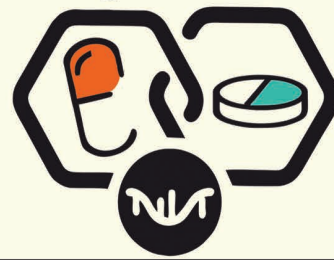


نشریه فارماکوژنومیک

وفناوری‌های
امیکس



فصلنامه پزشکی / سال دوم / شماره پنجم / قیمت: ۱۵۰۰۰۰ ریال / پاییز ۹۹ - شماره شاپا ۷۲۲۶-۲۶۷۶

ژنوم شما بر نحوه پاسخگویی به داروها مؤثر است.





www.AmitisGen.com



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

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:

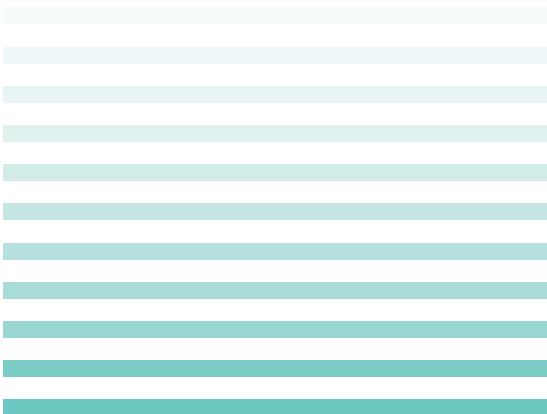
۸۸۹۵۹۴۳۲ (۰۲۱)

آدرس:

تهران، بلوار کشاورز، خیابان نادری، پلاک ۲، ساختمان نچرا،
طبقه ۳، واحد ۴۰۱

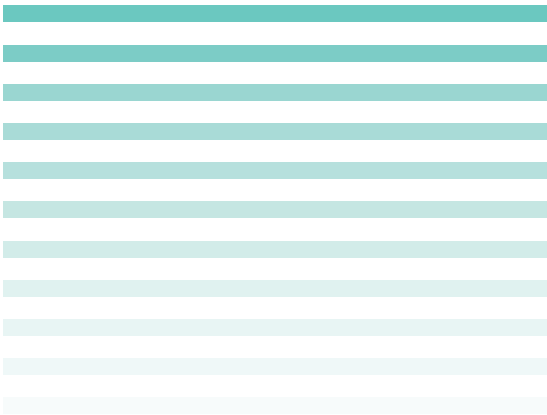
ایمیل:

info@PGOTJournal.com



فهرست مطالب:

سخن مدیر مسئول	۶
سخن سردبیر	۷
مفاهیم اساسی در ژنتیک و فارماکوژنومیک برای داروسازان	۸
شناسایی جمعیت‌هایی که با احتمال بیشتری از آزمایش فارماکوژنومیک سود می‌برند	۱۸
فارماژنومیک در درمان دارویی COVID-19	۲۴
اهمیت و چالش‌های توسعه یک آزمایش فارماکوژنتیک برای فشار خون بالا	۳۲
فارماکوژنومیکس درمان سرطان پستان	۳۶





دکتر راحله حلبیان
مدیر مسئول

سخن مدیرمسئول

با توجه به پیشرفت سریع علم در سال های اخیر، فن آوری های جدید نیازمند منابع به روز و کارآمد هستند که امکان دسترسی و آسان به منابع علمی را فراهم می سازد و بی شک یکی از مهمترین این منابع مجلات علمی هستند. این مجلات در سطوح تخصصی علمی، امکان ارتباط میان صاحب نظران، دانشمندان و علاقه مندان را فراهم کرده و موجب ارتقای علمی رشته های مورد نظر می شود.

هدف ما از انتشار مجله علمی فارماکوژنومیک و فناوری های آمیکس که به صورت فصلنامه منتشر می شود، معرفی دستاوردهای جدید پژوهشی و ایجاد زمینه تبادل اندیشه و طرح مسائل علمی تازه در این رشته است. از اهداف مهم مجله فارماکوژنومیک و فناوری های آمیکس جمع آوری دستاوردهای جدید علوم فارماکولوژی (مطالعه فواید و اثرات داروها) و ژنومیک (مطالعه ی ژنها و عملکردشان) جهت بهره بردای مفید تر این تحقیقات برای پژوهشگران، اساتید و دانشجویان می باشد.

در واقع فارماکوژنومیک به بررسی نقش تفاوت های ژنتیکی در ارتباط با واکنش به داروها از طریق بررسی سیستماتیک ژن ها، محصولات ژنی و تغییرات فردی در بیان و عملکرد ژن می پردازد. در صورت عملی شدن این مساله، افرادی که بیماری آنها به طور مستقیم با ژنتیکشان مرتبط است سود بسیاری می برند. به این ترتیب شانس درمان بیماری های روانی مانند افسردگی، انواع سرطان ها، بیماری های نورودژنراتیو همچون آلزایمر و پارکینسون، که با ژنتیک افراد رابطه مستقیمی دارند، افزایش قابل توجهی خواهد یافت.

از کلیه صاحب نظران محترم دعوت به عمل می آوریم که با این مجله همکاری بفرمایند و با پیشنهادات سازنده خود ما را در هر چه بهتر شدن کیفیت مجله یاری دهند.



مهندس نیره مصلحی
سردبیر

سخن سردبیر

خدا را سپاسگزاریم که شماری دیگر بر دفتر فصلنامه «فارماکوژنومیک و فناوری های امیکس» افزوده شد. یکی از مهمترین اجزای پزشکی فرد محور فارماکوژنومیک است، مطالعه تنوع ژنتیکی که روی پاسخ های دارویی تاثیر می گذارد. آنزیم هایی که عامل متابولیسم دارو و پروتئین ها هستند، در پاسخ سلولی به داروها تعیین کننده است. این آنزیم ها توسط ژن ها کد می شوند و تنوع ژنتیکی این ژن ها منجر به بیان تنوع، سطح فعالیت و عملکرد متنوع آنزیم ها می شود.

شناسایی این تنوع های ژنتیکی و تاثیر آن در فرد محور کردن درمان دارویی، میزان واکنش های ناخواسته دارویی را کاهش و اثر بخشی داروها را افزایش می دهند. فارماکوژنتیک با این شعار شناخته می شود «دریافت دوز صحیح از داروی صحیح به بیمار صحیح در زمان صحیح» دو واژه فارماکوژنومیک و فارماکوژنتیک به صورت معادل هم و به جای هم استفاده می شود.

این شیوه پزشکی فرد محور نمودن مراقبت های سلامت با استفاده از اطلاعات سلامت هر فرد و به خصوص اطلاعات ژنتیکی است تا تصمیمات بالینی بر مبنای آن اتخاذ شود. حوزه ژنتیک پیشرفت هایی را در جهات پیش بینی ریسک بیماری ها، غربالگری های فرد به فرد، پروتوکل های افزایش طول عمر و پیشگیری از بروز بیماری ها و درمان های هدفمند و استراتژی های مدیریت بیماری ها قابل استفاده است.

ما در هر شماره از فصلنامه سعی می کنیم تا اطلاعات و مطالب جدیدی را که در حوزه این علم منتشر شده در اختیار شما قرار دهیم امید است بتوانیم کمکی در گسترش این حوزه از علم پزشکی داشته باشیم. در پایان خواهشمندیم مطالب و مقالات خود را جهت انتشار در شماره های بعدی ارسال نمایید همراهی شما سبب دلگرمی ما خواهد بود.

مفاهیم اساسی در ژنتیک و فارماکوژنومیک برای داروسازان

ما در مرحله ای محوری در علم پزشکی و داروسازی هستیم که تغییرات به خصوص در کد ژنتیکی با ایجاد تفاوت در پاسخ به دارو، تمایل افراد به ایجاد برخی عوارض جانبی دارویی و تغییر در سرعت و میزان متابولیسم دارو مرتبط است. فارماکوژنومیک (PGx)، شاخه جدید مطالعه اثر متقابل بین ژنوم انسان و علم فارماکولوژی می باشد. مدت کوتاهی است که برنامه های درسی اکثر مکاتب علمی داروسازی شامل دوره های آموزشی در زمینه ژنتیک و PGx شده است. داروسازانی که در گذشته تحصیل کرده اند ممکن است به صورت محدود در جریان اصول ژنتیکی اساسی PGx باشند. هدف از این مطالعه ارائه مفاهیم اساسی در ژنتیک و تنوع ژنتیکی است تا زمینه ای برای درک پیوستگی های مهم ژنی - دارویی فراهم شود. در صورت امکان، نمونه های استفاده شده شامل داروهایی است که آزمایش ژنتیکی توسط برجسب گذاری سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) یا دستورالعمل های بالینی متخصص توصیه شده است. چندین منبع معتبر و آنلاین PGx نیز ارائه خواهد شد. به عنوان داروساز و دانشمند، زمان آن فرا رسیده است که از این پیشرفت های منتج شده در دارو درمانی استقبال کنیم و خود را برای تبدیل پیوستگی های ژنی - دارویی، به کاربرد بالینی آماده کنیم.

فارماکوژنومیکس از یافته های حاصل از پروژه ژنوم انسانی (HGP) متولد شد. HGP که در سال ۱۹۹۰ راه اندازی شد، یک تلاش بین المللی برای شناسایی و درک ساختار تمام ژن هایی



نیوشادهرویه^۱

۱- کارشناسی ژنتیک، دانشگاه آزاد، تهران، ایران

پژوهشگر مرکز تحقیقات پزشکی شخصی آمیتیس ژن

در جریان است و تخمین زده می شود که انسان قادر به تولید تقریباً ۲۵۰۰۰۰ تا ۱ میلیون پروتئین مختلف باشد. مولکول های پروتئین عنوان آنزیم، ناقل، گیرنده ی دارویی، مکان های اتصال، اجزای ساختاری سلول و هورمون های پپتیدی، تقریباً در تمام واکنش بیوشیمیایی و دارویی نقش مرکزی را دارند.

پروتئین ها از این جهت که عملکردشان بسیار تحت تأثیر شکل ساختاری آنهاست مولکول های منحصر به فردی هستند. تغییر در ترکیب اسیدهای آمینه ی یک پروتئین، که از یک یا چند ژن ترجمه شده است، می تواند بر تا خوردگی مولکولی تأثیر بگذارد و بنابراین فعالیت بیولوژیکی مولکول پلی پپتیدی تولید شده را تحت تأثیر قرار دهد. به عنوان مثال، ژن CFTR ساختار پروتئینی به نام تنظیم کننده هدایت رسانش فیبروزیس سیستیک (CFTR) را، “کدگذاری” می کند، که به عنوان کانالی برای یونهای کلرید در غشای سلول های برون تراوا، عمدتاً در اپیتلیوم مجاری ریه و لوزالمعده عمل می کند. فیبروز سیستیک در اثر تغییرات یا جهش در ژن CFTR ایجاد می شود، که منجر به تولید پروتئین های CFTR می شود،

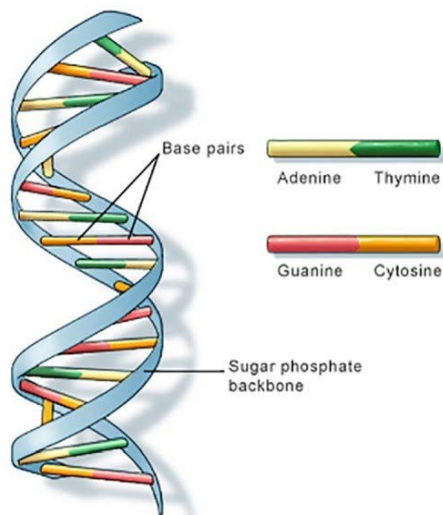


است که بشر داراست. بدون شک HGP به عنوان بزرگترین پیشرفت علمی در طول دوره زندگی ما تلقی خواهد شد و تأثیر بسزایی در علم پزشکی و داروسازی خواهد داشت. مأموریت اصلی پروژه کشف کد ژنتیکی انسان به وسیله تلفیق توانایی دانشمندان از دانشگاه ها و مراکز تحقیقاتی در ایالات متحده، انگلستان، فرانسه، آلمان، ژاپن و چین بود. تعیین توالی یا نقشه برداری ۲.۹۱ میلیارد جفت باز که طرح کلی ژنتیکی مولکول موسوم به دئوکسی ریبونوکلیک اسید (DNA) را بیان می کند سالها پیش از موعد مقرر در آوریل سال ۲۰۰۳ تکمیل شد. کل کد به عنوان ژنوم انسان شناخته می شود و تقریباً درهسته تمام سلولهای انسانی قرار دارد. تحقیق برای کشف چگونگی تغییر و بیان این کد بر سلامت انسان به تازگی آغاز شده است. HGP باعث ایجاد داروی کاملاً شخصی شده است که مارکرها یا الگوها را در توالی DNA یک فرد به علت و علاج بیماری مرتبط می کند. داروسازان، شاغلین ایده آل برای اجرای دارو درمانی با هدایت PGx و تبدیل مشارکت های ژن-دارو به کاربرد بالینی هستند. داروسازان ملزم به شخصی سازی گزینش و تعیین دوز داروها و توضیح اطلاعات خطر PGx برای بیماران و تامین کنندگان خواهند بود. هدف از این بررسی باز کردن دریچه ای برای آینده داروی درمانی با ارائه اصطلاحات اساسی و مفاهیم PGx و فراهم آوردن منابع آموزشی است که به شما کمک می کنند در مواجهه با این تغییرات پدید آمده در علم پزشکی و مدیریت دارو به روز بمانید.

DNA، کروموزوم ها و ژن ها

یک مفهوم اساسی که باید بخاطر بسپارید این است که ژنها، قطعاتی از DNA هستند که ترکیب اندازه و شکل هر پروتئین موجود زنده را تعیین می کنند. یک ژن ممکن است “دستور” یک یا صدها پروتئین مختلف را دارا باشد. کوششی برای شناسایی تمام پروتئین هایی که انسان تولید می کند که پروژه پروتئوم انسانی نام دارد نیز

شناخته می شوند، سازمان یافته است. مقدار کمی DNA که فقط از سمت مادر به ارث می رسد، در میتوکندری سلول ها وجود دارد و به عنوان DNA میتوکندریایی (mtDNA) شناخته می شود. اگر دو انتهای آن به عنوان یک رشته پیوسته کشیده شود، DNA موجود در ۱ هسته سلول که DNA هسته ای (nDNA) نام دارد، طول بیش از ۶ فوت (۱۸۲ سانتی متر) را در بر می گیرد و شامل تقریباً ۳ میلیارد جفت باز است که ژنوم انسان را تشکیل می دهد. قبل از شروع میتوز یا تقسیم سلولی، nDNA محکم در اطراف پروتئین های هیستون می پیچد و ساختاری به نام کروموزوم را ایجاد می کند. این تنها شروع تفسیر عملکرد پروتئین های هیستون است و آنها بسیار بیشتر از تولید قرقره های ساکن عمل می کنند. از طریق پیچش و باز کردن رشته DNA در پاسخ به سیگنالینگ داخل سلولی، هیستون ها قرار گرفتن ژن در معرض محیط سلولی را هماهنگ می کنند و در بیان ژن نقش دارند کروموزوم ها ساختارهایی ساکن نیستند بلکه آرایش های فعال بخشهای خاصی از رشته nDNA هستند که کل ژنوم را در بر می گیرند. اندازه



که از نظر ساختار متفاوت هستند و توانایی انتقال کلرید و سایر یونها را ندارند. این امر باعث تغییر ترکیب الکترولیت و ویسکوزیته ترشحات برون ریز می شود که منجر به عواقب بیماری فیبروز سیستیک می شود. متداول ترین تغییر ژن CFTR در اثر حذف ۱ اسید آمینه فنیل آلانین در پروتئین CFTR رخ می دهد. این تغییر منفرد در ساختار CFTR به آن اجازه می دهد تا قبل از قرارگرفتن در غشا سلول، توسط عوامل تنظیمی جداسازی شده و از بین برود. ژنوم یا مجموعه کامل دستورالعملهای ژنتیکی برای همه ارگانیسم های سلولی مانند گیاهان، حیوانات و انسانها در ساختار DNA بیان شده و به عنوان پایه مولکولی وراثت عمل می کند. مولکول DNA یک پلیمر دو رشته ای بزرگ از واحدهای پایه نوکلئوتید است که شبیه یک نردبان پیچ خورده است و اغلب از آن به عنوان ماریچ دو تایی یاد می شود (شکل ۱). ریل های جانبی یا ستون اصلی نردبان از واحدهای تکرار شونده دئوکسی ریبوز ۵ کربن قندی متصل به یک گروه فسفات اسیدی تشکیل شده است. پله های نردبان از پیوند هیدروژنی ۲ عدد از ۴ نیتروژنوس مختلف تشکیل شده و به عنوان رابط بین ۲ رشته نوکلئوتیدی عمل می کنند. همانطور که کد باینری برای زبان رایانه است که در آن هر دستورالعمل به صورت یک سری ۰ و ۱ نوشته می شود، این توالی یا الگوی این ۴ باز نیتروژنی است که در نهایت مسیرساخت هر پروتئین را مشخص می کند. ۴ پایه در الفبای DNA شامل پورین های دو حلقه ای آدنین (A) و گوانین (G) و پیریمیدین های تک حلقه ای سیتوزین (C) و تیمین (T) است. ۱ پورین و ۱ پیریمیدین به صورت کاملاً مشخص جفت بازهای متصل یا مکمل را تشکیل می دهند. آدنین همیشه با استفاده از ۲ پیوند هیدروژن با تیمین (AT) جفت می شود و گوانین همیشه با استفاده از ۳ پیوند هیدروژنی با سیتوزین (GC) جفت می شود. بنابراین، فقط لازم است که ترتیب بازها در ۱ رشته مولکول DNA تعیین شود تا توالی رشته مکمل استنباط شود. درون هسته تمام سلولهای انسانی بجز گلبولهای قرمز و پلاکت ها، DNA در ساختارهایی که به عنوان کروموزوم

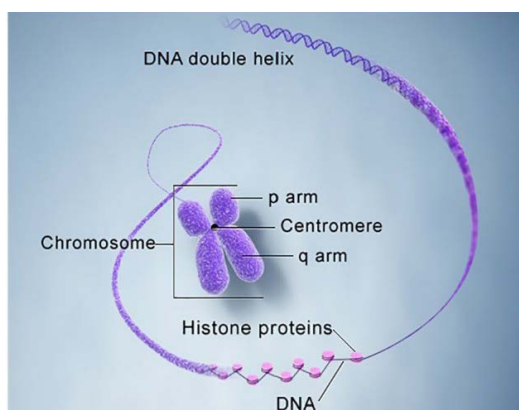
را تشکیل می دهند ، توالی های تکرار شونده از جفت بازها به نام تلومرها وجود دارد. مانند کلاهیک یا نوک فلزی بند کفش ، تلومرها کروموزوم را از طریق تهیه قطعات یدکی برای روند مداوم ترمیم DNA که در هنگام تکثیر اتفاق می افتد ، از تجزیه محافظت می کنند. بین طول تلومرها و محدوده طول عمر سلول ها و در نتیجه سن نهایی موجود زنده ارتباطی وجود دارد.

ژن ها

ژن بخش خاصی از توالی جفت باز DNA است که روی کروموزوم واقع شده و به عنوان یک دستورالعمل یا کدی عمل می کند که رونویسی می شود و سپس به ساختار اسید آمینه پروتئین ترجمه می شود. از حدود ۲۰۰۰۰ ژن رمزگذار پروتئین در ژنوم انسانی ، هر کدام به طور متوسط ۳ پروتئین تولید می کنند. توالی DNA ژن به مناطقی تقسیم می شود که اگزون و اینترون نامیده می شوند. در حین رونویسی ، ریبونوکلیک اسید پیام رسان (mRNA) کد را کپی یا رونویسی می کند و آن را برای ترجمه به پروتئین به ریبوزوم می رساند. این ، اگزون ها یا بخش های رمزگذار پروتئین از توالی هستند که در نهایت تعیین می کنند پروتئین از کدام اسیدهای آمینه متشکل شود. بخش های اینترون عملکردهای تنظیمی را انجام می دهند و به هم مرتبط اند. اندازه یک ژن با تعداد جفت بازهای نیتروژنی موجود در آن بیان می شود و این تعداد می تواند از چند صد تا بیش از ۲ میلیون باشد.

کروموزوم های انسانی از ۵۰۰۰۰۰۰۰ تا ۳۰۰۰۰۰۰۰۰ جفت باز است و می تواند حاوی صدها تا هزاران ژن باشد. به عنوان مثال کروموزوم ۱ که بزرگترین کروموزوم است ، تقریباً شامل ۲۱۰۰ ژن رمزگذار پروتئین است ،

در حالی که کروموزوم Y حاوی کمترین تعداد یا ۶۰ ژن عملکردی است. کروموزومها به طور معمول مطابق تصویری که در شکل ۲ نشان داده شده ، در قابل رویت ترین حالت ممکن دیده می شوند. این آرایش بلافاصله قبل از تقسیم سلول و پس از تکثیر DNA با تشکیل ۲ رشته کروماتید خواهری که توسط یک سانترومر متصل هستند ، رخ می دهد. در هسته تمام سلول ها ، بجز سلول های اسپرم و تخمک ، انسان ۴۶ کروموزوم دارد که به عنوان ۲۳ جفت متشکل از ۱ کروموزوم از مادر و ۱ کروموزوم از پدر موجود است. ۲۲ عدد از این جفت ها اتوزوم نامیده می شوند و به وسیله اعداد شناسایی میشوند؛ از بزرگ ترین اندازه (کروموزوم ۱) تا کوچکترین آنها (کروموزوم ۲۲). جفت ۲۳ یا آخرین جفت ، کروموزوم های جنسی غیر یکسان هستند. آنها کروموزوم X و Y نامیده می شوند و جنسیت فرزندان را تعیین می کنند. در انتها یا نوک رشته های DNA که کروموزوم



بسیاری از ژن ها با توجه به پروتئین هایی که رمزگذاری می کنند نامگذاری شده اند و به آنها نمادی داده شده است. به عنوان مثال ، آنزیم و ژن Cytochrome P450 (CYP) 2D6 یک نام مشترک دارند و به ژن نماد CYP2D6 اختصاص داده شده است. نماد ژن ACE ژن آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین I را تعیین می کند. کمیته نامگذاری ژن سازمان ژنوم انسانی (genenames.org) (HUGO) یک نام و نماد رسمی برای هر ژن تعیین می کند. با این حال ، توجه داشته باشید که در ادبیات ممکن است ژن ها با نام های متفاوت یاد شوند.

ژن ها واحدهای اصلی برای به ارث بردن صفات هستند. ژن هایی که پروتئین های درگیر در اثر ، سمیت یا متابولیسم دارو را رمزگذاری می کنند ، اغلب به عنوان فارماکوژن شناخته می شوند. اصطلاح فنوتیپ برای تعیین نوع یا طبقه بندی یک صفت یا ویژگی قابل مشاهده حاصل از بیان ژن مانند رنگ چشم ، قد یا میزان متابولیسم سیتوکروم P450 (CYP P450) (p450) استفاده می شود. در زمان نوشتن این مقاله ، 66 فارماکوژن بسیار مهم (VIPs) توسط متولیان برتر اطلاعات PGx ، پایگاه دانش فارماکوژنومیک (PharmGKB) ذکر شده اند. اصلی ترین در این میان ژنهای آنزیمهای CYP P450 خاص با ارتباطات شناخته شده بین تغییر در دستور العمل ژنتیکی آنها و فنوتیپ یا درجه فعالیت آنزیم تولید شده توسط پروتئین حاصل هستند.

انسان ها موجوداتی دیپلوئید هستند ، یعنی ما از هر ژن 2 نسخه داریم ، 1 نسخه ی به ارث ریسده از هر والد. روند میوز مشخص می کند که کدام یک از 2 ژن هر یک از والدین به فرزندان منتقل می شود و این اساس قانون تفکیک مندلی است. هنگامی که تخمک و اسپرم ترکیب می شوند ، تخمک بارور شده حاوی کل ژنوم فرزندان است که به نوبه خود در هر تقسیم سلولی به سلول های آینده منتقل می شود. اصطلاح ژنوتیپ به ترکیب خاصی از 2 ژن (آلل ها) گفته می شود که فرد به ارث می برد. آلل ها فرم ها یا گونه هایی از یک ژن هستند که تفاوت کمی در توالی پایه DNA دارند. تفاوت در توالی پایه DNA در نهایت می تواند منجر به تغییر در ساختار پروتئین رمزگذاری شده یا مقدار تولید شود. برخی از ژن ها به احتمال بیشتری نسبت به دیگر ژن ها تحت تنوع

قرار می گیرند و اصطلاح پلی مورفیسم (اشکال متعدد) به طور کلی برای بحث در مورد ژن ها با آلل های متعدد استفاده می شود. بیشتر ژن های مستقر در کروموزوم های اتوزومی بیان بای الی دارند ، به این معنی که هر دو نسخه پروتئین رمزگذاری شده را بیان می کنند. سایر فاکتورهای دخیل در بیان ژن می توانند در زمان یا در ساخت پروتئین و میزان تولید آن تأثیر بگذارند. درک پیامدهای تنوع در فارماکوژن ، قلب و روح PGx است و به ما امکان می دهد تا درمان دارویی را شخصی کنیم.

به عنوان یک گونه ، انسان ها تقریباً از نظر ژنتیکی هموزن هستند و بیش از 99.9% از کل ژنوم را با یکدیگر تقسیم می کنند. این تنوع کمتر از 0.1% است که هر یک از ما را منحصر به فرد می کند. مجموعه ای یا گروهی از آلل های ژنی که به طور معمول در همان کروموزوم قرار دارند و با هم به ارث می رسند ، به عنوان هاپلوتایپ شناخته می شود و ممکن است نشانگر یک خط نژادی مشترک در افرادی باشد که یکی از آنها را دارند. آلل یا نسخه ژن تولید کننده ی صفتی که توسط گروه قابل توجهی از افراد در یک جمعیت مشترک است ، اغلب به عنوان آلل غیر جهش یافته یا نوع وحشی شناخته می شود . نوع (های) تایپ وحشی اغلب با استفاده از ستاره (*) برجسته و نامگذاری شده و به عنوان نماد ژن و به دنبال آن ستاره و شماره 1 (*1 CYP2D6) نوشته می شود. ممکن است بیش از 1 آلل نوع وحشی وجود داشته باشد که به طور معمول توسط یک حرف در ادامه آن متمایز می شود.

تنوع تعداد رونوشت (CNV) زمانی اتفاق می افتد که بخشهایی از توالی DNA معمول یا چندین بار تکرار می شوند یا حذف می شوند و اصلاً اتفاق نمی افتند. تنوع تعداد رونوشت وقتی شامل یک بخش تنظیم کننده یا کد کننده یک ژن باشد ، قابل توجه می شود. وقتی CNV منجر به بیش از 2 نسخه از ژن شود ، پروتئین رمزگذاری شده ممکن است در مقادیر بیشتری تولید شود و فعالیت آنزیمی افزایش یابد. CNV که منجر به کپی های متعدد از ژن می شود ، چند گونه است و به طور معمول به عنوان نماد ژن و ستاره ، شماره آلل $N \times$ به دنبال آن $(N \times 2)$ ذکر می شود.

شود. در حال حاضر، چندین ارتباط ژن دارویی که از نظر بالینی برای داروسازان قابل انجام است، شامل آنزیم های CYP P450 می باشد. تغییر در توالی بازهای آلی DNA می تواند نسخه های مختلفی (آل ها) از ژن های CYP2C19، CYP2C9 و CYP2D6 را تولید کند. چندین نوع ژن شناخته شده به نوبه خود آنزیم های CYP P450 را تولید می کنند که از نظر میزان فعالیت آنزیم یا مقدار تولید شده و در نتیجه توانایی شان در متابولیسم داروها متفاوت است. دانستن ژنوتیپ یا 2 آل ژنی که فرد به ارث می برد، به داروساز اطلاعات اضافی را می دهد تا هنگام انتخاب یا تعیین دوز داروها در نظر بگیرد. برای نشان دادن چند مورد از این مفاهیم، بیاید بررسی کنیم که چگونه تنوع ژن CYP2D6 با اثر بخشی و ایمنی داروی ضد درد کدئین ارتباط دارد.

پلی مورفیسم CYP2D6

آنزیم CYP2D6 در متابولیسم تقریباً 25٪ از کل داروها، از جمله فعال سازی زیستی کدئین، ترامادول و چندین پیش ساز داروی دیگر شرکت می کند. ژن CYP2D6 واقع در کروموزوم 22 به شدت پلی مورفیسم است و بیش از 90 نوع شناخته شده یا آل، شناسایی شده اند که برای اشکال مختلف آنزیم رمزگذاری می شوند. برای بسیاری از این آل ها، رابطه ای بین نسخه ژن و فعالیت آنزیمی پروتئین CYP2D6 تولید شده ایجاد شده است. به عنوان مثال، آل 4 * CYP2D6 از SNP ناشی از جایگزینی آدنین به جای گوانین (G>A) است که باعث تغییر کد و تولید آنزیمی غیر فعال می شود. ژن CYP2D6 همچنین تحت CNV موروثی است که می تواند شامل هر دو نسخه ژن یا حذف یک یا هر دو نسخه باشد. یک مطالعه نشان داد که 12/6 درصد از 30000 نمونه بیمار آزمایش شده حاوی 0، 1 یا 3 نسخه یا بیشتر از ژن CYP2D6 است. کدئین اساساً یک پیش دارو است که برای تبدیل 5٪ تا 10٪ از هر دوز به مورفین به آنزیم CYP2D6 نیاز دارد، که 200 برابر میل ترکیبی بیشتری برای گیرنده مخدر mu نسبت به ترکیب اصلی دارد.

اگر پروتئین آنزیمی است که در متابولیسم دارو مانند یکی از آنزیم های CYP P450 نقش دارد، افزایش فعالیت آنزیم می تواند منجر به متابولیسم تسریع شده و فارماکوکینتیک تغییر یافته شود. برعکس، CNV همچنین می تواند منجر به حذف یا پرش از یک ژن شود که فرد با کمتر از 2 نسخه از آن باقی بماند. فقدان یک یا هر دو نسخه از ژن CYP P450 می تواند منجر به عدم تولید آنزیمی شود که منجر به متابولیسم ضعیف دارویی شود. تنوع همچنین می تواند در فاکتورهایی که بیان ژن ها را تنظیم می کنند وجود داشته باشد اما توالی پایه نوکلئوتید را تغییر ندهد. اپی ژنتیک، به معنای بالا یا روی ژن، مطالعه عوامل و فرایندهای درون سلول یا محیط است که بر بیان یا سرکوب ژن های ترسیم شده در توالی DNA تأثیر می گذارد. به عبارت دیگر، فاکتورهای اپی ژنتیکی مانند متیلاسیون و پروتئین های فاکتور رونویسی به طرح DNA ساکن سیگنال می دهند که روشن و یا خاموش شود.

کنسرتیوم تنوع فارماکوژن (PharmVar.org) برای فهرست بندی و نامگذاری مداوم انواع فارماکوژنی، به ویژه آل های آنزیم های CYP P450، تشکیل شده است. از آنجا که آزمایش ژنتیکی بالینی در حال گسترش است، برای محققان و ارائه دهندگان مهم است که نتایج PGx را به روشی دقیق و استاندارد به اشتراک بگذارند. همانند مثال فوق، انواع آنزیم های CYP P450 به طور معمول با استفاده از نامگذاری آل ستاره ای نامگذاری می شوند که در آن نماد ژن با یک ستاره و یک عدد همراه است. PharmVar این کنوانسیون را گسترش می دهد و همچنین به عنوان مخزنی برای اطلاعات فنوتیپی در مورد فارماکوژن ها عمل می کند. جداول متنوعی برای ژنهای پلی مورفیک CYP2C19، CYP2C9 و CYP2D6 در پایگاه داده PharmVar قرار داده شده اند و شامل سطح فعالیت آنزیم فنوتیپی مربوطه می باشند.

تنوع فارماکوژن عملکردی بالینی به طور کلی، اگر اطلاعات مربوط به آزمایش ژنتیکی در برچسب گذاری مورد تأیید FDA درج شود، ارتباطات دارویی ژنی عملکردی در نظر گرفته می

معمول کدئین به آنها داده می شود ، PM ها اثر ضد درد کمی را تجربه می کنند زیرا کدئین را به میزان محسوسی به مرفین تبدیل نمی کنند. فنوتیپ متابولیزرهای گسترده (EM) و متابولیزرهای متوسط (IM) اغلب با هم دسته بندی می شوند و معمولاً دارای فعالیت آنزیمی در محدوده طبیعی هستند و به عنوان متابولیزرهای عادی (NMs) طبقه بندی می شوند.

به عنوان مثال ، فردی با ژنوتیپ *17/1* ، به عنوان NM طبقه بندی می شود زیرا حداقل دارای 1 آلل عملکردی طبیعی است. متابولیزرهای متوسط دارای ژنوتیپ متشکل از 2 آلل عملکردی کاهش یافته یا 1 آلل کاهش یافته و 1 آلل بدون عملکرد مانند *9/41* یا *9/3* هستند.

وقتی کلاس ژنوتیپ و متابولیزه CYP2D6 مشخص شد ، داروساز باید این اطلاعات را در برنامه درمان دارویی ادغام کند. مشاوره با PharmGKB اولین قدم حیاتی است. PharmGKB.org یک منبع آنلاین جامع و با دسترسی راحت فراهم می کند که توسط متخصصان دانشگاه استنفورد تهیه و به طور سخاوتمندانه به اشتراک گذاشته شده است.

مأموریت PharmGKB جمع آوری ، سازماندهی و انتشار دانش در مورد تأثیر تنوع ژنتیکی انسان در پاسخ به دارو است. این یک مخزن ارزشمند دانش PGx مبتنی بر شواهد است که برای پزشکان و محققان به طور منظم تنظیم و شرح داده شده است. علاوه بر لیست VIP های فوق الذکر ، PharmGKB دارای راهنمای کاربرد بالینی و

تعادل بین اثر ضد درد کافی و آرام بخشی بیش از حد به فعالیت CYP2D6 فرد بستگی دارد. بر اساس ژنوتیپ (ترکیبی از آلل های ارثی) ، افراد را می توان در 1 گروه از 4 دسته فنوتیپی قرار داد که سطح مورد انتظار فعالیت آنزیم CYP2D6 را پیش بینی می کند. تغییر در ژن CYP2D6 منجر به طیفی از فعالیت آنزیمی می شود که از تبدیل سریع کدئین به مرفین تا عدم توانایی در متابولیسم کدئین از طریق این مسیر متغیر است.

جدول 1 برخی از آللهای متداول CYP2D6 همراه با سطح فعالیت آنزیم فنوتیپی را نشان می دهد. هنگامی که با ژنوتیپ شخص ارائه می شود ، گروه فنوتیپ بر اساس آلل با بیشترین عملکرد CYP2D6 تعیین می شود. افرادی که به عنوان متابولیزرهای فوق سریع (UMs) دسته بندی می شوند ، دارای چندین نسخه (بیش از 2) آلل فعال هستند و مقادیر بیشتری از آنزیم CYP2D6 را بیان می کنند و بنابراین کدئین را به سرعت به مرفین تبدیل می کنند. یک ژنوتیپ نمونه UM ممکن است از یک آلل *1 (نوع وحشی) و (N × 2 * 1/2 * CNV) تشکیل شده باشد که منجر به تولید مقادیر بیشتر از حد طبیعی فعالیت آنزیم CYP2D6 شود.

متابولیزرهای فوق سریع می توانند سطح بالایی از مرفین در خون را تجربه کنند و اگر در دوران شیردهی باشند مقادیر بیش از حد را به نوزاد شیرخوار منتقل کند. در انتهای مخالف طیف ، PM ها دارای 2 آلل غیر عملکردی هستند که برای آنزیم CYP2D6 ای رمزگذاری می شوند که غیرفعال باشد یا اصلاً تولید نشود. وقتی دوزهای

نوع ژن CYP2D6 (CYP2D6 * X)	فنوتیپ: سطح فعالیت آنزیم CYP2D6
*3 *4 *5 *6 *7 *8 *11 *12 *13 *15 *18 *19 *20 *21 *31 *36 *38 *40 *42 *44 *47 *51 *56 *57 *60 *62 *68 *69 *92 *96 *99 *100 *101 *114	آلل های بدون عملکرد (پوچ)
*9 *10 *14 *17 *29 *41 *49 *50 *54 *55 *59 *72 *84	آلل های با کاهش عملکرد
*1 (wild type) *2 *27 *33 *34 *35 *39 *45 *46 *48 *53	آلل های با عملکرد طبیعی
Copy number variants *1 × N *2 × N *35 × 2	آلل های عملکرد افزایشی
*22 *23 *24 *25 *26 *28 *30 *37 *43 *52 *58 *61 *63 *64	نامشخص / ناشناخته
*65 *70 *71 *73 *74 *75 *81 *82 *83 *85 *86 *87 *88 *89 *90 *91 *93 *94 *95 *97 *98 *102 *103 *104 *105 *106 *107 *108 *109 *110 *111 *112 *113	آلل های عملکردی

باشید که توصیه های DPWG با توصیه به جلوگیری از استفاده کدئین و همچنین UMs و PM از CPIC متفاوت است. آخرین پیوند به رهنمودهای شبکه فارماکوژنومیک کانادا برای ایمنی دارو (CPNDS) منجر می شود که با توصیه های CPIC در مورد استفاده از کدئین و ژنوتیپ CYP2D6 مطابقت دارد.

پیش بینی خطر عوارض جانبی دارویی یکی از امیدوار کننده ترین کاربردهای اطلاعات PGx، توانایی پیش بینی خطر برای ایجاد عوارض جانبی خاص دارو در یک بیمار است. تقریباً 15٪ واکنشهای جانبی دارویی (ADR) نوع B یا واکنشهای ایدیوسینکرتیک است، به این معنی که آنها مربوط به فارماکولوژی مورد انتظار، فارماکوکینتیک یا تغلیظ سیستمیک دارو نیستند. این ها اغلب واکنش هایی با وساطت ایمنی و حساسیت شدید هستند که در برخی موارد با عوامل خطر ژنتیکی در ارتباط اند.

چندین ارتباط قوی بین انواع کمپلکس های ژنی آنتی ژن لکوسیت انسانی (HLA) و بروز واکنش های پوستی شدید برای طیف وسیعی از داروها مقرر شده است. به همین دلیل، PharmGKB ژن (Human Leukocyte Antigen B HLA-B) را به عنوان یک VIP تعیین می کند و پیوندهایی به رهنمودهای CPIC در وب سایت خود ارائه می دهد که به آزمایش ژن HLA و توصیه های استفاده ایمن برای آباکاویر، آلپورینول، فنی توتین، اکسکاربازپین و کاربامازپین می پردازد. ژن HLA-B

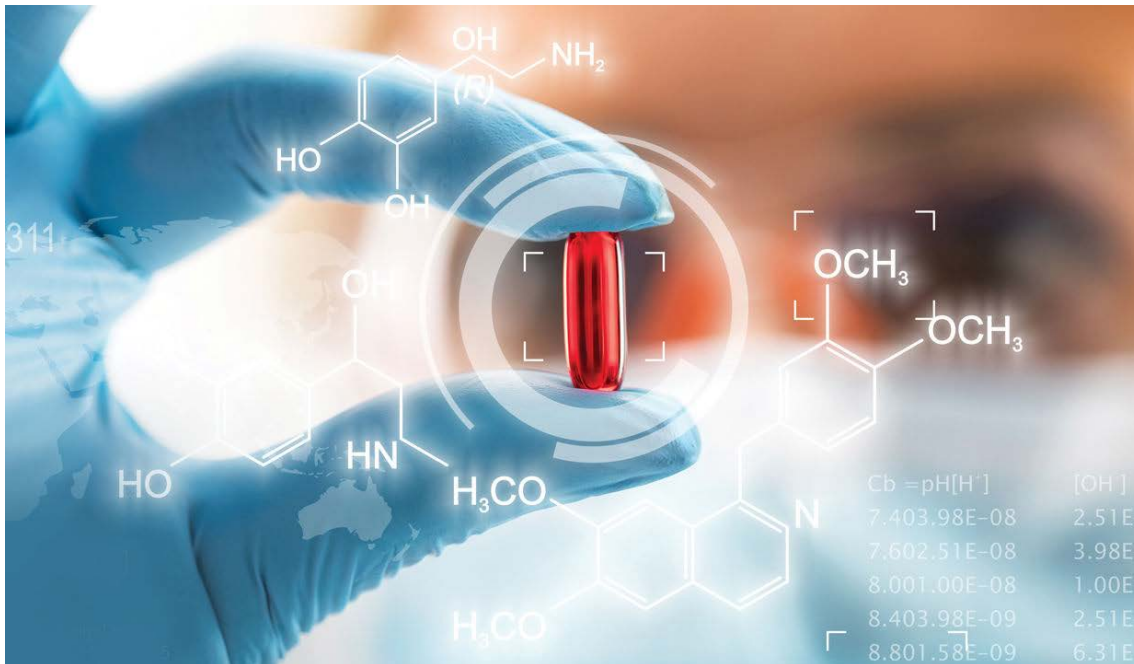
اطلاعات برچسب دارویی از ایالات متحده، کانادا، ژاپن و هلند است.

جستجوی PharmGKB می تواند به سادگی وارد کردن نام دارو یا ژن در قسمت جستجو و رسیدن به خلاصه ای از نوع مونوگرافی با قسمت ابزار جانبی باشد. یک روش کارآمد دیگر برای جستجو، انتخاب پیوند دسته بندی با عنوان دستورالعمل های دوز نمایش داده شده در صفحه اصلی و پیمایش به سمت نام دارو مانند کدئین است.

یک انتخاب کنار هم از دستورالعمل های آزمایش بالینی PGx بررسی شده برای کدئین در اینجا نشان داده شده است. دستیابی به پیوند در ستون اول حاشیه نویسی از دستورالعمل های کنسرتیوم اجرایی فارماکوژنتیک (CPIC) مربوط به کدئین و CYP2D6 را نشان می دهد. دستورالعمل های CPIC توسط یک هیئت متخصص بین المللی با هدف کمک به پزشکان در استفاده از آزمایش ژنتیک برای اطلاع از تجویز ایمن (<https://cpicpgx.org>) تهیه شده است. CPIC توصیه می کند از داروهای ضد درد جایگزین برای افرادی که در گروه های UM و PM قرار می گیرند استفاده شود.

برای افرادی که به عنوان NM IM ها و EM ها دسته بندی می شوند، CPIC توصیه می کند از توصیه های برچسب FDA پیروی کنند که استفاده از کدئین در کودکان کمتر از 18 سال و در زنان شیرده را منع می کند. در مرحله بعدی، دستورالعمل های انجمن سلطنتی هلند برای پیشرفت داروخانه - گروه کاری فارماکوژنتیک (DPWG) برای مقایسه ارسال شده است. توجه داشته





چینی، تایلندی، مالزیایی، اندونزیایی، فیلیپینی و جنوب هند هستند که 10 برابر بیشتر از جمعیت قفقازی خطر بروز واکنش های حساسیت را دارند. مروری بر جدول FDA در نشانگرهای دارویی فارماکوژنومیک در برچسب گذاری دارو، محل توصیه شده در مورد آزمایش ژنتیکی را مشخص می کند. برای آزمایشات ژنتیکی واضح قابل اجرا و مورد نیاز FDA، مانند شروع جدید کاربامازپین در جمعیت های خاص نژادی، داروسازان می توانند با تحقیق و بررسی برای تعیین اینکه آیا آزمایش ژنتیکی مناسب انجام می شود، نقش مهمی در موسسات عملی خود داشته باشند.

توالی ژنتیکی

افزایش دسترسی و مقرون به صرفه بودن آزمایش های ژنتیکی، ترجمه داروی ژنومیک را به سمت عمل بالینی سوق می دهد. پیشرفت در فن آوری های توالی DNA به طور چشمگیری هم هزینه و هم زمان لازم برای انجام توالی یابی کل ژنوم (WGS) و توالی یابی کل اگزوم (WES) را کاهش داده است، که به طور انتخابی از مناطق کدگذاری پروتئین یا اگزون ژن ها نقشه برداری می کند. HGP بیش از 500 میلیون دلار هزینه کرد و 10 سال طول کشید تا اولین ژنوم انسانی مرجع را توالی یابی کند. در مقابل، در سال 2018، WGS انجام شده

بخشی از مجموعه ژن های واقع در کروموزوم 6 است که پروتئین های سطح سلول درگیر در ارائه آنتی ژن ها به سیستم ایمنی را کد می کند.

انواع آللی خاص HLA-B با ایجاد ADR های پوستی شدید پس از قرار گرفتن در معرض کاربامازپین در اوایل درمان اتفاق می افتد. این بیماری ها که به عنوان سندرم استیونز-جانسون (SJS) و نکرولیز اپیدرمال سمی (TEN) شناخته می شوند، می توانند منجر به تاول زدن و برافروختگی پوست و غشاهای مخاطی شوند که می تواند منجر به نارسایی کبد و سایر اعضای بدن شود. سندرم استیونز-جانسون و TEN در واقع یک پیوستگی از شدت واکنش های مشابه هستند. سندرم استیونز-جانسون در 10٪ بیماران کشنده است، در حالی که 50٪ کسانی که در TEN پیشرفت می کنند می میرند.

در اختیار داشتن یک نسخه از آلل HLA-B * 1502، فرد دریافت کننده کاربامازپین را در معرض خطر بیشتری برای تجربه این واکنش های حساسیت تاخیری نادر، اما گاهی کشنده قرار می دهد.

به همین دلیل، FDA به عنوان یک اخطار آزمایش ژنتیکی را برای آلل HLA-B * 1502 قبل از شروع کاربامازپین در گروه های نژادی که بیشتر در معرض احتمال داشتن این نوع آلل هستند و برای جلوگیری از استفاده در حامل ها قرار می دهد. این گروه ها شامل افرادی از نژاد های

آزمایش PGx را با 1 آزمایش برای 50 فارماکوژن عرضه می کنند.

نتیجه گیری

داروسازان ارائه دهندگان ایده آل برای هماهنگی ترجمه مشارکت های ژنی دارویی PGx به کاربرد بالینی و بهبود مراقبت از بیمار هستند. دانستن اطلاعات ژنتیکی بیماران ما به گزینه های درمانی پیچیدگی می بخشد و ویژگی های جدیدی را در اختیار ما قرار می دهد که هنگام شخصی سازی انتخاب، تعیین دوز و نظارت بر دارودرمانی باید در نظر بگیریم. به امید آنکه این بررسی الهام بخش شما برای پذیرش این دانش در حال ظهور باشد و همچنان در مورد اکتشافات جدید در پزشکی ژنومی اطلاعات کسب کنید. پیشرفت دارو درمانی مبتنی بر PGx، در علوم پزشکی منجر به تغییر الگویی در کشف و استفاده از دارو می شود، و از این رو، به روز بودن و آمادگی برای عمل همزمان لازم و حرفه ایست.

منبع:

<https://journals.aboutscience.eu/index.php/dti/article/view/1416>

در عمل بالینی استاندارد می تواند نتایج را در 2 تا 8 هفته با هزینه ای کمتر از 1000 دلار ارائه دهد. آزمایش انواع ژن مورد هدف را می توان در چند روز و با هزینه چند صد دلار انجام داد. HGP از نسخه به روز شده Sanger Method استفاده کرد که فرآیند را خودکار می کند و اجازه می دهد چندین قطعه همزمان آزمایش شوند. فناوری های امروزی به نام توالی نسل بعدی یا توان عملیاتی بالا می توانند میلیون ها قطعه DNA را به طور همزمان توالی یابی کرده و DNA را از چندین فرد به صورت همزمان پردازش کنند.

احتمالاً به دلیل موفقیت و استقبال عمومی از آزمایش ژنتیکی دودمان، آزمایش پزشکی شخصی با جمع آوری نمونه DNA در خانه مستقیماً به مردم عرضه می شود. بسیاری از شرکت ها آزمایش ژنتیکی درجه بالینی را پس از تحویل نمونه بزاق ارائه می دهند و برخی از آنها به دستور پزشک نیاز ندارند. به طور معمول، بسته ای از ژن های هدفمند جهت غربالگری خطر ابتلا به بیماری های خاص در یک فرد مشخص شده است. چندین شرکت پیشنهاد می دهند که انواع ژن پیش بینی کننده سرطان ها یا بیماری های قلبی عروقی ارثی مانند کاردیومیوپاتی را آزمایش کنند. تعداد اندکی از شرکت ها به طور خاص



شناسایی جمعیت‌هایی که با احتمال بیشتری از آزمایش فارماکوژنومیک سود می‌برند.

اهداف

آزمایش فارماکوژنومیک (PGX) ، از جمله آزمایشات انحصاری که توسط سیستم های بهداشتی تأمین می‌شود، به سرعت در حال گسترش است. PGX همچنان به ایجاد شواهدی مبنی بر صرفه جویی در هزینه و بهبود نتایج بالینی ادامه می‌دهد. شناسایی تأثیر بالقوه آزمایش های انحصاری در جمعیت های خاص ممکن است بتواند به توسعه یک پرونده تجاری کمک کند.

مواد و روش ها

ما از نرم افزاری استفاده کردیم که می‌تواند لیست داروهای بیمار را ارزیابی کند و گروه‌هایی از بیماران را شناسایی کند که احتمالاً بیشترین سود را از انجام یک برنامه آزمایش PGX در یک جمعیت عمده پزشکی می‌برند.

نتایج

لیست های دارویی برای شانزده گروه بیمار(در مجموع ۸۲۶۱۳ نفر) به دست آمد. درصد بیماران در هر گروه با آزمایش های “توصیه شده” ، “به شدت توصیه می‌شود” یا “الزامی است” به دست آمد که از ۱۲.۷٪ در گروه روانپزشکی سرپایی کودکان تا ۷۵.۷٪ در تمام گروه های بزرگسالان بستری شده با سن بیشتر از ۵۰ سال متغیر بود. سیتالوپرام، سیمواستاتین، اسکیتالوپرام ، متوپرولول ، کلوپیدوگرل ، ترامادول و اندانسترون برخی از سودمندترین داروهای شناسایی شده بودند.

جمع بندی

نشان دادیم که این آزمایشات می‌تواند برای تعداد قابل توجهی از بیماران در هر گروهی سودمند باشد ، اما هدف



معصومه کهندانی

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



شبکه‌ی مالی و بیمه‌ای بسیار تاثیر گذار باشد و به نوبه‌ی خود به شناسایی اولیه‌ی دیگر جمعیت‌ها نیز کمک کند. در این مقاله، ما ۱۶ گروه مختلف از بیماران را در یک شبکه‌ی مراقبت‌های بهداشتی چندگانه ارزیابی می‌کنیم تا بررسی شود که کدام گروه‌ها بیشترین پتانسیل را برای بهره‌مندی از PGX انحصاری دارند.

مواد و روش‌ها

ما لیست دارویی را برای ۱۶ گروه از بیماران از یک سیستم عمده مراقبت‌های بهداشتی تهیه کردیم. اطلاعات با توجه به وقایع گذشته از افراد بین ۱ ژانویه ۲۰۱۷ و ۳۱ دسامبر ۲۰۱۷، ابتدا در یک نمونه رندوم ۶ ماهه گرفته شد. ما برنامه‌ریزی کردیم که حداقل ۱۰۰۰ نفر را در هر گروه پوشش دهیم. سپس برای گروه‌هایی که در یک دوره ۶ ماهه کمتر از ۱۰۰۰ نفر داشتند، ۱ ماه افزایش افراد را تا رسیدن به هدف بیش از ۱۰۰۰ نفر در هر جمعیت از پیش تعیین شده اضافه کردیم. تصمیم گرفتیم که حداکثر تا ۱ سال ادامه دهیم، بنابراین یک گروه واحد زیر ۱۰۰۰ نفر باقی مانده است (جدول ۱). ما از نرم افزار تجزیه و تحلیل مرتبط به سوابق پزشکی الکترونیکی بیمارستان استفاده کردیم. جمعیت بیماران براساس سن، نوع مواجهه و تشخیص هنگام ترخیص (با استفاده از کدگذاری ICD - ۱۰ - CM) تعریف شد. ما لیست کامل دارویی را برای کل بازه زمانی مواجهه از گروه‌های زیر به دست آوردیم:

- (1) پزشکی داخلی بیماران سرپایی با هر تشخیصی و سن ≤ 50 .
- (2) پزشکی داخلی بیماران سرپایی با هر تشخیصی و سن ≤ 18 .
- (3) داروی خانوادگی بیماران سرپایی با هر تشخیصی و سن ≤ 50 .
- (4) داروی خانوادگی بیماران سرپایی با هر تشخیصی و سن ≤ 18 .
- (5) بیماران سرپایی قلب و عروق و سن ≤ 18 با هر تشخیصی.
- (6) تشخیص سرپایی دیابت شیرین و سن ≤ 18 .
- (7) بیماران سرپایی با بیمه اولیه Medicare.
- (8) بیماری مزمن کلیه (با دیالیز یا بدون آن) و سن ≤ 18 .
- (9) تشخیص سرپایی آرتروز (به هر شکل) و سن ≤ 18 .
- (10) بیماران سرپایی با سو مصرف مواد و سن ≤ 18 .
- (11) بیماران بستری با مشکلات روانپزشکی و سن ≤ 18 سال.
- (12) بیماران سرپایی روانپزشکی و سن ≤ 18 سال.
- (13) بیماران بستری با مشکلات روانپزشکی و سن ≥ 17 سال.
- (14) بیماران سرپایی با مشکلات روانپزشکی و سن ≥ 17 سال.
- (15) بیماران بستری با هرگونه تشخیص و سن ≤ 50 سال.
- (16) بیماران بستری با هرگونه تشخیص و سن ≤ 25 سال.

قرار دادن افراد خاص برای انجام آزمایش‌های انحصاری ممکن است منجر به بالاترین عملکرد اولیه برای یک سیستم سلامتی شود.

مقدمه

تحقیق و اجرای فارماکوژنومیک در اعمال پزشکی به سرعت در حال رشد است. تعدادی از منابع ممتاز، مانند کنسرتیوم اجرای فارماکوژنتیک بالینی (CPIC) و راهنمای گروه کاری فارماکوژنتیک هلند وجود دارد که به پزشک در تفسیر ونحوه‌ی عملکرد روی آزمایش‌های متداول فارماکوژنتیک کمک می‌کند. شواهد نشان می‌دهد که آزمایش فارماکوژنتیک (PGX) نتایج بیماران را بهبود می‌بخشد، و این امیدوارکننده است. مطالعات نشان داده است که تقریباً همه افراد دارای یک یا چند پلی مورفیسم فارماکوژنتیک عملکردی هستند.

بازپرداخت هزینه آزمایشات همچنان مانع قابل توجهی در استفاده گسترده از PGX است. تعداد بسیار اندکی مطالعات فارماکواکونومیک برای نشان دادن مقرون به صرفه بودن PGX انحصاری انجام شده است. برای کمک در تصمیم‌گیری پزشکان در مورد اینکه آیا بیماران باید PGX داشته باشند، نیاز به دستورالعمل‌های بی طرفانه است. انجام برخی آزمایشات ممکن است به صورت واکنشی، منطقی باشد، یعنی PGX زمانی انجام شود که تجویز دارویی دارای پیامدهای فارماکوژنومیک بالینی باشد. تست واکنشی دارای محدودهایی است که همیشه نمی‌تواند نیاز به تصمیم‌گیری به موقع پزشکی را برآورده کند، بنابراین در همه موارد گزینه مناسبی نیست. آزمایش انحصاری که به عنوان تست پیشرفته بالینی برای نتایج آزمون تعریف شده است، نیازمند سرمایه‌گذاری اولیه است اما در صورت نیاز دسترسی آسان به نتایج آزمون در آینده را ممکن می‌سازد. اگرچه هزینه انجام آزمایش انحصاری جمعیت‌ها به طور قابل توجهی بیشتر است.

آزمایش‌های انحصاری را می‌توان به جمعیت بیمار با ویژگی‌های خاص محدود کرد که در آینده احتمال بالاتری برای سود بردن از آزمایشات را پیش بینی می‌کند اما مشکل آنجاست که اطلاعات کمی پیرامون جمعیت‌هایی که متحمل سود بردن از این آزمایش هستند وجود دارد. شناسایی گروه‌های با بازده بالا می‌تواند در

جدول ۱: تعداد افراد براساس گروه

گروه لیست داروها	افراد (n = 82 613)
داروهای بیماران سرپایی داخلی ، سن ≤ 50	۱۲۷۸
داروهای بیماران سرپایی داخلی ، سن ≤ 18	۱۸۸۶
داروهای بیماران سرپایی خانوادگی ، سن ≤ 50	۱۰۸۱
داروهای بیماران سرپایی خانوادگی ، سن ≤ 18	۲۲۴۹
بیماران سرپایی قلب و عروق ، سن ≤ 18	۱۴۴۸
بیماران سرپایی دیابت شیرین، سن ≤ 18	۱۱۵۲
بیماران سرپایی مرض مزمن کلیه، سن ≤ 18	۱۸۶۹۸
بیماران سرپایی آرتروز ، سن ≤ 18	۱۱۷۵
بیماران سرپایی سو مصرف مواد ، در هر سنی	۱۰۹۵
اکثریت بیماران سرپایی بیمه Medicare ، در هر سنی	۱۲۵۱
بیماران سرپایی روانپزشکی ، سن ≤ 18	۲۳۶۰۸
بیماران سرپایی روانپزشکی، سن > 18	۸۱۹۶
بیماران بستری روانپزشکی، سن ≤ 18	۷۴۹۵
بیماران بستری روانپزشکی، سن > 18	۶۰۵
بیماران بستری با هر تشخیصی، سن ≤ 50	۵۸۵۲
بیماران بستری با هر تشخیصی، سن ≤ 25	۵۵۴۴
داروهای بیماران سرپایی داخلی ، سن ≤ 50	۱۲۷۸

هر لیست دارویی شامل اطلاعات محفوظ افراد رندوم و اسامی عمومی داروهای تجویز شده برای بیمار بود. اسامی داروهای عمومی کد ملی دارو (NDC) همراه با لیست رمزگذاری شده آماده شد تا برای اختصاص کدهای NDC برای همه داروهایی که مختص هر یک از افراد تجویز شده بود ، ارجاع داده شود. NDC یک شماره منحصر به فرد است که یک شناسه جهانی محصول برای داروهای انسانی در ایالات متحده می باشد. ما از یک ابزار پیش بینی منافع فارماکوژنومیک موجود در نرم افزار ترجمه ترکیبی (Bellevue ، واشنگتن ایالات متحده آمریکا) استفاده کردیم که برای ارائه تفسیر و گزارش داده های ژنتیکی با Banner Health قرارداد بسته است. این ابزار از یک الگوریتم اختصاصی استفاده می کند ، که تعداد و شدت فعل و انفعالات احتمالی ژن-دارویی را بر اساس لیست دارویی افراد ارزیابی می کند. چهل دارو توسط این ابزار "بحرانی" فرض شده و 45 مورد دیگر قابل توجه در نظر گرفته شده است. یک نتیجه بحرانی نشان دهنده شواهد سطح بالای ژن-دارو است که از توصیه های CPIC گروه کاری فارماکوژنتیک هلند ، سازمان غذا و دارو و آژانس داروهای اروپایی می باشد. نتایج به دسته بندی های محتمل

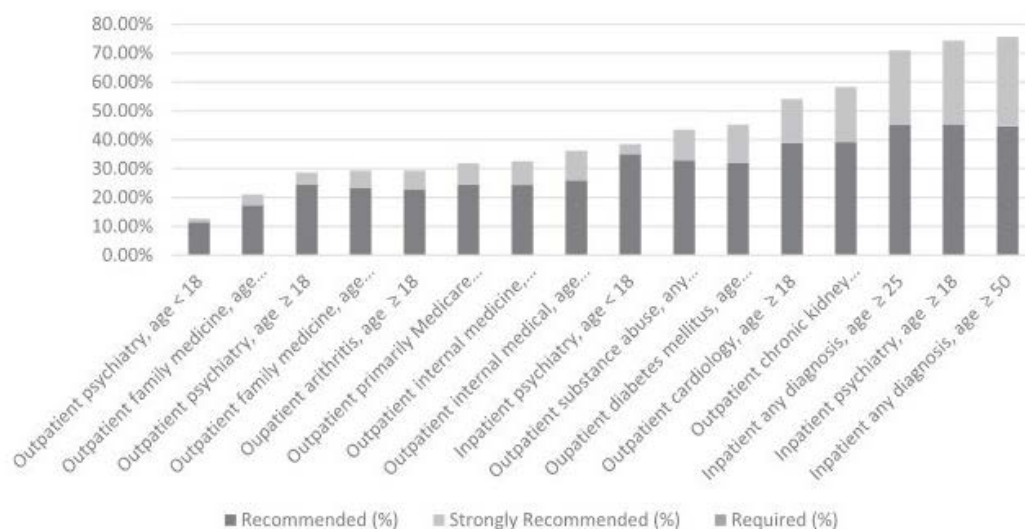


خطر ثبت می شوند و سپس یک توصیه فارماکوژنومیک از "مورد نیاز"، "به شدت توصیه می شود" (تعاملات چند گانه بحرانی)، "توصیه شده" (یک کنش متقابل بحرانی)، "ممکن است مفید باشد" یا "محدود" به آنها اختصاص داده می شود. ژن های مورد بررسی، CYP2C9، CYP2C19، CYP2D6، CYP3A5، HLA-B، HLA-A، TPMT، IFNL3، VKORC1 و DPYD، G6PD، UGT1A1، SLCO1B1 بودند. این فعالیت توسط هیئت بررسی نهادی دانشگاه آریزونا بازبینی و معاف شد و توسط کمیته استفاده از داده های Banner Health تأیید گردید.

نتایج

ما داده ها را از 16 گروه و در مجموع 82613 نفر تجزیه و تحلیل کردیم. برای تعداد افراد در هر گروه به جدول 1 مراجعه کنید. همه گروه ها به جز یک گروه بیش از 1000 نفر دارند. تعدادی گروه وجود دارد که در آنها بسیاری از بیماران در رده های توصیه شده قرار می گیرند و با دسترسی به داده های PGX می توانند بلافاصله از آنها بهره مند شوند. برای مشاهده درصد افراد در هر گروه که PGX به آنها توصیه می شود، به شدت توصیه می شود یا ضروری است، به شکل 1 مراجعه کنید. تعداد بسیار کمی از افراد توصیه "ضروری" داشتند، اما تعداد زیادی از آنها بیش از 50٪ در گروه "توصیه شده" یا بیشتر بودند، از جمله بیماران سرپایی قلب، بیماران روانی بزرگسال و بیماران بستری دارویی بزرگسال. 40 داروی بحرانی که تعیین می کنند آیا PGX می تواند مفید باشد یا خیر، با فراوانی کلی آنها بر اساس دسته بندی گروهی کلی افراد، در جدول 2 نشان داده شده است. متداول ترین داروهایی که جفت های ژنی- دارویی با تأثیر زیاد دارند، اندانسترون، متوپرولول، اسکیتالوپرام، سیمواستاتین، سیتالوپرام، ونلافاکسین، کلوپیدوگرل و ترامادول هستند.

Percentage of patients with pharmacogenetic testing recommended in various groups



شکل 1: تناسب هر گروه با سطح توصیه شده PGX. PGX، آزمایشات فارماکوژنتیک.

بحث

شواهد به صرفه بودن انجام PGX انحصاری محدود است اما فرصت اثبات این امر به منظور منع مصرف داروی مضر و بهبود اثربخشی وجود دارد. برخی مطالعات صرفه جویی در هزینه را در روانپزشکی نشان داده اند. یک بررسی با نگاه به گذشته نشان داد که آن دسته از بیماران که کاهش فعالیت CYP2D6 را داشتند به طور متوسط دو روز بیشتر در بیمارستان بستری هستند. آزمایشات بالینی همچنان جزئیات جدیدی را در این زمینه نشان می دهد. تعدادی از مراکز دانشگاهی شروع به آزمایش و اجرای فارماکوژنومیک کرده اند که این مطالعه می تواند برای آنها مفید باشد. همچنین نتایج ممکن است برای راهنمایی در زمینه طراحی تحقیق برای انجام ارزیابی های اقتصادی PGX در جمعیت های خاص مفید باشد. محدودیت های این مطالعه شامل استفاده از یک الگوریتم اختصاصی (اگرچه این الگوریتم مبتنی بر نظریات فارماکوژنومیک منتشر شده و تمام و کمال توصیف شده می باشد)، عدم وجود اطلاعات جمعیتی فارغ از سن و نوع خدمات، و هم پوشانی بالقوه بیماران در چندین گروه بیمار می باشد. انتخاب جمعیت برای ارزیابی براساس توافق ساده بین سرمایه گذاران انجام

گروه های بستری بالاترین درصد بیماران را با آزمایش "توصیه شده" دارند، دلیل آن شاید تعداد بیشتر داروهایی که معمولاً برای مراقبت های بیماران بستری استفاده می شود، باشد. نتایج حاصل از این تجزیه و تحلیل نشان می دهد که تعداد زیادی از بیماران در زیرمجموعه خاصی وجود دارند که می توانند به صورت انحصاری با سود بالقوه آزمایش شوند. همچنین داده ها حاکی از آن است که نتایج آزمایش های انحصاری می تواند در محیط بیماران سرپایی برای بیماران ترخیص شده ادامه یابد. گروه های بیماری خاصی که می توانند برای آزمایش های انحصاری هدف قرار بگیرند شامل بیماران مبتلا به مرض مزمن کلیه، دیابت یا بیماری قلبی هستند. همانطور که در جدول 2 نشان داده شده است، داروهای تجویز شده بر اساس PGX بسیاری وجود دارند که براساس سطح بالایی از شواهدی می توانند به راهبری درمان کمک کنند. در میان داروهای با پتانسیل بالا، اندانسترون، داروهای ضد افسردگی، مسکن، ضد تشنج و داروهای مورد استفاده برای درمان بیماری های قلبی عروقی از پتانسیل بالایی برخوردار هستند.

	Primary Medicare insurance	Outpatient substance abuse	Arthritis	Family medicine outpatient	Chronic kidney disease	Diabetes	Cardiology outpatient	Inpatient any diagnosis	Psychiatry inpatient	Psychiatry outpatient	Total
Ondansetron	174	63	174	236	80	71	59	5284	6501	3501	16 143
Metoprolol	863	129	483	385	463	354	630	2197	2205	4677	12 386
Escitalopram	163	45	101	48	30	41	57	243	549	4758	6035
Simvastatin	381	47	321	154	150	138	184	702	669	2890	5636
Citalopram	114	47	152	84	87	63	33	268	488	3912	5248
Venlafaxine	115	17	106	60	20	45	22	207	399	3530	4521
Clopidogrel	384	67	138	144	221	160	359	825	821	1275	4394
Tramadol	198	30	251	127	105	91	79	637	746	2041	4305
Allopurinol	8	14	260	37	177	55	93	955	851	796	3246
Paroxetine	63	27	72	59	14	27	16	130	253	1724	2385
Amitriptyline	69	36	90	185	60	80	32	120	200	1377	2249
Risperidone	25	11	21	21	5	10	5	131	359	1129	1717
Codeine	48	4	57	49	9	23	7	391	310	584	1482
Celecoxib	54	3	84	27	9	20	22	83	103	541	946
Atomoxetine	1	13	0	6	1	1	0	1	18	810	851
Nortriptyline	40	9	44	38	17	31	7	57	82	466	791
Haloperidol	4	7	2	6	9	2	4	199	403	103	739
Oxcarbazepine	10	4	11	18	0	5	3	14	69	486	620
Flecainide	86	0	15	3	0	0	158	67	37	127	493
Carbamazepine	12	3	15	16	3	2	2	31	87	289	460
Doxepin	11	4	15	7	3	3	1	29	47	235	355
Phenytoin	20	0	2	7	1	1	1	42	60	95	229
Azathioprine	10	0	11	6	3	4	6	14	17	79	150
Imipramine	2	1	0	1	0	0	0	6	10	89	109
Abacavir	8	3	1	5	2	0	0	4	18	42	83
Dapsone	5	0	1	3	4	1	3	7	18	32	74
Fluorouracil	4	0	4	1	3	1	3	0	7	41	64
Clomipramine	1	0	0	3	0	0	0	2	3	51	60
Voriconazole	0	0	0	0	2	1	1	22	17	2	45
Mercaptopurine	0	0	1	0	0	0	0	4	8	7	0
Desipramine	4	1	3	0	8	0	3	2	1	4	6
Capecitabine	5	0	0	2	0	0	1	0	5	6	9
Quinine	1	0	0	0	0	0	0	4	3	5	3
Atazanavir	0	2	0	0	0	0	0	0	3	4	9
Thioridazine	0	0	1	0	0	0	0	0	0	3	4
Fosphenytoin	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0	3
Trimipramine	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3
Methylene blue	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	2
Irinotecan	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Primaquine	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1

جدول 2: تناوب های دارویی بحرانی فارماکوژنومیک



بهداشتی شود.

منبع:

https://www.researchgate.net/publication/340139162_Identification_of_populations_likely_to_benefit_from_pharmacogenomic_testing

شد، آنها عناصری مانند داروهای عملکردی و جمعیت مورد نظر برای سیستم های بهداشتی را در نظر گرفتند. جمعیت بیماران دیگری وجود دارد که به صورت بالقوه می توانند درصد بالاتری از بیماران را پوشش دهند که قادر به بهرمندی از PGX باشند. به همین جهت برای تعیین این موضوع نیاز به مطالعه بیشتر است. لازم به ذکر است که داروهای مخصوص بیماریهای حاد و مزمن با یکدیگر تفاوتی ندارند و همه بیمارانی که از داروی خاصی استفاده می کنند دارای فنوتیپ PGX قابل عمل نیستند بنابراین فقط یک زیرمجموعه از آزمایش بهره مند می شود.

ما بر این باوریم که این اطلاعات می تواند برای کسانی که به دنبال تهیه داروی دقیق برای بیماران خود هستند مفید باشد، خصوصاً افرادی که استفاده از PGX انحصاری و ذخیره PGX را به عنوان داده های گسسته در پرونده الکترونیکی سلامت را در نظر دارند.

موارد برجسته

شواهدی که نشان می دهد آزمایشات فارماکوژنتیک نتایج بیمار را بهبود می بخشد و نوید قابل توجهی را می دهد، رو به گسترش است. بازپرداخت هزینه ها همچنان یک مانع قابل توجه در استفاده گسترده از آزمایشات فارماکوژنتیک می باشد. آزمایشات انحصاری، که به عنوان تست های بالینی پیشرفته مورد نیاز تعریف شده است، مستلزم سرمایه گذاری زود هنگام اند اما در صورت نیاز به دسترسی آسان به نتایج آزمون در آینده امکان تأثیرگذاری گسترده تری دارد. شناسایی گروه های با بازدهی بالا ممکن است در یک پرونده مالی برای یک شبکه یا بیمه گر کمک کننده باشد به صورتی که به سرمایه گذاری در آزمایش های انحصاری کمک کرده و یا در انتخاب جمعیت با بازده بالا کمک کننده باشد. ما 16 گروه مختلف از بیماران را در یک شبکه مراقبت های بهداشتی چندگانه ارزیابی می کنیم تا بررسی شود که کدام گروه ها بیشترین پتانسیل را برای بهره مندی از PGX انحصاری دارند.

نشان دادیم که تعداد قابل توجهی از بیماران در هر گروه ممکن است مورد منفعت واقع شوند، اما هدف قرار دادن افراد خاص برای آزمایشات انحصاری ممکن است منجر به بالاترین بازده عملکرد اولیه برای یک سیستم

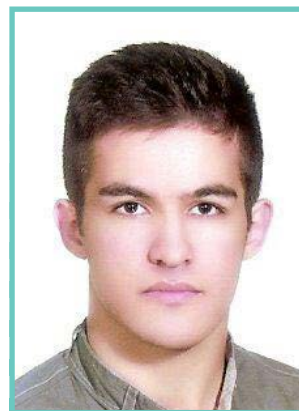
فارماژنومیک در درمان دارویی COVID-19

مقدمه:

از زمان گزارش اولین گروه از عفونت در ووهان چین در دسامبر 2019، بیماری COVID-19 باعث بروز یک پاندمی بی سابقه با ریت مرگ و میر بالا شده است. در تلاش فوری برای کاهش ابعاد این فاجعه ویرانگر، بسیاری از داروها بدون اثربخشی ثابت شده در بیماران، به عنوان استفاده بدون برچسب یا به عنوان یک آزمایش بالینی استفاده شده است. تحت شرایط کاهش دهنده این عوامل، بدون شواهد خوبی از اثربخشی و یا میزان سمیت استفاده شده است. همچنین اطلاعات بسیار محدودی در مورد فارماکوژنومیک این عوامل وجود دارد، و عوامل تعیین کننده ژنومیک عوامل مهمی در اثربخشی و یا سمیت بسیاری از داروها هستند. فارماکوژنومیک ممکن است به پزشکان کمک کند تا دوز اولیه مناسب را انتخاب کنند که به احتمال زیادی تواند به رسیدن دارو به بیماران با وضعیت وخیم موثر باشد. همچنین به حداقل رساندن خطرات مسمومیت بسیار مهم است زیرا COVID-19 افرادی که به بیماری های زمینه ای مبتلا هستند و با داروهای دیگر تحت درمان میباشند را بیشتر تحت تاثیر قرار می دهد. بنابراین هدف از این بررسی خلاصه کردن توصیه های بالینی موجود برای درمان های دارویی کاندیدا برای COVID-19 بود.

مواد و روش ها

در انتخاب داروهای مورد نظر، منابع زیر را مرور کردیم: دستورالعمل های انجمن بیماری های عفونی آمریکا و موسسه ملی بهداشت، همچنین آزمایش های بالینی مداخله ای برای COVID-19 را در ClinicalTrials.gov ثبت شده از چهار ژوئن 2020 بررسی کردیم (با اصطلاح



عباس اردلان^۱

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

آزیترومایسین:

آزیترومایسین یک ماده ضد باکتری ماکرولید با خاصیت ضد التهابی است. یک مطالعه مشاهده ای اخیر نشان داده است که آزیترومایسین، هنگامی که در ترکیب با هیدروکسی کلروکین استفاده می شود، ممکن است برای کووید 19 موثرتر از هیدروکسی کلروکین باشد. اگرچه عوامل ماکرولید با تداخلات دارویی و دارویی متعددی در ارتباط هستند، آزیترومایسین یک بستر قابل توجه از SLCO1B1، CYP3A4، یا SLCO1B3 نیست و بنابراین تعاملات کمتری نسبت به اریترومایسین یا کلاریترومایسین دارد. فارماکوکینتیک آزیترومایسین تحت تأثیر فعالیت ناقل P-گلیکوپروتئین رمزگذاری شده توسط ABCB1 است. تنوع ژنتیکی در ABCB1 تا 2 برابر اوج غلظت آزیترومایسین در 20 داوطلب سالم پس از یک دوز را نشان داد (rs2032582TT/rs1045642TT) vs. rs2032582GG/rs1045642CC was 468.0 vs. 911.2 ng/ml, respectively, p=0.013). مواجهه بیشتر سیستمیک با آزیترومایسین هنگامی که با هیدروکسی کلروکین یا کلروکین ترکیب شود به دلیل اثرات افزودنی آنها بر طولانی شدن QT که ممکن است منجر به آریتمی کشنده شود، نگران کننده است.

مهارکننده های RNA پلی مرز (رمدسیویر ریباویرین و فوپی پیراویر):

آنالوگ های نوکلئوتیدی، از جمله ribavirin، remdesivir و RNA، favipiravir پلیمرز ویروسی را پس از متابولیسم به فرم های فعال آنزیم های داخل سلولی مهار می کنند. Remdesivir برای موارد شدید کووید 19، پس از دو آزمایش تصادفی، دو سو کور، کنترل شده با دارونما که نشان می داد مزایای بالقوه بیش از خطرات شناخته شده و بالقوه است، در ایالات متحده از طریق مجوز استفاده اضطراری FDA در تاریخ 1 مه سال 2020 در دسترس قرار گرفت. اگرچه هیچ داده دارویی از رمدسیویر وجود ندارد، اما مطالعات in vitro نشان می دهد که این ماده بستری برای آنزیم های متابولیزه کننده دارو، CYP2C8، CYP2D6 و CYP3A4 است و بستری برای ناقلین OATP1B1 و Pglycoprotein است. بنابراین، وریته های شناخته شده این ژن ها از نظر تئوری می توانند بر فارماکوکینتیک remdesivir تأثیر بگذارند. همه این ژن

برای بیماران مبتلا به مالاریا و بیماری های خودایمنی، داروهای نسبتاً بی خطری هستند، اگرچه همچنان سمیت های مهمی وجود دارد. گرچه این به طور مداوم نشان داده نشده است اما افرادی که دچار کمبود گلوکز 6 فسفات دهیدروژناز (G6PD) هستند با قرار گرفتن در معرض هیدروکسی کلروکین یا کلروکین در خطر کم خونی همولیتیک قرار دارد. در هیچ فردی در بین گروهی از 74 بیمار مبتلا به کمبود G6PD که یک دوره 3 روزه کلروکین با متیلن بلو دریافت کرده اند، کم خونی همولیتیک دیده نشد. یکی دیگر از اثرات نامطلوب هیدروکسی کلروکین و کلروکین که به خوبی شناخته شده است، رتینوپاتی است که بیشتر با استفاده طولانی مدت (در طی سال ها) و دوزهای بالا اتفاق می افتد. رتینوپاتی در کسانی که آلل جزئی ABCA4 c.5814A>G دارند کمتر اتفاق می افتد (OR: 0.01, 95% CL: 0.00-0.27) تنظیم شده برای عوامل بالینی از جمله مدت زمان درمان و دوز). اگرچه داده ها در مورد تجزیه و تحلیل عملکرد این نوع محدود است، جهش در ABCA4 با بیماری های مختلف شبکه مانند بیماری Stargardt مرتبط است، که به طور فنوتیپی شبیه به رتینوپاتی ناشی از کلروکین است. میانگین مدت زمان درمان در این مطالعه تقریباً 11 سال بود، بنابراین اثرات ABCA4 c.5814A>G در استفاده کوتاه مدت از هیدروکسی کلروکین یا کلروکین برای درمان کووید 19 احتمالاً اندک خواهد بود. نکته قابل توجه، هیدروکسی کلروکین همچنین یک مهار کننده CYP2D6 است، که ممکن است فعالیت CYP2D6 را کاهش دهد. این مسئله به ویژه هنگامی که سایر بسترهای CYP2D6 که باعث افزایش فاصله QT می شوند، مانند اندانسترون و هالوپریدول، همزمان با هیدروکسی کلروکین و کلروکین مورد استفاده قرار می گیرند، از آنجا که این ترکیبات به طور قابل توجهی متابولیسم آن ها را کاهش می دهد، باعث افزایش طولانی شدن QT می شود



دارو	ClinicalTrials.gov ov (آزمایش‌ها از ۲۰۲۰/۴/۶) ^a	برجسب / FDA PGx ^b	PharmGKB: تفسیر بالینی (سطح شواهد: اثرات)	سایر ژن‌های گزارش شده	متابولیسم / ناقل	عوارض جانبی
هیدروکسی کلروکین، کلروکین	۱۷۵	G6PD/-	G6PD (3: Hemolysis)	1) ABCA4 (Retinopathy) 2) CYP2D6 (Metabolism of HCQ) 3) CYP2C8, SLCO1A2, SLCO1B1 (Efficacy in malaria)	Metabolism via CYP2C8, CYP3A4, CYP2D6. Influx cellular transport via SLCO.	کم خونی همولیتیک، نوتروپنی، کاردیومیوپاتی، اختلالات GI، رتینوپاتی، راش، طولانی شدن QT
آزیترومایس ین	60	-/-	ABCB1 (N/A ^d : PK)	-	Efflux transport via Pglycoprotein	طولانی شدن QT، رویدادهای CV
رمدسویور	12	Not approved in US	-	-	Potential inactivation via CYP2C8, CYP2D6, and CYP3A4	هیچ موردی ذکر نشده است (مشابه دارونما در بیماران شدید COVID)
فاوپیرویر	۱۹	Not approved in US	-	-	Inactivation mainly via aldehyde oxidase and partly via xanthine oxidase	افزایش اسید اوریک
ریباویرین	۲	-/-	ITPA (2B: Hemolysis, thrombocytopenia)	1) SLC28A2, SLC28A3, SLC2A1 (PK)	Intestinal uptake via CNTs (encoded by SLC).	کم خونی همولیتیک
لوپیناویر / ریتوناویر	۳۴	-/-	ABCB1, ABCB1 (3: Efficacy in HIV); ABCC2, SLCO1B (4: PK)	1) CYP3A4, CYP3A5, SLCO1B1, ABCB2, DRD3, MDR1 (PK) 2) CETP, MCP1, ABCC2, LEP, SLCO1B3, IL6 (Toxicity)	Inactivation via CYP3A4	طولانی شدن QT، وقایع CV، دیس لیپیدی، آسیب کبدی، اختلالات دستگاه گوارش
داروناویر / cobicistat	۱	-/-	SLCO3A1 (N/A ^d : PK)	-	Inactivation via CYP3A4	آسیب کبدی، دیس لیپیدی، آرژی به سولفونامید
اینترفرون بتا-۱	۴	-/-	IRF6 (3: Liver injury), Various SNPs (3: Efficacy in multiple sclerosis)	1) HLA-DRB1*04, HLADRB1*15, rs9272105, rs4961252 (Neutralizing antibody)	Limited data on metabolism/ transporter pathways	آسیب کبدی، افسردگی، نارسایی قلبی، لکوپنی، علائم شبیه آنفلوآنزا و غیره
توسلیزوما ب	۳۳	-/-	IL6R, CD69, FCGR3A, GALNT18 (3: Efficacy in rheumatoid arthritis)	-	Limited data on metabolism/ transporter pathways	ترومبوسیتوپنی، آسیب کبدی، نوتروپنی، راش، فشار خون بالا، عفونت
روکسولیتین یب	۱۳	-/-	-	-	Inactivation mainly via CYP3A4 and partly via CYP2C9	سیتوپنی، دیس لیپیدی، عفونت، آسیب کبدی
باریسیتین ب	۱۱	-/-	-	-	Efflux transport mainly via OAT3 and partly via BCRP and p-glycoprotein. Inactivation partly via CYP3A4.	ترومبوز، عفونت، سوراخ شدن دستگاه گوارش، سیتوپنی، دیس لیپیدی، آسیب کبدی
کور تیکواس تروئیدها	۲۳	-/-	Various SNPs (3: Efficacy/ toxicity of various conditions)	Various SNPs (Efficacy/ toxicity of various conditions)	Inactivation mainly via CYP3A4 and CYP3A5. Efflux transport via P- glycoprotein.	عفونت، روان پریشی، ورم معده، نوسانات گلوکز، استونکروز و غیره

COVID-19 coronavirus disease 2019, CV cardiovascular, FDA the U.S. Food and Drug Administration, GI gastrointestinal, HCQ hydroxychloroquine, HIV human immunodeficiency virus, IL interleukin, N/A not applicable, PK pharmacokinetics, SNP single nucleotide polymorphism, CNT concentrative nucleoside transporter.

a: تعداد آزمایش‌های مداخله‌ای برای COVID-19 که از تاریخ ۴ ژوئن ۲۰۲۰ در ClinicalTrials.gov ثبت شده است.

b: اطلاعات ذکر شده در جدول نشانگرهای زیستی فارماکوژنومیک در برجسب گذاری دارو و جدول انجمن‌های فارماکوژنتیک در وب سایت FDA از ۲۱ آوریل ۲۰۲۰ قابل دسترسی است.

c: هنگامی که داده‌های اثر ژن از یک رژیم دارویی متعدد گرفته شد، فقط شامل ژن‌های قابل قبول شامل داروی شاخص بود. سطح شواهد در PharmGKB: ۱= زیاد، ۲= متوسط، ۳= کم، ۴= مقدماتی.

d: N/A نشان می‌دهد که سطح شواهد موجود نیست. جفت اثر ژن در تفسیر واریانس PharmGKB گزارش شده است. (-) Dash هیچ اطلاعاتی را نشان نمی‌دهد.

جدول 1. بررسی فارماکوژنومیک در مورد داروهای ضد ویروسی بالقوه COVID-19 و درمان مبتنی بر ایمنی.

این نوع ممکن است بر میل قطعه Fc گیرنده IgG به توسیلیزوماب تأثیر بگذارد و ترخیص سیستمیک آن را تغییر دهد. پلی مورفیسم IL6R در نظر گرفته شده است که بر روی مسیر سیگنالینگ داخل سلولی گیرنده IL-6 متصل به توسیلیزوماب تأثیر می گذارد، که ممکن است در شرایط دیگر با تنظیم مجدد مسیر IL-6 نیز قابل استفاده باشد. در مقابل تصور می شود که وریته های موجود در CD69 و GALNT18 تأثیر مستقیم محدودی بر توسیلیزوماب دارند. وریته های موجود در آن ژن ها به احتمال زیاد بر مسیرهای سیگنال پایین دستی سیستم ایمنی بدن در بیماران RA تأثیر می گذارد، که ممکن است تعمیم را به بیماران غیر RA محدود کند. در این مرحله، شواهد محدودی وجود دارد که بیومارکرهای فارماکوژنومیک در تعیین پاسخ به درمان توسیلیزوماب در کووید 19 مفید باشد. هیچ داده دارویی مربوطه در سایر آنتاگونیست های IL-6 یا IL-1 (به عنوان مثال، ساریلوماب، سیلتوکسیماب، آناکینرا) گزارش نشده است.

مهار کننده های ژانوس کیناز (روکسولیتینیب، باریسیتینیب)

گروهی از مهارکننده های Janus kinase یکی دیگر از تنظیم کننده های سیستم ایمنی بالقوه موثر برای کووید 19 است که در حال حاضر در آزمایشات بالینی قرار دارد. روکسولیتینیب توسط FDA برای بیماری های میلوپرولیفراتیو و بیماری پیوند در مقابل میزبان و باریسیتینیب برای RA تأیید می شود. هیچ مطالعه منتشر شده ای به تأثیر وریته های ژنتیکی بر روی هر دو دارودر هر جمعیت بیمار اشاره نکرده است. با این حال، مسیرهای فارماکوکینتیک آنها شامل چند فارماکوژن بالقوه مهم است. روکسولیتینیب یک ماژور است و باریکیتینیب یک زیرلایه فرعی CYP3A4 است. روکسولیتینیب نیز تا حدی توسط CYP2C9 متابولیزه می شود. هر دو این ژن ها در PharmGKB افراد VIP محسوب می شوند و در معرض پلی مورفیسم ژنتیکی قابل توجه هستند. اگرچه فارماکوژن اصلی باریسیتینیب، SLC22A8 رمزگذار OAT3 ناقل VIP نیست، اما تأثیر وریته های آن بر فعالیت آن قبلاً در داروی سوبسترا دیگر گزارش شده است. کورتیکواستروئیدها:

نقش بالقوه کورتیکواستروئیدها در درمان بیماران آلوده

SLCO3A1 است وجود ندارد، اما در حامل های یک نوع SLCO3A1، میزان ترخیص 12٪ داروناویر به طور قابل توجهی پایین تر مشاهده می شود ($p < 0.05$). اینترفرون (INF -b1):

خانواده ای از IFN ها، به ویژه IFN-1b، در برابر ویروس های SARS و یا MERS اثربخشی نشان داده اند و در حال حاضر برای کووید 19 یا به تنهایی یا در ترکیب با سایر درمان ها (به عنوان مثال، لویپناویر / ریتوناویر) در حال بررسی هستند. همان طور که به طور معمول در سایر داروهای بیولوژیک دیده می شود، عوامل تعیین کننده فارماکوژنومیک برای IFN-1b به خوبی مشخص نشده اند. در مقابل، کاهش کارایی و افزایش عوارض جانبی ثانویه به ایمنی زایی یک نگرانی خاص در بین زیست شناسان است. در گروهی از بیماران سوئدی مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس که IFN-1b دریافت کرده اند، خطر توسعه آنتی بادی خنثی از نظر بیولوژیکی در بیماران با آلل HLA-DRB1*04 OR: 3.53, 95% CL: 1.64-7.61 بیشتر و با HLA-DRB1*15 OR: 0.33, 95% CI: 0.16-0.71 کمتر است.

آنتاگونیست های IL-6 و IL-1 (توسیلیزوماب، ساریلوماب، سیلتوکسیماب، آناکینرا):

کووید 19 شدید با سندرم رهش سیتوکین همراه با افزایش اینترلوکین 6- همراه است. توسیلیزوماب، مهار کننده گیرنده IL-6، معمولاً برای آرتیت روماتوئید (RA) و سندرم رهش سیتوکین ناشی از سلول درمانی گیرنده آنتی ژن کایمیک استفاده می شود و اکنون برای کووید 19 تحت بررسی است. اگرچه چندین نشانگر زیستی ژنتیکی در اثر توسیلیزوماب در RA، از جمله FCGR3A 47-1845، GALNT1، CD69، IL6R، گزارش شده است، ترجمه بالقوه این داده ها به کووید 19 بسیار حدسی است. هیچ مطالعه ای فارماکوژنومیک توسیلیزوماب را در بیماران مبتلا به سندرم رهش سیتوکین، که مشابه فیزیولوژی در کووید 19 است، مورد بررسی قرار نداده است. تنها وریته های ژنتیکی که به طور بالقوه شامل فارماکوکینتیک توسیلیزوماب هستند، در ژن FCGR3A وجود دارد که فرض می شود تفاوت در اثر به دلیل تغییر در مواجهه سیستمیک باشد. در 87 بیمار مبتلا به RA تحت درمان با توسیلیزوماب، ژنوتیپ FCGR3A rs396991TT در 12 ماه پاسخ بالاتری نشان داد (OR 5.1; vs. GT).

نبودند، شانس بیشتری برای ایست قلبی را نشان داد (Odds ratio 2.1395% CI: 1.12-4.05). هیدروکسی کلروکین یک مهارکننده CYP2D6 است که خواستار هوشیاری در تداخلات دارویی-دارویی در بیماران مبتلا به کووید 19 است که در معرض خطر پلی فارماسی هستند. به طور خاص، برخی از داروهای طولانی کننده QT، که معمولاً در بیماران بستری در بیمارستان استفاده می شوند، بسترهایی از CYP2D6 هستند که ممکن است توسط هیدروکسی کلروکین مهار شوند. این ممکن است به طور چشمگیری خطر طولانی شدن QT را افزایش دهد. آلل غیرفعال CYP2D6*4 در تقریباً 20% بیماران با نژاد اروپایی وجود دارد و بنابراین بیماران با آلل CYP2D6*4 حتی ممکن است خطر بیشتری داشته باشند. بیماران با ژنوتیپ ABCB1 2677GG / 3435CC دارای اوج غلظت بالاتر آزیترامیسین، داروی طولانی مدت QT هستند. غلظت های بالاتر آزیترامیسین در ترکیب با هیدروکسی کلروکین ممکن است به خصوص خطرناک باشد. ارزیابی فاصله QT پایه قبل از درمان مهم است زیرا خطر طولانی شدن در افراد با مقادیر پایه بالا بیشتر است. گزارش شده است که شیوع فواصل QT پایه بالا در بین افراد 40 سال به بالا در یک مطالعه جمعیت ایالات متحده 14.5 درصد است. و سرانجام، ترکیب احتمالی این خطرات آریتمی می تواند در شرایط کووید 19، که در آن بیماری با آسیب میوکارد و آریتمی همراه است، بیشتر شود. ارتباط بین IFN-1b و یک نوع در IRF6 برای نتیجه نامطلوب آسیب کبدی یکی از قوی ترین ارتباطات فارماکوژنتیکی شناخته شده در این بررسی بود. مطالعات قبلی در مورد IFN-1b / IRF6 در بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس و نه کووید 19 انجام شده است. بنابراین ارتباط فارماکوژنتیکی IFN-1b / IRF6 باید در بیماران مبتلا به کووید مورد بررسی قرار گیرد، خصوصاً از آنجا که بخش بزرگی از بیماران مبتلا به کووید 19 دارای آزمایش های عملکرد غیر طبیعی کبد و آسیب کبدی هستند. افراد هموزیگوت برای SLCO1B1 *4 افزایش بیش از 2 برابر در ترخیص لوپیناویر را نشان دادند. قابل ذکر است تکرار این وریته از آلل در گروه های نژادی متفاوت می باشد و در اروپا 14%، در آفریقا 6% و در آسیای شرقی 0.3% است. اگرچه کمبود G6PD با کم خونی همولیتیک مرتبط با هیدروکسی کلروکین و

به کووید 19 عمدتاً به بیماران مبتلا به سندرم زجر تنفسی حاد (ARDS) محدود می شود. در بیماران مبتلا به عفونت ویروس SARS، استفاده از کورتیکواستروئید با تأخیر در زودودن ویروس همراه بود اما همچنین مزایای احتمالی را در مبتلایان به ARDS52 نشان داد. وریته های مختلفی با پاسخ کورتیکواستروئیدها و مسمومیت ها در شرایط مختلف بیماری همراه است، از جمله میتوان به ژن های درگیر گیرنده (e.g., CRHR1, NR3C1)، پروتئین (e.g., ST13, STIP1, FKBP5) / شاپرون / کوکاپرون، آنزیم های متابولیزه (e.g., CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7)، و ناقلین (e.g., MDR1, ABCB1)، اشاره کرد. مسیرهای مکانیکی و متابولیکی استروئیدها پیچیده است و عوامل تعیین کننده ژنومی با شواهد کافی برای کاربرد بالینی کووید 19 مشخص نشده اند. وریته های مرتبط با کورتیکواستروئیدها در PharmGKB با سطح شواهد بالاتر از "کم" (سطح 3) فقط در درمان ترکیبی (به عنوان مثال، با شیمی درمانی) یا کورتیکواستروئیدهای استنشاقی ارزیابی شد. هیچ اطلاعات دارویی به طور خاص در مورد اثر کورتیکواستروئیدها برای ARDS یافت نشد.

به طور خلاصه در مفاهیم بالینی فارماکوژنومیکس برای کووید 19 ما شواهدی یافتیم که چندین گونه ژنتیکی ممکن است فارماکوژنتیک هیدروکسی کلروکین، آزیترامیسین، ریباویرین، لوپیناویر / ریتوناویر و احتمالاً توسیلیزوماب را تغییر دهند که به طور فرضی ممکن است بر پاسخ بالینی و سمیت در درمان کووید 19 تأثیر بگذارد. اگرچه سطح شواهد برای بسیاری ضعیف است و به طور مستقیم در بیماران مبتلا به کووید 19 مورد مطالعه قرار نگرفته است، برخی از این ارتباط های فارماکوژنتیک بالقوه ارزش بررسی بیشتر را دارند.

طولانی شدن QT می تواند با استفاده از ترکیبی از تداخلات دارویی - دارویی، ژنی- دارویی و دارویی - بیماری در درمان کووید 19 به طور فرضی تشدید شود. همانطور که قبلاً در این بررسی شرح داده شد، هیدروکسی کلروکین، کلروکین و آزیترامیسین به طور جداگانه می توانند خطر طولانی شدن QT را افزایش دهند و این داروها به صورت ترکیبی در بیماران کووید 19 استفاده شده است. این درمان ترکیبی در بیماران بستری با کووید 19 در مقایسه با بیمارانی که تحت هیچ درمانی

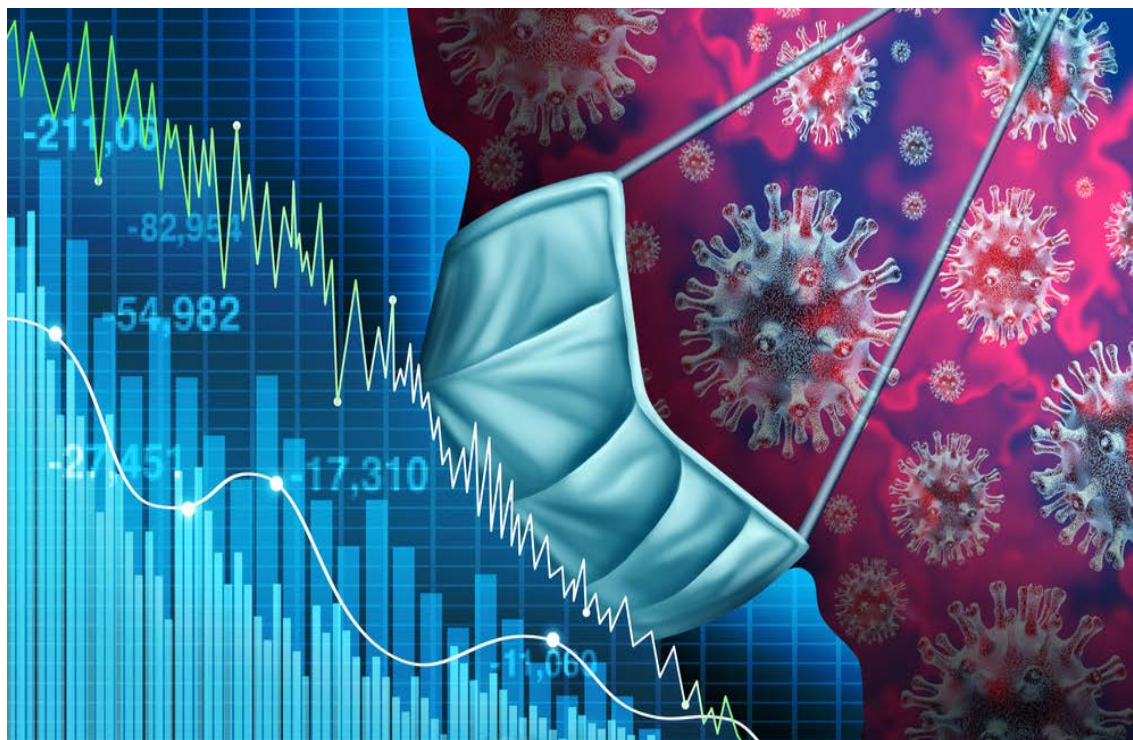
همزیگوت مشخص شد، که ممکن است مرگ و میر بالاتر در مردان را توضیح دهد.

منبع:

<https://www.nature.com/articles/s41525-020-00143-y>

کلروکین در ارتباط است، اما شواهد نشان می دهد که میزان ارتباط نامشخص است و احتمالاً به دلیل وجود درجات مختلف کمبود G6PD ناشی از تغییرات ژنتیکی است. ورینه های ITPA، همراه با اثرات محافظتی در برابر کم خونی همولیتیک مرتبط با رباویرین، دارای شواهد سطح FarmGKB 2 (قدرت متوسط)، ممکن است در بهبود ایمنی رباویرین نقش داشته باشد.

سن بالاتر، نژاد، جنسیت مرد، چاقی و شرایط همراه به عنوان عوامل خطر برای حساسیت به کووید 19 و مرگ مشخص شده است. اینکه آیا این گروه ها نیز فاکتورهای دقیق خطری برای شکست درمان دارویی هستند هنوز مشخص نشده است. هنوز مشخص نشده است که آیا ژنومیک میزبان یا عوامل مخدوش کننده (به عنوان مثال، دسترسی به مراقبت های بهداشتی، محیط) نیز نقش دارند. چندین مطالعه نشان می دهد که حساسیت بالاتر به کووید 19 با ورینه های ژنتیکی همراه است، از جمله آن هایی که در ژن های ACE1، ACE2، TMPRSS2، GSTT1 وجود دارد. جالب توجه است، چندین گزینه مهم ACE2 در لوکوس X-linked در مردان به عنوان



اهمیت و چالش های توسعه یک آزمایش فارماکوژنتیک برای فشار خون بالا

اثرات بالینی فشار خون طولانی مدت کاملاً مشخص است و شامل افزایش خطر بیماری عروق مغزی ، انفارکتوس میوکارد (MI) و آسیب کلیه می باشد.

بسیاری از دانشمندان کمک های چشمگیری به درک آکادمیک فارماکوژنومیک در فشار خون بالا کرده اند. از مطالعات انجمن ژنوم گسترده (GWAS) گرفته، تا پاسخ فردی هدایت شده بیمار با استفاده از SNP ها. در حالی که امید به استفاده از فارماکوژنتیک برای هدایت درمان در فشار خون وجود دارد ، اتخاذ عمل گسترده هنوز محقق نشده است.

برای بسیاری از پزشکان ، ابتدا باید ثابت شود که فشار خون بالا وراثت پذیر است.

پاسخ به درمان موجود یکنواخت نیست؛ ومشکلی ذاتی در مورد داروهای لایه ای وجود دارد که موثر نیستند.

اولاً ، توارث فشار خون بالا ، به طور دقیق مورد بررسی قرار گرفته است و تقریباً 50٪ تخمین زده می شود. نکته مهم آنکه 55٪ از دوقلوهای مونوزیگوس دارای صفات مشترک فشار خون بالا هستند ، در حالی که 40٪ دوقلوهای دی زیگوس ، و 20٪ خواهر و برادرهای غیر دوقلو این صفات مشترک را بروز میدهند. ثانیاً، یک واکنش زنگوله ای کاملاً اثبات شده (و به طرز قابل توجهی دست کم گرفته شده) به درمان های متداول فشار خون به وسیله اثرگذاری داروها وجود دارد که با کاهش فشار خون (BP) همراه است و به طور متوسط کاهشی در حدود 8mmHg را نسبت به داروهای کم اثر دیگر دارد. سوم ، لایه بندی درمان های بی اثر به صورت تصاعدی در حال کاهش اثربخشی است؛ با توجه به آنکه بیش از 70٪ داروهایی که به مراقبت های بالینی بیمار افزوده شده اند توسط افراد نادیده گرفته شده و مصرف نمی شوند .



حمیدرضا حاجی حسینی

۱-کارشناسی سلولی مولکولی، دانشگاه علوم تحقیقات گنبد کاووس، ایران
پژوهشگر مرکز تحقیقات پزشکی شخصی آمیتیس ژن

شده است. با این حال، فشار خون بالا پیچیده است و همانطور که قبلاً ذکر شد، BP به عنوان یک متغیر نتیجه که به صورت مداوم فقط توسط انواع متغیرهای CYP2D6 تحت تاثیر باشد، نشان داده نشده است. در مقابل، نشان داده شده است که انواع گیرنده های آدرنرژیک هنگامی که بیمار ژنوتیپ عملکردی دارد و در یک هدف درمانی ژنتیکی هدایت می شود، تأثیر چشمگیری بر BP دارد، اما هنوز هیچ توافق نظری در مورد این ژنوتیپ های کاربردی تر وجود ندارد. بنابراین، گروه های کوچکتری از دانشجویان با تخصص های متنوع تر می توانند سهم مهمی در ایجاد این پنل های دارویی داشته باشند که شامل واریانت های عملکردی در اعصاب سمپاتیک، کلیه و رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون، همراه با ژنوتیپ های DME است که ممکن است برای پاسخ BP به درمان مهم باشد.

وعده درمان هدایت ژنتیکی بیش از دو دهه است که مورد بحث و بررسی قرار گرفته است. با این حال، یکی از دلایل تصویب بالینی نسبتاً کند آزمایش های فارماکوژنومیک موجود در محیط پزشکی، و یک حوزه مورد انتقاد، فقدان شواهدی است که نشان دهد یک آزمایش خاص فارماکوژنتیک می تواند فراتر از حد استاندارد مراقبت برای بیماران مفید باشد. شرکت ها و مراکز درمانی دانشگاهی که برای راهنمایی درمان از پنل های فارماکوژنتیک استفاده می کنند، باید شواهدی ارائه دهند که پنل خاص آنها برای بیماران سودمند است. در بسیاری از موارد، شرکت ها و مراکز دانشگاهی به سادگی یک پنل فارماکوژنتیک را از تعدادی از انتشارات مروری موجود اتخاذ و بلافاصله شروع به استفاده و / یا تجاری سازی نموده اند؛ بدون اینکه اثر بخشی پنل را در آزمایشات بالینی نشان دهند، که این امر منجر به برخی مقاومتها توسط جوامع بالینی شده است. اگر آن دسته از تست های پزشکی شخصی در حال توسعه مواردی که در ادامه ذکر شده را نشان دهند، روند اتخاذ بسیار قوی تر خواهد بود.

این موارد شامل نشان دادن چگونگی و چرایی انتخاب ژنوتیپ در پنل آنها، نحوه عملکرد کلی پنل روی بیماران با بیماری هدف مشخص، و نحوه مقایسه پنل انتخابی با استاندارد مراقبت کنونی ایجاد شده با استفاده از یک طرح کنترل تصادفی، می باشد. این امر به ویژه در فشار

ای مسئله به ویژه در شرایطی می تواند نگران کننده باشد که در آن انطباق با دارو از قبل مشکلی کاملاً مستند باشد.

بعلاوه، لایه بندی داروهای بی اثر می تواند مشکل ساز باشد زیرا هر یک از کلاسهای دارویی متداول BP دارای عوارض جانبی کاملاً اثبات شده ای هستند که بسیاری از آنها می توانند جدی باشد.

علیرغم آنکه صدها مقاله بررسی شده توسط همکاران که نشان می دهد درمانی که به صورت ژنتیکی هدایت شده منجر به بهبود یا تفاوت در BP می شود، استفاده از ژنتیک برای هدایت درمان فشار خون هنوز رایج نیست. با توجه به فیزیولوژی یکپارچه فشار خون، چه در داخل و چه در بین سیستم اندام ها، ایجاد یک پنل فارماکوژنتیک برای انتخاب یک روش درمانی از میان تمام روش ها به صورت ویژه چالش برانگیز است. یک دلیل برای این دشواری آن است که انواع متداول آنزیم های متابولیزه کننده دارو (DME) تأثیر کمی بر BP به عنوان یک متغیر دارند. از نظر تاریخی، مطالعات DME در زمینه پزشکی دقیق بیشتر متداول بوده و به خوبی کنترل می شود. این امر با توجه به ماهیت منطقی DME در نتایج و اینکه کارشناسان در زمینه نقل و انتقال دارو و DME از اولین کسانی بودند که تحقیقات با کیفیت در فارماکوژنتیک را ایجاد کردند، منطقی است. علاوه بر این، انواع DME توسط گروه های متخصص، از جمله کنسرتیوم پیاده سازی فارماکوژنتیک بالینی (CPIC)، به طور مناسب بررسی شده و سپس راهنمایی هایی برای پزشکان و تیم های تحقیقاتی ارائه شده است. مثالی از دوگانگی در تحقیقات فارماکوژنومیک فشار خون این است که انواع ژن CYP2D6 تأثیر چشمگیری بر روی سطح داروی مسدود کننده های در پلاسما دارد، اما با وجود این، BP به عنوان متغیر نتیجه در بیشتر مطالعات تحت تأثیر قرار نمی گیرد. جالب توجه است که CYP2D6 توسط FDA ایالات متحده برای بسیاری از بتا بلاکرها برچسب گذاری شده است و توسط CPIC به آن سطح شاهد 2A داده شده است، اگرچه این به جای BP، مخصوص سطح پلاسما و برادی کاردیا است.

به دلیل این برچسب گذاری FDA، و راهنمایی های ارائه شده توسط CPIC، فشار خون به عنوان یکی از چندین وضعیت پنل هایی که تمرکز آنها بر DME است ذکر

خون با توجه به تعداد ژنهای شناخته شده ای که با BP مرتبط هستند بسیار مهم است. علاوه بر این، تا زمانی که توالی یابی کامل ژنوم و درک کلینیکال از توالی یابی ژنوم متداول شود، باید معیارهای شفافی برای ژنوتیپ های انتخاب شده وجود داشته که شامل فرکانس آلی (مشترک و قابل تعمیم) و اندازه اثر (از نظر بالینی معنی دار) باشد.

با توجه به وجود ژن ها و ژنوتیپ های مختلف مرتبط با تنظیم BP، مهم است که هنگام ایجاد یک پنل فارماکوژنتیک برای فشار خون بالا دقت کافی اتخاذ شود. داده های GWAS مهم هستند، اما انتخاب ژنوتیپ هایی که فراتر از GWAS در آزمایش های بالینی هدایت ژنتیکی پیشین تأیید شده اند، باید مورد توجه قرار گیرد. علاوه بر این، با توجه به ماهیت یکپارچه تنظیم BP، همراه با مکانیسم های اثبات شده برای درمان های رایج فشار خون، می توان از روش های ژن کاندید استفاده کرد. نمونه های خوبی از هر دو پاسخ فارماکوژنومی مرتبط به GWAS فشار خون، و انتخاب ژن کاندید در فارماکوژنتیک فشار خون بالا وجود دارد.

به عنوان مثال نشان داده شده است که تنوع ژنتیکی α -adducin rs4961 با فشار خون بالا در GWAS همراه است و از نظر عملکرد در آزمایشات مقدماتی مهم است. به طور خاص نشان داده شده است که آلل T مرتبط با α -adducin در موقعیت 460 با کاهش بیشتر BP در درمان ادرار آور تیازید مانند، همراه است. علاوه بر این، تحقیقات نشان داده است که بیماری با آلل T مرتبط با α -adducin که با دیورتیک به کنترل BP می رسد، در مقایسه با بیمارانی که با فارماکوژنومی BP متفاوتی موفق به کنترل فشار خون می شوند، کمتر احتمال دارد که MI داشته باشد، اگرچه این نتایج نا منظم به نظر می رسد. در مقابل، گیرنده 1-آدرنرژیک (1AR) ژنی کاندید است زیرا 95 درصد از گره SA (کنترل کننده ضربان قلب)، 80% دیواره بطن (کنترل کننده انقباض بطن) و 70% دیواره دهلیز را تشکیل می دهد. علاوه بر این، محاصره یک درمان موثر شناخته شده برای درمان فشار خون بالا است. نشان داده شده است که دو نوع رایج از ژن رمزگذار rs1801252 (ADRB1، 1AR و 1801253) تأثیر چشمگیری بر پاسخ دهی بتا-بلاکر دارد، به ویژه هنگامی که به صورت ترکیبی در نظر گرفته

شود. همچنین، مشابه α -adducin که در بالا ذکر شد، درمان هدفمند با یک مسدود کننده برای نوع عملکردی ADRB1 در موقعیت 49 و 389 منجر به کاهش خطر MI می شود، در حالی که نشان داده شده است که درمان با یک مسدود کننده در نوع غیرفعال (Gly49) منجر به افزایش جزئی خطر وقوع عوارض جانبی عمده قلبی عروقی، از جمله سکته می شود. این نکته بسیار مهم است زیرا محاصره به خط دوم درمان BP منتقل شده است. این وضعیت خط دوم در مقایسه با سایر روشهای درمانی BP، به دلیل افزایش جزئی خطر سکته است، اگرچه مشخص است که یک اثر ژنوتیپی وجود دارد که توسط آن درمان هدفمند برای یک گروه ژنوتیپ مفید و احتمالاً برای گروه دیگر مضر است. این نمونه ای از یک رویکرد موفقیت آمیز ژن کاندید است که نتایج بالینی فراتر از BP را در نظر می گیرد.

اگرچه بیشتر کارهایی که منجر به وعده فعلی ساخت فارماکوژنتیک ها برای فشار خون بالا می شود متکی به محیط آکادمیک می باشد، آشکار است که تجاری سازی ممکن است نقش مهمی در پذیرش گسترده داشته باشد. جمع آوری شواهد لازم برای انجام هرگونه آزمایش پزشکی و مسلماً بیشتر در زمینه پزشکی دقیق، با توجه به تازگی نسبی، هزینه زیادی دارد. این احتمال وجود دارد که مشارکت خصوصی و عمومی برای تصویب ضروری باشد. شرکت های خصوصی که در پزشکی دقیق تخصص دارند، با توانایی تقسیم هزینه و زمان برای بایگانی و ویژگی های ذهنی، تولید داده های بالینی، توسعه نرم افزارهای مورد نیاز و یکپارچه سازی در پرونده پزشکی الکترونیکی، می توانند به اثرگذاری فارماکوژنتیک در فشار خون بالا کمک کنند. مانند بسیاری از تلاش های تجاری سازی در پزشکی، به دلیل وجود احساس مالکیت این رشته در محیط های آکادمیک، نوعی "سپرفت" کلی در مورد تجاری سازی تست های فارماکوژنتیک وجود دارد. با این حال، با توجه به سرعت محیط های آکادمیک، یافتن رابطه متعادل بین دانشگاه و شرکت های بیوتکنولوژی مورد نیاز است.

وعده پزشکی شخصی در فشار خون بالا از اواخر دهه 1990 مورد حدس و گمان قرار گرفته است. محدودیت های مربوط به تصویب شامل تعداد نسبتاً زیادی از عوامل ژنتیکی تنظیم کننده BP، عدم درک پزشکی شخصی یا



انواع مختلف ژنتیکی است. هدف از این سرمقاله بحث در مورد چالش‌ها و فرصت‌های ایجاد یک پنل چند ژنی است که ممکن است پاسخ فارماکوتراپی در بیماران مبتلا به فشار خون را پیش بینی کند.

منبع:

<https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/pgs-2019-0056>

ژنتیک توسط برخی از پزشکان و مقاومت پزشکانی که ممکن است حتی بر اساس داده‌های در حال ظهور، بر استاندارد مراقبتی فعلی اصرار داشته باشند. با رجوع به عمل پزشکی، بخصوص در مرحله تجاری سازی می‌توان بر این سد راه‌های تصویب فائق آمد. به طور خاص، یک آزمایش ممکن است بر اساس ژنتیک مشخص کند که یک داروی فشار خون بالا برای یک بیمار ایده آل است، اما سایر بیماری‌های دیگر نیز باید مورد بررسی قرار گیرند، بنابراین یک پزشک باید همیشه در تفسیر این اطلاعات نقش داشته باشد. این امر باید همیشه با یک پایه علمی و استراتژی انتشار مستحکم همراه باشد. در حالت ایده آل، قبل از تجاری سازی یا تصویب، یک پنل فشار خون بالا باید در چندین آزمایش کنترل شده امتحان شود و امکان تغییر پنل و آزمایش مجدد وجود داشته باشد زیرا ثابت شده که ژنوتیپ‌های جدید حائز اهمیت اند.

کار علمی دقیق در زمینه ژنتیک و داروهای فشار خون بالا برای بیش از دو دهه تکمیل شده است. با نرخ پاسخ دهی حدود نیمی از جمعیت برای یک داروی خاص، و با کاهش بیشتر فشار خون به اندازه تقریباً 8 میلی متر جیوه نسبت به داروهای متداول، پاسخ فارماکوتراپی به فشار خون بالا متغیر است. با این وجود، استاندارد فعلی مراقبتی در فشار خون بالا، درمان بیماران بدون توجه به



فارماکوژنومیکس در درمان سرطان پستان

معرفی

سرطان پستان همچنان مهمترین بدخیمی در زنان در جوامع غربی است. با کشف فناوری ها، عوامل و استراتژی های جدید، درمان سرطان پستان به طور مداوم در حال پیشرفت است. پیشرفت در تشخیص زودرس و درمان کمکی سرطان پستان در حال حاضر منجر به کاهش قابل توجه عود و مرگ مرتبط با بیماری شده است. با این حال، در واکنش به دارو و نتایج زنده ماندن در افراد تحت درمان با رژیم های معادل، از جمله عوامل هورمونی، عوامل سیتوتوکسیک و درمان های هدفمند جدید، تنوع قابل توجهی دارد. به طور معمول، از عوامل بالینی و هیستوپاتولوژیک به تنهایی برای هدایت انتخاب درمان استفاده می شود. این عوامل شامل مرحله تومور، اندازه تومور، وضعیت گره ای و خصوصیات داخل توموری مانند درجه، بیان گیرنده های استروژن و پروژسترون و وضعیت HER2 است. این عوامل ممکن است پیش آگهی کننده باشد، نشانگر aggressiveness تومور و احتمال عود بدون درمان سیستمیک، پیش بینی کننده پاسخ به درمان های خاص یا هر دو باشد. در سال های اخیر، پیشرفت در فناوری مانند تعیین توالی ژنوم انسان، توسعه تجزیه و تحلیل DNA با بازده بالا و محبوبیت ایده "پزشکی شخصی" منجر به علاقه قابل توجهی در نحوه استفاده از تنوع در ترکیب ژنتیکی برای پیش بینی ایمنی و اثربخشی درمان شده است. در دهه گذشته تعداد مطالعاتی که نقش دارویی را در درمان پستان و سایر سرطان ها بررسی می کنند، افزایش یافته است. اصطلاح فارماکوژنتیک (در اینجا مترادف با فارماکوژنومیک استفاده می شود) به مطالعه تأثیر آرایش ژنتیکی بیمار در پاسخ وی به درمان دارویی، از جمله سمیت و اثربخشی اشاره دارد. پیشرفت



رویا امیری نژاد

۱- دکتری ژنتیک مولکولی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
پژوهشگر مرکز تحقیقات پزشکی شخصی آمیتیس زن

هورمون درمانی

تقریباً دو سوم سرطان های پستان به عنوان گیرنده های استروژن (ER) مثبت طبقه بندی می شوند، که برای بهبود نتایج بقا پیش آگهی است و پاسخ به دستکاری های غدد درون ریز را پیش بینی می کند. با اتصال به ER آلفا یا بتا، استروژن تنوع گسترده ای از اثرات سلولی و شرایط فیزیولوژیکی از جمله تکثیر سلول های سرطان پستان را تنظیم می کند. درمان های غدد درون ریز اگرچه همیشه به این روش مورد توجه قرار نمی گیرند، در واقع روش های درمانی هدفمند سرطان پستان هستند، زیرا آن ها با مسدود کردن گیرنده های خاص، از رشد تومور جلوگیری و یا مانع آن می شوند، سرطان را درمان می کنند. چندین عامل هورمونی برای پیشگیری یا درمان سرطان پستان تأیید شده اند از جمله تعدیل کننده های انتخابی گیرنده استروژن (SERM) تاموکسیفن و رالوکسیفن و همچنین مهار کننده های نسل سوم آروماتاز (AI) آناسترازول، لتروزول و اگزامستان می باشد. در حالی که مسیر مشترک نهایی SERM ها و AI ها مختل شدن سیگنالینگ استروژن است، هر دو کلاس داروها تحت روش های متابولیکی بسیار مختلفی برای حذف و فعال سازی قرار می گیرند و هر یک از این مراحل متابولیکی تحت کنترل ژنتیکی است. بنابراین، تغییرات ژنتیکی که پروتئین های درگیر در متابولیسم، جذب یا توزیع هر دارو را تغییر می دهند، می توانند اطلاعات پیش بینی کننده مفیدی را برای توصیه های درمانی فراهم کنند.

تاموکسیفن

تاموکسیفن پرکاربردترین SERM است و عامل هورمونی کمی استاندارد است که در ابتدا برای زنان مبتلا به سرطان پستان زودرس هورمونی برای بیش از 30 سال تجویز می شود. گروه همکاری اولیه آزمایشگران سرطان پستان (EBCTCG) گزارش داد که پنج سال درمان تاموکسیفن با کاهش خطر نسبی عود سرطان پستان 39٪ همراه است و اینکه میزان مرگ و میر ناشی از سرطان پستان در طول پانزده سال اول پس از تصادفی سازی حدود یک سوم سالانه کاهش می یابد. حتی اخیراً، تجزیه و تحلیل آزمایش جهانی: ATLAS Adjuvant Tamoxifen Longer Against Shorter نشان داده است که ده سال

های فناوری امکان ارزیابی سریع بیان و عملکرد ژن را فراهم کرده است. این شامل ارزیابی تنوع ژنتیکی تومور (سوماتیک) و میزبان (خط جوانه زنی) است. به عنوان مثال ریزآرایه های بافتی، ارزیابی الگوی بیان هزاران ژن تومور را که در ارائه اطلاعات پیش آگهی و پیش بینی در مورد زیر مجموعه های بیولوژیکی خاص سرطان بسیار مهم است، مجاز می دانند. تغییرات ژنتیکی ممکن است به صورت تغییرات DNA از جمله تکرار نوکلئوتید، درج، حذف یا جایگزینی باشد. تغییر یک نوکلئوتید (SNP)، می تواند منجر به فقدان یا تغییر فعالیت آنزیم و در نتیجه تأثیر قابل توجهی در دفع و یا پاسخ به یک دارو شود. این تغییرات ممکن است از طرق مختلف بر سمیت و اثر بخشی دارو تأثیر بگذارد. تغییر در ناحیه رمزگذاری DNA ممکن است منجر به جایگزینی اسیدهای آمینه در پروتئین ترجمه شده شود، و تغییر در مناطق غیر کد کننده DNA می تواند جنبه های مختلف عملکرد پروتئین را در مقایسه با پروتئین نوع وحشی تغییر دهد. هدف از مطالعات فارماکوژنومیک شناسایی تغییرات ژنتیکی مانند SNP است که به طور قابل توجهی بر عملکرد یا بیان پروتئین های درگیر در فارماکوکینتیک یا فارماکودینامیک داروهای درمانی تأثیر می گذارد. هدف نهایی از انتخاب داروی خاص برای بیمار بر اساس ترکیب ژنتیکی وی، بهبود اثر بخشی و ایمنی است. تا به امروز، مطالعات متعددی نه تنها در اهداف دارویی بلکه در کنترل چرخه سلولی و آپوپتوز، آسیب و ترمیم DNA و متابولیسم دارو و حمل و نقل انجام شده است. این مطالعات تلاش کرده است SNP ها را با نتایج سرطان پستان ارتباط داده و نتایج را به کاربردهای بالینی ترجمه کند. چندین آزمایش فارماکوژنتیک به صورت تجاری در دسترس است و می تواند برای تعیین SNPs در بیماران استفاده شود، اما آیا این آزمایش ها باید در کلینیک، و چگونگی تفسیر آن ها، همچنان سوالاتی چالش برانگیز است. در این مقاله می خواهیم شواهد تا به امروز در مورد نقش ژنتیک بیمار در پیش بینی سمیت و پاسخ به روشهای درمانی که معمولاً در سرطان پستان استفاده می شود، مرور کنیم. ما عوامل هورمونی، تراستوزوماب و سایر روش های درمانی هدفمند و همچنین عوامل سیتوتوکسیک معمول را بررسی خواهیم کرد. (جدول 1)

نتیجه	وریده های ژنتیکی	روش درمانی / دارو
کاهش بقا ، کاهش زمان پیشرفت ، کاهش گرگرفتگی	CYP2D6 poor metabolizers	تاموکسیفن
افزایش احتمال قطع مصرف تاموکسیفن	CYP2D6 extensive metabolizers	
افزایش خطر عود	UGT2B15	
افزایش خطر عود ، بقا تحتانی	SULT1A1	
زمان کوتاهتر برای عود	ABCB1	
افزایش خطر عود	ESR1	
کاهش گرگرفتگی	ESR2	
زمان بهتر برای پیشرفت پاسخ ضعیف به لترزول	CYP19	
افزایش عوارض جانبی اسکلتی عضلانی	TCL1A	
افزایش خطر توقف به دلیل سمیت	ESR1	
افزایش خطر توقف به دلیل سمیت	CYP19A1	
کاهش خطر توقف لترزول	NCOR1	تراستوزوماب
نرخ پاسخ عینی بهبود یافته و بقا بدون پیشرفت	Fc gamma RIIIa-158V/V	
زمان کوتاه تر برای پیشرفت	VEGF-A 936C > T	بواسیزوماب
بهبود بقای کلی میانه	VEGF-2578 AA	
فشار خون بالاتر از درجه ۴/۳	VEGF-634CC; VEGF-1498TT	
افزایش سمیت	DPYD	Capecitabine
افزایش سمیت، مدت زمان پاسخ کوتاه تر	TS	جمسیتابین
نرخ پاسخ بهبود یافته	RRM1	
افزایش پاسخ کامل بالینی، افزایش نرخ نوروپاتی	CYP2C*8	Paclitaxel
بقا بدون پیشرفت طولانی تر	CYP1B1*3	
افزایش کارایی	ABCB1	
افزایش خطر محیطی، نوروپاتی	FANCD2	
افزایش myelosuppression	SLCO1B3	Docetaxel
کاهش بیشتر بار تومور، افزایش نوتروپنی	CBR3 11A	Doxorubicin
افزایش پاسخ کامل بالینی، زمان کوتاه تر برای پیشرفت و بقای کلی	ABCB1 C3534T	
بهبود بقا	MPO	
زمان کوتاه تر برای پیشرفت	NOS	
افزایش خطر عود سرطان پستان	UGT2B7-His268T	
زمان کوتاه تر برای پیشرفت	CYP2B6	اپی روبیسین سیکلوفسفامید
پاتولوژیک ضعیف، کاهش خطر سمیت هماتولوژیک	GSTP1	
نتایج فقیرتر سرطان پستان	ALDH1A1	

جدول ۱: ژن های کاندیدایی که ممکن است نتایج مرتبط با سرطان پستان را تحت تأثیر قرار دهند.

سلول های سرطانی پستان وابسته به استروژن جلوگیری کند.

فعالیت CYP2D6 به عنوان پیش بینی کننده نتایج مرتبط با تاموکسیفن

در حالی که انواع مختلفی از ژن های رمزگذار برای آنزیم های متابولیزه کننده تاموکسیفن با نتایج مرتبط با تاموکسیفن ارتباط دارند (جدول 1)، فعالیت متغیر آنزیم های مربوط به سیتوکروم P450 CYP که توسط پلی مورفیسم ژنتیکی و تداخلات دارویی ایجاد می شود، ممکن است تعادل متابولیت های تاموکسیفن را تغییر دهد، در نتیجه اثرات آن را تغییر می دهد. در حالی که چندین ژن مورد نظر در متابولیسم تاموکسیفن وجود دارد، اما ژنی که بیشترین فشار را ایجاد کرده است CYP2D6 است، آنزیمی را که مسئول متابولیسم N-دسمتیل-تاموکسیفن به اندوکسیفن است که می کند. CYP2D6 یک ژن پلی مورفیسم است که بیش از 100 نوع آلل گزارش شده دارد که اغلب به دلیل SNP ها است. انواع آلی متداول در این ژن با میزان متابولیسم N-دسمتیل-تاموکسیفن و متعاقباً در غلظت های اندوکسیفن در داخل بدن مرتبط است. این مشاهده منجر به این فرضیه شده است که تنوع آلی ممکن است پاسخ به درمان با تاموکسیفن را پیش بینی کند. به طور کلی، بیماران بر اساس انواع آلی CYP2D6 خود به عنوان متابولیسم های گسترده، متوسط یا ضعیف طبقه بندی شده اند.

آزمایشگاه های متعدد، مطالعات گروهی و کنترل موردی انجام شد و شامل بیماران مبتلا به بیماری متاستاتیک یا آن هایی که تاموکسیفن را به عنوان کمکی و در آزمایش های پیشگیری دریافت می کنند، برای آزمایش فرضیه رابطه بین وریده ژنتیکی CYP2D6 و نتایج سرطان پستان و قبلاً بررسی شده است. اکثر مطالعات در محیط کمکی انجام شد و عمدتاً با استفاده از بانک های بافت آرشیوی نمونه ها و نتایج جمع آوری شده یا از طریق تجزیه و تحلیل گذشته نگر یا از طریق آزمایش های آینده که برای پرسیدن سوالات دیگر طراحی شده است. مطالعات جدید همچنان به پشتیبانی مخلوط از این فرضیه ادامه می دهند که وضعیت متابولیک CYP2D6 به دلیل انواع ژنتیکی یا استفاده همزمان از مهارکننده های آنزیم پیش

درمان غدد درون ریز موثر می تواند مرگ و میر ناشی از سرطان پستان را طی 10 الی 14 سال پس از تشخیص به نصف کاهش دهد. علاوه بر استفاده گسترده در محیط کمکی، تاموکسیفن یک درمان تسکینی موثر در زنان مبتلا به سرطان متاستاتیک پستان گیرنده هورمونی مثبت است. همچنین برای زنان مبتلا به سرطان مجاری در محل و برای پیشگیری از سرطان پستان در زنان با خطر بالا مجاز است. تاموکسیفن داروی انتخابی در زنان یائسه مبتلا به سرطان پستان است. در زنان یائسه، از تاموکسیفن اغلب به طور توالی با AI یا به عنوان یک ماده منفرد در زنان با منع مصرف داروی AI استفاده می شود. علی رغم دهه ها داده که از اثربخشی آن پشتیبانی می کند، همه زنانی که از تاموکسیفن استفاده می کنند از این ماده مزایا بهره مند نمی شوند و مشخصات نامطلوب آن در افراد بسیار متفاوت است. اگرچه ~ 70% بیماران ER مثبت با سرطان متاستاتیک پستان در ابتدا به درمان تاموکسیفن پاسخ می دهند، 30-40 درصد از آن ها عود می کنند و در نهایت بر اثر بیماری می میرند. از توضیحات احتمالی این تنوع بین فردی، یک فرضیه این است که تنوع دارویی یا مهار آنزیم دارویی می تواند منجر به تغییر در غلظت های متابولیت های فعال تاموکسیفن در پلاسما شود و ممکن است نتایج را تحت تأثیر قرار دهد. متابولیسم پیچیده تاموکسیفن، که خود یک ضد استروژن ضعیف است، شامل انتقال بیولوژیک کبدی اولیه و ثانویه از طریق سیستم آنزیمی سیتوکروم CYP450 p450 است. در طی این فرآیند، تاموکسیفن و متابولیت های اصلی آن (4-hydroxytamoxifen و N-desmethyl-tamoxifen) عمدتاً توسط آنزیم های CYP3A و CYP2D6، تحت اکسیداسیون گسترده به متابولیت هایی که طیف وسیعی از اثرات دارویی را نشان می دهند، می شوند. از این میان، 4-هیدروکسی-تاموکسیفن یک متابولیت فعال است که با 30 تا 100 برابر قدرت بیشتر در سرکوب تکثیر سلولی وابسته به استروژن در مقایسه با تاموکسیفن، و تقریباً یک تمایل 100 برابر بیشتر برای ER همراه است. یکی دیگر از متابولیت های فعال، اندوکسیفن با غلظت های پلاسما همراه است که پنج تا 10 برابر بیشتر از 4 هیدروکسی تواموکسیفن در زنان با تاموکسیفن کمکی مزمن است. همچنین اندوکسیفن ممکن است باعث تخریب پروتئین ER شود، فعالیت رونویسی ER را مسدود کرده و از تکثیر

اختلالات خلقی تجویز می شوند، آنزیم CYP2D6 را مهار می کنند. تأثیر مصرف همزمان داروهایی که از CYP2D6 در بیماران بر روی تاموکسیفن استفاده می کنند، در مطالعات متعددی بررسی شده است. در یک سری، استفاده از مهارکننده های CYP2D6 پاروکستین، فلوکستین، سرتالین و سیتالوپرام با تاموکسیفن با بقای کلی بدتری همراه بود ($HR=3.55$; 95% CI 1.59-) و پیشرفت زمان ($HR=2.97$; 95% $P=0.002$) و پیشرفت زمان ($HR=2.97$; 95% $P=0.008$) در مقایسه با بیمارانی که همزمان با مهارکننده های CYP2D6 کار نمی کنند. در یکی دیگر از مطالعات همگروهی مبتنی بر جمعیت در انتاریو، خطر مرگ ناشی از سرطان پستان پس از اتمام درمان تاموکسیفن در زنانی که به طور مکرر با پاروکستین مهار کننده قوی تجویز شده اند، افزایش یافت، اما با سایر مهارکننده ها این افزایش را نداشت. محققان دیگر نتوانستند ارتباطی بین استفاده از مهارکننده ضعیف سیتالوپرام و نتایج در زنان تجویز شده با تاموکسیفن نشان دهند. به همین ترتیب، ارزیابی پایگاه داده داروخانه ها در هلند ارتباطی بین استفاده همزمان از مهارکننده های قوی بوپروپیون، پاروکستین، فلوکستین و کینیدین، مهار کننده های متوسط دولوکستین و تربینافین و مهارکننده های ضعیف آمیودارون، سایمتیدین و سرتالین و عود سرطان پستان در بیماران تحت درمان با تاموکسیفن کمکی را نشان نداد. با این وجود، تجزیه و تحلیل اخیر در مورد تجویز ضد افسردگی، کاهش قابل توجهی در استفاده از مهارکننده CYP2D6 در میان مصرف کنندگان تاموکسیفن را در پی دوره زمانی که اطلاعات CYP2D6 منتشر شده است، نشان داد. در ارزیابی احتمالی تداخلات دارویی، محققان نتایج اولیه ای را ارائه داده اند که نشان می دهد مصرف همزمان تاموکسیفن و ونلافاکسین با کاهش اندوکسیفن تا غلظت مرتبط با خطر بالاتر عود در بیماران تحت درمان با تاموکسیفن کمکی همراه است. محققان در حال ارزیابی مداوم تغییرات غلظت متابولیت های تاموکسیفن در پلاسما در زنان همزمان با مصرف هیدروبروماید سیتالوپرام، اگزالات اسکیتالوپرام، گاباپنتین یا هیدروکلرید سرتالین هستند. متأسفانه، شواهد مربوط به فعالیت متابولیکی CYP2D6 به دلیل استفاده همزمان از مهارکننده ها به اندازه داده های مربوط به تنوع ژنتیکی CYP2D6 و نتایج تاموکسیفن

بینی کننده مهمی برای پاسخ است. در یک مطالعه در سال 2010 بر روی بیماران مبتلا به سرطان پستان متاستاتیک بر روی تاموکسیفن، بقای کلی در بیماران با فنوتیپ متابولیزه CYP2D6 ضعیف در مقایسه با متابولیزه های گسترده به طور قابل توجهی کوتاه تر بود و استفاده همزمان از مهارکننده های CYP2D6 به طور مستقل با بقای بدتر و بقای زمان به پیشرفت همراه بود. با وجود یافته های قابل توجه در این مطالعه و سایر مطالعات، تجزیه و تحلیل گذشته نگر اخیر از چندین آزمایش بزرگ کمکی ناامید کننده بوده است. طی ده سال پیگیری پس از آزمایش کمکی، Arimidex، Tamoxifen Alone، نویسندگان اخیراً یک تجزیه و تحلیل گذشته نگر منتشر کرده اند که ارتباط معنی داری بین ژنوتیپ CYP2D6 و عود سرطان پستان را نشان نمی دهد. به طور مشابه، تجزیه و تحلیل آزمایش BIG 1-98 ارتباط معنی داری بین ژنوتیپ CYP2D6 و مدت بدون سرطان بودن را نشان نمیدهد. نکته قابل توجه این است که در هر دو مطالعه از DNA تومور استفاده کرده اند و کیفیت ژنوتیپ در آنالیز BIG 1-98 به دلیل مغایرت با فرکانس های ژنوتیپ مورد انتظار بر اساس تعادل هاردی وینبرگ زیر سوال رفته است.

تجزیه و تحلیل آزمایش های پیشگیری بزرگ، نتایج ناامید کننده ای را در رابطه با نتایج ژنوتیپ CYP2D6 و سرطان پستان به همراه داشته است. در یک بررسی گذشته نگر از زنانی که در آزمایش پیشگیری از تاموکسیفن ایتالیا ثبت نام کرده اند، زنان طبقه بندی شده به عنوان متابولیسم ضعیف که در بازوی تاموکسیفن ثبت نام کرده بودند، خطر ابتلا به سرطان پستان را بیشتر نشان دادند ($P = 0.035$). علاوه بر این، تجزیه و تحلیل گذشته نگر آزمایش های پیشگیری از پستان و روده ملی جراحی (P1) و (P2) هیچ ارتباط خاصی بین پارامتر CYP2D6 و وقایع سرطان پستان در بیماران تحت درمان با تاموکسیفن و رالوکسیفن نشان نداد.

چندین مطالعه بر روی تأثیر مهارکننده های CYP2D6 که با تاموکسیفن تجویز می شوند، متمرکز شده اند. بعضی از مهارکننده های انتخابی جذب مجدد سروتونین (SSRI) مانند فلوکستین و پاروکستین و مهارکننده های انتخابی جذب نورآدرنالین (SSRI) مانند ونلافاکسین که معمولاً برای تسکین گرگرفتگی ناشی از تاموکسیفن یا برای

افسردگی در زنان مبتلا به تاموکسیفن باید با داروهایی انجام شود که فقط کمترین تأثیر را بر متابولیسم تاموکسیفن دارند، زیرا مهار کننده های CYP2D6 ممکن است غلظت آندوکسیفن در پلاسما را کاهش دهد. اگرچه تجزیه و تحلیل گذشته نگر ناامید کننده بوده است، اما ما منتظر اطلاعات بیشتری از آزمایش های آینده نگر هستیم که برای جمع آوری داده ها در مورد چند شکلی CYP2D6 و پاسخ به تاموکسیفن طراحی شده اند (جدول ۲). آزمایش E3108 گروه Eastern Cooperative Oncology، نشان دهنده تلاش مداوم برای ارتباط فعالیت CYP2D6 با بقا بدون پیشرفت در بیماران مبتلا به سرطان پستان متاستاتیک از طریق جمع آوری DNA ژرمینال و داده های بالقوه با کیفیت بالا است. مثال دیگر، مطالعه فاز دو neoadjuvant فرانسوی است که پلی مورفیسم CYP2D6 را در بیماران غیر متاستاتیک ارزیابی می کند و پاسخ به تاموکسیفن را قبل از عمل جراحی می داند، که انتظار می رود در سپتامبر 2012 حسابرسی کامل شود. سرانجام، مطالعه کره ای ASTRRA با هدف ارزیابی تأثیر ژنوتیپ CYP2D6 در اثرات بالینی تاموکسیفن با استفاده از نمونه های یک مطالعه چند مرکزی تصادفی آینده نگر انجام می شود و باید در سال 2016 تعهدات کامل شود. آن ها وریته های

مخلوط شده است. شواهد اولیه چنان قانع کننده بود که در سال 2006، FDA برچسب تاموکسیفن را تغییر داده و به این نکته اشاره کرد که زنان یائسه مبتلا به سرطان پستان گیرنده استروژن مثبت که از نظر ژنوتیپ یا از طریق دارو متابولیسم های CYP2D6 ضعیف محسوب می شوند فعل و انفعالات ممکن است در معرض خطر افزایش عود سرطان باشد. اگرچه برچسب تاموکسیفن به دلیل نتایج متناقض هرگز تغییر نکرده است، همانطور که در بالا گفته شد، ما توصیه می کنیم تا حد امکان از یک مهار کننده ضعیف در زنانی استفاده کنید که تاموکسیفن مزمن دارند.

نتایج متناقض از گروه های گذشته نگر به این نتیجه کلی منجر شده است که داده های کافی برای پشتیبانی از ارزیابی CYP2D6 در تصمیم گیری درمان وجود ندارد. به روزرسانی رهنمودهای عمل بالینی انجمن انکولوژی بالینی آمریکا 2010 ASCO شامل توصیه ای رسمی در مورد استفاده از آزمایش CYP2D6 برای انتخاب درمان غدد درون ریز، در حالی که همزمان احتیاط را با استفاده همزمان از مهارکننده های CYP2D6 و تاموکسیفن تشویق می کند. دستورالعمل های عملی بالینی فعلی شبکه ملی سرطان جامع ملی (NCCN) برای سرطان پستان مشخص می کند که مدیریت علائم گرگرفتگی و

PI و شماره آزمایشی	عنوان مطالعه
Goetz NCT00667121	تاموکسیفن در زنان مبتلا به سرطان پستان و در زنانی که در معرض خطر بالای سرطان پستان هستند و نولافاکسین، سیتالوپرام، اسکیتالوپرام، گاباپنتین یا سرتالین دریافت می کنند.
Lee NCT00973037	ژنوتیپ CYP2D6 بر اثر بالینی تاموکسیفن (ASTRRA-CYP2D6)
NCT01075802	مطالعه افزایش دوز تاموکسیفن در بیماران مبتلا به سرطان پستان با چند شکلی CYP2D6 (TADe)
Gauducheau NCT01220076	پاسخ بیولوژیکی به تاموکسیفن در بیماران مبتلا به سرطان پستان گیرنده هورمون غیر متاستاتیک
Stearns NCT01124695	تاموکسیفن سیترات در معالجه بیماران مبتلا به سرطان پستان متاستاتیک یا مکرر

جدول ۲: مطالعات در حال انجام ارزیابی فعالیت CYP2D6 در بیماران تحت درمان با تاموکسیفن

ژنتیکی مرتبط با نتایج تاموکسیفن دارند. علاوه بر فعال سازی با واسطه CYP2D6، یکی دیگر از اجزای اصلی متابولیسم تاموکسیفن تجزیه و ترشح آن است (جدول ۱). متابولیت های فعال تاموکسیفن توسط UDP-glucuronosyl-transferase UGT سولفوترانسفراز 1 SULT1A1 به متابولیت های غیر فعال و محلول تبدیل می شوند. فقط چند تجزیه و تحلیل اهمیت فارماکوژنومی ژن های کد کننده این آنزیم ها را ارزیابی کردند. محققان افزایش خطر عود و مرگ را در بیماران تحت درمان با تاموکسیفن با تغییر در آلل های SULT1A1 و UGT2B15 گزارش دادند. در آزمایش پیشگیری از تاموکسیفن ایتالیایی، انواع SULT1A1 با اثر تاموکسیفن ارتباط ندارند. یک مطالعه کوچک دیگر هیچ ارتباطی بین تعداد کپی SULT1A1 و زنده ماندن بدون بیماری گزارش نکرد.

اهداف دارویی دیگر مورد علاقه در متابولیسم تاموکسیفن مورد بررسی قرار گرفته است، اما این مطالعات نتایج متناقض مشابهی را به همراه داشته است. در تجزیه و تحلیل آزمایش ATAC، ارتباط تقریباً پوستی بین ژنوتیپ های UGT2B7 و عود در 603 بیمار تحت درمان با تاموکسیفن مشاهده شد. تجزیه و تحلیل انواع ژنتیکی ABCB1، یک ژن که با مقاومت چند دارویی (MDR) در ارتباط است، نشان داد که برخی از انواع ABCB1 در میان بیماران مبتلا به سرطان پستان متاستاتیک تحت درمان با تاموکسیفن با زمان کوتاهتر از عود همراه هستند. ژن های ESR1 و 2، به ترتیب کد کننده ER-alpha و beta، برای اهمیت دارویی بررسی شده اند. از SNP های شناسایی شده در ESR1، RS3798577 با بقای عاری از بیماری (P= 0.05) در یک گروه کوچک ارتباط داشت. سایر انواع ESR1 مانند فرکانس بالای وریته ی حذف اگزون 5- (d5) ممکن است خطر بیشتری برای عود ایجاد کند.

پیش بینی کننده های فارماکوژنتیک دارویی اثرات جانبی مرتبط با تاموکسیفن و فواید ثانویه علاوه بر ارزیابی نتایج سرطان پستان بر اساس ژنوتیپ CYP2D6، دیگران عوارض جانبی تشخیص دهنده را در بیماران مبتلا به آلل های CYP2D6 متغیر تحت درمان با تاموکسیفن ارزیابی کردند (جدول ۱). در تجزیه و تحلیل گذشته نگر بر اساس مستندات سوابق پزشکی، محققان

کلینیک مایو گزارش دادند که احتمالاً متابولیسم های ضعیف گرگرفتگی را گزارش نمی کنند. در تجزیه و تحلیل احتمالی تغییر خط جوانه و نتایج گزارش شده توسط بیمار، محققان از کنسرسیون فارماکوژنومیکس سرطان پستان (COBRA) گرایش به گرگرفتگی شدید در متابولیزه های ضعیف را در مقایسه با متابولیزه های متوسط به علاوه گسترده گزارش دادند (P= 0.062). در این مطالعه کوهورت آینده نگر، گرگرفتگی به طور قابل توجهی در بیماران طبقه بندی شده به عنوان متابولیزه کننده متوسط در مقایسه با متابولیسم ضعیف (P= 0.038) و متابولیزه کننده گسترده (P= 0.011) مشاهده شد. در آزمایش BIG 1-98، بیمارانی که به عنوان متابولیست های ضعیف یا متوسط طبقه بندی می شوند، در مقایسه با متابولیزه های گسترده، خطر گرگرفتگی را افزایش می دهند، با این حال، استفاده همزمان از دارو در دسترس نبود. اهمیت این افزایش شیوع گرگرفتگی در متابولیزه های گسترده همچنان یک موضوع مورد علاقه است، اما اینکه چگونه ظهور این علائم ممکن است با نتایج ارتباط داشته باشد مشخص نیست. ارزیابی احتمالی نشان داد که یک ارتباط قوی بین فعالیت CYP2D6 بالاتر و احتمال میزان قطع تاموکسیفن وجود دارد (P= 0.018)، حاکی از آن است که بیماران به احتمال زیاد از تاموکسیفن بهره مند می شوند و به طور متناقضی احتمال دارد که آن را زودتر قطع کنند. در یک مطالعه همگروهی آینده نگر، زنانی که دارای ژنوتیپ ESR2 متفاوت بودند به طور قابل توجهی کمتر احساس گرگرفتگی ناشی از تاموکسیفن را داشتند. SNP ها در ESR1 و ESR2 ممکن است گرگرفتگی را پیش بینی کنند و باید بیشتر مورد بررسی قرار گیرند، با این حال، با توجه به نتایج غیرقطعی تا به امروز، برای تعیین احتمال اثربخشی دارو نباید از وجود یا عدم وجود گرگرفتگی استفاده شود.

یکی دیگر از اثرات سو شناخته شده تاموکسیفن افزایش خطر ترومبوآمبولیک است. ارزیابی ژن Factor V Leiden و FVL و ترومبوآمبولی در زنان مبتلا به سرطان پستان در مراحل اولیه با استفاده از داروی کمکی تاموکسیفن نشان داد که کسانی که لخته خون دارند تقریباً پنج برابر بیشتر از کسانی که لخته ندارند، دچار جهش FVL می شوند. هستند. این امر نویسندگان مطالعه را به این سوال سوق داد که آیا آزمایش مثبت جهش FVL باید قبل از تجویز

تاموکسیفن در متابولیسم های متوسط و متابولیزه های ضعیف می تواند غلظت اندوکسیفن سرم را افزایش دهد. اینکه آیا دوز افزایش یافته تاموکسیفن با نتایج بهبود یافته در متابولیسم های متوسط یا ضعیف ارتباط دارد، مشخص نیست. سایر مطالعات در حال انجام همچنین ارزیابی می کنند که آیا افزایش دوز تاموکسیفن در بیماران مبتلا به چندشکلی ژنتیکی CYP2D6 باعث افزایش غلظت اندوکسیفن در همان حد اکثر بیمارانی می شود که نوع وحشی CYP2D6 دارند یا خیر؟

بازدارنده های آروماتاز

برخلاف تاموکسیفن، سومین نسل آناستروژول، لتروزول و اگزامستان به شکل والد فعال در نظر گرفته می شوند و متابولیسم به عنوان وسیله ای برای غیرفعال شدن عمل می کند. این داروها با مهار آنزیم آروماتاز، که توسط ژن CYP19A1 رمزگذاری شده و مسئول تبدیل آندروژن به استروژن است، عمل می کنند. از آنجا که این منبع اصلی استروژن در زنان یائسه است، AI های نسل سوم 96-99٪ از فعالیت آنزیم *in vivo* aromatase را مهار می کنند، و در نتیجه غلظت استروژن درون زار را بسیار کمتر از میزان ناشی از یائسگی طبیعی کاهش می دهند. چندین آزمایش تصادفی بزرگ مقایسه AI ها با تاموکسیفن به عنوان درمان هورمونی کمکی بهبود قابل توجهی در بقای بدون بیماری و کاهش حوادث سرطان پستان را نشان داده است. AI ها در ارتباط با از دست دادن استخوان و عوارض جانبی اسکلتی عضلانی است، و فرض شده است که این اثرات مرتبط با AI ها ممکن است با تنوع دارویی مرتبط باشد و بهبود اثربخشی درمان را پیش بینی کند.

هدف اصلی دارویی مورد توجه در متابولیسم AI ها ژن CYP19A1 بوده است. در تعیین توالی CYP19A1 هشتاد و هشت پلی مورفیسم را در جمعیت ناهمگن متشکل از تعداد مساوی سفیدپوستان آمریکایی، آمریکایی های آفریقایی تبار، هانوی چینی تبار و مکزیکی آمریکایی نشان داده است، با تفاوت قابل توجهی در چندشکلی ها بین گروه های قومی، و مطالعات ژنومی نشان داد که برخی SNP ها با کاهش آروماتاز مرتبط هستند. فعالیت در مقایسه با آروماتاز نوع وحشی - سایپرز، باشگاه دانش مطالعاتی که تأثیر چندشکلی ژنتیکی CYP19A1 را در پاسخ به AI ارزیابی کرده اند نتایج متناقضی را به همراه

تاموکسیفن کمکی انجام شود، در صورتی که آزمایش مثبت باعث تجویز می شود.

تاموکسیفن با بهبود تراکم استخوان در زنان یائسه مرتبط است. نتایج اولیه هیچ ارتباطی بین SNP ها در ESR1، CYP2D6 یا ESR2 و تراکم استخوان ارائه نمی دهد. با این حال، مطالعه دیگری ارتباط بین SNP در ژن رمزگذار گیرنده استروئید منعقد 1- (SRC-1) را نشان می دهد، که فعالیت رونویسی ER را در استخوان افزایش می دهد و پاسخ تاموکسیفن را در استخوان تغییر می دهد، احتمالاً به دلیل اختلال در فسفوریلاسیون GSK3 سایت. سرانجام، اگرچه چندشکلی ESR با غلظت چربی در گردش همراه بوده است، اما هیچ شواهد قطعی مبنی بر تأثیر SNP ها در ESR1، CYP2D6 یا ESR2 بر تعدیل پروفایل لیپید مرتبط با تاموکسیفن وجود ندارد.

فارماکوژنتیک و نتایج مرتبط با تاموکسیفن: نتیجه گیری

اگرچه بیش از یک دهه است که تحقیقات در مورد تغییرات فارماکوژنتیکی در متابولیسم تاموکسیفن بر روی نتایج سرطان پستان در حال انجام است، اما شواهد موجود هنوز به ما اجازه نمی دهد که آزمایش معمول ژنوتیپ CYP2D6 را برای افرادی که درمان هورمونی کمکی را شروع می کنند، توصیه کنیم. و در حالی که اهداف ژنتیکی مورد نظر دیگری نیز وجود دارد، اما هنوز هیچ وریده ژنتیکی به اندازه کافی علاقه محققان را برنیا نگیخته است. با این وجود هنوز علاقه به فارماکوژنومیک ژن های مهم در متابولیسم تاموکسیفن زیاد است، و جمع آوری احتمالی DNA در آزمایش های آینده تاموکسیفن برای تعیین اینکه آیا یک آزمایش فارماکوژنتیک می تواند پیش بینی کند که چه کسی از درمان تاموکسیفن سود می برد یا آسیب می بیند، حیاتی است.

مطالعات آینده نگر ممکن است نتایج قطعی تری در مورد ارتباط بین CYP2D6، سایر ژن ها و نتایج مرتبط با تاموکسیفن ارائه دهد. همانطور که بحث کردیم، آزمایش های مداوم در تنظیمات متاستاتیک، نئوادجوانت و کمکی برای ارزیابی فعالیت CYP2D6 به صورت آینده نگر طراحی شده اند. مطالعات امکان افزایش دوز تاموکسیفن را که توسط ژنوتیپ CYP2D6 انجام می شود، نشان داده اند و نشان می دهد که افزایش دوز

لتروزول همراه بود.

تحقیقات بیشتر برای تعیین تأثیر تنوع دارویی در آروماتاز و سایر ژن های کاندیدا بر عوارض جانبی و نتایج سرطان پستان در زنان دریافت کننده هوش مصنوعی واضح است. ممکن است این باشد که بیمارانی که فعالیت آروماتاز کمتری دارند، از مزایای AI کاهش یافته و تنوع بین نژادی در پاسخ به AI می تواند تصمیمات درمانی را تحت تأثیر قرار دهد. در حال انجام آزمایشات بالینی، توضیح این پاسخ ها به روشی آینده نگر است.

درمان بیولوژیک هدفمند تراستوزوماب:

تراستوزوماب یک آنتی بادی مونوکلونال انسانی است که به طور خاص به گیرنده HER2 متصل می شود و تکثیر سلولی را که توسط بیان بیش از حد پروتئین HER2 تحریک می شود، سرکوب می کند.

ترکیبی از تراستوزوماب با شیمی درمانی منجر به کاهش قابل توجه بازگشت سرطان پستان و کاهش مرگ و میر در تومورهای ناشی از بیان بیش از حد یا تقویت شده HER2 مثبت می شود؛ در صورتی که در جایگاه کمکی قرار گیرد. اعتقاد بر این است که اثر تراستوزوماب، تا حد زیادی به دلیل درگیر شدن گیرنده های گامای Fc در سلولهای افکتور در ایمنی بدن است، که منجر به تخریب سلولهای توموری می شود، فرایندی که به عنوان سایتوتاکسیتی وابسته به آنتی بادی با واسطه سلول (ADCC) شناخته می شود.

علیرغم بهبود شدید نتایج با استفاده از تراستوزوماب، همه زنانی که تومور آنها HER2 مثبت است به طور مساوی از تراستوزوماب کمکی بهره مند نخواهند شد و بیماران متاستاتیک تحت درمان با تراستوزوماب سرانجام در طول درمان پیشرفت خواهند کرد.

با توجه به پاسخ های متغیر، خطرات قابل توجه در ارتباط با درمان (از جمله کاردیوتوکسیتی در 2 الی 7 درصد از بیماران)، و هزینه قابل توجهی که در بر دارد، شناسایی مارکرهای ژنتیکی پیش بینی کننده پاسخ تراستوزوماب بسیار مورد توجه است. مطالعات در مورد فارماکوژنومیک تراستوزوماب بیشتر بر روی پلی مورفیسم گیرنده های گاما Fc متمرکز شده است. در تجزیه و تحلیل 54 بیمار

داشته است. در شرایط متاستاتیک، یک مطالعه کوچک در مورد بیماران تحت درمان با لتروزول نشان داد که زمان پیشرفت در بیماران با یک نوع در یک منطقه ترجمه نشده از CYP19 به طور قابل توجهی بهبود یافته است، در مقایسه با ژن نوع وحشی (17.2، 6.4 month, P=0.02) تجزیه و تحلیل اخیر دیگری اشاره کرد که، در حالی که چند شکلی خاص به طور قابل توجهی با بهبود زمان درمان-عدم موفقیت در بیماران مبتلا به سرطان پستان متاستاتیک در AIs مرتبط بود، هیچ یک از این نتایج اهمیت پیش آگهی مستقل را در تجزیه و تحلیل چند متغیره سایر عوامل پیش بینی کننده حفظ نکردند. SNP ها همچنین پیش بینی می کنند که اثر لتروزول در تنظیمات جدید و کمکی بهبود می یابد. در یک سری کوچک از زنان یائسه که تحت درمان با AI کمکی قرار گرفتند، دو SNP محکم مرتبط با CYP19 به طور قابل توجهی با تغییر بیشتر در فعالیت آروماتاز به دنبال AI درمانی (P=0.038 for both SNPs) و سطح بالاتر استرادیول پلازما قبل و بعد از AI همراه بود. بر اساس این یافته ها، نویسندگان نتیجه گرفتند که این SNP ها نقش مهمی در تغییر در پاسخ به درمان AI دارند و حتی ممکن است در خطر ابتلا به سرطان پستان نقش داشته باشند. مطالعات دیگر SNP ها را که پاسخ ضعیف به لتروزول را پیش بینی می کنند، مانند پلی مورفیسم در منطقه 3-UTR از CYP19، شناسایی کرده اند.

علاوه بر تجزیه و تحلیل دارویی در مورد AIs به نتایج سرطان پستان، مطالعات روابط دارویی اثرات سو مرتبط با AI را بررسی کرده است. در یک ارزیابی مورد شاهدهی از بیماران ثبت نام شده در NCIC MA.27، یک آزمایش فاز III مقایسه آناستروزول با اگزامستان، موارد با مسمومیت اسکلتی عضلانی یا قطع درمان به دلیل سمیت ژنوتیپ شد و مطالعات انجمن ژنوم (GWAS) چهار SNP را در داخل شناسایی کرد ژن TCL1A مرتبط با عوارض جانبی اسکلتی عضلانی در زنان تحت درمان با AI بود. ارزیابی احتمالی COBRA از دلایل قطع درمان در زنان مبتلا به AI کمکی مثبت کننده گیرنده هورمون مثبت، SNP ها را در 24 ژن کاندید شده بررسی کرد و دریافت که دو نوع ژنتیکی ارثی در ESR1 و دیگری در CYP19A1 با افزایش خطر قطع AI همراه است. درمان به دلیل سمیت، و یک وریده در NCOR1 (سرکوبگر ER) با کاهش خطر قطع

علیه این داده ها در حوزه سرطان پستان ارائه داد و این داده در سال 2011 رسماً از لیست مصارف مصوب خارج شد. مطالعات دیگری برای تعیین نقش این عامل در درمان کمکی سرطان پستان ادامه دارد.

در یک تجزیه و تحلیل گذشته نگر داده های E2100 ، محققان نمونه های بایگانی شده و قابل دسترسی تومور را برای SNP های موجود در ژن های رمزگذار گیرنده های VEGF و VEGF ارزیابی کردند و ژنوتیپ های پلی مورفیک مرتبط با بقای کلی را در رویکرد استفاده از بواسیزوماب یافتند اما در رویکرد کنترلی این ارتباط یافت نشد. بدون در نظر گرفتن رویکرد درمان، در آلل های مختلف ، تفاوت قابل توجهی در میزان پاسخ یا میزان بقای بدون پیشروندگی وجود ندارد . اما برخی از ژنوتیپ ها در مقایسه با ژنوتیپ های جایگزین با احتمال کمتری به فشار خون درجه 3 یا 4 مبتلا می شوند. اخیراً یک آنالیز آینده نگر نقش پلی مورفیسم های VEGF-A را در زنان مبتلا به سرطان پستان به صورت موضعی بازگشت کننده یا متاستاتیک که تحت درمان اولیه حاوی بواسیزوماب قرار دارند ، ارزیابی کرد.

اگرچه هیچ یک از چندشکلی ها به طور قابل توجهی به پاسخ بالینی مرتبط نبودند ، اما برخی از انواع آللی در مقایسه با به دیگران تمایل واضحی به یک پیشرفت کوتاه مدت را نشان دادند. مطمئناً این مشاهدات محدود هستند چرا که بواسیزوماب برای درمان سرطان پستان مورد تایید FDA نیست. با این حال ، مشخص کردن آنکه کدام بیماران ممکن است بیشتر از درمان بواسیزوماب بهره مند شود و مسمومیت کمتری داشته باشد ، می تواند این دارو را برای درمان سرطان پستان در آینده جذاب تر کند.

شیمی درمانی سیتوتوکسیک

کاملاً مشهود است که اکثر بیماران دارای شاخص درمانی محدود نسبت به داروهای سیتوتوکسیک هستند و ممکن است در برابر تجویز دوزهای مساوی واکنش های متفاوتی نشان دهند. همانند استفاده از عوامل هورمونی و سایر روشهای درمانی هدفمند ، نه تنها ویژگیهای بالینی و هیستوپاتولوژیک بلکه فارماکوتیک نیز ممکن است تا حدی تفاوتهای فردی را در ایمنی و کارایی عوامل سیتوتوکسیک توضیح دهد.

مبتلا به سرطان پستان متاستاتیک که تحت درمان با تراستوزوماب بودند ، محققان گزارش کردند که ژنوتیپ $Fc\ gamma\ RIIIa-158\ V / V$ با میزان پاسخ عینی و بقای بدون پیشرفت ارتباط معنی داری داشت و احتمالاً با مقادیر بیشتر سایتوتوکسیتی به واسطه تراستوزوماب در ارتباط است. به طور مشابه ، در یک مطالعه تک قسمتی بر روی تراستوزوماب در بیماران مبتلا به سرطان پستان متاستاتیک، ژنوتیپ $Fc\ gamma\ RIIIa-158V / V$ با پاسخ و بقای بدون پیشرفت به صورت چشمگیری ارتباط داشت. با این حال ، مطالعات دیگر این یافته ها را تأیید نمی کنند.

در بزرگترین آزمایشی که تاکنون در مورد پلی مورفیسم گیرنده های گاما $Fc\ IIa$ و $IIIa$ انجام شده ، محققان نمونه هایی از 1118 بیمار ثبت شده در آزمایش BCIRG006 را بررسی کرده و چندین پلی مورفیسم گیرنده گاما Fc را مورد تجزیه و تحلیل قرار دادند ، و در بیماران تحت درمان با تراستوزوماب هیچ ارتباط معنی داری بین SNP های مختلف و بقای عاری از بیماری ، وجود نداشت . متأسفانه ، این نتایج متناقض مانع استفاده از آزمایشات جهت شناسایی این SNP ها برای پیش بینی پاسخ تراستوزوماب شده است و مطالعات بیشتر در مورد فاکتور های اساسی متنوع دخیل در پاسخ تراستوزوماب ضروری می باشد.

بواسیزوماب

Bevacizumab یک آنتی بادی مونوکلونال انسانی است که علیه فاکتور رشد A اندوتلیال عروقی (VEGF-A) هدف قرار گرفته است ، که رگ زایی را تحریک می کند و بنابراین می تواند رشد تومور را تقویت کند. داستان بواسیزوماب در سرطان پستان به عنوان اولین داروی ضد رگ زایی با هدف مولکولی بسیار پویا بوده است.

بواسیزوماب در ابتدا برای سرطان پستان متاستاتیک در سال 2008 و پس از آزمایش فاز III درون گروهی E2100 مورد مقایسه با پاکلیتاکسل هفتگی به تنهایی و با پاکلیتاکسل به علاوه بواسیزوماب قرار گرفته و به عنوان خط اول درمان سرطان پستان متاستاتیک انجام می شود. این تأیید منوط به جمع آوری اطلاعات بیشتر بود. هنگامی که داده ها نتوانستند سود قابل توجهی را در سال 2010 نشان دهند ، هیئت مشاوره FDA توصیه ای

آنتی متابولیت ها

کپسیتابین یک پیش داروی خوراکی تجویز شده با ترکیبات 5-fluorouracil 5-FU آنالوگ پیریمیدین است که به طور مکرر در درمان سرطان پستان متاستاتیک استفاده می شود.

کپسیتابین به صورت آنزیمی به 5-FU تبدیل می شود و سنتز DNA را در تومورها مهار کرده ، در نتیجه رشد را کند می کند. دی هیدروپیریمیدین دهیدروژناز (DPD) ، آنزیمی که توسط DPYD رمزگذاری شده است ، مرحله محدود کننده سرعت در کاتابولیسم پیریمیدین است و بیش از 80٪ دوزهای استاندارد 5-FU و پیش داروی خوراکی 5-FU کپسیتابین را غیرفعال می کند. بیش از 5٪ از جمعیت فاقد آنزیم DPD هستند و این امر با تجمع و سمیت بیش از حد دارو همراه است. علاوه بر این ، حدود 3 تا 5 درصد از جمعیت دارای اختلافات توالی در DPYD هستند ، و این اختلاف فارماکوژنتیک ممکن است با سمیت 5-FU مرتبط باشد. انواع مختلف DPYD ، از جمله تغییرات شناخته شده نامشابه و انواع سایت های اتصال در مناطق کد کننده ژن ، و تغییرات جدید بیشتر در مناطق غیر رمزگذار شناسایی شده ، و ارتباط آنها با سمیت 5-FU در مطالعات متعدد تکرار شده است. پروفایل متابولیکی در آینده بیماران و غربالگری ژنتیکی DPYD جامع برای درک بیشتر چگونگی ایجاد خطر سمیت توسط انواع DPYD، ارائه شده است.

علاوه بر DPYD ، تغییرات ژن های رمزگذار تیمیدیلات سنتاز (TS) و متیلن ترا هیدروفولات ردوکتاز (MTHFR) ممکن است بر نتایج درمان با کپسیتابین و همچنین سمیت تأثیر بگذارد. در یک مطالعه آزمایشی آینده نگر بر روی بیماران مبتلا به سرطان پستان ، افزایش سمیت و مدت زمان پاسخ در بیماران هموزیگوت برای یک آلل نوع TS به طور قابل توجهی کوتاه شده است.

مشابه کپسیتابین ، جم سیتابین یک آنالوگ نوکلئوزید است که از همانند سازی DNA جلوگیری می کند و بنابراین آپوپتوز سلولهای تومور را القا می کند. جم سیتابین در درمان سرطان پستان متاستاتیک به تنهایی یا در ترکیب با سایر عوامل تأیید شده است. در بیماران مبتلا به سرطان پستان پیشرفته تحت درمان با gemcitabine ، میزان سمیت خون ، نوع پاسخ تومور و زنده ماندن ممکن است تحت تأثیر وجود آنزیم های مختلف باشد.

در یک مطالعه که SNP ها را در ژن های رمزگذار دئوکسی تیدین کیناز (dCK) ، دئوکسی تیدین مونو فسفات دی آمیناز (DCTD) و پلی پتید ریبونوکلئوتید ردوکتاز M1 RRM1 مورد تجزیه و تحلیل قرار داد ، محققان نشان دادند که هاپلوتیپ ردوکتاز ریبونوکلئوتید با تناوب کمتری از سمیت ناشی از شیمی درمانی همراه است .

ریبونوکلئوتید ردوکتاز نوع RRM1 با پاسخ به gemcitabine در چندین بیماری مرتبط بوده است و مطالعات برای یافتن کاربردهای مفید آن از جمله قابلیت پیش بینی امراض ادامه دارد.

آنتی میکروتوبول ها

تاکسان های پاکلیتاکسل و دوکتاکسل از موثرترین عوامل شیمی درمانی در برابر سرطان پستان هستند و در هر دو حالت متاستاتیک و کمکی نمایان می شوند. تاکسان ها باعث اختلال در دی پلیمر شدن میکروتوبول ها و تشکیل دوک تقسیم در هنگام تکثیر سلول شده و در نتیجه، باعث مرگ سلول می شوند. پاکلیتاکسل و دوکتاکسل هر دو توسط CYP3A4 در کبد هیدروکسیله می شوند. پاکلیتاکسل توسط CYP2C8 متابولیسم بیشتری پیدا می کند ، و دوکتاکسل با CYP3A5 متابولیسم بیشتری پیدا می کند. حمل و نقل تاکسان ها درون غشای سلولی از طریق حمل و نقل نفوذ SLC01B3 و انتقال دهنده های انتشار ABCB1 ، ABCC1 ، ABCC2 و ABCG2 انجام می شود. اضافه کردن تاکسان ها به محیط کمکی سیستم استاندارد مبتنی بر آنتراسایکلین ، آنها منجر به کاهش قابل توجهی در خطر عود سرطان ، مرگ و میر ناشی از سرطان پستان و مرگ و میر کلی می شوند.

CYP2C8 ، یکی از ژنهای اصلی درگیر در متابولیسم پاکلیتاکسل ، یک ژن پلی مورفیک با چندین ژنوتیپ متنوع است که تأثیرگذاری آن بر میزان پاکسازی پاکلیتاکس نشان داده شده است.

محققان با آینده نگری داده هایی را جمع آوری کرده اند که برای بیماران مبتلا به سرطان پستان تحت درمان با رژیم های حاوی پاکلیتاکسل در شرایط جدید مفید است و همچنین داده هایی در زمینه ی پاسخ درمانی مرتبط که معیارهای ارزیابی پاسخ در تومورهای جامد (RECIST) می باشند، با چندین ژنوتیپ و هاپلوتیپ های درگیر در متابولیسم پاکلیتاکسل جمع آوری کرده اند. بیماران

آنتراسایکلین ها

چندین سال است که داروهای آنتراسایکلین دوکسو ریبوسین و اپی ریبوسین در درمان سرطان پستان مورد استفاده قرار می گیرند.

این گروه از داروها توپوایزومراز II را مهار می کنند و در نتیجه باعث آپوتوز سلول ها می شوند.

تغییرات فارماکوژنتیکی در ژن های کد کننده آنزیم های متابولیزه کننده آنتراسایکلین ، ناقلین دارو و آنزیم های موثر بر استرس اکسیداتیو و آپوتوز مشاهده شده است. تقریباً 50٪ دوکسوروبیسین تزریق شده در فرم دست نخورده آن از بین می رود.

متابولیسم باقیمانده دوکسوروبیسین پیچیده است و شامل انواع مختلفی از آنزیم ها ، آلدوکتورودوکتاز (AKR1A1) ، کریونیل ردوکتازها CBR1 و CBR3 ، NADH ، دهیدروژناز (NQO1) و سنتازهای اکسید نیتریک (NOS1 ، NOS2 و NOS3) می باشد. نشان داده شده است که از بین ژنهای کد کننده آنزیمهای مرتبط با متابولیسم دوکسوروبیسین ، انواع ردوکتازهای کریونیل (CBR1 و CBR3) با فارماکوژنتیک دوکسوروبیسین و نتایج بالینی در بازماندگان سرطان کودکان ارتباط دارد ، اما CMF (سیکلوفسفامید ، متوترکسات و 5-FU) یا CAF (سیکلوفسفامید ، دوکسوروبیسین و 5-FU) با یا بدون تاموکسیفن در SWOG 8897 ، هیچ ارتباطی با بقای بدون بیماری و یا سمیت وجود ندارد.

در مطالعه بیماران مبتلا به سرطان پستان در جنوب شرقی آسیا که تحت درمان با دوکسوروبیسین بودند ، نوع CBR3 11A با کاهش تومور بیشتر و نوتروپنی قابل توجه تری همراه بود.

اگرچه داده های مربوط به واریان های ژنتیکی درگیر در متابولیسم دوکسوروبیسین با یکدیگر متناقض هستند ، اما دو ژن اصلی برای ناقلین غشای سلولی کدگذاری می کنند ، ABCB1 و SLC22116 ، که ممکن است خواص فارماکوژنتیکی داشته باشد. ABCB1MDR1 ، P-glycoprotein ، یک انتقال دهنده دارو است که به عنوان عامل انتشار یافتن داروها از سلول های بدخیم شناخته شده و منجر به مقاومت در برابر عوامل شیمیایی متعدد می شود.

در مطالعه ای که بر روی 68 زن مبتلا به سرطان پستان به صورت موضعی پیشرفته انجام شد ، بین احتمال

دارای آلل واریانت 3 * CYP2C8 با احتمال بیشتری به درمان با پاکتیلاکسل جدید پاسخ بالینی کامل می دهند، اما همچنین میزان نوروٹوکسیتی شدید محیطی نیز در آنها افزایش می یابد. همانند بسیاری از مطالعات فارماکوژنتیکی، نتایج متناقضی به دست آمده است.

تجزیه و تحلیل دیگری از بیماران مبتلا به سرطان پستان که پاکتیلاکسل دریافت می کردند ، هیچ ارتباطی بین ژنوتیپ های ABCB1 ، ABCG2 ، CYP1B1 ، CYP3A4 ، CYP3A5 ، و CYP2C8 و پاسخ به دارو پیدا نکرد ، اما در بیماران هموزیگوت دارای آلل متفاوت 3 * CYP1B1 ، بقای بدون پیشرفت به طور قابل توجهی طولانی تر بود ، اگرچه این یافته مستقل از پاکسازی پاکتیلاکسل بود.

چندین مطالعه دیگر سعی در بررسی تأثیر ژن های حمل کننده دارو بر فارماکوژنتیک تاکسان ها داشته است ، اما نتایج متناقضی را نشان می دهند. در بیمارانی که با سرطان متاستاتیک پستان تحت درمان با پاکتیلاکسل قرار گرفتند ، دو اسنیپ ABCB1 با اثربخشی و مقاومت به پاکتیلاکسل در ارتباط بودند. SLCO1B3 به عنوان کارآمدترین انتقال دهنده نفوذی برای دوکتاکسل و همچنین تنظیم کننده کلیدی برای جذب کبدی پاکتیلاکسل شناخته شده است. در یک مطالعه کوچک ، محققان نشان دادند که نوع متفاوتی از SLCO1B3 به طور قابل توجهی با خطر لوکوپنی و نوتروپنی ناشی از دوکتاکسل ارتباط دارد. اما برخی دیگر هیچ ارتباطی بین ژنوتیپ های ناقل غشا و پاکسازی دوکتاکسل پیدا نکرده اند.

یکی دیگر از عوارض شایع درمان با تاکسان ، نوروپاتی محیطی ناشی از شیمی درمانی (CIPN) است که اغلب می تواند کاملاً ناتوان کننده و حتی محدود کننده دوز باشد.

علاقه زیادی به تعیین فاکتورهای ژنتیکی که ممکن است با نوروٹوکسیتی تاکسان همراه باشد وجود داشته است ، زیرا پیش بینی اینکه این رخداد در کدام بیماران اتفاق بیفتد، دشوار بوده است. در تجزیه و تحلیل بیماران ثبت شده در SWOG 0221 ، آزمایش های سیکلوفسفامید ، دوکسوروبیسین و پاکتیلاکسل ، بیماران دارای هاپلوتیپ در FANCD2 ، ژن خانوادگی کم خونی فانکونی / BCRA ، تقریباً دو برابر خطر CIPN داشتند ، که نشان دهنده وجود یک ارتباط ژنتیکی است.

بالینی شده است. پلی مورفیسم ژن مایلوپراکسیداز (MPO) مرتبط با افزایش فعالیت اکسیداتیو با بقای بهتر در مراحل اولیه بیماران مبتلا به سرطان پستان که تحت درمان با آنتراسایکلین ها بودند، همراه بوده است. علاوه بر MPO، پلی مورفیسم سوپراکسید منیزیم دیسموتاز (SOD2) با میزان کمتر نوتروپنی القا شده توسط آنتراسایکلین مرتبط بوده است و همچنین با بقای عاری از بیماری درجه دوم ارتباط دارد.

انواع نیتریک اکسید سنتاز (NOS3) با افزایش خطر پیشرفت سرطان پستان در ارتباط است. با توجه به پروفایل توکسیتی آنتراسایکلین ها، شناسایی مارکرهایی که می توانند پاسخ بهتر به درمان را پیش بینی کنند در اولویت باقی مانده و تحقیقات آینده نگر در مورد فارماکوژنتیک ژن های آنتراسایکلین ها ادامه دارد.

پاسخ بالینی کامل به شیمی درمانی neoadjuvant و پلی مورفیسم ABCB1 C3534T ارتباط معناداری وجود داشت. در بیماران مبتلا به سرطان پستان که تحت درمان با دوکسوروبیسین و سیکلوفسفامید قرار گرفتند، پلی مورفیسم SLC22A16 با تأخیر دوز در ارتباط بود اما با نجات یافتن و زنده ماندن ارتباطی نداشت. آلل های مختلف ABCB1 با کوتاه تر شدن زمان پیشرفت و بقای کلی در ارتباط بودند.

در مقابل دوکسوروبیسین، متابولیسم اپی روییسین شامل ترکیب با اسید گلوکورونیک توسط گلوکورونوزیل ترانسفراز UGT2B7 است. در تجزیه و تحلیل بیماران که اپی روییسین کمکی را برای سرطان پستان دریافت کرده اند، پلی مورفیسم UGT2B7-His268T با افزایش خطر عود سرطان پستان در ارتباط بود. اعتقاد بر این است که سمیت سلولی هر دو اپیروویسین و دوکسوروبیسین تحت تأثیر استرس اکسیداتیو است، که منجر به ارزیابی ژن های آنتی اکسیدان و پرو اکسیدان و ارتباط آنها با نتایج



پاکسازی سیکلوفسفامید همچنین ممکن است تحت کنترل ژنتیکی متغیر باشد که می تواند برای بیماران مبتلا به سرطان پستان پیامدهای فارماکوژنتیکی داشته باشد. آنزیم ALDH1A1 در سم زدایی متابولیت های سیتوتوکسیک سیکلوفسفامید نقش دارد ، و همچنین با زیرگونه سرطان پستان در ارتباط است که پیش بینی ضعیف تری را به همراه دارد. علاوه بر این ، بیان ALDH1A1 با نتایج ضعیف تری در بیماران مبتلا به سرطان پستان که تحت شیمی درمانی neoadjuvant مبتنی بر سیکلوفسفامید هستند ، ارتباط دارد. با توجه به فراوانی استفاده از سیکلوفسفامید در سیستم های کمکی و نئوآدوانت سرطان پستان ، مشخص کردن این که چه بیمارانی بیشترین سود را خواهند داشت و چه کسی در معرض خطر بیشتر عوارض جانبی است ، به وضوح یکی از اهداف تحقیقات آینده است.

بررسی در حال انجام و متغیرهای مغشوش با وجود مطالعات متناقض متعدد و عدم نتیجه گیری قطعی در حوزه فارماکوژنومیک درمان سرطان پستان ، علاقه به تقویت دانش پایه ی تغییرات ژنتیکی که بر متابولیسم دارو تأثیر می گذارند ، همچنان زیاد است. از آنجا که اطلاعات بیشتری در مورد نتایج طولانی مدت بیمار به دست می آوریم ، طبیعی است که در مورد تنوعی که بین بیماران تحت درمان با دوزهای مشابه داروهای مشابه رخ می دهد ، تحقیق کنیم. در همین راستا ، توکسیتی های متغیر می توانند قابل توجه باشند و عواقب گسترده ای بر کیفیت زندگی و عملکرد بیمار پس از درمان داشته باشند. وعده شناسایی آنکه کدام بیماران به احتمال زیاد از کدام روش های درمانی بیشتر بهره مند می شوند و کسانی که عوارض جانبی قابل توجهی را تجربه خواهند کرد ، همچنان یک احتمال جالب و مهیج است و به ما امکان می دهد زمانی را تصور کنیم که درمان سرطان نه تنها براساس ویژگی های تومور ، بلکه بر اساس فاکتورهای میزبانی بیمار به خصوص ، امکان پذیر است. همانطور که در داستان تاموکسیفن و CYP2D6 ، تمرکز زیادی بر شناسایی یک آزمایش واحد گذاشته شده است که می تواند بیمارانی که با احتمال کمتری از درمان بهره مند می شوند ، یا مانند 5-fluorouracil و DPYD ، با احتمال بیشتری مسمومیت را تجربه می کنند را پیش

سیکلوفسفامید

سیکلوفسفامید یک ستون فقرات در درمان سرطان پستان ، در اکثر سیستم های شیمی درمانی سرطان پستان گنجانده شده است. مانند تاموکسیفن سیکلوفسفامید یک پیش دارو است که تحت دو مرحله متابولیسم کبدی قرار می گیرد ، با متابولیسم اولیه به 4-هیدروکسی-سیکلوفسفامید تبدیل شده که در درجه اول با واسطه CYP2B6 ، CYP3A4 و CYP2C9 انجام می شود. متابولیت اصلی فعال آلدوفسفامید است که سپس توسط آلدید دهیدروژناز ALDH1A1 سم زدایی می شود.

بسیاری از متابولیت های سیکلوفسفامید دیگر را می توان با اتصال غیرقابل برگشت با گلوپتایون غیرفعال کرد ، فرایندی که توسط گلوپتایون S ترانسفرازهای GST A1 و P1 کاتالیز می شود. تنوع قابل توجهی در غلظت های متابولیت های سیکلوفسفامید در پلاسما بین بیماران وجود دارد ، که نشان می دهد ممکن است تنوع ژنتیکی در تعیین متابولیسم سیکلوفسفامید نقش داشته باشد. بررسی واریان های ژنتیکی در هر دو مرحله از مسیرهای متابولیکی سیکلوفسفامید نتایج متغیری را به همراه داشته است. برخی از مطالعات ارتباط بین ژنوتیپ های خاص CYP2B6 و کاهش زمان پیشرفت یا بقای کلی را نشان داده است ، زیرا خطر ابتلا به تاخیر در دوز و مسمومیت های مورد انتظار را افزایش می دهد. با این حال ، این نتایج در مطالعات دیگر ، مانند SWOG 8897 ، که هیچ ارتباطی بین ژنوتیپ های CYP2B6 و بقای بدون بیماری یا میزان نوتروپنی پیدا نکرد ، مشاهده نشده است. بیشتر غیرفعال شدن سیکلوفسفامید از طریق GSTP1 رخ می دهد که فراوانترین GST در بافت پستان انسان است. بیان GSTP1 در سلولهای توموری با مقاومت در برابر شیمی درمانی ارتباط دارد.

در یک مطالعه از بیماران مبتلا به سرطان پستان ER منفی که تحت درمان با سیکلوفسفامید بودند ، بیان GSTP1 پیش بینی پاسخ کامل پاتولوژیکی درجه دوم بود. با این حال ، این ارتباط در مطالعات دیگر نشان داده نشده است. به عنوان مثال ، در SWOG 8897 ، اگرچه یک نوع GSTP1 با کاهش خطر مسمومیت خون شناختی همراه بود ، ارتباطی بین ژنوتیپ GSTP1 و بقای عاری از بیماری مشخص نشد.

است، ارتباط CYP2D6 ادامه ندارد. محققان در ارزیابی مجددی که از آنالیز انجام شده در سال 2008 از 282 بیمار ژاپنی مبتلا به سرطان پستان که از مونوتراپی تاموکسیفن استفاده می کردند، 167 زن را که تحت درمان ترکیبی تاموکسیفن قرار گرفتند مورد بررسی قرار دادند تا اثرات درمان ترکیبی بر ارتباط ژنوتیپی را ارزیابی کنند. آنها هیچ ارتباط معنی داری بین ژنوتیپ CYP2D6 و بقای بدون بازگشت بیماری گزارش نکردند ($P = 44/0$). در تجزیه و تحلیل های زیرگروه، ارتباط مثبت بین ژنوتیپ CYP2D6 و نتیجه بالینی تنها زمانی مشاهده شد که تاموکسیفن به عنوان مونوتراپی تجویز شده بود، و آنها را به این نتیجه رساند که درمان ترکیبی ممکن است برخی از اختلاف نتایج کلی در CYP2D6 را توضیح دهد.

در ارزیابی فارماکوژنومیکی که در حوزه شیمی درمانی سیتوتوکسیک برای این مقاله انجام شد، ما عمدتاً مطالعاتی را ارزیابی کرده ایم که درمان تک عاملی را برای سرطان پستان ارزیابی می کنند، زیرا مطالعات اندکی ژن های کاندید را در میان بیماران تحت درمان ترکیبی ارزیابی کرده اند. نشان داده شده است که اهداف فارماکوژنتیکی سودمند در برخی از سیستم های ترکیبی از اهمیت برخوردارند. به عنوان مثال، آلل های مختلف در ژن های SLC22A16، ABCB1 و CYP2B6 با پاسخ به ترکیب دوکسوروبیسین و سیکلوفسفامید در درمان

بینی کند. فرضیه هایی برای توضیح نتایج متناقض در بسیاری از مطالعات ذکر شده در بالا شامل مرحله متغیر بیماری، بیولوژی تومور، قدرت آماری، روش ارزیابی ژنوتیپ و دوزها و ترکیبات مختلف داروها است. این منابع ناهمگنی در میان مطالعات فارماکوژنومیک سرطان پستان، اغلب تجزیه و تحلیل چند متغیره را منع کرده و متغیرهای مغشوشی را ارائه می دهند که می تواند مقایسه نتایج را به چالش بکشد.

نقش درمان ترکیبی به عنوان منبع ناهمگنی در میان مطالعات فارماکوژنتیک سرطان پستان به عنوان سوالی جالب باقی مانده است. بسیاری از مطالعات تنوع ژنتیکی را در بیماران که تحت درمان با چند حالت قرار دارند ارزیابی کردند. از آنجا که بسیاری از آنزیم های کلیدی در متابولیسم داروهای متعدد نقش دارند، درجه آنکه کدام حالت درمان ممکن است اهمیت مطالعات فارماکوژنتیک را تغییر دهد هنوز نامشخص است. در ارزیابی داستان تاموکسیفن و CYP2D6، برخی اظهار داشتند که وقتی تاموکسیفن به عنوان مونوتراپی تجویز می شود، ارتباط بین ژنوتیپ ژرمینال CYP2D6 و روند نتیجه بیماری به سمت مفهوم یابی متمایل می شود (خصوصاً در مطالعاتی که از DNA تومور استفاده نمی کنند)، اما این برای مطالعاتی که در آن تاموکسیفن به عنوان بخشی از شیمی درمانی ترکیبی داده شده



سختی قابل آنالیز است و قابل تکرار نیست. همانطور که بحث شد، بسیاری از مطالعات مداوم برای جمع آوری اطلاعات آینده نگر، سعی در اصلاح این مسئله دارند تا بتوانند نتایج اولیه فارماکوژنتیک را ارزیابی کنند. توالی یابی DNA که فناوری در حال توسعه ای می باشد در آینده امکان تعیین ارتباط میان فارماکوژنتیک و درمان های سرطان سینه را می دهد. فناوری های توالی یابی با توان بالا که امکان تولید مقادیر زیادی از داده های توالی را با هزینه بسیار کاهش یافته فراهم می کنند و اینگونه میتوانند در مطالعات آینده کمک کننده باشند. حتی یک غربالگری تشخیصی قبل از درمان در آینده نزدیک امکان پذیر است.

از آنجایی که فناوری های جدید طی دهه گذشته تحقیقات خود را از فارماکوژنتیک ژن کاندیدا به فارماکوژنتیک مبتنی بر فنوتیپ تغییر دادند، PharmGKB تمرکز خود را به جای قرار دادن داده های ژنوتیپ و فنوتیپ اولیه بر روی دانش پایه متمرکز کرده است، و اکنون روابط پیچیده تری بین ژن ها، سویه ها، داروها، بیماری ها و مسیرها را شناسایی می کند. در ادامه، چالش امروزی ارائه ابزارها و دانش برای برنامه ریزی و تفسیر مطالعات فارماکوژنومیک در کل ژنوم، پیش بینی روابط بین ژن و دارو و پشتیبانی از به اشتراک گذاری داده ها در میان انجمن های بررسی کاربردهای بالینی فارماکوژنومیک است.

تعیین توالی کل ژنوم چیزی است که باعث ایجاد علاقه زیادی در تعیین ارتباطات سودمند فارماکوژنتیکی شده است. چندین GWAS بر اساس آزمایشات بالینی آینده نگر گروهی در حال جستجو برای یافتن مارکرهای ژنتیکی پیش بینی کننده چگونگی پاسخ و همچنین ایجاد سمیت در بیماران مبتلا به سرطان پستان است. مزیت GWAS نسبت به رویکرد ژن کاندیدا این است که برای بررسی آلل های مورد نیاز به داشتن دانش قبلی از مناطق ژنومی نیاز ندارد. علاوه بر GWAS، الگوریتم های خاصی ممکن است برای پیش بینی حساسیت دارو طراحی شده باشد. در واقع، محققان در مورد استفاده از الگوریتمی به نام جنگل های تصادفی گزارش دادند. جنگل های تصادفی یک الگوریتم ماشین لرنینگ است که از رویکردی گروهی بر اساس طبقه بندی و سیر بازگشتی درختان برای پیش بینی حساسیت چند دارو در سرطان روده بزرگ استفاده می کند. همچنین در سرطان

سرطان پستان همراه بودند. در مطالعه ای که ارتباط 26 جمسیتابین و پلی مورفیسم ترمیم DNA مبتنی بر پلاتین را در بیماران مبتلا به سرطان پستان که تحت درمان با ژمسیتابین / کاربوپلاتین بودند مورد بررسی قرارداد همه بیمارانی که دارای هر یک از ژنوتیپ ها بودند، نوتروپنی درجه 3/4 را بروز دادند. یک گروه اخیراً گزارش داده است که هنگام تجزیه و تحلیل در بیماران مبتلا به سرطان پستان متاستاتیک که از دو ترکیب ترکیبی دوتاکسل و کپسیتابین استفاده می شود، تنها یک SNP در CYP1A1 با بقای بدون پیشرفت ارتباط معنا داری دارد (0/0003/P =). از آنجا که متابولیسم و پاکسازی دارو می تواند تحت تأثیر تجویز همزمان داروهای شیمیایی قرار گیرد، فهمیدن اینکه چگونه این امر می تواند بر ارزیابی نتایج فارماکوژنومیک در سیستم های ترکیبی تأثیر بگذارد، آسان است. همچنین دشوار است که از چگونگی تفسیر داده های فارماکوژنومیکی به دست آمده از مطالعات تک عاملی مطلع شویم و آن را به حوزه شیمی درمانی ترکیبی، که معمولاً نحوه ی عملی تجویز داروهاست، ترجمه کنیم. در تلاش برای رویارویی با این واریانت مغشوش کننده، در مطالعه ای بر روی بیماران مبتلا به سرطان خون حاد لنفوبلاستیک، اندوفنوتیپ پاکسازی دارو مورد ارزیابی قرار گرفت، که احتمالاً کمتر از برخی دیگر از فنوتیپ ها تحت تأثیر داروهای همزمان قرار می گیرد. بنابراین آنها قادر به آنالیز فارماکوژنومیکی در سه سیستم دوز مختلف بودند که شامل ترکیبات متفاوت دارویی بود. تحقیقات مداوم مانند این تحقیق ممکن است به کاهش و به حداقل رساندن اهمیت متغیر های مغشوش مانند درمان های ترکیبی در مطالعات فارماکوژنومیک کمک کنند و امکان مقایسه بین جمعیت های ناهمگن مورد مطالعه را فراهم آورند.

یکی دیگر از متغیرهای مهم در میان مطالعات فارماکوژنومیک این است که به طور کلی تا به امروز داده های آینده نگر در این زمینه که با کیفیت بالا جمع آوری شده باشند دچار کمبود است. اگرچه تعداد زیادی از مطالعات شامل جمع آوری اطلاعات احتمالی و آینده نگر بوده است، اما بیشتر آنها شامل تجزیه و تحلیل گذشته نگر نمونه های تومورهای پیشین بودند و برای ارزیابی فارماکوژنتیک طراحی نشده بودند. تجزیه و تحلیل ژنتیکی تومور از طریق داده های میکرو آری به



از نگرارش این گزارش می گذرد ، چنین اتفاقی رخ نداده است ، اما امکان این طبقه بندی وجود دارد و باید از آن به شدت اجتناب شود.

نگرانی ها در مورد حریم خصوصی نیز با آزمایش ژنتیک در درجه اول اهمیت قرار دارد.

ایالات متحده اخیراً دستورالعملهای فدرال را در مورد منع اعمال تبعیض بیمه ها بر اساس دانش بدست آمده از آزمایش ژنتیک اجرا کرده است. به خصوص در رابطه با تحقیقات فارماکوژنتیک ، آنچه در DNA بیمار اتفاق می افتد و اینکه چگونه داده های فارماکوژنتیک از اطلاعات بیمار قابل شناسایی نیستند ، در حفظ حریم خصوصی بیمار مهم است.

روشهای رضایت آگاهانه مربوط به آزمایشهای فارماکوژنتیک فعلی کافی نبوده است. از آنجا که اکثر آزمایشات فارماکوژنتیک درمانی نیستند ، منافع بیمار در زمان انجام آزمایشات بسیار ناچیز است ، اگرچه سود نهانی برای درک آینده نسبت به حساسیت و یا سمیت دارویی بسیار زیاد است.

توصیه ما این است که افرادی که در آزمایش های تصادفی آینده نگرایی ثبت نام کرده اند که در حال بررسی رویکردهای جدید برای درمان سرطان هستند ، برای جمع آوری DNA و تجزیه و تحلیل آنها مطابق با قانون

روده بزرگ ، یک مطالعه از کشور کره یک روش 3 مرحله ای جدید برای غربالگری ژنوم ارائه داد که ارتباط بالینی و تایید بیولوژیکی را برای شناسایی مارکرهای SNP در مورد حساسیت شیمیایی به cetuximab پیشنهاد کرد. صرف نظر از روش ، برای پاسخ به فرضیه های ابتدایی باید از آمار دقیق استفاده شود.

ملاحظات اخلاقی

دسترسی روزافزون به اطلاعات ژنتیکی به همایش های متعددی منجر شده است که به طور خاص برای پرداختن به ملاحظات اخلاقی طراحی شده اند. در یک بررسی که در سال 2005 در شورای علوم اخلاقی زیست نوفیلد انجام شد ، کارشناسان چندین نگرانی در مورد رضایت آگاهانه در آزمایشات فارماکوژنتیک را به صورت برجسته مطرح کردند. در میان نگرانی های مهم ذکر شده ، یکی از پیامدهای اجتماعی و اقتصادی بود ، به این مسئله اشاره کرد که طبقه بندی جمعیت به زیر گروه های ژنتیکی ممکن است به این معنی باشد که هزینه های تولید داروهای جدید برای جمعیت های کوچک می تواند برای شرکت های دارویی بسیار گران باشد ، در نتیجه ممکن است درمان برای گروه های خاصی که کم بضاعت اند قابل اجرا نباشد. اگرچه طی هفت سالی که

اطلاعات ژنتیکی بدون تبعیض (GINA) عمل کنند.

نتیجه

در سه دهه گذشته، پیشرفت چشمگیری در درمان سرطان پستان با توسعه روشهای درمانی هدفمندتر از جمله درمانهای هورمونی مانند AI و درمانهای بیولوژیکی مانند تراستوزوماب، وجود داشته است. در کنار این تحولات، بررسی دلایل وجود تنوع در پاسخهای فردی به انواع روشهای درمانی سرطان پستان طرفداران بسیاری داشته است.

در نظر گرفتن نقشی که تنوع ژنتیکی ممکن است در تفاوت در متابولیسم دارو و نتایج سرطان پستان داشته باشد، همچنان پرطرفدار است.

اگرچه ما پیشرفت قابل توجهی در درک نقش فارماکوژنتیک در ایمنی و اثربخشی داروها داشته ایم، بسیاری از سوالات هنوز بی پاسخ مانده اند و هنوز با فقدان آزمایشات طراحی شده در مقیاس بزرگ برای پاسخ به سوالات فارماکوژنتیک مواجهیم.

چندین نشریه اخیراً اهمیت اثرات فارماکوژنتیک بر نتایج را زیر سوال برده اند، اما باید در نظر داشته باشیم که بیشتر مطالعات گزارش شده تا به امروز برای پرداختن به سوالات در حوزه فارماکوژنتیک طراحی نشده اند و عمدتاً

گذشته نگر با نتیجه گیری های متناقض بوده اند. تایید اعتبار فرضیه های فعلی، با جمع آوری اطلاعات آینده نگر برای ارزیابی حقیقی سودمندی بالینی، همچنان حائز اهمیت است.

اگرچه برخی از آزمون های تجاری برای ارزیابی چند ریختی های ژنتیکی، که گفته شده دارای اهمیت فارماکوژنتیک می باشند، در دسترس هستند، دانش فعلی هنوز برای توصیه آزمایش در عمل کافی نیست. ما منتظر نتایج آزمایشات در حال پیشرفت هستیم که برای پاسخگویی به این سوالات طراحی شده اند و به ارزیابی داده های مربوط به فارماکوژنتیک سرطان پستان با دید انتقادی ادامه می دهیم.

منبع:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23500718/>



This Number articles

Responsible director speech.....	6
Chief clerk speech.....	7
Basic Concepts in Genetics and Pharmacogenomics for Pharmacists.....	8
Identification of populations likely to benefit from pharmacogenomic testing	18
Pharmacogenomics of COVID-19 therapies	24
The importance and challenges of developing a pharmacogenetics test for hypertension	32
Pharmacogenomics of breast cancer therapy: An update	36



Magazine Owner:

AmitisGen Med TECH Group

Responsible Director:

Dr.Rahele Halabian

Editor In Chief:

Seyedeh Nayyere Moslehi

Telephone:

+98(21)88959432

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,

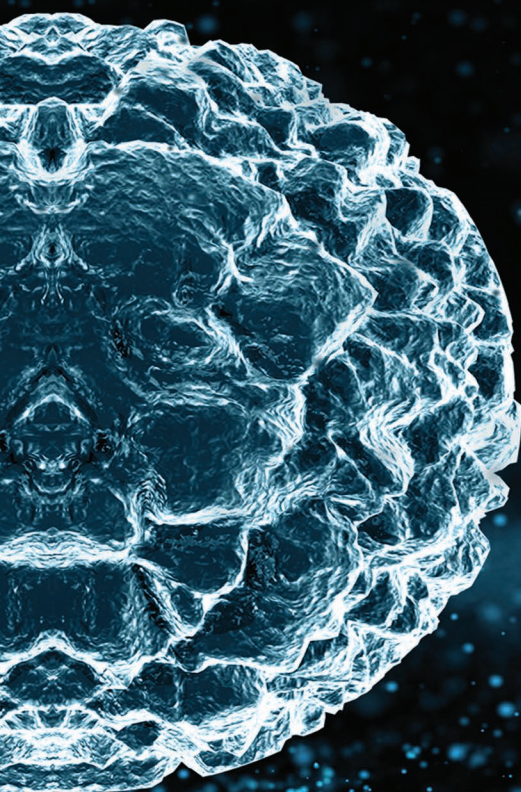
Dr.R.Nekouian, Dr.M. Nikpay, Dr.N.Parsa,

Dr.A.A.Rahimi, Dr.H.Saadat, , Dr.M.A.Saremi,

Pharmacogenomics
& Technologies
JOURNAL



Medical Journal / 2 year / No , 5 / 15000 Rials / 2020 January - ISSN 2676-7226



Your Genome Affects The Way You Respond to Drugs.

