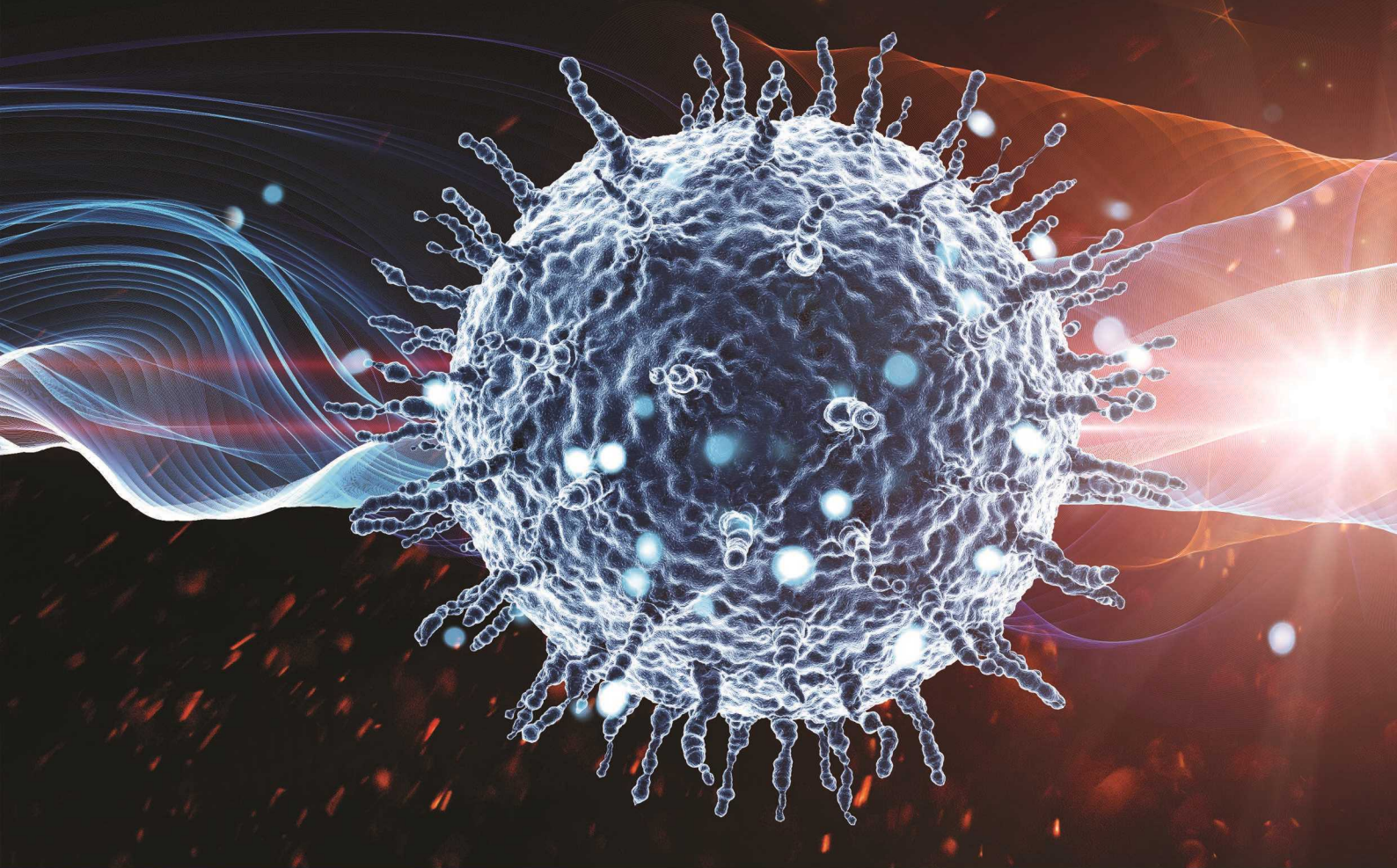


نشریه فارماکوژنومیک

وفناوری‌های  
امیکس



فصلنامه پزشکی / سال دوم / شماره چهارم / قیمت: ۱۵۰۰۰۰ ریال / تابستان ۹۹ - شماره شاپا ۷۲۲۶-۲۶۷۶



ژنوم شما بر نحوه پاسخگویی به داروها مؤثر است.





[www.AmitisGen.com](http://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](http://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
فارماژنومیک: انتخاب بهتر دوز و دارو .....	۸
فارماکوژنومیک در مراقبت های انکولوژی .....	۱۶
ادغام توالی یابی نسل بعد در فارماژنومیک بالینی .....	۲۲
فارماژنومیک: داروی مناسب شخص مناسب .....	۳۰
فارماکوژنتیک: استفاده از اطلاعات ژنتیک برای راهنمایی دارویی .....	۳۶



دکتر راحله حلبیان  
مدیر مسئول

## سخن مدیرمسئول

پیشرفت روزافزون علم، ضرورت ارائه طبقه‌بندی تحقیقات انجام شده، مقایسه راهکارها و روش‌های موجود برای استفاده پژوهشگران و علاقه‌مندان را ایجاب می‌کند. با توجه به اینکه «فارماکوژنومیک»، «فناوری امیکس» در دهه گذشته شاهد رشد قابل توجهی در زمینه‌های کیفی بوده است اکنون توجه به ارتقاء بهره‌وری از این علوم می‌بایست در صدر موضوعات جامعه دانشگاهیان قرار گیرد.

نشریه فارماکوژنومیک و فناوری‌های امیکس، با این پندار که توسعه، از سکون به دست نمی‌آید در صدد است تا کلید واژه‌هایی همچون علم و فناوری، نوآوری، بهینه‌سازی روش‌ها و مسایل و موضوعات مرتبط با فارماکوژنومیک و فناوری‌های امیکس را در اختیار علاقه‌مندان قرار دهد و با بهره‌گیری از صاحب‌نظران و اندیشمندان که همدلی و همیاری آنان همواره مایه دلگرمی دست‌اندرکاران این فصلنامه بوده می‌کوشد تا در زمینه توسعه علمی کشور گامی موثر بردارد. جای بسی خرسندی است که به لطف پروردگار و همت هیات تحریریه، هیات داوران و همکاران دانشگاهی توانسته ایم با چاپ دستاوردهای علمی و ارزشمند محققان و متخصصان چهارمین شماره نشریه فارماکوژنومیک و فناوری‌های امیکس را منتشر نماییم. بدیهی است که همواره منتظر دریافت نظرات اصلاحی همه عزیزان به منظور بهبود یا تصحیح عملکرد نشریه هستیم.



مهندس نیره مصلحی  
سردبیر

## سخن سردبیر

خداوند بزرگ را شاکریم که یاری رسان ما بوده و شماره چهارم نشریه فارماکوژنومیک و فناوری های امیکس را در تابستان ۹۹ تقدیم علاقه مندان این حوزه می کنیم.

تولید داروهای جدید و درک چگونگی تاثیرگذاری آن ها بر روی عضوی خاص در بدن اغلب اوقات یک برگ برنده در مبارزه با بیماری در اختیار محققان و پزشکان قرار میدهد. در این بین با توجه به پیشرفت هایی که در حوزه علم ژنتیک و فناوری های جدید به وجود آمده انتظار می رود در آینده ای نه چندان دور تعداد داروها و درمان های هدفمند به خصوص در درمان بیماری هایی مانند سرطان افزایش یابد.

در حال حاضر سرطان ها پس از بیماری های قلبی-عروقی در جایگاه دوم مرگ و میر قرار دارند. به نظر می رسد یکی از علل بالا بودن آمار مرگ و میر مبتلایان به این بیماری آن است که با روش های سنتی آزمایشگاهی قادر به تشخیص شاخص های پیش آگهی بروز و عود بیماری نیستیم. در عوض به کمک فناوری های مولکولی می توان این شاخص ها را تشخیص داد و پیش از بروز و ظهور بیماری، فرد را در جریان آن قرار داد تا بتوان با اقدام های پیشگیرانه و پیروی از یک رژیم درمانی مناسب از بروز بیماری جلوگیری کرد. برای مثال در صورت تشخیص سرطان خون (لوسمی) با روش های مولکولی، می توان درمان دقیق آن را نیز تعیین کرد. در واقع به جای استفاده از روش های شیمی درمانی می توان از درمان های مولکولی بهره گرفت. تعیین شاخص ها در تشخیص زودهنگام سرطان ها بسیار حائز اهمیت است. در حقیقت "بایومارکرهای تشخیصی" یا "بایومارکرهای پیش آگهی" به پزشک در تشخیص بهتر و درمان هدفمندتر کمک می کنند.

در این شماره نشریه و شماره های قبلی در مقالات مختلف به حوزه سرطان و درمان های جدید آن پرداخته ایم امید است بتوانیم اطلاعات جدیدی در اختیار شما قرار دهیم. شما میتوانید مطالب و مقالات خود را از طریق ایمیل [pgotjournal@gmail.com](mailto:pgotjournal@gmail.com) برای ما ارسال کنید تا در شماره های بعدی به چاپ برسانیم.

## فارماژنومیک: انتخاب بهتر دوز و دارو

### مقدمه

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

پیشرفت های اخیر در فناوری های ژنومی باعث افزایش چشم گیر اطلاعات در مورد گوناگونی های ژنوم انسان می شود. گوناگونی در سطح نوکلئوتید به عنوان پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی (SNPs) و در توالی ها به صورت درج های بزرگتر، حذف ها و تکثیرها مشاهده می شود (گوناگونی تعداد کپی، CNVs). تخمین زده می شود که در هر ۳۰۰ نوکلئوتید ژنوم انسان یک SNP وجود دارد، و این تغییرپذیری با CNVها ترکیب شده و گزارش می شود حدود ۱۲ درصد یا بیشتر ژنوم انسان را تحت تأثیر قرار می دهد. در حالی که متوجه شدیم پلی مورفیسم توالی DNA می تواند بر میزان بیماری، تظاهرات بیماری و پاسخ به درمان تأثیر بگذارد، استخراج اطلاعات این گوناگونی ها برای کاربرد در تشخیص بیماری و درمان عقلانی با استفاده از دارو، یک چالش بزرگ است. با این وجود، پیشرفت چشمگیری در ترکیب اطلاعات PGx برای استفاده بالینی حاصل شده است. در این مقاله، ما مروری بر نقش PGt در هدایت دارو



وحیدرضا اصفهانی<sup>۱</sup>

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



این بدان معنی است که برای جستجوی عوامل ژنتیکی مؤثر بر کارایی باید برای هر ماده شیمیایی جدید یا حداقل برای هر طبقه جدید از داروها انجام شود. جستجو برای نشانگرهای زیستی ژنتیکی مؤثر بر فارماکودینامیک می تواند به روش هدفمند انجام شود، یعنی با جستجوی پلی مورفیسم در ژن هایی که انتظار می رود با پاسخ دارو مرتبط باشد؛ مانند هدف دارویی، ژن های موجود در مسیر هدف دارویی و یا با جستجوی کل ژنوم مستقل از فرضیه. هر دو روش دارای جوانب مثبت و منفی هستند. که باید به صورت موردی ارزیابی شوند. این روش ها با پیشرفت های اخیر در فناوری های توالی یابی ژنوم با توان بالا تسهیل می شوند و ممکن است پیش بینی پاسخ دهندگان یا افراد غیر مکلف را برای درمان فراهم کند.

در زیر در مورد عوامل ژنتیکی مؤثر در انتخاب دارو و دوز دارو بحث شده است.

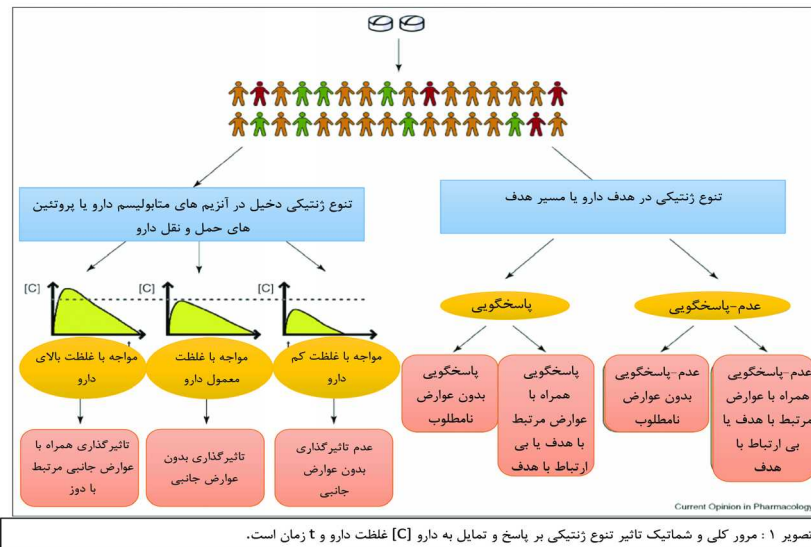
### فارماکوژنتیک و انتخاب دوز

تخمین زده می شود که تقریباً ۱۷٪ ژن وجود داشته باشد که محصولات آن ها در بدن روی دارو تأثیر می گذارد و بیش از نیمی از آنها ژن های پلی مورفیک هستند. بسیاری از آنزیم های دخیل در متابولیسم داروها

درمانی داریم. به طور خاص در مورد کاربردهای فعلی ژنوتیپ در انتخاب دارو و دوز بحث می کنیم. ژنتیک می تواند جنبه های مختلف درمانی را تحت تأثیر قرار دهد. از جمله ی این تأثیرات می توان به نوع داروی مصرفی، قرار گرفتن در معرض عواقب ناشی از مصرف و همچنین اثر بخشی دارو اشاره کرد (تصویر یک).

درک ما از عوامل ژنتیکی که بر نتیجه استفاده از داروها اثر می گذارد بسیار فراتر از درک ما از عوامل مؤثر در پاسخ است. دلایل مختلفی برای این اختلاف وجود دارد. کلونینگ اکثر آنزیم های دخیل در متابولیسم داروها و پروتئین های انتقال دهنده ی داروها در طی ۲۰ سال گذشته همراه با اطلاعات پلی مورفیسم ژنتیکی تولید شده توسط توالی یابی ژنوم انسانی، یک ویژگی جامع و متنوع از تغییر در متابولیسم و حمل و نقل دارو را فراهم کرده است. بنابراین، درک عواملی که در مهار داروها تأثیر می گذارند و منجر به قرار گرفتن در معرض اختلاف بین افراد با دوز یکسان می شوند را می توان ثمره کم PGT دانست. علاوه بر این دانش پلی مورفیسم در مورد آنزیم های دخیل در متابولیسم داروها، پروتئین های حمل کننده ی دارو، مدت زمان تأثیر داروی و ... احتمالاً حوزه ای است که در پیشرفت فهم بالینی PGT نقش بسزایی داشته است.

در مقابل، عوامل مرتبط با کارایی دارو معمولاً مرتبط با طبقه دارو و مسیر خاص هستند.



دارویی مصوب، آنزیم های دخیل در متابولیسم دارو هستند (جدول ۲).  
با این حال، با وجود فراوانی انواع و اقسام اطلاعات مربوط به این آنزیم ها با پارامترهای PK، غیرمعمول است که ژنوتیپ یک عامل تعیین کننده در تعیین دوز دارو باشد. در غیاب کارآزمایی بالینی آینده نگر که نشان دهنده

و پروتئین های حامل دارو به طور مداوم ارتباط بین گوناگونی های ژنتیکی و PK بالینی حداقل یک دارو را منعکس می کنند (جدول ۱). با توجه به FDA، اطلاعات PGx در برچسب تقریباً ۱۰ درصد از داروهای تأیید شده درج شده است، در واقع، ۷٪ از ۲۰ نشانگر بیولوژیک منحصر به فرد ژنومی در زمینه برچسب های

### جدول یک

آنزیم های دخیل در متابولیسم دارو و پروتئین های حمل و نقل دارو با ارتباطات تکراری بین وریته های ژنتیکی و PK بالینی حداقل یک دارو	
نام پروتئین (نام ژن)	ماده ای که پاسخ به دارو را تغییر می دهد.
Alcohol dehydrogenase 2 (ADH2)	Ethanol
Alcohol dehydrogenase 4 (ADH4)	Ethanol
Aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2)	Ethanol
Cytochrome P450 2A6 (CYP2A6)	Nicotine
Cytochrome P450 2B6 (CYP2B6)	Efavirenz, nelfinavir
Cytochrome P450 2C19 (CYP2C19)	Omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole, trimipramine, amitriptyline, imipramine, clomipramine, voriconazole
Cytochrome P450 2C9 (CYP2C9)	Phenytoin, warfarin, tolbutamide, glipizide, celecoxib, fluvastatin
Cytochrome P450 2D6 (CYP2D6)	Imipramine, perphenazine, trimipramine, desipramine, nortriptyline, clomipramine, atomoxetine, fluoxetine
Cytochrome P450 3A5 (CYP3A5)	Tacrolimus, cethromycin, saquinavir
Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPYD)	5-Fluorouracil, capecitabine
Flavin monooxygenase 3 (FMO3)	Sulindac
N-Acetyltransferase 2 (NAT2)	Isoniazid, hydralazine, procainamide, dapsone, sulfamethazine, rifampin
Organic anion transport protein 1B1 <sup>a</sup> (SLCO1B1)	Pravastatin, rosuvastatin, atrasentan
Pseudocholinesterase (BCHE)	Suxamethonium
Thiopurine methyltransferase (TPMT)	6-Mercaptopurine, 6-thioguanine, azathioprine
Uridine glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1)	Irinotecan, nilotinib

<sup>a</sup> همچنین به عنوان OATP-C یا OATP 2 شناخته می شود.

### جدول دو

بیومارکرهای ژنومی معتبر مربوط به متابولیسم دارو و حمل و نقل و آزمایش های تایید شده FDA برای ژنوتیپ		
آزمایش مورد تایید FDA	داروهای مرتبط با بیومارکر	بیومارکر معتبر ژنومی
Roche AmpliChip CYP450	Voriconazole	CYP2C19
Verigene Warfarin Metabolism Nucleic Acid Test (Nanosphere) <sup>a</sup> , INFINITY Warfarin Assay (AutoGenomics) <sup>a</sup>	Celecoxib, warfarin	CYP2C9
Roche AmpliChip CYP450	Atomoxetine, fluoxetine	CYP2D6
	Capecitabine	DPD
	Rifampin, isoniazid, pyrazinamide	NAT
	Azathioprine	TPMT
Invader UGT1A1 Molecular Assay (Third Wave Technologies, Inc.)	Irinotecan, nilotinib	UGT1A1

این جدول از، جدول بیومارکرهای معتبر ژنومی در زمینه برچسب های دارویی تایید شده اقتباس شده است.  
<sup>a</sup> این آزمایش ها شامل چند شکل گیری CYP2C9 و VKORC1 است.



استفاده درمانی گسترده باشد، در نتیجه میزان گوناگونی ژنتیکی تاثیر چندانی در پاسخ به دارو نخواهد داشت و ژنوتایپینگ از نظر بالینی معنی دار نخواهد بود.

ب) منحنی دوز-پاسخ برای دارو: اینکه چه میزان تغییر، پاسخ به درمان را تحت تاثیر قرار خواهد داد. به عنوان مثال، اگر منحنی پاسخ دوز برای دارو شیب دار باشد، حتی مقادیر اندک تغییر ممکن است پاسخ به درمان را تحت تاثیر قرار دهد.

ج) ارزش پیش بینی کننده تست ژنوتایپینگ: یعنی آزمایش چقدر خوب پیش بینی می کند که آیا تست بیمار مثبت است و چقدر فنوتیپ را نشان می دهد؟

سودمندی بالینی و اقتصادی ژنوتایپینگ برای انتخاب دوز است، بیومارکرهای ژنومیک مؤثر بر داروی مصرفی به عنوان "تست توصیه شده" یا "صرفاً برای اطلاع" طبقه بندی می شوند (بحث بیشتر در مورد برچسب اطلاعات PGx داروها در جدول ۳). با این وجود آزمایش هایی برای این بیومارکرها (به عنوان مثال تیوپورین S-متیل ترانسفراز) در دسترس است و در بعضی موارد بطور معمول در کلینیک مورد استفاده قرار می گیرد. این که آیا تست ژنوتایپینگ برای عوامل ژنتیکی مؤثر بر وضع دارو به عنوان یک آزمایش بالینی معمول استفاده شود، به چندین عامل بستگی دارد، از جمله:

الف) شاخص درمانی دارو: به عنوان مثال اگر داروی

داروهایی که آزمایش ژنومیک نیاز دارند شامل: Maraviroc که برای CCR5-tropic HIV1 استفاده می شود. Cetuximab برای درمان سرطان روده بزرگ در جایی استفاده می شود که نتیجه آزمایش ایمنوهایستوشیمیایی بیان EGFR مثبت باشد. Trastuzumab فقط برای بیمارانی که بیان بیش از حد Her2/neu داشته باشند استفاده می شود. Dasatinib برای درمان بزرگسالان مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد که تست کروموزوم فیلادلفیا آنها مثبت باشد استفاده میشود.

زبان PGt در برچسب داروها اغلب برای مقاصد اطلاع رسانی (به عنوان مثال ژنوتیپ CYP2C19 برای درمان ووریکونازول و ژنوتیپ CYP2D6 برای اتموکسیستین یا فلوکستین درمانی) یا در مواردی "تست توصیه شده" (به عنوان مثال ژنوتیپ CYP2C9 و VKORC1 برای وارفارین درمانی، و ژنوتیپ UGT1A1 برای درمان با irinnotan) است. در حوزه دانش ما تنها نمونه ای که در آن ژنوتیپ مورد نیاز است برای کاربامازپین که آن هم فقط در جمعیت های در معرض خطر است. قبل از شروع درمان با کاربامازپین، در بیمارانی که امکان ناقل برودن برای آلل HLA-B\*1502 را دارند تست لازم است.

اطلاعات PGx و PGt در برچسب داروها در قسمت اطلاعات خاص است. به عنوان مثال، در زمینه وارفارین، اطلاعات فارماژنومیک CYP2C9 به عنوان "تست توصیه شده" طبقه بندی می شوند. اما در زمینه Celecoxib، اطلاعات فارماژنومیک CYP2C9 فقط به عنوان "اطلاعات" توصیف می شوند.

اطلاعات PGt در بخش های مختلف برچسب داروها ظاهر می شود. چند نمونه در زیر آورده شده است.

بخش های "اخطار" از برچسب داروهای Camptosar، Azathioprine و Tegretol اطلاعات مربوط به PGt را به ترتیب در TPMT، UGT1A1، و HLA-B\*1502 ارائه می دهند. آزمایش PGt برای آزاتیوپرین و کامپتوسار توصیه می شود، اما برای Tegretol جمعیت در معرض خطر لازم است. بخش "موارد منع مصرف" از برچسب های Thioridazine و Xeloda حاوی اطلاعات PGt در مورد CYP2D6 و دی هیدروپیریمیدین دهیدروژناز (DPD) است. Thioridazine در متابولیسم های ضعیف CYP2D6 منع مصرف دارد و Xeloda در افراد مبتلا به کمبود DPD منع مصرف دارد اما در مورد چگونگی انجام آزمایش های بالینی اطلاعات بیشتری در دست نیست.

با دستیابی به اطلاعات بیشتر، لزوم آزمایش های مرتبط با PGt برای برخی داروهای خاص قابل درک تر خواهد بود. با این حال در حال حاضر هیچ روش استاندارد برای انتقال این اطلاعات در برچسب داروها وجود ندارد تا از آن در کاربردهای بالینی بهره حداکثر برده شود.

## جدول ۳

د) شیوه بالینی فعلی: در صورتی که پزشکان با نظارت بر در معرض بیماری قرار گرفتن و تاثیر آن با روش های دیگر راحت باشند به صورت تدریجی جذب این تست خواهند شد. در زیر درمورد چند نمونه از بیومارکرهایی که بر وضعیت دارو تاثیر می گذارند بحث شده است.

### سینوکروم P450 2C9

وارفارين یک ضد انعقاد کومارین است که معمولاً برای پیشگیری و درمان انفارکتوس میوکارد، ترومبوآمبولی و سکنه مغزی تجویز می شود که در درجه اول توسط CYP2C9 متابولیزه می شود. دوز وارفارين به طور معمول به روش آزمون و خطا انتخاب می شود. دوز اولیه وارفارين، از 2 تا 10 میلی گرم بر اساس نشانه بالینی و سایر عوامل بیرونی انتخاب می شود و دوز نگهداری از طریق تنظیم دوز در هنگام نظارت بر نسبت نرمال بین المللی (INR) حاصل می شود تا اینکه به یک محدوده هدف رسیده و تثبیت شود. تنوع گسترده ی بین فردی در پاسخ به دوز در درمان با وارفارين مشاهده می شود و دوزهای نگهداری هفتگی از 4 تا 90 میلی گرم است. شاخص درمانی محدود وارفارين همراه با گوناگونی گسترده بین فردی در پاسخ به دوز، باعث افزایش خطر خونریزی به دلیل عمل ضد انعقاد بیش از حد به ویژه در اوایل درمان می شود. پلی مورفیسم هدف وارفارين (vitamin K epoxide reductase) و همچنین CYP2C9 با نیاز به دوز وارفارين پایین همراه است. FDA اخیراً برچسب وارفارين را به روز کرده است تا این اطلاعات PGt را در بر بگیرد، اما آزمایش ژنتیکی برای بیمارانی که قبلاً تحت درمان با وارفارين بوده اند، لازم نیست. در حال حاضر چندین مطالعه بزرگ در مورد نتایج اقتصادی و بهداشتی وارفارين در حال انجام است و نقش تعیین کننده ای در تعیین میزان دخیل سازی ژنوتایپینگ در عمل بالینی برای وارفارين درمانی ایفا می کند. انتظار می رود هر دو تجزیه و تحلیل سود و زیان، تصمیمات نهایی را برای جذب بالینی آگاه سازند.

### تیوپورین S-متیل ترانسفراز (TPMT)

داروهای تیوپورین مانند مرکاپتوپورین، آزاتیوپورین و تیوگوانین از نظر متابولیک توسط TPMT غیرفعال می شوند. پلی مورفیسم در ژن TPMT بر فعالیت آنزیم تأثیر می گذارد. تقریباً 10 درصد از جمعیت یک آلل غیر

عملکردی دارند که منجر به کاهش فعالیت TPMT می شود و تقریباً 0/3 درصد دو آلل غیرکاربردی دارند که باعث عدم فعالیت TPMT می شود. در بیماران مبتلا به کمبود TPMT که با داروهای تیوپورین تحت درمان قرار می گیرند، خطر سرکوب شدید یا حتی کشنده مشاهده می شود. ژنوتایپینگ برای آلل های TPMT نوع متداول می تواند بیماران در معرض خطر سمیت و راهنمای درمانی را مشخص کند. این اطلاعات ژنوتیپی به عنوان بخشی از درمان داروی تیوپورین توصیه می شود، اما استفاده از این اطلاعات ژنتیکی به صورت روال عادی درآمده است.

**اوریدین گلوکوروئوسیلیل ترانسفراز UGT1A1 - 1A1**  
Irinotecan یک مشتق کامپوتچسین است که فعالیت ضد توموری را از طریق مهار توپوایزومراز نشان می دهد. ایرینوتکان به واسطه عمل آنزیم های کربوکسیلسترز در کبد به شکل فعال خود SN-38 تبدیل می شود و متعاقباً SN-38 برای از بین بردن صفرا و ادرار توسط UGT1A1 کانژوگه می شود. سمیت محدود کننده دوز irinotecan از جمله اسهال شدید و نوتروپنی، به افزایش سطح متابولیت فعال SN-38 نسبت داده می شود. کاهش بیان UGT1A1، به دلیل پلی مورفیسم ژن، با گلوکوروئیداسیون SN-38 کمتر و افزایش بروز سمیت همراه است. تقریباً 10 درصد از جمعیت آمریکای شمالی برای آلل UGT1A1\*28 که منجر به کاهش بیان می شود، هموزیگوت هستند. بیمارانی که برای آلل UGT1A1\*28 هموزیگوت هستند، فعالیت UGT1A1 کمتری دارند که منجر به سطح بالاتر SN-38 می شود و در نتیجه در معرض خطر بیشتری برای نوتروپنی قرار دارند. برچسب داروی فعلی حاکی از کاهش دوز اولیه irinotecan برای این بیماران است. نتایج برای بیمارانی که از نظر آلل UGT1A1\*28 هتروزیگوت هستند درهم است. اما به طور کلی، تصور می شود که این افراد دوزهای عادی irinotecan را تحمل می کنند. آزمایش تشخیصی ژنوتیپ UGT1A1\*28 در سال 2005 توسط FDA تأیید شد، اما آزمایش ژنتیکی قبل از درمان با irinotecan لازم نیست.

نمونه های دیگر از ارتباط های PGt با بیومارگرهای موثر در وضع دارو در جدول 2 آورده شده است و آزمایش های FDA تأیید شده در دسترس است. ژنوتایپینگ توسعه یافته آزمایشگاهی برای همه این بیومارکرها موجود است.



های gefitinib و erlotinib برای معالجه بیماران مبتلا به سرطان ریه سلول غیر کوچک متاستاتیک استفاده می شود (NSCLC). تجزیه و تحلیل های زیر گروه از آزمایش های بالینی اولیه gefitinib نشان داد که پاسخ به مهار کننده EGFR با جنسیت، وضعیت سیگار کشیدن و نژاد آسیایی مرتبط است. ارزیابی EGFR نشان داد که فعال کردن جهش در ژن EGFR با پاسخ NSCLC به درمان erlotinib یا gefitinib همراه بوده است. علاوه بر جهش های فعال کننده، تعداد کپی EGFR (صرف نظر از جهش ها) نیز با افزایش پاسخ به درمان همراه است. جهش فعال در KRAS (یک اثر گذار پایین دست در مسیر EGFR) با مقاومت اولیه در برابر gefitinib و erlotinib همراه بوده است، اما در بیماران با مقاومت اکتسابی مشاهده نمی شود.

همچنین جهش فعال در KRAS به مقاومت در برابر آنتی بادی های panitumumab، EGFR و cetuximab مربوط است. در سال ۲۰۰۷، panitumumab در اتحادیه اروپا تأیید مشروط برای استفاده به عنوان مونوتراپی در افراد مبتلا به KRAS از نوع وحشی و کارسینوم کولورکتال متاستاتیک نسوز را دریافت کرد. KRAS: TheraScreen کیت جهش از DxS در اتحادیه اروپا به عنوان یک تشخیص همراه برای تعیین وضعیت جهش KRAS تأیید شده است، اما سایر آزمایش ها پیشرفته نیز موجود است. در حال حاضر هیچ تشخیصی همراهی برای استفاده Vectibix در ایالات متحده وجود ندارد. به طور کلی، مطالعات مورد بحث در بالا نشان می دهد که طبقه بندی بیماران بر اساس بیومارکرهای ژنتیکی مرتبط با هدف می تواند برای بهبود سرعت پاسخ استفاده شود، اما هنوز مشخص نشده است که آیا بر نتایج بقا تأثیر می گذارد یا خیر.

پیشرفت قابل توجهی در شناسایی تغییرات ژنتیکی سوماتیک که در تومورها اتفاق می افتد، رخ داده است و بر سرعت پاسخ یا پیش آگهی بیماری تأثیر می گذارد. مشکلات ذاتی در تعیین توالی از بافت بیوپسی انسان مربوط به موارد دسترسی به بافت، ناهمگونی تومور، ناهمگونی ژنتیکی و زمان جمع آوری نمونه است. جهش های سوماتیک در تومورها بیشتر با استفاده از روش های سنتی توالی مشخص شده اند، که اگرچه مفید است اما حساسیت زیادی به تشخیص توالی های جهش یافته در میان مقدار زیادی از DNA طبیعی را ندارد و از نظر

مثال های ذکر شده در بالا با موقعیت هایی سرو کار دارند که از قبل تاثیر بیومارکرهای ژنتیکی شناخته شده است.

اطلاعات مربوط به نقش ژن های مرتبط با KP برای هر ماده شیمیایی جدید باید تولید شود. بدون اطلاع قبلی در مورد متابولیسم داخل بدن در انسان، ممکن است یک رویکرد کلی و بدون فرضیه برای تعیین اینکه آیا ارتباطی بین مارکرهای ژنتیکی در وضع ژن های دارویی و بیان وجود دارد، سودمند باشد. چنین مطالعاتی با افزایش دسترسی به پانل های ژنوتایپینگ شامل همه پلی مورفیسم های شناخته شده و کاربردی در آنزیم های دخیل در متابولیسم داروها و پروتئین های انتقال دارو تسهیل می شود.

### ژنتیک و انتخاب دارو

در مقایسه با وضعیت دارو که در آن ژن ها و پلی مورفیسم های دخیل در گوناگونی بین فردی به خوبی مشخص شده اند، شناسایی ژن ها و پلی مورفیسمی که بر اثربخشی دارو و عوارض جانبی تأثیر می گذارد کار سخت تری است. تغییر در هدف دارویی یا در ژن های مرتبط می تواند بر پاسخ فارماکودینامیک تأثیر بگذارد. مطالعات ژن نامزد برای شناسایی ارتباط ژنتیکی با پاسخ معمولاً ژن هدف دارویی را شامل می شود در حالی که اگر اطلاعات کمی در مورد هدف دارویی در دسترس باشد می توان از مطالعه whole-genome استفاده کرد تا به واسطه آن اطلاعات ژنوم استنتاج شود.

تا به امروز حوزه اصلی که PGx و حتی به طور خاص PGt در انتخاب دارو نقش داشته است سرطان است. این امر می تواند به بسیاری از ویژگی های داروهای سرطان مانند، میزان کارایی پایین، روش های هدفمند مولکولی و هزینه های بالای درمان نسبت داد. چندین نشانگر بیولوژیکی PGx، مانند بیان بیش از حد Her2/neu و گیرنده استروژن (ER) و نشانه های بیان ژن که پیش بینی کننده عود سرطان برای راهنمایی هستند، وجود دارد. همچنین ارتباط PGt معمولاً بین جهش تومور سوماتیک و پاسخ به درمان سرطان وجود دارد. طبقه بندی بیماران بر اساس ژنتیک تومور نشان می دهد که این کار برای چندین روش درمانی مبتنی بر هدف، میزان پاسخ را افزایش می دهد. مهار کننده های گیرنده فاکتور رشد اپیدرمال (EGFR) از جمله مهار کننده

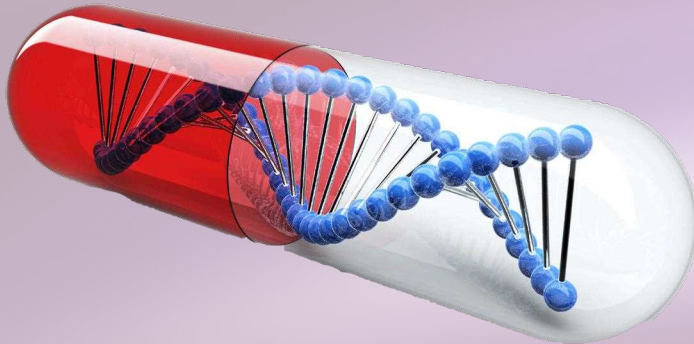
که ژنوتیپ CYP2D6 ممکن است برای هدایت انتخاب درمانی استفاده شود.

tamoxifen تعدیل کننده ER انتخابی به عنوان محصولی با متابولیت فعال، 4-hydroxy-Ndesmethyl-tamoxifen در نظر گرفته می شود که با فعالیت CYP2D6 ایجاد می شود و غلظت پلازما آن تحت تأثیر ژنوتیپ CYP2D6 است. مطالعات نشان داده است که زنان دارای ژنوتیپ CYP2D6 از نوع وحشی نسبت به خانم هایی که CYP2D6 با فعالیت کمتری دارند، میزان عود کمتری در درمان با tamoxifen دارند. اگرچه امروزه در نظر گرفته می شود که داده های کافی برای تضمین ژنوتایپینگ CYP2D6 وجود ندارد، قابل درک است که در آینده نزدیک از ژنوتیپ برای تصمیم گیری بین درمان با مهار کننده های tamoxifen و aromatase استفاده می شود.

مثال های بالا به معنای این نیست که ژنوتایپینگ فقط در بررسی روش های درمانی سرطان مهم است. علاوه بر غلبه مثال ها حوزه انکولوژی، نمونه هایی از سایر حوزه درمانی

آگاهی ما از تأثیر آن ها بر پاسخ به درمان و پیش آگهی بیماری وجود دارد، تقاضای بالقوه ای برای هزینه های پایین تر، توان بیشتر و روش ها با حساسیت بالاتر تعیین توالی وجود دارد.

اکنون تعداد زیادی از فناوری های مشابه توالی یابی DNA در دسترس هستند که می توان از آن ها برای اسکن چندین ژن برای جهش همزمان، با کاهش چشمگیر هزینه ها و افزایش حساسیت ها برای شناسایی حتی جهش های تک در نمونه های ناهمگن استفاده کرد. در حالی که در مثال های فوق در مورد جهش های سوماتیک که بر درمان تأثیر می گذارند بحث شد، پلی مورفیسم های germline نیز می توانند بر نتایج مثال در سرطان درمانی تأثیر بگذارند. آنزیم پلی مورفیک CYP2D6 برای متابولیسم داروها نقش مهمی در تأثیر بر چندین بستر دارویی (به عنوان مثال atomoxetine و fluoxetine) دارد؛ اما مطالعات اخیر در مورد tamoxifen نیز نشان می دهد.



## نتیجه گیری

از آنجا که فناوری توالی یابی هرروزه ارزان تر و در دسترس تر می شود (همزمان با تعدیل کننده ها که به جستجوی اطلاعات ژنتیکی بیشتری می پردازند، بیماران نیز توجه بیشتری به درمان های خود می کنند و همچنین به دنبال مدیریت هزینه های درمان هستند) انتظار می رود با استفاده از PGt برای پیش بینی پاسخ، مدیریت درمانی افزایش یابد. نکته قابل توجه این است که PGt تنها یک عامل کمک کننده برای یک استراتژی پزشکی واقعاً شخصی سازی شده است. باید بتوانیم از درس هایی که آموخته ایم برای طراحی مطالعات بهتر، برای شناسایی ارتباطات PGt استفاده کنیم. همانطور که به سمت ادغام بالینی بیشتر اطلاعات PGt حرکت می کنیم، برخی از ایده های کلیدی که باید در نظر داشته باشیم عبارتند از: اولاً، نیاز به انعکاس ارتباط های مشاهده شده؛ ثانیاً، تجزیه و تحلیل دقیق عوامل مخدوش کننده مانند نامگذاری های فنوتیپ غیر اختصاصی و طبقه بندی جمعیت و سوم، ترکیبی از اطلاعات SNP با اطلاعات در مورد CNV برای بهبود حساسیت می باشد. ژنوتایپینگ برای شناسایی پاسخ دهندگان یا افراد مقاوم احتمالی به درمان، یا پیش بینی میزان بروز بیماری در بیماران مختلف، تنها زمانی مفید خواهد بود که آزمایش بسیار پیش بینی کننده چنین پاسخ هایی باشد، بنابراین می تواند با اطمینان توسط پزشکان در تصمیم گیری مورد استفاده قرار گیرد.

منبع:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1471489208001215>



به عنوان مثال، یک پلی مورفیسم رایج و منجر به تغییر آرژنین به گلیسین در ژن گیرنده B1-آدرنرژیک با پاسخ به b-blocker bucindolol همراه است. در یک کارآزمایی بالینی محوری، bucindolol نقطه پایانی کارآیی اولیه آن در جمعیت عمومی را برآورده نکرد. ژنوتیپ ژن گیرنده B1-آدرنرژیک در بیماران از کارآزمایی بالینی کنترل شده با دارونما نشان داد که افرادی که برای آلل آرژنین هموزیگوت بودند در مقایسه با افراد حامل آلل گلیسین، که شبیه به دارونما، پاسخ قابل توجهی نشان دادند. بر اساس این اطلاعات PGt، این امکان وجود دارد که bucindolol بر اساس یک کارآزمایی طبقه بندی شده در یک زیر مجموعه شناسایی شده از بیماران، تصویب نظارتی را بدست آورد.

حساسیت ناشی از Abacavir، نمونه ای از بیومارکرهای ژنتیکی را برای پیش بینی عارضه جانبی فراهم می کند. Abacavir یک مهارکننده معکوس ترانس کریپتاز نوکلئوزید است که در معالجه بیماران مبتلا به HIV استفاده می شود. یک واکنش حساس به دارو در 5-8 درصد از بیماران در هفته های اولیه درمان مشاهده می شود. مطالعات متعددی ارتباط قوی بین آلل "مجموعه سازگاری عمده HLA-B\*5701 و حساسیت به Abacavir نشان داده است. علاوه بر این، ابزار بالینی غربالگری آینده نگر HLA-B\*5701 برای کاهش بروز واکنش های حساسیت به Abacavir در یک کارآزمایی بالینی اثبات شده است و یک مدل مقرون به صرفه بودن مزیت آزمایش PGt را قبل از درمان نشان می دهد. بر اساس این داده ها، غربالگری برای HLA-B\*5701 قبل از شروع درمان با abacavir توصیه می شود. مطالعات ژنتیکی کاندیداها و مطالعات مرتبط با ژنوم کل ممکن است برای تشخیص ارتباط بین پلی مورفیسم ژنتیکی و پاسخ به داروها استفاده شود. در حالی که مطالعات ژن هدف نیاز به دانش قبلی از مسیرهای درگیر دارد، تجزیه و تحلیل ژنوم کل، جستجوی بدون فرضیه را ممکن می کند. در هر دو مورد، تکثیر انعکاس وابستگی ها بسیار مهم است.

## فارماکوژنومیک در مراقبت های انکولوژی

### مقدمه:

در دهه گذشته استفاده از ژنومیک در انکولوژی، تصمیمات درمانی را برای بسیاری از بیماران به طور قابل توجهی تحت تأثیر قرار داده است. انکولوژیست ها گزینه های درمانی متنوعی دارند؛ با این وجود ممکن است یک بیمار عوارض جانبی جدی را تجربه کند در حالی که یک بیمار دیگر واکنش درمانی نشان ندهد. در یک جمعیت، تغییرات اساسی وجود دارد که منجر به پاسخ های غیرقابل پیش بینی می شود. فارماکوژنومیک، بررسی تعامل بین ژنوم و پاسخ به داروهای بالینی، ارتباط بین کارایی دارو، سمیت و تنوع در آنزیم ها، گیرنده ها، انتقال دهنده ها و اهداف دارو را ارزیابی می کند. اولویت اصلی فارماکوژنومیک، بهینه سازی درمان با درک مکانیسم های اساسی زیستی و استفاده از سهم ژنوم در پاسخ به درمان برای پیش بینی و شخصی سازی درمان و بهبود نتایج درمانی است. بر خلاف سایر بیماری ها، در ژنتیک سرطان باید هر دو تغییر رخ داده در سلول های سوماتیک و ژرم لاین (germline) را در نظر گرفت، که هر دو به اثربخشی و ایمنی یک دارو کمک می کنند. با این حال تا به امروز، مطالعات یک پارچه در زمینه ژرم لاین و سلول های سوماتیک محدود شده است. جهش های سوماتیک اغلب به اثربخشی درمان نسبت داده می شود، در حالی که از جهش های ژرم لاین برای شناسایی بیماران با بالاترین خطر ابتلا به عوارض جانبی جدی استفاده می شود. در این بررسی، نمونه هایی از نشانگرهای فارماکوژنومیک و تفاوت در شواهد مورد نیاز برای اجرای مراقبت های بالینی را بیان خواهیم کرد. علاوه بر این، چندین مکانیسم برای ایجاد شواهد برای اجرای بالینی و فن آوری های جدید که وارد عمل



حمیدرضا حاجی حسینی گزستانی

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

انکولوژی می شوند مورد بحث قرار خواهد گرفت.

### جهش های سوماتیک و اقدامات هدفمند

جهش های سوماتیک اهمیت درک زیست شناسی اساسی سرطان را با کشف تغییرات ژنتیکی اولیه محرک های تومور و ارائه اهداف دارویی مولکولی برجسته کرده است. توالی یابی آینده نگر تومور به طور فزاینده ای مورد استفاده قرار می گیرد و الگوی درمان سرطان را از درمان سایتوتوکسیک یک مکان خاص به درمان مولکولی هدفمند تغییر داده است. بسیاری از داروها برای اهداف مولکولی تعریف شده در حال تولید هستند. یکی از این مثال ها استفاده از crizotinib در ( anaplastic lymphoma kinase ALK سرطان ریه سلولی غیر کوچک مثبت (NSCLC) است. توالی یابی DNA تومور دو بیمار مبتلا به NSCLC که مجدداً تنظیمات جدیدی از ALK را به عنوان crizotinib (یک مهار کننده تیروزین کیناز) انجام داده اند شناسایی کرد و به کارآزمایی های بالینی منتقل شد. پاسخ علامت دار هر دو بیمار به crizotinib نیاز به اصلاح پروتکل در آزمایش آینده نگر برای بازآرایی ALK در طول توسعه بالینی را نمایان کرد. کشف اتفاقی ترمیم مجدد ALK در طول کارآزمایی های مرحله I از crizotinib ، توسعه محدود به زیر مجموعه ای از بیماران که به شدت به کارآزمایی کنترل شده دقیق با یک همراه تشخیصی مناسب برای انتخاب بیماران وابسته اند، را موجب شد. آزمایش پیش بینی کننده برای بیومارکرهایی مانند ALK، باعث کاهش درمان غیرضروری در بیمارانی شد که به آن روش پاسخ نمی دهند و از اثرات سمی بالقوه درمان جلوگیری میکند. درمان های هدفمند مولکولی مانند crizotinib جایگزین درمان سمیت سلولی به عنوان یکی از مراقبت های بهداشتی استاندارد در چندین نوع سرطان از جمله سرطان پستان ، NSCLC و ملانوما شده است. کارآزمایی بالینی تصادفی (RCT) برای پزشکی مدرن مهم بوده است، با این وجود تغییر فاصله از اثرات درمانی متوسط در کل یک جمعیت به زیر جمعیت تعریف شده از نظر مولکولی برای طرح کارآزمایی بالینی جدید است و در این بررسی در مورد آن بحث خواهد شد.

### جهش GERMLINE

در انکولوژی، جهش های ژرم لاین نقش مهمی در پاسخ به هر دو درمان شیمی درمانی و عوامل هدفمند ضد سرطان دارند. این جهش ها اغلب با فارماکوژنتیک یک داروی کمک کننده به عوارض جانبی ناشی از درمان که توسط بیماران تجربه می شود همراه است. در این راستا مارکرهای فارماکوژنومیک ژرم لاین می توانند بیماران را در بالاترین خطر ابتلا به عوارض جانبی جدی که بعداً منجر به قطع درمان و نارسایی می شود (مانند درد عضلانی اسکلتی بعد از درمان با مهار کننده های آروماتاز) را شناسایی کنند. درد شدید اسکلتی عضلانی در نیمی از زنان تحت درمان با مهارکننده های آروماتاز گزارش شده است که در حدود 10% قطع مصرف به این بیماری کمک می کند. Ingle و همکارانش نقشه چهار پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی (SNP) مرتبط با ژن A1 لوسمی سلول (TTCLIA) را یافتند که با بروز عوارض جانبی اسکلتی-عضلانی در بیماران دریافت کننده مهارکننده های آروماتاز کمکی، همراه بود. مطالعات عملکردی بعدی نشان داد که بیان TCLIA در سلول های دارای آلل های مختلف برای این SNPها توسط استروژن تحریک شده و افزایش می یابد. نتایج بیشتر تنظیم وابسته به استروژن (TCLIA وابسته به SNP سایتوکاین ها) و فعالیت رونویسی NF-KB را نشان می دهد. این تغییرات وابسته به SNP ممکن است به روشن شدن مسیر درگیر در درد عضلات اسکلتی محدود کننده ی آروماتاز محروم از استروژن کمک کند. استراتژی کشف گوناگونی های ژنتیکی و مطالعه بیولوژی اساسی این روابط در مطالعات فارماکوژنومیک موضوع اصلی است. این مسئله پایه بیولوژیکی قوی ای را برای ارتباط ژنتیکی تشریح می کند و بینش مکانیکی در مورد زیست شناسی این رویداد که می تواند به اهداف دارویی جدید برای جلوگیری از سمیت منجر شود را فراهم می کند. مارکرهای فارماکوژنومیک مانند TCLIA بسیار مهم هستند. این اهمیت نه تنها به خاطر تعداد زیادی از خانم ها که در معرض مهارکننده های آروماتاز قرار دارند بلکه به دلیل این دلیل است که بسیاری از این زنان پس از دریافت مهارکننده های آروماتاز زندگی طولانی تری داشته باشند و ممکن است به دلیل درد اسکلتی

می کنند برای جلوگیری از سرکوب میلوئید ناشی از درمان جدی فراهم می کند اما استفاده مداوم و گسترده از آزمایش TPMT قبل از درمان، عموماً پذیرفته نشده است.

**استراتژی های توسعه شواهد فارماکوژنومیک**  
فارماکوژنومیک تعداد زیادی از مارکرهای عملکردی و دارای اهمیت بالینی از جمله جهش سوماتیک (جدول ۱) و ژرم لاین (جدول ۲) را کشف کرده است. غربالگری آینده نگر برای مارکرهای فارماکوژنومیک پیش بینی کننده (مانند TPMT) می تواند ضمن کاهش فعالیت ضد سرطانی دارو با کاهش خطر سمیت ناشی از غلظت داروهای سیستمیک، پاسخ درمانی را افزایش دهد. با این حال، اجرای عمل بالینی به دلیل رهنمودها و توصیه های حرفه ای متناقض، آستانه های مختلف برای شواهد و... کند بوده است. RCTs استاندارد طلایی برای شواهد در پاسخ به درمان، آزمایش ژنتیکی و مارکرهای فارماژنومیک مانند ALK است که در طی مراحل تولید دارو کشف شد RCT ها امکان پذیر است. تصادفی سازی در مطالعات تجربی سعی در کنترل تعصبات با تعادل عوامل مؤثر بر نتایج در گروه های مورد مطالعه دارد. با این حال کارآزمایی های بالینی همیشه به دلیل هزینه، محدودیت زمانی و اندازه بزرگ نمونه لازم برای تکمیل یک آزمایش، عملی ترین روش برای توسعه شواهد نیست. مطالعات مشاهده ای، بیشتر مستعد تعدادی از سوگیری ها و مخدوش کردن احتمالی است که می تواند منجر به نتایج نادرست شود. اما این مطالعات برخی از مزایا را نسبت به آزمایش های بالینی از جمله تعداد بیشتر افراد- هزینه مقرون به صرفه تر، امکان بررسی زیر گروه های ژنومی معنی دار، زمان پیگیری طولانی تر و امکان بررسی داروها و تعامل آن ها با ژنوم که از برچسب خارج استفاده می شود، را ارائه می دهد. مطالعات مشاهده ای با کیفیت بالا و با دقت طراحی شده، می توانند نقش مهمی در ایجاد شواهد برای تصمیم گیری در فارماکوژنومیک سرطان داشته باشند زیرا آن ها می توانند به سرعت نتیجه هایی را که برای موقعیت های واقعی قابل اجرا است تولید کنند و خطرات و مزایای بلند مدت را بررسی کنند. در زیر ما در مورد استفاده از مطالعات اپیدمیولوژیک برای ایجاد شواهد برای حمایت

عضلانی، کاهش کیفیت زندگی را تجربه کنند. با این حال ممکن است TCL1A مانند بسیاری از مارکرهای فارماکوژنومیک هرگز در عمل بالینی مورد استفاده قرار نگیرد زیرا یک آزمایش بالینی تصادفی بزرگ هرگز برای مطالعه ارتباطات کامل نخواهد شد، حتی اگر سایر گزینه های درمانی در دسترس باشد و با درک راهکارهای پیشگیری از زیست شناسی قابل توسعه باشد. علاوه بر عوارض جانبی و فارماکوکینتیک یک دارو، جهش های ژرم لاین ممکن است اثر بخشی دارو را تحت تأثیر قرار دهند. اخیراً جهش ژرم لاین در ژن پروآپوپتوتیک BIM به مقاومت به مهار کننده های تیروزین کیناز در لوسمی میلوئید مزمن (CML) و گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی (EGFR NSCLC) جهش یافته مربوط بود. شناسایی این جهش نه تنها توضیح برخی از پاسخ های ضعیف دیده شده در بیماران مبتلا به CML که تحت درمان با imatinib قرار دارند، بود؛ بلکه بینش بیولوژیکی در مورد استراتژی های مختلف برای غلبه بر مقاومت که در حال حاضر در آزمایش های بالینی است، را هم فراهم می کند. اگرچه BIM هنوز در حال توسعه است اما یادآوری مهمی است که تنها با تمرکز بر روی محققان تغییر سوماتیک یا ژرمینال می توان جهش های کلیدی که بر نتایج درمانی تأثیر می گذارد را از دست داد.

یکی از شناخته شده ترین نشانگرهای فارماکوژنومیک ارتباط تیوپوری S-متیل ترانسفراز (TPMT) و مرکاپتوپورین (6-MP) است. مرکاپتوپورین یکی از اجزای مهم در درمان لوسمی لنفوبلاستیک حاد کودکان (ALL) است و در معالجه برخی از بیماری های غیرخونی استفاده می شود. نوعی گوناگونی در ژن TPMT باعث کاهش عملکرد آنزیم می شود که منجر به سطوح بیش از حد نوکلئوتیدهای تیوگوانین سیتوتوکسیک (6-TGN) و متعاقباً منجر به افزایش خطر ابتلا به سرکوب شدید میلوئوس می شود. اگرچه هرگز یک کارآزمایی بالینی تصادفی انجام نشده است، سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) موافقت کرده است که شواهد ذکر شده برای ذکر کمبود TPMT کافی است، بنابراین امکان شناسایی دوزهای ایمنی مرکاپتوپورین بدون به خطر انداختن اثربخشی کافی است. شواهد فراوان، از جمله تجزیه و تحلیل آزمایشگاهی و گذشته نگر، پشتیبانی از استفاده از آزمایش TPMT را در بیمارانی که مرکاپتوپورین دریافت

از استفاده از آزمایش های فارماکوژنومیک در جایی که RCT ها مورد استفاده نیستند، بحث می کنیم.

جدول ۱ | مارکر های فارماژنومیک سوماتیک انتخاب شده.

بیومارکر چند توموری*	نتیجه	ژنوم	دارو	مارکر فارماژنومیک
بله	اثر بخش	سوماتیک	Bosutinib, dasatinib, imatinib, nilotinib, ponatinib	ABL
بله	اثر بخش	سوماتیک	Crizotinib	ALK
بله	اثر بخش	سوماتیک	Vemurafenib	BRAF
بله	اثر بخش	سوماتیک	Afatinib, cetuximab, erlotinib, panitumumab, vandetinib	EGFR
خیر	اثر بخش	سوماتیک	Cetuximab, rituximab, trastuzumab	FcyR
خیر	اثر بخش	سوماتیک	Lapatinib, pertuzumab, trastuzumab, trastuzumab emtansine	HER2
بله	اثر بخش	سوماتیک	Cetuximab, panitumumab	KRAS
بله	اثر بخش	سوماتیک	Imatinib	KIT
بله	اثر بخش	سوماتیک	Trametinib	MET

\* پانل های تومور چند مارکری موجود.

جدول ۲ | مارکر های فارماژنومیک ژرم لاین انتخاب شده.

بیومارکر چند توموری*	نتیجه	ژنوم	دارو	مارکر فارماژنومیک
خیر	اثر بخش	ژرم لاین	Imatinib	BIM
خیر	سمی	ژرم لاین	Cyclophosphamide	CYP2B6
خیر	اثر بخش	ژرم لاین	Tamoxifen	CYP2D6
خیر	سمی	ژرم لاین	Capecitabine, fluorouracil	DPYD
خیر	سمی	ژرم لاین	Rasburicase	G6PD
بله	اثر بخش	ژرم لاین	Fluorouracil	MLH1, MSH2, MSH6, PMS2
خیر	سمی	ژرم لاین	Methotrexate	SLCO1B1
خیر	سمی	ژرم لاین	Anthracyclines	SLC28A3
خیر	سمی	ژرم لاین	Aromatase inhibitors	TCL1A
خیر	سمی	ژرم لاین	Mercaptopurine, thioguanine, cisplatin	TPMT
خیر	سمی	ژرم لاین	Irinotecan	UGT1A1

\* پانل های تومور چند مارکری موجود.

با استفاده از EMR برای تشخیص سرطان پستان، درمان tamoxifen و بروز thromboembolic برای یک مطالعه مشخص شدند. نشان داده شد که SNP در ژن ESR1 با بروز thromboembolic در زنان تحت درمان با tamoxifen همراه است. این وقایع نسبتاً نادر است ( ۴/۴ تا ۴/۷ درصد) بنابراین با استفاده از این گروه بزرگ مبتنی بر عمل، محققان قادر به ضبط حوادث کافی برای ارزیابی تفاوت ژنتیکی اساسی در زنان با و بدون حوادث thromboembolic بودند. مطالعات مبتنی بر EMR برخی از مزایای RCT ها را در ارزیابی ایمنی داروها در جمعیت عمومی ارائه می دهد. Biobanks چندین مکان می توانند با هم در تحقیقات شرکت کنند، در نتیجه حجم نمونه و قدرت مطالعه افزایش می یابد. علاوه بر این کارآزمایی های بالینی، بیماران مبتلا به عوارض جانبی، مصرف داروهای همزمان را محروم می کند و ممکن است شامل دوره هایی باشد که به استثنای بیمارانی که قبل از تصادفی بودن، عدم تحمل دارو را نشان می دهند. علاوه بر این، کارآزمایی های بالینی، بیماران مبتلا به بیماری های همراه (مصرف داروهای همزمان) را مستثنی می کند و ممکن است شامل دوره هایی باشد که بیمارانی که عدم تحمل به دارو نشان میدهند را در نظر نگیرد. در جمعیت EMR بدون محدودیت، احتمال بروز عوارض جانبی بیشتر وجود دارد.

### فن آوری های اضطراری و طراحی آزمایشی

علاوه بر تجزیه و تحلیل گذشته نگر و مطالعات EMR برای ایجاد شواهدی برای استفاده از آزمایش های فارماکوژنومیک در عمل بالینی، پذیرش فناوری های جدید و طرح کارآزمایی بالینی برای بهبود نتایج بالینی ضروری است. به طور پیوسته هم زمان و هم هزینه ژنوتایپینگ کاهش می یابد و امکان ایجاد پانل های ژنتیکی متراکم تر را فراهم می کند و ظهور توالی یابی نسل بعدی (NGS) برای مشاهده کامل تر ژنوم امکان پذیر است. سه نوع NGS وجود دارد: توالی یابی whole-exome، توالی یابی whole-genome و پانل های targeted gene. بر خلاف ژنوتایپینگ ژن های کاندیدا و مطالعات مرتبط با ژنوم، WGS می تواند انواع نادری را شناسایی کند که ممکن است در سهم ژنومی در پاسخ به درمان و سمیت بسیار مهم باشد، به خصوص

اعمال داده های کارآزمایی بالینی در یک مطالعه شاهد گذشته نگر (جایی که همه بیماران تحت درمان قرار می گیرند) که در آن نمونه ها و گروه کنترل تحت تأثیر نتیجه علاقه قرار نگرفته اند؛ یک روش قدرتمند طراحی برای تشخیص گوناگونی های متداول مرتبط با صفات فنوتیپی است. این تجزیه و تحلیل گذشته نگر برای هر دو جهش سوماتیک و ژرم لاین موفقیت آمیز بوده است. Cetuximab، یک آنتی بادی مونوکلونال ضد EGFR است که در درمان سرطان روده بزرگ استفاده می شود اما تنها یک زیر مجموعه از بیماران به درمان پاسخ دادند. نمونه تومور از بیماران تحت درمان با cetuximab به صورت گذشته نگر و جهت شناسایی جهش در ژن KRAS که با پاسخ به درمان مرتبط بود، مورد بررسی قرار گرفت. بیمارانی که جهش مثبت دارند، به cetuximab پاسخ نمی دهند که منجر به ایجاد یک همراهی تشخیصی برای آزمایش KRAS و تغییر در اطلاعات تجویز شده برای cetuximab است و فقط در بیماران منفی جهش KRAS مورد استفاده قرار گیرد. اگرچه فقط تجزیه و تحلیل گذشته نگر انجام شده است، جوامع حرفه ای و FDA آزمایش KRAS را قبل از شروع درمان cetuximab توصیه می کنند.

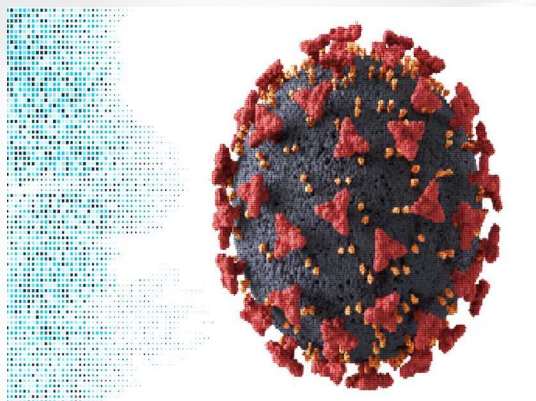
### سوابق پزشکی الکترونیک

پرونده پزشکی الکترونیک (EMR) اطلاعات زیادی را برای مطالعه سوالات در سطح جمعیت فراهم می کند. برای ارزیابی بهتر ایمنی دارو می توان به سرعت گروه های بزرگی از بیماران را برای انواع بیماری ها و فنوتیپ های پاسخ به دارو ایجاد کرد. با تأسیس بانک های زیستی همزمان با پذیرش EMR، مطالعات روابط ژنومی و پاسخ به داروها ممکن است جامع تر شود. eMERGE (شبکه سوابق الکترونیک پزشکی و ژنومیک) با بودجه NHGRI راه را با ایجاد بهترین روش ها برای مطالعات ژنومی هدایت شده با EMR پیش می برد. این مطالعات مبتنی بر جمعیت دسترسی به جمعیت های بسیار بیشتری از بیماران را امکان پذیر می کند و مطالعه حوادث نادر نامطلوب را آسان تر می کنند. سایت eMERGE، پروژه پزشکی شخصی کلینیک مارشفیلد (PMRP)، عوامل ژنتیکی مرتبط با حوادث thromboembolic را در زنانی که tamoxifen مصرف می کنند، شناسایی کرد. بیماران

مارکرهای فارماکوژنیک تا حدودی دشوار بوده است زیرا RCT ها را نمی توان برای هر مارکر مشخص شده انجام داد. حرکت به سمت تجزیه و تحلیل گذشته نگر، مطالعات گسترده در مورد جمعیت با استفاده از EMR و ایجاد شواهد مبتنی بر مکانیسم می تواند باعث پیشرفت در این زمینه شود. علاوه بر این، پذیرش روش های جدید مانند NGS و کارآزمایی های بالینی تطبیقی، اطلاعات زیادی در مورد بیولوژی تومور و تغییر چشم انداز درمان سرطان ارائه می دهد. تا به امروز، مطالعات فارماکوژنیک تمایل دارند که روی جهش های سوماتیک یا ژرم لاین در جداسازی از یکدیگر متمرکز شوند، اما برای بهینه سازی مراقبت های بالینی هر دو ژنوم باید در تصمیم گیری بالینی یکپارچه شوند. هر دو کارآزمایی به خوبی طراحی شده، رو به جلو و مطالعات مبتنی بر جمعیت برای پیاده سازی کامل فارماکوژنومیک در مراقبت های بالینی ضروری هستند.

#### منبع:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3986526/>



برای دارویی مانند methotrexate که دارای تفاوت های گسترده بین فردی است. GWAS پلی مورفیسم ژن های حمل و نقل SLCO1B1 که با ترشح methotrexate مرتبط بود را شناسایی کرد. NGS نه تنها می تواند انواع متداول بلکه یک فهرست جامع از انواع نادر که ممکن است تاثیر بیشتری از انواع معمول داشته باشد را تهیه کند و به فنوتیپ کلی پاسخ به دارو کمک کند. در مورد NGS برخی چالش ها مانند وظیفه هولناک رسیدگی و تفسیر نتایج NGS وجود دارد.

با ظهور روش های درمانی هدفمند، استفاده آینده نگر از NGS در کارآزمایی بالینی تطبیقی با استفاده از چشم انداز ژنومی تومور به سمت درمان مستقیم بر خلاف درمان اختصاصی یک ناحیه گنجانیده می شود. آزمایش هایی مانند آزمایش MPACT موسسه ملی سرطان در حال ارزیابی آگاهی از جهش تومور برای انواع عملی و سپس انتخاب تصادفی بیماران برای دریافت دارویی است که مسیر ناهنجار یا استاندارد مراقبت از آن را بدون در نظر گرفتن محل تومور مورد هدف قرار دهد. کارآزمایی های آینده نگر مانند MPACT برای تغییر نحوه طبقه بندی تومورها و معالجه بیماران آماده شده است. پانل های ژن در حال حاضر هدفمند، بر روی تعداد محدودی از ژن ها ایجاد شده اند که باعث ایجاد عمق بیشتر پوشش و بهبود توانایی تفسیر یافته ها در کلینیک می شوند. پانل های مارکر چند تومور تجاری در درجه اول بر روی جهش های سوماتیک با درج چندین جهش شناخته شده محرک، پیش بینی کننده پاسخ به درمان های هدفمند مولکولی متمرکز است (جدول ۱). با این حال تا به امروز، مشخص نیست که این پانل ها چقدر جامع هستند. استفاده از NGS با چالش ها و محدودیت هایی همراه است اما ممکن است پانل های مارکر چند تومور فرصتی برای تولید مقادیر باورنکردنی از اطلاعات مربوط به ژنوم تومور فراهم کند و از این رو تحقیقات را برای روشن شدن برخی از مکانیسم های بیولوژیکی زمینه ساز رشد و بقا تومور فراهم کند.

#### نتیجه

فارماکوژنومیک تاثیر قابل توجهی در درمان اونکولوژی داشته است، اما اجرای آن بین مارکرهای سوماتیک و ژرم لاین متفاوت است. ساخت شواهد کافی برای استفاده از

## ادغام توالی یابی نسل بعد در فارماژنومیک بالینی

چکیده:

فارماکوژنومیک در دوره پزشکی شخصی سازی شده با حداکثر 266 برچسب دارویی به عنوان ابزاری اساسی شناخته شده است، که توسط ارگان های نظارتی اصلی تأیید شده و در حال حاضر حاوی اطلاعات دارویی است. تجزیه و تحلیل توالی نسل بعدی نقش مهمی در پزشکی شخصی سازی می کند و مشخصات کاملی از افراد مختلف به ویژه از نظر بالینی، شامل انواع پاتوژنیک و بیومارکرهای فارماکوژنومیک را به عهده دارد. در این مقاله ما یک استراتژی برای ادغام توالی نسل بعدی در فارماکوژنومیک بالینی فعلی از تحقیقات عمیق تا مشاوره فارماکوژنومیک، با توجه به دستورالعمل ها و توصیه های موجود پیشنهاد می کنیم.

مقدمه:

از دهه 1950 بسیاری از پیشگامان در زمینه زیست پزشکی از تنوع فردی در مدیریت بیماری و گزارش داروهای شخصی در مراقبت های بهداشتی خبر داده اند. با این وجود، کاربرد واقع بینانه یافته ها و فناوری های ژنومی در درمان فراتر از کشف انواع ژن و اعتبار آن ها در آزمایش های بالینی است. Lam یک سری مراحل را در مورد مسیرهای توسعه و اجرای آزمایش های فارماکوژنومیک پیشنهاد کرده است که به این صورت می باشد: (1) کشف بیومارکرهای فارماکوژنومیک و اعتبار سنجی در مطالعات به خوبی کنترل شده با جمعیت مستقل (2) تکثیر روابط ژن های دارویی و اثبات کاربرد آن در بیماران در معرض خطر (3) تدوین و تصویب نظارتی تست تشخیصی همراه (4) ارزیابی تأثیر بالینی و مقرون به صرفه بودن بیومارکرها فارماکوژنومیک

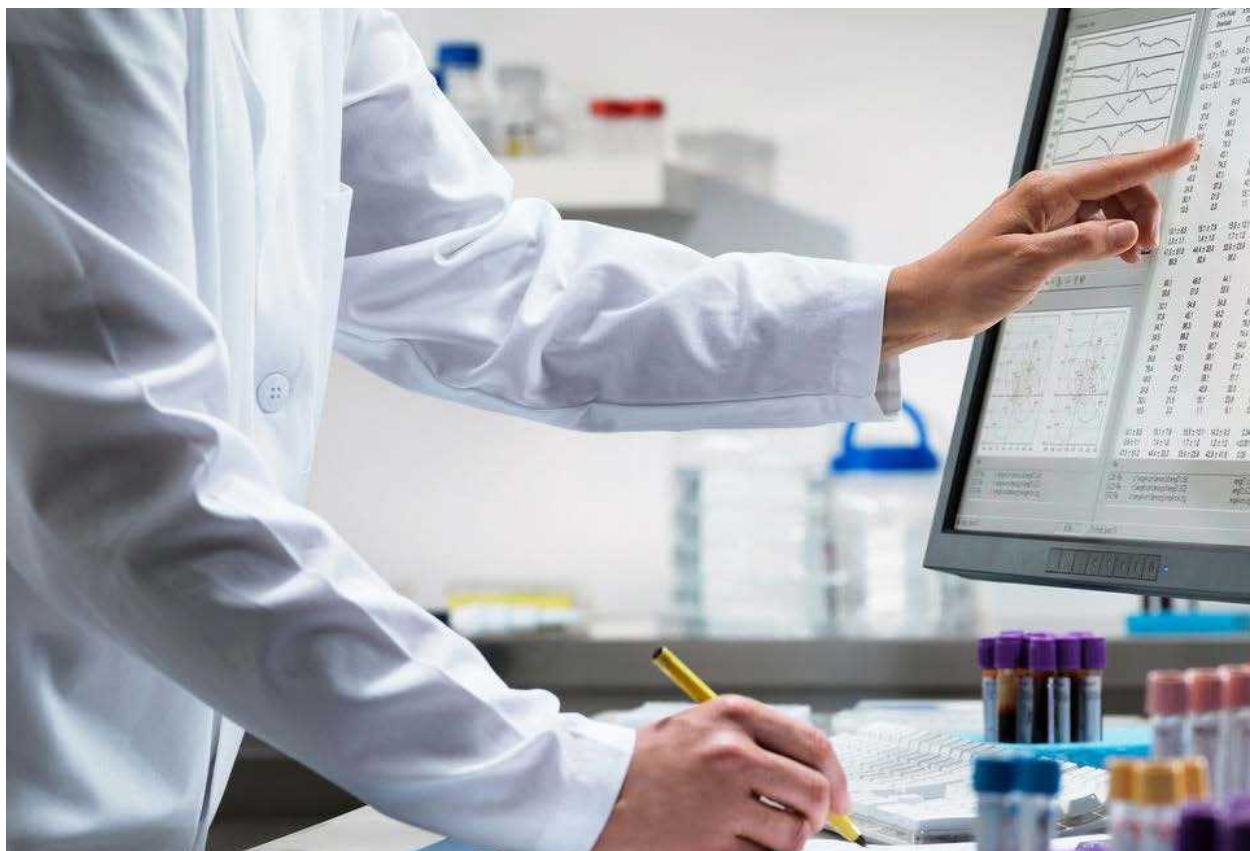


عباس اردلان<sup>1</sup>

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

که باید برطرف شود. FDA همچنین گروه ژنومیکس و گروه هدف درمانی 2 را به منظور پیشبرد کاربرد فناوری های ژنومیک در کشف، توسعه، تنظیم و استفاده از داروها ایجاد کرده است. در همین زمینه، مؤسسه ملی سرطان ایالات متحده روند کار تحقیقاتی و توسعه نسبتاً مشابهی به سمت راهبردهای درمانی در سرطان از جمله موارد زیر را اعلام کرده است. (1) حمایت از مجموعه معمول ژرم لاین و نمونه زیستی تومور ها در آزمایش های بالینی یا مطالعات مبتنی بر جمعیت (2) پشتیبانی در توسعه بیومارکرهای تاثیرگذاری یا سمیت (3) ترکیب مارکرهای فارماکوژنومیک در کارآزمایی های بالینی و (4) توجه به پیامدهای اخلاقی، حقوقی، اجتماعی، زیست سنجی و تبادل اطلاعات در تحقیقات فارمانومیک. FDA تا به امروز 266 دارو را تصویب کرده است که اطلاعات ژنتیکی را در برچسب های خود دارند و همین موضوع در مورد آژانس داروهای اروپا نیز صادق است. توزیع این داروها بین بیماری های مختلف هدف نشان می دهد

(5) مشارکت همه ذی نفعان در اجرای بالینی. نکته قابل توجه این است که چالش های علمی و موانع اجرایی موجود در مراحل فوق هنوز نامناسب است. آزمایش فارماکوژنومیک توسط ژنوتایپینگ یا توالی یابی انجام می شود و بیشتر از بیمارستان ها به شرکت های خصوصی برون سپاری می شود که این یک فرایند زمان بر و پرهزینه است. متأسفانه، هنوز هم در جامعه پزشکی عدم درک عمیق در مورد ژنومیک و تأثیر گوناگونی های ژنومی در منطقی سازی نسخه دارویی وجود ندارد. از طرف دیگر، مدیران بهره وری حوزه داروسازی علاقه خاصی به استفاده از آزمایش فارماکوژنومیک برای صرفه جویی در هزینه ی کارفرمایان از طریق ژنوتایپینگ دارند و باعث می شوند که در این مسئله رقابتی تر باشند. در سال 2013، FDA راهنمایی با عنوان "فارماژنومیک بالینی" را برای صنایع تنظیم کرد؛ ارزیابی مقدماتی در مطالعات بالینی و فاز های اولیه و توصیه های مربوط به برچسب گذاری 1 و تلاش برای برطرف کردن چالش هایی



که اونکولوژی، کاردیولوژی، روانپزشکی و عصب شناسی از رایج ترین آن ها هستند که در آن فارماکوژنومیک به راحتی برای مراقبت های معمول بالینی قابل استفاده است.

### تعیین توالی

#### NEXT-GENERATION در فارماکوژنومیک

با توجه به کاهش هزینه انجام انواع توالی یابی به ویژه در قالبی با توان بالا (مانند NEXT-GENERATION)، ممکن است که آزمایش فارماکوژنومیک جامع با استفاده از این روش ها به آسانی در یک محیط بالینی قابل اجرا باشد. در واقع، مؤسسات مهم دانشگاهی، سازمان ها با حمایت دولتی و همچنین سازمان های خصوصی و کنسرسیوم های تحقیقاتی مشغول برنامه های مشترک هستند که بر توالی یابی نسل بعدی ژنوم سرطان متمرکز شده و هدف آن ها توصیف ساختار تغییرات سوماتیک خاص سرطان است. همچنان که متخصصان بالینی در حال تلاش برای کمک به مدیریت بهتر بیماری هستند دیگر بخش ها مانند کنسرسیوم SEAPharm در حال حاضر در حال استفاده از تحقیقات فارماکوژن هدفمند در 100 فارماکوژن برای کشف معماری آلی انواع فارماکوژنومیک و شایع ترین بیومارکرهای دارویی در جمعیت های جنوب شرقی آسیا هستند.

اخیراً Ingelman-Sundberg و همکاران با بررسی توالی های بسیار زیاد در بیش از 60000 فرد نشان دادند که هر یک از افراد به طور متوسط، تقریباً 41 نوع فارماکوژنومیک عملکردی دارند که 10/8 درصد از آن ها نادر است و به نظر می رسد خاص دارو است که بخش قابل توجهی از تفاوت های غیر قابل توضیح بین فردی در فنوتیپ های متابولیسم دارو را شامل می شود.

با این وجود بر خلاف شناسایی مبنای ژنتیکی، اختلالات مشخص شده با درجه بالایی از تغییرات فنوتیپی و بالینی و یا ناهمگونی ژنتیکی همراه است و جایی که نقش چندین فارماکوژن به خوبی تثبیت شده است به نظر می رسد که بررسی ژن هدف در مقایسه با توالی یابی whole-exome مناسب تر باشد؛ همچنین pharmacovariants های نادر که در موقعیت های دیگر ژنومی غیر از اگزون های (مانند پروموتورها و پروموتورها) وجود دارد منجر به کاهش شدید فعالیت آنزیم متابولیزه کننده دارو می

شود. این موضوع در یک مطالعه و با مقایسه نتایج به دست آمده توسط توالی یابی whole-genome، whole-exome و توالی یابی microarray-based مورد توجه واقع شد و نشان می دهد که عملکرد microarray-based مشابه عملکرد توالی whole-genome است، در حالی که توالی whole-exome برای پیش بینی فارماکوژنومیک مناسب نیست. در هر صورت، pharmacovariants جدید و نادر که تنها با روش های تعیین توالی نسل بعدی قابل شناسایی هستند در تهیه داروهای شخصی سازی شده برای جلوگیری از واکنش های دارویی نامطلوب و عدم پاسخ از اهمیت حداکثری برخوردار هستند.

نمونه های تومور که شامل تغییرات به دست آمده و ارثی همراه با DNA سوماتیک شناخته شده است. بنابراین تلاش برای توالی یابی سرطان اطلاعات ژرم لاین را نیز بررسی می کند؛ این اطلاعات در بهینه سازی دوز و انتخاب روش درمانی نقش اساسی دارد. یک مزیت منحصر به فرد برای تعیین توالی نسل بعدی، توانایی کشف وریده های نادر است (در بیماران سرطانی، DNA ژرم لاین نیز به عنوان ابزاری برای شناسایی انواع تومور) مورد تجزیه و تحلیل قرار می گیرد. این موضوع که قبلاً توسط Mizzi و همکارانش ثابت شده است نشان می دهد که انواع جدید و نادر می توانند با شناسایی زود هنگام کدون های پایانی یا جهش های فریم شیفت نزدیک به N-ترمینال، اثر مهمی بر آنزیم های متابولیزه کننده دارو مانند CYP2D6، TPMT، CYP2C19 داشته باشند؛ این آنزیم ها در داروهای ضد سرطان، روانپزشکی و قلب و عروق وجود دارند. این تیم همچنین نشان داده اند که تعیین توالی whole-genome می تواند وریده های جدید CYP2C9 مربوط به درمان ضد انعقادی را شناسایی کند این وریده ها با استفاده از توالی یابی مبتنی بر میکروآرایه ها قابل شناسایی نبودند. این وریده ها به طور بالقوه می تواند به روش های درمانی جایگزین ضد انعقادی در بیمار مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی کمک کند. علاوه بر این در استفاده از تعیین توالی نسل بعد به جای تعیین توالی Sanger با در نظر گرفتن تغییرات سوماتیک نتایج کمی دقیق تری به دست می آید. در واقع یافته های مربوط به ژن های درگیر در متابولیسم داروهای ضد سرطان بیشتر کاربرد بالقوه تعیین توالی whole-genome را برای آزمایش فارماکوژنومیک در یک آزمایشگاه بالینی در آینده ای نه

چندان دور نشان می دهد.

### فناوری اطلاعات و تفسیر اطلاعات

در حال حاضر، مشکلات در تفسیر داده فارماکوژنومیک باعث کند شدن جریان به کارگیری فارماکوژنومیک بالینی است. دو جنبه اصلی تفسیر داده ها برای تأثیر ترجمه فارماکوژنومیک در عمل بالینی مشخص شده است: (1) تفسیر نتایج ژنتیکی گزارش شده توسط پزشکان و (2) تفسیر نتایج تحقیقات منتشر شده. بدیهی است که اکثریت قشر متخصصان بهداشت حتی اگر تصدیق کنند که پاسخ به دارو ممکن است متأثر از تنوع ژنتیکی باشد اما تنها تعداد محدودی از این افراد در مورد آزمایش فارماکوژنومیک و تفسیر داده ها به اندازه کافی آگاه هستند. تاکنون عمدتاً به دلیل ناسازگاری در گزارش نتایج استانداردسازی در انجام مطالعات فارماکوژنومیک وجود نداشته است. این ناسازگاری های تفسیر داده ها را برای محققان، سازمان های حرفه ای، کنسرسیوم ها و پزشکان به طور یکسان و چالش برانگیز است و هم اکنون تلاش های بین المللی برای استاندارد سازی گزارش

های آزمایش فارماکوژنومیک در حال انجام است. ظهور روش تعیین توالی نسل بعدی و همکاری در جهت جمع آوری داده ها کمک شایانی برای به حداکثر رساندن مزیت بالینی آن بود زیرا تعداد زیاد نمونه وسیله ای برای تجزیه و تحلیل گذشته نگر گروه های بزرگ بیمار برای (1) کشف وریده های رایج و نادر، (2) اعتبارسنجی و (3) استفاده از نتایج فارماکوژنتیک در تصمیم گیری می باشد.

امروزه شبکه الکترونیکی سوابق پزشکی و ژنومیک، تلاش می کند تا با بهره گیری از تجزیه و تحلیل داده های تعیین توالی نسل بعدی و با تمرکز روی ترکیب ظرفیت زیستی DNA با سوابق پزشکی الکترونیکی برای تسهیل تحقیقات ژنتیکی در مقیاس بزرگ، با توان بالا و استفاده از نتایج آزمایش ژنتیکی برای بیماران در یک محیط بالینی، حداکثر بهره را ببرد. این تلاش ها برای بهره برداری در کشف تغییرات سوماتیک و ژرمینال و همچنین و استفاده بالینی آن ها مفید خواهد بود.

برای این منظور، در عصر داده های بزرگ، دانشمندان علوم زیست پزشکی نیاز به ارزیابی دقیق داده ها، همکاری با روشی کارآمد و مؤثر و عزم راسخ دارند. برای این کار باید حجم وسیعی از داده های چند وجهی پیچیده به طور معناداری جمع آوری، استخراج، تجزیه و تحلیل شود و به روشی کاربر پسند ارائه شود. پیش از این یک پلتفرم پشتیبانی بر پایه ی همکاری مبتنی بر وب که رویکرد ترکیبی را بر اساس هم افزایی بین دستگاه و هوش انسانی با هدف تسهیل فرایندهای ایجاد حس و تصمیم گیری اساسی اتخاذ می کند، گزارش شده است. ثابت شده که ابزار پشتیبانی از تصمیم گیری بالینی (CDS) نیز در زمینه فارماکوژنومیک بالینی با ارزش است زیرا از طریق سوابق پزشکی الکترونیکی برای اخذ تصمیمات بالینی راهنمایی هایی را ارائه می دهد. مجدداً، این ابزارها الگوریتم های واضح و دقیقی را مبتنی بر یافته های علمی قوی می طلبند و به طور ایده آل در بین ابزارهای پیش بینی انواع مختلف همگام سازی می کنند تا وریده های فارماکوژنومیک جدید و نادر را در نظر بگیرند تا عوامل بیماری زایی آن ها را تعیین کنند.



### تائید و اعتبار خدمات

استفاده از فارماکوژنومیک در پزشکی شخصی بسیار چالش برانگیز است و در پزشکی و تحقیقات پزشکی در بسیاری از زمینه ها یعنی پزشکی بالینی، تولید دارو، تنظیم دارو، داروسازی و سم شناسی تأثیر دارد. با این حال، باید بسیاری از موضوعات از جمله کیفیت داده های ژنومی و اعتبار سنجی سنجش ها مورد بررسی قرار گیرد.

طبق دستورالعمل آژانس داروهای اروپا (EMA)، یک چارچوب نظارتی که با مطابقت با عملکرد بالینی خوب، مطابقت با عملکرد خوب آزمایشگاهی، شیوه تولید خوب و روش های توزیع خوب تعریف شده است، وجود دارد. همچنین اخیراً یک راهنما برای عمل خوب فارماکوژنومیکس تهیه شده است. به طور خاص، این راهنما بر اهمیت کلیه مراحل موجود در هر پروتکل تعیین توالی نسل بعدی از استخراج DNA، پردازش DNA، تهیه کتابخانه ها، تولید توالی و خواندن پایه، نقشه برداری توالی، حاشیه نویسی و فیلتر کردن، طبقه بندی و ریتها و تفسیر آن ها تأکید دارد.

مطابق این دستورالعمل، یک پارامتر مهم برای آنالیز تعیین توالی نسل بعدی، حداقل پوشش توالی است

که در مورد pharmacovariants ژرم لاین باید حداقل 30 باشد در حالی که در صورت وجود وریتها های نادر، پوشش بیشتری به منظور اطمینان از این امر لازم است. همچنین وریتها های نادر توسط توالی یابی شناسایی می شوند. همچنین، در مورد ژن ها و pseudogenes های بسیار همولوگ توصیه می شود روش هایی را بکار بگیرید که از طول خواندن قابل ملاحظه ای طولانی تر (یعنی قطعات طولانی تر از 1000 جفت پایه) استفاده می کنند. همولوگ های ژنتیکی به دلیل توالی یابی های فرعی می توانند در وریتها های نادرست نقش داشته باشند.

این نمونه راهنماها برای اطمینان از کیفیت محصولات و خدمات پزشکی تهیه شده است. انتقال این سیاست به آزمایش های فارماکوژنومیک بسیار مهم است زیرا مطالعات متعدد به وجود خطای درون آزمایشگاهی و بین آزمایشگاهی و تنوع در نتایج آزمایشگاهی اشاره کرده اند. مسائل کیفی فارماکوژنومیک بر پیچیدگی ژنومی منطقه مورد نظر متکی است که می تواند بر صحت و دقت یک سنجش تأثیر بگذارد. در نتیجه، درک و توجه کافی به طراحی آزمایش، به ویژه هنگامی که از تعیین توالی نسل بعدی صحبت می شود، حائز اهمیت است. علاوه بر این، تائید اکتشافات ناشی از مطالعات



### مشاوره

در مورد روش هایی که به وسیله آن نتایج فارماکوژنومیک توسط سازمان های دولتی به تصمیمات بالینی ترجمه می شود، تردید هایی وجود دارد. این نشان دهنده تعامل ژنتیکی پیچیده، کمبود شواهد (در بعضی موارد) و همچنین محدودیت های قانونی توسط نهادهای نظارتی است. در نتیجه، متخصصان بهداشت در وضعیت آسیب پذیری قرار دارند. این وضعیت توسط سیاست های FDA ایالات متحده ساخته شده است که به هر محصول دارویی دستور می دهد هرگونه اطلاعات نسبی در دسترس را ارائه دهد، اما برای استفاده هیچ توصیه ای ارائه نمی دهد. عدم قطعیت و عدم اطلاع رسانی، فشارهای بیشتری را بر جوامع حرفه ای ایجاد می کند تا دستورالعمل های بالینی مناسب را تهیه کند تا از عدم مراقبت از بیمار یا آزمایش ژنتیکی غیر ضروری جلوگیری شود. بدون تردید منابع متعدد اطلاعات در مورد آزمایش های فارماکوژنومیک می توانند باعث ایجاد سردرگمی در تصمیم گیری بالینی شود. برای حل این مسئله، PharmGKB4 یک بانک اطلاعاتی برای ادغام مجموعه داده ها ایجاد کرده است که در آن کاربران می توانند

فارماکوژنومیک در کارآزمایی بالینی تصادفی بزرگ، اغلب به دلیل هزینه های بالا و ملاحظات اخلاقی دشوار است. در کارآزمایی بالینی آینده نگر (از برنامه های خاص دارویی استفاده می شود) داده های دارویی پایدار و مناسب برای مطالعات فارماکوژنومیک ارائه می شود. ممکن است برای افزایش اندازه نمونه برای یک فنوتیپ خاص، ترکیب داده ها از بازوهای درمانی یک کارآزمایی بالینی و پس از آن، کنترل مخدوش احتمالی، به دلیل تفاوت در درمان در طول تجزیه و تحلیل آماری، مفید باشد. در این زمینه، مطالعات فارماکوژنومیک سرطان نتایج امیدوارکننده ای نشان داده است؛ اگرچه تکرار آن ممکن است هنوز هم یک مسئله باشد. در حال حاضر، مجموعه داده های فنوتیپی بیماران به اندازه کافی برای اکثر داروهای سرطانی تحت بررسی وجود ندارد تا بتوانند تکرار مطالعات را عملی کنند به خصوص وقتی مقدار اثر کم باشد. علیرغم محدودیت ها و دشواری های اندازه نمونه، مطالعات فارماکوژنومیک سرطان پتانسیل استفاده از درمان را ایمن تر و موثرتر برای بیماران نشان داده است.

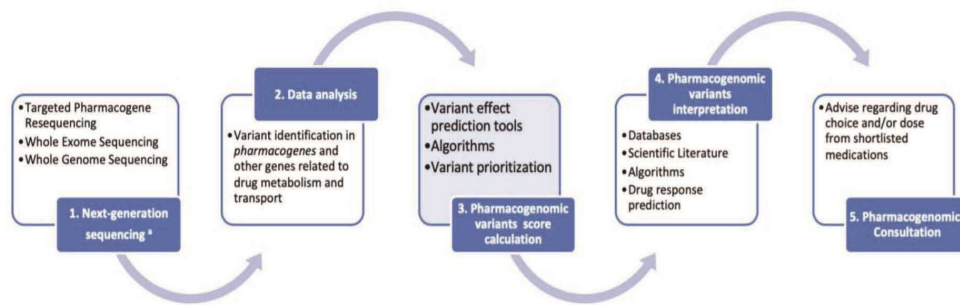


ترتیب، یکی از اولین زمینه هایی که به راحتی قابل اجرا خواهد بود، عقلا نیت مصرف داروها است. بسته به منابع و زیرساخت های موجود، استفاده از تعیین توالی نسل بعدی در فارماکوژنومیک از تحقیق در مورد فارماکوژن در محیط با منابع کم منابع کم متفاوت خواهد بود، خواه در قالب panel-based هر دسته دارو، چه با یک فرمت فارماکوژنومیک جامع تر از، ممکن است شامل بسیاری از فارماکوژن ها باشد. در آن محیط، جایی که توالی یابی whole-genome در دسترس است، شناسایی و ریته های فارماکوژنومیک همزمان با تشخیص ژنتیکی بیماری انجام می شود و تمرکز فقط بر روی و ریته های موجود در فارماکوژن ها می باشد. به این ترتیب، گردش کاری زیر برای فارماکوژنومیک بالینی توصیه می شود (تصویر یک).  
 1) تعیین توالی نسل بعدی (بررسی مجدد فارماکوژن هدفمند، توالی کل اگزوم و / یا کل ژنوم) در آزمایشگاه های طبق دستورالعمل های تعیین شده برای

برای دستیابی به اطلاعاتی مانند ویژگی های دارویی، نمودارهای مسیر و همچنین نشریات مرتبط با یک روش متمرکز از مواد دارو، ژن، بیماری یا مسیر متابولیسی پرس و جو کنند. همچنین کنسرسیوم پیاده سازی فارماکوژنتیک بالینی (CPIC5) و کارگروه فارماکوژنتیک هلندی دستورالعمل های مربوط به ترکیب ژن و داروی ژن را برای کمک به متخصص بهداشت و درمان برای تفسیر نتایج آزمایش فارماکوژنومیک و تنظیم متقابل دوز یا انتخاب داروی جایگزین صادر کرده اند.

### نتایج اظهار شده

در عصر فناوری های آمیکس و داده های بزرگ، ترجمه فارماکوژنومیک در کلینیک هنوز محقق نشده است. این امر نه تنها به تعیین توالی های مبتنی بر توالی یابی نسل بعدی بلکه به روش های توان متوسط (از نوع تا تابلو) نیز مربوط است. با این وجود، تعیین توالی نسل بعدی به زودی بخشی از واقعیت بالینی خواهد بود و به همین



شکل ۱ | جریان شمانیک کار فارماکوژنومیکس بالینی در اینجا شرح داده شده است. ما احساس می کنیم که ظهور توالی نسل بعدی (NGS) از طریق مجموعه ای از فرصت های مطمئن و مقرون به صرفه، کاربردهای بالینی فارماکوژنتیک را تسریع می کند. جمع آوری و تفسیر داده ها از تعامل کنسرسیوم و فناوری های اطلاعاتی بهره مند می شود. نهادهای نظارتی با توجه به مشکلات بازتاب مطالعات فارماکوژنتیک، راهی را برای اعتبار سنجی هدایت می کنند. مشاوره، به عنوان آخرین مرحله گردش کار ما، انتقال به حوزه بالینی را تسهیل می کند

توالی نسل بعدی تنها می تواند از طریق هم افزایی همه ذینفعان و خواست آنها برای اجرای پیشرفت های فعلی فناوری تعیین توالی نسل بعدی و فناوری های اطلاعاتی اتفاق بیفتند. به ویژه، در حوزه سرطان چنین هم افزایی به دلیل پیچیدگی مبهم این بیماری و تغییرپذیری عالی فرد، بسیار مفید خواهد بود.

منبع:

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2019.00384/full>

فارماکوژنومیک و سایر روش ها انجام خواهد شد. (2) تجزیه و تحلیل داده ها برای شناسایی وریده های متداول، نادر و حتی جدید ژنومی در فارماکوژن ها و سایر ژن های درگیر و یا مرتبط با متابولیسم و حمل و نقل دارو ها، با استفاده از بسته های نرم افزاری تجزیه و تحلیل داده های اختصاصی دنبال خواهد شد.

(3) بخش جدایی ناپذیر از تفسیر وریده های فارماکوژنومیک محاسبه و تعیین تکلیف امتیازات هر نوع وریده است. این نمره بر اساس معیارهای خاصی از قبیل: الف) خود وریده (شناخته شده یا جدید بودن) ب) در مورد وریده های جدید یا وریده های دارای اهمیت ناشناخته، اثر آن توسط یک مخزن پیش بینی کننده وریده ها در سیلیکو مشخص خواهد شد؛ ج) فراوانی وریده ها در جمعیت (رایج یا نادر)؛ د) شواهد موجود در مورد نقش فارماکوژن (در آن وریده مشخص شده است) در متابولیسم و حمل و نقل داروها از بانک های اطلاعاتی مختلف استنباط می شود. پس از آن، اولویت بندی وریده ها، بر اساس این نمرات انجام می شود.

(4) پس از اولویت بندی فارماکوژنومیک، براساس ادبیات علمی، بانک های اطلاعاتی و الگوریتم هایی که با استفاده از آن ها پیش بینی های مربوط به پاسخ دارو به دست می آید، تفسیر آن ها نیز دنبال خواهد شد، همچنین در رابطه با منابع، PharmGKB، CPIC و... پیشنهاد می شود.

(5) مشاوره فارماکوژنومیک، که توسط یک متخصص فارماکوژنومیک واجد شرایط یا متخصص ژنتیک انجام می شود، شامل مشاوره در مورد انتخاب دارو از لیست کوتاه داروهای پیشنهادی برای جلوگیری از واکنش های دارویی نامطلوب و یا اطمینان از درمان بهینه دارو است. در حال حاضر چنین سیستم امتیاز دهی فارماکوژنومیک برای تسهیل ادغام توالی یابی نسل بعدی فارماکوژنومیک در مراقبت های معمول بالینی توسعه یافته است. علاوه بر این، فرصت های بیشتری برای رشته های مرتبط با omics، فراتر از ژنومیک، وجود دارد و برای پیش بینی پاسخ به داروشخصی، از جمله فارماکوپبی ژنومیک، فارماکومتازنومیک و یا فارماکوتمابولومیک استفاده می شود.

ما احساس می کنیم که اجرای صحیح گردش کار پیشنهادی برای آزمایش فارماکوژنومیک مبتنی بر تعیین

## فارماژنومیک: داروی مناسب شخص مناسب

### چکیده

فارماکوژنومیک شاخه ای از فارماکولوژی است که با ارتباط ژن و پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی با اثربخشی یا سمیت دارو، تأثیر تنوع ژنتیکی در پاسخ به داروها را در بیماران نشان می دهد. این مقصود با ایجاد وسایل منطقی برای بهینه سازی دارو درمانی با توجه به ژنوتیپ بیمار، برای اطمینان از حداکثر کارایی با حداقل عوارض جانبی می باشد. چنین رویکردهایی نوید ظهور "داروی شخصی" را می دهد که در آن داروها و ترکیبات دارویی برای آرایش ژنتیکی منحصر به فرد هر شخص بهینه می شوند. این کل کاربرد ژنومی فارماکوژنتیک است که تعامل ژن واحد با داروها را بررسی می کند.

### مقدمه

فارماکوژنومیک مطالعه چگونگی تأثیر وراثت ژنتیکی یک فرد بر واکنش بدن به داروها است. این اصطلاح از اصطلاحات فارماکولوژی و ژنومیک گرفته شده است و بنابراین تلاقی دارویی و ژنتیک است. با به کارگیری فارماکوژنومیک ممکن است روزی داروهایی متناسب با آرایش ژنتیکی افراد ساخته شود. محیط، رژیم، سن، شیوه زندگی و سلامتی، همگی می توانند در واکنش فرد به داروها تأثیر بگذارند اما به نظر می رسد درک کردن آرایش ژنتیکی فرد کلید ایجاد داروهای شخصی با کارایی و ایمنی بیشتر باشد. نحوه واکنش فرد به یک دارو (این شامل واکنش های مثبت و منفی نیز می شود) یک صفت پیچیده است که تحت تأثیر ژن های مختلف قرار دارد و بدون شناخت همه ژن های درگیر در پاسخ به داروها پیش بینی پاسخ به دارو دشوار می باشد. هنگامی که دانشمندان متوجه شدند ژن های انسان



### نجمه شجاعی<sup>۱</sup>

۱- کارشناسی علوم آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

پژوهشگر مرکز تحقیقات پزشکی شخصی آمیتیس ژن

آنفلوانزا هستند. فارماکوژنومیک ترکیبی از علوم دارویی سنتی مانند بیوشیمی با دانش تفسیر ژن ها، پروتئین ها و پلی مورفیسیم های تک نوکلئوتیدی است.

### اهمیت دارویی

واکنش دارویی نامطلوب، کمی از وحشت ناشی از واکنش منفی شدید به یک داروی تجویز شده را نشان می دهد. اما با این وجود چنین واکنش های منفی می تواند رخ دهد. مطالعه ای در سال 1998 در مورد بیماران بستری شده در مجله انجمن پزشکی آمریکا منتشر شده بود، گزارش داد که در سال 1994، عوارض جانبی جانبی دارویی بیش از 2/2 میلیون مورد جدی و بیش از 100.000 مرگ و میر ایجاد کردند و عکس العمل های نامطلوب دارویی (ADR) را یکی از دلایل اصلی بستری شدن و مرگ در ایالات متحده است. به عنوان مثال، دوزهای روزانه مورد نیاز برای درمان بیماران برای وارفارین 20 برابر، برای داروی ضد فشار خون پروپرانولول 40 برابر و L-dopa برای بیماری پارکینسون 40 برابر است. سایر داروها در زیر مجموعه ای از بیماران با آسیب شناسی مشخص، از جمله داروهای ضد روانپزشکی هستند که در



ورپته ها یا تغییرات کمی را در محتوای نوکلئوتید خود نشان می دهد، چیزهای زیادی تغییر کردند. آزمایش ژنتیکی برای پیش بینی پاسخ به داروها اکنون امکان پذیر است. فارماکوژنومیک ترکیبی از علوم دارویی سنتی مانند بیوشیمی با دانش تفسیر ژن ها، پروتئین ها و پلی مورفیسیم های تک نوکلئوتیدی است. شایع ترین تغییرات در ژنوم انسان، پلی مورفیسیم تک نوکلئوتیدی (SNP) نامیده می شود. تخمین زده می شود تقریباً 11 میلیون SNP، به طور متوسط هر 1.300 جفت پایه، در جمعیت انسانی وجود داشته باشد.

### تاریخچه:

ژنومیک توسط Fred Sanger هنگامی که برای اولین بار توالی ژنوم کامل ویروس و میتوکندریون را توالی یابی کرد، ایجاد شد. گروه وی تکنیک های توالی یابی، نقشه برداری ژنوم، ذخیره داده ها و تجزیه و تحلیل بیوانفورماتیک را در دهه 1970-1970 ایجاد کرد. تصور می شود که اصطلاح واقعی "ژنومیک" توسط دکتر Tom Roderick، متخصص ژنتیک آزمایشگاه جکسون در جلسه ای که در مرلند در مورد نقشه برداری از ژنوم انسان در سال 1986 برگزار شد، ابداع شده است.

در سال 1972، Walter Fiers و تیم او در آزمایشگاه زیست شناسی مولکولی دانشگاه گنت اولین کسی بودند که توالی یک ژن را تعیین کردند. در سال 1976، این تیم توالی کامل نوکلئوتید باکتریوفاژ MS2-RNA را تعیین کردند. اولین ژنوم مبتنی بر DNA که کلیت آن توالی یابی شده است باکتریوفاژ 368، ( $\Phi$ -X174 5) جفت باز) بود که توسط فردریک سنگر در سال 1977 توالی یابی شد.

اولین ارگانسیم زنده آزاد که تعیین توالی شده است هموفیلوس آنفلوانزا در سال 1995 بود و از آن زمان ژنوم ها با سرعت تعیین توالی می شوند. پیش نویس اولیه ژنوم که در اوایل سال 2001 توسط پروژه ژنوم انسان تکمیل شد باعث ایجاد فنون زیادی شد.

از سپتامبر 2007، توالی کامل از حدود 1879 ویروس، 577 گونه باکتریایی و تقریباً 23 موجودات یوکاریوتی شناخته شده است که از این تعداد حدود نیمی از آنها قارچ هستند. اکثر باکتری هایی که ژنوم آن ها کاملاً توالی شده است عوامل ایجاد کننده بیماری مانند هموفیلوس



یافتن یک روش درمانی موثر مصرف شود؛ (6) اثرات یک بیماری بر بدن (از طریق تشخیص زود هنگام).

#### فارماکوژنومیک امروز

خانواده سیتوکروم (P450 CYP) آنزیم های کبدی وظیفه تجزیه بیش از 30 دسته مختلف دارو را دارند. تغییرات DNA در ژن هایی که برای این آنزیم ها کدگذاری می کنند می توانند بر توانایی آن ها در متابولیزه کردن داروهای خاص تأثیر بگذارند. اشکال کمتر فعال یا غیرفعال آنزیم های CYP که قادر به تجزیه نیستند و به طور مؤثر داروها را از بین می برند می توانند باعث مصرف بیش از حد دارو در بیماران شوند. امروزه محققان آزمایش های بالینی از آزمایش های ژنتیکی برای بررسی تغییرات در ژن های سیتوکروم P450 برای غربالگری و نظارت بر بیماران استفاده می کنند. علاوه بر این، بسیاری از شرکت های داروسازی ترکیبات شیمیایی خود را غربال می کنند تا ببینند چقدر خوب توسط انواع مختلف آنزیم های CYP تجزیه می شوند.

آنزیم دیگری به نام تیوپورین متیل ترانسفراز (TPMT) با تجزیه تیوپورین ها در درمان شیمی درمانی یک لوسمی شایع در کودکی نقش مهمی ایفا می کند. درصد کمی از قفقازی ها دارای انواع ژنتیکی هستند که از تولید آن ها

30٪ از اسکیزوفرنیک بی اثر هستند، دارای کاربرد بالینی هستند و این نشان می دهد که چنین داروهایی فقط در بیماران مبتلا به اتیولوژی بیماری خاص مؤثر هستند. اگر پزشک از مشخصات ژنتیکی بیمار آگاهی داشته باشد ( پاسخ دارو را تعیین می کند) میتوان از بسیاری از مرگ ها جلوگیری کرد. در حال حاضر، هیچ راه ساده ای برای تعیین اینکه آیا افراد به خوبی، بد یا اصلاً به یک دارو پاسخ خواهند داد وجود ندارد. بنابراین شرکت های داروسازی محدود به تولید داروهای با استفاده از سیستم یک دوز مناسب با همه هستند. این سیستم امکان تولید داروهایی را فراهم می کند که بیمار "متوسط" به آن ها پاسخ خواهد داد. اما همان طور که آمار فوق نشان می دهد، یک دوز برای همه مناسب نیست، آنچه لازم است روشی برای حل مشکل ADR قبل از وقوع است. هرچند راه حل در معرض دید است و به آن فارماکوژنومیک گفته می شود.

فارماکوژنومیک در نهایت می تواند با کاهش موارد زیر منجر به کاهش در هزینه های مراقبت های بهداشتی شود: (1) تعداد واکنش های دارویی جانبی؛ (2) تعداد آزمایش های دارویی ناموفق؛ (3) مدت زمان لازم برای تأیید دارو؛ (4) مدت زمانی که بیماران باید دارو را مصرف کنند؛ (5) تعداد داروهایی که باید توسط بیمار برای

### غربالگری پیشرفته بیماری

دانستن توالی ژنتیکی فرد به شما امکان می دهد سبک زندگی و تغییرات محیطی کافی را در سنین پایین ایجاد کنید تا از بروز یک بیماری ژنتیکی جلوگیری کرده یا آن را کاهش دهید. به همین ترتیب، اطلاعات پیشرفته از حساسیت به بیماری خاص، امکان نظارت دقیق را فراهم می کند و می توان در مناسب ترین مرحله درمان ها را انجام داد تا حداکثر استفاده از درمان برده شود.

### واکسن های بهتر

واکسن های ساخته شده از مواد ژنتیکی (DNA یا RNA) فواید واکسن های موجود را بدون همه خطرات وعده می دهند. این واکسن ها سیستم ایمنی بدن را فعال می کنند اما قادر به ایجاد عفونت نخواهند بود. آن ها ارزان، پایدار و با امکان ذخیره سازی آسان هستند همچنین این واکسن ها شرایط انجام مهندسی ژنتیک را دارا هستند که باعث می شود بتوان چندین نوع بیماری را به طور همزمان حمل کنند.

### پیشرفت در روند کشف و تأیید داروها

شرکت های داروسازی با استفاده از هدف های ژنومی می توانند آسان تر روش های درمانی بالقوه را کشف کنند. روند تأیید دارو باید تسهیل شود زیرا کارآزمایی برای گروه های خاص جمعیت ژنتیکی مشخص شده و موفقیت های بیشتری را ارائه می دهد. هزینه و خطر آزمایش های بالینی با هدف قرار دادن تنها افرادی که قادر به پاسخگویی به یک دارو هستند کاهش می یابد.

کاهش در کل هزینه های مراقبت های بهداشتی کاهش در تعداد واکنش های دارویی نامطلوب، تعداد آزمایش های ناموفق دارو، مدت زمان لازم برای تأیید یک دارو، مدت زمان مصرف دارو، تعداد داروهای بیمارانی که باید برای یافتن درمان موثر استفاده کنند، اثرات بیماری بر روی بدن (از طریق تشخیص زودرس) و افزایش دامنه اهداف احتمالی دارویی باعث کاهش خالص هزینه مراقبت های بهداشتی می شود.

به شکل فعال این پروتئین جلوگیری می کند. در نتیجه، تیوپورین ها به میزان سمی در بیمار بالا می روند زیرا شکل غیرفعال TMPT قادر به تجزیه دارو نیست. امروزه پزشکان می توانند از یک آزمایش ژنتیکی برای غربالگری بیماران برای این کمبود استفاده کنند و فعالیت TMPT برای تعیین میزان دوز مناسب تیوپورین کنترل می شود. فارماکوژنومیک در آینده

تحولات جدید در این زمینه در سه مرحله اصلی بر طراحی دارو تأثیر می گذارد: (۱) تعامل دارو با محل اتصال در گیرنده آن، (۲) جذب و توزیع دارو و (۳) از بین بردن دارو از بدن.

### فواید فارماژنومیک

فارماکوژنومیک ترکیبی از علوم دارویی متداول مانند بیوشیمی با دانش تفسیر ژن ها، پروتئین ها و چند شکلی های تک نوکلئوتیدی است. موارد زیر مزایای آن است: داروهای قوی تر

شرکت های داروسازی قادر به ایجاد داروهایی بر اساس پروتئین ها، آنزیم ها و مولکول های RNA مرتبط با ژن ها و بیماری ها هستند. این امر کشف دارو را تسهیل می کند و به تولیدکنندگان دارو اجازه می دهد تا درمانی را هدف بگیرند که بیشتر هدف بیماری های خاص باشد. این دقت نه تنها اثرات درمانی را به حداکثر می رساند بلکه باعث کاهش آسیب به سلول های سالم اطراف می شود.

**۱- داروهای بهتر و ایمن تر بدون نیاز به آزمایش و خطا**  
پزشکان قادر خواهند بود به جای روش استاندارد آزمایش و خطا در تطبیق بیماران با داروهای مناسب، مشخصات ژنتیکی یک بیمار را تجزیه و تحلیل کرده و بهترین داروی درمانی موجود را از ابتدا تجویز کنند. این امر نه تنها حدس و گمان را برای یافتن داروی مناسب را از بین می برد، بلکه باعث تسریع در زمان بهبودی و افزایش ایمنی با از بین رفتن احتمال واکنش های جانبی می شود.

**۲- روشهای دقیق تر تعیین دوزهای مناسب دارویی**  
روش های فعلی تعیین دوزها بر اساس وزن و سن با دوزهای مبتنی بر ژنتیک فرد جایگزین می شوند و زمان لازم برای سوخت و ساز بدن را پردازش می کند. این مقدار ارزش درمانی را به حداکثر می رساند و احتمال تجویز بیش از حد را کاهش می دهد.

### گزینه های محدود دارویی

فقط یک یا دو داروی تأیید شده ممکن است برای درمان یک بیماری خاص در دسترس باشد. اگر بیماران دارای تنوع ژنی باشند که از استفاده آن ها از این داروها جلوگیری می کند ممکن است بدون هیچ گونه گزینه درمانی برای درمان باقی بمانند. بازدارنده های شرکت های دارویی برای تولید محصولات دارویی متعدد

اکثر شرکت های دارویی با رویکرد "یک دوز متناسب با همه" در تولید دارو موفق بوده اند. از آنجا که صدها میلیون دلار برای تهیه یک دارو و ورودش به بازار هزینه دارد؛ آیا این شرکت ها مایل به تولید داروهای جایگزین هستند که فقط به بخش کمی از جمعیت خدمت می کنند.

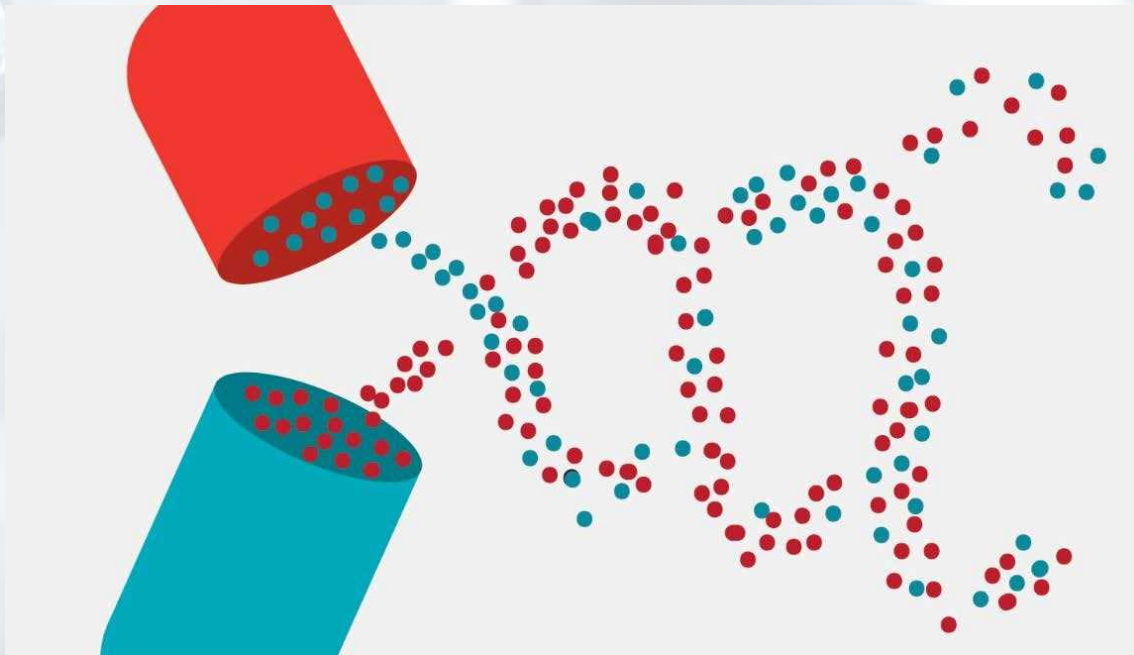
### تأثیر در حرفه داروسازی

در حال حاضر پزشکان یک دارو را بر اساس آزمایش و خطا تشخیص می دهند و داروسازی را در مورد عوارض جانبی و تداخل دارو با دارو تجویز می کنند. اما روزی فرا می رسد که شما به جای گزارش خون، گزارش ژن تهیه می کنید. بنابراین پس از تشخیص، داروساز پانل های

### موانع پیشرفت فارماکوژنومیک

فارماکوژنومیک یک زمینه تحقیقاتی در حال توسعه است که هنوز در مراحل ابتدایی است. قبل از تحقق بسیاری از مزایای فارماکوژنومیک باید از برخی از موانع بر طرف شوید که در زیر شرح داده شده است. پیچیدگی یافتن تغییرات ژنی که بر پاسخ دارو تأثیر می گذارد

چندشکلی های تک نوکلئوتیدی (SNP) تغییرات توالی DNA است که با تغییر یک نوکلئوتید (A ، T ، C یا G) در توالی ژنوم رخ می دهد. SNP ها هر 100 تا 300 باز در امتداد ژنوم انسانی رخ می دهند، و با توجه به اندازه 3 میلیارد نوکلئوتیدی ژنوم انسان باید میلیون ها SNP شناسایی و تجزیه و تحلیل شوند تا میزان درگیری آن ها (در صورت وجود) در پاسخ به دارو مشخص شود. پیچیدگی بیشتر فرآیند، دانش محدود ما در مورد ژن هایی است که با هر پاسخ دارو درگیر هستند. از آنجا که بسیاری از ژن ها احتمالاً بر روی واکنش ها تأثیر می گذارند، به دست آوردن تصویر کلی در مورد تأثیر تغییرات ژن بسیار وقت گیر و پیچیده است.



## منبع:

[/https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22461867](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22461867)

نتایج ژنتیکی را تفسیر می کند و به شما توصیه می کند که کدام دارو برای ژن خاص شما بهترین باشد تا بهبودی سریع داشته باشید.

## نتیجه گیری

فارماکوژنومیک در صنعت داروسازی ابزاری بالقوه است که در انتظار استفاده برای حداکثر سود است. این یک پیشرفت بنیادی در تاریخ پزشکی است. اهداف اصلی آن عبارتند از: درمان شخصی سازی شده، بهبود اثربخشی، کاهش عوارض جانبی داروها، ارتباط ژنوتیپ با ژنوتیپ بالینی، شناسایی اهداف جدید برای داروهای جدید و پروفایل دارویی بیماران برای پیش بینی حساسیت به بیماری و پاسخ به دارو. در گذشته بیشتر داروها برای کار در سطح جمعیت و نه برای بیماران خاص، طراحی شده بودند. با تغییر این روند، فارماکوژنومیک به تصحیح کانون درمان کمک می کند و تاثیر داروها را بیشتر و سمیت آن ها را کاهش می دهد. به جای اعتماد به تظاهرات ظاهری بیماری - علائم و نشانه هایی که پزشکان آن را فنوتیپ می نامند - فارماکوژنومیک ژنوتیپ را بررسی و درمان می کند. گنجاندن تدریجی مطالعات دارویی در کشف و توسعه دارو باعث کاهش قابل توجه هزینه های تولید دارو می شود، آزمایش بالینی ایمن را تضمین می کند و شکست ها را کاهش می دهد. بنابراین بسیاری از داروهای بالقوه که ممکن است به دلیل اثرات خارج از محیط در یک مطالعه از بین بروند، می توانند در صورت استفاده از مطالعه دارویی در آینده حفظ شوند.



## فارماکوژنتیک: استفاده از اطلاعات ژنتیک برای راهنمایی دارویی

فارماکوژنتیک بالینی، استفاده از داده های ژنتیکی برای هدایت تصمیم گیری در مورد درمان با داروهایی که معمولاً توسط پزشک خانواده تجویز می شود است. با این حال پزشکان عمدتاً با اصول استفاده بالینی از این نوع داده ها آشنا نیستند. به عنوان مثال، وریده های مختلف ژنتیکی در آنزیم متابولیزه کننده دارو، سیتوکروم P450 2D6 می تواند اثرات بالینی برخی مسکن ها را تغییر دهد (به عنوان مثال ، کدئین ، ترامادول)، در حالی که تنوع ژنتیکی در آنزیم CYP2C19 بر ماده ضد پلاکت clopidogrel تأثیر می گذارد. بیمارانی که متابولیزه کننده ی فوق سریع یا ضعیف CYP2D6 هستند نباید کدئین (و احتمالاً ترامادول ، هیدروکدون و اکسی کدون) مصرف کنند زیرا احتمال افزایش سمیت یا عدم اثربخشی دارد؛ این افراد با انجام آزمایش مشخص می شوند. بیمارانی که تحت مداخله کرونر از طریق پوست برای سندرم حاد کرونر قرار می گیرند و به دارای متابولیسم ضعیف CYP2C19 هستند باید درمان ضد پلاکتی جایگزین (به عنوان مثال prasugrel ، ticagrelor) را در نظر بگیرند. برخی از دستورات عملی ها در دسترس هستند که به تغییرات مناسب دارویی می پردازند و برخی دیگر در حال تدوین هستند. علاوه بر این تعدادی از منابع بالینی برای حمایت از پزشکان خانواده در استفاده از فارماژنومیک در حال ظهور است. در صورت استفاده مناسب، آزمایش فارماکوژنتیک می تواند ابزاری عملی برای بهینه سازی درمان با دارو و جلوگیری از عوارض جانبی دارو باشد. فارماکوژنتیک بالینی تعیین می کند که آیا تفاوت های فردی در بیان پروتئین یا آنزیم بر متابولیسم دارو تأثیر می گذارد یا خیر. این تأثیرات ممکن است منجر به تغییر در سطح متابولیت های فعال یا غیرفعال شود،



فاطمه محمدی پور

کارشناس بیوتکنولوژی دانشگاه الزهرا

پژوهشگر مرکز تحقیقات پزشکی شخصی آمیتیس ژن

اصولی آن کمبود آموزش در این زمینه است. این مقاله برای نشان دادن نوع اطلاعات و شواهد مورد نیاز برای استفاده بالینی داده های فارماکوژنتیک، توصیه هایی را برای ژن و داروی مورد مطالعه ارائه می دهد. مبانی وریده ها و اصطلاحات فارماکوژنتیک

**جدول 1** شامل تعاریف اصطلاحات فارماکوژنتیک است که معمولاً استفاده می شوند.

بیشتر اطلاعات فارماکوژنتیک موجود و از نظر بالینی مربوط به وریده های ژن هایی است که آنزیم های مربوط به متابولیسم دارو را رمزگذاری می کنند (به عنوان مثال سیتوکروم P450 2C19 و clopidogrel) یا آن هایی که توانایی دارو در بدن یا پاسخ بدن به دارو را تغییر می دهند (مانند وارفارین). متداول ترین نوع تنوع ژنتیکی،

احتمالاً استفاده از یک دارو یا دوز دیگر را تضمین می کند. پزشکان خانواده معمولاً اولین منبع برای سوالات بیماران در مورد ژنتیک هستند. با این حال، استفاده سریع و دقیق از داده های دارویی در یک محیط بالینی چالش برانگیز است. بیماران علاقه و دسترسی فزاینده ای به اطلاعات ژنتیکی خود، از جمله داده های فارماکوژنتیکی که شرکت های طراح آزمایش مستقیم به افراد میدهد، دارند. با وجود اطلاعات فارماژنومیک در برچسب بیش از 150 دارو که توسط سازمان غذا و داروی آمریکا تأیید شده است، پزشکان خانواده باید از نحوه یافتن و استفاده از این اطلاعات آگاهی داشته باشند. eTable A منابع را برای اطلاعات بیشتر لیست می کند. تعداد کمی از پزشکان با سفارش آزمایش فارماکوژنتیک یا تفسیر نتایج آزمایش راحت هستند، که اغلب دلیل

### جدول 1. تعاریف اصطلاحات رایج فارماکوژنتیک

اصطلاح	تعریف
آلل	یکی از دو یا چند نسخه از یک ژن. یک فرد برای هر ژن دو آلل به ارث می برد که از والدین به او به ارث میرسد. اگر هر دو آلل یکسان باشند (به عنوان مثال، *1/1* CYP2C19) فرد برای آن ژن هموزیگوت است و اگر آلل ها متفاوت باشند (به عنوان مثال *2/*1* CYP2C19) فرد هتروزیگوت است
ژن	واحد اصلی و عملکردی وراثت
ژنوتیپ	مجموعه ای از ژن های فردی
فارماکوژنومیک	مطالعه چگونگی تأثیر ژن ها بر نحوه واکنش فرد به داروها. فارماکوژنتیک برای تعیین بهترین دارو یا دوز دارو برای بیمار قبل از تجویز دارو استفاده می شود.
فنوتیپ	ارائه بالینی یا خصوصیات قابل مشاهده یک فرد با ژنوتیپ خاص
پلی مورفیسم	تنوع طبیعی در یک ژن، توالی DNA یا کروموزوم
پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی	نوعی چند شکلی شامل تغییر تنها یک جفت باز در ژنوم انسان
نامگذاری آلل با ستاره	قالب مشترکی که برای نشان دادن تنوع یک ژن خاص استفاده می شود. بدین صورت است: نماد ژن، * تعداد آلل / * تعداد آلل (به عنوان مثال، *2/*1* CYP2C19).

CYP = سیتوکروم P450.

### CYP2D6 و مسکن ها

کدئین و مورفین اثرات ضددردی خود را از طریق برهم کنش با گیرنده  $\mu$ -opioid اعمال می کنند. میل کدئین برای این گیرنده تقریباً 200 برابر ضعیف تر از مورفین است. در نتیجه خاصیت ضد درد کدئین اساساً از طریق فعال سازی زیستی آن در کبد به مورفین از طریق آنزیم CYP2D6 حاصل می شود.

فعالیت آنزیم CYP2D6 به دلیل پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی و سایر تغییرات ژن CYP2D6 بسیار متغیر است. تقریباً در 90 درصد بیماران، متابولیسم کدئین توسط CYP2D6 منجر به تشکیل مقادیر مورد انتظار مورفین می شود. با این حال، تقریباً 1 درصد تا 2 درصد بیماران در متابولیسم فوق العاده سریع هستند که در با افزایش تشکیل مورفین منجر به خطر مسمومیت بالاتر می شود. برعکس، تقریباً 5 تا 10 درصد از بیماران که به عنوان متابولیسم کننده های ضعیف طبقه بندی می شوند با دوزهای نرمال کدئین تسکین درد را احساس نمی کنند.

در سال 2006 مرگ یک کودک شیرخوار که مادر کدئین مصرف می کرد گزارش شد. مادر متابولیزه کننده فوق سریع CYP2D6 بود و مرگ نوزاد به دلیل مسمومیت با مسکن ناشی از دفع مورفین به شیر مادر نسبت داده شد. مرگ کودکان در دوران کودکی با دوزهای نرمال کدئین به پل مرفیسم CYP2D6 نسبت داده شده و منجر به اختار FDA در مورد استفاده از کدئین برای کنترل درد بعد از عمل در کودکانی که تحت عمل جراحی لوزه یا آدنوئیدکتومی قرار گرفته اند، می باشد. عوارض جانبی نیز در بزرگسالان با متابولیسم متغیر CYP2D6 گزارش شده است. اطلاعات تجویز شده توسط FDA برای کدئین هشدار می دهد که حتی در دوزهای مجاز، زندگی افرادی که متابولیزه کننده فوق سریع هستند ممکن است در خطر باشد و از نظر تنفسی دچار مشکلات جدی و کشنده شوند همچنین ممکن است این افراد علائم مصرف شدید مانند خواب آلودگی شدید، گیجی و تنفس کم عمق را نشان دهند.

متابولیسم مسکن های دیگر مانند ترامادول، هیدروکدون و اکسی کدون نیز از طریق CYP2D6 می باشد و به این طریق به فرم های فعال خود تبدیل می شوند. از بین این عوامل، شواهد با استفاده از ترامادول در متابولیسم های

پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی است. وجود وریده خاصی در بعضی پلی مورفیسم های تک نوکلئوتیدی یا پلی مورفیسم های دیگر می تواند منجر به نسخه های مختلف یک ژن یا آلل شود. مانند بسیاری از صفات ژنتیکی دیگر، افراد معمولاً از هر پدر یا مادر یک آلل به ارث می برند. این آلل های ارثی، بیان ژن و آنزیم یا پروتئین مربوطه را کنترل می کنند.

فارماکوژنتیک برای بسیاری از ژن ها از یک سیستم نامگذاری "آلل ستاره ای" استفاده می کند که در آن آلل عادی یا مرجع به عنوان نوع وحشی شناخته می شود و از \*1 نامگذاری می شود. آلل وریده های دیگر معمولاً با \* و به دنبال آن عددی غیر از یک مشخص می شوند تا آن را از سایر وریده ها متمایز کند. به عنوان مثال، بیماری که حامل دو آلل نوع وحشی برای CYP2C19 است با ژنوتیپ \*1/\*1 CYP2C19 مشخص می شود، که با فعالیت طبیعی CYP2C19 همراه است (این سطح فعالیت فنوتیپ بیمار است).

این تنوع ژنتیکی هنگامی که نحوه پردازش یا فعال سازی داروها را در بدن تغییر می دهد، منجر به اثرات بالینی می شود. برای برخی از ژن ها و داروها شواهدی وجود دارد که ارتباط بین تنوع ژنتیکی و تغییرات میزان اثر دارو را پشتیبانی می کند. به عنوان مثال، داشتن دو آلل CYP2C19 با عملکرد کاهش یافته (یا از دست دادن عملکرد)، مانند \*2/\*2 CYP2C19\*، با متابولیسم ضعیف و فعالیت نسبتاً کم CYP2C19 همراه است. Clopidogrel یک پیش دارو است و برای تبدیل شدن به یک داروی فعال، نیاز به فعال سازی توسط CYP2C19 دارد. بنابراین در بیماران مبتلا به فنوتیپ "متابولیسم ضعیف" متابولیت های فعال Clopidogrel را کاهش داده و تجمع میزان بالاتری پلاکت را در مقایسه با ژنوتیپ \*1/\*1 CYP2C19\* رقم می زند.

### پیامدهای بالینی آزمایش فارماکوژنتیک

کنسرسیون اجرای فارماکوژنتیک بالینی راهنمایی در مورد تفسیر نتایج آزمایش ژنتیک را ارائه می دهد. توصیه های اضافی از کارگروه فارماکوژنتیک هلند و کارگروه ارزیابی کاربردهای ژنومی در عمل و پیشگیری در دسترس است و راهنمایی های خاص بیماری در راهنماهای انجمن های حرفه ای مختلف ارائه شده است.

تحت مداخله کرومر از طریق پوست برای سندرم های حاد کرومر قرار می گیرند، با نتایج بالینی منفی مرتبط است. متآنالیزها نشان داده است که بیماران که تحت مداخله کرومر از طریق پوست برای سندرم های حاد کرومر قرار می گیرند که دارای متابولیسم ضعیف CYP2C19 هستند (حامل دو آلل با عملکرد کاهش یافته) و از Clopidogrel استفاده می کنند به طور قابل توجهی با افزایش خطر کامپوزیت مرگ قلبی عروقی، انفارکتوس میوکارد، سکته مغزی یا ترومبوز استنت مواجه هستند. برعکس، متآنالیزها هیچ فایده بالینی برای آزمایش بیماران با خطرات بالینی پایین تر نشان نمی دهند. در سال 2010، FDA هشدار می دهد که برچسب داروی Clopidogrel در مورد میزان بالاتر حوادث قلبی عروقی در بیماران که تحت مداخله کرومر از طریق پوست، برای سندرم حاد کرومر که دارای متابولیسم ضعیف CYP2C19 هستند، اضافه کرد. FDA توصیه می کند پزشکان درمان های جایگزین را در این بیماران در نظر بگیرند.

پزشکان باید تست CYP2C19 را برای راهنمایی در انتخاب درمان ضد تجمع پلاکت در بیماران که تحت مداخله کرومر از طریق پوست برای سندرم حاد کرومر قرار دارند، در نظر بگیرند. هنگام ارزیابی پاسخ مورد انتظار به Clopidogrel، پزشکان باید سایر عواملی را که ممکن است روی پاسخ Clopidogrel و یا نتایج بالینی تأثیر بگذارند، به خاطر بسپارند. این عوامل شامل عوامل خطر زمینه ای (به عنوان مثال، دیابت شیرین، سن) و داروهایی که به صورت همزمان توسط بیمار مصرف می شود؛ می باشد.

ضعیف CYP2D6 از تأثیرات بالینی مرتبط تنوع ژنتیکی پشتیبانی می کنند. در بیماران که تحت عمل جراحی شکم قرار گرفته اند، افرادی که متابولیسم ضعیف داشتند بیشتر به ترامادول پاسخ نمی دهند و بعد از عمل به طور قابل توجهی به داروهای ضد درد بیشتری نیاز دارند. پزشکان باید آزمایش CYP2D6 را در بیماران که هیچ پاسخی به کدئین یا ترامادول (متابولیسم های ضعیف احتمالی) ندارند یا دارای اثرات سو غیر منتظره هستند (متابولیزه های فوق سریع) در نظر بگیرند. اگرچه شواهد محدود است، پزشکان باید به خاطر داشته باشند که هیدروکودون و اکسی کدون ممکن است گزینه های خوبی در این بیماران نباشند زیرا آن ها نیز توسط این آنزیم فعال می شوند. سایر عواملی که ممکن است در انتخاب بهینه دارو درمانی تأثیر بگذارد، مانند استفاده همزمان از داروهایی که CYP2D6 را مهار می کنند (به عنوان مثال، پاروکستین) و عوامل خطر برای مشکلات تنفسی، در نظر گرفته شوند. داروهای متعدد دیگری نیز با تنوع ژنتیکی در بیان CYP2D6 و اثرات بالینی تغییر یافته همراه بوده اند (جدول 2).

### CLOPIDOGREL و CYP2C19

داروی Clopidogrel نوعی پیش دارو است که در کبد فعال می شود تا با یک فرآیند دو مرحله ای که تا حد زیادی آنزیم CYP2C19 را درگیر می کند، اثرات ضد پلاکتی خود را اعمال کند. ژن CYP2C19 پلی مورفیسم های بسیاری دارد و تغییرات زیادی به طور طبیعی در آن رخ می دهد. اکثر بیماران (تا 80 درصد) بر اساس ژنوتیپ CYP2C19 خود فعالیت طبیعی دارند، اما تقریباً 18 تا 45 درصد و 2 تا 15 درصد بیماران به ترتیب فعالیت آنزیمی CYP2C19 متوسط یا ضعیف دارند.

مهار تجمع پلاکت ها در اثر Clopidogrel به طور گسترده ای در گروه های مختلف بیمار متفاوت است. این پاسخ متغیر تا حدی به تغییرات ژنتیکی در عملکرد آنزیم CYP2C19 مرتبط شده است. تعداد مطالعات کاهش تشکیل متابولیت های فعال Clopidogrel و تجمع پلاکت در درمان بالاتر را در بیماران که یک یا دو نسخه از آلل CYP2C19 با عملکرد کاهش یافته دارند را ثبت کرده است. اگرچه Clopidogrel کاربردهای بی شماری دارد اما تنوع ژنتیکی CYP2C19 عمدتاً در بیماران که

ملاحظات در زمینه سفارش و استفاده از آزمایش های فارماکوژنتیک

منابع بالقوه کاربردی و بالینی:

اگرچه یک آزمایش کنترل شده تصادفی، یک روش

ترجیحی برای سازماندهی سودمندی یک داروی جدید است، اما در طراحی و اجرای این تست ها برای آزمایش های دارویی چالش هایی وجود دارد. استفاده بالینی از آزمایش فارماژنتیک عمدتاً بر اساس آزمایش های مشاهده ای و گذشته نگر است که در جمعیت بیمار هدف قرار گرفته است. اگرچه طرفداران آزمایش

جدول ۲. تفسیر نتایج تست فارماکوژنتیک برای انتخاب داروها

توضیحات	نتایج آزمایش * و پیامدهای بالینی	داروها	آل
راهنمای CPIC توصیه های انتخاب دوز بر اساس ژنوتیپ را برای کدئین محدود می کند. مسکن های جایگزین که تحت تأثیر تنوع CYP2D6 قرار نگرفته اند، شامل داروهای ضد درد مورفین، اکسی مورفون و غیرپیونید است. همچنین ممکن است اکسی کدون در متابولیسم های ضعیف CYP2D6 اثر بخشی داشته باشد.	متابولیزه کننده فوق سریع: از کدئین به دلیل احتمال سمیت خودداری کنید. متابولیزه ضعیف: از کدئین و ترامادول اجتناب کنید زیرا ممکن است فاقد اثر بخشی باشد.	Codeine, hydrocodone, oxycodone, tramadol	CYP2D6 (اثر بر داروهای ضد درد)
اطلاعات تجویز کلوییدوگرل بیان می دارد که آزمایش CYP2C19 می تواند به عنوان کمکی برای تعیین استراتژی درمانی در بیماران مبتلا به سندرم حاد کرون که تحت مداخله از راه پوست عروق کرونر قرار دارند استفاده شود. راهنمایی CPIC توصیه های تعیین دوز بر اساس ژنوتیپ را برای بیمارانی که تحت مداخله کرونر از طریق پوست برای سندرم حاد کرونر قرار می گیرند (به استثنای مدیریت پزشکی سندرم حاد کرونر، سکنه مغزی و بیماری شریان محیطی) محدود می کند. دستورالعمل های ACCF / AHA بیان می کنند که اگر نتایج آزمایش بتواند مدیریت را تغییر دهد، ژنوتیپ را می توان در بیماران مبتلا به سکنه قلبی ناپایدار آنژین / قطعه غیر ST در نظر گرفت. درمان ضد پلاکتی جایگزین که تحت تأثیر تنوع CYP2C19 قرار نگرفته است، شامل پراسوگرل (Effient) و تیکاگرلور (Brilinta) است.	متابولیسم میانی: اگر منع مصرف ندارید از درمان ضد پلاکت جایگزین استفاده کنید. متابولیسم ضعیف: در صورت منع مصرف، از درمان ضد پلاکتی جایگزین استفاده کنید.	Clopidogrel (Plavix)	CYP2C19 (اثر بر داروهای قلب و عروق)
راهنمای CPIC برای درمان ضد افسردگی tricyclic مرتبط با ژنوتیپ CYP2D6 و CYP2C19 در دسترس است. اگرچه داده های محدودی برای سایر داروهای ضد افسردگی tricyclic وجود دارد، اما بیشترین شواهد اثبات کننده اثرات ژنی دارویی بالینی مربوط به آمتریتیلین و نورتریپتیلین (Pamelor) است.	متابولیسم ضعیف: ۵۰ درصد کاهش در دوز شروع توصیه شده را در نظر بگیرید.	Amitriptyline	CYP2C19 (اثر بر داروهای ضد افسردگی)
راهنمای CPIC برای ژنوتیپ CYP2C19 با هدایت سیتالوپرام و درمان با اسکیتالوپرام در دسترس است. برچسب FDA برای سیتالوپرام بیان می کند که ۲۰ میلی گرم در روز حداکثر دوز توصیه شده برای بیماران بالای ۶۰ سال، بیماران با اختلال کبدی و متابولیسم های ضعیف CYP2C19 یا بیماری است که از سایمتیدین (Tagamet) یا یک مهار کننده دیگر CYP2C19 استفاده می کنند	متابولیزه کننده فوق سریع: گزینه دیگری را در نظر بگیرید. متابولیزه ضعیف: ۵۰ درصد کاهش دوز شروع را در نظر بگیرید و با توجه به پاسخ تیترا کنید یا از جایگزین استفاده کنید.	Citalopram (Celexa), escitalopram (Lexapro)	CYP2C19

راهنمای CPIC برای درمان سرتراپین هدایت شده با ژنوتیپ CYP2C19 در دسترس است.	متابولیسیم فوق سریع: اگر بیمار به دوز توصیه شده پاسخ نداد، گزینه دیگری را در نظر بگیرید. متابولیسیم ضعیف: ۵۰ درصد کاهش دوز یا جایگزین را در نظر بگیرید.	Sertraline (Zoloft)	CYP2C19 (اثر بر داروهای ضد افسردگی)
راهنمای CPIC برای درمان ضد افسردگی tricyclic هدایت شده با ژنوتیپ CYP2D6 و CYP2C19 در دسترس است. اگرچه داده های محدودی برای سایر داروهای ضد افسردگی tricyclic وجود دارد، اما بیشتر شواهد اثبات کننده اثرات زنی- دارویی بالینی مربوط به آمیتریپتیلین و نورتریپتیلین است.	متابولیسیم فوق سریع: به دلیل کمبود احتمالی اثر، از مصرف آن خودداری کنید متابولیسیم ضعیف: به دلیل اثرات سو احتمالی اجتناب کنید. در صورت تضمین استفاده، ۵۰ درصد کاهش در دوز شروع توصیه شده را در نظر بگیرید.	Amitriptyline, nortriptyline	CYP2D6
کیفیت شواهد پشتیبان توسط PharmGKB پایین طبقه بندی شده است. برچسب FDA برای آریپپرازول بیان می کند که در متابولیسیم های ضعیف، دوز معمول باید در ابتدا به ۵۰ درصد کاهش یابد و سپس تنظیم شود تا به یک پاسخ بالینی مطلوب برسد. در متابولیسیم های ضعیف که یک مهار کننده قوی CYP3A4 دریافت می کنند، دوز معمول باید به ۲۵ درصد کاهش یابد.	متابولیسیم ضعیف: دوز را کاهش دهید	Aripiprazole (Abilify)	CYP2D6
کیفیت شواهد پشتیبانی توسط PharmGKB به عنوان متوسط (سطح 2 a) طبقه بندی می شود. برچسب FDA برای آتوموکستین می گوید که در متابولیسیم های ضعیف، دوز اولیه باید ۰.۵ میلی گرم در کیلوگرم در روز باشد و سپس فقط در صورت عدم بهبود علائم پس از ۴ هفته و دوز اولیه، به دوز معمول هدف ۱.۲ میلی گرم در کیلوگرم در روز افزایش یابد. به خوبی تحمل می شود.	متابولیزه ضعیف: دوز را تنظیم کنید.	Atomoxetine (Strattera)	CYP2D6
راهنمای CPIC برای درمان با پاروکستین هدایت شده با ژنوتیپ CYP2D6 در دسترس است.	متابولیسیم فوق سریع: به دلیل احتمال کمبود اثربخشی، گزینه دیگری را انتخاب کنید. متابولیسیم ضعیف: گزینه دیگری را انتخاب کنید یا اگر استفاده از آن تضمین شده است، ۵۰ درصد کاهش دوز شروع را در نظر بگیرید	Paroxetine (Paxil)	CYP2D6
<p>ACCF / AHA = بنیاد دانشکده قلب و عروق آمریکا / انجمن قلب آمریکا. CPIC = کنسرسیوم اجرای فارماکوژنتیک بالینی. CYP = سیتوکروم P450. FDA = سازمان غذا و داروی ایالات متحده. PharmGKB = پایگاه دانش فارماکوژنومیک.</p> <p>* — شکل گزارش نتایج آزمایش فارماکوژنتیک از نظر آزمایشگاه و موسسه متفاوت است. اطلاعات کامل در مورد تفسیر نتایج آزمایش، از جمله ژنوتیپ های دیگر مرتبط با هر فنوتیپ متابولیسیم، در دستورالعمل های CPIC برای هر زوج ژن دارویی موجود است.</p> <p>† — دستورالعمل دوز توسط راهنماهای CPIC و اطلاعات تجویز شده توسط FDA پشتیبانی می شود. اگر دستورالعمل های CPIC در دسترس نباشند، کیفیت شواهدی که از تأثیرات بالینی مربوط به تنوع ژنتیکی پشتیبانی می کنند، توسط PharmGKB ارائه شده است.</p> <p>‡ — شواهد PharmGKB در سایت این پایگاه تعریف شده است.</p>			

به عنوان آزمایش های مستقل یا در پانل های دارویی ژنتیکی گسترده تر مورد استفاده قرار گیرند. اطلاعات بیشتر در مورد دسترس بودن و سفارش آزمایش از طریق موسسه ملی ثبت آزمایش های ژنتیکی بهداشت (NCBI) و پایگاه دانش فارماکوژنومیکس (pharmgkb) در دسترس است.

#### منبع:

<https://gmkb.org/2015/10/01/pharmacogenetics-/using-genetic-information-to-guide-drug-therapy>

فارماکوژنتیک در اثبات مزیت مداخله ای که تا حد زیادی به نفع بیمارانی است که داده پرت محسوب می شوند (به عنوان مثال، متابولیسیم های ضعیف) به چالش هایی اشاره می کنند، اما عدم حمایت از آزمایش های کنترل شده تصادفی همچنان مشهودیتی در پذیرش بالینی این آزمایش ها است.

#### سفارش و بازپرداخت

اگرچه در دسترس بودن متفاوت است، CYP2D6 و CYP2C19 و سایر آزمایش های فارماکوژنتیک می توانند

## This Number articles

Responsible director speech.....	6
Chief clerk speech.....	7
Pharmacogenetics: improving drug and dose selection .....	8
Pharmacogenomicsinoncologycare.....	16
Integrating Next-Generation Sequencing in the Clinical Pharmacogenomics Workflow.....	22
Pharmacogenomics: The Right Drug to the Right Person .....	30
Pharmacogenetics: Using Genetic Information to Guide Drug Therapy .....	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,

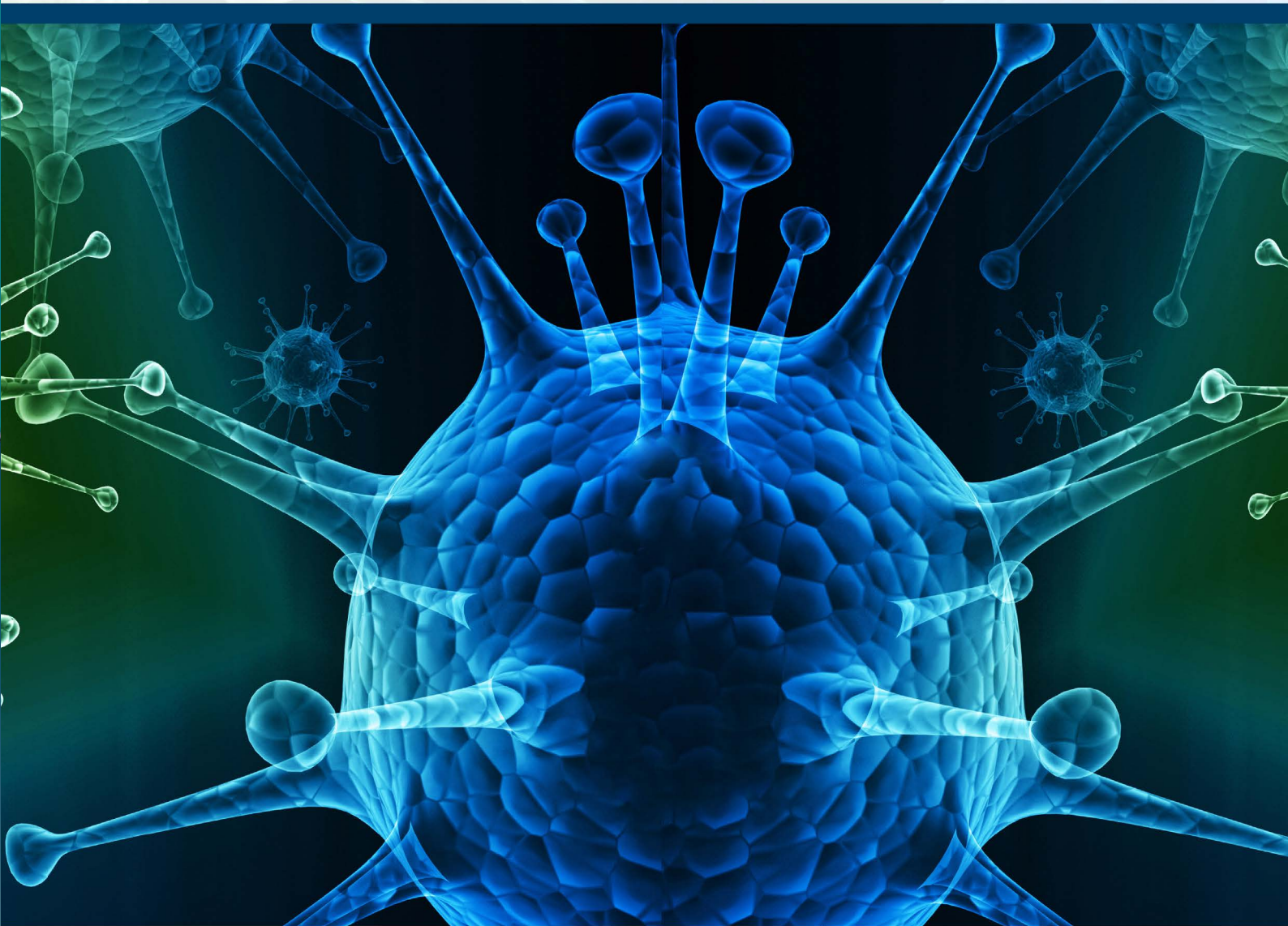
Dr.A.A.Rahimi, Dr.H.Saadat, , Dr.M.A.Saremi,

# AusDiagnostics

Multiplexed Diagnostics | Affordable Healthcare

کمپانی AusDiagnostics از کشور استرالیا با ارائه ی روش مولکولی Multiplex PCR برای شناسایی پاتوزن ها به ویژه برای پاتوزن هایی که بسیار آهسته و یا سخت در محیط کشت رشد می کنند ، به دلیل حساسیت زیاد و سریع و آسان بودن به عنوان یک استاندارد طلائی معرفی شده است. یکی دیگر از فوائد روش سیستمیک پی سی آر چندگانه، توانایی تشخیص چندین عامل از جمله عوامل ویروسی، باکتریایی، پروتوزنا، مخمر و قارچ ها در یک دوره آزمایش می باشد و نتایج بسیار کاربردی را برای تشخیص های مختلف به همراه دارد.

Molecular methods are becoming the gold standard for the detection of pathogens because of their superior sensitivity, rapid turnaround time, simplicity and ability to identify pathogens that are slow growing or difficult to culture. Another advantage of Multiplex PCR is their capability to detect viruses, bacteria, protozoa and yeasts in one go, bringing great benefits for differential diagnostics.



 [www.AmitisGen.com](http://www.AmitisGen.com)

 [info@AmitisGen.com](mailto:info@AmitisGen.com)

 +98 (21) 88985291-3

 +98 (21) 88955205

**AmitisGen**<sup>®</sup>  
Med TECH Group

# خدمات تخصصی Quickseq

## انجام آزمایشات تخصصی تا ۵ درصد تخفیف

### انکولوژی و ژنتیکی

انجام ۶ مجموعه آزمایش IHC, NGS, Sanger, FISH-CISH, PCR برای تشخیص دقیق و تعیین دارو موثر

BCR-ABL- TEL/AML- JAK2 - BRCA 1 & 2 - B-raf - K-ras - Ret - N-ras - ALL - ROS1- EGFR/Her2 & ...

### عفونی و تنفسی

انجام دقیق مجموعه ای از آزمایشات با روش مولتی پلکس PCR ولی با هزینه یک آزمایش

HBV- HCV Genotyping  
CMV- HSV 1&2 Genotyping  
TB - BK -JC - HTLV1 - HIV-1

شناسایی ۱۶ پاتوژن در پیل های Respiratory و Csf Sepsis و Pneumonia

### زنان و ناباروری

انجام آزمایشات تخصصی عفونی و زنان - زایمان - HPV - StI/STD (Multiplex Panel) - PGD/PGS

**Sti Panel:** Chlamydia momp, LGV, Gonorrhoeae(opal) Gonorrhoeae (opa H), M. genitalium , Mycoplasma hominis, Ureaplasma & Candida, T. vaginalis, GBS, HSV1, HSV۲, Ureaplasma & Candida, Syphilis, Chancroid



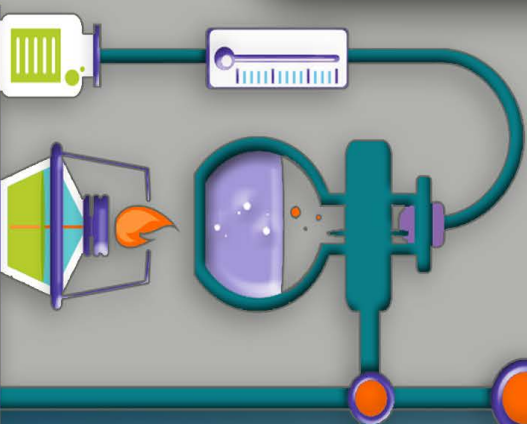
+۹۸(۲۱)۸۸۹۸۵۲۹۱-۳



۰۹۳۶۱۷۷۸۳۵۳



info@gpmg.ir





# فروش ویژه تجهیزات پزشکی

مرجع تخصصی کالا و خدمات  
پزشکی، آزمایشگاهی و سلامت



# We Know (q)PCR Plastics



## Choose BIOplastics

- Premium quality
- Innovative products
- Superior plastics
- PCR Expertise

**AmitisGen**<sup>®</sup>  
Med TECH Group

گروه توسعه فناوری پزشکی آمیتیس ژن


نماینده رسمی فروش محصولات مصرفی PCR

کمپانی BIOplastics هلند

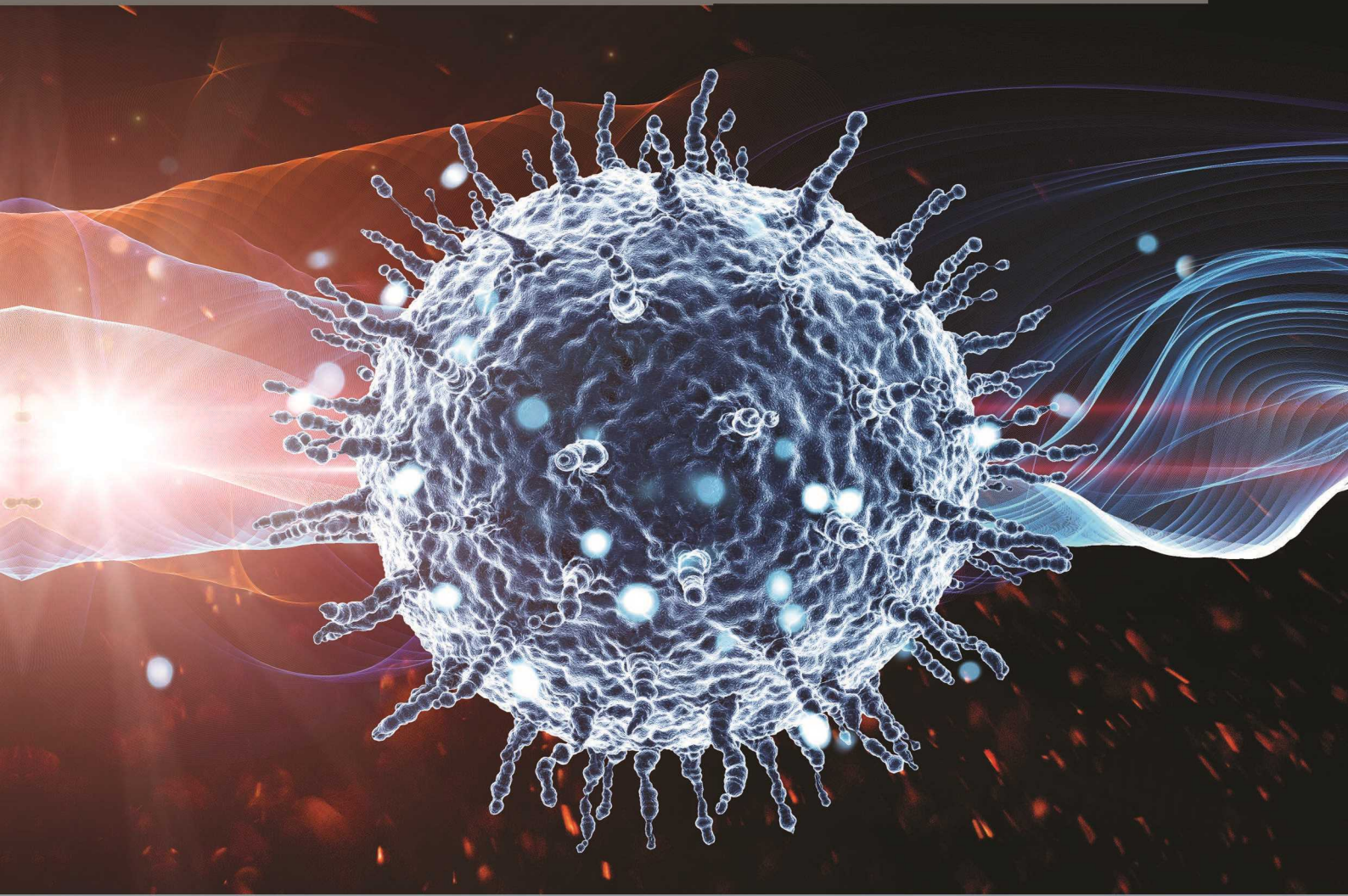


# Pharmacogenomics & Technologies

JOURNAL



Medical Journal / 2<sup>nd</sup> year / No , 4 / 150000 Rials / 2020 Summer - ISSN 7226-2676



Your Genome Affects The Way You Respond to Drugs.

