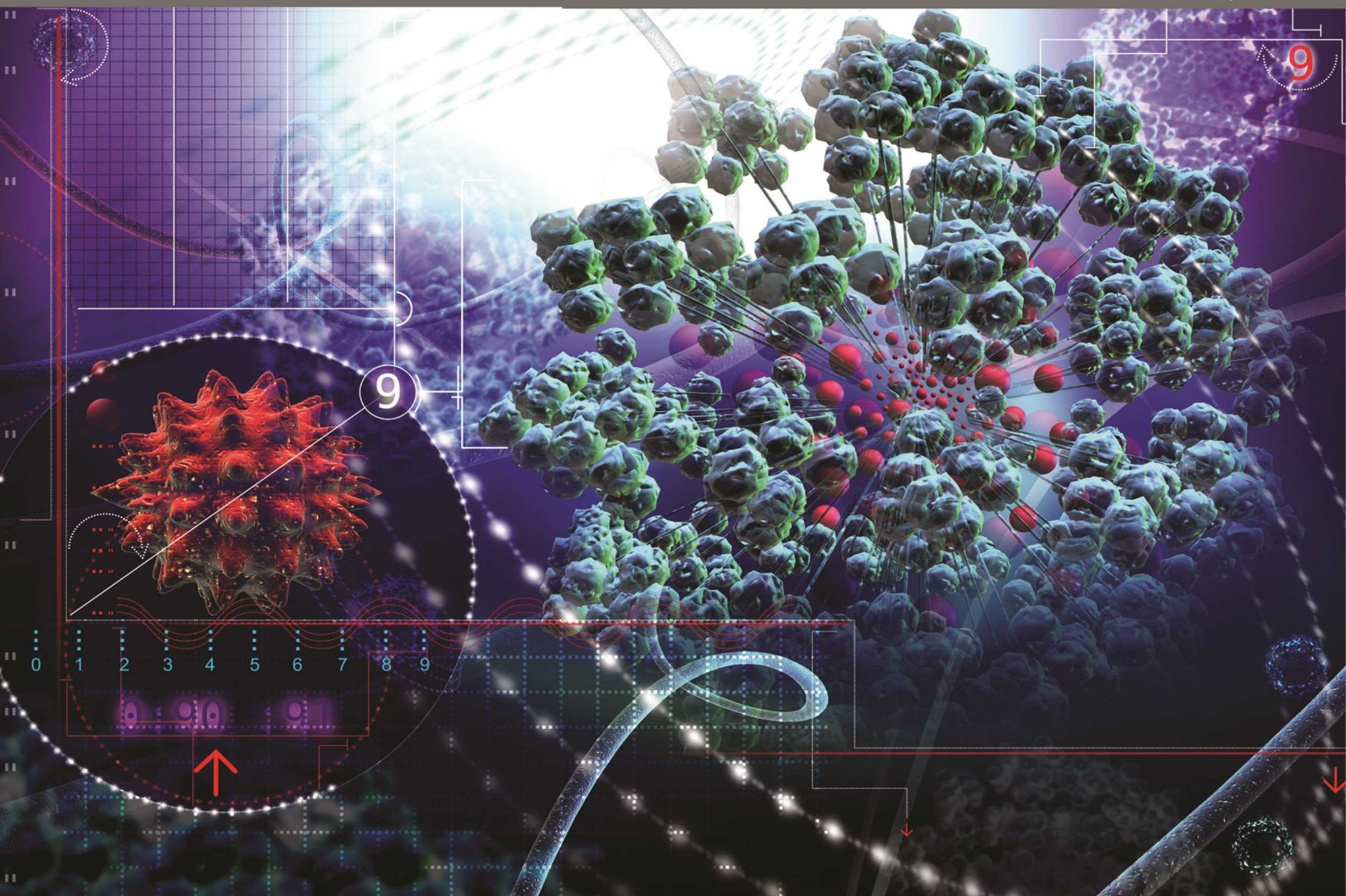


نشریه فارماکوژنومیک

وفناوری‌های  
امیکس



فصلنامه پزشکی / سال اول / شماره دوم / قیمت: ۱۵۰,۰۰۰ ریال / زمستان ۱۳۹۸ / شماره شاپا: ۷۲۳۶-۲۶۷۶



ژنوم شما بر نحوه پاسخگویی به داروها مؤثر است.



## 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

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

 [www.oncodna.ir](http://www.oncodna.ir)

 +98(21)88985291-3

آیا سوالهایی در مورد سرطان دارید؟

OncoDNA به شما برای پیدا کردن پاسخ درمانی مناسب و صحیح کمک می کند. این مجموعه با به کارگیری مناسبترین فناوریهای ژنتیکی - مولکولی، راهحلهایی را در اختیار می گذارد 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.

صاحب امتیاز:

شرکت دانش بنیان گروه توسعه فناوری پزشکی آمیتیس ژن

مدیر مسئول: دکتر راحله حلیبان

سر دبیر: مهندس سیده نیره مصلحی

مدیر اجرایی و طراح: فاطمه محمدی پور

صفحه آرا: فریبا دولت آبادی

اعضای هیئت تحریریه در کارگروهها  
(به ترتیب حروف الفبا):

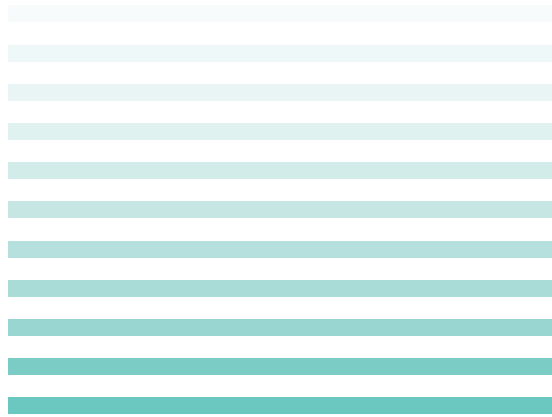
دکتر محمد رضا اکبری، دکتر ملیحه انتظاری، دکتر ناصر  
پارسا، دکتر سلام حیدری نژاد، دکتر عادل حیدری نژاد،  
دکتر علی اصغر رحیمی، دکتر رضا رفوگران، دکتر ندا  
سرای گرد افشاری، دکتر حسن سعادت، دکتر رضا  
شیرکوهی، دکتر محمد علی صارمی، دکتر جمشید  
مولایی، دکتر بهار نقوی، دکتر رضا نکوئیان، دکتر مجید  
نیک پی، دکتر سید مسعود هوشمند، دکتر محمود یعقوبی

شماره تماس: ۸۸۹۸۵۲۹۳ (+۲۱)

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

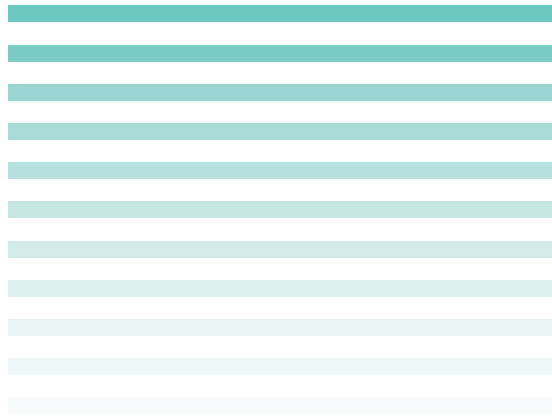
وب سایت: [WWW.PGOTjournal.com](http://WWW.PGOTjournal.com)

ایمیل: [info@PGOTJournal.com](mailto:info@PGOTJournal.com)



## فهرست مطالب:

۶	.....سخن مدیر مسئول
۷	.....سخن سردبیر
۸	.....فارماکوژنومیک: داروی اختصاصی برای هر فرد
۱۴	.....فناوری‌های Omics
۱۸	.....استراتژی‌هایی در مورد ادغام پزشکی شخصی در اقدامات بهداشتی
۳۴	.....آیا در آینده فارماکوژنومیک می‌تواند دیابت را درمان کند
۴۶	.....پیش‌بینی پاسخ دارویی برای هدایت درمان سرطان پستان





دکتر راحله حلبیان  
مدیر مسئول

## سخن مدیرمسئول

با عرض سلام و آرزوی توفیق و سربلندی خدمت تمام دوستان، دومین شماره نشریه فارماکوژنومیک و فناوری های آمیکس با هدف ارائه مجموعه تحقیقات و فعالیت های گسترده در حوزه های داروها و آنالیز جامع سیستم های زیستی منتشر می شود، با انتشار دومین شماره فرصتی دست داد تا به بهانه انتشار مجدد نشریه با خوانندگان گرانمایه به گفتگو بپردازیم. استقبال شما با ارسال مقالات پرمایه باعث شکوفایی این نشریه در جمع اندیشمندان حوزه سلامت خواهد گردید. این نشریه محیط مناسبی برای ارائه مباحث تخصصی محققین باشد، ما برآن هستیم تا با استفاده از پتانسیل های عظیم و ارتباط مستمر با محققین و دانشجویان و دریافت مقالات علمی، فضایی مناسب و با کیفیت را برای انتشار نشریه را فراهم آوریم. تداوم انتشار نشریه بدون مشارکت بزرگواران عرصه علوم دارویی و متخصصان مباحث ژنتیک و فناوری های آمیکس امکان پذیر نخواهد بود.

لازم است با توجه به اینکه کلید شروع کار این نشریه از پاییز سال ۹۸ زده شده و در فرصت بسیار اندک نیاز به تلاش مضاعف بوده، از تمامی اعضای تلاشگر هیئت تحریریه و همکاران محترم ما را در تهیه این شماره مجله یاری نمودند، قدردانی کرده و برای همه آنان از خداوند متعال، سلامتی و توفیق روز افزون در عرصه علم و دانش آرزو می نماییم.



مهندس نیره مصلحی  
سردبیر

## سخن سردبیر

خداوند علیم را سپاسگزاریم که توفیق انتشار شماره دوم نشریه فارماکوژنومیک و فناوری‌های امیکس را عنایت کرد انتشار نشریه‌ای که بتواند با بیان سخنی تازه در حوزه پزشکی، بستری برای ارتقای سطح سلامت فراهم آورد. دانش فارماکوژنومیک از مهمترین الزامات پزشکی فرد محور، محسوب می‌شود. این شیوه پزشکی فرد محور نمودن مراقبت‌های سلامت با استفاده از اطلاعات سلامت هر فرد و به خصوص اطلاعات ژنتیکی است تا تصمیمات بالینی بر مبنای آن اتخاذ شود. حوزه ژنتیک پیشرفت‌هایی را در جهت پیش‌بینی ریسک بیماری‌ها، غربالگری‌های فرد به فرد، پروتکل‌های افزایش طول عمر و پیشگیری از بروز بیماری‌ها و درمان‌های هدفمند و استراتژی‌های مدیریت بیماری‌ها داشته است. این پیشرفت‌ها در پزشکی فرد محور به دانش چگونگی تاثیر ژنوتیپ بیمار (ساختار ژنتیکی) روی فنوتیپ‌ها تکیه می‌کند. با استفاده از اصول پزشکی فرد محور، ارائه دهندگان مراقبت‌های سلامت مجهزتر شده و از رویکرد «یک سایز برای همه» عبور می‌کنند و نیازهای هر بیمار را جداگانه مدنظر قرار می‌دهند. دانشمندان و پژوهشگران بسیاری در سراسر جهان در این حوزه پزشکی درحال مطالعه و فعالیت هستند، با این امید که بتوانند روش‌های جدیدی برای پیشگیری، تشخیص، درمان و مراقبت به جامعه پزشکی معرفی کنند. نشریه فارماکوژنومیک و فناوری‌های امیکس امیدوار است گامی مؤثر برای نهادینه‌سازی این حوزه پزشکی و اطلاع‌رسانی درباره آن بردارد. پزشکی شخصی، بدون دریافت نظرها و پیشنهادهای انتقادی سازنده شما صاحب‌نظران و مخاطبان ارجمند، نمی‌تواند مسیر کمال و تعالی را به سلامت بپیماید؛ لذا منتظر ارتباط متقابل شما می‌مانیم و به این ارتباط افتخار می‌کنیم.

## فارماکوژنومیک: داروی اختصاصی برای هر فرد

### مقدمه

فارماکوژنومیک مبحثی است که چگونگی تاثیر وراثت ژنتیکی یک فرد در واکنش بدن به داروها را نشان می‌دهد. این اصطلاح از کلمات فارماکولوژی و ژنومیک گرفته شده بنابراین تلفیقی از دارو و ژنتیک است. فارماکوژنومیک بر این باور است که ممکن است در آینده داروها برای هر فرد به صورت مجزا ساخته شود که با ترکیب ژنتیکی شخص سازگار باشد. محیط، رژیم غذایی، سن، شیوه زندگی و وضعیت سلامت، همگی میتوانند در واکنش هر فرد به داروها تاثیرگذار باشند، اما شناخت آرایش ژنتیکی افراد، کلید اصلی برای تولید داروهای اختصاصی با کارایی و ایمنی بیشتر است.

نحوه واکنش شخص به یک دارو (که شامل واکنش‌های مثبت و منفی است) عملکرد پیچیده‌ای دارد که تحت تاثیر ژن‌های متعددی است. تا زمانی که دانشمندان تمامی ژن‌های درگیر در واکنش به داروها را نمیشناختند، به سختی می‌توانستند آزمایش‌های ژنتیکی برای پیش بینی واکنش فرد به داروی خاص را طراحی کنند. اما هنگامی که دانشمندان دریافتند که ژن‌های انسان تفاوت کمی (یا تغییرات کمی) در محتوای نوکلئوتید (پایه DNA) خود نشان میدهد، همه چیز تغییر کرد و اکنون طراحی آزمایش ژنتیکی برای پیش بینی واکنش بدن به داروها امکان پذیر است. فارماکوژنومیک ترکیبی از علوم دارویی مرسوم مانند بیوشیمی با آگاهی از تفسیر ژن‌ها، پروتئین‌ها و پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی است. شایع‌ترین تغییر در ژنوم انسان، پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی (SNP) نامیده میشود. تقریباً ۱۱ میلیون SNP در جمعیت انسان وجود دارد، که به طور میانگین، یک در هر ۱۳۰۰ جفت باز می‌باشد.



### فائزه ایمانی<sup>۱</sup>

۱- کارشناس زیست‌شناسی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران  
پژوهشگر مرکز تحقیقات پزشکی شخصی آمیتیس ژن



### تاریخچه

ژنومیک توسط فرد سانگر، زمانی که برای اولین بار توالی ژنوم کامل ویروس و میتوکندری را تعیین کرد، پایه گذاری شد. گروه سانگر تکنیک‌های توالی یابی، نقشه برداری ژنوم، ذخیره داده‌ها و تجزیه و تحلیل بیوانفورماتیک را در دهه‌های ۱۹۸۰-۱۹۷۰ تکمیل کردند. گفته میشود اصطلاح ژنومیک توسط دکتر "تام رودریک" متخصص آزمایشگاه جکسون در جلسه‌ای که در مریلند در مورد نقشه برداری از ژنوم انسانی در سال ۱۹۸۶ برگزار شده بود، ابداع شد.

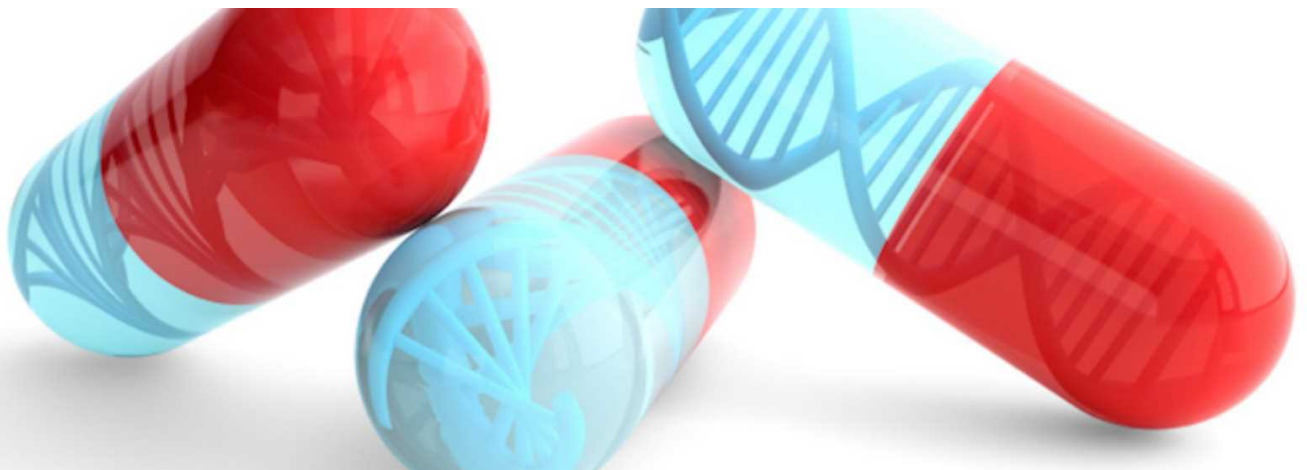
سال ۱۹۷۲، "والتر فیزر" و تیم وی در آزمایشگاه زیست‌شناسی مولکولی دانشگاه خنت (خنت، بلژیک)، اولین کسانی بودند که توالی ژن را تعیین کردند؛ ژن باکتریوفاژ MS2 روشی برای پروتئین است. این تیم در سال ۱۹۷۶ توالی کامل باکتریوفاژ MS2-RNA را تعیین کردند. در سال ۱۹۷۷ اولین ژنوم مبتنی بر DNA توسط فردریک سانگر توالی یابی شد. این ژنوم متعلق به باکتریوفاژ Φ-X174 با طول ۵,۳۶۸ bp بود.

هموفیلوس آنفولانزا اولین جاندار زنده‌ای بود که در سال ۱۹۹۵ توالی یابی شد و از آن زمان ژنوم‌ها با سرعت بیشتری توالی یابی می‌شدند. اوایل سال ۲۰۰۱ پیش نویس اولیه از ژنوم‌ها توسط پروژه ژنوم انسانی تکمیل شد و سروصدای زیادی ایجاد کرد.

از سپتامبر ۲۰۰۷، توالی کاملی از ۱۸۷۹ ویروس، ۵۷۷ گونه باکتری و حدود ۲۳ موجود یوکاریوتی که حدود نیمی از آنها قارچ بودند، شناخته شد. بیشتر باکتری‌هایی که ژنوم آنها کاملاً توالی یابی شده بود، مانند هموفیلوس آنفولانزا عوامل ایجاد کننده بیماری هستند. فارماکوژنومیک ترکیبی از علوم دارویی مرسوم مانند بیوشیمی با آگاهی از تفسیر ژن‌ها، پروتئین‌ها و پلی مورفیسیم‌های تک نوکلئوتیدی است.

### اهمیت فارماکوژنومیک

واکنش دارویی نامطلوب، گوشه‌ای از واکنش منفی شدید به داروی تجویز شده را نشان می‌دهد. با این حال، امکان رخ دادن چنین واکنش‌های منفی وجود دارد. مطالعه‌ای که سال ۱۹۹۸ در مورد بیماران بستری شده در مجله انجمن پزشکی آمریکا منتشر شده بود، نشان داد که در سال ۱۹۹۴ عوارض جانبی داروها بیش از ۲.۲ میلیون مورد خطر جدی و بیش از ۱۰۰,۰۰۰ مرگ و میر ایجاد کردند. به همین علت واکنش‌های نامطلوب دارویی (ADRs) یکی اصلی‌ترین دلایل بستری شدن و مرگ در ایالات متحده شده بود. برای مثال، دوزهای روزانه مورد نیاز برای درمان بیماران متفاوت است، برای وافارین ۲۰ برابر، داروی فشار خون پروپرانولول ۴۰ برابر و L-dopa برای پارکینسون ۶۰ برابر است. سایر داروها برای زیرمجموعه‌ای از بیماران با آسیب‌شناسی مشخص دارای کاربرد بالینی هستند که نشان می‌دهد چنین داروهایی فقط در بیماران مبتلا به اتیولوژی موثر هستند؛ به عنوان مثال داروهای ضد روانپزشکی که در ۳۰ درصد از بیماران اسکیزوفرنیک بی‌اثر هستند. اگر پزشک از مشخصات ژنتیکی بیماران آگاهی قبلی داشته باشد تا بتواند نوع پاسخ به دارو را تعیین کند، بسیاری از مرگ‌ها قابل جلوگیری است. در حال حاضر، هیچ راه ساده‌ای برای تعیین اینکه بیماران به یک دارو چگونه پاسخ (بد، خوب و یا بدون پاسخ) می‌دهند، وجود ندارد. بنابراین، شرکت‌های داروسازی برای تولید داروها محدود به استفاده از یک اندازه متناسب برای همه سیستم‌ها هستند. این سیستم، داروهایی تولید میکند که اغلب بیماران واکنش متوسط به دارو خواهند داد. اما همانطور که آمار قبلی نشان می‌دهد، یک اندازه متناسب برای همه بیماران، گاهی اوقات نتایج ویرانگری به دنبال خواهد داشت. آنچه لازم است روشی برای حل مشکل ADRs قبل از وقوع آن است. و این روش کاملاً مشخص و اسم آن فارماکوژنومیک است.



### فواید فارماکوژنومیک

فارماکوژنومیک ترکیبی از علوم دارویی مرسوم مانند بیوشیمی با آگاهی از تفسیر ژن‌ها، پروتئین‌ها و پلی مورفیسیم‌های تک نوکلئوتیدی است. فواید فارماکوژنومیک در ذیل آورده شده است:

#### • داروهای قوی تر

شرکت‌های داروسازی قادر به ساخت داروهایی براساس پروتئین‌ها، آنزیم‌ها و مولکول‌های RNA مرتبط با ژن‌ها و بیماری‌ها میشوند. همین امر باعث تسهیل کشف داروهای بیشتر میشود و به داروسازها این امکان را می‌دهد که درمانی تخصصی برای بیماری‌های خاص در نظر بگیرند. این دقت نه تنها اثرات درمانی را به حداکثر می‌رساند بلکه باعث کاهش آسیب به سلول‌های سالم می‌شود.

#### • داروهای سالم و ایمن برای اولین بار

به جای استفاده از روش استاندارد "آزمون و خطا" در تطبیق داروی مناسب برای بیمار، پزشکان قادر خواهند بود مشخصات ژنتیکی بیمار را بررسی کرده و از ابتدا بهترین داروی درمانی را برایش تجویز کنند. این روش نه تنها باعث حذف حدس و گمان در یافتن داروی مناسب می‌شود بلکه با از بین بردن عوارض جانبی باعث افزایش سرعت بهبودی و ایمنی بیمار می‌شود.

#### • روش‌های دقیق‌تر در تعیین دوز مناسب دارو

روش‌های فعلی که مبنای تعیین دوز بر اساس وزن و سن هست با تعیین دوز مبتنی بر ژنتیک شخص جایگزین می‌شود؛ اینکه بدن چه مدت برای تجزیه دارو نیاز دارد مشخص می‌شود. همین روش افزایش حداکثری ارزش درمانی و کاهش احتمال مصرف بیش از حد دارو می‌شود.

#### • غربالگری پیشرفته بیماری

دانستن کد ژنتیکی این امکان را به افراد می‌دهد تا برای جلوگیری از بروز یا کاهش شدت یک بیماری ژنتیکی، از سنین پایین به فکر بهبود سبک زندگی و محیط باشند. بنابراین، دانش پیشرفته درمورد حساسیت به بیماری خاص امکان نظارت دقیق را فراهم میکند و میتوان در مناسب‌ترین مرحله درمان را انجام داد تا بهترین نتیجه را داشته باشد.

فارماکوژنومیک در نهایت می‌تواند منجر به کاهش کلی هزینه‌های مراقبت‌های بهداشتی شود: ۱. کاهش آمار واکنش‌های جانبی دارو، ۲. کاهش آمار آزمایشات ناموفق دارویی ۳. کاهش مدت زمان لازم برای تایید دارو ۴. کاهش مدت زمانی که بیمار تحت درمان با دارو است ۵. کاهش تعداد داروهایی که بیمار برای یافتن یک روش درمانی موثر باید مصرف کند ۶. کاهش اثرات بیماری بر بدن (از طریق تشخیص زودهنگام).

### فارماکوژنومیک امروزه

سیتوکروم P450 (CYP) که از خانواده آنزیم‌های کبدی است وظیفه تجزیه بیش از ۳۰ مدل دارو را دارد. تغییرات DNA در ژن‌هایی که این آنزیم‌ها کدگذاری می‌کنند می‌تواند بر توانایی آنها در متابولیزه کردن داروهای خاص تأثیر بگذارند. اشکال غیر فعال یا با فعالیت کم آنزیم‌های CYP که قادر به تجزیه‌ی دارو نیستند موجب به تجمع دارو در بدن بیمار و اوور دوز می‌شود. امروزه محققان در آزمایش‌های بالینی برای غربالگری بیماران از تست‌های ژنتیکی برای مشاهده تغییرات در ژن‌های سیتوکروم P450 استفاده می‌کنند. علاوه بر این، بسیاری از شرکت‌های داروسازی ترکیبات شیمیایی خود را غربال می‌کنند تا ببینند چطور توسط انواع مختلف آنزیم‌های CYP تجزیه می‌شوند.

آنزیم دیگری به نام TPMT (تیوپورین متیل ترانسفراز) نقش مهمی در درمان یک لوسمی شایع در کودکان با تجزیه تیوپورین‌ها دارد. درصد کمی از سفید پوست‌ها دارای مدل‌های ژنتیکی هستند که از تولید شکل فعال این پروتئین جلوگیری میکند. در نتیجه تیوپورین‌ها به بالاترین حد خود در بیمار میرسند زیرا شکل غیرفعال TMPT قادر به تجزیه دارو نیست. امروزه پزشکان میتوانند از آزمایش ژنتیکی برای غربالگری بیماران در مورد این نقص استفاده کنند و با کنترل میزان فعالیت TMPT دوز مناسب تیوپورین را تجویز کنند.

### فارماکوژنومیک در آینده

تحولات جدیدی که در این زمینه رخ می‌دهد می‌تواند روی سه مرحله اصلی از طراحی دارو تأثیرگذار باشد: ۱. اثر متقابل دارو با محل اتصال گیرنده آن ۲. جذب و توزیع دارو ۳. از بین بردن دارو در بدن



و تحلیل شوند تا میزان درگیری آنها در واکنش دارویی مشخص شود. پیچیدگی بیشتر این روند، دانش محدود ما در مورد نقش ژن‌ها در پاسخ به هر دارو است. از آنجا که احتمالاً بسیاری از ژن‌ها بر پاسخ‌ها تأثیر می‌گذارند، به دست آوردن تصویر کلی در مورد تأثیر تغییرات ژن بسیار وقت گیر و پیچیده است.

#### • گزینه‌های محدود دارویی

تنها یک یا دو داروی تایید شده برای درمان یک بیماری خاص در دسترس است. اگر بیماری دارای تنوع ژنی باشد که نتواند از این داروها استفاده کند ممکن است هیچ گزینه دیگری برای درمان نداشته باشد.

#### • مانعی برای شرکت‌های دارویی تا چندین محصول دارویی نسازند

اکثر شرکت‌های داروسازی با رویکرد در نظر گرفتن اکثریت افراد جامعه به توسعه محصولات دارویی رسیده‌اند. از آنجایی که برای ورود یک دارو به بازار باید صدها میلیون دلار هزینه شود، آیا این شرکت‌ها حاضر می‌شوند تا داروهایی جایگزین تولید کنند که فقط به بخش کمی از جمعیت خدمت می‌کند؟

#### تأثیر روی حرفه داروسازی

در حال حاضر پزشکان بر اساس آزمون و خطا دارویی را تشخیص و تجویز می‌کنند و داروخانه‌ها هم در مورد عوارض جانبی و تداخل داروها با یکدیگر بیمار را راهنمایی می‌کنند. اما در آینده قرار است شما به جای گزارش خون گزارش ژنی انجام دهید، بنابراین پس از تشخیص، داروساز برگه نتیجه آزمایش ژنتیک را برای شما تفسیر می‌کند و توصیه می‌کند که کدام دارو مناسب ژن خاص شماست تا زودتر به بهبودی کامل برسید.

#### نتیجه گیری

فارماکوژنومیک در صنعت داروسازی ابزاری بالقوه است که میتوان از آن بیشترین استفاده را کرد و پیشرفت اساسی در تاریخ پزشکی است. از اهداف اصلی آن می‌توان به درمان فرد محور، تقویت اثربخشی و کاهش عوارض جانبی داروها، ارتباط ژنوتیپ با ژنوتیپ بالینی، شناسایی اهداف جدید داروهای جدید و پروفایل دارویی بیماران برای پیش بینی

#### • واکنش‌های بهتر

واکنش‌هایی که از مواد ژنتیکی DNA یا RNA ساخته شده، می‌تواند تمام فواید واکنش‌های موجود را بدون هیچ خطری شامل شود. این واکنش‌ها سیستم ایمنی بدن را فعال میکنند اما هیچ عفونتی ایجاد نمی‌کنند و از طرفی ارزان، پایدار با ذخیره‌سازی آسان و مهندسی شده برای حمل چندین گونه بیماری‌زا به طور همزمان هستند.

#### • پیشرفت روند کشف و تصویب دارو

شرکت‌های داروسازی با استفاده از ابزار ژنوم می‌توانند روش‌های درمانی بالقوه را آسان‌تر کشف کنند. روند تایید دارو باید هموار شود، چرا که آزمایش‌هایی برای گروه‌های خاص جمعیت ژنتیکی مشخص شده و به موفقیت‌های بیشتر می‌رسند. هزینه و خطرات آزمایش بالینی تنها با هدف قراردادن افرادی که قابلیت واکنش به دارو را دارند کاهش می‌یابد.

#### • کاهش کلی هزینه‌های مراقبت بهداشتی

کاهش در آمار واکنش‌های جانبی دارو، آمار آزمایش‌های ناموفق دارویی، مدت زمان لازم برای تایید دارو، مدت زمانی که بیمار تحت درمان با دارو است، تعداد داروهایی که بیمار برای یافتن یک روش درمانی موثر باید مصرف کند، اثرات بیماری بر بدن (از طریق تشخیص زودهنگام) و افزایش دامنه اثرات احتمالی دارویی، باعث کاهش در هزینه مراقبت‌های بهداشتی می‌شود.

#### • موانع روند فارماکوژنومیک

فارماکوژنومیک یک زمینه تحقیقاتی در حال توسعه است که هنوز در مراحل ابتدایی خود است. قبل از تحقق بسیاری از فواید فارماکوژنومیک باید برخی از موانع آن مانند موارد زیر را حل کنیم:

#### • دشواری پیدا کردن تغییرات ژنی که بر واکنش دارویی اثر می‌گذارند

پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی (SNPs) تغییرات توالی DNA هستند که با تغییر یک تک نوکلئوتید (A,T,C) و یا G) در توالی ژنوم رخ میدهد. SNPs در هر ۱۰۰ تا ۳۰۰ جفت باز در طول ژنوم ۳ میلیارد بازی انسان رخ می‌دهد. بنابراین میلیون‌ها SNPs باید شناسایی و تجزیه



می شود، آزمایشات بالینی ایمن را تضمین می کند و نارسایی ها را کاهش می دهد. بنابراین بسیاری از داروهایی که ممکن است در یک مطالعه به دلیل اثراتی که روی محیط اطراف دارد از بین برود، در آینده با استفاده از مطالعات فارماکوژنومیک حفظ می شوند.

منبع:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3299179/>

استعداد ابتلا به بیماری و واکنش به داروها اشاره کرد. در گذشته، اکثر داروها به جای هدف قرار دادن هر بیمار، برای تاثیر بر اکثریت جامعه طراحی شده بودند. فارماکوژنومیک برعکس آن روش، به تقویت تمرکز درمان کمک می کند و باعث می شود داروهایی با تاثیرگذاری زیاد و سمیت کمتر تولید شوند. به جای تکیه بر علائم ظاهری بیمار (فنوتیپ) در فارماکوژنومیک ژنوتیپ را بررسی و تحلیل می کنند. استفاده تدریجی از مطالعات فارماکوژنومیک در کشف و توسعه دارو باعث کاهش قابل توجهی در هزینه های مربوط به تولید دارو



AramisGen

OMICs Technologies

## مرکز خدمات تخصصی آرامیس ژن

### آزمایشگاه

این مجموعه شامل آزمایشگاههای تخصصی جهت ارائه خدمات:

- ژنتیکی - انکولوژی
- عفونی پیشرفته csf و sepsis
- پاتولوژی
- زنان و ناباروری
- مولکولی پیشرفته NGS و Sequencing
- و ...

### خدمات تخصصی

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

- تغذیه و ژنتیک
- روانشناسی (به ویژه استعداد یابی کودک و نوجوان)
- مشاوره 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  
تامین امکانات و ارائه خدمات اجرایی

@ Info@AramisGen.com

3 - +98(21)88985291

www.aramisgen.com

# فناوری های Omics

## مقدمه

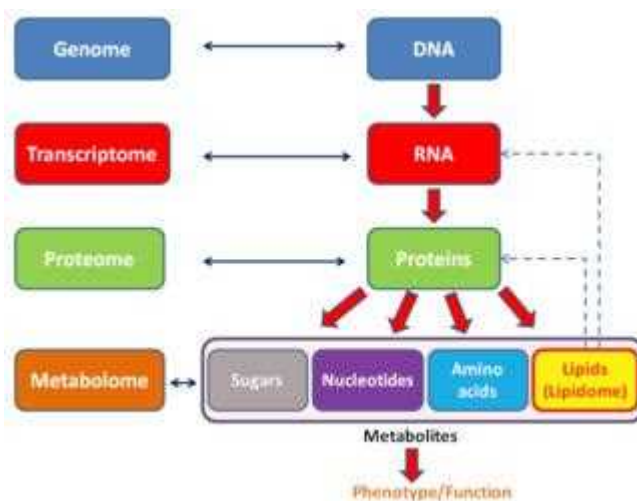
فناوری های Omics به دنبال ایجاد یک دیدگاه کلی نسبت به مولکول های تشکیل دهنده سلول، بافت یا ارگانیسم هستند. این فناوری ها در مراحل ابتدایی به دنبال ارزیابی ژن ها (ژنومیکس)، RNAها (ترنسکریپتومیکس)، پروتئین ها (پروتئومیکس) و متابولیت ها (متابولومیکس) در یک نمونه بیولوژیکی خاص به روش غیرهدفمند و غیرمغرضانه هستند. ادغام این تکنیک ها systems biology نامیده می شود. جنبه اساسی این رویکردها این است که اگر یک سیستم به صورت کامل بررسی شود می تواند بهتر درک شود. آزمایش های سیستم بیولوژی و omics با مطالعات رایج که عمدتاً فرضیه محور هستند، متفاوتند. در آزمایش های سیستم بیولوژی با استفاده از رویکردی جامع، همه داده های به دست آمده تجزیه و تحلیل می شوند. سپس فرضیه هایی که می توانند بیشتر آزمایش شوند، تعریف می شوند. این استراتژی کاربردها و پتانسیل های بسیار زیادی دارد.



## زهرا انتشاری<sup>۱</sup>

۱- کارشناس بیوتکنولوژی دانشگاه الزهرا

پژوهشگر مرکز تحقیقات پزشکی شخصی آمیتیس ژن



مطالعه فردی ژن‌های و نقش آن‌ها در وراثت تمرکز دارد؛ ژنومیک به توصیف جمعی و کمی کلیه ژن‌ها، روابط متقابل و تأثیر آن‌ها بر یک ارگانیسم می‌پردازد. ژنومیکس شناخت ما از ارگانیسم‌های زنده را از سطح ملکولی تا سلول، همه ارگانیسم و بالاخره در سطح جمعیت متحول می‌کند و درک ما را از تکامل و روابط بین گونه‌ها ارتقا می‌دهد.

در مطالعات ژنومیکس پس از انتخاب ارگانیسم، پروژه‌های ژنوم شامل سه مؤلفه‌ی توالی‌یابی DNA، مونتاژ توالی‌ها برای ارائه‌ی یک نسخه از کروموزوم اصلی و تفسیر و تجزیه آن می‌باشد.

#### کاربردهای ژنومیکس:

ژنومیکس در بسیاری از زمینه‌ها از جمله پزشکی، بیوتکنولوژی، انسان‌شناسی و ... دارای کاربرد است. از کاربردهای این حوزه می‌شود به موارد زیر اشاره کرد.

از فناوری Omics می‌توان برای درک بیشتر فرآیندهای فیزیولوژیکی طبیعی و فرآیندهای غربالگری در رابطه با بیماری‌ها استفاده کرد. غربالگری می‌تواند در تشخیص و پیش‌بینی بیماری همچنین اتیولوژی بیماری به محققان و پزشکان کمک کند.

اولین فناوری Omics ایجاد شده، توالی‌سنجی خودکار DNA است که توسط Leroy Hood و همکارانش به عنوان ابزاری برای تجزیه و تحلیل کلی بیان ژن تولید شد. در همان زمان، گروه هود همچنین توالی‌سنجی پروتئین و ساخت پروتئین به صورت مصنوعی را برای مطالعه بیان پروتئین در سطح سلولی معرفی کردند. علاوه بر این، ظهور همزمان مطالعات متابولومیک توسط Frank Baganz و گروه وی، جریان پردازش و تولید اطلاعات بیولوژیکی، از بیان ژن تا سنتز پروتئین و تغییر متابولیت‌ها را تکمیل کرد.

#### ژنومیکس (Genomics):

ژنومیکس به مطالعه مجموعه کامل DNA یک ارگانیسم، یعنی ژنوم می‌پردازد. با ظهور فناوری توالی‌یابی نسل بعدی (NGS)، دستیابی به داده‌ها در مقیاس ژنوم بسیار آسان شده است. همچنین توانایی ما در تجزیه و تحلیل و درک کامل ژنوم و کاهش شکاف موجود بین ژنوتیپ و فنوتیپ گسترش یافته است. برخلاف ژنتیک که بر

### • داروهای ژنومی:

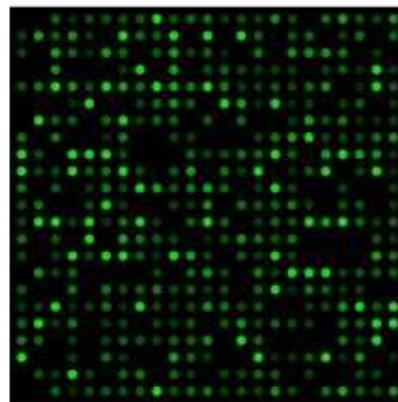
فناوری های ژنومی نسل بعد (NGS) به پزشکان و محققان اجازه می دهد میزان داده های ژنومی جمع آوری شده در جمعیت های بزرگ را به طور چشمگیری افزایش دهند. هنگامی که داده های ژنومی در تحقیقات مربوط به بیماری با روش های انفورماتیکی ترکیب شود، این امکان برای محققان به وجود می آید تا اصول ژنتیکی پاسخ به دارو و بیماری را بهتر بشناسند.

### • زیست شناسی مصنوعی و مهندسی زیستی:

افزایش دانش ژنومی کاربردهای بلقوهی زیست شناسی مصنوعی را شکوفا کرده است. در سال ۲۰۱۰ محققان مؤسسه J. Craig Venter یک گونهی مصنوعی از باکتری برگرفته از ژنوم مایکوپلازما دستگاه تناسلی را ایجاد کردند.

### ترنسکرپتومیکس (Transcriptomics):

#### Microarray chip



بررسی کل RNAی است که توسط یک سلول یا بافت بیان شده است این مجموعه شامل mRNA, rRNA, tRNA, noncoding RNA و... می باشد. این بررسی تصویری از متابولیسم سلولی را نشان می دهد. دوره ترنسکرپتوم از زمانی آغاز شد که Schena و همکارانش فناوری microarray را با استفاده از ترکیب کنندهی ink-jet DNA توسعه داده و مجموعه ای از پیش تعیین شده از mRNA سلولی را در مقیاس بزرگ تجزیه و تحلیل کردند. با معرفی فناوری توالی یابی نسل بعد (NGS)، با دسترسی به

تجزیه و تحلیل RNA با استفاده از توالی cDNA، ترنسکرپتوم به میزان چشمگیری متحول شد. این فناوری چندین چالش ناشی از فناوری های microarray را برطرف کرد. همچنین شناخت بیشتری در مورد جنبه های کیفی و کمی رونویسی از جمله مکان شروع رونویسی، رونوشت های معنی دار و بی معنی، پیرایش متناوب و... ایجاد کرد. ترنسکرپتومیکس می تواند اطلاعات مفصلی در مورد بخش غیرکدکنندهی RNA ارائه دهد. توالی یابی RNA ما را قادر به درک مکانیسم های نظارتی پیچیده مانند اپی ژنتیک، کرده است. از اوایل قرن بیست و یکم، در میان مکانیسم های مختلف اپی ژنتیکی، microRNA (miRNA) بیشترین شهرت را پیدا کرده است. این شهرت به خاطر نقش مهم miRNA در جلوگیری از ترجمه mRNA و تنظیم پس از رونویسی می باشد. همچنین از طریق ریزآرایه های طراحی شده توسط RNAseq یا miRNA، میرنوم (کل mRNA بیان شده توسط یک سلول در یک زمان معین) نیز قابل تجزیه و تحلیل است.

### پروتئومیکس (Proteomics):

اصطلاح پروتئوم به عنوان کیفیت و کیمیت کلیه پروتئین های موجود در یک سلول، ارگان یا ارگانیسم در یک زمان خاص تعریف شده است؛ میتوان Wasinger و همکارانش را ابداع کنندهی آن دانست. تجزیه و تحلیل پروتئومی پروتئین های یک سلول یا بافت در زمانی معین، کشف بیومارکرهای جدید را تسهیل کرده و امکان شناسایی تغییرات پس از ترجمه و مطالعه تعامل پروتئین ها با یکدیگر را فراهم کرده است.

سنگ بنای پروتئومیکس مدرن طیف سنجی جرمی (MS) است، تکنیکی که در آن کلیه ترکیبات شیمیایی موجود در یک نمونه یونیزه می شوند و مولکول های باردار شدهی حاصل از آن (یون ها) با توجه به نسبت های بار به جرم آن ها (M / Z) مورد تجزیه و تحلیل قرار می گیرند. قبل از تجزیه و تحلیل به وسیلهی MS، برای جداسازی مخلوط پیچیدهی پروتئین ها، از الکتروفورز بر روی ژل پلی آکریل آمید یک یا دو بعدی (1D-PAGE)، تجزیه و تحلیل، از انواع مختلف کروماتوگرافی مایع (LC)

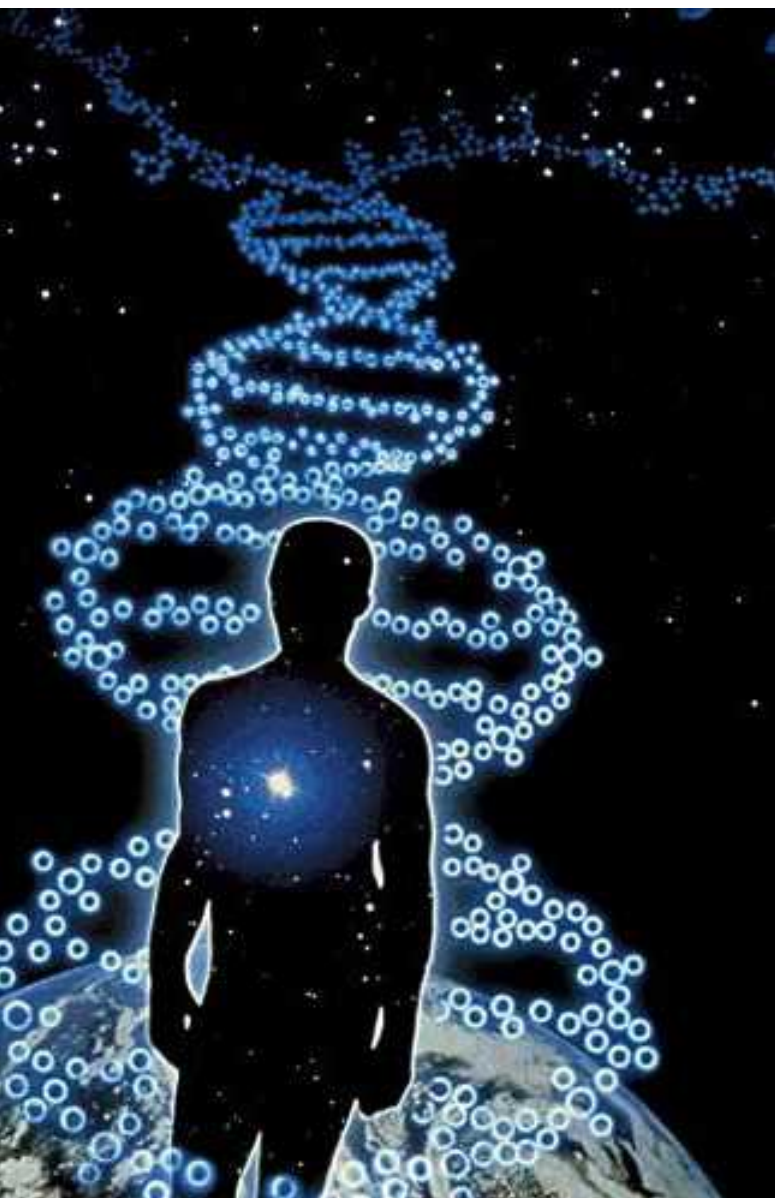
## منابع:

- 1- Horgan, R. P., & Kenny, L. C. (2011). "Omic" technologies: genomics, transcriptomics, proteomics and metabolomics. *The Obstetrician & Gynaecologist*, 13 (3) , 189-195
- 2- Vailati-Riboni, M., Palombo, V., & Loo, J. J. (2017). What are omics sciences? In *Periparturient Diseases of Dairy Cows: A Systems Biology Approach* (pp. 1-7). Springer International Publishing.
- 3- <https://en.wikipedia.org>

HPLC) در تکمیل یا جایگزین تکنیک‌های جداسازی مبتنی بر ژل، استفاده می‌شود. شناسایی پروتئین‌ها در مقایسه با داده‌های بانک اطلاعاتی از پروتئین‌های "هضم شده در سیلیکو" انجام می‌شود، بدین معنی که داده‌های خام به طور مستقیم با داده‌های تولید شده نظری موجود در پایگاه داده‌های پروتئین مقایسه می‌شوند. تعیین پروتئین شناسایی شده با چندین روش مبتنی بر MS از جمله شیمیایی، متابولیک، برچسب زدن آنزیمی و ... امکان‌پذیر است. پیشرفت‌های پروتئومیکس باعث تعیین کمیت مطلق پروتئین‌ها از طریق AQUA (کمیت مطلق پروتئین‌ها)، QConCat (پروتئین‌های مصنوعی متشکل از پپتیدهای شناسایی شده) و PSAQ (استاندارد پروتئین برای تعیین کمیت مطلق) می‌شود.

## متابولومیکس (Metabolomics) :

متابولوم شامل پروفایل کلی متابولیت‌ها در یک نمونه بیولوژیکی است. تجزیه و تحلیل متابولیکس ممکن است بر روی انواع مایعات بیولوژیکی و انواع بافت انجام شود. همچنین ممکن است برای تجزیه و تحلیل از فناوری‌های مختلف استفاده شود. متابولومیکس معمولاً از آنالیز وضوح بالا به همراه ابزارهای آماری مانند آنالیز مولفه اصلی (PCA) و مربعات حداقل جزئی (PLS) برای به دست آوردن تصویری یکپارچه از متابولوم استفاده می‌کند. به عنوان یکی از رایج‌ترین تکنیک‌های تحلیلی طیف سنجی، رزونانس مغناطیسی هسته‌ای (NMR) می‌تواند به طور منحصر به فرد طیف گسترده‌ای از ترکیبات آلی را در دامنه میکرو مولر شناسایی کند و اطلاعات بی‌طرفانه‌ای در مورد پروفایل متابولیت ارائه دهد. طیف گسترده‌ای از مولکول‌های قابل تشخیص با این روش شامل پپتیدها، اسیدهای آمینه، اسیدهای نوکلئیک، کربوهیدرات‌ها، اسیدهای آلی، ویتامین‌ها، پلی فنول‌ها، آلکالوئیدها و گونه‌های معدنی هستند. کاربرد MS در حال افزایش توجه‌ها به متابولیک با توان بالا است که اغلب با تکنیک‌های دیگری مانند کروماتوگرافی (GE-MS, LC-MS, UPLS-MS) یا تکنیک‌های الکتروفورز (CE-MS) همراه است. به دلیل حساسیت بالا و طیف گسترده‌ای از متابولیت‌های، MS در بسیاری از مطالعات متابولیک به روش انتخابی تبدیل شده است.



# استراتژی‌هایی در مورد ادغام پزشکی شخصی در اقدامات بهداشتی

## چکیده:

هدف: تحقیقات و نوآوری در پزشکی شخصی رو به افزایش است، با این حال، پذیرش آن در طب بالینی نسبتاً کند است. در این مقاله چالش‌های رایج در مورد پذیرش بالینی پزشکی شخصی را شناسایی و راهکارهایی برای مقابله با این چالش‌ها ارائه شده است. روش: تیم این مطالعه فهرستی از چالش‌های رایج را از طریق مجموعه‌ای از مباحث گروهی، نظرسنجی‌ها و مصاحبه‌ها تهیه کرد و یک کنفرانس ملی برای بحث در مورد راه حل‌های غلبه بر این چالش‌ها تشکیل داد. نتایج: در این مطالعه چالش‌ها را در پنج حوزه طبقه‌بندی شده است: آموزش و آگاهی، توانمندسازی بیمار، بازشناسی ارزش، مدیریت زیرساخت، اطلاعات و اطمینان از دسترسی به مراقبت. سپس استراتژی‌هایی را برای پرداختن به این چالش‌ها تهیه شده است. نتیجه‌گیری: برای انتقال خدمات بهداشتی و درمانی به پزشکی شخصی ضروری است تا ذینفعان استراتژی‌ها را به طور پیوسته اجرا کنند.

## مقدمه

پزشکی شخصی زمینه‌ای در حال تحول است که در آن پزشکان از تست‌های تشخیصی برای شناسایی مارکرهای بیولوژیکی ویژه که اغلب ژنتیکی هستند، استفاده می‌کنند. این امر کمک می‌کند تا تعیین شود که کدام روش‌ها و درمان‌های پزشکی برای هر بیمار بهتر خواهد بود. با ترکیب این اطلاعات با سوابق و شرایط پزشکی یک فرد، پزشکی شخصی به پزشکان و بیماران اجازه می‌دهد تا برنامه‌های درمانی و پیشگیری هدفمند را تهیه کنند. در حالی که



نفیسه پورحسن<sup>۱</sup>

۱- کارشناس ارشد دانشگاه آزاد اسلامی تهران، پژوهشگر مرکز تحقیقات پزشکی شخصی آمیتیس ژن

### پیشینه تحقیق

از زمان اتمام پروژه ژنوم انسان در آوریل ۲۰۰۳ بر ژنومیکس در پزشکی تمرکز زیادی شده است که به یکپارچه‌سازی اطلاعات ژنوم در مراقبت‌های بهداشتی کمک می‌کند. در سال ۲۰۰۵، CDC ایالات متحده برنامه کاربردی ارزیابی ژنوم را برای ارزیابی آزمایش‌های ژنتیکی و سایر کاربردهای فناوری ژنومی در گذار از تحقیق به سمت اقدام درمانی اجرا کرد. موسسه‌ی تحقیقاتی ژنوم انسان، موانع ادغام ژنومیکس در پزشکی را برطرف کرده و راه‌حل‌های بالقوه ارائه داده است و شبکه الکترونیکی سوابق پزشکی و ژنومیکس به جذب اطلاعات ژنتیکی در سیستم‌های ثبت الکترونیکی سلامت برای کشف ژنومی و تحقیقات کاربرد پزشکی ژنومی پرداخته است. منابع بالینی ژنوم در حال حاضر، در حال توسعه منابع بهم پیوسته برای درک بهتر تغییرات ژنومی و استفاده از آن در مراقبت‌های بالینی هستند. در آکادمی ملی علوم، مهندسی و پزشکی، کنفرانس پزشکی درباره تفسیر تحقیقات مبتنی بر ژنوم برای سلامتی برگزار شد، و گزارش‌های کارگاهی با عنوان "ادغام اطلاعات ژنتیکی در مقیاس بزرگ در طب بالینی" و "سیستم‌های مراقبت سلامت با یادگیری ژنوم، جمع آوری و استفاده از اطلاعات ژنوم برای بهبود مراقبت و تحقیقات در مورد بیماران" را اعلام کرد. در حالی که این گزارش بیشتر روی مراکز بهداشتی و درمانی ایالات متحده متمرکز است، پذیرش بالینی پزشکی شخصی در سطح جهان پیشرفت کرده است. به عنوان مثال، پزشکی شخصی ۲۰۲۰ و تحقیقات استراتژیک و نوآورانه، شامل ایجاد فهرست موانع برای اجرای پزشکی شخصی و فارماکوژنومیک در اروپا انجام شده است. اخیراً، کنسرسیوم بین المللی پیاده‌سازی فارماکوژنومیک بالینی و پایگاه دانش فارماکوژنومیک، شبکه تحقیقات فارماکوژنومیک را برای کمک به توسعه دستورالعمل‌های کلینیکی فارماکوژنومیک ایجاد کردند.

در حالی که این برنامه‌ها چگونگی ادغام اطلاعات ژنوم را در مراقبت‌های بهداشتی تسهیل کرده است، بررسی‌های اخیر نشان می‌دهد که اکثر سازمان‌های بهداشتی و درمانی آمادگی لازم برای اجرای پزشکی شخصی را ندارند و برخی از سیستم‌های بیمارستانی ممکن است برنامه‌های اجرا را به حالت تعلیق در بیاورند. در حرکت به سمت یک الگوی مراقبت شخصی غالباً موانعی مانند شکاف دانایی،

بسیاری از اصطلاحات جایگزین برای پزشکی شخصی، از جمله پزشکی دقیق، فرد محور و طبقه بندی شده وجود دارد، این گزارش بین این اصطلاحات یا تطبیق دادن تعاریف مختلف هر یک از آنها تفاوتی قائل نیست. در عوض، اصطلاح پزشکی شخصی در طول این گزارش برای توصیف این مفهوم همانطور که در بالا تعریف شده است، استفاده می‌شود.

تحقیقات و نوآوری در پزشکی شخصی بسیار زیاد است، به طوری که تعدادی از نشریات علمی و مستندات، بر آزمایش ژنتیکی، مدیریت اطلاعات بهداشتی، کشف نشانگرهای زیستی و روش‌های درمانی هدفمند تاکید می‌کنند. عرصه تشخیص مولکولی به سرعت در حال رشد است. اخیراً یک مطالعه که توسط NextGxDx انجام شده است، نشان می‌دهد که در سال ۲۰۱۵ حدود ۴۰۰۰ آزمایش تشخیصی جدید معرفی شده‌اند. همین موضوع را می‌توان در عرصه درمان مولکولی نیز بیان کرد. در حقیقت، ۲۸٪ از کل داروهای تایید شده توسط FDA ایالات متحده در سال ۲۰۱۵، مربوط به پزشکی شخصی بودند و یک مطالعه جدید که توسط ائتلاف پزشکی شخصی (PMC) حمایت شده و توسط دانشگاه تافتز انجام شده نشان می‌دهد که ۴۲٪ از کل داروها و ۷۳٪ از داروهای سرطان در حال توسعه، داروهای شخصی شده بالقوه هستند.

با این حال، با وجود افزایش مداوم تعداد تشخیص‌های مولکولی بالینی مفید و روش‌های درمانی هدفمند، سیستم بهداشت و درمان در مورد ادغام پزشکی شخصی در طب بالینی کند عمل کرده است. در واقع شواهد نشان می‌دهد که در اکثر موارد، پزشکی شخصی حتی در مرحله‌ی مراقبت نیز مطرح نمی‌باشد. اخیراً یک برآورد کلی نشان داده است که از هر ده مصرف کننده تنها چهار نفر، از پزشکی شخصی آگاهی دارند و تنها ۱۱٪ از بیماران بیان کردند که پزشکشان گزینه‌های درمانی پزشکی شخصی را برای آنها توضیح داده یا توصیه کرده است. در پس این تاخیر در پذیرش بالینی، چالش‌های جدیدی وجود دارد که سیستم‌های ارائه خدمات درمانی با آن روبرو می‌شوند. به عنوان مثال میتوان به انطباق با الزامات جدید، شیوه‌ها و استانداردهای مرتبط با پزشکی شخصی اشاره کرد.

گروه مختلف از ذینفعان شامل تامین کنندگان (۱۷ نفر)، صنایع (۲۳ نفر) و بیماران (۱۴ نفر) تشکیل شد. اعضای این گروهها بصورت داوطلبانه شرکت کردند و هیچگونه حقوق و مزایا یا انتساب فردی یا سازمانی برای آنها در نظر گرفته نشده است. هر گروه به یک سری سؤالات در مورد راهکارهای رفع چالشهای رایج پاسخ دادند. PMC از بین این پاسخها، فهرستی از استراتژیها را برای مقابله با هر چالش تهیه کرد. سپس یک نشست ملی با عنوان "ادغام پزشکی شخصی در مراقبتهای بهداشتی" در ۱۴ اکتبر ۲۰۱۵ تشکیل داد تا در مورد فهرست راه حلها به بحث و گفتگو بپردازند. اجلاس راه حلها تا حدودی توسط شرکای سازمانی و غیرانتفاعی سازمان حمایت می شد:

Alliance for Aging Research, AstraZeneca, CareDx, Foley Lardner LLP, Foundation Medicine, Johnson & Johnson, the National National Pharma, Novartis, Pfizer and Vertex.

### نتایج

اعضای HWG گزارش دادند که سیستمهای ارائه دهنده خدمات بهداشتی و درمانی با چالشهای جدیدی روبرو هستند زیرا آنها با نیازها و روشهای جدید پزشکی شخصی همراه هستند. این گروه پنج حوزه کلی از چالشها را شناسایی کردند:

- آموزش و آگاهی
- توانمندسازی بیمار
- بازشناسی هزینهها
- زیرساختها و مدیریت اطلاعات
- اطمینان از دسترسی به مراقبت

این گروه پنج اصل را برای ادغام پزشکی شخصی در مراقبتهای بهداشتی که با هر یک از این حوزهها ارتباط دارد، تدوین کرده است (کادر ۱). اقدامات متعدد قبلی برای درک بهتر و اولویت بندی چالشهای ادغام پزشکی شخصی در مراقبتهای بهداشتی، مقولات مشابهی را

موانع عملکرد کل سیستم و مقاومت در برابر تغییرات فرهنگی وجود دارد. اغلب، برنامههای پزشکی شخصی مستقل هستند و از این رو از تجربیات سایر سازمانهای ارائه دهنده مراقبتهای بهداشتی سود نمی برند.

PMC کارگروه بهداشت و درمان (HWG) چالشهای متداول در تهیه برنامههای پزشکی شخصی و امیدوار کنندهترین راهکارها برای پرداختن به آنها را شناسایی کرده است. در این مقاله به تشریح این ابتکار عمل میپردازیم که زمینههای را برای سازمانهای ارائه دهنده مراقبتهای درمانی در مورد ادغام پزشکی شخصی در طب بالینی فراهم آورده است، اصول اساسی را برجسته کرده، چالشهای ادغام را مشخص نموده، راهکارهای مربوطه را برای رفع چالشها تهیه کرده و نقشه راه را برای کمک به تحول فرهنگی در پزشکی، ارائه داده است.

### روشها

#### • کارگروه بهداشت و درمان PMC

PMG HWG از نمایندگان ۴۹ سازمان درگیر در ارائه مراقبتهای بهداشتی تشکیل شده است که شامل ۱۹ مرکز بهداشت علمی، ۱۲ سیستم بهداشت و درمان اجتماعی، ۱۶ سازمان پشتیبانی خدمات درمانی و دو گروه پزشک است.

PMC در مورد نگرانیها و چالشهای مربوط به توسعه و اجرای استراتژیهای پزشکی شخصی در طب بالینی برآوردی انجام داد. در این بررسی، این گروه مجموعهای از اصول و فهرستی از چالشهای مهم و رایج را که سازمانهای ارائه دهنده خدمات بهداشتی با آن روبرو هستند، ارائه کرد. سپس PMC مصاحبههای نیمه ساختار یافته با مدیران ارشد برای ارائه جزئیات و تفکیک بارزترین چالشهای پیش روی انواع تامین کنندگان خدمات بهداشتی انجام داد. این گروه از طریق یکسری کنفرانسهای از راه دور، اصول و فهرست چالشها را بررسی و بازنگری کردند. سرانجام، PMC از رویکرد چارچوب تحقیق کیفی برای تحلیلهای موضوعی استفاده کرد.

#### • راه حلها

PMC یک سری جلسات گروهی متمرکز را در مورد راه حلهای احتمالی برای رفع چالشهای رایج شناسایی شده، ترتیب داد. این جلسات از سه

و نوآورانه از رویه‌های سنتی به پزشکی شخصی قرار داد. کادر ۳ فهرست استراتژی‌هایی را نشان می‌دهد که سازمان‌ها بطور کامل یا نسبی، برای غلبه بر چالش‌های ادغام اجرا کرده‌اند. سازمان‌ها معتقدند که این استراتژی‌ها می‌تواند در سطح ملی گسترش یابد. راه حل‌ها در دسته‌هایی مطابق با پنج حوزه کلی مورد نیاز ذکر شده است با این حال، توصیف‌های خیلی اختصاصی از چالش‌ها برای کمک به تعیین راه حل‌های ویژه لازم بود. این استراتژی‌ها به معنای این نیست که سازمان‌های ارائه دهنده خدمات درمانی باید در اجرا به تنهایی عمل کنند. در مقابل، بسیاری از استراتژی‌ها شامل تشکیل مدارک، ایجاد منابع و یا شرکت در فعالیت‌های سیاسی با مشارکت گروه‌های ذینفع مختلف است. نیاز به این راه حل‌های مشارکتی، کاستی‌های شناخته شده الگوی طبابت فعلی را نشان می‌دهد که در آن مؤسسات جداگانه اولویت‌ها را به طور مستقل پیش می‌برند. بدین ترتیب، این استراتژی‌ها نیاز به یک الگوی جدید را تأکید می‌کنند.

شناسایی کرده‌اند. به عنوان مثال، در اروپا و کانادا موانع پذیرش بالینی برنامه پزشکی شخصی در سال ۲۰۲۰، در زمینه مشارکت با ذینفعان، استاندارد سازی، زیرساخت‌های قابل تعامل؛ نظام بهداشت و درمان؛ داده‌ها و تحقیقات؛ منابع مالی؛ و سیاست گذاری معرفی شده است.

وجود برخی موانع به ویژه در بین سازمان‌های ارائه دهنده خدمات بهداشتی بسیار رایج است. HWG مهمترین این موارد را شناسایی و آنها را به پنج دسته تقسیم کرد که مربوط به پنج حوزه نیاز شناسایی شده بودند (کادر شماره ۲). خاطرنشان می‌شود چشم انداز، دامنه و بزرگی چالش‌های مربوط به ادغام، گاهی بین انواع مختلف سازمان‌های ارائه دهنده خدمات درمانی مانند مراکز بهداشتی دانشگاهی و بیمارستان‌های عمومی تفاوت دارد. بنابراین، HWG چالش‌های فردی را در اولویت قرار نداده بلکه تأکید کرد که همه چالش‌های رایج، موانع قابل توجهی در ادغام پزشکی شخصی در طب بالینی هستند و اولویت اصلی را تشخیص نیاز به تغییر اساسی

### کادر ۱. اصول ادغام پزشکی شخصی در مراقبت‌های بهداشتی

- پزشکی شخصی یک تغییر اساسی در شیوه پزشکی است که تجربه و ارائه شده است. این شیوه پیشگیری، تشخیص و اقدامات درمانی را از طریق روشهای درمانی اختصاصی متناسب با هر بیمار نشان می‌دهد. به منظور ادغام پزشکی شخصی در اقدامات بهداشتی، باید اصول زیر در نظر گرفته شود:
  - تامین‌کنندگان خدمات بهداشتی، دریافت کنندگان، کارفرمایان و سیاست گذاران و همچنین بیماران و خانواده‌ی آنها باید درک بهتری از مفاهیم و فن آوری‌های پزشکی شخصی داشته باشند.
  - خط مشی‌ها و اقدامات مربوط به درگیری بیمار، حریم خصوصی، محافظت از داده‌ها و سایر مسائل اخلاقی، حقوقی و اجتماعی در استفاده از اطلاعات مولکولی فرد باید رعایت شود و رضایت لازم را از بیمار کسب کرد.
  - در جمع آوری و انتشار مدارک مورد نیاز به عنوان ابزار بالینی پزشکی شخصی باید بهترین روش‌ها را اتخاذ کرد و از بازشناسی ارزش آن در مراقبت اطمینان حاصل نمود.
  - زیرساخت‌های ارائه دهنده خدمات بهداشتی موثر و سیستم‌های مدیریت داده باید توسعه یافته و به کار گرفته شود تا اطلاعات پزشکی و شخصی بیماران، جامع، مفید و کاربر پسند باشد و بتواند برای تصمیم‌گیری‌های بالینی استفاده شود.
  - بهترین روش‌های ارائه خدمات درمانی، فرآیندها و عملکردهای برنامه‌ای که دسترسی به پزشکی شخصی را تضمین می‌کند باید ایجاد و اجرا شود.

## کادر ۲. چالش های متداول در ادغام پزشکی شخصی در مراقبت های بهداشتی.

### آگاهی و آموزش

- اصطلاحات گوناگونی برای پزشکی شخصی وجود دارد که منجر به سردرگمی می شود.
- آگاهی مصرف کننده ضعیف است و تقاضا برای محصولات و خدمات نسبتاً کم است:
- علم پیچیده و غالباً در ارتباط با گزینه های مختلف درمان شخصی است.
- مصرف کنندگان مختلف نیازهای اطلاعاتی و سطح سواد بهداشتی متفاوتی دارند.
- آگاهی و دانش در جامعه ارائه دهنده خدمات بهداشتی کافی نیست:
- منابع دانش کمیاب هستند، بندرت مورد استفاده قرار می گیرند و مرتباً به روز نمی شوند.
- تلاش های آموزشی خارج از اونکولوژی غیر معمول است.
- اطلاعات در مورد شیوه های پزشکی شخصی، سیاست ها و حمایت از جامعه به آسانی در دسترس نیست یا مورد استفاده قرار نمی گیرد.
- آموزش نیروی کار برای فن آوری ها و تکنیک های جدید کافی نیست.
- برنامه های درسی دانشکده پزشکی در مورد ادغام ژنتیک / ژنوم اغلب قدیمی است.

### توانمندسازی بیمار

- سیاست های رضایت بیمار برای استفاده از اطلاعات مولکولی اغلب گیج کننده یا نامناسب است.
- اطلاعات مولکولی غالباً ایمن نیستند و ممکن است در معرض هک شدن قرار بگیرند.
- سیاست های به اشتراک گذاری داده ها اهمیت حفظ حریم خصوصی را در نظر نمی گیرند.
- تامین کنندگان به اندازه کافی بیماران را در تصمیم گیری های مربوط به مراقبت های بهداشتی خود مشارکت نمی دهند.
- ترجیحات بیمار در استراتژی های درمانی و پیشگیری همیشه در نظر گرفته نمی شود.
- در مورد بیماران و خانواده آنها غالباً از نظر ژنومیکس مشاوره ی مناسبی صورت نمی گیرد.
- اختلافات نژادی، قومی، اقتصادی و منطقه ای به طور مناسب برطرف نمی شوند.

### بازشناسی هزینه ها

- مشخص نیست که دریافت کنندگان به چه مدارکی برای تسهیل پوشش نیاز دارند.
- نرخ پرداخت برای تشخیص، اغلب براساس ارزش مراقبت آنها نیست.
- داده های بالینی و اقتصادی تعیین کننده ارزش، هنوز هم در حال ظهور هستند.
- مشخص نیست که چه مدارکی برای متقاعد کردن پزشکان برای دریافت فناوری ها و خدمات بالینی جدید ضروری است:
- همه انواع مولکولی از نظر بالینی قابل بررسی نیستند
- به روز رسانی دستورالعمل ها خیلی آهسته است
- سازمان های بهداشت و درمان ارزش ادغام پزشکی شخصی را در سازمان تشخیص نمی دهند:
- بازده سرمایه گذاری در کل سازمان هنوز مشخص نیست
- ارزش برنامه ای که ممکن است بازگشت فوری سرمایه گذاری نداشته باشد به خوبی درک نشده است
- مراقبت های پیشگیرانه معمولاً در عمل نادیده گرفته می شوند
- انگیزه های کمی برای به اشتراک گذاری داده های بالینی از جمله تنوع فردی و داده های مربوط به پیامدها وجود دارد، که می تواند بدرک هزینه ها را تقویت کند.

## کادر ۲. چالش‌های متداول در ادغام پزشکی شخصی در مراقبت‌های بهداشتی.

### زیرساخت‌ها و مدیریت اطلاعات

- برنامه‌های پزشکی شخصی فاقد فرایند تصمیم‌گیری واضح هستند.
- سیاست‌ها و فرایندها در سراسر نهاد مراقبت‌های بهداشتی هماهنگ نیستند:
- ارتباطات در سرتاسر بخش مراقبت‌های بهداشتی ناکارآمد است یا به راحتی از بین می‌رود.
- اطلاعات مولکولی معمولاً در ابزارهای پشتیبانی بالینی به طور معناداری وارد نمی‌شوند.
- تحقیقات به خوبی با طب بالینی هماهنگ نیست.
- سیاست‌هایی برای ارزیابی بهتر بازده برنامه‌ها و انجام اصلاحات وجود ندارد.
- آزمایشگاه‌ها اغلب در یک سیلو فعالیت می‌کنند.
- مشخص نیست در مقابل ارسال به آزمایشگاه‌های خارجی، چه آزمایشات تشخیصی می‌تواند یا باید در داخل انجام شود.
- هنگام تصمیم‌گیری در مورد انجام آزمایش‌های تشخیصی، عوامل منبع اغلب مورد توجه قرار نمی‌گیرند:
- با توجه به نیازهای جدید تشخیصی و درمانی، پیش بینی مقدار خدمات ممکن است نادرست باشد.
- سیستم‌های فناوری اطلاعات قادر به مدیریت مؤثر مقدار زیادی از اطلاعات مولکولی فرد نیستند.
- جمع‌آوری، ذخیره‌سازی و تجزیه و تحلیل اطلاعات مولکولی بسیار زمان بر است اما بسیاری از پزشکان عقیده دارند که انجام آن ارزشمند است.
- اطلاعات سوابق پزشکی الکترونیکی مبتنی بر استانداردها نبوده و معمولاً قابل استفاده نیستند.
- داده‌های مولکولی فردی برای مراقبت‌های بالینی، به طور مؤثر در مدارک ثبت نمی‌شوند.
- منابع زیستی غالباً به طور مؤثر در سیستم‌های اطلاعاتی نگهداری و یا ادغام نمی‌شوند.

### اطمینان از دسترسی به مراقبت

- بسیاری از آزمایشات یا خدمات تشخیصی با هزینه بالا تحت پوشش شرکت‌های بیمه درمانی نیستند
- پرداخت سنتی برای خدمات، انگیزه زیادی را برای سفارش خدمات بر اساس مقدار و نه قیمت ارائه می‌دهد
- سوابق پزشکی الکترونیکی اطلاعات ژنتیکی را در بر نمی‌گیرند
- برخی پزشکان تمایلی به اتخاذ روشهای پزشکی شخصی ندارند:
- این تصور وجود دارد که تکنیک‌های پزشکی شخصی زمانبر و بدون دستمزد کافی هستند
- این تصور وجود دارد که مشارکت متخصصان / مشاوران ژنتیک در مراقبت از بیمار بسیار دشوار است
- دستورالعمل‌های کلینیکی مفاهیم فعلی در پزشکی شخصی را منعکس نمی‌کند
- بیشتر ابزارهای پشتیبانی تصمیم‌گیری بالینی برای ورود اطلاعات مختص بیمار که در تصمیم‌گیری برای درمان مهم است، مجهز نیستند
- گروه‌های پزشکی، سازمان‌های بهداشت و درمان عمومی و سایر ذینفعان خارجی معمولاً با برنامه‌ها و دستورالعمل‌های پزشکی شخصی هماهنگ نیستند
- مدل‌های تجاری پایدار هنوز ساخته نشده‌اند
- محصولات و خدمات بخصوص در مناطق روستایی همیشه در دسترس نیستند و بسیاری از بیماران تمایلی ندارند یا قادر به رفتن به مراکز درمانی دیگر نیستند.
- متخصصان ژنتیک، مشاوران ژنتیک، آسیب‌شناسان مولکولی همیشه به خصوص در مناطق روستایی در دسترس نیستند.

**بحث**

جامعه کاملاً واضح است اما دادن آگاهی و دانش آسان نخواهد بود. برنامه‌های آموزشی و یادگیری حضوری از طریق متخصصان ژنتیک می‌تواند در دسترس قرار گیرد که به اطمینان از به روز بودن دانش ارائه دهنده در مورد پزشکی شخصی کمک می‌کند. برنامه‌های درسی کنونی دانشکده پزشکی و داروسازی نیز باید به روز باشند تا مفاهیم پزشکی متداول را منعکس کند. در حالی که رسیدن به سطح کافی آگاهی و آموزش در بین کلیه ذی‌نفعان زمان بر است، استراتژی‌هایی برای رفع این چالش‌ها بصورت ساده و آماده اجرا وجود دارند.

**توانمندسازی بیمار**

همانطور که پیش رو می‌رویم، بیماران باید هم از نظر گزینه‌هایی که برای پیشگیری یا درمان بیماری وجود دارد و هم در مورد حفاظت از اطلاعات مولکولی آنها و عدم استفاده از این اطلاعات در مواردی که باعث نگرانی آنها شده و احتمالاً پیامدهای طولانی مدت مانند تبعیض، از دست دادن شغل یا از بین رفتن پوشش بیمه درمانی برای آنها داشته است، آگاهی یابند. بیماران می‌توانند در تصمیم‌گیری در مورد چگونگی استفاده از داده‌های خود دخیل باشند، به ویژه در محیطی که درمان توسط تعدادی از پزشکان متخصص (به عنوان مثال اونکولوژیست، متخصص قلب و عروق و روماتولوژیست) انجام می‌شود.

در این حوزه نیز راه پیش رو مشخص است. بسیاری از سازمان‌های بهداشتی و پژوهشی در بخش‌های دولتی و خصوصی در حال بررسی مجدد سیاست‌های جاری در رابطه با حفظ حریم خصوصی بیمار و رضایت استفاده از اطلاعات مولکولی آنها هستند. نمونه‌ای از این اقدامات، گسترش به روز رسانی پیشنهادات و سیاست‌ها در مورد رضایت آگاهانه بیمار برای مشارکت در تحقیقات بالینی است. برخی از تامین‌کنندگان در حال تدوین سیاست‌های خدمات مشاوره ژنتیکی هستند تا به بیماران این اطمینان را بدهند که آن‌ها می‌توانند از اطلاعات مولکولی خود آگاهی یابند و در مورد در اختیار قرار دادن این اطلاعات به دیگران تصمیم‌گیری کنند. علاوه بر این، برنامه‌هایی در حال تهیه یا آماده اجرا هستند که مشارکت‌های لازم را بین تأمین‌کنندگان صنعت، تامین‌کنندگان، و بیماران و خانواده‌های آنها برقرار می‌کنند تا اطمینان حاصل شود که اطلاعات

تحول در زمینه ارائه مراقبت‌های بهداشتی در پزشکی شخصی نیاز به دانش جدید، تأکید بیشتر بر نظرات بیمار، تشخیص ارزش مسیرهای مولکولی در مراقبت، ایجاد زیرساخت‌های جدید و فرآیندهای مدیریت اطلاعات و تغییر شکل ارائه مراقبت‌های بهداشتی برای اطمینان از دسترسی به فن‌آوری‌های پزشکی شخصی دارد. غلبه بر چالش‌ها در این زمینه‌ها، احتمالاً به اجرای استراتژی‌های کوتاه مدت نیاز دارد تا بتوانند راه‌حل‌های روشن و نیز استراتژی‌های بلند مدتی ارائه دهند که بتواند تغییرات سیستمی و فرهنگی را به دنبال داشته باشد. با این حال، با درک روشنی از مجموعه چالش‌ها و بهترین استراتژی‌ها برای غلبه بر آنها می‌توان نقشه راهی برای سیستم‌های بهداشت و درمان جهت پیشبرد الگوی پزشکی شخصی ایجاد کرد.

**آموزش و آگاهی:**

شاید بزرگترین چالش برای ادغام پزشکی شخصی در مراقبت‌های بهداشتی، عدم آموزش و آگاهی بیماران و بطور کلی جامعه‌ای که برای آن خدمات درمانی ارائه می‌شود، باشد. با این وجود، مسیر پیش رو در این زمینه روشن و مستقیم است. منابع آموزشی رایگان در دسترس است که توضیحات علمی لازم در مورد اصول پزشکی شخصی و همچنین جزئیات فنی و تخصصی را توسط تعدادی از سازمان‌ها ارائه می‌دهد. براساس نیازهای مختلف ذینفعان این اطلاعات بصورت آنلاین می‌توانند در قالب‌های مختلف ارائه شوند. با این حال، این اطلاعات باید به طور منظم و دقیق به روز شوند. PMC همچنان به همکاری با انجمن پزشکی شخصی برای ایجاد یک وب‌سایت غنی از محتوا که می‌تواند به عنوان منبع یا "رفرنس" برای دانش پزشکی شخصی استفاده شود فعالیت می‌کند. راهکارهای دیگر برای مقابله با چالش‌های آموزش و آگاهی شامل هماهنگی انجمن‌ها برای توافق در مورد اصطلاحات رایج در مورد پزشکی شخصی و درگیر کردن رهبران جامعه و همچنین گروه‌های پشتیبانی بیمار و متخصصان ارائه خدمات درمانی برای کمک به ارتقاء پزشکی شخصی و انتشار مواد آموزشی است.

اگرچه در رابطه با پزشکان و سایر تامین‌کنندگان مراقبت‌های بهداشتی، بسیاری از راهکارهای آموزش

انجام این کار برعهده آنهاست. سیستم‌های بهداشتی می‌توانند پشتیبانی آموزشی و مشاوره‌ای لازم را انجام دهند و سیستم‌های اطلاعاتی می‌توانند برای اهمیت نقش بیماران در درمان طراحی شوند.

بیمار به روشی تهیه می‌شود که برای هر یک از این گروه‌ها مفید است. شاید مهمتر از همه، پزشکان باید به طور مرتب و مناسب بیماران را در تصمیم‌گیری در مورد مراقبت‌های بهداشتی مطلع کنند. در واقع، پزشکان می‌دانند که وظیفه

### کادر ۳. راهکارهایی برای غلبه بر چالش‌های ادغام پزشکی شخصی در مراقبت‌های بهداشتی

#### آگاهی و آموزش

- چالش: تامین کنندگان مراقبت‌های بهداشتی، دریافت کنندگان، کارفرمایان و سیاست گذاران و همچنین بیماران و خانواده‌های آنها معمولاً درک ضعیف یا غیرعملی از پزشکی شخصی دارند:
- اطلاعات آموزشی آنلاین را که بصورت آزاد و بر اساس نیاز ذینفعان مختلف ارائه می‌شود بصورت رایگان توسعه دهید
- برای ایجاد و توافق در مورد یک واژه نامه مشترک در پزشکی شخصی، انجمن‌های مشارکتی ترتیب دهید
- انجمن‌های صنعتی را برای توسعه و توافق در مورد مضامین پایدار ارتباطات بر اساس شواهد و ارزش‌های علمی سازماندهی کنید
- گروه‌های حرفه‌ای مراقبت‌های پزشکی و سازمان‌های پشتیبانی بیمار که دارای اطلاعات پزشکی شخصی و مواد آموزشی هستند را ایجاد کنید و بطور فعال چندین سیستم ارتباطی را مدیریت کنید
- پزشک و رهبران جامعه را برای شرکت در برنامه‌های منطقه‌ای که باعث افزایش آگاهی و ارتقاء پزشکی شخصی می‌شود ترغیب کنید
- از داروسازان برای کمک به بیماران در درک مکانیسم‌های مولکولی بیماری خود و فواید فن آوری‌های پزشکی شخصی استفاده کنید
- بستر فعالیت رسانه‌های اجتماعی را برای آگاهی از حوادث پزشکی شخصی، فعالیت‌ها و فناوری‌های جدید فراهم کنید
- برنامه‌های درسی کنونی دانشکده پزشکی و داروسازی را به روز کنید تا مفاهیم پزشکی شخصی در آنها بطور کامل ادغام شود
- برنامه‌های آموزش پزشکی شخصی جدید را توسعه دهید

#### توانمندسازی بیمار

- چالش: بیماران باید در تصمیم‌گیری درباره درمان خود و در تدوین سیاست‌های مربوط به حفظ حریم اطلاعات و سایر موضوعات اخلاقی، حقوقی و اجتماعی مشارکت فعال داشته باشند:
- نمایندگان بیمار را در تدوین سیاستها و اقدامات پیشگیرانه مربوط به حمایت از بیمار و استفاده از اطلاعات مولکولی فرد وارد کنید
- اقدامات پیشرفته‌ای در زمینه امنیت سایبری اطلاعات مولکولی فرد اجرا کنید
- برنامه‌هایی را برای توضیح نتایج آزمایش‌های تشخیصی به بیماران تهیه کنید. توصیه‌هایی را در اختیار آنها قرار دهید و دسترسی آسان به اطلاعات و مشاوره مرتبط را برای آنها فراهم کنید
- قبل از بروز مسائل اخلاقی به بیماران خدمات مشاوره‌ای ارائه دهید
- عوارض جانبی اقدامات درمانی بیمار را از طریق کانال‌های متعدد ثبت کنید تا بتوانید درک بهتری از تجربیات بیمار داشته باشید
- آزمایش‌های بالینی با حضور افرادی از قومیت‌ها، نژادها، سنین و جنس‌های مختلف طراحی کنید تا ارزش گزینه‌های درمانی متناسب با هر بیمار را درک کنید

### کادر ۳. راهکارهایی برای غلبه بر چالش های ادغام پزشکی شخصی در مراقبت های بهداشتی

#### بازشناسی ارزش

- چالش: مزایای پزشکی شخصی هنوز برا دریافت کنندگان و تامین کنندگان غیرقابل تصور است؛ شواهد نشان می دهد که ارزش آن در مراقبت های بهداشتی هنوز آشکار نشده است:
- یک انجمن برای دریافت کنندگان و صنایع تشخیصی و زیست دارویی برای بررسی روند ارزیابی فناوری درمان و مدارک مورد نیاز برای پوشش ایجاد کنید.
- اثرات اقتصادی که برای دریافت کنندگان اهمیت دارد را بررسی کنید
- مطالعات بالینی با اهداف متعدد از جمله تصویب مقررات، ایجاد ابزار بالینی برای دریافت کنندگان و اطلاع رسانی از دستورالعمل های بالینی طراحی کنید. گزارش های شواهد و مدارک مبتنی بر ارزش را برای مخاطبان مختلف (دریافت کننده، ارائه دهنده، توسعه دهندگان دستورالعمل های بالینی) بر اساس نیازهای خاص آنها فراهم کنید.
- استانداردها و همچنین اهداف قابل اندازه گیری برای مطالعات اثربخشی مقایسه ای تدوین کنید و مدارک را گسترش دهید.
- سیاست های پیشگیرانه ای که باعث ایجاد انگیزه در تامین کنندگان مراقبت های بهداشتی برای بهینه سازی درمان بر اساس ویژگی های بیمار می شود، تدوین و اجرا کنید.
- آزمایشگاه های داخلی و مراکز پزشکی در ایالات متحده امریکا را، مرکز تعیین قیمت گذاری خدمات بیمه ای سالمندان و مستمندان قرار دهید.
- یک سیستم آموزشی یادگیری با ایجاد یک فرآیند مؤثر، جهانی و کاربرپسند برای جمع آوری و به اشتراک گذاشتن سیستماتیک درمان و داده های مربوط به عوارض جانبی فراهم کنید.

#### زیرساخت و مدیریت اطلاعات

- چالش: زیرساخت های سیستم سلامت و مدیریت اطلاعات، هنوز به خوبی برای دستیابی به مقادیر انبوه و انواع مختلف اطلاعات مرتبط با پزشکی شخصی مجهز نیستند:
- سیاست ها و فرآیندهای نهادی که تضمین کننده ارتباطات مؤثر در طول انجام تحقیقات و برنامه های بالینی است هماهنگ کنید و یک فرآیند کارآمد برای تصمیم گیری های برنامه ای ایجاد کنید.
- اطلاعات ژنتیکی فردی هر بیمار و همچنین اطلاعات مربوط به انواع قابل بررسی از نظر بالینی را در پرونده های پزشکی الکترونیکی درج کنید.
- اطمینان حاصل کنید که تمام اطلاعات پزشکی، پشتیبانی بالینی و اطلاعات مربوط به عوارض جانبی در چندین سیستم اطلاعات پزشکی استانداردسازی شده و قابل اجرا هستند.
- سیستم های کاربر پسند برای ورود داده ها و ارائه اطلاعات پشتیبانی بالینی به پزشکان به روشی که موجب صرفه جویی در وقت و منابع می شود تهیه و اجرا کنید.
- پلتفرم هایی ایجاد کنید که براساس سطح اطلاعاتی پزشکان مختلف به راحتی استفاده باشند.
- اطمینان حاصل کنید که اطلاعات پشتیبانی بالینی مانند درمان های قبلاً شکست خورده و موارد منع مصرف دارو در پرونده پزشکی الکترونیکی به روشی ارائه شود که توسط پزشکان به راحتی قابل تشخیص و دسترسی باشد.
- گزارش رویدادهای ناخواسته را ثبت کنید و آن را به اطلاعات فارماکوژنتیک فردی و جمعیتی پیوند دهید.
- سیاست های پیش گستر برای اشتراک گذاری داده ها و تسهیل تبادل داده زمان برای اطلاع از سیستم های بهداشتی تدوین کنید.

### کادر ۳. راهکارهایی برای غلبه بر چالش‌های ادغام پزشکی شخصی در مراقبت‌های بهداشتی

#### اطمینان از دسترسی به مراقبت

- چالش: فرایندها و رویکردهای سیستمهای بهداشتی در روشهای سنتی آزمون و خطا و پرداخت هزینه به ازای خدمات بهینه شده و برای استفاده از خدمات پزشکی شخصی انگیزه ایجاد می‌کنند:
- دریافت کنندگان را برای استفاده از فناوری‌های جدید از طریق جمع آوری شواهد مبتنی بر ارزش تشویق کنید.
- سیاست‌هایی اتخاذ کنید که اطمینان حاصل شود دستورالعمل‌های کلینیکی و ابزارهای پشتیبانی بر بهترین راهکارهای درمانی برای بیماران خاص متمرکز شده و مرتباً به روز می‌شوند.
- سیاست‌هایی برای حذف موانع استفاده از فناوری‌هایی که دارای ارزش بالایی هستند اما در خارج از آزمایشگاه‌های شبکه مراقبت ارائه می‌شوند، اتخاذ کنید.
- اطمینان حاصل کنید که هزینه‌های حرفه‌ای برای خدمات پزشکی شخصی و آنالیزهای مختلف نشانگرهای زیستی کافی است.
- از دسترسی به متخصصان و مشاوران آنالیز ژنتیک در صورت لزوم (از جمله دسترسی مجازی در صورت نیاز) اطمینان حاصل کنید و روند کار را برای مشارکت آنها در مراقبت از بیمار ساده‌تر کنید.
- یک رویکرد گسترده در سیستم بهداشت و درمان را برای مطالعه آزمایشات بالینی بر اساس ویژگی‌های مولکولی انتخاب و اجرا کنید.
- اصول و روش‌های پزشکی شخصی را در مدل‌های پرداخت و تحویل جایگزین قرار دهید.

### بازشناسی ارزش

در حالی که بسیاری از ذی‌نفعان بر این باورند که پزشکی شخصی می‌تواند منافع بیماران و سیستم بهداشت و درمان را تامین کند، دریافت کنندگان و تامین کنندگان اغلب بدون اینکه شواهد قانع‌کننده‌ای از ارزش بالینی و اقتصادی داشته باشند، تمایلی به تغییر سیاست‌ها و شیوه‌ها ندارند. مشخص نیست که چگونه این مدارک باید برای تأثیر حداکثر، تهیه و منتشر شوند. برای سازمان‌های ارائه‌دهنده خدمات بهداشتی نیز روشن نیست که چگونه می‌توان مدل‌های تجاری سودمند را برای حمایت و تداوم خدمات پزشکی شخصی تهیه کرد. با این حال، استراتژی‌هایی برای کاهش ریسک اقتصادی و بالینی علاوه بر بقای بیمار و اطلاعات مربوط به پیشرفت بیماری، شروع به ظهور کرده و بسیار مورد نیاز است. به عنوان مثال تبادل نظر بین دریافت کنندگان و توسعه دهندگان خدمات، درک بهتری از ارائه مدارک ضروری برای تعیین پوشش‌های مثبت را ایجاد می‌کند. هنگام تهیه گزارش شواهد، تولید کنندگان خدمات می‌توانند این گزارش‌ها را برای دریافت کنندگان، تامین کنندگان و توسعه دهندگان دستورالعمل‌های بالینی اختصاصی کنند. با این حال، ارزش پزشکی شخصی به طور فزاینده‌ای به ارائه‌دهنده شواهد بستگی دارد. تامین کنندگان تصمیم می‌گیرند از کدام محصولات و خدمات استفاده کرده و به طور مکرر برای تهیه پوشش بیمه باید با دریافت کنندگان مذاکره کنند. مدارکی که دریافت کنندگان برای تعیین پوشش بیمه در آزمایش‌های تشخیصی نیاز دارند به طور فزاینده‌ای از طریق تجزیه و تحلیل داده‌های طب بالینی فراهم می‌شود. بنابراین، تامین کنندگان ممکن است همکاری مستقیم با تولید کنندگان و دریافت کنندگان را به عنوان بخشی از رویکرد سه‌جانبه برای تعیین ارزش در نظر بگیرند.

برای درک چگونگی تأثیر پزشکی شخصی بر مراقبت از بیمار، تامین کنندگان می‌توانند سیاست‌های پیشگیرانه‌ای را ایجاد کنند که پزشکان را به سمت بهینه‌سازی روش‌های درمانی بر اساس ویژگی‌های فردی بیمار تشویق می‌کند. با این حال، همانند پوشش بیمه، انگیزه ارائه درمان‌های شخصی به احتمال زیاد به شواهد مبتنی بر عمل در مورد ارزش آن‌ها نیاز دارد. سیاست‌هایی که امکان دسترسی بیشتر به پزشکی شخصی را تسهیل می‌کنند، برخلاف

سیاست‌هایی که امکان تولید شواهد را برای نشان دادن ارزش پزشکی شخصی فراهم می‌آورند یک معضل چالش برانگیز است. هم دریافت کنندگان و هم تامین کنندگان از اجرای یک نظام بهداشتی یادگیری بهره‌مند می‌شوند که روشی پذیرفته شده و کاربرپسند برای جمع‌آوری و به اشتراک گذاشتن سیستماتیک درمان و داده‌های مربوط به عوارض جانبی است. اجرای یک نظام بهداشتی یادگیری می‌تواند از اطلاعات مؤثر سیستم‌های مدیریت برای جمع‌آوری و به اشتراک‌گذاری آسان داده‌های بالینی برای کلیه بیماران استفاده کند تا بتواند الگوهای معمولی را تجزیه و تحلیل کند.

### زیرساخت و مدیریت اطلاعات

نیاز به مدیریت مؤثر انبوه اطلاعات مرتبط با پزشکی شخصی و هماهنگی فرآیندهای برنامه‌ای و خدمات مرتبط با استفاده از آن اهمیت بسزایی دارد. بسیاری از سازمان‌ها در رفع چالش‌های موجود در این زمینه‌ها همکاری می‌کنند اما باید استراتژی‌هایی تدوین و اجرا شود تا تأثیر مهمی بر سیستم‌های بهداشت و درمان بزرگتر داشته باشد. مجموعه این تلاش‌ها باعث افزایش درک بهتر دیدگاه‌های مختلف گروه‌های ذینفع، تشویق همکاری‌های ساختاری‌تر و به اشتراک‌گذاری تجربیات و اتخاذ بهترین روشها در سازمان‌های بهداشت و درمان شود. سازمان‌های ارائه‌دهنده خدمات بهداشت و درمان که برنامه‌های پزشکی شخصی را اجرا کرده و با سازمان‌های مدیریت اطلاعات همکاری می‌کنند لزوم ایجاد ساختارهای رهبری، فرایندهای مؤثر در تصمیم‌گیری‌های برنامه‌ای و هماهنگی سیاست‌ها و برنامه‌های سازمانی پزشکی شخصی را در برنامه‌های بالینی نشان می‌دهند. با توجه به این موضوع، پیشرفت در سوابق پزشکی الکترونیکی می‌تواند افزایش یابد به گونه‌ای که اطلاعات ژنتیکی فردی بیماران با ابزار پشتیبانی بالینی داخلی، عملکرد بالینی بالقوه را توصیف می‌کند. اطلاعات مربوط به نشانگرهای زیستی و عوارض جانبی درمان می‌تواند در چند سیستم اطلاعات سلامتی استاندارد و سازگار شوند.

### اطمینان از دسترسی به مراقبت

احتمالا پیچیده‌ترین حوزه نیاز، تطبیق رویکردهای

درمانی دانشگاهی و سیستم بیمارستان‌های عمومی قائل نیست. تفاوت‌های اصلی بین مراکز درمانی دانشگاهی و بیمارستان‌های عمومی، در دسترس بودن منابع و ماهیت مأموریت‌های سازمانی است. مأموریت‌های تحقیقاتی و آموزشی در مراکز بهداشتی دانشگاهی غالباً دارای کمک‌های مالی و / یا کمک‌های پژوهشی هستند. در این محیط‌ها، پشتیبانی از فعالیت‌های پژوهشی برای ارائه خدمات درمانی با کیفیت بالا بسیار مهم است. در مقابل، بیمارستان‌های عمومی به ندرت مأموریت انجام تحقیقات و آموزش دارند که می‌تواند بین فعالیت‌های تحقیقاتی و مراقبت‌های بالینی تنش ایجاد کند. معمولاً برنامه‌های تحقیقاتی در این محیط‌ها برگرفته از تحقیقات ترجمه‌ای هستند که به نفع جمعیت خاصی از بیماران است و جذب منابع مالی خارجی می‌تواند سخت باشد. بنابراین، در نظر گرفتن نوع استراتژی‌ها و توصیه‌های ارائه شده در زمانی که نوع نهاد مراقبت‌های بهداشتی مورد ارزیابی قرار می‌گیرد، مهم است. به عنوان مثال، آموزش نیروی کار در سیستم اغلب بیمارستان‌های عمومی نسبت به بسیاری از مراکز بهداشتی دانشگاهی یک چالش است. همچنین، در نظر گرفتن زمینه‌های منطقه‌ای برای ارائه خدمات مراقبتی مهم است. انواع چالش‌ها و میزان تأثیر آنها در پذیرش پزشکی شخصی می‌تواند بین محیط‌های شهری و روستایی متفاوت باشد. برای مثال در برخی مناطق روستایی عدم دسترسی به اینترنت پر سرعت چالش‌های آموزش مجازی، و برنامه‌های سلامت الکترونیکی را در پی دارد اما با این حال آن‌ها با محرومیت از دسترسی به اینترنت سازگار شده‌اند. همچنین فاصله‌ی زیادی بین محیط‌های روستایی و شهری در مورد انطباق با الزامات "استفاده معنی دار" مربوط به سوابق پزشکی وجود دارد. شرح نمونه‌های خاص تجربیات مختلف سازمان‌های ارائه دهنده مراقبت‌های بهداشتی در ادغام پزشکی شخصی در طب بالینی می‌تواند این چالش‌ها را بیشتر روشن کند. تجزیه و تحلیل چالش‌های رایج ارائه شده در این گزارش تا حد زیادی کیفی است و محدود به بحث در بین شرکت کنندگان در HWG است. دیدگاه جمعی اعضای HWG ممکن است با دیدگاه نمایندگان در سایر سازمان‌های ارائه دهنده خدمات درمانی متفاوت باشد. تجزیه و تحلیل در این گزارش شامل اعضای رأی دهنده، بررسی غیررسمی و بررسی اجماع بوده

ارائه و ساختار خدمات برای اطمینان از دسترسی به پزشکی شخصی است. در موارد زیادی غلبه بر چالش‌ها در این حوزه مستلزم تغییر فرهنگ و همچنین اجرای برنامه‌های جدید است. پیشرفت در این حوزه، به احتمال زیاد مستلزم تغییر دیدگاه‌های بسیاری از ذی‌نفعان به سمت یک الگوی پزشکی شخصی است که می‌تواند با بهبود پایه دانش، توانمندسازی بیماران، نشان دادن ارزش در بین گروه‌های ذی‌نفع، و ایجاد زیرساخت‌های برنامه مؤثر و فرآیندهای مدیریت اطلاعات تسریع شود. شیوه‌های سنتی پرداخت هزینه به ازای خدمات می‌تواند بعضاً انگیزه‌ای را برای تامین کنندگان فراهم کند تا بتوانند حجم خدمات را افزایش دهند بجای اینکه بهترین مداخلات برای بیماران خاص را شناسایی کنند. سیاست‌های پرداخت کننده، ارائه دهنده و بیمار محور برای ارتقاء تحولات فرهنگی لازم است. تعیین مشوق‌هایی برای دریافت کنندگان برای پوشش فناوری‌های پزشکی شخصی با افزایش شواهد مبتنی بر ارزش و تعیین ارزش عوارض جانبی بیمار، می‌تواند باعث پیشرفت زیادی در این حوزه شود. دستورالعمل‌ها و ابزارهای پشتیبانی بالینی که بر بهترین مراقبت از بیماران خاص متمرکز شده‌اند، می‌توانند به طور مرتب به روز رسانی شوند تا مفاهیم و روش‌های جدید پزشکی شخصی را در بر بگیرند. از دیگر راهکارهای عملی مورد نیاز برای در هم شکستن موانع فرهنگی در زمینه پزشکی شخصی، از بین بردن موانع استفاده از فناوری‌های جدید است که دارای ارزش بالایی هستند اما در خارج از آزمایشگاه‌های شبکه ارائه می‌شوند و همچنین اطمینان از این که هزینه‌های حرفه‌ای برای خدمات پزشکی شخصی و تجزیه و تحلیل نشانگرهای زیستی هم برای پزشک و هم برای پرداخت کننده مناسب است. اجرای این راهکارها به سرعت هنجارها و فرهنگ طبابت را تغییر نمی‌دهد، بلکه باعث ایجاد یک تغییر اساسی و نوآورانه در پزشکی شخصی خواهد شد.

#### محدودیت‌های مطالعه

استراتژی‌ها و توصیه‌های ذکر شده در این گزارش به کلیه سازمان‌های ارائه دهنده خدمات بهداشتی ایالات متحده تعمیم داده شده است و تفاوت‌های منطقه‌ای در ارائه خدمات درمانی را نشان نمی‌دهد و یا تمایزی بین مراکز

است و نگرش‌های متفاوتی را در مورد HWG به حساب نمی‌آورد یا مقدار توافق در چالش‌های خاص را بررسی نمی‌کند. یک نظرسنجی دیگر که جامعه ارائه دهنده خدمات بهداشتی بزرگتری را هدف قرار داد و چالش‌ها را رتبه بندی کرد، می‌تواند برای نشان دادن دیدگاه‌های متفاوت انواع مختلف سازمان‌های ارائه دهنده خدمات درمانی تجزیه و تحلیل‌های کمی انجام دهد.

### نتیجه گیری

از آنجا که سیستم بهداشت و درمان باعث انتقال رویکرد متداول جامعه به پزشکی شخصی می‌شود، غلبه بر چالش‌ها در چندین حوزه ضروری خواهد بود. برخی از استراتژی‌های مربوط به فعالیت‌ها، برنامه‌ها و سیاست‌ها، مانند برنامه‌های مربوط به آموزش و آگاهی و توانمندسازی بیمار می‌توانند در حال حاضر یا در کوتاه مدت اجرا شوند. در سایر استراتژی‌ها باید ذی نفعان بر مقاومت برای تغییر شکل شیوه‌های متداول غلبه کنند که ممکن است به تغییر فرهنگ در نحوه دستیابی به درمان نیاز داشته باشند. با این وجود، پیشرفت‌هایی که برای رفع چالش‌ها در حوزه‌هایی که استراتژی‌ها ساده‌تر و راه‌حل‌های آن روشن‌تر است، انجام می‌گیرد، می‌تواند به درک ما در رفع چالش‌های پراکنده‌تر در زمینه‌های دیگر کمک کند. بدین ترتیب، در نهایت، پیشرفت راه‌حل‌ها می‌تواند تغییر رفتاری که موجب ایجاد پزشکی شخصی می‌شود را فراهم می‌کند (شکل ۱).

به عنوان مثال، طراحی مجدد خط مشی‌های رضایت برای استفاده از داده‌های مولکولی فردی قبل از بروز مشکلات و به گونه‌ای که حریم شخصی بیمار را حفظ کند، می‌تواند فرایند جمع‌آوری و استفاده از اطلاعات بیمار را برای تحقیقات و مراقبت‌های بالینی بهبود بخشد. پردازش بهتر داده‌های بیمار به ما این امکان را می‌دهد تا استراتژی‌های مؤثرتری را برای مدیریت اطلاعات در سطح جامعه ابداع کنیم که به نوبه خود می‌تواند به تغییر شکل رویکردها و فرآیندهای پزشکی کمک کند. تغییرات اساسی و نوآورانه که نیاز به تغییر فرهنگی دارند

به طور معمول به کندی اتفاق می‌افتند و اغلب با مقاومت روبرو می‌شوند. با این حال، هنگامی که یک الگوی جدید مزایای روشنی دارد، برای تسریع در تغییر فرهنگ، فشار متقابل وجود دارد. در این زمینه، ما این گزارش را به عنوان نقشه راه برای اجرای استراتژی‌های یکپارچگی ارائه می‌دهیم تا انگیزه بیشتری به سمت عملی کردن تغییر فرهنگ و تغییر اساسی و نوآورانه در مسیر پزشکی شخصی ایجاد کند.

### چشم انداز آینده

در حال حاضر، چندین سازمان ارائه دهنده خدمات درمانی به طور جدی در اجرای برنامه‌های پزشکی شخصی مشغول فعالیت هستند. شناخت و ارتباطی که سیاست‌ها و فرایندها برای این پذیرندگان اولیه به بهترین وجه ایجاد کرده است به سازمان‌های دیگر در طراحی و اجرای برنامه‌های پزشکی شخصی خود کمک می‌کند. این گزارش لزوم پیشرفت برنامه‌های استراتژیک و فعالیت‌هایی که باعث تغییر اساسی و نوآورانه می‌شود را برجسته می‌کند. اجرای این استراتژی‌ها از یک رویکرد سیستمی استفاده می‌کند که چندین رشته، از جمله زیست‌شناسی مولکولی، اپیدمیولوژی و بهداشت عمومی را در بر می‌گیرد. مؤلفه‌های اصلی استراتژیک برای حمایت از پزشکی شخصی می‌تواند به تقویت دستورالعمل‌ها در کل سیستم کمک کند که برای تحقق تغییرات فرهنگی مهم است.

مراحل اولیه اجرای برنامه‌های پزشکی شخصی شامل به کارگیری استراتژی‌هایی برای نشان دادن مشکلات آموزش و چالش‌های توانمندسازی بیمار است. در عین حال برای طراحی و اجرای برنامه‌ها و سیاست‌هایی که منجر به بازشناسی ارزش و زیرساخت‌های موثر و مدیریت اطلاعات می‌شوند، راه‌اندازی رهبری و مجامع مناسب ضروری خواهد بود. اجرای این استراتژی‌ها می‌تواند سازمان‌های خدمات درمانی را در موضعی قرار دهد که چالش‌های مربوط به تطبیق رویکردها و فرآیندهای درمانی که دسترسی به پزشکی شخصی را تضمین می‌کنند نشان داده و از این طریق دوره جدیدی از پزشکی ادامه می‌یابد.

### خلاصه اجرایی (مدیریتی)

#### ادغام پزشکی شخصی

- با وجود افزایش مداوم در تعداد تشخیص‌های مولکولی بالینی مفید و روش‌های درمانی هدفمند، پذیرش بالینی کند بوده است.
- در پس این تاخیر در پذیرش بالینی، چالش‌های جدیدی وجود دارد که سیستم‌های ارائه دهنده خدمات بهداشتی با آن روبرو می‌شوند و با الزامات جدید، شیوه‌ها و استانداردهای مرتبط با آن سازگار هستند.

#### آموزش و آگاهی

- تامین کنندگان خدمات بهداشتی، دریافت کنندگان، کارفرمایان و سیاست‌گذاران و همچنین بیماران و خانواده‌های آنها باید درک بهتری از مفاهیم و فن‌آوری‌های پزشکی شخصی داشته باشند.

#### توانمندسازی بیمار

- در مورد سیاست‌ها و شیوه‌های مربوط به درگیری بیمار، حفظ حریم خصوصی، محافظت از داده‌ها و سایر موارد اخلاقی، حقوقی و اجتماعی در استفاده از اطلاعات مولکولی فرد باید رضایت لازم را کسب کرده و برای بیماران قابل قبول باشد.

#### بازشناسی ارزش

- برای جمع‌آوری و نشر مدارک مورد نیاز جهت نشان دادن مزیت ابزارهای بالینی پزشکی شخصی و اطمینان از بازشناسی ارزش آن برای مراقبت، باید بهترین روش‌ها را اتخاذ کرد.

#### زیرساخت و مدیریت اطلاعات

- زیرساخت‌های ارائه مراقبت‌های بهداشتی مؤثر و سیستم‌های مدیریت داده نیاز به توسعه و بکارگیری دارند تا اطلاعات مربوط به پشتیبانی فردی و بالینی بیمار جامع، مفید و کاربر پسند باشد و به همین منظور می‌توان از آن برای هدایت تصمیمات بالینی استفاده کرد.
- فرایندهای استانداردسازی داده‌های پزشکی گزارش شده، پشتیبانی بالینی و اطلاعات مربوط به عوارض جانبی باید بطور کامل بررسی شود تا اطلاعات در چند سیستم عامل IT پزشکی قابل تبادل باشد.

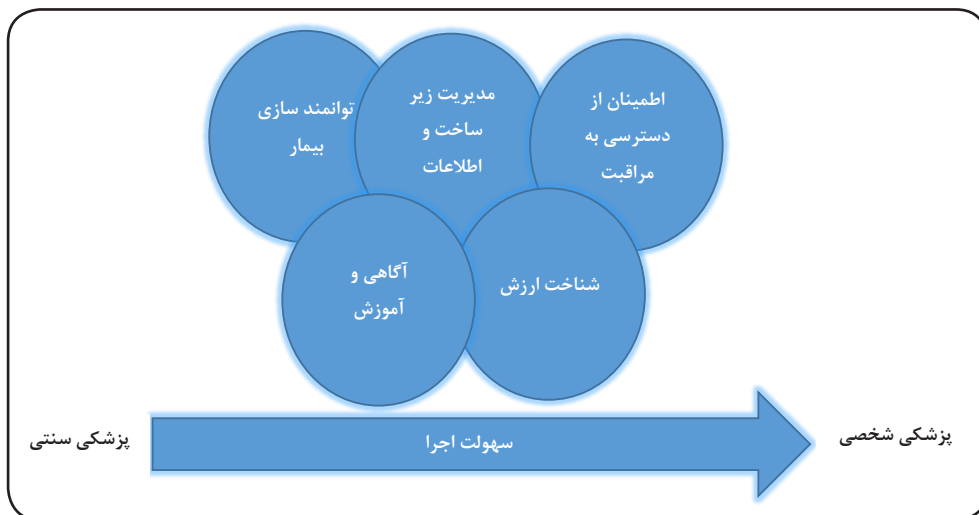
#### دسترسی به مراقبت

- بهترین شیوه برای رویکردهای ارائه خدمات درمانی، فرآیندها و عملکردهای برنامه که دسترسی به پزشکی شخصی را تضمین می‌کند باید اتخاذ و اجرا شود.
- برای در هم شکستن موانع فرهنگی پزشکی شخصی برای پزشک و پرداخت کننده استراتژی‌های عملی لازم است.

### خلاصه اجرایی (مدیریتی)

#### نقشه راه برای ادغام

- از آنجا که سیستم بهداشت و درمان باعث تحول الگوی پزشکی شخصی می‌شود، برای غلبه بر چالش‌ها در چندین حوزه لازم است.
- برخی از حوزه‌های چالش را می‌توان از طریق فعالیت‌ها، برنامه‌ها و سیاست‌هایی که اکنون یا در کوتاه مدت قابل اجرا هستند نشان داد، در حالی که سایر حوزه‌ها نیاز به یک تغییر فرهنگی در مسیر دستیابی به درمان دارند.
- پیشرفت‌هایی که در زمینه رفع چالش‌ها در آموزش و توانمندسازی بیماران حاصل شده است می‌تواند به تسریع استراتژی‌ها برای غلبه بر چالش‌ها در زمینه‌های دیگر مانند بازشناسی ارزش و مدیریت اطلاعات کمک کند.
- همانطور که ما برای رفع چالش‌های سخت دانش خود را افزایش می‌دهیم، احتمالاً استراتژی‌های پیشرفته‌ای که با تغییر رفتار موجب پذیرش پزشکی شخصی می‌شوند ایجاد می‌گردد.



شکل ۱. پیشرفت استراتژی‌ها بر اساس حوزه‌های نیاز برای عبور از روش‌های پزشکی سنتی به پزشکی شخصی.

منبع:

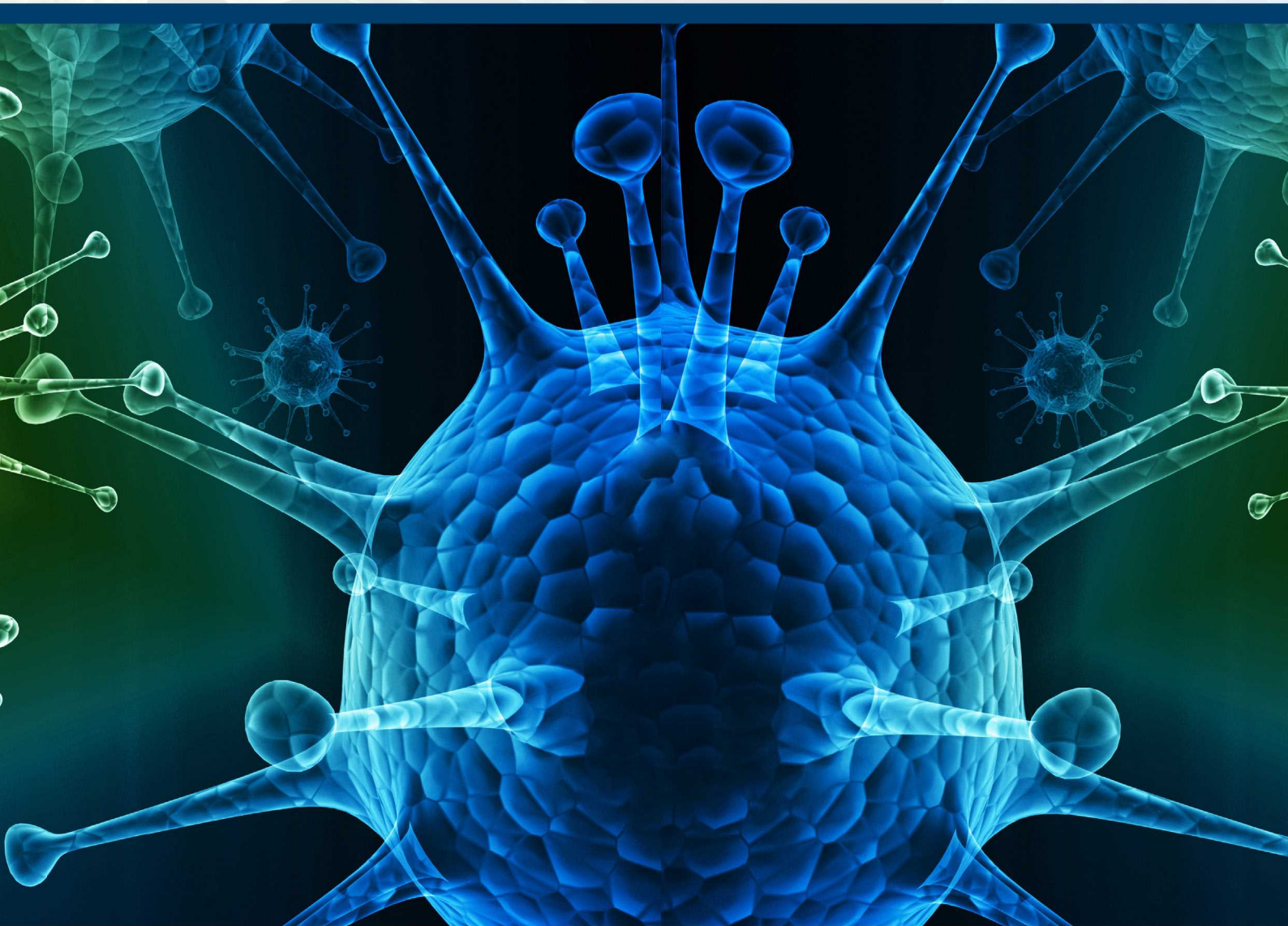
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29754553>

# AusDiagnostics

Multiplexed Diagnostics | Affordable Healthcare

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

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



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

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

 +98 (21) 88985291-3

 +98 (21) 88955205

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

## دیابت: آیا در آینده فارماکوژنومیک می‌تواند دیابت را درمان کند؟

دیابت نوعی بیماری است که براساس هایپرگلیسمی تعریف می‌شود. اشکال تک ژنی دیابت وجود دارد، که نشان می‌دهد عوامل ژنتیکی تأثیر چشمگیری در درمان بیمارانی که بدنشان انسولین را به سولفوریل اوره تبدیل میکنند دارد. اکثر دیابت‌ها، دیابت نوع ۲ هستند. این بررسی به تشریح شواهد موجود در مورد فارماکوژنتیک متفورمین، سولفونیل اوره، تiazولیدیندیون و مهار کننده‌های دیپپتیدیل پپتیداز - ۴ می‌پردازد و نشان می‌دهد که این داروها تنها در صورتی فایده بالینی خواهند داشت که ژنوتیپ در زمان تجویز دارو شناخته شده باشد. آینده فارماکوژنتیک در دیابت و سایر بیماری‌های مولتی فاکتوریال به یک تغییر اساسی و نوآورانه وابسته است در رویکرد ژنوتیپ پیشگیرانه از ابزارهای پشتیبانی تصمیم‌گیری بالینی برای تلفیق اطلاعات ژنتیکی با سایر داده‌های بالینی فنوتیپی استفاده شده و این اطلاعات بصورت ساده به پزشک ارائه می‌گردد. امروزه با توجه به کاهش چشمگیر در هزینه‌های تعیین ژنوتیپ، این آینده چندان دور نیست.

تا به امروز، فارماکوژنومیک با عملکرد بالینی تا حد زیادی به واکنش‌های دارویی نامطلوب منحصر بفرود، تغییر در متابولیسم دارو، و نتیجه درمان شیمی درمانی که در آن جهش‌های سوماتیک، مداخله هدفمند را تحریک می‌کنند، محدود شده است. در این بررسی، بر روی فارماکوژنومیک در دیابت نوع ۲ تمرکز شده و از این موارد نه تنها برای تشریح پیشرفت‌های اخیر در این زمینه بلکه برای پرداختن به چالش‌هایی که هنگام بررسی ژنتیک اثربخشی درمان و عوارض جانبی (معمولاً خفیف و متوسط) بیماری‌های مولتی فکتوریال بکار می‌رود، استفاده شده است.



معصومه کهندانی<sup>۱</sup>

۱- کارشناس بیوتکنولوژی دانشگاه الزهرا

### سبب‌شناسی پیچیده دیابت

دیابت، مانند بسیاری از بیماری‌های پیچیده دیگر براساس حد آستانه‌ای که برای پراکندگی نرمال یک صفت وجود دارد، تشخیص داده می‌شود. در مورد دیابت، مقدار قند خون ناشتا بیشتر از ۷ میلی مول در لیتر است که سطح آستانه آن خطر وجود عوارض مویرگی را در پی دارد. دلایل زیادی وجود دارد که قند خون فرد می‌تواند از این حد آستانه بیشتر شود. با این حال، به طور رایج دو گروه دیابت نوع ۱ و نوع ۲ شناسایی می‌شوند. در حالی که دیابت نوع ۱ دارای علت واضح و مشخصی است (نابودی خود ایمنی بتا سلول‌های جزایر لانگرهانس)، دیابت نوع ۲ اساساً تشخیص منحصر به فردی دارد. بنابراین، به نظر می‌رسد احتمالاً همراه با دیابت نوع ۲، زیر گروه‌های قابل توجهی از اتیولوژی متمایز وجود داشته باشد. در طول ۲۰ سال گذشته، تعداد زیادی از اشکال تک ژنی دیابت شناسایی شده است که اغلب هنوز با دیابت نوع ۲ اشتباه گرفته می‌شوند. همانطور که بعداً توضیح داده می‌شود، این اشکال تک ژنی دیابت می‌توانند پاسخ جدی به درمان‌های هدفمند دیابت داشته باشند و نمونه‌های محکمی از نظر فارماکوژنومیک در کلینیک دیابت باشند. با این وجود، فرض بر این است که هرچه دانش بیشتری در زمینه سبب‌شناسی دیابت کسب می‌کنیم و گروه مبتلا به دیابت نوع ۲ را به زیر گروه‌های مجزا تقسیم می‌کنیم، لازم است بدانیم که دیابت نوع ۲ واقعی یک بیماری چندژنی است. مطالعات ژنتیکی اخیر نشان داده است که احتمالاً هزاران واریانت با ریسک نرمال با فراوانی نادر یا کم وجود دارد که به خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ کمک می‌کند در حالی که به صورت جداگانه دارای اثرات بزرگی هستند، در شیوع کلی دیابت نوع ۲ نقش بسزایی ندارند.

### پاسخ به درمان در دیابت نوع ۲

به طور متداول مطالعات فارماکوژنومیک در راندمان دارویی به واریانتهایی که فارماکوکینتیک (PK) دارو را تغییر می‌دهند و واریانتهایی که باعث تغییر فارماکودینامیک (PD) دارو می‌شوند تقسیم می‌گردد (شکل ۱). در بیماری‌های مولتی فاکتوریال مانند دیابت نوع ۲ که تنوع سبب‌شناسی قابل توجه است، تقسیم PD بر اساس تفاوت در پاسخ به دارو مفید است زیرا تنوع اتیولوژیکی اساسی و تفاوتها را نشان می‌دهد. اکثر داروهای دیابت نقایص پاتوفیزیولوژی (سبب‌شناسی) که در ایجاد دیابت نقش

دارند را برطرف می‌کنند. بنابراین تفاوت در علت (به عنوان مثال نارسایی سلول‌های بتا) به احتمال زیاد در پاسخ به داروهایی که در درجه اول در این مسیر اثر می‌کنند تأثیر می‌گذارد (مانند سولفونیل اوره). به این ترتیب پیش بینی می‌کنیم سبب‌شناسی ژنتیکی دیابت باید به مطالعات فارماکوژنومیک دارو/مسیرهای سبب‌شناسی منجر شود. در مقابل، همانطور که بعداً برای متفورمین توضیح داده می‌شود، درک ساختار ژنتیکی پاسخ به داروهای دیابت می‌تواند بینشی در مورد بیماری دیابت ارائه دهد. در مقابل، برخی از داروها (به عنوان مثال مهار کننده‌های ناقل گلوکز سدیم ۲) قند خون را از طریق مکانیسم مشخص (در این مورد بازدارنده جذب مجدد گلوکز ناشی از گلیکوزوری) که برای بیماری دیابت اتیولوژیک نیست کاهش می‌دهند و بنابراین در این سناریو بعید است که تنوع ژنتیکی در سبب‌شناسی منجر به تغییر در پاسخ به دارو شود.

### اگر در زمان تجویز دارو اطلاعات ژنوتیپ در دسترس باشد، اثرات فارماکوژنتیک قابل بررسی است.

داروهای دیابت از نظر کارایی براساس نوع آن متفاوت هستند. متفورمین و سولفونیل اوره احتمالاً قوی‌ترین هستند، با کاهش ۱/۵-۱ هموگلوبین A1c (HbA1c) که اغلب با مهار کننده‌های دی پپتیدیل پپتیداز-۴ (DPP-4) دیده می‌شود باعث کاهش متوسط HbA1c به میزان تقریباً ۰/۶٪ است. در اینجا لازم به ذکر است برای افراد غیر دیابتی، گلیسمیا بعنوان معیار مطلق درصد هموگلوبین گلیکوزه اندازه‌گیری می‌شود. بنابراین، تغییر مطلق در HbA1c را می‌توان با یک تغییر نسبی اشتباه گرفت - بهبود ۱٪ در HbA1c یک اثر بسیار مهم است و با کاهش تقریبی ۴۰-۳۰٪ خطر عوارض مویرگی همراه است. در آزمایشات بالینی تفاوت بین مداخلات ۳/۰٪، از نظر بالینی تفاوت مهمی در نظر گرفته می‌شود.

با توجه به اینکه اثرات فارماکوژنتیک درمان دارویی دیابت احتمالاً منعکس کننده علت اصلی آن است (شکل ۱) و این که دیابت نوع ۲ بسیار پلی ژنیک است و از چندین نوع اثر اتیولوژیک کوچک تشکیل شده است، به احتمال زیاد برای اثربخشی درمان، اثرات فارماکوژنتیک کم خواهد بود. این پدیده را در مورد پاسخ به متفورمین بررسی شده که وراثت پذیری به طور مساوی در تمام کروموزومها پخش می‌شود، به جای اینکه توسط برخی لکوسها با اثر بزرگ هدایت شود.

وجود ندارد، یک ارزیابی کامل از پیامدها برای بررسی دقیق اثربخشی و مقرون به صرفه بودن آن انجام شود.

### استفاده از فارماکوژنومیک در بیماری های مولتی فاکتوریال

یک مفهوم کلی که در مورد فارماکوژنومیک بیماری های مولتی فاکتوریال مانند دیابت نوع ۲ بکار برده می شود این است که احتمالاً از ژنتیک برای ارائه یک پیش بینی قطعی استفاده نمی شود. بنابراین، به عنوان مثال، در صورت تجویز داروی اباکاویر، اگر فردی ژنوتیپ  $HLA-B * 5701$  را داشته باشد طبق شواهد موجود - نباید اباکاویر دریافت کند. در دیابت نوع ۲ این مسئله بعید به نظر می رسد. این اتفاق تا اندازه ای به این دلیل است که اندازه اثر احتمالاً کوچک است (همانطور که قبلاً مورد بحث قرار گرفت) و مهمتر از آن نوع پاسخ به دارو در افراد بسیار متغیر است. بنابراین، در حالی که میانگین گروهی از بیماران که دارای آلل «پاسخ خوب» هستند از گروهی که این آلل را حمل نمی کنند، به دارو بهتر پاسخ می دهند. در سطح فردی، عده ای هستند که آلل پاسخ خوب را حمل می کنند ولی به دارو پاسخ ضعیف می دهند. به همین ترتیب افرادی خواهند بود که آلل پاسخ خوب را ندارند اما خوب پاسخ می دهند. بنابراین، ما نمی توانیم این موضوع را با اطمینان پیش بینی کنیم مگر اینکه اثر آللی پیش بینی شده بسیار بزرگ باشد (که به غیر از دیابت تک ژنی اینگونه نیست). بنابراین، از ژنوتیپ در ترکیب با خصوصیات بالینی برای پیش بینی یک پاسخ احتمالی استفاده می شود (شکل ۲)، به عنوان مثال، در یک بیمار پیش بینی می شود که احتمال دستیابی به  $HbA1c$  هدف با یک دارو ۷۳٪ است اما با داروی جایگزین دیگر ممکن است فقط ۵۰٪ احتمال داشته باشد. در این سناریو این اطلاعات در مورد احتمال پاسخ می تواند توسط پزشک و بیمار استفاده شود تا با در نظر گرفتن ویژگی های دارو، عوارض جانبی احتمالی و ترجیح بیمار، تصمیم بگیرند که چه درمانی باید تجویز شود.

### پاسخ دارویی در دیابت- فنوتیپ بالینی

قبل از پرداختن به نمونه هایی که نشان می دهند چگونه تغییرات ژنتیکی باعث تغییر پاسخ دارو در دیابت شده است، مهم است که تشخیص دهیم که تنوع ژنتیکی یک ویژگی است که در پیش بینی اثربخشی داروی دیابت مورد

رویکرد مرسوم برای فارماکوژنومیک، درخواست آزمایش ژنتیکی قبل از نوشتن نسخه است. این کار در زمانی صورت می گیرد که خطر آسیب دارو زیاد باشد (به عنوان مثال واکنش دارویی نامطلوب شدید) یا دارو بی فایده باشد (به عنوان مثال در شیمی درمانی) که با هزینه بالای دارو آمیخته می شود. با این وجود در دیابت نوع ۲ که احتمالاً اثرات فارماکوژنتیکی آن ناچیز است و هزینه دارو نیز نسبتاً اندک است، پزشک یا ارائه دهنده خدمات بهداشتی بعید است که هزینه های ژنوتیپ / توالی یابی و مدت زمان لازم برای به دست آوردن نتیجه را قبل از تصمیم گیری در مورد انتخاب داروی دیابت تحمیل کند. با این حال، هزینه توالی یابی ژنوتیپ به طرز چشمگیری در حال کاهش است. اکنون می توان ژنوم وسیعی را با ژنوتیپ با تراکم بالا را با تقریباً ۳۰ - ۴۰ دلار انجام داد. بیشتر داده های مربوط به جذب، توزیع، متابولیسم و محتوای مدفوع (ADME) به عنوان متغیرهای مرتبط با اثر بخشی دارو بررسی می شوند. ثبت ژنوتیپ های پیشگیرانه با ژنوتیپ های قابل بررسی در پرونده پزشکی بیمار امکان پذیر است. با استفاده از زیرساخت های فناوری اطلاعات مناسب و نقشه برداری ژنتیکی برای یک اقدام بالینی مشخص، اطلاعات ژنوتیپ در زمان تجویز دارو در یک ابزار پشتیبانی تصمیم گیری بالینی، رایگان و فوراً در دسترس خواهد بود. در این مرحله ژنوتیپ برای جهت دهی به تصمیم گیری ها به آسانی استفاده از جنسیت یا شاخص توده بدنی در دسترس خواهد بود. در این نقطه، اثرات فارماکوژنتیک کوچک تا متوسط می تواند برای جهت دهی تجویز استفاده شود - اگر بین دو تصمیم گیری در مورد درمان دیابت تعادل وجود داشت اطلاعات ژنتیکی می تواند به تصمیم نهایی کمک کند.

این تغییر اساسی و نوآورانه یک چالش برای تامین کنندگان مراقبت های بهداشتی و دریافت کنندگان است. رویکرد فعلی برای اجرای روش های جدید درمانی یا تشخیصی در قالب یک بررسی بالینی، مستلزم اثبات اثربخشی و مقرون به صرفه بودن آن اقدام است. با این وجود، در فارماکوژنتیک ترکیبات بالقوه تعامل دارو و ژن زیاد است و غیرممکن است که برای هر ترکیب پیامد بالینی بررسی شود. واقع بینانه تر است که اطمینان حاصل شود که تا زمانی که سطح کافی از شواهد برای شناسایی فارماکوژنتیک و تجویز دارو

یک بررسی متقاطع تصادفی از متفورمین و گلیکولازید (یک سولفونیل اوره است) در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ و بیماران HNF1A MODY نشان داد که بیماران MODY نسبت به بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ نسبت به تأثیرات glucoselowering سولفونیل اوره پنج برابر حساس هستند. این یافته باعث شد بیمارانی که (که به اشتباه دارای دیابت نوع ۱ تشخیص داده شده بودند) سالها به مصرف انسولین وابستگی داشتند از درمان با انسولین به سولفونیل اوره با دوز کم بطور موفقیت آمیز تغییر حالت دهند. اندازه اثر فارماکوژنتیک در اینجا به قدری زیاد است که با دانستن ژنوتیپ فرد توصیه‌های درمانی نهایی به سرعت ارائه می‌شود - از سولفونیل اوره با دوز کم استفاده کنید. با این حال، باید احتیاط کرد که MODY نادر است، (تقریباً ۳٪ از دیابتی که در سن کمتر از ۳۰ سال تشخیص داده شده است). قبل از تجویز سولفونیل اوره در بیمارانی که تصور می‌شد دیابت نوع ۲ دارند، MODY بررسی شد و مشخص شد که اکثر آنها MODY ندارند و بسیاری از بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ بخوبی به سولفونیل اوره پاسخ می‌دهند.

شکل دیگری از MODY به علت نقص ژنتیکی در گلوکوکیناز، گیرنده گلوکز پانکراس است. قند خون ناشتا از بدو تولد وجود دارد، اما بعد از خوردن غذا، قند خون و HbA1c افزایش نسبتاً نرمالی دارند و بنابراین در طولانی مدت، خطر افزایش عوارض مویرگی را ندارد. با اینحال، اگر کودکی آزمایش شود (به دلایل دیگر) و مشخص شود که قند خون بالایی دارد، غالباً تصور می‌شد که دیابت نوع ۱ دارد و تحت درمان انسولین قرار می‌گرفت. جالب اینجاست که درمان انسولین هیچ تفاوتی در سطح HbA1c ایجاد نمی‌کند، و در افراد مبتلا به گلوکوکیناز-MODY هیچ درمانی برای دیابت لازم نیست. در نتیجه، بیمارانی که در آنها دیابت نوع ۱ تشخیص داده شده می‌توانند انسولین خود را قطع کنند و بیمارانی که دیابت نوع ۲ دارند می‌توانند تمام داروهای خوراکی خود را متوقف کنند.

دیابت نوزادی (NDM) نوعی دیابت است که در ۶ ماه اول زندگی بروز می‌کند. در این سن، داشتن دیابت خود ایمنی نوع ۱ بسیار بعید است و به احتمال زیاد یک علت ژنتیکی وجود دارد. پنجاه درصد موارد NDM به دلیل جهش‌های هتروزیگوت در ژن‌های رمزگذاری شده زیر واحدهای کانال K ATP KIR6.211 و SUR1.12 و وجود آمده است. این جهش‌ها باعث می‌شوند کانال KATP نسبت

بررسی قرار می‌گیرد. به طور رایج بررسی‌های بالینی هنگام ارزیابی پاسخ دارو، فنوتیپ بیمار را در نظر نمی‌گیرند. با این حال، مطالعات اخیر این آزمایشات را مجدداً مورد بررسی قرار داده و نشان داده است که حتی پارامترهای ساده مانند شاخص توده بدنی و نوع جنس نیز اهمیت دارد. به عنوان مثال، زنان چاق به تیزولیدیندیون خیلی خوب پاسخ می‌دهند در حالی که مردان لاغر به سولفونیل اوره خوب پاسخ می‌دهند. با ارزیابی سیستماتیک فنوتیپ و بررسی مقاومت به انسولین و عملکرد سلول‌های بتا، بیماران مبتلا به دیابت به پنج گروه یا زیر گروه تقسیم شده‌اند. احتمالاً این گروه‌ها پاسخ متفاوتی به درمان‌های دیابت خواهند داد. در این زمینه تنوع ژنتیکی بر اساس چنین تنوع بالینی و فیزیولوژیکی باید بصورت طبقه بندی در نظر گرفته شود تا بتواند راهنمای انتخاب درمان شود.

#### دیابت تک ژنی - در حال حاضر درمان با فارماکوژنومیک بخشی از اقدامات بالینی است

همانطور که اشاره شد، در میان مفاهیم مذکور، دیابت تک ژنی، یک استثناء است. اصطلاح دیابت تک ژنی همه اشکال دیابت ناشی از جهش یا حذف یک نقطه در یک ژن را در بر می‌گیرد. اشکال نادر بسیاری از دیابت تک ژنی وجود دارد که خارج از محدوده این بررسی است. در اینجا، من به ناهنجاری‌های تک ژنی سلول بتا که باعث شروع دیابت بلوغ جوانان (MODY) و اختلالات نادر سلول‌های بتا که باعث دیابت نوزادی می‌شود، می‌پردازم، زیرا این زیرگروه‌های ژنتیکی می‌توانند متفاوت از دیابت نوع ۱ یا «عادی» و یا نوع ۲ باشند.

MODY به خودی خود یک بیماری هتروژن است و در بیش از ۱۰ ژن غالب جهش دارد. MODY به طور معمول، به عنوان دیابت غیر انسولین قبل از سن ۲۵ سالگی، با سه نسل سابقه خانوادگی معرفی می‌شود. شایع‌ترین شکل MODY به دلیل جهش در ژن HNF1A ایجاد می‌شود که فاکتور رونویسی فاکتور هسته‌ای هیپاتوسیتی 1α را رمز گذاری می‌کند. از آنجا که MODY, HNF1A اغلب در سنین جوانی ظاهر می‌شود ممکن است با دیابت نوع ۱ اشتباه شود. یا وقتی که در سنین بالاتر بی‌نیاز از انسولین می‌شوند، می‌تواند با دیابت نوع ۲ اشتباه شود. با این حال، بر خلاف دیابت نوع ۲، این زیر گروه تعریف شده ژنتیکی به شدت نسبت به درمان سولفونیل اوره حساس است.

مؤثر است که با کاهش وزن و محافظت احتمالی از قلب همراه است و به دلیل اثرات سودمند بالقوه آن بر سرطان و عوارض و پیری بررسی شده است. البته لازم به ذکر است که متفورمین تقریباً در ۱۰٪ افرادی که این دارو برایشان تجویز شده، باعث عوارض جانبی قابل توجهی در دستگاه گوارش (GI) می‌شود و در ۵٪ منجر به از کار افتادگی دستگاه گوارش می‌گردد. مکانیسم‌های عدم تحمل GI نیز به خوبی شناخته نشده است. مزایای قابل توجه این دارو در کنار ابهام در مورد مکانیسم عمل و عوارض جانبی آن، این دارو را به یک داروی جذاب تبدیل می‌کند که ارزش مطالعه دارد.

در یک رویکرد جدید برای بررسی مکانیسم متفورمین، مطالعه پیوستگی وسیع ژنوم (GWAS) در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ که تحت درمان با متفورمین قرار گرفتند انجام شد که با کاهش HbA1c پس از شروع عوارض همراه بود. در اولین مطالعه گزارش شده در سال ۲۰۱۱، در کشف اولیه GWAS تقریباً ۱۰۰۰ بیمار وجود داشت، که اندازه کلی نمونه ۴۲۰۰ بیمار بود. در این مطالعه مشخص شده که یک مکان در کروموزوم ۱۱ که شامل ژنهای NPAT و ATM است با پاسخ گلیسمی به متفورمین همراه است. پس از آن، کنسرسیون ژنتیک متفورمین (<https://www.pgm.org/metgen.html>) تشکیل شد و تعداد نمونه موجود به ۱۲۹۱۰ بیمار افزایش یافت، آن‌ها دریافتند که یک نوع اینترونیک، که سطح بیان SLC2A2 (GLUT2) را تغییر می‌دهد با پاسخ گلیسمی به متفورمین همراه است. این دو مکان متفورمین (NPAT / ATM) مقاوم‌ترین گونه‌های فارماکوژنتیک تکثیر شده در دیابت نوع ۲ هستند. این مطالعات همانند بسیاری از مطالعات ژنتیکی، سؤالات بیشتری را نسبت به آنچه که پاسخ می‌دهند ایجاد می‌کنند. برای مکان NPAT / ATM / مشکل است که از ژن و گونه سببی مطمئن شد و بنابراین، مطالعه بر روی موشها برای بررسی این مکانیسم ادامه یافت اما این نتیجه‌گیری وسوسه انگیز است که بیان می‌کند، ژن سرطان، ATM، سببی است. بیمارانی که دارای جهش‌های مغلوب در ATM هستند، دچار آتاکسی تلانژیکتازی می‌شوند که این بیماری با آتاکسی، سرطان لنفوپرولیفراتیو، کمبود ایمونوگلوبولین و دیابت و مقاومت به انسولین مشخص می‌شود. SLC2A2 یک ژن قابل قبول تر است که در آن تغییرات می‌تواند پاسخ گلیسمی

به آدنوزین تری فسفاتاز داخل سلولی (ATP) غیر حساس شود و در نتیجه باز بماند و سلول بتا در حالت هایپوپلاریزه شده نگه داشته شود و نسبت به گلوکز بی‌پاسخ گردد. کانال KATP محل عمل سولفونیل اوره‌ها است که کانال را می‌بندند و ترشح انسولین را تحریک می‌کنند. در این بیماران سولفونیل اوره‌های مورد استفاده در دوز بالا (۲-۴) برابر حداکثر دوز در کیلوگرم برای بزرگسالان) می‌توانند کانال‌های جهش یافته KATP را ببندند و ترشح انسولین را تحریک کنند. این اتفاق باعث می‌شود درمان مادام‌العمر با انسولین به درمان با سولفونیل اوره تبدیل شود همانطور که در ۹۰٪ بیماران مبتلا به NDM رخ داد. این مورد، مثال بارز دیگری از فارماکوژنومی بود.

## فارماکوژنومیک در دیابت نوع ۲

مطالعات بسیاری وجود دارد که تاثیر ژنتیک را بر پاسخ به داروهای دیابت در دیابت نوع ۲ بررسی کرده‌اند. این‌ها اغلب مطالعاتی هستند که در مقیاس کوچک انجام می‌شوند (مثلاً ۱۰۰ بیمار) و تکرار نمی‌شوند. از آنجا که اندازه اثر پیش بینی شده در دیابت نوع ۲ کم است، به احتمال زیاد بیشتر گزارش‌های موجود در منابع علمی مثبت کاذب است. در این مطالعه سعی بر این نیست که تمام مطالعات در مورد فارماکوژنتیک داروهای دیابت را گردآوری کنم زیرا اخیراً مطالعاتی وجود دارد که این کار را انجام داده‌اند. در عوض، بر دو بخش اصلی تمرکز شده است - تأثیرات دارویی که قوی هستند (براساس پاسخ و / یا از نظر بیولوژیکی) و امکان تفسیر در مراقبت‌های بالینی را دارند و اینکه چگونه می‌توان از فارماکوژنتیک برای ارائه بینش در سبب‌شناسی دیابت و عمل دارو بویژه در رابطه با متفورمین استفاده کرد. در این مطالعه بر روی داروهای متفورمین، سولفونیل اوره، تiazولیدیندیون و مهارکننده‌های DPP-۴ تمرکز شده است. تنها مطالعات فارماکوژنتیک محدودی برای مهار کننده‌های انتقال دهنده گلوکز سدیم ۲ و آگونیست‌های گیرنده پپتید-۱ شبه گلوکاگون منتشر شده است.

## اثر متفورمین

متفورمین اولین دارو برای دیابت نوع ۲ است. این دارو از گل یاس بنفش فرانسوی تهیه شده است و بیش از ۶۰ سال است که کاربرد بالینی دارد. با این حال، مکانیسم عملکرد آن بسیار بحث برانگیز است. متفورمین یک درمانگر بسیار

اساسی بسیاری برای عدم تحمل GI به متفورمین فرض شده است. اثر مستقیم غلظت بالای متفورمین انتروسیته‌ها که در آن به عنوان سم سلولی عمل می‌کند، تغییر میکروبی روده توسط متفورمین، تغییر در جذب یا متابولیسم سروتونین یا هیستامین، کاهش جذب مجدد اسیدهای صفراوی و در نتیجه افزایش قرارگیری در معرض اسید صفراوی روده بزرگ. مطالعات ژنتیکی در مورد عدم تحمل متفورمین، بر انتقال متفورمین از لومن به انتروسیته‌ها متمرکز شده‌اند. سه ناقل اصلی متفورمین در روده انسان عبارتند از: ناقل کاتیون آلی ۱ (OCT1)، کدگذاری شده توسط SLC22A1)، ناقل مونوآمین غشای پلازما (PMAT)، کدگذاری شده توسط SLC29A4) و ناقل سروتونین (کدگذاری شده توسط SLC6A4). یک مطالعه جدید در موش‌ها نشان می‌دهد OCT3 (رمزگذاری شده توسط SLC22A3) نیز ممکن است در انتقال متفورمین نقش داشته باشد، اما این مورد هنوز در انسان اثبات نشده است. اشکال مختلف هر سه ناقل شناخته شده انسان، در حال حاضر با افزایش عدم تحمل متفورمین همراه هستند. در ابتدا با استفاده از مطالعه GoDARTS، دوجیک و همکاران حامله‌های واریانتهایی که در SLC22A1 (کدگذاری توسط OCT1) عملکرد پایین داشتند شناسایی کردند و نشان دادند که این حامل‌ها خطر عدم تحمل GI را افزایش می‌دهند. در این مطالعات، عدم تحمل GI با استفاده از یک فنوتیپ پروکسی از افرادی که متفورمین را ۶ ماه مصرف نکردند تعریف شد و درمان جایگزین انتخاب شد. شکل ۳ نشان می‌دهد که کسانی که دارای دو آلل SLC22A1 با عملکرد کاهش یافته دارند، احتمال عدم تحمل متفورمین در آنها بیش از دو برابر است ( $P < 0.001$ ). هنگامی که بیماران داروهایی را برای مهار OCT1 مصرف کردند مانند امپرازول، داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای، دوکسازوسین و وراپامیل، شانس عدم تحمل متفورمین به چهار برابر افزایش یافت. دوجیک با مطالعه در مورد گیرنده سروتونین نشان داد که واریانت \*S با بیان پایین در SLC6A4 با افزایش عدم تحمل (نسبت احتمال 13.1 (RO)،  $P=0/130$ ) همراه است و بین ژنوتیپ SLC6A4 و SLC22A1 تعامل وجود دارد، به طوری که در بیماران که دارای دو عملکرد کاهش یافته SLC22A1 هستند، واریانت‌ها، آلل‌های SLC6A4 \*L، با خطر افزایش ۹ برابری عدم تحمل همراه بودند ( $P > 0.01$ , RO 52.9). در نهایت اخیراً Dawed و همکاران عدم تحمل متفورمین

به متفورمین را تغییر دهد، زیرا این ژن انتقال دهنده اصلی گلوکز در کبد است و در حمل و نقل گلوکز در روده، سلول بتا و هیپوتالاموس نقش دارد. SLC2A2 پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی rs8192675 بیان بالای مکان صفت کمی برای GLUT2 در کبد است که با افزایش اثربخشی آلل با بیان پایین GLUT2 همراه است. این مکانیسم که چگونه کاهش بیان GLUT2 عملکرد متفورمین را تغییر می‌دهد و آیا این اتفاق به اثر کبد یا اثر روده مربوط می‌شود، تحت بررسی است. اندازه اثر برای rs8192675 کم نیست: در افراد چاق، کاهش  $HbA1c$  ۰/۳۳٪ در ۹٪ از آمریکایی‌های سفیدپوست وجود دارد که دو نسخه آلل C را در مقایسه با افرادی که دو نسخه آلل T را حمل می‌کنند، وجود دارد. این موضوع معادل تفاوت در دوز متفورمین از ۵۵ میلی گرم، یا بیش از نیمی از اثراتی است که با شروع یک مهار کننده DPP-4 مشاهده می‌شود. در آمریکایی‌های سیاه پوست، آلل C پاسخ خوب در ۴۹٪ از جمعیت، هموزیگوت است که نشان می‌دهد این نوع ژنتیک تأثیر جمعیتی بزرگی در پاسخ متفورمین در این قومیت خواهد داشت. آیا این اثرات ژنتیکی به طب بالینی منتقل می‌شود؟ چالش این است که متفورمین یک داروی ارزان قیمت و موثر است که در ردیف اول وجود دارد و فوایدی فراتر از گلیسمی دارد (مانند کاهش وزن و کاهش احتمالی خطر سرطان) و بنابراین بعید است که از موقعیت خود در ردیف اول جابجا شود - حتی برای بیمارانی که احتمالاً این دارو کمتر موثر است. باید مطالعاتی انجام شود تا مشخص گردد که آیا تنظیم دوز می‌تواند اثر فارماکوژنتیک را جبران کند، و آیا می‌توان دوز متفورمین را بر اساس ژنوتیپ تعیین کرد.

### عدم تحمل متفورمین

تقریباً ۱-۵٪ از بیماران بیشتر به دلیل عوارض جانبی دستگاه گوارش (نفخ، دردهای شکمی و اسهال) نمی‌توانند متفورمین را تحمل کنند. متفورمین یک کاتیون با حلالیت کم در چربی است و باید بصورت فعال از طریق غشاء سلولی توسط انواع ناقل‌ها از جمله ناقل‌های کاتیون آلی منتقل شود. در روده، متفورمین به طور عمده در روده کوچک جذب می‌شود و تقریباً ۳۰٪ آن بدون تغییر از طریق مدفوع دفع می‌شود متفورمین به مقدار زیاد در انتروسیته‌های ژنوم متمرکز است و ۵۰۰ میکروگرم بر گرم ۳۰-۳۰۰ برابر بیشتر از مقداری که در پلازما دیده می‌شود) است. مکانیسم‌های

را در کنسرسیون IMI-DIRECT، که در آن عدم تحمل متفورمین توسط خود بیماران گزارش شد بررسی کردند، که منجر به قطع مصرف متفورمین یا عدم توانایی افزایش دوز بیشتر از ۱ گرم گردید. این مطالعه به بررسی سومین ناقل متفورمین روده PMAT پرداخت و نشان داد که آلل G در rs3889348، همراه با کاهش بیان PMAT در روده، با ۱/۳۴ (P = ۰.۰۰۵) احتمال عدم تحمل GI همراه بود (<https://doi.org/10.1101/436980>) هنگامی که واریانت های با کاهش عملکرد SLC22A1 و مکان صفات توصیف شده برای PMAT در روده در نظر گرفته شد احتمال عدم تحمل ۲/۵۱ (فاصله اطمینان ۵۹٪، IC)، ۱/۲-۴/۲۱ بود در افرادی که سه یا تعداد بیشتری از آلل های خطر برای این دو ژن را داشتند. با توجه به محل احتمالی اپیکال این ناقل ها، عدم تحمل با کاهش جذب درون انتروسیست ها همراه است و بنابراین احتمالاً غلظت متفورمین لومن در روده افزایش می یابد. این موضوع نشان می دهد که عدم تحمل متفورمین از طریق مکانیسم های واسطه درون لومن، مانند تأثیر آن بر میکروبیوم، اسیدهای صفرای یا آمین های بیوژنیک به جای افزایش غلظت متفورمین در انتروسیست ها ایجاد می شود.

#### اثر سولفونیل اوره و هیپوگلیسمی

از زمانی که متفورمین کاربرد بالینی داشته است سولفونیل اوره وجود داشته است، اما بر خلاف متفورمین مکانیسم اصلی عمل آن به خوبی مشخص شده است. سولفونیل اوره به قسمت های SUR کانال KATP متصل می شوند و باعث بسته شدن کانال، دپلاریزاسیون غشاها و هجوم کلسیم از طریق کانال های کلسیمی دریچه دار ولتاژی می شوند و در نتیجه انسولین ترشح می شود. جالب است که علیرغم اینکه این مسیر به خوبی مشخص شده است در شناسایی واریانت های ژن کاندید که پاسخ گلیسمی به سولفونیل اوره را تغییر می دهد، موفقیت محدودی حاصل شده است. یافته های تکرار شده مربوط به واریانت های KATP / ABCC8 / KCNJ11 هستند که عملکرد کانال KATP را تغییر می دهند و مربوط به واریانت ریسک ابتلا به دیابت در TCF7L2 هستند. واریانت E23K (rs5219) در KCNJ11 و واریانت S1369A (rs 757110) در ABCC8 پیوستگی محکمی دارند و با هاپلوتیپ K23 / A1369 با خطر ابتلا به دیابت

نوع ۲ همراه هستند. نحوه تعامل سولفونیل اوره با کانال KATP متفاوت است و مطالعات عملکردی نشان داده اند که این هاپلوتیپ تأثیر چشمگیری در اثربخشی سولفونیل اوره مختلف دارد. در اینجا، کانال های KATP حاوی هاپلوتیپ K23 / A1369 نسبت به مهار (بسته شدن) با گلیکلازید حساس تر بودند اما نسبت به بسته شدن توسط تولبوتامید، کلروپروپامید و گلیمپراید حساسیت کمتری دارند. هاپلوتیپ K23 / A1369 هیچ تأثیری در عمل گلیپیزاید یا گلی بنکلامید نداشت. این مطالعه کارکردی تا حدودی به آنچه در مطالعات بالینی مشاهده شده است اشاره می کند. سه مطالعه چینی نشان دادند که هاپلوتیپ K23 / A1369 پاسخ بیشتر به گلیکلازید همراه بود. بزرگترین مطالعه ای که انجام شده یک مطالعه آینده نگر بود که در آن ۱۲۶۸ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ به مدت ۸ هفته با گلیکلازید درمان شدند. افرادی که هموزیگوت بودند، هاپلوتیپ K23 / A1369 کوچک داشتند اما کاهش قند خون ناشتا، گلوکز ۲ ساعته و HbA1c بسیار بیشتری داشتند در مقایسه با کسانی که دارای هاپلوتیپ E23 / S1369 بودند. مطالعات دیگر ارتباطی بین هاپلوتیپ K23 / A1369 با پاسخ سولفونیل اوره نشان نمی دهند، که به طور بالقوه منعکس کننده کمبود قدرت سولفونیل اوره های مختلف استفاده شده است. به عنوان مثال، مطالعه UKPDS (که کلروپروپامید و گلی بن کلامید دو سولفونیل اوره مورد استفاده بودند) هیچ تأثیری از این هاپلوتیپ بر تغییر گلوکز پلاسمای ناشتا در ۳۶۳ بیمار طی ۱ سال به طور تصادفی برای سولفونیل اوره انتخاب شدند، نشان نداد. این موضوع را می توان با پیش بینی اثر ژنوتیپ بر پاسخ گلی بن کلامید که هرگونه اثر کاهش یافته پیش بینی شده در مورد پاسخ کلروپروپامید را پنهان می کند، توضیح داد.

تا به امروز، واریانت rs79۰۳۱۴۶ ریسک دیابت، پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی انترونیک درون ژن TCF7L2 بزرگترین تأثیر ژنتیکی را در مورد خطر ابتلا به دیابت دارد. این واریانت ریسک، با کاهش عملکرد سلول های بتا همراه است و بنابراین یک کاندید احتمالی برای تغییر پاسخ گلیسمی به سولفونیل اوره ها است. در مطالعه GoDARTS مبتنی بر جمعیت، بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ هموزیگوت مربوط به rs1225372 (که پیوند نامتعادل با rs7903146 دارند) به احتمال زیاد HbA1c کمتر از ۷٪، P = ۰.۰۰۹، (OR ۲.۱۶ (۱.۱۲۱-۳.۸۶)) در آنها

شدید همراه با CYP2C9 وجود دارد که واریانتهای غیر عملکردی را کاهش می‌دهد اما فقط در صورت وجود عملکرد طبیعی (۱.۳۰-۶.۰۹) (OR ۲.۸۱) (۱\*۱\*) POR = ۰.۰۰۹، به ازای هر عدد از CYP2C9 عملکرد آلل‌ها کاهش می‌یابد. هیچ اثری از عملکرد کاهش یافته آلل‌های CYP2C9 در حضور آلل \* ۲۸ POR، که باعث افزایش فعالیت CYP2C9 می‌شود، دیده نشد، در نتیجه به طور بالقوه کاهش عملکرد CYP2C9 جبران می‌شود. در حالی که هیچ نتیجه مشابهی روی اثر وجود نداشت که با کاهش HbA1c ارزیابی شود، هنگامی که دوز سولفونیل اوره در یک نقطه بحرانی کامپوزیت در نظر گرفته شد، آلل‌های کاهش عملکرد CYP2C9 با اثر بیشتر اما فقط در پس زمینه ۱ \* ۱ \* ۱ POR همراه بودند. این مطالعه پیچیدگی مطالعات فارماکوژنتیک را نشان می‌دهد و چگونگی تجزیه و تحلیل یک ژن بطور جداگانه می‌تواند بسیار ساده باشد- مثلاً، تأثیر واریانتهای CYP احتمالاً به انتقال مناسب سولفونیل اوره به کبد بستگی دارد و اثر واریانتهای فارماکوژنیک مانند TCF7L2 یا واریانتهای KCNJ11 / ABC8 اگر فعالیت CYP در نظر گرفته نشود، ممکن است پنهان شود. در نهایت، با وجود استفاده گسترده سولفونیل اوره، بر خلاف متفورمین، هنوز GWASها گزارش نشده است. این عوامل می‌توانند بینش جدیدی را در مورد سولفونیل اوره‌های PK و PD ایجاد کنند.

#### اثر تiazolidinedione

تiazolidinedione (TZDs) که اغلب به آن گلیتازون گفته می‌شود، آگونیست‌های PPAR $\gamma$  هستند. آنها داروهای قوی حساس به انسولین هستند که در ابتدا روی بافت چربی اثر می‌کنند تا بتوانند بافت چربی را از سلول‌های اولیه چربی تشخیص دهند. مطالعات فارماکوژنتیک محدود است و بر PK از TZDها و تغییرات در ژن هدف کلیدی PPAR $\gamma$  متمرکز شده است.

در مورد سولفونیل اوره، بیشترین تأثیر روی واریانتهای تغییر دهنده PK، TZDها مشاهده می‌شود. جذب کبدی TZDها بوسیله OAT1B1 غالباً با متابولیسم از طریق CYP2C8 و واسطه انجام می‌شود. همه این موارد در یک مطالعه مشاهده‌ای با اندازه متوسط بررسی شدند، دوباره در گروه ۸۳۳ GoDARTS، بیمار که TZD مصرف

نسبت به بیماران بدون خطر واریانت درمان نمی‌شود. این نتیجه در دو مطالعه مستقل تکرار شده است. یک مطالعه جدید، SUGAR-MGH، اثر واریانت خطر rs7903146 دیابت را در پاسخ به گلیپیزید تک دوز و متفورمین دو روزه ارزیابی کرده است. این مطالعات نشان می‌دهند که واریانت خطر همراه با گلوکز افزایش یافته است که با گلیپیزید کاهش می‌یابد و گلوکز افزایش یافته که با متفورمین کاهش می‌یابد. خواه این اتفاق منعکس کننده دوز حاد در مقابل مزمن باشد و یا خطا در داده‌های مشاهده‌ای که قبلاً گزارش شده باشد، در مورد تأثیر تغییرات TCF7L2 و پاسخ به درمان با سولفونیل اوره عدم اطمینان وجود دارد. بیشترین تأثیر در پاسخ به سولفونیل اوره که تاکنون گزارش شده است مربوط به تغییرات ژنتیکی در PK سولفونیل اوره است، نه فارماکوژنیک. سولفونیل اوره به صورت غیرفعال در قسمت بزرگی از سیتوکروم CYP2C9 (P450) متابولیزه می‌شود. مطالعات عملکردی و PK نشان دادند که آلل‌های ۲ \* و ۳ \* با کاهش عملکرد CYP2C9 همراه هستند و باعث کاهش کلیرانس گلین کلامید (۳۸)، تولوبوتامید، گلی لیپیرید، و گلیکلزید MR می‌شوند. در مطالعه GoDARTS، به طور تصادفی، ۱۰۷۳ نفر از مصرف کنندگان سولفونیل اوره (بیش از ۹۰٪ گلیکلزید) انتخاب شدند. ۸٪ از جمعیت که ۲ آلل با کاهش عملکرد در (۳\* or ۲\*) CYP2C9 داشتند، ۴/۳ برابر بیشتر از افرادی که حامل دو آلل با عملکرد طبیعی داشتند، معالجه شدند. این نتیجه برابر است با ۵٪ تفاوت در HbA1c. اثر مشابه سولفونیل اوره افزایش یافته برای تولوبوتامید در مطالعه روتردام مشاهده شد که در آن دوز تولوبوتامید پایین برای داشتن اثر مشابه با کسانی که آلل CYP2C9 با عملکرد کاهش یافته داشتند، مورد نیاز بود. این اثرات بزرگ مطمئناً نشان می‌دهد که اگر ژنوتیپ بیمار شناخته شده باشد، ممکن است یک دوز اولیه تغییر یافته از دارو برای دستیابی به اثر مشابه با دوزهای پایین مفید باشد و باعث کاهش هیپوگلیسمی گردد. اخیراً، یک تجزیه و تحلیل مطالعه GoDARTS، نقش oxidoreductase P450 (POR) را برجسته کرده است، که الکترون‌ها را از NADPH به آنزیم‌های CYP450 انتقال می‌دهد و برای عملکرد طبیعی CYP450s ضروری است. در این مطالعه، نقطه بحرانی، هیپوگلیسمی شدید با سولفونیل اوره بود. خطر زیادی در رابطه با هیپوگلیسمی

می کردند، شناسایی شدند که ۲۷۳ نفر با پیوگلیتازون و ۵۱۹ با روزیگلیتازون تحت درمان قرار گرفتند. در مورد آنهایی که تحت درمان با روزیگلیتازون قرار گرفتند افرادی که دارای آلل با افزایش عملکرد \* CYP2C8 بودند، کاهش HbA1c کمتری نسبت به نوع وحشی (آلی  $\beta = -0.21$ ،  $P = 0.01$ ) و افزایش وزن کمتری داشتند (آلی  $\beta = -0.93$  کیلوگرم،  $P = 0.02$ ). پس از درمان روزیگلیتازون، واریانت SLCO1B1 521C (rs4149056) با کاهش بیشتر HbA1c همراه بود (آلی  $\beta = 0.18$ ،  $P = 0.04$ ) اما افزایش وزن نداشت. هنگامی که این دو واریانت با هم در نظر گرفته شدند، در بیمارانی که انتقال OAT1B1 کاهش یافته و متابولیسم طبیعی CYP2C8 بود، کاهش  $0.93/100$  میلی مول / مول؛  $P = 0.006$  HbA1c) را داشتند که نسبت به پاسخ دهندگان ضعیف بیشتر بود. جالب اینجاست که هیچ اثری از این واریانت ها با پیوگلیتازون مشاهده نشده است - این امر به احتمال زیاد نشان دهنده این واقعیت است که بر خلاف روزیگلیتازون، متابولیت های پیوگلیتازون فعال هستند، بنابراین پیش بینی می شود که واریانتهای CYP2C8 پاسخ را تغییر نمی دهند. واریانت Pro12Ala (rs1801282) در PPAR $\gamma$  یکی از اولین واریانتهای تکرار شده دیابت نوع ۲ بود. با توجه به اینکه این واریانت، ژن تیازولیدیندیون است آن می تواند یک گزینه قوی برای تغییر پاسخ گلیسمی به TZD ها باشد. با این حال، مطالعات محدودی در مورد این واریانت انجام شده است. وسیعترین مطالعه گزارش شده که هنوز هم کوچک است، پاسخ TZD را در ۲۵۰ بیمار چینی بررسی کرده است. در مقایسه با افراد دارای آللهای وحشی، ۱۰۴ حامل آلل مینور که RO 23.2 (95% CI = 1.10-4.87 (P = 0.03)) داشتند، پاسخ دهنده بودند. ارتباط همان واریانت با کاهش خطی HbA1c و گلوکز ناشتای پلاسما بعد از درمان با پیوگلیتازون در یک گروه مستقل متشکل از ۶۷ بیمار تکرار شد. در ۱۹۸ بیمار کره ای که روزانه و به مدت ۳ ماه با ۴ میلی گرم روزیگلیتازون تحت درمان قرار گرفتند، روند مشابهی مشاهده شد.

#### اثر مهار کننده DPP-4

تنها مطالعه ای که بطور دقیق بر روی مهار کننده های DPP-4 انجام شد، نشان داد که واریانت (rs7202877) در نزدیکی ژن کیموتریپسینوزن (B1/2 CTRB1/2)

با پاسخ گلیسمی به مهار کننده های DPP-4 همراه بود. در اینجا سیگنال اولیه شناخته شده واریانت ژنتیکی مربوط به شبه گلوکاگون پپتید ۱- باعث ترشح انسولین شد. CTRB1 / 2 کیموتریپسین را رمزگذاری می کند و آلل rs7202877G مربوط به افزایش فعالیت کیموتریپسین مدفوع بود. یک مطالعه تکمیلی که واریانت مربوط به کاهش HbA1c در ۴۹ بیمار از هلند و ۳۰۵ بیمار مطالعه GoDARTS بررسی کرد نشان داد که: بعد از گذشت حداقل ۳ ماه از مصرف گلیپتین، حامل آلل rs7202877G کاهش HbA1c را به میزان  $0.16 \pm 0.51$  کمتر در مقایسه با ژنوتیپ rs7202877 TT ( $P = 0.0015$ ) نشان داد.

#### مطالعات آینده فارماکوژنتیک دیابت

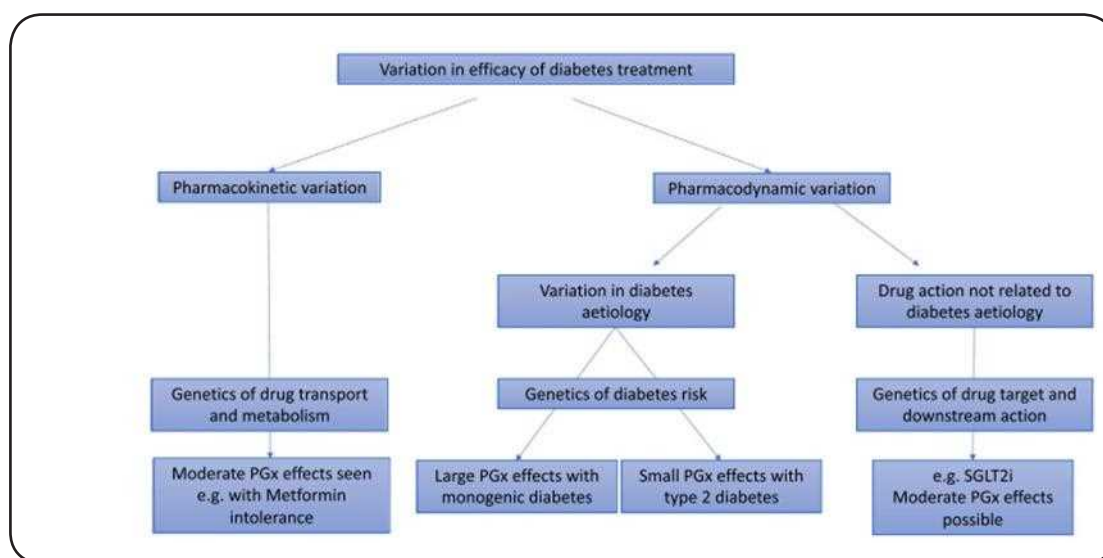
مانند بقیه های جامعه ژنتیک، همکاری های بین المللی در حال افزایش است که در نتیجه باعث افزایش داده های در دسترس بیمار برای مطالعات فارماکوژنتیک می شود. تا به امروز، این همکاری ها عمدتاً بر اساس مطالعات گزارش های مبتنی بر پیوستگی استوار است اما شرکت های دارویی به طور فزاینده داده های آزمایشی خود را در دسترس قرار می دهند و به طور معمول مطالعات ژنتیکی را در پروتکل های آزمایشی خود می گنجانند. این امر منجر به افزایش فرصت نه تنها برای کشف واریانت های ژنتیکی مرتبط با پاسخ بلکه برای ارزیابی اثرات جانبی دارو (به عنوان مثال تهوع با GLP1RA یا ورم همراه با تیازولیدیندیون) و سایر پیامدهای غیر گلیسمی مانند خطر بیماری قلبی عروقی خواهد شد. یکی دیگر از زمینه های در حال ظهور، استفاده از امتیاز ریسک پلی ژنیک است که احتمالاً اندازه اثر بزرگتری برای اثربخشی دارو در دیابت ایجاد می کند. در حال حاضر، ۴۰۰ واریانت برای دیابت نوع ۲ شناسایی شده که اگر به عنوان یک امتیاز ریسک پلی ژنیک برآورد شوند، می توانند تفاوت های زیاد در ریسک را توضیح دهند. به عنوان مثال، ۵/۲٪ کران بالا و پایین نمودار توزیع خطر ابتلا به دیابت تقریباً ۱۰ برابر اختلاف دارند. این ۴۰۰ واریانت را می توان با توجه به فرایند پاتوفیزیولوژیکی که بر امتیازات ریسک پلی ژنیک اثر می گذارد، دسته بندی کرد. به عنوان مثال دسته ای که بر عملکرد سلول های بتا یا توزیع چربی تأثیر دارند. این موارد اثرات نسبتاً کمی در صفات اصلی دارند و از آنجا که داروهای دیابت بر روی این صفات خاص عمل می کنند می توان امیدوار بود که امتیازات ریسک پلی ژنیک تأثیر متوسطی روی پاسخ گلیسمی به

و هزینه بر باشد. با این حال، در حال حاضر، با توجه به هزینه پلتفرم‌های ژنوتیپ حداقل ۳۰ پوند، به مرحله‌ای رسیده‌ایم که ژنوتیپ پیشگیرانه همراه با نتایج می‌تواند (و باید) در پرونده پزشکی بیمار قرار گیرد. در حال حاضر، اگر احتمال انتخاب روش‌های درمانی ردیف دوم یا سوم مساوی باشد و اطلاعات ژنتیکی از قبل موجود باشد، می‌توان از این عوامل ژنتیکی برای کمک به انتخاب دارو استفاده کرد. برای استفاده از ژنوتایپینگ پیشگیرانه برای تمامی افراد نیاز به فکوس رویتسهیل کردن این پروسه داریم. به عنوان مثال، نقشه برداری از ژنوتیپ تا توصیه‌های بالینی یک فرآیند پویا خواهد بود زیرا یافته‌های فارماکوژنتیک جدیدی شناسایی می‌شوند. بهتر است اطلاعات ژنتیکی و نقشه برداری بصورت متمرکز (در داخل سازمان بهداشت ملی یا ارائه دهنده خدمات درمانی) و در مرحله تجویز دارو با استفاده از ابزارهای پشتیبانی تصمیم‌گیری مراقبت‌های اولیه یا ثانویه بالینی انجام شود. با این حال، برای پاسخ به سؤال مطرح شده در عنوان این مطالعه من شک ندارم که فارماکوژنتیک در مدیریت دیابت، نه تنها دیابت تک ژنی بلکه همچنین دیابت نوع ۲، مسیر اصلی خواهد بود.

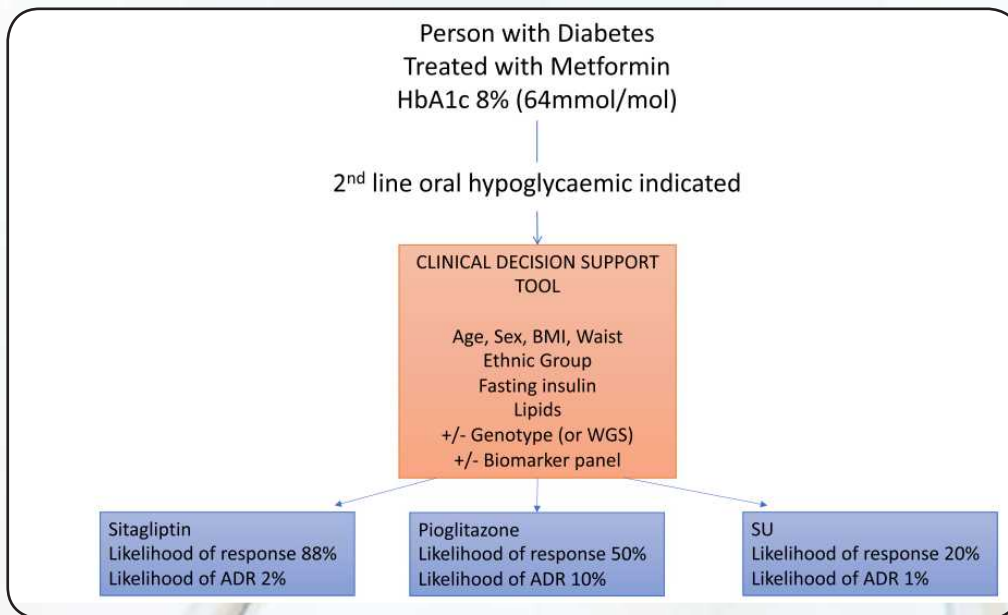
داروهای دیابت داشته باشند.

### نتیجه‌گیری

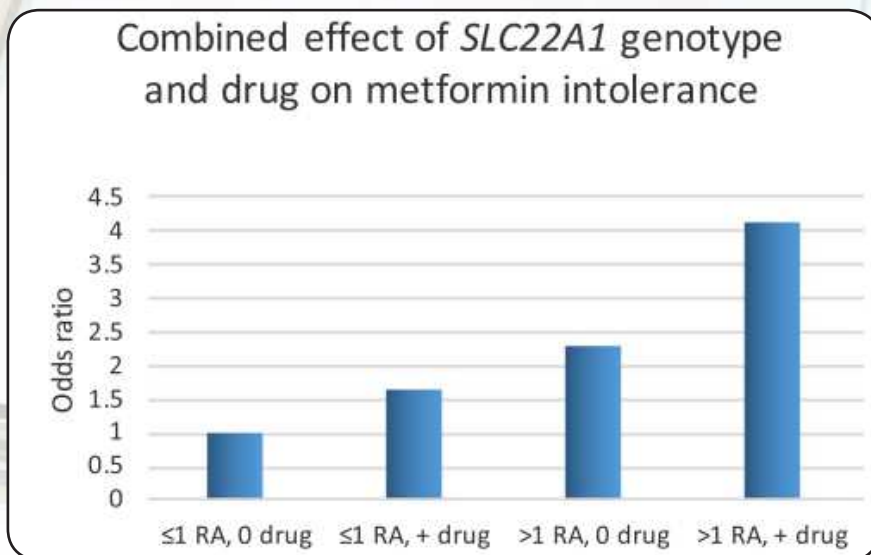
در طب بالینی فعلی مشخص شده است که سبب‌شناسی ژنتیکی دیابت در گروه کوچکی از بیماران مبتلا به دیابت تک ژنی تأثیر زیادی در پاسخ به درمان دارد و برای این بیماران یافتن سبب‌شناسی ژنتیکی می‌تواند در تبدیل موفقیت آمیز درمان با انسولین به سولفونیل اوره متحول کننده باشد. با این حال، با توجه به ساختار ژنتیکی بیماری‌های مولتی فاکتوریال مانند دیابت نوع ۲ که به طور عمده توسط چندین واریانت با اثر کوچک ایجاد می‌شوند، بعید است که واریانت‌های اتیولوژیکی با اثر بزرگ شناسایی شوند. در حالی که تعدادی واریانت ژنتیکی قوی شناسایی شده‌اند که با پاسخ گلیسمی به متفورمین، سولفونیل اوره، تیازولیدیندیون و مهار کننده‌های DPP-4 در ارتباط است که در شکل ۴ خلاصه شده است. این اثرات به اندازه کافی بزرگ نیستند که بتوان انجام آزمایش ژنتیکی را قبل از تصمیم‌گیری در مورد درمان توجیه کرد. تاخیر، هزینه و ابزار پیش بینی محدود باعث می‌شود این اقدام، غیر عملی



شکل ۱. چارچوبی برای ارزیابی PGx در دیابت نوع ۲. PGx، فارماکوژنتیک؛ SGLT2i، مهار کننده ناقل گلوکز سدیم ۲.



شکل ۲. آینده فارماکوژنتیک در دیابت نوع ۲ با ترکیب ژنوتیپ در یک ابزار پشتیبانی تصمیم گیری بالینی. پزشک مراقبت های اولیه شروع به تجویز یک روش درمانی جدید برای کنترل قند خون بیمار می کند. از یک ابزار پشتیبانی تصمیم گیری بالینی مانند اقدامات بالینی و آزمایشگاهی ساده، ژنوتیپ های قابل بررسی و سایر نشانگرهای زیستی استفاده می شود. خروجی این اقدامات، شاید پاسخ احتمالی به دارو و یا احتمال واکنش دارویی نامطلوب (ADR) باشد. پزشک می تواند از طریق گفتگو با بیمار، درمان را با بهترین دارو که حداکثر فایده و حداقل آسیب را داشته باشد، آغاز کند.



شکل ۳. اثر ترکیبی ژنوتیپ های *SLC22A1* با عملکرد کاهش یافته و ناقل کاتیون آلی (OCT1) 1 را نشان می دهد که با داروها تعامل دارند و احتمالاً باعث عدم تحمل متفورمین می شوند. برای مثال، افرادی با آلل های ریسک ۱ یا ۰ (RA) هستند که با یک دارویی که تعامل بالقوه دارد (+ دارو) درمان نمی شوند. داشتن بیش از یک RA با استفاده از داروهایی با اثر متقابل باعث عدم تحمل دارو می شود. افرادی که بیش از یک RA دارند و با داروهایی که اثر متقابل دارند درمان می شوند، بیشترین ریسک عدم تحمل را دارند که این اثر زیانبار دارو است.

### The future role of pharmacogenetics in Precision medicine of type 2 diabetes

#### Metformin

Better response with reduced GLUT2 transport (up to 0.5% HbA1c)  
Side effects in those with reduced OCT1 transport (OR = 4), PMAT expression and SERT genotype

#### TZDs

Response and weight gain with Rosiglitazone altered by CYP2C8 and SLCO1B1 activity (up to 0.7% HbA1c)

#### Sulphonylureas

3.44 times better in those who metabolise SU slowly (CYP2C9)  
(HbA1c difference 0.5%)

#### DPP4 inhibitor

0.5% difference in HbA1c reduction due to variation in *CTRB1/2*

The availability of genetic data in the medical record will make targeted therapy in T2DM a reality

شکل ۴. نقش آینده فارماکوژنتیک در دیابت نوع ۲ - خلاصه‌ای از تعاملات دارو-ژن کلینیکی که تنها در زمانی یک رویکرد ژنوتیپ پیشگیرانه اتخاذ شود، احتمالاً کاربرد بالینی خواهد داشت. CYP سیتوکروم P450؛ DPP-4 دیپپتیدیل پپتیداز ۴؛ HbA1c هموگلوبین A1c؛ OR نسبت احتمال؛ OCT1 کاتیون آلی ۱؛ PMAT انتقال دهنده مونوآمین غشای پلاسما. SU سولفونیل اوره؛ T2DM دیابت نوع ۲؛ TZDs تiazolidinedione.

منبع:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31012484>

## پیش‌بینی پاسخ دارویی برای هدایت درمان سرطان پستان

در حال حاضر، وضعیت بالینی در سرطان پستان پیشرفته به گونه‌ای است که راهنمایی بسیار کمی برای انتخاب یک دارو از بین طیف گسترده‌ی داروهای این بیماری، وجود دارد. از وضعیت گیرنده استروژن، وضعیت HER2 و زیرگروه‌های مبتنی بر PAM50 می‌توان برای طبقه‌بندی بیماران به منظور درمان با آنتی استروژن، درمان ضد HER2 و شیمی درمانی کمکی استفاده کرد. با این حال، هیچ بیومارکر اختصاصی ویژه‌ی دارو برای شخصی‌سازی درمان بیماران وجود ندارد.



مونا نادى<sup>۱</sup>

۱- کارشناسی ارشد ژنتیک دانشگاه تهران شمال  
پژوهشگر مرکز تحقیقات پزشکی شخصی آمیتیس ژن.

### شخصی‌سازی انتخاب روش و استراتژی

رویکرد اصلی جستجوی نشانگرهای زیستی مبتنی بر دانش بیولوژیکی مکانیسم عملکرد هر داروی خاص بود. در سرطان پستان، از گیرنده استروژن به عنوان یک نشانگر زیستی ساده و تک استفاده می‌شود که با رنگ آمیزی به وسیله ایمونوهیستوشیمی (IHC) شناخته شده و برای انتخاب بیماران جهت درمان با تعدیل‌کننده انتخابی گیرنده استروژن تاموکسیفن یا مهارکننده‌های آروماتاز مانند لتروزول استفاده می‌شود، میزان پاسخ در گیرنده استروژن بیماران مبتلا به سرطان پستان تقریباً ۳۰٪ است. از جمله مثال‌های دیگر، توپوایزومراز ۲ برای پیش‌بینی اثربخشی داروهای مهارکننده توپوایزومراز ۲ مانند اپیروبیسیین و جهش‌های BRCA است که جهت درمان با مهارکننده‌های PARP با میزان پاسخ متفاوت از ۲۰٪ تا ۶۰٪ استفاده می‌شود. در نهایت، با استفاده از سطوح HER2 / ErbB2 در IHC می‌توان بیماران را برای معالجه با تراستوزومب، پرتوزومب یا لاپاتینیب انتخاب کرد. باید در نظر داشت که دانستن هدف تنها بخشی از راه حل است. تراستوزومب که برای بیماران

اولیه قرار گرفته بودند، تنها ۱۵٪ بود. NGS توالی خیلی دقیقی از DNA را به روشی بسیار کارآمد ارائه می‌دهد. اما در حال حاضر استفاده از NGS، به جهش‌های تک ضربه‌ای یا بار جهش یافتگی تومور محدود می‌شود و اثر متقابل جمعی در داده‌ها ثبت نمی‌شود.

چه پروتئین با IHC باشد و چه DNA با NGS، رویکرد جستجوی نشانگرهای زیستی تنها برای انتخاب داروها، مزایای درمانی قابل توجهی را در سرطان پستان پیشرفته به ارمغان آورده است، اما متأسفانه هنوز شاهد درمان واقعی نیستیم. علاوه بر این، این رویکردها به پزشک در انتخاب دارو وقتی که چندین دارو برای انتخاب وجود دارد، کمک نمی‌کند.

با تقلید از یک استراتژی استاندارد میکروبیولوژی، موضوعی کاملاً متفاوت در مورد شخصی‌سازی درمان در اونکولوژی ایجاد می‌شود. به ویژه، ایده رشد باکتری‌ها در ظروف پتری و بررسی اثر ویژه آنتی‌بیوتیک‌ها، تقلید شد. یک روش استفاده از زئوگراف‌های مشتق شده از بیمار است؛ سلول‌های سرطانی یک بیمار در موش‌های بی‌نقص ایمنی کاشته می‌شوند. پس از آن، موش‌ها با

HER2 مثبت تجویز می‌شود، میزان پاسخ دهی ۲۵٪ و نه ۱۰۰٪ را ایجاد می‌کند.

بسیاری از پروژه‌ها با عطف به آینده، در جستجوی جهش‌های هدفمند با توالی یابی نسل بعدی (NGS) هستند و برای این اهداف در تلاشند. رویای یافتن یک داروی بسیار کارآمد برای یک جهش خاص از زمانی که داروی ایماتینیب برای بیماران لوسمی میلوئید مزمن با جهش‌های کروموزومی Philadelphia ساخته شد، وجود داشته است. رویای هدف قرار دادن جهش‌های منفرد، پروژه‌هایی مانند FoundationOne را ایجاد کرد که به عنوان سنجشی برای جستجوی جهش‌های هدفمند راه اندازی شده است. یک مثال دیگر، گروه آینده نگر کپنهاگ است که در فاز اول مطالعه، انواع تومورهای مختلط انتخاب شده برای درمان‌های ضد سرطان را بر اساس وضعیت جهش یافتگی آنها شناسایی کرد، برای مثال، BRAF جهش یافته با ترکیب درمانی مهار کننده BRAF (EGFRi/MEKi) مانند ومورافنیب و panitumumab درمان شد. میزان پاسخ کلی از مطالعه دوم در گروهی که به شدت تحت درمان



برای مقادیر زیادی از داده‌های موجود حاصل از تراشه‌های استاندارد ژن به کار بردیم. با توجه به سال‌ها تلاش برای استانداردسازی، داده‌های حاصل از میکروآرایه‌های بیان ژن مانند Affymetrix HG-U133 قوی هستند و می‌توان با اطمینان به داده‌های نمایانگر بیولوژی درون توموری، داده‌های مختلفی را اضافه کرد. به ویژه، ما رشد سلول در شرایط آزمایشگاهی را بعد از درمان با یک دارو، با مبنای بیان ژن سلول‌ها مرتبط کردیم. موسسه ملی سرطان، که دارای ۶۰ رده سلولی مربوط به ده‌ها سال است، داده‌های مربوط به مهار رشد و داده‌های مبنای رونوشت را در دسترس عموم قرار داده است. ارتباط این داده‌ها، نتیجه‌ی خام تنظیم ژن در سلول‌های حساس و تنظیم ژندر سلول‌های مقاوم را برای هر دارو نشان می‌دهد. برای ارزیابی اهمیت بیولوژیکی این ژن‌ها، ما از فیلتر «رابطه بالینی» بیان ژن از ۳۵۰۰ تومور با منشاء

داروهای مختلفی درمان می‌شوند و فرد می‌تواند داروهای مؤثر ضد سرطان را شناسایی کند. از ایده‌های مشابه دیگر میتان به مدل‌های آزمایشگاهی مشتق شده از بیمار یا از بیوپسی‌های سرطان بیمار در مدل‌های آزمایشگاهی ۲ بعدی یا اسفروئیدهای ۳ بعدی تومور یا در نتیجه برون کاشت سلول‌های توموری در گردش (CDX) ایجاد می‌شوند، اشاره کرد. یک پارامتر مهم در موقعیت‌هایی مانند سرطان پستان پیشرفته، وجود داروهای مختلفی است که به عنوان درمان استفاده میشوند؛ همه این موارد در انتخاب داروها موثرند. محدودیت‌ها، شامل جریان کار نسبتاً گران و وابستگی دسترسی محلی سیستم‌ها برای استخراج و مدیریت سلول‌های تومور در گردش و یا زنده نگه داشتن سلول‌های توموری بعد از عمل است.

در زمینه انتخاب بین داروها، ما سعی کرده‌ایم رویکرد کاملاً متفاوتی برای پذیرش پیچیدگی سرطان داشته باشیم. ما روش‌های زیست‌شناسی آماری و محاسباتی را



ببریم و پیچیدگی داده‌ها را کنترل و منابع داده جداگانه را ادغام کنیم. این اتفاق در یک بخش بالینی شلوغ، پیچیده است. در آینده ممکن است در هر بیمارستان به متخصصان فارماژنومیک نیاز داشته باشیم تا به کارکنان برای کمک به اونکولوژیست‌ها یا حتی سایر تخصص‌ها در زمینه انتخاب و دنباله درمانی آموزش دهد.

با وجود تنوع در کارایی نشانگرها در پیش بینی سود در شرایط واقعی بالینی، اصلاح و بهبود همه روش‌ها لازم است. با داده‌های موجود حاصل از نتیجه، درمان و سنجش‌ها مراحل بعدی ترکیب این روش مقدماتی و ساختن نشانگرهای زیستی هیبریدی است، یا نشانگرهایی که با پیش آگهی‌های بالینی (مانند PAM50 یا Endopredict R) ترکیب شده‌اند یا نشانگرهای اصلاح شده پس از ارزیابی بالینی است. با داشتن اطلاعات کافی موجود، اعتبارسنجی جدید نشانگرهای هیبریدی امکان پذیر خواهد بود.

چنین تلاش‌هایی می‌تواند توسط مشارکت‌های دولتی و خصوصی پشتیبانی شود زیرا نهادهای دولتی داده‌هایی که برای مراحل بعدی لازم است را دارند. ما همکاری‌های مشترکی به منظور ساختن ابزار برای کمک به انتخاب دارو پیشنهاد می‌دهیم. آیا این امکان وجود دارد که ترکیب ژنریک نسبت به محصول جدید گران قیمت مارک، فعال‌تر باشد؟ ممکن است داروسازان یا مالکان این موضوع را یک اختلال بدانند در حالیکه دریافت کنندگان از چنین تلاشهایی استقبال کنند. اما ما استفاده از دارو را تا حد امکان به نفع همه می‌دانیم.

از آنجا که بسیاری از گزینه‌های درمانی در سرطان متاستاتیک در دسترس هستند، ضرورت انتخاب دقیق آن آشکار است. این موضوع به استفاده کارآمد دارو در ارتباط با اثر و سمیت آن مربوط است. این امر از بسیاری جهات قابل دستیابی است، اما ما معتقدیم که جستجو در مورد جهش‌های منفرد باید با سایر پیش بینی کننده‌های دارو ترکیب شود تا بتواند پیچیدگی بزرگ سرطان را کشف کند.

منبع:

<https://www.futuremedicine.com/doi/full/10.2217/pgs-2018-0195>

مختلط استفاده کردیم. فقط ژن‌هایی که در مسیرهای تومورهای واقعی مشارکت دارند در پیش بینی پاسخ نهایی دارو ارزیابی می‌شوند. فیلتر الگوهای بیان ژن پس زمینه‌های بی‌ربط را کاهش می‌دهند و بنابراین بهبود چشمگیری در نسبت سیگنال به نویز ایجاد می‌کنند.

این سیستم در درجه اول بر روی داروهای تأیید شده بدون نشانگرهای زیستی تأیید شده مانند سیس پلاتین، 5-FU و فولوستران، تمرکز دارد. ما سعی می‌کنیم پاسخهایی برای این داروهای تأیید شده بیابیم، اما به صورت تئوری می‌توان از طریق این سیستم برای هر دارو یک نشانگر زیستی با اثر سمیت سلولی مستقیم بر روی سلول‌های سرطانی را تهیه کرد. این امر، آنتی‌بادی‌ها و داروهایی که بر روی سلول‌های اندوتلیال اثر دارند مانند بواسیزامب، مهارکننده VEGFR، را مستثنی نمی‌کند. اما با توجه به نشانگرهای زیستی ویژه برای اکثر داروهای موجود برای سرطان پستان، این سیستم امکان انتخاب موثرترین دارو را دارد.

یکی از عوامل مؤثر در کارایی این سیستم، چگونگی استحکام رونوشت‌ها است. ما بافت تومور فیکس شده در فرمالین و برش خورده با پارافین را در بیش از ۷۰۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان پیشرفته با متوسط سن ۱۰ سال، ارزیابی کردیم. این سیستم در واقع قادر به پیش بینی نتیجه، اما فقط با برخی از داروها بود. ما نشان دادیم که چگونه درمان با اپیروبیسین به سن توده حساس نبود، اما با اینحال، هر دو آزمون برای فولوستران و اگزستان به درمان‌های طولانی مدت غدد درون ریز حساس هستند. با وجود بیش از ۲۰۰ ژن در هر پیش بینی کننده اختصاصی دارو (پیش بینی کننده پاسخ به دارو) مقادیر افزونگی لازم است. ما انتظار داریم که برخی از ژن‌ها کاملاً کنار گذاشته شوند و احتمالاً فقط تعداد کمی از ژنها، ژن مسبب باشند. با این حال ما معتقدیم در تعامل ژن-ژن با این سیستم سود بالینی وجود دارد.

### چشم انداز آینده

سنجش‌هایی مانند تراشه‌های ژن Affymetrix در کمک به پیش بینی سرطان پستان، قوی به نظر می‌رسند. اما برای به دست آوردن یک تصویر کلی، باید اطلاعاتی در مورد جهش‌های DNA یا محصولات پروتئینی را نیز در نظر بگیریم. ما باید حداقل از عمق داده‌ها بهره

## This Number articles

Responsible director speech .....	6
Chief clerk speech .....	7
Pharmacogenomics: The Right Drug to the Right Person .....	8
Omics Technologies .....	14
Strategies for integrating personalized medicine into healthcare practice .....	18
Diabetes: Is There a Future for Pharmacogenomics Guided Treatment.....	34
A drug response predictor to guide treatment for breast cancer.....	46



**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.PGOTjournal.com](http://www.PGOTjournal.com)**

**Email:[info@PGOTJournal.com](mailto:info@PGOTJournal.com)**


## کیت تست CH50 به روش SRID


سنجش فعالیت کمپلمان

پشتیبانی فنی

قیمت مناسب

CH50

 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


## آنزیم Taq DNA Polymerase


همراه با

مطلوب MgCl<sub>2</sub> و بافر 10x

قیمت مناسب

Taq

 info@GPMG.ir

 021-88391874

 www.GPMG.ir

## Desorb

مطلوب آلودگی زدایی سیستم های


Coagulation Analyzer

تولید داخلی

کیفیت مناسب، قیمت بی نظیر

Desorb

 info@GPMG.ir

 021-88391874

 www.GPMG.ir

## PCR Mastermix

تضمین کیفیت و کارآرایی

پشتیبانی فنی همه جانبه


Mastermix


 info@GPMG.ir

 021-88391874

 www.GPMG.ir



 info@GPMG.ir

 021-88391874

 www.GPMG.ir

Contact us

## پنل ژنتیکی تغذیه

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

- ✓ 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

## سلامت متابولیک

## پنل تناسب اندام و ورزشکاران

- ✓ 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 مایهجه
- ✓ آسیب تاندون آشیل

- ✓ آکر ایمر
- ✓ دیابت
- ✓ MS
- ✓ استعداد سرطان
- ✓ بیماری قلبی-عروقی

## بیماری های چند عاملی

- ✓ انواع سرطان
- اثری
- غیر اثری

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





## 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

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

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](http://www.pmjournal.ir)



[info@pmjournal.ir](mailto:info@pmjournal.ir)

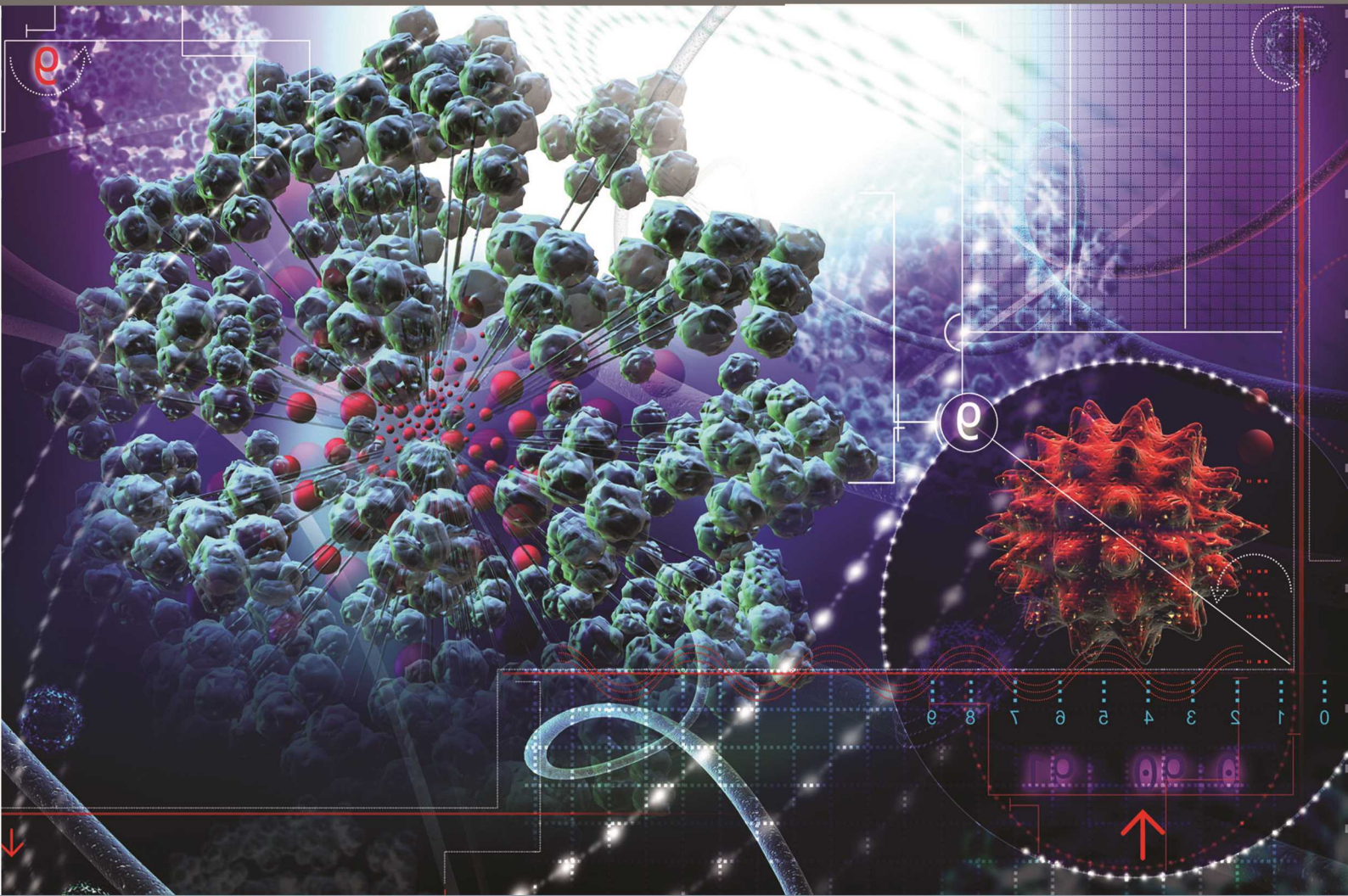


02188985293

The future of medicine,  
is Personalized.

# PharmacoGenomics & Technologies JOURNAL

Medical Journal/1<sup>st</sup> Year/No, 2 /150,000 Rials/2019 Winter/ISSN: 2676-7236



Your Genome Affects The Way You Respond to Drugs.

