



فارماژنومیک: انتخاب بهتر دوز و دارو

مقدمه

پروژه ژنوم انسان خبر از شروع دوران ژنتیک و به همراه آن عملی شدن تمام وعده های پزشکی شخصی، داد. فارماکوژنومیک (PGx) به عنوان بررسی گوناگونی ویژگی های DNA و RNA در رابطه با پاسخ به داروها تعریف شده است و به عنوان یک زیر مجموعه، فارماکوژنتیک (PGt) مطالعه ی تغییرات ایجاد شده در توالی DNA در پاسخ به دارو است. به همین ترتیب، PGx برای استراتژی های پزشکی شخصی، مهم است و انتظار می رود که PGx با افزایش درک ما در سطح مولکولی بیماری و پاسخ درمانی، روند پیشرفت نتایج بیمار را تسهیل کند.

پیشرفت های اخیر در فناوری های ژنومی باعث افزایش چشم گیر اطلاعات در مورد گوناگونی های ژنوم انسان می شود. گوناگونی در سطح نوکلئوتید به عنوان پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی (SNPs) و در توالی ها به صورت درج های بزرگتر، حذف ها و تکرارها مشاهده می شود (گوناگونی تعداد کپی، CNVs). تخمین زده می شود که در هر ۳۰۰ نوکلئوتید ژنوم انسان یک SNP وجود دارد، و این تغییرپذیری با CNV ها ترکیب شده و گزارش می شود حدود ۱۲ درصد یا بیشتر ژنوم انسان را تحت تأثیر قرار می دهد. در حالی که متوجه شدیم پلی مورفیسم توالی DNA می تواند بر میزان بیماری، تظاهرات بیماری و پاسخ به درمان تأثیر بگذارد، استخراج اطلاعات این گوناگونی ها برای کاربرد در تشخیص بیماری و درمان عقلانی با استفاده از دارو، یک چالش بزرگ است. با این وجود، پیشرفت چشمگیری در ترکیب اطلاعات PGx برای استفاده بالینی حاصل شده است. در این مقاله، ما مروری بر نقش PGt در هدایت دارو



وحیدرضا اصفهانی^۱

۱- کارشناسی ارشد سلولی مولکولی دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران، تهران، ایران
پژوهشگر مرکز تحقیقات پزشکی شخصی آمیتیس ژن



این بدان معنی است که برای جستجوی عوامل ژنتیکی مؤثر بر کارایی باید برای هر ماده شیمیایی جدید یا حداقل برای هر طبقه جدید از داروها انجام شود. جستجو برای نشانگرهای زیستی ژنتیکی مؤثر بر فارماکودینامیک می تواند به روش هدفمند انجام شود، یعنی با جستجوی پلی مورفیزم در ژن هایی که انتظار می رود با پاسخ دارو مرتبط باشد؛ مانند هدف دارویی، ژن های موجود در مسیر هدف دارویی و یا با جستجوی کل ژنوم مستقل از فرضیه. هر دو روش دارای جوانب مثبت و منفی هستند. که باید به صورت موردی ارزیابی شوند. این روش ها با پیشرفت های اخیر در فناوری های توالی یابی ژنوم با توان بالا تسهیل می شوند و ممکن است پیش بینی پاسخ دهندگان یا افراد غیر مکلف را برای درمان فراهم کند.

در زیر در مورد عوامل ژنتیکی مؤثر در انتخاب دارو و دوز دارو بحث شده است.

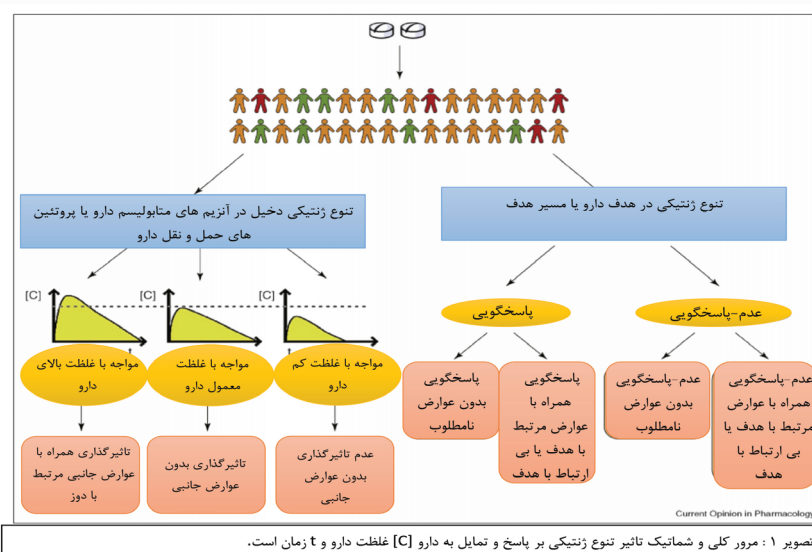
فارماکوژنتیک و انتخاب دوز

تخمین زده می شود که تقریباً ۱۷۰ ژن وجود داشته باشد که محصولات آن ها در بدن روی دارو تأثیر می گذارد و بیش از نیمی از آنها ژن های پلی مورفیک هستند. بسیاری از آنزیم های دخیل در متابولیسم داروها

درمانی داریم. به طور خاص در مورد کاربردهای فعلی ژنوتیپ در انتخاب دارو و دوز بحث می کنیم. ژنتیک می تواند جنبه های مختلف درمانی را تحت تأثیر قرار دهد. از جمله ی این تأثیرات می توان به نوع داروی مصرفی، قرار گرفتن در معرض عواقب ناشی از مصرف و همچنین اثر بخشی دارو اشاره کرد (تصویر یک).

درک ما از عوامل ژنتیکی که بر نتیجه استفاده از داروها اثر می گذارد بسیار فراتر از درک ما از عوامل مؤثر در پاسخ است. دلایل مختلفی برای این اختلاف وجود دارد. کلونینگ اکثر آنزیم های دخیل در متابولیسم داروها و پروتئین های انتقال دهنده ی داروها در طی ۲۰ سال گذشته همراه با اطلاعات پلی مورفیزم ژنتیکی تولید شده توسط توالی یابی ژنوم انسانی، یک ویژگی جامع و متنوع از تغییر در متابولیسم و حمل و نقل دارو را فراهم کرده است. بنابراین، درک عواملی که در مهار داروها تأثیر می گذارند و منجر به قرار گرفتن در معرض اختلاف بین افراد با دوز یکسان می شوند را می توان ثمره کم PGt دانست. علاوه بر این دانش پلی مورفیزم در مورد آنزیم های دخیل در متابولیسم داروها، پروتئین های حمل کننده ی دارو، مدت زمان تأثیر داروی و ... احتمالاً حوزه ای است که در پیشرفت فهم بالینی PGt نقش بسزایی داشته است.

در مقابل، عوامل مرتبط با کارایی دارو معمولاً مرتبط با طبقه دارو و مسیر خاص هستند.



دارویی مصوب، آنزیم های دخیل در متابولیسم دارو هستند (جدول ۲).
با این حال، با وجود فراوانی انواع و اقسام اطلاعات مربوط به این آنزیم ها با پارامترهای PK، غیرمعمول است که ژنوتیپ یک عامل تعیین کننده در تعیین دوز دارو باشد. در غیاب کارآزمایی بالینی آینده نگر که نشان دهنده

و پروتئین های حامل دارو به طور مداوم ارتباط بین گوناگونی های ژنتیکی و PK بالینی حداقل یک دارو را منعکس می کنند (جدول ۱). با توجه به FDA، اطلاعات PGx در برچسب تقریباً ۱۰ درصد از داروهای تأیید شده درج شده است، در واقع، ۷ از ۲۰ نشانگر بیولوژیک منحصر به فرد ژنومی در زمینه برچسب های

جدول یک

آنزیم های دخیل در متابولیسم دارو و پروتئین های حمل و نقل دارو با ارتباطات تکراری بین ورته های ژنتیکی و PK بالینی حداقل یک دارو	
نام پروتئین (نام ژن)	ماده ای که پاسخ به دارو را تغییر می دهد.
Alcohol dehydrogenase 2 (ADH2)	Ethanol
Alcohol dehydrogenase 4 (ADH4)	Ethanol
Aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2)	Ethanol
Cytochrome P450 2A6 (CYP2A6)	Nicotine
Cytochrome P450 2B6 (CYP2B6)	Efavirenz, nelfinavir
Cytochrome P450 2C19 (CYP2C19)	Omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole, trimipramine, amitriptyline, imipramine, clomipramine, voriconazole
Cytochrome P450 2C9 (CYP2C9)	Phenytoin, warfarin, tolbutamide, glipizide, celecoxib, fluvastatin
Cytochrome P450 2D6 (CYP2D6)	Imipramine, perphenazine, trimipramine, desipramine, nortriptyline, clomipramine, atomoxetine, fluoxetine
Cytochrome P450 3A5 (CYP3A5)	Tacrolimus, cethromycin, saquinavir
Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPYD)	5-Fluorouracil, capecitabine
Flavin monooxygenase 3 (FMO3)	Sulindac
N-Acetyltransferase 2 (NAT2)	Isoniazid, hydralazine, procainamide, dapsone, sulfamethazine, rifampin
Organic anion transport protein 1B1 ^a (SLC01B1)	Pravastatin, rosuvastatin, atrasentan
Pseudocholinesterase (BCHE)	Suxamethonium
Thiopurine methyltransferase (TPMT)	6-Mercaptopurine, 6-thioguanine, azathioprine
Uridine glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1)	Irinotecan, nilotinib
^a همچنین به عنوان OATP-C یا OATP 2 شناخته می شود.	

جدول دو

بیومارکرهای ژنومی معتبر مربوط به متابولیسم دارو و حمل و نقل و آزمایش های تایید شده FDA برای ژنوتیپ		
آزمایش مورد تایید FDA	داروهای مرتبط با بیومارکر	بیومارکر معتبر ژنومی
Roche AmpliChip CYP450	Voriconazole	CYP2C19
Verigene Warfarin Metabolism Nucleic Acid Test (Nanosphere) ^a , INFINITY Warfarin Assay (AutoGenomics) ^a	Celecoxib, warfarin	CYP2C9
Roche AmpliChip CYP450	Atomoxetine, fluoxetine	CYP2D6
	Capecitabine	DPD
	Rifampin, isoniazid, pyrazinamide	NAT
	Azathioprine	TPMT
Invader UGT1A1 Molecular Assay (Third Wave Technologies, Inc.)	Irinotecan, nilotinib	UGT1A1

این جدول از، جدول بیومارکرهای معتبر ژنومی در زمینه برچسب های دارویی تایید شده اقتباس شده است.
^a این آزمایش ها شامل چند شکل گیری CYP2C9 و VKORC1 است.



استفاده درمانی گسترده باشد، در نتیجه میزان گوناگونی ژنتیکی تأثیر چندانی در پاسخ به دارو نخواهد داشت و ژنوتایپینگ از نظر بالینی معنی دار نخواهد بود.

ب) منحنی دوز-پاسخ برای دارو: اینکه چه میزان تغییر، پاسخ به درمان را تحت تأثیر قرار خواهد داد. به عنوان مثال، اگر منحنی پاسخ دوز برای دارو شیب دار باشد، حتی مقادیر اندک تغییر ممکن است پاسخ به درمان را تحت تأثیر قرار دهد.

ج) ارزش پیش بینی کننده تست ژنوتایپینگ: یعنی آزمایش چقدر خوب پیش بینی می کند که آیا تست بیمار مثبت است و چقدر فنوتیپ را نشان می دهد؟

سودمندی بالینی و اقتصادی ژنوتایپینگ برای انتخاب دوز است، بیومارکرهای ژنومیک مؤثر بر داروی مصرفی به عنوان "تست توصیه شده" یا "صرفاً برای اطلاع" طبقه بندی می شوند (بحث بیشتر در مورد برجسب اطلاعات PGx داروها در جدول ۳). با این وجود آزمایش هایی برای این بیومارکرها (به عنوان مثال تیوپورین S-متیل ترانسفراز) در دسترس است و در بعضی موارد بطور معمول در کلینیک مورد استفاده قرار می گیرد. این که آیا تست ژنوتایپینگ برای عوامل ژنتیکی مؤثر بر وضع دارو به عنوان یک آزمایش بالینی معمول استفاده شود، به چندین عامل بستگی دارد، از جمله:

الف) شاخص درمانی دارو: به عنوان مثال اگر دارو دارای

داروهایی که آزمایش ژنومیک نیاز دارند شامل: Maraviroc که برای CCR5-tropic HIV1 استفاده می شود. Cetuximab برای درمان سرطان روده بزرگ در جایی استفاده می شود که نتیجه آزمایش ایمونوهیستوشیمیایی بیان EGFR مثبت باشد. Trastuzumab فقط برای بیمارانی که بیان بیش از حد Her2/neu داشته باشند استفاده می شود. Dasatinib برای درمان بزرگسالان مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد که تست کروموزوم فیلادلفیا آنها مثبت باشد استفاده میشود.

زبان PGt در برجسب داروها اغلب برای مقاصد اطلاع رسانی (به عنوان مثال ژنوتیپ CYP2C19 برای درمان ووریکونازول و ژنوتیپ CYP2D6 برای اتموکسیستین یا فلوکستین درمانی) یا در مواردی "تست توصیه شده" (به عنوان مثال ژنوتیپ CYP2C9 و VKORC1 برای وارفارین درمانی، و ژنوتیپ UGT1A1 برای درمان با irinnotan) است. در حوزه دانش ما تنها نمونه ای که در آن ژنوتیپ مورد نیاز است برای کاربامازپین که آن هم فقط در جمعیت های در معرض خطر است. قبل از شروع درمان با کاربامازپین، در بیمارانی که امکان ناقل برودن برای آلل HLA-B*1502 را دارند تست لازم است.

اطلاعات PGx و PGt در برجسب داروها در قسمت اطلاعات خاص است. به عنوان مثال، در زمینه وارفارین، اطلاعات فارماژنومیک CYP2C9 به عنوان "تست توصیه شده" طبقه بندی می شوند، اما در زمینه Celecoxib، اطلاعات فارماژنومیک CYP2C9 فقط به عنوان "اطلاعات" توصیف می شوند.

اطلاعات PGt در بخش های مختلف برجسب داروها ظاهری می شود. چند نمونه در زیر آورده شده است.

بخش های "اخطار" از برجسب داروهای Camptosar، Azathioprine و Tegretol اطلاعات مربوط به PGt را به ترتیب در TPMT، UGT1A1، و HLA-B*1502 ارائه می دهند. آزمایش PGt برای آزاتیوپرین و کامپتوزار توصیه می شود، اما برای Tegretol در جمعیت در معرض خطر لازم است. بخش "موارد منع مصرف" از برجسب های Thioridazine و Xeloda حاوی اطلاعات PGt در مورد CYP2D6 و دی هیدروپیریمیدین دهیدروژناز (DPD) است. Thioridazine در متابولیسم های ضعیف CYP2D6 منع مصرف دارد و Xeloda در افراد مبتلا به کمبود DPD منع مصرف دارد اما در مورد چگونگی انجام آزمایش های بالینی اطلاعات بیشتری در دست نیست.

با دستیابی به اطلاعات بیشتر، لزوم آزمایش های مرتبط با PGt برای برخی داروهای خاص قابل درک تر خواهد بود. با این حال در حال حاضر هیچ روش استاندارد برای انتقال این اطلاعات در برجسب داروها وجود ندارد تا از آن در کاربردهای بالینی بهره حداکثر برده شود.

د) شیوه بالینی فعلی: در صورتی که پزشکان با نظارت بر در معرض بیماری قرار گرفتن و تاثیر آن با روش های دیگر راحت باشند به صورت تدریجی جذب این تست خواهند شد.

در زیر درمورد چند نمونه از بیومارکرهایی که بر وضعیت دارو تاثیر می گذارند بحث شده است.

سیتوکروم P450 2C9

وارفارين یک ضد انعقاد کومارين است که معمولاً برای پیشگیری و درمان انفارکتوس میوکارد، ترومبوآمبولی و سکنه مغزی تجویز می شود که در درجه اول توسط CYP2C9 متابولیزه می شود. دوز وارفارين به طور معمول به روش آزمون و خطا انتخاب می شود. دوز اولیه وارفارين، از 2 تا 10 میلی گرم بر اساس نشانه بالینی و سایر عوامل بیرونی انتخاب می شود و دوز نگهداري از طریق تنظیم دوز در هنگام نظارت بر نسبت نرمال بین المللي (INR) حاصل می شود تا اینکه به يك محدوده هدف رسیده و تثبیت شود. تنوع گسترده ی بین فردی در پاسخ به دوز در درمان با وارفارين مشاهده می شود و دوزهای نگهداری هفتگی از 4 تا 90 میلی گرم است. شاخص درمانی محدود وارفارين همراه با گوناگونی گسترده بین فردی در پاسخ به دوز، باعث افزایش خطر خونریزی به دلیل عمل ضد انعقاد بیش از حد به ویژه در اوایل درمان می شود. پلی مورفیسم هدف وارفارين (vitamin K epoxide reductase) و همچنین CYP2C9 با نیاز به دوز وارفارين پایین همراه است. FDA اخیراً برچسب وارفارين را به روز کرده است تا این اطلاعات PGt را در بر بگیرد، اما آزمایش ژنتیکی برای بیمارانی که قبلاً تحت درمان با وارفارين بوده اند، لازم نیست. در حال حاضر چندین مطالعه بزرگ در مورد نتایج اقتصادی و بهداشتی وارفارين در حال انجام است و نقش تعیین کننده ای در تعیین میزان دخیل سازی ژنوتایپینگ در عمل بالینی برای وارفارين درمانی ایفا می کند. انتظار می رود هر دو تجزیه و تحلیل سود و زیان، تصمیمات نهایی را برای جذب بالینی آگاه سازند.

تیوپورین S-متیل ترانسفراز (TPMT)

داروهای تیوپورین مانند مرکاپتوپورین، آزاتیوپورین و تیوگوانین از نظر متابولیک توسط TPMT غیرفعال می شوند. پلی مورفیسم در ژن TPMT بر فعالیت آنزیم تأثیر می گذارد. تقریباً 10 درصد از جمعیت یک آلل غیر

عملکردی دارند که منجر به کاهش فعالیت TPMT می شود و تقریباً 0/3 درصد دو آلل غیرکاربردی دارند که باعث عدم فعالیت TPMT می شود. در بیماران مبتلا به کمبود TPMT که با داروهای تیوپورین تحت درمان قرار می گیرند، خطر سرکوب شدید یا حتی کشنده مشاهده می شود. ژنوتایپینگ برای آلل های TPMT نوع متداول می تواند بیماران در معرض خطر سمیت و راهنمای درمانی را مشخص کند. این اطلاعات ژنوتیپی به عنوان بخشی از درمان داروی تیوپورین توصیه می شود، اما استفاده از این اطلاعات ژنتیکی به صورت روال عادی درآمده است.

اوریدین گلوکوروئوسیلیل ترانسفراز UGT1A1 - 1A1
Irinotecan یک مشتق کامپوتچسین است که فعالیت ضد توموری را از طریق مهار توپوایزومراز نشان می دهد. ایرینوتکان به واسطه عمل آنزیم های کربوکسیلستراز در کبد به شکل فعال خود SN-38 تبدیل می شود و متعاقباً SN-38 برای از بین بردن صفرا و ادرار توسط UGT1A1 کانژوگه می شود. سمیت محدود کننده دوز irinotecan، از جمله اسهال شدید و نوتروپنی، به افزایش سطح متابولیت فعال SN-38 نسبت داده می شود. کاهش بیان UGT1A1، به دلیل پلی مورفیسم ژن، با گلوکوروئیداسیون SN-38 کمتر و افزایش بروز سمیت همراه است. تقریباً 10 درصد از جمعیت آمریکای شمالی برای آلل UGT1A1*28 که منجر به کاهش بیان می شود، هموزیگوت هستند. بیمارانی که برای آلل UGT1A1*28 هموزیگوت هستند، فعالیت UGT1A1 کمتری دارند که منجر به سطح بالاتر SN-38 می شود و در نتیجه در معرض خطر بیشتری برای نوتروپنی قرار دارند. برچسب داروی فعلی حاکی از کاهش دوز اولیه irinotecan برای این بیماران است. نتایج برای بیمارانی که از نظر آلل UGT1A1*28 هتروزیگوت هستند درهم است. اما به طور کلی، تصور می شود که این افراد دوزهای عادی irinotecan را تحمل می کنند. آزمایش تشخیصی ژنوتیپ UGT1A1*28 در سال 2005 توسط FDA تأیید شد، اما آزمایش ژنتیکی قبل از درمان با irinotecan لازم نیست.

نمونه های دیگر از ارتباط های PGt با بیومارگرهای موثر در وضع دارو در جدول 2 آورده شده است و آزمایش های FDA تأیید شده در دسترس است. ژنوتایپینگ توسعه یافته آزمایشگاهی برای همه این بیومارکرها موجود است.



های gefitinib و erlotinib برای معالجه بیماران مبتلا به سرطان ریه سلول غیر کوچک متاستاتیک استفاده می شود (NSCLC). تجزیه و تحلیل های زیر گروه از آزمایش های بالینی اولیه gefitinib نشان داد که پاسخ به مهار کننده EGFR با جنسیت، وضعیت سیگار کشیدن و نژاد آسیایی مرتبط است. ارزیابی EGFR نشان داد که فعال کردن جهش در ژن EGFR با پاسخ NSCLC به درمان erlotinib یا gefitinib همراه بوده است. علاوه بر جهش های فعال کننده، تعداد کپی EGFR (صرف نظر از جهش ها) نیز با افزایش پاسخ به درمان همراه است. جهش فعال در KRAS (یک اثر گذار پایین دست در مسیر EGFR) با مقاومت اولیه در برابر gefitinib و erlotinib همراه بوده است، اما در بیماران با مقاومت اکتسابی مشاهده نمی شود.

همچنین جهش فعال در KRAS به مقاومت در برابر آنتی بادی های panitumumab، EGFR و cetuximab مربوط است. در سال ۲۰۰۷، panitumumab در اتحادیه اروپا تأیید مشروط برای استفاده به عنوان مونوتراپی در افراد مبتلا به KRAS از نوع وحشی و کارسینوم کولورکتال متاستاتیک نسوز را دریافت کرد. KRAS: TheraScreen کیت جهش از DxS در اتحادیه اروپا به عنوان یک تشخیص همراه برای تعیین وضعیت جهش KRAS تأیید شده است، اما سایر آزمایش ها پیشرفته نیز موجود است. در حال حاضر هیچ تشخیصی همراهی برای استفاده Vectibix در ایالات متحده وجود ندارد. به طور کلی، مطالعات مورد بحث در بالا نشان می دهد که طبقه بندی بیماران بر اساس بیومارکرهای ژنتیکی مرتبط با هدف می تواند برای بهبود سرعت پاسخ استفاده شود، اما هنوز مشخص نشده است که آیا بر نتایج بقا تأثیر می گذارد یا خیر.

پیشرفت قابل توجهی در شناسایی تغییرات ژنتیکی سوماتیک که در تومورها اتفاق می افتد، رخ داده است و بر سرعت پاسخ یا پیش آگهی بیماری تأثیر می گذارد. مشکلات ذاتی در تعیین توالی از بافت بیوپسی انسان مربوط به موارد دسترسی به بافت، ناهمگونی تومور، ناهمگونی ژنتیکی و زمان جمع آوری نمونه است. جهش های سوماتیک در تومورها بیشتر با استفاده از روش های سنتی توالی مشخص شده اند، که اگرچه مفید است اما حساسیت زیادی به تشخیص توالی های جهش یافته در میان مقدار زیادی از DNA طبیعی را ندارد و از نظر

مثال های ذکر شده در بالا با موقعیت هایی سرو کار دارند که از قبل تأثیر بیومارکرهای ژنتیکی شناخته شده است.

اطلاعات مربوط به نقش ژن های مرتبط با KP برای هر ماده شیمیایی جدید باید تولید شود. بدون اطلاع قبلی در مورد متابولیسم داخل بدن در انسان، ممکن است یک رویکرد کلی و بدون فرضیه برای تعیین اینکه آیا ارتباطی بین مارکرهای ژنتیکی در وضع ژن های دارویی و بیان وجود دارد، سودمند باشد. چنین مطالعاتی با افزایش دسترسی به پانل های ژنوتایپینگ شامل همه پلی مورفیسم های شناخته شده و کاربردی در آنزیم های دخیل در متابولیسم داروها و پروتئین های انتقال دارو تسهیل می شود.

ژنتیک و انتخاب دارو

در مقایسه با وضعیت دارو که در آن ژن ها و پلی مورفیسم های دخیل در گوناگونی بین فردی به خوبی مشخص شده اند، شناسایی ژن ها و پلی مورفیسمی که بر اثربخشی دارو و عوارض جانبی تأثیر می گذارد کار سخت تری است. تغییر در هدف دارویی یا در ژن های مرتبط می تواند بر پاسخ فارماکودینامیک تأثیر بگذارد. مطالعات ژن نامزد برای شناسایی ارتباط ژنتیکی با پاسخ معمولاً ژن هدف دارویی را شامل می شود در حالی که اگر اطلاعات کمی در مورد هدف دارویی در دسترس باشد می توان از مطالعه whole-genome استفاده کرد تا به واسطه آن اطلاعات ژنوم استنتاج شود.

تا به امروز حوزه اصلی که PGx و حتی به طور خاص PGt در انتخاب دارو نقش داشته است سرطان است. این امر را می توان به بسیاری از ویژگی های داروهای سرطان مانند، میزان کارایی پایین، روش های هدفمند مولکولی و هزینه های بالای درمان نسبت داد. چندین نشانگر بیولوژیکی PGx، مانند بیان بیش از حد Her2/neu و گیرنده استروژن (ER) و نشانه های بیان ژن که پیش بینی کننده عود سرطان برای راهنمایی هستند، وجود دارد. همچنین ارتباط PGt معمولاً بین جهش تومور سوماتیک و پاسخ به درمان سرطان وجود دارد. طبقه بندی بیماران بر اساس ژنتیک تومور نشان می دهد که این کار برای چندین روش درمانی مبتنی بر هدف، میزان پاسخ را افزایش می دهد. مهار کننده های گیرنده فاکتور رشد اپیدرمال (EGFR) از جمله مهار کننده

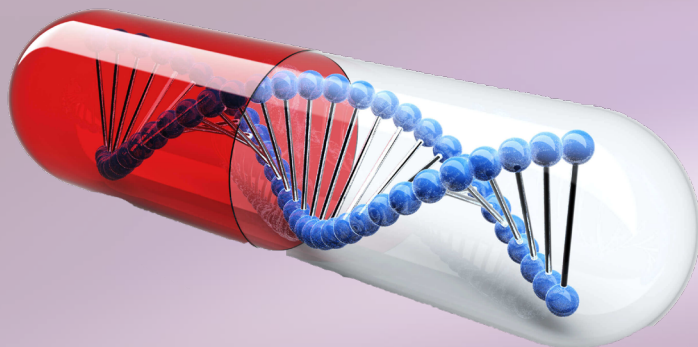
که ژنوتیپ CYP2D6 ممکن است برای هدایت انتخاب درمانی استفاده شود.

tamoxifen تعدیل کننده ER انتخابی به عنوان محصولی با متابولیت فعال، 4-hydroxy-Ndesmethyl-tamoxifen در نظر گرفته می شود که با فعالیت CYP2D6 ایجاد می شود و غلظت پلاسما آن تحت تأثیر ژنوتیپ CYP2D6 است. مطالعات نشان داده است که زنان دارای ژنوتیپ CYP2D6 از نوع وحشی نسبت به خانم هایی که CYP2D6 با فعالیت کمتری دارند، میزان عود کمتری در درمان با tamoxifen دارند. اگرچه امروزه در نظر گرفته می شود که داده های کافی برای تضمین ژنوتایپینگ CYP2D6 وجود ندارد، قابل درک است که در آینده نزدیک از ژنوتیپ برای تصمیم گیری بین درمان با مهار کننده های tamoxifen و aromatase استفاده می شود.

مثال های بالا به معنای این نیست که ژنوتایپینگ فقط در بررسی روش های درمانی سرطان مهم است. علاوه بر غلبه مثال ها حوزه انکولوژی، نمونه هایی از سایر حوزه درمانی

آگاهی ما از تأثیر آن ها بر پاسخ به درمان و پیش آگهی بیماری وجود دارد، تقاضای بالقوه ای برای هزینه های پایین تر، توان بیشتر و روش ها با حساسیت بالاتر تعیین توالی وجود دارد.

اکنون تعداد زیادی از فناوری های مشابه توالی یابی DNA در دسترس هستند که می توان از آن ها برای اسکن چندین ژن برای جهش همزمان، با کاهش چشمگیر هزینه ها و افزایش حساسیت ها برای شناسایی حتی جهش های تک در نمونه های ناهمگن استفاده کرد. در حالی که در مثال های فوق در مورد جهش های سوماتیک که بر درمان تأثیر می گذارند بحث شد، پلی مورفیسم های germline نیز می توانند بر نتایج مثال در سرطان درمانی تأثیر بگذارند. آنزیم پلی مورفیک CYP2D6 برای متابولیسم داروها نقش مهمی در تأثیر بر چندین بستر دارویی (به عنوان مثال atomoxetine و fluoxetine) دارد؛ اما مطالعات اخیر در مورد tamoxifen نیز نشان می دهد.





نتیجه گیری

از آنجا که فناوری توالی یابی هرروزه ارزان تر و در دسترس تر می شود (همزمان با تعدیل کننده ها که به جستجوی اطلاعات ژنتیکی بیشتری می پردازند، بیماران نیز توجه بیشتری به درمان های خود می کنند و همچنین به دنبال مدیریت هزینه های درمان هستند) انتظار می رود با استفاده از PGt برای پیش بینی پاسخ، مدیریت درمانی افزایش یابد. نکته قابل توجه این است که PGt تنها یک عامل کمک کننده برای یک استراتژی پزشکی واقعاً شخصی سازی شده است. باید بتوانیم از درس هایی که آموخته ایم برای طراحی مطالعات بهتر، برای شناسایی ارتباطات PGt استفاده کنیم. همانطور که به سمت ادغام بالینی بیشتر اطلاعات PGt حرکت می کنیم، برخی از ایده های کلیدی که باید در نظر داشته باشیم عبارتند از: اولاً، نیاز به انعکاس ارتباط های مشاهده شده؛ ثانیاً، تجزیه و تحلیل دقیق عوامل مخدوش کننده مانند نامگذاری های فنوتیپ غیر اختصاصی و طبقه بندی جمعیت و سوم، ترکیبی از اطلاعات SNP با اطلاعات در مورد CNV برای بهبود حساسیت می باشد. ژنوتایپینگ برای شناسایی پاسخ دهندگان یا افراد مقاوم احتمالی به درمان، یا پیش بینی میزان بروز بیماری در بیماران مختلف، تنها زمانی مفید خواهد بود که آزمایش بسیار پیش بینی کننده چنین پاسخ هایی باشد، بنابراین می تواند با اطمینان توسط پزشکان در تصمیم گیری مورد استفاده قرار گیرد.

منبع:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1471489208001215>



به عنوان مثال، یک پلی مورفیسیم رایج و منجر به تغییر آرژنین به گلیسین در ژن گیرنده B1-آدرنرژیک با پاسخ به «b-blocker» bucindolol همراه است. در یک کارآزمایی بالینی محوری، bucindolol نقطه پایانی کارآیی اولیه آن در جمعیت عمومی را برآورده نکرد. ژنوتیپ ژن گیرنده B1-آدرنرژیک در بیماران از کارآزمایی بالینی کنترل شده با دارونما نشان داد که افرادی که برای آلل آرژنین هموزیگوت بودند در مقایسه با افراد حامل آلل گلیسین، که شبیه به دارونما، پاسخ قابل توجهی نشان دادند. بر اساس این اطلاعات PGt، این امکان وجود دارد که bucindolol براساس یک کارآزمایی طبقه بندی شده در یک زیر مجموعه شناسایی شده از بیماران، تصویب نظارتی را بدست آورد.

حساسیت ناشی از Abacavir، نمونه ای از بیومارکرهای ژنتیکی را برای پیش بینی عارضه جانبی فراهم می کند. Abacavir یک مهارکننده معکوس ترانس کریپتاز نوکلئوزید است که در معالجه بیماران مبتلا به HIV استفاده می شود. یک واکنش حساس به دارو در 5-8 درصد از بیماران در هفته های اولیه درمان مشاهده می شود. مطالعات متعددی ارتباط قوی بین آلل "مجموعه سازگاری عمده HLA-B *5701 و حساسیت به Abacavir نشان داده است. علاوه بر این، ابزار بالینی غربالگری آینده نگر HLA-B *5701 برای کاهش بروز واکنش های حساسیت به Abacavir در یک کارآزمایی بالینی اثبات شده است و یک مدل مقرون به صرفه بودن مزیت آزمایش PGt را قبل از درمان نشان می دهد. بر اساس این داده ها، غربالگری برای HLA-B *5701 قبل از شروع درمان با abacavir توصیه می شود. مطالعات ژنتیکی کاندیداها و مطالعات مرتبط با ژنوم کل ممکن است برای تشخیص ارتباط بین پلی مورفیسیم ژنتیکی و پاسخ به داروها استفاده شود. در حالی که مطالعات ژن هدف نیاز به دانش قبلی از مسیرهای درگیر دارد، تجزیه و تحلیل ژنوم کل، جستجوی بدون فرضیه را ممکن می کند. در هر دو مورد، تکثیر انعکاس وابستگی ها بسیار مهم است.