



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^۱

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



تاریخچه

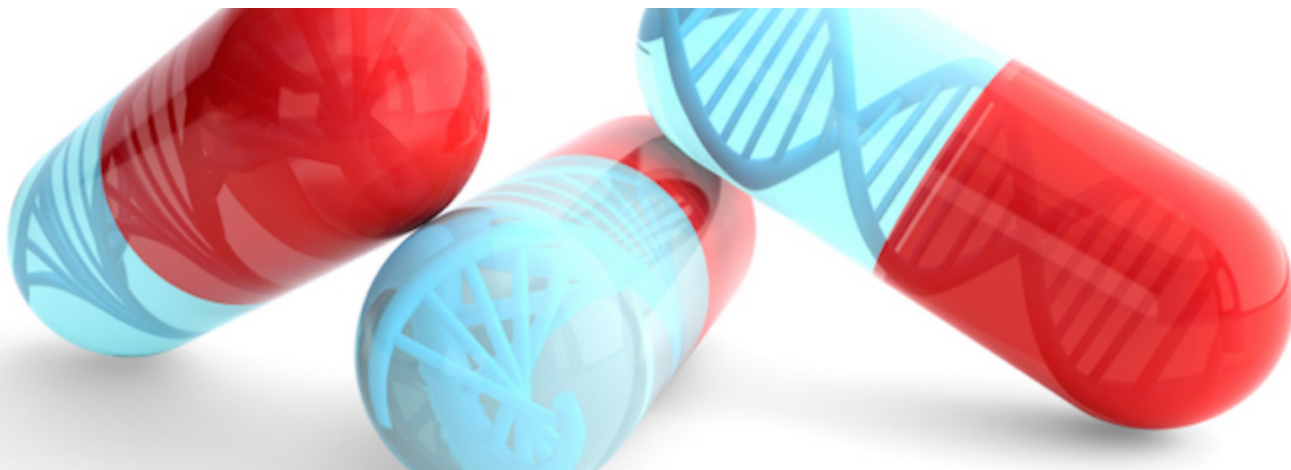
ژنومیک توسط فرد سانگر، زمانی که برای اولین بار توالی ژنوم کامل ویروس و میتوکندری را تعیین کرد، پایه گذاری شد. گروه سانگر تکنیک‌های توالی یابی، نقشه برداری ژنوم، ذخیره داده‌ها و تجزیه و تحلیل بیوانفورماتیک را در دهه‌های ۱۹۸۰-۱۹۷۰ تکمیل کردند. گفته می‌شود اصطلاح ژنومیک توسط دکتر "تام رودریک" متخصص آزمایشگاه 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 مورفیسم‌های 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 ژن ها، پروتئین ها و پلی مورفیسم های تک نوکلئوتیدی است. فواید فارماکوژنومیک در ذیل آورده شده است:

• داروهای قوی تر

شرکت های داروسازی قادر به ساخت داروهایی براساس پروتئین ها، آنزیم ها و مولکول های RNA مرتبط با ژن ها و بیماری ها میشوند. همین امر باعث تسهیل کشف داروهای بیشتر میشود و به داروسازها این امکان را می دهد که درمانی تخصصی برای بیماری های خاص در نظر بگیرند. این دقت نه تنها اثرات درمانی را به حداکثر می رساند بلکه باعث کاهش آسیب به سلول های سالم می شود.

• 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 می شود بلکه با از بین بردن عوارض جانبی باعث افزایش سرعت بهبودی و ایمنی بیمار می شود.

• روش های دقیق تر در تعیین دوز مناسب دارو

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

• غربالگری پیشرفته بیماری

دانستن کد ژنتیکی این امکان را به افراد می دهد 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 مناسب ترین مرحله درمان را انجام داد تا بهترین نتیجه را داشته باشد.

فارماکوژنومیک در نهایت می تواند منجر به کاهش کلی هزینه های مراقبت های بهداشتی شود: ۱. کاهش آمار واکنش های 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 آنزیم های کبدی است وظیفه تجزیه بیش از ۳۰ مدل دارو را دارد. تغییرات DNA در ژن هایی که این آنزیم ها کدگذاری می کنند می توانند بر توانایی آنها در متابولیزه کردن داروهای خاص تأثیر بگذارند. اشکال غیر فعال یا با فعالیت کم آنزیم های CYP که قادر به تجزیه ی دارو نیستند موجب به تجمع دارو در بدن بیمار و اوور دوز می شود. امروزه محققان در آزمایش های بالینی برای غربالگری بیماران از تست های ژنتیکی برای مشاهده تغییرات در ژن های سیتوکروم P450 استفاده می کنند. علاوه بر این، بسیاری از شرکت های داروسازی ترکیبات شیمیایی خود را غربال می کنند تا ببینند چطور توسط انواع مختلف آنزیم های CYP تجزیه می شوند.

آنزیم دیگری به نام TPMT (تیوپورین متیل ترانسفراز) نقش مهمی در درمان یک لوسمی شایع در کودکان با تجزیه تیوپورین ها دارد. درصد کمی از سفید پوست ها دارای مدل های ژنتیکی هستند که از تولید شکل فعال این پروتئین جلوگیری میکند. در نتیجه تیوپورین ها 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 می دهد می تواند 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 تاچندین 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