

مطالعه اطلاعات فارماکوژنومیک در برچسب گذاری داروهای مورد تأیید FDA برای تسهیل استفاده از پزشکی دقیق

مقدمه

تنوع در پاسخ دارویی مربوط به فارماکوکینتیک (PK) و فارماکودینامیک (PD) در بین بیماران به طور سنتی با چندین عامل جمعیتی مانند سن، قد، وزن و جنس بیمار توضیح داده شده است که عموماً هنگام تجویز داروها توسط کادر درمان در نظر گرفته می شود. بنابراین، دارودرمانی تا حدی با توجه به استفاده از بهترین اطلاعات موجود در زمان تجویز درمان برای هر بیمار شخصی سازی شده است. یکی از عواملی که توجه زیادی را به خود جلب کرده است، تأثیر تنوع ژنتیکی بر پاسخ دارویی است. مطالعات نشان داده است که ترکیب ژنتیکی افراد می تواند بر ایمنی و اثربخشی یک دارو تأثیر بگذارد. این یافته ها منجر به پیشرفت های چشمگیری در زمینه پزشکی دقیق شده است، یعنی به هدف انتخاب داروی مناسب با دوز مناسب برای بیمار مناسب کمک می کند. FDA از رویکردهای فارماکوژنومیک (PGx) در توسعه، بررسی و تأیید دارو حمایت می کند. FDA چندین دستورالعمل برچسب گذاری دارو را برای صنعت منتشر کرده است و توصیه می کند که اطلاعات PGx را در برچسب گذاری داروهای تجویز شده انسانی و محصولات بیولوژیکی وارد کنید. تنها دو دهه است که یکی از اولین درمان های هدفمند ژنتیکی یعنی Herceptin® توسط FDA تأیید شده است. با این حال، در حال حاضر انباشت چشمگیری از اطلاعات PGx در برچسب گذاری داروهای مورد تأیید FDA برای انتخاب دارو و دوز بسته به ترکیب ژنتیکی بیماران وجود دارد. این نه تنها شامل برچسب زدن داروهای تازه تأیید شده است، بلکه برچسب گذاری داروهایی که قبلاً تأیید شده اند با اطلاعات نشانگرهای زیستی جدید به روز شده است.



دکتر محمد علی صامی^۱

۱- رئیس مرکز تحقیقات پزشکی شخصی آمیتیس ژن

توسط مرکز ملی تحقیقات سم شناسی (FDA/NCTR) توسعه یافته است) جمع آوری شد. جفت مارکرهای دارویی - زیستی (DBPs) با استفاده مکرر و کلاس‌های درمانی مرتبط مورد آنالیز قرار گرفت. DBPها با توجه به اطلاعات تجویز شده شامل چهار دسته مورد بحث قرار می‌گیرند: ایمنی (به عنوان مثال، موارد منع مصرف، هشدارها، اقدامات احتیاطی و واکنش‌های جانبی) دوز (دوز و تجویز) و اطلاعات (داروسازی بالینی) که بر پزشکی دقیق تأثیر می‌گذارد. این مقاله قصد دارد درک واضح‌تر، استفاده و ترجمه اطلاعات PGx در برچسب گذاری دارو را در بین محققان، متخصصان حوزه‌ی درمان و مردم تسهیل کند.

اطلاعات PGx در برچسب گذاری دارو مورد تایید FDA

در سال ۲۰۱۳، FDA دستورالعمل‌های زیر را منتشر کرد: داروسازی بالینی: ارزیابی پیش بازار در مطالعات بالینی در مراحل اولیه و توصیه‌هایی برای برچسب زدن، که اطلاعات مفصلی در مورد چگونگی جمع‌آوری اطلاعات ژنتیکی مرتبط با بالینی در مناسب‌ترین بخش برچسب زدن ارائه می‌دهد. در سال ۲۰۱۶، FDA راهنمایی را منتشر کرد: بخش داروسازی بالینی برچسب گذاری برای داروهای تجویزی و محصولات بیولوژیکی انسان - محتوا و قالب، که شامل گنجاندن داده‌ها یا اطلاعات مربوط به بالینی برای تغییرات ژنتیکی است که به طور بالقوه بر درمان دارویی تأثیر می‌گذارد. زیر بخش

برای بسیاری از داروها، اطلاعات PGx در برچسب زدن (جمع آوری شده از آزمایشات بالینی و تجربیات پس از بازار) یک منبع مهم در نظر گرفته می‌شود و بنابراین از طریق پایگاه‌های داده مشهور عمومی مانند PharmGKB (پایگاه داده‌ی فارماکوژنومیک: شامل برچسب زدن دارو، حاشیه نویسی‌های بالینی، منابع ادبی) و اطلاعات مسیر) و CPIC (کنسرسیوم اجرای بالینی فارماکوژنتیک: شامل دوز دارو و دستورالعمل‌های انتخاب دارو بر اساس ژنوتیپ فرد است). اطلاعات PGx می‌تواند مربوط به مارکر (انتخاب و اثربخشی بیمار)، ایمنی (عوارض جانبی)، دوز مصرفی (مربوط به PK) یا فقط ارائه اطلاعات کلی باشد. این داده‌ها در بسیاری از بخش‌های مختلف برچسب زدن دارو (به عنوان مثال، بسته بندی) بسته به نیازهای تجویز ارائه می‌شود که می‌تواند تشخیص آن را دشوار کند. مقدمه‌ی اصلی بر دانش برچسب زدن می‌تواند به محققان، متخصصان مراقبت‌های بهداشتی و مردم کمک کند تا اطلاعات PGx را که در حوزه عمومی موجود است، پیدا کنند. هدف از این بررسی، بررسی مختصر بیومارکرهای PGx و اطلاعات درمانی آن‌ها در برچسب گذاری داروهای مورد تأیید FDA است. ما ابتدا یک مرور کلی بر اطلاعات PGx در برچسب زدن داروها می‌کنیم و سپس آنالیزهای خود را ارائه می‌دهیم. داده‌ها با استعلام و استخراج بیومارکرهای PGx از برچسب‌گذاری با استفاده از FDALabel (<https://nctr-crs.fda.gov/fdalabel/ui/search>) (یک پایگاه داده برچسب گذاری عمومی مواد مخدر که



Pharmacogenomics (بخش ۵، ۱۲) بعداً به داروسازی بالینی اضافه شد (بخش ۱۲).

هدف اصلی برچسب زدن داروهای تجویزی ارائه اطلاعات لازم برای متخصصان بالینی برای تجویز مناسب داروها است. اغلب، بسته به نحوه استفاده از اطلاعات، PGx در بخش های مختلف برچسب گذاری ارائه می شود. به عنوان مثال، پیشنهاد آزمایش یک بیومارکر برای انتخاب مناسب بیمار در بخش برچسب گذاری Indications And Usage گنجانده شده است. یک واکنش منفی در یک زیرجمعیت خاص در جعبه هشدار، موارد منع مصرف، هشدارها و احتیاط ها، واکنش های جانبی و یا استفاده در جمعیت های خاص ارائه شده است. توصیه های دوز وابسته به آرایش ژنتیکی گاهی در دوز و تجویز گنجانده شده است. تغییرات PK یا PD مرتبط با خصوصیات ژنتیکی در فارماکولوژی بالینی شرح داده شده است. و اطلاعات PGx مربوط به اثربخشی در مطالعات بالینی گنجانده شده است.

جدول فعلی FDA از بیومارکرهای PGx در برچسب گذاری داروها در سال ۲۰۰۸ از آنالیز گذشته نگر FDA برچسب گذاری داروهای مورد تایید برای شناسایی موارد حاوی اطلاعات مارکرهای PGx نشأت گرفته است. نویسندگان این اطلاعات را در یک لیست جامع از اطلاعات در مورد داروها، بیومارکرها، مناطق درمانی و بخش های برچسب گذاری که حاوی علائم بیومارکرها هستند، جمع آوری کردند. این جدول، که به آن "جدول بیومارکرهای فارماکوژنومیک در برچسب گذاری داروها" گفته می شود (که بعداً FDA PGx Table نامیده شد؛ در ۲۶ مارس ۲۰۱۹ به روز شده است)، به طور عمومی در وب سایت FDA در دسترس است و به روز شده و شامل برچسب زدن داروهای جدید یا تجدید نظر شده است. بیومارکرهای PGx را می توان با توجه به سیستم های نامگذاری خود توصیف کرد. به عنوان مثال، بیومارکرها در خانواده آنزیم های سیتوکروم (CYP) P450 با توجه به سطح خانواده، زیرخانواده و سطح ژن شرح داده می شوند. می توان آلل های بیومارکرهای مختلف را با توجه به نامگذاری خاص آن بیومارکر توصیف کرد. به عنوان مثال، آلل های بسیاری از این بیومارکرها با توجه به سیستم "ستاره آلل"، که برای تعریف انواع مورد استفاده قرار می گیرد، توصیف می شوند. برای مثال، یک

هاپلوتیپ CYP2D6 که تعیین می شود نوع وحشی است، به صورت 1* CYP2D6 ظاهر می شود. هر آلل ستاره ای فراتر از ۱* (به عنوان مثال ۲*، ۳*، ۴* و غیره) یک آلل منحصر به فرد را توصیف می کند که هر آلل دارای وضعیت عملکردی است (به عنوان مثال، بدون عملکرد، کاهش عملکرد، عملکرد عادی یا افزایش عملکرد).

برچسب گذاری داروها با استفاده از پایگاه داده FDALabel

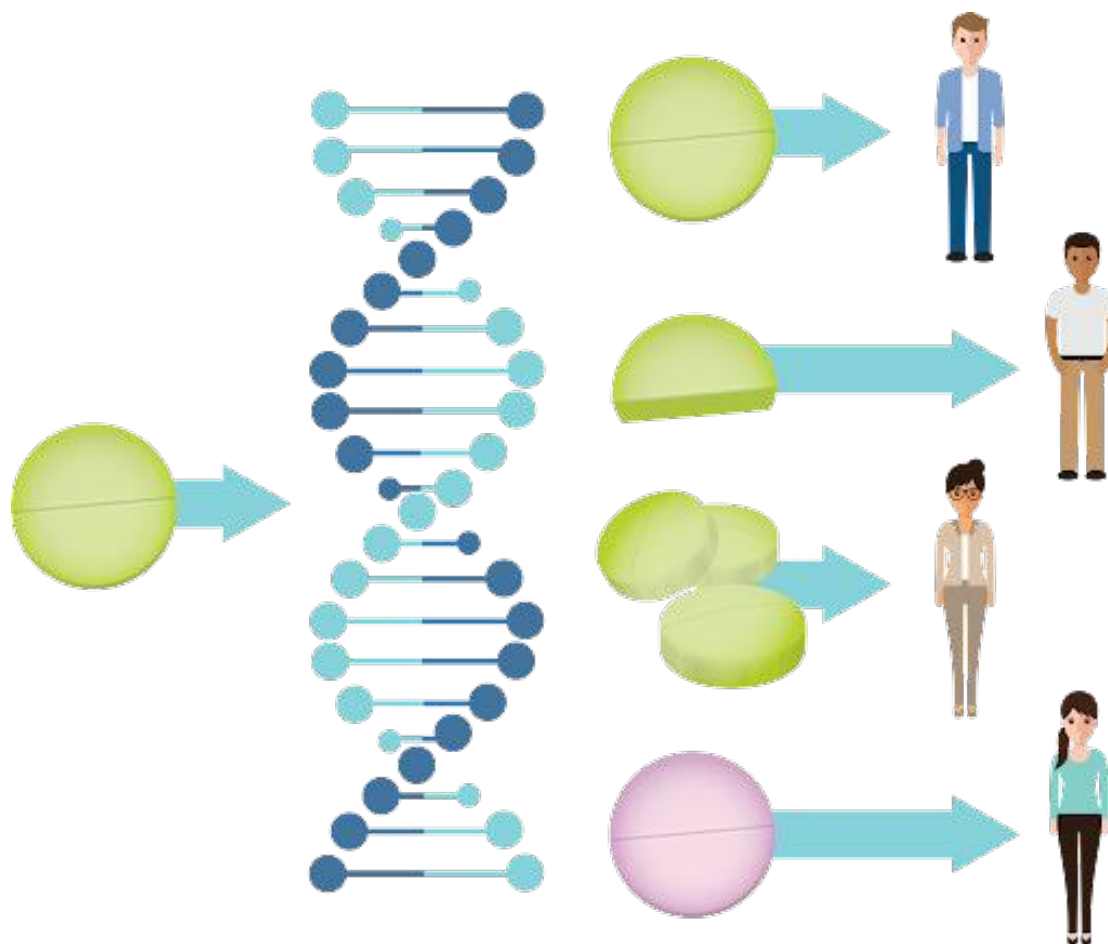
FDALabel پایگاه داده ای برای برچسب گذاری محصولات دارویی مورد تأیید FDA است که به کاربران اجازه می دهد در مورد کل متن اسناد برچسب گذاری دارو جستجو کنند. FDALabel، طراحی و توسعه یافته در FDA/NCTR، از طریق وب سایت FDA به صورت عمومی در دسترس است. این پایگاه داده رابطه ای یک رابط کاربری مبتنی بر وب و برنامه هایی را ارائه می دهد که از جستجوهای جامع قابل سفارشی سازی داده های برچسب گذاری محصول پشتیبانی می کند. به عنوان مثال، پایگاه داده جستجو در بخش های برچسب زدن (علائم و استفاده، دوز و نحوه استفاده، جعبه هشدار، هشدارها و احتیاط ها، عوارض جانبی، تداخلات دارویی، موارد منع مصرف و داروسازی بالینی) یا زیرمجموعه (به عنوان مثال، فارماکوژنومیکس) نسخه انسانی را ارائه می دهد. برچسب گذاری داروها و محصولات بیولوژیکی FDALabel همچنین به کاربران امکان می دهد تا اطلاعات برچسب گذاری را با استفاده از ویژگی های جستجوی ترکیبی شامل: (i) جستجوی کامل متن، (ii) بخش های برچسب گذاری، (iii) کلاس های دارویی و (iv) برچسب گذاری، شناسه های محصول و مواد تشکیل دهنده (شماره برنامه محصول، شناسه عنصر منحصر به فرد UNII) برای مواد فعال یا غیرفعال).

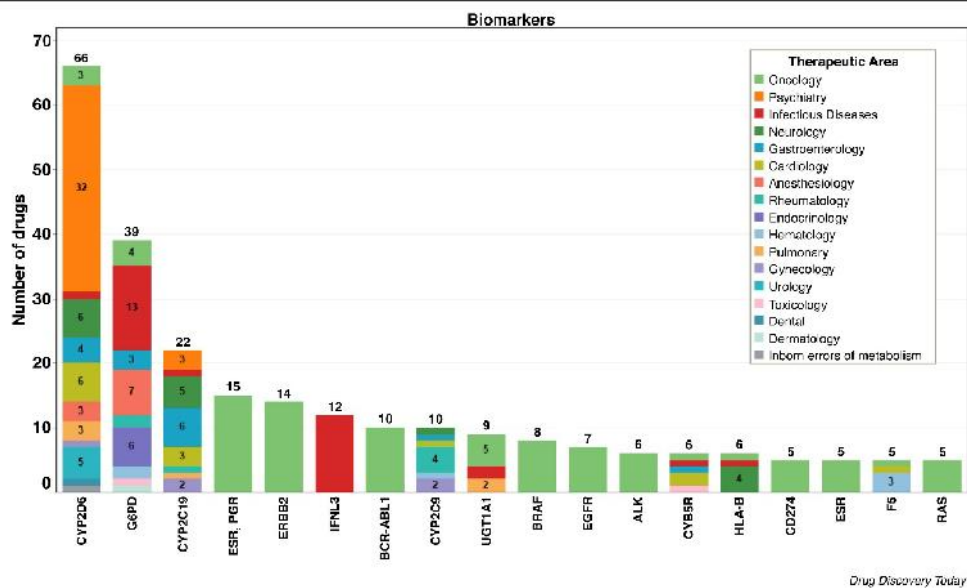
جدول FDA PGx، یک جدول کامل از اطلاعات PGx در برچسب گذاری دارو، منبع لیست ۷۵ بیومارکر بود که برای ایجاد الگوریتم های جستجو برای FDALabel برای شناسایی داروهایی که حاوی اطلاعات PGx در برچسب گذاری آن ها بودند، استفاده شد. استراتژی های داده کاوی و جستجوهای جستجوی همه ۷۵ بیومارکر ارائه شده است. رویکرد ما همچنین جفت مارکرهای دارویی - زیستی را نشان می دهد که لزوماً با یک اثر ژنتیکی مرتبط نیستند (به عنوان مثال، CYP2D6 - rucaparib). اگر در

واکنش‌های جانبی (DBP ۷۰) و هشدارها و احتیاط‌ها (DBP ۶۷). داده کاوی و آنالیز بر روی DBP‌های بیومارکرها پیر تکرار (CYP2D6, G6PD) و مناطق درمانی (سرطان شناسی، بیماری‌های عفونی) انجام شد (شکل ۱، ۲). کل مجموعه داده PGx ما شامل اطلاعات مربوط به ۳۶۲ DBP برای ۲۶۱ دارو (در ۷۵ بیومارکر و ۱۷ منطقه درمانی) است. برای درک بهتر کاربرد اطلاعات بیومارکرها، ما DBP‌ها را بر اساس کاربرد آن‌ها در برچسب دارویی و نحوه ارتباط آن‌ها با علائم، ایمنی، دوز یا اطلاعات طبقه بندی و بحث کردیم (جدول ۱، جعبه ۱ و مطالب تکمیلی به صورت آنلاین). شایان ذکر است که یک DBP می‌تواند به چند دسته تعلق داشته باشد. به عنوان مثال، برچسب سیتالوپرام بیان می‌کند که ۲۰ میلی گرم در روز حداکثر دوز توصیه شده برای متابولیسم‌های ضعیف CYP2C19 است زیرا دوزهای بالاتر می‌تواند منجر به طولانی شدن QT و Torsade de Pointes شود. بر اساس این اطلاعات، جفت سیتالوپرام -CYP2C19 را می‌توان در دسته‌های ایمنی و دوز (جدول ۱ و مواد تکمیلی بصورت آنلاین) طبقه بندی کرد.

قسمت فارماکولوژی بالینی قرار داشت، این اطلاعات به عنوان اطلاعات در جدول نگهداری می‌شد، زیرا برچسب زدن دارو اطلاعات ارزشمندی در مورد این DBP‌ها با داروسازی بالینی توصیفی مربوط به اطلاعات PK و PD ارائه می‌دهد؛ اگرچه قابل اجرا نیست. این‌ها در آنالیزهای ما در دسته چهارم اطلاعات قرار گرفتند. برچسب دارویی شناسایی شده به صورت دستی برای تأیید اطلاعات PGx مورد بررسی قرار گرفت. فقط برچسب گذاری که به زیرجمعیتی ژنتیکی و پیامدهای نامطلوب یا مطلوب اشاره کرده بود، در این مطالعه گنجانده شد. این می‌تواند محدودیتی در استفاده از بیومارکرها برای استخراج پایگاه داده FDALabel باشد، جایی که متخصصان فارماکوژنومیک مورد نیاز هستند. به طور خلاصه، اطلاعات جمع آوری شده از FDALabel با جدول FDA PGx مطابقت داشت.

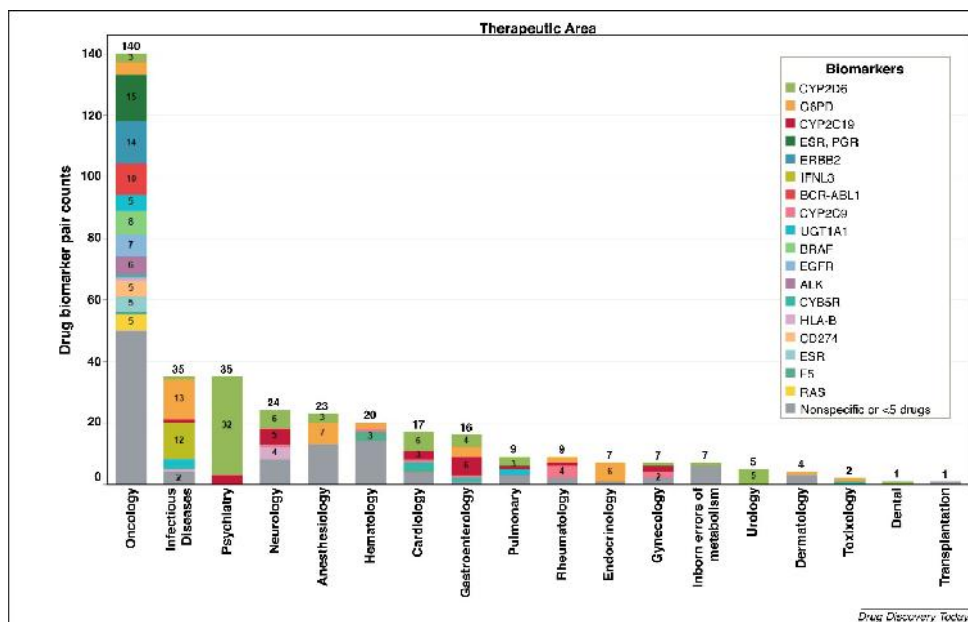
ما دریافتیم که اطلاعات PGx در ۱۴ بخش برچسب گذاری مختلف ظاهر شده است. بخش‌هایی با بیشترین تعداد به ترتیب عبارتند از: داروسازی بالینی (DBP ۱۲۲)، مطالعات بالینی (DBP ۱۰۷)، علائم و نحوه استفاده (DBP ۷۷)،





Drug Discovery Today

شکل ۱. نمودار میله‌ای. بیومارکرهای پرتکرار مشاهده شده (محور x)، تعداد داروهای مرتبط (محور y) و ۱۷ حوزه درمانی. تقریباً نیمی (۴۸٪) از جفت مارکرهای دارویی - زیستی CYP2D6 با کلاس درمانی روانپزشکی مرتبط هستند.



Drug Discovery Today

شکل ۲. حوزه‌ی درمانی (محور x) تعداد جفت مارکر دارو - نشانگر زیستی (محور y) و ۱۸ بیومارکر (بیومارکرهای مساوی و بیشتر از ۵ دارو نشان داده شده است) را نشان می‌دهد. کلاس درمانی انکولوژی با نشانگرهای زیستی متعدد بسیار متنوع است.

جدول ۱. نمونه‌هایی از اطلاعات PGx جمع‌آوری شده از برچسب زدن دارو

نام دارو	حوزه‌ی درمانی	بیومارکر PGx	برچسب‌گذاری دارویی	بخش طبقه‌بندی و گزیده‌ای از برچسب دارو
Cetuximab	انکولوژی	EGFR و KRAS	موارد مصرف	موارد مصرف [cetuximab برای درمان KRAS از نوع وحشی، گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی (EGFR) بیان‌کننده سرطان کولورکتال متاستاتیک است که توسط آزمایشات مورد تایید FDA برای این استفاده تعیین شده است]
Migalastat	اشکالات ذاتی متابولیسم	GLA	موارد مصرف	موارد مصرف [migalastat برای درمان بزرگسالان با تشخیص قطعی بیماری Fabry و یک نوع ژن galactosidase alpha (GLA) بر اساس داده‌های سنجش آزمایشگاهی نشان داده شده است]
Fluorouracil	انکولوژی و پوست	DPYD	هشدارها و اقدامات احتیاطی	ایمنی [فلوروراسیل را فوراً در بیماران با شواهدی از شروع زودرس حاد یا سمیت غیرمعمول شدید قطع کنید، این شواهد می‌تواند نشان‌دهنده عدم وجود یا عدم فعالیت دی‌پیریمیدین دهیدروژناز (DPD) باشد. هیچ دوز فلوروراسیل در بیماران با فعالیت DPD غیاب بی‌خطر ثابت نشده است]
Mercaptopurine	روماتولوژی	TPMT	هشدارها و اقدامات احتیاطی	ایمنی [بیمارانی که فعالیت TPMT آن‌ها کم یا از دست رفته است در صورت دریافت دوزهای مرسوم مرکاپتوپورین در معرض خطر افزایش میلوٹوکسیسی شدید و تهدیدکننده زندگی هستند]
Citalopram	روانپزشکی	CYP2C19	دوز و نحوه مصرف و فارماکولوژی بالینی	ایمنی و دوز [سیتالوپرام ۲۰ میلی گرم در روز حداکثر دوز توصیه شده در متابولیسم‌های ضعیف CYP2C19 است که در معرض خطر طولانی شدن QT قرار دارند]
Aripiprazole	روانپزشکی	CYP2D6	مقدار و نحوه مصرف	دوزسنجی (متابولیسم ضعیف CYP2D6 شناخته شده: نیمی از دوز معمول)
Belinostat	انکولوژی	UGT1A1	مقدار و نحوه مصرف	دوز مصرفی [دوز اولیه بلینواستات را در بیماران مبتلا به آلل UGT1A1*28 به ۷۵۰ mg/m ² کاهش دهید]
Flurbiprofen	روماتولوژی	CYP2C9	فارماکولوژی بالینی	اطلاعات [در بیماران که بر اساس ژنوتیپ یا سابقه قبلی یا متابولیسم ضعیف CYP2C9 شناخته می‌شوند یا سابقه استفاده از آنها با سایر بسترهای CYP2C9 (مانند وارفارین و فنی‌توئین)، دوز فلوربسی پروفن را کاهش داده تا از سطوح غیرطبیعی پلاسما به دلیل کاهش ترشح متابولیک جلوگیری شود.].
Lacosamide	عصب‌شناسی	CYP2C19	فارماکولوژی بالینی	اطلاعات [تفاوت‌های بالینی مرتبط با فارماکوکینتیک لاکوزامید بین متابولیسم‌های ضعیف CYP2C19 و متابولیسم‌های معمولی وجود ندارد]
Succimer	هماتولوژی	G6PD	فارماکولوژی بالینی	اطلاعات (succimer) برای درمان مسمومیت با سرب در یک بیمار مبتلا به کم‌خونی داسی شکل و در پنج بیمار مبتلا به کمبود گلوکز ۶-فسفودئیدروژناز (G6PD) بدون واکنش‌های جانبی استفاده شده است]

جعبه ۱:

جفت مارکر دارویی-زیستی بر اساس اطلاعات موجود در برچسب گذاری داروهای مورد تأیید FDA طبقه بندی شده‌اند.

علائم: (انتخاب/اثر بخشی بیمار). برای شناسایی زیر گروه های بیمار که باید به دارو پاسخ می دهند و باید برای آن ها دارو تجویز شود و یا افرادی که به دارو پاسخ نمی دهند و نباید برای آن ها دارو تجویز شود. برای جفت مارکرهای دارویی - زیستی در این دسته، برچسب گذاری نشان می دهد که قبل از استفاده از دارو باید آزمایش خاصی انجام شود. نمونه ای از انتخاب بیمار، cetuximab است که نباید در بیماران مبتلا به سرطان روده بزرگ که تومورهای آن ها دارای جهش KRAS است، استفاده شود. این اطلاعات در قسمت های نشانه گذاری و استفاده از برچسب گذاری دارو ظاهر می شود و در بین سایر بخشهای برچسب گذاری مانند بخش های هشدارها و اقدامات احتیاطی و مطالعات بالینی تکرار می شود.

ایمنی: برای پیش بینی و نظارت بر عوارض جانبی دارویی (ADR). یک مثال کاهش خطر حساسیت بیش از حد به abacavir در بیماران مبتلا به عفونت HIV-۱ که حامل آلل HLA-B*۵۷۰۱ هستند می باشد. بیمارهای برای استفاده در هشدار جعبه ای روی برچسب دارو توصیه می شود که abacavir برای بیماران مبتلا به این آلل منع مصرف دارد. این اطلاعات

همچنین در بخش هشدارها و اقدامات احتیاطی و ADR در برچسب گذاری دارو (درج بسته) موجود است. توجه داشته باشید که بیمارهای ریسک ایمنی را نشان می دهند اما ممکن است همیشه نیازی به آزمایش نداشته باشند.

دوز (فارماکوکینتیک): برای پیش بینی دوزهای بهینه دارو در درجه اول برای اثر بخشی. به عنوان مثال، متابولیسم های ضعیف وارفارین (وریته های $CYP2C9^*2$ و $CYP2C9^*3$) توانایی متابولیسم کمتری نسبت به گردش متابولیک وارفارین دارند، بنابراین به دوزهای پایین وارفارین نیاز دارند. حاملان یک نوع ژنتیکی ($c-1639G>A$) در ژن VKORC1 (کد کننده آنزیم هدف وارفارین) حساسیت بالاتری نسبت به وارفارین دارند بنابراین نیاز به دوزهای کمتری نیز دارند. تنظیم دوز وارفارین بر اساس ژنوتیپ های $CYP2C9$ و VKORC1 می تواند بهینه سازی اثر دارو و به حداقل رساندن ADR کمک کند.

اطلاعات: برای توجه به اهمیت بالینی بالقوه بیمارهای فارماکوژنتیک توصیه هایی باید انجام شود اما نیازی به آزمایش ژنتیک نیست. یک مثال را می توان در برچسب گذاری سیتالوپرام مشاهده کرد. بخش داروسازی بالینی در برچسب زدن نشان می دهد که سطح پایدار سیتالوپرام در متابولیسم های ضعیف $CYP2D6$ در مقایسه با متابولیزرهای گسترده تفاوت معنی داری ندارد.

نمونه عبارتند از: clopidogrel – CYP2C19 در قلب و سیتالوپرام CYP2C19 – در روانپزشکی، lofexidine – CYP2D6 در بیهوشی و متوکلوپرومید CYP2D6 – در دستگاه گوارش.

بیشتر DBP های انکولوژی (۱۴۰) در اندیکاسیون و استفاده و مربوط به آزمایش تومور رخ داده است، که عمدتاً برای انتخاب بیماران استفاده می‌شود، اگرچه برخی از نقاط دورافتاده وجود دارد (به عنوان مثال، eliglustat). در مقابل، DBP های بیهوشی و کلاس های درمانی هماتولوژی عمدتاً مربوط به ایمنی بودند. در بین DBP های مرتبط با ایمنی، بیومارکرهای برجسته G6PD بود، جایی که این دارو باعث کم خونی همولیتیک شد. در گروه دوز، بیشتر نشانگرهای زیستی متعلق به خانواده سیتوکروم P450 (آنزیم های متابولیزه، CYP2D6، CYP2C19 و CYP2C9) بودند. ما مقدار زیادی برچسب گذاری برای بیومارکر (66 DBP) CYP2D6 را مشاهده کردیم. از این تعداد، 32 DBP در حوزه ی درمانی روانپزشکی بودند.

در مطالعات Tutton و Wang و همکاران، بیش از ۶۰٪ DBP های شناسایی شده نیازی به آزمایش بیومارکرها و برچسب گذاری آن ها ندارند. با این وجود، مقدار زیادی از برچسب دارویی حاوی اطلاعات قابل استفاده است که می تواند بر انتخاب بیمار، دارو و یا دوز تأثیر بگذارد. رویکردهای پیشرفته ای برای مدیریت تنوع فزاینده اطلاعات PGx ایجاد شده است. به عنوان مثال می توان به یک طرح طبقه بندی ۴ سطحی که توسط PharmGKB استفاده می شود و چارچوبی که توسط FDA و NIH Working Group Working Group توسعه داده شده است، اشاره کرد که به طور کلی برای همه بیومارکرها و نه فقط بیومارکرهای PGx کاربرد دارد.

جعبه ی هشدار داروهای و اطلاعات PGx

جعبه ی هشدار (BW) در برچسب زدن داروها نسبتاً غیر معمول است اما تعداد آنها در سالهای اخیر به میزان قابل توجهی افزایش یافته است. BW ها می توانند برای کل گروه از داروها یا یک داروی جداگانه اعمال شوند. به عنوان مثال، همه داروهای ضد افسردگی به دلیل افزایش خطر تفکر خودکشی در بزرگسالان دارای BW هستند. این ارتباطی با PGx ندارد. برای BW هایی که

مرور و آنالیز DBP ها، نشانگرهای زیستی، حوزه ها و دسته های درمانی

در اینجا، ما آنالیزهای خود را بر روی بیومارکرهای پرتکرار مشاهده شده و مناطق درمانی مرتبط ارائه می دهیم. شکل ۱ تعداد داروها را برای بیومارکرهای پرتکرار مشاهده شده (مرتبط با پنج دارو یا بیشتر از پنج دارو) در ۱۷ منطقه درمانی (رنگی) نشان می دهد. بسیاری از بیومارکرهای برتر با داروها در طیف وسیعی از مناطق درمانی مرتبط هستند، مانند CYP2D6 (۶۶ دارو)، G6PD (۳۹ دارو)، CYP2C19 (۲۲ دارو) و CYP2C9 (۲۰ دارو). در مقابل، چندین بیومارکرهای تنها به یک منطقه درمانی مربوط هستند، مانند ESR، PGR (۱۵ دارو، فقط انکولوژی)، ERBB2 (۱۴ دارو، فقط انکولوژی) و IFNL3 (۱۲ دارو، فقط بیماریهای عفونی). شایان ذکر است که ESR، PGR بیومارکر فارماکوژنومیک به معنای ژن های CYP-variant در نظر گرفته نمی شوند. به عنوان مثال، درمان های بیولوژیکی هدفمند، مانند تراستوزوماب، با تومورها با بیان بیش از حد HER2 مرتبط هستند (HER2 مثبت) و مستقل از ژن های مختلف CYP در درمان سرطان پستان استفاده می شوند. در مقابل، تاموکسیفن، که برای سرطان سینه پاسخگو به هورمون استفاده می شود، توسط CYP2D6 به اندوکسیفن در متابولیت قوی تبدیل می شود. پلی مورفیسم های موجود در این ژن می تواند منجر به متغیر غلظت پلاسمایی اندوکسیفن در حالت پایدار شود.

شکل ۲ تعداد DBP های مرتبط با مناطق درمانی و بیومارکرهای مرتبط با بیش از پنج دارو (رنگی) را نشان می دهد. حوزه ی درمانی انکولوژی (۱۴۰ DBP) بیشترین تعداد DBP را داشت و پس از آن بیماری های واگیر (۳۵ DBP)، روانپزشکی (35 DBP)، مغز و اعصاب (24DBP)، قلب و عروق (17 DBP) و دستگاه گوارش (16 DBP) مشاهده شد. تفاوت های قابل توجهی در مورد DBP ها در هر منطقه درمانی مشاهده شد. به عنوان مثال، سرطان شناسی طیف وسیعی از انواع بیومارکرها را شامل می شود، در حالی که ۳۲ مورد از ۳۵ DBP در روانپزشکی CYP2D6 بودند. نکته قابل توجه این است که یک دارو می تواند چندین DBP در یک حوزه ی درمانی داشته باشد. علاوه بر این، یک بیومارکر می تواند در چندین حوزه ی درمانی با داروهای مختلف پراکنده شود. چند

در آنالیز ما، ده DBP (نه دارو) BW داشتند (جدول ۲) و شامل داروها در هشت حوزه درمانی بودند: بیماری های عفونی، مغز و اعصاب، قلب، بیهوشی، خون، روماتولوژی، انکولوژی و سم شناسی. هفت بیومارکر در این ده DBP یافت شد: HLA-B، CYP2C19، CYP2D6، کروموزوم POLG، BWs و 5q، G6PD، CYB5R به عموم و متخصصان درمانی در مورد واکنش های احتمالی جدی یا تهدید کننده زندگی است. و به عنوان چنین دارو درمانی ممکن است انتخاب شود.

حاوی PGx هستند، شایع ترین ژن ذکر شده آنتی ژن لکوسیت انسانی (HLA) بود. ژن های HLA بسیار چند شکل هستند و آلل های مختلف در BWs گنجانده شده است. یک مثال برجسته، کاربامازپین ضد صرع است که به طور گسترده مورد استفاده قرار می گیرد. BW بیان می کند که آلل HLA-B*۱۵:۰۲ به شدت با خطر ابتلا به سندرم استیونز-جانسون (SJS) ارتباط دارد و توصیه می کند قبل از شروع کاربامازپین، بیماران مبتلا به نسب آسیایی از نظر وجود HLA-B*۱۵:۰۲ غربالگری شوند.

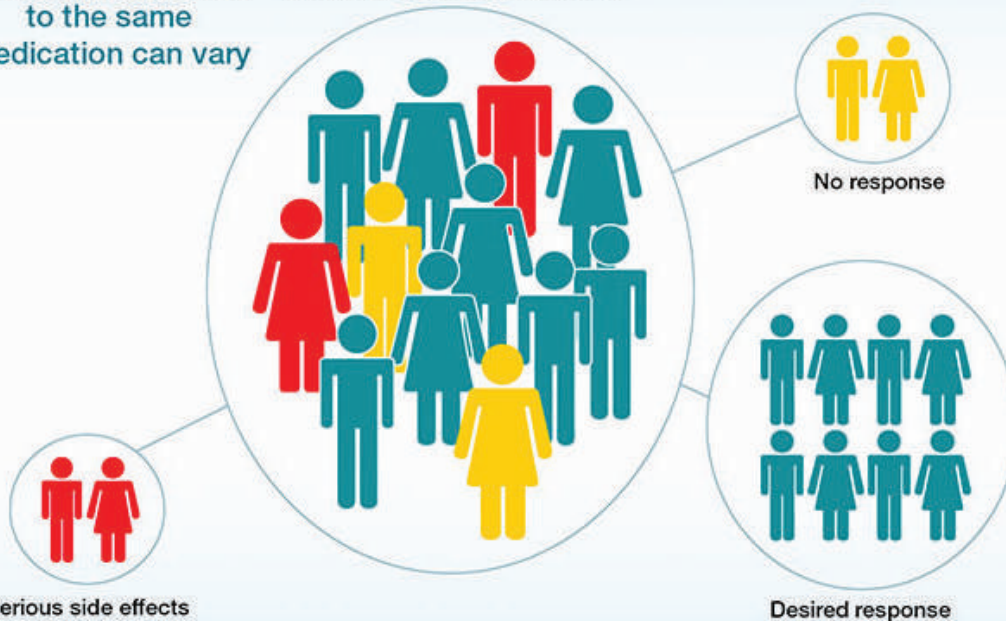
جدول ۲: مارکر دارو - بیومارکر با جعبه های هشدارهای حاوی اطلاعات فارماکوژنومیکس

دارو	بیومارکر	زیر گروه ارجاع داده شده است	حوزه درمانی	نشانه	جعبه سیاه اخطار هشدار
Abacavir	HLA-B	حامل آلل HLA-B*۵۷:۰۱	تجویز	Ziagen®، یک مهارکننده ترانس کریپتاز معکوس ویروس نقص ایمنی انسانی نوکلئوزیدی (HIV-۱)	بیمارانی که آلل HLA-B*۵۷:۰۱ را حمل می کنند در معرض خطر بالایی برای واکنش حساسیت به Ziagen® هستند.
Carbamazepine	HLA-B	حامل آلل HLA-B*۱۵:۰۲	عصب شناسی	Tegretol® برای استفاده به عنوان یک داروی ضد تشنج نشان داده شده است. Tegretol® در درمان درد همراه با نورالژی واقعی سه قلو تجویز می شود.	در طول درمان با Tegretol® واکنشهای پوستی جدی و آللهای HLA-B*۱۵:۰۲ واکنشهای جدی و گاهی کشنده ای از جمله نکروزیس سمی اپیدرم (TEN) و سندرم Stevens-Johnson (SJS) گزارش شده است.
Clopidogrel	CYP2C19	متابولیسم های ضعیف CYP2C19	کاردیو لاج	سندرم کرونری حاد-برای بیماران مبتلا به ACS بدون ارتفاع بخش [آنژین ناپایدار (UA)/انفارکتوس میوکارد بدون ST-elevation ((NSTEMI	اثربخشی Plavix® بستگی به تبدیل به یک متابولیت فعال توسط سیستم سیتوکروم (CYP) P450، عمدتاً CYP2C19 دارد. آزمایشاتی برای شناسایی بیمارانی که متابولیسم ضعیف CYP2C19 دارند در دسترس است. در بیمارانی که به عنوان متابولیزه کننده های ضعیف CYP2C19 شناخته می شوند، از یک مهار کننده دیگر پلاکت P2Y12 استفاده کنید.
Codeine	CYP2D6	متابولیسم های فوق سریع CYP2D6	بیهوشی	قرص سولفات کدئین یک آگونیست شبه افیونی است که برای مدیریت دردهای خفیف تا متوسط نشان داده می شود، جایی که درمان با یک افیون مناسب است و درمان های جایگزین برای آنها ناکافی است.	افسردگی تنفسی و مرگ در کودکانی که کدئین دریافت کرده اند رخ داده است. اکثر موارد به دنبال لوزه و/یا آدنوئیدکتومی انجام شد و بسیاری از کودکان شواهدی از متابولیسم بسیار سریع کدئین به دلیل چند شکلی CYP2D6 داشتند.
Lenalidomide	Chromosome 5q	حذف کروموزوم ۵q مثبت است	هماتولوژی	REVLIMID® یک آنالوگ تالیدومید است که برای درمان بیماران مبتلا به: مولتیپل میلوما (MM)، همراه با دگزامتازون نشان داده شده است.	REVLIMID® می تواند نوتروپنی و ترومبوسیتوپنی قابل توجهی ایجاد کند. برای بیماران مبتلا به سندرم های میلودیسپلاستیک دل ۵q، شمارش کامل خون به صورت هفتگی در ۸ هفته اول و ماهانه پس از آن
Pegloticase	G6PD	کمبود G6PD	روماتولوژی	(pegloticase) KRYSTEXXA® یک آنزیم PEGylated مخصوص اسید اوریک است که برای درمان نقرس مزمن در بیماران بزرگسال مقاوم به درمان معمولی نشان داده شده است.	بیماران را در معرض خطر کمبود G6PD قبل از شروع KRYSTEXXA® قرار دهید. همولیز و متهموگلوبینی با KRYSTEXXA® در بیماران مبتلا به کمبود G6PD گزارش شده است. KRYSTEXXA® را برای بیماران مبتلا به کمبود G6PD تجویز نکنید.

دارو	بیومارکر	زیر گروه ارجاع داده شده است	حوزه درمانی	نشانه	جعبه سیاه اخطار هشدار
Rasburicase	G6PD	کمبود G6PD	انکولوژی	Elitek® یک اورات اکسیداز نو ترکیب است که برای مدیریت اولیه سطح اسید اوریک پلاسما در کودکان و بزرگسالان مبتلا به سرطان خون، لنفوم و تومور جامد که تحت درمان ضد سرطانی قرار می گیرند، توصیه می شود که منجر به لیز تومور و افزایش اسید اوریک پلاسما می شود.	همولیز: Elitek® را در بیماران مبتلا به کمبود گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز (G6PD) تجویز نکنید. در صورت بروز همولیز، بلافاصله و برای همیشه Elitek® را قطع کنید. بیماران قبل از شروع درمان با Elitek® در معرض خطر بیشتری برای کمبود G6PD (به عنوان مثال، بیماران با تبار آفریقایی یا مدیترانه ای)
Rasburicase	CYBSR	کمبود NADH سیتوکروم b5 ردوکتاز	انکولوژی	Elitek® یک اورات اکسیداز نو ترکیب است که برای مدیریت اولیه سطح اسید اوریک پلاسما در کودکان و بزرگسالان مبتلا به سرطان خون، لنفوم و تومور جامد که تحت درمان ضد سرطانی قرار می گیرند، توصیه می شود که منجر به لیز تومور و افزایش اسید اوریک پلاسما می شود.	Elitek® می تواند منجر به متهموگلوبینی در برخی از بیماران شود. در صورت بروز متهموگلوبینی، بلافاصله و برای همیشه Elitek® را قطع کنید.
Sodium nitrite	CYB5R	کمبود NADH سیتوکروم b5 ردوکتاز	سم شناسی	تزریق نیتريت سدیم برای استفاده متوالی با تیوسولفات سدیم برای درمان مسمومیت حاد با سیانید که به نظر جدی یا تهدید کننده زندگی است، نشان داده شده است.	نیتريت سدیم می تواند منجر به واکنش های جانبی جدی و مرگ ناشی از تشکیل متهموگلوبین شود.
Valproic acid	POLG	جهش POLG مثبت است	عصب شناسی	مونوتراپی و درمان کمکی تشنج جزئی پیچیده؛ درمان تنها و کمکی تشنج غیابی ساده و پیچیده؛ درمان کمکی در بیماران مبتلا به انواع تشنج که شامل تشنج غیابی است.	سمیت کبدی، شامل مرگ و میر، معمولاً در ۶ ماه اول درمان. کودکان زیر ۲ سال و بیماران مبتلا به اختلالات میتوکندری در معرض خطر بیشتری هستند. بیماران را از نزدیک تحت نظر داشته باشید و قبل از درمان و در فواصل مکرر پس از آن آزمایش کبد سرم را انجام دهید.

Individual response to the same medication can vary

Patients taking same medication



موارد استفاده و کاربرد: برنامه های PGx در سرطان شناسی

مزایای اطلاعات PGx در برچسب زدن داروها را می توان در زمینه سرطان شناسی مشاهده کرد، جایی که درمان ها اغلب با یک جمعیت ژنتیکی خاص مرتبط هستند. تنوع زیادی در پاسخ بیمار وجود دارد و داروها دارای علائم جهش های ژنتیکی خاص هستند. به عنوان مثال، ترجمه پیشرفت های ما در دانش جهش های سوماتیک (اکتسابی) و ژرم ژن (ارثی) به برچسب گذاری داروها، اجرای موثر PGx را برای درمان بهتر بیماران سرطانی امکان پذیر می کند. یک پیشرفت بزرگ در پزشکی دقیق، تأیید اخیر FDA بر larotrectinib برای درمان طیف وسیعی از تومورهای جامد پیشرفته در بزرگسالان و کودکان است که بر اساس جهش جسمی مشترک [یعنی ترکیب ژن تیروزین کیناز گیرنده نوروتروفیک (NTRK) نجام شده است. larotrectinib-NTRK DBP نمونه ای از طبقه بندی شاخص است (جعبه ۱) که در آن میزان پاسخ اثربخشی ۷۵٪ در زیرگروه های بیمارانی است که تومورهای جامد آنها بیومارکر NTRK دارند. برچسب گذاری داروهای Larotrectinib به NTRK بخش های برچسب گذاری اشاره و استفاده، دوز و

نحوه مصرف، تجربیات بالینی، فارماکولوژی بالینی و مطالعات بالینی انجام می شود.

چندین مثال دیگر از بیمارکرها که برای نشان دادن سرطان استفاده می شوند وجود دارد. Cetuximab، یک ضد EGFR (گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی) در سرطان متاستاتیک روده بزرگ تأیید شده است. بیمارانی که تومورهای آنها دارای جهش K-RAS در کدون ۱۲ یا ۱۳ بودند، سودمندی در درمان را نشان ندادند. از آنجا که در برچسب cetuximab مشخص شده است، استفاده از cetuximab برای درمان سرطان روده بزرگ با این جهش ها توصیه نمی شود. داروی gefitinib فقط برای سرطان ریه با جهش مارکر EGFR حذف اگزون ۱۹ یا جایگزینی اگزون ۲۱ نشان داده شده است. برچسب دارویی Afatinib برای بیماران مبتلا به جهش های EGFR غیر مقاوم که در تومورهای آنها حذف EGFR اگزون ۱۹، جایگزینی اگزون ۲۱ L858R یا سایر جهش های کمتر رایج وجود دارد، نشان داده می شود. بسیاری از داروهای جدید سرطان شناسی طوری طراحی شده اند که فقط جهش های خاصی را در بیماران هدف قرار می دهند. بنابراین، DBPs به احتمال زیاد در طول زمان افزایش می یابد. اطلاعات PGx دارای پتانسیل امیدوارکننده ای برای ارائه نشانه واضح، کاهش یا از بین بردن سمیت، جلوگیری از عدم پاسخگویی در بین گروه خاصی از بیماران و بهبود بقای بیمار است.

کاربردهای PGx در ایمنی و دوز

دسته‌های توصیف شده در جعبه ۱ شایستگی‌های علمی و زمینه بالینی را ارائه می‌دهد که پذیرش PGx را راهنمایی می‌کند، که می‌تواند برای ایمنی و دوز مفید باشد. به عنوان مثال می‌توان به تأثیر ژنتیکی CYP2C19 بر PK و PD کلپیدوگرل اشاره کرد. BW توضیح می‌دهد که بیمارانی که برای درمان ضد پلاکتی تجویز شده‌اند و متابولیسم ضعیف CYP2C19 هستند، در دوز تجویز شده پاسخ و اثر پلاکت‌ها کاهش یافته است. بنابراین، استفاده از مهارکننده پلاکت P2Y12 جایگزین را برای این بیماران توصیه می‌کند. مثال دیگر در گروه ایمنی، تعامل بین ژن دی هیدروپیریمیدین دهمیدروژناز (DPYD) و فلوروپیریمیدین ها (به عنوان مثال، کپسیتابین و فلوروراسیل) است. بیماران با فعالیت DPYD پایین نمی‌توانند به طور موثر این داروها را به اشکال غیر فعال تبدیل کنند که می‌تواند منجر به مسمومیت‌های تهدید کننده زندگی شود. DBP‌های وارفارین - CYP2C9 و وارفارین - VKORC1 نمونه‌ای را برای بهبود ایمنی و کارایی دارو با تنظیم دوز نشان می‌دهند. وارفارین یک ضد انعقاد موثر است که در درمان و پیشگیری از بیماری‌های ترومبوتیک استفاده

می‌شود. با این حال، این دارو دارای تنوع بین فردی زیادی است. مطالعات PGx کشف کردند که CYP2C9 و VKORC1 مهم‌ترین عوامل تعیین کننده وارفارین هستند. وریت‌های ۲* CYP2C9 و ۳* دارای فعالیت آنزیم متابولیزه کمتری جهت متابولیسم وارفارین هستند. بنابراین، دوزهای کمتری برای بیمارانی که ناقل ۲* CYP2C9 و ۳* CYP2C9 هستند لازم است. یک نوع در آنزیم هدف وارفارین ژن VKORC1 (c.-1639G>A) حساسیت بیشتری به وارفارین نشان می‌دهد. بنابراین بیمارانی که دارای این وریت ژنتیکی هستند نیاز به دوز کمتر وارفارین دارند. ژنوتیپ CYP2C9 و VKORC1 می‌تواند بهینه سازی اثر دارو و به حداقل رساندن واکنش‌های جانبی دارو کمک کند. برچسب دارویی مورد تأیید FDA برای وارفارین اطلاعات مفیدی را ارائه می‌دهد که نشان می‌دهد ژنوتیپ‌های CYP2C9 و VKORC1 در انتخاب دوز وارفارین باید در نظر گرفته شوند. اطلاعات و راهنمای ژنومی غنی که در برچسب وارفارین یافت می‌شود، استفاده از داروهای دقیق را در عمل پزشکی امکان پذیر می‌کند.

منبع:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359644620300490>