

شبکه تحقیقاتی جدید فارماکوژنومیکس

هدف از تحقیقات فارماکوژنومیک کشف پلی مورفیسم های ژنتیکی است که زمینه ساز تغییر در پاسخ به دارو است. به طور فزاینده ای، تحقیقات فارماکوژنومیک شامل تعداد زیادی از بیماران و استفاده از فن آوری ها و روش های جدید برای امکان کشف است. شبکه تحقیقات فارماکوژنومیکس (PGRN) به یک شبکه جامعه محور از محققان تبدیل شده است که شامل رشته های علمی و بالینی است. در اینجا، ما فعالیت ها و انواع منابعی را که اعضای PGRN را قادر می سازند تحقیقات پایه و ترجمه ای در فارماکوژنومیک را تقویت و هدایت کنند، برجسته می کنیم.

شبکه تحقیقات فارماکوژنومیکس (PGRN)، که توسط PGRN-Hub هماهنگ می شود، رویکرد جدیدی را برای حمایت از فعالیت ها و توسعه منابع مشترک برای افزایش تحقیقات در فارماکوژنومیک اتخاذ کرده است. جامعه محور است و برای همه دانشمندان آزاد است، جایی که نیازهای محققان شرکت کننده فعالیت های آن را پیش می برد.

PGRN شامل مراکز عمده چند رشته ای است که هر کدام برنامه های تحقیقاتی مستقلی را انجام می دهند. منابع را قادر می سازد.

که ابزارها و اطلاعاتی را برای جامعه فارماکوژنومیک فراهم می کند.

یک دارای مقر هماهنگی است که جلسات، وب سایت و سایر فعالیت های استراتژیک را حمایت مالی می کند (شکل 1 a).

در حال حاضر PGRN بیش از 300 عضو در سراسر جهان دارد که علایق علمی آنها به طور گسترده در زمینه فارماکوژنومیک توزیع می شود (شکل 1 b). اعضای



معصومه کهندانی

۱- کارشناسی علوم سلولی و مولکولی، دانشگاه خوارزمی تهران، ایران
پژوهشگر مرکز تحقیقات پزشکی شخصی آمیتیس ژن

کنسرسیوم پیاده سازی فارماکوژنتیک بالینی (CPIC) در سال 2017 اشاره کرد که به ترتیب به عنوان پیش کنفرانس جلسات سالانه ASHG و ASCPT برگزار می شود. جلسات آینده با ASHG در حال برنامه ریزی است. PGRN-Hub وب سایت pgrn.org را ایجاد و نگهداری می کند تا منابع و فعالیت های PGRN را یکپارچه، سازماندهی و نمایش دهد (شکل 1a). این وب سایت ایجاد شده و به صورت تکراری تکامل یافته است تا ظاهری مدرن، تصاویر علمی ارتباطی داشته باشد و از رابط کاربری آن آسان است. PGRN-Hub با هدف ایجاد یک تجربه وب جذاب است که بر استخدام یک عضویت جدید متنوع، افزایش همکاری ها و ارائه ارتباط با جوامع علمی، پزشکی و عمومی گسترده تر متمرکز است (شکل 1a). صفحات موجود در pgrn.org حاوی شرح پروژه ها و منابع دارویی، نشریات، تقویم های رویدادها، ابزار ثبت نام جلسات و بایگانی ها است.

PGRN-Hub سمینارهای تحقیق در حال انجام (RIPS) را با ارائه سخنرانی های علمی توسط اعضا برگزار می کند که هر ماه از طریق مکانیسم کنفرانس ویدیویی برگزار می شود (شکل 1a). صفحه ابزار PGx، لیستی از دسته پیوندها به منابع مفید و پایگاه های داده را طبقه بندی

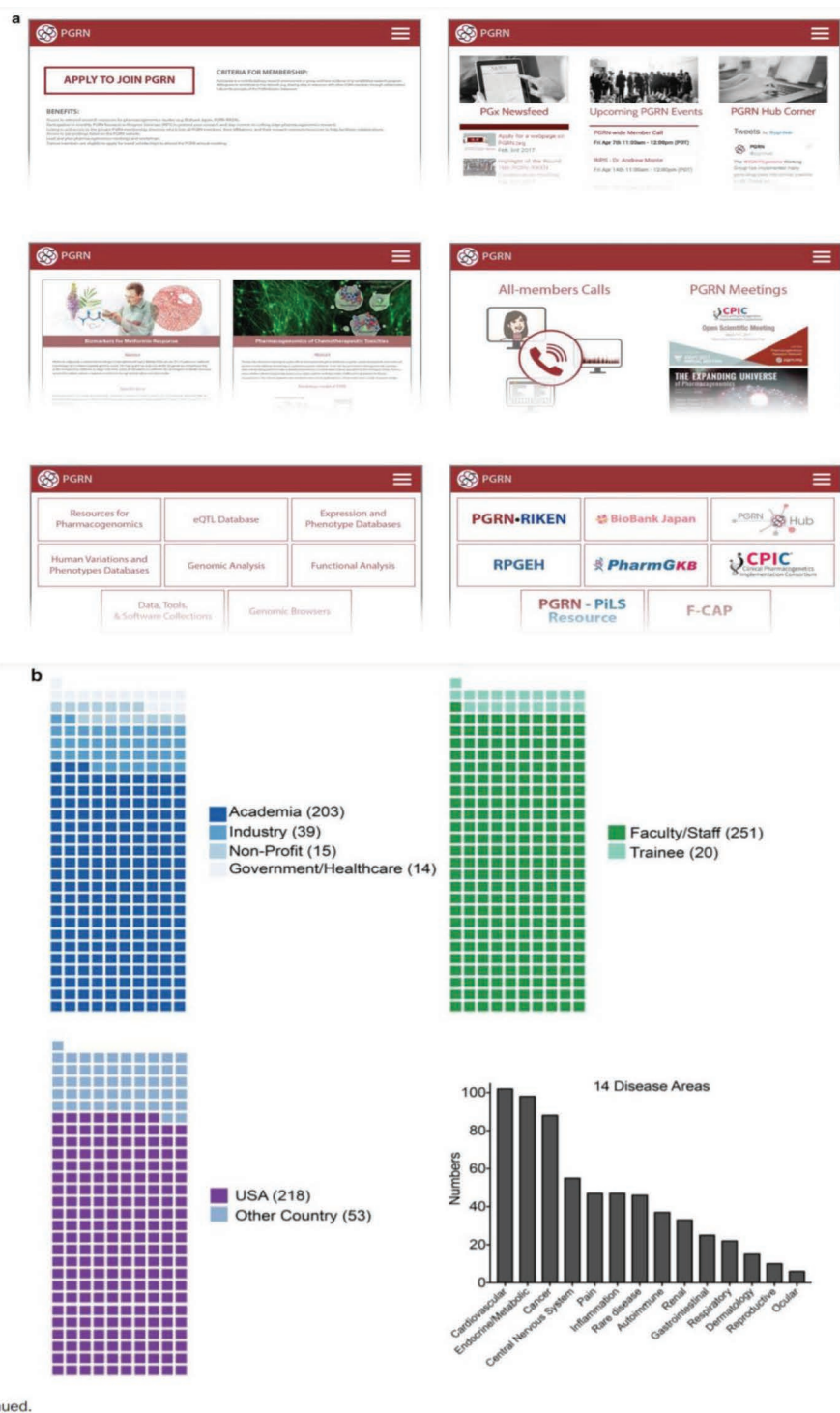
PGRN به اطلاعات غنی و منابع مشترک ارزشمندی که PGRN برای بهبود برنامه های تحقیقاتی خود فراهم کرده است، دسترسی دارند.

PGRN-HUB

PGRN-Hub به عنوان تنه هماهنگ کننده شبکه، با هدف تسریع ارتباطات و همکاری بین محققان فارماکوژنتیک در سراسر جهان عمل می کند. PGRN-Hub فعالیت های مختلفی را انجام می دهد که شامل: (1) حمایت مالی و سازماندهی وبینارها و جلسات علمی. (2) نگهداری از وب سایتی که اطلاعات مربوط به شبکه و تحقیقات فارماکوژنتیک را منتشر می کند. و (3) نظارت و مدیریت قابلیت تحقیق منابع است که در اختیار اعضای PGRN قرار گرفته است. هاب همچنین حضور فعال خود در شبکه های اجتماعی را حفظ می کند.

PGRN-Hub، همراه با اعضای PGRN، سازماندهی کنفرانس های بزرگ علمی را تسهیل می کند. تا کنون با نشست سالانه انجمن داروسازی بالینی و درمانی آمریکا (ASCPT) و انجمن آمریکایی ژنتیک انسانی (ASHG) همکاری کرده است. از جلسات اخیر می توان به همایش سالانه PGRN-ASHG در سال 2016 و نشست





شکل ۱: ماموریت شبکه تحقیقات فارماکوژنومیکس (PGRN) کاتالیز و هدایت تحقیقات در پزشکی دقیق برای کشف و تفسیر تنوع ژنومی موثر بر اثرات دارویی و درمانی است. (a) ویژگی های اصلی در pgm.org شامل مواردی است که اعضا می توانند اطلاعات مهم مربوط به فرصت های تحقیقاتی فارماکوژنیک را پیدا کنند. (b) درباره اعضای PGRN فعلی ما تا به امروز، PGRN جدید شامل ۲۷۱ عضو (پانل بالا سمت چپ) است. تجزیه و تحلیل عضویت نشان می دهد که ۹۳ درصد از اعضای هیئت علمی دانشگاه ها یا کارکنان بخش های دیگر هستند و ۷ درصد نیز کارآموز هستند (صفحه بالا سمت راست). اگرچه بیشتر اعضا از ایالات متحده هستند، اما ۲۰ درصد از کشورهای خارج از ایالات متحده هستند (پانل پایین سمت چپ). در حال حاضر، ۱۴ حوزه اصلی بیماری وجود دارد که اعضای PGRN بر روی آن متمرکز شده اند (پانل پایین سمت راست).

نهایی پیاده سازی رویکردهای پزشکی دقیق برای بهینه سازی شانس درمان و در عین حال به حداقل رساندن عوارض جانبی است. فارماکوژنومیک مرکز Statin درمانی، انستیتو تحقیقات بیمارستان کودکان اوکلند و دانشگاه کالیفرنیا Statin ها بیشترین داروی تجویز شده برای جلوگیری از بیماری عروق کرونر قلب و سکنه مغزی هستند. با این وجود، تنوع قابل توجهی در بین افراد در میزان اثرات Statin ها در کاهش خطر بیماری و همچنین حساسیت به شایع ترین اثرات سو Statin، میوپاتی و دیابت نوع 2 وجود دارد. هدف فارماکوژنومیک Statin درمانی (POST) استفاده از رویکردهای تحقیقاتی هم پوشان و تحقیقات چند رشته ای برای کشف و اعتبارسنجی عوامل ژنتیکی و متابولیکی مسئول این تنوع است. این اطلاعات پتانسیل بهینه سازی استفاده از Statin ها در عمل بالینی و شناسایی مسیرهای جدیدی را دارد که زمینه ساز اقدامات متنوع بیولوژیکی این گروه دارویی هستند.

می کند. در حال حاضر Hub در حال ساخت صفحات وب برای هر یک از اعضای PGRN با اینفوگرافیک است که به طور کارآمد پروژه عضورا توصیف می کند. اعضا همچنین به فهرست اعضا قابل جستجو دسترسی پیدا می کنند و می توانند انتشارات خود را به صفحه انتشارات خودکار به روز شده اضافه کنند.

مرکز تحقیقات PGRN مرکز پزشکی دقیق در لوسمی، بیمارستان تحقیقات کودکان St. Jude و دانشگاه کالیفرنیا اهداف مرکز پزشکی دقیق در لوسمی (CPML)، مشخص کردن تغییر ژنومی ارثی و بدست آمده از نظر سوماتیک است که تفاوت بین فردی در اثربخشی، حساسیت و اثرات سو آن را از عوامل ضد لوسمی که برای درمان لوسمی حاد لنفوبلاستیک استفاده می شود (ALL)، در نظر می گیرد. از آنجا که نتایج به طور کلی در بزرگسالان نسبت به کودکان مبتلا به ALL بدتر است، CPML در حال بررسی نقش ژنتیک و همچنین متغیرهای غیر ژنتیکی در بزرگسالان و کودکانی است که در آزمایش های بالینی خط اول برای ALL ثبت نام کرده اند. هدف



ژن	دارو	لینک به guidelines
HLA-B	Abacavir	https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-abacavir-and-hla-b/
HLA-B	Allopurinol	https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-allopurinol-and-hla-b/
CYP2C19	Amitriptyline	https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-tricyclic-antidepressants-and-cyp2d6-and-cyp2c19/
CYP2D6	Atazanavir	https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-atazanavir-and-ugt1a1/
UGT1A1	Azathioprine	https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-thiopurines-and-tpmt/
TPMT	Capecitabine	https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-fluoropyrimidines-and-dpyd/
DPYD	Carbamazepine	https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-carbamazepine-and-hla-b/
HLA-B	Citalopram, Escitalopram	https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-selective-serotonin-reuptake-inhibitors-and-cyp2d6-and-cyp2c19/
CYP2C19	Clomipramine	http://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-tricyclic-antidepressants-and-cyp2d6-and-cyp2c19/
CYP2D6	Clopidogrel	https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-clopidogrel-and-cyp2c19/
CYP2C19	Codeine	https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-codeine-and-cyp2d6/
CYP2D6	Desipramine	http://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-tricyclic-antidepressants-and-cyp2d6-and-cyp2c19/
CYP2D6	Doxepin	https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-selective-serotonin-reuptake-inhibitors-and-cyp2d6-and-cyp2c19/
CYP2C19	Fluorouracil	https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-fluoropyrimidines-and-dpyd/
DPYD	Fluvoxamine	https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-selective-serotonin-reuptake-inhibitors-and-cyp2d6-and-cyp2c19/
CYP2D6	Imipramine	http://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-tricyclic-antidepressants-and-cyp2d6-and-cyp2c19/
CYP2C19	Ivacaftor	https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-ivacaftor-and-cftr/
CFTR	Mercaptopurine	https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-thiopurines-and-tpmt/
TPMT	Nortriptyline	https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-tricyclic-antidepressants-and-cyp2d6-and-cyp2c19/
CYP2D6	Ondansetron	https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-ondansetron-and-tropisetron-and-cyp2d6-genotype/
CYP2D6	Paroxetine	https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-selective-serotonin-reuptake-inhibitors-and-cyp2d6-and-cyp2c19/
CYP2D6	Peginterferon alfa-2a, Peginterferon alfa-2b, Ribavirin	https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-peg-interferon-alpha-based-regimens-and-ifnl3/
IFNL3	Phenytoin	https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-phenytoin-and-cyp2c9-and-hla-b/
CYP2C9	Rasburicase	https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-rasburicase-and-g6pd/
HLA-B	Sertraline	https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-selective-serotonin-reuptake-inhibitors-and-cyp2d6-and-cyp2c19/
G6PD	Simvastatin	https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-simvastatin-and-slc1b1/
CYP2C19	Tacrolimus	https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-tacrolimus-and-cyp3a5/
SLC01B1	Tegafur	https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-fluoropyrimidines-and-dpyd/
CYP3A5	Thioguanine	https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-thiopurines-and-tpmt/
DPYD	Trimipramine	http://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-tricyclic-antidepressants-and-cyp2d6-and-cyp2c19/
TPMT	Tropisetron	https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-ondansetron-and-tropisetron-and-cyp2d6-genotype/
CYP2C19	Voriconazole	https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-voriconazole-and-cyp2c19/
CYP2C9	Warfarin	https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-warfarin-and-cyp2c9-and-vkorc1/
CYP4F2		
VKORC1		

جدول 1 کنسرسیوم اجرای فارماکوژنتیک بالینی (CPIC) دستورالعمل های عمل بالینی ژن/ دارو را برای تفسیر نتایج آزمایش ژنتیکی در اقدامات تجویز کننده، ایجاد و نظارت به روز می کند.

ایجاد امکان تحقیق و ترجمه در فارماکوژنیک، آزادانه اطلاعات تولید کرده و دانش را به اشتراک می گذارند. دسته دوم شامل منابع مشارکتی است که فقط برای اعضای PGRN در دسترس است تا تحقیقات در زمینه فارماکوژنیک را پشتیبانی کند. منابع مشترک شامل یک برنامه کاربردی و یک فرآیند بررسی همکار است که توسط PGRN-Hub پشتیبانی می شود. منابع مشترک لزوماً شامل توافق بین اعضای PGRN و گروه تأمین کننده منابع است.

منابعی که اطلاعات و دانش فارماکوژنومیک را تولید میکنند.

کنسرسیوم اجرای فارماکوژنتیک بالینی (CPIC)

CPIC در سال 2009 به عنوان یک پروژه مشترک بین پایگاه دانش فارماکوژنومیکس (PharmGKB) و PGRN آغاز شد. هدف CPIC تسهیل اجرای بالینی آزمایش های فارماکوژنتیک است. یکی از فعالیت های اصلی آن ایجاد، تنظیم و ارسال و به روزرسانی رهنمودهای عمل بالینی زن/دارو برای ارزیابی نتایج آزمون ژنتیک به اقدامات

بهبود پیش بینی عمل دارو، دانشگاه وندربیلت

سه پروژه در برنامه پیش بینی اقدام به مواد مخدر (IPoDA) در Vanderbilt با هدف کاهش پیش بینی واکنشهای جانبی شدید دارویی (ADR) با بهبود پیش بینی در یک موضوع فردی، استفاده مجدد از داروهای موجود و ارائه ابزارهای جدید برای فرآیند تولید دارو، هدف قرار گرفته است. برای کاهش خطر دو پروژه، با مطالعه فاصله QT و واکنش های پوستی مربوط به HLA، روش های سلولی جدیدی را در افراد با و بدون ADR برای توسعه پیش بینی کننده های بیماران در معرض خطر مستقر می کند. پروژه سوم برای پالایش پیش بینی طولانی مدت مربوط به QT، HLA و سایر ADR ها و استفاده مجدد از داروها، از اسکن گسترده فنوم در پرونده الکترونیکی سلامت استفاده می کند.

منابع PGRN

در زیر، ما دو دسته از منابع را که PGRN پشتیبانی می کند تا تحقیقات فارماکوژنومیک را ممکن سازد تشریح می کنیم. دسته اول شامل منابع مستقلی است که برای





PharmGKB

PharmGKB در سال 2000 تاسیس شد، منبع دانش آنلاین تغییرات ژنتیکی انسان است که بر فنوتیپ های پاسخ دارو تأثیر می گذارد.

PharmGKB اطلاعاتی را به عنوان تفسیر واریانت ها، مسیرهای دارو محور، خلاصه های بسیار مهم فارماکوژن، تفسیرهای بالینی، دستورالعمل های دوز دارویی مبتنی بر فارماکوژنومیک و برجسب های دارویی با اطلاعات

انواع مختلف خدمات بسته به تجربه محققان در کار با iPSC ارائه می شود. این خدمات شامل تهیه کلون های iPSC با اطلاعات پایگاه داده SNP و تسهیل پروتکل های کارآمد ویرایش / تمایز ژن است. محققان مایل به استفاده از این منبع می توانند اطلاعات را در pgrn.org/pgrn-pils-resource.html بیابند.

منبع:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28795399/>

منابع اعضای PGRN توسط PGRN-Hub هماهنگ می شود.

منابع عمده تحقیقاتی مشترک، که توسط PGRN-Hub هماهنگ می شود، شامل همکاری با IMS، BioBank، ژاپن و Kaiser Permanente شمال کالیفرنیا (KPNC) است. همکاری اتحاد جهانی PGRN-RIKEN که در سال 2008 آغاز شد، یک منبع بزرگ مطالعه بین المللی مرتبط با (genomewideGWAS) را معرفی کرده است. بیش از 40 پروژه GWAS دارویی توسط این مکانیسم پشتیبانی می شود.

PGRN-Hub هر سال دو جلسه PGRN-RIKEN برگزار می کند تا امکان ارائه و بررسی پیشنهادهای جدید فارماکوژنومیک GWAS و تعیین توالی را فراهم کند. پس از پذیرش، پروژه های مشترک PGRN-RIKEN ژنوتایپینگ genomewide یا توالی یابی هدفمند را در RIKEN ارائه می دهند.

منابع تهیه شده توسط BioBank و KPNC ژاپن تحقیقات چند رشته ای را در زمینه فارماکوژنومیک با تمرکز بر چندین گروه قومی امکان پذیر می کند.

برای منبع KPNC، عضو PGRN ممکن است یک پروژه آزمایشی فارماکوژنومیک بر اساس برنامه تحقیق در ژن ها و محیط زیست بر روی سلامتی (RPGEH) پیشنهاد کند که شامل 100000 بیمار در KPNC با ژنوتایپینگ genomewide و فنوتیپ های موجود در پرونده پزشکی الکترونیکی است. این منبع به ویژه برای محققانی که به دنبال داده ها یا اطلاعات مقدماتی برای فعال کردن پیشنهادات تحقیقاتی NIH هستند، بسیار مفید است. فرایندهای مشابهی برای BioBank ژاپن موجود است که شامل داده های GWAS و فنوتیپ است.

علاوه بر منابعی که در بالا توضیح داده شد، کتابخانه و خدمات سلولهای بنیادی توانمند ناشی از فارماکوژنومیکس، امکان دسترسی و کمک به یک کتابخانه iPSC را برای تسهیل تحقیقات فارماکوژنومیک در اختیار اعضای PGRN قرار می دهد.

این منبع که در دست ساخت است، یک کتابخانه منطقی iPSC است که یک پایگاه داده یکپارچه SNP را در بر خواهد گرفت و روش های عملی و قابل دسترسی را برای جامعه گسترده تر PGRN فراهم می کند تا تأثیر بالقوه SNP ها را در واکنش به دارو بررسی کند.