

تفسیر اطلاعات فارماکوژنومیک جهت استفاده در تصمیمات بالینی

چکیده

رشته فارماکوژنومیک (PGx) به تدریج در حال گذار از آزمایش انفعالی^۱ ژن های واحد به آزمایش پیشرونده^۲ ژن های متعدد در جهت بهبود نتایج درمانی، کاهش عوارض جانبی و کاهش هزینه های غیرضروری برای سیستم های مراقبت های بهداشتی است. علی رغم پیشرفت های رشته فارماکوژنومیک، استفاده از آن در درمان های روتین به دلیل وجود موانع مختلف، کند بوده است. با این حال، در سال های اخیر تعداد مطالعات مربوط به اجرای PGx بیشتر شده و همه این موارد دانش فراوانی در مورد راهکارهای مختلف برای غلبه بر موانعی که طی سال های گذشته به آنها اشاره شده است، فراهم می کنند. مقاله حاضر به برخی از چالش های پیش روی این ابتکارات، راهکارها و رویکردهای مختلف برای آزمودن آنچه گفته شده، و شواهدی که در مورد مزایای استفاده از آزمایش های پیشگیرانه PGx ارائه شده می پردازد.

پیش زمینه

امید ما به فارماکوژنومیک (PGx)، این است که اطلاعات ژنتیکی فرد برای پیش بینی واکنش دارویی و سپس راهنمایی جهت بهینه سازی انتخاب دارو و دوز مناسب جهت دستیابی به درمانی امن، اثربخش تر و مقرون به صرفه مورد استفاده قرار گیرد. پژوهش ها در مورد تغییرپذیری PGx به چندین دهه قبل برمی گردد و در طی ۱۰ سال گذشته، ابتکارات بیشتر و بیشتری برای به کارگیری بالینی وابستگی های PGx آغاز شده



نجمه شجاعی^۱

۱- کارشناسی علوم آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران
پژوهشگر مرکز تحقیقات پزشکی شخصی آمیتیس ژن

1. reactive

2. proactive



زمینه بیش از ۱۰ سال سابقه دارند. در سال ۲۰۰۷، شبکه بزرگی از چند کنسرسیوم با استقرار شبکه الکترونیکی سوابق پزشکی و ژنومیک (eMERGE)، ایجاد شد. سپس مطالعه‌ای تحت عنوان eMERGE-PGx را به همراه شبکه تحقیقاتی فارماکوژنومیکس (PGRN) و با هدف آزمایش تنوع ژنتیکی در ۸۲ فارماکوژن از طریق توالی هدفمند آغاز کردند. انتشار داده‌های آنها در فوریه ۲۰۱۵ شامل ۵۶۳۹ نمونه توالی از نه محل eMERGE بودند. از سپتامبر ۲۰۱۰، به کمک برنامه منابع فارماکوژنومیک و اندریبلت به منظور بهبود تصمیم‌گیری درباره مراقبت‌های بهداشتی و درمان^۲ (PREDICT)، بیش از ۱۰۰۰۰ بیمار تحت آزمایش پیشگیرانه مبتنی بر پانل^۳ فارماکوژنومیک قرار گرفتند. در سال ۲۰۱۱، PGRN نیز با شناسایی موانع و ایجاد راهکارها، برنامه تفسیری فارماکوژنتیک را برای ارزیابی عملکرد PGx در مراقبت‌های درمانی آغاز کرد. هنگام گذر از ایالات متحده به اروپا، کنسرسیوم فارماکوژنومیک مشترک (U-PGx) با بودجه اتحادیه اروپا در سال ۲۰۱۷ تشکیل شد. این کنسرسیوم شبکه‌ای از متخصصان اروپایی است

است. بسیاری از مؤسسات سلامت که فارماکوژنتیک را به صورت انفعالی و بر اساس ژن انجام می‌دهند، در صورت نیاز به تجویز داروی پرخطر، برای تضمین انتخاب بهترین روش، آزمایشی را انجام می‌دهند. با این حال، ب کارگیری انفعالی هزینه‌بر بوده و زمان انجام فرآیند^۱ آنها آهسته است به صورتیکه حتی ممکن است در صورت لزوم تجویز سریع دارو، غیر ضروری باشند. با پیشرفت فناوری، به طور فزاینده‌ای مشخص می‌شود که نتایج آزمایش PGx در غربالگری داروهای مختلف و همچنین پیشنهادات تعیین دوز باید از قبل در سوابق سلامت الکترونیکی (EHR) و سیستم‌های تجویز دارو موجود باشد. هنوز هم تفسیر مقدماتی یافته‌های PGx یک چالش است، اما تلاش در جهت به کارگیری این اطلاعات دانش آگاهانه‌تری را به ارمغان آورده و می‌آورد و راهکارها را به صورت مداوم بهبود می‌بخشد.

در حال حاضر، به دفعات گزارش شده است که ابتکارات مختلف PGx در ایالات متحده (US)، اروپا و آسیا به کار گرفته شده است (شکل ۱، جدول ۱). در ایالات متحده، ۲۷ موسسه مختلف در برنامه‌هایی حضور دارند که فارماکوژنومیک را به کار می‌برند و برخی از آنها در این

2. Vanderbilt Pharmacogenomic Resource for Enhanced Decisions in Care and Treatment

3. panel-based

1. turnaround time

سنجش مقرون به صرفه بودن PGx بیشتر به جفت‌های ژن - دارو محدود می‌شود، و میزان اطلاعات در مورد مقرون به صرفه بودن راهبردهای پیشگیرانه چندگانه محدود است. مطالعه PREDICT توجه را به مزایای آزمایش‌های مبتنی بر پانل نسبت به آزمایش‌های تک ژنی جلب کرد - هنگامی که داده‌های مربوط به ژن‌های چندگانه زودتر در دسترس قرار گرفت، از انجام ۱۴۶۵۶ آزمایش ژنتیکی جلوگیری به عمل آمد، در نتیجه با کاهش تعداد آزمایش‌های تک‌تی، تا ۶۰ درصد در هزینه‌های آزمایش‌های ژنوتیپ صرفه‌جویی می‌شود. به بحث مقرون به صرفه بودن در مطالعات خارج از حوزه ابتکارات به کارگیری PGx نیز پرداخته شده است. یکی از این مطالعات نشان داد بیمارانی که تست PGx انجام داده بودند در مقایسه با کوهورت استاندارد مراقبت‌های درمانی در کل هزینه‌های پزشکی طی یک سال ۹۱۶.۷۷ یورو (۱۰۳۵.۶۰ دلار) صرفه‌جویی شده بود. مطالعه‌ای دیگر در هلند تخمین زد که هنگام غربالگری کل هزینه انجام شده برای هر بیمار کمتر بوده و منجر به کاهش ۴۵ یورو (۶۱ دلار) در هزینه‌های هر بیمار می‌شود. در درمان وارفارین، نسبت رو به رشد هزینه-اثربخشی درمان با کمک PGx در مقایسه با گروه کنترلی، ۳۱۲۲۵ یورو برای سال‌های عمر تعدیل شده بر حسب کیفیت^۳ برآورد می‌گردد. مطالعه‌ای توسط آلتیادیکس^۴ با هدف بررسی مزایای فارماکوژنتیک در مدیریت درمان بیماران نشان داد که سالانه ۵۴۹ یورو (۶۲۱ دلار) برای هر بیماری که آزمایش را انجام داده صرفه‌جویی می‌شود. از آنجا که هزینه‌های کلی آزمایش‌های مبتنی بر پانل و آزمایش تک ژنی شبیه به هم است، جای تعجب نیست که آزمایش‌های چند ژنی مقرون به صرفه‌تر باشند و مزایای بیشتری از ژنوتیپ‌های در دسترس در زمان تجویز درمان وجود داشته باشد. در بررسی ۴۴ ارزیابی اقتصادی فارماژنتیک دارویی انجام شده، یافته‌ها نشان داد که ۳۰٪ آنها مقرون به صرفه بوده و به نظر می‌رسید حتی ۲۷٪ موارد باعث کاهش هزینه‌ها شده بودند، از این رو این حوزه یک چشم‌انداز واقع بینانه است. مطالعه‌ای دیگر که اثر اقتصادی درمان افسردگی با استفاده PGx را مدلسازی کرده، در زمانی که هزینه آزمایش ۱۷۶۰

که هدف آنها ارزیابی و ارائه شواهد در مورد کاربرد بالینی پانلی از نشانگرهای PGx در رویکردی چند دارویی، چند ژنی، چند محوری، و چند نژادی می‌باشد. در هفت کشور اروپایی، پانلی از نشانگرهای PGx که به لحاظ بالینی با هم وابسته هستند، به صورت مقدماتی از نظر ژنوتیپ مورد استفاده قرار می‌گیرند و تأثیر بر نتایج بیمار بررسی می‌شود، و یک مطالعه کنترل شده بالینی درباره آزمایش فارماژنومیک پیشگیرانه برای پیشگیری از واکنش‌های دارویی نامطلوب^۱ (PREPARE) انجام می‌گردد. در آسیا، برنامه شبکه پژوهشی فارماکوژنومیک آسیای جنوب شرقی^۲ (SEAPharm) توسط پنج کشور آسیایی (کره، اندونزی، مالزی، تایوان و تایلند) برای انجام مطالعات آزمایشی در مورد اثرات دارویی نامطلوب و تدوین دستورالعمل‌های سازگار با مردم آسیا تاسیس شد که می‌تواند راهنمایی برای استفاده از دارو بوده و در پیش‌بینی و تشخیص بیماری مفید باشد.

از آنجا که اهداف و راهبردهای به کارگیری این برنامه‌ها به طور مختصر در جای دیگر خلاصه شده است، این مقاله بر برخی از چالش‌هایی که این برنامه‌ها با آن روبرو بوده‌اند و راهکارهای ایجاد شده برای غلبه بر برخی از این موانع برای به کارگیری بالینی PGx در کلینیک تمرکز دارد. علاوه بر این، هدف این پژوهش ارائه شواهد قانع کننده برای نشان دادن مزیت‌های آزمایش‌های پیشگیرانه PGx می‌باشد که تاکنون گزارش شده است.

شواهدی دال بر مقرون به صرفه بودن

یکی از موانع اصلی در به کارگیری فارماکوژنومیک در کلینیک، میزان شواهدی است که نشان دهنده اثربخشی آزمایش یا مقرون به صرفه بودن نتیجه بالینی است؛ که نشان دهنده ضرورت آزمایش باشد. برای اجرای گسترده‌تر PGx، باید ارزش و مقرون به صرفه بودن آن را برای تصمیم‌گیرندگان کلیدی نشان داد. با شروع اقدامات مهم در به کارگیری PGx و آزمایش‌های بالینی که به طور جداگانه انجام می‌شود، تعداد مطالعاتی که مزایای استفاده از PGx پیشگیرانه را ارزیابی می‌کنند، به سرعت در حال رشد است (جدول ۲).

۳. quality-adjusted life-years- QALY یک سنج عمومی برای میزان شدت بیماری است که شامل کیفیت و کمیت زندگی می‌باشد- مترجم

4. AltheaDx

1. PREemptive Pharmacogenomic testing for prevention of Adverse drug REactions (PREPARE)

2. the South East Asian Pharmacogenomics Research Network (SEAPharm)



در هنگام در نظر گرفتن تأثیر بر کارایی در چندین مطالعه، بهبود در واکنش بالینی و نتیجه درمانی گزارش شده است. کلینیک مایو^۳ نشان داد که درمان افسردگی با کمک آزمایش فارماکوژنومیک علائم افسردگی را در مقایسه با گروه دیگر تا چهار برابر کاهش داده است (کاهش ۳۱.۲٪ در مقابل ۷.۲٪). مطالعه‌ای دیگر گزارش داد که ۵۳٪ علائم افسردگی در گروه هدایت شده بهبود یافته و ۲.۳ برابر احتمال واکنش بالینی بهتری وجود دارد. مطالعه‌ای جدید که توسط دانشگاه فلوریدا انجام شده است، بهبود اثربخشی را در بین متابولیزرهای متوسط و ضعیف CYP2D6 نشان داد، که در آن ۲۴٪ از شرکت‌کنندگان تحت CYP2D6 بیش از ۳۰٪ کاهش شدت درد را در مقابل کاهش صفر درصدی شدت درد در بیماران تحت مراقبت‌های درمانی معمول گزارش دادند.

یک تصور غلط درباره آزمایش PGx این است که این آزمایش تنها (یا اکثراً) برای داروهای کمیاب و گران‌قیمت معالجه سرطان است. با این حال، هنگامی که تعداد افرادی که تحت درمان فارماکوژنومی قرار می‌گیرند را تجزیه و تحلیل کردیم، مطالعه مهمی که در واندربیلت انجام شد نشان داد که ۶۵٪ از ۵۲۰۰۰ فرد مورد بررسی واقعاً تحت

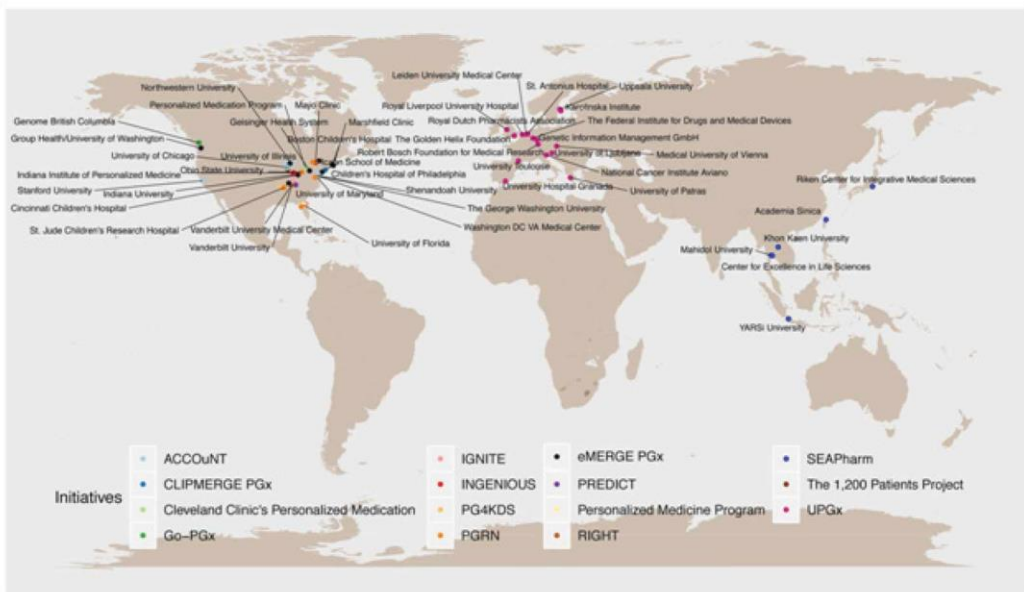
یورو (۲۰۰۰ دلار) فرض شده است کاهش سالانه ۳۵۰۴ یورو (۳۹۶۲ دلار) برای هر بیمار را تخمین می‌زند. هزینه آزمایش‌های ژنتیکی گسترده رو به کاهش است و با در نظر گرفتن ریزآرایه‌های PGx، هزینه‌های نهایی حتی می‌تواند کمتر باشد.

اعتبار بالینی

از سپتامبر ۲۰۱۰، بیش از ۱۰۰۰۰۰ بیمار از طریق برنامه فارماکوژنومی واندربیلت (۲۱) تحت آزمایش پیشگیرانه و مبتنی بر پانل قرار گرفته‌اند. مطالعات ۹۵۸۹ نفر اول نشان می‌دهد که ۹۱٪ از بیماران ژنوتیپ بیش از یک نوع PGx کاربردی داشتند. بعلاوه، مطالعه PG4KDS نشان داد که تقریباً ۹۸.۵٪ از سفیدپوستان و ۹۹.۱٪ از سیاه‌پوستان در آمریکا حداقل یک دیپلوتایپ^۱ پرخطر دارند. برنامه‌های Mayo RIGHT و eMERGE-PGx نیز نتایج مشابهی داشتند و نشان می‌دهند ۹۹٪ و بیش از ۹۶٪ نمونه‌ها، به ترتیب دارای انواع PGx کاربردی با اولویت بالا هستند. مطالعه‌ای از داده‌های ژنوتیپ ۴۴۰۰۰ شرکت کننده در بانک اطلاعات زیستی^۲ استونی گزارش داد که ۹۹.۸٪ از افراد ارزیابی شده دارای ژنوتیپی با افزایش خطرات حداقل برای یک دارو بودند.

3. Mayo Clinic

1. diplotype
2. biobank



شکل ۱. ابتکارات فعلی برای به کارگیری فارماکوژنتیک. نقاط رنگی نشانگر برنامه‌ها و کنسرسیوم‌های مختلفی است که برای مطالعات مشترک به کارگیری PGx ایجاد شده است (جزئیات جدول ۱).

برای ۱۰۹۰۵ فرد با ژنوتیپ پرخطر یک داروی مربوط تجویز شده است (شکل ۲b). بنابراین، تا ۶۶٪ (۱۰۹۰۵ مورد از ۱۶۴۷۷) نسخه‌ها برای افراد در صورت نیاز به ژنوتیپ‌های پرخطر، نیاز به اصلاح دارد.

در نهایت، احتمالاً مهمترین عاملی که ضرورت آزمایش PGx را نشان می‌دهد، امکان اجتناب از بروز عوارض جانبی دارویی (ADE) است. یک مطالعه انجام شده در هلند نشان داد که ژنوتیپ‌های پیشگیرانه DPYD و تعیین دوز تحت راهنمایی خطر سمی بودن ناشی از فلوروپیریمیدین را در گروه‌های کنترلی تاریخی از ۷۳ به ۲۸ درصد کاهش می‌دهند و تعداد مرگ و میر ناشی از دارو از ۱۰ به ۰ درصد کاهش می‌یابد. مطالعه انجام شده در کلینیک مایو گزارش داد که در مقایسه با گروه کنترلی، ژنوتیپ‌های CYP2C9 و VKORC1 منجر به کاهش ۴۳٪ خطر بستری به دلیل خونریزی یا ترومبوآمبولی و ۳۱٪ بستری در بیمارستان شدند [۳۸].

یک مطالعه دیگر در مورد وارفارین نشان داد که درمان با کمک ژنوتیپ به طور قابل توجهی خطر ابتلا به خونریزی مهلک^۳ را کاهش می‌دهد. علاوه بر این، پژوهشی در باب پیش‌بینی وندریبیلت تخمین زده است که از بین شش ترکیب دارویی و ADE در میان ۵۲۹۴۲ نفر، با ژنوتیپ‌های مقدماتی و پیشگیرانه می‌توان از ۳۸۳ عارضه جانبی جلوگیری کرد.

باید اذعان داشت که همه این مطالعات نشانگر میزان زیاد بهره‌مندی افراد از آزمایش‌های پیشگیرانه اثربخش بوده و شواهد روشنی در مورد لزوم انجام آزمایش دارد.

مداوای PGx قرار گرفته‌اند. یک مطالعه دیگر در مورد مطالعات بیمه‌ای بیش از ۵۵ میلیون نفر در ایالات متحده گزارش داد که تا یک چهارم از بیماران دارویی با برچسب پیشنهاد PGx دریافت کرده‌اند. بر اساس مطالعه‌ای در بیمارستان تحقیقات کودکان سنت جود^۱ در طی یک دوره ۱ ساله، ۴۸٪ از کودکان (۲۰۲۳ نفر از ۴۲۴۵ نفر) حداقل یک داروی PGx پرخطر دریافت کرده بودند. علاوه بر این، به طور کلی در ایالات متحده ۱۸٪ نسخه‌ها شامل داروهای دارای پیشنهاد ۱۸٪ PGx بوده، و ۳۰ داروی با بیشترین تجویز در سال به ۷۳۸ میلیون نسخه می‌رسد. بر اساس آمار سالانه آژانس داروهای استونی^۲، پژوهشی نشان داد که تقریباً ۵.۵٪ (۵۵ دوز روزانه تعریف شده / ۱۰۰۰ DDD) نفر در روز) افراد جمعیت حداقل از یکی از داروهای PGx بررسی شده را به صورت روزانه استفاده می‌کنند، در حالی که در کشورهای شمال اروپا، این نسبت حتی بیشتر، ۱۱.۵ - ۱۵.۸ درصد بود. هنگام تجزیه و تحلیل فراوانی خرید ۴۶ داروی PGx، عوامل فعال ذکر شده در دستورالعمل‌های CPIC (که در ۷ مارس ۲۰۱۹ در دسترس قرار گرفته) بر اساس سوابق الکترونیکی سلامت ۵۲۰۰۰ شرکت کننده در بانک اطلاعات زیستی استونی، می‌بینیم که ۳۷٪ (۱۹۱۹۸ نفر از ۵۲۰۶۲ نفر) از افراد قبلاً حداقل یک نسخه برای داروهای پرخطر PGx دریافت کرده بودند (شکل ۲a). هنگام تجزیه و تحلیل بیشتر پیش‌بینی‌های متابولیزه کردن فنوتیپ ۱۱ ژن مطابق دستورالعمل CPIC به همراه داده‌های خرید داروی ۱۶۴۷۷ نفر می‌بینیم که

1. St. Jude Children's Research Hospital

2. Annual Statistics of the Estonian Agency of Medicines

3. fatal





جدول ۱. مروری بر برخی ابتکارات در به کارگیری فارماکوژنتیک و مؤسسات مربوطه

اهداف	پروژه
انتقال مطالعات فارماکوژنومیک آمریکایی و آفریقایی جنوبی از مرحله کشف به اجرا؛ راهنمایی برای توسعه سیستم ژنومی برای تجویز؛ تدوین توصیه‌هایی که نژاد و قومیت را در نظر می‌گیرد.	ACCOuNT (شبکه کنسرسیوم فارماکوژنومیک آمریکایی آفریقایی ^۱)
توسعه زیرساخت‌های بهترین کاربرد برای به کارگیری PGx. پشتیبانی تصمیم‌گیری بالینی در زمان واقعی (CDS)؛ استفاده از اطلاعات ژنومی در بهینه‌سازی کارایی و ایمنی داروها.	CLIPMERGE PGx
ادغام ژنوتیپ‌های بالینی معتبر در EHR و CDS؛ سنجش نتایج و مقرون به صرفه بودن؛ مخزنی از واریانت‌های ناشناخته برای افزایش درک PGx	eMERGE-PGx (سوابق الکترونیکی پزشکی و ژنومی ^۲)
راهبردهای بهداشتی مبتنی بر ژنوم برای کاهش شایع‌ترین و جدی‌ترین عوارض جانبی دارویی (ADR ها)؛ گنجاندن آزمایش‌ها در موارد بالینی؛ محدودیت‌های پژوهشی؛ پیامدهای اقتصادی آزمایش در موارد بالینی.	Go-PGx (پایگاه داده ژنومی و نتایج برای مطالعات فارماکوژنومیک و به کارگیری آن ^۳)
امکان‌سنجی ورود اطلاعات ژنومی در مراقبت‌های بالینی؛ تعریف، اشتراک و انتشار بهترین شیوه‌های به کارگیری؛ کمک به نتایج مبتنی بر شواهد در استفاده از اطلاعات ژنومی در موارد بالینی.	IGNITE (به کارگیری عملی ژنومیک ^۴)
بررسی میزان بروز عوارض جانبی و هزینه سالانه مراقبت‌های بهداشتی؛ ادغام نتایج از طریق EHR و سیستم پشتیبانی تصمیم‌گیری بالینی.	INGENIOUS (به کارگیری ژنوم آینده‌پایان: فرصت برای افراد تحت حمایت ^۵)
ورود ژنتیک در فرآیند تصمیم‌گیری پزشکی؛ توسعه ابزارهای اجرایی مورد نیاز برای ترکیب فارماکوژنومیک در موارد بالینی؛ اجرای سیستم پشتیبانی تصمیم‌گیری بالینی برای راهنمایی آزمایش‌ها و توصیه‌های PGx در بحث درمان.	برنامه داروهای شخصی ^۶
گسترش و ارزیابی عملکرد به کارگیری PGx در موارد بالینی؛ شناسایی چالش‌های رایج؛ برنامه‌های آموزشی هدفمند برای دانشجویان علوم بهداشتی	برنامه پزشکی شخصی ^۷
ایجاد فرایندهایی برای استفاده از آزمایش‌های PGx در EHR برای تجویز پیشگیرانه؛ توسعه هشدارهای مداخله‌گر CDS؛ تلاش‌های آموزشی برای بیماران و پزشکان.	PG4KDS
ارزیابی به کارگیری آزمایش‌های معمول و مبتنی بر شواهد PGx؛ الگوهای گزارش نتایج با CDS؛ مواد آموزشی برای پزشکان؛ دستورالعمل‌های بالینی جفت ژن - دارو.	PGRN (شبکه پژوهشی فارماکوژنومیک ^۸)

1. African American Pharmacogenomic Consortium Network
2. Electronic Medical Records and Genomics
3. Genomic and outcomes database for pharmacogenomics and implementation studies
4. Implementing GeNomics In practice
5. INdiana GENomics Implementation: an Opportunity for the UnderServed
6. Personalized Medication Program
7. Personalized Medicine Program
8. Pharmacogenomics Research Network



اهداف	پروژه
توسعه زیرساختها و چارچوبی برای ترکیب نتایج PGx در EHR و در دسترس قرار دادن این نتایج برای پزشکان در زمان تجویز.	PREDICT (منبع فارماکوژنومیک برای تصمیم گیری های پیشرفته در مراقبت و درمان ^۱)
توسعه بهترین پروتکل عملی برای به کارگیری داده های توالی ژنتیکی؛ CDS برای نقطه مراقبت.	RIGHT (داروی مناسب، دوز مناسب، زمان مناسب ^۲)
مطالعات در مورد عوارض جانبی دارو و تدوین دستورالعمل های متناسب با مردم آسیا	SEAPharm (شبکه پژوهشی فارماکوژنومیک آسیای جنوب شرقی ^{۱۱})
ایجاد یک سیستم مدل برای از بین بردن موانع عملی در به کارگیری PGx؛ پورتال مشاوره تعاملی برای پزشکان؛ ارتباط PGx بالینی و هزینه.	پروژه ۱۲۰۰ بیمار ^{۱۲}
به کارگیری PGx از طریق یک راهبرد پانل پیشگیرانه؛ مطالعات تأثیر نتایج بیمار و مقرون به صرفه بودن؛ تجزیه و تحلیل اکتشافی برای درک PGx.	U-PGx (فارماکوژنومیک در همه جا ^{۱۳})

1. The Pharmacogenomics Resource for Enhanced Decisions in Care and Treatment
2. Right drug, right dose, right time
11. South East Asian Pharmacogenomics Research Network
12. Patients Project The1200
13. Ubiquitous Pharmacogenomics





جدول ۲. فواید آزمایش فارماکوژنتیک بر نتایج بالینی

مطالعه	یافته‌ها	فواید
۲۰۱۹، هفت دانشگاه بهداشت و درمان فلوریدا، کلینیک‌های مراقبت‌های اولیه، ۳۷۵ بیمار ثبت شده ^۱	در همان زیر گروه از IM / PMS ترامادول یا کدئین در ابتدا تجویز می‌شود، گروه هدایت شده CYP2D6 کاهش شدت درد ۳۰ درصدی در مقایسه با گروه تحت مراقبت‌های معمول تجربه کردند	بهبود اثر بخشی
۲۰۱۹، متآنالیز ۵ کارآزمایی کنترل شده تصادفی (RCT)، ۱۷۳۷ شرکت کننده در پنج RCT ^۲	درمان به کمک با فارماکوژنتیک ۱.۷۱ برابر بیشتر از افرادی که تحت درمان معمول قرار گرفته‌اند، بهبودی علایم را نشان می‌دهد.	بهبود اثر بخشی
۲۰۱۸، ۱۷ بیمارستان در هلند، ۱۱۰۳ بیمار قابل ارزیابی ^۳ .	تعیین دوز با کمک ژنوتیپ در مقایسه با کوهورت‌های قبلی باعث کاهش خطر نسبی سمیت شدید برای ناقلین DPYD*۲A در ناقل G<۰.۱۶۷۹ T بی‌خطر بود و خطر سمیت را در ناقلین >T c.۲۸۴۶A کاهش داد، اگرچه خطر برای ناقلین >T c.۲۸۴۶A نسبت به بیماران نوع وحشی همچنان بالاتر بود.	بهبود ایمنی
۲۰۱۷، کارآزمایی انفورماتیک ژنتیکی بالینی (GIFT)، ۱۶۵۰ بیمار تصادفی ^۴	تعداد رخداد‌های خونریزی مهلک در فرد در گروه هدایت شده با ژنوتیپ در مقابل گروه هدایت شده ۲ در مقابل ۸ بود (PR, ۰.۲۴; ۹۵% CI, ۰.۰۵-۰.۵۶) در مقابل ۷۷ برای INR چهار یا بیشتر، (RR, ۰.۷۱; ۹۵% CI, ۰.۵۱-۰.۹۹) و ۳۳ در مقابل ۳۸ برای ترومبوآمبولی وریدی (PR, ۰.۸۵; ۹۵% CI, ۰.۵۴-۱.۳۴). تعیین دوز وارفارین با کمک ژنوتیپ، در مقایسه با تعیین دوز بالینی، خطر خونریزی مهلک را کاهش می‌دهد.	بهبود ایمنی
۲۰۱۶، AltheaDx، سن دیگو ^۵	استفاده از توصیه‌های PGx در بیماران منجر به حذف و یا جایگزینی یک یا سه دارو و تخمین کاهش هزینه سالانه ۶۲۱ دلار در هر بیمار شده است.	کاهش هزینه
۲۰۱۶، انستیتوی سرطان هلند، بیمارستان اسلو تراواریت و بیمارستان کانسیوس ویلهلمینا، ۲۰۳۸ بیمار ^۶	به کمک تعیین دوز ژنوتیپی خطر سمیت ناشی از فلوروپیریمیدین به طور قابل توجهی از ۷۳٪ (۹۵٪ CI, ۵۸-۸۵) در کوهورت‌های کنترل (۴۸ نفر) به ۲۸٪ (۹۵٪ CI, ۵-۵۳) کاهش یافت (P < ۰.۰۰۱)؛ مرگ ناشی از دارو از ۱۰٪ به ۰٪ کاهش یافته است. کل هزینه‌های درمانی برای هر بیمار برای غربالگری نسبت به غربالگری نشده کمتر بود (€ ۲۷۷۲) (€ ۳۷۶۷) در برابر (€ ۲۸۱۷) (€ ۳۸۲۸).	بهبود ایمنی، کاهش هزینه
۲۰۱۵، گروه مغز و اعصاب، مرکز بیمارستان دانشگاه زاگرب، ۲۰۶ بیمار ^۷	در کل بیماران تحت هدایت ژنوتیپ (۹۷٪، CYP2C9، VKORC1)، هیچ عارضه عمده‌ای را در مقایسه با گروه کنترل نشان ندادند. در کل هزینه ارزیابی شده برای هر بیمار تفاوت معنی داری بین گروه تحت کنترل ژنوتیپ و گروه کنترلی نشان داد. با این حال، میانگین هزینه خونریزی به نفع گروه PGx در ۱۱۹.۳۲ یورو (۹۵-۲۰۲.۶۹ C CI: ۴۱.۹۵) یورو) اختلاف معنی داری داشته است.	بهبود ایمنی، کاهش هزینه

1. 2019 Seven of University of Florida Health primary care clinics, 375 enrolled patients
 2. 2019 Meta-analysis of 5 randomized controlled trials (RCT), 1737 participants across five RCTs
 3. 17 2018 hospitals in the Netherlands, 1103 evaluable patients
 4. 2017 The randomized clinical Genetic Informatics Trial (GIFT), 1650 randomized patients
 5. 2016 AltheaDx, San Diego
 6. 2016 Netherlands Cancer Institute, Slotervaart Hospital and Canisius Wilhelmina Hospital, 2038 patients
 7. 2015 The Department of Neurology, University Hospital Center Zagreb, 206 patients

فوائد	یافته‌ها	مطالعه
بهبود اثربخشی	درمان به کمک ژن ۲.۳ برابر افزایش واکنش بالینی داشت، گروه هدایت شده ۵۳٪ پیشرفت بیشتری در بهبود علائم افسردگی داشت.	AssureRx Health، ۲۰۱۵ کلینیک مایو، ۲۵۸ بیمار ^۸
کاهش بستری در بیمارستان، کاهش هزینه	غریبالگری پیشگیرانه با رویکرد مبتنی بر پانل منجر به کاهش قابل توجه بستری در بیمارستان‌ها (۹/۹٪ در مقابل ۱۶.۱٪، $P = ۰.۰۲۷$) و ویزیت بیماران در بخش اورژانس (۴/۴٪ در مقابل ۱۵.۴٪، $P = ۰.۰۰۰۰۲$) شد.	۲۰۱۵، داروسازی کالج، دانشگاه یوتا، ۱۰۲۵ بیمار ^۹
کاهش هزینه، بهبود پایبندی ^{۱۱}	بیمارانی که آزمایش PGx انجام داده بودند در کل هزینه‌های دارویی بیش از ۱ سال در مقایسه با گروه عادی ۱۰۳۵.۶۰ دلار صرفه جویی کرده‌اند ($P = ۰.۰۰۰۷$). آزمایش PGx پایبندی را در مقایسه با مراقبت‌های درمانی معمول مراقبت بهبود بخشید.	Assurex Health، ۲۰۱۵ Mason، کوهورت آینده نگر، در ابتدا ۲۱۶۸ مورد و ۱۰۸۸۰ کنترل ^{۱۰}
بهبود اثربخشی، بهبود ایمنی	مقایسه آزمایش‌های پیشگیرانه و ژنوتیپ انفعالی نشان داد که ۱۴۶۵۶ تست می‌تواند با استفاده از ژنوتیپ‌های نقطه مراقبت ایجاد شود. رویکرد پیشگیرانه با کاهش تعداد آزمایش‌های لازم تا ۶۰ درصد موجب صرفه جویی در هزینه‌های آزمایش ژنوتیپ می‌شود.	۲۰۱۴، دانشگاه وندربیلت، مطالعه PREDICT، ۱۰۰۰۰ بیمار ^{۱۲}
بهبود ایمنی	در گروه تحت هدایت ژنوتیپ، میانگین درصد زمان در محدوده درمانی ۷.۰ درصد بیشتر از گروه کنترل بود. میزان قابل توجهی پایین‌تر از بروز بیش از حد در گروه هدایت ژنوتیپ نسبت به گروه کنترل مشاهده شد. تنظیمات کمتری در دوز وارفارین در گروه هدایت ژنوتیپ نسبت به گروه کنترل انجام شد.	۲۰۱۳، آزمایش EU-PACT، ۴۵۵ بیمار ^{۱۳}
بهبود ایمنی	در یک دوره ۵ ساله، ۶۴.۸٪ از افراد حداقل با یک داروی PGx در معرض حداقل یک دارو قرار گرفتند. سیصد و هشتاد و سه عوارض جانبی (C ۹۵-۵۵۲، CI) در میان ۵۲۹۴۲ نفر با یک برنامه ژنوتیپ پیشگیرانه مؤثر قابل پیشگیری است.	سال ۲۰۱۲، مرکز پزشکی دانشگاه وندربیلت، ۵۲.۹۴۲ بیمار ^{۱۴}
بهبود ایمنی	به طور متوسط، کاهش ۷.۲٪ در علائم افسردگی برای افراد مورد مطالعه در گروه درمان بدون کنترل، در مقایسه با کاهش ۳۱.۲٪ در نمره کلی برای افراد در گروه هدایت شده مشاهده شد ($P = ۰.۰۰۰۲$).	۲۰۱۲، کلینیک مایو، ۴۴ بیمار ^{۱۵}
کاهش بستری در بیمارستان، کاهش هزینه	ژنوتیپ CYP2C9 و VKORC1 گیرندگان وارفارین منجر ۳۱٪ بستری کمتر و ۴۳٪ خطر کمتر خونریزی یا ترومبوآمبولی شد.	۲۰۱۰، راهکارهای درمانی Medco، کلینیک مایو، ۳۵۸۴ بیمار ^{۱۶}

8. 2015 AssureRx Health, Mayo Clinic, 258patients

9. 2015 College of Pharmacy, University of Utah, 1025 patients

10. 2015 Assurex Health, Mason, Prospectively generated cohort, Initially 2168cases and 10,880 controls

11. adherence

12. 2014 Vanderbilt University, PREDICT study, 10,000 patients

13. 2013 The EU-PACT trial, 455patients

14. 2012 Vanderbilt University Medical Center, 52,942 patients

15. 2012 Mayo Clinic, 44 patients

16. 2010 Medco Health Solutions, Mayo Clinic, 3584 patients

در حال حاضر، منابع مختلفی توسط موسسات مختلف به کارگیری PGx برای افزایش صلاحیت پزشکان در PGx ایجاد شده است (شکل ۳). PharmGKB حسابی حاوی منابعی فراهم کرده که شامل مجموعه‌ای از لینک‌های مطالب آموزشی است. علاوه بر این، دانشگاه وندربیلت برای یادگیری چگونگی تأثیر ژنتیک بر واکنش به دارو، پورتال My Genom Genom (www.mydruggenome.org) را ایجاد کرده است. همچنین یک دوره آنلاین در پایگاه Coursera در زمینه پزشکی شخصی توسعه دادند (www.coursera.org/learn/personalizedmed/). کلینیک مایو با هدف تقویت دانش عمومی و اجرای آنها مطالب آموزشی بی‌شماری ("AskMayoExpert"، فیلم‌ها و ماژول‌های آنلاین) برای پزشکان و بیماران ایجاد نموده است. بیمارستان تحقیقات کودکان سنت جود امکان ردیابی ژن/ داروها از طریق وبسایت و به کارگیری برخی مقالات و سخنرانی‌ها را فراهم آورده است. U-PGx بستری برای آموزش الکترونیک برای توزیع دانش عمومی PGx مناسب برای پزشکان و داروسازان ایجاد کرده است.

ابزارهای پشتیبانی تصمیم‌گیری خودکار برای یکپارچه‌سازی PGx

یکی از ابزارهای مؤثر که به پزشکان با دانش کم کمک می‌کند و یک مؤلفه اساسی برای به کارگیری صحیح PGx، دسترسی به نرم افزار پشتیبانی تصمیم‌گیری بالینی (CDS) است. فرصت به کار انداختن یک CDS در زمان تجویز یک داروی پرخطر یک فاکتور اساسی به هنگام آزمایش‌های پیشگیرانه است. تمامی ابتکارات در حال انجام، به حل مسئله منابع فنی مورد نیاز برای درمان با کمک PGx اختصاص یافته و پیشتر نیز چند طرح CDS راه‌اندازی شده است. راهکارهای مختلفی در قالب هشدارهای فعال و انفعالی و هشدارهای قبل و بعد از تست وجود دارد. زمانی که اطلاعات PGx از قبل در دسترس نباشد، از هشدارهای قبل از تست استفاده می‌شود تا پزشکان را ترغیب کند قبل از تجویز دارو دستور انجام یک آزمایش ژنوتیپ بدهند. مطلب مشترک در میان مطالعات صورت گرفته در بحث به کارگیری PGx، استفاده از سوابق بهداشتی الکترونیک برای تسهیل در تحویل CDS به عنوان یک هشدار فعال در زمان تجویز یا به صورت

پذیرش آزمایش PGx

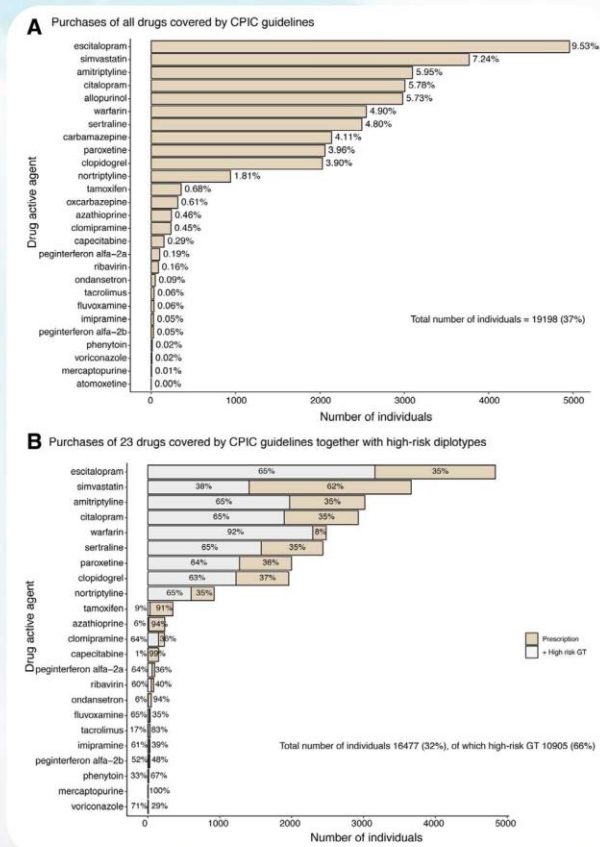
به کارگیری PGx به پذیرش عمومی آن در بین بیماران و متخصصان مراقبت‌های بهداشتی بستگی دارد، که احتمالاً یکی از مهم‌ترین پیش‌شرط‌های لازم اجرای موثر و موفقیت‌آمیز است. به نظر می‌رسد علت اصلی مقاومت در برابر به کارگیری گسترده این موضوع در بین پزشکان، ناآشنایی با داده‌های PGx یا دانش ناکافی در زمینه ژنتیک باشد. ارائه دهندگان خدمات بهداشتی و درمانی که بیش از ۱۰ سال قبل آموزش خود را به پایان رسانده‌اند احتمالاً دانسته‌های کمی در برنامه‌های خود درباره داروی داشته‌اند. علاوه بر این، فناوری و یافته‌های ژنومیک با سرعت فوق‌العاده‌ای پیشرفت کرده‌اند، و به روز ماندن درباره تمام یافته‌های جدید بسیار دشوار است. اگرچه شواهد علمی و فواید بالینی PGx قوی است، به دلیل علم ضعیف در ژنومی، این شواهد می‌توانند ناشناخته باقی بمانند، که این امر باعث کاهش پذیرش کلی می‌شود. این موضوع مانعی بر سر راه نخستین ابتکارات PGx بود، که منجر به ایجاد راهکارهای بهتر و دسترسی بیشتر به مطالب و برنامه‌های آموزشی فارماکوژنومیک شد.

بررسی‌هایی که برای ارزیابی وضعیت کلی در بین ارائه دهندگان مراقبت‌های بهداشتی انجام شده است، نشان دهنده پذیرش کلی نیاز به آزمایش PGx است. نتایج بررسی‌های مختلف نشان می‌دهد درصد بالایی مانند ۹۷.۶، ۹۹.۷، ۹۹ و ۸۴.۳ از متخصصان مراقبت‌های بهداشتی به مفاهیم فارماکوژنومیک اعتقاد دارند یا آن را با اقدامات بالینی مرتبط می‌دانند. با این حال، وقتی از سطح دانش و آمادگی تفسیر نتایج آزمون پرسیده شد، فقط ۱۰.۳٪، ۱۴.۱٪ و ۱۳٪ نسبت به آزمایش فارماکوژنومیک به اندازه کافی آگاهی داشتند و ۸۸.۸٪، ۹۶.۶٪ گفتند که مایلند آموزش‌های بیشتری در مورد PGx داشته باشند. این بررسی‌ها نشان می‌دهد که پذیرش کلی اجرای PGx بالاست، اما باید زمان بیشتری برای تهیه مواد و دوره‌های آموزشی بیشتر اختصاص یابد. بررسی انجام شده دیگری در بین پزشکانی که در دوره‌های آموزشی شرکت کرده بودند نیز این موضوع را تایید می‌کند که نشان می‌دهد متخصصان بهداشت و درمان، نسبت به استفاده از نتایج PGx در عملکرد بالینی خود، آگاهی کافی دارند.

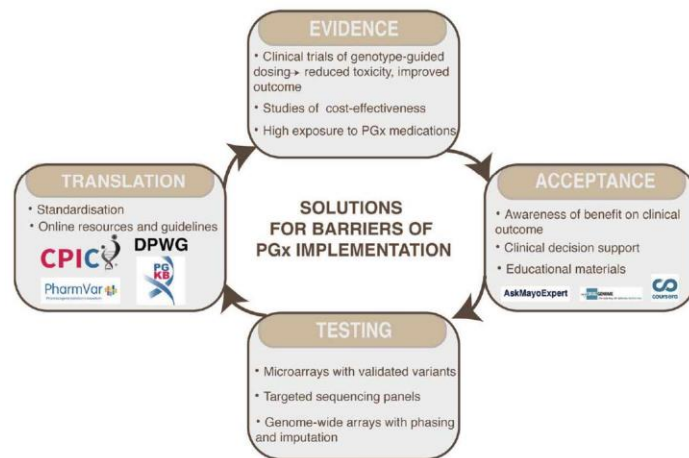
کردن پیچیدگی این کار با ایجاد CDSهایی بود که بتوانند پزشکان و متخصصین را بدون لزومی در دانستن دانش ژنومیک در درک و به کارگیری این توصیه‌ها کمک کنند. نتایج به دست آمده این رویکرد- مداوا را تایید کرده و خطرات بالای فارماکوژنومیکی را تغییر داده و هیچ داروی پر خطری در طول این پژوهش تجویز نشد. در مورد آزمایش‌های پیشگیرانه، اگر نتایج آزمایش بیمار در EHRها موجود باشد، قبل از تجویز داروی پرخطر سیستمی برای ارائه اطلاعات ویژه دارویی بیمار بر اساس نتایج آزمایش ژنتیکی موجود، ضروری است. در کشورهایی که سیستم‌های اطلاعات بهداشتی و نسخه دیجیتال دارند، سیستم‌های CDS این توانایی را دارند که به افزایش پذیرش و دانش گسترده مورد نیاز برای به کارگیری PGx در اقدامات بالینی کمک کنند.

منفعل به عنوان بخشی از سوابق دیجیتال است. ضروری است که نتایج راهنمای PGx برای پزشکان در هر زمان و از طریق CDS منفعل در قالب گزارش توصیه‌های مربوط به PGx در دسترس باشد.

از سیستم‌های CDS در زمان تجویز داروی پرخطر می‌توان استفاده کرد و این سیستم‌ها به صورت خودکار توصیه‌هایی را ارائه می‌دهند که نشان می‌دهد چرا باید اصلاحات خاصی در داروها یا دوز انتخاب شده اعمال شود. در پژوهشی که تأثیر در دسترس بودن نتایج ژنوتیپ‌های فارماکوژنومی را بررسی کردند، یک سیستم پشتیبانی تصمیم‌گیری بالینی نهادی، با استفاده از هشدارها، توصیه‌های فارماکوژنومی را ارائه می‌دهد. از آنجایی که پزشکان دانش و تجربه عملی کمی در به کارگیری اطلاعات فارماکوژنومیک داشتند، هدف، کمینه



شکل ۲. خرید دارو با دستورالعمل‌های CPIC بر اساس سوابق الکترونیکی سلامت ۵۲۰۰۰ شرکت کننده در بانک اطلاعات زیستی استونی. A. تعداد افرادی که حداقل یک دارو را خریداری کرده‌اند، در دستورالعمل‌های CPIC ذکر شده است. درصدها نشان‌دهنده نسبت تعداد کل شرکت کنندگان در بانک زیستی (۵۲،۰۶۲). B. تعداد افراد مبتلا به ژنوتیپ‌های نوع وحشی یا ژنوتیپ با عملکرد طبیعی و خرید دارو (زرد) و نسبت افراد دارای ژنوتیپ پرخطر (خاکستری) یک ژن تحت پوشش دستورالعمل‌های CPIC را نشان می‌دهد. اعداد برای ۲۳ دارو نشان داده شده است زیرا خط لوله برای فراخوانی فنوتیپ‌های متابولیزه برای ۱۱ ژن تولید شده است.



شکل ۳. راهکارها و فرصت‌های فعلی برای غلبه بر برخی از موانع به کارگیری فارماکوژنتیک

و ترانسفورماتورهای دارویی^۲ (Plus) (DMET) توسط Affymetrix (اکنون ترمو فیشر علمی^۳) است که تجزیه و تحلیل همزمان ۱۹۳۶ SNP و ۵ CNV را در ۲۳۱ فارماکوژن مقدور می‌سازد. از این آرایه بعنوان مثال، برای به کارگیری PGx در دو طرح PGx استفاده می‌شود: پروژه ۱۲۰۰ بیمار دانشگاه شیکاگو و پروتکل PGxKDS در بیمارستان تحقیقات کودکان سنت جود بستر اولیه مطالعه PREDICT پانل Illumina's VeraCode ADME بود که ۱۸۴ واریانت را در ۳۴ فارماکوزن آزمایش کردند [۱۳]. مطالعه U-PGx PREPARE یک پانل حاوی ۵۰ واریانت در ۱۳ فارماکوزن که به صورت سیستماتیک به کمک معیارهای از پیش تعیین شده انتخاب شده‌اند را پوشش می‌دهد. بحث‌هایی درباره استفاده از رویکردی جامع‌تر برای تعریف تنوع فارماکوژنتیک وجود داشته است. بررسی ژنوتیپ لیستی از انواع PGx مربوطه، آلل‌هایی که تازه شناسایی شده‌اند اما به لحاظ بالینی بصورت بالقوه وجود دارند را در نظر نخواهد گرفت. برای در نظر گرفتن این واریانت‌ها نیز، آرایه‌ها باید با یک روش SNP سفارشی مجدداً تکمیل شوند. مشکل دیگر در مورد آرایه‌های ژنوتیپ، طرح‌های مختلف برای آزمایش است که ممکن است مقایسه نتایج حاصل از پلتفرم‌های مختلف ژنوتیپی را دشوار کند. مطالعه‌ای که مقایسه سیستم‌های مختلف ژنوتیپ را

مطالعه U-PGx PREPARE نیز راهکارهایی را برای مکان‌هایی با زیرساخت‌های محدود EHR محدود ایجاد کرده است. کارت "Safety Code" بخشی از یک CDS موبایلی^۱ است و با یک کد واکنش سریع، پزشک متخصص به وبسایتی با توصیه‌های مربوط به اصلاح دوز دارو برای بیمار هدایت می‌شود. علاوه بر این، مروری کلی بر مرتبط‌ترین نتایج آزمایش PGx با لیستی از داروهایی که توصیه‌هایی بر مبنای PGx دارند نیز در این کارت ذکر شده است.

بستری برای آزمایش PGx

در حال حاضر مطالعات در خصوص به کارگیری PGx از فناوری‌های مختلف تعیین توالی یا ژنوتیپ مبتنی بر ریزآرایه برای آزمایش‌های پیشگیرانه PGx استفاده می‌کنند. سوال اصلی برای مقابله با این مسئله این است که کدام نوع یا ژن‌ها را آزمایش کنیم و این آزمایش‌ها چگونه باشند. راهکارهای مختلفی ارائه شده است (شکل ۳)، اما برخی از آنها چالش‌های جدیدی به همراه دارند که باید بر آنها نیز غلبه شود. آزمایش‌های تجاری و آماده استفاده ژنوتیپ هدفمند، به دنبال واریانت‌های از پیش تعیین شده‌ای هستند که وابستگی‌ها و توصیه‌های خوبی در آنها وجود دارد، و معمولاً، گزینشی از واریانت‌های رایج در بین ژن‌های خاص برای آنها غربالگری شده است. یکی از اولین آرایه‌های PGx، آرایه‌ی ترکیبات آنزیم‌ها

2. Drug Metabolizing Enzymes and Transporters.

3. Thermo Fisher Scientific

1. mobile

پالیندرومیک^۲ Cas9 (CRISPR) داشته است که امکانات گسترده‌ای برای اعتبارسنجی تجربی واریانتهای جدید ایجاد کرده است. از آنجا که این روشها احتمال تغییر نتایج آزمایشهای قبلی را نیز در پی دارند؛ به عنوان مثال، یک نوع آلل وحشی ممکن است مجدداً به عنوان یک آلل با عملکرد کاهش یافته یا افزایش یافته طبقه‌بندی شود؛ ابزارهای CDS که توسعه یافته‌اند نیاز به مکانیسم‌هایی دارند که هنگام بروز تغییرات به پزشکان هشدار دهند.

اگرچه هزینه‌های مربوط به توالی کامل ژنوم همچنان در حال کاهش است، اما هنوز هم برای استفاده گسترده بالینی بسیار گران قیمت است و موضوع ذخیره داده‌های بسیار زیاد می‌تواند تبدیل به یک مانع گردد. یکی از امکانات عالی، استفاده از کتابخانه‌های تسخیری^۳ برای توالی‌یابی هدفمند ژن‌های مورد نظر به منظور یافتن تعادل مطلوب بین هزینه، حاصل کار و پوشش عمیق است. این نوع رویکرد با ابتکار eMERGE^۴ که در آن از توالی‌یابی هدفمند برای یافتن تغییرات در ۸۴ فارماکوژن به نام پانل PGRN-Seq استفاده می‌شود، اجرا می‌گردد. با در نظر گرفتن بهترین تعادل بین هزینه و جامع بودن، به نظر می‌رسد در حال حاضر این رویکرد یک راهکار بسیار امیدوارکننده باشد. برای واریانتهای نادر، یکی از اهداف eMERGE ایجاد مخزن گونه‌های فارماکوژنتیکی با اهمیت ناشناخته است که به مخزنی از فنوتیپ‌های بالینی نیز مرتبط هستند. از این اطلاعات می‌توان برای یافته‌های بیشتر در فارماکوژنومیک استفاده کرد، زیرا انواع توالی تعیین شده توسط PGRNseq از طریق SPHINX^۵ در دسترس عمومی قرار می‌گیرد (توالی، فنوتیپ، و تبادل یکپارچگی فارماکوژنومیک^۱، <http://emergesphinx.org>).

روشی دیگر برای یافتن نقطه تعادل بین جامع بودن و هزینه، استفاده از آرایه‌های ژنوتیپ گسترده ژنومی است. ترکیب ژنوتیپ با مرحله‌بندی و جانمایی^۵ امکان پیش‌بینی‌های جامع و شبیه به هم از آللهایی که به لحاظ فارماکوژنتیکی مرتبط هستند را فراهم می‌آورد،

انجام شده است، نشان داد که هاپلوتیپ برای آللهای یکسان به دلیل تفاوت در طراحی آزمایشها متناقض است. همچنین ممکن است به دلیل سنجش تنوع تعداد کپی^۱ که به عنوان مثال در مورد CYP2D6 ممکن است منجر به شناسایی اشتباه فنوتیپ‌های متابولایزر شود، اختلافاتی وجود داشته باشد.

با پیشرفت سریع فناوری و کاهش هزینه‌های در پی، گزینه‌های جامع برای حل مشکلات و جنبه‌های منفی آزمایش‌های مبتنی بر آرایه، استفاده از توالی ژنوم برای آزمایش‌های پیشگیرانه است. با این حال، ما باید به تشریح موانع مختلفی که باید در این زمینه مرتفع شوند، بپردازیم. برخی مطالعات اخیر نشان داده‌اند که بیش از ۹۰٪ واریانتهای در فارماکوژن‌ها نادر هستند. از یک طرف، ژنوتیپ کردن مجموعه‌ای از واریانتهای PGx^۱ مربوطه، آللهایی که تازه شناسایی شده‌اند اما به لحاظ بالینی بصورت بالقوه وجود دارند را در نظر نخواهد گرفت، اما از طرفی، قبل از به کارگیری بالینی واریانتهای جدید بالینی باید مطالعات اعتبارسنجی عملکردی انجام شود. زمانی که بتوان چنین واریانتهای مختلفی را بدون تلاش و هزینه اضافی شناسایی کرد، گردآوری اطلاعات برای اهداف پژوهشی بسیار ارزشمند خواهد بود. تعیین نقش این واریانتهای نادر در واکنش‌های دارویی متغیر دشوارتر خواهد بود، زیرا به کارگیری روش‌های آماری که معمولاً برای واریانتهای رایج یا مطالعات مربوط به افزایش غیرعادی بیان استفاده می‌شوند، میسر نیست. روش‌های پیش‌بینی محاسباتی می‌توانند در ارزیابی تناسب کارکردی واریانتهای جدید به ما کمک کنند، اما اکثر روش‌های محاسباتی پیش‌بینی، ارزیابی عملکردی خود را بر اساس الگوریتم‌هایی تنظیم می‌کنند که برای واریانتهای فارماکوژنتیکی مناسب نیستند زیرا بر حسب مجموعه داده‌های بیماری کالیبره می‌شوند. چارچوب پیش‌بینی بهینه شده اخیر که بویژه برای ارزیابی فارماکوژنتیکی توسعه یافته است، این مسئله را مورد بررسی قرار داده و روشی را طراحی کرده است که از الگوریتم‌های محاسباتی قبلی بهتر است. علاوه بر این، گذشته از روش‌های محاسباتی، دهه گذشته پیشرفت‌های چشمگیری در ویرایش ژنوم با سیستم باکتری‌های خوشه‌ای با فواصل منظم و تکرارهای کوتاه

2. clustered, regularly interspaced, short palindromic repeats

3. capture libraries

4. Sequence, Phenotype, and pHarmacogenomics INtegration eX-change

5. imputation

1. copy number variants



کارگیری بالینی فارماکوژنتیک^۳ (CPIC) که هم اکنون توصیه‌های درمانی شناخته شده‌ای برای تسهیل این تفاسیر ارائه داده‌اند، ایجاد شدند. دستورالعمل‌های هر دو گروه راهنمایی برای پزشکان در مورد تعیین دوز داروها یا گزینه‌های دارویی دیگر برای آن دسته از جفت‌های منتخب ژن-دارویی که اثرات مشخص و مبتنی بر شواهدی بر نتایج فارماکو تراپی دارند است، لذا به حل این سوال که کدام فارماکوژن برای آزمایش مرتبط هستند نیز کمک می‌کند. مقایسه این دستورالعمل‌ها در یک ژن-داروی مشابه، نشان‌دهنده شباهت‌های قابل توجهی بوده و تعارضات مشاهده شده را می‌توان اکثراً با استفاده از روش‌شناسی‌های مختلف برای تعیین دوز توضیح داد. با همکاری^۴ مداوم، تمامی این اختلافات کشف شده بین دستورالعمل‌ها، بعدها برای استانداردسازی مورد بررسی قرار می‌گیرند. از آنجا که دستورالعمل‌ها همچنان تکامل و گسترش می‌یابند، توسعه روش‌هایی برای به روز نگاه داشتن اطلاعات در هنگام دسترسی به محتوای جدید ضروری است. این موضوع می‌تواند یک چالش فنی برای توسعه سیستمی باشد که به طور مرتب دستورالعمل‌های موجود را به روز می‌کند.

با داشتن داده‌های ژنوتیپ و دستورالعمل‌های مربوط به توصیه‌های درمانی جفت‌های موجود ژن-دارو، یکی از سوالات و چالش‌های مهم بعدی چگونگی تفسیر داده‌های ژنوتیپ مورد نظر به اطلاعات فنوتیپی است. دیتابیس‌های گردآوری شده مانند CPIC به همراه پایگاه دانش فارماکوژنومی^۵ (PharmGKB) اکنون جداول تفسیری در مورد نحوه تعریف آلل‌های فارماکوژنتیکی بر اساس تنوع ژنتیکی و بعلاوه، نحوه اختصاص دیپلوتیپ به فنوتیپ‌های تفسیر شده ارائه می‌دهند. با این حال، تخصیص فنوتیپ‌ها بر اساس داده‌های ریزآرایه و توالی تا حدودی چالش برانگیز است. در حال حاضر تفسیر بهینه داده‌های ژنوتیپ فردی به داده‌های دیپلوتیپ و سپس فنوتیپ‌های مربوطه بر اساس جداول تعریف شده کار ساده‌ای نیست. آلل‌های کاربردی در جداول که شامل چندین واریانت است، تخصیص دیپلوتیپ را به یک از اولین چالش‌ها تبدیل می‌کند. قطعات کوتاه^۶

به نحوی که قابل مقایسه با نتایج به دست آمده حاصل از توالی ژنوم است. بعلاوه، انجام مرحله‌بندی امکان فراخوانی^۱ هاپلوتیپ دقیق‌تری را فراهم می‌کند (به بخش "تفسیر به گزارشات دارویی" مراجعه کنید). با این حال، این چالش‌های موجود در الزامات محاسباتی و لوله‌های انجام جانمایی و ارزیابی صحت آن به قوه خود باقی می‌ماند؛ دستیابی به دقت بالا در جانمایی مستلزم پانل‌های مرجع خاص جمعیتی است. در شرایط دستیابی به این موضوع، استفاده از میکروآرایه‌های گسترده ژنومی همراه با واریانت‌های جانمایی شده ابزار مقرون به صرفه‌ای برای مشخص کردن افرادی است که نیاز به توصیه‌هایی برای تغییر دوز دارو دارند.

فناوری به توسعه و ارائه رویکردهای ارزان‌تر و جامع‌تر برای آزمایش‌های فارماکوژنومی پیشگیرانه ادامه خواهد داد. مقدمات فعلی همه ارزش فوق العاده‌ای را ارائه می‌دهند. تمامی ابتکارات فعلی ارزش بسیار بالایی دارند. ابتکاراتی که رویکرد کامل‌تری اتخاذ کرده‌اند، با گسترش لیست واریانت‌هایی که به لحاظ عملکردی معتبر هستند و مفهومی شناخته شده دارند، به اکتشافات بیشتر در زمینه فارماکوژنتیک کمک می‌کنند. در حال حاضر، ابتکارات و برنامه‌های گسترده‌ای که تنها واریانت‌های معتبر را پوشش می‌دهند، دانش ما را در مورد اثربخشی و بهبود نتایج آزمایش فارماکوژنتیکی بهبود می‌دهند.

تفسیر به گزارشات فارماکوژنتیک

با شروع نخستین ابتکارات به کارگیری فارماکوژنتیک، موانعی بر سر راه تفسیر نتایج آزمایش PGx برای کاربردهای بالینی پدید آمد. مسلماً با این کار درس‌هایی آموخته شد و فرصت‌هایی برای غلبه بر برخی از این موانع بوجود آمد. در حال حاضر، منابع متعددی برای پشتیبانی از تفسیر اطلاعات به دست آمده از فارماکوژنتیک برای توصیه‌های درمانی در دسترس است (شکل ۳).

یکی از اولین چالش‌ها در کنار انتخاب‌های مختلف پلتفرم برای بازبازی ژنوتیپ‌ها، نحوه تبدیل نتایج یک آزمایش ژنتیکی به کاربردهای بالینی بود. برای پیش‌بینی ضرورت دستورالعمل‌های دقیق، دو کنسرسیوم گروه کاری فارماکوژنتیک هلندی^۲ (DPWG) و کنسرسیوم به

3. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium

4. collaboration

5. Pharmacogenomics Knowledge Base

6. short reads

1. Call

2. Dutch Pharmacogenetics Working Group

برای گزارش واریانتهای آزمایش شده و مورد استفاده برای تطبیق دیپلوتیپها با فنوتیپها است. متداولترین فهرست اصطلاحات که در فارماکوژنومیک به کنار می‌رود، و در حال حاضر نیز اساس جداول تفسیری است، سیستم نام‌گذاری آلل ستاره‌ای (*) است که الگوهای هاپلوتیپ تعریف شده در سطح ژن را توصیف می‌کند. آلل *۱ معمولاً متداولترین آلل در همه مردم بوده و یک توالی مرجع است که یک محصول پروتئینی عملکردی و تمام علامتهای عددی که هاپلوتیپهای حامل یک یا چند متغیر جایگزین را تعریف می‌کنند را کد می‌کند. آلل مرجع اغلب در صورت غیاب واریانتهایی که انواع مختلف آللهای دیگر را تعریف می‌کنند تخصیص داده می‌شود، بنابراین تخصیص آلل *۱ بستگی به واریانتهای مورد بررسی دارد. صرفاً گزارش آللهای ستاره‌ای، تعیین واریانتهای مورد بررسی را دشوار می‌کند؛ بنابراین، برای تفسیر نتایج آزمایش ژنتیکی، آگاهی از واریانتهای آزمایش شده ضروری است.

با این حال، اولین و مهمترین موضوع هنگام گزارش PGX، این است که استانداردسازی واریانتهای آزمایش شده انجام شود. مطالعه‌ای که توسط مراکز کنترل بیماری‌ها^۳ و الزامات اساسی مراجع آزمایش ژنتیکی مبتنی بر پیشگیری^۴، نتایج حاصل از آزمایش PGX که در آزمایشگاه‌های مختلف انجام شده است را مقایسه کرده که ناسازگاری‌های بسیاری را به دلیل سیستم‌های مختلف نامگذاری و طراحی آزمایش PGX نشان داده است. آزمایشگاه‌ها مجموعه واریانتهای مختلفی را بررسی می‌کنند و این امر منجر به نامیدن هاپلوتیپهای مختلف برای آللهای مشابه شد. زمانی که نتایج در EHR به کار رود، نتایج دویلپو ممکن است تا آخر عمر یک بیمار را تحت تاثیر قرار دهد. بنابراین، واریانتهایی که باید برای تعیین آلل ستاره‌ای مورد آزمایش قرار گیرند باید دارای حداقل استاندارد باشند. در حال حاضر تلاش‌هایی برای رسیدگی به مسائل نامگذاری آلل در حال انجام است. کنسرسیوم تنوع فارماکوژن^۵ (PharmVar) اکنون تمرکز خود را با وارد کردن سایر فارماکوژن‌های بالینی مهم ورای آللهای انسانی سیتوکروم^۶ P450 برده

و داده‌های ژنوتیپ غالباً قادر به حل اطلاعات هاپلوتیپ نیستند، لذا خواندن همزمان هر دو آلل والدین تعیین مرحله درست را مشکل می‌کند. یکی از راهکارها برای شناسایی واریانتهای که در یک کروموزوم قرار دارند، مرحله محاسباتی است که الگوریتم‌های متعدد شناخته شده‌ای برای آن طراحی شده است. با این وجود، در مورد مهم‌ترین خانواده فارماکوژن‌ها - سیتوکروم P450^۵ - مشخص شده است که این فارماکوژن‌ها بسیار چند شکلی بوده و توالی آنها بین ۷۱ تا ۸۰ درصد مشابه است. آنزیم CYP2D6 با متابولیزه کردن حدود ۲۵٪ از داروهای تجویز شده رایج، دارای بیش از ۱۵۰ تنوع آللی شناخته شده، حذف و تکثیر، بازچینی ساختاری و عناصر تکراری است و لذا باعث می‌شود توالی‌یابی با قطعات کوتاه و مرحله‌بندی چالش برانگیز شود. راهکار نهایی استفاده از فناوری‌های توالی‌یابی با قطعات بلند^۱ است که برای پوشش فاصله بین نشانگرهای مورد نظر مکفی باشد. با این حال، به دلیل هزینه‌های جاری، پلتفرم‌های توالی‌یابی با قطعات بلند به طور گسترده استفاده نمی‌شود و از آنجا که هنوز برای توالی‌یابی پانل‌های چند ژنی مناسب نیستند، در مورد ژنوتیپ فارماکوژنتیک، بیشتر به عنوان ضمیمه‌ای بر توالی‌یابی با قطعات کوتاه عمل می‌کنند.

یک امکان دیگر برای حل اطلاعات هاپلوتیپ، توسط PharmCAT، ابزار تفسیر بالینی فارماکوژنومیک ارائه شد. نقشه کار به این صورت بود که ابتدا یک امتیاز به یک آلل بر اساس تعداد موقعیت‌های واریانتهای جهت تعریف آلل داده شود، سپس ترتیب ترکیب‌های ممکن ژنوتیپ‌های نمونه را تغییر داده و سعی می‌کنیم هر کدام را با یک آلل تطبیق دهیم، و در نهایت دیپلوتیپها با بیشترین امتیاز را به دست آوریم. هدف PharmCAT توسعه یک ابزار نرم‌افزاری برای استانداردسازی تخصیص دیپلوتیپ بر اساس تعاریف آللی از واریانتهای ژنتیکی بدون در نظر گرفتن محل انجام آزمایش ژنتیکی است. استانداردسازی یکی از موانع باقی‌مانده برای به کارگیری پایدار و اثربخش فارماکوژنومیک بوده و تلاش‌هایی PharmCAT برای رفع این مسدله ایجاد شده‌اند.

یکی از چالش‌های مهم باقی‌مانده در به کارگیری داده‌های توالی‌یابی و ژنوتیپ، بحث مسئله فهرست اصطلاحات

3. Centers for Disease Control

4. Prevention-based Genetic Testing Reference Material Coordination

5. Pharmacogene Variation Consortium

6. Human Cytochrome P450 Alleles

1. long-read

2. Pharmacogenomics Clinical Annotation Tool



برای آزمایش به منظور تخصیص آلل‌ها و نیز داشتن دستورالعمل‌های ساده برای استفاده از این جداول تفسیری است. پایگاه‌های اطلاعاتی مانند PharmVar استانداردسازی نامگذاری و اصطلاحات متمرکز هستند. ارزیابی‌های اقتصادی و کارآیی شواهدی از مزایای زیاد درمان با کمک ژنوتیپ ارائه کرده و مطالعات بیشتری در مورد استفاده از PGx نیز حال انجام است. تمامی این ابتکارات راهکارهایی برای چالش‌های به کارگیری PGx ایجاد کرده‌اند، بنابراین استفاده از فارماکوژنومیک را به واقعیت تبدیل نموده‌اند.

به عنوان جهتی برای کارهای آتی، بانک‌های اطلاعات زیستی را می‌توان به عنوان منبعی استفاده نشده بای شناسایی واریانت‌های نادر و اعتبارسنجی مطالعات در نظر گرفت. از این بانک‌ها می‌توان برای مطالعه چالش‌ها و راهکارهای به کارگیری PGx نیز به طور کلی استفاده کرد. از داده‌های گسترده و طولی موجود در بانک‌های زیستی می‌توان برای تفسیر داده‌های ژنوتیپ فارماکوژن‌ها به توصیه‌هایی برای بهبود و مقرون به صرفه‌تر نمودن درمان دارویی استفاده کرد. علاوه بر این، ارائه بازخورد در مورد اطلاعات PGx مربوطه به اعضای بانک‌های زیستی، مطالعات بعدی را برای ارزیابی فواید آزمایش پیشگیرانه PGx امکان پذیر می‌کند، لذا نقش بالقوه بانک‌های زیستی را در به کارگیری PGx نشان می‌دهد. با ادامه تحقیقات، شواهد وابستگی‌های ژن و دارو بیشتر خواهد شد و موانعی که امروزه در به کارگیری آنها با آن مواجه هستیم برطرف خواهد شد. در آینده‌ای بسیار نزدیک، جای تعجب نیست که بیماران اطلاعات PGx خود را برای موفقیت در بهبود درمان و کاهش هزینه‌های اجتماعی در دسترس قرار دهند. اگرچه روش‌های مختلف محدودیت‌های خود را دارند، ما نباید اجازه دهیم که تعالی در تضاد با خوبی شود و به کارگیری آنچه در حال حاضر برای بهبود نتایج درمانی و کاهش عوارض جانبی به روشی مقرون به صرفه نشان داده شده است را به تعویق اندازیم.

منبع:

1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6712791/>

تا سیستم نام‌گذاری فارماکوژنومیک را با ایجاد مجموعه داده‌های واریانت‌های استاندارد بهبود دهد. PharmVar چندین گزینه قابل دانلود دارد که داده‌های آللی را بطور مداوم در بین ژن‌ها نمایش داده و مختصات واریانت‌های مختلف را در کلیه ژنوم‌های مرجع نشان می‌دهد، و نیز هاپلوتیپ‌هایی که بتوان در آنها واریانت‌ها را مشاهده کرد، لیست می‌کند. علاوه بر این، اطلاعات عملکردی برای همه آلل‌ها ارائه شده، و به صورت مقطعی به PharmGKB ارجاع داده شده است که با این کار شواهد بیشتری را برای هر هاپلوتیپ فراهم می‌کند که می‌تواند به خصوص در مورد به کارگیری بالینی مفید باشد. دستورالعمل‌های CPIC و هلندی، همراه با جداول تفسیری، راهنمایی کاملاً مبتنی بر شواهد را برای به کارگیری فارماکوژنتیک ارائه می‌دهند. دستورالعمل‌های ساده برای تعدیل راهنماها نقطه عطفی مهم در استانداردسازی جهانی برای به کارگیری فارماکوژنتیک می‌باشد.

نتیجه‌گیری

بررسی‌ها نشان داده‌اند که درصد بالایی از متخصصان مراقبت‌های بهداشتی به مفهوم فارماکوژنومیک اعتقاد دارند یا آن را در کاربردهای بالینی مرتبط می‌دانند. مسلماً باید زمان بیشتری برای فعالیت‌های آموزشی و یادگیری اختصاص یابد تا پزشکان بتوانند بهتر و راحت‌تر به تفسیر نتایج پرداخته و مهارت‌های کلی آنها در این زمینه بالا رود. برنامه‌های به کارگیری فعلی در حال حاضر فرصت‌های آموزشی بیشتری را فراهم می‌کنند. علاوه بر این، کنسرسیومی مانند CPIC دستورالعمل‌هایی را برای تسهیل به کارگیری و تفسیر نتایج ژنتیکی ارائه داده است، و زمانیکه که این دستورالعمل‌ها برای پزشکان همراه با نرم‌افزارهای پشتیبانی تصمیم‌گیری خودکار باشند، باید آموزش‌های مقدماتی کافی برای پزشکان وجود داشته باشد. مطالعات تحقیقاتی واریانت‌های فارماکوژنتیکی مرتبط را شناسایی کرده‌اند که می‌توان از آنها برای بهبود شیوه تجویز داروهای مورد استفاده در درمان استفاده کرد. به منظور به کارگیری نظام‌مند PGx پیشگیرانه، استانداردسازی بیشتر واریانت‌های بررسی شده در بین ابتکارات مختلف ضروری است. یک راهکار برای تفسیر مداوم واریانت‌ها به فنوتیپ‌های متابولیزگر، تنظیم یک استاندارد حداقلی برای واریانت‌های موردنظر