

کاربرد فارماکوژنتیک در انکولوژی

چکیده

اصطلاح «فارماکوژنتیک» برای توصیف مطالعه تنوع در پاسخ دارویی به دلیل وراثت استفاده می‌شود. این با «تداخلات ژن - دارو» مرتبط است. بعداً اصطلاح «فارماکوژنومیک» معرفی شد و شامل تمام ژن‌های موجود در ژنوم است که می‌توانند پاسخ دارویی را تعریف کنند. کاربرد فارماکوژنتیک در انکولوژی به دلیل شاخص درمانی محدود داروهای شیمی درمانی و خطر عوارض جانبی تهدید کننده زندگی از اهمیت بالایی برخوردار است. بسیاری از مطالعات ژنومیک سرطان بر روی جهش‌های جسمی اکتسابی متمرکز شده‌اند. با این حال، شواهد فزاینده نشان می‌دهد که تغییرات ژنتیکی به ارث رسیده نقش کلیدی در خطر سرطان و نتیجه درمان دارند. هدف از این بررسی، خلاصه کردن وضعیت فارماکوژنومیک در انکولوژی، با تمرکز تنها بر جهش‌های مولفه است. پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی را می‌توان در ژن‌هایی یافت که آنزیم‌های متابولیک و اهداف سلولی اکثر داروهای شیمی‌درمانی را کد می‌کنند. با این وجود، پیش بینی نتیجه درمان هنوز برای اکثر رژیم‌ها ممکن نیست. در این بررسی، ما جامع‌ترین جفت‌های دارو-ژن مورد مطالعه - دانش فعلی و محدودیت‌های فعلی را مورد بحث قرار می‌دهیم. با این حال، قبل از اینکه این مارکرها به طور معمول در تشخیص و درمان بالینی استفاده شوند، مطالعات بیشتری در گروه‌های بزرگ‌تری از بیماران سرطانی با اعتبارسنجی دقیق بیومارکرهای فارماکوژنتیک ضروری است.



غزل قجری^۱

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



مقدمه

درمان در انکولوژی در دهه گذشته به دلیل انقلاب اخیر در مداخلات پزشکی پیشرفت زیادی داشته است. شاخص‌های درمانی محدود، نرخ پاسخ کلی متغیر و نتایج بالینی، و سمیت‌های ناشی از شیمی‌درمانی نمونه‌هایی از مشکلات ناشی از درمان سرطان هستند. اگرچه بسیاری از بیماران تظاهرات بالینی مشابهی دارند، اما پاسخ کاملاً متفاوتی به یک درمان نشان می‌دهند. به نظر می‌رسد برخی از طرح‌های درمانی در بیماران مبتلا به سرطان بی اثر هستند. از سوی دیگر، این ممکن است منجر به عوارض جانبی دارویی شود یا احتمال درمان بیش از حد را افزایش دهد. بهینه‌سازی رژیم‌های درمانی برای هر بیمار به طور قابل‌تصور منجر به نتایج بالینی بهتری خواهد شد. در سال‌های اخیر، با توجه به پیشرفت ژنومیک پزشکی و پروتئومیکس، دانش خود را در مورد تفاوت‌های شخصی در فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک بر اساس ترکیب ژنتیکی بهبود بخشیده‌ایم.

فارماکوکینتیک مطالعه عوامل ژنتیکی است که بر پاسخ و سمیت دارو تأثیر می‌گذارد. این بر تنوع در ژنوم انسان تمرکز دارد. در حالی که جهش‌های جسمی با نشانگرهای مولکولی موجود در بافت تومور مرتبط است، فارماکوکینتیک مارکرهای ژنتیکی را که ارزش پیش‌بینی نتیجه درمان دارویی دارند مورد مطالعه قرار می‌دهد. دانش کامل تر و کاربرد رایج مارکرها فارماکوکینتیک به ویژه در عمل سرطان شناسی مهم و مطلوب است، زیرا شاخص درمانی داروها معمولاً بسیار محدود است و عواقب اثرات نامطلوب و سمیت ممکن است شدید یا حتی تهدید کننده زندگی باشد. اگر بتوان پیش‌بینی کرد که چه افرادی می‌توانند از درمان سود ببرند و کدام یک ممکن است از سمیت مرتبط با شیمی‌درمانی رنج ببرند، مراقبت کلی از بیماران سرطانی به طور قابل توجهی بهبود می‌یابد.

هدف اصلی این بررسی، بازنگری وضعیت فارماکوکینتیک امروزه در زمینه انکولوژی است. ما به ویژه بر روی تغییرات ژنتیکی مربوط به درمان‌های انکولوژیک تمرکز می‌کنیم. همچنین محدودیت‌ها و ابزارهایی را در نظر خواهیم گرفت که فارماکوکینتیک را می‌توان در عمل بالینی معمول برای بیماران انکولوژی اجرا کرد.

عمده داده‌های فارماکوکینتیک فعلی در انکولوژی

تعداد فعلی جفت‌های فارماکوکینتیک ژنومیک دارو-ژن شناخته شده و مورد مطالعه در انکولوژی در مقایسه با سایر داروها نسبتاً ناچیز است. نمونه‌هایی از این جفت‌ها در زیر مورد بحث قرار خواهند گرفت.

ژنوتیپ دی هیدروپیریمیدین دهیدروژناز و دوز فلوروپیریمیدین

فلوروپیریمیدین‌ها مانند 5-Fluorouracil (5-FU)، کپسیتابین و تگافور به طور گسترده در درمان بسیاری از سرطان‌ها مانند سرطان کولورکتال، سرطان سر و گردن و سرطان سینه استفاده می‌شوند. در دهه‌های گذشته، افزایش درک مکانیسم اثر دارو منجر به توسعه روش‌های جدیدی شده است که می‌تواند فعالیت آن را افزایش دهد. با وجود پیشرفت اخیر، مقاومت دارویی یک محدودیت مهم برای کاربرد 5-FU باقی مانده است.

دی هیدروپیریمیدین دهیدروژناز (DPD) با تبدیل تا ۸۰ درصد به متابولیت‌های غیرفعال در متابولیسم 5-FU شرکت می‌کند و بنابراین مسئول حذف آن است. توسط ژن DPYD کدگذاری می‌شود. به دلیل تنوع زیاد برای DPD بین افراد، اثرات متفاوتی (اثربخشی، مقاومت و سمیت) از درمان با 5-FU مشاهده شده است. شایع‌ترین عوارض جانبی در بیماران مبتلا به کمبود آنزیم DPD عبارتند از: سرکوب میلوسیت، موکوزیت، سمیت عصبی و اسهال. اگرچه بیش از ۳۰ پلی مورفیسم ژن (SNPs) و همچنین درج یا حذف) در ژن DPYD شناخته شده است، اما تنها ۳ مورد از آنها مربوط به فعالیت کم DPD و سمیت 5-FU بالاتر است.

در سال ۱۹۸۴ پیشنهاد شد که کمبود DPD با بیش از حد تیمین و اوراسیل مرتبط است. مطالعاتی وجود دارد که این فرضیه را تایید می‌کند. در یک مورد بالینی یک زن ۲۷ ساله که تحت درمان با 5-FU قرار گرفته بود، عوارض شدید عصبی و خونی مشاهده شد. در آزمایش ادرار او سطوح بالایی از تیمیدین و اوراسیل وجود داشت. در مورد دیگری الگوی توارث اتوزومی مغلوب مورد بحث قرار گرفت: هنگام تجویز دوز آزمایشی 5-FU هم برای بیمار و هم برای پدرش، نیمه تایم حذف طولانی‌مدت بدون هیچ کاتابولیت در بیمار وجود داشت، در حالی

(A551T)، G1601A (DPYD*4)، T1679G3 (DPYD) نیز قابل استفاده است. همه این تغییرات منجر به کاهش فعالیت DPD می شود. با این حال، همه موارد با کاهش فعالیت DPD را نمی توان با پلی مورفیسم های DPYD توضیح داد. به طور خلاصه، آزمایش ژنتیکی برای DPYD*2A به عنوان مارکر پیش بینی سمیت 5-FU دارای ارزش اخباری مثبت حدود ۵۰ درصد در مقایسه با حدود ۹۵ درصد منفی است. علاوه بر این، سمیت 5-FU نمی تواند تنها به دلیل کمبود DPD باشد. چندین ژن دیگر ممکن است بر فعالیت 5-FU اثر داشته باشند: ABCB1، متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز، و تیمیدیلات سنتتاز. با این حال، مطالعات کافی برای آنها وجود ندارد.

که در نمونه پدرشان کمبود نسبی DPD وجود داشت. مشاهده شد. انواع مختلفی وجود دارد که پس از تعیین توالی ژن DPYD یافت شده است. مهمترین آنها پلی مورفیسم G به A در اینترون ۱۴ است (inv14 + 1G > A) یا DPYD*2A؛ جهش پرش اگزون). در یک مطالعه بر روی بیماران انکولوژی تحت درمان با 5-FU، حدود ۵۵٪ از افرادی که کمبود DPD داشتند دچار نوتروپنی درجه ۴ شدند، در حالی که تنها ۱۳٪ از بیماران با فعالیت طبیعی DPD این واکنش نامطلوب را متحمل شدند. با این حال، این تنها پلی مورفیسمی نیست که تاکنون کشف شده است. چندین نوع دیگر شرح داده شده است: IVS11 + 1G > T، 731A > C (E244V)، 1651G > A

بنابراین نتایج تا کنون متناقض به نظر می رسد.

جدول ۱ - خلاصه ای از رایج ترین آنزیم ها و یا سیستم های حمل و نقل، ژن هایی که برای آنها کد می کنند، داروهای متابولیزه شده و نتایج مورد انتظار درمان

آنزیم / ناقل	ژن	واریانت های مختلف یک آلل	دارو	اثر	نئوپلاسم
دی هیدروپیرامیدین دهیدروژناز	DPYD	DYPD*13 DPYD*8 DPYD*7 DPYD*12 DPYD*3 DYPD*4 DPYD*2A DPYD*9A	Fluoropyrimidines - 5-fluorouracil, capecitabine, tegafur	اثر بخشی / مقاومت / سمیت	سرطان کولورکتال، سرطان سینه، سرطان سر و گردن
تیمیدیلات سنتتاز	TYMS	TSER*2، TSER*3	5-fluorouracil, capecitabine	اثر بخشی / سمیت	کولورکتال، مثانه، کارسینوم معده
متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز	MTHFR	667 C > T 1298A > C	5-fluorouracil, methotrexate	اثر بخشی / سمیت	سرطان کولورکتال، سرطان تخمدان، سرطان معده
تیوپورین اس-متیل ترانسفراز	TPMT	PMT*2-24 (TPMT*1 TPMT*2 TPMT*3A TPMT*3B TPMT*3C TPMT*4)	آزاتیوپرین، مرکاپتوپیرون، تیوگوانین	دوز / سمیت / ADR	لوسمی لنفاوی حاد، سرطان تخمدان، سرطان سینه

جدول ۱ - خلاصه‌ای از رایج‌ترین آنزیم‌ها و یا سیستم‌های حمل و نقل، ژن‌هایی که برای آنها کد می‌کنند، داروهای متابولیزه شده و نتایج مورد انتظار درمان

آنزیم / ناقل	ژن	واریانت‌های مختلف یک آلل	دارو	اثر	نتوپلاسم
اوریدین دی فسفات گلوکورونوزیل ترانسفراز	UGT1A1	UGT1A1*27، UGT1A1*28، UGT1A1*6	irinotecan	سمیت / ADR	کارسینوم کولورکتال
گلوکوتایون اس ترانسفرازها	GST	GSTM1، GSTP1	ترکیبات پلاتین - سیکلوفسفامید، کربوپلاتین، دوکسوروبیسین، سیس پلاتین، اگزالی پلاتین	اثربخشی / سمیت / ADR	سرطان روده بزرگ، سرطان مثانه، سر و گردن، ریه، تخمدان و بیضه
گروه مکمل متقاطع ترمیم اکسیژون ۱	ERCC1	496 C > T، 8092 C > A، 19007 T > C	داروهای ضد سرطان حاوی پلاتین	اثربخشی / سمیت	سرطان ریه سلول غیر کوچک، سرطان مثانه، کارسینوم کولورکتال
گروه مکمل متقاطع ترمیم اکسیژون ۲	ERCC2	965 G > A، 225 A > C	داروهای ضد سرطان حاوی پلاتین - اگزالیپلاتین	اثربخشی / سمیت	سرطان روده بزرگ، سرطان تخمدان، کارسینوم ریه سلول غیر کوچک
binding ATP cassettes	ABCB1، ABCC2، ABCG2	1236 C > T، 3435 C > T، 2677 G > T، 421 C > A، ABCC2*2	irinotecan	اثربخشی / سمیت / مقاومت	سرطان تخمدان
گروه مکمل متقاطع اشعه ایکس ۱	XRCC1	1301 G > A	داروهای ضد سرطان پلاتین، ۵-فلوئورواوراسیل	اثربخشی / سمیت	سرطان روده بزرگ، معهده و ریه سلول غیر کوچک
سیتوکروم P450 2D6	CYP2D6	حدود ۰.۸ آلل نوع CYP2D6. رایج‌ترین آنها، CYP2D6*4، CYP2D6*3، و CYP2D6*5 CYP2D6*6	تاموکسیفن	اثربخشی / سمومیت	سرطان سینه

تیمیدیلات سنتتاز (TS)

DPD تنها آنزیمی نیست که مسئول متابولیسم 5-FU است. یکی دیگر از مواردی که در مسیر دارو دخیل است تیمیدیلات سنتتاز است. TS با سنتز تیمیدین مرتبط است و هدفی برای 5-FU است که آن را مهار می کند. ژن کد کننده TS TYMS است. دو آلل مختلف برای این ژن کشف شده است - با یک توالی ۲ تکراری (TSER*2) و با یک توالی ۳ تکراری (TSER*3) (همچنین به جدول ۱ مراجعه کنید). TSER*3 در بیماران مبتلا به کارسینوم کولورکتال در مقایسه با افراد مبتلا به پلی مورفیسم TSER*۲ در درمان با 5-FU با نتیجه بهتر همراه است. با این وجود، به نظر نمی رسد همه بیماران مبتلا به آلل TSER*۳ پیامد بدتری داشته باشند. محتمل ترین توضیح، تغییر دیگری است (یک SNP G>C)، که منجر به فعالیت TS پایین تر، قابل مقایسه با آلل TSER*۲ می شود. این SNP در حدود ۲۹ تا ۵۷ درصد از آلل های TSER*۳ کشف شده است. تقویت TS به عنوان یک عامل پیش آگهی برای درمان با 5-FU نه تنها در کارسینوم کولورکتال، بلکه در سرطان مثانه و معده نیز استفاده می شود. استفاده از TYMS همراه با ژنوتیپ DPYD ممکن است به انتخاب بیمارانی کمک کند که پاسخ بهتری به درمان 5-FU و عوارض جانبی کمتری داشته باشند.

متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز (MTHFR)

متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز آنزیمی است که در مسیر 5-FU و متوترکسات (MTX) شرکت می کند. نقش مهمی در متابولیسم فولات و متیونین و در نتیجه در سنتز و متیلاسیون DNA ایفا می کند. MTHFR یک سوبسترای 5-FU (۵،۱۰) متیلن تتراهیدروفولات) را متابولیزه می کند و بنابراین کاهش عملکرد این آنزیم با افزایش فعالیت 5-FU همراه است، در حالی که حساسیت MTX کاهش می یابد. شایع ترین پلی مورفیسم برای ژنی که MTHFR را کد می کند T > 677C است (همچنین به جدول ۱ مراجعه کنید). نوع MTHFR 677C > T برای اولین بار توسط Frosst و همکاران کشف شد، به عنوان یک نوع علت برای پروتئین MTHFR گرما ناپذیر. پروتئین حرارت پذیر MTHFR با ۵۰ درصد فعالیت کمتر در شرایط آزمایشگاهی همراه

است. همچنین اولین عامل خطر ژنتیکی بود که برای اسپینا بیفیدا شناسایی شد. مجموعه عظیمی از کار روی این نوع، در ارتباط با انواع داروها، فنوتیپها و بیماریها وجود دارد، و بسیاری از آنها متناقض هستند. این دارو در تعداد بیشماری از بیماریها از جمله بیماریهای قلبی عروقی، سرطانها، اختلالات بارداری و رشد و در زمینه داروهایی مانند متوترکسات (هم به عنوان شیمی درمانی و هم برای التهاب) مورد بررسی قرار گرفته است. علاوه بر این، مطالعات نشان داده اند که آلل T با هموسیستئین کل بالاتری نسبت به آلل C به ویژه در افرادی که فولات پلاسما کمتری دارند، مرتبط است. در مطالعات بیماران لوسمی لنفوبلاستیک حاد اطفال تحت درمان با متوترکسات، آلل T با احتمال کمتری برای بقای بدون رویداد مرتبط بود، اما یک عامل خطر برای سمیت یا تشنج نبود. برخی از مطالعات نشان داده اند که آلل T ممکن است در مقایسه با آلل C در بروز بیماری (نئوپلاسمهای کولورکتال، نئوپلاسمهای پستان) محافظ باشد. برای تعیین نقش این پلی مورفیسم در پاسخ به آنتی فولاتها و آنتی متابولیتها و تعریف قطعی نقش آن در بیماری، به مطالعات بزرگ تری که نشان دهنده جمعیتهای مختلف است، نیاز است.

در یک مطالعه بر روی ۴۳ بیمار مبتلا به سرطان تخمدان، تحت درمان با MTX، سمیت درجه ۳-۴ در ۷۷٪ از افرادی که برای ژنوتیپ TT هموزیگوت بودند، ۶٪ در افراد هتروزیگوت و ۸٪ برای افراد مبتلا به ژنوتیپ هموزیگوت CC مشاهده شد. سطح هموسیستئین در بیمارانسی که برای ژنوتیپ TT هموزیگوت بودند بالاتر بود و با افزایش سمیت همراه بود. علاوه بر این، بیماران با ژنوتیپ TT هنگام درمان با 5-FU نتیجه بهتری را نشان دادند. در یک کارآزمایی بالینی روی ۴۳ نفر مبتلا به سرطان کولورکتال که 5-FU مصرف کردند، ژنوتیپ هموزیگوت برای TT با پاسخ بهتر و بقای کلی نشان داد. اگرچه مطالعات مختلف زیادی تاکنون در مورد متابولیسم 5-FU و اهمیت جهش های ژن DPYD، TYMS و MTHFR انجام شده است، هنوز نمی توان سمیت 5-FU را پیش بینی کرد. در نتیجه، مطالعات بیشتری باید انجام شود تا فارماکوژنتیک به یک عمل عمومی تبدیل شود.

۱ مراجعه کنید). فراوانی تغییرات TPMT در قفقازی‌ها ۱۰ درصد با شایع‌ترین جهش TPMT*3A است، در حالی که در جمعیت آسیایی بیشترین جهش مشاهده شده TPMT*3C است.

مهم‌ترین مزیت آزمایش ژنوتیپ ژن TPMT برای ارزیابی دوز تیوپورین این است که می‌توان از سرکوب شدید میلوس بدون به خطر انداختن کارایی درمان اجتناب کرد. آزمایش TPMT به طور گسترده در سراسر جهان در آزمایشگاه‌های خدمات معمول در دسترس است، اما این بستگی به تخصص بالینی دارد که آیا آزمایش اجرا می‌شود یا خیر. در حالی که متخصصان پوست به سرعت آزمایش معمول TPMT را پذیرفته‌اند، متخصصان گوارش به طور خاص غربالگری TPMT را توصیه نمی‌کنند. از سوی دیگر، آزمایش TPMT قبل از استفاده از مرکاپتوپورین در لوسمی دوران کودکی الزامی است. علاوه بر این، TPMT مقرون به صرفه است - هزینه مراقبت بستری برای یک بیمار مبتلا به کمبود TPMT که به طور ناخواسته با آزاتیوپورین درمان شده است، برآورد شده است که هزینه بیش از ۴۰۰ آزمایش برای فعالیت TPMT را پوشش می‌دهد.

ژنوتیپ اوریدین دی فسفات گلوکورونوزیل ترانسفراز (UGT) و ایرینوتکان

UGT-1 آنزیم اصلی در گلوکورونیداسیون بیلی روبین و همچنین بسیاری از داروهای چربی دوست مانند متابولیت فعال SN-38 - irinotecan است. Irinotecan یک داروی ضد سرطان است که در بسیاری از رژیم‌های درمانی برای درمان سرطان کولورکتال استفاده می‌شود. جهش در ژن UGT-1 نیز می‌تواند باعث سندرم گیلبرت شود. SN-38 عمدتاً توسط آنزیم یوریدین دی فسفات گلوکورونیل ترانسفراز (UGT1A1) 1A1 پاک می‌شود. انواع مختلفی از ژن وجود دارد اما مهم‌ترین آنها UGT1A1*28 (درج عنصر TA در ناحیه پروموتور ژن UGT1) است. این تغییرات فعالیت آنزیم را مختل می‌کند و متابولیسم irinotecan را تحت تأثیر قرار می‌دهد. در افرادی که از نظر آلل UGT1A1*28 هموزیگوت هستند، فعالیت 70 UGT1 درصد کاهش می‌یابد. بسیاری از مطالعات مختلف نشان داده‌اند که تغییرات در ژن UGT1 با افزایش سمیت (اسهال شدید و

دوز تیوپورین اس متیل ترانسفراز (TPMT) و تیوپورین

تیوپورین‌ها نه تنها برای بیماری‌های غیر بدخیم (IBD، آرتریت روماتوئید) استفاده می‌شوند، بلکه برای درمان ضد سرطان در بدخیمی‌های خونی نیز قابل استفاده هستند. سه پیش‌داروی زیر آزاتیوپورین، مرکاپتوپورین و تیوگوانین (TG) توسط TPMT غیرفعال می‌شوند و همان متابولیت‌های نوکلئوتید TG فعال (TGN) را تولید می‌کنند. کشف شده است که بین فعالیت TPMT و غلظت TGN همبستگی وجود دارد. در بیمارانی که از نظر آلل غیر فعال هموزیگوت هستند، سرکوب میلوسکوپی شدید مشاهده می‌شود. در افرادی که هتروزیگوت هستند با تجویز دوز معمولی تیوپورین، ممکن است سرکوب میلوسکوپی متوسط تا شدید نیز دیده شود.

داروهای ضد سرطان آزاتیوپورین، ۶- مرکاپتوپورین (6-MP) و ۶- تیوگوانین اغلب برای رژیم‌های درمانی ALL استفاده می‌شوند. متابولیسم آنها توسط TPMT تنظیم می‌شود. این آنزیم از یک طرف داروها را از طریق متیلاسیون غیرفعال می‌کند و در نتیجه بر سمیت آنها تأثیر می‌گذارد و از طرف دیگر 6-MP را به متیل تیونوزین ۵- پرایم مونوفسفات تبدیل می‌کند (متابولیتی که منجر به مهار سنتز de novo پورین می‌شود. ممکن است منجر به اثرات سمی شود). اکنون مشخص شده است که به دلیل ناهمگونی ژنتیکی، فعالیت TPMT به طور گسترده ای در یک جمعیت متفاوت است. مطالعات ۳ فنوتیپ مختلف را یافتند: به ترتیب با فعالیت طبیعی، متوسط و غایب TPMT یک همبستگی معکوس غیرقابل انکار بین کاهش فعالیت TPMT و غلظت MP-6 در گلبول‌های قرمز و بلاست‌های ALL وجود دارد. به منظور اجتناب از عوارض جانبی جدی، تنظیم دوز ضروری است که بسته به فعالیت TPMT انجام شود. اگرچه تعداد کل انواع TPMT کشف شده بیش از ۲۰ (TPMT*2-24) است، شایع‌ترین آنها TPMT*2 است (در یک دختر ۸ ساله تحت درمان برای ALL که دچار سمیت شدید هماتولوژیک شده است، یافت می‌شود. دوزهای خوراکی معمولی (MP-6) و TPMT*3A، که هر دو باعث تغییرات اسید آمینه می‌شوند که منجر به تجزیه پروتئین TPMT و در نتیجه کاهش فعالیت می‌شود (همچنین به جدول

نوتروپنی) به دلیل اختلال در فعالیت irinotecan مرتبط است. شیوع آلل UGT1A1*28 بین جمعیت‌ها متفاوت است: بیشترین در آفریقای (۴۵٪) و کمترین در آسیایی (۱۷-۷٪)، در حالی که برای قفقازی‌ها این درصد ۲۲-۳۹٪ است. با این حال، در بیماران آسیایی، به جز این پلی مورفیسم، برخی از انواع دیگر ژن UGT1A1 یافت شد - آلل UGT1A1*6 و UGT1A1*27 (همچنین به جدول ۱ مراجعه کنید). بنابراین، برای اینکه پزشکان بتوانند درمان با ایرینوتکان را متناسب با آن انجام دهند، مطالعات جمعیتی خاص لازم است.

گلوکاتایون اس ترانسفراز پلی مورفیسم ژن و ترکیبات پلاتین

گلوکاتایون اس ترانسفرازها (GSTs) شامل خانواده ای از آنزیم‌ها هستند که مسئول سم زدایی بیگانه بیوتیک‌ها از جمله ترکیبات پلاتین هستند. دسته‌های مختلفی از GSTها وجود دارد که هر کدام توسط یک ژن یا خانواده ژنی متفاوت کدگذاری می‌شوند. زمانی که بیماران سرطانی با داروهایی مانند سیکلوفسفامید، کربوپلاتین، دوکسوروبیسین، سیسپلاتین درمان می‌شوند، پلی مورفیسم‌ها در ژن‌ها ممکن است منجر به تغییر اثر یا تظاهرات سمیت شوند.

GST توسط GSTP1 کدگذاری می‌شود. شایع ترین پلی مورفیسم در این ژن، که با نتیجه درمانی بهتر از درمان با اگزالیپلاتین همراه است، SNP غیر مترادف در اگزون ۵ (G > A 313) است. در حدود ۴۰ تا ۴۵ درصد از جمعیت قفقازی و در ۲۷ درصد از جمعیت آسیایی مشاهده می‌شود. یک مطالعه روی ۱۰۷ بیمار مبتلا به CRC پیشرفته که تحت درمان با 5-FU/oxaliplatin قرار گرفتند، تفاوت معنی‌داری را بین افراد دارای ژنوتیپ واریانت و آنهایی که ژنوتیپ وحشی داشتند نشان داد: میانگین بقای گروه اول ۲۴.۹ ماه بود، در حالی که گروه دوم - ۷.۹ ماه. ماه. در گروهی متشکل از ۶۴ بیمار مبتلا به سرطان دستگاه گوارش که درمان مبتنی بر اگزالیپلاتین دریافت کردند، کاهش فعالیت GST با افزایش سمیت همراه بود. نوروپاتی شدید (درجه ۳) اغلب در بیمارانی که دارای ژنوتیپ نوع وحشی هستند دیده شده است.

یک متآنالیز منتشر شده بر روی پلی مورفیسم‌های ژن

گلوکاتایون S-ترانسفراز در بیماران مبتلا به سرطان ریه سلول غیر کوچک (NSCLC) نشان داد که هم ژنوتیپ GSTM1 پوچ و هم ژنوتیپ GG ژن GSTP1 Ile105Val با نتیجه بالینی و پاسخ درمانی بهتر به سیسپلاتین مرتبط است. شیمی درمانی مبتنی بر پلی مورفیسم‌های ژن GSTP1 Ile105Val در بیماران آسیای شرقی مبتلا به NSCLC بیشتر از بیماران قفقازی بود. افراد چینی مبتلا به NSCLC پاسخ درمانی بهتری نشان دادند، که با این واقعیت مرتبط بود که آنها ناقل پلی مورفیسم صفر GSTM1 بودند. با این حال، برای اینکه نقش پلی مورفیسم‌های GST بیشتر مورد مطالعه قرار گیرد، آزمایش‌های بالینی کامل تر و از نظر قومیتی متنوع تر لازم است که در آینده انجام شود.

گروه مکمل متقاطع ترمیم اکسیژون ۱ (ERCC1)

ژن شرکت کننده ERCC1 مسیر برش نوکلئوتیدی است و همچنین با یک ترمیم خاص ژنی مرتبط است که توسط داروهای ضد سرطان حاوی پلاتین انجام می‌شود. مشخص شده است که سطوح بالای ERCC1 در بیماران مبتلا به سرطان مثانه با پیامد بدتری همراه است. با این حال، در کارسینوم ریه سلول غیر کوچک، یک پلی مورفیسم در اگزون ۴ (C > T 496)، به دلیل کاهش فعالیت ERCC1 با نرخ بقای بهتر همراه است. در یک کارآزمایی بالینی دیگر، شامل ۹۱ بیمار مبتلا به CRC پیشرفته و تحت درمان با 5-FU/oxaliplatin، پلی مورفیسم فوق مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که بیمارانی که برای نوع واریانت هموزیگوت بودند، نسبت به بیمارانی که هتروزیگوت (۴۲.۳٪) یا با ژنوتیپ وحشی (۲۱.۴٪) بودند، به طور قابل توجهی نرخ پاسخ بالاتری (۶۱.۹٪) داشتند. به طور خلاصه، افزایش ترمیم DNA منجر به کاهش اثربخشی داروهای مبتنی بر پلاتین می‌شود. با این حال، مطالعات بیشتری برای تایید این داده‌ها ضروری است که برخی از نتایج متناقض نیز منتشر شده اند.

هر دو ژن ERCC1 و ERCC2 برای سیستم ترمیم DNA مهم هستند و بنابراین در مسیر ترمیم برش نوکلئوتیدی نقش دارند. یک مطالعه بالینی در جمعیت چین در سال ۲۰۱۲ در بین ۲۱۳ بیمار مبتلا به این بیماری و ۲۴۰

ABCC2*2 است که با کاهش اثرات نامطلوب ناشی از درمان ایرینوتکان (معمولاً اسهال) همراه است. در مطالعه ای بر روی ۱۶۷ بیمار تحت درمان با ایرینوتکان، تنها ۱۰ درصد با هاپلوتیپ ABCC2*2 در مقایسه با ۴۴ درصد در سایر بیماران اسهال داشتند.

داده‌های کنونی ناقل‌های دارویی خاص، از جمله ابرخانواده ATP را به‌عنوان یک عامل کلیدی برای مقاومت دارویی و پاسخ‌های تغییر یافته نشان می‌دهند. اخیراً پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی مختلف در این ناقل‌ها شناسایی شده‌اند. مطالعات آتی می‌تواند نقش ناهمگونی ژنتیکی را در انتقال دهنده‌های ATP نشان دهد و بنابراین ممکن است امکان درمان هدفمند و فردی با حداقل سمیت و حداکثر اثربخشی را فراهم کند.

گروه مکمل متقاطع اشعه ایکس ۱ (XRCC1)

پروتئین ترمیم کننده DNA XRCC1، که در انسان توسط ژن XRCC1 کدگذاری می‌شود، در شکستگی‌های تک رشته ای DNA که در اثر قرار گرفتن در معرض پرتوهای یونیزان و عوامل آلکیله کننده، در ترمیم برش پایه و ترمیم برش نوکلئوتید ایجاد می‌شود، نقش دارد. این مکانیسم‌ها بر اثربخشی داروهای ضد سرطان پلاتین تأثیر دارند. یک SNP (1301 G > A; Arg399Gln) منجر به ظرفیت برداشتن پایه جهش یافته، خطر بالاتر ابتلا به سرطان و پاسخ بدتر در افراد مبتلا به CRC پیشرفته می‌شود. در یک کارآزمایی بالینی بر روی ۶۱ بیمار مبتلا به CRC پیشرفته که درمان 5-FU/oxaliplatin دریافت کردند، ۷۳ درصد از افراد با پاسخ خوب ناقل ژنوتیپ نوع وحشی بودند در حالی که هیچ یک از پاسخ دهندگان هموزیگوت نبودند. همچنین مشخص شد که در بیماران NSCLC با این آلل، میزان بقا به طور قابل توجهی کوتاهتر بود.

مطالعات مولکولی ارتباط بین SNPها در XRCC1، خطر ابتلا به سرطان‌های مختلف (به عنوان مثال سرطان معده) و ارزش پیش بینی آنها برای نتیجه درمان را نشان می‌دهد. در یک مطالعه، شامل ۶۱۲ بیمار سرطان معده، ایمونوهیستوشیمی (IHC) برای ارزیابی پروفایل بیان پروتئین XRCC1 در نمونه‌های جراحی استفاده شد. مشخص شد که بیماران IHC XRCC1 منفی بیشتر از بیماران IHC مثبت از شیمی درمانی کمکی مبتنی بر پلاتین سود می‌برند. این نتایج از این ایده حمایت

فرد کنترل بدون سرطان نشان داد که SNPهای موجود در این ژن‌ها مسئول افزایش خطر CRC هستند. چهار SNP عملکردی ژنوتیپ شدند: ERCC1 Asn118Asn، ERCC2 Asp312Asn، C8092A، و Lys751Gln. مشخص شد که افراد با ژنوتیپ‌های پلی‌مورفیسم ERCC1 C8092A AA و CA/AA در مقایسه با ژنوتیپ CC، خطر بیشتری برای سرطان روده بزرگ داشتند. با این حال، هیچ SNP دیگری مشاهده نشد که ارتباط مهمی با CRC داشته باشد. بنابراین، پلی‌مورفیسم ERCC1 C8092A ممکن است به یک مارکر مهم برای حساسیت به سرطان کولورکتال در میان جمعیت چین تبدیل شود. با این حال، مطالعات بزرگتر برای تأیید این یافته‌ها قبل از اجرای آنها در عمل روزمره ضروری است.

کاست‌های اتصال (ATP(ABCB1,ABCC2,ABCG2)

انتقال دهنده‌های کاست اتصال دهنده ATP (که به آنها انتقال دهنده ABC نیز گفته می‌شود) یک ابرخانواده سیستم حمل‌ونقل را نشان می‌دهند که از انرژی اتصال و هیدرولیز ATP برای انتقال لایه‌های مختلف در سراسر غشای سلولی استفاده می‌کند. هر گونه تغییر در فعالیت آنها ممکن است منجر به تغییر در کلیانس داروهای مختلف (از جمله عوامل شیمی درمانی) شود.

ژن ABCB1 (همچنین به نام MDR1 - مقاومت چند دارویی) برای یک گلوکوپروتئین P کد می‌کند. بیان بیش از حد این گلوکوپروتئین در سلول‌هایی دیده می‌شود که به رژیم‌های ضد سرطانی خاص مقاوم هستند. دو SNP مترادف (C1236T در اگزون ۱۲ و C3435T در اگزون ۲۶) و یک SNP غیر مترادف (G2677T در اگزون ۲) وجود دارد که به نظر می‌رسد در هاپلوتیپ *2 MDR1 به هم مرتبط باشند. آنها در جمعیت اروپایی-آمریکایی (تا ۶۲٪)، در جمعیت آفریقایی-آمریکایی (۱۳٪) و همچنین در جمعیت آسیایی دیده شده‌اند. این هاپلوتیپ منجر به تنظیم مثبت گلیکوپروتئین P، افزایش فعالیت ناقل دارو و کاهش کلیانس SN-38 می‌شود.

برخی دیگر از ناقلان دارویی که در متابولیسم ایرینوتکان نقش دارند ABCG2 و ABCC2 هستند. اولین مورد به عنوان پروتئین مقاومت به سرطان پستان نیز شناخته می‌شود و یک تغییر خاص C > A 421 مسئول وضعیت irinotecan است، در حالی که دومی دارای هاپلوتیپ

می کند که بیان منفی XRCC1 تومورها را نسبت به شیمی درمانی های مبتنی بر پلاتین حساس تر می کند. تشخیص بیان XRCC1 در افراد مبتلا به سرطان معده می تواند راهنمایی بالینی در هنگام انتخاب درمان کمکی بهینه ارائه دهد. با این حال، مطالعات گسترده تری برای تایید مکانیسم های دقیق ضروری است.

CYP2D6

یکی از رایج ترین داروهای مورد استفاده برای درمان سرطان سینه وابسته به هورمون، تاموکسیفن است. سرطان سینه زمانی که گیرنده استروژن (+ER) را بیان می کند به هورمون وابسته است و بنابراین استروژن معمولاً برای رشد آنها ضروری است. برخی از داروها تعدیل کننده های انتخابی ER نامیده می شوند زیرا اتصال استروژن به ERها را مهار می کنند و تکثیر تومورهای +ER ناشی از استروژن را کاهش یا حذف می کنند. تاموکسیفن نمونه ای از تعدیل کننده های انتخابی ER است و به طور گسترده برای درمان زنان یائسه و یائسه مبتلا به سرطان سینه متاستاتیک، برای شیمی درمانی کمکی و برای درمان پیشگیرانه برای زنان با خطر بالای ابتلا به سرطان پستان استفاده می شود. فعالیت فارماکولوژیک آن به آنزیم کبدی سیتوکروم (CYP2D6) (P450 2D6) بستگی دارد که تاموکسیفن را به متابولیت فعال آندوکسیفن تبدیل می کند. مشاهده شده است که بیماران با کاهش فعالیت CYP2D6 یا در نتیجه ژنوتیپ خود، یا به دلیل مصرف داروهای دیگر، مهار کننده CYP2D6، آندوکسیفن کمتری تولید می کنند که از طرف دیگر منجر به مزایای درمانی ضعیف می شود.

تا به امروز، حدود ۸۰ نوع آلل CYP2D6 یافت شده است، اما رایج ترین آنها عبارتند از، CYP2D6*4، CYP2D6*5، CYP2D6*3، و CYP2D6*6 (همچنین به جدول ۱ مراجعه کنید). بسیاری از پلی مورفیسم ها بی صدا هستند و منجر به آللهایی می شوند که پروتئین هایی را با فعالیت طبیعی CYP2D6 بیان می کنند (به نام آللهای متابولیسم گسترده (EM)). سایر آللهای حذف ژن یا پلی مورفیسم هایی دارند که منجر به عدم بیان پروتئین یا بیان پروتئین بدون فعالیت CYP2D6 می شود (متابولیسم ضعیف (PM)). گروه سوم

از آللهای شامل پلی مورفیسم ها هستند که فعالیت آنزیم را کاهش می دهند - آللهای متابولیسم واسطه (IM). بسته به ژنوتیپ، افراد می توانند متابولیزه کننده های گسترده/طبیعی، متوسط یا ضعیف باشند. متابولیسم های گسترده یا عادی دارای ژنوتیپ EM/PM یا EM/EM و متابولیسم طبیعی سوبستراهای CYP2D6 هستند. متابولیزه های میانی دارای ژنوتیپ IM/IM یا IM/PM و فعالیت آنزیم CYP2D6 بین متابولیزه های گسترده و ضعیف هستند. و متابولیسم های ضعیف افرادی هستند که دو آلل PM دارند. همچنین نوع دیگری از آللهای وجود دارد - آللهای متابولیزه کننده فوق سریع، که از آللهای چندگانه با فعالیت طبیعی تشکیل شده است. آنها با متابولیسم فوق سریع سوبستراهای CYP2D6 مرتبط هستند.

در مطالعه ای روی ۸۰ زن مبتلا به سرطان پستان که به تازگی تشخیص داده شده بود، سطوح تاموکسیفن و آندوکسیفن حدود ۴ ماه پس از شروع درمان اندازه گیری شد. بیمارانی که متابولیسم ضعیفی داشتند (PM/PM) غلظت آندوکسیفن بین دو تا چهار برابر کمتر از افرادی بود که دارای ژنوتیپ EM/EM و EM/PM بودند. این کارآزمایی یک اثر وابسته به دوز ژن را پیشنهاد کرد. از سوی دیگر، برخی از SSRIها و SNRIها وجود دارند که اغلب در طول شیمی درمانی با تاموکسیفن برای کاهش عوارض جانبی آن (گرگرفتگی) تجویز می شوند که همچنین مهار کننده های CYP2D6 هستند. بنابراین، SSRIها و SNRIها ممکن است اثر منفی بر اثربخشی تاموکسیفن داشته باشند. در یک مطالعه آینده نگر کوچک روی ۱۲ زن مبتلا به سرطان سینه، غلظت پلاسمایی اندازه گیری شده آندوکسیفن ۴ هفته پس از شروع مصرف پاروکستین (SSRI) حدود دو برابر کاهش یافت، به این معنی که CYP2D6 متابولیسم آندوکسیفن را واسطه می کند.

نقش ژنوتیپ CYP2D6 در یک مطالعه بالینی آلمانی روی زنان مبتلا به سرطان پستان تهاجمی اولیه +ER تأیید شد، زیرا برخی از آنها درمان کمکی تاموکسیفن را دریافت کردند، در حالی که برخی دیگر این کار را نکردند. مشاهده شد که بیمارانی که متابولیسم متوسط یا ضعیف داشتند (با ژنوتیپ های EM/PM، PM/PM، IM/IM یا IM/PM) دوره های کوتاه تری بدون عود

جهش یافته هموزیگوت $DPYD\ IVS\ 14 + 1G > A$ ، $mutzyantsogete\ %$ ۱.۲٪، هموزی هتروزیگوت، $MS4AG4+4$ ، جهش یافته، 24.7% ، جهش هموزیگوت)، 43.5% ($MTHFR\ 677C > T$) جهش یافته هتروزیگوت، 9.4% (جهش یافته هموزیگوت) و $MTHFR\ 1298A > C$ (جهش یافته هتروزیگوت، 8.2% ، جهش یافته هتروزیگوت). در افرادی که برای پلی مورفیسیم $MTHFR\ 1298A > C$ هتروزیگوت یا هموزیگوت بودند، فرکانس سمیت خونساز افزایش یافت. هیچ ارتباط آماری معنی داری بین پلی مورفیسیم های $DPYD$ ، $TYMS$ و سمیت های ناشی از فلوروپیریمیدین یافت نشد. نویسندگان پیشنهاد می کنند که پلی مورفیسیم های $MTHFR$ ممکن است به عنوان عوامل مرتبط با سمیت فلوروپیریمیدین در نظر گرفته شوند و می توانند به عنوان نشانگرهای زیستی پیش بینی کننده برای بیماران مبتلا به CRC که می توانند بیشترین سود را از رژیم های مبتنی بر فلوروپیریمیدین دریافت کنند، استفاده شوند. در یک مطالعه گذشته نگر دیگر بر روی ۱۰۸ بیمار چینی مبتلا به سرطان متاستاتیک معده، نویسندگان، تأثیر پانل متشکل از ۹ پلی مورفیسیم ژنتیکی را در ژن های $ERCC1$ (rs2298881/ DNA و rs1799793/ XRCC1/rs25448) و $GSTP1$ (rs1695) و $GSTT1$ (rs2266637) و $MTHFR$ (rs1801133) و $rs1801131$ در پیش بینی پاسخ بالینی و بقای بیماران هنگام دریافت اپیپارو لیپولاتین و اکسالیفلواتین. آنها دریافتند که سه مورد از SNP ها تأثیر نامطلوبی بر پاسخ بالینی و بقا دارند: $XRCC1\ rs25489$ ، هموزیگوت برای آلل $ERCC2\ rs1799793$ A. $ERCC2$ ژنوتیپ GA و $ERCC2\ rs13181$ - هتروزیگوت و هموزیگوت برای آلل G . گروه پرخطر (بدون SNP های نامطلوب) میانگین 206 PFS روز و سیستم عامل 534 روز را نشان دادند، در حالی که گروه با خطر ضعیف (با SNP1 نامطلوب) 123 PFS روز و سیستم عامل 281 روز داشتند. بنابراین، گروه کم خطر 2.3 برابر خطر پیشرفت در مقایسه با گروه با خطر خوب داشت. بر اساس نتایج، نویسندگان پیشنهاد می کنند که پلی مورفیسیم های زیر $XRCC1\ rs25487$ ، $ERCC2\ rs13181$ و $rs1799793$ را می توان قبل از

و بقای بدون رویداد داشتند، در مقایسه با افرادی که متابولیسم های طبیعی داشتند. ژنوتیپ های EM/EM یا IM/EM . در گروهی که تاموکسیفن مصرف نکردند، ژنوتیپ $CYP2D6$ نتوانست بر بقا تأثیر بگذارد، که منجر به این نتیجه شد که فعالیت $CYP2D6$ نمی تواند به عنوان مارکر پیش آگهی برای سرطان پستان استفاده شود، زیرا تنها می تواند نتیجه را با درمان تاموکسیفن تخمین بزند.

تنوع زیادی در بین مطالعات انجام شده تاکنون وجود دارد که مقایسه آنها را دشوار می کند. برای مثال، هیچ یک از این مطالعات اطلاعاتی در مورد ارتباط بین ژنوتیپ $CYP2D6$ ، سطوح پلاسمايي اندوکسیفن و نتیجه درمان ارائه نمی دهد. مصرف همزمان داروهای مختلف که به عنوان مهارکننده های $CYP2D6$ عمل می کنند (نه تنها SSRI) نیز باید در همه کارآزمایی ها در نظر گرفته شود. علاوه بر این، دوز تاموکسیفن بین افراد متفاوت است، بنابراین ممکن است عامل مهمی در درمان بیمارانی باشد که متابولیسم ضعیفی دارند. به طور خلاصه، کارآزمایی های گذشته نگر بزرگ تر، مقایسه گروه های مختلف جمعیت، و همچنین درمان با تاموکسیفن با درمان های جایگزین، قبل از اینکه آزمایش $CYP2D6$ در تمرین روزمره ممکن شود، ضروری است.

اثر متقابل ژن های متعدد بر پاسخ درمانی

پاسخ دارویی یک ویژگی پیچیده است که پروتئین های زیادی را شامل می شود. از نقطه نظر بیولوژیکی، انتظار می رود که مسیرهای متابولیک مختلف با هم رقابت کنند و اثر یک پلی مورفیسیم بر روی مسیر متابولیسم دارو می تواند توسط پلی مورفیسیم های دیگر تغییر یابد. عوامل شیمی درمانی مبتنی بر فلوروپیریمیدین، 5-FU یا کاپسیتابین، پایه اصلی رژیم های شیمی درمانی برای سرطان های کولورکتال و گوارشی در هر دو حالت متاستاتیک و ادجوانت باقی مانده اند.

در یک مطالعه گذشته نگر بر روی 85 بیمار مبتلا به CRC که تحت درمان مبتنی بر فلوروپیریمیدین قرار گرفتند و 91.8 درصد از افراد از سمیت رنج می بردند، تأثیر پلی مورفیسیم های $DPYD$ ، $TYMS$ و $MTHFR$ مورد بررسی قرار گرفت. پلی مورفیسیم های زیر شناسایی شدند: $DPYD\ 85\ T > C$ (29.4%) جهش هتروزیگوت، 7.1%

یک داروی خاص را ارزیابی کنند تا اطمینان حاصل شود که کاهش دوز یا اجتناب از دارو برای کاهش عوارض جانبی یا جلوگیری از سمیت بر نتیجه درمان تأثیر نمی‌گذارد.

فارماکوژنومیکس استفاده از اطلاعات ژنومی و سایر اطلاعات «اومیکس» برای کمک به راهنمایی، اطلاع رسانی و فردی کردن درمان دارویی است. علم زیربنایی فارماکوژنتیک به سرعت در طی ۵۰ سال از زمانی که برای اولین بار پیشنهاد شد که ژنتیک ممکن است بر فنوتیپ‌های پاسخ دارویی تأثیر بگذارد، تکامل یافته است. این فرآیند به موازات پیشرفت در توالی‌یابی DNA و سایر فناوری‌های مولکولی رخ داده است. اطلاعات فارماکوژنومیک به طور فزاینده‌ای در پرونده‌های سلامت الکترونیکی (EHRs) ادغام می‌شود و این اطلاعات به سرعت در حال تبدیل شدن به یک جزء مهم از «برخورد درمانی» است. رشد سریع دانش فارماکوژنومیک مرتبط با بالینی، چالش‌های مرتبط با اجرای فارماکوژنومیک را برجسته می‌کند، یکی از آنها در دسترس قرار دادن این اطلاعات برای پزشکان به روشی عملی و به راحتی قابل درک است. برای انجام این کار نیاز به دستورالعمل‌های عینی و مبتنی بر شواهد و سرمایه‌گذاری در زیرساخت مورد نیاز برای دسترسی به موقع اطلاعات فارماکوژنومیک برای پزشکان است. از آنجایی که پزشکان نسخه‌هایی را برای داروها می‌نویسند نه ژن‌ها، بیشتر موسسات بر روی جفت دارو-ژن تمرکز کرده‌اند. برای کمک به مراقبان، بسیاری از مؤسسات هشدارهای خودکار مبتنی بر رایانه ایجاد کرده‌اند که هر زمان دارویی تجویز می‌شود که

درمان شناسایی کرد، بنابراین می‌توان از آنها به عنوان ابزاری برای ارزیابی گزینه‌های درمانی در بیماران مبتلا به سرطان متاستاتیک معده استفاده کرد.

ملاحظات خاص برای کاربرد فارماکوژنومیک در عمل انکولوژی

یکی از کاربردی‌ترین کاربردهای فارماکوژنومیک، اگر داده‌های کافی و معتبر از آزمایش‌های بالینی متعدد در آینده جمع‌آوری شود، مناسب‌ترین انتخاب در محیط‌های بیماری زمانی که چندین رژیم معادل وجود دارد، خواهد بود. بنابراین، اگر خطر مسمومیت بالا باشد، انتخاب یک درمان بر دیگری برای پزشکان آسان‌تر خواهد بود، یا اگر احتمال پاسخ مورد انتظار بیشتر باشد، بهترین رژیم را انتخاب کنند. در شرایطی که تنها یک گزینه برای درمان وجود دارد، اطلاعات کافی در مورد داروها می‌تواند از اهمیت بالایی برخوردار باشد تا خطرات سمیت در برابر مزایای بالقوه سنجیده شود. از سوی دیگر، اگر به خوبی شناخته شده باشد که خطرات سمی بالقوه وجود دارد، آنگاه می‌توان دوز داروهای شیمی درمانی را با توجه به مشخصات ژنتیکی هر بیمار تنظیم کرد. سوال دیگری که مطرح می‌شود این است که اگر برای جلوگیری از مسمومیت دوز را کاهش دهیم باز هم اثر مطلوب درمان را خواهیم داشت؟ این پاسخ را می‌توان تنها از تجزیه و تحلیل‌های گذشته نگر بزرگ آینده در مورد جفت دارو-ژن، در صورتی که ژنوتیپ در عمل روزمره رایج‌تر شود، ارائه داد. در آینده، به احتمال زیاد پزشکان باید با احتیاط نسبت ریسک به فایده و احتمال فارماکوژنومیک

نتیجه گیری

مهم ترین مشکلاتی که شیمی درمانی سرطان با آن مواجه می شود، ایجاد مقاومت دارویی و عوارض جانبی شدید است. از آنجایی که اکثر عوامل ضد سرطانی خاص تومور نیستند، منجر به آسیب سلول های طبیعی نیز می شوند. این امر از استفاده از دوزهای بالای داروها که می تواند برای ریشه کنی جمعیت های کمتر حساس سلول های تومور ضروری باشد، جلوگیری می کند. تنوع در پاسخ درمانی را می توان با تغییرات ژنتیکی فردی، خاص برای هر فرد توضیح داد. پیشرفت فارماکوژنتیک می تواند سنگ اساسی برای تحول در درمان سرطان باشد. معرفی ژنوتیپ بیمار در محیط های بالینی می تواند تصمیم گیری در مورد رژیم های شیمی درمانی و دوز دارو را با حداکثر اثر و حداقل خطر سمیت تسهیل کند. اگرچه مطالعات مختلف بسیاری تاکنون انجام شده است، اما هنوز اطلاعات بیشتری لازم است تا پزشکی شخصی شده در عمل روزمره به کار گرفته شود.

مطالعات اخیر ثابت می کند که فارماکوژنتیک ابزاری امیدوارکننده برای پزشکی شخصی است.

منبع :

<https://biomarkerres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40364-020-00213-4>

آزمایش فارماکوژنومیک ممکن است اطلاعات مفیدی برای آن ارائه کند، «آتش» می دهد. به عنوان مثال، در کلینیک مایو ۱۷ جفت دارو-ژن وجود دارد که هنگام تجویز برای آنها هشدار «آتش» وجود دارد. این جفت ها عبارتند از: سیتالوپرام، اسیتالوپرام، کلوپیدوگرل - CYP2C19. کدئین، فلوکستین، فلووکسامین، پاروکستین، تاموکسیفن، ترامادول، ونلافاکسین - CYP2D6. Triopurine - TMPT; SLCO1B1 - تارکولیموس CYP3A5؛ - آباکاویر - HLA-B*57:01؛ - آلپوپورینول - HLA-B*58:01؛ - کاربامازاپین - HLA-B*15:02 و - HLA-A*31:01. وارفارین - CYP2C9 و VKORC1. تصمیم گیری در مورد اجرای هشدار بستگی به دستورالعمل های مبتنی بر شواهد دارد که از منابعی مانند کنسرسیونوم اجرای فارماکوژنتیک بالینی می آید. هشدارهای جفت دارو-ژن کنونی در درجه اول «واکنشی» هستند، به این معنی که آنها از پزشک - بر اساس اهداف خود برای بیمار - می خواهند که آزمایش ژنتیکی را در پاسخ به هشدار دستور دهد. اگرچه اولین گام مهم است، اما هشدارهای واکنشی تنها یک گام به سمت هدف نهایی را نشان می دهد، که شامل داشتن داده های فارماکوژنومیک برای یک بیمار خاص «به طور پیشگیرانه» در پرونده الکترونیک سلامت (EHRs) است، بنابراین هیچ تاخیری در انتظار برای یک بیمار وجود نخواهد داشت. نتیجه آزمایش تا اطلاعات فارماکوژنومیک به طور یکپارچه در جریان کار بالینی گنجانده شود.