نشریه فارماکوژنومیک و فناوری‌های امیکس

فصلنامه پزشکی/سال اول/شماره سوم/قیمت: ۱۵۰،۰۰۰ ریال/بهار ۱۳۹۹/شماره شاپا: ۷۲۳۶-۲۶۷۶

ژنوم شما بر نحوه پاسختان به داروها مؤثر است.

AmitisGen®
Med TECH Group

شرکت دانش بنیان گروه توسعه فناوری پزشکی آمیتیس ژن

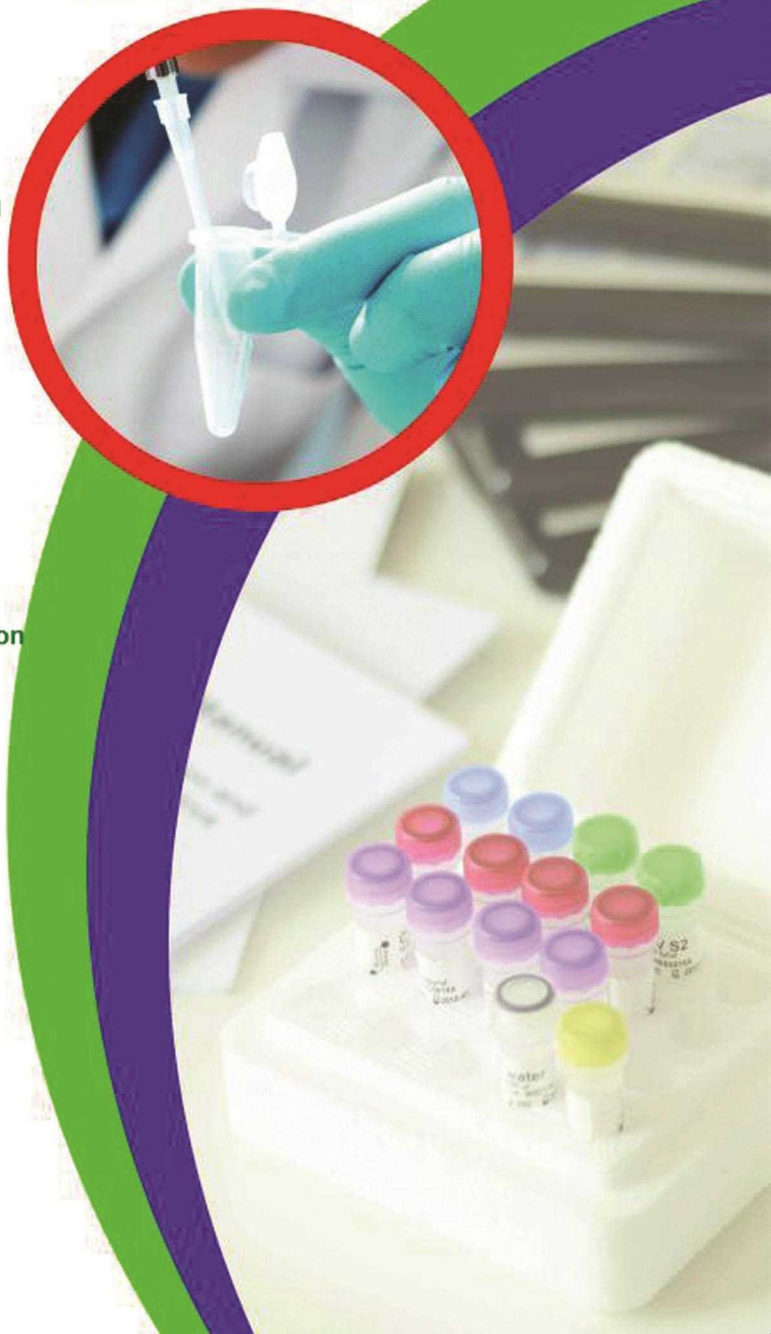
بزرگترین تولیدکننده کیت های تشخیص مولکولی در ایران

Infectious Diseases

- HBV Detection and Quantitation
- HCV Detection and Quantitation
- HCV Genotyping
- CMV Detection and Quantitation
- HSV 1 and 2 Detection and Quantitation
- HSV 1 and 2 Detection and Genotyping
- TB Detection and Quantitation kit
- BK Virus Detection and Quantitation
- JC Virus Detection and Quantitation
- HTLV I Detection and Quantitation
- HIV-1 Detection and Quantitation
- NEW HPV 1611/6 & 18/ Detection and Genotyping
- NEW HPV HR Detection

OncoGenetics

- BCR-ABL (p210) Detection and Quantitation
- BCR-ABL (p190) Detection and Quantitation
- NEW TEL-AML1 Detection and Quantitation
- NEW PML- RARA (BCR1) Detection
- NEW PML- RARA (BCR2) Detection
- NEW PML- RARA (BCR3) Detection
- JAK2 Mutation Detection



Genetics

- Factor II Detection (RG)
- Factor II Detection (RQ)
- Factor V Leiden Mutation Detection (RG)
- Factor V Leiden Mutation Detection (RQ)
- Factor XIII (Val34Leu) Polymorphism Detection
- MTHFR C677T Mutation Detection (RG)
- MTHFR C677T Mutation Detection (RQ)
- MTHFR A1298C Mutation Detection (RQ)
- PAI-1 4G/5G Polymorphism Detection (RG)
- PAI-1 4G/5G Polymorphism Detection (TM)

www.AmitisGen.com
info@AmitisGen.com

(+98) 21 88 98 52 91
(+98) 21 88 98 52 92
(+98) 21 88 98 52 93
(+98) 21 89 77 51 81

ما در درمان سرطان، اهمیت هر لحظه از زمان را می دانیم ...

تسهیل، تشخیص و درمان سرطان با استفاده از پزشکی شخصی

آیا سوال‌هایی در مورد سرطان دارید؟

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.com

www.oncodna.ir

+98(21)88985291-3

OncoDNA
THE CANCER THERANOSTIC COMPANY

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: فریبا دولت‌آبادی

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

شماره تماس: ۸۸۹۸۵۲۹۳(۰۲۱)
آدرس: تهران، ابتدای خیابان ایتالیا، پلاک ۲، طبقه ۱، واحد ۱
وب سایت : WWW.PGOTjournal.com
ایمیل: info@PGOTJournal.com

فهرست مطالب:

سخن مدیر مسئول ٤

سخن سردبیر ٥

تفسیر اطلاعات فارماکوژنومیک جهت استفاده در تصمیمات بالینی ٨

تعیین توالی ژنوم بستری برای مطالعات فارماکوژنتیک در کودکان ٢٤

تداخلات فارماکوژنتیک در اسکلروز جانبی آمیوتروفیک: یک قدم نزدیک به یک درمان ٣٢

داروی های شخصی سازی شده برای درمان آنفولانزا، پلی در آینده دور یا نزدیک؟ ٣٨

سخن مدیرمسئول

دکتر راحله حلبیان
مدیر مسئول

نشریه فارماکوژنومیک و فناوری‌های امیکس ، مجله‌ای است صرفاً فارماکوژنومیک و فناوری‌های امیکس؛ که تلاش می‌کند مقالاتی را از محقق یا محققینی مورد انتخاب و ارزیابی قرار دهد که بصورت مشهودی حاصل کار اصلی آنها بوده و اثرات قابل استنادی روی علم «فارماکوژنومیک» ، «فناوری امیکس» و مرزهای دانش داشته و پاسخ دهنده مسایل موجود در دنیای علوم ژنتیک و فناوری امیکس باشد. مقالاتی تحت اهداف ذکر شده بایستی براساس دستورالعمل نشریه تهیه و از طریق سایت www.pgotjournal.com برای نشریه ارسال گردد. بیشک با تلاش‌های اساتید و محققین محترم با ارائه مقالات با کیفیت خود ما را در به ثمر رساندن اهداف اصلی نشریه یاری داده و همچنان ما را قادر سازند تا مسیری را که با زحمات اساتید و محققین محترم پایه‌ریزی شده است را بصورت موثری ادامه داده و همواره مسیر و استراتژی خود را براساس بهبود مستمر در کار و کیفیت مناسب دنبال نمائیم.

در پایان ضمن قدردانی و تشکر از محققین و نویسندگانی که حاصل تلاش و زحمات خود را توسط این نشریه در اختیار تشنگان علم قرار می‌دهند، از دیگر دانش‌پژوهان و مشتاقان علم و معرفت نیز دعوت می‌نمایم تا با ما در این سفره علمی گسترده مشارکت موثر داشته باشند.

سخن سردبیر

مهندس نیره مصلحی
سردبیر

با دورود بر خوانندگان گرامی، مفتخریم که شماره سوم نشریه فاماکوژنومیک و فناوری‌های امیکس را در بهار ۹۹ منتشر و تقدیم علاقه‌مندان این حوزه می‌کنیم.

درمان‌های مبتنی بر جمعیت به طور کلی برای بشریت بسیار سودمند بوده‌اند. با این حال، هر فرد به دلیل عواملی مانند آرایش ژنتیکی و عوامل محیطی واکنش متفاوتی به یک دارو نشان می‌دهد. در راستای دستیابی به نتیجه مطلوب بالینی و درمانی، صنعت داروسازی تلاش‌های زیادی را برای تأمین نیازهای فردی بیمار انجام داده است.

درمان‌های شخصی‌سازی شده، سفارشی هستند؛ این روش‌های درمانی برای بیمارانی انجام می‌شود که به داروها و روش‌های درمانی معمولی پاسخ نمی‌دهند. پزشکی شخصی از داده‌های ژنتیکی و اپی‌ژنتیک بیمار استفاده می‌کند. پروفایل ژنتیکی یک فرد به متخصصان کمک می‌کند تا تصمیم بهتری درباره‌ی نوع داروها یا درمان داشته باشند.

فارماکوژنومیک و فارماکوژنتیک در پزشکی شخصی نقش موثری داشته‌اند در واقع فارماکوژنومیک یک زمینه درمانی است که به شناسایی ژن‌های موثر بر پاسخ دارو در بیمار کمک می‌کند. یافته‌های این مطالعات باعث شناسایی ژن‌هایی شده است که عامل مستعد ابتلا به یک بیماری خاص هستند. فارماکوژنومیک می‌تواند در سرعت بخشیدن به روند درمان یک بیماری موثر باشد. به عنوان مثال، تغییرات ژنتیکی موجود در بیمار مبتلا به سرطان پستان را می‌توان با یک آزمایش خون ساده شناسایی کرد، در نتیجه امکان انتخاب داروی مناسب، دوز و دفعات مصرف را فراهم می‌آورد. فارماکوژنتیک برای داروهای ضد سرطان و داروهای ضد انعقاد خون بصورت تجاری مورد استفاده قرار می‌گیرد.

با استفاده از فارماکوژنتیک و فارماکوژنومیک، واکنش‌های متغیر دارو در هر بیمار با مشخصات ژنتیکی بیمار مرتبط می‌شود. با توجه به این داده‌ها، داروهای شخصی‌سازی شده برای درمان بیماری‌های عفونی، سرطان، اختلال عملکرد مثانه، اختلالات زنان و زایمان، اختلالات عصبی و همچنین بیماری‌های خود ایمنی در حال تولید است.

در سال‌های اخیر سوابق خونی و متابولیکی به دلیل دقت خوب و قابلیت تحلیل برای توسعه پزشکی شخصی استفاده می‌شود. در آزمایش‌های متابولیکی، طیف سنجی جرمی با حساسیت بالا انجام می‌شود که می‌تواند بیش از ۱۰،۰۰۰ متابولیت را با دقت بی‌نظیر تشخیص دهد. سوابق خونی با تشخیص تغییر در جمعیت سلول‌ها و مسیرهای ایمنی به درک پاسخ ایمنی بدن کمک می‌کند. از داده‌های به دست آمده از این آزمایش‌ها می‌توان برای ساخت مدل‌های قوی استفاده کرد که جزئیاتی از مکانیسم بیماری و عوامل خطرساز مرتبط با بیماری را ارائه می‌دهند.

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

تفسیر اطلاعات فارماکوژنومیک جهت استفاده در تصمیمات بالینی

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

چکیده

رشته فارماکوژنومیک (PGx) به تدریج در حال گذار از آزمایش انفعالی[1] ژن‌های واحد به آزمایش پیشرونده[2] ژن‌های متعدد در جهت بهبود نتایج درمانی، کاهش عوارض جانبی و کاهش هزینه‌های غیرضروری برای سیستم‌های مراقبت‌های بهداشتی است. علی رغم پیشرفت‌های رشته فارماکوژنومیک، استفاده از آن در درمان‌های روتین به دلیل وجود موانع مختلف، کند بوده است. با این حال، در سال‌های اخیر تعداد مطالعات مربوط به اجرای PGx بیشتر شده و همه این موارد دانش فراوانی در مورد راهکارهای مختلف برای غلبه بر موانعی که طی سال‌های گذشته به انها اشاره شده است، فراهم می‌کنند. مقاله حاضر به برخی از چالش‌های پیش روی این ابتکارات، راهکارها و رویکردهای مختلف برای آزمودن آنچه گفته شده، و شواهدی که در مورد مزایای استفاده از آزمایش‌های پیشگیرانه PGx ارائه شده می‌پردازد.

پیش زمینه

امید ما به فارماکوژنومیک (PGx)، این است که اطلاعات ژنتیکی فرد برای پیش‌بینی واکنش دارویی و سپس راهنمایی جهت بهینه‌سازی انتخاب دارو و دوز مناسب جهت دستیابی به درمانی امن، اثربخش‌تر و مقرون به صرفه مورد استفاده قرار گیرد. پژوهش‌ها در مورد تغییرپذیری PGx به چندین دهه قبل برمی‌گردد و در طی ۱۰ سال گذشته، ابتکارات بیشتر و بیشتری برای به کارگیری بالینی وابستگی‌های PGx آغاز شده

1. reactive
2. proactive

است. بسیاری از مؤسسات سلامت که فارماکوژنتیک را به صورت انفعالی و بر اساس ژن انجام می‌دهند، در صورت نیاز به تجویز داروی پرخطر، برای تضمین انتخاب بهترین روش، آزمایشی را انجام می‌دهند. با این حال، ب کارگیری انفعالی هزینه‌بر بوده و زمان انجام فرآیند[1] آنها آهسته است به صورتیکه حتی ممکن است در صورت لزوم تجویز سریع دارو، غیر ضروری باشند. با پیشرفت فناوری، به طور فزاینده‌ای مشخص می‌شود که نتایج آزمایش PGx در غربالگری داروهای مختلف و همچنین پیشنهادات تعیین دوز باید از قبل در سوابق سلامت الکترونیکی (EHR) و سیستم‌های تجویز دارو موجود باشد. هنوز هم تفسیر مقدماتی یافته‌های PGx یک چالش است، اما تلاش در جهت به کارگیری این اطلاعات دانش آگاهانه‌تری را به ارمغان آورده و می‌آورد و راهکارها را به صورت مداوم بهبود می‌بخشد.

در حال حاضر، به دفعات گزارش شده است که ابتکارات مختلف PGx در ایالات متحده (US)، اروپا و آسیا به کار گرفته شده است (شکل ۱، جدول ۱). در ایالات متحده، ۲۷ موسسه مختلف در برنامه‌هایی حضور دارند که فارماکوژنومیک را به کار می‌برند و برخی از آنها در این زمینه بیش از ۱۰ سال سابقه دارند. در سال ۲۰۰۷، شبکه بزرگی از چند کنسرسیوم با استقرار شبکه الکترونیکی سوابق پزشکی و ژنومیک (eMERGE)، ایجاد شد. سپس مطالعه‌ای تحت عنوان eMERGE-PGx را به همراه شبکه تحقیقاتی فارماکوژنومیکس (PGRN) و با هدف آزمایش تنوع ژنتیکی در ۸۲ فارماکوژن از طریق توالی هدفمند آغاز کردند. انتشار داده‌های آنها در فوریه ۲۰۱۵ شامل ۵۶۳۹ نمونه توالی از نه محل eMERGE بودند. از سپتامبر ۲۰۱۰، به کمک برنامه منابع فارماکوژنومیک واندربیلت به منظور بهبود تصمیم‌گیری درباره مراقبت‌های بهداشتی و درمان[2] (PREDICT)، بیش از ۱۰۰۰۰ بیمار تحت آزمایش پیشگیرانه مبتنی بر پانل[3] فارماکوژنومیک قرار گرفتند. در سال ۲۰۱۱، PGRN نیز با شناسایی موانع و ایجاد راهکارها، برنامه تفسیری فارماکوژنتیک را برای ارزیابی عملکرد PGx در مراقبت‌های درمانی آغاز کرد. هنگام گذر از ایالات متحده به اروپا، کنسرسیوم فارماکوژنومیک مشترک (U-PGx) با بودجه اتحادیه اروپا در سال ۲۰۱۷ تشکیل شد. این کنسرسیوم شبکه‌ای از متخصصان اروپایی است

1. turnaround time

2. Vanderbilt Pharmacogenomic Resource for Enhanced Decisions in Care and Treatment

3. panel-based

که هدف آنها ارزیابی و ارائه شواهد در مورد کاربرد بالینی پانلی از نشانگرهای PGx در رویکردی چند دارویی، چند ژنی، چند محوری، و چند نژادی می‌باشد. در هفت کشور اروپایی، پانلی از نشانگرهای PGx که به لحاظ بالینی با هم وابسته هستند، به صورت مقدماتی از نظر ژنوتیپ مورد استفاده قرار می‌گیرند و تأثیر بر نتایج بیمار بررسی می‌شود، و یک مطالعه کنترل شده بالینی درباره آزمایش فارماژوژنیک پیشگیرانه برای پیشگیری از واکنش‌های دارویی نامطلوب[1] (PREPARE) انجام می‌گردد. در آسیا، برنامه شبکه پژوهشی فارماکوژنومیک آسیای جنوب شرقی[2] (SEAPharm) توسط پنج کشور آسیایی (کره، اندونزی، مالزی، تایوان و تایلند) برای انجام مطالعات آزمایشی در مورد اثرات دارویی نامطلوب و تدوین دستورالعمل‌های سازگار با مردم آسیا تاسیس شد که می‌تواند راهنمایی برای استفاده از دارو بوده و در پیش‌بینی و تشخیص بیماری مفید باشد.

از آنجا که اهداف و راهبردهای به کارگیری این برنامه‌ها به طور مختصر در جای دیگر خلاصه شده است، این مقاله بر برخی از چالش‌هایی که این برنامه‌ها با آن روبرو بوده‌اند و راهکارهای ایجاد شده برای غلبه بر برخی از این موانع برای به کارگیری بالینی PGx در کلینیک تمرکز دارد. علاوه بر این، هدف این پژوهش ارائه شواهد قانع کننده برای نشان دادن مزیت‌های آزمایش‌های پیشگیرانه PGx می‌باشد که تاکنون گزارش شده است.

شواهدی دال بر مقرون به صرفه بودن

یکی از موانع اصلی در به کارگیری فارماکوژنومیک در کلینیک، میزان شواهدی است که نشان دهنده اثربخشی آزمایش یا مقرون به صرفه بودن نتیجه بالینی است؛ که نشان دهنده ضرورت آزمایش باشد. برای اجرای گسترده‌تر PGx، باید ارزش و مقرون به صرفه بودن آن را برای تصمیم‌گیرندگان کلیدی نشان داد. با شروع اقدامات مهم در به کارگیری PGx و آزمایش‌های بالینی که به طور جداگانه انجام می‌شود، تعداد مطالعاتی که مزایای استفاده از PGx پیشگیرانه را ارزیابی می‌کنند، به سرعت در حال رشد است (جدول ۲).

سنجش مقرون به صرفه بودن PGx بیشتر به جفت‌های ژن - دارو محدود می‌شود، و میزان اطلاعات در مورد مقرون به صرفه بودن راهبردهای پیشگیرانه چندگانه محدود است. مطالعه PREDICT توجه را به مزایای آزمایش‌های مبتنی بر پانل نسبت به آزمایش‌های تک ژنی جلب کرد – هنگامی که داده‌های مربوط به ژن‌های چندگانه زودتر در دسترس قرار گرفت، از انجام ۱۴۶۵۶ آزمایش ژنتیکی جلوگیری به عمل آمد، در نتیجه با کاهش تعداد آزمایش‌های تکی، تا ۶۰ درصد در هزینه‌های آزمایش‌های ژنوتیپ صرفه‌جویی می‌شود. به بحث مقرون به صرفه بودن در مطالعات خارج از حوزه ابتکارات به کارگیری PGx نیز پرداخته شده است. یکی از این مطالعات نشان داد بیمارانی که تست PGx انجام داده بودند در مقایسه با کوهورت استاندارد مراقبت‌های درمانی در کل هزینه‌های پزشکی طی یک سال ۹۱۶.۷۷ یورو (۱۰۳۵.۶۰ دلار) صرفه‌جویی شده بود. مطالعه‌ای دیگر در هلند تخمین زد که هنگام غربالگری کل هزینه انجام شده برای هر بیمار کمتر بوده و منجر به کاهش ۴۵ یورو (۶۱ دلار) در هزینه‌های هر بیمار می‌شود. در درمان وارفارین، نسبت رو به رشد هزینه- اثربخشی درمان با کمک PGx در مقایسه با گروه کنترلی، ۳۱۲۲۵ یورو برای سال‌های عمر تعدیل شده بر حسب کیفیت[3] برآورد می‌گردد. مطالعه‌ای توسط آلتیادیکس[4] با هدف بررسی مزایای فارماکوژنتیک در مدیریت درمان بیماران نشان داد که سالانه ۵۴۹ یورو (۶۲۱ دلار) برای هر بیماری که آزمایش را انجام داده صرفه جویی‌می شود. از آنجا که هزینه‌های کلی آزمایش‌های مبتنی بر پانل و آزمایش تک ژنی شبیه به هم است، جای تعجب نیست که آزمایش‌های چند ژنی مقرون به صرفه‌تر باشند و مزایای بیشتری از ژنوتیپ‌های در دسترس در زمان تجویز درمان وجود داشته باشد. در بررسی ۴۴ ارزیابی اقتصادی فارماژنتیک دارویی انجام شده، یافته‌ها نشان داد که ٪۳۰ آنها مقرون به صرفه بوده و به نظر می‌رسید حتی ٪۲۷ موارد باعث کاهش هزینه‌ها شده بودند، از این رو این حوزه یک چشم‌انداز واقع بینانه است. مطالعه‌ای دیگر که اثر اقتصادی درمان افسردگی با استفاده PGx را مدلسازی کرده، در زمانی که هزینه آزمایش ۱۷۶۰

1. PREemptive Pharmacogenomic testing for prevention of Adverse drug REactions (PREPARE)

2. the South East Asian Pharmacogenomics Research Network (SEAPharm)

۳. QALY -quality-adjusted life-years- یک سنجه عمومی برای میزان شدت بیماری است که شامل کیفیت و کمیت زندگی می‌باشد- مترجم

4. AltheaDx

یورو (۲۰۰۰ دلار) فرض شده است کاهش سالانه ۳۵۰۴ یورو (۳۹۶۲ دلار) برای هر بیمار را تخمین می‌زند. هزینه آزمایش‌های ژنتیکی گسترده رو به کاهش است و با در نظر گرفتن ریزآرایه‌های PGx، هزینه‌های نهایی حتی می‌تواند کمتر باشد.

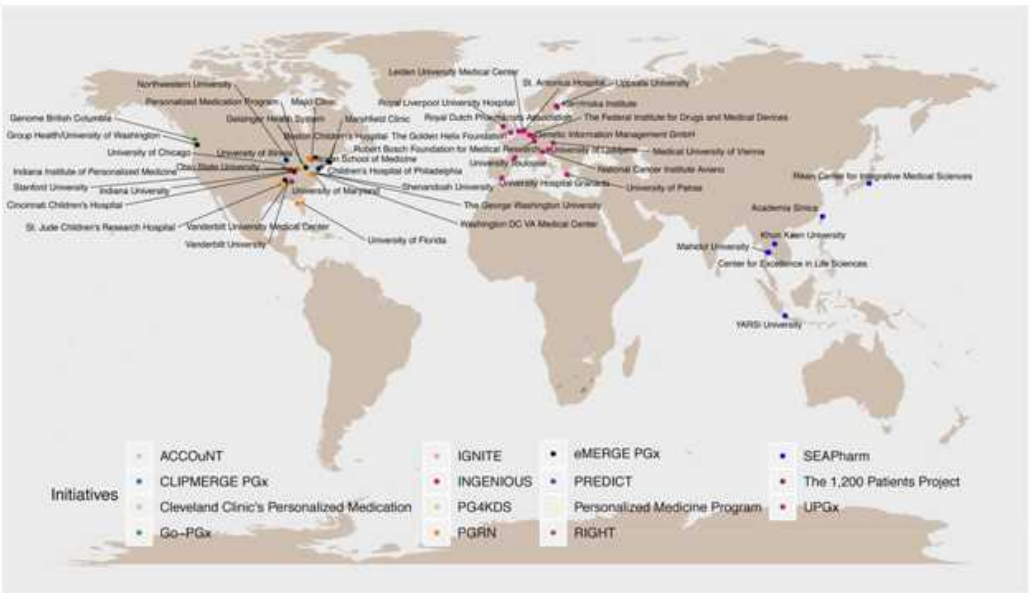
اعتبار بالینی

از سپتامبر ۲۰۱۰، بیش از ۱۰۰۰۰ بیمار از طریق برنامه فارماکوژنومی واندربیلت (۲۱) تحت آزمایش پیشگیرانه و مبتنی بر پانل قرار گرفته‌اند. مطالعات ۹۵۸۹ نفر اول نشان می‌دهد که ٪۹۱ از بیماران ژنوتیپ بیش از یک نوع PGx کاربردی داشتند. بعلاوه، مطالعه PG4KDS نشان داد که تقریباً ٪۹۸.۵ از سفیدپوستان و ٪۹۹.۱ از سیاه‌پوستان در آمریکا حداقل یک دیپلوتایپ[1] پرخطر دارند. برنامه‌های Mayo RIGHT و eMERGE-PGx نیز نتایج مشابه‌ی داشتند و نشان می‌دهند ٪۹۹ و بیش از ٪۹۶ نمونه‌ها، به ترتیب دارای انواع PGx کاربردی با اولویت بالا هستند. مطالعه‌ای از داده‌های ژنوتیپ ۴۴۰۰۰ شرکت کننده در بانک اطلاعات زیستی[2] استونی گزارش داد که ٪۹۹.۸ از افراد ارزیابی شده دارای ژنوتیپی با افزایش خطرات حداقل برای یک دارو بودند.

در هنگام در نظر گرفتن تأثیر بر کارآیی در چندین مطالعه، بهبود در واکنش بالینی و نتیجه درمانی گزارش شده است. کلینیک مایو[3] نشان داد که درمان افسردگی با کمک آزمایش فارماکوژنومیک علائم افسردگی را در مقایسه با گروه دیگر تا چهار برابر کاهش داده است (کاهش ٪۳۱.۲ در مقابل ٪۷.۲). مطالعه‌ای دیگر گزارش داد که ٪۵۳ علائم افسردگی در گروه هدایت شده بهبود یافته و ۲.۳ برابر احتمال واکنش بالینی بهتری وجود دارد. مطالعه‌ای جدید که توسط دانشگاه فلوریدا انجام شده است، بهبود اثربخشی را در بین متابولایزرهای متوسط و ضعیف CYP۲D۶ نشان داد، که در آن ٪۲۴ از شرکت‌کنندگان تحت CYP۲D۶ بیش از ٪۳۰ کاهش شدت درد را در مقابل کاهش صفر درصدی شدت درد در بیماران تحت مراقبت‌های درمانی معمول گزارش دادند.

یک تصور غلط درباره آزمایش PGx این است که این آزمایش تنها (یا اکثرا) برای داروهای کمیاب و گران‌قیمت معالجه سرطان است. با این حال، هنگامی که تعداد افرادی که تحت درمان فارماکوژنومی قرار می‌گیرند را تجزیه و تحلیل کردیم، مطالعه مهمی که در واندربیلت انجام شد نشان داد که ٪۶۵ از ۵۲۰۰۰ فرد مورد بررسی واقعاً تحت

1. diplotype
2. biobank
3. Mayo Clinic



شکل ۱. ابتکارات فعلی برای به کارگیری فارماکوژنتیک. نقاط رنگی نشانگر برنامه‌ها و کنسرسیوم‌های مختلفی است که برای مطالعات مشترک به کارگیری PGx ایجاد شده است (جزئیات جدول ۱).

مداوای PGx قرار گرفته‌اند. یک مطالعه دیگر در مورد مطالبات بیمه‌ای بیش از ۵۵ میلیون نفر در ایالات متحده گزارش داد که تا یک چهارم از بیماران دارویی با برچسب پیشنهاد PGx دریافت کرده‌اند. بر اساس مطالعه‌ای در بیمارستان تحقیقات کودکان سنت جود[1] در طی یک دوره ۱ ساله، ٪۴۸ از کودکان (۲۰۲۳ نفر از ۴۲۴۵ نفر) حداقل یک داروی PGx پرخطر دریافت کرده بودند. علاوه بر این، به طور کلی در ایالات متحده ٪۱۸ نسخه‌ها شامل داروهای دارای پیشنهاد ٪۱۸ PGx بوده، و ۳۰ داروی با بیشترین تجویز در سال به ۷۳۸ میلیون نسخه می‌رسد. بر اساس آمار سالانه آژانس داروهای استونی[2]، پژوهشی نشان داد که تقریباً ٪۵.۵ (۵۵ دوز روزانه تعریف شده /۱۰۰۰ (DDD) نفر در روز) افراد جمعیت حداقل از یکی از داروهای PGx بررسی شده را به صورت روزانه استفاده می‌کنند، در حالی که در کشورهای شمال اروپا، این نسبت حتی بیشتر، ۱۱.۵ - ۱۵.۸ درصد بود. هنگام تجزیه و تحلیل فراوانی خرید ۴۶ داروی PGx، عوامل فعال ذکر شده در دستورالعمل‌های CPIC (که در ۷ مارس ۲۰۱۹ در دسترس قرار گرفته) بر اساس سوابق الکترونیکی سلامت ۵۲۰۰۰ شرکت کننده در بانک اطلاعات زیستی استونی، می‌بینیم که ٪۳۷ (۱۹۱۹۸ نفر از ۵۲۰۶۲ نفر) از افراد قبلا حداقل یک نسخه برای داروهای پر خطر PGx دریافت کرده بودند (شکل ۲a). هنگام تجزیه و تحلیل بیشتر پیش‌بینی‌های متابولیزه کردن فنوتیپ ۱۱ ژن مطابق دستورالعمل CPIC به همراه داده‌های خرید داروی ۱۶۴۷۷ نفر می‌بینیم که برای ۱۰۹۰۵ فرد با ژنوتیپ پرخطر یک داروی مربوط تجویز شده است (شکل ۲b). بنابراین، تا ٪۶۶ (۱۰۹۰۵ مورد از ۱۶۴۷۷) نسخه‌ها برای افراد در صورت نیاز به ژنوتیپ‌های پرخطر، نیاز به اصلاح دارد.

در نهایت، احتمالاً مهمترین عاملی که ضرورت آزمایش PGx را نشان می‌دهد، امکان اجتناب از بروز عوارض جانبی دارویی (ADE) است. یک مطالعه انجام شده در هلند نشان داد که ژنوتیپ‌های پیشگیرانه DPYD و تعیین دوز تحت راهنمایی خطر سمی بودن ناشی از فلوروپیریمیدین را در گروه‌های کنترلی تاریخی از ۷۳ به ۲۸ درصد کاهش می‌دهند و تعداد مرگ و میر ناشی از دارو از ۱۰ به ۰ درصد کاهش می‌یابد. مطالعه انجام شده در کلینیک مایو گزارش داد که در مقایسه با گروه کنترلی، ژنوتیپ‌های CYP۲C۹ و VKORC۱ منجر به کاهش ٪۴۳ خطر بستری به دلیل خونریزی یا ترومبوآمبولی و ٪۳۱ بستری در بیمارستان شدند [۳۸]. یک مطالعه دیگر در مورد وارفارین نشان داد که درمان با کمک ژنوتیپ به طور قابل توجهی خطر ابتلا به خونریزی مهلک[3] را کاهش می‌دهد. علاوه بر این، پژوهشی در باب پیش‌بینی وندربیلت تخمین زده است که از بین شش ترکیب دارویی و ADE در میان ۵۲۹۴۲ نفر، با ژنوتیپ‌های مقدماتی و پیشگیرانه می‌توان از ۳۸۳ عارضه جانبی جلوگیری کرد.

باید اذعان داشت که همه این مطالعات نشانگر میزان زیاد بهره‌مندی افراد از آزمایش‌های پیشگیرانه اثربخش بوده و شواهد روشنی در مورد لزوم انجام آزمایش دارد.

1. St. Jude Children's Research Hospital
2. Annual Statistics of the Estonian Agency of Medicines
3. fatal

جدول ۱ . مروری بر برخی ابتکارات در به کارگیری فارماکوژنتیک و مؤسسات مربوطه

پروژه	اهداف
ACCOuNT (شبکه کنسرسیوم فارماکوژنومیک آمریکایی آفریقایی[1])	انتقال مطالعات فارماکوژنومیک آمریکایی و آفریقای جنوبی از مرحله کشف به اجرا؛ راهنمایی برای توسعه سیستم ژنومی برای تجویز؛ تدوین توصیه‌هایی که نژاد و قومیت را در نظر می‌گیرد.
CLIPMERGE PGx	توسعه زیرساخت‌های بهترین کاربرد برای به کارگیری PGx. پشتیبانی تصمیم‌گیری بالینی در زمان واقعی (CDS)؛ استفاده از اطلاعات ژنومی در بهینه‌سازی کارآیی و ایمنی داروها.
eMERGE-PGx (سوابق الکترونیکی پزشکی و ژنومی[2])	ادغام ژنوتیپ‌های بالینی معتبر در EHR و CDS؛ سنجش نتایج و مقرون به صرفه بودن؛ مخزنی از واریانت‌های ناشناخته برای افزایش درک PGx
Go-PGx (پایگاه داده ژنومی و نتایج برای مطالعات فارماکوژنومیک و به کارگیری آن[3])	راهبردهای بهداشتی مبتنی بر ژنوم برای کاهش شایع‌ترین و جدی‌ترین عوارض جانبی دارویی (ADR ها)؛ گنجاندن آزمایش‌ها در موارد بالینی؛ محدودیت‌های پژوهشی؛ پیامدهای اقتصادی آزمایش در موارد بالینی.
IGNITE (به کارگیری عملی ژنومیک[4])	امکان‌سنجی ورود اطلاعات ژنومی در مراقبت‌های بالینی؛ تعریف، اشتراک و انتشار بهترین شیوه‌های به کارگیری؛ کمک به نتایج مبتنی بر شواهد در استفاده از اطلاعات ژنومی در موارد بالینی.
INGENIOUS (به کارگیری ژنوم ایندیانا: فرصت برای افراد تحت حمایت[5])	بررسی میزان بروز عوارض جانبی و هزینه سالانه مراقبت‌های بهداشتی؛ ادغام نتایج از طریق EHR و سیستم پشتیبانی تصمیم‌گیری بالینی.
برنامه داروهای شخصی[6]	ورود ژنتیک در فرآیند تصمیم‌گیری پزشکی؛ توسعه ابزارهای اجرایی مورد نیاز برای ترکیب فارماکوژنومیک در موارد بالینی؛ اجرای سیستم پشتیبانی تصمیم‌گیری بالینی برای راهنمایی آزمایش‌ها و توصیه‌های PGx در بحث درمان.
برنامه پزشکی شخصی[7]	گسترش و ارزیابی عملکرد به کارگیری PGx در موارد بالینی؛ شناسایی چالش‌های رایج؛ برنامه‌های آموزشی هدفمند برای دانشجویان علوم بهداشتی
PG4KDS	ایجاد فرایندهایی برای استفاده از آزمایشاهای PGx در EHR برای تجویز پیشگیرانه؛ توسعه هشدارهای مداخله‌گر CDS؛ تلاش‌های آموزشی برای بیماران و پزشکان.
PGRN (شبکه پژوهشی فارماکوژنومیک[8])	ارزیابی به کارگیری آزمایش‌های معمول و مبتنی بر شواهد PGx؛ الگوهای گزارش نتایج با CDS؛ مواد آموزشی برای پزشکان؛ دستورالعمل‌های بالینی جفت ژن - دارو.

1. African American Pharmacogenomic Consortium Network
2. Electronic Medical Records and Genomics
3. Genomic and outcomes database for pharmacogenomics and implementation studies
4. Implementing GeNomics In practice
5. INdiana GENomics Implementation: an Opportunity for the UnderServed
6. Personalized Medication Program
7. Personalized Medicine Program
8. Pharmacogenomics Research Network

پروژه	اهداف
PREDICT (منبع فارماکوژنومیک برای تصمیم گیری‌های پیشرفته در مراقبت و درمان[1])	توسعه زیرساخت‌ها و چارچوبی برای ترکیب نتایج PGx در EHR و در دسترس قرار دادن این نتایج برای پزشکان در زمان تجویز.
RIGHT (داروی مناسب، دوز مناسب، زمان مناسب[2])	توسعه بهترین پروتکل عملی برای به کارگیری داده‌های توالی ژنتیکی؛ CDS برای نقطه مراقبت.
SEAPharm (شبکه پژوهشی فارماکوژنومیک آسیای جنوب شرقی[11])	مطالعات در مورد عوارض جانبی دارو و تدوین دستورالعمل‌های متناسب با مردم آسیا
پروژه ۱۲۰۰ بیمار[12]	ایجاد یک سیستم مدل برای از بین بردن موانع عملی در به کارگیری PGx؛ پورتال مشاوره تعاملی برای پزشکان؛ ارتباط PGx بالینی و هزینه.
U-PGx (فارماکوژنومیک در همه جا[13])	به کارگیری PGx از طریق یک راهبرد پانل پیشگیرانه؛ مطالعات تأثیر نتایج بیمار و مقرون به صرفه بودن؛ تجزیه و تحلیل اکتشافی برای درک PGx.

1. The Pharmacogenomics Resource for Enhanced Decisions in Care and Treatment
2. Right drug, right dose, right time
11. South East Asian Pharmacogenomics Research Network
12. Patients Project The1200
13. Ubiquitous Pharmacogenomics

جدول ۲ . فواید آزمایش فارماکوژنتیک بر نتایج بالینی

مطالعه	یافته‌ها	فواید
۲۰۱۹، هفت دانشگاه بهداشت و درمان فلوریدا کلینیک‌های مراقبت‌های اولیه، ۳۷۵ بیمار ثبت شده[1]	در همان زیر گروه از IM / PMS ترامادول یا کدئین در ابتدا تجویز می‌شود، گروه هدایت شده CYP2D6 کاهش شدت درد ۳۰ درصدی در مقایسه با گروه تحت مراقبت‌های معمول تجربه کردند	بهبود اثربخشی
۲۰۱۹، متاآنالیز ۵ کارآزمایی کنترل شده تصادفی (RCT)، ۱۷۳۷ شرکت کننده در پنج RCT[2]	درمان به کمک با فارماکوژنتیک ۱.۷۱ برابر بیشتر از افرادی که تحت درمان معمول قرار گرفته‌اند، بهبودی علایم را نشان می‌دهد.	بهبود اثربخشی
۲۰۱۸، ۱۷ بیمارستان در هلند، ۱۱۰۳ بیمار قابل ارزیابی[3]	تعیین دوز با کمک ژنوتیپ در مقایسه با کوهورت‌های قبلی باعث کاهش خطر نسبی سمیت شدید برای ناقلین DPYD*۲A در ناقل G<.۱۶۷۹ T بی‌خطر بود و خطر سمیت را در ناقلین c.۲۸۴۶A> T کاهش داد، اگرچه خطر برای ناقلین c.۲۸۴۶A> T نسبت به بیماران نوع وحشی همچنلن بالاتر بود.	بهبود ایمنی
۲۰۱۷، کارآزمایی انفورماتیک ژنتیکی بالینی (GIFT)، ۱۶۵۰ بیمار تصادفی[4]	تعداد رخدادهای خونریزی مهلک در فرد در گروه هدایت شده با ژنوتیپ در مقابل گروه هدایت شده ۲ در مقابل ۸ بود (PR, ۰.۲۴; ۹۵٪ CI, ۰.۰۵-۵۶ (۱.۱۵ در مقابل ۷۷ برای INR چهار یا بیشتر، (RR، ۰.۷۱؛ ۹۵٪ CI، ۰.۵۱-۰.۹۹) و ۳۳ در مقابل ۳۸ برای ترومبوآمبولی وریدی (PR, ۰.۸۵؛ ۹۵٪ CI ، ۰.۵۴-۱.۳۴). تعیین دوز وارفارین با کمک ژنوتیپ، در مقایسه با تعیین دوز بالینی، خطر خونریزی مهلک را کاهش می‌دهد.	بهبود ایمنی
۲۰۱۶، AltheaDx، سن دیگو[5]	استفاده از توصیه‌های PGx در بیماران منجر به حذف و یا جایگزینی یک یا سه دارو و تخمین کاهش هزینه سالانه ۶۲۱ دلار در هر بیمار شده است.	کاهش هزینه
۲۰۱۶، انستیتوی سرطان هلند، بیمارستان اسلوتراوارت و بیمارستان کانیسیوس ویلهلمینا، ۲۰۳۸ بیمار[6]	به کمک تعیین دوز ژنوتیپی خطر سمیت ناشی از فلوروپیریمیدین به طور قابل توجهی از ٪۷۳ (٪۹۵ CI، ۵۸-۸۵٪) در کوهورت‌های کنترل (۴۸ نفر) به ٪۲۸ (٪۹۵ CI، ۵-۵۳٪) کاهش یافت (P <.۰۰۱)؛ مرگ ناشی از دارو از ٪۱۰ به ٪۰ کاهش یافته است. کل هزینه‌های درمانی برای هر بیمار برای غربالگری نسبت به غربالگری نشده کمتر بود ((۲۷۷۲ € (۳۷۶۷ $) در برابر (۲۸۱۷ € (۳۸۲۸ $)).	بهبود ایمنی، کاهش هزینه
۲۰۱۵، گروه مغز و اعصاب، مرکز بیمارستان دانشگاه زاگرب، ۲۰۶ بیمار[7]	در کل بیماران تحت هدایت ژنوتیپ (٪۹۷، CYP۲C۹، VKORC۱) هیچ عارضه عمده‌ای را در مقایسه با گروه کنترل نشان ندادند. در کل هزینه ارزیابی شده برای هر بیمار تفاوت معنی داری بین گروه تحت کنترل ژنوتیپ و گروه کنترلی نشان داد. با این حال، میانگین هزینه خونریزی به نفع گروه PGx در ۱۱۹.۳۲ یورو (۹۵ C CI: ۴۱.۹۵-۲۰۲.۶۹ یورو) اختلاف معنی داری داشته است.	بهبود ایمنی، کاهش هزینه

1. ,2019 Seven of University of Florida Health primary care clinics, 375 enrolled patients
2. ,2019 Meta-analysis of 5randomized controlled trials (RCT), 1737 participants across five RCTs
3. 17 ,2018 hospitals in the Netherlands, 1103 evaluable patients
4. ,2017 The randomized clinical Genetic Informatics Trial (GIFT), 1650 randomized patients
5. ,2016 AltheaDx, San Diego
6. ,2016 Netherlands Cancer Institute, Slotervaart Hospital and Canisius Wilhelmina Hospital, 2038patients
7. ,2015 The Department of Neurology, University Hospital Center Zagreb, 206 patients

مطالعه	یافته‌ها	فواید
۲۰۱۵، AssureRx Health، کلینیک مایو، ۲۵۸ بیمار [8]	درمان به کمک ژن ۲.۳ برابر افزایش واکنش بالینی داشت، گروه هدایت شده ٪۵۳ پیشرفت بیشتری در بهبود علائم افسردگی داشت.	بهبود اثربخشی
۲۰۱۵، داروسازی کالج، دانشگاه یوتا، ۱۰۲۵ بیمار [9]	غربالگری پیشگیرانه با رویکرد مبتنی بر پانل منجر به کاهش قابل توجه بستری در بیمارستان‌ها (٪۹/۹ در مقابل ٪۱۶.۱، P = ۰.۰۲۷) و ویزیت بیماران در بخش اورژانس (٪۴/۴ در مقابل ٪۱۵.۴، P = ۰.۰۰۰۲) شد.	کاهش بستری در بیمارستان، کاهش هزینه
۲۰۱۵، Assurex Health، Mason، کوهورت آینده نگر، در ابتدا ۲۱۶۸ مورد و ۱۰۸۸۰ کنترل [10]	بیمارانی که آزمایش PGx انجام داده بودند در کل هزینه‌های دارویی بیش از ۱ سال در مقایسه با گروه عادی ۱۰۳۵.۶۰ دلار صرفه جویی کرده‌اند (P = ۰.۰۰۷). آزمایش PGx پایبندی را در مقایسه با مراقبت‌های درمانی معمول مراقبت بهبود بخشید.	کاهش هزینه، بهبود پایبندی [11]
۲۰۱۴، دانشگاه وندربیلت، مطالعه PREDICT، ۱۰۰۰۰ بیمار [12]	مقایسه آزمایش‌های پیشگیرانه و ژنوتیپ انفعالی نشان داد که ۱۴۶۵۶ تست می‌تواند با استفاده از ژنوتیپ‌های نقطه مراقبت ایجاد شود. رویکرد پیشگیرانه با کاهش تعداد آزمایش‌های لازم تا ۶۰ درصد موجب صرفه جویی در هزینه‌های آزمایش ژنوتیپ می‌شود.	بهبود اثربخشی، بهبود ایمنی
۲۰۱۳، آزمایش EU-PACT، ۴۵۵ بیمار [13]	در گروه تحت هدایت ژنوتیپ، میانگین درصد زمان در محدوده درمانی ۷.۰ درصد بیشتر از گروه کنترل بود. میزان قابل توجهی پایین‌تر از بروز بیش از حد در گروه هدایت ژنوتیپ نسبت به گروه کنترل مشاهده شد. تنظیمات کمتری در دوز وارفارین در گروه هدایت ژنوتیپ نسبت به گروه کنترل انجام شد.	بهبود ایمنی
سال ۲۰۱۲، مرکز پزشکی دانشگاه وندربیلت، ۵۲.۹۴۲ بیمار [14]	در یک دوره ۵ ساله، ٪۶۴.۸ از افراد حداقل با یک داروی PGx در معرض حداقل یک دارو قرار گرفتند. سیصد و هشتاد و سه عوارض جانبی (۹۵ C CI، ۲۱۲-۵۵۲) در میان ۵۲۹۴۲ نفر با یک برنامه ژنوتیپ پیشگیرانه مؤثر قابل پیشگیری است.	بهبود ایمنی
۲۰۱۲، کلینیک مایو، ۴۴ بیمار [15]	به طور متوسط، کاهش ٪۷.۲ در علائم افسردگی برای افراد مورد مطالعه در گروه درمان بدون کنترل، در مقایسه با کاهش ٪۳۱.۲ در نمره کلی برای افراد در گروه هدایت شده مشاهده شد (P = ۰.۰۰۲).	بهبود ایمنی
۲۰۱۰، راهکارهای درمانی Medco، کلینیک مایو، ۳۵۸۴ بیمار [16]	ژنوتیپ CYP۲C۹ و VKORC۱ گیرندگان وارفارین منجر ٪۳۱ بستری کمتر و ٪۴۳ خطر کمتر خونریزی یا ترومبوآمبولی شد.	کاهش بستری در بیمارستان، کاهش هزینه

8. ,2015 AssureRx Health, Mayo Clinic, 258patients
9. ,2015 College of Pharmacy, University of Utah, 1025 patients
10. ,2015 Assurex Health, Mason, Prospectively generated cohort, Initially 2168cases and 10,880 controls
11. adherence
12. ,2014 Vanderbilt University, PREDICT study, 10,000 patients
13. ,2013 The EU-PACT trial, 455patients
14. ,2012 Vanderbilt University Medical Center, 52,942 patients
15. ,2012 Mayo Clinic, 44 patients
16. ,2010 Medco Health Solutions, Mayo Clinic, 3584 patients

پذیرش آزمایش PGx

به کارگیری PGx به پذیرش عمومی آن در بین بیماران و متخصصان مراقبت‌های بهداشتی بستگی دارد، که احتمالاً یکی از مهم‌ترین پیش‌شرط‌های لازم اجرای موثر و موفقیت‌آمیز است. به نظر می‌رسد علت اصلی مقاومت در برابر به کارگیری گسترده این موضوع در بین پزشکان، ناآشنایی با داده‌های PGx یا دانش ناکافی در زمینه ژنتیک باشد. ارائه دهندگان خدمات بهداشتی و درمانی که بیش از ۱۰ سال قبل آموزش خود را به پایان رسانده‌اند احتمالاً دانسته‌های کمی در برنامه‌های خود درباره داروی داشته‌اند. علاوه بر این، فناوری و یافته‌های ژنومیک با سرعت فوق العاده‌ای پیشرفت کرده‌اند، و به روز ماندن درباره تمام یافته‌های جدید بسیار دشوار است. اگرچه شواهد علمی و فواید بالینی PGx قوی است، به دلیل علم ضعیف در ژنومی، این شواهد می‌توانند ناشناخته باقی بمانند، که این امر باعث کاهش پذیرش کلی می‌شود. این موضوع مانعی بر سر راه نخستین ابتکارات PGx بود، که منجر به ایجاد راهکارهای بهتر و دسترسی بیشتر به مطالب و برنامه‌های آموزشی فارماکوژنومیک شد.

بررسی‌هایی که برای ارزیابی وضعیت کلی در بین ارائه دهندگان مراقبت‌های بهداشتی انجام شده است، نشان دهنده پذیرش کلی نیاز به آزمایش PGx است. نتایج بررسی‌های مختلف نشان می‌دهد درصد بالایی مانند ۹۷.۶، ۹۹.۷، ۹۹ و ۸۴.۳ از متخصصان مراقبت‌های بهداشتی به مفاهیم فارماکوژنومیک اعتقاد دارند یا آن را با اقدامات بالینی مرتبط می‌دانند. با این حال، وقتی از سطح دانش و آمادگی تفسیر نتایج آزمون پرسیده شد، فقط ۱۰.۳٪، ۱۴.۱٪ و ۱۳٪ نسبت به آزمایش فارماکوژنومیک به اندازه کافی آگاهی داشتند و ۸۸.۸٪ ۹۶.۶٪ گفتند که مایلند آموزش‌های بیشتری در مورد PGx داشته باشند. این بررسی‌ها نشان می‌دهد که پذیرش کلی اجرای PGx بالاست، اما باید زمان بیشتری برای تهیه مواد و دوره‌های آموزشی بیشتر اختصاص یابد. بررسی انجام شده دیگری در بین پزشکانی که در دوره‌های آموزشی شرکت کرده بودند نیز این موضوع را تایید می‌کند که نشان می‌دهد متخصصان بهداشت و درمان، نسبت به استفاده از نتایج PGx در عملکرد بالینی خود، آگاهی کافی دارند.

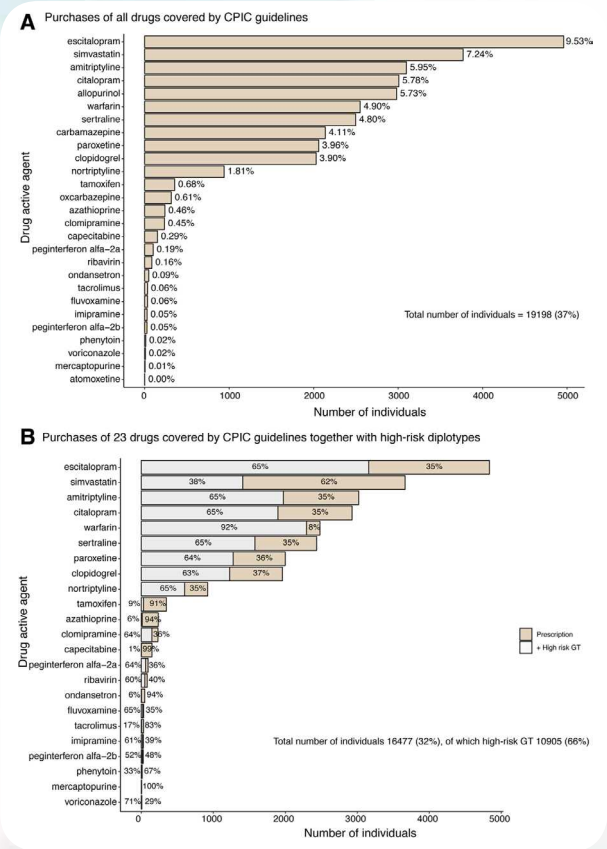
در حال حاضر، منابع مختلفی توسط موسسات مختلف به کارگیری PGx برای افزایش صلاحیت پزشکان در PGx ایجاد شده است (شکل ۳). PharmGKB حسابی حاوی منابعی فراهم کرده که شامل مجموعه‌ای از لینک‌های مطالب آموزشی است. علاوه بر این، دانشگاه وندربیلت برای یادگیری چگونگی تأثیر ژنتیک بر واکنش به دارو، پورتال My Genom Genom (www.mydruggenome.org) را ایجاد کرده است. همچنین یک دوره آنلاین در پایگاه Coursera در زمینه پزشکی شخصی توسعه دادند (www.coursera.org/learn/personalizedmed/). کلینیک مایو با هدف تقویت دانش عمومی و اجرای آنها مطالب آموزشی بی‌شماری ("AskMayoExpert"، فیلم‌ها و ماژول‌های آنلاین) برای پزشکان و بیماران ایجاد نموده است. بیمارستان تحقیقات کودکان سنت جود امکان ردیابی ژن/ داروها از طریق وبسایت و به کارگیری برخی مقالات و سخنرانی‌ها را فراهم آورده است. U-PGx بستری برای آموزش الکترونیک برای توزیع دانش عمومی PGx مناسب برای پزشکان و داروسازان ایجاد کرده است.

ابزارهای پشتیبانی تصمیم‌گیری خودکار برای یکپارچه‌سازی PGx

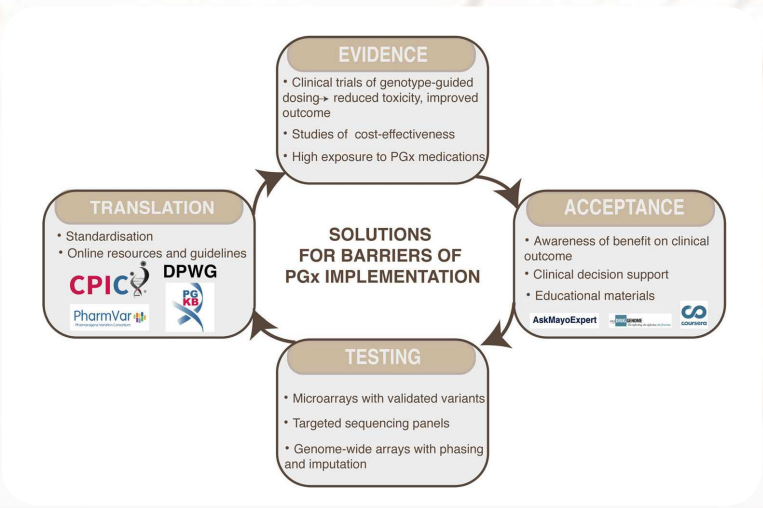
یکی از ابزارهای مؤثر که به پزشکان با دانش کم کمک می‌کند و یک مؤلفه اساسی برای به کارگیری صحیح PGx، دسترسی به نرم افزار پشتیبانی تصمیم‌گیری بالینی (CDS) است. فرصت به کار انداختن یک CDS در زمان تجویز یک داروی پرخطر یک فاکتور اساسی به هنگام آزمایش‌های پیشگیرانه است. تمامی ابتکارات در حال انجام، به حل مسئله منابع فنی مورد نیاز برای درمان با کمک PGx اختصاص یافته و پیشتر نیز چند طرح CDS راه‌اندازی شده است. راهکارهای مختلفی در قالب هشدارهای فعال و انفعالی و هشدارهای قبل و بعد از تست وجود دارد. زمانی که اطلاعات PGx از قبل در دسترس نباشد، از هشدارهای قبل از تست استفاده می‌شود تا پزشکان را ترغیب کند قبل از تجویز دارو دستور انجام یک آزمایش ژنوتیپ بدهند. مطلب مشترک در میان مطالعات صورت گرفته در بحث به کارگیری PGx، استفاده از سوابق بهداشتی الکترونیک برای تسهیل در تحویل CDS به عنوان یک هشدار فعال در زمان تجویز یا به صورت

منفعل به عنوان بخشی از سوابق دیجیتال است. ضروری است که نتایج راهنمای PGx برای پزشکان در هر زمان و از طریق CDS منفعل در قالب گزارش توصیه‌های مربوط به PGx در دسترس باشد.

از سیستم‌های CDS در زمان تجویز داروی پرخطر می‌توان استفاده کرد و این سیستم‌ها به صورت خودکار توصیه‌هایی را ارائه می‌دهند که نشان می‌دهد چرا باید اصلاحات خاصی در داروها یا دوز انتخاب شده اعمال شود. در پژوهشی که تأثیر در دسترس بودن نتایج ژنوتیپ‌های فارماکوژنومی را بررسی کردند، یک سیستم پشتیبانی تصمیم‌گیری بالینی نهادی، با استفاده از هشدارها، توصیه‌های فارماکوژنیومی را ارائه می‌دهد. از آنجایی که پزشکان دانش و تجربه عملی کمی در به کارگیری اطلاعات فارماکوژنومیک داشتند، هدف، کمینه کردن پیچیدگی این کار با ایجاد CDSهایی بود که بتوانند پزشکان و متخصصین را بدون لزومی در دانستن دانش ژنومیک در درک و به کارگیری این توصیه‌ها کمک کنند. نتایج به دست آمده این رویکرد- مداوا را تایید کرده و خطرات بالای فارماکوژنومیکی را تغییر داده و هیچ داروی پر خطری در طول این پژوهش تجویز نشد. در مورد آزمایش‌های پیشگیرانه، اگر نتایج آزمایش بیمار در EHRها موجود باشد، قبل از تجویز داروی پرخطر سیستمی برای ارائه اطلاعات ویژه دارویی بیمار بر اساس نتایج آزمایش ژنتیکی موجود، ضروری است. درکشورهایی که سیستم‌های اطلاعات بهداشتی و نسخه دیجیتالی دارند، سیستم‌های CDS این توانایی را دارند که به افزایش پذیرش و دانش گسترده مورد نیاز برای به کارگیری PGx در اقدامات بالینی کمک کنند.



شکل ۲ . خرید دارو با دستورالعمل‌های CPIC بر اساس سوابق الکترونیکی سلامت۵۲۰۰۰ شرکت کننده در بانک اطلاعات زیستی استونی. A تعداد افرادی که حداقل یک دارو را خریداری کرده‌اند، در دستورالعمل‌های CPIC ذکر شده است. درصدها نشان‌دهنده نسبت تعداد کل شرکت کنندگان در بانک زیستی (۵۲، ۰۶۲). b تعداد افراد مبتلا به ژنوتیپ‌های نوع وحشی یا ژنوتیپ با عملکرد طبیعی و خرید دارو (زرد) و نسبت افراد دارای ژنوتیپ پرخطر (خاکستری) یک ژن تحت پوشش دستورالعمل‌های CPIC را نشان می‌دهد. اعداد برای ۲۳ دارو نشان داده شده است زیرا خط لوله برای فراخوانی فنوتیپ‌های متابولیزه برای ۱۱ ژن تولید شده است.



شکل ۳ . راهکارها و فرصت‌های فعلی برای غلبه بر برخی از موانع به کارگیری فارماکوژنتیک

مطالعه U-PGx PREPARE نیز راهکارهایی را برای مکان‌هایی با زیرساخت‌های محدود EHR محدود ایجاد کرده است. کارت "Safety Code" بخشی از یک CDS موبایلی[1] است و با یک کد واکنش سریع، پزشک متخصص به وبسایتی با توصیه‌های مربوط به اصلاح دوز دارو برای بیمار هدایت می‌شود. علاوه بر این، مروری کلی بر مرتبط‌ترین نتایج آزمایش PGx با لیستی از داروهایی که توصیه‌هایی بر مبنای PGx دارند نیز در این کارت ذکر شده است.

بستری برای آزمایش PGx

در حال حاضر مطالعات در خصوص به کارگیری PGx از فناوری‌های مختلف تعیین توالی یا ژنوتیپ مبتنی بر ریزآرایه برای آزمایش‌های پیشگیرانه PGx استفاده می‌کنند. سوال اصلی برای مقابله با این مسئله این است که کدام نوع یا ژن‌ها را آزمایش کنیم و این آزمایش‌ها چگونه باشند. راهکارهای مختلفی ارائه شده است (شکل ۳)، اما برخی از آنها چالش‌های جدیدی به همراه دارند که باید بر آنها نیز غلبه شود. آزمایش‌های تجاری و آماده استفاده ژنوتیپ هدفمند، به دنبال واریانت‌های از پیش تعیین شده‌ای هستند که وابستگی‌ها و توصیه‌های خوبی در آنها وجود دارد، و معمولا، گزینشی از واریانت‌های رایج در بین ژن‌های خاص برای آنها غربالگری شده است. یکی از اولین آرایه‌های PGx، آرایه‌ی ترکیبات آنزیم‌ها و ترانسفورماتورهای دارویی[2] (DMET Plus) توسط Affymetrix (اکنون ترمو فیشر علمی[3]) است که تجزیه و تحلیل همزمان ۱۹۳۶ SNP و ۵ CNV را در ۲۳۱ فارماکوژن مقدور می‌سازد. از این آرایه بعنوان مثال، برای به کارگیری PGx در دو طرح PGx استفاده می‌شود: پروژه ۱۲۰۰ بیمار دانشگاه شیکاگو و پروتکل PG4KDS در بیمارستان تحقیقات کودکان سنت جود بستر اولیه مطالعه PREDICT پانل Illumina's VeraCode ADME بود که ۱۸۴ واریانت را در ۳۴ فارماکوزن آزمایش کردند [۱۳]. مطالعه U-PGx PREPARE یک پانل حاوی ۵۰ واریانت در ۱۳ فارماکوزن که به صورت سیستماتیک به کمک معیارهای از پیش تعیین شده انتخاب شده‌اند را پوشش می‌دهد. بحث‌هایی درباره استفاده از رویکردی جامع‌تر برای تعریف تنوع فارماکوژنتیک وجود داشته است. بررسی ژنوتیپ لیستی از انواع PGx مربوطه، آلل‌هایی که تازه شناسایی شده‌اند اما به لحاظ بالینی بصورت بالقوه وجود دارند را در نظر نخواهد گرفت. برای در نظر گرفتن این واریانت‌ها نیز، آرایه‌ها باید با یک روش SNP سفارشی مجددا تکمیل شوند. مشکل دیگر در مورد آرایه‌های ژنوتیپ، طرح‌های مختلف برای آزمایش است که ممکن است مقایسه نتایج حاصل از پلتفرم‌های مختلف ژنوتیپی را دشوار کند. مطالعه‌ای که مقایسه سیستم‌های مختلف ژنوتیپ را

1. mobile

2. Drug Metabolizing Enzymes and Transporters.
3. Thermo Fisher Scientific

انجام شده است، نشان داد که هاپلوتیپ برای آلل‌های یکسان به دلیل تفاوت در طراحی آزمایش‌ها متناقض است. همچنین ممکن است به دلیل سنجش تنوع تعداد کپی[1] که به عنوان مثال در مورد CYP2D6 ممکن است منجر به شناسایی اشتباه فنوتیپ‌های متابولایزر شود، اختلافاتی وجود داشته باشد.

با پیشرفت سریع فناوری و کاهش هزینه‌های در پی، گزینه‌ای جامع برای حل مشکلات و جنبه‌های منفی آزمایش‌های مبتنی بر آرایه، استفاده از توالی ژنوم برای آزمایش‌های پیشگیرانه است. با این حال، ما باید به تشریح موانع مختلفی که باید در این زمینه مرتفع شوند، بپردازیم. برخی مطالعات اخیر نشان داده‌اند که بیش از ۹۰٪ واریانت‌ها در فارماکوژن‌ها نادر هستند. از یک طرف، ژنوتیپ کردن مجموعه‌ای از واریانت‌های PGx مربوطه، آلل‌هایی که تازه شناسایی شده‌اند اما به لحاظ بالینی بصورت بالقوه وجود دارند را در نظر نخواهد گرفت، اما از طرفی، قبل از به کارگیری بالینی واریانت‌های جدید بالینی باید مطالعات اعتبار سنجی عملکردی انجام شود. زمانی که بتوان چنین واریانت‌های مختلفی را بدون تلاش و هزینه اضافی شناسایی کرد، گردآوری اطلاعات برای اهداف پژوهشی بسیار ارزشمند خواهد بود. تعیین نقش این واریانت‌های نادر در واکنش‌های دارویی متغیر دشوارتر خواهد بود، زیرا به کارگیری روش‌های آماری که معمولاً برای واریانت‌های رایج یا مطالعات مربوط به افزایش غیرعادی بیان استفاده می‌شوند، میسر نیست. روش‌های پیش‌بینی محاسباتی می‌توانند در ارزیابی تناسب کاربردی واریانت‌های جدید به ما کمک کنند، اما اکثر روش‌های محاسباتی پیش‌بینی، ارزیابی عملکردی خود را بر اساس الگوریتم‌هایی تنظیم می‌کنند که برای واریانت‌های فارماکوژنتیکی مناسب نیستند زیرا بر حسب مجموعه داده‌های بیماری کالیبره می‌شوند. چارچوب پیش‌بینی بهینه شده اخیر که بویژه برای ارزیابی فارماکوژنتیکی توسعه یافته است، این مسئله را مورد بررسی قرار داده و روشی را طراحی کرده است که از الگوریتم‌های محاسباتی قبلی بهتر است. علاوه بر این، گذشته از روش‌های محاسباتی، دهه گذشته پیشرفت‌های چشمگیری در ویرایش ژنوم با سیستم باکتری‌های خوشه‌ای با فواصل منظم و تکرارهای کوتاه پالیندرومیک[2] Cas9 (CRISPR) داشته است که امکانات گسترده‌ای برای اعتبارسنجی تجربی واریانت‌های جدید ایجاد کرده است. از آنجا که این روش‌ها احتمال تغییر نتایج آزمایش‌های قبلی را نیز در پی دارند؛ به عنوان مثال، یک نوع آلل وحشی ممکن است مجددا به عنوان یک آلل با عملکرد کاهش یافته یا افزایش یافته طبقه‌بندی شود؛ ابزارهای CDS که توسعه یافته‌اند نیاز به مکانیسم‌هایی دارند که هنگام بروز تغییرات به پزشکان هشدار دهند.

اگرچه هزینه‌های مربوط به توالی کامل ژنوم همچنان در حال کاهش است، اما هنوز هم برای استفاده گسترده بالینی بسیار گران قیمت است و موضوع ذخیره داده‌های بسیار زیاد می‌تواند تبدیل به یک مانع گردد. یکی از امکانات عالی، استفاده از کتابخانه‌های تسخیری[3] برای توالی‌یابی هدفمند ژن‌های مورد نظر به منظور یافتن تعادل مطلوب بین هزینه، حاصل کار و پوشش عمیق است. این نوع رویکرد با ابتکار eMERGE که در آن از توالی‌یابی هدفمند برای یافتن تغییرات در ۸۴ فارماکوژن به نام پانل PGRN-Seq استفاده می‌شود، اجرا می‌گردد. با درنظر گرفتن بهترین تعادل بین هزینه و جامع بودن، به نظر می‌رسد در حال حاضر این رویکرد یک راهکار بسیار امیدوارکننده باشد. برای واریانت‌های نادر، یکی از اهداف eMERGE ایجاد مخزن گونه‌های فارماکوژنتیکی با اهمیت ناشناخته است که به مخزنی از فنوتیپ‌های بالینی نیز مرتبط هستند. از این اطلاعات می‌توان برای یافته‌های بیشتر در فارماکوژنومیک استفاده کرد، زیرا انواع توالی تعیین شده توسط PGRNseq از طریق SPHINX در دسترس عمومی قرار می‌گیرد (توالی، فنوتیپ، و تبادل یکپارچگی فارماکوژنومیک[4]، http: //emergesphinx.org).

روشی دیگر برای یافتن نقطعه تعادل بین جامع بودن و هزینه، استفاده از آرایه‌های ژنوتیپ گسترده ژنومی است. ترکیب ژنوتیپ با مرحله‌بندی و جانهی[5] امکان پیش‌بینی‌های جامع و شبیه به هم از آلل‌هایی که به لحاظ فارماکوژنتیکی مرتبط هستند را فراهم می‌آورد،

1. copy number variants

2. clustered, regularly interspaced, short palindromic repeats
3. capture libraries
4. Sequence, Phenotype, and pHarmacogenomics INtegration eXchange
5. imputation

به نحوی که قابل مقایسه با نتایج به دست آمده حاصل از توالی ژنوم است. بعلاوه، انجام مرحله‌بندی امکان فراخوانی[1] هاپلوتیپ دقیق‌تری را فراهم می‌کند (به بخش "تفسیر به گزارشات دارویی" مراجعه کنید). با این حال، این چالش‌های موجود در الزامات محاسباتی و لوله‌های انجام جانهی و ارزیابی صحت آن به قوه خود باقی می‌ماند؛ دستیابی به دقت بالا در جانهی مستلزم پانل‌های مرجع خاص جمعیتی است. در شرایط دستیابی به این موضوع، استفاده از میکروآرایه‌های گسترده ژنومی همراه با واریانت‌های جانهی شده ابزار مقرون به صرفه‌ای برای مشخص کردن افرادی است که نیاز به توصیه‌هایی برای تغییر دوز دارو دارند.

فناوری به توسعه و ارائه رویکردهای ارزان‌تر و جامع‌تر برای آزمایش‌های فارماکوژنومی پیشگیرانه ادامه خواهد داد. مقدمات فعلی همه ارزش فوق العاده‌ای را ارائه می‌دهند. تمامی ابتکارات فعلی ارزش بسیار بالایی دارند. ابتکاراتی که رویکرد کامل‌تری اتخاذ کرده‌اند، با گسترش لیست واریانت‌هایی که به لحاظ عملکردی معتبر هستند و مفهومی شناخته شده دارند، به اکتشافات بیشتر در زمینه فارماکوژنتیک کمک می‌کنند. در حال حاضر، ابتکارات و برنامه‌های گسترده‌ای که تنها واریانت‌های معتبر را پوشش می‌دهند، دانش ما را در مورد اثربخشی و بهبود نتایج آزمایش فارماکوژنتیکی بهبود می‌دهند.

تفسیر به گزارشات فارماکوژنتیک

با شروع نخستین ابتکارات به کارگیری فارماکوژنتیک، موانعی بر سر راه تفسیر نتایج آزمایش PGx برای کاربردهای بالینی پدید آمد. مسلماً با این کار درس‌هایی آموخته شد و فرصت‌هایی برای غلبه بر برخی از این موانع بوجود آمد. در حال حاضر، منابع متعددی برای پشتیبانی از تفسیر اطلاعات به دست آمده از فارماکوژنتیک برای توصیه‌های درمانی در دسترس است (شکل ۳).

یکی از اولین چالش‌ها در کنار انتخاب‌های مختلف پلتفرم برای بازیابی ژنوتیپ‌ها، نحوه تبدیل نتایج یک آزمایش ژنتیکی به کاربردهای بالینی بود. برای پیش‌بینی ضرورت دستورالعمل‌های دقیق، دو کنسرسیوم گروه کاری فارماکوژنتیک هلندی[2] (DPWG) و کنسرسیوم به کارگیری بالینی فارماکوژنتیک[3] (CPIC) که هم اکنون توصیه‌های درمانی شناخته شده‌ای برای تسهیل این تفاسیر ارائه داده‌اند، ایجاد شدند. دستورالعمل‌های هر دو گروه راهنمایی برای پزشکان در مورد تعیین دوز داروها یا گزینه‌های دارویی دیگر برای آن دسته از جفت‌های منتخب ژن-دارویی که اثرات مشخص و مبتنی بر شواهدی بر نتایج فارماکوتراپی دارند است، لذا به حل این سوال که کدام فارماکوژن برای آزمایش مرتبط هستند نیز کمک می‌کند. مقایسه این دستورالعمل‌ها در یک ژن-داروی مشابه، نشان‌دهنده شباهت‌های قابل توجهی بوده و تعارضات مشاهده شده را می‌توان اکثرا با استفاده از روش‌شناسی‌هایمختلف برای تعیین دوز توضیح داد. با همکاری[4] مداوم، تمامی این اختلافات کشف شده بین دستورالعمل‌ها، بعدها برای استانداردسازی مورد بررسی قرار می‌گیرند. از آنجا که دستورالعمل‌ها همچنان تکامل و گسترش می‌یابند، توسعه روش‌هایی برای به روز نگاه داشتن اطلاعات در هنگام دسترسی به محتوای جدید ضروری است. این موضوع می‌تواند یک چالش فنی برای توسعه سیستمی باشد که به طور مرتب دستورالعمل‌های موجود را به روز می‌کند.

با داشتن داده‌های ژنوتیپ و دستورالعمل‌های مربوط به توصیه‌های درمانی جفت‌های موجود ژن-دارو، یکی از سوالات و چالش‌های مهم بعدی چگونگی تفسیر داده‌های ژنوتیپ مورد نظر به اطلاعات فنوتیپی است. دیتابیس‌های گردآوری شده مانندCPIC به همراه پایگاه دانش فارماکوژنومی[5] (PharmGKB) اکنون جداول تفسیری در مورد نحوه تعریف آلل‌های فارماکوژنتیکی بر اساس تنوع ژنتیکی و بعلاوه، نحوه اختصاص دیپلوتیپ به فنوتیپ‌های تفسیر شده ارائه می‌دهند. با این حال، تخصیص فنوتیپ‌ها بر اساس داده‌های ریزآرایه و توالی تا حدودی چالش برانگیز است. در حال حاضر تفسیر بهینه داده‌های ژنوتیپ فردی به داده‌های دیپلوتیپ و سپس فنوتیپ‌های مربوطه بر اساس جداول تعریف شده کار ساده‌ای نیست. آلل‌های کاربردی در جداول که شامل چندین واریانت است، تخصیص دیپلوتیپ را به یک از اولین چالش‌ها تبدیل می‌کند. قطعات کوتاه[6]

1. Call
2. Dutch Pharmacogenetics Working Group
3. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium
4. collaboration
5. Pharmacogenomics Knowledge Base
6. short reads

و داده‌های ژنوتیپ غالباً قادر به حل اطلاعات هاپلوتیپ نیستند، لذا خواندن همزمان هر دو آلل والدین تعیین مرحله درست را مشکل می‌کند. یکی از راهکارها برای شناسایی واریانت‌های که در یک کروموزوم قرار دارند، مرحله محاسباتی است که الگوریتم‌های متعدد شناخته شده‌ای برای آن طراحی شده است. با این وجود، در مورد مهم‌ترین خانواده فارماکوژن‌ها - سیتوکروم P۴۵۰s - مشخص شده است که این فارماکوژن‌ها بسیار چند شکلی بوده و توالی آنها بین ۷۱ تا ۸۰ درصد مشابه است. آنزیم CYP۲D۶ با متابولیزه کردن حدود ٪۲۵ از داروهای تجویز شده رایج، دارای بیش از ۱۵۰ تنوع آللی شناخته شده، حذف و تکثیر، بازچینی ساختاری و عناصر تکراری است و لذا باعث می‌شود توالی‌یابی با قطعات کوتاه و مرحله‌بندی چالش‌برانگیز شود. راهکار نهایی استفاده از فناوری‌های توالی‌یابی با قطعات بلند[1] است که برای پوشش فاصله بین نشانگرهای مورد نظر مکفی باشد. با این حال، به دلیل هزینه‌های جاری، پلتفرم‌های توالی‌یابی با قطعات بلند به طور گسترده استفاده نمی‌شود و از آنجا که هنوز برای توالی‌یابی پانل‌های چند ژنی مناسب نیستند، در مورد ژنوتیپ فارماکوژنتیک، بیشتر به عنوان ضمیمه‌ای بر توالی‌یابی با قطعات کوتاه عمل می‌کنند.

[2]یک امکان دیگر برای حل اطلاعات هاپلوتیپ، توسط PharmCAT، ابزار تفسیر بالینی فارماکوژنومیک ارائه شد. نقشه کار به این صورت بود که ابتدا یک امتیاز به یک آلل بر اساس تعدادموقعیت‌های واریانت‌ها جهت تعریف آلل داده شود، سپس ترتیب ترکیب‌های ممکن ژنوتیپ‌های نمونه را تغییر داده و سعی می‌کنیم هر کدام را با یک آلل تطبیق دهیم، و در نهایت دیپلوتیپ‌ها با بیشترین امتیاز را به دست آوریم. هدف PharmCAT توسعه یک ابزار نرم‌افزاری برای استانداردسازی تخصیص دیپلوتیپ بر اساس تعاریف آللی از واریانت‌های ژنتیکی بدون در نظر گرفتن محل انجام آزمایش زنتیکی است. استانداردسازی یکی از موانع باقی‌مانده برای به کارگیری پایدار و اثربخش فارماکوزنومیک بوده و تلاش‌هایی PharmCAT برای رفع این مسدله ایجاد شده‌اند.

یکی از چالش‌های مهم باقی‌مانده در به کارگیری داده‌های توالی‌یابی و ژنوتیپ، بحث مسئله فهرست اصطلاحات برای گزارش واریانت‌های آزمایش شده و مورد استفاده برای تطبیق دیپلوتیپ‌ها با فنوتیپ‌ها است. متداول‌ترین فهرست اصطلاحات که در فارماکوژنومیک به کتار می‌رود، و در حال حاضر نیز اساس جداول تفسیری است، سیستم نام‌گذاری آلل ستاره‌ای (*) است که الگوهای هاپلوتیپ تعریف شده در سطح ژن را توصیف می‌کند. آلل *۱ معمولاً متداول‌ترین آلل در همه مردم بوده و یک توالی مرجع است که یک محصول پروتئینی عملکردی و تمام علامت‌های عددی که هاپلوتیپ‌های حامل یک یا چند متغیر جایگزین را تعریف می‌کنند را کد می‌کند. آلل مرجع اغلب در صورت غیاب واریانت‌هایی که انواع مختلف آلل‌های دیگر را تعریف می‌کنند تخصیص داده می‌شود، بنابراین تخصیص آلل *۱ بستگی به واریانت‌های مورد بررسی دارد. صرفا گزارش آلل‌های ستاره‌ای، تعیین واریانت‌های مورد بررسی را دشوار می‌کند؛ بنابراین، برای تفسیر نتایج آزمایش ژنتیکی، آگاهی از واریانت‌های آزمایش شده ضروری است.

با این حال، اولین و مهمترین موضوع هنگام گزارش PGx، این است که استانداردسازی واریانت‌های آزمایش شده انجام شود. مطالعه‌ای که توسط مراکز کنترل بیماری‌ها[3] و الزامات اساسی مراجع آزمایش ژنتیکی مبتنی بر پیشگیری[4]، نتایج حاصل از آزمایش PGx که در آزمایشگاه‌های مختلف انجام شده است را مقایسه کرده که ناسازگاری‌های بسیاری را به دلیل سیستم‌های مختلف نامگذاری و طراحی آزمایش PGx نشان داده است. آزمایشگاه‌ها مجموعه واریانت‌های مختلفی را بررسی می‌کنند و این امر منجر به نامیدن هاپلوتیپ‌های مختلف برای آلل‌های مشابه شد. زمانی که نتایج در EHR به کار رود، نتایج دوپلهو ممکن است تا آخر عمر یک بیمار را تحت تاثیر قرار دهد. بنابراین، واریانت‌هایی که باید برای تعیین آلل ستاره‌ای مورد آزمایش قرار گیرند باید دارای حداقل استاندارد باشند. در حال حاضر تلاش‌هایی برای رسیدگی به مسائل نامگذاری آلل در حال انجام است. کنسرسیوم تنوع فارماکوژن[5] (PharmVar) اکنون تمرکز خود را با وارد کردن سایر فارماکوژن‌های بالینی مهم ورای آلل‌های انسانی سیتوکروم[6] P۴۵۰ برده

1. long-read
2. Pharmacogenomics Clinical Annotation Tool

3. Centers for Disease Control
4. Prevention-based Genetic Testing Reference Material Coordination
5. Pharmacogene Variation Consortium
6. Human Cytochrome P450 Alleles

تا سیستم نام‌گذاری فارماکوژنومیک را با ایجاد مجموعه داده‌های واریانت‌های استاندارد بهبود دهد. PharmVar چندین گزینه قابل دانلود دارد که داده‌های آللی را بطور مداوم در بین ژن‌ها نمایش داده و مختصات واریانت‌های مختلف را در کلیه ژنوم‌های مرجع نشان می‌دهد، و نیز هاپلوتیپ‌هایی که بتوان در آنها واریانت‌ها را مشاهده کرد، لیست می‌کند. علاوه بر این، اطلاعات عملکردی برای همه آلل‌ها ارائه شده، و به صورت مقطعی به PharmGKB ارجاع داده شده است که با این کار شواهد بیشتری را برای هر هاپلوتیپ فراهم می‌کند که می‌تواند به خصوص در مورد به کارگیری بالینی مفید باشد. دستورالعمل‌های CPIC و هلندی، همراه با جداول تفسیری، راهنمایی کاملاً مبتنی بر شواهد را برای به کارگیری فارماکوزنتیک ارائه می‌دهند. دستورالعمل‌های ساده برای تعدیل راهنماها نقطه عطفی مهم در استانداردسازی جهانی برای به کارگیری فارماکوژنتیک می‌باشد.

نتیجه‌گیری

بررسی‌ها نشان داده‌اند که درصد بالایی از متخصصان مراقبت‌های بهداشتی به مفهوم فارماکوژنومیک اعتقاد دارند یا آن را در کاربردهای بالینی مرتبط می‌دانند. مسلماً باید زمان بیشتری برای فعالیت‌های آموزشی و یادگیری اختصاص یابد تا پزشکان بتوانند بهتر و راحت‌تر به تفسیر نتایج پرداخته و مهارت‌های کلی آنها در این زمینه بالا رود. برنامه‌های به کارگیری فعلی در حال حاضر فرصت‌های آموزشی بیشتری را فراهم می‌کنند. علاوه بر این، کنسرسیومی مانند CPIC دستورالعمل‌هایی را برای تسهیل به کارگیری و تفسیر نتایج ژنتیکی ارائه داده است، و زمانیکه که این دستورالعمل‌ها برای پزشکان همراه با نرم‌افزارهای پشتیبانی تصمیم‌گیری خودکار باشند، باید آموزش‌های مقدماتی کافی برای پزشکان وجود داشته باشد. مطالعات تحقیقاتی واریانت‌های فارماکوژنتیکی مرتبط را شناسایی کرده‌اند که می‌توان از آنها برای بهبود شیوه تجویز داروهای مورد استفاده در درمان استفاده کرد. به منظور به کارگیری نظام‌مند PGx پیشگیرانه، استانداردسازی بیشتر واریانت‌های بررسی شده در بین ابتکارات مختلف ضروری است. یک راهکار برای تفسیر مداوم واریانت‌ها به فنوتیپ‌های متابولیزگر، تنظیم یک استاندارد حداقلی برای واریانت‌های موردنظر برای آزمایش به منظور تخصیص آلل‌ها و نیز داشتن دستورالعمل‌های ساده برای استفاده از این جداول تفسیری است. پایگاه‌های اطلاعاتی مانند PharmVar بر استانداردسازی نامگذاری و اصطلاحات متمرکز هستند. ارزیابی‌های اقتصادی و کارآیی شواهدی از مزایایی زیاد درمان با کمک ژنوتیپ ارائه کرده و مطالعات بیشتری در مورد استفاده از PGx نیز حال انجام است. تمامی این ابتکارات راهکارهایی برای چالش‌های به کارگیری PGx ایجاد کرده‌اند، بنابراین استفاده از فارماکوژنومیک را به واقعیت تبدیل نموده‌اند.

به عنوان جهتی برای کارهای آتی، بانک‌های اطلاعات زیستی را می‌توان به عنوان منبعی استفاده نشده بای شناسایی واریانت‌های نادر و اعتبارسنجی مطالعات در نظر گرفت. از این بانک‌ها می‌توان برای مطالعه چالش‌ها و راهکارهای به کارگیری PGX نیز به طور کلی استفاده کرد. از داده‌های گسترده و طولی موجود در بانک‌های زیستی می‌توان برای تفسیر داده‌های ژنوتیپ فارماکوژن‌ها به توصیه‌هایی برای بهبود و مقرون به صرفه‌تر نمودن درمان دارویی استفاده کرد. علاوه بر این، ارائه بازخورد در مورد اطلاعات PGx مربوطه به اعضای بانک‌های زیستی، مطالعات بعدی را برای ارزیابی فواید آزمایش پیشگیرانه PGx امکان پذیر می‌کند، لذا نقش بالقوه بانک‌های زیستی را در به کارگیری PGx نشان می‌دهد. با ادامه تحقیقات، شواهد وابستگی‌های ژن و دارو بیشتر خواهد شد و موانعی که امروزه در به کارگیری آنها با آن مواجه هستیم برطرف خواهد شد. در آینده‌ای بسیار نزدیک، جای تعجب نیست که بیماران اطلاعات PGx خود را برای موفقیت در بهبود درمان و کاهش هزینه‌های اجتماعی در دسترس قرار دهند. اگرچه روش‌های مختلف محدودیت‌های خود را دارند، ما نباید اجازه دهیم که تعالی در تضاد با خوبی شود و به کارگیری آنچه در حال حاضر برای بهبود نتایج درمانی و کاهش عوارض جانبی به روشی مقرون به صرفه نشان داده شده است را به تعویق اندازیم.

منبع:

1. **https: //www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/ PMC6712791/**

تعیین توالی ژنوم بستری برای مطالعات فارماکوژنتیک در کودکان

زهرا انتشاری[1]
۱- کارشناس بیوتکنولوژی دانشگاه الزهرا
پژوهشگر مرکز تحقیقات پزشکی شخصی آمیتیس ژن

مقدمه

در طول دهه گذشته، استفاده از اطلاعات ژنتیکی برای شخصی‌سازی مراقبت‌های بالینی رشد چشمگیری داشته است. آزمایش‌های فارماژوژنتیک به ویژه به دلیل افزایش علاقه به برنامه‌های اطلاع از میزان ایمنی بیمار افزایش یافته است. این آزمایش‌ها فرصتی برای شناسایی بیمارانی است که احتمالاً به داروهای خاصی پاسخ می‌دهند و یا کسانی که احتمال ابتلا به عوارض جانبی ناشی از تنوع ژنتیکی در آنها به صورت شدیدی وجود دارد. با این حال، اکثر این مطالعات بر روی گروه‌های بزرگسالان انجام می‌شود. اگرچه تحقیقات فارماکوژنتیک کودکان در حال حاضر نتایج امیدوارکننده‌ای به همراه داشته است، پیشرفت در فناوری‌های تعیین توالی ژنوم این فرصت را برای گسترش و تعمیق دامنه داروسازی مختص کودکان به عنوان یک ابزار غربالگری ایمنی داروهای پیشگیرانه فراهم می‌کند.

در حال حاضر، اکثر آزمایشگاه‌هایی که آزمایش فارماکوژنتیک را انجام می‌دهند، از فناوری‌های مطالعه‌ی هدفمندژنوم‌استفاده‌می‌کنندتاازنظربالینی‌برهمکنش‌های دارویی و وریته‌های خاص ژنتیکی به خوبی مشخص شوند. نمونه‌هایی از این فناوری‌ها شامل آزمایش‌های PCR، طیف سنجی جرمی و آزمایش‌های مبتنی بر روش ایمنی (Luminex) و میکرو آرایه (Affymetrix) است.

علاوه بر ارائه ابزاری قدرتمند برای تشخیص اختلالات ارثی در دوران کودکی، توالی یابی کلی exome (WES) و genome (WGS) نوید شناسایی وریته‌های مختلف فارماکوژنتیکی مرتبط با مراقبت‌های بالینی را می‌دهد. استخراج داده‌های توالی برای انواع فارماژوژنتیک خصوصاً

در کودکان بیمار جذاب است و به عنوان یک خدمت حوزه‌ی پزشکی شخصی محسوب می‌شود. به منظور استفاده از این داده‌ها، باید مشخص شود که آیا انواع مختلف وریته‌ها ژنی به خوبی پوشش داده شده است و دقت پلتفرم‌های توالی یابی ژنوم به اندازه کافی بالا می‌باشد. مقایسه‌های قبلی بین اگزوم/ ژنوم و هدف‌گیری ژنوتیپ، پتانسیل این حوزه را نشان می‌دهد. با این حال تنوع تعداد کپی (CNV) فارماکوژن در همان گروه کودکان بیمار مورد بررسی قرار نگرفته است.

ما با استفاده از نقشه برداری از ۹۸ کودک تحت WGS، میزان پوشش WGS را با مقایسه بین WGS و مطالعه هدفمند ژنوم برای مجموع ۶۷ پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی (SNP) و ۱۹ وریته indel فارماکوژنز، بررسی کردیم. ما همچنین تنوع تعداد کپی ژن CYP۲D۶ را بین WGS و مطالعه‌ی هدفمند ژنوم بررسی کردیم. اگرچه هدف اصلی این نیست، اما ما از WES برای تجزیه و تحلیل فارماکوژنتیک ۱۲ نمونه در گروه استفاده کردیم زیرا این داده‌ها در دسترس بودند. انتخاب SNP بر پایه تعامل ژن و دارو (دستورالعمل دوز ژن و همچنین داروی شناخته شده) منتشر شده با پتانسیل ایجاد دستورالعمل‌های فارماکوژنتیک در آینده بود. دستورالعمل‌های دوزسنجی ژن و همچنین داروهای شناخته شده، پتانسیل اطلاع رسانی در مورد تصمیمات دارویی در آینده را دارند بنابراین فرصتی برای تقویت ایمنی بیمار فراهم می‌کنند.

نتایج:

استخراج داده‌های فارماکوژنتیک از پلتفرم‌های مختلف آزمایش

برای تعیین صحت داده‌های فارماکوژنتیک استخراج شده از یک پلتفرم توالی یابی ژنومی (ژنومیک کامل)، ما ۶۷ مکان فارماکوژنتیکی متعلق به ۹۸ بیمار مقایسه کردیم؛ ژنوتیپ‌ها با استفاده از دو پانل مطالعه هدفمند ژنوم تولید شده بودند. (جدول ۱)

ما ۶۷ ژنوتیپ را برای ۹۸ بیمار با ژنوتیپ‌های تولید شده با استفاده از دو پانل مطالعه هدفمند ژنوم مقایسه کردیم. برای ارزیابی وریته و پیش بینی وضعیت تعداد کپی ژن CYP۲D۶ از مطالعه هدفمند ژنوم استفاده کردیم. پس از آن وضعیت فنوتیپی ژن متابولایزر را مورد بررسی قرار دادیم. ما ساختار ژنتیکی بیست و نه SNP ژن CYP۲D۶ را به واسطه‌ی پنل iPLEX® ADME C۲D۶ با میزان موفقیت ۹۹/۸ درصد، مورد بررسی قرار دادیم، این نمونه‌ها متعلق به همان ۹۸ مورد بود (ژنوتیپ ۲۸۳۵) برای ۳۸ وریته باقیمانده (در ۱۸ ژن دیگر)، ما یک پانل iPlex سفارشی با دو چاه را طراحی کردیم. در این مجموعه ۹۸ نفر برای ۳۸ وریته با موفقیت مورد بررسی قرار گرفتند و تنها یک عدم موفقیت در یکی از موقعیت‌های (ABCG۲, rs۲۲۳۱۱۳۷) یکی از نمونه‌ها ثبت شد.

تجزیه و تحلیل داده‌های WGS عمق متوسط پوشش ۲۰ X یا بیشتر را برای همه ۶۷ جایگاه در ۹۸ مورد نشان داد (متوسط دامنه‌ی ۲۱.۶ X- ۷۹.۵X، تصویر ۱ a). عبور خوانش‌های کیفی برای ٪۹۶ از داده‌ها مشاهده شد (۶۳۱۲ موقعیت از ۶۵۶۶ موقعیت، ۱ b). این مقدار در موقعیت‌های غیر CYP۲D۶ بیش از ٪۹۹ بود. در بخشی از نمونه‌های مورد مطالعه، موقعیت ژنومی دیگر (CYP۲C۱۹*۹, rs۱۷۸۸۴۷۱۲) با خوانش‌های کم کیفیت مشاهده شد (۱۷/۹۸).

تجزیه و تحلیل داده‌های CYP۲D:

هفت موقعیت در خوانش CYP۲D۶ به دلیل کیفیت کم خوانش در بیش از ۱۰ بیمار در WGS مفقود شده است (شکل ۱ b). rs۱۶۹۴۷، یک نوع رایج CYP۲D۶ موجود در هاپلوتایپ CYP۲D۶*۲ است، که اغلب از دست رفته بود (۶۰ مورد از ۹۸ مورد). با این حال، در این نمونه خوانش این موقعیت با موفقیت انجام شد، rs۱۶۹۴۷ به صورت تقریبی دارای عمق پوشش ۵۰ می‌باشد. برای نمونه‌های مفقود شده یک خوانش برای rs۱۶۹۴۷ و یا وریته‌های اضافی انجام شد، به احتمال زیاد دیپلوتایپ CYP۲D۶ با استفاده از نامگذاری ستاره دار CYP۲D۶ به صورت دستی و جداگانه اختصاص داده شده (جدول S۱). اما به دلیل از دست رفتن خوانش در موقعیت‌های کلیدی، یک دیپلوتایپ نمی‌تواند به ۱۴ مورد از ۹۸ مورد اختصاص یابد. شش مورد از این ۱۴ مورد (شناسه بیمار: ۱۰۲۲, ۱۰۳۱, ۱۰۶۶, ۱۰۷۵, ۱۰۹۲, ۱۱۰۸) دارای وریته‌ی rs۳۸۹۲۰۹۷ هستند که هاپلوتایپ CYP۲D۶*۴ را تعیین می‌کند و هفت مورد (شناسه بیمار: ۱۰۳۹, ۱۰۵۳, ۱۰۶۳, ۱۰۸۶, ۱۰۹۰,

۱۰۹۳, ۱۰۹۶) دارای افزایش یا از دست رفتن تعداد کپی CYP2D6 بودند (شرح زیر). یک نمونه (شناسه بیمار: ۱۰۹۳) ترکیبی از هر دو را داشت.

در آخر، ما به وریته‌های کدگذاری در ژن CYP2D6 در خارج از مجموعه‌ای که در اینجا مورد بررسی قرار گرفته، پرداختیم (جدول S3). ما سه وریته مشابه و ده وریته غیر مشابه را مشاهده کردیم که به طور جداگانه برای اثر بالقوه بر فعالیت CYP2D6 مورد بررسی قرار گرفتند. دوازده از ۱۳ وریته در افراد انتخاب شده مشاهده شد. اگرچه برخی پیش بینی می‌کردند باعث آسیب می‌شوند اما اکثر وریته‌ها، وضعیت متابولایزر CYP2D6 را در این نمونه تغییر ندادند. با این حال، دو وریته (P41L و R329L) بیشتر به دلیل پتانسیل تأثیرگذاری بر وضعیت متابولیزه بسته به آلل موجود در آن، مورد بررسی قرار گرفت. بازرسی از پرونده‌های BAM برای هماهنگ‌سازی نشان می‌دهد که وریته‌ی P41L در آلل ۴* است (P34S)، اگرچه این تعداد کمی از خوانش‌ها را پشتیبانی می‌کند که هر دو نوع را شامل می‌شود. وضع وریته‌ی R329L از پرونده BAM قابل تعیین نیست و اهمیت بالینی این وزیته ناشناخته باقی مانده است.

تطابق خوانش ژنوتیپ و تخمین تعداد کپی در داده‌های WGS در مقایسه با داده‌های مطالعه هدفمند ژنوم

بین WGS و مجموعه داده‌های هدفمند، شش ژنوتیپ ناسازگار در سه ژن وجود داشت (یکی در CYP2C9، یکی در HLA-A و چهار عدد در IFNL3) (جدول S2). با این حال ۲۵۴ خوانش از دست رفته یا کم کیفیت (اکثرا در CYP2D6) مقایسه کاملی از این پلتفرم‌ها را محدود می‌کند.

CNV در CYP2D6 نسبتاً متداول است، و به عنوان مهمترین اطلاعات همراه در بررسی CYP2D6 ایجاد شده است. وقتی CNVهای دارای تداخل در CYP2D6 را در پرونده‌های کامل ژنومی cnvSegmentsDiploidBeta و پرونده‌های High ConfidenceSVEventsBeta مورد بررسی قرار دادیم، فقط یک نمونه به خاطر افزایش تعداد کپی CYP2D6 نشانه گذاری شد. ما در عوض پوشش نسبی (به عنوان یک سطح پوشش عادی تحت یک مدل دیپلوئید تعریف شده است، مقدار "۱" از دو نسخه) مربوط به یک روزنه‌ی ۶ kb حاوی CYP2D6 را استخراج کردیم. ما یک انحراف پوشش متوسط نسبی بیش از ۰.۲ از ارزش ۱ در ۲۵ نمونه مشاهده کردیم (شکل ۱ c)، که احتمال CNV را پیشنهاد می‌کند. هفت نمونه انحراف پوشش نسبی نزدیک به ۰.۵ (حذف هتروزیگوس یا تعداد کپی ۱) را نشان دادند، در حالی که هشت نمونه نزدیک به ۱.۵ (تکثیر یا کپی شماره ۳) داشتند. یک نفر به طور متوسط انحراف پوشش نسبی ۱.۹۶ (شماره نسخه ۴) داشت. زیر مجموعه‌ای از نه نمونه برای این نسخه از تعداد کپی بی‌نتیجه بود، زیرا آنها مقادیر متوسط پوشش نسبی متوسط (بین ۰.۵ تا ۱ یا بین ۱ تا ۱.۵) را به نمایش گذاشتند (شکل 1c). جالب است که اکثر این نمونه‌ها (۷/۹) حاوی CYP2D6*4وریته rs۳۸۹۲۰۹۷ هستند (جدول s1). در نمونه‌های سه نسخه‌ای هتروزیگوت، ما به طور دستی تعداد مرجع و تعداد خوانش‌های جایگزین را در موقعیت‌های حاوی اطلاعات بررسی کردیم تا آلل‌های تکراری را شناسایی کنیم. ما توانستیم از این طریق آلل تکثیر شده را برای سه نمونه (شناسه بیمار: ۱۰۱۲، ۱۰۱۸، ۱۰۲۹) تعیین کنیم. تعداد خوانش در این موقعیت‌های پر اطلاعات در هر سه نمونه ۷۵ یا بیشتر بود (جدول s1).

نرم افزار Agena Typer هفت نمونه را با یک نسخه از CYP2D6، ۸۱ نمونه با دو نسخه، نه نمونه با سه نسخه و یک نمونه با چهار نسخه از CYP2D6 شناسایی کرد. با این حال، در نمونه‌های سه کپی هتروزیگوت ما نمی‌توانیم نمی‌توانیم با بررسی دستی از میزان SNPهای حاوی اطلاعات در یک آلل خاص نتیجه‌ای بگیریم.

در برآورد CNVهای CYP2D6 بین WGS و مطالعه‌ی هدفمند ژنوم دو نمونه متناقض وجود دارد: ۱- در یک نمونه (شناسه بیمار: ۱۰۸۸) با WGS یک نسخه اما با مطالعه هدفمند دو نسخه تخمین زده شده است و ۲- یک نمونه (شناسه بیمار: ۱۰۷۵) با WGS دو نسخه اما با پانل ژنوتیپ سه نسخه تخمین زده شده است. از نه نمونه (شناسه بیمار: ۱۰۰۹، ۱۰۲۵، ۱۰۳۱، ۱۰۴۳،

۱۰۶۸، ۱۰۷۰، ۱۰۷۲، ۱۰۷۴، ۱۱۱۲) غیرقابل شمارش برای تعداد کپی ژنومی CYP۲D۶ در داده‌های WGS، یک نمونه (شناسه بیمار: ۱۰۷۴) به عنوان یک نسخه تخمین زده شد و هشت نمونه دیگر با استفاده از پانل ژنوتیپ هدفمند (جدول s۱) به عنوان دو نسخه طبقه بندی شدند.

تطابق خوانش ژنوتیپ در WES در مقایسه با WGS و پلتفورم‌های بررسی هدفمند ژنوم

داده‌ها از WES برای ۱۲ نمونه از همان گروه بیمار در دسترس بود و بنابراین مورد تجزیه و تحلیل ما قرار گرفت. در ۱۲ نمونه WES، ۶۷ جایگاه به عمق متوسط ۱۴۰X توالی یابی شدند، و هیچ گونه خوانش از دست رفته‌ای برای وریته‌ها در مناطق اگزونیک (شکل a۱) وجود ندارد. دو موقعیت بیش از ۱ کیلوبایت بالادست اگزون ۱ (CYP۲D۶: rs۱۰۸۰۹۸۵, rs۲۸۷۳۵۵۹۵) توسط این مجموعه داده WES پوشش داده نشده است، با این حال، ژنوتیپ تمام موقعیت‌های CYP۲D۶ دیگر با موفقیت بررسی شدند. با توجه به موقعیت با عبور خوانش‌های کیفی (n= ۶۳۱۲)، تطابق بین WGS، WES و بررسی هدفمند ژنوم زیاد بود (> ٪۹۹.۹).

ابزار کلینیکی فارماکوژنومیک با استفاده از پلتفرم توالی یابی genome-wide

به منظور افزایش فهم در مورد کاربرد بلقوه بالینی از فارماکوژنتیک استخراج شده از پلتفرم توالی یابی genome-wide، ما داده‌های ژنتیکی از WGS و پلتفرم بررسی هدفمند ژنوم را برای همه ۹۸ کودک ادغام و از دستورالعمل‌های فارماکوژنتیک منتشر شده به منظور بررسی اثرات متقابل دارو-ژن استفاده کردیم جدول ۲). در داده‌های ترکیبی، ما قادر به پیش بینی فنوتیپ ژنهای درگیر در متابولیسم و حذف داروها برای هر ۹۸ بیمار هستیم (شکل S۱). در ۹۵ مورد از ۹۸ بیمار از نظر بالینی حداقل یک وریته که می‌تواند به انتخاب داروی شخصی و یا تنظیم دوز مرتبط باشد را تشخیص دادیم (شکل ۲).

ما ارتباط اطلاعات فارماکوژنتیک را برای هر فرد در نظر گرفتیم و دستورالعمل‌های دوز دارویی را به موارد زیر تقسیم کردیم. تجزیه و تحلیل‌های ما نشان داد که ٪۷۰ از بیماران این گروه به طور خاص از تنظیم دوز در داروهایی که عمدتاً در قلب و روان استفاده می‌شوند، بهره مند می‌شوند، این درصد برای باقی بیماری‌ها به ترتیب: بیماری‌های عفونی (٪۵۴)، عصب‌شناسی (٪۴۲)، دستگاه گوارش (٪۳۰)، پیوند (٪۲۵)، درد (٪۹) و انکولوژی (٪۸) می‌باشد. ارزیابی اثرات متقابل دارو و ژن نشان داد که در ٪۲۳ از نمونه‌های بیمار خطر ابتلا به عوارض جانبی جدی در داروهای مورد استفاده در عصب‌شناسی (٪۹)، آنکولوژی (٪۸)، بیماری عفونی (٪۶) و مدیریت درد (٪۳) افزایش یافته است (شکل S۲).

یافته‌های ما پتانسیل فارماکوژنتیک را با استفاده از داده‌های توالی یابی ژنوم برجسته می‌کند تا از قرار گرفتن افراد در معرض خطر ابتلا به حوادث جانبی دارویی یا نارسایی درمانی داروها با تعامل شناخته شده دارویی و ژن در طول زندگی جلوگیری کند.

بحث:

فناوری‌های توالی یابی ژنوم در حال حاضر به مراقبت‌های بالینی ترجمه می‌شوند و توانایی ایجاد تشخیص در اختلالات ارثی را به طور قابل توجهی بهبود بخشیده‌اند. از آنجا که بیشتر این اختلالات در کودکی آشکار است، نقش فناوری‌های توالی یابی ژنوم به ویژه در کودکان قابل ملاحظه است. تعیین توالی ژنوم یک نوید مهم در زمینه فارماکوژنتیک دارد، منطقه‌ای موجبات جلوگیری از عوارض جانبی شدید و درمان‌های دارویی بی‌اثر را فراهم می‌کند.

قبلاً گزارش شده است که داده‌های توالی یابی ژنوم را می‌توان برای وریته‌های فارماکوژنتیک استخراج کرد. مطالعات متعددی از مقایسه پلتفرم‌های توالی یابی ژنوم مربوط به برخی از انواع دارویی گزارش شده است. این مطالعات به طور کلی نتیجه می‌گیرند که تطابق بین پلتفرم‌های توالی یابی برای انواع ژنتیکی رایج در مناطق کدگذاری زیاد است. در مطالعه ما، ما به طور سیستماتیک ۶۷ گونه SNP و indel با ارتباط فارماکوژنتیک بالینی گزارش شده در سه سیستم عامل مختلف (WGS، WES، و مطالعه هدفمند ژنوم) را در همان گروه بیمار بررسی کردیم. هدف ما این بود که نه تنها تأیید کنیم که وریته‌های فارماکوژنتیک را می‌توان از مجموعه داده‌های داده توالی یابی نامید، بلکه همچنین تعیین کردیم که (۱) چقدر خوب هر وریته در نمونه‌ها پوشش داده شده

است همچنین (۲) کیفیت خوانش وریته‌ها و (۳) صحت این گونه‌ها در مقایسه با یک روش استاندارد توالی یابی ژنوم سنجیده شد.

ما یک تطابق بالا (> ٪۹۹) بین SNP و وریته‌های indel که با WGS خوانش شده بود با آن‌هایی که از پانل مطالعه‌ی هدفمند ژنوم به دست آمده مشاهده کردیم. با این حال، ما همچنین دریافتیم که WGS قادر به بررسی دقیق ساختار ژنوم در چند موقعیت CYP۲D۶ نبود. به طور خاص اطلاعات ژنومی برای پلی مورفیسم rs۱۶۹۴۷ که CYP۲D۶*۲ که هاپلوتایپ‌های مرتبط در اکثر افراد (۶۰/۹۸) را تعریف می‌کند با WGS وجود نداشت. این مستلزم دستیابی به دیپلوتایپ‌ها بر اساس خوانش‌های باقیمانده است و می‌توان با اطمینان در بسیاری از موارد این کار را انجام داد. در یک شرایط کلینیکی، این افراد با استفاده از مطالعه هدفمند ساختار CYP۲D۶ نیاز به آزمایش رفلکس دارند. ما دریافتیم که افراد با وریته‌ی rs۳۸۹۲۰۹۷ به (CYP۲D۶*۴) احتمال زیاد دارای خوانش‌های مبهم (خوانش انجام نشده یا فقط خوانش یک آلل با اطمینان صورت گرفته است) در چند موقعیت CYP۲D۶ هستند. انواع ساختاری مربوط به هاپلوتیپ * ۴ به خوبی شناخته شده است و تست‌های بر پایه‌ی PCR برای پیکربندی‌ها مختلف و ترکیبی برای تحقیقات آینده خواهد بود. یافته‌های ما همچنین با مدل‌سازی silico سازگار است که نشان می‌دهد خوانش‌های کوتاه CYP۲D۶ به صورت همتراز با ژن‌های مشابه CYP۲D۷ و CYP۲D۸ منجر به این فرض معقول می‌شود که نوع خوانش CYP۲D۶ به دلیل تغییر در پوشش توالی یابی ناشی از تغییر شیمیایی، طول خوانش و ابزارهای بیوانفورماتیک پایین دست، وابسته به beplatform خواهد بود. در این زما، ما توصیه می‌کنیم برای تأیید داده‌های WGS از آزمایش‌های هدفمند دیگر را برای مطالعه‌ی CYP۲D۶ دنبال کنید. به طور کلی، شش خوانش ناسازگار (هم مثبت و هم منفی کاذب) بین WGS و پانل بررسی هدفمند ژنوم در سه ژن مختلف (HLA-A، IFNL۳ و CYP۲C۹) مشاهده شد، که در حال حاضر مورد بررسی قرار می‌گیرند (جدول S۲).

در این مطالعه ما تکرارها یا حذف‌های مربوط به ژن CYP۲D۶ را در ۱۷ نفر از ۹۸ بیمار شناسایی کردیم، شیوع آن که CNVهای شناخته شده CYP۲D۶ را در جمعیت آمریکا بازتاب می‌دهد. در سه مورد افزایش تعداد کپی (شناسه بیمار: ۱۰۱۲، ۱۰۱۸، ۱۰۲۹)، ما توانستیم به صورت دستی نسبت‌های مرجع را بررسی کنیم و آلل‌های متناوب در موقعیت‌های حاوی اطلاعات در داده‌های کل ژنوم بررسی کنند تا بتوانیم آلل تکراری را تشخیص دهیم. این ممکن است مزیت تعیین توالی نسبت به مطالعه هدفمند ژنوم را نشان دهد، زیرا همان کار را نمی‌توان با اطمینان توسط داده‌های ژنوم انجام داد. در پنج نمونه با افزایش تعداد کپی (شناسه بیمار: ۱۰۱۲، ۱۰۱۸، ۱۰۲۰، ۱۰۶۱، ۱۰۸۵) پیش بینی وضعیت متابولیزه CYP۲D۶ در مقایسه با فردی با همان ژنوتیپ بدون تکثیر تغییر کرد (جدول S۱). اگرچه در بیشتر موارد می‌توان تعداد کپی‌های CYP۲D۶ را با استفاده از داده WGS مشخص کرد اما در تعداد ۹ مورد از ۹۸ نمونه مورد بررسی، وضعیت شماره کپی مبهم بود. ما حدس می‌زنیم که مسائل مربوط به نقشه برداری، همانطور که در بالا بحث شد، تعیین تعداد کپی‌ها را پیچیده می‌کند. از طرف دیگر، این افراد ممکن است تغییرات ساختاری CYP۲D۶ مانند هیبریدهای CYP۲D۶/ CYP۲D۷ و یا مجموعه‌های پیچیده پشت سر هم را نداشته باشند.

پیشرفت‌های اخیر در هزینه و دقت WES، استفاده از آن به عنوان یک ابزار تشخیصی مولکولی برای بیماران ارجاع شده را امکان پذیر کرده است. بنابراین، ما داده‌های WES (از قبل موجود) را از ۱۲ نفر از افراد گروه بیمار خود بررسی کردیم و داده‌های حاصل از خوانش ۶۷ موقعیت را با داده‌های مطالعه هدفمند ژنوم مقایسه کردیم. ما مسائل مربوط به خوانش‌های مشابه که در داده‌های WGS مشاهده شده است را پیش بینی کردیم، جالب اینکه، خوانش وریته‌ی WES در CYP۲D۶ با مطالعه هدفمند ژنوم مطابقت داشت و هیچ موقعیتی نرخ مشابه داده‌های مفقود را نشان نمی‌داد. دو SNP در (rs۱۰۸۰۹۸۵ و rs۲۸۷۳۵۵۹۵) خارج از اگزون‌هایی که به طور معمول برای اختصاص هاپلوتیپ CYP۲D۶ مورد بررسی قرار می‌گیرند، پیدا نشدند (شکل ۱a).

توجه داشته باشید که وریته (CPY۲C۱۹*۱۷) بالادست rs۱۲۲۴۸۵۶۰ در عمق کافی (میانگین ۴۷ X) برای خوانش با وریته‌های تحت پوشش باشد که نشان می‌دهد بعضی از مجموعه‌های طعمه‌های ممکن است

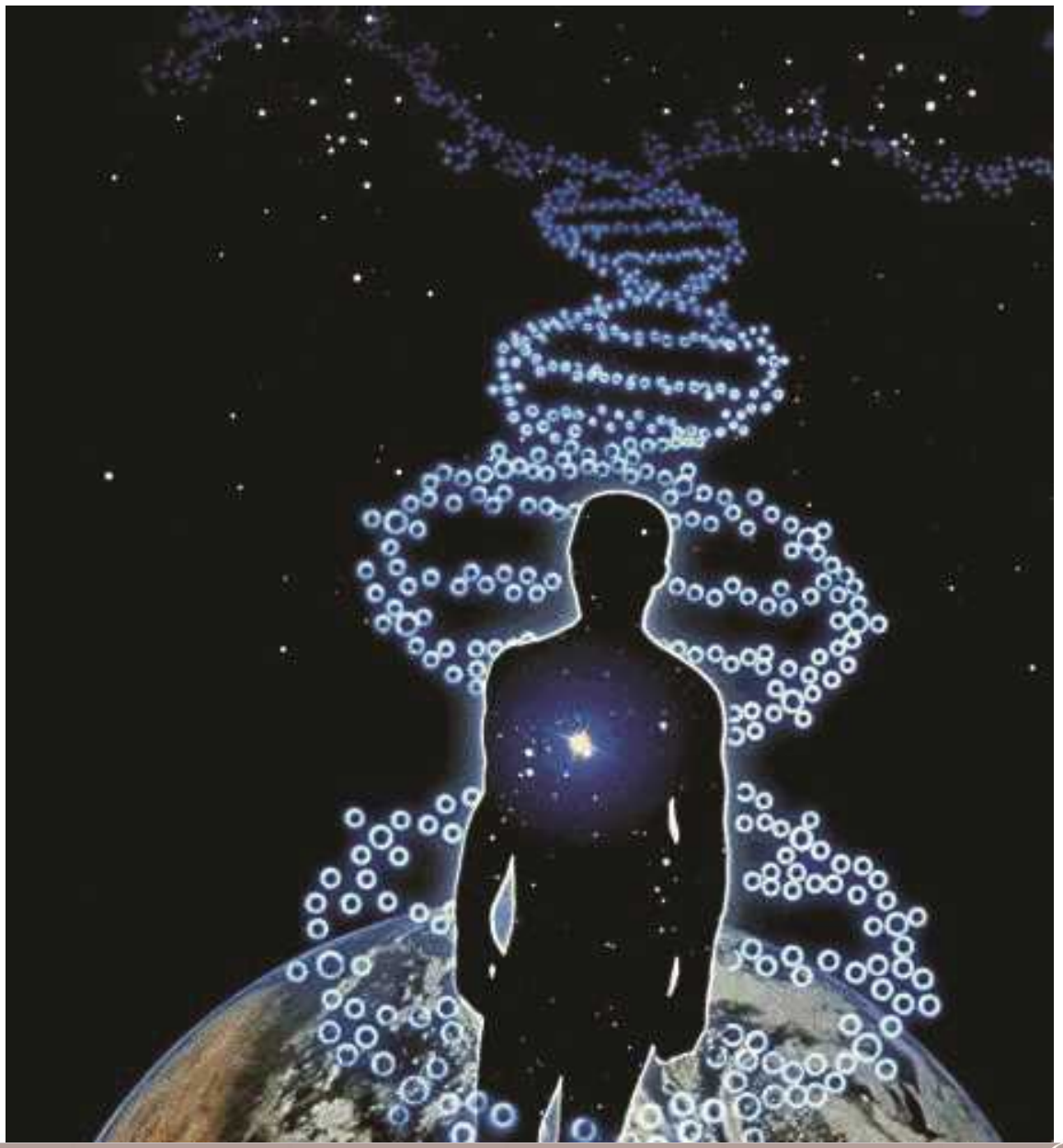
برای پیدا کردن مناطق نادر داخلی برررسی شود.
طی قرن‌های گذشته عرف پزشکی تغییر کرده و تحول چشمگیری داشته است. در قرن نوزدهم، تمرکز بیشتر به درمان علائم و به دنبال آن درمان بیماری‌ها در قرن بیستم صورت گرفت. اکنون آغاز قرن بیست و یکم تمرکز بر روی پیش بینی و پیشگیری وقوع بیماری‌ها می‌باشد این اجازه می‌دهد تا از یک پارادایم درمانی دیرهنگام به واکنش سریع در اوایل بیماری، که به طور فزاینده‌ای امکان پذیر است، تغییر کند. فارماکوژنتیک نقش مهمی در این تغییر پارادایم به سمت داروهای پیشگیرانه و فردی ایفا خواهد کرد و برای به حداکثر رساندن فواید آن باید از آن در گگروه کودکان نیز استفاده شود. اگرچه، هنگامی که یک رابطه ژنوتیپ - فنوتیپ مشخص می‌شود، باید اثر عوامل تاثیرگذار مانند تغییر فعالیت آنزیم در نظر گرفته شود زیرا این امر تا حد زیادی بر پاسخ دارو و تحمل در کودکان تأثیر می‌گذارد. با این وجود، عوامل موثر ژنتیکی در پاسخ به دارو در طول زندگی پایدار است بنابراین نوید بزرگی به درمان دارویی فرد می‌دهد.
در اینجا ما نشان دادیم که ۹۵ نمونه از ۹۸ نمونه‌ی اوریته‌های فارماکوژنتیک از نتایج کلینیکی قابل قبول برخوردارند که توسط داروهای مبتنی بر شواهد دارویی، براساس دستورالعمل‌های منتشر شده توسط سازمان‌های مرتبط است. این سازماهای شامل کنسرسیوم پیاده‌سازی فارماکوژنتیک بالینی، گروه کاری هلندی فارماژنتیک و سازمان غذا و دارو است. داده‌های ما مطابق با نتایج توصیف شده قبلی است. علاوه بر این، ۲۳ نمونه از این افراد وریته‌ای از فارماکوژنتیک را حمل کردند که احتمال بروز عوارض جانبی جدی دارویی و تهدید کننده زندگی را دارند (شکل ۲؛ شکل S۲). این یافته‌ها نشان میدهند که اگرچه مجموعه‌ی کمی از وریته‌های فارماکوژنتیک وجود دارد که از داده‌های عملی بهره میبرد، اما اگر آزمایش ژنتیکی بطور گسترده و مناسب در کلینیک مستقر شود، می‌توان در آینده تجویزها را برای این افراد بهینه کرد. در حال حاضر، فقط تعداد کمی از کیت‌های آزمایش فارماکوژنومیک کودکان بصورت تجاری در دسترس است و در عمل بالینی مورد استفاده قرار می‌گیرد.
از آنجا که فناوری‌های توالی یابی ژنوم در رابطه با طول خوانش، تجزیه و تحلیل داده‌ها و تفسیر وریته‌ها، بهبود می‌یابند، آزمایش دارویی باید در تنظیمات مختلف مراقبت‌های اولیه، سرپایی و بستری در نظر گرفته شود. ما یک روش دوتایی برای جمع آوری داده‌های دارویی در کلینیک و کاربرد در فرایند تجویز دارو پیشنهاد می‌کنیم. در یک سو پانل بررسی ژنوم معمولی، برای داروهای دارای دستورالعمل تجویز دوز در ویزیت‌های اولیه و همچنین ویزیت‌های بستری در بیمارستان، سرپایی و اورژانس به عنوان بخشی از یک آزمایش خون انجام شود. در یک شرایط کلینیکی که در آن نتایج اغلب در طی انجام آزمایش‌های تشخیصی مورد نیاز است، استفاده از داده‌های هدفمند ژنوم به خاطر صرفه جوییی در هزینه‌ها، تجزیه و تحلیل آسان داده‌ها و سرعت بالای دسترسی به نتایج سودمند است زیرا مستقیماً گزینه‌های درمانی قابل استفاده در دارو را مشخص می‌کند. در حال حاضر، استخراج فارماکوژن‌ها از توالی ژنومی برای اطلاعات پیشگیرانه افرادی که به دنبال یک آزمایش تشخیصی ژنومی برای یک نشانه غیر مرتبط با فارماکوژنتیک هستند، در دسترس است. مطالعه ما شواهدی را ارائه می‌دهد که می‌توان از داده‌های نتیجه ژنومی نیز برای استخراج وریته‌های فارماکوژنتیکی استفاده کرد. با این وجود، توجه به این نکته ضروری است که خوانش وریته، به خصوص در ژن CYP۲D۶ بسته به بستر توالی مورد استفاده، می‌تواند چالش برانگیز باشد. برای CYP۲D۶، تفسیر دستی از داده‌های WGS در قالب تجزیه و تحلیل هدفمند CNV، بررسی از عمق خوانش آلل و تصمیم‌گیری در مورد نشانگرهای مفقود شده، با داده‌های تولید شده بر روی پلتفرم کامل ژنوم ضروری بود. همچنین آزمایش‌های بیشتر مبتنی بر PCR می‌تواند در بعضی از افراد انجام شود تا مشخص شود آیا آن‌ها وریته‌های ساختاری CYP۲D۶ را با روش‌های موجود در اینجا قابل تشخیص نیستند. تا آنجا که سایر فناوری‌های WGS در دسترس باشند، ما به استفاده دقیق هر یک از پلتفرم‌ها برای خوانش وریته‌های فارماکوژنتیک توصیه می‌کنیم. در whole-exome، در حالی که بیشتر نشانگرهای فارماکوژنتیک مورد توجه برای خوانش وریته‌ها پوشش کافی دارند، الگوریتم‌های تعیین تعداد کپی از این داده‌ها به طور کامل توسعه نیافته‌اند. در مورد CYP۲D۶، وضعیت تعداد کپی جزء لاینفک بررسی یک فرد است بنابراین این آزمایش باید

به روش جداگانه از طریق روش PCR یا روش دیگر انجام شود. در همه موارد، داروسازان بالینی آموزش دیده شده توسط متخصصین فارماکوژنتیک و یا داروسازان باید در تفسیر نتیجه شرکت کنند و گزارشی تهیه کنند که داده‌های مربوط به عملکرد پزشکی و بالینی مربوط به پزشک اصلی را برجسته می‌کند، بنابراین به پزشک معالج اجازه می‌دهد تا تصمیمات درمانی مؤثر و بی‌خطر را برای بزرگسالان و همچنین برای کودکان اتخاذ کند.

همچنین باید اطمینان حاصل کنید که این اطلاعات و نتایج درمانی با واسطه دارو بخشی از پرونده پزشکی الکترونیکی باقی بماند تا در طول عمر از آن استفاده شود (شکل ۳).

منبع:

https: //www.nature.com/articles/s41525-017-0021-8



AramisGen
OMICs Technologies

مرکـز خدمات تخصصی آرامیس ژن

آزمایشگاه

این مجموعه شامل آزمایشگاههای تخصصی جهت ارائه خدمات:

- ژنتیکـی - انکولوژی
- عفونی پیشـرفته csf و sepsis
- پاتولوژی
- زنان و ناباروری
- مولکولی پیشـرفته NGS و Sequencing
- و ...

خدمات تخصصی

ترکیب چندین آزمایش برای بهبود کیفیت زندگی برای کودکان و بزرگسالان که شامل:

- تغذیـه و ژنتیک
- روانشناسـی (به ویژه اسـتعداد یابی کودک و نوجوان)
- مشـاوره ژنتیکی بیماری ها
- بررسی احتمال ابتلا به بیماری های مادرزادی قبل از ازدواج

بازرگانی

نماینده رسمی چندین کمپانی معتبر اروپایی و انجام واردات و صادرات محصولات :

- پزشکی
- بهداشتی
- آزمایشگاهی

کارگاه

خدمات برگزاری دوره های آموزشی و رویدادهای علمی

تامیـن امکانات و ارائه خدمات اجرائی

Info@AramisGen.com

+98(21)88985291- 3

www.aramisgen.com

تداخلات فارماکوژنتیک در اســـکلروز جانبی آمیوتروفیک: یک قدم نزدیک به یک درمان؟

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

مقدمه:

اسکلروز جانبی آمیوتروفیک (ALS) به واسطه‌ی ژنتیک بیماری، تلاش‌های بالینی و تنوع در آسیب‌شناسی‌اش شناخته شده است. ماهیت ناهمگن ALS، طراحی و انجام آزمایش‌های بالینی را پیچیده می‌کند و ممکن است پیشنهاد شود که ALS به صورت واحد قابل درمان نیست. بیماران ممکن است پاسخ متفاوت به درمان بدهند و چندین روش درمانی شخصی نیاز داشته باشند. اگرچه مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیکی اساسی ALS نامشخص است، اما احتمالاً جهش‌های ژنتیکی مرتبط با ALS از طریق مسیرهای مختلف و متمایز عمل می‌کنند که در پایان، همه منجر به تولید عصبی حرکتی می‌شوند. بنابراین، یک درمان جدید فقط در بیماران دارای جهش خاص مؤثر است و منجر به پاسخ‌های درمانی متفاوت در طول کارآزمایی بالینی می‌شود. برای فهم بیشتر، یک بررسی متاآنالیز اخیر نشان داد که پاسخ به لیتیوم به ژنوتیپ UNC13A بستگی دارد. این مشاهده به ضرورت در نظر گرفتن ژنتیک در آزمایش‌های بالینی ALS در آینده اشاره دارد؛ به ویژه اگر کسی به اثرات درمانی خاص ژنوتیپ علاقه مند باشد.

علیرغم تعداد معدودی از آزمایش‌های مربوط به ژنوتیپ، اکثریت قریب به اتفاق آزمایش‌های ALS اهمیت بالقوه اطلاعات ژنتیکی را نادیده می‌گیرند. در این مطالعه، ارزیابی‌های ما نشان می‌دهد که چگونه ژنوتیپ‌های مختلف ممکن است در چند جنبه از آزمایش‌های بالینی ALS، بر اساس داده‌های دو کارآزمایی کامل، تعامل داشته باشند. ما اثرات سه ژن (MOBP, UNC13A, C9orf72) مرتبط با ALS و همچنین اثر یک ژن کمتر شایع (SOD1) را ارزیابی کردیم.

مواد و روش ها

داده‌های فردی شرکت کننده ها

داده‌های این مطالعه مربوط به دو کارآزمایی بالینی تصادفی و doubleblind انجام شده در هلند است. هر دو کارآزمایی به صورت توالی وار ۶طراحی شدند و تجزیه و تحلیل‌های موقت پس از هر جفت رویداد انجام شده است. اولین آزمایش با هدف تعیین اثربخشی کراتین مونوهیدرات در مقایسه با دارونما بر بقای کلی انجام شد. در کل ۱۷۵ بیمار بین ژوئن ۲۰۰۰ و دسامبر ۲۰۰۱ ثبت نام کردند که در این مرحله آزمایش به دلیل بیهودگی متوقف شد. کارآزمایی دوم با هدف تعیین تأثیر اسید والپروئیک اسید (VPA) در مقایسه با دارونما بر بقای کلی انجام شد. به طور مشابه، پس از ثبت نام ۱۶۳ بیمار بین آوریل ۲۰۰۴ و ژانویه ۲۰۰۷ آزمایش به دلیل بیهودگی متوقف شد.

داده‌های ژنتیکی و تعیین توالی ژنوم:

هنگام انجام تجزیه و تحلیل‌های تعاملی در کارآزمایی‌های بالینی مهم است بدانید که سه محدودیت عمده وجود دارد: (۱) عدم تصادفی‌سازی در زیر گروه، (۲) تعدد آزمایش آماری و (۳) عدم قدرت و دقت آماری (کاهش اندازه نمونه). این محدودیت‌ها به ویژه در تجزیه و تحلیل ژنتیکی (فارماکوژنتیک) آشکار می‌شوند، که ممکن است به سرعت به تجزیه و تحلیل ده‌ها ژن با شیوع کم منجر شود. بنابراین، ما پنج ژن کاندیدا که مربوط به ALS و دارای فرکانس آللی جزئی (MAF) حداقل ۰.۱۵ در بین بیماران هلندی بود را انتخاب کردیم:

SCFD1 (rs10139154, MAF 0.331), SARM1 (rs35714695, MAF 0.162), UNC13A (rs12608932, MAF 0.403), MOBP (rs616147, MAF 0.302)

و تکرار بسط C9orf72 تنوع مشاهده شده در میان شرکت کنندگان آزمایشی برای SCFD1 و SARM1 بسیار پایین بود (به عنوان مثال، کمتر از ده مورد)، و این ژن‌ها از تجزیه و تحلیل حذف شدند. تنوع ژنتیکی در بین شرکت کنندگان در کارآزمایی برای اطمینان از اندازه نمونه پایدار در زیر گروه‌های ژنتیکی ضروری است. آنالیز فارماکوژنتیکی مبتنی بر ژن‌های نادر، مانند FUS، SOD1، یا TARDBP (شیوع <۱٪)، امکان پذیر نبوده است زیرا زیرگروه‌ها به احتمال زیاد فقط یک یا دو بیمار را تشکیل می‌دهند. قبلاً UNC13A و C9orf72 شرح داده شده‌اند. MOBP اخیراً به عنوان یک ژن مرتبط با ALS در یک مطالعه genome-wide کشف شد. نکته مهم، آلل فرکانس جزئی MOBP در بیماران مبتلا به ALS حدود ۳۰٪ است که می‌تواند تنوع کافی برای آلل در بین شرکت کنندگان در آزمایش را تضمین کند. در طی انجام مطالعات VPA و کراتین، به شرکت کنندگان این امکان داده شد که نمونه خون را برای استفاده‌های بعدی تهیه کنند. بیشتر نمونه‌های خون در مطالعات ژنتیکی قبلی (حدود ۷۵٪، شکل ۱) مورد استفاده قرار گرفته و داده‌ها به راحتی در دسترس بودند. برای نمونه‌های باقیمانده، C9orf72 با استفاده از PCR با تکرار اولیه همانطور که قبلاً توضیح داده شد، توالی یابی شد. ما بیماران با بیش از ۳۰ تکرار در ژن C9orf72 را به عنوان حامل C9orf72 طبقه بندی کردیم. همانطور که در گذشته توضیح داده شد، SNPهای UNC13A و MOBP با استفاده از روش‌های Taqman توالی یابی شدند.

تصویب پروتکل استاندارد، ثبت نام‌ها، و رضایت بیمار:

کمیته اخلاق پزشکی و هیئت بررسی پزشکی از مرکز پزشکی دانشگاه اوترخت این مطالعه را تأیید کردند. همه شرکت کنندگان در مطالعه رضایت آگاهانه کتبی ارائه دادند.

تحلیل آماری:

نقطه پایانی مرگ و میر بود، به عنوان زمان تصادفی تا مرگ برای هر نمونه تعریف شده است. ما از مدل خطرات متناسب Cox برای تحلیل تعامل بین درمان و ژنوتیپ استفاده کردیم. برای آزمایش اهمیت هر اثر فارماکوژنتیک، دو مدل در نظر گرفتیم: (۱) مدل با درمان و ژنوتیپ و (۲) مدل با درمان، ژنوتیپ و اثر متقابل این دو بر هم. برای مقایسه این دو مدل از آزمون نسبت احتمال استفاده شد. همه مدل‌ها برای پیش بینی خطر بقا ENCALS تنظیم شده‌اند تا برای عدم تعادل گروه و برای افزایش قدرت مدل کاکس تنظیم شوند. از طرح جنگلی برای بازرسی رابطه بین ژنوتیپ و اثر درمانی استفاده شد.

ما فرض کردیم که اگر آلل، تعامل بیولوژیکی با درمان داشته باشد، اثر درمان به عنوان تابعی از آلل تغییر می‌کند. به عنوان مثال، اگر اثر درمانی با آلل A همراه باشد اثر درمانی در ژنوتیپ CC دیده نمی‌شود، در ژنوتیپ AC به صورت متوسط و در AA زیاد است. به منظور بررسی بیشتر جهت تعامل، ژنوتیپ را به مدل غالب (یعنی AA در مقابل AC + CC) یا مدل مغلوب (مثلاً AC + AA در مقابل CC) بازنویسی کردیم. تعامل کیفی به عنوان تعامل با اثرات درمانی مخالف تعریف شد. فعل و انفعالات کمی به عنوان یک پاسخ درمانی متناوب، اما در همان جهت در زیر گروه‌ها تعریف شد. مدل‌های اثر خطی مختلط برای تجزیه و تحلیل نقاط پایانی ثانویه استفاده شد (مقیاس رتبه بندی عملکردی [ALSFRS] و٪ ظرفیت حیاتی اجباری [FVC] را پیش بینی کرد). ALSFRS تجدید نظر شده رایج تر (ALSFRS-R) هنوز در طول آزمایش کراتین اجرا نشده است. بنابراین ما از ALSFRS برای هماهنگی دو کارآزمایی استفاده کردیم. همه تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از بسته R بقا و lme۴ انجام شد. با توجه به ماهیت اکتشافی این مطالعه، نتایج نشان داده شد که آلفا کمتر از ۵ درصد نتایج بود.

نتایج

در کل ۳۳۸ بیمار منحصر به فرد در مطالعات کراتین و VPA شرکت کردند. اطلاعات ژنوتیپی مربوط به ژن‌های MOBP، C9orf72 و UNC13A برای ۳۰۹ شرکت کننده (٪۹۱/۴) در دسترس بود. جریان کار برای مطابقت با پروفایل‌های DNA در شکل ۱ نشان داده شده است. ۲۹ مورد هرگز نمونه DNA ارائه نکردند. بقای ۱۲ ماهه آنها بدتر از شرکت کنندگانی بود که DNA آنها در دسترس بود. جالب توجه است، DNA از دست رفته مربوط به تخصیص درمان بود. داده‌های نسبتاً بیشتری از بین شرکت کنندگانی که تحت درمان فعال بودند، وجود نداشت (٪۴/۸ دارونما در مقابل ٪۴/۱۲ فعال، P = ۰/۲۲۲، جدول ۱). از آنجا که همه عوامل پیش آگهی در بازوهای درمان متعادل بودند، به نظر می‌رسد این مشاهدات به دلیل عوارض جانبی خاص مرتبط با ترک درمان است.

توزیع ژنتیکی:

جدول ۱ توزیع ژنوتیپ‌ها در بین بازوهای درمانی، طبقه بندی شده با آزمایش را خلاصه می‌کند. ژنوتیپ‌ها به طور مساوی در مطالعه VPA پخش شدند. با این حال، در مطالعه کراتین عدم تعادل نسبتاً زیادی وجود دارد (به عنوان مثال، ژنوتیپ UNC13A AA [۲۶ در مقابل ٪۴۰]). به منظور قرار دادن این عدم تعادل‌ها، احتمال عدم تعادل را برای اندازه و شیوع مختلف نمونه محاسبه کردیم (جدول ۲). ریسک عدم تعادل قابل توجه (≤٪۱۰) تا زمانی که اندازه کل نمونه برای ژنوتیپ‌های شیوع بالا مانند UNC13A CC یا MOBP GG به ۲۰۰ یا بیشتر برسد قابل توجه باقی مانده است. خطر بروز عدم تعادل معنی دار برای ژن‌های با شیوع کم قابل اغماض است (٪۱ یا کمتر، به عنوان مثال SOD1). به عنوان مثا، حدود ۱ در ۴ آزمایش (٪۲۳/۹) با اندازه کل نمونه ۱۰۰ خطر عدم تعادل ≤ ٪۱۰ در شیوع ژنوتیپ UNC13A CC را نشان می‌دهد، در حالی که این ریسک برای SOD1 فقط ٪۰.۰۲ (۲ در ۱۰، ۰۰۰ آزمایش) است.

اثر ژنوتیپ بر نتیجه:

ژنوتیپ UNC۱۳A در طول آزمایش در مرگ و میر تأثیر داشت (p = ۰/۲۱۰). این اثر پس از در نظر گرفتن تنوع بین آزمایش باقی مانده است (P=۰.۰۴۸). اثر پاسخ دوز از آلل C در هر دو آزمایش مشخص شد (شکل ۲). جالب است که، C۹orf۷۲ بر مرگ و میر تأثیر نمی‌گذارد (P = ۰/۷۷) اما حاملان تکرار گسترش سرعت کاهش ماهانه در نمره کل ALSFRS را در مقایسه با حامل‌های نوع وحشی نشان دادند. این مشاهده در درجه اول با سرعت ماهانه کاهش سریع در زیر دامنه لامپ هدایت می‌شود (شکل ۳). UNC13A نرخ کاهش در کل نمره ALSFRS یا FVC را تحت تأثیر قرار نداد، اگرچه یک رابطه دوز-پاسخ در نرخ ماهانه کاهش در FVC مشاهده می‌شود. MOBP بر FVC، ALSFRS یا مرگ و میر تأثیری نگذاشت.

اثر ژنوتیپ بر درمان:

در نهایت ما تعامل فارماکوژنتیک را در هر دو مطالعه ارزیابی کردیم. در مطالعه VPA، هیچ الگوی پاسخ دوز مشخص نشده و تجزیه و تحلیل‌های اضافی کنار گذاشته شدند (شکل ۴a). اثر کلی کراتین بر مرگ و میر ۰/۹۸ بود.

شکل ۴b تعامل فارماکوژنتیکی با دوز پاسخ بین کراتین و آلل A ژنوتیپ MOBP را نشان می‌دهد، که در یک مدل مغلوب مورد بررسی قرار گرفت. این تعامل کیفی، با اثرات درمانی مخالف، از زیر گروه AG + AA سود می‌برد، اما در زیر گروه GG مضر به نظر می‌رسید. تعامل بین C9orf72 و کراتین به دلیل اندازه نمونه کوچک و عدم وقوع حوادث در بیماران با گسترش مکرر نمی‌تواند تعیین شود.

بحث:

مطالعه‌ی ما نشان می‌دهد که چگونه ژنوتیپ‌های مختلف در چندین جنبه از آزمایش‌های بالینی ALS تعامل دارند. اولاً ژنوتیپ می‌تواند تأثیر قابل توجهی در نقاط اولیه، ثانویه و انتهایی داشته باشد. ثانیاً خطر مشاهده عدم تعادل در ابتدا در ژنوتیپ‌های رایج، مانند تکرار گسترش C9orf72 و UNC13A CC، قابل توجه است. اگرچه این یافته ممکن است تعجب آور نباشد، اما نکته‌ی مهمی در توسعه پزشکی شخصی است و در کارآزمایی‌های بالینی فعلی به ندرت مورد توجه قرار می‌گیرد. این امر به ویژه هنگامی تعیین می‌شود که فرد وجود پاسخ‌های متغیر درمانی را به دلیل ناهمگونی کوهورت فرض کند، فرضیه‌ای که توسط تعامل فارماکوژنتیکی بین MOBP و کراتین پشتیبانی می‌شود. در نتیجه، عدم توجه به اطلاعات ژنتیکی ممکن است شواهد پاسخ به درمان را نقد کند و یا یک منبع تعصب ناشناخته باشد. ترکیب داده‌های ژنتیکی می‌تواند کارآزمایی‌های بعدی ALS را بهبود بخشد، به عنوان مثال جمعیت مورد آزمایش را با غنی‌سازی تطبیق پذیر یا مجدد اندازه نمونه‌ها بهبود ببخشد. رابطه بین ژن‌های مختلف (به عنوان مثال: SOD۱، C۹orf۷۲ و UNC۱۳A) و مرگ و میر در داده‌ها به خوبی برقرار شده است. گروه‌های مشابه بین UNC۱۳A و C۹orf۷۲ با بقا در شرکت کنندگان آزمایش در طول یک متاآنالیز اخیر نشان داده شد. نتایج ما این یافته‌های اولیه را با آشکار ساختن یک رابطه پاسخ دوز با مرگ و میر به عنوان عملکرد آلل Cدر UNC۱۳A دردو کارآزمایی بالینی مستقل گسترش می‌دهد. علاوه بر این، ما نشان می‌دهیم که چگونه C۹orf۷۲ و UNC۱۳A ممکن است بر میزان افت در کل نمرات ALSFRS یا FVC تأثیر بگذارند.

جالب اینجاست که اثر واضح UNC13A در زمان بقا وجود دارد، اما نه در ALSFRS نیست. این می‌تواند نتیجه تغییر تورم ALSFRS باشد. تنوع تورم (یا رقیق سازی) توسط ژنوتیپ C9orf72 نشان داده شده است، که در آن یک اثر نورانی قوی (p = ۰/۰۰۵، مطابق با فنوتیپ) وجود دارد اما هیچ تأثیر حرکتی ندارد (p = ۰/۲۹). در نتیجه، اثر کلی و خلاصه C۹orf۷۲ بر نمره کل ALSFRS تنها حاشیه معنادار بود (p = ۰/۰۵۱). شناخت تعامل بین نتیجه و ژنوتیپ برای آزمایش‌های بالینی آینده، نه تنها به منظور آشکار کردن نقاط ضعف بالقوه در نتایج بلکه برای شناسایی منابع بالقوه و همچنین زیر گروه‌های بالقوه پاسخگو مهم است.

مطالعات عملکردی و هیستوپاتولوژیک در مورد ژن‌های متداول در جهش یافته‌های خانواده‌ی SOD1، ALS و C9orf72، تأکید می‌کنند که مکانیسم‌های مختلف بیماری در ALS نقش دارند. اگرچه به نظر می‌رسد مکانیسم‌های فوق الذکر منحصر به فرد برای ALS مربوط به C9orf72 است جابجایی سیتوپلاسمی و تجمع TDP-43، مشخصه پاتولوژیک ALS، در این موارد نیز دیده می‌شود. در SOD1 و FUS جهش یافته مربوط به ALS، آسیب‌شناسی اصلی مربوط به TDP-43 نیست بلکه تجمع پروتئین جهش یافته غلط است، که ممکن است نشان دهد که تولید عصبی از طریق مسیرهای دیگر به این شکل از ALS ایجاد می‌شود. تنوع بالقوه در مکانیسم‌های بیماری فرضیه فارماکوژنتیک در ALS را پشتیبانی می‌کند. ما یک پاسخ درمانی ناهمگن بالقوه کراتین را به عنوان عملکرد آلل A در MOBP شناسایی کردیم. مکانیسم بیولوژیکی همچنان فرضیه است. MOBP ممکن است مربوط به سیگنالینگ میتوکندری باشد، جایی که اعتقاد بر این بود که کراتین اختلال عملکرد میتوکندری را کاهش می‌دهد. همچنین ممکن است که MOBP فقط جانشین ژن نزدیک باشد، این هنوز ناشناخته است.

علاوه بر این مانند هر تجزیه و تحلیل بعد از موئد، این تعامل نیاز به اعتبار بیرونی قبل از نتیجه‌گیری بعد از موعد دارد.

متأسفانه، آزمایش‌های فاز II / III بزرگتر اغلب اولین فرصت برای ارزیابی اثرات متقابل دارویی در ALS است. نتایج ما شایستگی داده‌های ژنوتیپی را برای

آزمایشات بالینی ALS نشان می‌دهد، و به طور همزمان بر پیچیدگی این فعل و انفعالات فارماکوژنتیک تأکید می‌کند. اولاً، بسیاری از ژن‌های مرتبط با ALS وجود دارد که ممکن است به سرعت منجر به تعدد شود. ثانیاً، ژن‌های مرتبط با ALS غالباً شیوع وابسته به جغرافیایی کم دارند، که اندازه نمونه (و قدرت) موجود را کاهش می‌دهد و می‌تواند تجزیه و تحلیل‌ها را پیچیده کند (به عنوان مثال فقدان وقایع در تعامل C9orf72- Creatine، شکل ۴ a). ثالثاً، تجزیه و تحلیل گذشته نگر از مواد DNA ممکن است منجر به یک تعصب انتخاب اضافی بقا وخیم‌تر شود؛ به طور مثال در نتایج ما، آن بیمارانی که مشخصات DNA آنها مشخص نیست.

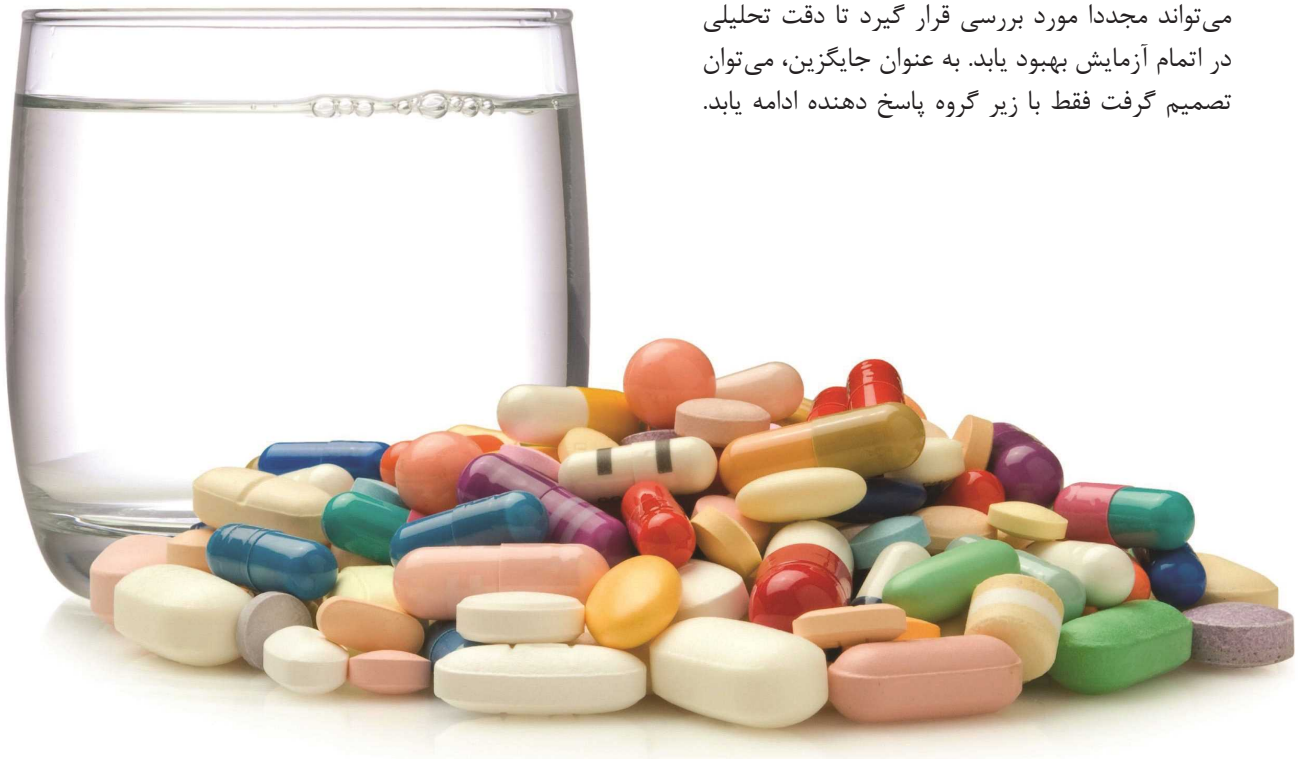
ترکیب احتمالی ژنوتیپ در مرحله طراحی می‌تواند این محدودیت‌ها (به عنوان مثال، به دست آوردن مواد DNA در غربالگری، پیش تعیین کننده تجزیه و تحلیل‌های زیر گروه یا استفاده از تصادفی طبقه بندی شده) را کاهش دهد، اما ممکن است کافی نباشد. بنابراین، استراتژی‌های خلاقانه برای تشخیص موثر اثرات فارماکوژنتیک در آزمایشات بالینی ALS مورد نیاز است. ترکیب عناصر سازگار، مانند ارزیابی مجدد اندازه نمونه یا غنی‌سازی جمعیت، می‌تواند به شناسایی آینده در تعامل‌های فارماکوژنتیک کمک کند. اگر در طی یک تحلیل موقت یک اثر درمانی افتراقی وجود داشته باشد، اندازه نمونه می‌تواند مجدداً مورد بررسی قرار گیرد تا دقت تحلیلی در اتمام آزمایش بهبود یابد. به عنوان جایگزین، می‌توان تصمیم گرفت فقط با زیر گروه پاسخ دهنده ادامه یابد.

این عناصر سازگار می‌توانند در آزمایش‌های مربوط به ژن‌های مرتبط با ALS مانند C9orf72، UNC13A و MOBP نقش محوری داشته باشند. با این وجود، وقتی متغیرهای ژنتیکی نادر است، این روش‌ها ممکن است آزمایش‌های کوتاه و اختصاصی باشند مانند آزمایش ضد حساسیت SOD۱ که تنها گزینه ما است.

در نتیجه، در این مطالعه تعامل بین سه ژن مرتبط با ALS و دو کارآزمایی بالینی بررسی شده است. نتایج ما نشانگر ارزش ترکیب اطلاعات ژنوتیپی در کارآزمایی‌های بالینی ALS است، اما همچنین چالش‌های آزمایش‌های فارماکوژنتیک آینده را برجسته می‌کند. درج داده‌های ژنتیکی در کارآزمایی‌های بالینی آینده ALS می‌تواند مطالعات را بهبود بخشد، به عنوان مثال، جمعیت‌های آزمایشی را با غنی‌سازی تطبیقی یا مجدد اندازه نمونه‌ها بهبود بخشد. در نهایت، این استراتژی می‌تواند به محققان کمک کند تا سرنخ‌های مهم درمانی را در بیماران مبتلا به ALS شناسایی کنند.

منبع:

https: //www.nature.com/articles/s41397-019-0111-3

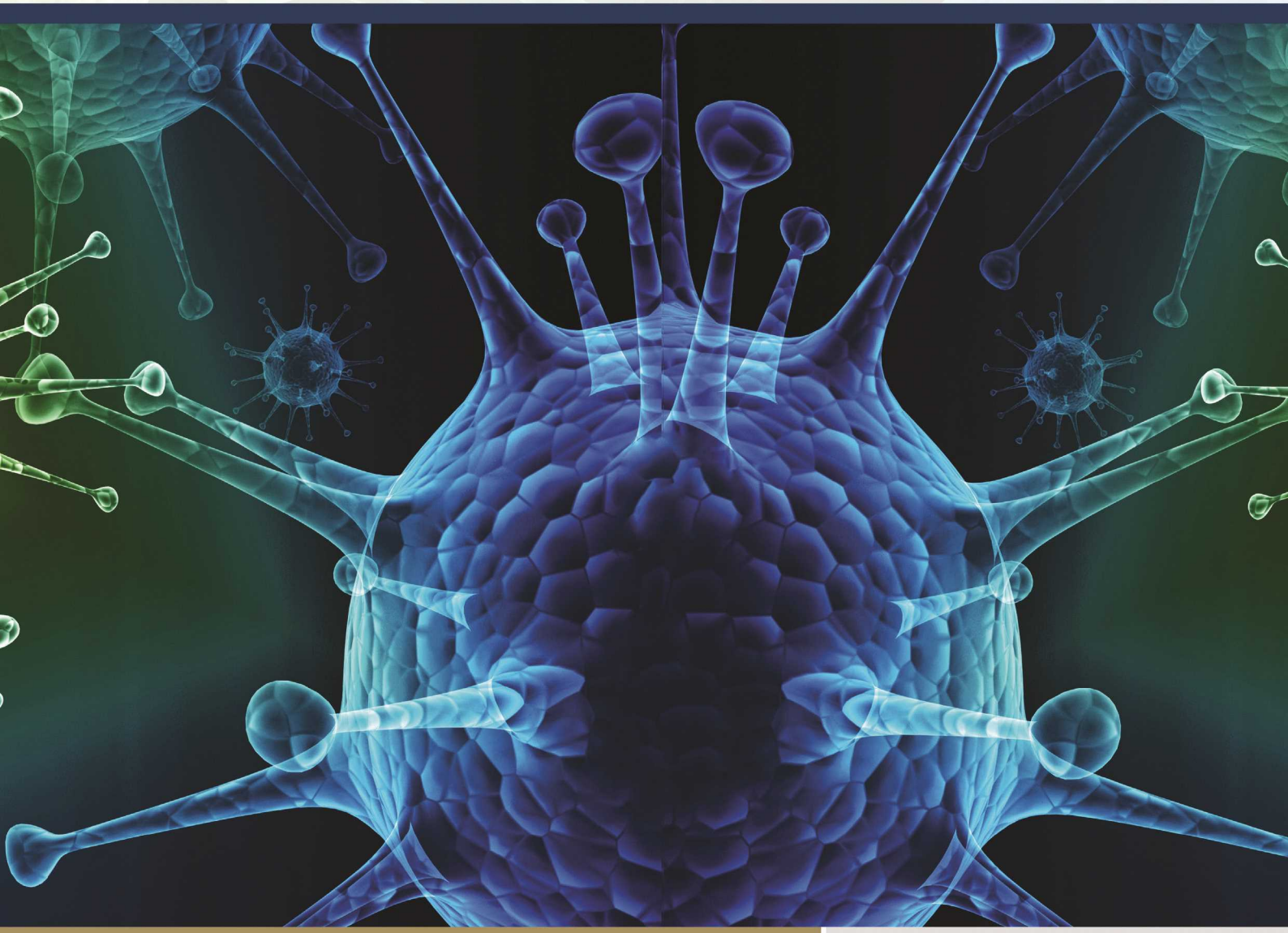


AusDiagnostics

Multiplexed Diagnostics | Affordable Healthcare

کمپانی AusDiagnostics از کشور استرالیا با ارائه ی روش مولکولی Multiplex PCR برای شناسایی پاتوژن ها به ویژه برای پاتوژن 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، پروتوزئا، 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
info@AmitisGen.com
+98 (21) 88985291-3
+98 (21) 88955205

AmitisGen®
Med TECH Group

داروی‌های شخصی‌سازی شده برای درمان آنفولانـــزا، پلی در آینـــده دور یا نزدیک؟

مهسا علی کرمی[1]
۱- کارشناسی ارشد سلولی مولکولی دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران، تهران، ایران
پژوهشگر مرکز تحقیقات پزشکی شخصی آمیتیس ژن

مقدمه:

تقریباً همه‌ی متخصصان آنفلوانزا معتقدند که همه گیری‌های جدید اجتناب ناپذیر است و این امر می‌تواند باعث از دست رفتن میلیون‌ها نفر بشود. پاندمی‌ها حتی اگر توسط ویروس‌هایی مانند آنفولانزای ۱۹۱۸ هم ایجاد شوند می‌توانند ده‌ها میلیون نفر را نیز بکشند. چنین پاندمی‌هایی باعث اختلال اقتصادی و اجتماعی جهانی خواهند شد. جمعیت انسان از سال ۱۹۱۸ بسیار بیشتر شده است، بنابراین تخمین زده می‌شود که در صورت ظهور ویروس جدید آنفولانزا با کشندگی مشابه ویروس۱۹۱۸ جمعیتی حدود ۱۸۰ الی ۳۶۰ میلیون نفر جان خود را از دست دهند. در طول قرن گذشته ویروس آنفولانزا سه مرتبه باعث ایجاد پاندمی شده است. دراین میان، همه گیر آنفولانزای ۱۹۱۸ بسیار ویران کننده بود و منجر به مرگ ۱۰۰-۵۰ میلیون نفر شد. بیش از ٪۹۰ مرگ و میر ناشی از آنفولانزا در این همه‌گیری در افراد سالم کمتر از ۶۵ سال رخ داده است. ویروس ۱۹۱۸ ویروسی بود که میزان فوق العاده بالایی از تکثیر در ریه‌های حیوانات آلوده به آزمایش را نشان داد. ویروس با فعال کردن بخشی از آبشار سایتوکاینی ضد التهابی قوی که ممکن است در سندرم حاد تنفسی نقش داشته باشد باعث آسیب قابل توجه ریوی شده است (ARDS). همچنین کالبد شکافی در بیمارانی که در طی آنفلوانزای H1N1 اخیر از ARDS فوت کردند، یک ویژگی مشترک و خاص را نشان داد: همه شواهدی از سیتوفاگوسیتوز داشتند که یک فنوتیپ مشخصه سندرم فعال‌سازی ماکروفاژ (MAS) است. در یک مطالعه جدید، توالی اگزوم نشان داد که ۱۶ بیمار که در اثر آنفلوانزا H1N1 با ویژگی‌های بالینی MAS درگذشتند،

دارای جهش‌های اساسی بودند که قبلاً با بروز MAS در سایر بیماری‌ها همراه بوده است.

یکی دیگر از مشاهدات جالب توجه که در طی اپیدمی آنفلوانزا سال ۱۹۵۷ گزارش شده است، افزایش فرکانس ذات الریه شدید به دلیل استافیلوکوکوس اورئوس، یک بیماریزای غیرمعمول در ایجاد پنومونی است. این مشاهدات دو سؤال دیگر را به وجود می‌آورد؛ چرا یک جوان جوان به ظاهر سالم مبتلا به آنفلوانزا، مستعد ابتلا به پنومونی از استافیلوکوکوس اورئوس است؟ و چرا او یک ARDS با ویژگی‌هایی مانند MAS ایجاد می‌کند؟ علاوه بر این، گزارش چندین مورد در دهه‌های گذشته منتشر شده است که آنفلوانزای H1N1 را با آسپرژیلوز مهاجم مرتبط می‌داند.

این مشاهدات بالینی نشان می‌دهد که آسپرژیلوز تهاجمی ممکن است بعد از آنفلوانزا که قبلاً تشخیص داده شده، شایع باشد. افزایش هوشیاری نسبت به این عارضه و مداخله زودرس می‌تواند به کاهش مرگ و میر آنفلوانزا کمک کند. از آنجا که آسپرژیلوز تهاجمی یک بیماری بسیار نادر در بیماران فاقد فاکتورهای خطرناک کلاسیک، به ویژه در افراد با سلامت قبلی است، این سؤال مطرح شده است که چرا این بیماری قارچی به خصوص با آنفولانزا همراه است؟

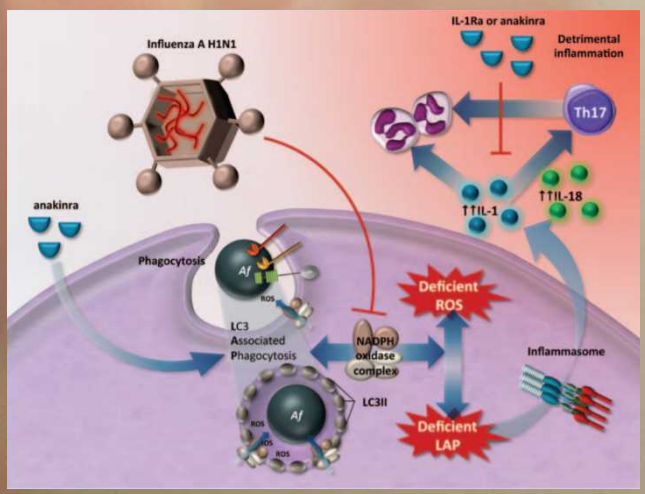
فرضیه

ترکیبی از آسپرژیلوز ریه تهاجمی، پنومونی S. aureus و MAS یادآور بیماری نقص ایمنی شدید گرانولوماتوز مزمن (CGD) است. بیماران مبتلا به CGD حساسیت قابل توجه و زیادی به آسپرژیلوز تهاجمی و عفونت‌های باکتریایی خاص مانند موارد ایجاد شده از S. aureus را نشان می‌دهند و می‌توانند یک پاسخ التهابی ریوی بزرگ اینترلوکین 1- (IL) محور شبیه به سندرم فعال‌سازی ماکروفاژ ایجاد کنند. پاتوژنز CGD به خوبی شناخته شده است. این ناشی از جهش در یکی از ژن‌های پروتئین رمزگذار است که مجموعه NADPH-oxidase را تشکیل می‌دهند. این مجموعه برای تولید گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) مورد نیاز برای کشتن میکروب‌های بیماری زا و کنترل التهاب بسیار مهم است. جالب توجه است که گزارش شده است آنفولانزای H1N1 کمپلکس NADPH-oxidase را سرکوب می‌کند. بنابراین می‌توان چنین فرض کرد که آنفلوانزا باعث نقص ایمنی زودرس در بزرگسالان می‌شود که شبیه CGD است (شکل ۱). ما به تازگی توضیح داده‌ایم که کمبود NADPH-oxidase در بیماران مبتلا به CGD منجر به نقص در شکل غیرکانونی اتوفاژی در ماکروفاژها می‌شود که فاگوسیتوز مرتبط با LC3 نامیده می‌شود. این نوعی

فاگوسیتوز است که در آن از ماشین آلات اتوفاژی برای قرار دادن مولکول‌های LC3 در غشای فاگوزوم استفاده می‌شود که منجر به هدف‌گیری کارآمدتر محتوای آن به لیزوزوم برای تخریب می‌شود (شکل ۱). نقص فاگوسیتوز مربوط به LC3 منجر به عدم کفایت ماکروفاژ برای کنترل رشد آسپرژیلوس می‌شود. علاوه بر این، موش‌های مبتلا به کمبود فاگوسیتوز مرتبط با LC3 حساسیت بیشتری به آسپرژیلوز تهاجمی داشتند. ماکروفاژهای ریوی جدا شده از موش‌های آلوده به آنفلوانزای H1N1 در داخل بدن تولید ROS معیوب را نشان می‌دهد، که این یک ویژگی فعالیت ناقص NADPH-oxidase است. بنابراین ممکن است عفونت آنفلوانزا به نقصان در کنترل رشد آسپرژیلوس در ریه منجر شود. نکته قابل توجه کورتیکواستروئیدهایی که به عنوان یکی از فاکتورهای خطر اضافی در ایجاد آسپرژیلوز پس از آنفلوانزا شناخته شده‌اند و باعث ایجاد نقص در فاگوسیتوز مرتبط با LC3 در ماکروفاژها می‌شوند، بنابراین توانایی کنترل مارپیچ Aspergillus را کاهش می‌دهند.

نقص در فاگوسیتوز مرتبط با LC3 نه تنها باعث نقص در دفاع میزبان می‌شود بلکه می‌تواند منجر به افزایش تولید IL-۱b توسط ماکروفاژهای فعال شود. سلول‌های جدا شده از موش‌های مبتلا به کمبود NADPHoxidase و بیماران مبتلا به CGD به طور قابل توجهی میزان IL-1b بالاتری تولید می‌کنند.

IL-1b می‌تواند پاسخ‌های التهابی قوی مانند تب، هجوم نوتروفیل و طوفان سایتوکاین و پاسخ‌های مخرب T کمکی ۱۷ (Th۱۷) را القا کند. MAS یک سندرم التهابی شدید است که در رژیم‌های سرکوب کننده سیستم ایمنی قابل اصلاح است که تا همین اواخر شیمی درمانی را شامل می‌شد، اما همچنین گزارش شده است که در آناکینرا قابل اصلاح است. آناکینزا که نوعی نوترکیب از آنتاگونیست گیرنده اینترلوکین ۱- (IL-۱Ra) است که به طور رقابتی مانع عمل گیرنده IL-۱ و اثرات پایین دست IL-۱ می‌شود. MAS همچنین با افزایش سیتوکین IL-۱۸ مشخص می‌شود. یک کمپلکس پروتئینی التهاب و پردازش IL-۱b و IL-۱۸ را در مولکول‌های فعال کنترل کرده و از سلول آزاد می‌کند. فعال‌سازی التهاب منجر به فعال شدن آنزیم کاسپاز ۱- می‌شود، که متعاقباً فرم‌های غیرفعال IL-۱b و IL-۱۸ را به سایتوکاین‌های فعال زیستی که از سلول



آنفلوانزا و اختلال در تنظیم سیستم ایمنی. آنفلوانزا می تواند مجموعه NADPH-oxidase را سرکوب کند که منجر به نقص فاگوسیتوز LC3 در نتیجه منجر به کاهش از بین بردن Aspergillus fumigatus و افزایش فعال سازی التهاب با افزایش متعاقب ترشح IL-۱۸ و IL-۱ می شود. آناکینرا IL-۱Ra نوترکیب) می تواند فاگوسیتوز همراه با نقص LC3 را به دلیل کمبود NADPH-oxidase بازگرداند و مستقیماً می تواند اثرات التهابی واسطه IL-۱ را مهار کند. پاسخ های T-helper ۱۷ می تواند هجوم نوتروفیل ها را به سمت التهاب بیشتر هدایت کنند. گونه های اکسیژن فعال(ROS).

آزاد می‌شوند، تبدل می‌کند. جهش در ژن‌های کد کننده اجزای التهابی مجتمع منجر به افزایش عملکرد، می‌تواند باعث ایجاد MAS شود. نقص فاگوسیتوز مرتبط با LC3 به دلیل کمبود NADPH-oxidase منجر به افزایش فعالیت التهابی در شرایط آزمایشگاهی و داخل بدن می‌شود. بنابراین، آنفلوانزا ممکن است با مهار کمپلکس NADPH-oxidase باعث افزایش فعال شدن التهاب با تولید زیاد مضر IL۱b و IL-18 شود و متعاقباً منجر به نقص فاگوسیتوز مرتبط با LC3 شود. گزارش شده است که شرایط التهابی بیماران مبتلا به CGD به آناکینرا پاسخ می‌دهد و منجر به افزایش حساسیت به عفونت‌ها نمی‌شود. این فرضیه ممکن است با هدف قرار دادن IL-۱۸، IL-۱ یا التهاب، استراتژی‌های درمانی متناسب با آنفلوانزا شدید با ویژگی‌های MAS را ایجاد کند.

آزمایش فرضیه

برای آزمایش این فرضیه، باید بررسی بیماران مبتلا به عفونت آنفلوانزا با ویژگی‌های MAS و بیماران مبتلا به آسپرژیلوز تهاجمی پس از آنفلوانزا انجام شود. ویژگی‌های MAS شامل: هایپرفریتینمی، انعقاد خون، سیتوپنی، ناهنجاری‌های عملکرد کبدی، هپاتوسپلنومگالی و هموفاگوسیتوز در بیوپسی مغز استخوان است. جداسازی ماکروفاژهای ریوی از بیمارانی که دارای ویژگی‌های MAS هستند و در طی کار تشخیصی تحت تست bronchoalveolar lavage قرار می‌گیرند برای نشان دادن اثرات عفونت آنفلوانزا مهم است. این ماکروفاژهای ریوی می‌توانند برای تولید ROS در پاسخ به چندین محرک از جمله آسپرژیلوس مورد آزمایش قرار بگیرند و برای تولید سایتوکاین IL-۱b و IL-۱۸ پس از تحریک و ظرفیت آن‌ها برای کنترل پیشرفت آسپرژیلوس بررسی شود. ماکروفاژهای ریوی جدا شده از لاواژ برونکوآلوئولار یا بیوپسی ریه که در بیماران مبتلا به آسپرژیلوز تهاجمی پس از عفونت آنفلوانزا انجام می‌شود به طور مشابه آزمایش می‌شوند. برای بررسی اینکه آیا تغییرات خاص واقعاً ناشی از آنفولانزا است لازم است یک گروه کنترل مانند جدا کردن ماکروفاژهای ریوی از داوطلبان سالم یا از بیماران تحت BAL به دلایل مختلف، به عنوان مثال یک آزمایش تشخیصی برای بدخیمی ریوی استفاده شود. این آزمایش‌ها نشانگر این است که آیا این فرضیه ارزش تفصیل بیشتری دارد یا خیر. از آنجا که مشاهده شده است که آناکینرا همچنین قادر به بازگرداندن ناهنجاری مربوط به Pahgocytosis LC3 در سلول‌های جدا شده از بیماران مبتلا به CGD توسط مکانیسم هنوز ناشناخته است، این آزمایش‌ها همچنین باید در حضور یا عدم حضور آناکینرا انجام شود.

نتیجه گیری

عفونت آنفلوانزای شدید باعث عدم تعادل ایمنی با ناتوانی در مبارزه با عفونت بخصوص به دلیل S. aureus و Aspergillus fumigatus از یک طرف و عدم توانایی در کنترل پاسخ التهابی مضر میزبان از طرف دیگر می‌شود. سرکوب NA DPH-oxidase توسط آنفلوانزا احتمالاً باعث افزایش شرایط التهابی بیماران مبتلا به آنفلوانزا شدید می‌شود که در عین حال دارای پاسخ ایمنی ضعیف برای مبارزه با عفونت ناشی از عوامل بیماری زا هستند. این شرایط مرتبط با آنفلوانزای شدید اغلب انتخاب‌های درمانی را پیچیده می‌کند: آیا ما باید سیستم ایمنی بدن را با استفاده از کورتیکواستروئیدها سرکوب کنیم یا سیستم ایمنی را تقویت کنیم؟ شناسایی مکانیسم‌های اساسی مولکولی و سیستم ایمنی، غربالگری را برای بیمارانی که در معرض خطر ابتلا به MAS و آسپرژیلوز تهاجمی قرار دارند، امکان پذیر می‌سازد و باعث می‌شود رژیم درمانی تشخیصی و درمانی شخصی به موقع و متناسب باشد. این تحقیق همچنین می‌تواند تحقیقات بیشتری را در مورد بررسی پلی مورفیسم در ژن‌هایی انجام دهد که برای عملکرد بهینه فعالیت NADPH-oxidase، فاگوسیتوز در ارتباط با LC3، فعال‌سازی التهاب و مسیر IL-۱ در بیماران مبتلا به آنفلوانزا بسیار مهم است. کاوش در این فرضیه ممکن است راه را برای نزدیک شدن به زیرمجموعه‌های بیماران مبتلا به آنفلوانزا مشابه بیماران مبتلا به CGD هموار کند. ما معتقدیم که این بررسی به مشخص شدن اهمیت فرآیندی که در آن یک فرضیه، به انتخاب داروهای شخصی‌سازی شده از میان داروهای ریوی منجر می‌شود، کمک می‌کند.

منبع:

https: //pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28257314/

This Number articles

Translating pharmacogenomics into clinical decisions: do not let the perfect be the enemy of the good **8**

Genome sequencing as a platform for pharmacogenetic genotyping: a pediatric cohort study **24**

Pharmacogenetic interactions in amyotrophic lateral sclerosis: a step closer to a cure? 32

Personalized medicine in influenza: a bridge too far or the near future? 38

Magazine Owner: AmitisGen Med TECH Group

Responsible Director: Dr.Rahele Halabian

Editor In Chief: Seyedeh Nayyere Moslehi

Administration Manager: Fatemeh Mohammadipour

Designer: Fariba Dolatabadi

Editorial Board According:
Dr.N.Afshari, Dr.M.R.Akbari, Dr.M.Entezari, Dr.A.Heydarinejad, Dr.S.Heydarinejad, Dr .S.M.Houshmad, Dr.J.Molaei, Dr.B.Naghavi, Dr.R.Nekouian, Dr.M. Nikpay, Dr.N.Parsa, Dr.A.A.Rahimi, Dr.H.Saadat, Dr.M.A.Saremi, Dr.R.Shirkoohi, Dr.M.Yaghubi

Telephone:+98(21)88985293
Website: www.PGOTjornal.com
Email:info@PGOTJournal.com

PCR Mastermix

تضمین کیفیت و کارآرایی

پشتیبانی فنی همه جانبه

Mastermix

info@GPMG.ir

021-88391874

www.GPMG.ir

آنزیم Taq DNA Polymerase

همراه با

محلول MgCl2 و بافر 10x

قیمت مناسب

Taq

info@GPMG.ir

021-88391874

www.GPMG.ir

کیت تست CH50 به روش SRID

سنجش فعالیت کمپلمان

پشتیبانی فنی

قیمت مناسب

CH50

info@GPMG.ir

021-88391874

www.GPMG.ir

GPMG

Gene Precision Medicine Group

Contact us

info@GPMG.ir

021-88391874

www.GPMG.ir

Desorb

محلول آلودگی زدایی سیستم های
Coagulation Analyzer

تولید داخلی

کیفیت مناسب، قیمت بی نظیر

Desorb

info@GPMG.ir

021-88391874

www.GPMG.ir

دوره های آموزشی و کارآموزی

آماده برگزاری دوره های آموزشی

تئوری و عملی

علوم آزمایشگاهی و علوم زیستی

Events

info@GPMG.ir

021-88391874

www.GPMG.ir

بررسی ژنتیک هر فرد برای پیشگیری از بیماری در حوزه های مختلف

SMARTests®

سرطان

- ✓ آلزایمر
- ✓ دیابت
- ✓ MS
- ✓ استعداد سرطان
- ✓ بیماری قلبی-عروقی

پنل تناسب اندام و ورزشکاران

- ✓ میزان بالای LDL-C
- ✓ میزان کم HDL-C
- ✓ میزان بالای TG
- ✓ میزان بالای قند خون

پنل ژنتیکی تغذیه

بیماری های چند عاملی

- ✓ انواع سرطان
  - ارثی
  - غیر ارثی

- ✓ کبد
- ✓ خون
- ✓ پانکراس
- ✓ بیضه
- ✓ مغز
- ✓ پستان
- ✓ پروستات
- ✓ تخمدان
- ✓ رحم
- ✓ گردن رحم
- ✓ کلورکتال
- ✓ ریه
- ✓ تیروئید
- ✓ معده

سلامت متابولیک

- ✓ تمرینات ورزشی
- ✓ وضعیت متابولیسم

- ✓ کاهش وزن در پاسخ به ورزش
- ✓ از دست دادن چربی و کاهش وزن
- ✓ حساسیت انسولین در پاسخ به ورزش
- ✓ سطوح آدیپونکتین
- ✓ استعداد ورزشی
- ✓ ظرفیت هوازی VO2MAX
- ✓ قدرت ماهیچه
- ✓ آسیب تاندون آشیل

- ✓ رژیم غذایی
- ✓ عادات غذایی
- ✓ واکنش غذایی
- ✓ نیازهای غذایی

- ✓ رژیم غذایی متناسب با پروفایل ژنتیکی
- ✓ تطابق رژیم با پروفایل ژنتیکی
- ✓ پاسخ به چربی های MUFA
- ✓ پاسخ به چربی های PUFA
- ✓ پرخوری مفرط
- ✓ تمایل به غذا
- ✓ متابولیسم کافئین

www.smartests.ir

info@smartests.ir

+۹۸(۲۱)۸۸۳۹۱۸۷۴

QuickseQ

مجموعه آزمایشگاهی QuickseQ

انجام تمام آزمایشات تخصصی تا ۵۰ درصد

تخفیف و جوابدهی در کوتاهترین مدت

info@quickseq.ir

۰۲۱-۸۸۳۹۱۶۹۶

www.quickseq.ir

نمونه گیری در محل

مرکز خدمات تخصصی QuickseQ

انجام آزمایشات تا ۵۰ درصد تخفیف

انکولوژی ژنتیکی

BCR & ABL - EGFR - AML - ALL - Braf - Kras - Nras
Ros1 - Alk - JAK2 – MTHFR - Factor Panel - PAI1 - Pml

عفونی تنفسی

HCV & HSV 1- 2 Genotyping - CMV- HBV-TB – BK- JC - HTLV1 HIV-1
Panels: more than 16 pathogen (CSF , Sepsis , Fungal, Respiratory , Pneumonia , influenza)

زنان و ناباروری

PGD & PGS - Cell free DNA – Karyotyping
HPV Panel: 37 Genotypes
Sti – STD Panel: 16 Pathogens

داخلی گوارش

Salmonella, Shigella, Campylobacter, C.difficile, Aeromonas,Yersinia
Shiga Toxin, SaV, Rotavirus, noro-1 , noro 2, hAdV F , G.
Astrovirus, Giardia, Cryptosporidium, E.histolytica

Medicine Personalized JOURNAL

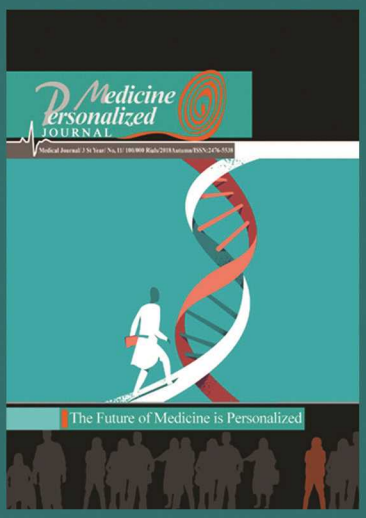
JOURNAL Personalized Medicine

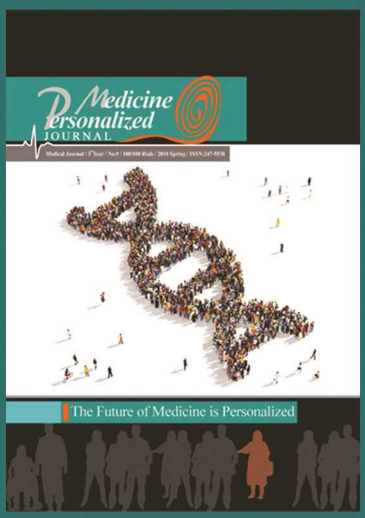
Call for Papers for the Journal of Personalized Medicine

All dear professors, scholars and active students are invited to submit their innovative and valuable scientific achievements for scientific publication.

Spring 2020

It should be noted that the articles are available in two sections: scientific - research and review in English.





www.pmjournal.ir

info@pmjournal.ir

02188985293

The future of medicine, is Personalized.

PharmacoGenOmics & Technologies JOURNAL

Medical Journal/1St Year/No, 3 /150,000 Rials/2020 Spring/ISSN: 2676-7236

Your Genome Affects The Way You Respond to Drugs.