

## فارماکوژنومیکس و پزشکی شخصی در اعصاب و روان

### فارماکوژنومیک، فارماکوژنتیک و “پزشکی شخصی”

تولید دارو برای اختلالات روانی طی سه دهه گذشته متوقف شده است. پس از کشف سریع داروهای ضد روان پریشی و ضد افسردگی در دهه 1950 و 1960 و توسعه ترکیبات انتخابی و تحمل پذیرتر در دهه 1970 و 1980، این حوزه به ترکیبات “me-too” و بازاریابی تهاجمی تکیه کرده است. این روش منجر به فروش شدید داروها شده است اما شواهد اندکی حاکی از اثربخشی بیشتر است. یک استثنا، ایجاد کلوزاپین است، داروی ضد روان پریشی که به نظر می رسد از سایر ترکیبات موثرتر باشد اما به دلیل وقایع نادر و ناخوشایند خونی، تجویز کمتری دارد. اخیراً، بسیاری از شرکت های بزرگ دارویی دست از تلاش برای کشف دارو بیماری های روانی کشیده اند. ممکن است ما دوره داروهای پرفروش را برای درمان بخش زیادی از مردم پشت سر بگذاریم. اکنون ما باید اهداف جدید دارویی را شناسایی کرده و تلاش خود را برای کشف دارو متمرکز کنیم.

نیاز به درمان های بهتر غیرقابل انکار است. اکنون بیماری های روانی علت اصلی زندگی سالم از دست رفته در کشورهای پیشرفته است و در کشورهای در حال توسعه به سرعت در حال افزایش است. داروهای روانپریشی موجود قادر به رفع علائم شناختی اسکیزوفرنیا مانند اختلال عملکرد نیستند، که به طور فزاینده ای بسیار ناتوان کننده شناخته شده اند. داروهای ضد افسردگی موجود به آهستگی عمل می کنند و هنوز در بیش از نیمی از بیماران مبتلا به افسردگی قادر به ایجاد بهبودی نیستند. لیتیموم برای برخی از افراد مبتلا به اختلال دوقطبی بسیار موثر است، اما بیشتر آن ها از لیتیموم یا طیف وسیعی از



نفیسه پورحسن<sup>۱</sup>

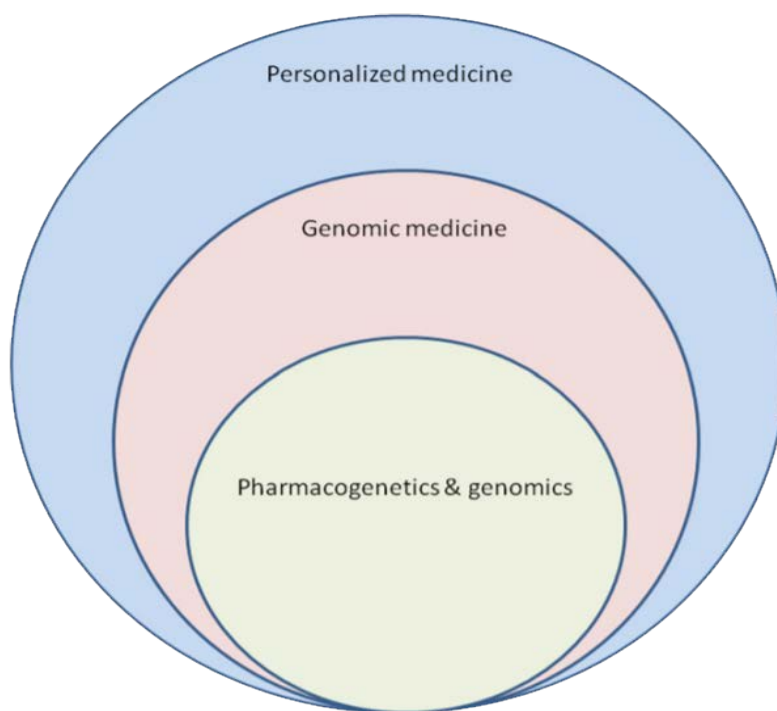
کارشناسی ارشد ژنتیک، دانشگاه آزاد اسلامی تهران، ایران  
پژوهشگر مرکز تحقیقات پزشکی شخصی آمیتیس ژن

تشخیصی است که نه تنها از نظر علائم که از نظر بیولوژی نیز مشترک هستند. این اصل پزشکی شخصی یا همان چیزی است که اخیراً "پزشکی دقیق" نامیده می شود. داروی شخصی با آنچه که به عنوان "پزشکی ژنومیک" شناخته می شود همپوشانی دارد (شکل 1). تأکید بر جنبه های منحصر به فرد بیمار، در حقیقت هیچ چیز جدیدی برای روانپزشکی نیست. مراقبت های روانپزشکی موثر همیشه دقیقاً به این دلیل که همیشه شخصی سازی شده است، چالش برانگیز بوده است. به همین دلیل ما به انواع بسیار بیشتری از درمان ها احتیاج داریم که هرکدام از آن ها دارای تعداد محدود تری از علائم هستند

### برخی از برنامه های فارماکوژنومیک

فارماکوژنتیک و ژنومیک سنتی پیشروی طب ژنومیک هستند که از روش های ژنتیکی برای مطابقت بهتر بیماران با روش های درمانی استفاده می کنند. تمرکز

تثبیت کننده های خلقی که اخیراً ایجاد شده اند بهره کافی نمی برند. اختلال استرس پس از سانحه (PTSD) و سایر بیماری های روانی مرتبط با سانحه به میزان بحرانی در میان جانبازان اخیر رسیده است و با این حال هیچ دارویی اثرات تأیید شده را نشان نداده است. خودکشی، که معمولاً با وضعیت روانی افراد مرتبط است، یکی از مهمترین دلایل مرگ و میر و دو برابر میزان قتل است و حتی از تلفات رانندگی در ایالات متحده پیشی می گیرد. درس اصلی دهه گذشته آزمایش های بالینی، ناهمگنی تشخیص های روانپزشکی است. دسته های تشخیصی مانند اسکیزوفرنی، افسردگی یا اوتیسم، اگرچه هر یک با مجموعه گسترده ای از علائم مشاهده شده تعریف می شوند، اما احتمالاً افراد با بیولوژی های مختلف و پاتوفیزیولوژی های متمایزی را ایجاد میکنند که نیاز به درمان های مختلف دارند. آنچه اکنون به آن نیاز داریم، داروهایی برای گروه های فرعی بیماران در گروه های



شکل 1. رابطه تو در تو بین پزشکی شخصی، پزشکی ژنومیک و فارماکوژنتیک و ژنومیک

ممکن است ژن های خاص یا سایر ویژگی ها را داشته باشند. هر یک از دسته های تشخیصی فعلی ممکن است در واقع چندین زیرگروه را شامل شود که برای آن ها یک درمان جدید باید طراحی شود. اوتیسم، که به احتمال زیاد یک اختلال پلی ژنیک است، ممکن است به عنوان یک مدل خوب در توسعه استراتژی های درمانی در حوزه وسیع تر از روانپزشکی عصبی باشد. کارهای اخیر چندین ناهنجاری ژنومی مرتبط با اوتیسم را شناسایی کرده است. بنابراین هر تغییر ژنتیکی ممکن است یک علت مولکولی متمایز را درگیر کند و از این رو یک هدف مولکولی بالقوه قابل جذب برای دارو متفاوت است. بسته به لایه های زیرین مولکولی یا عصبی که ممکن است حتی در همان طبقه بندی تشخیصی متفاوت باشد، درمان موثر ممکن است به جای درمان دارویی، به درمان های شناختی یا رفتاری نیاز داشته باشد. بیشتر ممکن است به هر دو نیاز داشته باشد.

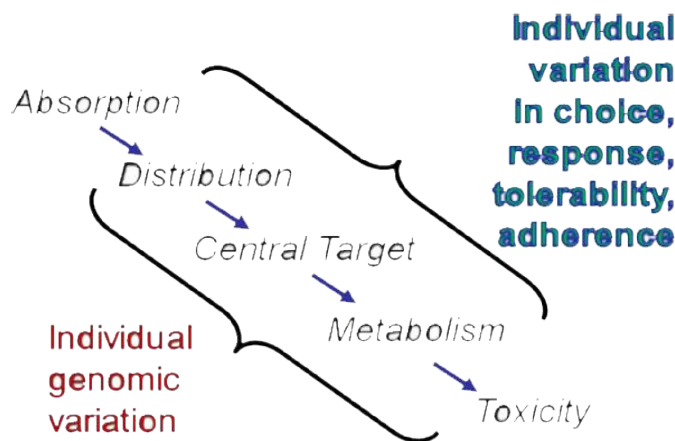
شناسایی بیمارانی که در معرض خطر عوارض جانبی شدید هستند

ما نیاز به شناسایی مارکرهای پیش بینی کننده خوبی از عوارض جانبی شدید ناشی از درمان روان درمانی داریم. همانطور که توسط SJS در طول درمان با کاربامازپین انجام شد. این مارکرها می توانند استفاده بسیار گسترده تری از داروهایی مانند کلوزاپین را که مزایای مشخصی

بر روی مارکرهای ژنتیکی است که با پاسخ به درمان یا عوارض جانبی ارتباط دارند. برخلاف آزمایش های بالینی، که بر همگنی نتایج تأکید دارند، مطالعات فارماکوژنتیک بر ناهمگنی تأکید دارند. به همین ترتیب، هدف به حداکثر رساندن اثربخشی و همچنین به حداقل رساندن عوارض جانبی است. تنوع ژنتیکی می تواند بر نحوه کنترل داروها توسط افراد از طرق مختلف از جذب تا سمیت، همه در متن سایر متغیرهای فردی مانند پایداری به درمان تأثیر بگذارد (شکل 2). با وجود این پیچیدگی، چندین داستان موفقیت فارماکوژنتیک در سال های اخیر ظهور کرده است. چند مورد در اینجا برجسته شده است تا نشان دهد چگونه ژنتیک می تواند به کاهش سمیت و عوارض جانبی کمک کند. اما همچنین اهداف مرسوم فارماکوژنومیک به شناسایی زیرگروه های بیماران با پاتوفیزیولوژی مشخص کمک می کند که ممکن است به طور خاص پاسخگوی داروهای خاص باشد.

### شناسایی زیرگروه های پاسخگو به درمان

اکثر اختلالات عصبی-روانپزشکی شایع احتمالاً نمایانگر مجموعه ای از بیماری های کمتر شایع و یا حتی نادر است. ما باید شروع به تفکر در مورد "اختلال خلقی پاسخگو به لیتیموم" یا "اختلال روان پریشی پاسخ دهنده کلوزاپین" کنیم. چنین زیرگروه های پاسخگو به درمان



شکل ۲. رویکردهای فارماکوژنومیک داروهای روانپزشکی

تنوع فردی هر دو عامل ژنتیکی و غیر ژنتیکی را نشان می دهد که در جذب، توزیع، هدف مرکزی، متابولیسم و سمیت داروها همگرا هستند.

مولکولی خاصی را اصلاح کند. این مورد برای بیماران گاه به گاه با بیماری های نادر، مانند دیستونی پاسخگو به دوبا به دست می آید، اما به خصوص برای روانپزشکی عصبی همچنان یک چالش اساسی است.

### نمایش سودمندی بالینی

مراحل کشف اولیه مطالعات فارماکوژنتیک به طور معمول بر اهمیت آماری و تکثیر تأکید می کند. این معیارها برای ایجاد قابلیت اطمینان علمی یک یافته ضروری است اما در مورد ارزش اطلاعات برای تصمیم گیری بالینی چیزی به ما نگوید. در اینجا، مفهوم کاملاً ثابت "تعداد مورد نیاز برای نمایش" ارزشمند است، زیرا هم فرکانس یک مارکر و هم میزان تأثیر آن را در خود جای داده است. NNS تعداد بیماران را که برای هر بیمار که نتیجه آن تغییر کرده است، نیاز به گرفتن آزمایش دارد. مقادیر NNS کوچکتر به طور کلی بهتر هستند، اما آستانه واحدی وجود ندارد. اگر هدف جلوگیری از یک رویداد نامطلوب شدید باشد، ممکن است NNS بزرگتر منطقی باشد، در حالی که بهبود کمی در پاسخ ممکن است نیاز به مقادیر NNS کوچکتر داشته باشد تا از نظر بالینی معنا پیدا کند.

### آموزش پزشک

تفسیر اطلاعات ژنتیکی برای اکثر پزشکان یک چالش جدید است. از آنجا که کاربرد بالینی مارکرهای فارماکوژنتیک به طور معمول احتمالاتی است، و احتمال نتیجه را در مقابل نتیجه دیگر افزایش می دهد، همیشه مشخص نیست که چگونه بهتر است از این اطلاعات در تصمیم گیری های بالینی استفاده شود. با جامع تر شدن اطلاعات ژنتیکی، قضاوت در مورد شانس های رقابت دشوارتر می شود. این امر به نوعی تصمیم گیری مبتنی بر عمل نیاز دارد که برای بسیاری از پزشکان ناشناخته است. برنامه های درسی دانشکده پزشکی از نظر ژنتیکی اطلاعات بیشتری کسب می کنند، اما دستیابی به رزیدنت ها و پزشکان در حال آموزش از راه هایی که می توانند عملکرد بالینی آن ها را تغییر دهند چالش برانگیز است.

برای اکثر بیماران دارد را فراهم کنند. این در حالی است که از قرار گرفتن افراد در معرض خطر عوارض جانبی شدید جلوگیری می کنند. داده های پیشنهادی اخیر در مورد پیش بینی کننده های ژنومی سندرم متابولیک ممکن است نمونه اولیه این روش باشد.

### چالش های اصلی

کشف به گروه های بزرگی از بیماران نیاز دارد. تعداد زیادی از فرضیه های آزمایش شده در یک آزمایش معمولی در کل ژنوم، یک مشکل قابل آزمایش چندگانه را ایجاد می کند. بیماران که از عوارض جانبی نادر رنج می برند ممکن است در آزمایش های بالینی کوچک نمایان نشوند. زیرگروه های پاسخ دهنده به درمان ممکن است فقط اقلیت بیماران را در گروه های تشخیصی فعلی گروه بندی کنند. با اندازه های زیاد نمونه می توان چنین مشکلاتی را برطرف کرد، اما جمع آوری و مطالعه آنها هزینه بر است. پروژه های CATIE ، STAR \* D و STEP \* BD اولین پروژه هایی بودند که نمونه هایی به اندازه کافی بزرگ برای جستجوی گسترده در ژنوم ارائه دادند. هر یک از این مطالعات گروه بزرگی از بیماران با تشخیص رایج (به ترتیب افسردگی حاد، اسکیزوفرنی و اختلال دو قطبی) را جمع آوری کرده و نتایج را پس از درمان نسبتاً استاندارد با یک یا چند داروی روان پزشکی تأیید شده ارزیابی کرده است. این مطالعات به عنوان مطالعات دارویی طراحی نشده اند اما DNA را بر روی بسیاری از شرکت کنندگان جمع آوری کرده اند، بنابراین مطالعات بعدی فارماکوژنتیک را امکان پذیر می کند که در غیر این صورت امکان پذیر نبود. اکنون به نمونه های بزرگ دیگری نیاز داریم. یک روش میتواند جمع آوری نمونه ها از تعداد زیادی آزمایش بالینی در حال انجام باشد، همانطور که در زیر توضیح داده شده است.

### منابع بالینی و ژنتیکی ناهمگنی

حتی با ارزش ترین مارکرهای فارماکوژنتیک نیز هرگز کل ماجرا را بازگو نمی کنند. نتایج درمان همیشه نتیجه تعامل پیچیده عوامل فردی، اجتماعی و تصادفی است. در روانپزشکی، سوگیری از مشکلات جدی است که اغلب نادیده گرفته می شود. برای اختلالات پیچیده، بهترین روش درمانی است که به طور منحصر به فرد نقص

های مرتبط به مخزن مرکزی داریم، جایی که می توان از آنها برای تأمین مطالعات گسترده در آینده استفاده کرد. تجویز مجدد داروهای کم مصرف که ممکن است در گروه های خاص ایمن و موثر باشد فارماکوپیا پر از داروهایی است که به نظر می رسد عمر آنها بیش از حد مفید بوده است یا هرگز کاربرد گسترده ای پیدا نکرده اند: داروهای طولانی مدت که به نظر می رسد بی خطر هستند، جایگزین داروهایی نشده اند که جایگزین آنها داروهای موثرتری نیست. داروهای جدیدتری که گرچه بسیار موثرتر هستند، اما در برخی افراد باعث ایجاد عوارض جانبی شدید می شود. با استفاده از روش های ژنتیکی، ممکن است برای استفاده مجدد برخی از این داروها برای سایر موارد استفاده شود. اگر مارکرهای ژنتیکی ایمنی و کارایی خوبی ایجاد شود، چنین داروهای مورد استفاده مجدد می تواند برای جمعیت های مورد هدف مفید باشد، در این میان نسبت های سودمندی به راحتی قابل دستیابی است. اکنون تلاش های سیستماتیک در این راستا در مرکز NCATS آغاز شده است. NCATS بخش جدیدی از NIH است که هدف آن کاتالیز کردن تولید روش ها و فناوری های

### نتیجه گیری: برخی از مسیرها به جلو

در نهایت، درک بهتر زیست شناسی اختلالات روانپزشکی به دنبال داروهای بهتر خواهد بود. این ممکن است سال ها به طول انجامد، اما اکنون چندین گام وجود دارد که می تواند برای استفاده بهتر از آنچه ما قبلاً می دانیم و قرار دادن زمینه استفاده سریع از بینش های جدید زیست شناختی، برداشته شود.

### مجموعه DNA در آزمایشات بالینی

ما قبلاً توضیح دادیم که چرا کشفیات ژنتیکی به نمونه های بزرگی نیاز دارد، اما جمع آوری آنها کند و پرهزینه است. داوطلبان در آزمایش های بالینی مداوم، گزینه ای جذاب را ارائه می دهند. اگرچه آنها از نظر تعیین، تشخیص و درمان های به کار رفته یک گروه ناهمگن را نشان می دهند، اما بسیاری از آزمایش های بالینی در حال انجام ممکن است به طور جمعی یک نمونه نماینده منطقی از جمعیت را تشکیل دهند، که برای مطالعات ژنتیکی در مقیاس بزرگ مناسب است. ما نیاز به تلاش هماهنگ دانشگاهی، صنعتی و دولتی برای شروع جمع آوری DNA در آزمایشات بالینی و ارسال نمونه ها و داده



ارمغان می آورد.

منبع:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3407812>



نوآورانه برای افزایش توسعه، آزمایش و اجرای آزمایش های تشخیصی و عوامل درمانی در طیف وسیعی از بیماری های انسانی است.

### فارماکوژنومیک برای شناسایی اهداف دارویی جدید

خطوط تولید داروهای رایج ناکارآمد و گران هستند. استراتژی های نوآورانه مورد نیاز است، اما نوآوری به چشم اندازه های جدیدی نیاز دارد. ژنتیک برخی از این دیدگاه های جدید را ارائه می دهد. مطالعات مرتبط با ژنوم طیفی از مارکرهای ژنتیکی معمول برای تعدادی از صفات، بیماری ها و نتایج درمان را نشان داده است. تقریباً در همان زمان یک گروه کاملاً جدید از تنوع ژنتیکی کشف شد، که به عنوان انواع تعداد کمی (CNV) شناخته می شود که شامل حذف و درج قطعات کوچک کروموزومی، حاوی از یک تا ده ها ژن است. نشان داده شده است که CNV نقش مهمی در اوتیسم، اسکیزوفرنی و اختلالات رشد دارد و همچنین ممکن است در نتایج درمان نقش داشته باشد. CNV ها اغلب با انتقال کروموزوم ها از والدین به فرزندان، از نو بروز می کنند و منبع پویایی از تفاوت های ژنتیکی را در هر نسل فراهم می کنند.

توالی یابی در مقیاس بزرگ ژنوم دیدگاه جدید دیگری را ارائه می دهد. با تشکر از این فناوری جدید، اکنون می دانیم که به طور متوسط حدود 10 هزار جهش در بدن وجود دارد که به طور مستقیم بر بیان یا ساختار پروتئین تأثیر می گذارد و حدود 200 مورد از آن ها knockouts ژن است. ما فقط می توانیم حدس بزنیم که چنین تنوع چشمگیری در یافته های فارماکوژنومیک آینده چه نقشی خواهد داشت.

ژنتیک پاسخ کامل نیست اما یک نقطه شروع قوی ای است. برای کشف روش های درمانی ایده آل و درمانی برای اکثر بیماران مبتلا به اختلالات اعصاب و روان، دانش بیشتر در مورد فرآیندهای بیماری اساسی در سطح سلولی و مولکولی مورد نیاز خواهد بود اما با شخصی سازی داروهای موجود می توان به موفقیت های زیادی دست یافت. پزشکی شخصی بینش جدید، گزینه های درمانی بیشتر، نتایج بهتر و مراقبت از هر بیمار به عنوان یک فرد را که روانپزشکان همیشه در پی آن بوده اند را به