

## فارماژنومیک: داروی مناسب شخص مناسب

### چکیده

فارماکوژنومیک شاخه ای از فارماکولوژی است که با ارتباط ژن و پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی با اثربخشی یا سمیت دارو، تأثیر تنوع ژنتیکی در پاسخ به داروها را در بیماران نشان می دهد. این مقصود با ایجاد وسایل منطقی برای بهینه سازی دارو درمانی با توجه به ژنوتیپ بیمار، برای اطمینان از حداکثر کارایی با حداقل عوارض جانبی می باشد. چنین رویکردهایی نوید ظهور "داروی شخصی" را می دهد که در آن داروها و ترکیبات دارویی برای آرایش ژنتیکی منحصر به فرد هر شخص بهینه می شوند. این کل کاربرد ژنومی فارماکوژنتیک است که تعامل ژن واحد با داروها را بررسی می کند.

### مقدمه

فارماکوژنومیک مطالعه چگونگی تأثیر وراثت ژنتیکی یک فرد بر واکنش بدن به داروها است. این اصطلاح از اصطلاحات فارماکولوژی و ژنومیک گرفته شده است و بنابراین تلاقی دارویی و ژنتیک است. با به کارگیری فارماکوژنومیک ممکن است روزی داروهایی متناسب با آرایش ژنتیکی افراد ساخته شود. محیط، رژیم، سن، شیوه زندگی و سلامتی، همگی می توانند در واکنش فرد به داروها تأثیر بگذارند اما به نظر می رسد درک کردن آرایش ژنتیکی فرد کلید ایجاد داروهای شخصی با کارایی و ایمنی بیشتر باشد. نحوه واکنش فرد به یک دارو (این شامل واکنش های مثبت و منفی نیز می شود) یک صفت پیچیده است که تحت تأثیر ژن های مختلف قرار دارد و بدون شناخت همه ژن های درگیر در پاسخ به داروها پیش بینی پاسخ به دارو دشوار می باشد. هنگامی که دانشمندان متوجه شدند ژن های انسان



### نجمه شجاعی<sup>۱</sup>

۱- کارشناسی علوم آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

پژوهشگر مرکز تحقیقات پزشکی شخصی آمیتیس ژن

آنفلوانزا هستند. فارماکوژنومیک ترکیبی از علوم دارویی سنتی مانند بیوشیمی با دانش تفسیر ژن ها، پروتئین ها و پلی مورفیسم های تک نوکلئوتیدی است.

### اهمیت دارویی

واکنش دارویی نامطلوب، کمی از وحشت ناشی از واکنش منفی شدید به یک داروی تجویز شده را نشان می دهد. اما با این وجود چنین واکنش های منفی می تواند رخ دهد. مطالعه ای در سال 1998 در مورد بیماران بستری شده در مجله انجمن پزشکی آمریکا منتشر شده بود، گزارش داد که در سال 1994، عوارض جانبی جانبی دارویی بیش از 2/2 میلیون مورد جدی و بیش از 100.000 مرگ و میر ایجاد کردند و عکس العمل های نامطلوب دارویی (ADR) را یکی از دلایل اصلی بستری شدن و مرگ در ایالات متحده است. به عنوان مثال، دوزهای روزانه مورد نیاز برای درمان بیماران برای وارفارین 20 برابر، برای داروی ضد فشار خون پروپرانولول 40 برابر و L-dopa برای بیماری پارکینسون 40 برابر است. سایر داروها در زیر مجموعه ای از بیماران با آسیب شناسی مشخص، از جمله داروهای ضد روانپزشکی هستند که در



ورپته ها یا تغییرات کمی را در محتوای نوکلئوتید خود نشان می دهد، چیزهای زیادی تغییر کردند. آزمایش ژنتیکی برای پیش بینی پاسخ به داروها اکنون امکان پذیر است. فارماکوژنومیک ترکیبی از علوم دارویی سنتی مانند بیوشیمی با دانش تفسیر ژن ها، پروتئین ها و پلی مورفیسم های تک نوکلئوتیدی است. شایع ترین تغییرات در ژنوم انسان، پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی (SNP) نامیده می شود. تخمین زده می شود تقریباً 11 میلیون SNP، به طور متوسط هر 1.300 جفت پایه، در جمعیت انسانی وجود داشته باشد.

### تاریخچه:

ژنومیک توسط Fred Sanger هنگامی که برای اولین بار توالی ژنوم کامل ویروس و میتوکندریون را توالی یابی کرد، ایجاد شد. گروه وی تکنیک های توالی یابی، نقشه برداری ژنوم، ذخیره داده ها و تجزیه و تحلیل بیوانفورماتیک را در دهه 1970-1970 ایجاد کرد. تصور می شود که اصطلاح واقعی "ژنومیک" توسط دکتر Tom Roderick، متخصص ژنتیک آزمایشگاه جکسون در جلسه ای که در میلند در مورد نقشه برداری از ژنوم انسان در سال 1986 برگزار شد، ابداع شده است.

در سال 1972، Walter Fiers و تیم او در آزمایشگاه زیست شناسی مولکولی دانشگاه گنت اولین کسی بودند که توالی یک ژن را تعیین کردند. در سال 1976، این تیم توالی کامل نوکلئوتید باکتریوفاژ MS2-RNA را تعیین کردند. اولین ژنوم مبتنی بر DNA که کلیت آن توالی یابی شده است باکتریوفاژ 368، ( $\Phi$ -X174 5) جفت باز) بود که توسط فردریک سنگر در سال 1977 توالی یابی شد.

اولین ارگانیزم زنده آزاد که تعیین توالی شده است هموفیلوس آنفلوانزا در سال 1995 بود و از آن زمان ژنوم ها با سرعت تعیین توالی می شوند. پیش نویس اولیه ژنوم که در اوایل سال 2001 توسط پروژه ژنوم انسان تکمیل شد باعث ایجاد فنون زیادی شد.

از سپتامبر 2007، توالی کامل از حدود 1879 ویروس، 577 گونه باکتریایی و تقریباً 23 موجودات یوکاریوتی شناخته شده است که از این تعداد حدود نیمی از آنها قارچ هستند. اکثر باکتری هایی که ژنوم آن ها کاملاً توالی شده است عوامل ایجاد کننده بیماری مانند هموفیلوس



یافتن یک روش درمانی موثر مصرف شود؛ (6) اثرات یک بیماری بر بدن (از طریق تشخیص زود هنگام).

#### فارماکوژنومیک امروز

خانواده سیتوکروم (P450 CYP) آنزیم های کبدی وظیفه تجزیه بیش از 30 دسته مختلف دارو را دارند. تغییرات DNA در ژن هایی که برای این آنزیم ها کدگذاری می کنند می توانند بر توانایی آن ها در متابولیزه کردن داروهای خاص تأثیر بگذارند. اشکال کمتر فعال یا غیرفعال آنزیم های CYP که قادر به تجزیه نیستند و به طور مؤثر داروها را از بین می برند می توانند باعث مصرف بیش از حد دارو در بیماران شوند. امروزه محققان آزمایش های بالینی از آزمایش های ژنتیکی برای بررسی تغییرات در ژن های سیتوکروم P450 برای غربالگری و نظارت بر بیماران استفاده می کنند. علاوه بر این، بسیاری از شرکت های داروسازی ترکیبات شیمیایی خود را غربال می کنند تا ببینند چقدر خوب توسط انواع مختلف آنزیم های CYP تجزیه می شوند.

آنزیم دیگری به نام تیوپورین متیل ترانسفراز (TPMT) با تجزیه تیوپورین ها در درمان شیمی درمانی یک لوسمی شایع در کودکی نقش مهمی ایفا می کند. درصد کمی از قفقازی ها دارای انواع ژنتیکی هستند که از تولید آن ها

30٪ از اسکیزوفرنیک بی اثر هستند، دارای کاربرد بالینی هستند و این نشان می دهد که چنین داروهایی فقط در بیماران مبتلا به اتیولوژی بیماری خاص مؤثر هستند. اگر پزشک از مشخصات ژنتیکی بیمار آگاهی داشته باشد ( پاسخ دارو را تعیین می کند) میتوان از بسیاری از مرگ ها جلوگیری کرد. در حال حاضر، هیچ راه ساده ای برای تعیین اینکه آیا افراد به خوبی، بد یا اصلاً به یک دارو پاسخ خواهند داد وجود ندارد. بنابراین شرکت های داروسازی محدود به تولید داروهای با استفاده از سیستم یک دوز مناسب با همه هستند. این سیستم امکان تولید داروهای را فراهم می کند که بیمار "متوسط" به آن ها پاسخ خواهد داد. اما همان طور که آمار فوق نشان می دهد، یک دوز برای همه مناسب نیست، آنچه لازم است روشی برای حل مشکل ADR قبل از وقوع است. هرچند راه حل در معرض دید است و به آن فارماکوژنومیک گفته می شود.

فارماکوژنومیک در نهایت می تواند با کاهش موارد زیر منجر به کاهش در هزینه های مراقبت های بهداشتی شود: (1) تعداد واکنش های دارویی جانبی؛ (2) تعداد آزمایش های دارویی ناموفق؛ (3) مدت زمان لازم برای تأیید دارو؛ (4) مدت زمانی که بیماران باید دارو را مصرف کنند؛ (5) تعداد داروهای که باید توسط بیمار برای

### غربالگری پیشرفته بیماری

دانستن توالی ژنتیکی فرد به شما امکان می دهد سبک زندگی و تغییرات محیطی کافی را در سنین پایین ایجاد کنید تا از بروز یک بیماری ژنتیکی جلوگیری کرده یا آن را کاهش دهید. به همین ترتیب، اطلاعات پیشرفته از حساسیت به بیماری خاص، امکان نظارت دقیق را فراهم می کند و می توان در مناسب ترین مرحله درمان ها را انجام داد تا حداکثر استفاده از درمان برده شود.

### واکسن های بهتر

واکسن های ساخته شده از مواد ژنتیکی (DNA یا RNA) فواید واکسن های موجود را بدون همه خطرات وعده می دهند. این واکسن ها سیستم ایمنی بدن را فعال می کنند اما قادر به ایجاد عفونت نخواهند بود. آن ها ارزان، پایدار و با امکان ذخیره سازی آسان هستند همچنین این واکسن ها شرایط انجام مهندسی ژنتیک را دارا هستند که باعث می شود بتوان چندین نوع بیماری را با هم همزمان حمل کنند.

### پیشرفت در روند کشف و تأیید داروها

شرکت های داروسازی با استفاده از هدف های ژنومی می توانند آسان تر روش های درمانی بالقوه را کشف کنند. روند تأیید دارو باید تسهیل شود زیرا کارآزمایی برای گروه های خاص جمعیت ژنتیکی مشخص شده و موفقیت های بیشتری را ارائه می دهد. هزینه و خطر آزمایش های بالینی با هدف قرار دادن تنها افرادی که قادر به پاسخگویی به یک دارو هستند کاهش می یابد.

کاهش در کل هزینه های مراقبت های بهداشتی کاهش در تعداد واکنش های دارویی نامطلوب، تعداد آزمایش های ناموفق دارو، مدت زمان لازم برای تأیید یک دارو، مدت زمان مصرف دارو، تعداد داروهای بیمارانی که باید برای یافتن درمان موثر استفاده کنند، اثرات بیماری بر روی بدن (از طریق تشخیص زودرس) و افزایش دامنه اهداف احتمالی دارویی باعث کاهش خالص هزینه مراقبت های بهداشتی می شود.

به شکل فعال این پروتئین جلوگیری می کند. در نتیجه، تیوپورین ها به میزان سمی در بیمار بالا می روند زیرا شکل غیرفعال TMPT قادر به تجزیه دارو نیست. امروزه پزشکان می توانند از یک آزمایش ژنتیکی برای غربالگری بیماران برای این کمبود استفاده کنند و فعالیت TMPT برای تعیین میزان دوز مناسب تیوپورین کنترل می شود. فارماکوژنومیک در آینده

تحولات جدید در این زمینه در سه مرحله اصلی بر طراحی دارو تأثیر می گذارد: (۱) تعامل دارو با محل اتصال در گیرنده آن، (۲) جذب و توزیع دارو و (۳) از بین بردن دارو از بدن.

### فواید فارماژنومیک

فارماکوژنومیک ترکیبی از علوم دارویی متداول مانند بیوشیمی با دانش تفسیر ژن ها، پروتئین ها و چند شکلی های تک نوکلئوتیدی است. موارد زیر مزایای آن است: داروهای قوی تر

شرکت های داروسازی قادر به ایجاد داروهایی بر اساس پروتئین ها، آنزیم ها و مولکول های RNA مرتبط با ژن ها و بیماری ها هستند. این امر کشف دارو را تسهیل می کند و به تولیدکنندگان دارو اجازه می دهد تا درمانی را هدف بگیرند که بیشتر هدف بیماری های خاص باشد. این دقت نه تنها اثرات درمانی را به حداکثر می رساند بلکه باعث کاهش آسیب به سلول های سالم اطراف می شود.

**۱- داروهای بهتر و ایمن تر بدون نیاز به آزمایش و خطا**  
پزشکان قادر خواهند بود به جای روش استاندارد آزمایش و خطا در تطبیق بیماران با داروهای مناسب، مشخصات ژنتیکی یک بیمار را تجزیه و تحلیل کرده و بهترین داروی درمانی موجود را از ابتدا تجویز کنند. این امر نه تنها حدس و گمان را برای یافتن داروی مناسب را از بین می برد، بلکه باعث تسریع در زمان بهبودی و افزایش ایمنی با از بین رفتن احتمال واکنش های جانبی می شود.

**۲- روشهای دقیق تر تعیین دوزهای مناسب دارویی**  
روش های فعلی تعیین دوزها بر اساس وزن و سن با دوزهای مبتنی بر ژنتیک فرد جایگزین می شوند و زمان لازم برای سوخت و ساز بدن را پردازش می کند. این مقدار ارزش درمانی را به حداکثر می رساند و احتمال تجویز بیش از حد را کاهش می دهد.

### گزینه های محدود دارویی

فقط یک یا دو داروی تأیید شده ممکن است برای درمان یک بیماری خاص در دسترس باشد. اگر بیماران دارای تنوع ژنی باشند که از استفاده آن ها از این داروها جلوگیری می کند ممکن است بدون هیچ گونه گزینه درمانی برای درمان باقی بمانند. بازدارنده های شرکت های دارویی برای تولید محصولات دارویی متعدد

اکثر شرکت های دارویی با رویکرد "یک دوز متناسب با همه" در تولید دارو موفق بوده اند. از آنجا که صدها میلیون دلار برای تهیه یک دارو و ورودش به بازار هزینه دارد؛ آیا این شرکت ها مایل به تولید داروهای جایگزین هستند که فقط به بخش کمی از جمعیت خدمت می کنند.

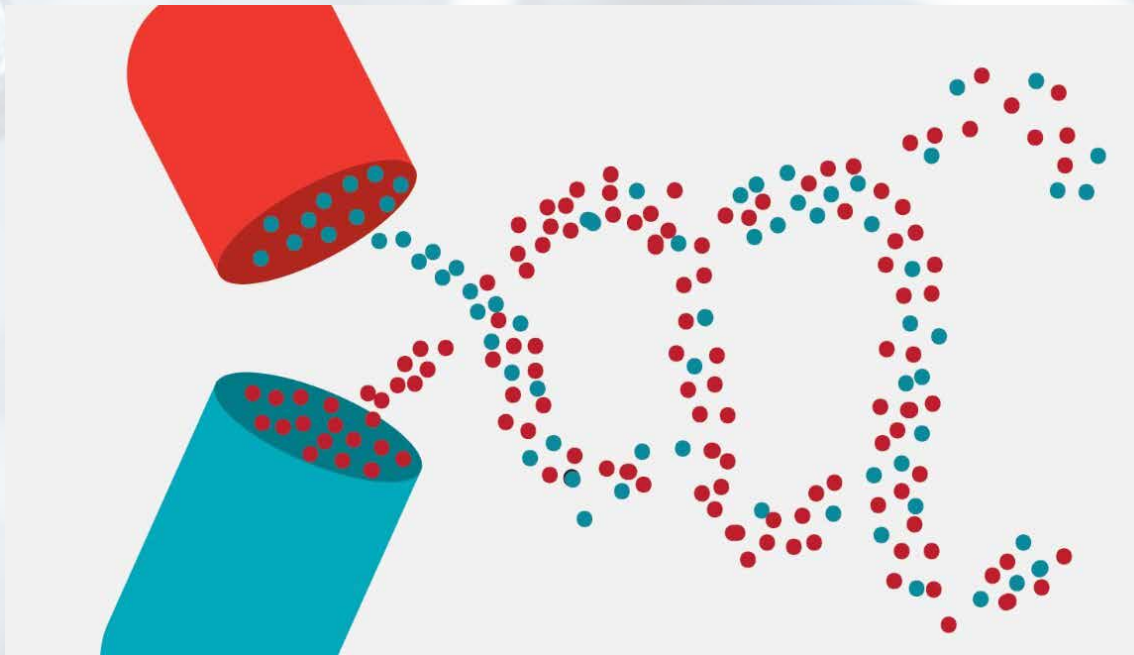
### تأثیر در حرفه داروسازی

در حال حاضر پزشکان یک دارو را بر اساس آزمایش و خطا تشخیص می دهند و داروسازی را در مورد عوارض جانبی و تداخل دارو با دارو تجویز می کنند. اما روزی فرا می رسد که شما به جای گزارش خون، گزارش ژن تهیه می کنید. بنابراین پس از تشخیص، داروساز پانل های

### موانع پیشرفت فارماکوژنومیک

فارماکوژنومیک یک زمینه تحقیقاتی در حال توسعه است که هنوز در مراحل ابتدایی است. قبل از تحقق بسیاری از مزایای فارماکوژنومیک باید از برخی از موانع بر طرف شوید که در زیر شرح داده شده است. پیچیدگی یافتن تغییرات ژنی که بر پاسخ دارو تأثیر می گذارد

چندشکلی های تک نوکلئوتیدی (SNP) تغییرات توالی DNA است که با تغییر یک نوکلئوتید (A ، T ، C یا G) در توالی ژنوم رخ می دهد. SNP ها هر 100 تا 300 باز در امتداد ژنوم انسانی رخ می دهند، و با توجه به اندازه 3 میلیارد نوکلئوتیدی ژنوم انسان باید میلیون ها SNP شناسایی و تجزیه و تحلیل شوند تا میزان درگیری آن ها (در صورت وجود) در پاسخ به دارو مشخص شود. پیچیدگی بیشتر فرآیند، دانش محدود ما در مورد ژن هایی است که با هر پاسخ دارو درگیر هستند. از آنجا که بسیاری از ژن ها احتمالاً بر روی واکنش ها تأثیر می گذارند، به دست آوردن تصویر کلی در مورد تأثیر تغییرات ژن بسیار وقت گیر و پیچیده است.



## منبع:

[/https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22461867](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22461867)

نتایج ژنتیکی را تفسیر می کند و به شما توصیه می کند که کدام دارو برای ژن خاص شما بهترین باشد تا بهبودی سریع داشته باشید.

## نتیجه گیری

فارماکوژنومیک در صنعت داروسازی ابزاری بالقوه است که در انتظار استفاده برای حداکثر سود است. این یک پیشرفت بنیادی در تاریخ پزشکی است. اهداف اصلی آن عبارتند از: درمان شخصی سازی شده، بهبود اثربخشی، کاهش عوارض جانبی داروها، ارتباط ژنوتیپ با ژنوتیپ بالینی، شناسایی اهداف جدید برای داروهای جدید و پروفایل دارویی بیماران برای پیش بینی حساسیت به بیماری و پاسخ به دارو. در گذشته بیشتر داروها برای کار در سطح جمعیت و نه برای بیماران خاص، طراحی شده بودند. با تغییر این روند، فارماکوژنومیک به تصحیح کانون درمان کمک می کند و تاثیر داروها را بیشتر و سمیت آن ها را کاهش می دهد. به جای اعتماد به تظاهرات ظاهری بیماری - علائم و نشانه هایی که پزشکان آن را فنوتیپ می نامند - فارماژنومیک ژنوتیپ را بررسی و درمان می کند. گنجاندن تدریجی مطالعات دارویی در کشف و توسعه دارو باعث کاهش قابل توجه هزینه های تولید دارو می شود، آزمایش بالینی ایمن را تضمین می کند و شکست ها را کاهش می دهد. بنابراین بسیاری از داروهای بالقوه که ممکن است به دلیل اثرات خارج از محیط در یک مطالعه از بین بروند، می توانند در صورت استفاده از مطالعه دارویی در آینده حفظ شوند.

