

فارماکوژنومیک و پزشکی شخصی شده

آیا پزشکان می‌توانند پیش‌بینی کنند چه کسی باید داروهای مشخصی را دریافت کند و چه کسی متحمل عوارض جانبی خواهد شد؟ با پزشکی شخصی شده، پزشکان قادر خواهند بود تا مشخصات ژنتیکی را برای ارائه انتخاب‌های درمانی بکار گیرند.

پزشکی شخصی شده بر استفاده از مشخصات ژنتیکی یک فرد برای ارائه بهترین انتخاب درمانی با تسهیل پیش‌بینی‌های مربوط به این مساله است که آیا شخص خواهد توانست از یک داروی مشخص بهره‌بردار یا از عوارض آن رنج می‌برد. داروها عموماً بر روی جمعیت بزرگی از افراد آزمایش شده و میانگین پاسخ به آن گزارش می‌شود. این نوع از پزشکی مبتنی بر شواهد (که به معنی تصمیم برای درمان براساس داده‌های تجربی است) بر قانون میانگین‌ها تکیه دارد؛ از سوی دیگر پزشکی شخصی شده تاکید می‌کند که هیچ دو مریضی مشابه هم نیستند.



فاطمه محمدی پور^۱

۱- کارشناسی زیست فناوری دانشگاه الزهرا (س) تهران، تهران، ایران
پژوهشگر مرکز تحقیقات پزشکی شخصی آمیتیس ژن

مبانی فارماکوژنومیک

در فارماکوژنومیک، اطلاعات ژنومی برای مطالعه پاسخهای افراد به داروها مورد استفاده قرار می‌گیرند. وقتی یک متغیر ژنی با یک پاسخ دارویی خاص در یک بیمار مرتبط است، قابلیت گرفتن تصمیمات بالینی بر اساس ژنتیک، مثلاً با تنظیم دوز و یا انتخاب دارویی دیگر وجود دارد. دانشمندان متغیرهای ژنی موثر بر پاسخ دارویی یک شخص را به همان شکلی بررسی می‌کنند که متغیرهای ژنی مرتبط با بیماری‌ها را ارزیابی می‌نمایند. یعنی با استفاده از شناسایی جایگاه‌های مرتبط با پاسخ‌های دارویی شناخته شده و سپس ارزیابی کردن اشخاصی که پاسخ آنها نامعلوم است. روش‌های نوین

دانشمندان هنگام ارزیابی پلی مورفیسم ژنی در مطالعات اثر دارو، بر ملاحظات فارماکودینامیک و فارماکوکینتیک تکیه می‌کنند. فارماکوکینتیک توضیح می‌دهد که چه مقدار دارو نیاز است تا به هدف در بدن برسد و شامل ۴ فرآیند است: جذب، توزیع، متابولیسم و دفع. فارماکودینامیک توضیح می‌دهد که سلولهای هدف از جمله بافت قلب یا نورون‌ها، به چه اندازه به دارو پاسخ می‌دهند. سلول‌های هدف شامل گیرنده‌ها، کانال‌های یونی، آنزیم‌ها و اجزای سیستم ایمنی هستند.

فارماکودینامیک

همانگونه که قبلاً اشاره شد فارماکودینامیک، عمل یک دارو بر روی هدفش است، چه یک هدف روی سطح سلولی باشد (مثلاً گیرنده)، چه یک کانال یونی باشد و یا یک هدف داخل سلولی (مثلاً یک آنزیم یا پروتئین تنظیم‌گر). برای مثال گیرنده‌ی آدرنژیک بتا-۲، هم هدف بتاآگونست‌ها در درمان آسم است و هم هدف بتابلوکرها در درمان فشار خون بالا و این گیرنده پلی مورفیسم‌هایی دارد که با پاسخ به داروها در ارتباط هستند.

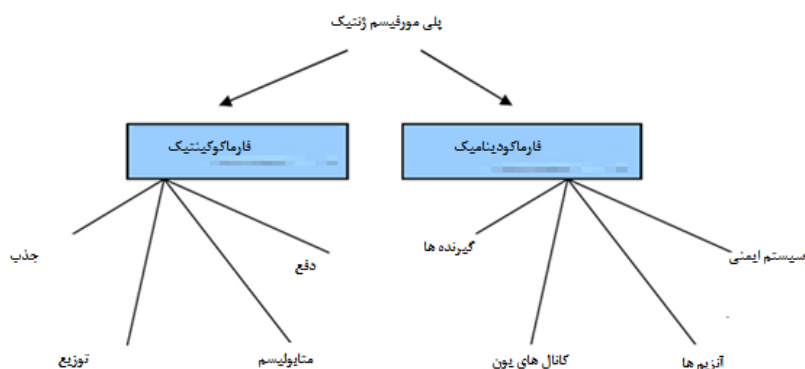
انیت دارویی

در ایالات متحده، هر سال در ۲ میلیون نفر عوارض جدی ناشی از داروهای شیمیایی اتفاق می‌افتد و براساس گفته‌ی سازمان غذا و دارو، ممکن است موجب مرگ ۱۰۰۰۰۰ شود. هزینه‌های مربوط به واکنش‌های ناخواسته دارویی^۳ سالانه ۱۳۶ میلیارد دلار تخمین زده می‌شود.

شامل آنالیز چندژنی یا مشخصات پلی مورفیسم^۱ تک نوکلئوتیدی (SNP)^۲ کل ژنوم هستند و این رویکردها در حال ورود به عرصه‌ی استفاده بالینی برای کشف و توسعه‌ی دارویی هستند.

هنگام مطالعه‌ی عملکرد دارو در اشخاص، پژوهشگران بر روی دو عامل تعیین‌کننده عمده تمرکز می‌کنند: (۱) چقدر از یک دارو برای رسیدن به هدف در بدن مورد نیاز است و (۲) سلول‌های هدف از جمله بافت قلب و نورون‌ها، به چه اندازه به دارو پاسخ می‌دهند. اصطلاحات علمی برای این دو عامل تعیین‌کننده، فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک هستند و هر دو مورد، ملاحظات مهمی در فارماکوژنومیک هستند.

فارماکوکینتیک دربردارنده‌ی چهار فرآیند است: جذب، توزیع، متابولیسم و دفع که معمولاً به اختصار ADME نامیده می‌شود (نمایه ۱). جذب معمولاً به اینکه چگونه پس از اینکه فردی قرص و یا اسپری استنشاقی را مصرف می‌کند و یا چگونه پس از تزریق وریدی، دارو با ورود مستقیم وارد جریان خون می‌شود، اشاره دارد. توزیع، این را توضیح می‌دهد که دارو پس از جذب به کجا می‌رود و چه مقدار به ناحیه هدف می‌رسد. مثلاً بسیاری از داروها نمی‌توانند از سد خونی-مغزی عبور کنند. متابولیسم به این اشاره می‌کند که دارو چگونه در بدن تجزیه می‌شود که می‌تواند به سرعت توسط عمل آنزیمی در معده اتفاق بیفتد و گاهی شامل محصولات پایانی با اثر فارماکولوژیک مختص خودشان است. در نهایت، دفع توضیح می‌دهد که داروها چگونه بدن را ترک می‌کنند؛ با ادرار، صفرا و یا در برخی موارد با بازدم هوا.



نمایه ۱: مطالعه‌ی اثر دارو بر دو عامل تعیین‌کننده عمده متمرکز است.

3. ADRs

2. Single nucleotide polymorphism

۱. چندشکلی

کننده های فوق سریع (۱ الی ۱۰ درصد)، ناقلین ژنهای مضاعف شده هستند. عمومی ترین الی ها می توانند با میکروآرایه های چپ DNA شکسته شوند که بیماران را به یک گروه فنوتیپی خاص مربوط می سازد.

ژنوتیپ، فنوتیپ و واکنش های ناخواسته ی دارویی
اگر چندین جهش وجود داشته باشند که بتوانند منجر به آسیب پذیری مشابه نسبت به واکنش های ناخواسته ی دارویی شود، آزمایشات تشخیصی که مستقیماً فنوتیپ را به جای یک جهش خاص مورد ارزیابی قرار می دهند، ممکن است قابل اعتمادتر باشند (و ممکن است حتی اگر آزمایشهای تشخیصی ژنتیکی در دسترس قرار بگیرند نیز حیاتی بمانند). اگرچه فناوری مبتنی بر DNA بالقوه سریعتر بوده و تنها نیازمند یک نمونه خونی از یک بیمار است، ارتباط بین ژنوتیپ و فنوتیپ برای بسیاری از متغیرهای ژنتیکی به خوبی توصیف نشده اند. همانگونه که Weinshilboum و Wang نوشته اند:

فنوتیپ آن چیزی است که پزشک می خواهد بداند و متأسفانه تست های مبتنی بر DNA فعلی در نشان دادن تفاوت های فنوتیپی ناتوان اند. در نتیجه، یک چالش عمده برای شرکت های طراح تست های مبتنی بر DNA این است که پلتفرم های ژنوتیپی قابل اعتماد، اقتصادی و با پردازش بالا بسازند و یک چالش عمده برای علم فارماکوژنومیک در تعیین ارتباطات فنوتیپی-ژنوتیپی جامع و کاربردی به صورت بالینی وجود دارد.

پاسخ های متمایز به داروهای تیوپورینی، مثال مشخصی است از اینکه چرا این مطلب صحیح است. داروهای تیوپورینی برای درمان لوسمی لنفوبلاستیک حاد، بیماری التهابی روده و در گیرنده های عضو پیوندی کاربرد دارند. این داروها مفید هستند اما سمی نیز هستند و بازه ی تجویز دوز برای ایجاد اثرات درمانی بدون اینکه موجب سمیت شوند، بسیار محدود است. سمیت عمده ی مرتبط با تیوپورین ها، سرکوب تهدیدکننده ی حیات در مغز استخوان است.

تیوپورین ها توسط آنزیم متابولیک تیوپورین متیل ترانسفراز (TPMT) غیرفعال می شوند که توسط یک ژن پلی مورفیک کد می شود. در جمعیت های آسیایی، TPMT*3C یک واریانت ژنی متداول است که یک سیتوزین در جایگاه ۳ دارد اما در نژاد قفقازی، TPMT*3A متداول تر است.

واکنش های ناخواسته دارویی به دو شکل دیده می شوند. یک نوع از استفاده نابجا حاصل می شود، از جمله مصرف مقدار زیاد از یک دارو و یا مصرف در وعده های بسیار یا به مدت خیلی طولانی. نوع دوم شامل عوارض مبهم و یا 'Idiosyncratic' داروهای مختلف است. واژه ی Idiosyncratic به این علت استفاده می شود که این عوارض جانبی (معمولاً شدید) به دوز دارو ارتباطی ندارند و غیرقابل پیش بینی محسوب می شوند. دانشمندان باور دارند که بسیاری از عوارض ایدیوسنکراتیک از تفاوت های فردی ناشی می شوند که در ژنوم کد شده است. از این رو، تفاوت های ژنتیکی در ژن های آنزیم های متابولیزه کننده ی دارو، گیرنده های دارو و انتقال دهنده های دارویی، به تفاوت های فردی در کارایی و سمیت داروها ربط دارند. ژنتیک در افرادی که به داروهای مشخصی از جمله پنی سیلین آلرژیک هستند، پس زمینه ی واکنشهای ازدیاد حساسیت نیز هست؛ جایی که بدن یک پاسخ ایمنی سریع و تهاجمی شروع می کند که نه تنها موجب جوش زدن می شود، بلکه موجب نفس کشیدن با تاخیر گشته و با ادم همراه است، تا جایی که کلاپس قلبی-عروقی اتفاق بیفتد.

پیش بینی واکنش های ناخواسته ی دارویی شدید، یک اولویت برای پژوهش فارماکوژنومیک است. برای مثال، آنزیم CYP2D6، یکی از رده های آنزیمی متابولیزه کننده ی دارو که در کبد یافت می شود، عمل داروهای ضدافسردگی، ضدآریتمی و ضدسایکوتیک مشخصی را تجزیه کرده و خاتمه می دهد. کلون کردن مولکولی و مطالعات شناسایی ژنی که این آنزیم را کد می کند، بیش از ۷۰ واریانت الی را برای آن توصیف کرده اند. این آلل ها دربردارنده ی یک یا چند جهش نقطه ای هستند که تنها برخی از آنها بر فعالیت آنزیمی تاثیر می گذارند. با این وجود، برخی از این آلل ها شامل حذف های ژنی و مضاعف شدگی هایی هستند که منجر به افزایش فعالیت آنزیمی می شوند. افرادی که از نظر گونه وحشی یا آنزیم های با فعالیت نرمال، هموزیگوت یا هتروزیگوت هستند (۷۵ تا ۸۵ درصد جمعیت)، متابولیزه کننده های گسترده نامیده می شوند. متابولیزه کننده های متوسط (۱۰ الی ۱۵ درصد) یا ضعیف (۵ الی ۱۰ درصد)، ناقلین دو آلل هستند که فعالیت آنزیمی را کاهش می دهند و متابولیزه

۱. وابسته به مزاجی

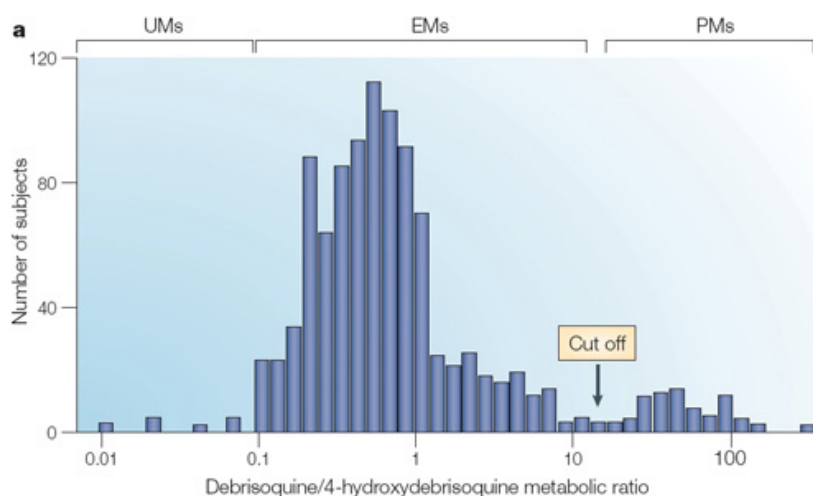
تفاوت در ژن TPMT با کاربرد تشخیصی در ارزیابی تنظیم دوز تیوپورینها در درمان لوکمی لنفوبلاستیک حاد بکار می‌رود. فعالیت TPMT نیز می‌تواند به عنوان یک روش جایگزین در تعیین ژنوتیپ توسط تست آزمایشگاهی از گلبولهای قرمز خون به کار رود. این تست می‌تواند واریانتهای نادری که ممکن است در سطح DNA فراموش شوند را نیز شناسایی کند. جالب اینکه مطالعه‌ی اخیر (در نمونه‌ای از اروپایی‌های سالم)، تطبیق بالایی بین ژنوتیپ (DNA) TPMT و فنوتیپ (فعالیت آنزیمی) نشان داد. نویسندگان نتیجه‌گیری کردند "از آنجا که تمام این پارامترها ارزش بالای ۹۰ درصد را در مطالعه‌ی طیف گسترده‌ی ما نشان دادند، تست ژنتیکی TPMT برای پذیرفته شدن در فعالیت بالینی ارزشمند است."

بهبود پیامدهای سرطان

دارو و شیمی‌درمانی برای درمان سرطان سینه کاربرد دارند و تست‌های تشخیصی، امکان رده‌بندی بیماری را در درجات محدود فراهم ساخته است. مثلاً برای بیماران با سرطان حساس به گیرنده‌ی استروژن که هنوز به گره‌های لنفی منتشر نشده است، تاموکسیفن داروی انتخابی است اما شیمی‌درمانی بطور متداول به عنوان مکمل پیشنهاد می‌گردد. با این وجود، نشان داده شده است که شیمی‌درمانی به تعداد کمی از بیماران کمک می‌کند. در حقیقت یک مطالعه‌ی طولانی مدت معروف به پروژه‌ی ملی جراحی با ادجوانت سینه و

TPMT*3A دو SNP متفاوت دارد که موجب تغییرات در آمینواسیدهای کد شده می‌گردند. محصول ژنی کد شده توسط TPMT*3A به سرعت تجزیه می‌شود؛ طوری که اشخاص هموزیگوت برای این ال، پروتئین TPMT بسیار کم یا غیر قابل تشخیص در بافت‌هایشان دارند. از این رو، اشخاص هموزیگوت برای TPMT*3A، زمانی که با دوزهای استاندارد داروهای تیوپورینی درمان می‌شوند، با افزایش خطر سرکوب تهدیدکننده‌ی حیات در مغز استخوان قرار می‌گیرند. با این وجود، این افراد می‌توانند با این داروها در دوزهای تقریباً یک دهم استاندارد و تنها در صورت نظارت با دقت، درمان گردند.

فارماکوژنومیک سیتوکروم P450 2D6 (CYP2D6) با بکارگیری نسبت debrisoquine به متابولیت آن، 4-hydroxydebrisoquine در ۱۰۱۱ نمونه سوئدی تعیین شد. این نمونه جمعیتی شامل یک گروه "متابولیزه‌کنندگان ضعیف (PMs)"، یک گروه متابولیزه‌کننده گسترده (EMs) و یک گروه کوچک متابولیزه‌کننده فوق سریع (UMs) بود. قسمت اشاره شده با Cut off، فاصله بین داده‌های نمونه‌های با متابولیسم ضعیف در نتیجه‌ی فعالیت کم یا عدم فعالیت CYP2D6 و نمونه‌های با متابولیسم گسترده را نشان می‌دهد. (B) آرایه Roche AmpliChip P450. تصویر حاضر دستگاهی را نشان می‌دهد که می‌تواند برای تعیین ژنوتیپ ال‌های ژن‌های انتخاب شده‌ی CYP2D6 شامل CYP2D6 بکار رود.



نمایه ۲: ویژگی‌های فارماکوژنومیک کلاسیک: پلی مورفیسم تیوپورین متیل ترانسفراز

روده^۱ چنین یافت که تنها ۴ درصد بیمارانی که شیمی درمانی دریافت کرده اند نتایج بهبود یافته ای داشتند. آیا بیماران می توانستند درمان انفرادی بر پایه ی نوع خاص سرطان شان را دریافت کنند؟ بنظر می رسد که پاسخ به این سوال بله است. برای مثال، یک تیم از پژوهشگران NSABP با استفاده از روش های PCR بهنگام برای مطالعه ی بیان ژنی در سرطان سینه و بهره گیری از یک مجموعه نمونه های بافتی نگهداری شده در پارافین، یک کیت تشخیصی ساختند که عیار ۲۱ ژن را می سنجد. این پروژه به ایجاد ابزاری تشخیصی انجامیده است که اجزای ژنتیکی کلیدی سرطان سینه ی بیماران خاصی را شناسایی می کند و می تواند پیامدها را بهبود بخشد. این کیت تشخیصی، احتمال عود سرطان را برای بیمارانی که در یکی از سه گروه خطر تقسیم شده اند، پیش بینی می کند (کم، متوسط و بالا). در یک مطالعه ی اعتباردهی بالینی، داده های تشخیصی عود طولانی مدت را به خوبی پیش بینی کرد. علاوه بر آن، در مطالعات برای تعیین فواید درمانی، پژوهشگران نمونه های بافتی را از مطالعه ی اصلی NSABP مورد آنالیز قرار دادند. هیچ مزیتی در اضافه کردن شیمی درمانی در کنار تاموکسیفن در بیماران کم خطر وجود نداشت و تنها مزیت مختصری (۲٪) در بیماران با خطر متوسط بود. اما در بیماران پر خطر، مزیت شیمی درمانی با ۲۸ درصد کاهش در عود سرطان آشکار بود.



1. NSABP

کاهش عود سرطان

انتظار درمانی در پروژهی ژنوم انسانی

با تکمیل پروژهی ژنوم انسانی، انتظار برای اینکه اطلاعات ژنتیکی بطور ریشه‌ای پزشکی را ارتقا دهد، عوارض جانبی قابل پیش‌بینی‌تر خواهند شد و بیماران می‌توانند برای پاسخهای احتمالی به داروها غربال شوند، بالا بود. از آن زمان تا کنون، پیشرفت بسیار کندتر از آن چیزی بوده که هیجان ابتدایی نوید می‌داد.

یک عامل مهم این تاخیر به این واقعیت مربوط می‌شود که پاسخ منفرد یک شخص به داروها به چندین عامل بستگی دارد و از تعاملات متعدد ژن و محیط حاصل می‌شود. همچنین دانشمندان می‌دانند که حتی زمانی که پایه‌ی علمی به توسعه ادامه می‌دهد، قبل از اینکه درمان بتواند برای ژنوتیپ یک بیمار شخصی‌سازی شده باشد، کاربست بالینی این دانش همچنان به شواهد تجربی نیازمند است که برای یک بیماری اختصاصی و ترکیب دارویی بدست آمده باشد.

منبع:

<https://www.nature.com/scitable/topicpage/pharmacogenomics-and-personalized-medicine-643/>

