

مفاهیم اساسی در ژنتیک و فارماکوژنومیک برای داروسازان

ما در مرحله ای محوری در علم پزشکی و داروسازی هستیم که تغییرات به خصوص در کد ژنتیکی با ایجاد تفاوت در پاسخ به دارو، تمایل افراد به ایجاد برخی عوارض جانبی دارویی و تغییر در سرعت و میزان متابولیسم دارو مرتبط است. فارماکوژنومیک (PGx)، شاخه جدید مطالعه اثر متقابل بین ژنوم انسان و علم فارماکولوژی می باشد. مدت کوتاهی است که برنامه های درسی اکثر مکاتب علمی داروسازی شامل دوره های آموزشی در زمینه ژنتیک و PGx شده است. داروسازانی که در گذشته تحصیل کرده اند ممکن است به صورت محدود در جریان اصول ژنتیکی اساسی PGx باشند. هدف از این مطالعه ارائه مفاهیم اساسی در ژنتیک و تنوع ژنتیکی است تا زمینه ای برای درک پیوستگی های مهم ژنی - دارویی فراهم شود. در صورت امکان، نمونه های استفاده شده شامل داروهایی است که آزمایش ژنتیکی توسط برجسب گذاری سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) یا دستورالعمل های بالینی متخصص توصیه شده است. چندین منبع معتبر و آنلاین PGx نیز ارائه خواهد شد. به عنوان داروساز و دانشمند، زمان آن فرا رسیده است که از این پیشرفت های منتج شده در دارو درمانی استقبال کنیم و خود را برای تبدیل پیوستگی های ژنی - دارویی، به کاربرد بالینی آماده کنیم.

فارماکوژنومیکس از یافته های حاصل از پروژه ژنوم انسانی (HGP) متولد شد. HGP که در سال ۱۹۹۰ راه اندازی شد، یک تلاش بین المللی برای شناسایی و درک ساختار تمام ژن هایی



نیوشا دهرویه^۱

۱- کارشناسی ژنتیک، دانشگاه آزاد، تهران، ایران

پژوهشگر مرکز تحقیقات پزشکی شخصی آمیتیس ژن

در جریان است و تخمین زده می شود که انسان قادر به تولید تقریباً ۲۵۰۰۰۰ تا ۱ میلیون پروتئین مختلف باشد. مولکول های پروتئین عنوان آنزیم، ناقل، گیرنده ی دارویی، مکان های اتصال، اجزای ساختاری سلول و هورمون های پپتیدی، تقریباً در تمام واکنش بیوشیمیایی و دارویی نقش مرکزی را دارند.

پروتئین ها از این جهت که عملکردشان بسیار تحت تأثیر شکل ساختاری آنهاست مولکول های منحصر به فردی هستند. تغییر در ترکیب اسیدهای آمینه ی یک پروتئین، که از یک یا چند ژن ترجمه شده است، می تواند بر تا خوردگی مولکولی تأثیر بگذارد و بنابراین فعالیت بیولوژیکی مولکول پلی پپتیدی تولید شده را تحت تأثیر قرار دهد. به عنوان مثال، ژن CFTR ساختار پروتئینی به نام تنظیم کننده هدایت رسانش فیبروزیس سیستیک (CFTR) را "کدگذاری" می کند، که به عنوان کانالی برای یونهای کلرید در غشای سلول های برون تراوا، عمدتاً در اپیتلیوم مجاری ریه و لوزالمعده عمل می کند. فیبروز سیستیک در اثر تغییرات یا جهش در ژن CFTR ایجاد می شود، که منجر به تولید پروتئین های CFTR می شود،

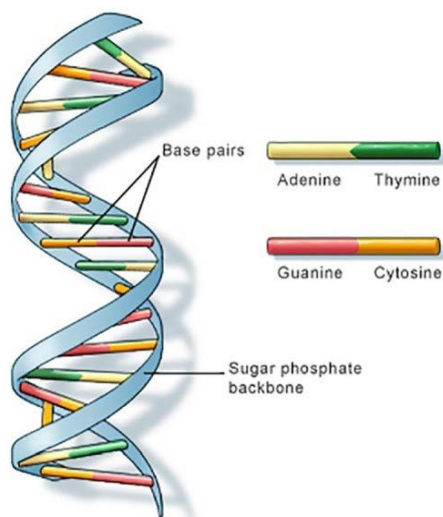


است که بشر داراست. بدون شک HGP به عنوان بزرگترین پیشرفت علمی در طول دوره زندگی ما تلقی خواهد شد و تأثیر بسزایی در علم پزشکی و داروسازی خواهد داشت. مأموریت اصلی پروژه کشف کد ژنتیکی انسان به وسیله تلفیق توانایی دانشمندان از دانشگاه ها و مراکز تحقیقاتی در ایالات متحده، انگلستان، فرانسه، آلمان، ژاپن و چین بود. تعیین توالی یا نقشه برداری ۲.۹۱ میلیارد جفت باز که طرح کلی ژنتیکی مولکول موسوم به دئوکسی ریبونوکلیک اسید (DNA) را بیان می کند سالها پیش از موعد مقرر در آوریل سال ۲۰۰۳ تکمیل شد. کل کد به عنوان ژنوم انسان شناخته می شود و تقریباً درهسته تمام سلولهای انسانی قرار دارد. تحقیق برای کشف چگونگی تغییر و بیان این کد بر سلامت انسان به تازگی آغاز شده است. HGP باعث ایجاد داروی کاملاً شخصی شده است که مارکرها یا الگوها را در توالی DNA یک فرد به علت و علاج بیماری مرتبط می کند. داروسازان، شاغلین ایده آل برای اجرای دارو درمانی با هدایت PGx و تبدیل مشارکت های ژن-دارو به کاربرد بالینی هستند. داروسازان ملزم به شخصی سازی گزینش و تعیین دوز داروها و توضیح اطلاعات خطر PGx برای بیماران و تامین کنندگان خواهند بود. هدف از این بررسی باز کردن دریچه ای برای آینده داروی درمانی با ارائه اصطلاحات اساسی و مفاهیم PGx و فراهم آوردن منابع آموزشی است که به شما کمک می کنند در مواجهه با این تغییرات پدید آمده در علم پزشکی و مدیریت دارو به روز بمانید.

DNA، کروموزوم ها و ژن ها

یک مفهوم اساسی که باید بخاطر بسپارید این است که ژنها، قطعاتی از DNA هستند که ترکیب اندازه و شکل هر پروتئین موجود زنده را تعیین می کنند. یک ژن ممکن است "دستور" یک یا صدها پروتئین مختلف را دارا باشد. کوششی برای شناسایی تمام پروتئین هایی که انسان تولید می کند که پروژه پروتئوم انسانی نام دارد نیز

شناخته می شوند، سازمان یافته است. مقدار کمی DNA که فقط از سمت مادر به ارث می رسد، در میتوکندری سلول ها وجود دارد و به عنوان DNA میتوکندریایی (mtDNA) شناخته می شود. اگر دو انتهای آن به عنوان یک رشته پیوسته کشیده شود، DNA موجود در ۱ هسته سلول که DNA هسته ای (nDNA) نام دارد، طول بیش از ۶ فوت (۱۸۲ سانتی متر) را در بر می گیرد و شامل تقریباً ۳ میلیارد جفت باز است که ژنوم انسان را تشکیل می دهد. قبل از شروع میتوز یا تقسیم سلولی، nDNA محکم در اطراف پروتئین های هیستون می پیچد و ساختاری به نام کروموزوم را ایجاد می کند. این تنها شروع تفسیر عملکرد پروتئین های هیستون است و آنها بسیار بیشتر از تولید قرقه های ساکن عمل می کنند. از طریق پیچش و باز کردن رشته DNA در پاسخ به سیگنالینگ داخل سلولی، هیستون ها قرار گرفتن ژن در معرض محیط سلولی را هماهنگ می کنند و در بیان ژن نقش دارند کروموزوم ها ساختارهایی ساکن نیستند بلکه آرایش های فعال بخشهای خاصی از رشته nDNA هستند که کل ژنوم را در بر می گیرند. اندازه



که از نظر ساختار متفاوت هستند و توانایی انتقال کلرید و سایر یونها را ندارند. این امر باعث تغییر ترکیب الکترولیت و ویسکوزیته ترشحات برون ریز می شود که منجر به عواقب بیماری فیروز سیستمیک می شود. متداول ترین تغییر ژن CFTR در اثر حذف ۱ اسید آمینه فنیل آلانین در پروتئین CFTR رخ می دهد. این تغییر منفرد در ساختار CFTR به آن اجازه می دهد تا قبل از قرار گرفتن در غشا سلول، توسط عوامل تنظیمی جداسازی شده و از بین برود. ژنوم یا مجموعه کامل دستورالعملهای ژنتیکی برای همه ارگانیسم های سلولی مانند گیاهان، حیوانات و انسانها در ساختار DNA بیان شده و به عنوان پایه مولکولی وراثت عمل می کند. مولکول DNA یک پلیمر دو رشته ای بزرگ از واحدهای پایه نوکلئوتید است که شبیه یک نردبان پیچ خورده است و اغلب از آن به عنوان مارپیچ دوتایی یاد می شود (شکل ۱). ریل های جانبی یا ستون اصلی نردبان از واحدهای تکرار شونده دئوکسی ریبوز ۵ کربن قندی متصل به یک گروه فسفات اسیدی تشکیل شده است. پله های نردبان از پیوند هیدروژنی ۲ عدد از ۴ نیتروژنوس مختلف تشکیل شده و به عنوان رابط بین ۲ رشته نوکلئوتیدی عمل می کنند. همانطور که کد باینری برای زبان رایانه است که در آن هر دستورالعمل به صورت یک سری ۰ و ۱ نوشته می شود، این توالی یا الگوی این ۴ باز نیتروژنی است که در نهایت مسیر ساخت هر پروتئین را مشخص می کند. ۴ پایه در الفبای DNA شامل پورین های دو حلقه ای آدنین (A) و گوانین (G) و پیریمیدین های تک حلقه ای سیتوزین (C) و تیمین (T) است. ۱ پورین و ۱ پیریمیدین به صورت کاملاً مشخص جفت بازهای متصل یا مکمل را تشکیل می دهند. آدنین همیشه با استفاده از ۲ پیوند هیدروژن با تیمین (AT) جفت می شود و گوانین همیشه با استفاده از ۳ پیوند هیدروژنی با سیتوزین (GC) جفت می شود. بنابراین، فقط لازم است که ترتیب بازها در ۱ رشته مولکول DNA تعیین شود تا توالی رشته مکمل استنباط شود. درون هسته تمام سلولهای انسانی بجز گلبولهای قرمز و پلاکت ها DNA در ساختارهایی که به عنوان کروموزوم

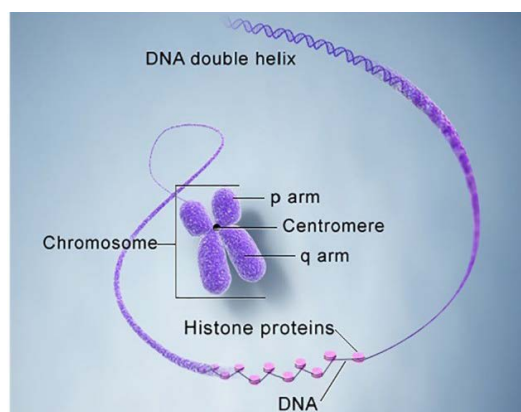
را تشکیل می دهند ، توالی های تکرار شونده از جفت بازها به نام تلومرها وجود دارد. مانند کلاهی یا نوک فلزی بند کفش ، تلومرها کروموزوم را از طریق تهیه قطعات یدکی برای روند مداوم ترمیم DNA که در هنگام تکثیر اتفاق می افتد ، از تجزیه محافظت می کنند. بین طول تلومرها و محدوده طول عمر سلول ها و در نتیجه سن نهایی موجود زنده ارتباطی وجود دارد.

ژن ها

ژن بخش خاصی از توالی جفت باز DNA است که روی کروموزوم واقع شده و به عنوان یک دستورالعمل یا کدی عمل می کند که رونویسی می شود و سپس به ساختار اسید آمینه پروتئین ترجمه می شود. از حدود ۲۰۰۰۰ ژن رمزگذار پروتئین در ژنوم انسانی ، هر کدام به طور متوسط ۳ پروتئین تولید می کنند. توالی DNA ژن به مناطقی تقسیم می شود که اگزون و اینترون نامیده می شوند. در حین رونویسی ، ریبونوکلیک اسید پیام رسان (mRNA) کد را کپی یا رونویسی می کند و آن را برای ترجمه به پروتئین به ریبوزوم می رساند. این ، اگزون ها یا بخش های رمزگذار پروتئین از توالی هستند که در نهایت تعیین می کنند پروتئین از کدام اسیدهای آمینه متشکل شود. بخش های اینترون عملکردهای تنظیمی را انجام می دهند و به هم مرتبط اند. اندازه یک ژن با تعداد جفت بازهای نیتروژنی موجود در آن بیان می شود و این تعداد می تواند از چند صد تا بیش از ۲ میلیون باشد.

کروموزوم های انسانی از ۵۰۰۰۰۰۰۰ تا ۳۰۰۰۰۰۰۰۰ جفت باز است و می تواند حاوی صدها تا هزاران ژن باشد. به عنوان مثال کروموزوم ۱ که بزرگترین کروموزوم است ، تقریباً شامل ۲۱۰۰ ژن رمزگذار پروتئین است ،

در حالی که کروموزوم Y حاوی کمترین تعداد یا ۶۰ ژن عملکردی است. کروموزومها به طور معمول مطابق تصویری که در شکل ۲ نشان داده شده ، در قابل رویت ترین حالت ممکن دیده می شوند. این آرایش بلافاصله قبل از تقسیم سلول و پس از تکثیر DNA با تشکیل ۲ رشته کروماتید خواهری که توسط یک سانترومر متصل هستند ، رخ می دهد. در هسته تمام سلول ها ، بجز سلول های اسپرم و تخمک ، انسان ۴۶ کروموزوم دارد که به عنوان ۲۳ جفت متشکل از ۱ کروموزوم از مادر و ۱ کروموزوم از پدر موجود است. ۲۲ عدد از این جفت ها اتوزوم نامیده می شوند و به وسیله اعداد شناسایی میشوند؛ از بزرگ ترین اندازه (کروموزوم ۱) تا کوچکترین آنها (کروموزوم ۲۲). جفت ۲۳ یا آخرین جفت ، کروموزوم های جنسی غیر یکسان هستند. آنها کروموزوم X و Y نامیده می شوند و جنسیت فرزندان را تعیین می کنند. در انتها یا نوک رشته های DNA که کروموزوم



بسیاری از ژن ها با توجه به پروتئین هایی که رمزگذاری می کنند نامگذاری شده اند و به آنها نمادی داده شده است. به عنوان مثال ، آنزیم و ژن Cytochrome P450 (CYP) 2D6 یک نام مشترک دارند و به ژن نماد CYP2D6 اختصاص داده شده است. نماد ژن ACE ژن آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین I را تعیین می کند. کمیته نامگذاری ژن سازمان ژنوم انسانی (genenames.org) (HUGO) یک نام و نماد رسمی برای هر ژن تعیین می کند. با این حال ، توجه داشته باشید که در ادبیات ممکن است ژن ها با نام های متفاوت یاد شوند.

ژن ها واحدهای اصلی برای به ارث بردن صفات هستند. ژن هایی که پروتئین های درگیر در اثر ، سمیت یا متابولیسم دارو را رمزگذاری می کنند ، اغلب به عنوان فارماکوژن شناخته می شوند. اصطلاح فنوتیپ برای تعیین نوع یا طبقه بندی یک صفت یا ویژگی قابل مشاهده حاصل از بیان ژن مانند رنگ چشم ، قد یا میزان متابولیسم سیتوکروم P450 (CYP P450) (p450) استفاده می شود. در زمان نوشتن این مقاله ، 66 فارماکوژن بسیار مهم (VIPs) توسط متولیان برتر اطلاعات PGx ، پایگاه دانش فارماکوژنومیک (PharmGKB) ذکر شده اند. اصلی ترین در این میان ژنهای آنزیمهای CYP P450 خاص با ارتباطات شناخته شده بین تغییر در دستور العمل ژنتیکی آنها و فنوتیپ یا درجه فعالیت آنزیم تولید شده توسط پروتئین حاصل هستند.

انسان ها موجوداتی دیپلوئید هستند ، یعنی ما از هر ژن 2 نسخه داریم ، 1 نسخه ی به ارث ریسده از هر والد. روند میوز مشخص می کند که کدام یک از 2 ژن هر یک از والدین به فرزندان منتقل می شود و این اساس قانون تفکیک مندلی است. هنگامی که تخمک و اسپرم ترکیب می شوند ، تخمک بارور شده حاوی کل ژنوم فرزندان است که به نوبه خود در هر تقسیم سلولی به سلول های آینده منتقل می شود. اصطلاح ژنوتیپ به ترکیب خاصی از 2 ژن (آلل ها) گفته می شود که فرد به ارث می برد. آلل ها فرم ها یا گونه هایی از یک ژن هستند که تفاوت کمی در توالی پایه DNA دارند. تفاوت در توالی پایه DNA در نهایت می تواند منجر به تغییر در ساختار پروتئین رمزگذاری شده یا مقدار تولید شود. برخی از ژن ها به احتمال بیشتری نسبت به دیگر ژن ها تحت تنوع

قرار می گیرند و اصطلاح پلی مورفیسم (اشکال متعدد) به طور کلی برای بحث در مورد ژن ها با آلل های متعدد استفاده می شود. بیشتر ژن های مستقر در کروموزوم های اتوزومی بیان بای الی دارند ، به این معنی که هر دو نسخه پروتئین رمزگذاری شده را بیان می کنند. سایر فاکتورهای دخیل در بیان ژن می توانند در زمان یا در ساخت پروتئین و میزان تولید آن تأثیر بگذارند. درک پیامدهای تنوع در فارماکوژن ، قلب و روح PGx است و به ما امکان می دهد تا درمان دارویی را شخصی کنیم.

به عنوان یک گونه ، انسان ها تقریباً از نظر ژنتیکی هموزن هستند و بیش از 99.9٪ از کل ژنوم را با یکدیگر تقسیم می کنند. این تنوع کمتر از 0.1٪ است که هر یک از ما را منحصر به فرد می کند. مجموعه ای یا گروهی از آلل های ژنی که به طور معمول در همان کروموزوم قرار دارند و با هم به ارث می رسند ، به عنوان هاپلوتایپ شناخته می شود و ممکن است نشانگر یک خط نژادی مشترک در افرادی باشد که یکی از آنها را دارند. آلل یا نسخه ژن تولید کننده ی صفتی که توسط گروه قابل توجهی از افراد در یک جمعیت مشترک است ، اغلب به عنوان آلل غیر جهش یافته یا نوع وحشی شناخته می شود . نوع (های) تایپ وحشی اغلب با استفاده از ستاره (*) برجسته و نامگذاری شده و به عنوان نماد ژن و به دنبال آن ستاره و شماره 1 (CYP2D6 * 1) نوشته می شود. ممکن است بیش از 1 آلل نوع وحشی وجود داشته باشد که به طور معمول توسط یک حرف در ادامه آن متمایز می شود.

تنوع تعداد رونوشت (CNV) زمانی اتفاق می افتد که بخشهایی از توالی DNA معمول یا چندین بار تکرار می شوند یا حذف می شوند و اصلاً اتفاق نمی افتند. تنوع تعداد رونوشت وقتی شامل یک بخش تنظیم کننده یا کد کننده یک ژن باشد ، قابل توجه می شود. وقتی CNV منجر به بیش از 2 نسخه از ژن شود ، پروتئین رمزگذاری شده ممکن است در مقادیر بیشتری تولید شود و فعالیت آنزیمی افزایش یابد. CNV که منجر به کپی های متعدد از ژن می شود ، چند گونه است و به طور معمول به عنوان نماد ژن و ستاره ، شماره آلل $N \times$ به دنبال آن $(N \times 2)$ ذکر می شود.

شود. در حال حاضر، چندین ارتباط ژن دارویی که از نظر بالینی برای داروسازان قابل انجام است، شامل آنزیم های CYP P450 می باشد. تغییر در توالی بازهای آلی DNA می تواند نسخه های مختلفی (آل ها) از ژن های CYP2C19، CYP2C9 و CYP2D6 را تولید کند. چندین نوع ژن شناخته شده به نوبه خود آنزیم های CYP P450 را تولید می کنند که از نظر میزان فعالیت آنزیم یا مقدار تولید شده و در نتیجه توانایی شان در متابولیسم داروها متفاوت است. دانستن ژنوتیپ یا 2 آل ژنی که فرد به ارث می برد، به داروساز اطلاعات اضافی را می دهد تا هنگام انتخاب یا تعیین دوز داروها در نظر بگیرد. برای نشان دادن چند مورد از این مفاهیم، بیاید بررسی کنیم که چگونه تنوع ژن CYP2D6 با اثربخشی و ایمنی داروی ضد درد کدئین ارتباط دارد.

پلی مورفیسم CYP2D6

آنزیم CYP2D6 در متابولیسم تقریباً 25٪ از کل داروها، از جمله فعال سازی زیستی کدئین، ترامادول و چندین پیش ساز داروی دیگر شرکت می کند. ژن CYP2D6 واقع در کروموزوم 22 به شدت پلی مورفیسم است و بیش از 90 نوع شناخته شده یا آل، شناسایی شده اند که برای اشکال مختلف آنزیم رمزگذاری می شوند. برای بسیاری از این آل ها، رابطه ای بین نسخه ژن و فعالیت آنزیمی پروتئین CYP2D6 تولید شده ایجاد شده است. به عنوان مثال، آل 4 * CYP2D6 از SNP ناشی از جایگزینی آدنین به جای گوانین (G > A) است که باعث تغییر کد و تولید آنزیمی غیر فعال می شود. ژن CYP2D6 همچنین تحت CNV موروثی است که می تواند شامل هر دو نسخه ژن یا حذف یک یا هر دو نسخه باشد. یک مطالعه نشان داد که 12/6 درصد از 30000 نمونه بیمار آزمایش شده حاوی 0، 1 یا 3 نسخه یا بیشتر از ژن CYP2D6 است. کدئین اساساً یک پیش دارو است که برای تبدیل 5٪ تا 10٪ از هر دوز به مورفین به آنزیم CYP2D6 نیاز دارد، که 200 برابر میل ترکیبی بیشتری برای گیرنده مخدر mu نسبت به ترکیب اصلی دارد.

اگر پروتئین آنزیمی است که در متابولیسم دارو مانند یکی از آنزیم های CYP P450 نقش دارد، افزایش فعالیت آنزیم می تواند منجر به متابولیسم تسریع شده و فارماکوکینتیک تغییر یافته شود. برعکس، CNV همچنین می تواند منجر به حذف یا پرش از یک ژن شود که فرد با کمتر از 2 نسخه از آن باقی بماند. فقدان یک یا هر دو نسخه از ژن CYP P450 می تواند منجر به عدم تولید آنزیمی شود که منجر به متابولیسم ضعیف دارویی شود. تنوع همچنین می تواند در فاکتورهایی که بیان ژن ها را تنظیم می کنند وجود داشته باشد اما توالی پایه نوکلئوتید را تغییر ندهد. اپی ژنتیک، به معنای بالا یا روی ژن، مطالعه عوامل و فرایندهای درون سلول یا محیط است که بر بیان یا سرکوب ژن های ترسیم شده در توالی DNA تأثیر می گذارد. به عبارت دیگر، فاکتورهای اپی ژنتیکی مانند متیلاسیون و پروتئین های فاکتور رونویسی به طرح DNA ساکن سیگنال می دهند که روشن و یا خاموش شود.

کنسرتیوم تنوع فارماکوژن (PharmVar.org) برای فهرست بندی و نامگذاری مداوم انواع فارماکوژنی، به ویژه آل های آنزیم های CYP P450، تشکیل شده است. از آنجا که آزمایش ژنتیکی بالینی در حال گسترش است، برای محققان و ارائه دهندگان مهم است که نتایج PGx را به روشی دقیق و استاندارد به اشتراک بگذارند. همانند مثال فوق، انواع آنزیم های CYP P450 به طور معمول با استفاده از نامگذاری آل ستاره ای نامگذاری می شوند که در آن نماد ژن با یک ستاره و یک عدد همراه است. PharmVar این کنوانسیون را گسترش می دهد و همچنین به عنوان مخزنی برای اطلاعات فنوتیپی در مورد فارماکوژن ها عمل می کند. جداول متنوعی برای ژنهای پلی مورفیک CYP2C19، CYP2C9 و CYP2D6 در پایگاه داده PharmVar قرار داده شده اند و شامل سطح فعالیت آنزیم فنوتیپی مربوطه می باشند.

تنوع فارماکوژن عملکردی بالینی

به طور کلی، اگر اطلاعات مربوط به آزمایش ژنتیکی در برچسب گذاری مورد تأیید FDA درج شود، ارتباطات دارویی ژنی عملکردی در نظر گرفته می

معمول کدئین به آنها داده می شود ، PM ها اثر ضد درد کمی را تجربه می کنند زیرا کدئین را به میزان محسوسی به مرفین تبدیل نمی کنند. فنوتیپ متابولیزرهای گسترده (EM) و متابولیزرهای متوسط (IM) اغلب با هم دسته بندی می شوند و معمولاً دارای فعالیت آنزیمی در محدوده طبیعی هستند و به عنوان متابولیزرهای عادی (NMs) طبقه بندی می شوند.

به عنوان مثال ، فردی با ژنوتیپ $17^*/1^*$ ، به عنوان NM طبقه بندی می شود زیرا حداقل دارای 1 آلل عملکردی طبیعی است. متابولیزرهای متوسط دارای ژنوتیپ متشکل از 2 آلل عملکردی کاهش یافته یا 1 آلل کاهش یافته و 1 آلل بدون عملکرد مانند $41^*/9^*$ یا $3^*/9^*$ هستند.

وقتی کلاس ژنوتیپ و متابولیزه CYP2D6 مشخص شد ، داروساز باید این اطلاعات را در برنامه درمان دارویی ادغام کند. مشاوره با PharmGKB اولین قدم حیاتی است. PharmGKB.org یک منبع PGx آنلاین جامع و با دسترسی راحت فراهم می کند که توسط متخصصان دانشگاه استنفورد تهیه و به طور سخاوتمندانه به اشتراک گذاشته شده است.

مأموریت PharmGKB جمع آوری ، سازماندهی و انتشار دانش در مورد تأثیر تنوع ژنتیکی انسان در پاسخ به دارو است. این یک مخزن ارزشمند دانش PGx مبتنی بر شواهد است که برای پزشکان و محققان به طور منظم تنظیم و شرح داده شده است. علاوه بر لیست VIP های فوق الذکر ، PharmGKB دارای راهنمای کاربرد بالینی و

تعادل بین اثر ضد درد کافی و آرام بخشی بیش از حد به فعالیت CYP2D6 فرد بستگی دارد. بر اساس ژنوتیپ (ترکیبی از آلل های ارثی) ، افراد را می توان در 1 گروه از 4 دسته فنوتیپی قرار داد که سطح مورد انتظار فعالیت آنزیم CYP2D6 را پیش بینی می کند. تغییر در ژن CYP2D6 منجر به طیفی از فعالیت آنزیمی می شود که از تبدیل سریع کدئین به مرفین تا عدم توانایی در متابولیسم کدئین از طریق این مسیر متغیر است.

جدول 1 برخی از آللهای متداول CYP2D6 همراه با سطح فعالیت آنزیم فنوتیپی را نشان می دهد. هنگامی که با ژنوتیپ شخص ارائه می شود ، گروه فنوتیپ بر اساس آلل با بیشترین عملکرد CYP2D6 تعیین می شود. افرادی که به عنوان متابولیزرهای فوق سریع (UMs) دسته بندی می شوند ، دارای چندین نسخه (بیش از 2) آلل فعال هستند و مقادیر بیشتری از آنزیم CYP2D6 را بیان می کنند و بنابراین کدئین را به سرعت به مرفین تبدیل می کنند. یک ژنوتیپ نمونه UM ممکن است از یک آلل 1^* (نوع وحشی) و $2^*/1^*$ $(CNV \times 2)$ تشکیل شده باشد که منجر به تولید مقادیر بیشتر از حد طبیعی فعالیت آنزیم CYP2D6 شود.

متابولیزرهای فوق سریع می توانند سطح بالایی از مرفین در خون را تجربه کنند و اگر در دوران شیردهی باشند مقادیر بیش از حد را به نوزاد شیرخوار منتقل کند. در انتهای مخالف طیف ، PM ها دارای 2 آلل غیر عملکردی هستند که برای آنزیم CYP2D6 ای رمزگذاری می شوند که غیرفعال باشد یا اصلاً تولید نشود. وقتی دوزهای

نوع ژن CYP2D6 (CYP2D6 * X)	فنوتیپ: سطح فعالیت آنزیم CYP2D6
*3 *4 *5 *6 *7 *8 *11 *12 *13 *15 *18 *19 *20 *21 *31 *36 *38 *40 *42 *44 *47 *51 *56 *57 *60 *62 *68 *69 *92 *96 *99 *100 *101 *114	آلل های بدون عملکرد (پوچ)
*9 *10 *14 *17 *29 *41 *49 *50 *54 *55 *59 *72 *84	آلل های با کاهش عملکرد
*1 (wild type) *2 *27 *33 *34 *35 *39 *45 *46 *48 *53	آلل های با عملکرد طبیعی
Copy number variants $1 \times N$ $2 \times N$ 3×2	آلل های عملکرد افزایشی
*22 *23 *24 *25 *26 *28 *30 *37 *43 *52 *58 *61 *63 *64	نامشخص / ناشناخته
*65 *70 *71 *73 *74 *75 *81 *82 *83 *85 *86 *87 *88 *89 *90 *91 *93 *94 *95 *97 *98 *102 *103 *104 *105 *106 *107 *108 *109 *110 *111 *112 *113	آلل های عملکردی

باشید که توصیه های DPWG با توصیه به جلوگیری از استفاده کدئین و همچنین UMs و PM از CPIC متفاوت است. آخرین پیوند به رهنمودهای شبکه فارماکوژنومیک کانادا برای ایمنی دارو (CPNDS) منجر می شود که با توصیه های CPIC در مورد استفاده از کدئین و ژنوتیپ CYP2D6 مطابقت دارد.

پیش بینی خطر عوارض جانبی دارویی یکی از امیدوار کننده ترین کاربردهای اطلاعات PGx، توانایی پیش بینی خطر برای ایجاد عوارض جانبی خاص دارو در یک بیمار است. تقریباً 15٪ واکنشهای جانبی دارویی (ADR) نوع B یا واکنشهای ایدیوسینکرتیک است، به این معنی که آنها مربوط به فارماکولوژی مورد انتظار، فارماکوکینتیک یا تغلیظ سیستمیک دارو نیستند. این ها اغلب واکنش هایی با وساطت ایمنی و حساسیت شدید هستند که در برخی موارد با عوامل خطر ژنتیکی در ارتباط اند.

چندین ارتباط قوی بین انواع کمپلکس های ژنی آنتی ژن لکوسیت انسانی (HLA) و بروز واکنش های پوستی شدید برای طیف وسیعی از داروها مقرر شده است. به همین دلیل، PharmGKB ژن (Human Leukocyte Antigen B HLA-B) را به عنوان یک VIP تعیین می کند و پیوندهایی به رهنمودهای CPIC در وب سایت خود ارائه می دهد که به آزمایش ژن HLA و توصیه های استفاده ایمن برای آباکاویر، آلپورینول، فنی توفین، اکسکاربازپین و کاربامازپین می پردازد. ژن HLA-B

اطلاعات برچسب دارویی از ایالات متحده، کانادا، ژاپن و هلند است.

جستجوی PharmGKB می تواند به سادگی وارد کردن نام دارو یا ژن در قسمت جستجو و رسیدن به خلاصه ای از نوع مونوگرافی با قسمت ابزار جانبی باشد. یک روش کارآمد دیگر برای جستجو، انتخاب پیوند دسته بندی با عنوان دستورالعمل های دوز نمایش داده شده در صفحه اصلی و پیمایش به سمت نام دارو مانند کدئین است.

یک انتخاب کنار هم از دستورالعمل های آزمایش بالینی PGx بررسی شده برای کدئین در اینجا نشان داده شده است. دستیابی به پیوند در ستون اول حاشیه نویسی از دستورالعمل های کنسرتیوم اجرایی فارماکوژنتیک (CPIC) مربوط به کدئین و CYP2D6 را نشان می دهد. دستورالعمل های CPIC توسط یک هیئت متخصص بین المللی با هدف کمک به پزشکان در استفاده از آزمایش ژنتیک برای اطلاع از تجویز ایمن (<https://cpicpgx.org>) تهیه شده است. CPIC توصیه می کند از داروهای ضد درد جایگزین برای افرادی که در گروه های UM و PM قرار می گیرند استفاده شود.

برای افرادی که به عنوان NM IM ها و EM ها دسته بندی می شوند، CPIC توصیه می کند از توصیه های برچسب FDA پیروی کنند که استفاده از کدئین در کودکان کمتر از 18 سال و در زنان شیرده را منع می کند. در مرحله بعدی، دستورالعمل های انجمن سلطنتی هلند برای پیشرفت داروخانه - گروه کاری فارماکوژنتیک (DPWG) برای مقایسه ارسال شده است. توجه داشته





چینی، تایلندی، مالزیایی، اندونزیایی، فیلیپینی و جنوب هند هستند که 10 برابر بیشتر از جمعیت قفقازی خطر بروز واکنش های حساسیت را دارند. مروری بر جدول FDA در نشانگرهای دارویی فارماکوژنومیک در برچسب گذاری دارو، محل توصیه شده در مورد آزمایش ژنتیکی را مشخص می کند. برای آزمایشات ژنتیکی واضح قابل اجرا و مورد نیاز FDA، مانند شروع جدید کاربامازپین در جمعیت های خاص نژادی، داروسازان می توانند با تحقیق و بررسی برای تعیین اینکه آیا آزمایش ژنتیکی مناسب انجام می شود، نقش مهمی در موسسات عملی خود داشته باشند.

توالی ژنتیکی

افزایش دسترسی و مقرون به صرفه بودن آزمایش های ژنتیکی، ترجمه داروی ژنومیک را به سمت عمل بالینی سوق می دهد. پیشرفت در فن آوری های توالی DNA به طور چشمگیری هم هزینه و هم زمان لازم برای انجام توالی یابی کل ژنوم (WGS) و توالی یابی کل اگزوم (WES) را کاهش داده است، که به طور انتخابی از مناطق کدگذاری پروتئین یا اگزون ژن ها نقشه برداری می کند. HGP بیش از 500 میلیون دلار هزینه کرد و 10 سال طول کشید تا اولین ژنوم انسانی مرجع را توالی یابی کند. در مقابل، در سال 2018، WGS انجام شده

بخشی از مجموعه ژن های واقع در کروموزوم 6 است که پروتئین های سطح سلول درگیر در ارائه آنتی ژن ها به سیستم ایمنی را کد می کند.

انواع آللی خاص HLA-B با ایجاد ADR های پوستی شدید پس از قرار گرفتن در معرض کاربامازپین در اوایل درمان اتفاق می افتد. این بیماری ها که به عنوان سندرم استیونز-جانسون (SJS) و نکرولیز اپیدرمال سمی (TEN) شناخته می شوند، می توانند منجر به تاول زدن و برافروختگی پوست و غشاهای مخاطی شوند که می تواند منجر به نارسایی کبد و سایر اعضای بدن شود. سندرم استیونز-جانسون و TEN در واقع یک پیوستگی از شدت واکنش های مشابه هستند. سندرم استیونز-جانسون در 10٪ بیماران کشنده است، در حالی که 50٪ کسانی که در TEN پیشرفت می کنند می میرند.

در اختیار داشتن یک نسخه از آلل HLA-B * 1502، فرد دریافت کننده کاربامازپین را در معرض خطر بیشتری برای تجربه این واکنش های حساسیت تاخیری نادر، اما گاهی کشنده قرار می دهد.

به همین دلیل، FDA به عنوان یک اخطار آزمایش ژنتیکی را برای آلل HLA-B * 1502 قبل از شروع کاربامازپین در گروه های نژادی که بیشتر در معرض احتمال داشتن این نوع آلل هستند و برای جلوگیری از استفاده در حامل ها قرار می دهد. این گروه ها شامل افرادی از نژاد های

آزمایش PGx را با 1 آزمایش برای 50 فارماکوژن عرضه می کنند.

نتیجه گیری

داروسازان ارائه دهندگان ایده آل برای هماهنگی ترجمه مشارکت های ژنی دارویی PGx به کاربرد بالینی و بهبود مراقبت از بیمار هستند. دانستن اطلاعات ژنتیکی بیماران ما به گزینه های درمانی پیچیدگی می بخشد و ویژگی های جدیدی را در اختیار ما قرار می دهد که هنگام شخصی سازی انتخاب، تعیین دوز و نظارت بر دارودرمانی باید در نظر بگیریم. به امید آنکه این بررسی الهام بخش شما برای پذیرش این دانش در حال ظهور باشد و همچنان در مورد اکتشافات جدید در پزشکی ژنومی اطلاعات کسب کنید. پیشرفت دارو درمانی مبتنی بر PGx، در علوم پزشکی منجر به تغییر الگویی در کشف و استفاده از دارو می شود، و از این رو، به روز بودن و آمادگی برای عمل همزمان لازم و حرفه ایست.

منبع:

<https://journals.aboutscience.eu/index.php/dti/article/view/1416>

در عمل بالینی استاندارد می تواند نتایج را در 2 تا 8 هفته با هزینه ای کمتر از 1000 دلار ارائه دهد. آزمایش انواع ژن مورد هدف را می توان در چند روز و با هزینه چند صد دلار انجام داد. HGP از نسخه به روز شده Sanger Method استفاده کرد که فرآیند را خودکار می کند و اجازه می دهد چندین قطعه همزمان آزمایش شوند. فناوری های امروزی به نام توالی نسل بعدی یا توان عملیاتی بالا می توانند میلیون ها قطعه DNA را به طور همزمان توالی یابی کرده و DNA را از چندین فرد به صورت همزمان پردازش کنند.

احتمالاً به دلیل موفقیت و استقبال عمومی از آزمایش ژنتیکی دودمان، آزمایش پزشکی شخصی با جمع آوری نمونه DNA در خانه مستقیماً به مردم عرضه می شود. بسیاری از شرکت ها آزمایش ژنتیکی درجه بالینی را پس از تحویل نمونه بزاق ارائه می دهند و برخی از آنها به دستور پزشک نیاز ندارند. به طور معمول، بسته ای از ژن های هدفمند جهت غربالگری خطر ابتلا به بیماری های خاص در یک فرد مشخص شده است. چندین شرکت پیشنهاد می دهند که انواع ژن پیش بینی کننده سرطان ها یا بیماری های قلبی عروقی ارثی مانند کاردیومیوپاتی را آزمایش کنند. تعداد اندکی از شرکت ها به طور خاص

