

داروسازی In Silico برای استفاده در پزشکی دقیق مبتنی بر شواهد

پزشکی شخصی/دقت (PM) از کاربرد فارماکولوژی مولکولی در عمل بالینی سرچشمه می‌گیرد، که نشان‌دهنده عصر جدیدی در مراقبت‌های بهداشتی است که هدف آن شناسایی و پیش‌بینی نتایج درمانی بهینه برای یک بیمار یا گروهی با ویژگی‌های ژنوتیپ/فنوتیپ مشابه است. پزشکی مبتنی بر شواهد^۱ (EBM) اطلاعات جمع‌آوری‌شده از مطالعات اولیه *in vitro*، *in vivo* و مشاهده‌ای و همچنین آزمایش‌های بالینی و داده‌های متاآنالیز مرور سیستماتیک را برای بررسی بالینی برای یک جمعیت یکپارچه می‌کند. از این رو، می‌توان بیان کرد که EBM اغلب کل جمعیت را در نظر می‌گیرد، در حالی که استفاده از PM اغلب اینگونه نیست. در سال‌های اخیر، همزمان با انقلاب دیجیتال و استفاده از آن در تحقیقات دارویی منجر به ظهور رویکردها و رشته‌های نوآورانه‌ای مانند فارماکومتری و فارماکولوژی سیستم‌های کمی (QSP) شده است که داده‌های تجربی و یا بالینی را برای پیش‌بینی و/یا ترکیب استفاده می‌کنند. پروفایل‌های دارویی مولکول‌های کلیدی را با در نظر گرفتن ارتباطات پیچیده مسیرهای بیولوژیکی، بیماری، و ویژگی‌های فیزیولوژیکی و تنوع آنها در گروه‌های بیمار تفسیر کنید. این ابزارهای پیشرفته مدل‌سازی و شبیه‌سازی (M&S) در فارماکولوژی تلاش می‌کنند تا دانش به‌دست‌آمده از طریق روش‌های تجربی و بالینی را از طریق رویکردهای بالا به پایین یا پایین به بالا در مورد اهداف دارویی جدید بالقوه یا نقش مولکول‌های بیولوژیکی خاص برون‌یابی کنند. در شروع و پیشرفت بیماری علاوه بر این، آنها به تحقیق و توسعه سیستم‌های جدید تحویل دارو کمک می‌کنند



وحید رضا اصفهانی^۱

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

1. Evidence-based medicine



در ADRهای مکرر گزارش شده در مورد آریتمی های رخ داده یا سایر اثرات مربوط به تجویز زولدرونیک اسید مورد استفاده قرار گیرند.

با این وجود، مهم تر از همه رویکردهای سیلیکو، یکی از حوزه هایی که در سال های گذشته نشان دهنده یک تغییر اساسی در فارماکولوژی بود، تحقیق و توسعه را برای همیشه متحول کرد و فارماکولوژی سیلیکو را به کانون توجه تحقیقات زیست پزشکی مدرن تبدیل کرد، فارماکو کینتیک (PK) و فارماکودینامیک (PD) مانند M&S، مدل های فارماکو کینتیک مبتنی بر فیزیولوژیک (PBPK) و فارماکومتریکس بود. این رویکردها قادر به ادغام داده های دارویی، بیماری، و تجربی همراه با اطلاعات بالینی به سمت پروفایل های اثربخشی و ایمنی بهینه داروها در محیط های بالینی هستند. به عنوان مثال، استفاده از مدل های PK می تواند به اندازه کافی پروفایل های PK داروهایی با شاخص های درمانی محدود و یا تنوع بالای درون یا بین موضوعی را به طور کلی یا در گروه های جمعیتی خاص پیش بینی کند. به عنوان مثال، از طریق رویکردهای فارماکومتری، می توان از پروفایل PK تجویز بوسولفان در بیماران کودکان تحت پیوند سلول های بنیادی خونساز (HSCT) برای یک رژیم دوز بهینه استفاده کرد. علاوه بر این، حتی برای داروهایی که برای مدت طولانی به بازار عرضه می شوند (به عنوان مثال، نیبولول)، رویکردهای مدل جمعیت-PK می توانند اطلاعات مهمی را از طریق M&S سناریوهای مختلف مانند تأثیر سن یا ویژگی های ژنوتیپ بر انتخاب دوز بهینه در رابطه با اثربخشی داروها ارائه دهند. ایمنی با توجه به مدل های PBPK و شبیه سازی های PK جمعیت، آن ها می توانند اطلاعات ضروری را با تولید آزمایش های بالینی سیلیکو ارائه دهند و بینش مکانیکی، توصیف تنوع داروها برای سناریوهای بالینی مختلف، یا فرمول بندی های دارویی مختلف برای کاربردهای بالینی را ارائه دهند. برای مثال، از طریق مدل سازی و شبیه سازی PBPK، ویژگی های درمانی احتمالی مربوط به تجویز دوکسوروبیسین و متابولیت های آن در بدن را می توان تحت سناریوهای مختلف شبیه سازی و مطالعه کرد. علاوه بر این، مدل های توسعه یافته PBPK برای داروهایی مانند روپینیرول را می توان برای پیش بینی قرار گرفتن در معرض فرمول های جدید با رهش طولانی

و کمک زیادی به استفاده مجدد از دارو می کنند. از این رو، آنها ابزارهای زیست پزشکی پیچیده ای را ارائه می کنند که طیف وسیعی از مطالعات را در مورد تحقیق و توسعه (R&D) مولکول های جدید، کارآمدتر و مؤثرتر، با پروفایل های ایمنی بهبود یافته برای بیمار در رابطه با اصول PM و شانس بیشتری برای ادامه کارآزمایی های بالینی ارائه می کنند.

استفاده از مطالعات کمی پیشرفته مبتنی بر رابطه ساختار-فعالیت (QSAR) می تواند بینشی در مورد مکانیسم های بالقوه یا موقعیت های اتصال در پروتئین های هدفمند همراه با الزامات فیزیوشیمیایی برای داروهای کاندیدا ارائه دهد. این می تواند به کشف مولکول هایی با فعالیت تعدیل کننده مطلوب یا افزایش یافته در برابر پروتئین های هدف دار با غربالگری سازمان یافته پایگاه های داده ترکیبی مانند متابولیت های ثانویه گیاهان برای ترکیبات فعال دارویی و نامزدهای دارویی جدید بالقوه کمک کند. علاوه بر این، از طریق روش های مبتنی بر لیگاند، مدل های طبقه بندی و شبیه سازی های اتصال مولکولی برای خواص دارویی احتمالی، چارچوب های غربالگری مجازی پیچیده به مطالعات استفاده مجدد از داروهایی که قبلاً به بازار عرضه شده اند. برای درمان های مؤثر احتمالی در بیماری هایی با نیاز آشکار به گزینه های درمانی (به عنوان مثال، کووید-۱۹). با گسترش رویکردهای QSAR، ترکیب ابزارهای فارماکولوژی در سیلیکون با پروتکل های آزمایشگاهی تجربی می تواند بینش های جدیدی در مورد اقدامات داروها و مکانیسم های ثانویه بالقوه ارائه دهد که می تواند با واکنش های نامطلوب دارویی (ADRs) مرتبط باشد. این برای داروهایی که در پزشکی ضروری تلقی می شوند، در جایی که مکانیسم های ADR مرتبط تا حدی در سطح مولکولی توضیح داده شده اند، مهم است. به عنوان مثال، ترکیب ابزارهای *in silico* با سیستم های *in vitro* به تولید یک توضیح مولکولی بالقوه اجازه می دهد که چگونه اسید زولدرونیک به زیرواحد کانال پتاسیم اصلاح کننده داخلی KIR6.1/6.2 (Kir) و زیر واحدهای گیرنده سولفونیل اوره SUR2A/B متصل می شود. و کانال های پتاسیم حساس به ATP (KATP) را مسدود می کند و جریان های بومی را در الیف و سلول های استخوانی کاهش می دهد. این یافته ها می توانند بیشتر برای تفسیر مکانیسم های مولکولی

انتظار می رود که استفاده بیشتر از ابزارهای فارماکولوژی سیلیکونی ادغام شده با الگوریتم های هوش مصنوعی، موانع و موانع را در رابطه با درک ما از تعامل پیچیده بین داروها، اهداف و بیماری ها برطرف کند. بنابراین، انتظار می رود که فارماکولوژی محاسباتی یا سیلیکونی در چارچوب فارماکولوژی سیستم های کمی به ما این امکان را بدهد که «نقطه ها» را بیشتر به هم متصل کنیم و تصویر بزرگ تر، «جمعیت/جنگل» را آشکار کنیم که به تصمیمات EBM کمک می کند، با توجه به اینکه چه نوع «افراد/درختان» در یک گروه بیماران بر اساس اصول PM وجود دارند.

منبع:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10054111/>

مدت برای تجویز خوراکی در دوزهای مختلف با در نظر گرفتن داده های انحلال برون یابی شده *in vitro* مورد استفاده قرار داد. ذکر این نکته ضروری است که برای دستیابی به کاربرد موفقیت آمیز PBPK مدل سازی و شبیه سازی، توصیف دقیق سه جزء اصلی که به این رویکردها کمک می کنند ضروری است: (۱) ویژگی های خاص سیستم (ترکیب اندام، تنوع در بین افراد، مایع بدن، خصوصیات و غیره)، (۲) خواص دارو (خواص فیزیکی یا بیوشیمیایی و غیره)، (۳) طراحی آزمایشی (جمعیت هدف، مسیر تجویز، فرمولاسیون و غیره). بنابراین، مطالعاتی که پارامترهای اساسی مانند ویژگی های اندام را توصیف می کنند، همیشه مورد نیاز هستند. برای مثال، مدل های PBPK که حرکت مایع مغزی نخاعی (CSF) دو طرفه و وابسته به محل را در نظر می گیرند، می توانند در پیش بینی دقیق پروفایل های PK مولکول های کوچک پس از تجویز داخل CSF مورد استفاده قرار گیرند.

یک مزیت اضافی از تکامل مداوم در چارچوب های فارماکولوژی سیلیکونی این است که آنها یک رویکرد کم هزینه، سریع و سیستماتیک با توان عملیاتی بالا را برای هدایت اولویت بندی اهداف و شناسایی نشانگرهای مولکولی حیاتی برای بیماری های مختلف، به ویژه آنهایی که مکانیسم های مولکولی پیچیده دارند به عنوان مثال، اسکیزوفرنی/اختلال دوقطبی، آرتریت روماتوئید، دیابت، فشار خون بالا، بیماری آلزایمر، سرطان، و غیره ارائه می دهند. پیشنهادات یا تصمیمات، دریایی از امکانات را برای دوره بعدی در تحقیقات دارویی و فارماکولوژی مدرن ایجاد می کند. به عنوان مثال، رویکردهای مهندسی زیستی که از الگوریتم های یادگیری مانند یادگیری ماشین برای داده های رونویسی استفاده می کنند، می توانند ارتباط ژن-بیماری را برای شناسایی اهداف دارویی بالقوه تجزیه و تحلیل کنند، در حالی که جفت کردن این نتایج با مدل های QSAR می تواند زمینه تحقیقاتی برای شناسایی مولکول هایی با فعالیت دارویی بالقوه برای توسعه داروی آینده ایجاد کند.

به طور کلی، روش های M&S فارماکولوژی محاسباتی فراتر از ابزارهای تحقیقاتی ساده هستند و نه تنها به نقش فعالی در تحقیق و توسعه محصولات دارویی جدید دست یافته اند، بلکه مورد پذیرش نظارتی نیز قرار گرفته اند.