

تأثیر تحقیقات فارماکوژنومیک در ایجاد دارو

مقدمه

در قرن بیست و یکم، علوم و فناوری‌های نوظهور حوزه ژنوم در حال تغییر الگوی تحقیق در مورد کشف دارو و روند توسعه هستند و استراتژی‌های مراقبت پزشکی از بیماران را بهبود می‌بخشند. تفاوت در پاسخ به داروها اغلب در بین اعضای یک جمعیت بیشتر از آن است که در یک فرد یا بین دوقلوهای همسان باشد. وجود تفاوت‌های زیاد جمعیت با تنوع اندک در بیماری، با ایده وراثت ژنتیکی به عنوان تعیین کننده پاسخ دارو سازگار است.

پروژه‌های ژنوم انسان و HapMap دریچه‌ای برای نسل جدیدی از ابزارهای تشخیصی با هدف شناسایی و توصیف تنوع انسانی باز کرده است. به طور خاص، آنها منبع بزرگی از پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی (SNP) را فراهم کرده‌اند که بسیاری از تغییرات بین افراد مختلف و گروه‌های قومی مختلف را توضیح می‌دهد. شواهد جمع آوری شده به خوبی نشان می‌دهد که پلی مورفیسم‌های ژنتیکی در آنزیم‌های متابولیزه کننده دارو، ناقل‌ها، گیرنده‌ها و سایر اهداف دارویی به تفاوت بین افراد در اثربخشی و سمیت بسیاری از داروها کمک می‌کند.

در حال حاضر، PGx به طور گسترده‌ای به مطالعه تغییرات خصوصیات DNA و RNA مربوط به پاسخ دارو اشاره می‌کند. فارماکوژنومیک (PGx) در بیشتر تاریخ خود، بر مطالعه رابطه بین واریانت‌های DNA به ویژه در ژن‌های رمزگذار برای جذب دارو، متابولیسم و سیستم دفع بدن و مشخصات فارماکوکینتیک متمرکز شده است. فارماکوکینتیک به تجزیه و تحلیل چگونگی در دسترس بودن مولکول‌های دارو در جریان خون، انتقال



نیوشاد هروی

۱- کارشناسی ژنتیک، دانشگاه آزاد، تهران، ایران

پژوهشگر مرکز تحقیقات پزشکی شخصی آمیتیس ژن

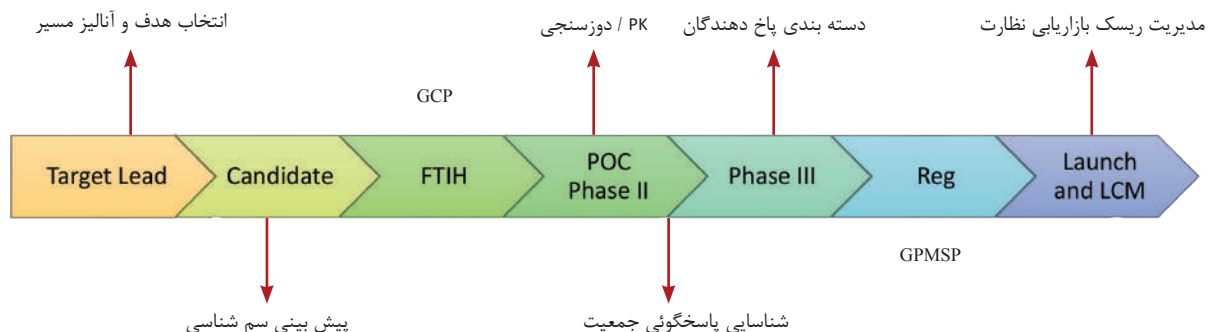
ایمنی طیف گسترده‌ای از فعالیت‌های کشف و توسعه دارو را تحت تأثیر قرار داده است. شکل ۱ چارچوبی را برای کاربرد فرآیند PGx در مراحل مختلف کشف شامل انتخاب هدف و کاندیدا، توسعه بالینی، تأیید دارو و مدیریت چرخه زندگی (LCM) نشان می‌دهد.

مطالعات اکتشافی PGx برای انتخاب هدف و پیش بینی سمیت

در ۳ سال گذشته، مطالعات مرتبط با ژنوم (GWAS) با آنالیز صدها هزار SNP در هزاران نفر، صدها مورد از وریده‌ها مختلف ژنتیکی متداول مرتبط با بیش از ۸۰ بیماری و صفت را شناسایی کرده است. افزایش سریع تعداد GWAS فرصتی بی‌سابقه برای بررسی تأثیر احتمالی وریده‌های ژنتیکی رایج در بیماری‌های پیچیده با فهرست بندی منظم و خلاصه مشخصات اصلی ارتباط‌های مشاهده شده و SNP‌های مرتبط با صفت و بیماری (TAS) که زمینه آن‌ها را تشکیل می‌دهد، فراهم می‌کند. با توصیف عملکرد TAS‌های جالب توجه و یا عوامل ایجادکننده بیشتر و شناسایی اصلاح کننده‌های بالقوه ارتباطات صفات و SNP‌ها، این پایگاه داده دانش یکپارچه فرصتی عالی برای انتخاب هدف فراهم می‌کند. اخیراً، تولید محصولات درمانی که به استفاده از آزمایش تشخیصی بستگی دارد تا ادعاهای ایمنی و اثربخشی آن‌ها را برآورده کند، رایج‌تر شده است. به عنوان مثال، چنین آزمایشی می‌تواند زیرجمعیت‌های مناسب برای درمان را شناسایی کند یا جمعیت‌هایی را که به دلیل افزایش خطر عوارض جانبی جدی، نباید درمان خاصی

به اندام مورد نظر مربوطه و متعاقباً متابولیسم و دفع آن گفته می‌شود. اثرات مولکول دارو در هدف مولکولی آن و رویدادهای بعدی سیگنالینگ یا متابولیسمی که هر اثر درمانی را تعیین می‌کنند، جنبه‌های فارماکودینامیک دارو هستند. دلایل عملی زیادی وجود دارد که چرا فارماکوکینتیک اولین فنوتیپ پاسخ دارویی است که مورد بررسی قرار گرفته است: اندازه‌گیری غلظت دارو و متابولیت‌های آن در مایعات بدن مانند پلاسما یا ادرار به راحتی و با دقت اندازه‌گیری می‌شود، تعداد ژن‌های درگیر تا حدودی محدود و مقدار تنوع ژنتیکی و نفوذ آن به طور کلی زیاد است. تجزیه و تحلیل فنوتیپ‌های پیچیده تر، مانند خواص فارماکودینامیکی یک دارو یا پایه‌ای برای سمیت خاص که مربوط به سطح غیرطبیعی پلاسما نیست، اخیراً امکان پذیر شده است زیرا چنین مطالعاتی به آنالیزهای ژنتیکی پیچیده‌تر از فناوری‌های پیچیده‌ی قبلی نیاز دارد. با این حال، پیشرفت‌های کلیدی فناوری، به ویژه توانایی انجام آنالیز ارتباط ژنوم، در اجرای طیف گسترده‌ای از مطالعات دارویی و ایمنی دارویی محوری بوده است.

اگرچه این پیشرفت‌های فناوری اکنون قادر به ایجاد مجموعه‌ای از داده‌های بزرگ هستند، این مسئله مشکلات جدیدی را در مدیریت داده‌ها و جبران آزمایش‌های متعدد ایجاد کرده است که به تکنیک‌های آنالیز آماری اصلاح شده نیاز دارد. علاوه بر این، استفاده از روش‌های جدید داده کاوی و شناسایی الگو باعث پیشرفت فناوری ژنتیک و گسترش دامنه اکتشاف PGx شده است. اجرای PGx در مطالعات کارایی و



شکل ۱: مداخله‌ی PGx در فرآیند کشف و توسعه دارو

اختصارات: FTIH = اولین بار در انسان، LCM = مدیریت چرخه زندگی، POC = اثبات مفهوم، Reg = ارزیابی نظارتی.

PGx می‌تواند به صورت گذشته نگر یا آینده نگر در به کار برده شود که در شکل ۲ نشان داده شده است. به عنوان یک استراتژی فارماکوژنومیک، GWAS می‌تواند برای شناسایی یک ژن یا بیومارکر ژنومی کاندیدا در طول توسعه بالین، تصویب دارو و مدیریت LCM استفاده شود. به صورت گذشته نگر، PGx به مرور نتایج آزمایشات بالینی با استفاده از داده‌های ژنوتیپ مانند پنل اصلی Illumina Vera Code ADME در مورد جذب، توزیع، متابولیسم و دفع، ژن‌های مرتبط (۱۸۴ مارکر ۳۴ ژن) یا Omni2.5-Quad، Omni1-Quad، OmniExpress می‌پردازد. تا در مورد موضوعاتی مانند خواص فارماکوکینتیک یا فارماکودینامیکی دارو، اثر بخشی و عوارض جانبی بینشی را ایجاد کند. PGx احتمالی امکان شناسایی فعال و تأیید زیرگروه‌های بیماران را فراهم می‌کند (به عنوان مثال زیرگروه‌های بیماری یا متابولیسم‌های ضعیف) که پاسخ مثبت یا منفی به دارو را پیش بینی می‌کنند. اگر چنین داده‌هایی قبل یا بین آزمایشات فاز IIa و IIb در دسترس باشد، این امر فاز III را به طور قابل توجهی کوتاه و ساده می‌کند و احتمال موفقیت را افزایش می‌دهد. علاوه بر این، توانایی شناسایی زیر گروه‌های بیماران که در مراحل اولیه توسعه فاز دوم به ترکیبات پاسخ متفاوتی می‌دهند، می‌تواند پیشرفت چندین ترکیب را برای همان حوزه درمانی با بیماران که طبق ژنوتیپ به ترکیب دسته بندی شده‌اند، مجاز سازد. استفاده از PGx برای مطالعه فارماکوکینتیک در حال حاضر در مرکز توجه است، اما مقامات نظارتی دارو به طور فعال در حال کشف ابزارهای PGx برای فهم بیشتر قرار گرفتن در معرض دارو

دریافت کنند را شناسایی کند. این فناوری‌ها امکان شناسایی و شخصی سازی، درمان را با شناسایی بیماران که به احتمال زیاد پاسخ می‌دهند یا در معرض خطر کم یا بیشتر یک عارضه جانبی خاص هستند، به طور فزاینده‌ای امکان پذیر می‌کند. FDA توسعه محصولات درمانی را که به استفاده از دستگاه تشخیصی همراه IVD (in vitro Diagnostics) تأیید یا رد کننده بستگی دارد تشویق می‌کند و اکنون پیش نویس راهنمای "دستگاه‌های تشخیصی همراه in vitro" را نهایی کرده است. به منظور پاسخگویی به این نیاز، یک مطالعه اکتشافی PGx امکان انتخاب زودرس هدف را فراهم می‌کند. بنابراین تصور می‌شود که ایجاد پروفایل مولکولی اهداف و شناسایی مسیرهای بیولوژیکی و نشانگرهای مولکولی فارماکودینامیکی رویکردهای کلیدی برای کاهش فرسایش فازهای II و III است.

PGx برای توسعه‌ی مرحله‌ی بالینی اولیه

در توسعه بالینی، PGx اثر بخشی باید متمایز از PGx ایمنی باشد: مورد اول برای تقسیم بندی بیماران است که سود می‌برند در حالی که مورد دوم برای افراد بسیار خاص است. با این حال، در برخی از حوزه‌ها، مانند درمان سرطان‌ها، از PGx اثربخشی به طور خاص تر می‌توان برای انتخاب بیماران استفاده کرد تا از عوارض جانبی درمانی در افرادی که احتمال اثربخشی کمی دارند، جلوگیری شود. اثربخشی اولیه PGx (در فازهای I و II) همچنین می‌تواند پایه‌هایی را برای شناسایی بیماران ایجاد کند که برای دستیابی به اثربخشی یا به دلیل سیگنال‌های ایمنی زودتر یا بالاتر به یک رژیم دوز متفاوت نیاز دارند.



برای پرداختن به تأثیر فارماکوژنتیک در فارماکوکینتیک دارو منتشر کرده است که شامل ملاحظات و الزامات مربوط به طراحی و انجام تحقیقات در طول تولید دارو است. به طور خاص، راهنمایی در مورد انواع مطالعات مورد نیاز ارائه می‌شود و شامل ملاحظات خاص طراحی و توصیه‌هایی برای مراحل مختلف تولید دارو برای اطمینان از اثربخشی و ایمنی رضایت بخش در جمعیت‌های دارویی دارویی است. در ۲۰ ژانویه ۲۰۱۱، راهنمای ICH بیومارکرهای ژنومیک E16 مربوط به پاسخ دارو شامل مفاد زمینه، ساختار و قالب ارائه مدارک، در ژاپن نهایی شد. هدف از این دستورالعمل ایجاد یک ساختار پیشنهادی یکپارچه برای وضعیت و کاربرد بیومارکرها است که موجب انسجام برنامه‌های کاربردی در حوزه‌های مختلف شده و بحث و گفتگو را با مقامات نظارتی و بین آنها تسهیل می‌کند. همچنین انتظار می‌رود که قالب سند پیشنهادی ترکیب داده‌های بیومارکرهای ژنومی را در برنامه‌های خاص مربوط به محصول تسهیل کند. وضعیت بیومارکرهای ژنومیک می‌تواند در هر زمان از تولید دارو یا بیوتکنولوژی محصول، از کشف تا پس از تأیید، بررسی شود.

اگرچه روش‌های تجویز هنوز به طور قابل توجهی تغییر نکرده است، اما توسعه سریع تکنیک‌ها در زمینه آنالیز

هستند، از این اطلاعات به طور گسترده‌تری در انتخاب دوزهای دارویی برای توسعه دارویی استفاده می‌کنند و این اطلاعات را در دسترس پزشکان قرار می‌دهند. به عنوان مثال، FDA پیش نویس راهنما فارماکوژنومیک بالینی و ارزیابی پیش بازاریابی در مطالعات بالینی فاز اولیه را منتشر کرده است که هدف آن کمک به صنعت داروسازی و سایر محققانی است که در ایجاد داروی جدید در ارزیابی چگونگی تغییرات ژنوم انسانی در داروسازی بالینی و پاسخهای بالینی داروها تأثیر دارند، منتشر کرده است. این راهنما همچنین توصیه‌هایی را در مورد زمان اطلاع دادن اطلاعات ژنومی به منظور پاسخگویی به سوالاتی که در طی تولید اولیه دارو و در برخی موارد در هنگام بررسی و نظارت پیش می‌آید، ارائه می‌دهد. علاوه بر این راهنمایی، اکنون مجموعه‌ای معمول از نمونه‌های DNA را در تمام مطالعات بالینی در طول توسعه توصیه می‌کند، امکان آنالیز گذشته نگر را برای ارزیابی روابط بالقوه‌ای که قبل از شروع آزمایش ناشناخته بودند یا در مرحله بعدی رشد کشف شده است، فراهم می‌کند. این نوع اطلاعات قبلاً فقط به مرحله پس از بازاریابی محدود شده بود، زیرا روابط PGx عموماً در مراحل بعدی کشف شده بود. همچنین آژانس دارویی اروپا (EMA) رهنمود و پیش نویس مقاله‌ای مفهومی را

تعداد بالای مارکر

- نمونه گیری DNA در آزمایشات بالینی
- شناسایی بیومارکرهای ژنتیکی مرتبط با تمایز (اثربخشی و ایمنی)

ایجاد فرضیه

- نمونه گیری DNA در آزمایشات بالینی اضافی
- تأیید مستقل بیومارکرهای ژنتیکی مرتبط با اثربخشی یا ایمنی

تأیید فرضیه

- ارزیابی مارکر در شرایط بالینی
- توسعه همزمان آزمایش قابل اعتماد برای پیش بینی پاسخ پزشکی برای تجویز در زیر مجموعه بیمار

تأیید مارکر

تعداد محدودی مارکر

شکل ۲. استراتژی PGx برای GWAS در فرایند توسعه بالینی

به رد محصول شوند، هزینه های بالای آن به یک بار سنگین برای تولیدکنندگان دارو تبدیل می شود. در این مرحله است که شناسایی دقیق افراد در معرض خطر AE های غیرمعمول بسیار ارزشمند خواهد بود. این به معنی یک سیستم بهبود یافته برای نظارت بر بازاریابی پس از بازاریابی است که در آن DNA (یا داده های پنل PGx در آینده) از بیماران AE در دسترس است، و امکان توضیح سریع پروفایل تشخیصی (یا آزمایش) با حساسیت بسیار بالا و ویژگی بالا را فراهم می کند که به سرعت قابل شناسایی است.

عوامل ژنتیکی می توانند حساسیت فردی به ADRهای وابسته به دوز و مستقل از دوز را تعیین کنند. عوامل تعیین کننده حساسیت شامل عوامل موثر در فارماکوکینتیک، مانند سیتوکروم P450، پلی مورفیسم متابولیسم و عوامل فارماکودینامیکی، از جمله چندشکلی ها در اهداف دارویی هستند. اهمیت نسبی این عوامل به ماهیت ADR بستگی خواهد داشت.

دلیل اصلی GWAS بیماری شایع، فرضیه واریانت رایج است، و تصور می شود که بیماری های شایع تا حدی به واریانت ها آلی موجود در بیش از 5-1٪ از جمعیت منتسب است. این امر با توسعه آرایه های SNP تجاری تسهیل شده است که بیشتر تغییرات معمول در ژنوم را ثبت می کند. به تازگی پروفایل SNP کل ژنوم اجازه داده است یک روش بی طرفانه برای تعیین عوامل مستعد کننده ژنتیکی برای ADRها با تعداد متوسطی از موارد ADR و بالینی های کنترل شده یا کنترل جمعیت ایجاد شود (جدول 1). این در مقایسه با آنالیز بیماری های رایج مانند دیابت نوع 2، بیماری های کرون و فشار خون بالا است، که به دلیل اثر ژنتیکی کوچک، معمولاً به اندازه های زیادی از نمونه ها برای شناسایی ژن های موثر احتیاج دارد. شرکت های داروسازی DNA حاصل از آزمایشات بالینی را به طور فعالانه متعهد به تولید داروهایی می شوند که می توانند با روشی موثر با تجزیه و تحلیل رابطه بین پلی مورفیسم ژن و پاسخ های دارویی افراد مورد مطالعه، تولید شوند.

در واقع، برخی از شرکت های بزرگ دارویی ایالات متحده و اروپا در حال حاضر پایگاه داده خود را برای کنترل قفقازی DNA دارند. با مقایسه ژنوتیپ های آن دسته از بیماران که مبتلا به ADR هستند با ژنوتیپ های

ژنوم، شناسایی را تسهیل کرده و ابزارهای پیش بینی کننده ای را برای بهبود پاسخ به دارو و کاهش تعداد واکنش های جانبی دارویی فراهم کرده است. برخی از این موارد اکنون توسط FDA و آژانس دارویی اروپا در درج برچسب دارو ادغام شده اند. در حال حاضر، بیش از 74 مورد با اطلاعات خاص PGx در لیست FDA وجود دارد.

PGx برای ADR ها

1- چالش های رویکرد PGx برای ADRها در صنعت: واکنش های جانبی دارویی (ADRs) یک مشکل بالینی عمده است. هنگامی که یک مولکول در حال توسعه بالینی است، ایمنی بیمار مهمترین نگرانی است. در روند توسعه دو نقطه ی مهم وجود دارد که مطالعات PGx می تواند به ایمنی کمک کند. اولین مورد در طی آزمایشات بالینی اولیه است که در آن نشانه هایی از ADR بالقوه وجود دارد. مشاهدات AE می تواند خطرات قابل توجهی را برای یک برنامه توسعه ایجاد کند. با این حال، می توان این خطرات را به طور موثر در طی آزمایشات بالینی کنترل کرد تا تصمیمات توسعه Go / No Go به موقع اتخاذ شود، و زمان قطع شده بین مراحل پیشرفت دارو از طریق خط لوله کاهش یابد. به عنوان مثال، اگر در یک مطالعه فاز II، در زیر مجموعه کوچکی از بیماران، تغییرات برگشت پذیر در تست های عملکرد کبدی دیده شود، ارزیابی اهمیت این امر دشوار است. بسیاری از داروهای ارزشمند و موثر تأثیر کمی بر عملکرد کبد دارند، اما از طرف دیگر، به دلیل زیرمجموعه بیماران که این تغییرات عملکرد کبدی را نشان می دهند، تعدادی از داروها یا در اواخر توسعه یا پس از بهره برداری، از دور خارج شده اند. اگر بیماران پر خطر قبل از شروع دارو شناسایی شوند (به عنوان مثال، با غربالگری ژنتیکی ارزان قیمت) ایمنی کلی دارو در کارآزمایی بالینی به میزان قابل توجهی افزایش می یابد و می توان از ترک ناگهانی داروها در مراحل بعدی رشد جلوگیری کرد. دومین کاربرد PGx ایمنی انتظار می رود فاز پس از بهره برداری (فاز IV) هنگامی که AEها فقط پس از قرار گرفتن در معرض ده ها هزار بیمار در معرض دارو شروع به مشاهده کنند. این مهمترین زمان برای ایجاد نگرانی های جدید در زمینه ایمنی است و اگر AEهای جدی منجر

افزایش تعداد کنترل‌ها، ضمن ثابت نگه داشتن تعداد موارد، قدرت آماری بیشتری نیز به دست آورد. کنترل اپیدمیولوژیکی از یک جمعیت غیرمرتبط می‌تواند به اندازه کنترل‌های همسان از مطالعات فاز III موثر باشد. این آنالیز نظری نشان می‌دهد که یک کنترل اپیدمیولوژیکی کاملاً مشخص نژادی و قومی بر کمبود تعداد نمونه بیمار در آنالیزهای رابطه‌ی آماری غلبه خواهد کرد و بنابراین یکی از راه‌حل‌های توسعه بالینی یا نظارت را ارائه می‌دهد. با این حال، در دنیای واقعی، تمام بیمارانی که داروی جدیدی مصرف می‌کنند تحت نظارت مستقیم نیستند و همچنین اقدامات نظارت گزارشگری سریع و قابل اعتماد به اندازه کافی در دسترس نیستند. در حقیقت، فرآیند گزارش دهی برای AEها بر اساس موارد انتخابی خود گزارش شده، گزارش پزشک و یا وکیل است. اگر میزان چنین AE در واقع بسیار کم باشد (حدود ۱ از هر ۱۰ هزار بیمار) یک گروه بسیار بزرگ از بیماران تحت درمان مورد نیاز است.

تعداد زیادی از افراد کنترل کننده، می‌توان تشخیص داد که کدام یک از ورته‌های ژنتیکی در ایجاد ADR نقش دارند. یکی از نمونه‌های موفق، lumiracoxib، یک مهارکننده انتخابی سیکلواکسیژناز ۲- که برای درمان درد حاد و آرتروز استفاده می‌شود، در سال ۲۰۰۵ به دلیل موارد DILI (آسیب کبدی ناشی از دارو) کنار گذاشته شد. تجزیه و تحلیل ژنتیکی گذشته نگر نشان داد که انواع آلی HLA-DQ می‌تواند سطح ترانسفرز (ALT، AST) بالا را پیش بینی کند. این تحقیق ارتباط آلل ۱۰۲*۱ HLA-DQA با بیمارانی که بالاترین سطح ترانسفرز را با حساسیت ۱۰۰٪، با ارزش پیش بینی منفی اضافی ۹۹٪ نشان داد.

در توسعه بالینی، تعداد قابل توجهی از نمونه‌ها از مطالعات مرحله III در دسترس است و این مجموعه داده‌ها اطلاعات قابل توجهی در مورد قدرت داده‌های ژنتیکی برای شناسایی سیگنال‌های PGx و ارائه بینش در مورد سایر جنبه‌های طراحی آزمایشی ارائه می‌دهند. با این وجود می‌توان با

جدول ۱. نمونه‌هایی از عوامل خطر ADR ژنتیکی ثابت شده

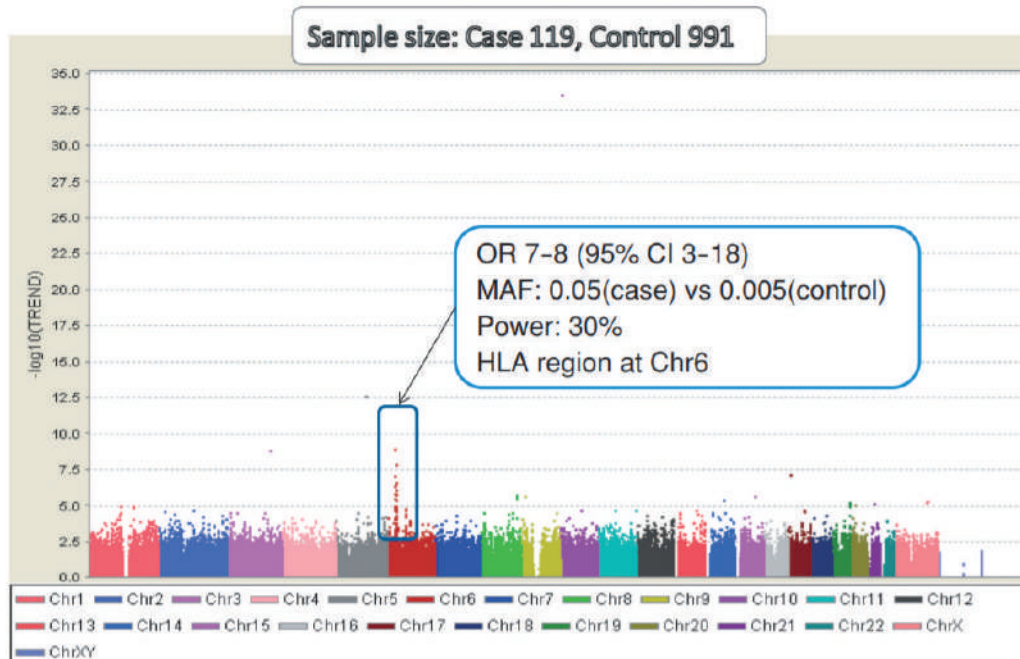
دارو	عکس العمل دارویی		فاکتور ریسک ژنتیکی	
	واکنش	نفوذ	آلل ریسک	فرکانس ^۱ اثر ^۲
Clopidogrel	حوادث قلبی عروقی	۰.۱۳	CYP2C19*2/3/4/5	۰.۰۳
Gefitinib	اسهال	۰.۲۸	ABCG2 Q141K	۰.۰۷
Isoniazid	سمیت کبدی	۰.۱۵	CYP2E1*1 & NAT2	۰.۱۳۳
Co-amoxiclav	سمیت کبدی	<۰.۰۰۱	HLA-DRB1*1501	۰.۲
Irinotecan	نوتروپنیا	۰.۲	UGT1A1*28	۰.۳۲
Ticlopidine	سمیت کبدی (کلستاتیک)	<۰.۰۰۱	HLA-A*3303	۰.۱۴
Tranilast	هیپربیلیروبینمیا	۰.۱۲	UGT1A1*28	۰.۳
Flucloxacillin	سمیت کبدی	<۰.۰۰۱	HLA-B*5701	۰.۰۴
Allopurinol	واکنش شدید پوستی	<۰.۰۰۱	HLA-B*5801	۰.۱۵
Abacavir	واکنش حساسیت بیش از حد	۰.۰۸	HLA-B*570	۰.۰۴
Carbamazepine	استیون-جانسون	<۰.۰۰۱	HLA-B*1502	۰.۰۴

۱. فراوانی آلل از نوع حساسیت ADR در جمعیت مورد تجزیه و تحلیل.

۲. اثر ژنتیکی برآورد نسبت خطر ژنوتیپی برای افراد هموزیگوت برای ژنوتیپ حساس در مقایسه با هموزیگوت کم خطر است.

ژاپن به گروه های مورد و شاهد می تواند منجر به تورم نتایج مثبت کاذب شود، در صورتی که اندازه نمونه ها بزرگ باشد. بنابراین، برای روشن کردن علل ADR که در بین ژاپنی ها دیده می شود، یک پایگاه داده کنترل DNA از جمعیت ژاپنی به سرعت مورد نیاز است. از آنجا که ساخت چنین پایگاه داده ای به مسئله مشترکی که شرکت های دارویی در ژاپن با آن روبرو هستند، گروهی از شرکت های دارویی ژاپن کنسرسیون علوم داده PGx ژاپن (JPDS) را ایجاد کرده اند. JPDS در تاریخ ۲۰ فوریه ۲۰۰۹ با شش شرکت دارویی پیشرو در ژاپن تاسیس شد. شرکت های سازنده منشور به طور مشترک برای ایجاد یک پایگاه داده کنترل ژاپنی برای شناسایی خطرات SAE های مرتبط با دارو و بهبود اثربخشی داروها از طریق روش PGx همکاری کرده اند. در مرحله اول، ۱۰۰۰ نمونه کنترل با آرایه Illumina IMbead ژنوتایپینگ شده اند. برای تأیید فرضیه و سودمندی کنترل اپیدمیولوژیک، ۱۱۹ مورد سندرم Sevens-Johnson (SJS) یا نکرولیز اپیدرم سمی (TEN)، جمع آوری شده توسط NIHS (انستیتوی ملی علوم بهداشتی) بر اساس گزارش های خود به خود از

۲- معرفی فعالیت JPDS در ژاپن: برای حل این مسئله، یک سازمان غیرانتفاعی، کنسرسیون بین المللی رویدادهای جانبی (iSAEC) در سال ۲۰۰۷ تاسیس شد که متشکل از شرکت های دارویی پیشرو، Wellcome Trust و موسسات دانشگاهی با ورودی علمی و استراتژیک از FDA و سایر نهادهای نظارتی بین المللی است. ماموریت iSAEC شناسایی انواع DNA مفید در پیش بینی خطر وقوع عوارض جانبی جدی مربوط به دارو (SAE) از طریق همکاری بین المللی است. با این حال، هیچ مشارکت ژاپنی وجود نداشت زیرا شرکت های دارویی داخلی در ژاپن به تازگی شروع به جمع آوری نمونه های DNA در طی آزمایشات بالینی کرده اند. علاوه بر این، یک ملاحظه مهم دیگر این است که اکثریت قریب به اتفاق GWAS و سایر مطالعات ژنتیکی فقط به جمعیت نژادهای اروپایی محدود شده است، در حالی که تنوع ژنتیکی در جمعیت های اخیر آفریقایی بیشتر است و مطالعات انجام شده در غیر اروپایی ها ورته های جدید جذاب را ایجاد کرده است. مطالعات شبیه سازی اخیراً نشان داده است که گنجاندن نسبت های مختلف افراد از مناطق مختلف



شکل ۳. نتایج ارتباط ژنوم برای همه SNP ها (n = ۸۶۳۱۳۷) موجود در آنالیز نتیجه تجزیه و تحلیل ۱۱۹ مورد SJS با ۹۹۱ کنترل جمعیت ژاپنی.

پوشش می‌دهند به زودی به واقعیت تبدیل می‌شوند و هزینه تعیین توالی ژنوم به سرعت در حال کاهش است، شرکت‌ها اکنون چنین خدماتی را با هزینه‌ای معادل چند هزار دلار آمریکا ارائه می‌دهند. مقدار داده‌های تولید شده در رویه تعیین توالی کل ژنوم بسیار زیاد است، اما به طور کلی، هنوز هم فقط اطلاعات ژنتیکی به طور خاص مربوط به درمان دارویی مرتبط هستند و توسط کمیته‌های اخلاقی در ژاپن تأیید می‌شوند.

توسعه PGx و فناوری‌های مرتبط با آن برای شخصی سازی داروها با چنان سرعتی پیش می‌رود که مسئله تأثیر این فناوری‌ها بر تجویز دارو نیست، بلکه باید تا چه میزان باشد. اگرچه این تحولات استفاده بهتری از منابع، چه توسط ارائه دهندگان مراقبت‌های بهداشتی و چه توسط شرکت‌های دارویی ایجاد خواهد کرد، اما این مهمترین تفاوت‌های ناشی از این پیشرفت‌ها در زندگی بیماران است. به طور کلی، ما می‌توانیم چشم به آینده مهیجی در این زمینه داشته باشیم.

منبع:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22214937/>

شرکت‌های دارویی ژاپن، با کیفیت مورد آنالیز قرار گرفت. داده‌های کنترل شده ۹۹۱ کنترل جمعیت یک مطالعه آزمایشی GWAS نشان داد که تعداد زیادی SNP در کروموزوم ۶ با SJS / TEN ارتباط دارد. بیشتر این SNP‌های قابل توجه در مناطق گسترده MHC واقع شده اند. این نتیجه سودمندی استفاده از کنترل جمعیت خاص نژاد را برای ADRها پیشنهاد می‌کند. در حال حاضر، ۲۰۰۰ نمونه شاهد جدید از بیش از ۱۰ منطقه مختلف ژاپن جمع آوری شده است. این‌ها با توزیع جمعیت ژاپن مطابقت دارند. برای تکمیل پایگاه داده کنترل جمعیت اپیدمیولوژیک ژاپنی، در حال حاضر ژنوتیپ با آرایه مهره Illumina 2.5 M و مناطق HLA تصفیه شده در حال انجام است.

نتیجه گیری

فعالیت‌های فعلی ارائه شده در اینجا نشان دهنده توانایی PGC در تأثیرگذاری در کشف و تولید داروهای جدید و استفاده از آنها است. روش‌های آنالیز ژنومی توسعه یافته و منتظر هستند تا به طور کامل در توسعه دارو و عمل بالینی ادغام شوند. آرایه‌های SNP که ۵ میلیون SNP را

