

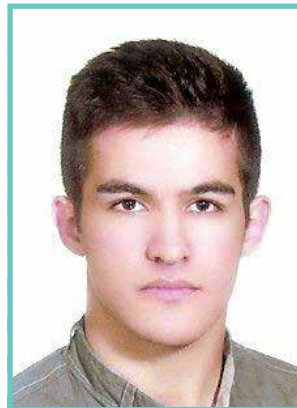
## ادغام توالی یابی نسل بعد در فارماژنومیک بالینی

چکیده:

فارماکوژنومیک در دوره پزشکی شخصی سازی شده با حداکثر 266 برچسب دارویی به عنوان ابزاری اساسی شناخته شده است، که توسط ارگان های نظارتی اصلی تأیید شده و در حال حاضر حاوی اطلاعات دارویی است. تجزیه و تحلیل توالی نسل بعدی نقش مهمی در پزشکی شخصی سازی می کند و مشخصات کاملی از افراد مختلف به ویژه از نظر بالینی، شامل انواع پاتوژنیک و بیومارکرهای فارماکوژنومیک را به عهده دارد. در این مقاله ما یک استراتژی برای ادغام توالی نسل بعدی در فارماکوژنومیک بالینی فعلی از تحقیقات عمیق تا مشاوره فارماکوژنومیک، با توجه به دستورالعمل ها و توصیه های موجود پیشنهاد می کنیم.

مقدمه:

از دهه 1950 بسیاری از پیشگامان در زمینه زیست پزشکی از تنوع فردی در مدیریت بیماری و گزارش داروهای شخصی در مراقبت های بهداشتی خبر داده اند. با این وجود، کاربرد واقع بینانه یافته ها و فناوری های ژنومی در درمان فراتر از کشف انواع ژن و اعتبار آن ها در آزمایش های بالینی است. Lam یک سری مراحل را در مورد مسیرهای توسعه و اجرای آزمایش های فارماکوژنومیک پیشنهاد کرده است که به این صورت می باشد: (1) کشف بیومارکرهای فارماکوژنومیک و اعتبار سنجی در مطالعات به خوبی کنترل شده با جمعیت مستقل (2) تکثیر روابط ژن های دارویی و اثبات کاربرد آن در بیماران در معرض خطر (3) تدوین و تصویب نظارتی تست تشخیصی همراه (4) ارزیابی تأثیر بالینی و مقرون به صرفه بودن بیومارکرها فارماکوژنومیک

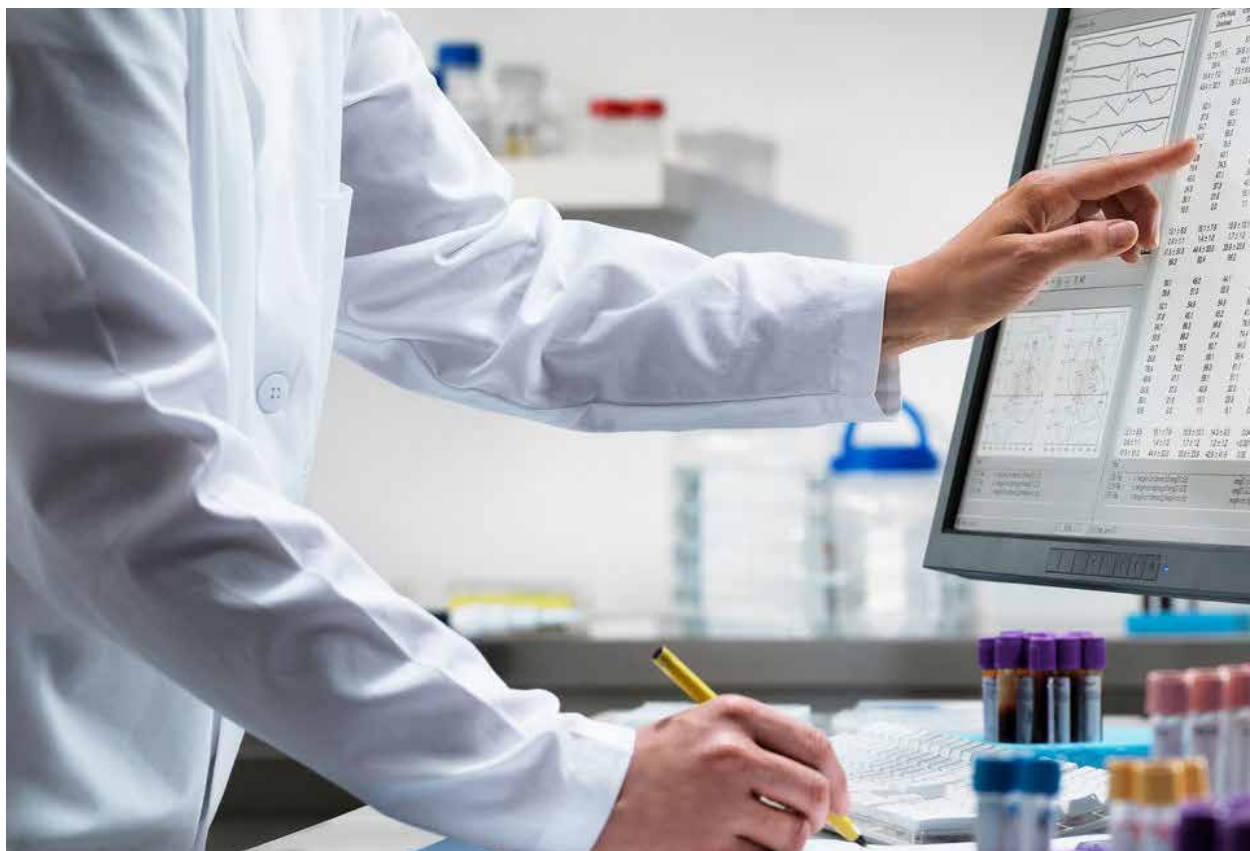


عباس اردلان<sup>1</sup>

1- کارشناسی ارشد ژنتیک، دانشگاه اراک، اراک، ایران  
پژوهشگر مرکز تحقیقات پزشکی شخصی آمیتیس ژن

که باید برطرف شود. FDA همچنین گروه ژنومیکس و گروه هدف درمانی 2 را به منظور پیشبرد کاربرد فناوری های ژنومیک در کشف، توسعه، تنظیم و استفاده از داروها ایجاد کرده است. در همین زمینه، مؤسسه ملی سرطان ایالات متحده روند کار تحقیقاتی و توسعه نسبتاً مشابهی به سمت راهبردهای درمانی در سرطان از جمله موارد زیر را اعلام کرده است. (1) حمایت از مجموعه معمول ژرم لاین و نمونه زیستی تومور ها در آزمایش های بالینی یا مطالعات مبتنی بر جمعیت (2) پشتیبانی در توسعه بیومارکرهای تاثیرگذاری یا سمیت (3) ترکیب مارکرهای فارماکوژنومیک در کارآزمایی های بالینی و (4) توجه به پیامدهای اخلاقی، حقوقی، اجتماعی، زیست سنجی و تبادل اطلاعات در تحقیقات فارمانومیک. FDA تا به امروز 266 دارو را تصویب کرده است که اطلاعات ژنتیکی را در برچسب های خود دارند و همین موضوع در مورد آژانس داروهای اروپا نیز صادق است. توزیع این داروها بین بیماری های مختلف هدف نشان می دهد

(5) مشارکت همه ذی نفعان در اجرای بالینی. نکته قابل توجه این است که چالش های علمی و موانع اجرایی موجود در مراحل فوق هنوز نامناسب است. آزمایش فارماکوژنومیک توسط ژنوتایپینگ یا توالی یابی انجام می شود و بیشتر از بیمارستان ها به شرکت های خصوصی برون سپاری می شود که این یک فرایند زمان بر و پرهزینه است. متأسفانه، هنوز هم در جامعه پزشکی عدم درک عمیق در مورد ژنومیک و تأثیر گوناگونی های ژنومی در منطقی سازی نسخه دارویی وجود ندارد. از طرف دیگر، مدیران بهره وری حوزه داروسازی علاقه خاصی به استفاده از آزمایش فارماکوژنومیک برای صرفه جویی در هزینه ی کارفرمایان از طریق ژنوتایپینگ دارند و باعث می شوند که در این مسئله رقابتی تر باشند. در سال 2013، FDA راهنمایی با عنوان "فارماژنومیک بالینی" را برای صنایع تنظیم کرد؛ ارزیابی مقدماتی در مطالعات بالینی و فاز های اولیه و توصیه های مربوط به برچسب گذاری 1 و تلاش برای برطرف کردن چالش هایی



که اونکولوژی، کاردیولوژی، روانپزشکی و عصب شناسی از رایج ترین آن ها هستند که در آن فارماکوژنومیک به راحتی برای مراقبت های معمول بالینی قابل استفاده است.

### تعیین توالی

#### NEXT-GENERATION در فارماکوژنومیک

با توجه به کاهش هزینه انجام انواع توالی یابی به ویژه در قالبی با توان بالا (مانند NEXT-GENERATION)، ممکن است که آزمایش فارماکوژنومیک جامع با استفاده از این روش ها به آسانی در یک محیط بالینی قابل اجرا باشد. در واقع، مؤسسات مهم دانشگاهی، سازمان ها با حمایت دولتی و همچنین سازمان های خصوصی و کنسرسیوم های تحقیقاتی مشغول برنامه های مشترک هستند که بر توالی یابی نسل بعدی ژنوم سرطان متمرکز شده و هدف آن ها توصیف ساختار تغییرات سوماتیک خاص سرطان است. همچنان که متخصصان بالینی در حال تلاش برای کمک به مدیریت بهتر بیماری هستند دیگر بخش ها مانند کنسرسیوم SEAPharm در حال حاضر در حال استفاده از تحقیقات فارماکوژن هدفمند در 100 فارماکوژن برای کشف معماری آلی انواع فارماکوژنومیک و شایع ترین بیومارکرهای دارویی در جمعیت های جنوب شرقی آسیا هستند.

اخیراً Ingelman-Sundberg و همکاران با بررسی توالی های بسیار زیاد در بیش از 60000 فرد نشان دادند که هر یک از افراد به طور متوسط، تقریباً 41 نوع فارماکوژنومیک عملکردی دارند که 10/8 درصد از آن ها نادر است و به نظر می رسد خاص دارو است که بخش قابل توجهی از تفاوت های غیر قابل توضیح بین فردی در فنوتیپ های متابولیسم دارو را شامل می شود.

با این وجود بر خلاف شناسایی مبنای ژنتیکی، اختلالات مشخص شده با درجه بالایی از تغییرات فنوتیپی و بالینی و یا ناهمگونی ژنتیکی همراه است و جایی که نقش چندین فارماکوژن به خوبی تثبیت شده است به نظر می رسد که بررسی ژن هدف در مقایسه با توالی یابی whole-exome مناسب تر باشد؛ همچنین pharmacovariants های نادر که در موقعیت های دیگر ژنومی غیر از اگزون های (مانند پروموتورها و پروموتورها) وجود دارد منجر به کاهش شدید فعالیت آنزیم متابولیزه کننده دارو می

شود. این موضوع در یک مطالعه و با مقایسه نتایج به دست آمده توسط توالی یابی whole-genome، whole-exome و توالی یابی microarray-based مورد توجه واقع شد و نشان می دهد که عملکرد microarray-based مشابه عملکرد توالی whole-genome است، در حالی که توالی whole-exome برای پیش بینی فارماکوژنومیک مناسب نیست. در هر صورت، pharmacovariants جدید و نادر که تنها با روش های تعیین توالی نسل بعدی قابل شناسایی هستند در تهیه داروهای شخصی سازی شده برای جلوگیری از واکنش های دارویی نامطلوب و عدم پاسخ از اهمیت حداکثری برخوردار هستند.

نمونه های تومور که شامل تغییرات به دست آمده و ارثی همراه با DNA سوماتیک شناخته شده است. بنابراین تلاش برای توالی یابی سرطان اطلاعات ژرم لاین را نیز بررسی می کند؛ این اطلاعات در بهینه سازی دوز و انتخاب روش درمانی نقش اساسی دارد. یک مزیت منحصر به فرد برای تعیین توالی نسل بعدی، توانایی کشف وریده های نادر است (در بیماران سرطانی، DNA ژرم لاین نیز به عنوان ابزاری برای شناسایی انواع تومور) مورد تجزیه و تحلیل قرار می گیرد. این موضوع که قبلاً توسط Mizzi و همکارانش ثابت شده است نشان می دهد که انواع جدید و نادر می توانند با شناسایی زود هنگام کدون های پایانی یا جهش های فریم شیفت نزدیک به N-ترمینال، اثر مهمی بر آنزیم های متابولیزه کننده دارو مانند CYP2D6، TPMT، CYP2C19 داشته باشند؛ این آنزیم ها در داروهای ضد سرطان، روانپزشکی و قلب و عروق وجود دارند. این تیم همچنین نشان داده اند که تعیین توالی whole-genome می تواند وریده های جدید CYP2C9 مربوط به درمان ضد انعقادی را شناسایی کند این وریده ها با استفاده از توالی یابی مبتنی بر میکروآرایه ها قابل شناسایی نبودند. این وریده ها به طور بالقوه می تواند به روش های درمانی جایگزین ضد انعقادی در بیمار مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی کمک کند. علاوه بر این در استفاده از تعیین توالی نسل بعدی به جای تعیین توالی Sanger با در نظر گرفتن تغییرات سوماتیک نتایج کمی دقیق تری به دست می آید. در واقع یافته های مربوط به ژن های درگیر در متابولیسم داروهای ضد سرطان بیشتر کاربرد بالقوه تعیین توالی whole-genome را برای آزمایش فارماکوژنومیک در یک آزمایشگاه بالینی در آینده ای نه

چندان دور نشان می دهد.

### فناوری اطلاعات و تفسیر اطلاعات

در حال حاضر، مشکلات در تفسیر داده فارماکوژنومیک باعث کند شدن جریان به کارگیری فارماکوژنومیک بالینی است. دو جنبه اصلی تفسیر داده ها برای تأثیر ترجمه فارماکوژنومیک در عمل بالینی مشخص شده است: (1) تفسیر نتایج ژنتیکی گزارش شده توسط پزشکان و (2) تفسیر نتایج تحقیقات منتشر شده. بدیهی است که اکثریت قشر متخصصان بهداشت حتی اگر تصدیق کنند که پاسخ به دارو ممکن است متأثر از تنوع ژنتیکی باشد اما تنها تعداد محدودی از این افراد در مورد آزمایش فارماکوژنومیک و تفسیر داده ها به اندازه کافی آگاه هستند. تاکنون عمدتاً به دلیل ناسازگاری در گزارش نتایج استانداردسازی در انجام مطالعات فارماکوژنومیک وجود نداشته است. این ناسازگاری های تفسیر داده ها را برای محققان، سازمان های حرفه ای، کنسرسیوم ها و پزشکان به طور یکسان و چالش برانگیز است و هم اکنون تلاش های بین المللی برای استاندارد سازی گزارش

های آزمایش فارماکوژنومیک در حال انجام است. ظهور روش تعیین توالی نسل بعدی و همکاری در جهت جمع آوری داده ها کمک شایانی برای به حداکثر رساندن مزیت بالینی آن بود زیرا تعداد زیاد نمونه وسیله ای برای تجزیه و تحلیل گذشته نگر گروه های بزرگ بیمار برای (1) کشف وریده های رایج و نادر، (2) اعتبارسنجی و (3) استفاده از نتایج فارماکوژنتیک در تصمیم گیری می باشد.

امروزه شبکه الکترونیکی سوابق پزشکی و ژنومیک، تلاش می کند تا با بهره گیری از تجزیه و تحلیل داده های تعیین توالی نسل بعدی و با تمرکز روی ترکیب ظرفیت زیستی DNA با سوابق پزشکی الکترونیکی برای تسهیل تحقیقات ژنتیکی در مقیاس بزرگ، با توان بالا و استفاده از نتایج آزمایش ژنتیکی برای بیماران در یک محیط بالینی، حداکثر بهره را ببرد. این تلاش ها برای بهره برداری در کشف تغییرات سوماتیک و ژرمینال و همچنین و استفاده بالینی آن ها مفید خواهد بود.

برای این منظور، در عصر داده های بزرگ، دانشمندان علوم زیست پزشکی نیاز به ارزیابی دقیق داده ها، همکاری با روشی کارآمد و مؤثر و عزم راسخ دارند. برای این کار باید حجم وسیعی از داده های چند وجهی پیچیده به طور معناداری جمع آوری، استخراج، تجزیه و تحلیل شود و به روشی کاربر پسند ارائه شود. پیش از این یک پلتفرم پشتیبانی بر پایه ی همکاری مبتنی بر وب که رویکرد ترکیبی را بر اساس هم افزایی بین دستگاه و هوش انسانی با هدف تسهیل فرایندهای ایجاد حس و تصمیم گیری اساسی اتخاذ می کند، گزارش شده است. ثابت شده که ابزار پشتیبانی از تصمیم گیری بالینی (CDS) نیز در زمینه فارماکوژنومیک بالینی با ارزش است زیرا از طریق سوابق پزشکی الکترونیکی برای اخذ تصمیمات بالینی راهنمایی هایی را ارائه می دهد. مجدداً، این ابزارها الگوریتم های واضح و دقیقی را مبتنی بر یافته های علمی قوی می طلبند و به طور ایده آل در بین ابزارهای پیش بینی انواع مختلف همگام سازی می کنند تا وریده های فارماکوژنومیک جدید و نادر را در نظر بگیرند تا عوامل بیماری زایی آن ها را تعیین کنند.



### تائید و اعتبار خدمات

استفاده از فارماکوژنومیک در پزشکی شخصی بسیار چالش برانگیز است و در پزشکی و تحقیقات پزشکی در بسیاری از زمینه ها یعنی پزشکی بالینی، تولید دارو، تنظیم دارو، داروسازی و سم شناسی تأثیر دارد. با این حال، باید بسیاری از موضوعات از جمله کیفیت داده های ژنومی و اعتبار سنجی سنجش ها مورد بررسی قرار گیرد.

طبق دستورالعمل آژانس داروهای اروپا (EMA)، یک چارچوب نظارتی که با مطابقت با عملکرد بالینی خوب، مطابقت با عملکرد خوب آزمایشگاهی، شیوه تولید خوب و روش های توزیع خوب تعریف شده است، وجود دارد. همچنین اخیراً یک راهنما برای عمل خوب فارماکوژنومیکس تهیه شده است. به طور خاص، این راهنما بر اهمیت کلیه مراحل موجود در هر پروتکل تعیین توالی نسل بعدی از استخراج DNA، پردازش DNA، تهیه کتابخانه ها، تولید توالی و خواندن پایه، نقشه برداری توالی، حاشیه نویسی و فیلتر کردن، طبقه بندی و ریتها و تفسیر آن ها تأکید دارد.

مطابق این دستورالعمل، یک پارامتر مهم برای آنالیز تعیین توالی نسل بعدی، حداقل پوشش توالی است

که در مورد pharmacovariants ژرم لاین باید حداقل 30 باشد در حالی که در صورت وجود وریتها های نادر، پوشش بیشتری به منظور اطمینان از این امر لازم است. همچنین وریتها های نادر توسط توالی یابی شناسایی می شوند. همچنین، در مورد ژن ها و pseudogenes های بسیار همولوگ توصیه می شود روش هایی را بکار بگیرید که از طول خواندن قابل ملاحظه ای طولانی تر (یعنی قطعات طولانی تر از 1000 جفت پایه) استفاده می کنند. همولوگ های ژنتیکی به دلیل توالی یابی های فرعی می توانند در وریتها های نادرست نقش داشته باشند.

این نمونه راهنماها برای اطمینان از کیفیت محصولات و خدمات پزشکی تهیه شده است. انتقال این سیاست به آزمایش های فارماکوژنومیک بسیار مهم است زیرا مطالعات متعدد به وجود خطای درون آزمایشگاهی و بین آزمایشگاهی و تنوع در نتایج آزمایشگاهی اشاره کرده اند. مسائل کیفی فارماکوژنومیک بر پیچیدگی ژنومی منطقه مورد نظر متکی است که می تواند بر صحت و دقت یک سنجش تأثیر بگذارد. در نتیجه، درک و توجه کافی به طراحی آزمایش، به ویژه هنگامی که از تعیین توالی نسل بعدی صحبت می شود، حائز اهمیت است. علاوه بر این، تائید اکتشافات ناشی از مطالعات



### مشاوره

در مورد روش هایی که به وسیله آن نتایج فارماکوژنومیک توسط سازمان های دولتی به تصمیمات بالینی ترجمه می شود، تردید هایی وجود دارد. این نشان دهنده تعامل ژنتیکی پیچیده، کمبود شواهد (در بعضی موارد) و همچنین محدودیت های قانونی توسط نهادهای نظارتی است. در نتیجه، متخصصان بهداشت در وضعیت آسیب پذیری قرار دارند. این وضعیت توسط سیاست های FDA ایالات متحده ساخته شده است که به هر محصول دارویی دستور می دهد هرگونه اطلاعات نسبی در دسترس را ارائه دهد، اما برای استفاده هیچ توصیه ای ارائه نمی دهد. عدم قطعیت و عدم اطلاع رسانی، فشارهای بیشتری را بر جوامع حرفه ای ایجاد می کند تا دستورالعمل های بالینی مناسب را تهیه کند تا از عدم مراقبت از بیمار یا آزمایش ژنتیکی غیر ضروری جلوگیری شود. بدون تردید منابع متعدد اطلاعات در مورد آزمایش های فارماکوژنومیک می توانند باعث ایجاد سردرگمی در تصمیم گیری بالینی شود. برای حل این مسئله، PharmGKB4 یک بانک اطلاعاتی برای ادغام مجموعه داده ها ایجاد کرده است که در آن کاربران می توانند

فارماکوژنومیک در کارآزمایی بالینی تصادفی بزرگ، اغلب به دلیل هزینه های بالا و ملاحظات اخلاقی دشوار است. در کارآزمایی بالینی آینده نگر (از برنامه های خاص دارویی استفاده می شود) داده های دارویی پایدار و مناسب برای مطالعات فارماکوژنومیک ارائه می شود. ممکن است برای افزایش اندازه نمونه برای یک فنوتیپ خاص، ترکیب داده ها از بازوهای درمانی یک کارآزمایی بالینی و پس از آن، کنترل مخدوش احتمالی، به دلیل تفاوت در درمان در طول تجزیه و تحلیل آماری، مفید باشد. در این زمینه، مطالعات فارماکوژنومیک سرطان نتایج امیدوارکننده ای نشان داده است؛ اگرچه تکرار آن ممکن است هنوز هم یک مسئله باشد. در حال حاضر، مجموعه داده های فنوتیپی بیماران به اندازه کافی برای اکثر داروهای سرطانی تحت بررسی وجود ندارد تا بتوانند تکرار مطالعات را عملی کنند به خصوص وقتی مقدار اثر کم باشد. علیرغم محدودیت ها و دشواری های اندازه نمونه، مطالعات فارماکوژنومیک سرطان پتانسیل استفاده از درمان را ایمن تر و موثرتر برای بیماران نشان داده است.

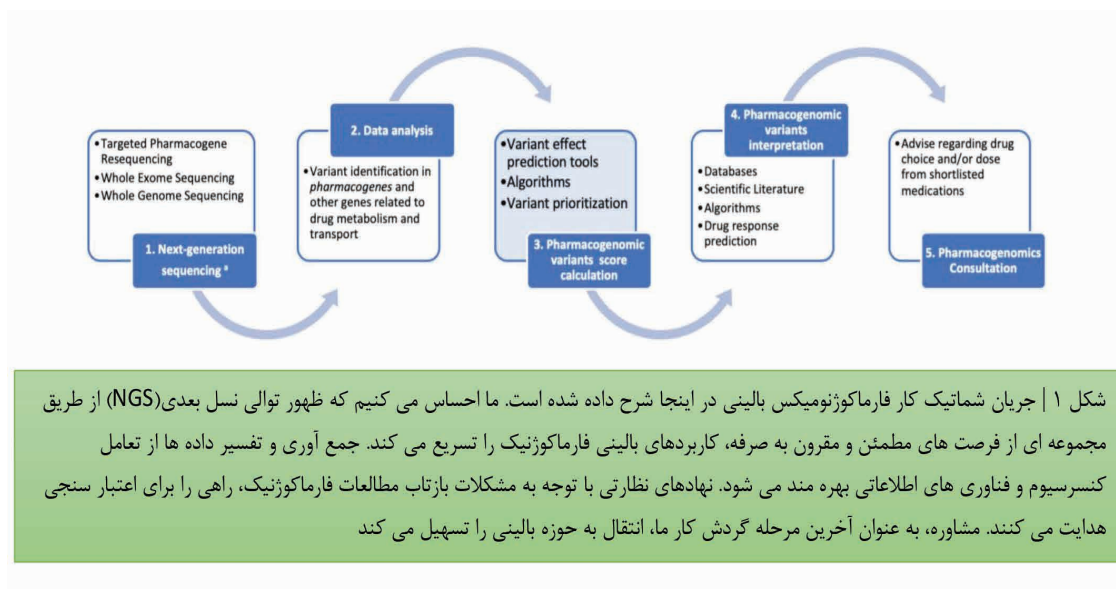


ترتیب، یکی از اولین زمینه هایی که به راحتی قابل اجرا خواهد بود، عقلا نیت مصرف داروها است. بسته به منابع و زیرساخت های موجود، استفاده از تعیین توالی نسل بعدی در فارماکوژنومیک از تحقیق در مورد فارماکوژن در محیط با منابع کم منابع کم متفاوت خواهد بود، خواه در قالب panel-based هر دسته دارو، چه با یک فرمت فارماکوژنومیک جامع تر از، ممکن است شامل بسیاری از فارماکوژن ها باشد. در آن محیط، جایی که توالی یابی whole-genome در دسترس است، شناسایی وریده های فارماکوژنومیک همزمان با تشخیص ژنتیکی بیماری انجام می شود و تمرکز فقط بر روی وریده های موجود در فارماکوژن ها می باشد. به این ترتیب، گردش کاری زیر برای فارماکوژنومیک بالینی توصیه می شود (تصویر یک).  
 1) تعیین توالی نسل بعدی (بررسی مجدد فارماکوژن هدفمند، توالی کل اگزوم و / یا کل ژنوم) در آزمایشگاه های طبق دستورالعمل های تعیین شده برای

برای دستیابی به اطلاعاتی مانند ویژگی های دارویی، نمودارهای مسیر و همچنین نشریات مرتبط با یک روش متمرکز از مواد دارو، ژن، بیماری یا مسیر متابولیکی پرس و جو کنند. همچنین کنسرسیون پیاده سازی فارماکوژنتیک بالینی (CPIC5) و کارگروه فارماکوژنتیک هلندی دستورالعمل های مربوط به ترکیب ژن و داروی ژن را برای کمک به متخصص بهداشت و درمان برای تفسیر نتایج آزمایش فارماکوژنومیک و تنظیم متقابل دوز یا انتخاب داروی جایگزین صادر کرده اند.

### نتایج اظهار شده

در عصر فناوری های آمیکس و داده های بزرگ، ترجمه فارماکوژنومیک در کلینیک هنوز محقق نشده است. این امر نه تنها به تعیین توالی های مبتنی بر توالی یابی نسل بعدی بلکه به روش های توان متوسط (از نوع تا تابلو) نیز مربوط است. با این وجود، تعیین توالی نسل بعدی به زودی بخشی از واقعیت بالینی خواهد بود و به همین



توالی نسل بعدی تنها می تواند از طریق هم افزایی همه ذینفعان و خواست آنها برای اجرای پیشرفت های فعلی فناوری تعیین توالی نسل بعدی و فناوری های اطلاعاتی اتفاق بیفتند. به ویژه، در حوزه سرطان چنین هم افزایی به دلیل پیچیدگی مبهم این بیماری و تغییرپذیری عالی فرد، بسیار مفید خواهد بود.

منبع:

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2019.00384/full>

فارماکوژنومیک و سایر روش ها انجام خواهد شد. (2) تجزیه و تحلیل داده ها برای شناسایی وریده های متداول، نادر و حتی جدید ژنومی در فارماکوژن ها و سایر ژن های درگیر و یا مرتبط با متابولیسم و حمل و نقل دارو ها، با استفاده از بسته های نرم افزاری تجزیه و تحلیل داده های اختصاصی دنبال خواهد شد.

(3) بخش جدایی ناپذیر از تفسیر وریده های فارماکوژنومیک محاسبه و تعیین تکلیف امتیازات هر نوع وریده است. این نمره بر اساس معیارهای خاصی از قبیل: الف) خود وریده (شناخته شده یا جدید بودن) ب) در مورد وریده های جدید یا وریده های دارای اهمیت ناشناخته، اثر آن توسط یک مخزن پیش بینی کننده وریده ها در سیلیکو مشخص خواهد شد؛ ج) فراوانی وریده ها در جمعیت (رایج یا نادر)؛ د) شواهد موجود در مورد نقش فارماکوژن (در آن وریده مشخص شده است) در متابولیسم و حمل و نقل داروها از بانک های اطلاعاتی مختلف استنباط می شود. پس از آن، اولویت بندی وریده ها، بر اساس این نمرات انجام می شود.

(4) پس از اولویت بندی فارماکوژنومیک، براساس ادبیات علمی، بانک های اطلاعاتی و الگوریتم هایی که با استفاده از آن ها پیش بینی های مربوط به پاسخ دارو به دست می آید، تفسیر آن ها نیز دنبال خواهد شد، همچنین در رابطه با منابع، PharmGKB، CPIC و... پیشنهاد می شود.

(5) مشاوره فارماکوژنومیک، که توسط یک متخصص فارماکوژنومیک واجد شرایط یا متخصص ژنتیک انجام می شود، شامل مشاوره در مورد انتخاب دارو از لیست کوتاه داروهای پیشنهادی برای جلوگیری از واکنش های دارویی نامطلوب و یا اطمینان از درمان بهینه دارو است. در حال حاضر چنین سیستم امتیاز دهی فارماکوژنومیک برای تسهیل ادغام توالی یابی نسل بعدی فارماکوژنومیک در مراقبت های معمول بالینی توسعه یافته است. علاوه بر این، فرصت های بیشتری برای رشته های مرتبط با omics، فراتر از ژنومیک، وجود دارد و برای پیش بینی پاسخ به داروشخصی، از جمله فارماکوپای ژنومیک، فارماکوژنومیک و یا فارماکوژنومیک استفاده می شود.

ما احساس می کنیم که اجرای صحیح گردش کار پیشنهادی برای آزمایش فارماکوژنومیک مبتنی بر تعیین