

پزشکی شخصی برای آسم شدید: تا چه حد به موفقیت رسیده ایم؟

کورتیکواستروئیدهای استنشاقی

کورتیکواستروئیدها خط اول درمان ضد التهابی برای بیماران مبتلا به آسم مداوم هستند. زیرمجموعه ای از بیماران مبتلا به آسم شدید کنترل نشده نیاز به درمان کورتیکواستروئید استنشاقی خوراکی و با دوز بالا (ICS) دارند. بعضی از این بیماران به عنوان مقاوم به استروئید یا با تاثیرپذیری خیلی ضعیف طبقه بندی می شوند و شواهد در حال ظهور از اهمیت تغییرات ژنتیکی در تعیین پاسخ کورتیکواستروئید پشتیبانی می کنند. به عنوان مثال، مارکرهای پلی مورفیسم STIP1 که پروتئین سازمان دهنده شوک گرمایی را رمزگذاری می کند و نقشی اساسی در مونتاژ و فعال سازی هتروکامپلکس گیرنده گلوکوکورتیکوئید دارد، با تفاوت در FEV1 در پاسخ به درمان ICS همراه است. یافته های فارماکوژنتیک مشابه با سایر ژن های نامزد در امتداد مسیر کورتیکواستروئید (به عنوان مثال گیرنده هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپین 1 [CRHR1]) و ژن های درگیر در متابولیسم آن گزارش شده است (به عنوان مثال ایزوفرم 3A4 آنزیم سیتوکروم P450 [CYP3A4]).

با اتخاذ رویکرد کل ژنوم، محققان یک پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی عملکردی (SNP؛ rs37973) از ژن (glucocorticoid-induced transcript 1 GLCCI1) یافتند که با کاهش قابل توجهی در پاسخ به درمان ICS در بیماران آسم تحت برنامه مدیریت آسم در دوران کودکی (CAMP) همراه است. چنین یافته ای تکرار شد که در آن ترکیبی از rs37973 از GLCCI1 و rs1876828 از CRHR1 بیش بینی 66 درصد از تغییر FEV1 پس از درمان ICS را نشان داد. مطالعه فارماکوژنومیک دیگر بر روی 418 بیمار



وحیدرضا اصفهانی

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



انجمن مبتنی بر کنسرسیون در کل ژنوم در 24 کودک سالم چینی هنگ کنگی انجام شده است. برای مکان 21 17q، ما تفاوت قابل توجهی در ساختار هاپلوتیپ پیدا کردیم که از SNP 224 مشترک در میان افراد ما و شش گروه قومی گزارش شده تحت پروژه 1000 ژنومی ساخته شده است. این تغییرات توالی باید در هنگام انتخاب برچسب گذاری SNP ها برای تکرار ارتباطات ژنتیکی بین جمعیت ها در نظر گرفته شود.

برای تأیید اهمیت ژن های نامزد بالا برای پاسخ ICS باید کارهای تکثیر انجام شود. Rs37972 از GLCCI1 در سه مطالعه گروهی از کودکان آسم در شمال اروپا با استفاده گزارش شده از ICS ژنوتیپ شد. این SNP به طور قابل توجهی با افزایش خطر استفاده از کورتیکواستروئید خوراکی، ویزیت های بیمارستانی آسم، علائم کنترل نشده یا دوزهای بالاتر ICS همراه نبود. همانطور که در مطالعه اولیه گزارش شد، تنوع در GLCCI1 فقط 6.6٪ از تنوع کلی پاسخ بالینی به ICS را به خود اختصاص داده است. پاسخ به درمان کورتیکواستروئید در آسم احتمالاً تحت تأثیر انواع مختلف ژنتیکی قرار دارد. ایجاد نمره ژنتیکی حاصل از وجود آلل های خطرناک یا ژنوتیپ ها در SNP های متعدد، هدف نهایی برای راهنمایی در انتخاب نوع و دوز درمان ICS در بیماران مبتلا به آسم شدید یا درمان سخت (به عنوان مثال پزشکی شخصی) است.

وضعیت بیماری آسم را می توان با نمرات بالینی بیماران، پارامترهای اسپیرومتریک، تجزیه و تحلیل خلط و بیومارکرهای بازدم ارزیابی کرد. در سال 2006، پیشنهاد شد برچسب تشخیصی "آسم" در بیماران مختلف توسط فنوتیپ های مختلف تعریف شود که تا حدی به فرآیندهای مختلف بیماری در هر فرد وابسته است. این فنوتیپ های بیماری، مانند واکنش بیش از حد مجاری هوایی (AHR) به متاکولین و افزایش سطح اکسید نیتریک بازدم، ویژگی های قابل مشاهده "از نظر بالینی را توصیف می کنند که نمایانگر انواع مختلف آسم با علل و پاتوفیزیولوژی های مختلف است. طبقه بندی مبتنی بر فنوتیپ های آسم لزوماً به فرآیندهای بیماری زمینه ای مربوط نمی شود. قابل درک است که مطالعات گروه های انتخاب نشده موفق به شناسایی عوامل خطر ساز ژنتیکی و زیست محیطی برای آسم نشدند.

آسمی سفید، ژن T را که یک عامل رونویسی است، به عنوان یک منبع جدید برای پاسخ ICS شناسایی کرد. دو نوع rs3127412 و rs6456042 به شدت با پاسخ ICS بیماران ارتباط داشتند. تفاوت دو برابر سه برابر در پاسخ FEV1 بین افراد هموزیگوت برای آلل های نوع وحشی و جزئی مشاهده شد.

یک مطالعه جدیدتر مرتبط با ژنوم (GWAS)، پاسخ علامتی به ICS را به جای عملکرد ریه و تشدید بیماری به عنوان نتیجه مطالعه، هدف قرار داد. سه SNP، یعنی rs10044254 و rs1558726، rs2388639 در گروه های کودکان اما بزرگسالان یافت نشد. rs10044254 واقع در منطقه اینترونی F-box و پروتئین تکرار غنی از لوسین 7 (FBXL7) با کاهش بیان در سلول های B جاودانه و بهبود پاسخ علامتی به ICS همراه بود. علاوه بر این، مطالعات فارماکوژنتیکی در مورد پاسخ ICS در بزرگسالان نباید به کودکانی که فنوتیپ آنها متفاوت است یا با ساده بودن نسبت به ICS یا برای مدت زمان کوتاه تری، برون یابی شوند. در کودکانی که مدت کوتاهی آسم دارند، ممکن است میزان متفاوت بازسازی مجاری تنفسی غیرقابل برگشت داشته باشند.

محققان GWA را برای ژن های مرتبط با پاسخ دارو در 120 شرکت کننده تصادفی انجام دادند. این شرکت کنندگان چندین دوز کورتیکواستروئید را استنشاق کرده بودند. آن ها با اجرای یک مدل فارماکودینامیکی، ارتباطات مربوط به اهمیت ژنوم بین پاسخ FEV1 به ICS و پنج جایگاه را تشخیص دادند. بسیاری از این مکان ها حاوی ژن های متابولیکی مربوط به عملکرد ریه و خطر آسم هستند. به طور خاص، تجمع نتایج چندین آزمایش تکرار rs6924808 را روی کروموزوم 6 و rs1353649 را روی کروموزوم 11 به عنوان مهمترین جایگاه کاندیدا نشان داد. با این وجود، اهمیت این جایگاه های فارماکوژنتیک جدید در حال حاضر ناشناخته مانده است.

تفاوت های قومی در اپیدمیولوژی ژنتیک باید در طراحی و تفسیر مطالعات دارویی آسم مورد توجه قرار گیرد. جمع بندی مطالعات case-control ما اختلاف قابل توجهی در فرکانس های SNP و بلوک های هاپلوتیپ برای ژن های آسم بین چین و سایر جمعیت ها نشان داد. ما پاپروسیکوئینسینگ را بر روی 100 kb انجام دادیم که در هر 10 مکان آسم شناسایی شده توسط مطالعه بزرگ

وجود دارد. سلول های Th2 تولید IL-5، IL-4، IL-13 و می کنند و در غیاب نسبی IFN- γ برای القای پاسخ های ایمنی آلرژیک عمل می کنند. گزارش شده است که آسم با نفوذ لنفوسیت های T فعال شده و ائوزینوفیل ها به داخل مخاط برونش مشخص می شود. این سلول ها به همراه ماست سل های رزیدنت، IL-13، IL-4 و سایر واسطه های التهابی را ترشح می کنند تا منجر به AHR غیر اختصاصی شوند. تعدادی از کارآزمایی های بالینی تصادفی، داروهایی مانند anti-IL-5، anti-IL-4، anti-IL-13، R، و اخیراً anti-TSLP را آزمایش کرده اند که این فرآیند Th2 را هدف قرار می دهند. عدم کارایی درمانی در برخی از این مطالعات، اشتیاق به اهمیت منحصر به فرد این مسیر را کاهش داده است. از آنجا که آسم یک سندرم ناهمگن با "اندوتایپ" های مختلف است، یافتن یافته های آزمایش منفی در برخی از این آزمایشات بالینی شاید تعجب آور نباشد. چالش شناسایی زیرمجموعه پاسخ دهنده است که در جمعیت بیشتری جاسازی شده و به طور کلی پاسخگو نیست.

یک مثال درخشان از آنتاگونیست گیرنده اینترلوکین-4 (IL-4R α) پیدا شد. هدف قرار دادن انتخابی IL-4 یا IL-13 ممکن است بیش از حد انتخابی باشد. با توجه به توانایی IL4R α در اتصال هر دو این سیتوکین های Th2، یک نوع اینترلوکین 4- انسانی نوترکیب بنام pitakinra که به طور رقابتی مانع از گیرنده های IL4R α می شود، تولید شد. در انسان، pitakinra باعث کاهش شدت بیماری، کاهش غلظت IgE در گردش خون و زیر مجموعه سلول های T در بیماران با آگزمای آتوپیک شدید می شود. محققان مزایای درمانی را در بیماران مبتلا به آسم آتوپیک که تجویز زیر جلدی pitakinra دریافت کرده اند نشان دادند. در یک مطالعه دوزبندی بعدی، اثر قابل توجهی در پاسخ به دوز pitakinra در نتیجه اولیه تشدید آسم فقط در افراد با ژنوتیپ IL4R α خاص مشاهده شد که تقریباً در یک سوم جمعیت مشاهده شد. از طرف دیگر، نویسندگان گزارش کننده دوپیلوماب، یک آنتی بادی مونوکلونال کاملاً انسانی برای IL4R α ، به این مسئله که آیا اثربخشی آن از طریق وضعیت IL4R α بیماران پیش بینی می شود، پرداختند. یافته های pitakinra نوید پیشرفت روش های پزشکی شخصی را از طریق تجزیه و تحلیل پاسخ دهنده بر اساس پارامترهای فارماکوژنتیک

مفهوم طبقه بندی آسم در "اندوتایپ های" مشخص در سالهای اخیر محبوبیت بیشتری پیدا کرده است. اندوتایپ زیر گروه های یک بیماری است که توسط یک مکانیسم عملکردی یا پاتوفیزیولوژیک مشخص تعریف می شود. برخلاف فنوتیپ ها، اندوتایپ ها تفاوت زیر گروه های موجود را با علل مشخص و یا یک مکانیسم پاتوفیزیولوژیک سازگار توصیف می کنند. SNP ها و مسیرهای ژنتیکی مختلف در اندوتایپ های مختلف آسم نقش دارند. پژوهشگران فرضیه حضور یک اندو فنوتیپ پاسخ کورتیکواستروئید کمی که فنوتیپ های بالینی عملکرد ریه، پاسخ گشادکننده برونش، پاسخ دهی به راه های هوایی، علائم، نیاز به استروئیدهای خوراکی و دفعات مراجعه به بخش اورژانس و بستری در بیمارستان را نمایش میدهد را مطرح کردند. آن ها دریافتند که اندوفنوتیپ مرکب از شش فنوتیپ بالینی جداگانه در جمعیت مورد مطالعه و همچنین چهار جمعیت تکرار برتر است. بیماران مبتلا به این اندو فنوتیپ پاسخ کورتیکواستروئیدها ممکن است به نوبه خود در یکی از اندوتایپ های آسم آلرژیک (بزرگسالان)، خس خس مثبت پیش بینی کننده آسم کودکان و آسم hyper eosinophilic شدید و دیر هنگام گروه بندی شوند. جستجوی پیش بینی های ژنتیکی برای درمان های آسم مانند آنتاگونیست های 2 و اصلاح کننده های لکوترین در میان بیماران با اندوتایپ های مختلف برای پاسخ دهی به کورتیکواستروئید، منطقی بیولوژیکی دارد. انتخاب نتایج مطالعه در رابطه با اندوتایپ های مختلف آسم یک مفهوم نوظهور است که ارزیابی دقیق تر و قابل تکرار را برای نشانگرهای زیستی دارویی آسم تسهیل می کند.

عوامل بیولوژیکی

در سال 1989 برای اولین بار پیشنهاد شد که لنفوسیت های کمکی (Th) T می توانند بر اساس مجموعه سیتوکین ها به لنفوسیت های Th1 و Th2 طبقه بندی شوند. در انسان، سلول های Th1 اینترفرون و فاکتور نکروز تومور ترشح می کنند در حالی که سلول های Th2 تولید IL-9، IL-5، IL-4، IL-25 و می کنند. هر دو کلاس IL-10، IL-3، IL-2، IL- α ، TNF- α و IL-13 را تولید می کنند. به طور ساده، یک رابطه معکوس بین تمایل لنفوسیت های T کمکی به تولید IFN- γ در مقابل IL-4 یا IL-5



طرف دیگر، چنین اثر فارماکوژنتیکی برای سایر عوامل بیولوژیکی مانند anti-TSLP، anti-IL-5، anti-IL-13 بررسی نشده است. بهره مندی از یک رویکرد شخصی و متناسب با ارائه مراقبت های بهداشتی در توسعه عوامل بیولوژیکی گران قیمت که به یک مسیر خاص بیولوژیکی هدایت می شوند، مورد نیاز است. این یافته ها در نهایت به ما امکان انتخاب یک رژیم درمانی با حداکثر سود درمانی را برای یک فرد آسم می دهد در حالی که خطر ابتلا به عوارض جانبی را به حداقل می رساند.

منبع:

<https://www.longdom.org/open-access/personalized-medicine-for-severe-asthma-how-far-have-we-achieved-2153-0645-1000148.pdf>

نشان می دهد. از آنجا که داروهای بیولوژیکی هدفمند شده در بالا گران هستند، بیومارکرهای حاصل از آنالیزهای فارماکوژنتیک می توانند به شناسایی بیمارانی که به انواع درمان های ضد آسم پاسخ می دهند کمک کنند.

mepolizumab برای مقابله با IL-5 ایجاد شده است که یک سیتوکین قوی است که ائوزینوفیلیا و آسم ائوزینوفیلیک را در گردش گردش می دهد. مطالعات بالینی منتشر شده از mepolizumab یافته های متناقضی را به همراه داشت. برخی مطالعات نشان داد که mepolizumab باعث تشدید آسم می شود در حالی که یک آزمایش بالینی دیگر نتوانست هیچ گونه فایده این دارو را در کاهش علائم آسم تشخیص دهد. متأسفانه، هیچ یک از این آزمایش های بالینی بر روی داروهای ضد IL-5 سعی در طبقه بندی پاسخ های بیماران براساس ژنوتیپ های IL5 آن ها مانند داستان موفقیت IL4R برای pitrakinra نداشته است. شناسایی انواع اصلی در IL5 و سایر ژن های تنظیم کننده مسیر Th2 که پاسخ mepolizumab را تعدیل می کنند، امکان درمان شخصی در بیماران آسم را برای توصیه این عامل بیولوژیکی گران قیمت فراهم می کند.

نتیجه گیری

در طی دهه گذشته، در تحقیقات فارماکوژنتیک انفجاری رخ داده است که پیشرفت قابل ملاحظه ای در درک ناهمگنی در پاسخ های درمانی به داروهای مختلف ضد آسم دیده است. کورتیکواستروئیدهایی که به صورت خوراکی یا در دوزهای بالا از طریق استنشاق تجویز می شوند، درمان کنترل کننده خط اول برای بیماران مبتلا به آسم متوسط تا شدید است. چندین هدف ژنتیکی از جمله STIP1، CRHR1، CYP3A4، GLCCI1 و Th2 و FBXL7 بیومارکرهای فارماکوژنتیکی بالقوه برای پیش بینی پاسخ بیماران به ICS هستند. برخی از بیماران مبتلا به آسم شدید مقاوم در برابر نگهداری کورتیکواستروئیدها نیستند، و چندین عامل بیولوژیکی که مسیر Th2 را هدف قرار می دهند امید بهینه سازی کنترل بیماری خود را دارند. اثر pitrakinra زیر جلدی به وضعیت IL4Rα بیماران بستگی دارد، زیرا اثر دوز-پاسخ آن فقط در حاملانی با ژنوتیپ IL4R خاص یافت می شود. از

