طرفانه اصول دارویی مرتبط با miRNA می شود.

مطالعه مبنای ژنتیکی پاسخ دارو می تواند به روشن سازی مکانیسم های اثر دارو کمک کرده و توسعه آزمایش های پیش بینی مبتنی بر ژنوتیپ، رونویسی یا پروتئوم را



برای اثربخشی و سمیت دارو تسهیل کند.

اثر تنظیمی miRNAها بر روی سطح ژن ها همیشه غالب یا شدید نیست، با این وجود آن ها توانایی تغییر بیان ژن جهانی را به روشی قابل ملاحظه دارند. ما بیان تصادفی بین فردی miRNAها را در بافت های طبیعی انسان مشاهده کردیم که نشان می دهد پاسخ به داروها ممکن است در سطح این تنظیم کننده های سلولی سخت گیر باشد. ما پیشنهاد می کنیم.

که دانش فعلی ما از miRNAهای درگیر در فارماکوژنومیک تنها نوک کوه یخ است، و بسیاری از این متغیرها تنظیم مستقیم آنزیم های متابولیزه دارو، حمل دارو، اهداف دارویی یا هدف دارویی بالا و پایین پروتئین های درگیر در پاسخ به دارو بیان MiRNA و نقشه برداری نظارتی توسعه ابزارهای دارویی بهتر را امکان پذیر می کند و همچنین می تواند در پروژه های جدید تولید دارو نقش مهمی داشته باشد.

ما در اینجا درمورد انتظارات زیادی از دنیای miRNA برای ارائه یک لایه تنظیم کننده جدید تحت تأثیر متابولیسم دارو بحث کردیم و اطمینان داریم.

که در صورت پیروی از مطالعات اساسی اثر بخشی و سمیت، در ترکیب با تجزیه و تحلیل miRNA و پروفایل miRNA-3'UTRها پتانسیل بلقوه ي خود را نمایان می کنند.

منبع :

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20415550/

چشم انداز در حال تغییر فارماکوژنومیکس و سلول های بنیادی سرطانی

نجمه شجاعی[1]
۱- کارشناسی علوم آزمایشگاهی دانشگاه کرمان، ایران
پژوهشگر مرکز تحقیقات پزشکی شخصی آمیتیس ژن

مطالعات فارماکوژنومیک و سرطان

طی دو دهه گذشته، سرطان به عنوان یک فرایند تکامل خرد مورد توجه قرار گرفته است. این مفهوم توسط "مدل تصادفی" پیشرفت سرطان هدایت شده است، با این فرض که هر سلول درون تومور امکان یکسان ایجاد جهش های سرطان زا را دارد. کلون های موفق بر سایر سلول های سرطانی غلبه می کنند. این مدل برای توضیح تهاجم، متاستاز و مقاومت به دارو استفاده شده است.

شیمی درمانی ممکن است به عنوان یک فشار انتخابی عمل کند، بنابراین به نفع گسترش یک کلون مقاوم در ارتباط با مقاومت شیمیایی اکتسابی است (شکل 1). در طول دهه 1980، گلدی و کلدمن پس از درمان، یک مدل ریاضی از رشد تومور را ایجاد کردند که هنوز هم یک استاندارد طلایی محسوب می شود. این مدل پیش بینی می کند که با استفاده از شیمی درمانی ترکیبی با دوز بالا و در اولین زمان ممکن، مقاومت به دست آمده برطرف می شود. متناوباً برخی از تومورها ممکن است جهش هایی داشته باشند که باعث شکست پذیری اولیه (مقاومت ذاتی) شود. برای این سرطان ها، که با پیش بینی تیره و تار مشخص می شود، تنها گزینه کشف اهداف جدید دارویی است.

مدل تصادفی برای پیش بینی پاسخ داروی ضد سرطان استفاده شده است. مطالعات فارماکوژنومیك کنوني به شناسايي پلي مورفيسم هاي ژرم لاين، جهش هاي خاص تومور و الگوهاي بيان ژن اختصاص دارد که ممکن است تاثير و تحمل درمان هاي سرطان را پيش بيني کند. دام اصلی این است که تجزیه و تحلیل ژنومی بر روی یک نمونه تومور انجام می شود، با این تصور غلط که تومور از نظر ژنتیکی همگن است. رویکرد فارماکوژنومیک

مبتنی بر "الگوی تصادفی" برخی از چالش ها را برطرف کرده است و آزمایش هاي FDA آن را تائید کرده است. این آزمایش ها تغییرات ژنتیکی متداول در آنزیم های متابولیزه کننده دارو، از جمله تیروپورین متیل ترانسفراز (TPMT) و ایزوفرم A1 1 گلوکورونوسیل-تراسفراز اوریدین را ارزیابی می کند تا به ترتیب خطر ابتلا به سمیت ناشی از تیروپورین و irinotecan را پیش بینی کند. با این حال، برای تأیید قدرت پیش بینی برای برخی از آن ها ، آزمایش هاي بالینی آینده نگر لازم است.

یک دام احتمالي دیگر که مي تواند توسط مطالعات دارویي دست کم گرفته شود سهم سلول های بنیادی سرطانی (CSC) در پاسخ به دارو باشد. سرطان های انسانی به صورت سلسله مراتبی سازمان یافته اند و CSC ها در راس آنها قرار دارند، زیرا آن ها تنها سلول های شروع کننده تومور در یک بدخیمی هستند. شایان ذکر است که این مدل ممکن است در همه انواع سرطان کاربرد نداشته باشد. با این حال، از منظر فرضیه CSC الگوی تصادفی مقاومت شیمیایی شکست می خورد، زیرا تمام جهش های رخ داده در سلول های سرطانی غیر بنیادی به یک مزیت بیولوژیکی تبدیل نمی شوند. در واقع، این سلول ها نمی توانند رشد سرطان را بیشتر حفظ کنند.

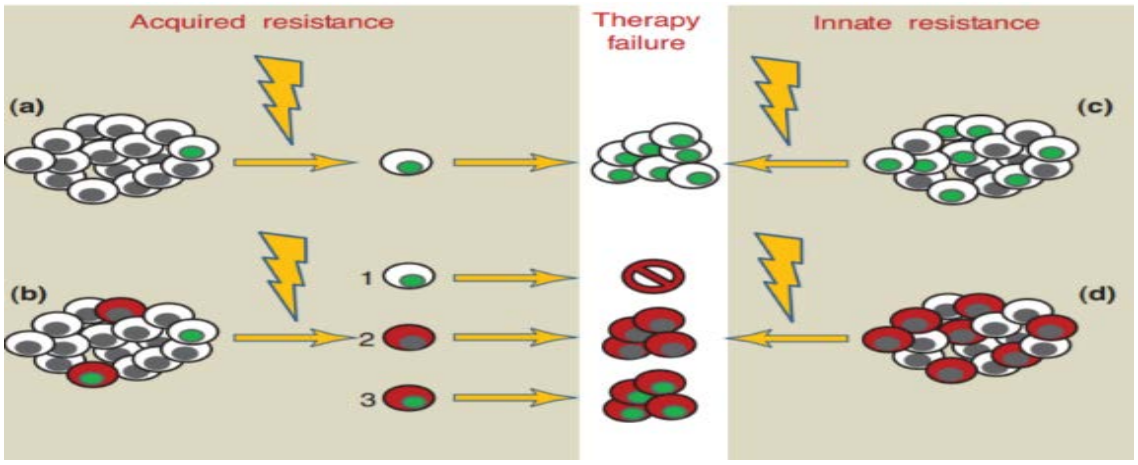
علاوه بر این، تصور می شود CSC مقاوم به دارو هستند و باعث پیشرفت تومور پس از درمان می شوند.

بنابراین ، الگوی CSC نیاز به یک چارچوب نظری جدید برای مقاومت به دست آمده و مقاومت ذاتی دارد.

(شکل 1) که می تواند طراحی فعلی مطالعات دارویی را تغییر دهد. استفاده از الگوی جدید برای یک مسئله قدیمی شامل شناسایی ابزارهای جدید و تعاریف جدید است و در نهایت ممکن است به نتایج غیر منتظره منجر شود. در این مقاله ، ما کاربرد دارویی را در الگوی CSC بررسی خواهیم کرد، یافته های تحقیق جدید و محدودیت های فعلی را برجسته می کنیم. ما ابتدا داده های فعلی در مورد مقاومت دارویی CSC را خلاصه می کنیم و سپس برنامه های بالینی بالقوه فرضیه CSC را تجزیه و تحلیل می کنیم.

مقاومت CSC: حقایق و افسانه ها

در این مقاله، ما به CSCs به عنوان یک جمعیت متمایز در تومور اشاره خواهیم کرد که می تواند بر اساس بیان مارک های سطحي مانند CD133، فعالیت آنزیمی به عنوان مثال ALDH یا انتقال دهنده های جریان دارو به عنوان مثال ABCG2 شناسایی شود. CSC تنها زیر جمعیتی



شکل ۱. مدل های مقاومت شیمیایی. طبق مدل تصادفی پیشرفت تومور ، مقاومت دارو به دلیل جهش قبلی یا اکتسابی در هر سلول توموری است(سلول های جهش یافته توسط هسته های سبز نشان داده می شوند). (a) طبق فرضیه CSC، مقاومت اکتسابی از CSC ناشی می شود (با رنگ قرمز) که ممکن است ذاتاً مقاوم باشد یا بعد از شیمی درمانی جهش یابد (b). جهش در کلون های سلولهای غیر بنیادی بی اثر است، زیرا آن ها نمی توانند تومور را گسترش دهند. تومورهای مقاوم در برابر سازه از CSC مقاوم در برابر دارو غنی شده اند.

است که می تواند هنگام تزریق به موش های دارای نقص ایمنی، باعث ایجاد تومور شود. تومور زنوگرافی باید به صورت فنوتیپی تومور اصلی را جمع کند. علاوه بر این، CSC های جدا شده از xenografts قادر به تولید تومورهای جدید هستند که خاصیتی به نام خودسازی مجدد طولانی مدت" دارند.

براساس این اصول، CSC در بسیاری از تومورهای جامد و سرطان خون شناسایی شده است.

چندین آزمایشگاه توانایی جداسازی و تکثیر CSC ناشی از بیمار را از سرطان های پستان، روده بزرگ، پروستات و مغز گزارش کرده اند. فرکانس CSC بسته به نوع سلول، نشانگر انتخاب شده و شرایط آزمایشی از کمتر از 0.1 تا بیش از 20 درصد است.

روش دیگر برای شناسایی CSC رنگ آمیزی Hoechst33342 بوده است، که توسط سلول هايي که اصطلاحاً جمعیت جانبي نامیده مي شوند(SP) جذب نمی شود.

سلول های SP بیانگر ABCG2، تنظیم کننده جریان خروجی Hoechst-33342 هستند. بیان ABCG2 به این سلول ها امکان انتقال چندین داروی آبگریز، از جمله ایرینوتکان، ایماتینیب و دوکسوروبیسین را می دهد. همراه با ABCG2، سایر اعضای خانواده ABC بیش از حد در SP بیان می شوند، بنابراین طیف وسیع تری از مقاومت را ایجاد می کنند. از همه مهمتر، هر تومور می تواند توسط یک SP با الگوی خاص مقاومت دارویی پر شود. مکانیسم های اضافی مقاومت دارویی SP می تواند درصد بالایی از سلول های غیرچرخه سوار و بیان زیاد ژن های ترمیم کننده DNA باشد.

با وجود این شواهد ، مهارکننده های حمل ABC در شرایط بالینی عملکرد ضعیفی داشته اند. با این حال، بیشتر مطالعات از یک مهار کننده ABCB1 استفاده می کنند، در حالی که سلول های SP عمدتا ABCG2 را بیان می کنند. علاوه بر این، رابطه بین فنوتیپ SP و CSC زیر سوال رفته است. محققان پیشنهاد مي کنند که تومور زایی بالاتر SP مستقل از ABCG2 است. علاوه بر این سلول های غیر SP درصدی از CSC را حفظ می کنند و در برخی از انواع تومور، سلول های SP و CSC جمعیت کاملا متمایزی هستند. به طور خلاصه ، اگرچه SP در بعضی از انواع سرطان احتمالاً با سلول های CSC و سلول های مقاوم به دارو غنی شده است، اما میزان همپوشانی این دو جمعیت هنوز ناشناخته است. به احتمال زیاد، SP بسته به نوع تومور و شرایط آزمایشگاهی درصد متغیری از CSC را در خود نگه می دارد.

یک روش جایگزین برای خصوصیات SP، انتخاب کلون های مقاوم به دارو (DRC) و بررسی ویژگی های CSC این سلول ها است. به عنوان مثال، سلول های سرطانی لوزالمعده مقاوم به gemititabine بیانگر CD24 ،CD44 و آنتی ژن خاصیت اپیتلیال (ESA)، سه نشانگر CSC بافتی خاص هستند و فعال شدن قابل توجهی از مسیرهای سلول های بنیادی را نشان می دهند. مکانیسم دیگری از مقاومت شیمیایی DRCها به CSC مرتبط است و تولید فاکتورهای رگ زایی و سیتوکین ها است که به نوبه خود سیگنال های ضد آپوپتوتیک وابسته به STAT3 و STAT5 را فعال می کند.

مدل های موش نشان می دهد که عود پس از شیمی درمانی توسط CSC انجام می شود. مطالعات نشان داد که کسر CD44+/24 پس از شیمی درمانی نئوآجوانتی در تومورهای سرطان پستان بسیار غنی شده است. اگر این مشاهده به سایر سرطان ها نیز تعمیم یابد، می توانیم مدلی را تصور کنیم که در آن شیمی درمانی CSC را انتخاب می کند.

مسیرهای مرتبط با CSC

خصوصیات CSC توسط مسیرهای اصلی سیگنالینگ تکاملی تعیین می شود، که هر یک از آن ها توسط یک مجموعه مشخص از ژن ها تشکیل شده است. آبشارهای اصلی سیگنالینگ حاکم بر خود نوسازی CSC ژن هاي Notch ، Wnt و Hedgehog هستند. آن ها شامل لیگاندهای خاص خارج سلولی، گیرنده های غشایی و مسیرهای انتقال داخل سلولی هستند که در فعال سازی یک فاکتور اصلی رونویسی مسئول بیان تنوع ژن های پایین دست همگرا هستند (شکل 2). شواهد اخیر نشان می دهد که هر مسیر خاص CSC ممکن است به مقاومت دارویی CSC کمک کند.

مسیر Notch نقش عمده ای در سرنوشت، تکثیر و بقای سلول در اندام های مختلف دارد. یکی از ویژگی های مهم این مسیر توانایی آنزیم g-سکرتاز در شکاف بخش درون سلولی ناچ (NID) است که سپس در هسته جابجا می شود تا بیان ژن یا خاموش شدن ژن را تحریک کند.

سیگنالینگ نابجاي Notch طیف گسترده ای از بیماری های انسانی از جمله اختلالات رشد و سرطان ها را شامل می شود. شبکه ناچ بر روی سلول های بنیادی طبیعی بالغ عمل می کند، سیگنال های سرنوشت سلول های تکثیر و همچنین خاص را هدایت می کند، اما عکس این نیز نشان داده شده است. ژن های ناچ به عنوان انکوژن یا مهارکننده تومور در چندین بدخیمی ثبت شده اند و این فرضیه با عملکردهای مختلف آن در بافت سلولی طبیعی مطابقت دارد. گزارش های مختلف فعال شدن مسیر Notch در CSC چندین بافت را نشان داده است. مسیر Notch از طریق فعالیت ضد آپوپتوتیک خود به مقاومت به شیمی درماني CSC کمک می کند. به عنوان مثال محور Notch-g-secretase باعث فسفوریلاسیون Akt می شود که مکانیزمی برای فرار از مرگ سلول بعد از شیمی درمانی است (شکل 2). با رعایت این شواهد، مهار دارویی فعالیت oxaliplatin افزایش یافته g- سکرتاز بر روی سلول های سرطانی روده بزرگ و خاموش کردن Notch3 فعالیت دوکسوروبیسین را بر روی سلول های سرطان سلولهای کبدی افزایش مي دهد.

مسیر Hedgehog در طی رشد جنینی بسیار مهم است. در بزرگسالان، فعالیت آن فقط به نگهداری و ترمیم بافت محدود می شود و فعال سازی مجدد نامناسب آن به سرطان های مختلف انسان مرتبط است.

چندین گروه مسیر Hedgehog را با نگهداری CSC ارتباط داده اند. مطالعات نشان داد که سیگنالینگ Hedgehog با تنظیم ژن BMI-1 نقش اساسی در حفظ CD44+/CD24- کم جمعیتی سلول های سرطانی پستان دارد. افزایش فعالیت Hedgehog در سلول های CD133+ حاصل از تومورهای متاستاتیک در مقابل غیرمتاستاتیک یافت شد. نشان داده شد که CSI های گلیوماي CD133+ برای تکثیر، بقا، خودتجدید و تومور زایی به مسیر Hedgehog بستگی دارد.

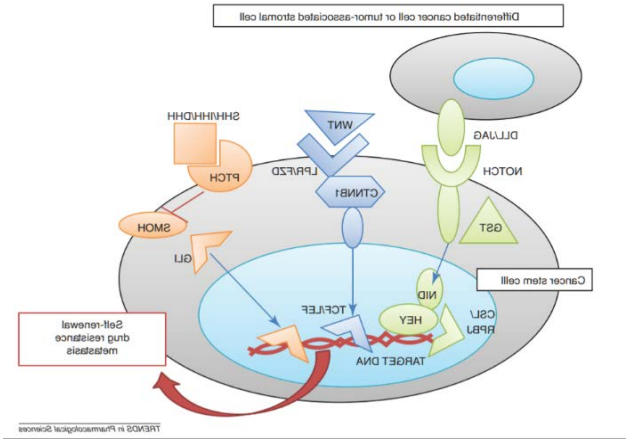
فعال سازی BMI-1 توسط مسیر Hedgehog مکانیسم اصلی مقاومت در برخی از سلولهای سرطانی است. در سرطان نازوفارنکس و سرطان پروستات، خاموش کردن BMI-1 در زنده ماندن سلول تأثیر نمی گذارد اما به شدت آپوپتوز ناشی از شیمی درمانی را افزایش می دهد.

در نتیجه، مسیرهای اصلی سیگنالینگ حاکم بر self- renewal و تمایز در سلول های بنیادی طبیعی به طور گسترده ای برای کمک به زیست شناسی CSC ثبت شده است. علاوه بر این، نقش آن ها در بیشتر انواع بدخیمی ها مشخص شده است که نشان می دهد هدف قرار دادن آن ها می تواند یک استراتژی اصلی برای ریشه کنی CSC باشد.

فارماکوژنومیك CSC ها

مدل های بالینی نشان می دهد که CSCهای تومورزا نسبت به سایر سلول های سرطانی تهاجمی تر و مقاوم به شیمی درمانی هستند. با این حال، ارتباط بالینی این یافته ها هنوز نامشخص است. آیا کسر CSC در موش های دارای نقص ایمنی به سادگی تومورزا تر است؟ آیا مقاومت شیمیایی CSC به شرایط فرهنگ و داروهای مورد استفاده بستگی دارد؟ برای پاسخ به این سوالات، مطالعات بالینی باید اثبات کند که CSC در تومورهای تهاجمی تر فعال شده و پیش آگهی ضعیف و پاسخ به شیمی درمانی را پیش بینی می کند.

بیان CD133 بقای ضعیف در سرطان روده بزرگ و گلیوبلاستوما را پیش بینی می کند، در حالی که بیان CD44 به خطر متاستاز در سرطان معده و پستان مرتبط است. با توجه به نقش پیش آگهی برخی نشانگرها و مسیرهای CSC، در مطالعات فارماکوژنومیك آینده می توان بین عوامل پیش آگهی و پیش بینی کننده تفاوت قائل شد. این مستلزم مقایسه جمعیت های تحت درمان با رژیم های درمانی خاص است. در واقع، یک نشانگر پیش بینی واقعی باید فقط در بیمارانی که با یک روش درمانی انتخاب شده تحت درمان قرار می گیرند، باشد. جدول 1 خلاصه ای از مطالعات نشان دهنده قدرت پیش بینی قلبی ژن ها / مسیرهای مرتبط با CSC است. این داده ها بر اساس میزان بیان ژن در بافت های سرطانی است. برخی مطالعات نشانگرهای CSC را به عنوان پیش بینی کننده بقای بدون بیماری یا کلی بیماری ضعیف در بیماران تحت درمان با رژیم های خاص شناسایی کرده است. جالب اینجاست که یک مطالعه همبستگی بین زنده ماندن بدون بیماری و بیان CD133 پس از درمان با neoadjuvant در سرطان رکتوم را نشان داد. اگرچه این مطالعه فاقد یک گروه کنترل از بیماران درمان نشده است، اما نشان دهنده نقش فعال این زیر جمعیت در مقاومت به درمان است. دو مطالعه ارتباط نزدیکتری



شکل ۲. مسیرهای مرتبط با CSC. مسیرهای Wnt، Notch و Hedgehog باعث self-renewal درCSC ، بقا و مقاومت در برابر دارو می شوند. گیرنده های Notch توسط لیگاندهای متصل به سلول فعال می شوند. این کنش متقارن باعث ایجاد شکاف دامنه درون سلولی ناچ (NICD) توسط g-secretase می شود. NID به هسته جابجا می شود و عامل رونویسی CSL / RBPJ و مهارکننده های Hey را تحریک می کند. مولکول های Wnt به گیرنده های خاص متصل می شوند ، در نتیجه از تثبیت bcatenin توسط کمپلکس Disheveled استقبال می کنند CTNBB به هسته جابجا می شود و CSL / RBPJ TF را فعال می کند. مولکول های Hedgehog به گیرنده patched متصل می شوند و Smoothened را مهار می کنند که این امر باعث تثبیت GLI TF و انتقال بیشتر آن به هسته می شود.

بین عود تومور بعد از درمان و فعال سازی مسیر Wnt یا Hedgehog ایجاد می کنند. سرانجام، بیان CD133 در سرطان ریه سلول غیرکوچک (NSCLC) با بیان ژن های مقاومت دارویی همراه بود. بنابراین، احتمالاً پروفایل بیان ژن مسیرهای CSCrelated می تواند ابزار مفیدی برای مطالعات دارویی در آینده باشد.

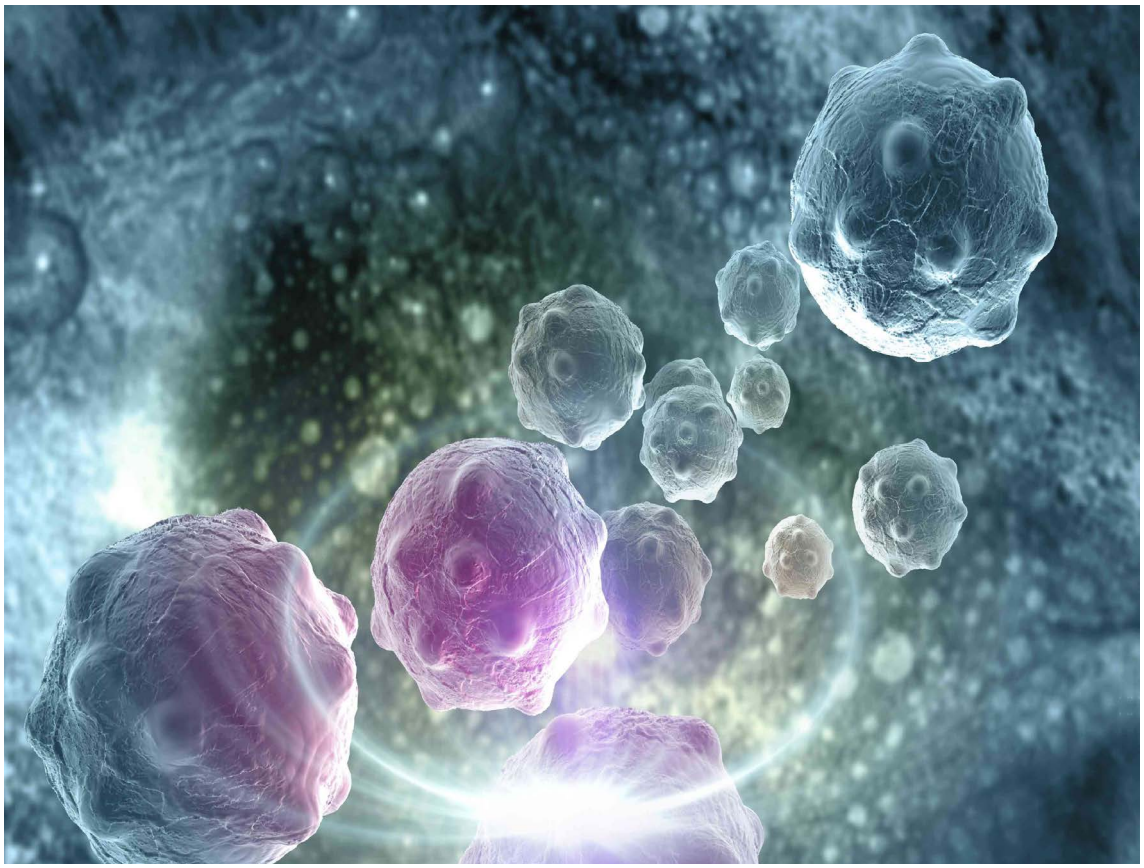
یک استراتژی سنتی تر برای انجام تجزیه و تحلیل های دارویی، ارتباط انواع ژنتیکی با پاسخ به درمان است. هر دو پلی مورفیسم ژرم لاین و جهش های سوماتیک در سلول های سرطانی می توانند مسیرهای مقاومت دارویی را تحت تأثیر قرار دهند، در نتیجه به عنوان مارکرهای پیش بینی کننده ظاهر می شوند. همانطور که در بخش قبلی نشان داده شد، مسیرهای Wnt، Hedgehog و Notch هم در مقاومت در برابر شیمیایی و هم در تجدید CSC نقش دارند. جالب اینجاست که برخی از این مسیرها توسط مولکول های کوچک نوآور مهار می شوند. به عنوان مثال، مهارکننده های g-secretase نشان داده اند که در چندین تومور، سیگنالینگ وابسته به Notch و CSC self-renewal را مختل می کنند. با وجود سمیت مرتبط با دستگاه گوارش، GSIها در حال حاضر در آزمایشات بالینی فاز II برای سرطان متاستاتیک پستان و روده بزرگ و همچنین گلیوبلاستوما عود کننده در حال آزمایش هستند. این امر باعث می شود GSIS در میان اولین داروهایی باشد که علیه مسیرهای خاص CSC مورد بررسی قرار می گیرند و در آزمایشات بالینی مورد مطالعه قرار می گیرند. اگر اثبات شود که این داروها در شرایط بالینی موثر هستند، می توان تصور کرد که تغییرات ژنتیکی در مسیر Notch می تواند فعالیت ضد توموری GS و یا عوارض جانبی را پیش بینی کند.

برای اثبات، ما در مقالات به دنبال وریته های ژنتیکی رایج در ژن های مسیر Notch هستیم که ممکن است بر روی CSC self-renewal و حساسیت GSI تأثیر بگذارد. جدول 2 مهمترین جهش های سوماتیک و پلی مورفیسم هایی ژنی توصیف شده در بیماران سرطانی را نشان می دهد. ژن Notch1 تقریباً در 60 درصد لوسمی های لنفاوی حاد سلول T T-ALL جهش یافته است. بیشترین تغییرات، جهش های ناخوشایند یا حذف و درج های کوچک است که منجر به فعال شدن Notch مستقل از لیگاند یا حساسیت بیش از حد به لیگاند می شود. جهش های کمتر رایج دامنه خارج سلولی را تحت تأثیر قرار می دهند یا فعالیت g-secretase را افزایش می دهند. با وجود این زمینه ژنتیکی، انتظار زیادی وجود

داشت که GSI ها بتوانند درمان های موثری در T-ALL باشند. متأسفانه، اولین آزمایش بالینی فاز I بر روی یک مهارکننده GSI در بیماران T-ALL نتایج ناامیدکننده ای را با نرخ پاسخ بسیار کم و سمیت دستگاه گوارش محدود کننده دوز ارائه داد. این نتایج اهمیت رویکرد فارماکوژنومیک را در مراحل اولیه تولید داروهای مورد هدف CSC نشان می دهد. با توجه به ماهیت بسیار خاص این داروها، شناسایی مارکرهای مولکولی که می توانند بیمارانی را انتخاب کنند که واقعاً می توانند از دارو بهره مند شوند بسیار مهم است. در این حالت می توان تصور کرد که فقط برخی از انواع جهش ها (فعال سازی مستقل از لیگاند) به GSI حساس باشند. جهش های دیگر (حساسیت بیش از حد لیگاند) ممکن است توسط روش های مختلف (به عنوان مثال آنتی بادی های مخصوص Notch1) مورد هدف قرار گیرند. فعال سازی سیگنالینگ ناچ نیز در حدود ٪30 موارد NSCLC پیدا شد، به دلیل خاموش شدن بازدارنده مسیر یا جهش های Notch1 که فعالیت مستقل از لیگاند را ایجاد می کند. جالب اینجاست که سلول های مشتق شده از سرطان های جهش یافته Notch به GSI بسیار حساس بودند. علاوه بر این، فعال سازی مسیر Notch بقای کلی ضعیف تری را پیش بینی کرد. به طور مشابه، تقویت ژن Notch3 در سرطان تخمدان درجه بالا به حساسیت in vitro به GSI مرتبط بود.

در برخی از تومورهای جامد (سرطان پستان و روده بزرگ)، جهش های Notch یا g-secretase شایع نیستند، بنابراین تأثیر GSI زیر سوال می رود. در این موارد، فعال سازی مسیر Notch ممکن است توسط مولکول های پایین دست واسطه باشد (شکل 2).

به عنوان مثال، فعالیت یک عامل هسته ای وابسته به Notch توسط SNP ناشناس تحت تأثیر قرار می گیرد. Hey یک سرکوبگر رونویسی است که توسط NID فعال می شود، به طور کلی به عنوان تنظیم کننده مثبت ژن سرکوبگر تومور p53 عمل می کند. جایگزینی Leu-Met



جدول ۱. مطالعات بالینی نشان دهنده ارتباط بین مسیرهای مرتبط با CSC و پاسخ درمانی است

نوع سرطان	ژن / مسیر	عمل
سرطان روده بزرگ	CD133	پاسخ ضعیف به شیمی درمانی مبتنی بر fluorouracil
سرطان مری	مسیر Hedgehog	پاسخ ضعیف به chemo-radiotherapy
سارکوم یوئینگ	مسیر Wnt	رژیم VIDE: عود تومور
گلیوبلاستوما	CD133 EGFR	بقای ضعیف پس از رادیوتراپی
سرطان سر و گردن	BMI1	بقای ضعیف پس از رادیوتراپی
NSCLC	BMI1	بقای عاری از بیماری ضعیف پس از شیمی درمانی کمکی
NSCLC	CD133	بیان زیاد ژنهای مقاوم به دارو
سرطان رکتوم	CD133	زنده ماندن بدون بیماری ضعیف پس از شیمی درمانی neoadjuvant

جدول ۲. تغییرات ژنتیکی متداول در ژنهای Notch Pathway

ژن	واریانت	عمل	Rate
NOTCH1	جهش	فعال سازی (T-ALL)	60%
NOTCH1	جهش	پاسخ به GSI و پیش آگهی (NSCLC)	12%
NOTCH2	جهش	ناشناخته (سرطان پستان)	2.1%
NOTCH3	جهش	ناشناخته (سرطان روده بزرگ)	2%
NOTCH3	Amplification	پاسخ به GSI (سرطان تخمدان)	19.5%
NOTCH2	SNP	افزایش خطر سرطان (سرطان پستان)	16.8%
HEY1	SNP	پاسخ به فعال کننده های p53	1%

قادر است فعالیت p53 را مختل کند و در نتیجه تمایز سلول نابجا را افزایش دهد. علاوه بر این، آلل واریانت به فعالیت pro-apoptotic داروهای هدف قرار دادن p53 حساس نیست.

در نتیجه، یک تجزیه و تحلیل جامع از انواع ژنتیکی سوماتیک و ژرم لاین در مسیرهای مرتبط با CSC می تواند به یک روش درمانی شخصی و هدفمند کمک کند. با این حال، از آنجا که CSC درصد کمی از بیشتر تومورها را نشان می دهد، تجزیه و تحلیل ژنتیکی باید از طریق یک سیستم آزمایشی کاملاً جدید اصلاح شود، که در بخش های بعدی شرح خواهیم داد..

CSC ها از دیدگاه جدید

توسعه مطالعات دارویی جدید به راهبردهای موثری برای ردیابی تغییرات CSC در پاسخ به درمان ضد سرطان و همچنین جداسازی و مشخص کردن CSC از بیماران نیاز دارد. به عنوان مثال، می توان از روش های تصویربرداری برای نظارت بر CSC در بیماران استفاده کرد. تجزیه و تحلیل چند پارامتری و حساسیت زیاد لازم است زیرا فنوتیپ CSC اغلب توسط چندین نشانگر تعریف می شود و فرکانس آنها می تواند به اندازه 1 در 1000 سلول باشد. تصویربرداری نوری با وضوح بالا، به دلیل محدود بودن پتانسیل نفوذ، برای نئوپلاسم های سطحی (به عنوان مثال سرطان پستان) ایده آل است. تصویربرداری تشدید مغناطیسی (MRI) و توموگرافی انتشار پوزیترون (PET) برای نئوپلاسمهای داخلی مناسب ترند. هر دو تکنیک برای تشخیص بدون هیچ تردید CSC به رسانه کنتراست خاص یا کاوشگرهای دارای برچسب رادیویی نیاز دارند. ابزارهای مشابه فقط در مدل های حیوانی آزمایش شده اند. بنابراین، مطالعات آینده باید خواص فارماکوکینتیک و فارماکودینامیکی کاوشگرهای خاص CSC را آزمایش کند (به عنوان مثال آنتی بادی های ضد CD133 با نشاندار رادیویی).

یک استراتژی جایگزین می تواند جداسازی CSC از خون محیطی باشد، رویکردی که می تواند به راحتی به کلینیک ترجمه شود. سلول های تومور در گردش (CTC) با غلظت یک سلول در میلیون در خون بیماران سرطانی متاستاتیک وجود دارد. سلول های تومور منتشر (DTC) را می توان به عنوان میکرومتاستاز در مغز استخوان تشخیص داد. از آنجا که به نظر می رسد CTC / DTC و CSC دارای برخی ویژگی ها هستند، مطالعات اخیر وجود سلول های شروع کننده تومور در خون و مغز استخوان بیماران سرطانی را بررسی کرده است. محققان بیوپسی مغز استخوان از بیماران مبتلا به سرطان پستان را که از نظر ایمنی آغشته به سیتوکراتین CD44 ،CK و CD24 ایمن شده اند ، مطالعه کرد. CD44+/24-CSCs در همه نمونه ها وجود داشت و شیوع آنها ٪72 بود ، یعنی خیلی بیشتر از تومورهای اولیه. نتایج مشابهی با CTC از بیماران سرطانی پستان به دست آمد. این داده ها از این ایده حمایت می کنند که CSC می توانند از محل تومور اولیه فرار کرده و در اندام های دوردست میکرومتاستاز ایجاد کنند.

علاوه بر این، داده های بیماران سرطانی پستان نشان می دهد که CTC هدف جالبی برای مطالعات دارویی در آینده است. سطح بالای CTC قبل و بعد از شیمی درمانی بقای کوتاهتر از بیماری را پیش بینی می کند. DTCs می تواند از شیمی درمانی و هورمون درمانی دوام بیاورد، در مغز استخوان سال ها پس از جراحی ادامه دارد و با افزایش خطر عود متاستاتیک دیررس همراه است. اگر فرضیه CSC صحیح باشد، شکستن CSC در CTC و DTC باید پیش بینی دقیق تری برای بقای بیمار پس از شیمی درمانی باشد.

در نتیجه، تکنیک های تصویربرداری با وضوح بالا و جداسازی CTC / DTC می تواند برای شناسایی CSC در طی مطالعات فارماکوژنومیک به کار گرفته شود. اشکال اصلی با شیوع بسیار کم CSC نشان داده شده است. اگر این روش به اندازه کافی حساس نباشد، یا اگر تقویت سیگنال بیش از حد باشد، نتایج مثبت کاذب می تواند ایجاد کند. علاوه بر این، داده ها باید به اندازه کافی قابل تکرار باشند تا تجزیه و تحلیل دوره CSC قبل و بعد از شیمی درمانی انجام شود.

طراحی مطالعات دارویی جدید اقدامات ضد سرطانی و اثربخشی دارو بر این عقیده است که تمام سلولهای تومور برای بیمار به یک اندازه خطرناک هستند. فعالیت ضد توموری از طریق معیارهای ارزیابی پاسخ در تومورهای جامد (RECIST) اندازه گیری می شود. معیارهای RECIST برآورد مبتنی بر MRI یا CT اسکن بر اساس حجم تومور را پس از درمان ارزیابی می کنند. با این وجود

اندازه گیری حجمی ممکن است هنگام اندازه گیری فعالیت داروهای بیولوژیکی گمراه کننده باشد. در زمینه الگوی CSC، معیارهای RECIST نیز نامناسب هستند. از آنجا که میزان CSC می تواند به اندازه ٪0.1 از کل تومور باشد، یک داروی ضد سرطان که فقط غیر CSC را هدف قرار می دهد، می تواند باعث جمع شدن تومور مهم شود و هیچ سود و منفی برای پیش بینی بیماری ندارد. بر اساس شواهد پیش بالینی و داده های فارماکوکینتیك، این احتمال وجود دارد که رژیم های شیمی درمانی فعلی سلولهای سرطانی غیر بنیادی و CSC را هدف قرار دهند، که برای جمعیت اول بیشتر مشخص است. بنابراین، تعداد مطلق CSC به احتمال زیاد توسط شیمی درمانی کاهش می یابد، در نتیجه مزیت بقا را توضیح می دهد. با این حال، میزان CSC پس از شیمی درمانی حتی می تواند افزایش یابد، بنابراین احتمال عود طولانی مدت و متاستاز را افزایش می دهد.

توسعه فارماکوژنومیك مبتنی بر CSC به فن آوری های نوآورانه برای تخمین فرکانس CSC در داخل بدن نیاز دارد. همانطور که در بالا بحث شد، تصویربرداری CT و MRI با وضوح بالا، فناوری های امیدوار کننده ای هستند. مسئله سازترین مسئله تولید کاوشگرهای اختصاصی CSC خواهد بود. شایان ذکر است که برای برخی تومورهای جامد، فنوتیپ CSC هنوز به وضوح مشخص نشده است. علاوه بر این ، این پروب ها باید غیر سمی باشند و بتوانند به طور گسترده در توده تومور پخش شوند.

توسعه فارماکوژنومیک مبتنی بر CSC به فن آوری های نوآورانه برای تخمین فرکانس CSC در داخل بدن نیاز دارد. همانطور که در بالا بحث شد ، تصویربرداری CT و MRI با وضوح بالا فناوری های امیدوار کننده ای هستند. مسئله سازترین مسئله تولید کاوشگرهای اختصاصی CSC خواهد بود. شایان ذکر است که برای برخی تومورهای جامد، فنوتیپ CSC هنوز به وضوح مشخص نشده است. علاوه بر این، این پروب ها باید غیر سمی باشند و بتوانند به طور گسترده در توده تومور پخش شوند.

از آنجا که هیچ یک از این فناوری ها در محیط بالینی آزمایش نشده است، در آینده نزدیک به نشانگرهای جایگزین فعالیت CSC نیاز خواهد بود. نشانگر جایگزین فعالیت CSC می تواند یک عامل محلول مشتق شده از CSC باشد، از جمله سیتوکین ها. کاملاً مشهور است که بیمارانی که از بسیاری از سرطان ها رنج می برند، غلظت خون سیتوکین های مختلف، به ویژه اینترلوکین 6 (IL-6) را افزایش می دهند. سیتوکین ها توسط استروما و سلول های سرطانی مرتبط با تومور تولید می شوند و مسئول برخی از علائم مرتبط با سرطان مانند خستگی مزمن و اختلال شناختی هستند. سطح بالایی از IL-6 پیش بینی مستقلی برای بقای کوتاه در برخی از نئوپلاسم ها، از جمله سرطان پستان است. ماموسفرهای جدا شده از بیماران سرطانی پستان، سطح بالایی از IL-6 تولید می کنند. مسدود کردن این حلقه اتوکرین رشد و تهاجم CSC را مختل می کند. با توجه به ارتباط بین IL-6 در گردش خون، پیش آگهی سرطان پستان و زیست شناسی CSC، احتمالاً می توان از سطح IL-6 به عنوان نشانگر فعالیت ضد CSC استفاده کرد.

همانطور که در شکل 3 نشان داده شده است، فرضیه CSC تأثیر گسترده تری بر مطالعات فارماکوژنومی خواهد داشت. به طور کلی، فارماکوژنومیک کلاسیک با جهش های ژرم لاین و سوماتیک سروکار دارد. در حالت اول، پلی مورفیسم های مشترک سلول های طبیعی و سرطانی از طریق نمونه هایی که به راحتی قابل دسترسی هستند (به طور معمول سلول های خونی) ارزیابی می شود. ثابت شد که این استراتژی در کشف برخی تغییرات ژنتیکی موثر بر متابولیسم دارو موثر است. در حالت دوم، جهش های اختصاصی سرطان یا پروفایل بیان ژن از نمونه های تومور بدست آمده توسط نمونه برداری حاصل می شود. به عنوان مثال، جهش های EGFR مربوط به حساسیت غیر سرطانی ریه به سلولهای کوچک به gefitinib بوده است.

اگر CSC به تنهایی پیشرفت سرطان و مقاومت شیمیایی را تحریک کند، نمونه گیری دقیق تر تومور مورد نیاز است. میکرودیسکتاسیون لیزر (LMD) نمونه های بافتی باعث افزایش پروفایل ژنومی برای مطالعات، فارماکوژنومیک می شود. با اصلاحات مناسب، LMD می تواند به طور خاص تشریح CSC از یک نمونه تومور انجام دهد. آنتی بادی هایی که علیه مارکرهای CSC هدایت می شوند می توانند برای CSC microdissect استفاده شوند، بنابراین اجازه می دهد پروفایل ژنومی خاص CSC شناسایی شود. اگرچه این احتمال وجود دارد که کمبود CSC

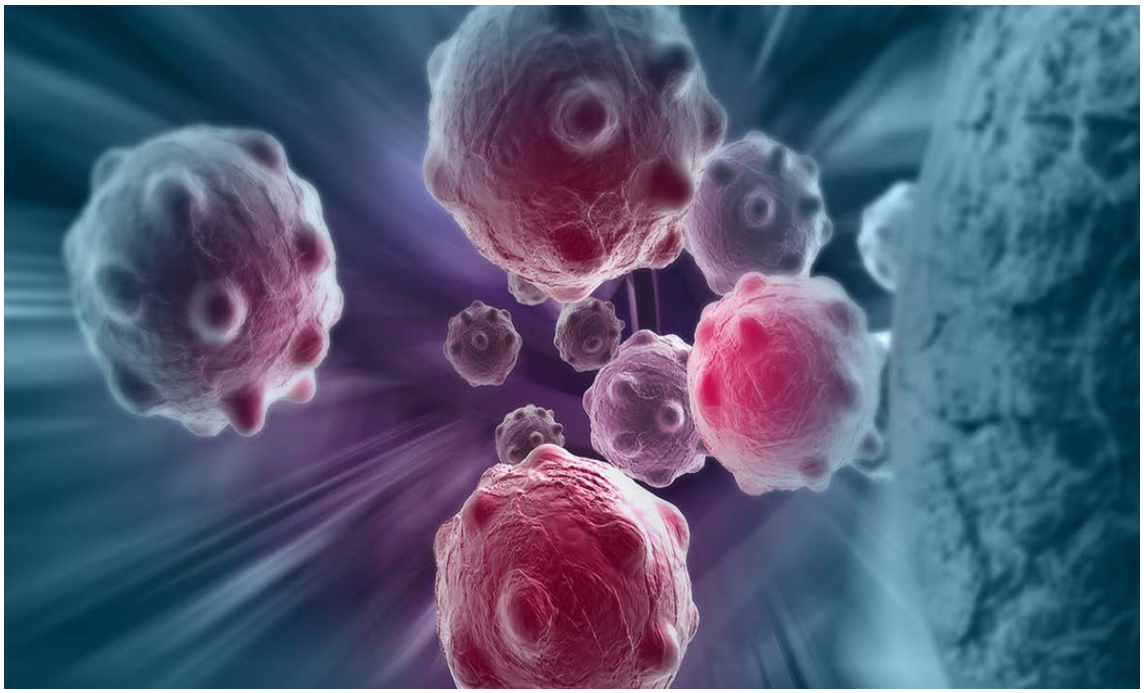
مشکل اصلی این روش باشد، اما فناوری های فعلی به درستی امکان پروفایل سلول های تک را فراهم می کنند. یک روش جایگزین برای مطالعه مقاومت شیمیایی CSC می تواند تکثیر در شرایط آزمایشگاهی باشد. از آنجا که LMD به تثبیت بافت نیاز دارد، برای این منظور مناسب نیست. CSC معمولاً از ساختارهای کروی در محیط های خاص سلولهای بنیادی (SCM) وجود دارد و چندین نشانگر CSC را بیان می کند. با استفاده از این روش، CSC از سرطان پستان، مغز و پروستات جدا و تکثیر می شود. ترکیب SCM از یک بافت به بافت دیگر متغیر است و تفاوت های خاص ممکن است باعث رشد طبیعی یا CSC شود. یافتن پروفایل های بیان ژن بسیار متفاوت از اسکروئیدهای بافتی به ندرت اتفاق نمی افتد. بنابراین، گسترش CSC در یک SCM خاص بر مشخصات بیان ژن تأثیر می گذارد. علاوه بر این، نگهداری از امضاهای بیان ژن CSC محدود به معابر کمی است. با وجود همه این مشکلات، اسفروئیدهای CSC می توانند حساسیت بیمار به ترکیبات مختلف دارویی را پیش بینی کنند. به عنوان مثال، یک مهار کننده مسیر Notch که بر روی نوروسفرهای مشتق شده از گلیوبلاستوما آزمایش شده است، سرکوب تومورزایی مغز را در داخل بدن ثابت کرد. این روش ها می توانند برای غربالگری حساسیت CSC به داروهای ضد سرطان استفاده شوند.

جمع بندی:

در نتیجه، فارماکوژنومیك به تعریف جدیدی از فعالیت دارویی ضد سرطان، روش های نمونه گیری دقیق تر و فن آوری های نوآورانه برای انتشار CSC نیاز دارد. مسیرهای مرتبط با CSC می توانند علاوه بر فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک معمولی بررسی شوند. این روش می تواند به دو روش شیمی درمانی و عوامل جدیدی که CSC را هدف قرار داده اند اعمال شود. امید است در آینده نزدیک، همکاری نزدیک بین زیست شناسان CSC و پزشکان توسعه مطالعات چند رشته ای را پر سرعت تر کند.

منبع:

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21529973/



فارماکوژنومیکس و پزشکی شخصی در اعصاب و روان

نفیسه پورحسن[1]
کارشناسی ارشد ژنتیک، دانشگاه آزاد اسلامی تهران، ایران
پژوهشگر مرکز تحقیقات پزشکی شخصی آمیتیس ژن

فارماکوژنومیك، فارماکوژنتیك و "پزشکی شخصی"

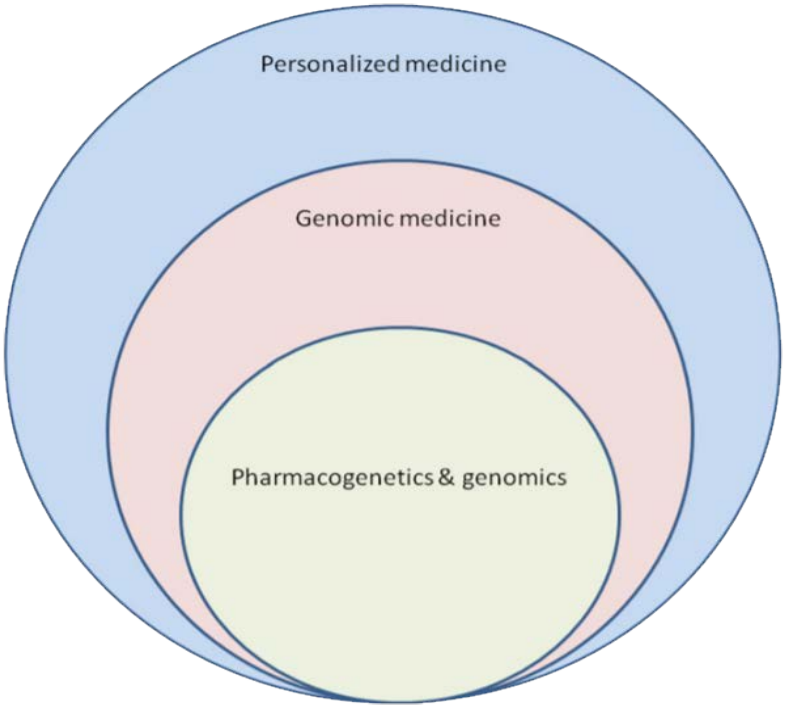
تولید دارو برای اختلالات روانی طی سه دهه گذشته متوقف شده است. پس از کشف سریع داروهای ضد روان پریشی و ضد افسردگی در دهه 1950 و 1960 و توسعه ترکیبات انتخابی و تحمل پذیرتر در دهه 1970 و 1980 ، این حوزه به ترکیبات "me-too " و بازاریابی تهاجمی تکیه کرده است. این روش منجر به فروش شدید داروها شده است اما شواهد اندکی حاکی از اثربخشی بیشتر است. یک استثنا، ایجاد کلوزاپین است، داروی ضد روان پریشی که به نظر می رسد از سایر ترکیبات موثرتر باشد اما به دلیل وقایع نادر و ناخوشایند خونی، تجویز کمتری دارد. اخیراً، بسیاری از شرکت های بزرگ دارویی دست از تلاش برای کشف دارو بیماری های روانی کشیده اند. ممکن است ما دوره داروهای پرفروش را برای درمان بخش زیادی از مردم پشت سر بگذاریم. اکنون ما باید اهداف جدید دارویی را شناسایی کرده و تلاش خود را برای کشف دارو متمرکز کنیم.

نیاز به درمان های بهتر غیرقابل انکار است. اکنون بیماری های روانی علت اصلی زندگی سالم از دست رفته در کشورهای پیشرفته است و در کشورهای در حال توسعه به سرعت در حال افزایش است. داروهای روانپریشی موجود قادر به رفع علائم شناختی اسکیزوفرنیا مانند اختلال عملکرد نیستند، که به طور فزاینده ای بسیار ناتوان کننده شناخته شده اند. داروهای ضد افسردگی موجود به آهستگی عمل می کنند و هنوز در بیش از نیمی از بیماران مبتلا به افسردگی قادر به ایجاد بهبودی نیستند. لیتیوم برای برخی از افراد مبتلا به اختلال دوقطبی بسیار موثر است، اما بیشتر آن ها از لیتیوم یا طیف وسیعی از

تثبیت کننده های خلقی که اخیراً ایجاد شده اند بهره کافی نمی برند. اختلال استرس پس از سانحه (PTSD) و سایر بیماری های روانی مرتبط با سانحه به میزان بحرانی در میان جانبازان اخیر رسیده است و با این حال هیچ دارویی اثرات تائید شده را نشان نداده است. خودکشی، که معمولاً با وضعیت روانی افراد مرتبط است، یکی از مهمترین دلایل مرگ و میر و دو برابر میزان قتل است و حتی از تلفات رانندگی در ایالات متحده پیشی می گیرد. درس اصلی دهه گذشته آزمایش های بالینی، ناهمگنی تشخیص های روانپزشکی است. دسته های تشخیصی مانند اسکیزوفرنی، افسردگی یا اوتیسم، اگرچه هر یک با مجموعه گسترده ای از علائم مشاهده شده تعریف می شوند، اما احتمالاً افراد با بیولوژی های مختلف و پاتوفیزیولوژی های متمایزی را ایجاد میکنند که نیاز به درمان های مختلف دارند. آنچه اکنون به آن نیاز داریم، داروهایی برای گروه های فرعی بیماران در گروه های تشخیصی است که نه تنها از نظر علائم که از نظر بیولوژی نیز مشترک هستند. این اصل پزشکی شخصی یا همان چیزی است که اخیراً "پزشکی دقیق" نامیده می شود. داروی شخصی با آنچه که به عنوان "پزشکی ژنومیک" شناخته می شود همپوشانی دارد (شکل 1). تأکید بر جنبه های منحصر به فرد بیمار، در حقیقت هیچ چیز جدیدی برای روانپزشکی نیست. مراقبت های روانپزشکی موثر همیشه دقیقاً به این دلیل که همیشه شخصی سازی شده است، چالش برانگیز بوده است. به همین دلیل ما به انواع بسیار بیشتری از درمان ها احتیاج داریم که هرکدام از آن ها دارای تعداد محدود تری از علائم هستند

برخی از برنامه های فارماکوژنومیک

فارماکوژنتیك و ژنومیك سنتي پیشروي طب ژنومیك هستند که از روش هاي ژنتیکي براي مطابقت بهتر بیماران با روش هاي درماني استفاده مي کنند. تمرکز



شکل ۱. رابطه تو در تو بین پزشکی شخصی، پزشکی ژنومیک و فارماکوژنتیک و ژنومیک

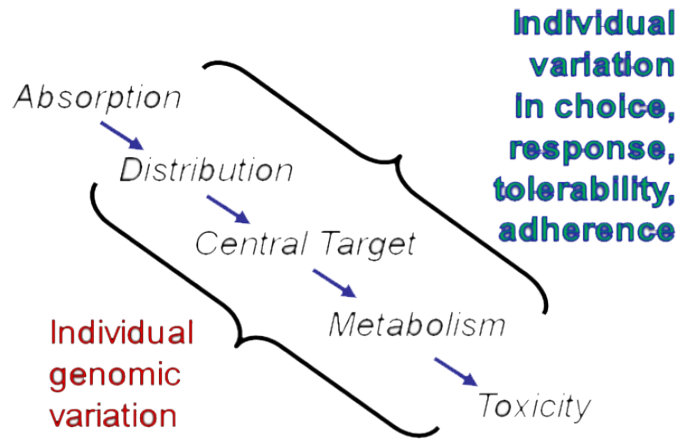
بر روی مارکرهای ژنتیکی است که با پاسخ به درمان یا عوارض جانبی ارتباط دارند. برخلاف آزمایش های بالینی، که بر همگنی نتایج تأکید دارند، مطالعات فارماکوژنتیک بر ناهمگنی تأکید دارند. به همین ترتیب، هدف به حداکثر رساندن اثربخشی و همچنین به حداقل رساندن عوارض جانبی است. تنوع ژنتیکی می تواند بر نحوه کنترل داروها توسط افراد از طرق مختلف از جذب تا سمیت، همه در متن سایر متغیرهای فردی مانند پایبندی به درمان تأثیر بگذارد (شکل 2). با وجود این پیچیدگی، چندین داستان موفقیت فارماکوژنتیک در سال های اخیر ظهور کرده است. چند مورد در اینجا برجسته شده است تا نشان دهد چگونه ژنتیک می تواند به کاهش سمیت و عوارض جانبی کمک کند. اما همچنین اهداف مرسوم فارماکوژنومیک به شناسایی زیرگروه های بیماران با پاتوفیزیولوژی مشخص کمک می کند که ممکن است به طور خاص پاسخگوی داروهای خاص باشد.

شناسایی زیرگروه های پاسخگو به درمان

اکثر اختلالات عصبی-روانپزشکی شایع احتمالاً نمایانگر مجموعه ای از بیماری های کمتر شایع و یا حتی نادر است. ما باید شروع به تفکر در مورد "" اختلال خلقی پاسخگو به لیتیوم "یا" "اختلال روان پریشی پاسخ دهنده کلوزاپین" کنیم. چنین زیرگروه های پاسخگو به درمان ممکن است ژن های خاص یا سایر ویژگی ها را داشته باشند. هر یک از دسته های تشخیصی فعلی ممکن است در واقع چندین زیرگروه را شامل شود که برای آن ها یک درمان جدید باید طراحی شود. اوتیسم، که به احتمال زیاد یک اختلال پلی ژنیک است، ممکن است به عنوان یک مدل خوب در توسعه استراتژی های درمانی در حوزه وسیع تر از روانپزشکی عصبی باشد. کارهای اخیر چندین ناهنجاری ژنومی مرتبط با اوتیسم را شناسایی کرده است. بنابراین هر تغییر ژنتیکی ممکن است یک علت مولکولی متمایز را درگیر کند و از این رو یک هدف مولکولی بالقوه قابل جذب برای دارو متفاوت است. بسته به لایه های زیرین مولکولی یا عصبی که ممکن است حتی در همان طبقه بندی تشخیصی متفاوت باشد، درمان موثر ممکن است به جای درمان دارویی، به درمان های شناختی یا رفتاری نیاز داشته باشد. بیشتر ممکن است به هر دو نیاز داشته باشد.

شناسایی بیمارانی که در معرض خطر عوارض جانبی شدید هستند

ما نیاز به شناسایی مارکرهای پیش بینی کننده خوبی از عوارض جانبی شدید ناشی از درمان روان درمانی داریم. همانطور که توسط SJS در طول درمان با کاربامازپین انجام شد. این مارکرها می توانند استفاده بسیار گسترده تری از داروهایی مانند کلوزاپین را که مزایای مشخصی



شکل ۲. رویکردهای فارماکوژنومیک داروهای روانپزشکی

تنوع فردی هر دو عامل ژنتیکی و غیر ژنتیکی را نشان می دهد که در جذب، توزیع، هدف مرکزی، متابولیسم و سمیت داروها همگرا هستند.

برای اکثر بیماران دارد را فراهم کنند. این در حالی است که از قرار گرفتن افراد در معرض خطر عوارض جانبی شدید جلوگیری می کنند. داده های پیشنهادی اخیر در مورد پیش بینی کننده های ژنومی سندرم متابولیک ممکن است نمونه اولیه این روش باشد.

چالش های اصلی

کشف به گروه های بزرگی از بیماران نیاز دارد. تعداد زیادی از فرضیه های آزمایش شده در یک آزمایش معمولی در کل ژنوم، یک مشکل قابل آزمایش چندگانه را ایجاد می کند. بیمارانی که از عوارض جانبی نادر رنج می برند ممکن است در آزمایش های بالینی کوچک نمایان نشوند. زیرگروه های پاسخ دهنده به درمان ممکن است فقط اقلیت بیماران را در گروه های تشخیصی فعلی گروه بندی کنند. با اندازه های زیاد نمونه می توان چنین مشکلاتی را برطرف کرد، اما جمع آوری و مطالعه آنها هزینه بر است. پروژه های CATIE ، STAR * D و STEP BD * اولین پروژه هایی بودند که نمونه هایی به اندازه کافی بزرگ برای جستجوی گسترده در ژنوم ارائه دادند. هر یک از این مطالعات گروه بزرگی از بیماران با تشخیص رایج (به ترتیب افسردگی حاد، اسکیزوفرنی و اختلال دو قطبی) را جمع آوری کرده و نتایج را پس از درمان نسبتاً استاندارد با یک یا چند داروی روان پزشکی تائید شده ارزیابی کرده است. این مطالعات به عنوان مطالعات دارویی طراحی نشده اند اما DNA را بر روی بسیاری از شرکت کنندگان جمع آوری کرده اند، بنابراین مطالعات بعدی فارماکوژنتیک را امکان پذیر می کند که در غیر این صورت امکان پذیر نبود. اکنون به نمونه های بزرگ دیگری نیاز داریم. یک روش میتواند جمع آوری نمونه ها از تعداد زیادی آزمایش بالینی در حال انجام باشد، همانطور که در زیر توضیح داده شده است.

منابع بالینی و ژنتیکی ناهمگنی

حتی با ارزش ترین مارکرهای فارماکوژنتیک نیز هرگز کل ماجرا را بازگو نمی کنند. نتایج درمان همیشه نتیجه تعامل پیچیده عوامل فردی، اجتماعی و تصادفی است. در روانپزشکی، سوگیری از مشکلات جدی است که اغلب نادیده گرفته می شود. برای اختلالات پیچیده، بهترین روش درمانی است که به طور منحصر به فرد نقص مولکولی خاصی را اصلاح کند. این مورد برای بیماران گاه به گاه با بیماری های نادر، مانند دیستونی پاسخگو به دوپا به دست می آید، اما به خصوص برای روانپزشکی عصبی همچنان یک چالش اساسی است.

نمایش سودمندی بالینی

مراحل کشف اولیه مطالعات فارماکوژنتیک به طور معمول بر اهمیت آماری و تکثیر تأکید می کند. این معیارها برای ایجاد قابلیت اطمینان علمی یک یافته ضروری است اما در مورد ارزش اطلاعات برای تصمیم گیری بالینی چیزی به ما نگویید. در اینجا، مفهوم کاملاً ثابت "تعداد مورد نیاز برای نمایش" ارزشمند است، زیرا هم فرکانس یک مارکر و هم میزان تأثیر آن را در خود جای داده است. NNS تعداد بیمارانی را که برای هر بیمار که نتیجه آن تغییر کرده است، نیاز به گرفتن آزمایش دارد. مقادیر NNS کوچکتر به طور کلی بهتر هستند، اما آستانه واحدی وجود ندارد. اگر هدف جلوگیری از یک رویداد نامطلوب شدید باشد، ممکن است NNS بزرگتر منطقی باشد، در حالی که بهبود کمی در پاسخ ممکن است نیاز به مقادیر NNS کوچکتر داشته باشد تا از نظر بالینی معنا پیدا کند.

آموزش پزشک

تفسیر اطلاعات ژنتیکی برای اکثر پزشکان یک چالش جدید است. از آنجا که کاربرد بالینی مارکرهای فارماکوژنتیک به طور معمول احتمالاتی است، و احتمال نتیجه را در مقابل نتیجه دیگر افزایش می دهد، همیشه مشخص نیست که چگونه بهتر است از این اطلاعات در تصمیم گیری های بالینی استفاده شود. با جامع تر شدن اطلاعات ژنتیکی، قضاوت در مورد شانس های رقابت دشوارتر می شود. این امر به نوعی تصمیم گیری مبتنی بر عمل نیاز دارد که برای بسیاری از پزشکان ناشناخته است. برنامه های درسی دانشکده پزشکی از نظر ژنتیکی اطلاعات بیشتری کسب می کنند، اما دستیابی به رزیدنت ها و پزشکان در حال آموزش از راه هایی که می توانند عملکرد بالینی آن ها را تغییر دهند چالش برانگیز است.

نتیجه گیری: برخی از مسیرها به جلو

در نهایت، درک بهتر زیست شناسی اختلالات روانپزشکی به دنبال داروهای بهتر خواهد بود. این ممکن است سال ها به طول انجامد، اما اکنون چندین گام وجود دارد که می تواند برای استفاده بهتر از آنچه ما قبلاً می دانیم و قرار دادن زمینه استفاده سریع از بینش های جدید زیست شناختی، برداشته شود.

مجموعه DNA در آزمایشات بالینی

ما قبلاً توضیح دادیم که چرا کشفیات ژنتیکی به نمونه های بزرگی نیاز دارد، اما جمع آوری آن ها کند و پرهزینه است. داوطلبان در آزمایش های بالینی مداوم، گزینه ای جذاب را ارائه می دهند. اگرچه آن ها از نظر تعیین، تشخیص و درمان های به کار رفته یک گروه ناهمگن را نشان می دهند، اما بسیاری از آزمایش های بالینی در حال انجام ممکن است به طور جمعی یک نمونه نماینده منطقی از جمعیت را تشکیل دهند، که برای مطالعات ژنتیکی در مقیاس بزرگ مناسب است. ما نیاز به تلاش هماهنگ دانشگاهی، صنعتی و دولتی برای شروع جمع آوری DNA در آزمایشات بالینی و ارسال نمونه ها و داده های مرتبط به مخزن مرکزی داریم، جایی که می توان از آنها برای تأمین مطالعات گسترده در آینده استفاده کرد.

تجویز مجدد داروهای کم مصرف که ممکن است در گروه های خاص ایمن و موثر باشد

فارماکوپیا پر از داروهایی است که به نظر می رسد عمر آن ها بیش از حد مفید بوده است یا هرگز کاربرد گسترده ای پیدا نکرده اند: داروهای طولانی مدت که به نظر می رسد بی خطر هستند، جایگزین داروهایی نشده اند که جایگزین آن ها داروهای موثرتری نیست. داروهای جدیدتری که گرچه بسیار موثرتر هستند، اما در برخی افراد باعث ایجاد عوارض جانبی شدید می شود. با استفاده از روش های ژنتیکی، ممکن است برای استفاده مجدد برخی از این داروها برای سایر موارد استفاده شود. اگر مارکرهای ژنتیکی ایمنی و کارآیی خوبی ایجاد شود، چنین داروهای مورد استفاده مجدد می تواند برای جمعیت های مورد هدف مفید باشد، در این میان نسبت های سودمندی به راحتی قابل دستیابی است. اکنون تلاش های سیستماتیک در این راستا در مرکز NCATS آغاز شده است. NCATS بخش جدیدی از NIH است که هدف آن کاتالیز کردن تولید روش ها و فناوری های

نوآورانه برای افزایش توسعه، آزمایش و اجرای آزمایش های تشخیصی و عوامل درمانی در طیف وسیعی از بیماری های انسانی است.

فارماکوژنومیك براي شناسايي اهداف داروي جديد

خطوط تولید داروهای رایج ناکارآمد و گران هستند. استراتژی های نوآورانه مورد نیاز است، اما نوآوری به چشم اندازهای جدیدی نیاز دارد. ژنتیک برخی از این دیدگاه های جدید را ارائه می دهد. مطالعات مرتبط با ژنوم طیفی از مارکرهای ژنتیکی معمول برای تعدادی از صفات، بیماری ها و نتایج درمان را نشان داده است. تقریباً در همان زمان یک گروه کاملاً جدید از تنوع ژنتیکی کشف شد، که به عنوان انواع تعداد کپی (CNV) شناخته می شود که شامل حذف و درج قطعات کوچک کروموزومی، حاوی از یک تا ده ها ژن است. نشان داده شده است که CNV نقش مهمی در اوتیسم، اسکیزوفرنی و اختلالات رشد دارد و همچنین ممکن است در نتایج درمان نقش داشته باشد. CNV ها اغلب با انتقال کروموزوم ها از والدین به فرزندان، از نو بروز می کنند و منبع پویایی از تفاوت های ژنتیکی را در هر نسل فراهم می کنند.

توالی یابی در مقیاس بزرگ ژنوم دیدگاه جدید دیگری را ارائه می دهد. با تشکر از این فناوری جدید، اکنون می دانیم که به طور متوسط حدود 10 هزار جهش در بدن وجود دارد که به طور مستقیم بر بیان یا ساختار پروتئین تأثیر می گذارد و حدود 200 مورد از آن ها knockouts ژن است. ما فقط می توانیم حدس بزنیم که چنین تنوع چشمگیری در یافته های فارماکوژنومیک آینده چه نقشی خواهد داشت.

ژنتیک پاسخ کامل نیست اما یک نقطه شروع قوی ای است. برای کشف روش های درمانی ایده آل و درمانی برای اکثر بیماران مبتلا به اختلالات اعصاب و روان، دانش بیشتر در مورد فرآیندهای بیماری اساسی در سطح سلولی و مولکولی مورد نیاز خواهد بود اما با شخصی سازی داروهای موجود می توان به موفقیت های زیادی دست یافت. پزشکی شخصی بینش جدید، گزینه های درمانی بیشتر، نتایج بهتر و مراقبت از هر بیمار به عنوان یک فرد را که روانپزشکان همیشه در پی آن بوده اند را به ارمغان می آورد.

منبع:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3407812/

پزشکی شخصی برای آسم شدید: تا چه حد به موفقیت رسیده ایم ؟

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

کورتیکواستروئیدهای استنشاقی

کورتیکواستروئیدها خط اول درمان ضد التهابی برای بیماران مبتلا به آسم مداوم هستند. زیرمجموعه ای از بیماران مبتلا به آسم شدید کنترل نشده نیاز به درمان کورتیکواستروئید استنشاقی خوراکی و با دوز بالا (ICS) دارند. بعضی از این بیماران به عنوان مقاوم به استروئید یا با تاثیرپذیری خیلی ضعیف طبقه بندی می شوند و شواهد در حال ظهور از اهمیت تغییرات ژنتیکی در تعیین پاسخ کورتیکواستروئید پشتیبانی می کنند. به عنوان مثال، مارکرهای پلی مورفیسم STIP1 که پروتئین سازمان دهنده شوک گرمایی را رمزگذاری می کند و نقشی اساسی در مونتاژ و فعال سازی هتروکامپلکس گیرنده گلوکوکورتیکوئید دارد، با تفاوت در FEV1 در پاسخ به درمان ICS همراه است. یافته های فارماکوژنتیك مشابه با سایر ژن های نامزد در امتداد مسیر کورتیکواستروئید (به عنوان مثال گیرنده هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپین 1 [CRHR1]) و ژن های درگیر در متابولیسم آن گزارش شده است (به عنوان مثال ایزوفرم 3A4 آنزیم سیتوکروم P450 [CYP3A4]).

با اتخاذ رویکرد کل ژنوم، محققان یک پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی عملکردی (SNP ؛ rs37973) از ژن (glucocorticoid-induced transcript 1 GLCCI1) یافتند که با کاهش قابل توجهی در پاسخ به درمان ICS در بیماران آسم تحت برنامه مدیریت آسم در دوران کودکی (CAMP) همراه است. چنین یافته ای تکرار شد که در آن ترکیبی از rs37973 از GLCCI1 و rs1876828 از CRHR1 پیش بینی 66 درصد از تغییر FEV1 پس از درمان ICS را نشان داد. مطالعه فارماکوژنومیك دیگر بر روي 418 بیمار

آسمي سفيد، ژن T را كه يك عامل رونويسي است، به عنوان يك منبع جديد براي پاسخ ICS شناسايي كرد. دو نوع rs3127412 و rs6456042 به شدت با پاسخ ICS بيماران ارتباط داشتند. تفاوت دو برابر سه برابر در پاسخ FEV1 بين افراد هموزيگوت براى آلل هاى نوع وحشى و جزئى مشاهده شد.

يک مطالعه جديدتر مرتبط با ژنوم (GWAS)، پاسخ علامتى به ICS را به جاى عملكرد ريه و تشديد بيمارى به عنوان نتيجه مطالعه، هدف قرار داد. سه SNP ، يعنى rs2388639، rs1558726 و rs10044254 در گروه هاى كودكان اما بزرگسالان يافت نشد. rs10044254 واقع در منطقه اينترونى F-box و پروتئين تكرار غنى از لوسين 7 (FBXL7) با كاهش بيان در سلول هاى B جاودانه و بهبود پاسخ علامتى به ICS همراه بود. علاوه بر اين، مطالعات فارماكوژنتيكى در مورد پاسخ ICS در بزرگسالان نبايد به كودكانى كه فنوتيپ آنها متفاوت است يا با ساده بودن نسبت به ICS يا براى مدت زمان كوتاه ترى، برون يابى شوند. در كودكانى كه مدت كوتاهى آسم دارند، ممكن است ميزان متفاوت بازسازى مجارى تنفسى غيرقابل برگشت داشته باشند.

محققان GWA را براى ژن هاى مرتبط با پاسخ دارو در 120 شركت كننده تصادفى انجام دادند. اين شركت كنندگان چندين دوز كورتيكواستروئيد را استنشاق كرده بودند. آن ها با اجراى يک مدل فارماكوديناميكى، ارتباطات مربوط به اهميت ژنوم بين پاسخ FEV1 به ICS و پنج جايگاه را تشخيص دادند. بسيارى از اين مكان ها حاوى ژن هاى متابوليكى مربوط به عملكرد ريه و خطر آسم هستند. به طور خاص، تجمع نتايج چندين آزمايش تكرار rs6924808 را روى كروموزوم 6 و rs1353649 را روى كروموزوم 11 به عنوان مهمترين جايگاه كانديدا نشان داد. با اين وجود، اهميت اين جايگاه هاى فارماكوژنتيک جديد در حال حاضر ناشناخته مانده است.

تفاوت هاى قومى در اپيدميولوژى ژنتيک بايد در طراحى و تفسير مطالعات دارويى آسم مورد توجه قرار گيرد. جمع بندى مطالعات case-control ما اختلاف قابل توجهى در فركانس هاى SNP و بلوک هاى هاپلوتيپ براى ژن هاى آسم بين چين و ساير جمعيت ها نشان داد. ما پايروسيكوئنسينگ را بر روى 100 kb انجام داديم كه در هر 10 مكان آسم شناسايى شده توسط مطالعه بزرگ انجمن مبتنى بر كنسرسيوم در كل ژنوم در 24 كودک سالم چينى هنگ كنگى انجام شده است. براى مكان 17 q21، ما تفاوت قابل توجهى در ساختار هاپلوتيپ پيدا كرديم كه از 224 SNP مشترک در ميان افراد ما و شش گروه قومى گزارش شده تحت پروژه 1000 ژنومى ساخته شده است. اين تغييرات توالى بايد در هنگام انتخاب برچسب گذارى SNP ها براى تكرار ارتباطات ژنتيكى بين جمعيت ها در نظر گرفته شود.

براى تأييد اهميت ژن هاى نامزد بالا براى پاسخ ICS بايد كارهاى تكثير انجام شود. Rs37972 از GLCCI1 در سه مطالعه گروهى از كودكان آسم در شمال اروپا با استفاده گزارش شده از ICS ژنوتيپ شد. اين SNP به طور قابل توجهى با افزايش خطر استفاده از كورتيكواستروئيد خوراكى، ويزيت هاى بيمارستانى آسم، علائم كنترل نشده يا دوزهاى بالاتر ICS همراه نبود. همانطور كه در مطالعه اوليه گزارش شد، تنوع در GLCCI1 فقط 6.6٪ از تنوع كلى پاسخ باليني به ICS را به خود اختصاص داده است. پاسخ به درمان كورتيكواستروئيد در آسم احتمالاً تحت تأثير انواع مختلف ژنتيكى قرار دارد. ايجاد نمره ژنتيكى حاصل از وجود آلل هاى خطرناک يا ژنوتيپ ها در SNP هاى متعدد، هدف نهايى براى راهنمايى در انتخاب نوع و دوز درمان ICS در بيماران مبتلا به آسم شديد يا درمان سخت (به عنوان مثال پزشكى شخصى) است.

وضعيت بيمارى آسم را مى توان با نمرات باليني بيماران، پارامترهاى اسپيرومتريک، تجزيه و تحليل خلط و بيومارکرهاى بازدم ارزيابى كرد. در سال 2006، پيشنهاد شد برچسب تشخيصى "آسم" در بيماران مختلف توسط فنوتيپ هاى مختلف تعريف شود كه تا حدى به فرآيندهاى مختلف بيمارى در هر فرد وابسته است. اين فنوتيپ هاى بيمارى، مانند واكنش بيش از حد مجارى هوايى (AHR) به متاكولين و افزايش سطح اكسيد نيتريک بازدم، "ويژگى هاى قابل مشاهده" از نظر باليني را توصيف مى كنند كه نمايانگر انواع مختلف آسم با علل و پاتوفيزيولوژى هاى مختلف است. طبقه بندى مبتنى بر فنوتيپ هاى آسم لزوماً به فرآيندهاى بيمارى زمينه اى مربوط نمى شود. قابل درک است كه مطالعات گروه هاى انتخاب نشده موفق به شناسايى عوامل خطر ساز ژنتيكى و زيست محيطى براى آسم نشدند.

مفهوم طبقه بندی آسم در "اندوتایپ های" مشخص در سالهای اخیر محبوبیت بیشتری پیدا کرده است. اندوتایپ زیر گروه های یک بیماری است که توسط یک مکانیسم عملکردی یا پاتوفیزیولوژیک مشخص تعریف می شود. برخلاف فنوتیپ ها، اندوتایپ ها تفاوت زیر گروه های موجود را با علل مشخص و یا یک مکانیسم پاتوفیزیولوژیک سازگار توصیف می کنند. SNPها و مسیرهای ژنتیکی مختلف در اندوتایپ های مختلف آسم نقش دارند. پژوهشگران فرضیه حضور یک اندو فنوتیپ پاسخ کورتیکواستروئید کمی که فنوتیپ های بالینی عملکرد ریه، پاسخ گشادکننده برونش، پاسخ دهی به راه های هوایی، علائم، نیاز به استروئیدهای خوراکی و دفعات مراجعه به بخش اورژانس و بستری در بیمارستان را نمایش میدهد را مطرح کردند. آن ها دریافتند که اندوفنوتیپ مرکب از شش فنوتیپ بالینی جداگانه در جمعیت مورد مطالعه و همچنین چهار جمعیت تکرار برتر است. بیماران مبتلا به این اندو فنوتیپ پاسخ کورتیکواستروئیدها ممکن است به نوبه خود در یکی از اندوتایپ های آسم آلرژیک (بزرگسالان)، خس خس مثبت پیش بینی کننده آسم کودکان و آسم hypereosinophilic شدید و دیرهنگام گروه بندی شوند. جستجوی پیش بینی های ژنتیکی برای درمان های آسم مانند آنتاگونیست های 2 و اصلاح کننده های لکوترین در میان بیماران با اندوتایپ های مختلف برای پاسخ دهی به کورتیکواستروئید، منطقی بیولوژیکی دارد. انتخاب نتایج مطالعه در رابطه با اندوتایپ های مختلف آسم یک مفهوم نوظهور است که ارزیابی دقیق تر و قابل تکرار را برای نشانگرهای زیستی دارویی آسم تسهیل می کند.

عوامل بیولوژیکی

در سال 1989 برای اولین بار پیشنهاد شد که لنفوسیت های کمکی(T(Th می توانند بر اساس مجموعه سیتوکین ها به لنفوسیت های Th1 و Th2 طبقه بندی شوند. در انسان، سلول های Th1 اینترفرون و فاکتور نکروز تومور ترشح می کنند در حالی که سلول های Th2 تولید IL-9، IL-5، IL-4 و IL-25 می کنند. هر دو کلاس IL-10، IL-3، IL-2، TNF-α و IL-13 را تولید می کنند. به طور ساده، یک رابطه معکوس بین تمایل لنفوسیت های T کمکی به تولید IFN-γ در مقابل IL-4 یا IL-5 وجود دارد. سلول های Th2 تولید IL-5، IL-4 و IL-13 می کنند و در غیاب نسبی IFN-γ برای القای پاسخ های ایمنی آلرژیک عمل می کنند. گزارش شده است که آسم با نفوذ لنفوسیت های T فعال شده و ائوزینوفیل ها به داخل مخاط برونش مشخص می شود. این سلول ها به همراه ماست سل های رزیدنت، IL-13، IL-4 و سایر واسطه های التهابی را ترشح می کنند تا منجر به AHR غیر اختصاصی شوند. تعدادی از کارآزمایی های بالینی تصادفی، داروهایی مانند anti-IL-4، anti-IL-5، anti-IL-13 ، R و اخیراً anti-TSLP را آزمایش کرده اند که این فرآیند Th2 را هدف قرار می دهند. عدم کارآیی درمانی در برخی از این مطالعات، اشتیاق به اهمیت منحصر به فرد این مسیر را کاهش داده است. از آنجا که آسم یک سندرم ناهمگن با "اندوتایپ"های مختلف است، یافتن یافته های آزمایش منفی در برخی از این آزمایشات بالینی شاید تعجب آور نباشد. چالش شناسایی زیرمجموعه پاسخ دهنده است که در جمعیت بیشتری جاسازی شده و به طور کلی پاسخگو نیست.

یک مثال درخشان از آنتاگونیست گیرنده اینترلوکین4- (IL-4Rα) پیدا شد. هدف قرار دادن انتخابی IL-4 یا IL-13 ممکن است بیش از حد انتخابی باشد. با توجه به توانایی IL4Rα در اتصال هر دو این سیتوکین های Th2، یك نوع اینترلوکین 4- انسانی نوترکیب بنام pitrakinra که به طور رقابتی مانع از گیرنده های IL4R α می شود، تولید شد. در انسان، pitrakinra باعث کاهش شدت بیماری، کاهش غلظت IgE در گردش خون و زیر مجموعه سلول های T در بیماران با اگزمای آتوپیک شدید می شود. محققان مزایای درمانی را در بیماران مبتلا به آسم آتوپیک که تجویز زیر جلدی pitrakinra دریافت کرده اند نشان دادند. در یک مطالعه دوزبندی بعدی، اثر قابل توجهی در پاسخ به دوز pitrakinra در نتیجه اولیه تشدید آسم فقط در افراد با ژنوتیپ IL4R خاص مشاهده شد که تقریباً در یک سوم جمعیت مشاهده شد. از طرف دیگر، نویسندگان گزارش کننده دوپیلوماب، یک آنتی بادی مونوکلونال کاملاً انسانی برای IL4Rα، به این مسئله که آیا اثربخشی آن از طریق وضعیت IL4Rα بیماران پیش بینی می شود، پرداختند. یافته های pitrakinra نوید پیشرفت روش های پزشکی شخصی را از طریق تجزیه و تحلیل پاسخ دهنده بر اساس پارامترهای فارماکوژنتیک

نشان می دهد. از آنجا که داروهای بیولوژیکی هدفمند شده در بالا گران هستند، بیومارکرهای حاصل از آنالیزهای فارماکوژنتیک می توانند به شناسایی بیمارانی که به انواع درمان های ضد آسم پاسخ می دهند کمک کنند.

mepolizumab برای مقابله با IL-5 ایجاد شده است که یک سیتوکین قوی است که ائوزینوفیلیا و آسم ائوزینوفیلیک را در گردش گردش می دهد. مطالعات بالینی منتشر شده از mepolizumab یافته های متناقضی را به همراه داشت. برخی مطالعات نشان داد که mepolizumab باعث تشدید آسم می شود در حالی که یک آزمایش بالینی دیگر نتوانست هیچ گونه فایده این دارو را در کاهش علائم آسم تشخیص دهد. متأسفانه، هیچ یک از این آزمایش های بالینی بر روی داروهای ضد IL-5 سعی در طبقه بندی پاسخ های بیماران براساس ژنوتیپ های IL5 آن ها مانند داستان موفقیت IL4R برای pitrakinra نداشته است. شناسایی انواع اصلی در IL5 و سایر ژن های تنظیم کننده مسیر Th2 که پاسخ mepolizumab را تعدیل می کنند، امکان درمان شخصی در بیماران آسم را برای توصیه این عامل بیولوژیکی گران قیمت فراهم می کند.

نتیجه گیری

در طی دهه گذشته، در تحقیقات فارماکوژنتیك انفجاری رخ داده است که پیشرفت قابل ملاحظه ای در درک ناهمگنی در پاسخ های درمانی به داروهای مختلف ضد آسم دیده است. کورتیکواستروئیدهایی که به صورت خوراکی یا در دوزهای بالا از طریق استنشاق تجویز می شوند، درمان کنترل کننده خط اول برای بیماران مبتلا به آسم متوسط تا شدید است. چندین هدف ژنتیکی از جمله GLCCI1، CYP3A4، CRHR1، STIP1، ژن T و FBXL7 بیومارکرهای فارماکوژنتیکی بالقوه برای پیش بینی پاسخ بیماران به ICS هستند. برخی از بیماران مبتلا به آسم شدید مقاوم در برابر نگهداری کورتیکواستروئیدها نیستند، و چندین عامل بیولوژیکی که مسیر Th2 را هدف قرار می دهند امید بهینه سازی کنترل بیماری خود را دارند. اثر pitrakinra زیر جلدی به وضعیت IL4Rα بیماران بستگی دارد، زیرا اثر دوز-پاسخ آن فقط در حاملانی با ژنوتیپ IL4R خاص یافت می شود. از طرف دیگر، چنین اثر فارماکوژنتیکی برای سایر عوامل بیولوژیکی مانند anti-IL-13، anti-IL-5 و anti-TSLP بررسی نشده است. بهره مندی از یک رویکرد شخصی و متناسب با ارائه مراقبت های بهداشتی در توسعه عوامل بیولوژیکی گران قیمت که به یک مسیر خاص بیولوژیکی هدایت می شوند، مورد نیاز است. این یافته ها در نهایت به ما امکان انتخاب یک رژیم درمانی با حداکثر سود درمانی را برای یک فرد آسم می دهد در حالی که خطر ابتلا به عوارض جانبی را به حداقل می رساند.

منبع:

https://www.longdom.org/open-access/personalized-medicine-for-severe-asthma-how-far-have-we-achieved-2153-0645-1000148.pdf

شبکه تحقیقاتی جدید فارماکوژنومیکس

معصومه کهندانی[1]
۱- کارشناسی علوم سلولی و مولکولی، دانشگاه خوارزمی تهران، ایران
پژوهشگر مرکز تحقیقات پزشکی شخصی آمیتیس ژن

هدف از تحقیقات فارماکوژنومیك کشف پلی مورفیسم های ژنتیکی است که زمینه ساز تغییر در پاسخ به دارو است. به طور فزاینده ای، تحقیقات فارماکوژنیک شامل تعداد زیادی از بیماران و استفاده از فن آوری ها و روش های جدید برای امکان کشف است. شبکه تحقیقات فارماکوژنومیکس (PGRN) به یک شبکه جامعه محور از محققان تبدیل شده است که شامل رشته های علمی و بالینی است. در اینجا، ما فعالیت ها و انواع منابعی را که اعضای PGRN را قادر می سازند تحقیقات پایه و ترجمه ای در فارماکوژنیک را تقویت و هدایت کنند، برجسته می کنیم.

شبکه تحقیقات فارماکوژنومیکس (PGRN)، که توسط PGRN-Hub هماهنگ می شود، رویکرد جدیدی را برای حمایت از فعالیت ها و توسعه منابع مشترک برای افزایش تحقیقات در فارماکوژنومیک اتخاذ کرده است. PGRN جامعه محور است و برای همه دانشمندان آزاد است، جایی که نیازهای محققان شرکت کننده فعالیت های آن را پیش می برد.

PGRN شامل مراکز عمده چند رشته ای است که هر کدام برنامه های تحقیقاتی مستقلی را انجام می دهند. منابع را قادر می سازد.

که ابزارها و اطلاعاتی را برای جامعه فارماکوژنیک فراهم می کند.

یک دارای مقر هماهنگی است که جلسات، وب سایت و سایر فعالیت های استراتژیک را حمایت مالی می کند (شکل 1 a).

در حال حاضر PGRN بیش از 300 عضو در سراسر جهان دارد که علایق علمی آنها به طور گسترده در زمینه فارماکوژنومیک توزیع می شود (شکل 1 b). اعضای

PGRN به اطلاعات غنی و منابع مشترک ارزشمندی که PGRN برای بهبود برنامه های تحقیقاتی خود فراهم کرده است، دسترسی دارند.

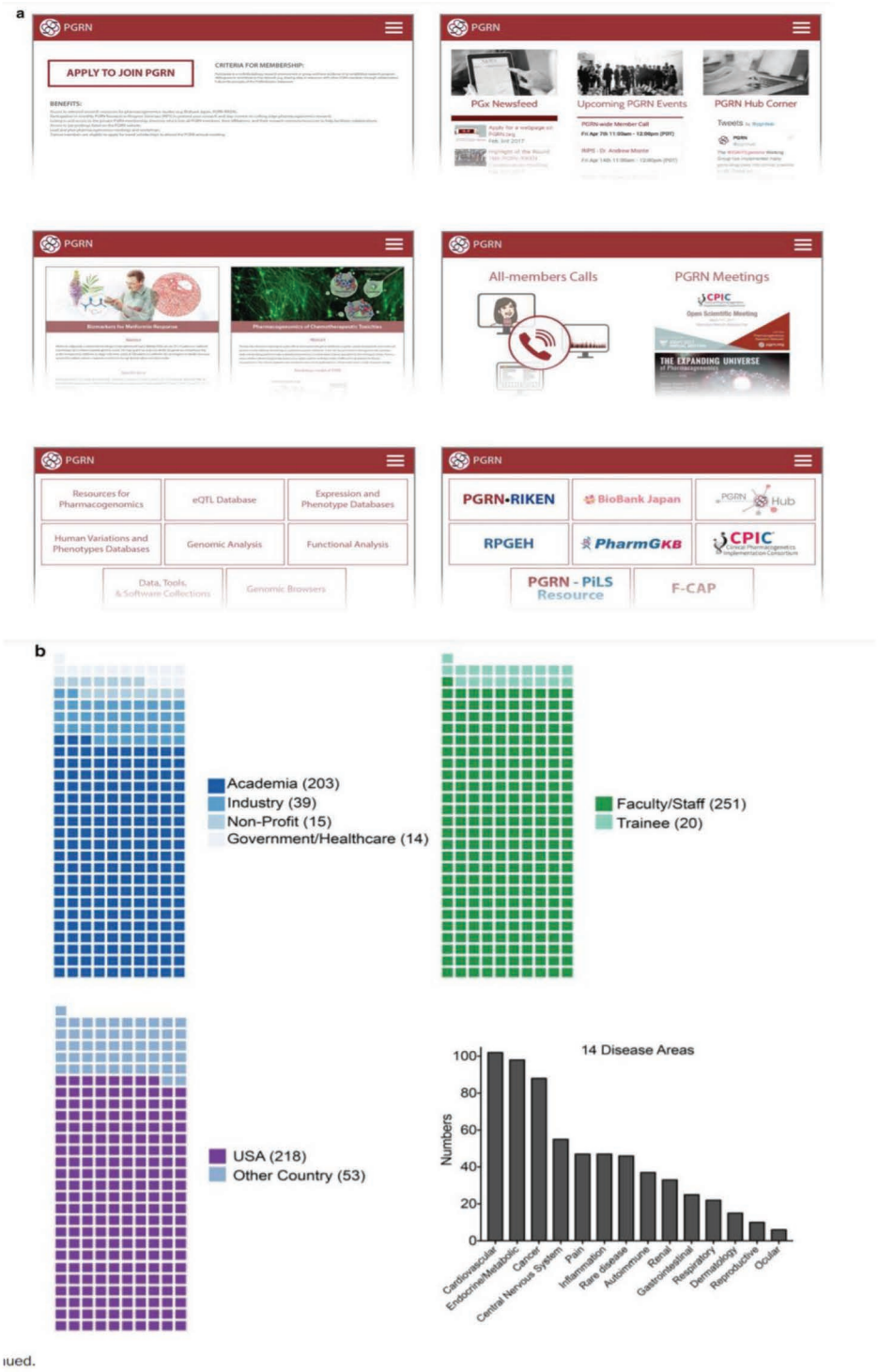
PGRN-HUB

PGRN-Hub به عنوان تنه هماهنگ کننده شبکه، با هدف تسریع ارتباطات و همکاری بین محققان فارماکوژنیک در سراسر جهان عمل می کند. PGRN-Hub فعالیت های مختلفی را انجام می دهد که شامل: 1) حمایت مالی و سازماندهی وبینارها و جلسات علمی. (2) نگهداری از وب سایتی که اطلاعات مربوط به شبکه و تحقیقات فارماکوژنیک را منتشر می کند. و (3) نظارت و مدیریت قابلیت تحقیق منابع است که در اختیار اعضای PGRN قرار گرفته است. هاب همچنین حضور فعال خود در شبکه های اجتماعی را حفظ می کند.

PGRN-Hub، همراه با اعضای PGRN، سازماندهی کنفرانس های بزرگ علمی را تسهیل می کند. تا کنون با نشست سالانه انجمن داروسازی بالینی و درمانی آمریکا (ASCPT) و انجمن آمریکایی ژنتیک انسانی (ASHG) همکاری کرده است. از جلسات اخیر می توان به همایش سالانه PGRN-ASHG در سال 2016 و نشست کنسرسیوم پیاده سازی فارماکوژنتیک بالینی (CPIC) در سال 2017 اشاره کرد که به ترتیب به عنوان پیش کنفرانس جلسات سالانه ASHG و ASCPT برگزار می شود. جلسات آینده با ASHG در حال برنامه ریزی است.

PGRN-Hub وب سایت pgrn.org را ایجاد و نگهداری می کند تا منابع و فعالیت های PGRN را یکپارچه، سازماندهی و نمایش دهد (شکل 1a). این وب سایت ایجاد شده و به صورت تکراری تکامل یافته است تا ظاهری مدرن ، تصاویر علمی ارتباطی داشته باشد و از رابط کاربری آن آسان است. PGRN-Hub با هدف ایجاد یک تجربه وب جذاب است که بر استخدام یک عضویت جدید متنوع، افزایش همکاری ها و ارائه ارتباط با جوامع علمی، پزشکی و عمومی گسترده تر متمرکز است (شکل 1a). صفحات موجود در pgrn.org حاوی شرح پروژه ها و منابع دارویی، نشریات، تقویم های رویدادها، ابزار ثبت نام جلسات و بایگانی ها است.

PGRN-Hub سمینارهای تحقیق در حال انجام (RIPS) را با ارائه سخنرانی های علمی توسط اعضا برگزار می کند که هر ماه از طریق مکانیسم کنفرانس ویدیویی برگزار می شود (شکل 1a). صفحه ابزار PGx، لیستی از دسته پیوندها به منابع مفید و پایگاه های داده را طبقه بندی



iued.

شکل ۱: ماموریت شبکه تحقیقات فارماکوژنومیکس (PGRN) کاتالیز و هدایت تحقیقات در پزشکی دقیق برای کشف و تفسیر تنوع ژنومی موثر بر اثرات دارویی و درمانی است. (a) ویژگی های اصلی در pgrn.org شامل مواردی است که اعضا می توانند اطلاعات مهم مربوط به فرصت های تحقیقاتی فارماکوژنیک را پیدا کنند. (b) درباره اعضای PGRN فعلی ما تا به امروز ، PGRN جدید شامل ۲۷۱ عضو (پانل بالا سمت چپ) است. تجزیه و تحلیل عضویت نشان می دهد که ۹۳ درصد از اعضای هیئت علمی دانشگاه ها یا کارکنان بخش های دیگر هستند و ۷ درصد نیز کارآموز هستند (صفحه بالا سمت راست). اگرچه بیشتر اعضا از ایالات متحده هستند، اما ۲۰ درصد از کشورهای خارج از ایالات متحده هستند (پانل پایین سمت چپ). در حال حاضر، ۱۴ حوزه اصلی بیماری وجود دارد که اعضای PGRN بر روی آن متمرکز شده اند (پانل پایین سمت راست).

می کند. در حال حاضر Hub در حال ساخت صفحات وب برای هر یک از اعضای PGRN با اینفوگرافیک است که به طور کارآمد پروژه عضو را توصیف می کند. اعضا همچنین به فهرست اعضا قابل جستجو دسترسی پیدا می کنند و می توانند انتشارات خود را به صفحه انتشارات خودکار به روز شده اضافه کنند.

مرکز تحقیقات PGRN مرکز پزشکی دقیق در لوسمی، بیمارستان تحقیقات کودکان St. Jude و دانشگاه کالیفرنیا اهداف مرکز پزشکی دقیق در لوسمی (CPML)، مشخص کردن تغییر ژنومی ارثی و بدست آمده از نظر سوماتیک است که تفاوت بین فردی در اثربخشی، حساسیت و اثرات سو آن را از عوامل ضد لوسمی که برای درمان لوسمی حاد لنفوبلاستیک استفاده می شود (ALL)، در نظر می گیرد. از آنجا که نتایج به طور کلی در بزرگسالان نسبت به کودکان مبتلا به ALL بدتر است، CPML در حال بررسی نقش ژنتیک و همچنین متغیرهای غیر ژنتیکی در بزرگسالان و کودکانی است که در آزمایش های بالینی خط اول برای ALL ثبت نام کرده اند. هدف نهایی پیاده سازی رویکردهای پزشکی دقیق برای بهینه سازی شانس درمان و در عین حال به حداقل رساندن عوارض جانبی است.

فارماکوژنومیك مرکز Statinدرماني، انستیتو تحقیقات بیمارستان کودکان اوکلند و دانشگاه کالیفرنیا

Statin ها بیشترین داروی تجویز شده برای جلوگیری از بیماری عروق کرونر قلب و سکته مغزی هستند. با این وجود، تنوع قابل توجهی در بین افراد در میزان اثرات Statinها در کاهش خطر بیماری و همچنین حساسیت به شایع ترین اثرات سو Statin، میوپاتی و دیابت نوع 2 وجود دارد. هدف فارماکوژنومیك Statinدرمانی (POST) استفاده از رویکردهای تحقیقاتی هم پوشان و تحقیقات چند رشته ای برای کشف و اعتبارسنجی عوامل ژنتیکی و متابولیکی مسئول این تنوع است. این اطلاعات پتانسیل بهینه سازی استفاده از Statinها در عمل بالینی و شناسایی مسیرهای جدیدی را دارد که زمینه ساز اقدامات متنوع بیولوژیکی این گروه دارویی هستند.

ژن	دارو	لینک به guidelines
HLA-B	Abacavir	https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-abacavir-and-hla-b/
HLA-B	Allopurinol	https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-allopurinol-and-hla-b/
CYP2C19 CYP2D6	Amitriptyline	https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-tricyclic-antidepressants-and-cyp2d6-and-cyp2c19/
UGT1A1	Atazanavir	https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-atazanavir-and-ugt1a1/
TPMT	Azathioprine	https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-thiopurines-and-tpmt/
DPYD	Capecitabine	https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-fluoropyrimidines-and-dpyd/
HLA-B	Carbamazepine	https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-carbamazepine-and-hla-b/
CYP2C19	Citalopram, Escitalopram	https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-selective-serotonin-reuptake-inhibitors-and-cyp2d6-and-cyp2c19/
CYP2C19 CYP2D6	Clomipramine	http://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-tricyclic-antidepressants-and-cyp2d6-and-cyp2c19/
CYP2C19	Clopidogrel	https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-clopidogrel-and-cyp2c19/
CYP2D6	Codeine	https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-codeine-and-cyp2d6/
CYP2D6	Desipramine	http://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-tricyclic-antidepressants-and-cyp2d6-and-cyp2c19/
CYP2C19 CYP2D6	Doxepin	https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-selective-serotonin-reuptake-inhibitors-and-cyp2d6-and-cyp2c19/
DPYD	Fluorouracil	https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-fluoropyrimidines-and-dpyd/
CYP2D6	Fluvoxamine	https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-selective-serotonin-reuptake-inhibitors-and-cyp2d6-and-cyp2c19/
CYP2C19 CYP2D6	Imipramine	http://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-tricyclic-antidepressants-and-cyp2d6-and-cyp2c19/
CFTR	Ivacaftor	https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-ivacaftor-and-cftr/
TPMT	Mercaptopurine	https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-thiopurines-and-tpmt/
CYP2D6	Nortriptyline	https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-tricyclic-antidepressants-and-cyp2d6-and-cyp2c19/
CYP2D6	Ondansetron	https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-ondansetron-and-tropisetron-and-cyp2d6-genotype/
CYP2D6	Paroxetine	https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-selective-serotonin-reuptake-inhibitors-and-cyp2d6-and-cyp2c19/
IFNL3	Peginterferon alfa-2a, Peginterferon alfa-2b, Ribavirin	https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-peg-interferon-alpha-based-regimens-and-ifnl3/
CYP2C9 HLA-B	Phenytoin	https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-phenytoin-and-cyp2c9-and-hla-b/
G6PD	Rasburicase	https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-rasburicase-and-g6pd/
CYP2C19	Sertraline	https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-selective-serotonin-reuptake-inhibitors-and-cyp2d6-and-cyp2c19/
SLCO1B1	Simvastatin	https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-simvastatin-and-slco1b1/
CYP3A5	Tacrolimus	https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-tacrolimus-and-cyp3a5/
DPYD	Tegafur	https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-fluoropyrimidines-and-dpyd/
TPMT	Thioguanine	https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-thiopurines-and-tpmt/
CYP2C19 CYP2D6	Trimipramine	http://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-tricyclic-antidepressants-and-cyp2d6-and-cyp2c19/
CYP2D6	Tropisetron	https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-ondansetron-and-tropisetron-and-cyp2d6-genotype/
CYP2C19	Voriconazole	https://cpicpgx.org/guideline-for-voriconazole-and-cyp2c19/
CYP2C9 CYP4F2 VKORC1	Warfarin	https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-warfarin-and-cyp2c9-and-vkorc1/

جدول 1 کنسرسیوم اجرای فارماکوژنتیك بالینی (CPIC) دستورالعمل های عمل بالینی ژن/ دارو را برای تفسیر نتایج آزمایش ژنتیکی در اقدامات تجویز کننده، ایجاد و نظارت به روز می کند.

بهبود پیش بینی عمل دارو، دانشگاه وندربیلت

سه پروژه در برنامه پیش بینی اقدام به مواد مخدر (IPoDA) در Vanderbilt با هدف کاهش پیش بینی واکنشهای جانبی شدید دارویی (ADR) با بهبود پیش بینی در یک موضوع فردی، استفاده مجدد از داروهای موجود و ارائه ابزارهای جدید برای فرآیند تولید دارو، هدف قرار گرفته است. برای کاهش خطر دو پروژه، با مطالعه فاصله QT و واکنش های پوستی مربوط به HLA، روش های سلولی جدیدی را در افراد با و بدون ADR برای توسعه پیش بینی کننده های بیماران در معرض خطر مستقر می کند. پروژه سوم برای پالایش پیش بینی طولانی مدت مربوط به QT، HLA و سایر ADR ها و استفاده مجدد از داروها، از اسکن گسترده فنوم در پرونده الکترونیکی سلامت استفاده می کند.

منابع PGRN

در زیر، ما دو دسته از منابع را که PGRN پشتیبانی می کند تا تحقیقات فارماکوژنومیک را ممکن سازد تشریح می کنیم. دسته اول شامل منابع مستقلی است که برای ایجاد امکان تحقیق و ترجمه در فارماکوژنیک، آزادانه اطلاعات تولید کرده و دانش را به اشتراک می گذارند. دسته دوم شامل منابع مشارکتی است که فقط برای اعضای PGRN در دسترس است تا تحقیقات در زمینه فارماکوژنیک را پشتیبانی کند. منابع مشترک شامل یک برنامه کاربردی و یک فرآیند بررسی همکار است که توسط PGRN-Hub پشتیبانی می شود. منابع مشترک لزوماً شامل توافق بین اعضای PGRN و گروه تأمین کننده منابع است.

منابعی که اطلاعات و دانش فارماکوژنومیک را تولید میکنند.

کنسرسیوم اجرای فارماکوژنتیک بالینی(CPIC)

CPIC در سال 2009 به عنوان یک پروژه مشترک بین پایگاه دانش فارماکوژنومیکس (PharmGKB) و PGRN آغاز شد. هدف CPIC تسهیل اجرای بالینی آزمایش های فارماکوژنتیك است. یکی از فعالیت های اصلی آن ایجاد، تنظیم و ارسال و به روزرسانی رهنمودهای عمل بالینی ژن/دارو برای ارزیابی نتایج آزمون ژنتیك به اقدامات

تجویز شده (جدول 1) است. با این فرض که آزمایش ژنومی به طور گسترده ای توسعه یافته است یک اصل اساسی این است که دستورالعمل های CPIC بر چگونگی استفاده از نتایج آزمایش ژنتیکی موجود تمرکز دارند. اصطلاحات و قالب های استاندارد با سهولت دیگر در جامعه بالینی در حال توسعه هستند تا جذب در پرونده الکترونیکی مراقبت های بهداشتی را تسهیل کنند.

PharmGKB

PharmGKB در سال 2000 تاسیس شد، منبع دانش آنلاین تغییرات ژنتیکی انسان است که بر فنوتیپ های پاسخ دارو تأثیر می گذارد.

PharmGKB اطلاعاتی را به عنوان تفسیر واریانت ها، مسیرهای دارو محور، خلاصه های بسیار مهم فارماکوژن، تفسیرهای بالینی، دستورالعمل های دوز دارویی مبتنی بر فارماکوژنومیك و برچسب های دارویی با اطلاعات فارماکوژنومیک ارائه می دهد.

عملی شدن واریانت ها در فارماکوژن های بالینی قابل پیگیری F-CAP/ F-CAP با هدف تسهیل تفسیر وریته های مشاهده شده در بالین، مجموعه ای از داده های کاملاً تفسیر شده را برای توصیف پیامدهای عملکردی بیشتر جهش های منفرد در هر ژن ارائه می دهد.

وریته های ژنتیکی در فارماکوژن ها گسترده است و تعداد کمی از این وریته ها بدون ابهام با تغییرات در پاسخ دارو در ارتباط هستند. F-CAP با استفاده از فناوری جدید برای آزمایش عملکرد و پایداری تقریباً همه جایگزینی های ممکن در همه موقعیت ها در برخی از مهمترین فارماکوژن ها، مانند CYP2D6 ، CYP2C19 ، CYP2C9 ، TPMT ، و VKORC1 ، این مشکل را برطرف می کند. یافته های in vitro با همکاری CPIC و PharmGKB در جامعه فارماکوژنومیکس منتشر می شود.

منابع مشترکی که برای اعضای PGRN در دسترس است

منابع اعضای PGRN توسط PGRN-Hub هماهنگ می شود.

منابع عمده تحقیقاتی مشترک، که توسط PGRN-Hub هماهنگ می شود، شامل همکاری با BioBank، IMS ژاپن و Kaiser Permanente شمال کالیفرنیا (KPNC) است. همکاری اتحاد جهانی PGRN-RIKEN که در سال 2008 آغاز شد، یک منبع بزرگ مطالعه بین المللی مرتبط با(genomewideGWAS) را معرفی کرده است.

بیش از 40 پروژه GWAS دارویی توسط این مکانیسم پشتیبانی می شود.

PGRN-Hub هر سال دو جلسه PGRN-RIKEN برگزار می کند تا امکان ارائه و بررسی پیشنهادهای جدید فارماکوژنومیک GWAS و تعیین توالی را فراهم کند.

پس از پذیرش، پروژه های مشترک PGRN-RIKEN ژنوتایپینگ genomewide یا توالی یابی هدفمند را در RIKEN ارائه می دهند.

منابع تهیه شده توسط KPNC و BioBank ژاپن تحقیقات چند رشته ای را در زمینه فارماکوژنومیک با تمرکز بر چندین گروه قومی امکان پذیر می کند.

برای منبع KPNC، عضو PGRN ممکن است یک پروژه آزمایشی فارماکوژنومیک بر اساس برنامه تحقیق در ژن ها و محیط زیست بر روی سلامتی (RPGEH) پیشنهاد کند که شامل 100000 بیمار در KPNC با ژنوتایپینگ genomewide و فنوتیپ های موجود در پرونده پزشکی الکترونیکی است. این منبع به ویژه برای محققانی که به دنبال داده ها یا اطلاعات مقدماتی برای فعال کردن پیشنهادات تحقیقاتی NIH هستند، بسیار مفید است.

فرآیندهای مشابهی برای BioBank ژاپن موجود است که شامل داده های GWAS و فنوتیپ است.

علاوه بر منابعی که در بالا توضیح داده شد، کتابخانه و خدمات سلولهای بنیادی توانمند ناشی از فارماکوژنومیکس، امکان دسترسی و کمک به یک کتابخانه iPSC را برای تسهیل تحقیقات فارماکوژنومیک در اختیار اعضای PGRN قرار می دهد.

این منبع که در دست ساخت است، یک کتابخانه منطقی iPSC است که یک پایگاه داده یکپارچه SNP را در بر خواهد گرفت و روش های عملی و قابل دسترسی را برای جامعه گسترده تر PGRN فراهم می کند تا تأثیر بالقوه SNP ها را در واکنش به دارو بررسی کند.

انواع مختلف خدمات بسته به تجربه محققان در کار با iPSC ارائه می شود. این خدمات شامل تهیه کلون های iPSC با اطلاعات پایگاه داده SNP و تسهیل پروتکل های کارآمد ویرایش / تمایز ژن است.

محققان مایل به استفاده از این منبع می توانند اطلاعات را در pgrn.org/pgrn-pils-resource.html بیابند.

منبع:

/https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28795399

This Number articles

Responsible director speech.....6

Chief clerk speech..... 7

MicroRNAs and pharmacogenomics 8

Pharmacogenomics and cancer stem cells: a changing landscape? 14

Pharmacogenomics and Personalized Medicine in Neuropsychiatry 24

Personalized Medicine for Severe Asthma: How Far Have We Achieved?.....30

New Pharmacogenomics Research Network: An Open Community Catalyzing Research and Translation in Precision Medicine 34

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.YaghubiDr.R.Shirkoohi, Dr.M.Yaghubi

PharmacoGenOmics & Technologies JOURNAL

Medical Journal / 2nd year / No.6 / 15000 Rials / 2021 Winter - ISSN 2676-7236

Your Genome Affects The Way You Respond to Drugs.