

پزشکی فرادقیق: از فارماکوژنومیک تا فارماکوپروتئومیکس

مقدمه

بسیاری از بیماران مبتلا به بیماری‌هایی هستند که تا به امروز درمان شناخته شده یا موثری برای آنها یافت نشده است. شیوه‌های درمانی ممکن است در درمان بیماری برخی افراد موثر باشد اما در برخی دیگر باعث شکست درمان یا بروز سمیت شود. کاملاً مبرهن است که ناهمگونی‌ها در بروز بیماری، ژنتیک و محیط همه در تغییرپذیری جوابدهی دارو نقش دارند. با وجود پیشرفت‌های گسترده در زمینه تکنولوژی از قبیل توالی یابی ژنوم، تجزیه و تحلیل کلان داده‌ها و ثبت الکترونیک وضعیت سلامت و مراقبت‌های بهداشتی، تحول عظیمی روی داده و رویکرد "یک محصول مناسب برای همه" به تمرکز بر روی شخص بیمار تبدیل شده است. اوپاما، رییس جمهور ایالات متحده آمریکا، طی سخنرانی خود در خصوص وضعیت کشور در سال ۲۰۱۵ از ابتکار عمل در زمینه پزشکی فرادقیق یاد کرد. هدف از رویکرد پزشکی فرادقیق، منسجم سازی اطلاعات ژنتیکی و محیطی جهت داشتن امکان طبقه‌بندی زیرگروه بیماران براساس مستعد بودن آنها نسبت به یک بیماری خاص و میزان جوابدهی بدن آنها نسبت به یک داروی ویژه است. در این روش می‌توان از آزمایشات تشخیصی جهت بهینه‌سازی شیوه‌های درمانی در مورد یک فرد استفاده نمود. اخیراً کنگره در حمایت از این ابتکار عمل، بودجه هنگفتی را جهت افزایش تحقیقات زیست پزشکی طی ۱۲ سال آینده تصویب نموده است. مبلغ دو میلیارد دلار به موسسه ملی سلامت اختصاص یافته که دوست میلیون دلار آن صرف نوآوری در زمینه پزشکی فرادقیق در سال ۲۰۱۶ شده است. بیش از یک میلیون آمریکایی در گردهمایی گروهی از شرکت‌کنندگان یک تحقیق



عباس اردلان^۱

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

علمی که جزء یک هیئت علمی محسوب می‌شدند، حضور یافتند. داده‌های جمع آوری شده از این گروه بطور کامل جهت شناسایی ارتباط فارماکوژنیک دارو و ژن و کشف نشانگرهای زیستی جدید و اهداف درمانی مورد استفاده قرار گرفت. این اقدامات در زمانی صورت پذیرفت که پیشرفتهای تکنولوژیکی مطالعات زیست پزشکی را از حوزه ژنها، پروتئین‌ها و متابولیت‌های منفرد به ژنوم‌ها، پروتئوم‌ها و متابولم‌های فراگیر معطوف ساخته بود. این تحقیق روشن خواهد کرد که پیشرفت‌های اخیر در زمینه ژنوم و پروتئومیکس چه تاثیری داشته و ضرورت استفاده همزمان آن در رژیم‌های درمانی با ضریب موفقیت بالا را نیز خاطر نشان می‌سازد.

فارماکوژنومیک

با توجه به پیشرفت در تکنولوژی تعیین توالی و پیگیری پروژه ژنوم انسانی از جمله پروژه بین المللی هاپ مپ و پروژه ژنوم ۱۰۰۰، می‌توان گفت تاکنون بیشترین تمرکز پزشکی فرادقیق در زمینه ژنتیک بوده است. درحالیکه میزان جوابدهی بدن بیمار نسبت به یک دارو تحت تاثیر عوامل متعددی همچون دوز دارو، مداومت بر مصرف دارو، تعاملات میان داروها، تغییرات ژنتیکی ژن‌های کدگذاری شده برای آنزیم‌های متابولیز کننده دارو و پروتئین‌های حامل قرار دارد که از نقش حائز اهمیتی برخوردارند. چنین تغییر ژنتیکی ممکن است فارماکوکینتیک دارو را از طریق تعدیل جذب دارو، توزیع، متابولیسم یا حذف اثرات دارو، به شدت تحت تاثیر قرار دهد. افرادی که دارای این نوع تغییر ژنتیکی می‌باشند، ممکن است بواسطه دوز استاندارد داروهای مصرفی و به دلیل غلظت دارویی که سمی یا بی اثر است، دچار واکنشهای شدید دارویی شوند. بعنوان مثال پلی مورفیسیم‌های تک نوکلئوتیدی (SNP) بویژه در ژنهای کدگذاری شده برای آنزیم‌های گروه سیتوکروم پی ۴۵۰ در متابولیسم نامطلوب دارو دخیل بوده اند.

رویکردها و کاربردهای فارماکوژنومیک

جهش‌های ژنتیکی موثر بر متابولیسم دارو ممکن است به شیوه تک ژنی هدفمند (فارماکوژنتیک) یا به شکلی جامع‌تر و به روشی مبتنی بر کلیت ژنوم (فارماکوژنومیک) مورد بررسی قرار گیرند. موضوع واکنش ژن و داروی

منفرد که با عنوان تحقیقات ژن کاندیدا نیز شناخته شده است، بطور مرسوم کانون تحقیقات بوده و تا به امروز منجر به ایجاد بسیاری از نشانگرهای فارماکوژنتیک شده است. با این وجود پیشرفت‌ها در زمینه تکنولوژی تعیین توالی گسترده از جمله تکمیل پروژه ژنوم انسان، امکان به کارگیری روز افزون فارماکوژنومیک و مطالعات همبستگی گسترده ژنوم را فراهم نموده است. چنین رویکردهایی باعث می‌شود تحقیقات بی‌طرفانه‌ای در مورد ژن‌ها یا مسیرهای ژنتیک که ممکن است در واکنش دارویی دخیل باشند، صورت گیرد. آزمایشات انسانی درون تنی (in Vivo) برای اجرای این تحقیقات ایده آل هستند، چرا که آنها را می‌توان در شرایط ایمن انجام داد. نمونه‌های بیمار بطور معمول از طریق فنوتیپ گروه بندی می‌شوند مانند بیمارانی که اثرات دارویی موثری را در مقابل هیچ گونه عارضه ای تجربه کرده‌اند یا بیمارانی که بواسطه دوز استاندارد دارو دچار واکنش‌های شدید دارویی یا سمیت شده اند. DNA با استفاده از روش‌های توالی بازدهی بالا و گسترده از قبیل ریزآرایه پلی مورفیسیم‌های تک نوکلئوتید، واکنش زنجیره ای دیجیتال پلیمرز و توالی یابی نسل بعدی (NGS) آنالیز می‌شود. بررسی کیفیت داده‌ها جهت تعیین پلی مورفیسیم‌های تک نوکلئوتید که با موفقیت ژنوتیپ شده‌اند، امری ضروری است و از مدل‌های فرکانس آلل جهت محاسبه دقیق ضرایب منفرد و مشخص کردن ژن‌های کاندید پلی مورفیسیم‌های تک نوکلئوتیدی استفاده می‌شود. مطالعات مربوط به حیوانات و روش‌های آزمایشی رده سلولی برون تنی در شرایطی که مسمومیت دارویی مورد نظر باشد، گزینه‌های عملی جهت مطالعات فارماکوژنومیک محسوب می‌شوند. رده‌های سلولی لنفوبلاستوئید تبدیل شده به ویروس اپشتین - بار انسان و به تبع آن لنفوسیت‌های پایدار بی بعنوان مدلی جهت ارزیابی سهم ژنتیک ژرم لاین در واکنش‌های دارویی مثبت و منفی کاربردپذیری فوق‌العاده‌ای دارند. پانل سلولی سرطان NCI-60 نیز جهت بررسی تاثیر جهش‌های سوماتیک بر واکنش دارویی بطور گسترده مورد استفاده قرار می‌گیرد. طی مطالعه ای که در سال ۲۰۰۸ بر روی انسان بیمار با هدف تعیین دلایل موارد نادر میوپاتی و رابدومیولیز ناشی از استاتین توسط گروه تحقیقاتی اثربخشی کاهش کلسترول و هموسیستئین مازاد (SEARCH) صورت

می‌کند. طی مطالعه بی نظیری در خصوص روابط ژنتیکی پیامدهای مختلف درمان بیماران مبتلا به سرطان روده بزرگ با فلوروراسیل ۵ و اکسالیپلاتین (FOLFOX) از تکنولوژی آرایه پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی که بطور قابل توجهی واکنش‌های دارویی شدید گوارشی، هماتولوژیکی و عصبی در ارتباط است، استفاده شد. اخیراً طی مطالعه مشابهی در بیماران مبتلا به سرطان ریه غیر سلول کوچک که تحت درمان داروهای پلاتینوم قرار داشتند، دو پلی مورفیسم تک نوکلئوتید مرتبط با سرکوب میلوئوس یافت شد. چنین روابطی احتمالاً بدون استفاده از رویکردهای بی طرفانه سراسر ژنوم هرگز کشف نمی‌شد. با این وجود جهت درک بهتر مسیرها و مکانیسم‌های مرتبط با ناهنجاری‌های ژنتیکی لازم است، مطالعات کاربردی بیشتری صورت گیرد تا بتوان آنها را جهت استفاده‌های بالینی آماده نمود.

دستورالعمل‌های آتی فارماکوژنتیک

دستورالعمل‌های آتی جهت مطالعات فارماکوژنومیک احتمالاً شامل ترکیبی از فاکتورهای اپی ژنتیکی از قبیل متیلاسیون DNA و تعدیل هیستون بمنظور ارزیابی واکنش‌های دارویی است. اپی ژنتیک ناهمگونی فنوتیپ در شرایطی که ژنوتیپ یکسان است را شرح می‌دهد. اصلاحات اپی ژنتیک نقش عمده‌ای در درمان سرطان ایفا می‌کند و گروه حائز اهمیتی از اهداف درمانی محسوب می‌شود. در واقع متیلاسیون DNA نقش مهمی در تنظیم بیان آنزیم‌های زیر گروه سیتوکروم پی-۴۵ دارد. وظیفه این آنزیم‌ها متابولیسم بیش از ۷۵٪ داروهایی است که بطور معمول تجویز می‌شوند. در حالیکه شواهد قابل توجهی در خصوص تنظیم اپی ژنتیکی ژن‌های دخیل در جذب، توزیع، متابولیسم و دفع (ADME) داروها در دست است، ارتباط بالینی این تنظیم همچنان مورد بررسی قرار نگرفته است. مطالعات در خصوص غربالگری گسترده ژنومیک و اپی ژنتیک در حال انجام است و این تحقیقات جهت پیوند مستقیم فنوتیپ‌ها و ژنوتیپ‌ها از اهمیت خاصی برخوردارند. علاوه بر این افزایش میزان دسترسی به توالی نسل بعدی امکان شناسایی و آنالیز سایر متغیرهای منحصر بفرد را که ممکن است طی روش‌های مبتنی بر آرایه پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتید از دست رفته باشند، فراهم

گرفت، واکنش دارویی ژنوم سراسر هال مارک گزارش شد. طی ارزیابی بیش از ۳۰۰۰۰۰ محل قرارگیری پلی مورفیسم‌های نوکلئوتیدی از طریق آرایه مهره‌ای در بیماران که دوز متعادلی از سیواستاتین دریافت کرده‌اند، مشخص شد که میان میوپاتی (تعیین شده با عنوان سطح بالای کیناز کراتینین سرم) با یک پلی مورفیسم تک نوکلئوتید خاص در ژن SLCO1B1 که پروتئین درگیر جذب کبدی داروهای مختلف را کدگذاری می‌کند، ارتباط قوی وجود دارد. این یافته باعث شد، این گروه به توالی بیشتر سایر نواحی SLCO1B1 پی برند و در نتیجه به شناسایی انواع درگیر ژن که به شدت با میوپاتی ناشی از استاتین مرتبط بود، اقدام کنند. اخیراً طی یک مطالعه مقدماتی مشخص شده که احتمال اینکه بیمارانی که تحت درمان استاتین با هدایت ژنتیکی SLCO1B1 قرار دارند، با دوز رژیم دارویی خود همساز باشند و سطح کلسترول ال دی ال آنها به نسبت پایین آید، بیشتر است. مطالعات فارماژنومیک سراسر ژنوم اخیراً بطور گسترده در حال انجام است، این مطالعات شامل بررسی غلظت داروها و اثرات مرتبط با کلسترول اضافی و مولکول‌های چربی سوز، داروهای ضد افسردگی و درمان سرطان می‌باشد. در حالیکه اکثر نوآوری‌های مرسوم در زمینه ژنومیک سرطان بر جهش‌های سوماتیک که باعث پیشرفت تومور می‌شود، متمرکز است، اکنون تغییرات لاین ژنوم در بیمارانی که بطور قابل توجهی تحت تاثیر واکنش‌های دارویی درمان سرطان قرار دارند، تشخیص داده شده است. در ابتدا مطالعات در زمینه کاندید ژن در خصوص روابطی از قبیل پلی مورفیسم‌های CYP2D6 و نتایج نه چندان موثر حاصل از درمان سرطان با تاموکسیفن یا پلی مورفیسم‌های UGT1A1 ناشی از سمیت ایرینتکان جهت درمان سرطان روده بزرگ صورت می‌گرفت. هر دو این روابط جهت تعیین دوزهای این داروها در محیط‌های درمانی مورد استفاده قرار می‌گیرد و این موارد شامل دستورالعمل‌های مورد توافق متخصصان است که توسط کنسرسیوم اجرایی فارماکوژنتیک بالینی (CPIC) ارائه شده است. در حال حاضر تحقیقات در خصوص ژنوم سراسر رو به افزایش است که این خود به کشف نشانگرهای ژنتیکی جدید مرتبط با کارایی داروهای درمان سرطان یا سمیت بصورت گسترده و شیوه‌هایی با بازدهی بالا کمک

است که باید شامل فارماکوژنومیک و فارماکوپروتئومیک باشد. در این رشته جهت کشف و توسعه دارو از تکنولوژی‌های پروتئومیک استفاده می‌شود. قابل ذکر است که به آنالیز مرحله ترجمه میان ژنوم و پروتئوم ترنسکریپتومیک گفته می‌شود. ترنسکریپتوم از طریق تکنولوژی‌هایی نظیر ریز آرایه‌های RNAهای پیام رسان و توالی RNA مورد سنجش قرار می‌گیرد. از آنجا که همبستگی میان RNAهای پیام رسان و پروتئین ممکن است بسیار پایین باشد، ترنسکریپتومیک‌ها یکی از مولفه‌های اساسی رویکردهای منسجم سازی "امیکس" محسوب می‌شود. اصطلاح "فارماکوپروتئومیک" تا اوایل دهه ۲۰۰۰، نزدیک به آغاز دوره رشد سریع در زمینه‌های کلی پروتئومیکس و تکنولوژی‌های آن، هنوز باب نشده بود. در حالیکه بسیاری از نشریات با بکار بردن اصطلاحات "فارماکوژنومیکس" یا "فارماکوژنتیکس" به ۱۰۰۰۰ تا ۲۰۰۰۰ نسخه رسیدند، طی تحقیق نشریه پاپ مد در ژوئن ۲۰۱۶ مشخص شد که تنها ۱۶۶ نتیجه از جستجوی اصطلاح "فارماکوپروتئومیکس" که اولین بار در خلاصه کنفرانس سال ۲۰۰۰ منتشر شد، به ثبت رسیده است. حتی امروز نیز برای این شاخه پروتئومیک تعریف استاندارد ا ارائه نشده است. تمرکز این مقاله تحقیقی در درجه اول بر روی فارماکوپروتئومیکس بعنوان کاربرد آنالیزها در زمینه کشف و توسعه دارو می‌باشد. گرچه بسیاری از اهداف درمانی کشف شده وارد مرحله آزمایشات پیش بالینی شده اند، اما شمار داروها بخصوص داروهای آنکولوژی که جهت استفاده انسان مورد تایید قرار گرفته اند، بسیار ناچیز است. عدم تاثیر دارو اغلب بدلیل دارا بودن خواص فارماکوکینتیک ضعیف نظیر فراهم زیستی پایین، جذب کم، متابولیسم پیش از رشد یا عوارض جانبی شدید می‌باشد. فارماکوپروتئومیک این پتانسیل را در اختیار ما قرار می‌دهد که مکانیسم‌های دارویی را در سطح پروتئوم مورد مطالعه قرار دهیم و در عین حال سمیت و مقاومت دارویی را بررسی کنیم یا شاید در ابتدای فرایند توسعه دارو به کشف اهداف دارویی جدید نائل آییم. بدین ترتیب می‌توان داروهای دارای خواص ناقص را جهت توسعه بیشتر حفظ کرد و داروهای دارای عملکرد بهتر و جدیدتری را کشف نمود و رو به جلو حرکت کرد.

می‌آورد. پرایس و همکارانش در سال ۲۰۱۲ به توصیف اولین کاربرد توالی کل اگزوم جهت شناسایی متغریهای ژنتیکی جدید غیر CYP2C19 مرتبط با واکنش نامطلوب پلاکت نسبت به کلپیدوگرل پرداختند. توالی کلی اگزوم اخیرا منجر به شناسایی عوامل ژنتیکی پاسخ دهندگان مستثنا شده است که نسبت به داروهای هدفمند و ضدسرطان پازوپانیب و اورولیموس که جهت درمان تومورهای جامد پیشرفته بکار می‌روند، واکنش نشان می‌دهند. در واقع همچنانکه هزینه‌های مشتمل بر این توالی در حال کاهش است، آزمایشات فارماکوژنتیک در این کلینیک از آزمایشات هدفمند داروهای خاص به مدلهای آزمایشی مقیاس گسترده و پیش دستانه تبدیل می‌شود که با استفاده از دستورالعملهای توصیفی منابعی همچون کنسرسیوم اجرایی فارماکوژنتیک بالینی (CPIC) صورت می‌گیرد.

فارماکوپروتئومیک

در حالیکه مطالعات ژنومی فوق الذکر باعث پیشرفت بسیاری در زمینه پیشبرد اطلاعات و کاربردپذیری بالینی شده است، فرایندهای سلولی در سطح پروتئینی باز لحاظ عملکرد تنظیم شده اند. سطح بیان ژنها و رونوشت آنها لزوما با فراوانی پروتئین‌های مربوطه مرتبط نیست. در حالیکه حدود ۱۹۰۰۰ ژن کدگذاری شده از طریق پروتئین در ژنوم انسان وجود دارد، بنظر می‌رسد شمار پروتئین‌هایی که در جوار یا داخل این میلیونها ژن قرار دارند، فرصت‌های فراوانی جهت اصلاح پس ترجمه که بطور بالقوه باعث افزایش گوناگونی پروتئوم انسان می‌شود، در اختیار دارد. علاوه بر این در حالیکه رویکردهای تعیین توالی DNA تصاویر استاتیکی از فرایندهای سلولی فراهم می‌آورد، ماهیت پویاتر پروتئین‌ها باعث شده آنها جهت مطالعه واکنش‌های جنبشی نسبت به درمان دارویی ایده آل تر باشند. بدین ترتیب این امر می‌تواند برای مطالعات ژنومیک با مقیاس گسترده همراه با آنالیز پروتئوم مفیدتر واقع شود. در واقع می‌توان گفت عدم درک مکانیسم‌های بیولوژیکی واقعی و مسیرهای کامل سلولی زیر زمینه ارتباطات ژنتیکی شناسایی شده بعنوان محدودیت عمده مطالعات فارماکوژنومیک مرتبط با ژنوم گسترده فوق الذکر تلقی می‌شود. بدین ترتیب پزشکی فرادقیق رشته نوظهوری

رویکردها و کاربردهای فارماکوپروتئومیکس

فرایندهای تجربی رویکردهای پروتئومیکس جهت توسعه و غربالگری دارو از قبیل شیوه های ژنومیکس بعنوان فرایندهای هدفمند و جهانی دسته بندی شده اند. این رویکردهای هدفمند تکنیک های پروفایل بندی فعالیت محور یا مبتنی بر همبستگی را شامل می شوند که جهت دست یابی به برهم کنش های پروتئین ها از کاوشگران مهندسی شیمیایی استفاده می کنند. بحث مفصل در خصوص این تکنیک های هدفمند را می توان در فصول کتابها و مقالات مروری آموزنده مشاهده کرد. در حالیکه این شیوه های جهانی از منظر بیوانفورماتیک چالش برانگیزتر بنظر می رسند، از این جهت که آنالیزهایی بیطرفانه و با مقیاس گسترده را در اختیار ما قرار می دهند و روابط غیرمنتظره میان مسیرهای بظاهر نامربوط را آشکار می سازند، می توانند سودمند باشند. سلول های درمانی همراه با داروهای برهم کنش، لیزینگ سلول ها و پروتئین های گوارشی در پپتیدها طی یک فرایند آزمایشی برون تنی معمول مورد سنجش قرار گرفت و سپس کل پروتئوم از طریق تکنیک های طیف سنجی جرمی آنالیز شد. اغلب جهت سنجش دقیق کمیت از برچسب گذاری ایزوتوپی پایدار با اسیدهای آمینه در کشت سلولی (SILAC) استفاده می شود. بمنظور بررسی مسیرهای فنوتیپی تحریک شده توسط دارو، فراوانی پروتئین تحت شرایط درمان شده یا درمان نشده دارویی (کنترل) مورد مقایسه قرار می گیرد. مطالعات اولیه در خصوص فراوانی احتمالا تا حدی متعصبانه بوده و آنالیز این موارد با تکنولوژی های تحلیلی پیشین که از دقت چندانی برخوردار نبودند صورت می گرفته است. پیشرفتهای در طیف سنجی جرمی از جمله حساسیت پذیری، شیوه های آماده سازی نمونه و قابلیت آنالیز داده ها اکنون امکان شناسایی بیش از ۱۰۰۰۰ پروتئین در رده سلولی را فراهم آورده است؛ گرچه بررسی های فعلی تا حد زیادی به تشخیص نشانگرها با فراوانی اندک در خون و بافت محدود است. علاوه بر این همانطور که کلامر و همکارانش عنوان نموده اند، تکنیک های غنی سازی پروتئین و چربی امکان ارزیابی تغییرات پس ترجمه ای از قبیل فسفوریلاسیون را فراهم آورده اند. کامر و همکارانش علامت مشخصه ای از فسفوریلاسیون پروتئین را جهت پیش بینی واکنش نسبت به داروهای

آنتی نئوپلاستیک که در درمان سرطان ریه سلول غیر کوچک در رده سلولی بکار می رود را شناسایی کرده اند. قابل ذکر است که آرایه های پروتئین و آنتی بادی تکنیک عمده دیگری جهت مطالعه پروتئومیک های حساسیت های آنالیزی بیشتری را ارائه می نمایند، محسوب می شوند. با این وجود از آنجایی که چنین آرایه هایی جهت بررسی مستلزم پیش پردازش پروتئین ها هستند، "ساختار سازی باز" طیف سنجی جرمی ممکن است جهت مطالعات اکتشافی و جهانی سودمندتر واقع شوند.

طی مطالعه پیشگامی در زمینه فارماکوپروتئومیک که توسط انگ و همکارانش صورت گرفته، آنالیز کمی پروتئومیک کاربردی لیز سلول های SILAC جهت شناسایی تعاملات پروتئین های خاص و اهداف ریز مولکولها از جمله مهارکننده های کیناز و اتصال دهنده های ایمونوفیلین مورد بررسی قرار گرفت. از آن زمان تحقیقات متعددی جهت شناسایی اهداف داروهای ضد سرطان روشهای مشابهی را پیش گرفتند. نتایج حاصله حاکی از آن است که ترکیبات دارویی از طریق اهداف چندگانه پروتئین ها که ممکن است به توالی ژنتیکی ربطی نداشته باشد، اثرات دارویی را استخراج کرده و اهمیت روش پروتئومیک گسترده را جهت ملحق کردن مکانیسم های کامل به یکدیگر خاطرنشان می سازد. علاوه بر این شناسایی اهداف چندگانه پروتئین ها ممکن است به کشف درمان های ترکیبی جدید بخصوص در مورد سرطان منجر شود. اخیرا مطالعه ای در زمینه شناسایی و تایید درمان های ترکیبی در مسیرهای گیرنده های سلول بی (BCR) و پروتئین شوک حرارتی ۹۰ (Hsp۹۰) در انتشار لنفوم سلول با استفاده از رویکردهای فارماکوپروتئومیک صورت گرفته است. روش های فارماکوپروتئومیک جهت درمان سایر انواع بیماری ها از قبیل دیابت و بیماری های عصبی عروقی بکار می رود. پروتئومیک کمی بر تعامل ریز مولکول ها با سد پیچیده خونی مغز تاثیر می گذارد.

توکسیکوپروتئومیک

عوارض جانبی شدید یکی از دلایل عمده عدم تاثیر گذاری داروها در مسیر توسعه دارو محسوب می شوند. مطالعات توکسیکوپروتئومیک که شامل تکنولوژی های مشابه جهانی

است بسمت مسیر غیر هدفمند یا بر هم کنش هدف قرار گیرند و طی این مسیرها انواع مختلف پلتفرم‌های تکنیکی را مورد استفاده قرار دهند. اخیرا با استفاده از GC-MS و NMR مطالعه ای جهت شناسایی مجموعه‌های متمایز متابولیت‌های دال بر بقا و پیشرفت بیماری در سرم ریه بیماران سرطانی تحت شیمی درمانی استاندارد یا پرتودرمانی صورت گرفته است.

مطالعه دیگری با استفاده از رویکرد هدفمند LC-MS/MS جهت بررسی علامت‌های مشخصه ای از جمله ترکیباتی نظیر اسیدهای آمینه، استیل کاربنیتین و لیپیدها در سرم درمانی پاکلیتاکسل نئوآدجوانت تراستوزومب در بیماران مبتلا به سرطان سینه HER2 مثبت صورت پذیرفته است. این گروه دریافتند که بیماران با واکنش مطلوب نسبت به درمان، در مقایسه با بیمارانی که واکنش چندانی نشان ندادند، مقدار بسیار قابل توجهی اسپرمیدین و میزان اندکی تریپتوفان مصرف کرده اند. با این وجود لازم است، مطالعات بیشتری در زمینه اعتبار سنجی بالینی این نشانگرهای زیستی بالقوه صورت گیرد.

ادغام فارماکوژنومیک و فارماکوپروتئومیک

کاملا مبرهن است که یافته‌هایی تحقیقاتی در زمینه "میکس" از جمله فارماکوژنومیک، ترنسکریپتومیک، فارماکوپروتئومیک، و زمینه‌های مرتبط با توکسیکوپروتئومیک و فارماکومتابولومیک نباید مجزا از یکدیگر در نظر گرفته شوند، بلکه باید یکدیگر را متاثر و تکمیل سازند (شکل ۱). تا همین اواخر مطالعات ترکیبی ژنومیک و پروتئومیک (پروتئوژنومیک) به ندرت صورت می‌گرفت. با این وجود پیشرفت در زمینه تکنولوژی‌های سیستم‌های فارماکولوژی و مدیریت داده‌ها این امکان را فراهم آورد که در آغاز چنین مطالعات تکمیلی آنچه لازم است در نظر گرفته شود. یکی از نوآوری‌های برجسته‌ای که بواسطه این رویکرد صورت گرفته، توسط کنسرسیوم آنالیز پروتئومیک بالینی تومورها در موسسه ملی سرطان (CPTAC) انجام شده است. هدف از این برنامه شناسایی کاندیداهای بالقوه نشانگرهای زیستی از طریق ادغام آنالیزهای ژنومیک و پروتئومیک می‌باشد. در رویکرد "هدف گذاری ژنوم به پروتئوم"، در وهله اول تغییرات ژنوم مرتبط با سرطان از طریق مطالعات ژنومیک که سطح پروتئین را بواسطه معیارهای پروتئومیک هدف قرار

بیان پروتئین می‌باشند، و در بالا به توصیف آن پرداخته شد، بطور معمول بر سمیت حاد و مزمن ریز مولکولهای مورد نظر تمرکز دارد. هدف توکسیکوپروتئومیک تعیین چگونگی تغییر شیمیایی پروتئین‌ها یا بیان پروتئین بعنوان شکلی از ارزیابی ریسک پیش بالینی است. شناسایی فوری و کارآمد اثر سمیت مولکول بدین مفهوم است که آن ممکن است از خط سیر این پیشبرد کنار گذاشته شود و بدین ترتیب در هزینه‌ها صرفه جویی شده و توجهات به مولکولهای جایگزین معطوف شود. علاوه بر این تغییرات پروتئین‌های شناسایی شده ممکن است به نشانگرهای زیستی جدید جهت کنترل بیماران تحت درمان و بمنظور یافتن علامت مشخصه سمیت شیمیایی، بعنوان نشانگرهای زیستی جدید تفسیر شوند. مطالعات توکسیکوپروتئومیک از نقطه نظر داروهای ضدسرطان در مقایسه با علامتهای مشخصه پروتئومیک سلول‌های نرمال درمان شده، کمک شایان توجهی به تشخیص سمیت سلول‌های سرطانی می‌کند. مجموعه کاملی از مطالعات توکسیکوپروتئومیک منتشر شده در خصوص داروهای برون تنی (انسان‌ها و حیوانات) و درون تنی (انسان‌ها) توسط راییلود و لسکویر گردآوری شده است. این آنالیزها اغلب سیستم‌های اندامی خاصی نظیر کبد و کلیه را هدف قرار می‌دهند. گرچه توجه به این نکته ضروری است که حتی بیشترین هدف داروها ممکن است، تاثیر قابل توجهی در سطح سیستم داشته باشد. قابل ذکر است که مطالعات توکسیکوپروتئومیک چیزی فراتر از کاربرد توسعه دارو است و ممکن است جهت ارزیابی اثرات سمی سایر مواد شیمیایی از قبیل سموم محیطی و نانومواد مهندسی شده مورد استفاده قرار گیرد.

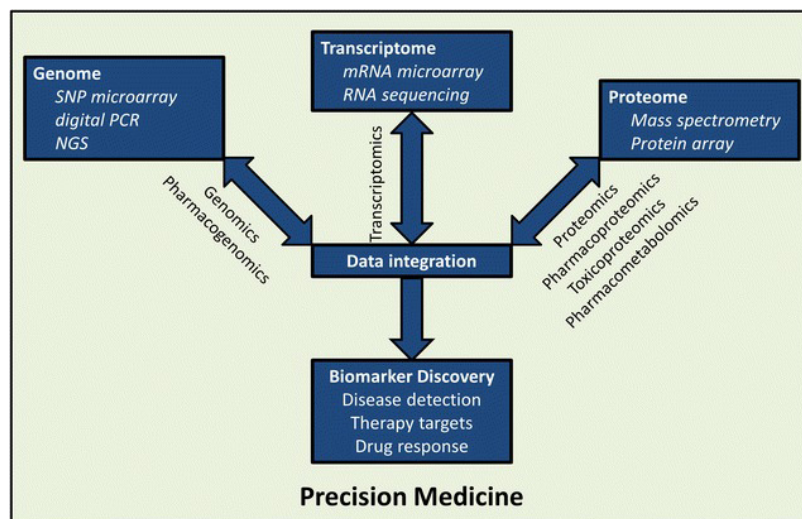
فارماکومتابولومیک

متابولومیک شامل توصیف گسترده مشخصه‌های متابولیت ریز مولکول‌ها در سلول یا مایعات بدن، ارائه درجه نهایی بیان ژن، بیان پروتئین و تاثیرات محیطی بمنظور شرح علامت‌های مشخصه متابولیک یک نمونه یا بیمار می‌باشد. طی مطالعه‌ای در زمینه‌های فوق الذکر با شیوه‌ای مشابه مشخص شد که فارماکومتابولومیک متضمن مقایسه این مشخصه‌های متابولیکی در شرایط قبل و بعد قرار گرفتن در معرض دارو می‌باشد. نتایج حاصل از این مطالعات ممکن است درک بهتری از مکانیسم‌های ناهمگونی‌ها در واکنش‌های دارویی را فراهم آورد. این رویکردها ممکن

و پروتئومیک بمنظور تطابق آنها با درمانهای هدفمند و شخصی از طریق آپولو (APOLLO) مورد غربالگری قرار خواهند گرفت. در ابتدا تمرکز این برنامه بر روی گروهی متشکل از ۸۰۰۰ بیمار خواهد بود تا مشخصه های ژنومیک و پروتئومیک آنها که مبتنی بر درمان سرطان ریه است، مورد بررسی قرار گیرد.

یکی دیگر از نوآوری های مشترک که از دو شبکه چند سازمانی سرمایه گذاری موسسه ملی سرطان نشأت می گیرد بدین شرح است: شبکه تحقیقاتی فارماکوژنومیک و فارماکومتابولومیک. مطالعات همزمان ژنومیک و متابولومیک بعنوان مثال جهت بررسی این مسئله صورت می گیرد که آیا جهش های ژنتیکی شناسایی شده با واکنش دارویی غیرمعمول مرتبط با متابولیت های مذکور جهت واکنش های مشابه دارویی ارتباطی دارند. این رویکرد توسط این شبکه ها بعنوان "فارماکومتابولومیک مطلع از فارماکوژنومیک" ابداع شده است و بنابراین تا کنون جهت بررسی ناهمگونی ها در واکنش های دارویی داروهایی نظیر آسپرین و مهارکننده های انتخابی بازجذب سروتونین مورد استفاده قرار می گرفته است کادورا داثوک و وینشیلوم همراه با شبکه تحقیقاتی فارماکومتابولومیک طی بررسی های اخیر به گردآوری مطالعات پیوسته فارماکومتابولومیک پرداختند.

داده است، مورد شناسایی قرار گرفت. طی رویکرد "نقشه برداری پروتئوم به ژنوم"، معیارهای سنجش ژنومیک و پروتئومیک با مقیاس گسترده بطور همزمان مدیریت و سپس ادغام می شوند. این نوآوری تا به امروز این امکان شناسایی بی سابقه مسیرهای پروتئین مرتبط با نمونه های ژنومیکی سرطان سینه و مطالعه ما روی نمونه های سرطان تخمدان را فراهم آورده است. طی این مطالعات از طریق پیوند ژنوتیپ به فنوتیپ اهداف درمانی جدید شناسایی شده اند و طی مطالعات بیشتر می توان داده های ژنوم و پروتئوم یکسان در دوره قبل و بعد از درمان های جدیدی که این اهداف را دنبال می کنند، مقایسه نمود. مراکز کنسرسیون آنالیز پروتئومیک بالینی تومور (CPTAC) بطور فعال در حال توسعه آزمایشاتی جهت تشخیص و ایجاد همبستگی میان نشانگرهای زیستی کاندیدا هستند. این نتایج حاصل از پایگاه اطلاعاتی و جزییات آزمایشی بمنظور تقویت مشارکت و استانداردسازی در یک ریبوزیتوی آنلاین رایگان پست شده است. علاوه براین موسسه ملی سرطان در جولای ۲۰۱۶ از راه اندازی شبکه آموزش ها و پیامدهای سازمان یافته پروتئوژنومیک کاربردی (APOLLO) و ائتلاف سه نمایندگی نمایندگی وزارت امور کهنه سربازان و وزارت دفاع با کنسرسیون آنالیز پروتئومیک بالینی تومورها در موسسه ملی سرطان (CPTAC) خبر داد. بیماران مبتلا به ناهنجاری های ژنومی



شکل ۱. ادغام تکنولوژی های "آمیکس" جهت پزشکی دقیق. درک پزشکی دقیق از طریق کشف و توسعه نشانگرهای زیستی جهت تشخیص بیماری ها، درمان و پیش بینی واکنش نسبت به دارو که دربردارنده ادغام تکنولوژی هایی است که کنترل آنالیز و نمونه های مربوط به بیماری را در سطوح ژنومیک، ترنسکرپتومیک و پروتئومیک برعهده دارند. چند نمونه از چنین تکنولوژی هایی طی این طرح شماتیک ارائه شده است. توالی یابی نسل بعدی.

چالش در ترجمه بالینی

در حالیکه پیشرفت‌های هیجان انگیز مسیره‌های جدید را فرا روی تحقیقات در زمینه "امیکس" گشوده است، هنوز موانعی بر سر راه ترجمه نشانگرهای زیستی حاصله به عملکرد بالینی وجود دارد. این چالش‌ها از لحاظ عملی ارزیابی پروتئومیک بافت پیچیده و مایعات بدن هدف قرار داده‌اند و اکثر مطالعاتی که تاکنون انجام شده درون تنی بوده‌اند. بدین ترتیب کاندیداهای شناسایی شده ممکن است از طریق رویکردهای هدفمند و متعادل در ماتریس‌های بالینی به تایید بیشتر نیاز داشته باشند. مدیریت داده همچنان در تلاش است بواسطه حجم عظیمی از داده‌هایی که توسط تکنولوژی‌های پرتوان و دارای قابلیت بالای غربالگری تولید شده‌اند، این چالش‌ها را به اثبات برسانند. ادغام داده‌های حاصل از آزمایشات مختلف میان شبکه‌های مشارکتی به شیوه ای لجستیک و استاندارد ضروری است تا بدین ترتیب محققان بتوانند جهت پیشبرد اکتشافات خود از پیشرفت‌های یکدیگر استفاده نمایند. علاوه بر این پس از اینکه داده استخراج و نشانگرهای زیستی شناسایی شدند، این نشانگرهای کاندیدا پیش از اینکه در حوزه تشخیصی بالینی ترجمه شوند، باید بسمت مطالعات اعتبارسنجی مستقل پیش روند. موارد ذیل طی بررسی‌های بیشتر باید مورد ارزیابی قرار گیرند: (۱) کاربرد نشانگرها در مطالعات بالینی متعاقب، (۲) نحوه سنجش این نشانگرها باید مورد سنجش قرار گیرد و طبق آن عمل شود، (۳) مقرون به صرفه بودن کنترل این نشانگرها. فقدان چنین مطالعات اعتبارسنجی بالینی مانع مهمی بر سر راه پیاده سازی نشانگرهای فارماکوژنومیک و فارماکوپروتئومیک محسوب می‌شود و به همین دلیل است که بسیاری از پلی مورفیسیم‌های فارماکوژنیک که بطور مطلوب ایجاد شده اند، مورد آزمایش قرار نمی‌گیرند و بطور گسترده بکار برده نمی‌شوند. سازمان بهداشت جهانی نیز بنا به دلایل مشابه آزمایشات اکتشافی نشانگرهای زیستی پروتئومیک و ژنومیک را به سختی تصویب می‌کند. در مورد فارماکوژنومیک، خواسته همگان بر این است که علاوه بر تصویب آزمایشات ژنتیکی توسط سازمان بهداشت جهانی، علائم مشتمل بر آزمایش ژنتیکی این سازمان بر روی برچسب دارو درج شده باشد. این پیشرفت‌ها بصورت پیوسته در حال شکل گیری است و

در حال حاضر بیش از ۱۰۰ برچسب دارو حاوی اطلاعات دارویی که نشانگرهای زیستی ژنتیکی را مشخص می‌کند که جهت استفاده ایمن از دارو درج شده‌اند، وجود دارد. همزمان با انتشار این مقاله تعداد ۱۲ آزمایش تجاری بر پایه اسید نوکلئیک در دسته "آنزیم متابولیسم دارو" که بسیاری از آنها بر روی CYP2C9 جهت تشخیص حساسیت به وارفارین صورت گرفته، توسط سازمان بهداشت جهانی رد شده یا به تصویب رسیده است. با این وجود برخی آزمایشگاه‌های بیمارستانی با استفاده از تست‌های توسعه یافته آزمایشگاهی (LTDS) آزمایش‌های فارماکوژنتیک را انجام می‌دهند. هنوز تغییرات آتی در نظارت سازمان بهداشت جهانی بر تست‌های توسعه یافته آزمایشگاهی که آزمایش‌های فارماکوژنتیک را تحت تاثیر قرار می‌دهند، مشخص نشده است. از نقطه نظر فارماکوپروتئومیک، چالش‌ها در تایید نشانگرهای زیستی پروتئومیک جهت اقدامات بالینی می‌باشد که اغلب شامل محدودیت‌هایی در عملکرد تحلیلی (صحت، دقت، حساسیت و ویژگی) و عملکرد بالینی شاید به سبب پیچیدگی‌های موجود در آماده سازی نمونه‌ها و شیوه‌های تحلیل طیف است. این محدودیت‌ها باعث سر برآوردن مسائل مربوط به تکرارپذیری با پروتئومیک شده و هماهنگ سازی آزمایشات در بخش‌های مختلف آزمایشگاه را دشوار نموده است. با این وجود اخیراً طی یک مطالعه برجسته مشخص شده است که استانداردسازی پروتکل‌های تحلیلی و پیش تحلیلی می‌تواند تکرارپذیری طیف سنجی پروتئین‌ها را ممکن سازد. علاوه بر این، در حال حاضر تکنولوژی‌های ژنومیک و ترنسکریپتومیک بطور جهانی در سطح بالایی از تجدیدپذیری قرار دارند.

چشم‌انداز آینده و نتیجه‌گیری‌ها

درمان بسیاری از بیماری‌ها مستلزم کشف نشانگرهای زیستی و کنترل آن است که بدین ترتیب می‌تواند بی‌نهایت از رویکردهای منسجم سازی "امیکس" بهره‌مند شوند. بیماری سرطان به دلیل پیچیدگی طبیعی آن و تعداد بسیار ژنومهای سرطانی (مانند اطلس ژنوم سرطان و کنسرسیوم بین المللی ژنوم سرطان) که پیش از این با تلاش‌های اشتراکی ادامه یافته اند، می‌تواند یکی از مناسبترین فوریت‌ها جهت تمرکز باشد. سایر کاربردهای حیاتی شامل مشکلات روز افزون سلامتی ملت ما از

جدید برای همه انواع بیماری های پیچیده و درمان آنها را فراهم می آورد. پزشکی دقیق نهایتاً از طریق ادغام پروفایل های فارماکوژنومیک با پایگاه اطلاعاتی فارماکوژنومیک و بواسطه آزمایش های تشخیصی جهت شناسایی رژیم های درمانی مناسب برای بیمار ممکن است بتواند این امر را به سرانجام برساند.

اختصارات

SNP: پلی مورفیسم تک نوکلئوتید
 SERCH: گروه تحقیقاتی اثربخشی کاهش کلسترول و هموسیستئین مازاد
 CPIC: کنسرسیوم اجرایی فارماکوژنتیک بالینی
 FOLFOX: اسید فولینیک، فلوروراسیل و اوکسالیپلاتین
 ADME: جذب، توزیع، متابولیسم و دفع
 SILAC: برچسب گذاری ایزوتوپی پایدار با اسیدهای آمینه در کشت سلولی
 BCR: گیرنده سلول بی
 Hsp90: پروتئین شوک حرارتی 90
 CPTAC: کنسرسیوم آنالیز پروتئومیک بالینی تومور
 APOLLO: شبکه آموزش ها و پیامدهای سازمان یافته پروتئوژنومیک کاربردی

منبع:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5037608/>

قبیل دیابت و سندرم متابولیک می باشد. جمع آوری طولی داده های ژنومیک، ترنسکریپتومیک و پروتئومیک میان بیمارانی که در معرض خطر ابتلا به این اختلالات قرار دارند، ممکن است در مورد مکانیسم هایی که باعث پیشرفت بیماری می شوند، دیدگاه جدید را ایجاد کند و اهداف کشف، درمان و کنترل بیماری را آشکار سازد. پیشرفت های بیشتر در زمینه مدیریت منسجم داده ها برای موفقیت این تحقیقات ضروری است.

همچنانکه روش های ژنومیک و پروتئومیک عملکرد تحلیلی و کاربرد بالینی را ثابت می کنند، دسترس پذیرتر و عادی تر می شوند و شاید قابل انتقال گردند. ممکن است بتوان با استفاده از چنین معیارهایی یک مدل درمانی را در بالین بیمار پیاده نمود. غربالگری فارماکوژنتیک در زمینه ریسک های ناشی از عوارض شدید دارویی، تجویز دارو و تعیین دوز آن در آغاز و پایان درمان را هدایت می کند، درحالی که می توان جهت کنترل تغییرات فنوتیپی پیش از درمان، در طول درمان و پس از آن از معیارهای سنجش فارماکوژنومیک استفاده کرد. استانداردسازی روش های اکتشاف و پایگاه اطلاعاتی الکترونیکی مراقبت های بهداشتی بسیار ضروری است بطوری که می توان طی این فرایند، وضعیت بیمار را پیگیری نمود.

در پایان می توان گفت رویکردهای شخصی سازی "امیکس" در سطوح ژنوم و پروتئوم بطور فعال درک ما را از بیماری و مکانیسم های دارویی بهبود می بخشد و امکان کشف و شناسایی و کنترل نشانگرهای زیستی